HAL
open science

Contribution à la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés

Safa Azzouni

To cite this version:

Safa Azzouni. Contribution à la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés. Catalyse. Université Paris-Saclay; Université de Tunis El Manar, 2020. Français. NNT : 2020UPASF039 . tel-03219284

HAL Id: tel-03219284

https://theses.hal.science/tel-03219284

Submitted on 6 May 2021

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.

Contribution à la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés

Contribution to the synthesis of new phosphorus heterocycles

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay et l'université Tunis El Manar

École doctorale n° 571, Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : **Chimie**
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, CNRS, Institut Lavoisier de Versailles, 78000, Versailles, France.
Référent : l'Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Tunis, le 18 décembre 2020, par

Safa AZZOUNI

Composition du Jury

Rafaa BESBES Professeur, Université de Tunis El Manar	Président
Sabine BERTEINA-RABOIN Professeur, Université d'Orléans	Rapporteur et examinatrice
Ali SAMARAT Professeur, Université de Carthage	Rapporteur et examinateur
Richard GIL Professeur, Université Paris-Saclay	Examinateur

Direction de la thèse

Mohamed Lotfi EFRIT Professeur, Université de Tunis El Manar	Directeur de thèse
Damien PRIM Professeur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Co-Directeur de thèse

Thèse de doctorat

NNT : 2020UPASF039

Je dédie cette thèse à mes chers parents

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 effectuée en partie à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines.

Tout d'abord, j'aimerais tout particulièrement remercier mes deux directeurs de thèse, M. Mohamed Lotfi EFRIT, Professeur à la Faculté des Sciences de Tunis et M. Damien PRIM, Professeur à l'Institut Lavoisier de Versailles. J'ai vraiment eu de la chance de travailler avec eux et de les côtoyer de près au cours de ces années de recherche. Je tiens à les remercier également pour leur disponibilité, pour la confiance qu'ils m'ont accordée pour accomplir ce travail et pour m'avoir appris à être plus autonome tout au long de mes travaux de recherche. J'espère du fond du cœur que j'ai été à la hauteur de cette confiance et que je le serais toujours.

Je remercie également M. Rafaa BESBES, Professeur à la Faculté des Sciences de Tunis pour avoir consacré un peu de son temps à lire cette thèse et accepté de présider le jury.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mme Sabine BERTEINA-RABOIN, Professeur à l'Université d'Orléans et à M. Ali SAMARAT, Professeur à l'université de Carthage pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse en qualité de rapporteurs.

Toute ma gratitude s'adresse également à M. Richard GIL, Professeur à l'université Paris-Saclay, d'abord pour avoir fait partie du comité de suivi annuel de ma thèse à Versailles, ensuite d'avoir accepté d'examiner mon travail de thèse.

Je ne saurais oublier de remercier la douce Dr Anne GAUCHER, pour son amabilité, sa gentillesse, ses judicieux conseils et l'aide sans réserve qu'elle m'a prodiguée durant mes années de recherche et au cours de la rédaction de cette thèse.

Je remercie de même Pr Xavier MOREAU, pour sa bonne humeur et son aide pour la paperasse administrative.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du laboratoire SOHES : M. Hédi MRABET, M. Azaiez BEN AKACHA, M. Rafik GATRI, M. Mohamed BOUKRAA, Mme Nourchaine JELAIEL et Mme Aicha ARFAOUI pour leur soutien.

Mes vifs remerciements vont particulièrement à Abderrahmen ABDELLI pour m'avoir initiée à la recherche et appris les rudiments de base lors de mes premières manipulations.

Un grand merci à Flavien pour sa formation en RMN et pour avoir passé mes échantillons et identifié quelques structures. Je remercie aussi Aurélie 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, pour leur disponibilité.

Je souhaite également remercier tous les camarades de laboratoire et de bureau, titulaires et non-titulaires, je commence par l'ILV : Benjamin (merci de me laisser piquer les produits de ton labo), Romain (merci de m'avoir préparé un bon calcul théorique), Anne-Sophie, Armando, David, Fernanda, Vanessa, Florent et aussi je remercie toute l'équipe du Fluor. Dans le laboratoire SOHES, Sarra, Dalel, Kaouther, Wafa, Dorra et bien sûr je n'oublie pas mes meilleurs collègues Momtez et Sondos.

Je voudrais remercier mes chers amis Linda, Fatma et Ali pour m'avoir intégré au début de ma thèse, pour leur aide et ainsi que pour les merveilleux moments partagés ensemble c'est super d'avoir des amis comme vous.

Mes remerciements vont spécialement à ma famille et à ma belle-famille qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final. Un grand merci à Issam et à Hela pour leurs accueils réguliers dans leur maison ; en m'offrant tout deux leur hospitalité chaleureuse, ils m'ont permis d'effectuer mes recherches dans les meilleures conditions possibles.

Je remercie enfin mon mari qui a été à mes côtés pendant ma dernière année de thèse et qui m'a toujours encouragé.

Table des matières

Abréviations et acronymes 7
INTRODUCTION GENERALE 10
Chapitre I : Synthèse de 5-Alcényl-1,2,4-Triazoles 12
INTRODUCTION 13
A- Synthèse des substrats de bases et des réactifs 14
I. Substrats de bases : Imidates simples et fonctionnalisées 14
I.1. Imidates simples 14
I.2- Imidates fonctionnalisés : Les N-acryloylimidates 17
II. Synthèse des réactifs : dérivés d'hydrazine 21
II.1. Diéthyl phosphorohydrazidate 21
II.2. La 2-Cyanoéthylhydrazine 22
II.3. Phénylthiosemicarbazide 22
B. Synthèses de 1,2,4-triazoles 23
I. Propriétés biologiques 23
I.1- Activités antibactériennes 24
I.2- Activités antifongiques 24
I.3- Activités anticancéreuses et anti-tumorales 25
I.4- Activités anti-inflammatoires 26
I.5- Activités anti-convulsivantes 26
I.6- Activités antivirales 26
I.7- Activités antioxydantes 27
II. Principales méthodes d'accès au noyau triazolique 27
II.1. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction d'hydrazide et de la guanidine 29
II.2. Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des N-aminoamidines 30
II.3. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir du formamide et d'hydrazines 30
II.4. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'hydrazines et de diacylamines 31
II.5. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'amidines et de chlorhydrate d'imidates 31
II.6. Synthèse de 1,2,4-triazoles par hétérocyclisation oxydative 32
II.7. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir de 2-aminopyridines ou d'amidines 32
III. Travaux personnels 33
III.1. 5-Alcényl-1,2,4-triazoles 35
III.2. N-méthyl-5-vinyl-1,2,4-triazoles 39

III.3. Synthèse des β-cyanoéthyl-1,2,4-triazoles et β- hydroxyéthyl-1,2,4-triazoles 40
III.4. Synthèse des 5-vinyl-N1-phosphonotriazoles 44
III.5. Synthèse de 5-vinyl-1,2,4-triazoles N1-carbothioamide 45
CONCLUSION 46
Experimental section 47
Chapitre II : Réactivité des 5-vinyl-1,2,4-triazoles 59
INTRODUCTION 60
A. Rappel bibliographique 61
I. Synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués 61
II. Création de la liaison carbone-carbone 64
III. La formation d'une liaison N-C_{Ar} 68
B. Travaux personnels 71
I. Couplage de Heck : C-arylation 72
II. N-arylation de 1,2,4-triazoles 82
III. C et N-arylation 85
CONCLUSION 87
Experimental section 89
Chapitre III : Synthèse de O,P-hétérocycles 103
INTRODUCTION 104
I. Application et propriétés biologiques des O,P-hétérocycliques 105
II. Méthodologie de synthèse des O,P-hétérocycles 106
II.1. Synthèse de différentes classes de O-P-hétérocycles 108
II.1.a. Synthèse des O-P-hétérocycles à 5 chainons 109
II.1.b. Synthèse des O,P-hétérocycles à 6 chainons 112
II.1.c. Synthèse des O-P-hétérocycles à 7 chainons 115
II.1.d. Synthèse des O-P-hétérocycles à 8 chainons 116
III. C-H activation 117
III.1. *Ortho*-amination d'aryl phosphines oxydes 118
III.2. *Ortho*-acylation d'arylphosphinates 119
IV. Travaux personnels 119
IV.1. Synthèse d'acides monoarylphosphiniques 120
IV.2. Synthèse d'acides diaryl phosphiniques 123
IV.2.a. Synthèse d'acides diaryl phosphiniques symétriques 123
IV.2.b. Synthèse d'acides diaryl phosphiniques dissymétriques 124
IV.3. Esterification d'acide phosphinique 126
IV.4. Synthèse de diarylphosphonates 128
IV.5. C-H arylation d'acide diphénylphosphinique 131

IV.6. Cyclisation intramoléculaire des phosphinates 134
IV.6.1. Cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée des phosphinates 134
IV.6.2. Cyclisation intramoléculaire à partir de l'acide phénylphosphinique.....136
IV.7. Analyse structurale des composés 228, 238, 244, 247 et 249 et comparaison des données expérimentales et théoriques. 138
CONCLUSION 146
Experimental section 147
CONCLUSION GENERALE.....161

Abréviations et acronymes

Unités

°C :	degré Celsius
cm :	centimètre
Equiv :	équivalent
g/mg :	gramme/ milligramme
h/min :	heure/minute
Hz/MHz :	hertz /mégahertz
mL :	millilitre
mol/mmol :	mole/millimole
M :	molaire
ppm :	partie par million
W :	Watt

Autres :

ACN :	acetonitrile
AcOH :	acide acétique
Ar :	aromatique
Acac :	acétylacétone
$AgNTf_2$:	Silver bis (trifluoromethanesulfonyl)amide
AgTFA :	Silver trifluoroacetate
Atm :	atmosphere
Bu :	butyle
BOC :	*ter*-butoxycarbonyle
CCM :	chromatographie sur couche mince
CuI :	iodure de cuivre

Cat : catalyseur

$CHCl_3$: choloroforme

Coll : collaborateurs

CM : Cross methathesis

Calcd : calculated

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

Dippe : 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane

DCB : dichlorobenzene

DMA : *N*,*N*-Dimethylacetamide

DMEDA : *N*,*N*-Dimethylethylenediamine

dtbpy : 4,4′-Di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl

DMSO: diméthylsulfoxide

DMF: *N*,*N*-diméthylformamide

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DME : dimethoxyethane

DIPEA : diisopropylethylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DCC : dicyclocarbodiimide

dba : dibenzylidèneacétone

dppf : (diphénylphosphino)ferrocène

Et_3N : triéthylamine

EtOH : Ethanol

EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

EWG : electron withdrawing group

HATU : 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HRMS: spectrométrie de masse à haute résolution

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HoBt : Hydroxybenzotriazole

i-Pr : isopropyle

i-PrOH : isopropanol

J : constante de couplage

L : ligand

NHC : N-hétérocyclique carbène

NOESY : nuclear Overhauser effect spectroscopy

NaN_3 : azoture de sodium

NMP : N-Méthyl-2-pyrrolidone

NBS : N-Bromosuccinimide

PCy_3 : tricyclohexylphosphine

PEG : polyéthylène glycol

Pd@PANI : Palladium nanoparticles on polyaniline

PivOH : pivalic acid

Ph : phényle

Phen : phenantroline

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2

TBAI : tetra-n-butylammonium iodide

t-Bu: *tert*-butyle

THF : tétrahydrofurane

TEA : triéthylamine

TFA: acide trifluoroacétique

t.a : température ambiante

TLC : Thin Layer Chromatography

TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine

Δ : chauffage

µW : microwave

INTRODUCTION GENERALE

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'études à travers le monde. De très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder à des hétérocycles simples et condensés comportant au moins un atome d'azote.

Il en est de même pour les composés phosphorés. La construction d'hétérocycles phosphorés demeure un sujet d'intérêt pour la communauté scientifique due en partie à la diversité des propriétés de ces hétérocycles mais également au défi synthétique que représente leur préparation.

L'introduction d'atomes de phosphore dans des hétérocycles azotés permettra sans aucun doute d'exalter leurs propriétés biologiques. C'est ainsi qu'au cours de ce travail de thèse, nous avons essayé de combiner deux chimies diamétralement opposées en mettant à profit notre large expérience dans ces deux thèmes de recherches.

Dans le premier chapitre, nous avons montré les différentes méthodes de synthèse des réactifs et des substrats qui ont constitué les synthons de base de ce travail. Il s'agit des hydrazines fonctionnalisées et des imidates N-acryloylés. L'action de quelques dérivés d'hydrazines sur ces derniers nous a permis d'accéder à de nouvelles familles de 1,2,4-triazoles simples et fonctionnalisés portant un groupe vinyle en position C5, offrant ainsi un intérêt certain pour de nouvelles investigations en synthèse hétérocyclique.

Dans le deuxième chapitre, après un bref rappel des principales méthodes de synthèse de 1,2,4-triazoles-1,3,5-trisubstitués d'une part, et de formation des liaisons C-C et N-C par couplage organométallique d'autre part, nous présentons les stratégies mises au point dans ce mémoire pour accéder à toute une panoplie de nouveaux triazoles obtenus à partir des 5-vinyl-1,2,4-triazoles par couplages pallado ou cupro-catalysés.

En raison du regain d'intérêt des chimistes pour les hétérocycles phosphorés, notamment en science des matériaux, nous avons concentré nos travaux de recherche dans le troisième chapitre à la synthèse d'hétérocycles incorporant dans leur structure un atome de phosphore.

Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés en exploitant deux sites réactionnels sur l'atome de phosphore d'un acide phosphinique.

Dans la première partie, nous nous intéressons d'abord à la synthèse d'une nouvelle famille de phosphinates symétriques et dissymétriques. Ceux-ci constitueront les édifices moléculaires à partir desquelles les hétérocycles phosphoazotés ciblés seront élaborés.

La seconde partie de ce troisième chapitre est dédiée à la synthèse de O,P-hétérocycles à cinq, six, sept et huit chaînons à travers une méthode de synthèse inédite, simple et efficace.

Chapitre I : Synthèse de 5-Alcényl-1,2,4-Triazoles

INTRODUCTION

Les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que la discrétine et la govanine, alcaloïdes de type aporphine[1] anti-malariques et les isoflavones à activité anticancéreuse[2]**.** L'industrie chimique utilise également, de façon intensive, la chimie hétérocyclique. En effet, des hétérocycles synthétiques sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, pesticides[3] ou colorants[4]. La chimie des médicaments représente une très large part des hétérocycles de synthèse tant au niveau de l'imagerie médicale[5], qu'au niveau pharmacologique[6].

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'études dans notre laboratoire. De nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder à des hétérocycliques simples et condensés.

Le présent travail, ayant pour objectif principal la mise au point de nouvelles stratégies d'accès à des nouveaux hétérocycles, s'intéresse à la synthèse de 1,2,4-triazoles fonctionnalisés, en vue de les exploiter ultérieurement (Schéma I.1).

Dans ce contexte, nous avons imaginé une suite réactionnelle permettant d'exploiter la réactivité de certains imidates. Nous nous proposons dans ce qui suit de présenter les différentes méthodes pour l'accès aux imidates fonctionnalisés qui constitueront les substrats de bases de cette partie du travail.

Schéma I. 1. Schéma rétrosynthétique des 5-alcényl-1,2,4-triazoles

[1] *Phytochemistry*, **2007**, 68, 1813-1818
[2] Enz, J. Inhib. *Med. Chem.*, **2010**, 25, 228-233
[3] Fournier, J. *Actualité Chimique* **2006**, 298, 43.
[4] (a) Cao, H.; Chang, V.; Hernandez, R.; Heagy, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4929 ; (b) Mustafa, A.; Hishmat, O. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**,*79*, 2225.
[5] Meunier, J.-P.; Schorsch, G.; Zimmermann, R. *Actualité Chimique* **2003**, *11*, 49.
[6] (a) Kummar, S. ; Kinders, R. ; Rubinstein, L. ; Parchment, R. E. ; Murgo, A. J. ; Collins, J. ; Pickeral, O. ; Low, J. ; Steinberg, S. M. ; Gutierrez, M. ; Yang, S. ; Helman, L. ; Wiltrout, R. ; Tomaszewski, J. E. ; Doroshow, J. H. *Nature* **2007**, *7*, 131 ; (b) McDevitt, C. A. ; Callaghan, R. *Pharm. Thera.* **2007**, *113*, 429 ; (c) Leroux, V. ; Gresh, N. ; Liu W.-Q. ; Garbay, C. ; Maigret, B. *J. Mol. Struc. Theochem* **2007**, *806*, 51

A- Synthèse des substrats de bases et des réactifs

I. Substrats de bases : Imidates simples et fonctionnalisées

I.1. Imidates simples

I.1.a. Travaux antérieurs

La synthèse des imidates a été bien décrite dans la littérature et a constamment connu une évolution ou une amélioration au cours du temps[7].

Nous citons ci-après, les grandes étapes des synthèses réalisées par ordre chronologique de parution.

L'une des premières synthèses d'imidates est celle de Pinner. Elle consiste à condenser un nitrile et un alcool dans des conditions anhydres, en présence de chlorure d'hydrogène ou de bromure d'hydrogène.

Antérieurement, une référence dans la littérature cite bien la préparation d'un imidate simple dans le travail de Beckurts et Otto[8] mais la première étude la plus exhaustive revient à Pinner[9]. Cette méthode de synthèse est réalisée en milieu acide. Le produit de la réaction étant un chlorohydrate d'imidate, une hydrolyse basique est indispensable pour isoler l'imidate **4** cible[10].

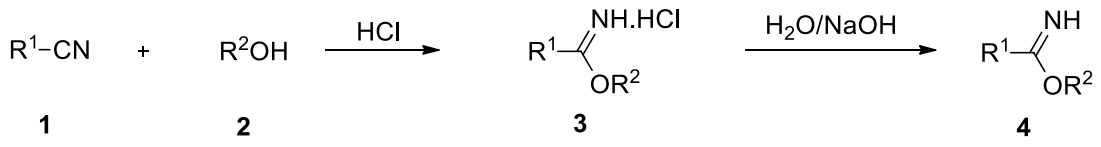


Schéma I.2 : Synthèse d'imidates 4 en milieu acide

Une deuxième variante a été mise au point par Nef et coll.[11]. La même réaction est dans ce cas catalysée par une base. C'est un procédé utilisable pour une grande variété de substrats aliphatiques, notamment ceux qui sont substitués par des groupes électroattracteurs.

---

[7] Thakur, R. ; Jaiswalb, Y. ; Kumar, *A. Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 9829.
[8] Beckurtsh.; Otto, R. *Ber*. **1876**, *9*, 1590.
[9] Pinner.; *Die Imidoather und ihre Derivate. Oppenheim Berlin*, **1892**.
[10] Noè, A.P.; Selva, M. *Green Chemistry*, **2013**.
[11] Nef, J.U.; *Ann.*, ,**1895,** 265-287**.**

Cette réaction a aussi été utilisée pour la préparation des sels d'amidines[12,13], dérivés des imidates simples.

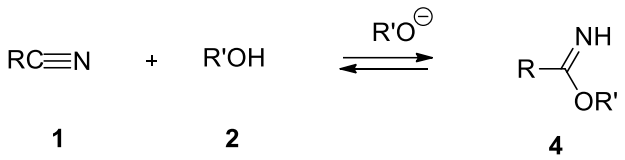


Schéma I.3 : Synthèse d'imidates en milieu basique

Ces procédés, comme beaucoup d'autres, similaires, ont longtemps été appliqués avec succès pour accéder à une large variété d'imidates simples. Cependant, une réaction multi-composants vient d'être décrite par Yadav[14] en 2005. Cette dernière est basée sur la réaction d'un chlorure d'acétyle avec un nitrile dans un milieu alcoolique.

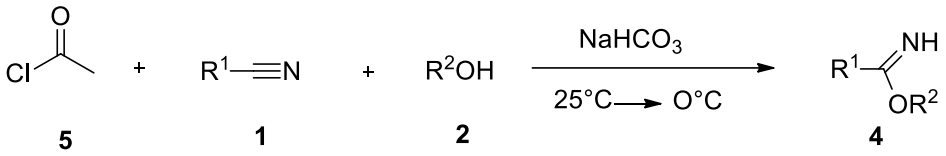


Schéma I.4 : Synthèse d'imidates avec le chlorure d'acétyle

L'un des inconvénients majeurs de cette réaction, est que cette méthode utilise de larges excès de chlorure d'acétyle et d'alcool par rapport au dérivé nitrile, dans les proportions respectives de 18/1/12, ce qui constitue un handicap de taille pour cette procédure.

En 2015, une autre voie de synthèse d'imidates a été décrite par Jorge et Juventino [15].
Celle-ci fait intervenir l'addition de méthanol sur des carbonitriles *N*-hétérocycliques. Elle est réalisée en milieu alcoolique en premier lieu avec la 4 -cyanopyridine comme substrat modèle, en utilisant 0,5% en mole de précatalyseur $[(dippe)Ni(\mu\text{-}H)]_2$ (dippe=1,2bis(diisopropyl-phosphino)ethane). Les rendements varient de 87 à 89 %.

[12] Whitehouse, A.B.; Pautler, B.G.; *J. Chem.*, **1959,** *24*, 210.
[13] Heme, B. *C. Am. Chem . J.*, **1896,** *18*, 723.
[14] Yadav, V.K. ; Babu, K.G. *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 452-456
[15] Garduño, J.A.; Garcıá, J.J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3470−3477

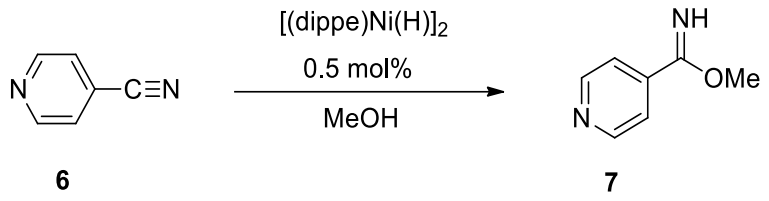


Schéma I.5 : Synthèse d'imidate simple par voie catalytique

I.1.b. Travaux personnels

Le traitement d'un mélange équimolaire d'aryl ou d'alkyl nitriles et de méthanol absolu avec une quantité calculée d'acide chlorhydrique gazeux sec conduit aux chlorhydrates d'imidates correspondants[16]. Soumis à l'action d'une solution de soude à 10 %, ceux-ci libèrent l'imidate simple **4**$^{a-g}$. La première étape est exothermique et doit être conduite dans un bain de glace.

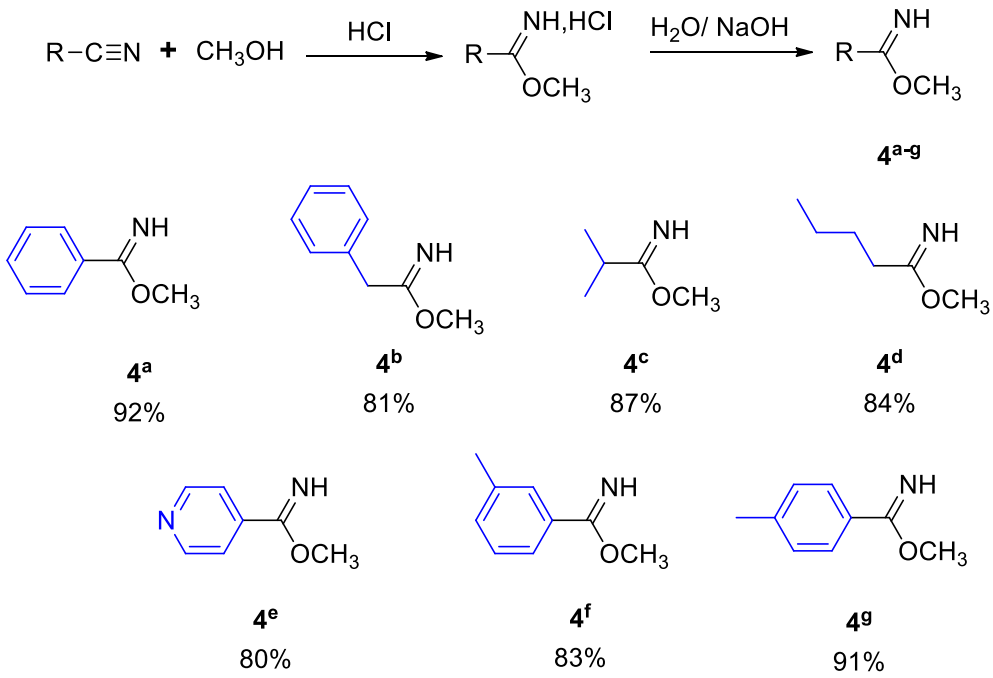


Schéma I.6 : Voie de synthèse des imidates 4

De même, l'hydrolyse du chlorhydrate d'imidate est aussi effectuée à 0°C, et ceci pour éviter la formation de l'amide correspondant.

[16] Merchant, J.R.; Choughuley, A.S.U. *Chem.Ber.* **1962**, *95*, 1792

I.2- Imidates fonctionnalisés : Les N-acryloylimidates

I.2.a. Travaux antérieurs

Depuis sa création en 1967, notre laboratoire s'est spécialisé dans la synthèse et l'étude de la réactivité des imidates[17,18]. C'est ainsi que de nombreux travaux sur ce sujet ont vu le jour. Le schéma I.7 suivant représente la grande majorité d'imidates N-substitués synthétisés.

---

[17] (a) Baccar, B.; Barrans, J. *C.R.Acad.Sc.Paris*, **1964**, *259*,1340, (b) Efrit, M.L.; Zarguil, A.; Baccar, B. *J.S.Tunisie*, **1993**, *6*,361, (c) Zarguil, A. ; Boukhris, S.; El Efrit, M. L. ; Souizi, A.; Essassi, E. M. *Tet Lett*, **2008**,*49*, 5883, (d) Dridi, K. ; Efrit, M.L.; Baccar, B. ; Zantour, H. *Synth.Comm*, **1998**, *28(1)*, 167, (e) Dridi, K. ;Efrit, M.L ; Zantour, H. *Phosphorus,Sulfur and Silicon*, **1998**, (f) Efrit, M.L.; Baccar, B.; Zantour, H. *J.S.Tunisie*, **1998**, 4,189, (g) Dridi, K. ; Efrit, M.L.; Zantour, H. *J.S.Tunisie*, **1999**, *4*, 387, (h) Boukraa, M.; Efrit, M.L.; Zantour, H. *Phosphorus,Sulfur and Silicon*, **1999**.(g) Charbonnel, Y.; Barrans, J.; Burgada, R. *Bul.Soc.Chim.Fr*.,**1970**,1363

[18] (a) Bader, A.J. *J.Chem.Soc*.,**1943**,101.(b) Stieglitz, J. *J. Am. Chem*.,**1930**,*30*, 29. (c) Wheeler, H.L.; Walden, P.T. *J.Am.Chem*.,**1897**,*19*,136. (d) Betkouski, M.L.; Lwowski, W. *J.Chem.Soc.Comm*.,**1973** ,932.

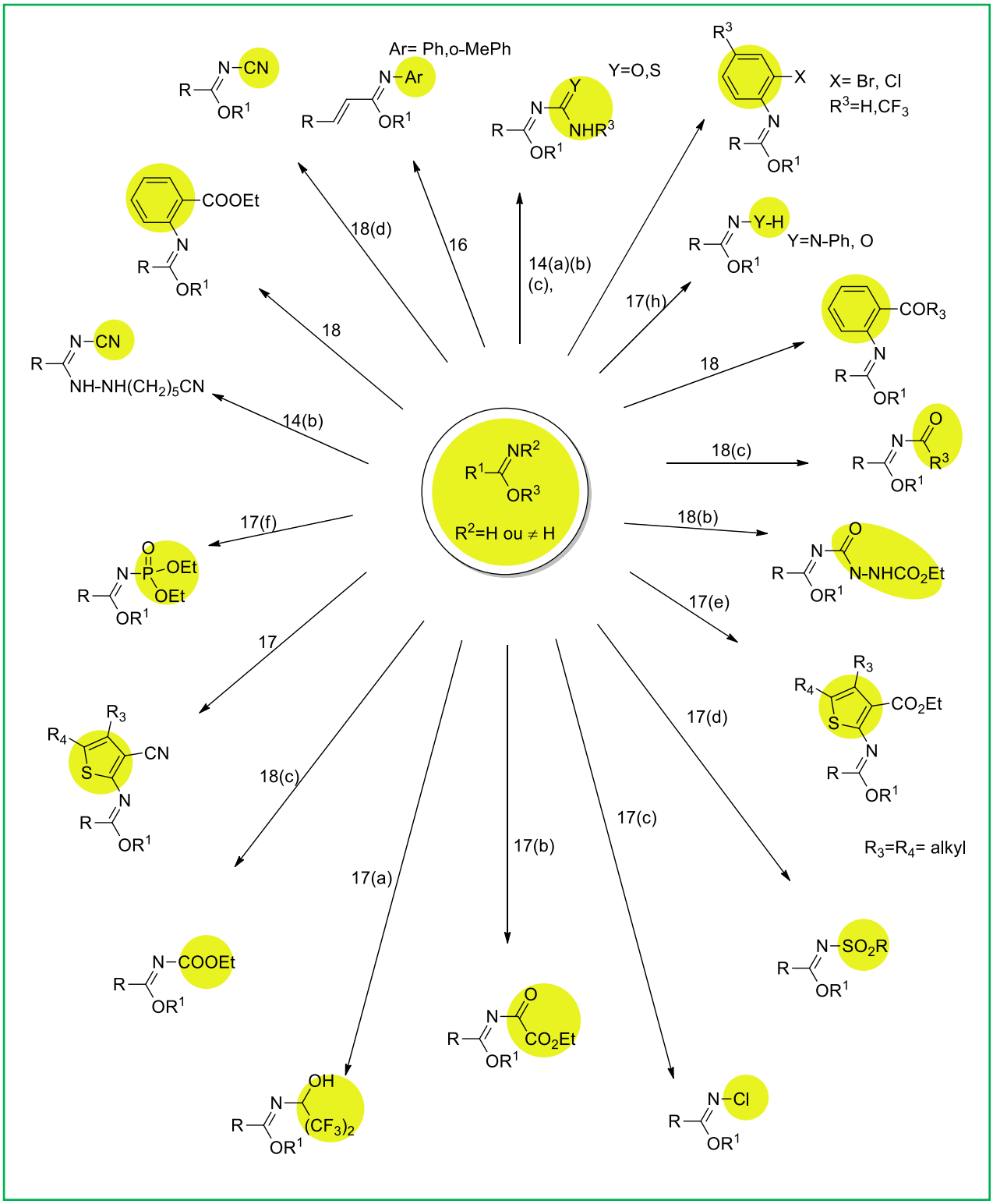


Schéma I.7. Différentes synthèses d'imidates fonctionnalisés réalisées dans notre laboratoire

I.2.b. Travaux personnels : N-acryloylimidates

Les imidates simples portent un proton très acide facilement substituable par de nombreuses fonctions organiques.

Pour accéder aux N-acryloyl imidates **9**, nous avons fait réagir les imidates simples avec des chlorures d'acryloyles **8**. La réaction nécessite un solvant éthéré parfaitement anhydre et une base telle que la pyridine. Elle est réalisée à 0°C car la réaction est exothermique d'une part, et le chlorure d'acryloyle très instable et fumigène, d'autre part (Schéma I.10).

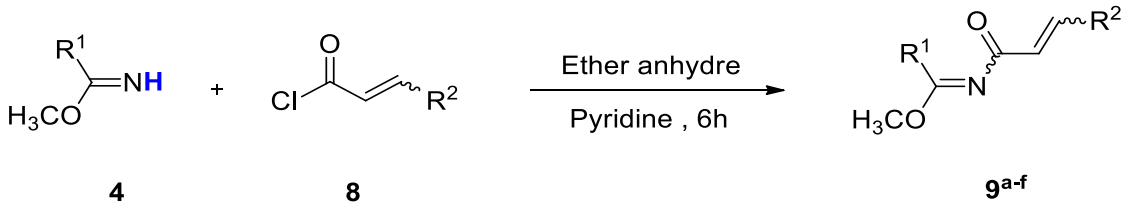


Schéma I.8 : Synthèse des N-acryloyl imidates 9

Dans la figure suivante nous avons consigné les différents produits ainsi synthétisés et leurs rendements.

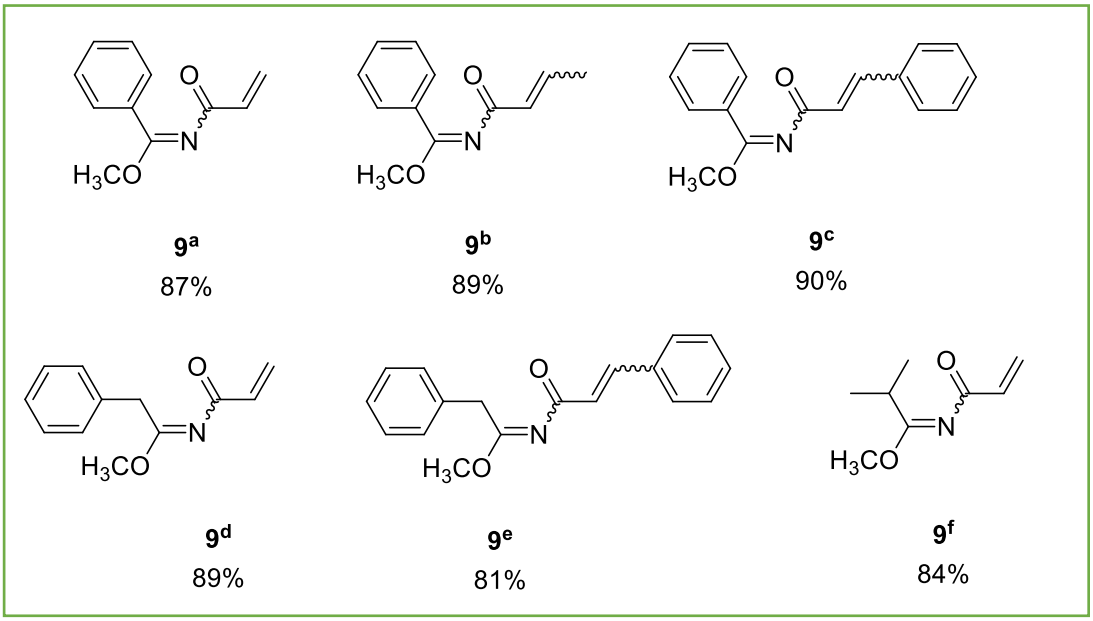
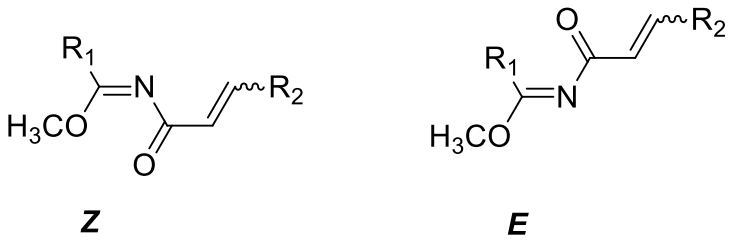


Figure I.1.

Les N-acryloylimidates **9**$^{a\text{-}f}$ peuvent se présenter sous les deux configurations *Z* et *E* suivantes.



La stéréochimie des acryloylimidates a été étudiée par RMN 2D sur le composé modèle **9**^{f}. Le spectre NOESY représenté à la figure 1, montre sans ambiguïté un effet nOe observé sur le spectre NOESY (Figure I.2).

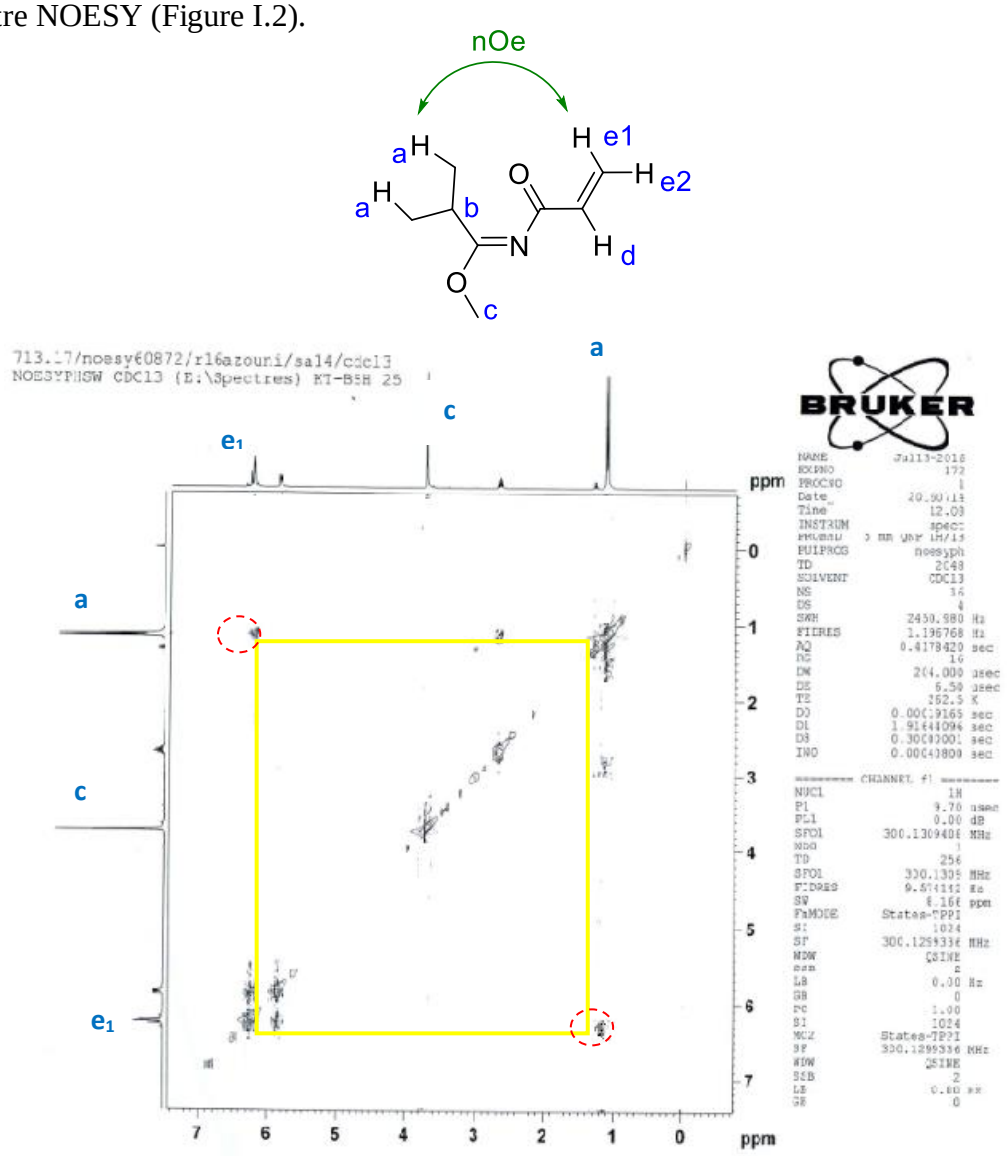


Figure I.2 : Spectre *NOESY* du composé 9^{f} **(300MHz, $CDCl_3$)**

En effet, ce spectre permet de détecter :

- la présence de deux fortes tâches de corrélation entre les protons H_a et H_{e1} ce qui confirme bien l'arrangement spatial *Cis* entre ces deux protons.

- l'absence de corrélation entre les protons H_c et H_{e1}.

Ces deux observations nous permettent de confirmer la configuration géométrique ***Trans (Anti)*** du composé **9**.

II. Synthèse des réactifs : dérivés d'hydrazine

Notre premier objectif est la préparation d'une série de dérivés d'hydrazines fonctionnalisées dans le but de les opposer aux imidates N-acylés **9**.
Dans ce contexte, cette partie décrit la synthèse des hydrazines phosphorylée et 2-éthylcyanée et du phénylthiosemicarbazide. L'hydrazine hydrate, l'hydrazine 2-hydroxyéthyle et la phénylhydrazine sont commercialisées.

II.1. Diéthyl phosphorohydrazidate

Pour accéder au phosphorohydrazidate, nous avons fait appel à une méthode décrite dans la littérature[19]. Celle-ci permet l'obtention de ce dérivé d'hydrazine par condensation du dialkyl phosphite sur l'hydrazine monohydrate dans le DCM en présence de carbonate de potassium et de chlorure de triéthylbenzylammonium comme catalyseur (Schéma.I.9).

Nous avons suivi le même protocole opératoire pour synthétiser le diéthyl phosphoro-hydrazidate **11**.

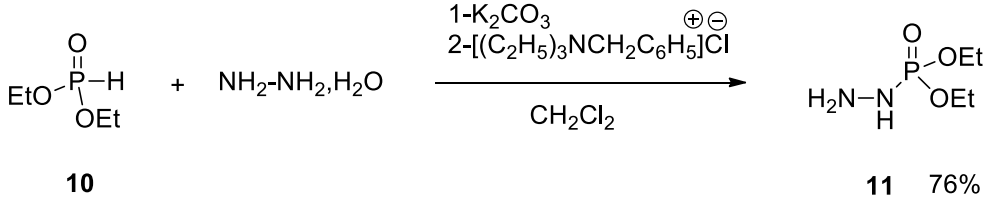


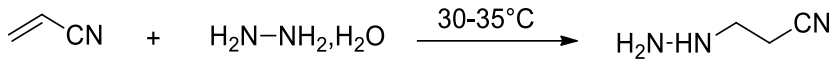
Schéma I.9 : Synthèse du phosphorohydrazidate 11

[19] Zwierzak, A.; Sulewska, A. *Communications*, December **1976**, 835.

II.2. La 2-Cyanoéthylhydrazine

Les nitriles aliphatiques saturés, jusqu'à C_{14}, sont des liquides d'odeur plutôt agréable. Ce sont des composés extrêmement réactifs et sont largement utilisés comme briques moléculaires en synthèse organique. Cette réactivité est encore accrue lorsqu'ils comportent une fonction telle que l'hydrazine. C'est ainsi que nous avons pensé à utiliser comme synthon de départ une hydrazine β-cyanée.

La β-cyano éthylhydrazine **13** est obtenue par addition-1,4 d'hydrazine hydrate sur l'acrylonitrile à 30-35°C selon le schéma réactionnel **I.10** ci-dessous. Pour obtenir l'hydrazine pure, il suffit d'éliminer l'eau par une simple distillation. Il est de même important de souligner qu'il ne faut pas dépasser les 35°C, sous peine d'amorcer une réaction de polymérisation de l'hydrazine **13**.

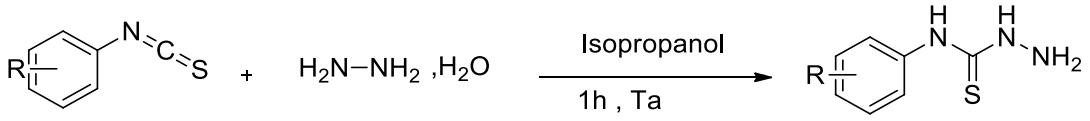


12 **13** 91%

Schéma I.10 : Synthèse de la 2-cyanoéthylhydrazine

II.3. Phénylthiosemicarbazide

Huang et coll. [20] ont synthétisé des dérivés de 4-phényl-3-thiosemicarbazide par réaction de condensation d'arylisothiocyanates et d'hydrazine hydratée dans l'isopropanol. La réaction se déroule à température ambiante, pendant 1 heure et donne un rendement de 70% à 97% (Schéma **I.11**).

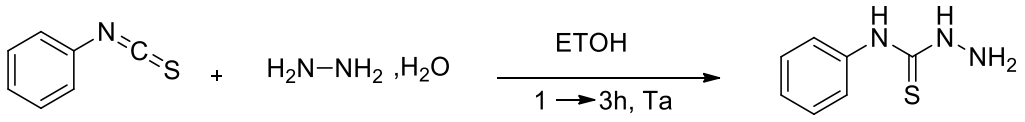


14 **15**

Schéma I.11

[20] Huang, H.; Chen, Q.; Ku, X.; Meng, L.; Lin, L.; Wang, X.; Zhu, C.; Wang, Y.; Chen, Z.; Li, M.; et al. J. *Med. Chem*. **2010**, 53, 3048–3064.

En se basant sur cette méthode, nous avons réalisé la synthèse du composé **17** en une seule étape. Le phénylisothiocyanate est mis au contact de l'hydrazine monohydrate, dans l'éthanol sous agitation magnétique à température ambiante. Le phénylthiosemicarbazide **17** est obtenu avec un rendement de 81%.



16 **17**

Schéma I.12 : Synthèse du 4-phényl-3-thiosemicarbazide 17

B. Synthèses de 1,2,4-triazoles

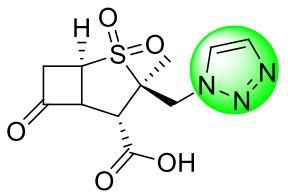
En raison de la richesse des hétérocycles à cinq chainons, en particulier les 1,2,4-triazoles, et la diversité de leurs applications dans le domaine biologique et médicinal comme antibactériens, antifongiques[21], antituberculeux[22], antioxydants[23], antitumoraux[24,25], analgésiques[26], anti-inflammatoires[27] et pesticides[28] , des études poussées ont été menées pour déterminer la fonction responsable de leur activité biologique. C'est ainsi que cette activité a été attribuée à la liaison azométhine (N=C).

I. Propriétés biologiques

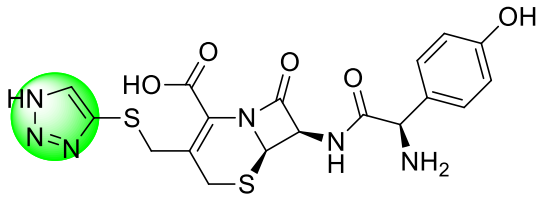
Parmi les structures les plus connues, on peut citer le tazobactam[29], inhibiteur de la β-lactamase, commercialisé en combinaison avec la pipéracilline, antibiotique à spectre large. Dans le domaine des antibiotiques, les triazoles ont aussi été utilisés pour améliorer les propriétés

[21] Sumangala V, Poojary B, Chidananda N, Arulmoli T, ShenoyS. Med Chem Res **2013**;22:2921-8
[22] Mohan Krishna K, Inturi B, Pujar GV, Purohit MN, Vijaykumar GS.Design, Eur J Med Chem **2014**;84:516-29.
[23] Aktas-Yokus O, Yuksek H, Gursoy-Kol O, Alpay-Karaoglu S.Med Chem Res**2015**;24(7):2813-24.
[24] Li X, Li X-Q, Liu H-M, Zhou X-Z, Shao Z-H. Org Med Chem Lett**2012**;2:1-5.
[25] Bekircan O, Kahveci B, Kucuk M. Turk J Chem **2006**;30:29.
[26] Vijesh AM, Isloor AM, Shetty P, Sundershan S, Fun HK. Eur J Med Chem**2013**;62:410-5.
[27] Hunashal RD, Ronad PM, Maddi VS, Satyanarayana D,Kamadod MA. Arab J Chem **2014;**7:1070-8.
[28] Wang, B.L.; Liu, X.H.; Zhang, X.L.; Zhang, J.F.; Song, H.B.; Li, Z.M. *ChemBioi Drug Design* **2011**;78:42-9.
[29] Bennett, I.; Broom, N.; Bruton, G.; Calvert, S.; Clarke, B.; Coleman, K.; Edmondson, R.; Edwards, P.; Jones, D.; Osborne, N. and Walker, . *J. Antibiotics* **1991**, 44, 331-337.

pharmacocinétiques de certains médicaments. Par exemple, la céfatrizine[30] dotée d'une bonne disponibilité orale a été obtenue en liant un triazole avec un motif céphalosporine.



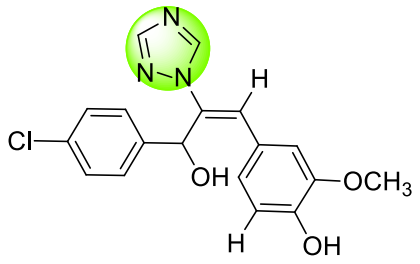
tazobactam



céfatrizine

I.1- Activités antibactériennes

La lutte contre les infections bactériennes a abouti au développement d'une grande variété d'antibiotiques. Après des années de recherches[31,32,33] , il a été démontré que les 1,2,4-triazoles ont des propriétés antibactériennes très importantes. Nous citons comme exemple, les travaux de Uchil et coll.[34] qui ont synthétisé le (+) α- (4-chlorophényl) -β- (phénylméthylène) -1H-1,2,4-triazole-1-éthanol substitué 18, utilisé comme agent bactériostatique.



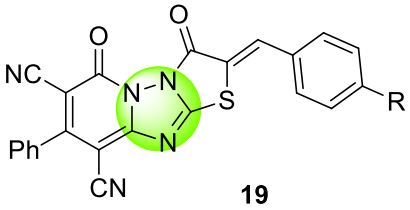
18

I.2- Activités antifongiques

D'autres dérivés triazoliques présente des propriétés antifongiques. Suresh et coll. [35] ont montré que le (Z) -2- (benzylidène 4-substitué) -7- isocyano-3,6- dioxo-8-phényl-3,6-dihydro-2H-

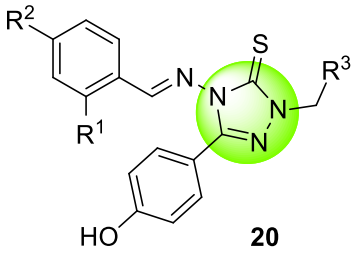
[30] Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, K.; Motokawa, M. and Nakano, M. *J. Antibiotics* **1993**, 46, 177-192.
[31] DVN. Rao, ARG. Prasad, YN. Spoorthy, DR. Rao, & LK. *Med. Sci.*, 9 (4), 293-300, **2014**.
[32] Singh, G. ; Sharma, P. ; Dadhwal, S. ; Garg, P. ; Sharma, S. ; Mahajan, N. ; Rawal, S. *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, 3 (2), 105- 118, **2011**
[33] El-Zemity, SR. ; El-Shazly, AM. ; Kadous, EA. *J. App. Sci. Res.*, 2 (12), 1314-1318, **2006**.
[34] Uchil, VR. ; Joshi, V. *Indian J. Chem.*, 41B, 631-634, **2002**.
[35] Suresh, M. ; Jonnalagadda, SB. ; Rao, CV. *Oriental J. Chem.*, **2011,** *27* (1), 127-133.

thiazolo- [3 ', 2': 2,3] [1,2,4] -triazolo [1,5-a] pyridine-9-carbonitrile **19** et ses dérivés présentent une bonne activité antifongique contre l'Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Penicillium marneffei et Trichophyton mentagrophytes.

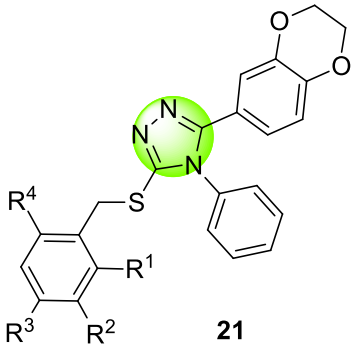


I.3- Activités anticancéreuses et anti-tumorales

De nouveaux dérivés de 1,2,4-triazoles ont été synthétisés en 2014 par K. Arul et coll.[36] et ont été évalués en tant qu'agents anticancéreux. C'est le cas de la triazolthione **20**.



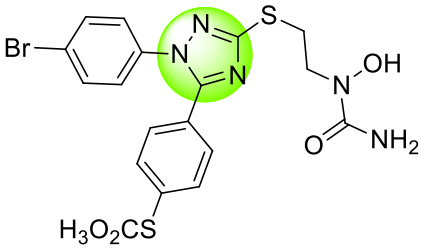
De même, Hou et coll.[37] ont synthétisé des dérivés de 1,2,4-triazoles substitués par un fragment 1,4-benzodioxane possédant une activité antitumorale comparable à celle de la méthionine et représentant une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'aminopeptidase de type II.



[36] Arul, K. ; Smith, AA. In-Silico Design, The Experiment, **2014,** 21 (1), 1439- 1452.
[37] Hou, YP. ; Sun, J. ; Pang, ZH. Lv, PC. ; Li, DD. ; Yan, L. ; Zhang, HJ. ; Zheng, EX. ; Zhao, J. ; Zhu, HL. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**,*19*, 5948-5954.

I.4- Activités anti-inflammatoires

Une série d'hybrides de diaryl-1,2,4-triazoles et de N-hydroxyurée **22** a été synthétisée et évaluée en tant que nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires. Ces composés ont également présenté une activité analgésique prometteuse dans la réponse aux contorsions induites par l'acide acétique, par Jiang et coll[38].

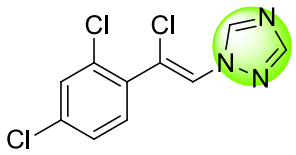


22

I.5- Activités anti-convulsivantes

Les anti-convulsivants sont des médicaments qui évitent ou diminuent la gravité et le taux de crises dans divers types d'épilepsie. Les différents types d'anti-convulsivants peuvent agir sur différents récepteurs dans le cerveau et ont différentes formes d'action[39].

Les dérivés de 1,2,4-triazoles tels que l'alprazoam sont considérés comme de bons anticonvulsivants. Wingrove et coll.[40] ont émis l'hypothèse que l'activité du loréclezole **23** (anti-épileptique de deuxième génération) dépend de l'interaction entre le groupe triazole et le groupe amide de l'asparagine (Asn-289), situé sur la sous-unité β2 du récepteur GABAA.

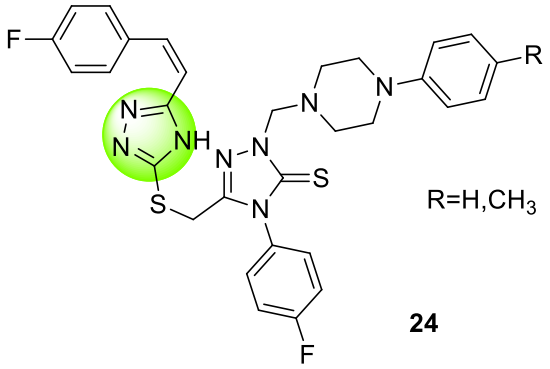


23

I.6- Activités antivirales

[38] Jiang, B. ; Huang, X. ; Yao, H. ; Jiang, J. ; Wu, X. ; Jiang, S. ; Wang, Q. ; Lu, T. ; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2014,** 12 (13), 2114-2127.
[39] Chornicle, E. Mulleners, W. *Cochrane Database Syst.* Rev., 3, CD003226, **2004**.
[40] Wingrove, PB. ; Wafford, KA. ; Bain, C. ; Whiting. PJ. *Proc. Nat. Sci*., USA, **1999**, 91, 4569-4573.

Les médicaments antiviraux agissent contre les infections virales des *adénovirus* et *rétrovirus*[41,42] et tout particulièrement pour le traitement de la grippe et des virus responsables des fièvres hémorragiques comme *l'Hantavirus et le virus Lassa*[43]. A. Abou-Zeid et coll.[44] ont utilisé des dérivés de 1,2,4-triazoles comme agents antiviraux. Le composé **24** en est un exemple.

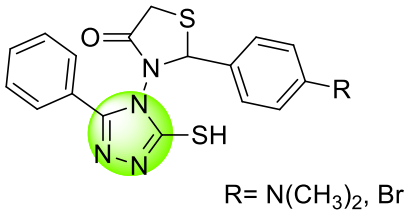


24

I.7- Activités antioxydantes

Les dommages causés aux cellules par les radicaux libres sont censés jouer un rôle essentiel dans le processus de vieillissement. Les antioxydants constituent les premières lignes de protection contre la pollution, la fumée de cigarette, les drogues, les maladies, le stress et même l'exercice physique qui peuvent augmenter l'exposition aux radicaux libres.

Au cours de deux études récentes, les équipes de A. Abdul Hameed[45] et de K. Sancak[46] ont synthétisé et évalué l'activité antioxydante de dérivés de triazoles polyfonctionnalisés. Certains de ces dérivés comme le composé **25** possèdent des propriétés antioxydantes puissantes.



25

II. Principales méthodes d'accès au noyau triazolique

---

[41] Witkowski, J.T.; Robins, R.K.; Khare, G.P.; Sidwell, R.W. *J.Med.Chem.*,**1973**,*16*,935.
[42] Gilbert, B.E.; Knight, V.; *Antimicrob. Agents Chemother*,**1986**,*30*,201.
[43] Gabrielsen, B.; Phelan, M.J.; Rosa, L.B.; See, C.; Huggins, J.W.; Kefauver, D.F.; *J.Med.Chem*,**1992**,*35*,3231
[44] El-Feky, SM. ; Abou-zeid, LA. ; Massoud, MA. ; Shokralla, SG. ; Eisa, HM. *Acta Pharma. Sci*., **2010,** *52*, 353-364,.
[45] Abdul Hameed, A. ; Hassan, F. *Int. J. App. Sci. Tech*., **2014,** 4 (2), 202-211.
[46] Sancak, K. ; Ünver, Y. ; Ünlüer, D. ; Düğdü, E. ; Kőr, G. ; Çelic, F. *Turk. J. Chem*., 36, **2012,** 457-466.

Le noyau triazolique possède une grande stabilité aromatique. Il est résistant aux hydrolyses acides et basiques, aux conditions réductrices et oxydantes et aux dégradations métaboliques. De plus, il peut participer activement à la formation de liaisons hydrogènes et à des interactions de type dipôle – dipôle et π-π[47].

Le noyau triazolique existe sous deux formes isomères : le 1,2,4-triazole et le 1,2,3-triazole[48,49].

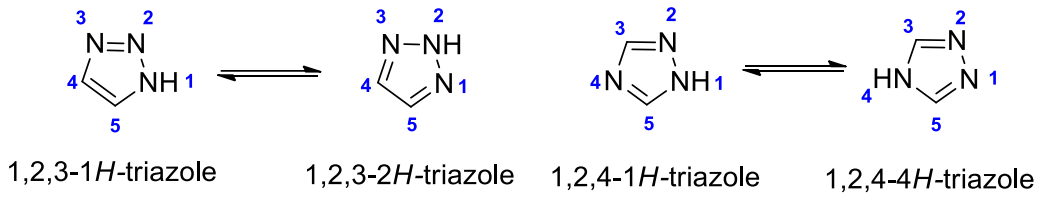


Figure I.3 : NH tautomérisation du 1,2,3-triazole et du 1,2,4-triazole

Les 1,2,4-triazoles peuvent être préparés selon plusieurs méthodes. Celles-ci peuvent être regroupées en quatre grandes classes. En effet, le cycle triazolique peut être construit selon les schémas généraux A, B, C et D représentés dans la Figure I.4.

[47] Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y.-C.; Silverman, S. M.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Elder, J. H. and Fokin, V. V. Angew. Chem. Int.*Ed*. **2006**, 45, 1435-1439

[48] Vereschagin, L. I. ; Pokatilov, F. A. ; Kizhnyaev, V. N. *Khim. Geterostsiki. Soedin*. **2008.** 44. 1, 3-15.

[49] Yu. A. Rozin, E. A. Vorob'ova, Yu. Yu. Morzherin, V. A. Bakulev, *Khim. Geterostsiki.Soedin.* **2001.** 37 No. 3,294-304.

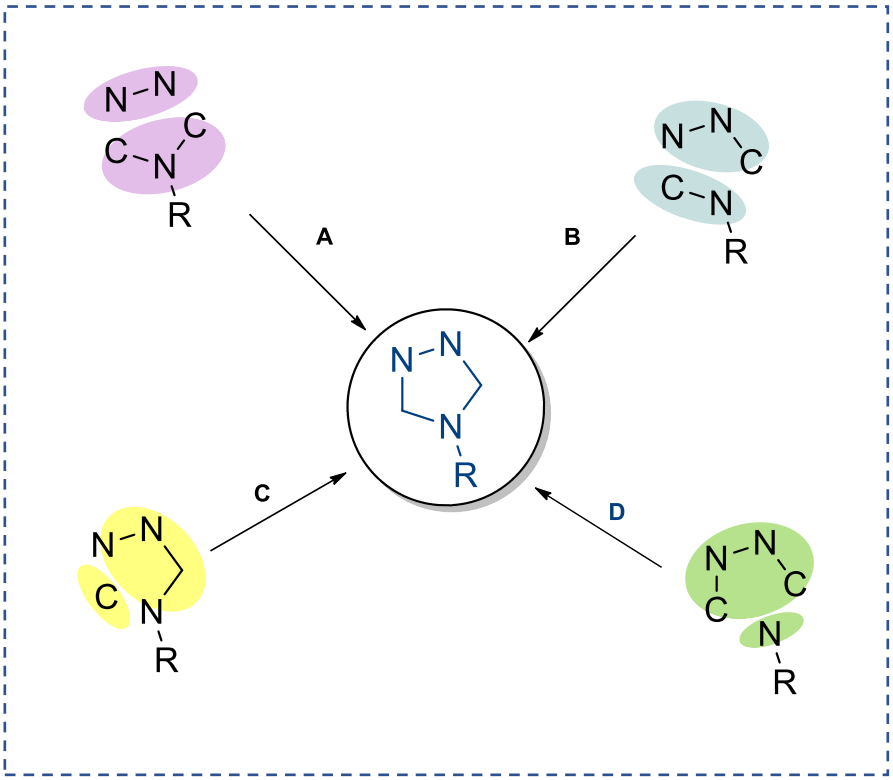


Figure I.4. Les différentes stratégies de synthèse des 1,2,4-triazoles

Parmi l'ensemble de ces méthodes, nous citons dans la section suivante, brièvement, celles qui nous ont semblées, les plus pertinentes.

II.1. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction d'hydrazide et de la guanidine

En présence d'une quantité équimolaire de KOH, la 2-nitroguanidine réagit avec les hydrazides pour donner, après acidification par HCl, les 3-nitroamino-1,2,4-triazoles[50] 5-substitués.

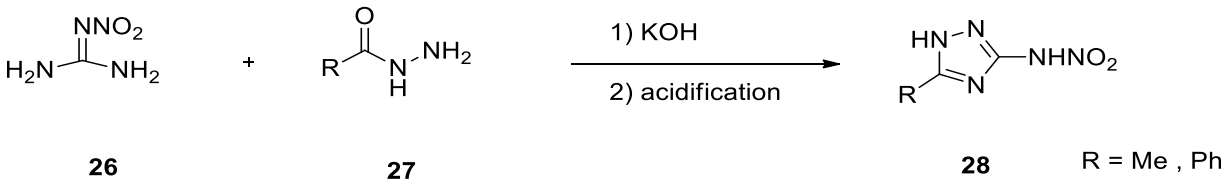


Schéma I.13 : Synthèse de nitroamino-1,2,4-triazoles

[50] Metelkina, E. L. ; Novikova, T. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, No. 4, 593.

L'inconvénient majeur de cette méthode provient de la difficulté d'accès à des hydrazides fonctionnalisées. Seuls deux exemples de triazoles ont ainsi été synthétisés selon cette voie.

II.2. Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des N-aminoamidines

Une condensation de la N-aminophtalimidine **29** sur les esters imidiques a été rapportée par Voitenko et coll. [51] en 2002. Après formation d'une amidine intermédiaire **31**, instable, une cyclisation par voie thermique dans le toluène conduit aux 2-R-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoindoles **32**.

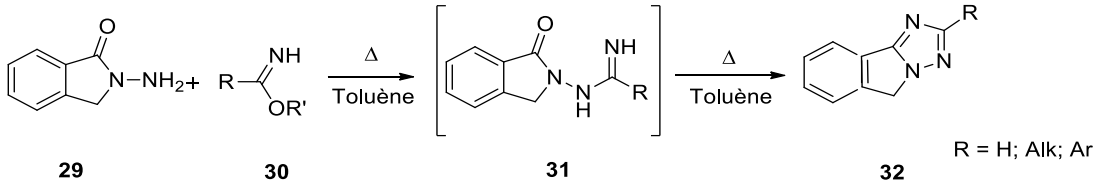


Schéma I.14 : Synthèse de triazoloisoindoles

Bien que, selon cette réaction, la nature du groupement R puisse être diversifiée, elle ne permet pas l'accès à une gamme variée de triazoles *N*-substitués.

II.3. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir du formamide et d'hydrazines

Une méthode simple, efficace et douce pour la synthèse de 1,2,4-triazoles substitués consiste en la mise en réaction du formamide et d'hydrazines sous irradiation micro-ondes en absence de catalyseur. Cette méthode et les conditions opératoires adoptées présentent une excellente tolérance à de nombreux groupes fonctionnels et conduit aux 1,2,4-triazoles avec de bons rendements[52].

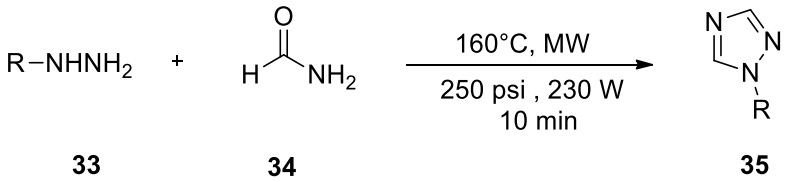


Schéma I.15 : Synthèse de 1,2,4-triazoles N-substitués

[51] Voitenko, Z. V.; Egorova, T. V.; Kovtunenko, V. A. *Khim. Geterostsiki. Soedin.* **2002**, 38, 9, 1019-1039.
[52] Ganesh M. Shelkea, V. Kameswara Raoa Mukund Jhab T. Stan Cameronc Anil Kumar; *Synlett* **2015**, 26, 404–407.

II.4. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'hydrazines et de diacylamines

Cette réaction a été d'abord rapportée par Einhorn en 1905[53] puis développée par Brunner en 1914[54].

La condensation d'hydrazines ou de semicarbazides avec des diacylamines, catalysée par un acide, produit les 1,2,4-triazoles. Dans ce cas, on note que, lorsque les deux chaînes latérales de la diacylamine utilisée sont différentes, l'obtention des deux formes isomères des triazoles **38** et **39** est constatée[55,56].

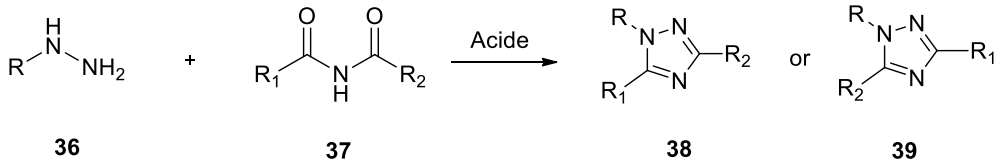


Schéma I.16: Synthèse de 1,2,4-triazoles par condensation d'hydrazines et de diacylamines

II.5. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'amidines et de chlorhydrate d'imidates

La synthèse monotope des dérivés de 1H-1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués **42** en présence de I_2 /CS_2CO_3 à partir d'amidines et d'imidates a été décrite récemment[57]. Le procédé implique des réactifs peu coûteux et aisément accessibles et est applicable à une large gamme de substrats. La transformation implique aussi la formation de liaisons séquentielles C-N et N-N avec des rendements et une sélectivité élevée en isomère souhaité. Elle offre de même une nouvelle stratégie pour la synthèse de dérivés triazoliques pharmacologiquement intéressants.

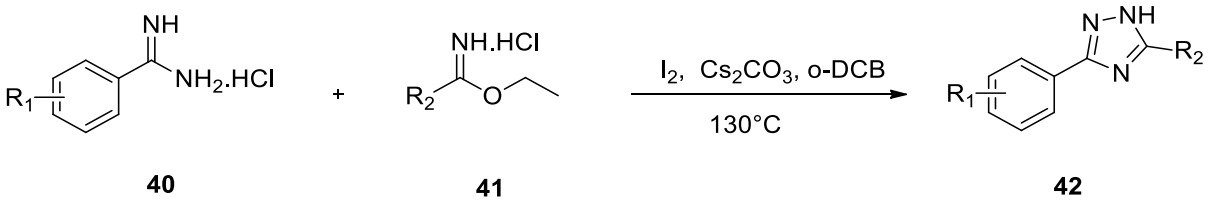


Schéma I.17 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par condensation de Chlorhydrates d'amidines et d'hydrazones

[53] Einhorn, A., *Ann.*, **1905**
[54] Brunner, K., *Ber.*, **1914**, 47, 2671
[55] Brunner, K., *Monatsh.*, **1915**
[56] Lin, Y.-I; Lang, S. A.; Lovell, M. F. and Perkinson, N. A., *J. Org. Chem.*, **1979** 44, 23, 4160–4164
[57] Surendra Babu Inturi, Biswajit Kalita, A. Jafar Ahamed ;*Tetrahedron Letteres* ; **2016**.

II.6. Synthèse de 1,2,4-triazoles par hétérocyclisation oxydative

La construction de 1,2,4-triazole-3-thiones 4,5-disubstitués est aussi possible à partir d'arylidène arylthiosemicarbazides en utilisant le Cu(I) comme catalyseur. Les thiones générés *in-situ* sont transformées en 1,2,4-triazoles 4,5-disubstitués **44** *via* un processus de désulfuration[58].

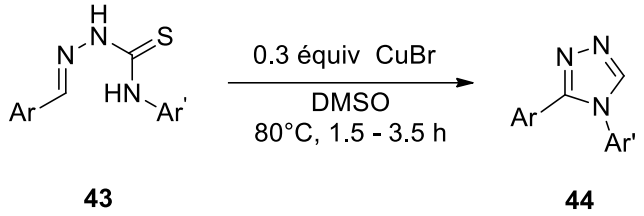


Schéma I.18

II.7. Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir de 2-aminopyridines ou d'amidines

Une cyclisation en cascade par addition oxydante des 2-aminopyridines ou des amidines sur des nitriles a été réalisée en présence de complexe de cuivre(I) supporté sur MCM-41, fonctionnalisé par la 1,10-phénanthroline [Phen-MCM-41-CuBr] et utilisé comme catalyseur hétérogène recyclable. L'oxydant principal est l'oxygène de l'air.

Cette approche fournit une large gamme de dérivés de 1,2,4-triazoles avec des rendements élevés[59].

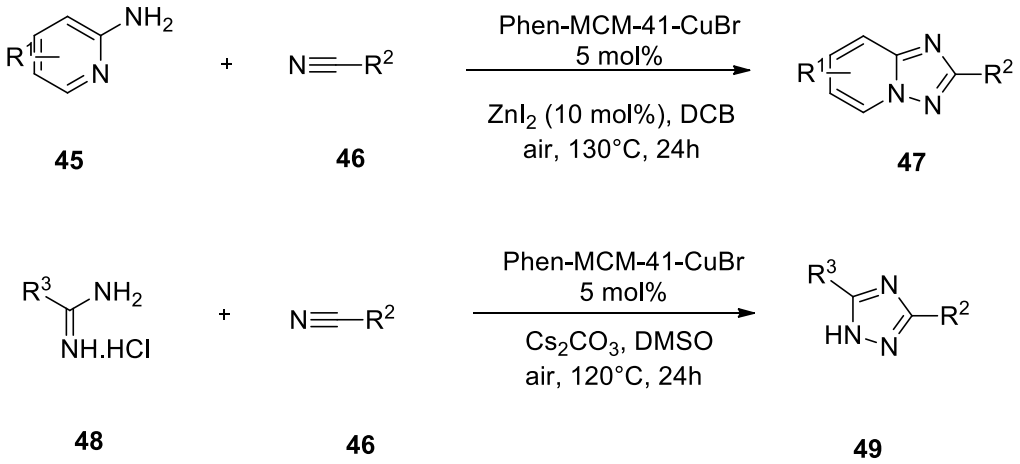


Schéma I.19

[58] Gogoi, A. ; Guin, S. ; Rajamanickam, S. ; Rout, S. K. ; Patel, B. K. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 9016-9027.
[59] Xia, J. ; Huang, X. ; Cai, M. *Synthesis*, **2019**, *51*, 2014-2022.

III. Travaux personnels

Les N-acryloylimidates synthétisés présentent trois sites électrophiles : le carbone imidique, le carbone du carbonyle et le carbone du méthylène activé. En réagissant avec des réactifs bi-nucléophiles, ils sont donc susceptibles de générer une large gamme d'hétérocycles variés selon la nature du réactif condensé.

Parmi les différentes stratégies de synthèse des triazoles présentée dans la **figure I.4**, et compte-tenu de la structure des N-acryloylimidates et des dérivés d'hydrazines, la stratégie que nous avons adoptée fait partie de la voie **A**.

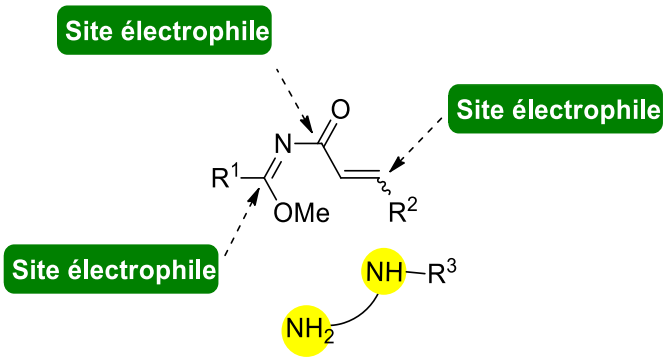


Figure I.5: Sites de réactivité des N-acryloylimidates

Ainsi, de nombreux travaux réalisés sur les imidates fonctionnalisés dans notre laboratoire ont permis la synthèse d'une panoplie diversifiée de 1,2,4-triazoles[60,61,62,63,64] (Schéma **I.20**).

[60] Zarguil, A. ; Boukhris, S. ; El Efrit, M. L. ; Souizi, A. ; Essassi, E. M. *Tet Lett*,**2008**, *49*, 5883
[61] El Efrit, M.L. ; Zarguil, A. ; Baccar, B. J. Soc. Chim. de Tunisie, **1993**,*6*,361
[62] M'Hamed, M.O. ; M'Rabet, H. ; Efrit, M.L. *C. R. Chimie*, **2007**, *10*,1147
[63] El Efrit, M.L. ; Besbes, N. ; Baccar, B. *J.Soc.Alger Chim*,**1997**,*7(1)*,55
[64] Kammoun, M.; Chihi, A.; Hajjem, B.; Bellassoued, M. *Synthetic comm.***2008**,*38*,148

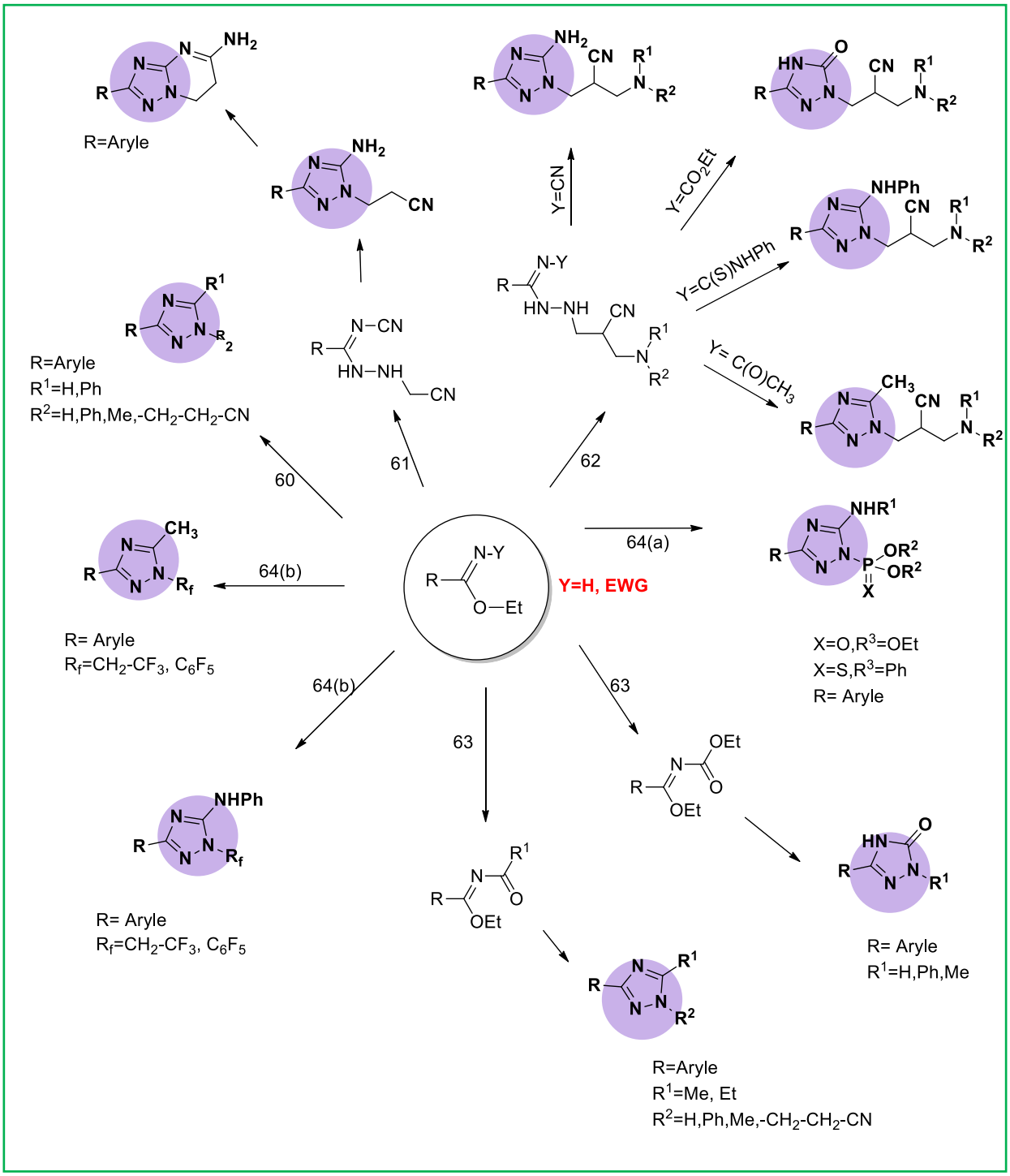


Schéma I.20

Dans ce travail, les réactifs bi-nucléophiles que nous avons choisi d'utiliser sont des hydrazines et des dérivés d'hydrazines.

Effectivement, grâce à leur caractère bi-nucléophile accentué, les dérivés d'hydrazines réagissent par l'intermédiaire des doublets des deux atomes d'azotes sur les acryloylimidates dans le méthanol ou dans l'éther. Selon la nature de l'hydrazine utilisée, la cyclisation peut intervenir de manière spontanée, à température ambiante, ou bien nécessiter un léger chauffage et quelques heures d'agitation.

En faisant varier les hydrazines utilisées, nous avons synthétisé une large gamme de triazoles diversement substitués.

III.1. 5-Alcényl-1,2,4-triazoles

L'hydrazine monohydrate réagit instantanément sur les N-acryloylimidates **9** dans l'éther comme solvant. Dans ce cas, la réaction est exothermique et conduit aux triazoles **51**$^{a-c}$ correspondants.

L'utilisation de la phénylhydrazine, sensiblement moins réactive que l'hydrazine, non substituée, conduit aux triazoles *N*-phénylés (schéma **I.21**). Dans ce cas, les conditions expérimentales sont légèrement modifiées : la réaction nécessite un léger chauffage dans le méthanol pendant une durée de 3 à 4h. Quels que soient les substituants R^1, R^2 et R^3, les rendements sont quantitatifs et varient de 51 à 96% (figure **I.6**).

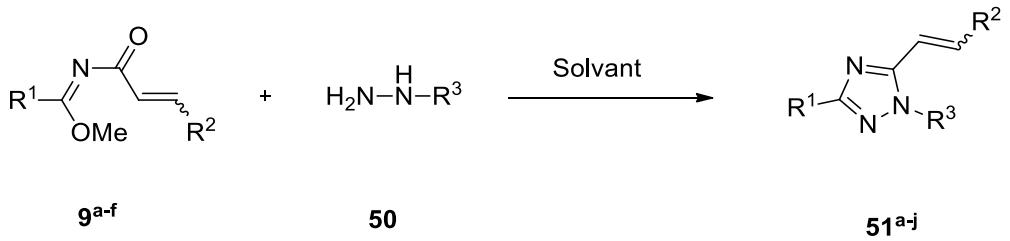


Schéma I.21 : Synthèse des 5-Alcényl-1,2,4- triazoles

Dans le tableau I.1 nous avons consigné les différents triazoles ainsi synthétisés, les solvants, les temps de réactions et les rendements.

Tableau I.1. Optimisation des conditions opératoires des 5-Alcényl-1,2,4-triazoles

Entrée	R^1	R^2	R^3	Solvant	T°C	Temps	%Rdts
a	Ph	H	H	Ether	25	3h	90
b	Bn	H	H	Ether	25	5h	88
c	*i*-Pr	H	H	Ether	25	4h	89
d	Ph	CH_3	Ph	MeOH	80	3h	88
e	Ph	H	Ph	MeOH	80	3h	88
f	*i*-Pr	H	Ph	MeOH	80	3h	96
g	Ph	Ph	Ph	MeOH	80	3h	93
h	Ph	Ph	H	Ether	25	3h	83
I	Ph	H	*o*BrPh	MeOH	80	3h	68
j	Ph	H	COoIPh	MeOH	80	3h	51

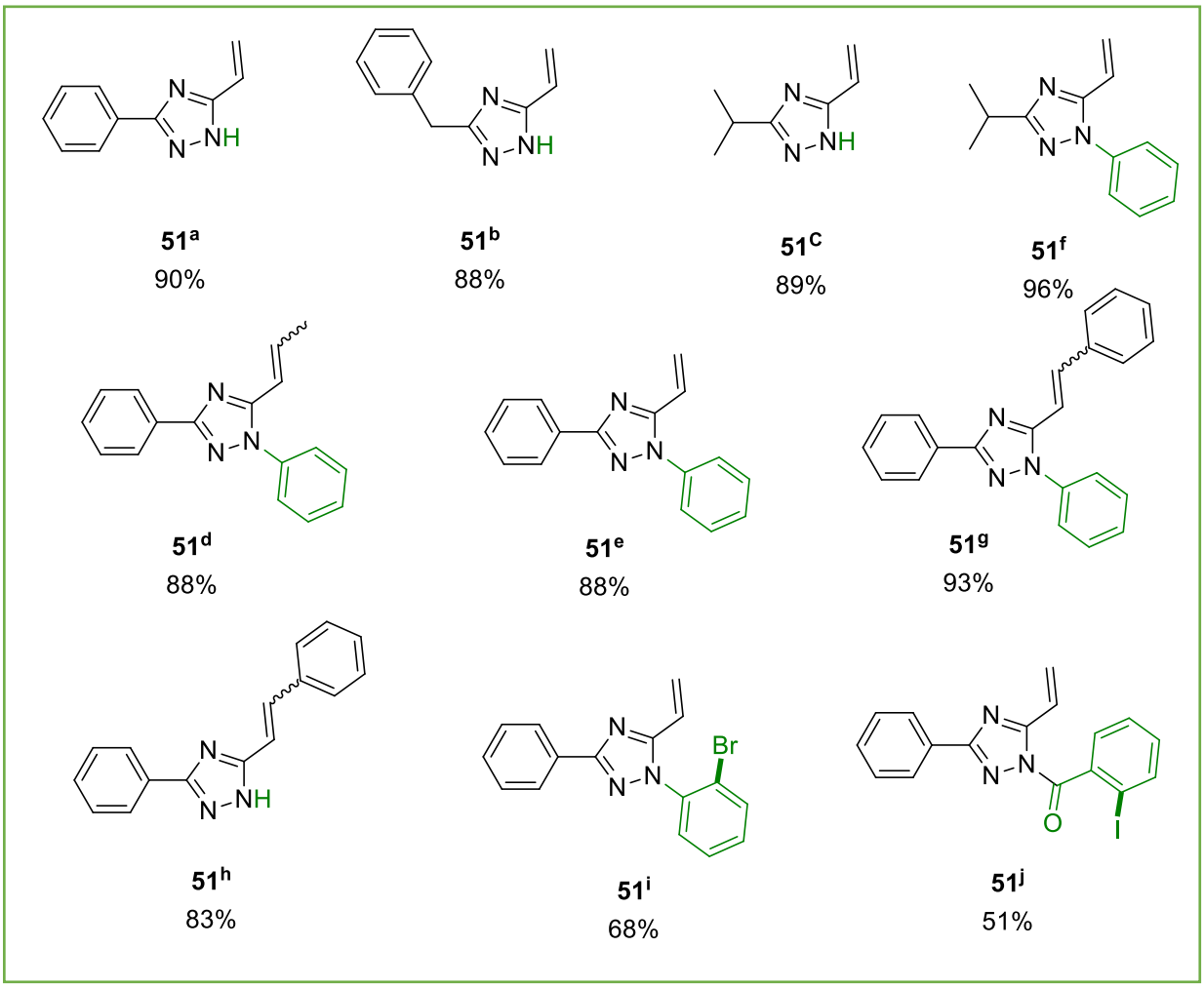
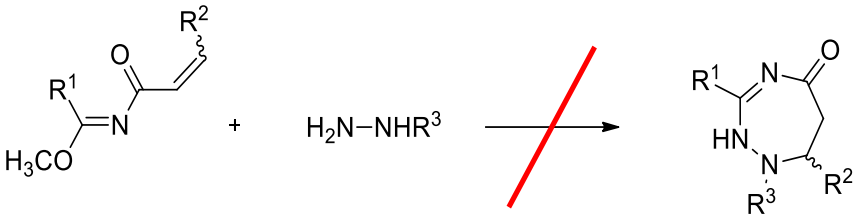


Figure I.6.

Lorsqu' on utilise l'hydrazine hydrate, symétrique, il n'y a aucune ambigüité sur la structure obtenue. En revanche, dans le cas d'une hydrazine substituée, comme la phénylhydrazine, nous assistons à une première addition nucléophile du doublet de l'atome d'azote du motif NH_2, le plus nucléophile, sur le carbone imidique, le plus électrophile, suivie d'une cyclisation suite à une deuxième addition nucléophile du doublet de l'atome d'azote du motif NH-Ph sur le groupe carbonyle.

Cependant, il est à remarquer que la réaction d'hydroamination sur le motif vinylique et l'obtention d'un cycle à sept chainons, par ailleurs envisageable, n'a jamais été observée (Schéma **I.22**). Cette constatation est vérifiée pour tous les réactifs bi-nucléophiles utilisés dans ce chapitre.

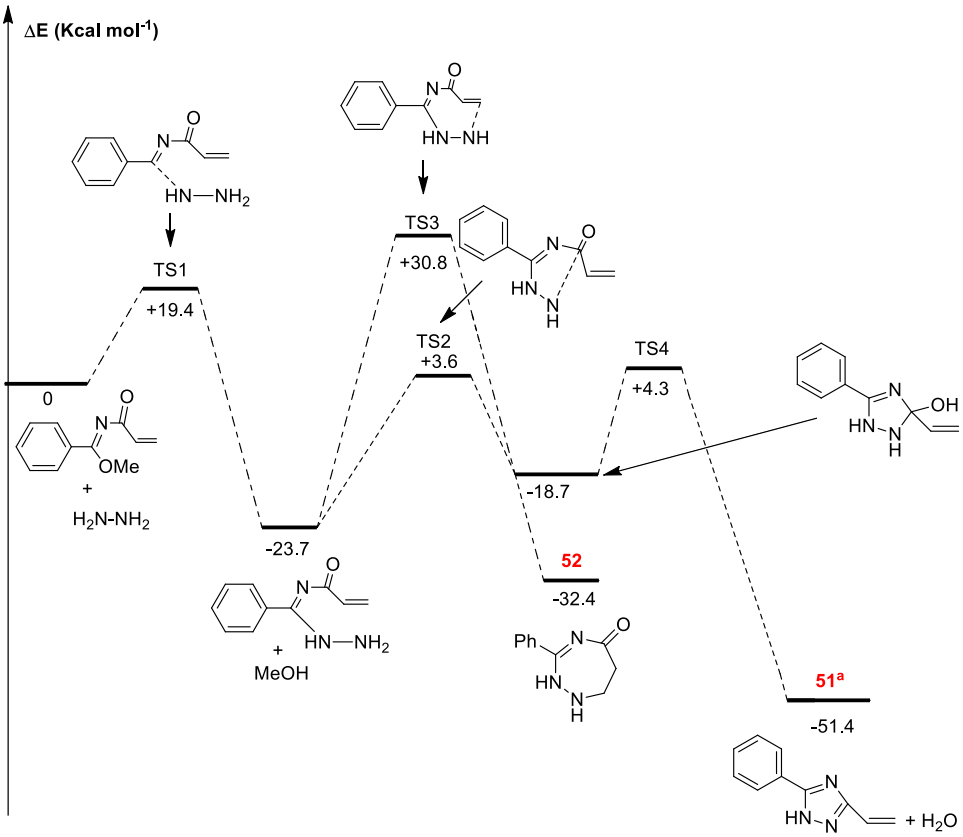


9[a-f] **50** **52**

Schéma I.22 : Formation théorique possible de la triazépinone 52

La réaction entre un dérivé d'hydrazine et les N-acryloylimidates est totalement sélective. En effet, dans tous les cas, seul le triazole est obtenu, alors que la triazépinone **52**, potentiellement accessible, n'est jamais observée.

Une approche théorique a été entreprise pour expliquer cette sélectivité. Des calculs DFT ainsi que les chemins réactionnels possibles ont été réalisés, (Figure **I.7**).



TS : Transition state

Figure I.7.

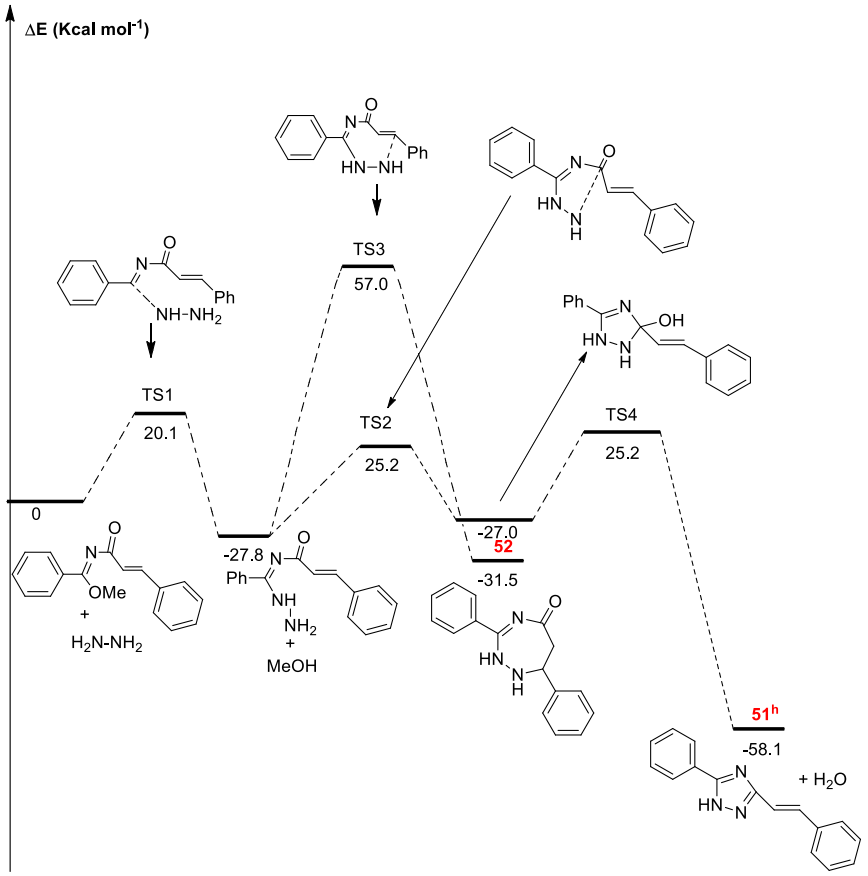


Figure I.8.

Cette étude théorique montre que l'énergie d'activation pour la formation de **51ᵃ** est plus faible que celle de **52**. Ainsi, il est suggéré que **52** est le produit cinétique. **51ᵃ** est le produit stable car il est à une énergie inférieure à **52**. Par conséquent, **51ᵃ** est le produit thermodynamique.

Ces résultats calculés ont montré que les deux réactions envisagées donnent les produits thermodynamiques **51ᵃ** et **51ᵉ** au dépend des produits cinétiques **52**. Les résultats théoriques obtenus sont en bon accord avec ceux expérimentaux.

III.2. N-méthyl-5-vinyl-1,2,4-triazoles

Dans le cas de la méthylhydrazine, l'effet inductif donneur du groupe méthyle entraine une légère augmentation de la densité électronique du doublet de l'atome d'azote de l'hydrazine (Me-NH-) impliquant une augmentation de son caractère nucléophile par rapport à celui du

groupe $-NH_2$ et menant à la formation de deux triazoles régioisomères[65] **54** et **55**. Les deux isomères obtenus ont été séparés par purification sur gel de silice et obtenus avec des rendements respectifs de 93% et 7%.

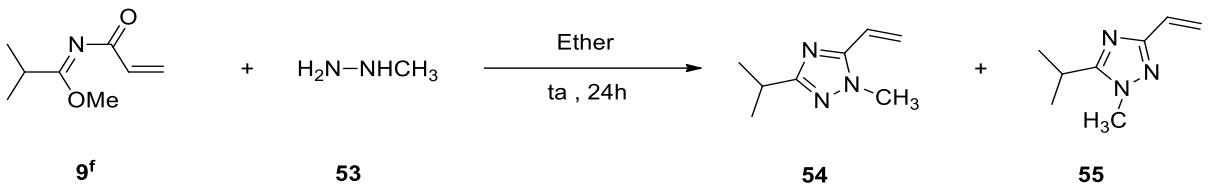


Schéma I.23 : Formation des 1,2,4-triazoles régioisomères 54 et 55

Le mécanisme réactionnel suivant illustre les deux additions nucléophiles possibles de la méthylhydrazine menant à la formation des 5-vinyl ou 3-vinyl-1,2,4-triazoles.

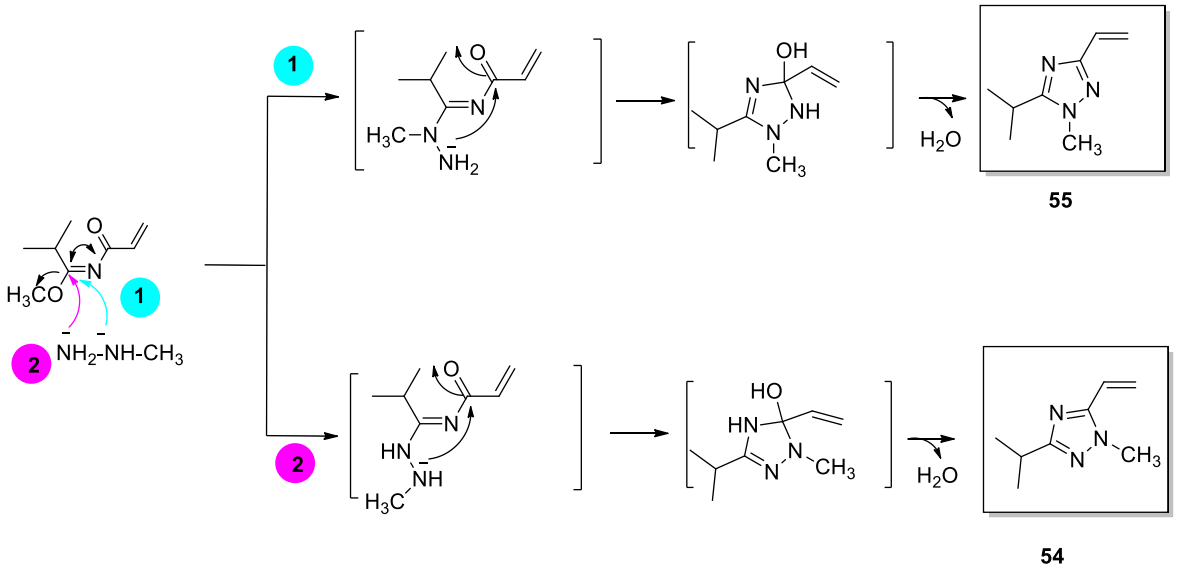


Schéma I.24: Mécanisme simplifié menant aux triazoles 54 et 55

III.3. Synthèse des β-cyanoéthyl-1,2,4-triazoles et β- hydroxyéthyl-1,2,4-triazoles

A l'instar de la méthylhydrazine, les β-cyanoéthyl et β- hydroxyéthylhydrazines peuvent théoriquement engendrer des triazoles régioisomères selon le schéma réactionnel suivant :

[65] Perez, M.A. ; Dorado, C.A. ; Soto, J.L. *Synthesis*. **1983**, *6*, 483-486.

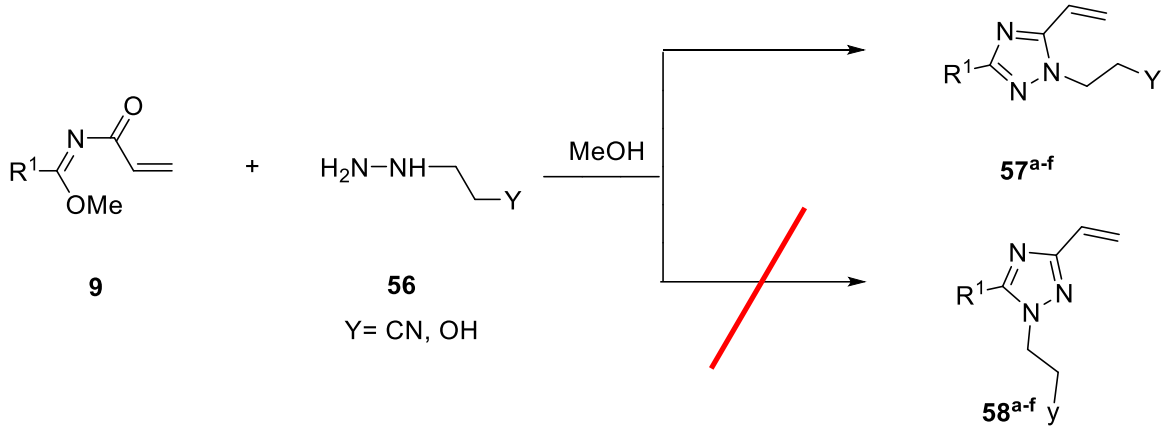


Schéma I.25 : Synthèse des triazoles N-1-β-fonctionnalisés 57^{a-f}

Cependant, expérimentalement nous avons constaté l'obtention d'un régioisomère unique, plus tard identifié comme étant le triazole **57.**

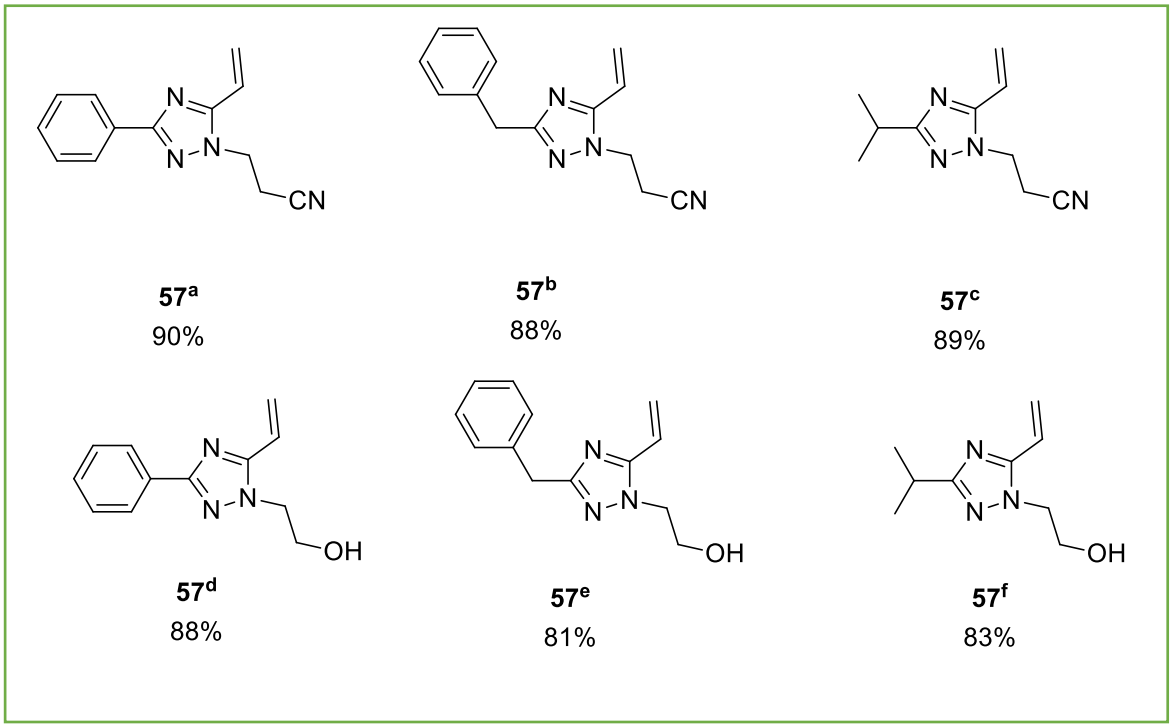


Figure I.9.

Dans ce cas également, les triazoles sont obtenus avec des rendements de 81 à 90%, en fonction de la nature du substituant Y. Pour confirmer la position du motif β-cyanoéthyl ou bien β-

hydroxyéthyl sur l'atome d'azote N1 dans les 1,2,4-triazoles synthétisés, nous avons eu recours à des expériences de RMN bidimensionnelle.

L'expérience HMBC permet la visualisation, sur un spectre RMN 2D, des tâches de corrélations ^{1}H et ^{13}C via le couplage $^{3}J_{C\text{-}H}$ (Figure **I.10** et **I.11**).

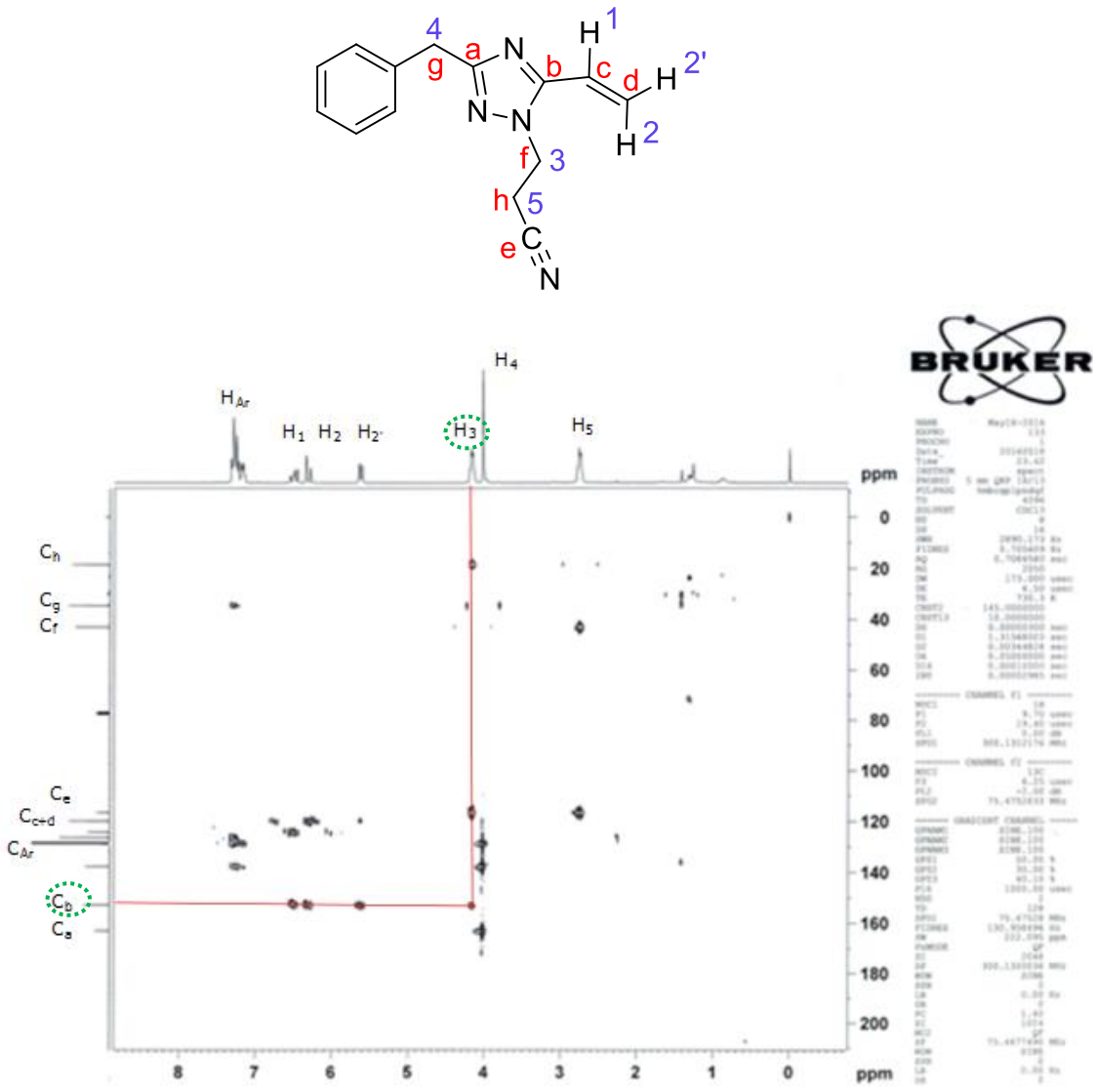


Figure I.10 : Spectre HMBC du triazole 57[b]

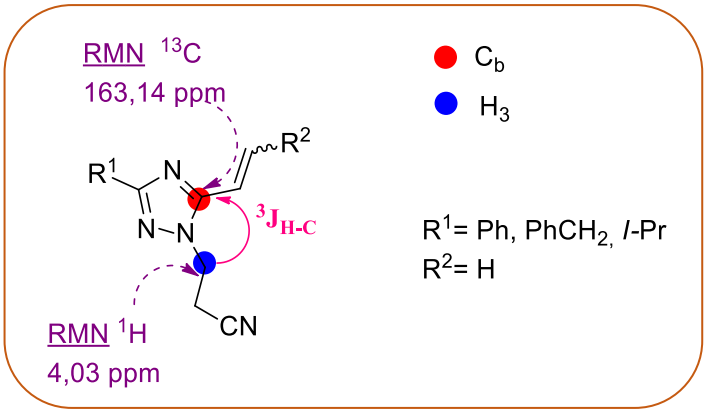


Figure I.11 : Corrélation entre le carbone C_b et le proton H_3

L'analyse du spectre HMBC du composé **57^b** montre la présence d'une corrélation entre le proton en β de la fonction nitrile et le carbone **C_b** du noyau triazolique avec une constante de couplage $^3J_{C\text{-}H}$ ce qui confirme la structure du seul régioisomère **57^b**.

Compte tenu de ce résultat et, par analogie, nous avons déduit la structure des 1-(2-hydroxyéthyl)-5-vinyl-1,2,4-triazoles **57$^{a\text{-}f}$**.

Le mécanisme réactionnel proposé pour l'obtention des 1,2,4-triazoles N1-β-cyanoéthyl/ β-hydroyéthyl est présenté sur le schéma **I.26**. Signalons que dans le cas des hydrazines phénylées, β-éthylcyanées et β-éthylhydroxylées, une optimisation de la température réactionnelle au reflux du méthanol a été nécessaire afin d'assurer l'obtention des triazoles cibles avec de bons rendements.

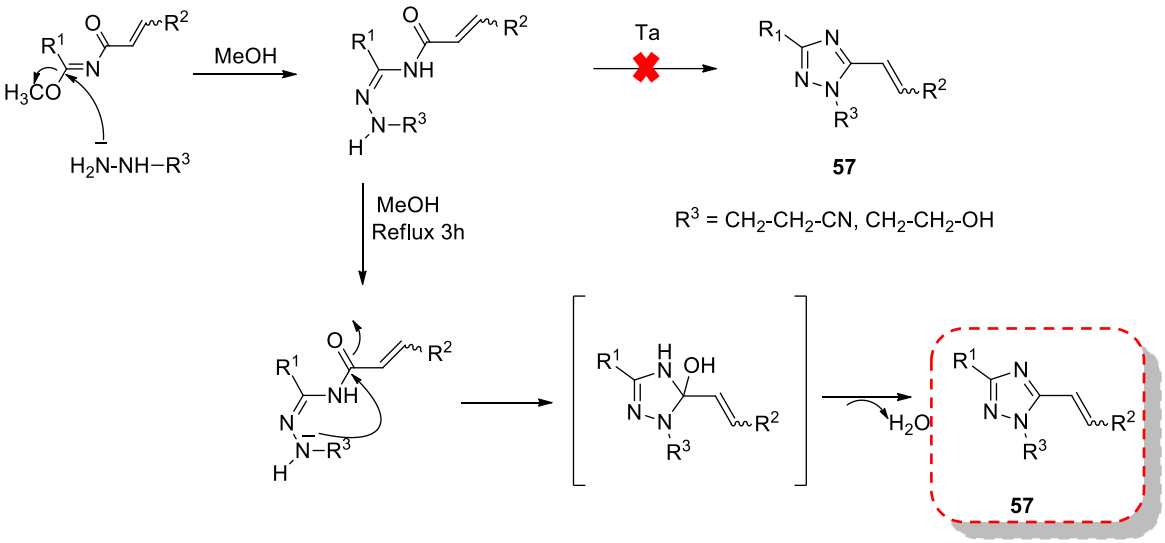


Schéma I.26 : Mécanisme réactionnel conduisant à 57[a-f]

III.4. Synthèse des 5-vinyl-N1-phosphonotriazoles

La chimie des hétérocycles organophosphorés a toujours attiré beaucoup l'attention des chimistes organiciens en raison de leurs propriétés biologiques potentielles dans les domaines agronomique[66] et pharmacologique[67,68,69,70,71,72]. Pour ces raisons, nous avons envisagé d'installer des motifs phosphorylés sur les hétérocycles ciblés afin d'étudier ultérieurement leur potentiel biologique.

En effet, la présence du motif phosphonaté sur le triazole est susceptible de générer de la diversité moléculaire et donc modifier des propriétés, par ailleurs très probables. L'introduction de ce motif est susceptible d'exalter l'activité biologique des triazoles synthétisés conformément à certains résultats cités dans la littérature[73,74].

Dans cette optique, nous avons envisagé la réaction entre des phosphorohydrazidates et des N-acryloylimidates. Les phosphorohydrazidates réagissent, selon le même mécanisme que les

---

[66] Chaturvedi, K.; Kumar, A.; Mishra, A. *Der Pharma Chemica*, **2014**

[67] Bala krishna, A. ; Suresh Kumar, K. ; Ramesh, K. ; Suresh Reddy, C. ; Nayak, S. K. *Der Pharma Chemica*, **2009**, 1(2): 40-49.

[68] Ikizler, A.; Demirbas, A. ; Johansson, C. B. ; Celik, C. ; Sardar, M. ; Yuksek, H. Acta *Pol. Pharm.Drug Res.*, **1998**, 55, 117

[69] Alkan, M. ; Yuksek, H. ; Islamoglu, F. ; Bahceci, S. ; Calapoglu, M. ; Elmastas, M.; Aksit, H. ; Ozdemir, M. *Molecules*., **2007**, 12, 1805.

[70] Bhat, A. R. ; Bhat, G. V. ; Shenoy, G. G. J. *Pharm. Pharmacol.*, **2001**, 53, 267.

[71] Syam Prasad, G. ; Hari babu, B.; Naga Raju, C. ; Devendranath Reddy C. ; Suresh Reddy, C. *Syn. Comm.*, **2009**, 39, 1310.

[72] Vasugovardhan Reddy, P. ; Kiran, Y. B. ; Suresh Reddy, C.; Devendranath Reddy, C. *Chem. Pharm. Bull*., **2004**, 52, 304

[73] Fest. C.; Schmidt, K. J. *Chemistry of Organophosphorus Compounds*; Springer-Verlag: Berlin, **1973**.

[74] Theissen P. J.; *Pesticide Chemistry*, Vol I; Boyle, Y. P.; Fujita, T. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, **1983**.

hydrazines, avec les N-acryloylimidates pour conduire aux triazoles phosphonatés correspondants. Les conditions opératoires employées sont similaires. Seule la température a été modifiée.

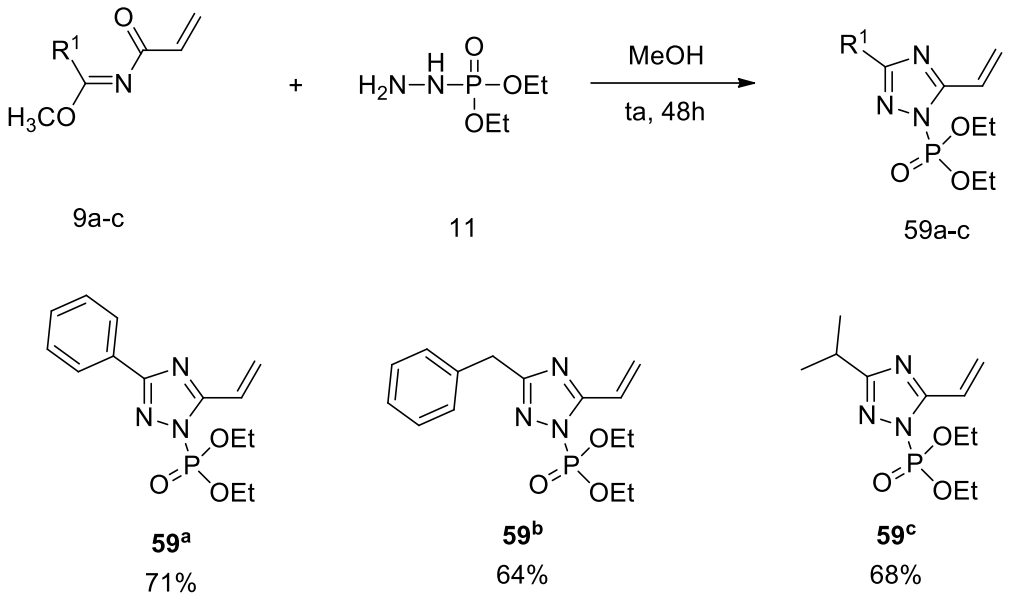


Schéma I.27 : Synthèse des 5-vinyl-N1-phosphonotriazoles 59[a-c]

L'optimisation de la température s'est révélée indispensable. Il apparaît clairement que pour accéder aux triazoles N1-phosphonatés, il faut impérativement opérer à température ambiante. En effet, les réactions conduites à des températures élevées conduisent à des produits dont la RMN ^{31}P confirme l'absence d'atome de phosphore. Un clivage de la liaison P-N a lieu immédiatement dès l'augmentation de la température du milieu réactionnel.

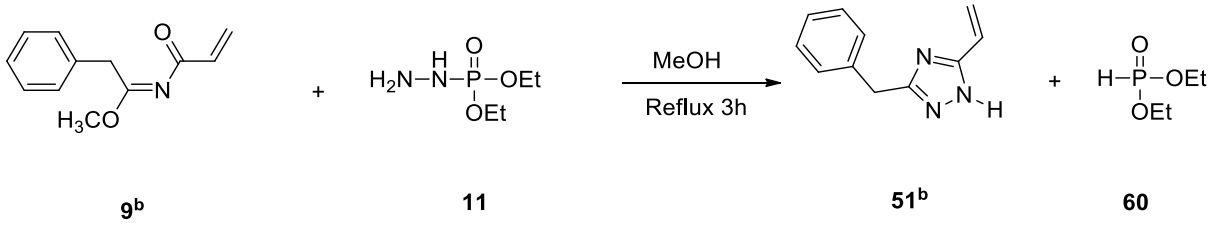


Schéma I.28 : Formation du triazole 51[b] par clivage de la liaison P-N

III.5. Synthèse de 5-vinyl-1,2,4-triazoles N1-carbothioamide

L'un des objectifs de notre projet est l'installation de nouvelles fonctionnalités. Notre choix s'est porté sur le fragment thiosemicarbazide dont la réactivité a déjà été mise à profit pour la synthèse de plusieurs hétérocycles différents[38-41].

La réaction du N-phénylthiosemicarbazide **17** et du N-acryloylisopropylimidate de méthyle **9**^{f} a permis de synthétiser le triazole **61** correspondant dans l'éthanol à température ambiante avec 87% de rendement.

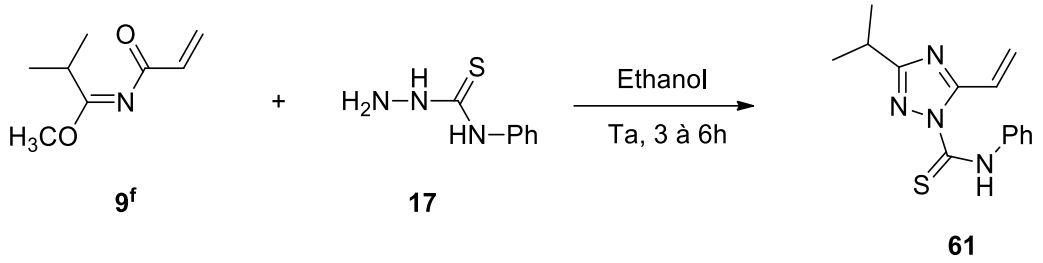


Schéma I.29 : Synthèse de 5-vinyl-1,2,4-triazoles N1-carbothioamide 61

CONCLUSION

Cette première partie a été dédiée à la synthèse d'une série d'hydrazines fonctionnalisées et leur utilisation dans la synthèse de 1,2,4-triazoles N1-fonctionnalisés non décrits dans la littérature. Dans cette optique, des hydrazines phosphorylées ou substituées par des fragments nitriles et hydroxyles, d'une part, et des phénylthiosemicarbazides, d'autre part, ont été d'abord préparés et caractérisés par spectroscopie de RMN multi noyaux.

D'autre part, une nouvelle famille de N-acryloylimidates a été synthétisée en adaptant des modes opératoires mis au point dans notre laboratoire.

Grâce au savoir–faire de notre laboratoire, développé depuis plusieurs années, nous avons pu synthétiser de nouvelles séries de triazoles N-alkylés, N-arylés et N-fonctionnalisés. Le chemin réactionnel et les étapes clés du mécanisme de formation des triazoles ont été confirmés, pour certains, par une étude DFT. De plus, une étude expérimentale en RMN a confirmé la régiosélectivité complète de l'étape de cyclisation menant aux triazoles obtenus.

Experimental section

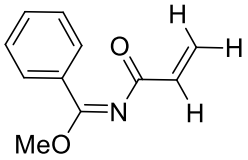
Unless otherwise specified, reagents were obtained from commercial sources and used without further purification. Solvents were obtained from Fisher Scientific and dried by standard methods. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using ALUGRAM®Xtra SIL GUR Silica Gel 60 F254 plates and visualized using UV light (254 nm). Melting points were determined on a Kofler hotstaged apparatus and were uncorrected. NMR spectra were recorded in CDCl3 as the solvent with TMS as the internal standard on a Bruker-300 spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield relative to TMS. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, bs = broad singlet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration. High resolution mass spectra (HRMS) were performed on a BrukermaXis Q-TOF spectrometer by electron spray ionization (ESI) operating in positive mode. Triazoles 1-3 were prepared according to literature.

General procedure for the preparation of imidates (9^{a-f}).

To a well stirred solution of imidate (1 mmol) and pyridine (12 mmol) in anhydrous Et_2O (150 mL) was added dropwise acryloyl chloride (1 mmol) over 10 minutes at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 h and then the pyridine hydrochloride which formed was filtered. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was distilled to give a colorless liquid. Imidate **1d** revealed unstable even stored at low temperature, decomposes during purification and has thus to be used immediately after solvent evaporation.

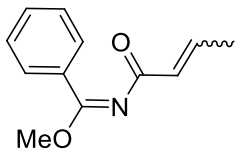
Product descriptions

***Methyl N-acryloylbenzimidate* 9^{a}**



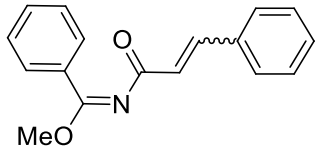
Viscous oil; b.p. 140 °C at 15 mbar, yield: 87%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 6.36 – 5.93 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.05, 158.65, 133.43, 132.09, 131.78, 130.50, 129.90, 129.13, 128.56, 128.50, 54.96. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{11}H_{11}O_2NNa$ $[M+Na]^+$: 212.0687; found 212.0688.

***(1E)-méthyl N-but-2-enoylbenzimidate* 9[b]**



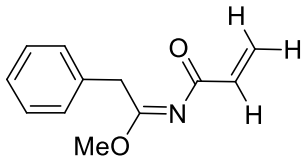
Viscous oil; b.p. 122 °C at 20 mbar, yield: 89%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62-7,52(m, 5H); 6,77(m, 1H); 6,24(d, 1H); 3,5(s, 3H, -O-CH_3); 1,87(d, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169,5, 167.9, 138., 133.64, 129.99, 129.41, 129.10, 128.56, 127.90, 127.10, 55, 17.3. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{12}H_{13}O_2NNa$ $[M+Na]^+$: 226.0844; found 226.0841.

***(1E)-méthyl N-(3-phenylacryloyl)benzimidate* 9[c]**



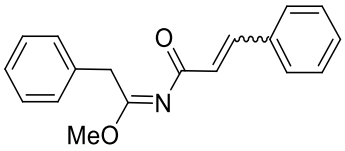
White solid; yield: 90%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 6.36 – 5.93 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.05, 158.65, 133.43, 132.09, 131.78, 130.50, 129.90, 129.13, 128.56, 128.50, 54.96. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{17}H_{15}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 288.1187; found 288.1188.

***Methyl N-acryloyl-2-phenylacetimidate* 9[d]**



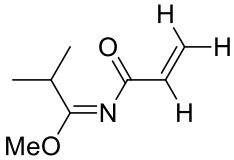
Viscous oil; b.p. 118 °C at 20 mbar, yield: 89%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, 5H), 6.45 – 6.02 (m, 2H), 5.85 – 5.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.35, 163.93, 134.26, 133.64, 129.99, 129.41, 129.10, 128.56, 127.90, 127.10, 54.51, 38.29. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{12}H_{13}O_2NNa$ $[M+Na]^+$: 226.0844; found 226.0841.

***(E)-méthyl N-cinnamoyl-2-phenylacétimidate* 9e**



White solid; yield: 81%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 3H).^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.35, 163.93, 134.26, 133.64, 129.99, 129.41, 129.10, 128.56, 127.90, 127.10, 54.51, 38.29. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.71, 170.13, 141.05, 135.88, 135.15, 129.46, 129.02, 129.02, 128.93, 128.93, 128.34, 128.34, 128.06, 128.06, 127.87, 123.69, 54.82, 38.36.HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{18}H_{17}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 302.1344; found 302.1341.

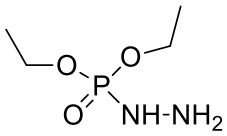
***Methyl N-acryloylisobutyrimidate* 9[f]**



Viscous oil; b.p. 80 °C at 20 mbar, yield: 84%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.46 – 5.94 (m, 2H), 6.11 – 5.63 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.15 (dd, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.18, 168.29, 134.04, 129.50, 54.16, 32.49, 19.96, 19.75. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_8H_{13}O_2NNa$ $[M+Na]^+$: 178.0844; found 178.0838.

Synthesis of diethylphosphorohydrazides 11

Hydrazine hydrate (12.5 g, 0.2 mol) was added dropwise with efficient stirring to a mixture of tetrachloromethane (120 mL), dichloromethane (200 mL), anhydrous, finely powdered potassium carbonate (41.4 g, 0.3 mol), and triethylbenzylammonium chloride (0.4 g, 1 mol %). The addition was carried out at 20-25°C. Stirring was continued for 15 min at room temperature and a solution of the diethylphosphite (0.2 mol) in dichloromethane (40 mL) was then added at 20-30°C with occasional external cooling. After the addition had been completed, stirring was continued for 4h at room temperature. Potassium carbonate was then filtered off and washed with dichloromethane, finaly, evaporated of solvent and was verified by NMR spectroscopy.

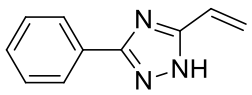


Yield = 76%; Bp. = 100-102 °C; ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ: -10.2. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.20 (qt; 4H; JHH = 3 JHP = 7.20 Hz; CH_3–CH_2–O), 1.25 (t; 6H; JHH =7.2 Hz; CH_3–CH_2–O), δ 3.65 (s; 2H; - NH-NH_2), 6.10 (d; 1H; JPH = 30.0 Hz, -NH-NH_2).

General procedure for the ring construction of 5-alkenyl triazoles 51.

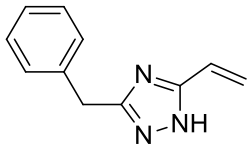
To a solution of *N*-acryloylimidates (5 mmol) in methanol (10 mL) was added the hydrazine derivatives (5.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 to 6 h. The precipitate thus formed was collected by filtration, washed with diethyl ether (10 mL), dried and recrystallized from petroleum ether. In the case of phenylated, 2-ethylcyanated and 2-ethylhydroxylated hydrazines, the reaction mixture was refluxed in methanol for 3 h.

***3-Phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole* 51[a]**



White solid; m.p.140 °C, yield: 90%. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.73 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H),7,43-7,60 (m,5H, Ar-H), ^{13}C-NMR (75MHz, $CDCl_3$): 116.8, 122.8, 125.9-131.4, 149.4, 154.3. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{10}H_{10}N_3$ $[M+H]^+$: 172.0875; found 172.0874.

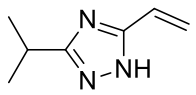
***3-Benzyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole* 51[b]**



Light yellow solid; m.p. 149 °C, yield: 88%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 6.58 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.03

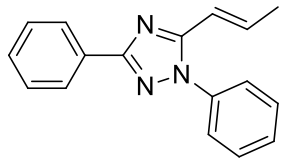
(s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.95, 158.56, 136.34, 128.96, 128.84, 128.76, 128.57, 127.01, 124.89, 120.52, 33.54. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{11}H_{12}N_3$ $[M+H]^+$: 186.1031; found 186.1028.

***3-Isopropyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole* 51[c]**



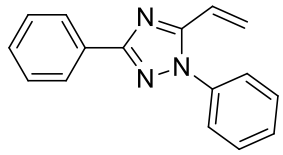
Light pink solid; m.p. 128 °C, yield: 89%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.73, 158.88, 125.34, 120.35, 27.30, 21.32, 21.13.HRMS (ESI): m/z calculated for $C_7H_{12}N_3$ $[M+H]^+$: 138.1031; found 138.1029.

***(E)-1,3-diphenyl-5-(prop-1-en-1-yl)-1H-1,2,4-triazole* 51[d]**



white solid; m.p. 147 °C, yield: 88%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.20, 150.49, 136.97, 136.46, 131.75, 129.45, 129.45, 129.13, 129.11, 129.11, 127.94, 126.15, 126.15, 123.90, 123.90, 117.52, 17.51..HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{17}H_{15}N_3$ $[M+H]^+$: 262.1331; found 262.1329.

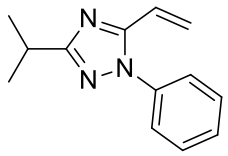
***1,3-Diphenyl-5-vinyl-1,2,4-triazole* 51[e]**



Yellow solid; m.p. 88 °C, yield: 86%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.66 – 7.27 (m, 8H), 6.57 (dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 2H), 5.67 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H . ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.86, 152.92, 137.11, 130.71, 129.47, 129.40, 129.05, 128.69,

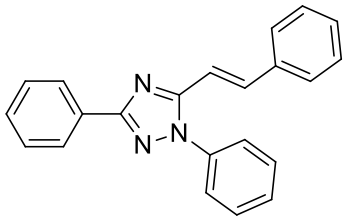
128.54, 126.57, 125.35, 123.73, 121.68. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{16}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$: 248.1188; found 248.1187.

***3-Isopropyl-1-phenyl-5-vinyl-1,2,4-triazole* 51[f]**



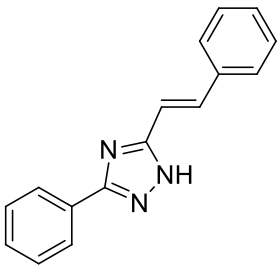
Yellow solid; m.p. 96 °C, yield: 76%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.35 (m, 5H), 6.64 – 6.46 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 3.14 (m, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (m, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.22, 152.06, 137.21, 129.36, 129.09, 128.75, 125.56, 125.32, 123.09, 121.85, 28.34, 21.69, 21.23. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{13}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 214.1344; found 214.1341.

***1,3-diphenyl-5-styryl-1,2,4-triazole* 51[g]**



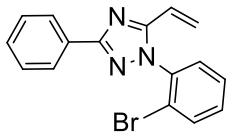
Yellow powder, m.p. 132 °C, yield: 93%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 – 8.07 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.17 (m, 13H), 6.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.05, 153.40, 137.93, 137.36, 135.65, 130.86, 129.64, 129.48, 129.34, 129.12, 128.89, 128.65, 127.45, 126.69, 125.50, 111.97. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{22}H_{18}N_3$ $[M+H]^+$: 324.1501 ; found 324.1510

***3-Phenyl-5-styryl-1H-1,2,4-triazole* 51[h]**



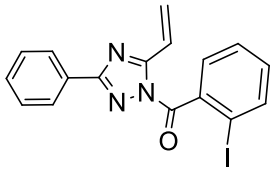
White solid, m.p. 110 °C, Yield: 83%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.04 (m, 8H), 6.97 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.96, 158.18, 135.92, 135.71, 130.05, 128.97, 128.92, 128.81, 128.77, 128.70, 128.44, 128.40, 127.17, 126.61, 126.56, 114.53. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{16}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$: 248.1188; found 248.1185.

***1-(2-bromophenyl)-3-phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole* 51[i]**



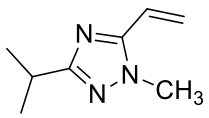
Yellow powder, m.p 134°C yield: 68%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 – 8.15 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.56 – 7.16 (m, 5H), 6.98 (dd, *J* = 19.6, 8.0 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.44, 155.87, 142.58, 130.67, 130.59, 130.11, 129.54, 128.80, 128.63, 128.58, 127.88, 127.60, 126.64, 125.07, 124.52, 118.60, 117.12. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{16}H_{13}N_3Br$ $[M+H]^+$: 326.0293 ; found 326.0298.

(2-iodophenyl)(3-phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methanone 51[j]



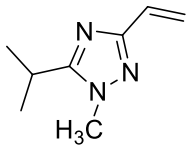
White powder, m.p 159°C yield: 51%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 17.0, 6.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.20 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.01, 161.96, 157.45, 139.61, 139.29, 132.21, 130.34, 129.87, 129.53, 128.58, 127.73, 127.24, 127.02, 123.42, 95.57. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{17}H_{13}N_3OI$ $[M+H]^+$: 402.0103 ; found 402.0105.

***3-isopropyl-1-methyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole* 55**



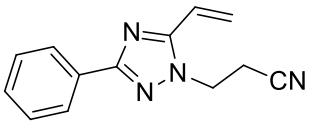
White solid; m.p. 133 °C, yield: 93%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3,87(m, 3H) 3.14 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.37, 147.46, 124.91, 124.76, 35.60, 27.91, 19.76, 19.76..HRMS (ESI): m/z calculated for $C_8H_{13}N_3$ $[M+H]^+$: 152.1131; found 152.1129.

***5-isopropyl-1-methyl-3-vinyl-1H-1,2,4-triazole* 54**



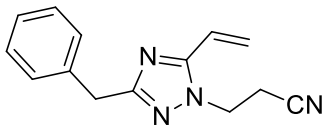
White solid; m.p. 131 °C, yield: 7%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3,87(m, 3H) 3.14 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.26, 160.61, 121.61, 120.48, 35.29, 24.19, 20.07, 20.07..HRMS (ESI): m/z calculated for $C_8H_{13}N_3$ $[M+H]^+$: 152.1131; found 152.1129.

***3-(3-phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanenitrile* 57[a]**



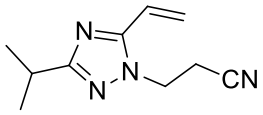
White solid, m.p. 146 °C, yield: 90%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, *J* = 13.9, 7.4 Hz, 5H), 6.63 – 6.39 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.11, 152.95, 137.80, 128.80, 128.68, 128.55, 128.42, 126.48, 124.26, 119.95, 116.59, 43.10, 34.43, 18.48. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{13}H_{13}N_4$ $[M+H]^+$: 225.1197; found 225.1193.

***3-(3-benzyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanenitrile* 57[b]**



White solid, m.p. 148 °C, yield: 88%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, *J* = 13.9, 7.4 Hz, 5H), 6.63 – 6.39 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.11, 152.95, 137.80, 128.80, 128.68, 128.55, 128.42, 126.48, 124.26, 119.95, 116.59, 43.10, 34.43, 18.48. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{14}N_4$ $[M+H]^+$: 239.1297; found 239.1293.

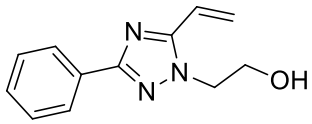
3-(3-isopropyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanenitrile 57[c]



White solid, m.p. 134°C, yield: 89%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 6H).

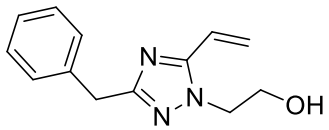
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.61, 150.96, 124.71, 124.09, 119.37, 47.16, 27.91, 19.76, 19.76, 14.23.HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{10}H_{14}N_4$ $[M+H]^+$: 191.1297; found 191.1293.

2-(3-phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanol 57[d]



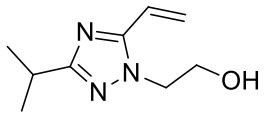
White solid, m.p. 146 °C, yield: 88%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 1.02 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.26, 151.67, 131.75, 129.11, 129.11, 127.94, 126.15, 126.15, 124.71, 124.09, 57.70, 50.85. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{12}H_{13}N_3O$ $[M+H]^+$: 216.1197; found 216.1193.

2-(3-benzyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanol 57[e]



White solid, m.p. 147 °C, yield: 81%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, *J* = 13.9, 7.4 Hz, 5H), 6.63 – 6.39 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.05, 148.75, 135.37, 129.38, 129.38, 128.97, 128.97, 127.94, 124.71, 124.09, 57.70, 50.85, 33.34. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{13}H_{15}N_3O$ $[M+H]^+$: 230.2897; found 230.2893.

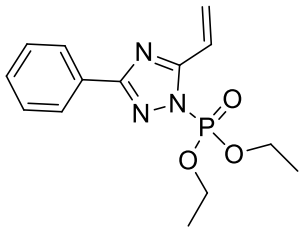
***2-(3-isopropyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanol* 57[f]**



White solid, m.p. 134°C, yield: 83%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.61, 150.96, 124.71, 124.09, 57.70, 50.85, 27.91, 19.76, 19.76.HRMS (ESI): m/z calculated for $C_9H_{15}N_3$ $[M+H]^+$: 182.1297; found 182.1293.

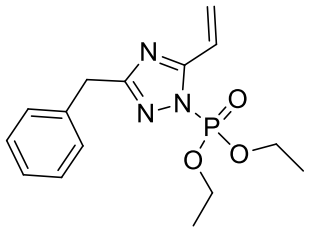
***diéthyl (3-phényl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phosphonate* 59[a]**



White solid; m.p.140 °C, yield: 71%. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 1.27 – 1.15 (m, 6H). ^{13}C-NMR (75MHz, $CDCl_3$): 156.04, 150.64, 131.75, 129.11, 129.11, 127.94, 126.15, 126.15, 119.98, 114.52, 63.48, 63.48, 16.36, 16.36. RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm): 1,83(s).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{18}N_3O_3P$ $[M+H]^+$: 308.1175; found 308.1174.

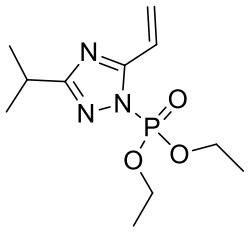
***Diéthyl (3-benzyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phosphonate* 59[b]**



Light yellow solid; m.p. 149 °C, yield: 64%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 6.58 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 4.03 (s, 2H),1.27 – 1.15 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.79, 147.95, 135.37, 129.38, 129.38, 128.97, 128.97, 127.94, 119.98, 114.52, 63.48, 63.48, 33.34, 16.36, 16.36. RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm): 2,23(s).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{20}N_3O_3P[M+H]^+$: 322.1231; found 322.1228.

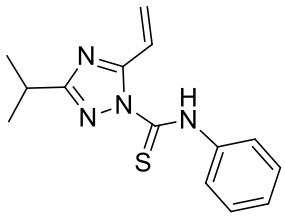
***diéthyl (3-isopropyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phosphonate* 59[c]**



Light yellow solid; m.p. 133 °C, yield: 68%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.27 – 1.15 (m, 6H). . ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.24, 149.69, 119.98, 114.52, 63.48, 63.48, 27.91, 19.76, 19.76, 16.36, 16.36. RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm): -1,79(s).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{11}H_{20}N_3O_3P$ $[M+H]^+$: 274.1231; found 274.1229.

***3-isopropyl-N-phényl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole-1-carbothioamide* 61**



White solid; m.p. 161 °C, yield: 76%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 7.43 – 7.02 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.57 – 1.14 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.14, 169.98, 143.21, 139.27, 128.96, 128.96, 125.34, 124.86, 122.51, 122.05, 122.05, 27.91, 19.76, 19.76. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{16}N_4S$ $[M+H]^+$: 273.1131; found 273.1129.

Chapitre II : Réactivité des 5-vinyl-1,2,4-triazoles

INTRODUCTION

En raison de l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour les triazoles et leurs multiples propriétés, l'accès sélectif à des triazoles polyfonctionnels reste un défi majeur. Dans ce contexte, la construction de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués est une cible particulièrement attractive car la modulation des propriétés résulte obligatoirement d'une modification très sélective de la substitution de deux atomes de carbone et de trois atomes d'azote différents.
Bien que des méthodes de préparation efficaces aient été publiées, un contrôle efficace de la substitution peut représenter un obstacle surtout lorsque la plateforme triazole est substituée par plusieurs fragments réactifs *vis-à-vis* des métaux de transition.

Dans ce chapitre, nous décrivons la fonctionnalisation sélective de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués catalysée par des complexes de Pd et de Cu. Notre stratégie permet d'installer des groupes aryles sur le fragment vinyle d'une part, ou en position N1-H, d'autre part. De plus, les deux sites peuvent être activés conjointement et être arylés simultanément, entrainant ainsi de la diversité moléculaire au niveau du noyau triazolique (Schéma **II.1**).

L'obtention de triazoles N,C-diarylés fonctionnalisés permet par ailleurs d'envisager une cyclisation intramoléculaire métallo-catalysée ultérieure, générant ainsi un nouvel hétérocycle triazolocondensé.

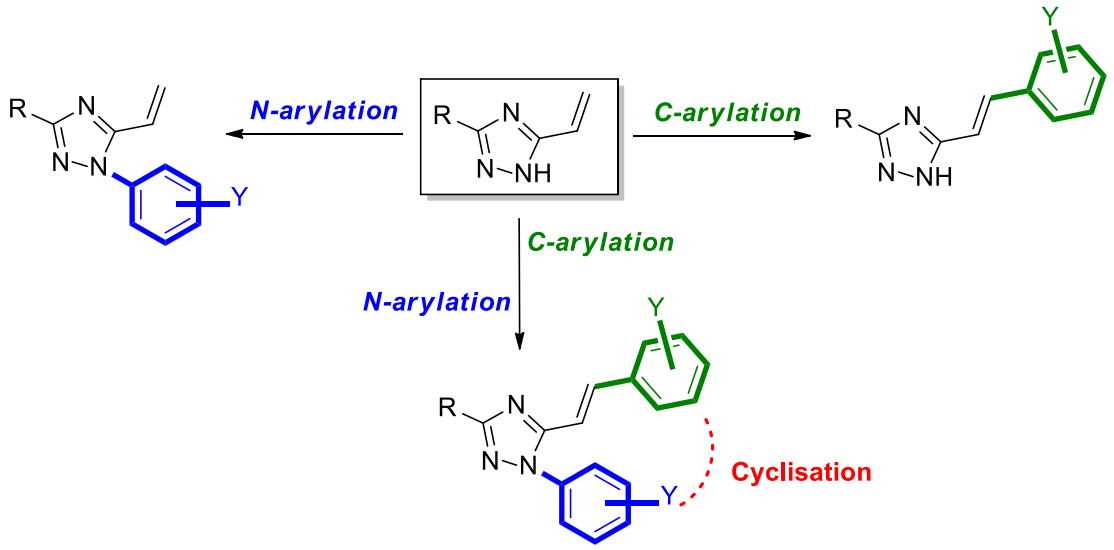


Schéma II.1

A. Rappel bibliographique

I. Synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués

Les stratégies de synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués ne sont pas très variées dans la littérature. Une revue présentant l'accès à ce type d'hétérocycles à partir d'hydrazones a été publiée par Zhang en 2014[75]. La démarche est illustrée par les exemples suivants.

Une réaction multicomposants[76] mettant en jeu une hydrazone primaire, un iodobenzène substitué et du monoxyde de carbone sous conditions palladocatalysées engendre le produit **64** avec des rendements acceptables (Schéma II.2).

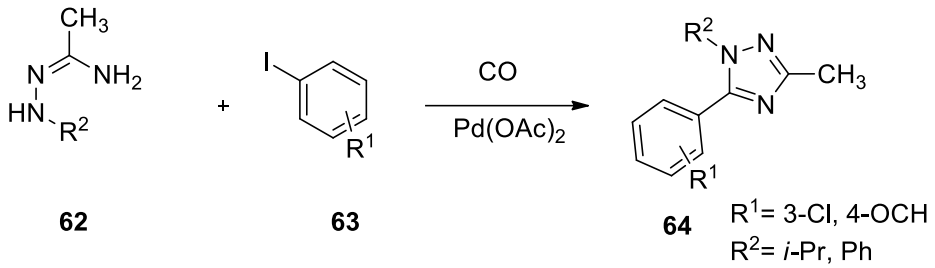


Schéma II.2

Les amidrazones tertiaires sont des précurseurs usuels de 1,2,4-triazoles trisubstitués. Le carbonate d'argent peut catalyser les réactions de cyclisation des aryles amidrazones en particulier et engendrer les 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués **66** lorsque le mélange réactionnel est porté à reflux de l'acétonitrile (Schéma **II.3**). Cependant, ces derniers ne sont pas aisément accessibles et cette voie de synthèse nécessite plusieurs étapes successives[77].

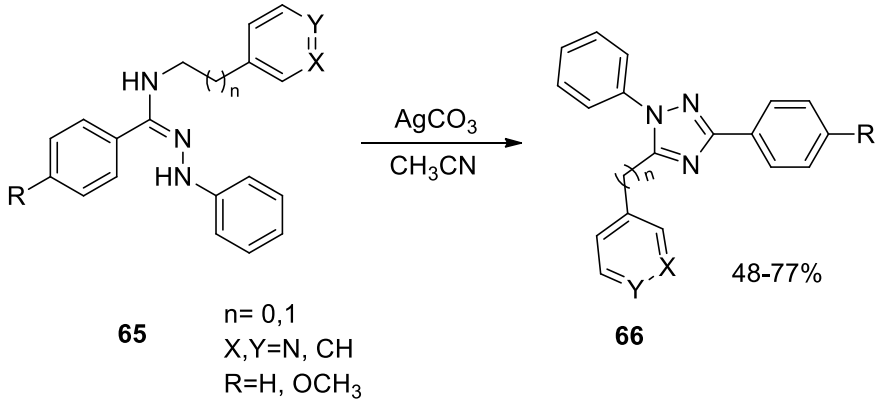


Schéma II.3

[75] Zhang, H.Z.; Damu, G.L.V.; Cai, G.X. ; Zhou, C.H. *Current Organic Chemistry*, **2014**, *18*, 359-406.
[76] Zhang, X.C.; Liu, B. *Inorg. Chem. Commun.*, **2009**, *12*, 808-810.
[77] Al-Soud, Y.A.; Heydel, M.; Hartmann, R.W. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6372-6375.

Une synthèse efficace de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués a été proposée par Wang et coll.[78] en 2011. Il s'agit d'une cycloaddition 1,3-dipolaire par réaction d'oximes et de chlorhydrates de chlorure d'hydrazoyle **68** en présence de la triéthylamine. Elle conduit aux triazoles désirés **69**, toutefois, tous substitués en C3 par un même groupe carboxyméthyle (Schéma **II.**4).

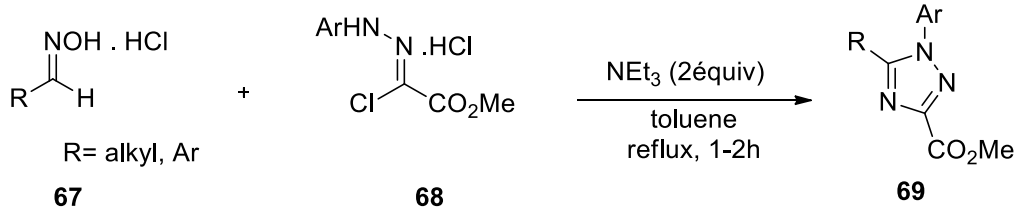


Schéma II.4

Les amidines sont également de bons précurseurs de 1,2,4-triazoles trisubstitués. Castanedo et coll.[79] ont développé une méthode d'accès à ces hétérocycles à partir d'un acide carboxylique, d'amidine primaire **71** et d'hydrazine monosubstituée en présence de DIPEA comme base et HATU comme agent de couplage (Schéma **II.5**).

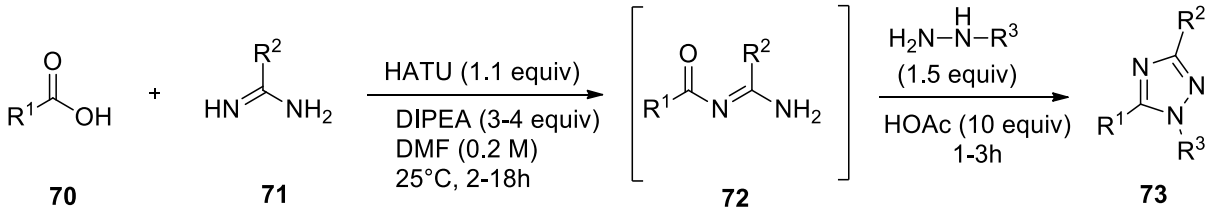


Schéma II.5

De même les amidines cycliques constituent de bons substrats pour la préparation de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués. Ueda et coll.[80] font réagir la 2-aminopyridine **74** et le benzonitrile **75** en présence d'un métal de transition catalysant la formation d'une liaison N-C et un couplage oxydant dans le DCB (Schéma **II.6**).

[78] Wang, L.-Y. ; Tseng, W.C. ; Lin, H.Y. ; Wong, F.F. *Synlett*, **2011**, 1467-1471.
[79]. Castanedo, G.M. ; Seng, P.S. ; Blaquiere, N. ; Trapp, S. ; Staben, S.T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1177–1179
[80] Ueda, S. ; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15080-15081.

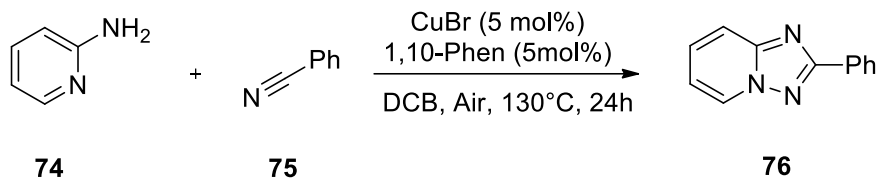


Schéma II.6

En 2015, Huang et coll.[81] réalisent une CH halogénation permettant la chloration de 1,2,4-triazoles 1,3-trisubstitués. Les triazoles **78** sont obtenus à partir des chlorhydrates d'amidines **77** et de DMF, en présence de $CuCl_2$. Leur chauffage à 130°C pendant 12h permet d'accéder aux triazoles **78** désirés, substitués par un atome de Cl en position C5 (Schéma **II.7**).

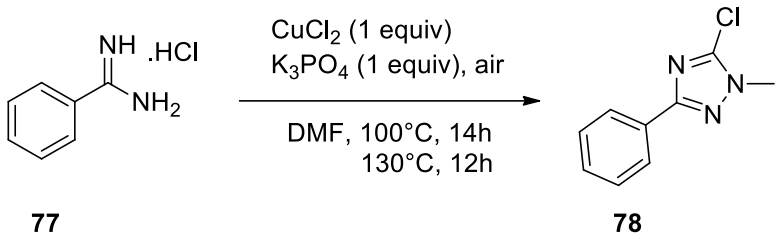


Schéma II.7

Le chauffage à 80°C dans l'isopropanol et en présence de NEt_3 du sel de 1,3,4-oxadiazolium hexafluorophosphate **79** et de cyanamide **80** conduit aux aminotriazoles trisubstitués **81** correspondants[82] (Schéma **II.8**).

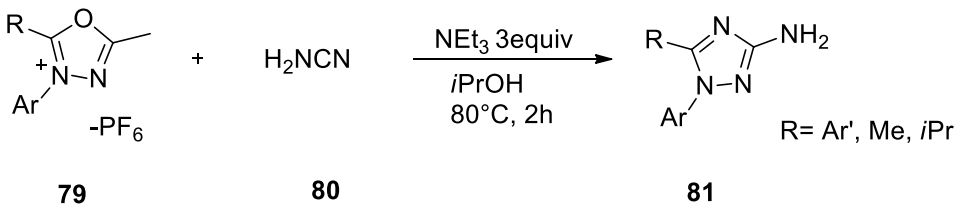


Schéma II.8.

[81] Huang, H. ; Guo, W. ; Wu, W. ; Li, C.J. ; Jiang, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, *12*, 2894–2897.
[82] Wong, B. ; Stumpf, A. ; Carrera, D. ; Gu, C. ; Zhang, H. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1083-1093.

II. Création de la liaison carbone-carbone

C'est par une communication de Victor Grignard en 1900, décrivant des intermédiaires réactionnels et des conditions opératoires propices à leurs utilisations, que débute véritablement l'ère des synthèses organiques assistées par des complexes organométalliques. La réaction présentée décrit la création de liaisons C-C par réaction d'un organomagnésien sur un carbonyle.

A partir de cet instant, une explosion de synthèses faisant intervenir des organométalliques a vu le jour. Des dizaines de métaux tels que Zn, Li, Cu, Ni, Cd, Ru, Rh…. ont été impliqués, en prenant parfois le soin d'associer au métal, un ligand. C'est le cas du palladium Pd.

Dans ce cas, la formation d'une liaison C-C passe impérativement par celle d'une liaison intermédiaire C-Pd. Cependant, le palladium métallique ne réagit pas tel quel, par exemple, sur les dérivés bromés insaturés. En revanche, en présence de triphénylphosphine, il se forme un complexe tetrakistriphénylphosphine palladium (PdL_4). Ce dernier subit plusieurs transformations jusqu'à l'espèce catalytique réactive (PdL_2) à partir de laquelle s'enchaine le cycle catalytique dont l'addition oxydante du métal en présence de la liaison C-Br.

Les réactions de Sonogashira[83], de Mizoroki-Heck[84], de Suzuki-Miyaura[85], de Kosugi-Stille[86], de Hiyama[87], de Negishi[88], de Kumada-Corriu[89] , sont toutes catalysées par un complexe de Pd(0). Elles permettent la synthèse d'architectures moléculaires assez complexes, auparavant difficiles, voire impossible à réaliser (Schéma **II.9**).

---

[83] Revue : Chinchilla, R. ; Najera, C. ; *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 874-922.

[84] a). Heck, R. F, *Org. React*. **1982**, *27*, 345-390; b) Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1994**, *33*, 2379-2411; c) Beletskaya, I. P. ; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 3009-3066; d) Whitcombe, N. J. ; Hii, K. K. ; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476; e) Littke, A. F. ; Fu, G. C. ; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 4176-4211; f) Alonso, F. ; Beletskaya, I. P. ; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771-11835; g) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev*. **2006**, *106*, 4644-4680.

[85] Revues : a) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2457-2483; b) Kotha, S. ; Lahiri, K. ; Kashinat, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

[86] Revues : a) Farina, V. ; Krichnamurthy, V. ; Scott, W. J. *Org. React*. **1997**, *50*, 1-652; b) Espinet, P. ; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4704-4734.

[87] Revue : Hiyama, T. ; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem*. **1994**, *66*, 1471-1489.

[88] Revues : a) Erdik, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648; b) Negishi, E.-i. ; Anastasia, L. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1979-2018.

[89] Revue : Kumada, M. ; *Pure Appl. Chem*. **1980**, *52*, 669-679

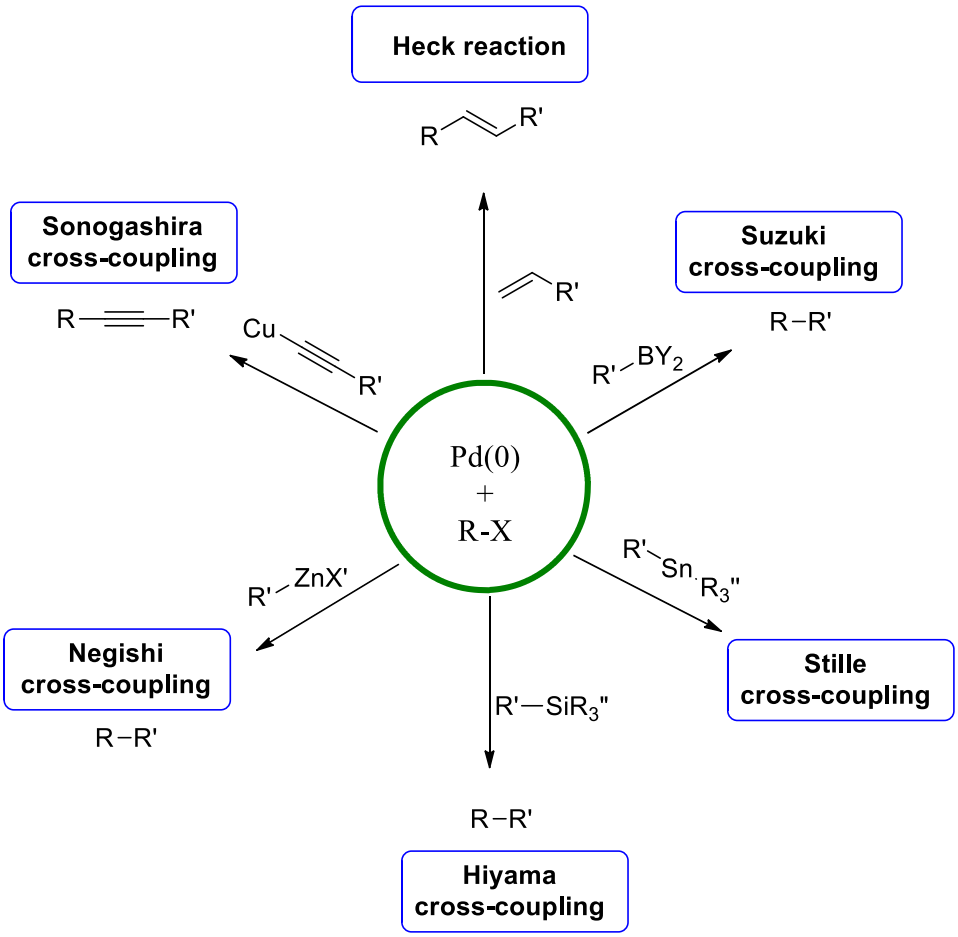


Schéma II.9

La réaction de Heck est une réaction chimique célèbre découverte par Mizoroki et Heck en 1972, grâce à des recherches développées indépendamment. Il s'agit d'une réaction de couplage croisé entre un halogénure et un alcène, ces deux substances réagissant en présence d'un catalyseur au palladium et d'une base pour former un alcène substitué. Cette réaction a été utilisée avec succès dans de nombreuses synthèses totales soit pour relier différents fragments d'une molécule, soit pour construire des macrocycles en version intramoléculaire (Schéma **II.10**)[90].

[90] a) Campagne, J.-M. ; Prim, D. in Les complexes du palladium en synthèse organique : Initiation et guide pratique, CNRS Editions : Paris, **2001**. b) Revue : Nicolaou, K. C. ; Burger, P. G. ; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

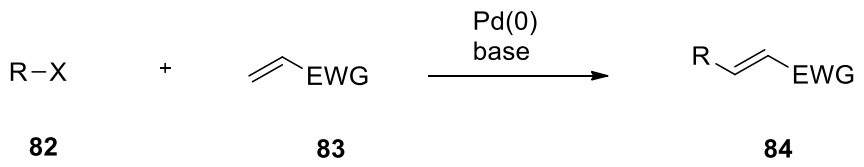


Schéma II.10

Le cycle catalytique traditionnel de la réaction de Heck comprend quatre étapes successives comme le montre le schéma **II.11**.

Le palladium est donc introduit en quantité catalytique puisqu'il est régénéré au cours du processus catalytique. Le mécanisme implique l'addition oxydante de l'halogénure sur le métal suivi d'une *Syn*-insertion puis d'une *Syn*-*β*-élimination conduisant à la formation de l'oléfine fonctionnalisée. La présence d'une base est indispensable pour la régénération de l'espèce catalytique active de palladium (0).

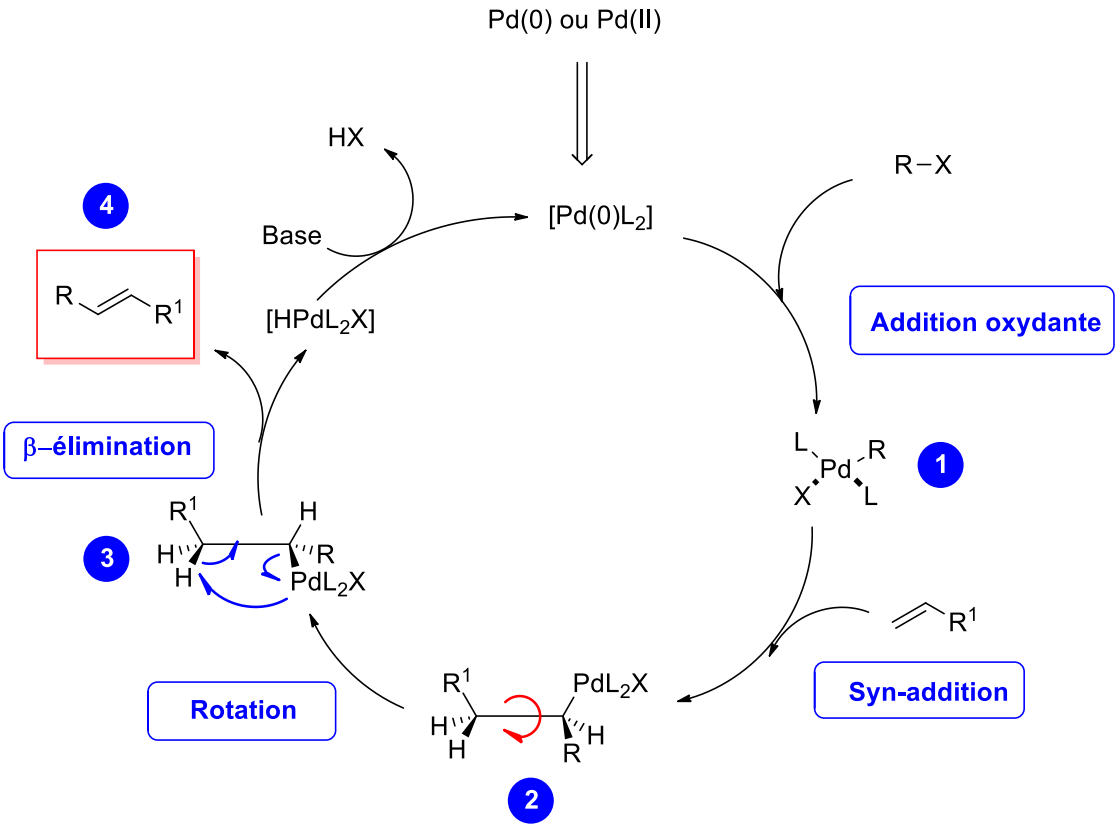


Schéma II.11.

Dans la section suivante, nous illustrons quelques réactions récentes de type Heck.

Les complexes *N,N,O*-terdentate amido/pyridyl carboxylates Pd(II) sont des complexes stables et très réactifs qu'il est possible d'utiliser dans la réaction de Heck. Kantam et coll. [91] réalisent le couplage de bromures ou iodures aromatiques avec le vinylcarboxylate de butyle (2 équivalents) dans le DMF. Les complexes tridentés utilisés sont obtenus à partir d'un β-aminoester et de l'acide pionilique, en présence de $Pd(OAc)_2$ (Schéma **II.12**).

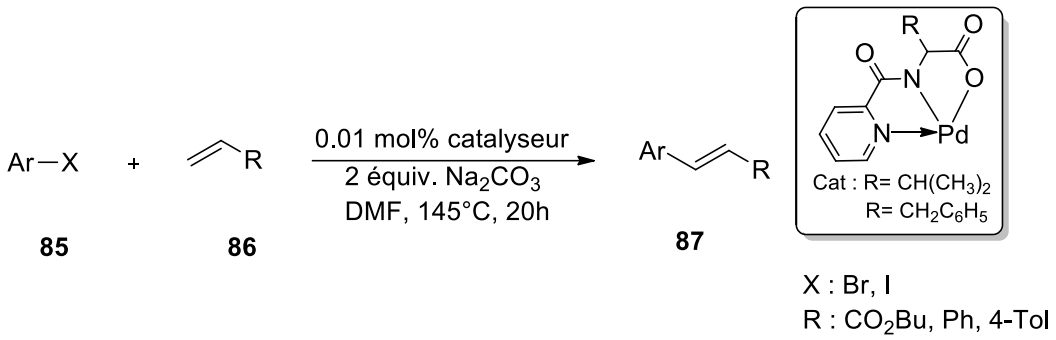


Schéma II.12

Une approche intéressante de la réaction de Heck a été décrite en 2006 par Karimi[92]. Elle utilise comme catalyseur une matrice carbène/liquide ionique *N*-hétérocyclique immobilisé sur silice. Il s'agit d'un système catalytique permettant l'accès à une large variété de produits de Heck (Schéma **II.13**). Le catalyseur montre une haute thermostabilité (>200°C). L'intérêt de ce catalyseur réside dans le fait qu'il peut être récupéré et utilisé dans quatre cycles successifs de réactions pour un TON égale à 36600.

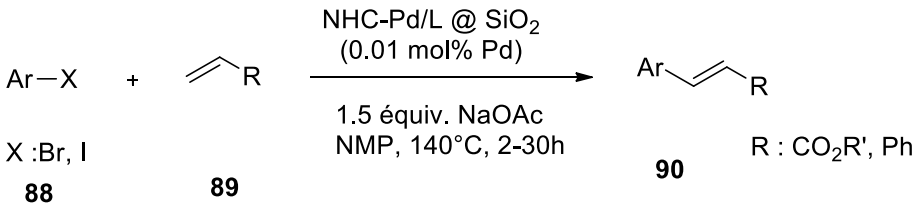


Schéma II.13

[91] Kantam, M. L. ; Srinivas, P.; Yadav, J. ; Likhar, P. R. ; Bhargava, S. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4882-4885.
[92] Karimi, B. Enders, D. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1237-1240.

Une méthode[93] respectueuse de l'environnement et en absence de ligand a été développée récemment. Une large gamme de réaction de Heck est décrite en utilisant des nanoparticules supportées sur polyaniline. La réaction montre une excellente chimio-compatibilité et tolère même la présence de substrats sulfurés (Schéma **II.14**).

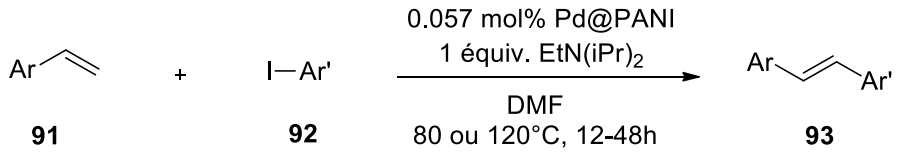


Schéma II.14

Des développements récents par Wang et coll.[94] combinent l'utilisation de ligands Xantphos à une irradiation sous lumière bleue. Ces avancées dans la réaction type Heck, permettent des réactions à température ambiante par exemple (Schéma **II.15**).

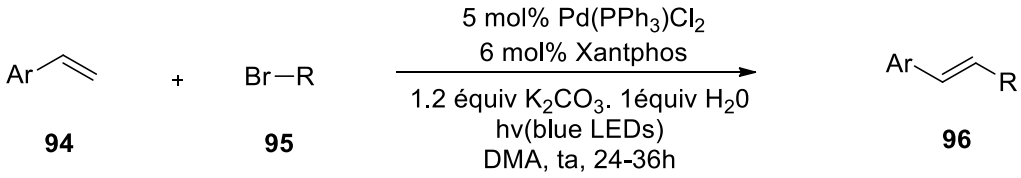


Schéma II.15

III. La formation d'une liaison N-C_{Ar}

La formation d'une liaison C-N catalysée par un métal de transition dans les réactions de couplage croisé constitue une stratégie puissante pour la préparation de composés à visée thérapeutique et en sciences des matériaux. Bien que les couplages type Ullmann catalysés au cuivre aient été découverts il y a plus d'un siècle[95], leur application dans les réactions de N-arylation est restée relativement limitée en raison des conditions assez sévères que requièrent ces réactions telles que des températures élevées, des solvants très polaires et, le plus souvent,

[93] Yu, Y.; Huang, Z. Wei, Y. Ding, C. Su, Q. Xu, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8677-8683.
[94] Wang, G.-Z. ; Shang, R. ; Cheng, W.-M. ; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 18307-18312.
[95] a) Ullmann, F. ; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1903, 36, 2382; b) Ullmann, F. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1904, 37, 853.

un nombre d'équivalents en catalyseur de cuivre assez élevé[96](Schéma **II.16**), ce qui constitue assurément un inconvénient de taille.

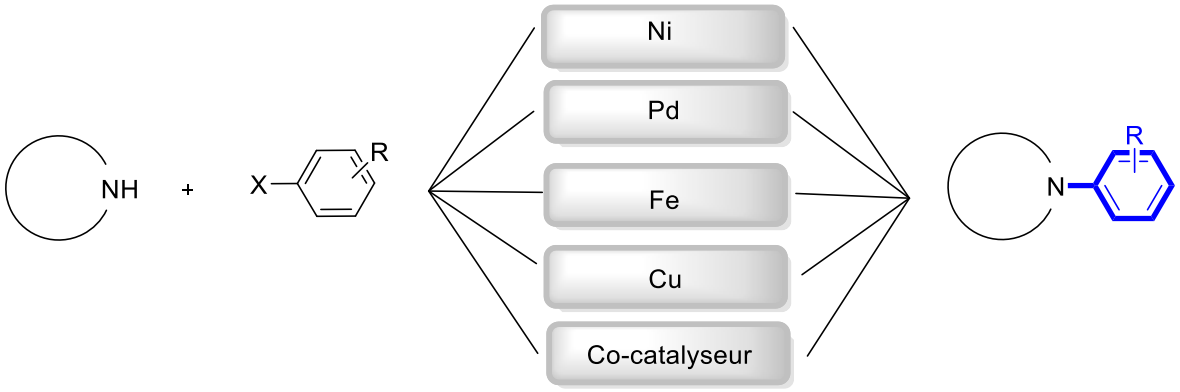


Schéma II.16

Une revue décrivant de nombreuses méthodes de création de la liaison N-C catalysées au Pd a été publiée par Prim[97] en 2002. Cette revue présente, entre autres, une synthèse[98,99] efficace pallado-catalysée de *N*-aryllactames. Ainsi, des variétés de lactames à quatre, cinq, six et sept chainons ont été synthétisées. La méthode utilise comme système catalytique $Pd(OAc)_2$,dppf et NaO^tBu (Schéma **II.17**).

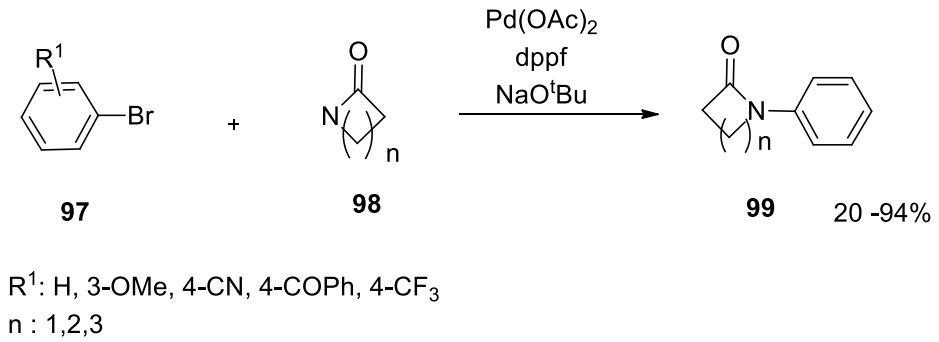


Schéma II.17

[96] Reviews: a) Ley, S. V. ; Thomas, A. W. *Angew. Chem*. **2003**, *115*, 5558; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 5400; b) Beletskaya, I. P. ; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem.* Rev. **2004**, *248*, 2337; c). Corbert, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev*. **2006**, *106*, 2651; d) Kunz, K. Scholz, U. ; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428.
[97] Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041-2075.
[98] Yin, J. ; Buchwald, S.L. Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104.
[99] Shakespeare, W.C. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2035-2038.

Si des systèmes catalytiques très proches conduisent à la formation de liaisons C-C mais également à des liaisons C-N, la régiosélectivité des réactions demeure l'un des défis majeurs. Ce constat se vérifie sur l'indole, où les positions C2, C3 et N1 sont susceptibles d'être arylés avec des systèmes catalytiques proches. Ainsi, Modha et coll.[100] obtiennent simultanément les deux produits **102** et **103** correspondants à une N-arylation et à une C-arylation dans les proportions respectives 30/25 (Schéma **II.18**).

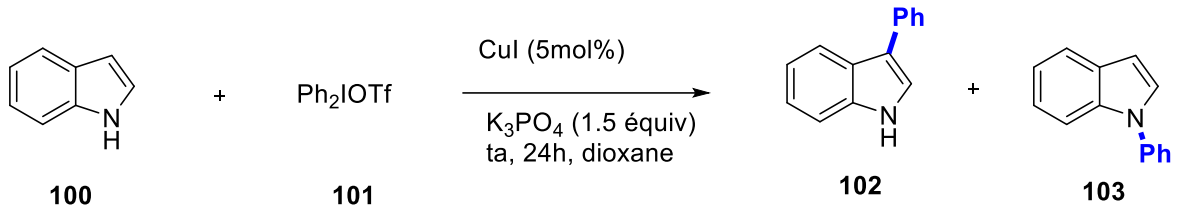


Schéma II.18

Une même combinaison catalytique impliquant CuI, dtbpy, TMEDA et K_3PO_4 peut même permettre une bis-arylation des deux sites réactionnels correspondant à la fois à une N-arylation et à une C-arylation (Schéma **II.19**).

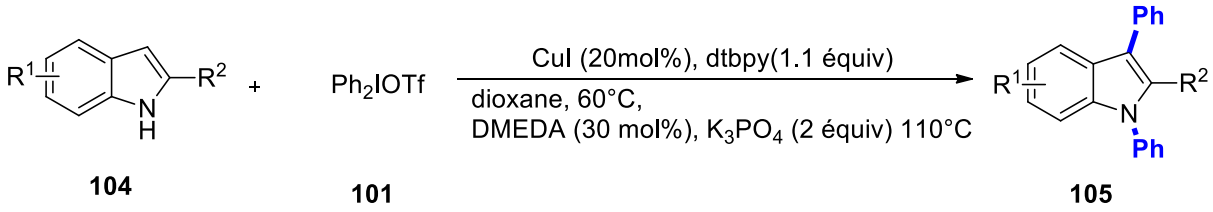


Schéma II.19

Dans la série des azoles, Taillefer et coll.[101] développent une méthode générale co-catalysée par du fer(III) et du Cu(II) en 2007. Cette équipe montre que la présence d'un ligand acétylacétonate et sa pré-complexation avec le Fer est cruciale pour une co-catalyse performante et sélective aboutissant exclusivement à la formation de liaisons C-N (Schéma **II.20**).

[100] Modha, S.G. ; Greaney, M.F. J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, *4*, 1416–1419.
[101] Taillefer, M. ; Xia, N. ; Ouali, A. *Angew. Chem. Int*. Ed. **2007**, *46*, 934 –936.

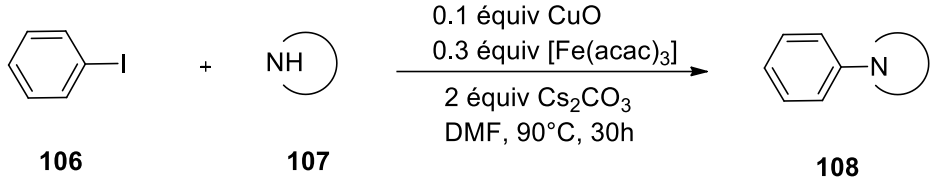


Schéma II.20

Altman et Coll.[102] décrivent un système catalytique utilisant la 4,7-diméthoxy-1,10-phénantroline comme ligand pour la *N*-arylation d'imidazoles catalysée au cuivre. Ce système catalytique utilisé dans des conditions douces tolère la présence de groupe fonctionnels variés sur le réactif aromatique aboutissant à une large gamme d'imidazoles *N*-arylés. Toutefois, dans les exemples décrits, le noyau imidazole reste peu substitué (Schéma **II.22**).

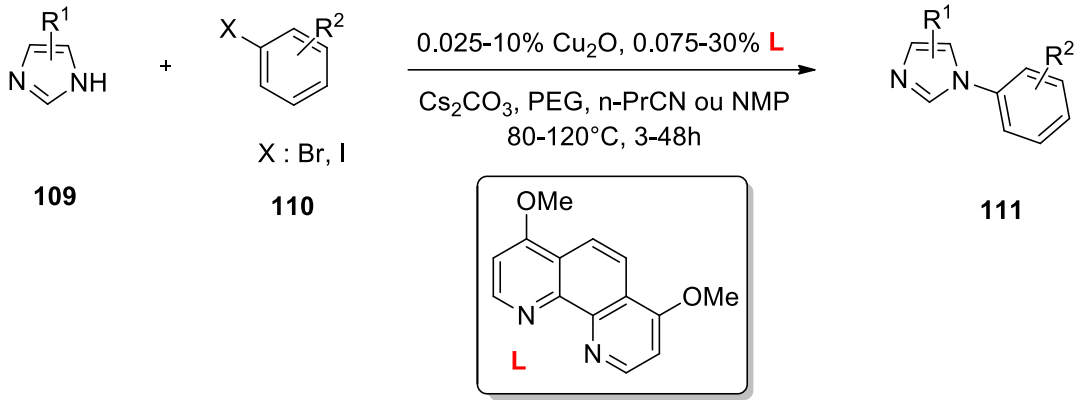


Schéma II.21

B. Travaux personnels

Le travail réalisé dans ce chapitre s'intéresse à la mise en valeur des fragments vinyl et -NH des 5-vinyl-1,2,4-triazoles **51ª**, **51ᶜ**, **51ᵉ** synthétisés dans le premier chapitre. Ces trois substrats possèdent un fragment vinylique non substitué et deux d'entre eux présentent une position de substitution sur un atome d'azote (Schéma **II.22**).

[102] Altman, R.A. ; Buchwald, S.T. *Org. Lett.*, **2006,** *8, 13*, 2779-2782.

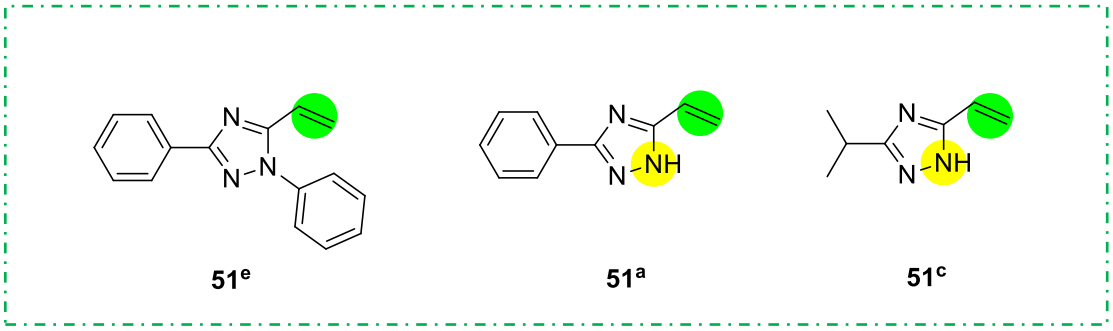


Schéma II.22

I. Couplage de Heck : C-arylation

Pour tester la réactivité du groupe vinylique sur ces 1,2,4-triazoles, nous avons pensé en premier lieu à créer une liaison C-C en prenant comme modèle le triazole **51e** dans lequel seul le fragment vinylique pourrait réagir. Ce premier objectif consiste en l'arylation du carbone exo du fragment vinylique dans des conditions de type Heck.

Le schéma **II.23** synthétique est le suivant :

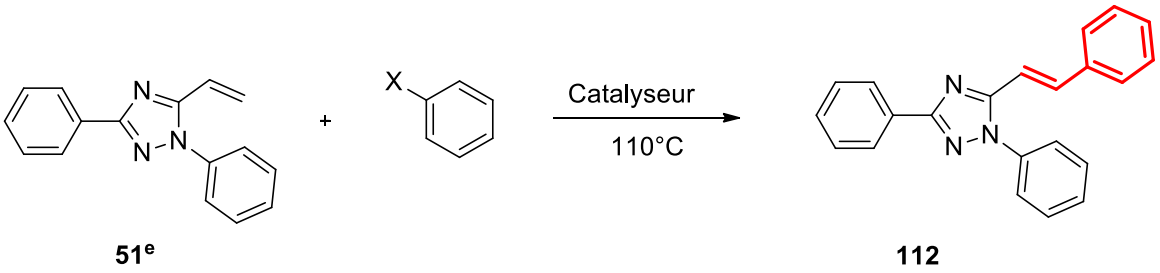


Schéma II.23

De nombreux essais ont été menés, en appliquant les conditions opératoires A, B ou C.

Dans le tableau **II.1** suivant, nous avons consigné l'ensemble des résultats les plus pertinents obtenus, en fonction du catalyseur, de la nature de l'halogène, de la base, du temps de réaction, en présence ou en absence d'additif, et enfin, en faisant varier la stœchiométrie de la réaction.

Tableau II.1. Détermination des conditions opératoires adéquates de la C-arylation du composé 51[e]

Entrée	Catalyseur	Cond.	additif	x	Temps(h)	R/P	Rdt%
1	$Pd(OAc)_2$ (5%)	A	--	Br	24	1/4.3	62
2	$Pd(OAc)_2$ (10%)	B	--	I	24	1/1.7	--
3	$Pd(OAc)_2$ (10%)	B	Bu_4NI	I	24	1/0.9	--
4	$Pd(OAc)_2$ (5%), PPh_3(40%)	B	--	I	24	1/0.4	--
5	$Pd(OAc)_2$(10%), PPh_3(40%)	B	--	I	24	1/1	--
6	$PdCl_2$(dppf) (5%)	B	--	I	24	1/0.2	--
7	$Pd(OAc)_2$ (5%)	C	Bu_4NI	I	24	0/1	--
8	$Pd(OAc)_2$ (5%)	C	Bu_4NI	I	3	1/2.4	--
9	$Pd(OAc)_2$ (5%)	A	--	I	24	0/1	--
10	**$Pd(OAc)_2$ (5%)**	**A**	**--**	**I**	**4**	**0/1**	**78**

*** (--) = rendement faible**

Conditions A : K_3PO_4 (2 équiv), DMF, 110°C

Conditions B : Et_3N (2 équiv), MeCN, 80°C

Conditions C : NaOAc (2.5 équiv), DMF, 110°C

Afin de déterminer les conditions opératoires appropriées pour la réaction d'arylation étudiée, nous avons examiné en premier lieu le substrat **51e**. En effet, ce dernier présente un seul site réactionnel puisque l'atome d'azote est fonctionnalisé.

Nous avons commencé par tester le bromobenzène comme partenaire de couplage. Ainsi, nous avons mis en œuvre le $Pd(OAc)_2$ (5%) comme catalyseur, K_3PO_4 (2 équiv.) comme base dans le DMF à 110°C. La réaction conduit à une conversion partielle, même après 24h de réaction[103]

[103] Azzouni, S. ; Abdelli, A. ; Gaucher, A. ; Arfaoui, Y. ; Efrit, M.L. ; Prim, D. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6972-6978.

(Entrée 1). Cette faible réactivité de bromure d'aryle nous a incité à plutôt utiliser les réactifs iodés correspondants.
Plusieurs systèmes et conditions catalytiques ont été testés afin d'améliorer la conversion. Les conditions B (Et_3N (2 équiv), MeCN) restent décevantes même en utilisant 10% de $Pd(OAc)_2$ (Entrées 2, 3).

La combinaison de $Pd(OAc)_2$ / PPh_3 ainsi que $PdCl_2$(dppf) dans les conditions B, a également donné de mauvaises conversions (Entrées 4-6). En revanche, en mettant en œuvre les conditions C, en présence de TBAI et en utilisant NaOAc (2,5 équiv) comme base à 110 ° C dans le DMF pendant 24 heures, nous avons obtenu une conversion complète (Entrée 7).

Malheureusement, dans ces conditions, le temps de réaction n'a pas pu être réduit car en réduisant le temps de contact, des conversions plus faibles sont observées (Entrées 8). En conduisant la réaction dans les conditions A, en présence de $Pd(OAc)_2$ (5%), une conversion totale est observée, même en l'absence de TBAI (Entrée 9) et au bout de 24h. En réduisant le temps de la réaction à 4h, la conversion reste toujours totale et le triazole **112** cible est isolé avec un rendement de 78%.

Avec ces conditions optimisées en main, nous avons exploré l'installation de divers groupes arylés sur le fragment vinylique du triazole **51e.**

L'ortho et le *méta*-iodotoluène ainsi que le 2-iodo-1,3-diméthylbenzène ont été couplés efficacement au triazole **51e**, donnant les produits **114** ,**115** et **116** avec des rendements variants entre 30-72% (Figure **II.1**).

De même, les triazoles arylés **117** et **118** portant un groupe méthoxy en *ortho* et en *méta* peuvent être obtenus avec des rendements de 60 et 41% respectivement. Enfin, les triazoles **119** et **120** substitués par des groupes naphtyle et thiényle ont été synthétisés avec des rendements de 60 et 35% respectivement. Le schéma général est le suivant :

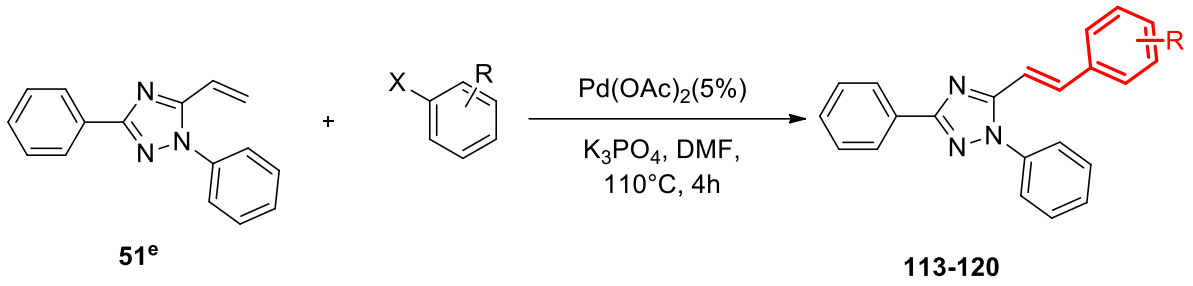


Schéma II.24a

En complément, nous avons tenté de faire réagir sous ces conditions des partenaires de couplage aromatique bis-iodés (Figure **II.1**)

Le processus de double couplage mène à la construction d'architectures étendues **121**, **122** et **123** basées sur un noyau central de benzène et deux unités triazoles situées en *ortho*, *méta* et *para*.

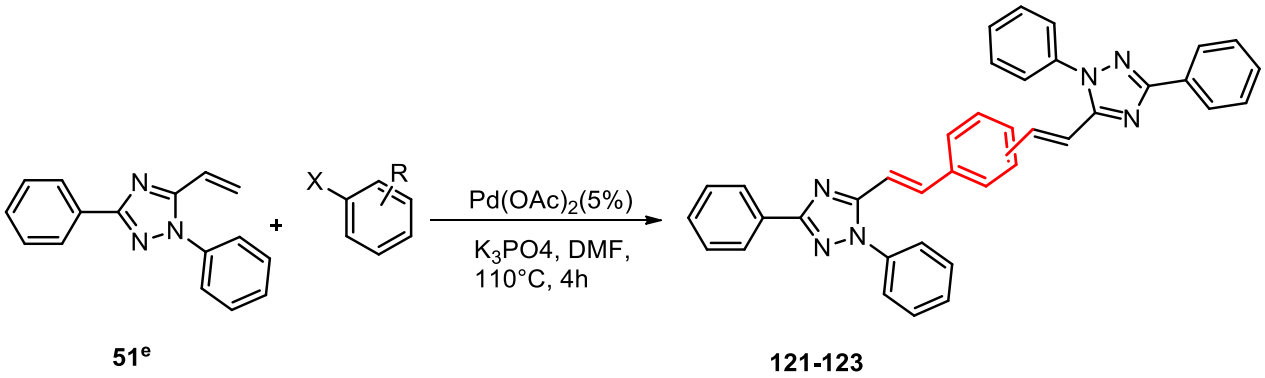


Schéma II.24b

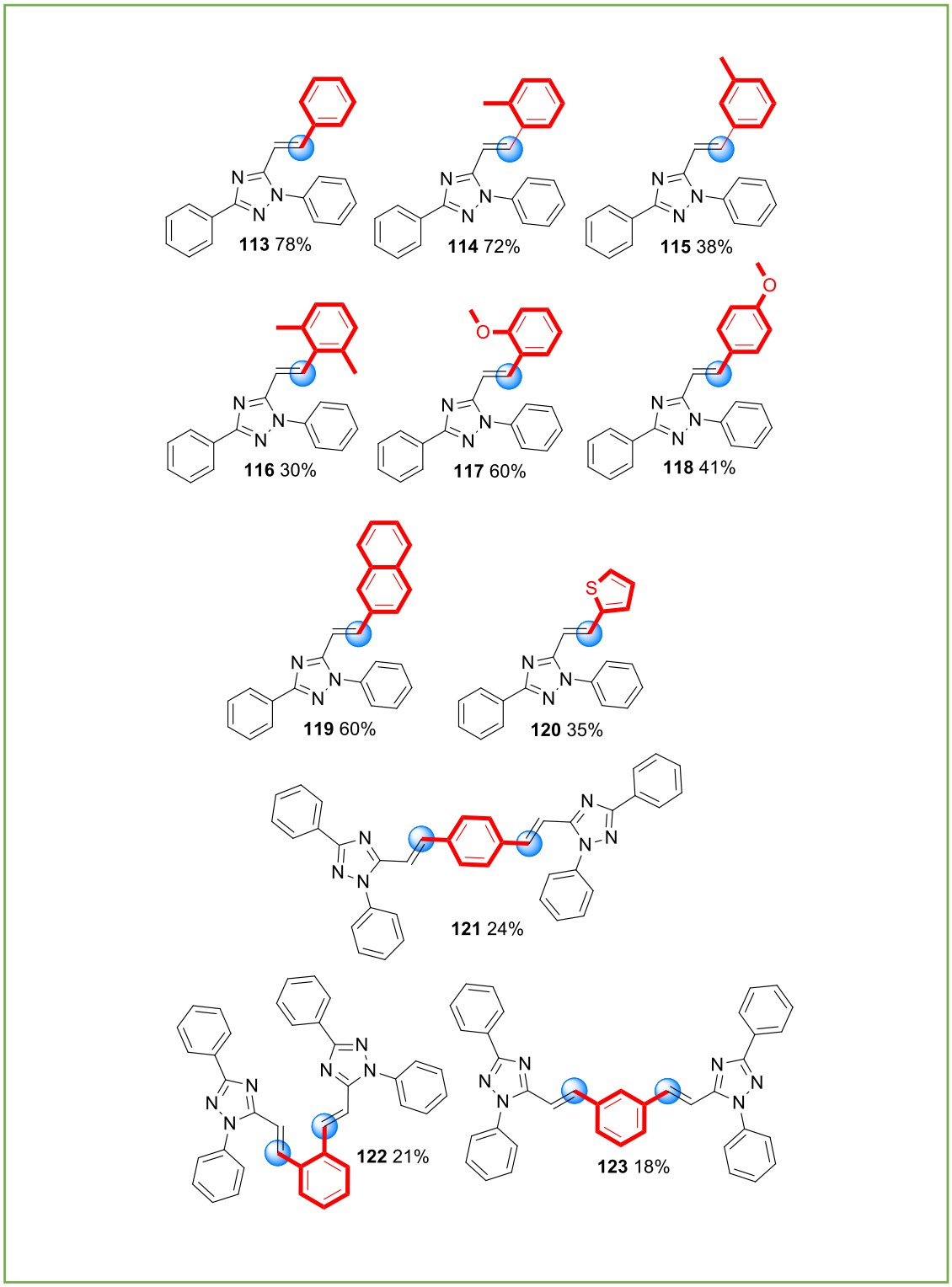


Figure II.1

La détermination du ratio de conversion a été réalisée par comparaison des spectres de RMN du proton du produit **51**[e] avec le spectre de RMN du proton du produit réactionnel brut et

détermination du ratio des intégrations des protons **H** et **H**. La configuration *E* de la double liaison pour le triazole **112** est confirmée par la constante de couplage, égale à 15,6 MHz.

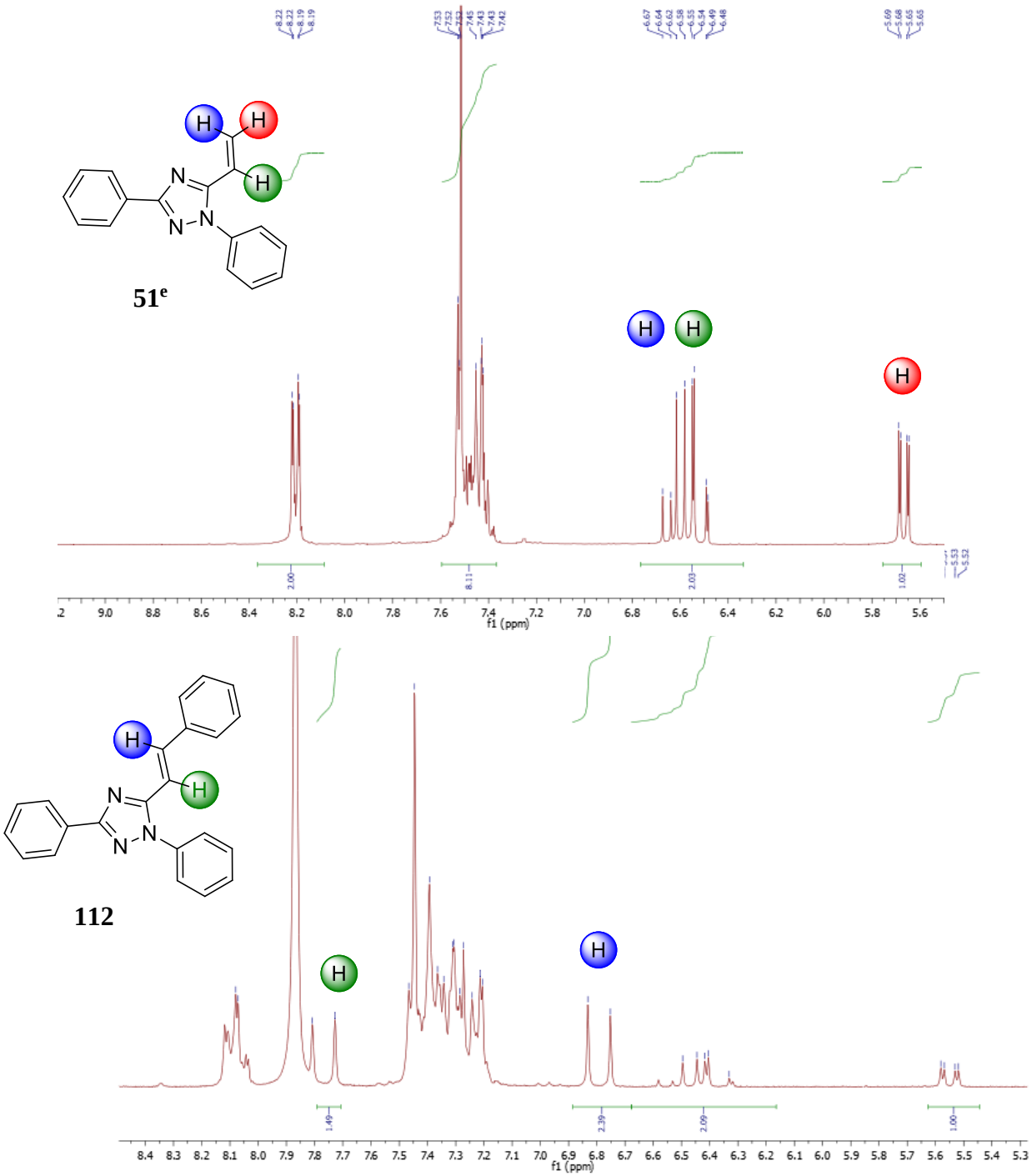


Figure II.2 : Détermination des ratios de conversion

L'installation des groupes aryles portant des substituants électroattracteurs a ensuite été envisagée. Malheureusement, l'utilisation des conditions A ou B mentionnées ci-dessus est

restée infructueuse. En effet, dans ces conditions, aucune conversion n'a été observée. Pour ces substrats nous avons alors cherché à déterminer des conditions opératoires plus appropriées (Schéma **II.25**).

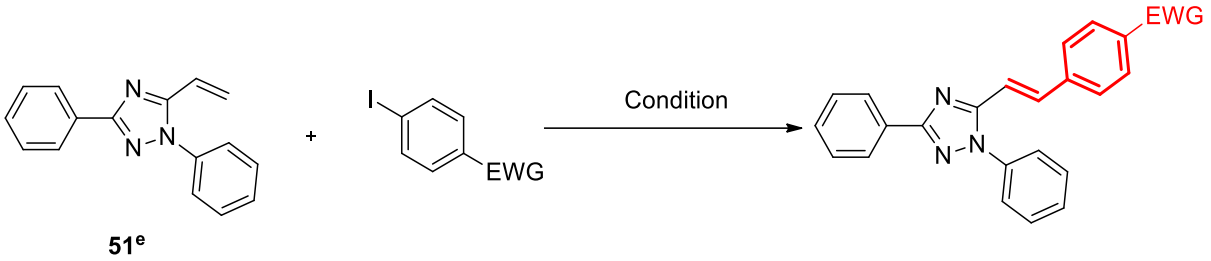


Schéma II.25

En partant des conditions C mises au point précédemment, et en les modulant à chaque fois, nous avons obtenus les résultats les plus significatifs consignés dans le tableau II.2.

Tableau II.2. Résumé des conditions opératoires testées.

Entrée	Catalyseur	Base	additif	solvant	Temps(h)	R/P	Rdt%
1	$Pd(OAc)_2$	K_3PO_4	--	DMF	4	1/0.8	--
2	$Pd(OAc)_2$	K_3PO_4	--	DMF	6	1/1.6	--
3	$Pd(OAc)_2$	K_3PO_4	AgOAc	DMF	4	1/0.3	--
4	$Pd(OAc)_2$	K_3PO_4	--	DMF/H_2O	4	1/1.4	--
5	$Pd(OAc)_2$	NaOAc	Bu_4NI	DMF	4	1/0.4	--
6	$Pd(OAc)_2$	NaOAc	Bu_4NI	DMF	22	0/1	48

*** (--) = rendement faible**

Conditions C : NaOAc (2.5 équiv), DMF, 110°C

L'application des conditions C a conduit à une conversion faible et la formation de produits secondaires non identifiés ou de dégradation. En revanche, la modification des conditions C (conditions D) en utilisant 3 équivalents de TBAI comme additif a permis de minimiser la formation des produits de dégradation, non identifiés, et finalement, d'isoler les triazoles cibles **124-127**. Ces derniers incluent nitrobenzène, trifluorométhylbenzène ou cyanobenzène ainsi

qu'un motif pyridyle. Ils ont été obtenus avec des rendements faibles à modestes allant de 11 à 48% (Schéma **II.26**).

Conditions D : $Pd(OAc)_2$ (5%), NaOAc (2.5 équiv), TBAI (3 équiv), DMF, 110°C, 22h.

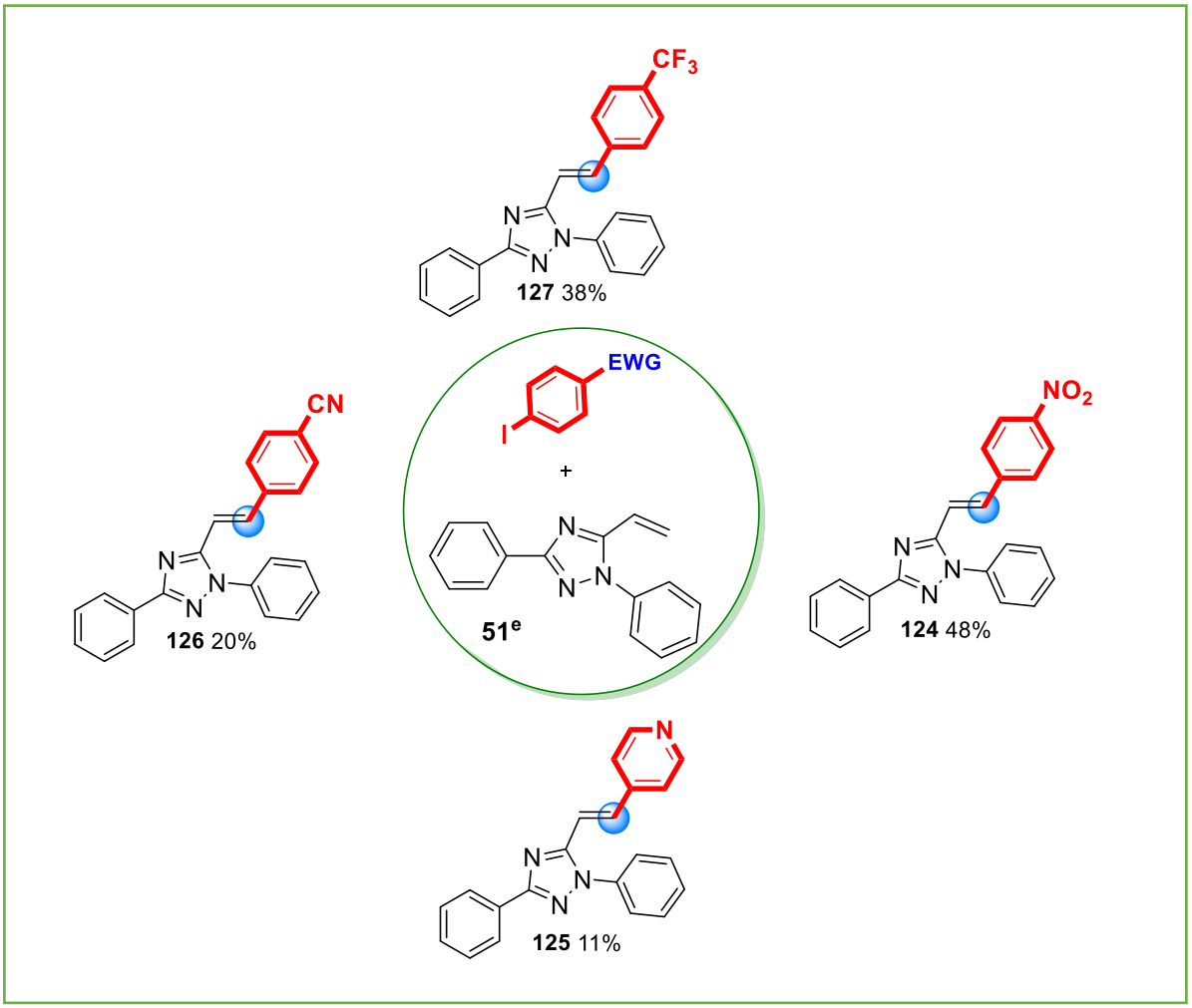


Schéma II.26

La présence de groupe électro-accepteur en para semble être l'une des origines potentielles de ces résultats modestes. Les raisons de cette spécificité restent encore à déterminer. A titre de confirmation, un travail complémentaire visera à tester des iodobenzènes substitués par un électro-accepteur en position ortho ou méta.

Nous avons par la suite envisagé l'arylation du fragment vinyle des triazoles **51**[a] et **51**[c] (Schéma **II.27**).

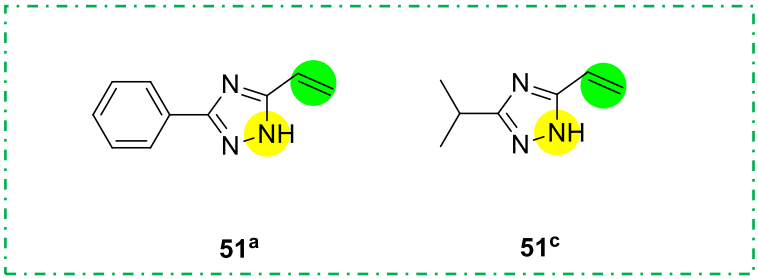


Schéma II.27

Dans ces derniers composés, l'atome N1 reste non substitué, ce qui peut représenter un obstacle difficile à surmonter pour la réalisation d'une C-arylation sélective dans les conditions précédentes.

En effet, dans ces conditions la réaction pourrait conduire aux produits suivants obtenus soit par C-arylation, N-arylation ou encore par N et C-arylation simultanées (Schéma **II.28**).

De plus, l'absence de substituant sur N1 pourrait favoriser la formation de complexes Pd-triazole et ainsi empoisonner le système catalytique.

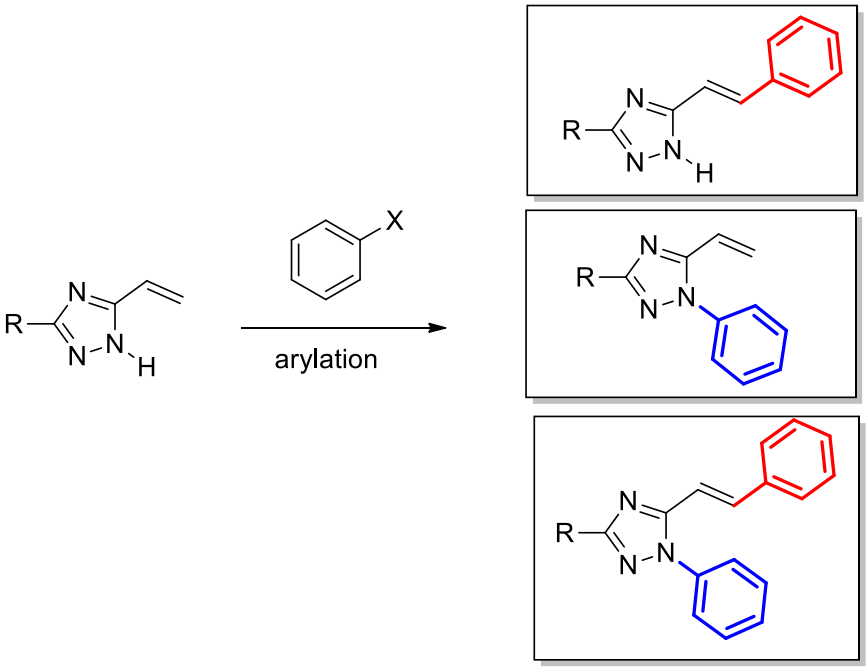


Schéma II.28

Dans ce but, nous avons cherché à optimiser les conditions opératoires pour orienter d'abord la réaction vers une C-arylation sans toucher à l'azote N1 (Schéma **II.29**, Tableau **II.3**).

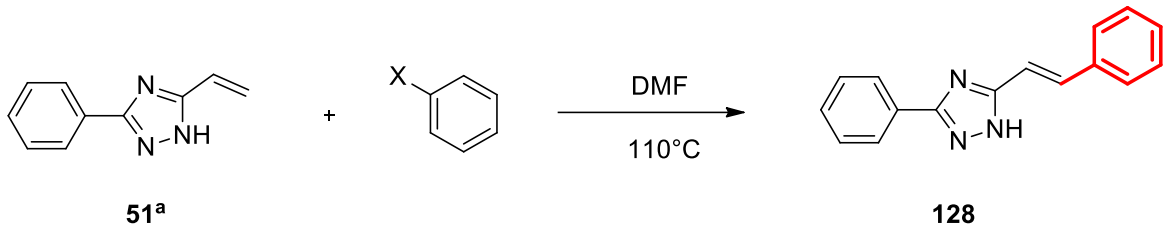


Schéma II.29

Tableau II.3. Détermination des conditions opératoires adéquates de la C-arylation du triazole 51ª

Entrée	Catalyseur	Base	additif	Ligand	Temps(h)	R/P	Rdt%
1	$Pd(OAc)_2$	K_3PO_4	--	--	4	1/0	--
2	$Pd(OAc)_2$	NaOAc	Bu_4NI	--	4	1/0	--
3	$Pd(OAc)_2$	K_2CO_3	--	XPhos	72	0/1	--
4	**$Pd(OAc)_2$**	**K_2CO_3**	**--**	**XPhos**	**24**	**0/1**	**51**

*** (--) = rendement faible**

Les premières tentatives ont été réalisées en utilisant les conditions A, B, C et D. Malheureusement, elles ont été infructueuses et nous n'avons pu isoler aucun des produits potentiels, les produits bruts donnant principalement des mélanges insolubles.

En revanche, des systèmes catalytiques combinant $Pd(OAc)_2$ et XPhos, ont conduit au composé **128** attendu à partir du triazole **51ª** et de l'iodobenzène. Le produit **128** a été isolé avec un rendement de 51% en utilisant un rapport Pd / L de 1: 2. Bien que les produits N-arylés et bis-arylés ne puissent être exclus, nous n'avons pas pu mettre en évidence leur présence dans le brut réactionnel.

Les triazoles **129-132** ont été obtenus en utilisant les conditions réactionnelles E. Ces dernières cibles sont issues de la réaction des précurseurs **51ª** et **51ᶜ** avec l'iodobenzène ou l'*o*-iodotoluène (Schéma **II.30**).

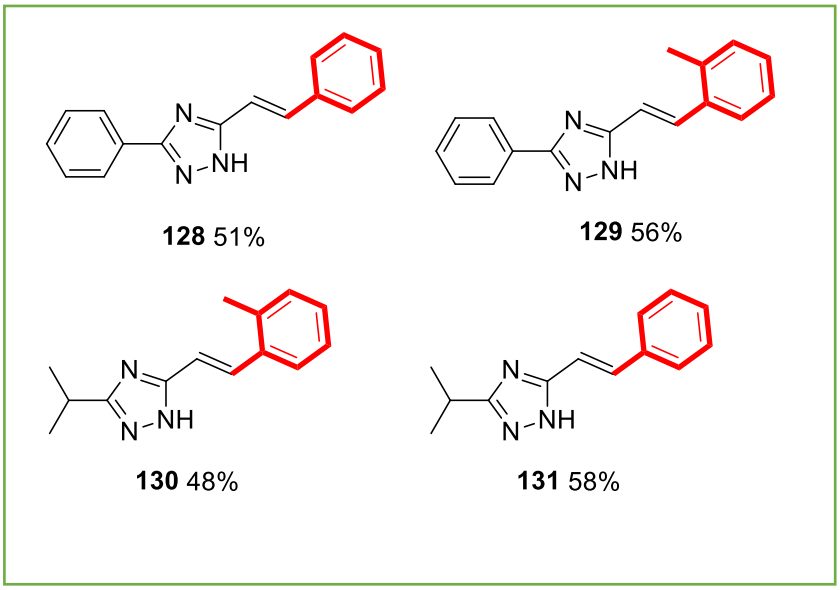


Schéma II.30

II. N-arylation de 1,2,4-triazoles

Notre deuxième objectif dans ce chapitre est l'arylation sélective du site N1 des triazoles **51ᵃ** et **51ᶜ**. A cette fin, le précurseur **51ᵃ** et l'iodobenzène ont été choisis comme précurseurs modèles et mis à réagir sous diverses conditions catalytiques (Schéma **II.31**).

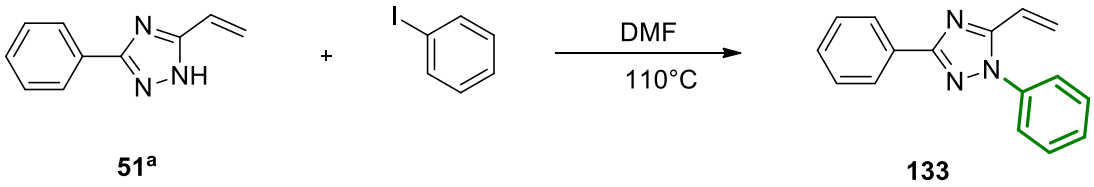


Schéma II.31

Plusieurs essais décrits dans le tableau **II.4** ont été réalisés. Comme les conditions utilisées précédemment (A,B,C,D,E) ne permettaient pas d'installer des groupes aryle sur le site réactif N1, nous avons changé le système catalytique par une combinaison Cu/Fe. Sur la base des protocoles récents décrits par Buchwald, Bolm[24] et Taillefer[23], plusieurs conditions catalytiques à base de Cu ou Fe ont été testées (Tableau **II.4**), en faisant appel à différents ligands (L_1 à L_6) réunis dans le schéma **II.32**.

Tableau II.4 : Détermination des conditions opératoires adéquates pour la N-arylation du composé 51[a]

Entrée	Catalyseur	Ligand	Temps(h)	R/P	Rdt%
1	CuI (3%)	--	24	1/0	--
2	CuI (3%)	L_1	24	0.5/0.4	--
3	CuI (3%)	L_1	24	0.8/0.3	--
4	CuI (3%)	L_2	30	1/1	--
5	CuI (3%)	L_3	30	1/0	--
6	CuI (3%)	L_4	30	0.6/0.2	--
7	CuI (3%)	L_5	24	1/0.3	--
8	CuI (3%)	XPhos	48	1/0.6	--
9	$Fe(acac)_2$ CuO (10%)	--	30	1/0	--
10	$FeCl_2.4H_2O$ (30%)	--	48	1/0	--
11	Cu_2O (20%)	L_1/PEG	20	1/0.9	--
12	Cu_2O (20%)	--	18	1/0	--
13	**Cu_2O (20%)**	**L_6/PEG**	**48**	**0.6/1**	**51**

*** (--) = rendement faible**

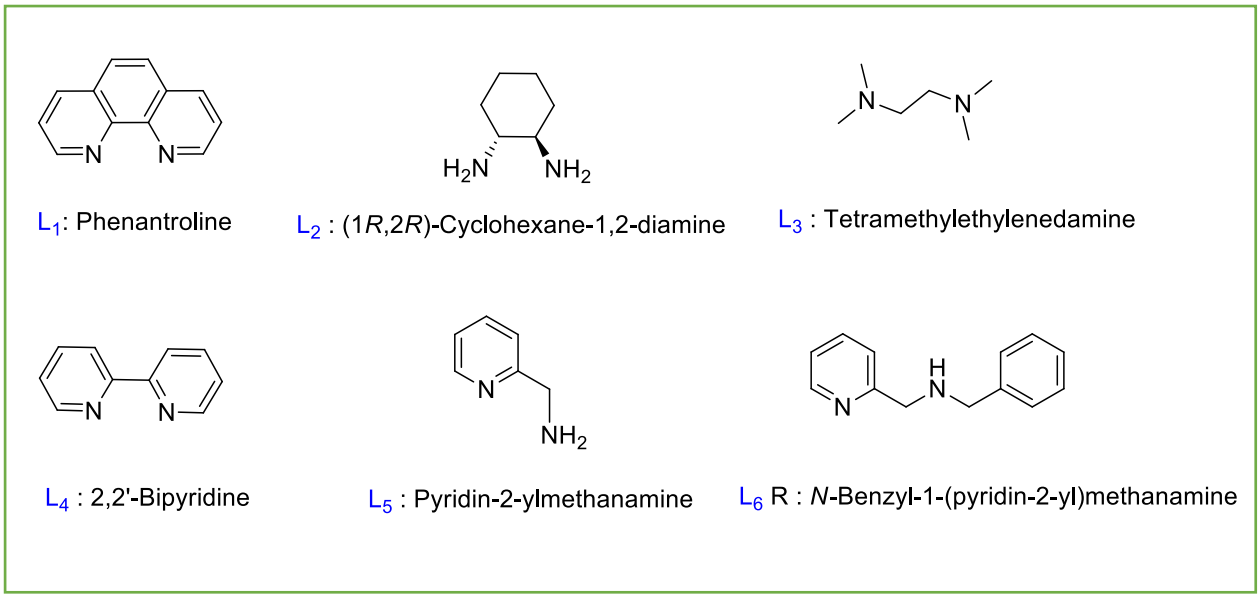


Schéma II.32

Le premier essai utilise CuI comme catalyseur, sans ligand (Tableau **II.4**, Entrée 1). Dans ce cas, le triazole **51**[a] est récupéré sans modification. Des combinaisons de CuI avec divers ligands ont ensuite été testées. L'utilisation des ligands L1 à L5 (Schéma **II.33**) avec Cs_2CO_3 dans du DMF à 130°C a donné différents ratios du substrat **51**[a] et du produit *N*-arylé attendu **23** (Entrées 2-7). De manière similaire aux ligands azotés, XPhos a donné une mauvaise conversion (entrée 8). Les systèmes catalytiques à base de Fe tels que $Fe(acac)_2$/CuO ou $FeCl_2$ se sont révélés inefficaces (Entrées 10-11). Enfin, Cu_2O a été utilisé en combinaison avec L1 ou L5 en présence de PEG-400 et Cs_2CO_3 (Entrées 11 et 13).

Bien que des conversions complètes n'aient pas pu être atteintes, le meilleur rapport **51**[a]/**133** de 0,6/1 a été observé en utilisant la pyridylméthylamine L_6 / Cu_2O / PEG-400 en présence de Cs_2CO_3 (Entrée 13).

Le triazole **133** attendu, issu d'un procédé de N-arylation sélective, a pu être isolé avec un rendement de 51%.

Ainsi, une séquence d'arylation sélective de N1 a été réalisée avec succès avec l'*o*-bromoiodobenzène donnant le triazole **135** avec un rendement de 57%. En outre, la procédure a été étendue au triazole **51**[c] à partir duquel les cibles **134** et **136** portant un fragment phényle et *p*-CF_3 phényle ont été isolées avec des rendements de 44 et 43% respectivement. Enfin, la N1-arylation du triazole **128** a également été appliquée avec succès conduisant au triazole **137** avec un rendement de 41% (Schéma **II.33**).

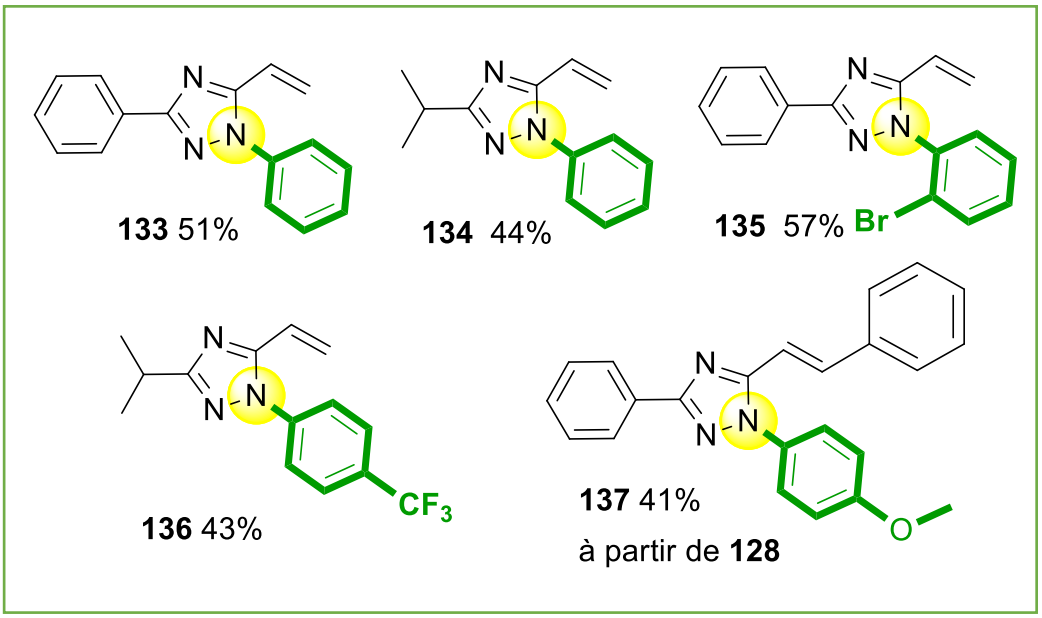


Schéma II.33

III. C et N-arylation

La synthèse de structures polycycliques aromatiques connaît un développement constant au cours des dernières décennies. Ceci est dû à la grande variété d'applications de ces architectures, dans de nombreux domaines scientifiques. L'introduction d'un ou de plusieurs hétéroatomes dans ces structures permet d'en améliorer ou d'en moduler les propriétés.

Pour ces raisons, nous avons ciblé dans la suite de nos travaux, la synthèse de cycles condensés en réalisant une double arylation C-C et N-C simultanées. Dans ce but, des bis-halogénures comme le 1,2-dibromobenzène ont été testés, dans les conditions catalytiques E.

Les produits isolés en fin de réaction sont ceux issus d'un double couplage C-C et C-N attendus, mais également le produit de la seule C-C arylation. L'isolement de ce produit suggère que, dans les conditions expérimentales suivies, le mécanisme réactionnel passe en premier lieu par une C-arylation (Schéma **II.34**).

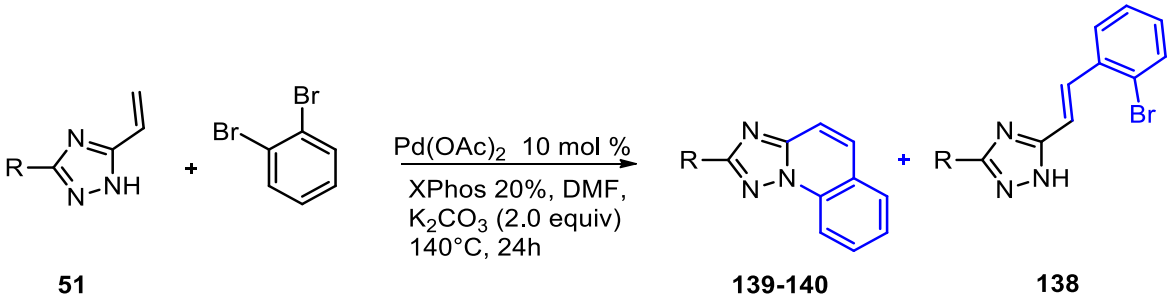


Schéma II.34

Nous avons également constaté que la nature du/des produits obtenus dépend de celle du groupe R substituant le triazole. Lorsque R=Ph nous obtenons en fin de réaction, les deux produits cyclique **139** et acyclique **138** alors que lorsque R= *i*-Pr seul le produit **140** de condensation est obtenu (Schéma **II.35**). A priori, la présence d'un groupe alkyle (R = *i*-Pr) est à l'origine de la réactivité accrue du motif -NH- dans le triazole **51**.

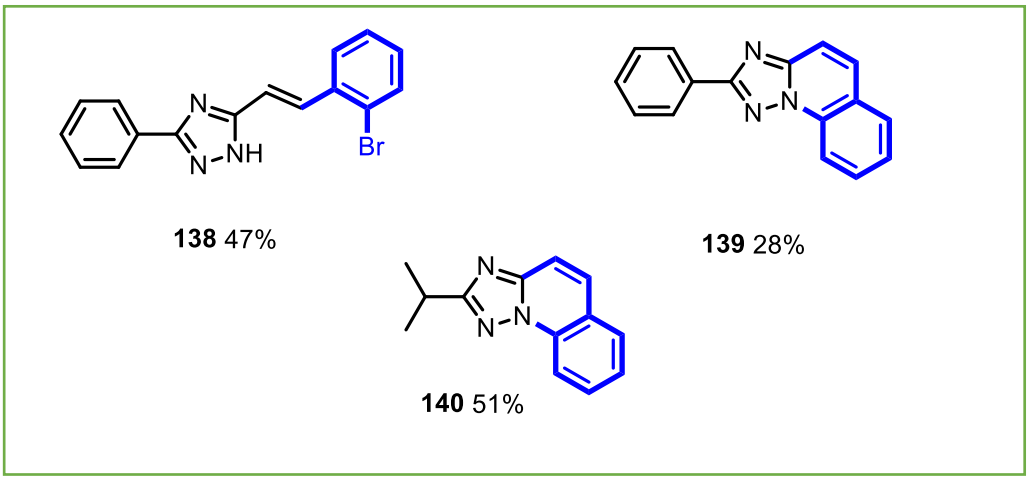


Schéma II.35

Pour étendre cette réaction, nous avons dans un deuxième temps utilisé un 1,2-dibromobenzène fonctionnalisé. Malheureusement, nos tentatives ont été infructueuses dans les conditions utilisées (Schéma **II.36**).

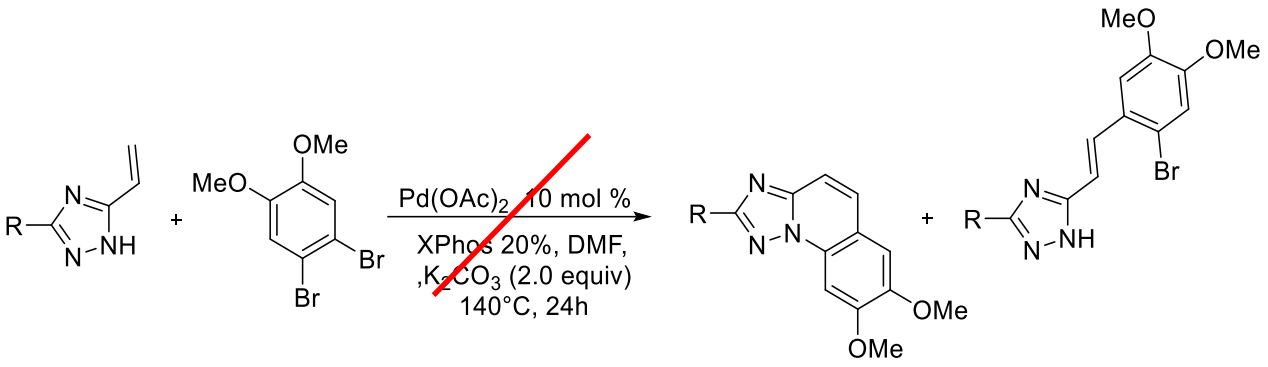


Schéma II.36

De même, l'utilisation de 2-bromo/iodo-benzaldéhyde ou de l'ester correspondant n'a malheureusement pas conduit aux résultats escomptés (Schéma **II.37**).

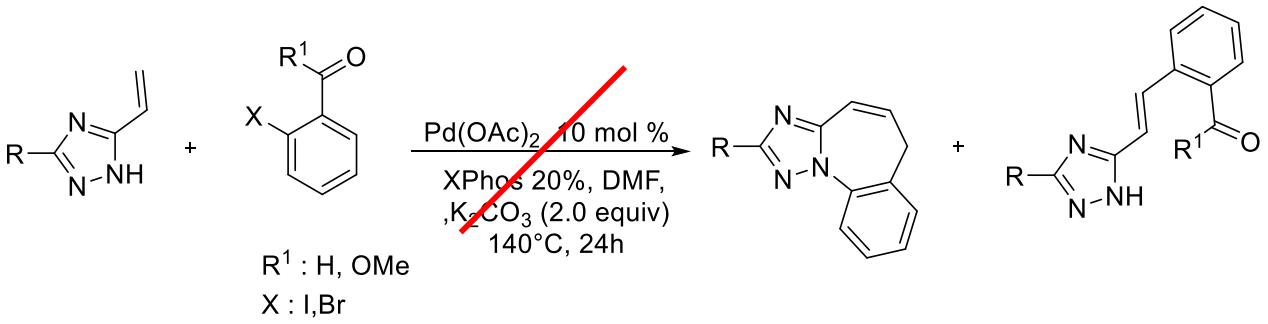


Schéma II.37

CONCLUSION

Au cours des études conduites dans cette deuxième partie de notre projet, nous avons réussi à préparer des 1,2,4-triazoles1,3,5-trisubstitués. Des séquences orthogonales sélectives catalysées par Pd et Cu ont été décrites permettant l'installation de groupes aryles sur le fragment vinyle ou sur le site N1 des précurseurs triazoliques. De manière plus précise, diverses unités (het)aryles ont été sélectivement incorporées au cœur triazole en utilisant un processus catalysé au Pd et sans ligand.

Les doubles arylations à partir des *ortho*, *méta* et *para* bis-iodobenzènes ont conduit à des dérivés bis-triazolyles étendus. L'arylation N1 a été réalisée en utilisant la catalyse orthogonale au Cu. La combinaison de la pyridylméthylamine, en tant que ligand, et de Cu_2O a conduit à

des triazoles N1-arylés en maintenant intact le fragment vinyle. La stratégie est générale et permet d'accroître la diversité moléculaire sur le motif triazolique.

Experimental section

General procedure for the Pd-catalyzed arylation of 5-vinyl triazole (113-123)

A 10 mL 2 dram screwed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 5-vinyl-1,2,4-triazole (0.17 mmol, 1.0 equiv), an organic halide (0.17 mmol, 1.0 equiv), and K_3PO_4 (108 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv); then $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.008 mmol) were added, followed by DMF (1.0 mL), which was added to the mixture via syringe at r.t. under argon. The tube was sealed and put into a preheated oil bath at 110 °C for 4 h. The mixture was cooled to r.t quenched with H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Diethyl Ether (3 × 20 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was then purified by preparatory TlC [silica gel, EtOAc–PE, 3–7].

General procedure for the Pd-catalyzed arylation of 5-vinyl triazole (124-127)

A 10 mL 2 dram screwed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 5-vinyl-1,2,4-triazole (0.17 mmol, 1.0 equiv), an organic halide (0.17 mmol, 1.0 equiv), and NaOAc (26.24 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv);

TBAI (0.017 mmol, 6.27 mg) ; then $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.008 mmol) were added, followed by DMF (1.0 mL), which was added to the mixture via syringe at r.t. under argon. The tube was sealed and put into a preheated oil bath at 110 °C for 22 h. The mixture was cooled to r.t quenched with H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Diethyl Ether (3 × 20 mL). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was then purified by preparatory Tlc [silica gel (H), EtOAc–PE, 3–7].

General procedure for the Pd-catalyzed arylation of 5-vinyl triazole (129-132)

A 10 mL 2 dram screwed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 5-vinyl-1,2,4-triazole (0.17 mmol, 1.0 equiv), o-dihaloarene (0.17 mmol, 1.0 equiv), and K_2CO_3 (70 mg, 0.51 mmol, 3.0 equiv); then Pd(OAc)2 (3.8 mg, 0.017 mmol) and XPhos (16mg, 0.034 mmol) were added, followed by DMF (1.0 mL), which was added to the mixture via syringe at r.t. under argon. The tube was sealed and put into a preheated oil bath at 160 °C for 24 h. The mixture was cooled to r.t., quenched with H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Diethyl Ether (3 × 20 mL). The combined organic extracts

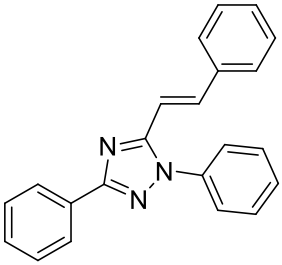
were dried (MgSO4), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was then purified by preparatory Tlc [silica gel (H), Ether–PE, 7–3].

General procedure for the Cu-catalyzed arylation of 5-vinyl triazole

A 10 mL dram screwed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 5-vinyl-1,2,4- triazole (0.17 mmol, 1.0 equiv), the aryl halide (0.17 mmol, 1.0 equiv), and Cs2CO3 (110 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv) followed by Cu_2O (4.8 mg, 0.034 mmol), 1,10-Phenantroline (6,1 mg, 0.32 mmol) and DMF (1.0 mL). The tube was sealed and put into a preheated oil bath at 110 °C for 4 h under argon. The mixture was cooled to rt and quenched with H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO4, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was then purified by preparative tlc [silica gel (H), EtOAc–PE, 3:7].

Analytical data

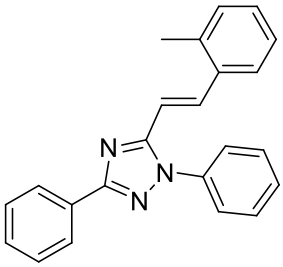
(E)-1,3-diphenyl-5-styryl-1H-1,2,4-triazole 113



Yellow powder (78%), m.p. 132 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 – 8.07 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.17 (m, 13H), 6.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.05, 153.40, 137.93, 137.36, 135.65, 130.86, 129.64, 129.48, 129.34, 129.12, 128.89, 128.65, 127.45, 126.69, 125.50, 111.97. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{18}N_3$ $[M+H]^+$: 324.1501; found : 324.1510.

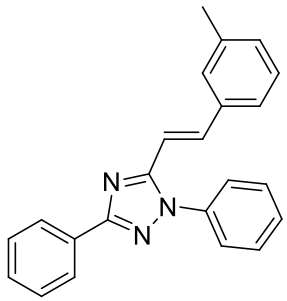
Data in accordance with literature: see: S. Azzouni, A. Abdelli, A. Gaucher, Y. Arfaoui, M. L. Efrit, D. Prim *Tetrahedron* **2018**, 74, 6972-6978.

(*E*)-5-(2-methylstyryl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 114



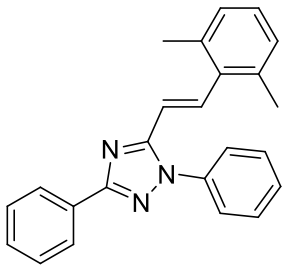
Brown powder (72%), m.p. 152,2 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 – 8.08 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.23 (m, 9H), 7.29 – 7.01 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.01, 153.52, 137.18, 135.71, 134.74, 130.87, 130.78, 129.62, 129.45, 129.15, 129.08, 128.62, 126.69, 126.28, 125.78, 125.51, 113.27, 20.01. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{20}N_3$ $[M+H]^+$: 338.1657; found: 338.1665.

(E)-5-(3-methylstyryl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 115



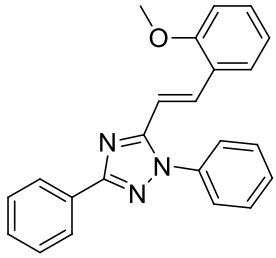
Brown powder (38%), m.p. 116,9 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.25 (m, 11H), 7.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.01, 153.48, 138.51, 138.13, 137.39, 135.59, 130.86, 130.19, 129.63, 129.45, 129.07, 128.77, 128.62, 128.06, 126.67, 125.50, 124.65, 111.72, 21.42. HRMS (ESI): calcd for $C_{23}H_{20}N_3$ $[M+H]^+$: 338.1657; found: 338.1648.

(E)-5-(2,6-dimethylstyryl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 116



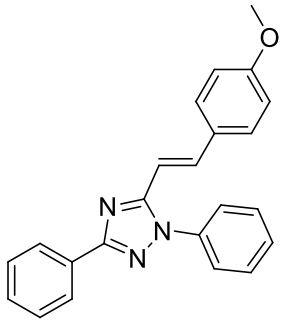
Brown powder (30%), m.p. 126,5 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 8H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.01, 153.21, 137.24, 136.51, 136.43, 135.30, 130.83, 129.54, 129.45, 129.10, 128.61, 128.21, 127.81, 126.71, 125.49, 117.98, 21.25. HRMS : (ESI : calcd for $C_{24}H_{22}N_3$: 352.1814) found : 352.1812.

(E)-5-(2-methoxystyryl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 117



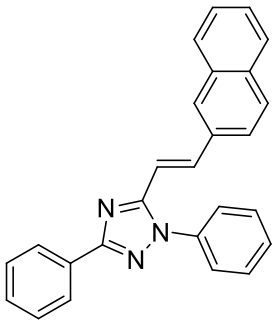
Yellow powder (60%), m.p. 120,2 °C. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.22 (m, 10H), 7.12 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.02 – 6.82 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.99, 158.02, 154.04, 137.51, 133.61, 131.03, 130.39, 129.48, 129.41, 128.94, 128.60, 126.71, 125.49, 125.46, 124.67, 120.72, 113.03, 111.11, 55.49. HRMS : (ESI : calcd for $C_{23}H_{20}N_3O$: 354.1616; found : 354.1606.

(*E*)-5-(4-methoxystyryl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 118



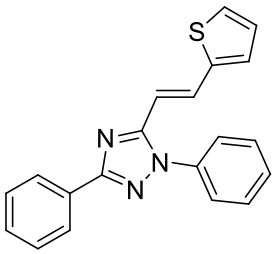
White powder (41%), m.p. 149 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.41 (m, 10H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.92, 160.61, 153.75, 137.53, 137.44, 130.92, 129.59, 129.00, 128.92, 128.60, 126.65, 125.50, 114.31, 109.63, 55.38. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$: 354.1616; found : 354.1601.

(*E*)-5-(2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 119



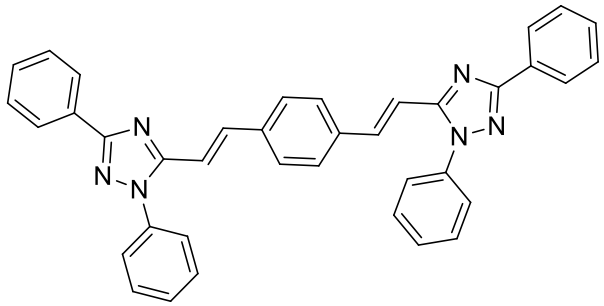
Yellow powder (60%) , m.p. 202,9 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.78 (m, 4H), 7.74 – 7.45 (m, 11H), 7.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.08, 153.48, 138.00, 137.39, 133.76, 133.48, 133.10, 130.85, 129.67, 129.47, 129.13, 128.75, 128.63, 128.58, 128.42, 127.78, 126.83, 126.67, 125.54, 123.32, 112.08. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{26}H_{20}N_3$ $[M+H]^+$: 374.1657; found : 374.1656.

(*E*)-1,3-diphenyl-5-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)-1H-1,2,4-triazole 120



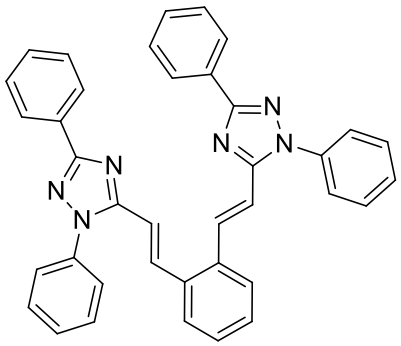
Yellow oil (35%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.21 (m, 10H), 7.17 – 6.98 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H).^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.12, 140.87, 137.28, 129.63, 129.45, 129.24, 129.09, 128.61, 128.07, 126.83, 126.63, 125.40, 110.96. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{16}N_3S$ $[M+H]^+$: 330.1065; found : 330.1074.

1,4-bis((*E*)-2-(1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)vinyl)benzene 121



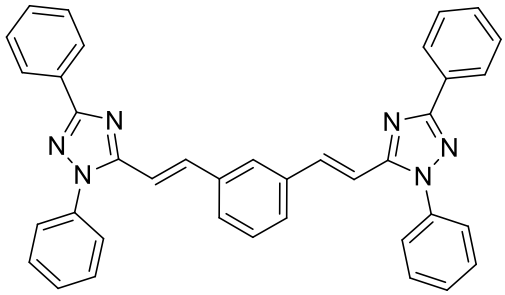
Yellow powder (24%), m.p. 194,1 °C. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (ddd, *J* = 7.6, 5.9, 2.0 Hz, 4H), 8.03 – 7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.37 (m, 20H), 6.97 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.96, 160.05, 153.04, 136.08, 135.30, 129.60, 129,55, 129.20, 129.11, 128.81, 128.68, 128.04, 126.73, 125.55. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{38}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$: 569.2454; found : 569.2463.

1,2-bis((*E*)-2-(1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)vinyl)benzene 122



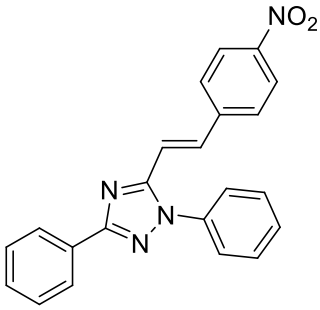
Yellow powder (21%), m.p. 195,3 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (t, *J* = 10.5 Hz, 4H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.48 – 7.22 (m, 10H), 6.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.97, 159.77, 153.09, 144.60, 137.18, 136.24, 129.73, 129.60, 129.29, 128.66, 127.94, 126.70, 125.49, 112.46. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{38}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$: 569.2454; found: 569.2463.

1,3-bis((*E*)-2-(1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)vinyl)benzene 123



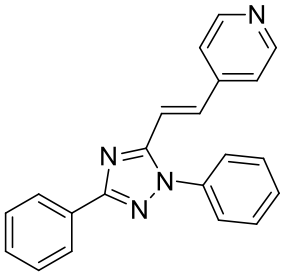
Yellow powder , (18%), m.p. 202,1 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.86 (t, *J* = 14.7 Hz, 2H), 7.61 – 7.26 (m, 20H), 6.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.09, 137.24, 137.18, 136.24, 129.73, 129.60, 129.38, 129.29, 128.66, 127.94, 127.89, 126.77, 126.70, 125.49. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{38}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$: 569.2454; found: 569.2465.

(E)-5-(4-nitrostyryl)-1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazole 124



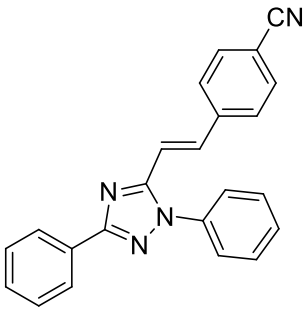
Yellow powder (48%) , m.p. 182,1 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 – 8.23 (m, 4H), 8.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.44 (m, 10H), 7.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.27, 152.36, 141.81, 136.98, 135, 130.46, 129.74, 129.64, 129.43, 128.65, 127.88, 126.59, 125.43, 124.19, 115.94. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 369.1352, found: 369.1360.

(*E*)-4-(2-(1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)vinyl)pyridine 125



Yellow powder (11%), m.p. 210,8 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.35 (m, 8H), 7.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.52, 152.35, 150.45, 134.92, 130.52, 129.72, 129.61, 129.40, 128.63, 126.61, 125.42, 121.32, 116.17. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{17}N_4$ $[M+H]^+$: 325.1453; found : 325.1459.

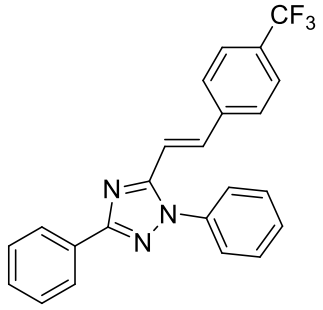
(E)-4-(2-(1,3-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)vinyl)benzonitrile 126



Yellow powder (20%) , m.p. 173,7 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 – 8.23 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 9H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H).

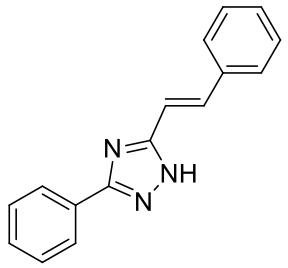
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.52, 139.97, 137.04, 135.54, 132.92, 132.65, 129.77, 129.66, 129.43, 128.68, 127.96, 127.77, 126.64, 125.48, 118.72, 115.28. HRMS :(ESI : calcd for $C_{23}H_{17}N_4$: 349.1453) found : 349.1451.

(*E*)-1,3-diphenyl-5-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1H-1,2,4-triazole 127



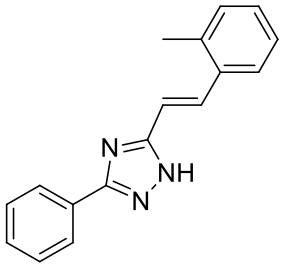
Yellow powder (38 %), m.p. 146,2 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.28 (m, 12H), 6.98 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.14, 152.72, 138.97,137.17, 136.06, 130.99, 130.59, 129.72, 129.66, 129.53, 129.26, 128.61, 127.48, 126.60, 125.80, 125.75, 125.42, 122.17, 114.3227. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{17}N_3F_3$ $[M+H]^+$: 392.1375; found : 392.1384.

3-Phenyl-5-styryl-1H-1,2,4-triazole 128



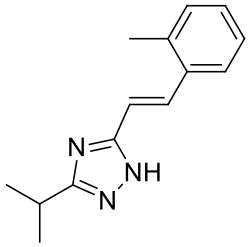
White solid, (83%) m.p. 110 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (m, *J* = 6.6, 2H), 7.61 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.06 (m, 9H), 7.04 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160, 158.15, 135.87, 135.65, 129.99, 128.92, 128.87, 128.76, 128.72, 128.40, 128.35, 127.11, 126.55, 114.47. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$: 248.1188; found 248.1185.

(*E*)-5-(2-methylstyryl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole 129



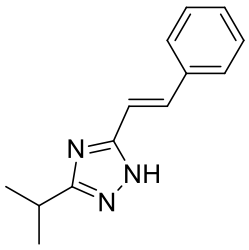
White solid, (56%), m.p. 118 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.59 – 6.99 (m, 8H), 6.87 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.98, 136.72, 134.59, 133.66, 130.60, 129.96, 129.07, 128.86, 128.78, 126.54, 126.23, 125.58, 115.47, 19.83. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 262.1344; found 262.1345.

(*E*)-3-*iso*propyl-5-(2-methylstyryl)-1H-1,2,4-triazole 130



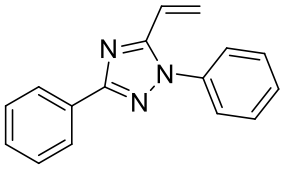
Yellow oil (57%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.49, 135.10, 132.38, 130.51, 128.41, 126.19, 125.56, 117.39, 27.38, 21.30, 19.88. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{18}N_3$ $[M+H]^+$: 228.1501; found 228.1496.

(*E*)-3-*iso*propyl-5-styryl-1H-1,2,4-triazol 131



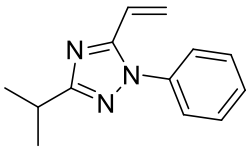
Yellow oil (48%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.14, 134.64, 128.77, 128.59, 128.37, 126.99, 126.85, 116.31, 27.38, 21.31. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 214.1344; found 214.1346.

1,3-diphenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole 133



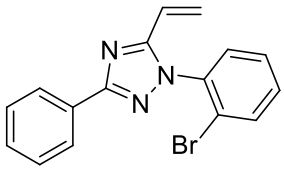
Yellow powder, (51%) m.p. 82 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (dt, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 8H), 6.68 – 6.49 (m, 2H), 5.67 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.81, 152.87, 137.06, 130.66, 129.42, 129.34, 129.00, 128.49, 126.53, 125.31, 123.67, 121.63. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$: 248.1188 ; found 248.1187.

3-*iso*propyl-1-phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole 134



Yellow powder, (42%), m.p 97°C . ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 – 7.39 (m, 5H), 6.78 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 27.4, 11.0 Hz, 1H), 3.28 – 2.99 (m, 1H), 1.48 – 1.25 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.06, 151.93, 137.08, 129.23, 128.62, 125.19, 122.96, 121.72, 28.22, 21.57. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 214.1344; found : 214.1355.

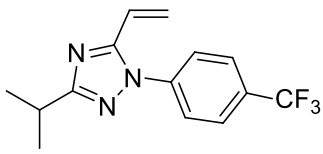
1-(2-bromophenyl)-3-phenyl-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole 135



Yellow powder, m.p 134°C yield: 47%. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.38 – 8.15 (m, 2H), 7.66 (dd,*J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.56 – 7.16 (m, 5H), 6.98 (dd, *J* = 19.6, 8.0 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

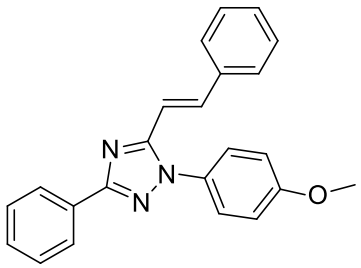
Data in accordance with literature: see: S. Azzouni, A. Abdelli, A. Gaucher, Y. Arfaoui, M. L. Efrit, D. Prim *Tetrahedron* **2018**, 74, 6972-6978.

3-isopropyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5-vinyl-1H-1,2,4-triazole 136



Yellow powder, m.p °C yield:67 %. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 – 6.30 (m, 2H), 5.66 (ddd, *J* = 38.7, 10.8, 1.4 Hz, 1H), 3.17 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.69, 161.74, 161.14, 152.58, 126.72, 126.66, 126.60, 126.37, 125.50, 125.28, 124.37, 121.36, 120.34, 25.98, 21.62, 21.55.^{9}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.60, -62.62. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{15}F_3N_3$ $[M+H]^+$: 282.1218; found: 282.1215.

(E)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-5-styryl-1H-1,2,4-triazole 137



Brown powder, (41%) m.p. 159 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.32 (m, 10H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.57, 160.07, 153.33, 137.83, 135.57, 130.63, 130.06, 129.41, 129.28, 128.80, 128.59, 127.38, 126.95, 126.60, 114.67, 111.67, 55.65. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$: 354.1606) found : 354.1601.

Chapitre III : Synthèse de O,P-hétérocycles

INTRODUCTION

Les composés organophosphorés sont des intermédiaires importants dans la synthèse organique d'hétérocycles phosphorés. Ces derniers ont été largement utilisés comme agents pharmaceutiques [104,105,106,107, ,108], agricoles [109] et chimiques [110,111,112,113,114,115,116].
De ce fait, la construction d'hétérocycles phosphorés demeure un sujet d'intérêt pour la communauté scientifique. Ceci est dû en partie à la diversité des propriétés biologiques remarquables de tels hétérocycles en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme hydrolytique [117] et anticancéreux [118,119,120] par exemple, mais également au défi synthétique que représente leur préparation.

Parmi les très nombreux hétérocycles phosphorés rapportés dans la littérature, ceux combinant la présence d'un atome de phosphore et d'un second hétéroatome comme l'atome d'azote[121,122] ou d'oxygène[123,124] sont particulièrement attractifs. La taille du cycle incorporant cette combinaison d'hétéroatomes s'étend de cinq à neuf chaînons. De telles architectures constituent des systèmes exceptionnels en raison de leurs propriétés structurelles et chimiques propres. Même si les premiers hétérocycles phosphorés ont été synthétisés dans les années 1950-1960, leur chimie connaît actuellement un regain d'intérêt notamment en science des matériaux.

---

[104] Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr Med Chem*, **2001**, *1*, 301.
[105] Colvin, O.M. *Curr Pharm*, **1999**, *5*, 555.
[106] Zon, G. *Prog Med Chem*, **1982**, *19*, 205.
[107] Stec, W. *J Organophosphorus Chem*, **1982**, *13*, 145.
[108] Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, **1991**, *63*,193
[109] Franz, J.E.; Mao, M.K.; Sikorski, J.A. Gliphosate: a unique global herbicide. American Chemical Society, Washington, DC, **1997**.
[110] Bhattacharya, A.K.; Thyagarajan, G. *Chem Rev*, **1981**, *81*, 415.
[111] Engel, R. Synthesis of carbon-phosphorus bonds. CRC, Boca Raton, FL. **1988**.
[112] Marianoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem Rev*, **1989**, *89*, 863.
[113] Pudovik, A.N.; Chemistry of organophosphorus compounds. MIR, Moskow. **1989**.
[114] Motoyoshiya, J. *Trends Org Chem*, **1998**, *7*, 63.
[115] Kann, N, Rein, T. *Synthesis*, **2003**, 579.
[116] Bricklebank, N. *Organophosphorus Chem*, **2003**, *33*, 289.
[117] Darrow, J. W.; Drueckenhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2976.
[118] Stewart, J. D.; Liotta, L. J.; Benkivic, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 396.
[119] Morita, I; Kunimoto, K.; Tsuda, M.; Tada, S. I.; Kise, M.; Kimura, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4144.
[120] Racha, S.; Vargeese, C.; Vemishetti, P.; El-Subbagh, H.; Abushanab, E.; Paniza, R. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1130.
[121] MA, Y.N.; Zhang, X.; Yang, S.D. *Chem. Eur. J* . **2017**, *23*, 3007-3011.
[122] Abdelli, A.; Bourdreux, F.; Gaucher, A.; Efrit, M.L.; M'rabet, H.; Prim, D. ***Tetrahedron Lett*, 2016, *57*, 379-**382.
[123] Qiao, M.M.; Liu, Y.y.; Yao, S.; Ma, T.C.; Tang, Z.L.; Shi**,** D.Q.; Xiao, W.J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11, 6798–6806.
[124] McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258.

Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés en exploitant deux sites réactionnels sur l'atome de phosphore d'un acide phosphinique comme le montre la figure suivante :

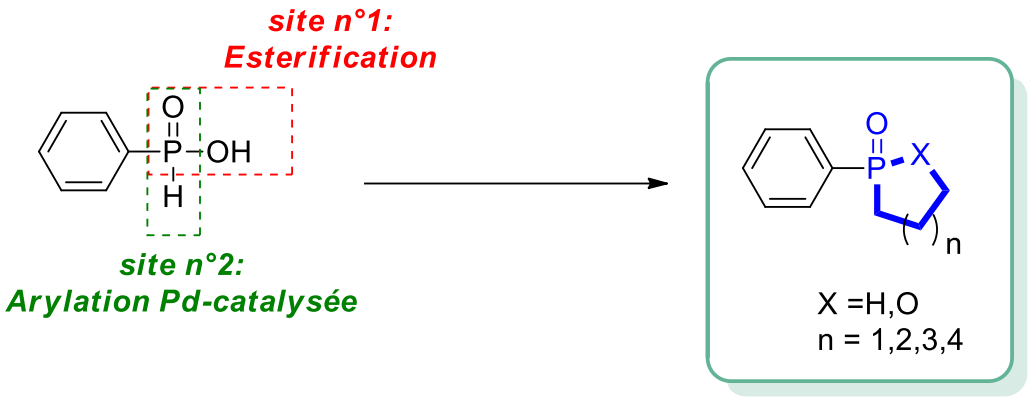


Figure III. 1. Sites potentiellement réactifs des acides phosphiniques

Dans la première partie, nous nous intéressons à la synthèse d'une nouvelle famille de phosphinates, symétriques et dissymétriques, qui constitueront les briques moléculaires à partir desquelles les hétérocycles cibles de ce projet seront élaborés.

La seconde partie est dédiée à la synthèse de O,P-hétérocycles à cinq, six, sept et huit chaînons à travers une méthode de synthèse simple, efficace et inédite.

I. Application et propriétés biologiques des O,P-hétérocycliques

Les O,P-hétérocycles ont attiré l'attention de la communauté scientifique en raison du spectre d'activités biologiques étendu qu'ils peuvent présenter [125]. Parmi les exemples décrits dans la littérature, nous pouvons citer les dérivés de 1,4-dihydropyridine-5-cyclophosphonate présentant des propriétés d'agents antihypertenseurs[126], les oxaphosphinanes qui constituent une nouvelle famille de sucres phosphorylés[127] et les oxaphospholes actifs contre le mélanome[128].

Les oxaphosphorines comme le cyclophosphamide (Endoxan) agissent de manière similaire à la chlorméthine après métabolisation par les cytochromes et libération de gaz moutarde azoté.

[125] Kunitomo, A. ; Masao, C. ; Masatoshi, K. ; Hirofumi, M. ; Kunio, S. ; Yoshihito, T. ; Ayumi, T. ; WO2005014603 A1. 7 Mars **2002**.
[126] Morita, I.; Kunimoto, K.; Tsuda, M.; Tada, S.-I.; Kise, M.; Kimura, K. *Chem. Pharm. Bull*. **1987**, *35*, 4144.
[127] (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
[128] Abdou, W. M.; Barghash, R. F.; Khidre, R. E. *Monatsh. Chem*. **2013**, *144*, 1233.

Les oxaphosphorines sont notamment utilisées pour le traitement du cancer de l'ovaire et des sarcomes[129].

Au cours des dernières années, la structure bicyclique des 1,2-oxaphosphinine-2-oxydes (γ-phosphalactones insaturées) polysubstituées se retrouvent dans de nombreux produits pharmaceutiques inhibiteurs d'enzymes puissants[130], tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase[131], de la protéine tyrosine phosphatase et du cholestérol estérase pancréatique (Figure **III.2**).

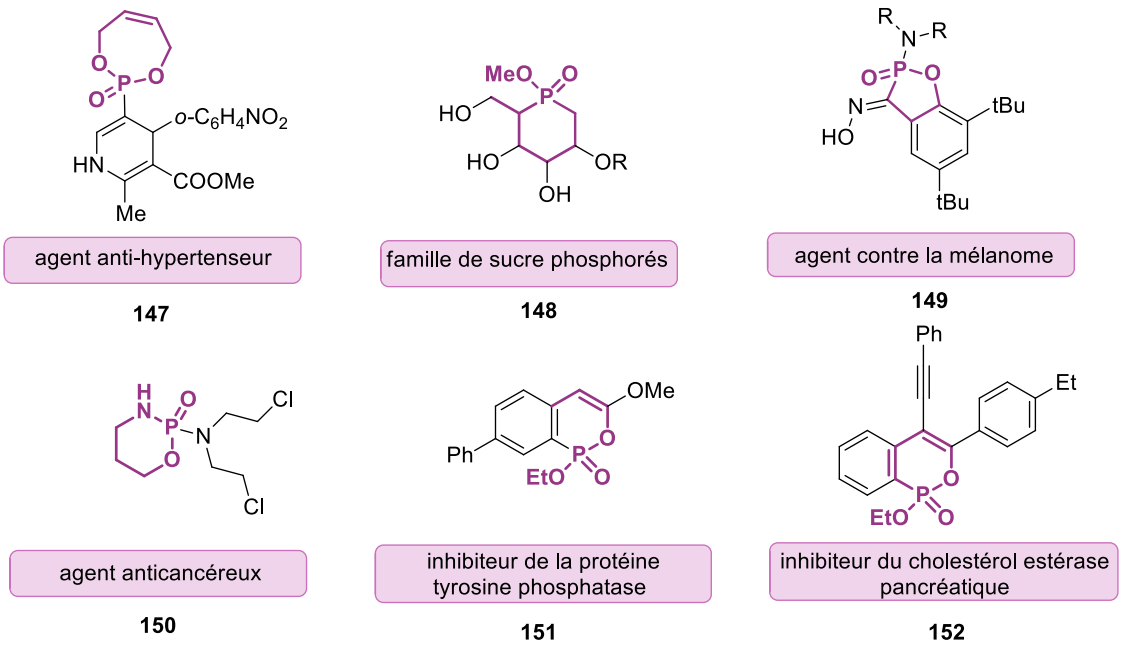


Figure III.2. Quelques structures d'hétérocycles oxygénés-phosphorés ayant des activités biologiques différentes

Outre leurs activités biologiques importantes, les O,P-hétérocycles ont aussi été utilisés comme catalyseurs en synthèses asymétriques. Citons à titre d'exemple les diazaphospholidines fonctionnalisées[132].

II. Méthodologie de synthèse des O,P-hétérocycles

[129] Silverman, R.B. The Organic chemistry of drug design and drug action, *2nd ed Elsevier* ; *Burlington, MA*. **2004**, 530.
[130] Joachimiak, L. ; Blazewska, K.M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8536−8562.
[131] Ruda, G. F.; Wong, P. E.; Alibu, V. P.; Norval, S.; Read, K. D.; Barrett, M. P.; Gilbert, I. H *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 6071.
[132] Hanessian, S.; Rogel, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2667.

Plusieurs stratégies de synthèse de O,P-hétérocycles sont citées dans la littérature[133]. Ces stratégies nécessitent l'utilisation de précurseurs très variés dont l'accessibilité est également variable.

La figure **III.3** illustre quelques stratégies de synthèse de O-P-hétérocycles.

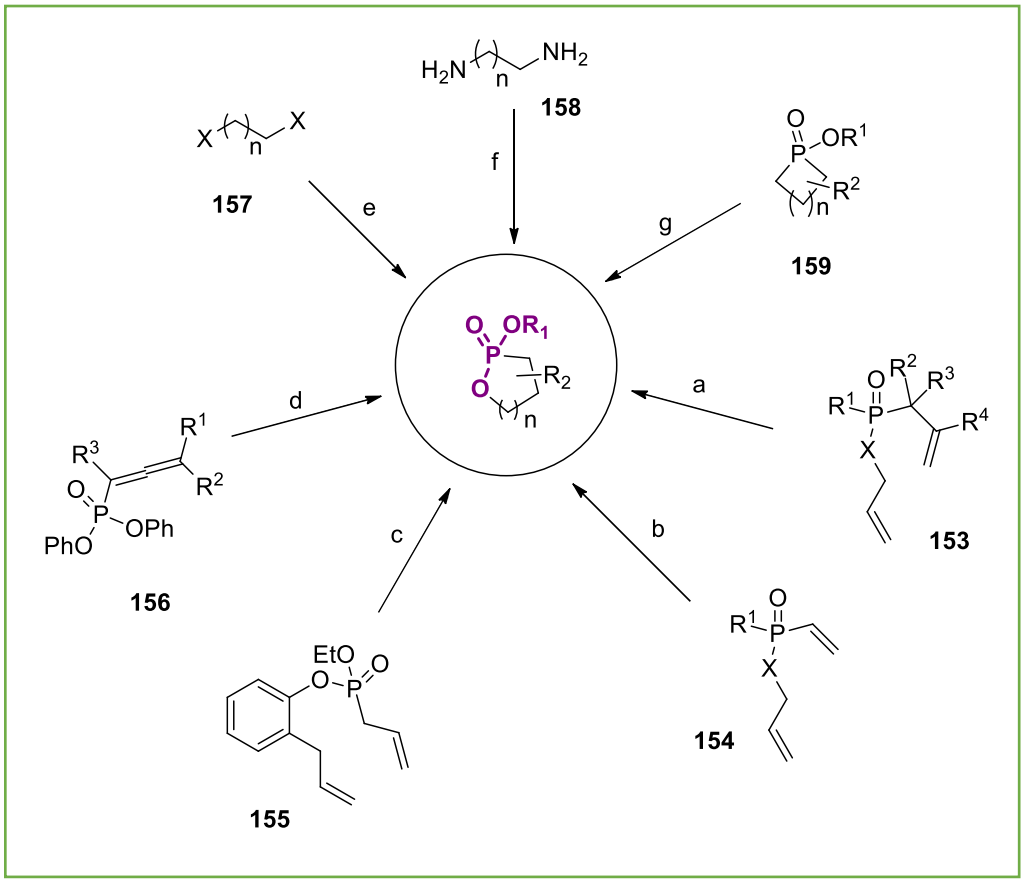


Figure III. 3. **Quelques stratégies de synthèses pour accéder aux O,P-hétérocycles**

Parmi les méthodes proposées, les réactions de métathèse RCM (Ring Closure Metathesis) occupent une place importante.

Ainsi, Fourgeaud et coll.[134] utilisent la RCM en présence de catalyseur de Grubbs de 1ère génération dans le dichlorométhane à 40°C, au cours de l'étape clé de cyclisation des dérivés d'allyl allylphosphonates (**Fig.III.3**-équation a) pour l'obtention d'oxaphosphinènes.

[133] (a). Mathey, F., Ed. *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry: The Rise of a New Domain;* Elsevier: Oxford, **2001**. (b) Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry;* John Wiley and Sons: New York, **2000**. (c) Dillon, K. B.; Mathey, F.; Nixon, J. F. *Phosphorus: the Carbon Copy;* John Wiley and Sons: Chichester, **1998**. (d) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. C., Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II;* Pergamon: New York, 1996. (e) Mathey, F. *Chem. Rev.* **1990,** *90*, 997–1025.

[134] Fourgeaud, P. ; Midrier, C. ; Vors , J.P. ; Volle, J.N. ; Pirat, J.L. ; Virieux, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 758–764.

Les mêmes auteurs accèdent aux oxaphospholènes à partir d'allyl vinylphosphonates (**Fig.III.3**-équation b) dans les mêmes conditions opératoires.

En 2014, Majumdar et coll.[135] décrivent l'accès à des cycles de taille plus importantes, des oxaphosphopines et oxophosphocines par une stratégie RCM. L'incorporation d'un noyau aromatique *ortho*-disubstitué permet d'atteindre des cycles à 7 et 8 chainons (**Fig.III.3**-équation c).

L'accès à des oxaphospholes a également été décrit à partir de phosphonoallènes. Les oxaphospholes sont obtenus à température ambiante en présence d'acide triflique (**Fig.III.3**-équation d)[136].

Une double réaction de Michaelis-Arbuzov entre des trialkylphosphites et des alcanes dihalogénés est aussi l'une des méthodes utilisées pour la synthèse de O,P-hétérocycles (**Fig.III.3-** équation e)[137].

Le principe inverse qui utilise l'addition de diamines sur des phosphorodichloridates a également été exploité et a permis de préparer des O,P-hétérocycles, (**Fig.III.3**-équation f)[138].

Enfin, d'autres stratégies d'élargissement de quelques P-hétérocycles sont rapportées dans la littérature (**Fig.III.3**-équation g)[139,140].

II.1. Synthèse de différentes classes de O-P-hétérocycles

La désignation des hétérocycles phosphorés satisfait aux règles internationales de nomenclature IUPAC. La figure **III.4** regroupe la nomenclature des O-P-hétérocycles synthétisés dans ce chapitre.

---

[135] Majumdar, K. C. ; Nandi, R.K. ; Ganai, S. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 1247–1250.

[136] Lozovskiy, S.V. ; Ivanov, A.Y. ; Bogachenkov, A.S. ; Vasilyev, A.V. *chemistry select*. **2017**, *2*; 4505-4510.

[137] Garner, A. Y.; Monsanto, US 2916510, **1960**.

[138] He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505.

[139] (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.

[140] Szewczyk, J.; Yao, E. –Y.; Quin, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *54.*

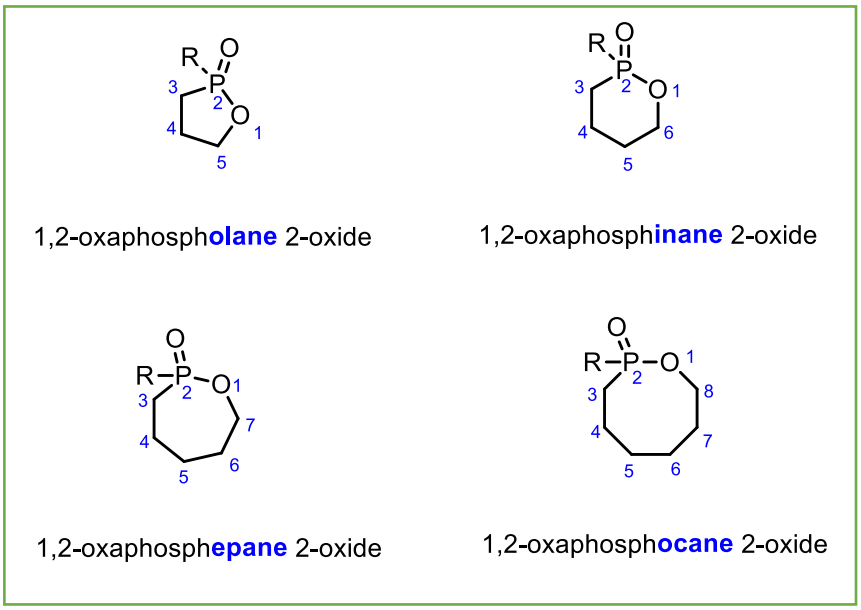


Figure III. 4. Nomenclature des O-P-hétérocycles

II.1.a. Synthèse des O-P-hétérocycles à 5 chainons

Dans une synthèse alternative du l-méthyl-l,3-dihydro-2,1-benzoxaphosphole 1-Oxide **162**, l'acétate d'*ortho*-iodobenzyle **160** a été converti en **161** par une réaction décrite par Tavs et coll.[141] La solvolyse de **161** dans l'acide perchlorique donne accès à l'hétérocycle cible avec d'excellents rendements.

.

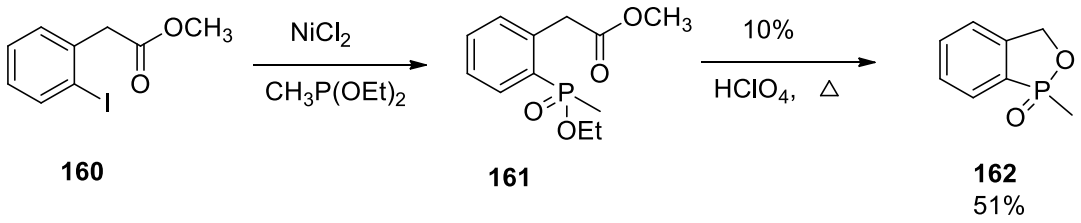


Schéma III. 1

Deux mécanismes différents sont proposés pour expliquer la cyclisation à l'acide perchlorique de ces dérivés d'acide phénylphosphinique *ortho*-substitués.

[141] Miles, J.A. ; Grabiak, R.C. ; Cummins, C. *J . Org. Chem.* **1982**, *47*, 1677-1682.

Le premier mécanisme envisagé implique l'hydrolyse de l'halogénure benzylique pour donner l'alcool benzylique correspondant **164**. Ce dernier est alors cyclisé dans des conditions acides pour donner l'hétérocycle attendu **166**.

Le deuxième mécanisme implique la formation du carbocation benzylique **166** suivie de la formation de la liaison C-P pour générer l'intermédiaire **167**. L'hydrolyse de **167** (R ' = Et) dans des conditions acides engendre l'hétérocycle **166** phosphoré.

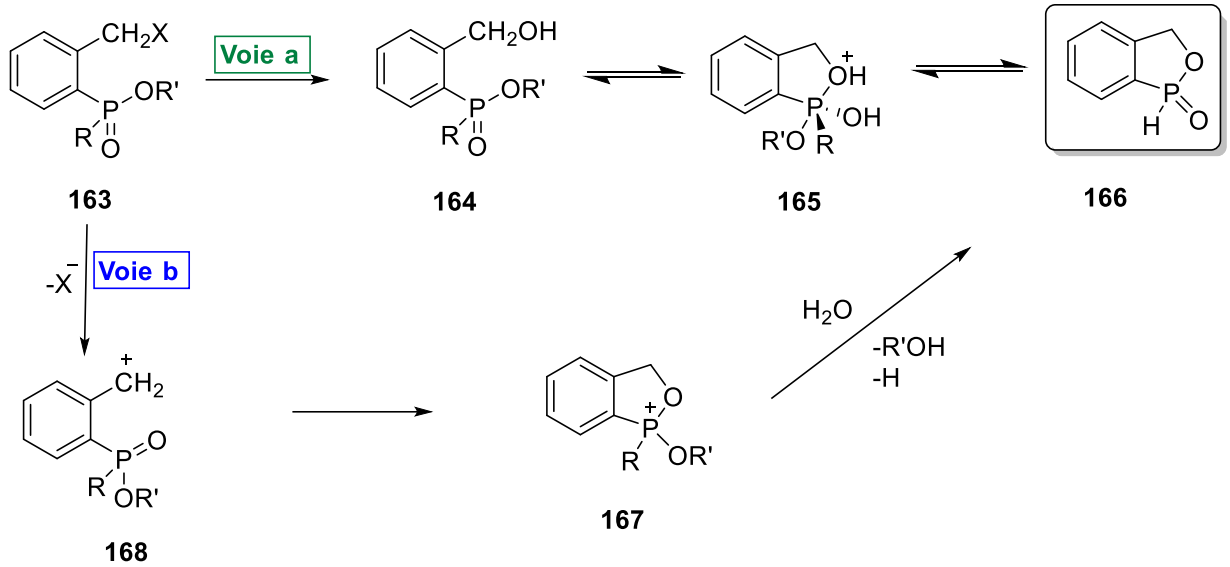


Schéma III. 2

En 2012, Ortiz et coll.[142] décrivent une synthèse fortuite de benzoxaphosphole 1-oxide *via* une *ortho*-lithiation de l'acide diphénylphosphonique. Les conditions de superbase utilisées sont assez drastiques et nécessitent 4 équivalents de *n*-BuLi et 8 équivalents de TMEDA. Cette transformation, donnant accès à un mélange de plusieurs produits différents dont le benzoxaphosphole 1-oxide **170** obtenu avec de très faibles rendements, reste non sélective.

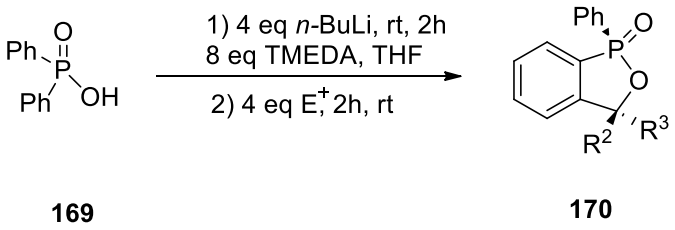


Schéma III. 3

[142] Rodríguez, V.Y. ; Águila, M.A. ; Iglesias, M.J. ; Ortiz, F.L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7355-7362.

Une addition de type phospha-Michael[143] sélective du diéthylphosphite sur les chalcones **171** constitue une autre méthode permettant de générer des oxaphospholanes **173**. La réaction est réalisée dans un mélange de toluène/HMPA en présence de sel de lanthanides.

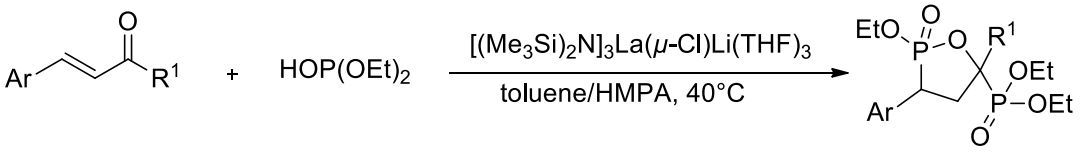


Schéma III. 4

Une revue sur la synthèse d'hétérophosphacyclanes a été éditée par Montel et Coll. en 2014[144]. Elle cite une centaine d'articles se référant à ces O,P-hétérocycles.

Ainsi, des 3-méthylènes-1,3-oxaphospholanes **176** ont été obtenus via la réaction de Reformatsky[145].

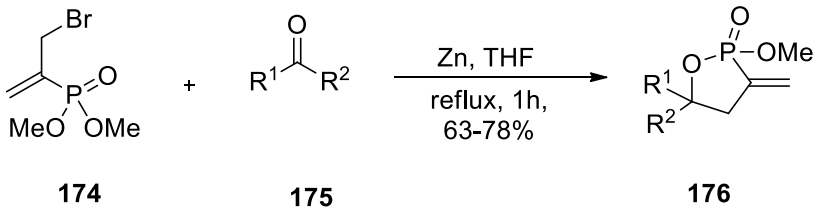
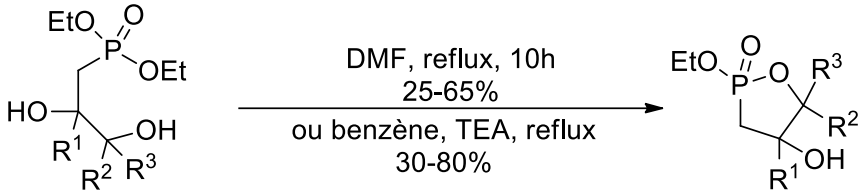


Schéma III. 5

Le composé **174** est chauffé au reflux du THF, en présence de poudre de Zinc activé et d'un aldéhyde ou d'une cétone **175**. La formation du produit de Reformatsky classique n'est pas observée en raison de la cyclisation *in-situ* des intermédiaires formés. Cette méthodologie conduit à des oxaphospholanes avec des rendements satisfaisants, mais reste sensible aux contraintes stériques apportées par les groupes R^1/R^2. Ainsi, les meilleurs rendements sont obtenus dans le cas de la propanone. (Schéma **III.5**).

[143] Zhang, A. ; Cai, L. ; Yao, Z. ; Xu , F. ; Shen, Q. *Heteroatom Chemistry*. **2013**, *5*, 345-354.
[144] Grieco, P. A. *Synthesis.* **1975**, *1*, 67–82.
[145] Collard, J.N. ; Benezra, C. *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 3725– 3728.

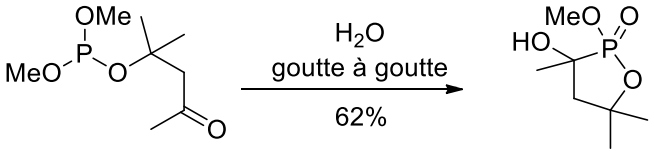
Les dérivés d'oxaphophan-4-oles **178** peuvent être obtenus par cyclisation de précurseurs tels que **177** à reflux de DMF ou de benzène. Cependant, ces derniers ne sont pas aisément accessibles et nécessitent une synthèse en plusieurs étapes. L'excès énantiomérique (ee) peut être considérablement amélioré (80%) en présence de triéthylamine dans le benzène[146].



177 **178**

Schéma III. 6

Une alternative intéressante, plus respectueuse de l'environnement et conduisant à l'isomère **180** du composé **178**, a été décrite par Wroblenski et Coll[147]. qui utilisent une réaction de type Abramov. L'addition progressive d'eau provoque l'hydrolyse de la liaison P-O et permet la formation de la liaison C-P. Cette méthodologie présente cependant l'inconvénient de conduire à un mélange de quatre stéréoisomères.



179 **180**

Schéma III. 7

II.1.b. Synthèse des O,P-hétérocycles à 6 chainons

Récemment, une séquence réactionnelle comprenant une C-H activation suivie d'une *Syn*-insertion sur un alcyne puis d'une cyclisation a été rapportée par Park et Coll. [148] en 2013. Elle consiste à faire réagir des esters ou des acides phosphiniques **181** sur des alcynes symétriques

[146] Pondaven-Raphalen, A. ; Sturtz, G. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **1988**, *36*, 39–52.
[147] Wróblewski, A. E *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1809–1816.
[148] Park, Y. ; Jeon, I. ; Shin, S. ; Min, J. ; Lee, P.H. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, *20*, 10209–10220

182 en présence de complexes de Ruthénium. La formation d'une liaison C-C et d'une liaison C-P permet de construire le cycle à 6 chainons et conduit à des phosphonocoumarines **183**.

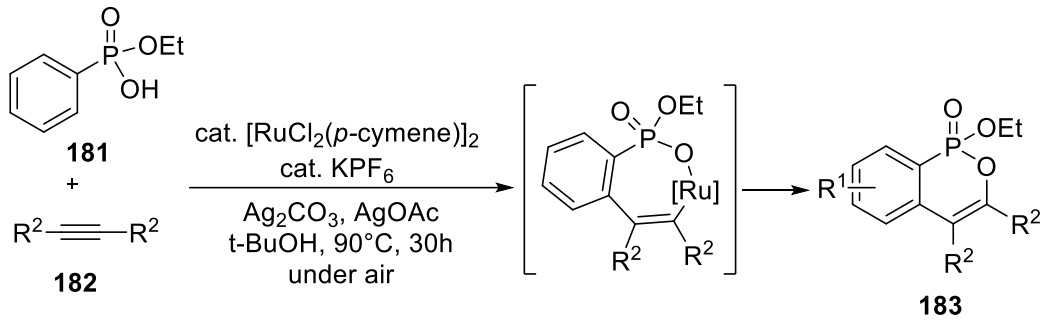


Schéma III. 8

Une variante de cette réaction[149], conduisant à des phosphonocoumarines monosubstituées **185** utilise des alcynyles aromatiques phosphonatés en présence de catalyseurs de cuivre (I), rhodium (III) ou ruthénium (II). Cependant, cette réaction soufre de plusieurs inconvénients tels que la nécessité d'une pré-fonctionnalisation, des catalyseurs onéreux et plusieurs étapes de synthèse des précurseurs.

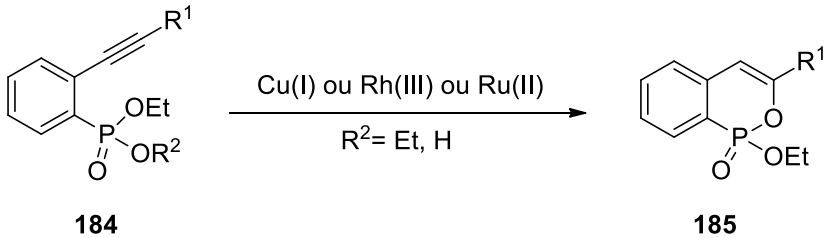


Schéma III. 9

En 2017, Wang et coll[150] décrivent une synthèse de phostones ou oxaphosphinènes oxydes, via la cyclisation de monoesters d'acide vinylphosphinique **186**, catalysée par le DABCO en

[149] (a) Wei, P. ; Ding, X.X ; *Synlett*, **2005**, 599; (b) Park, Y. ; Jeon, I. ; Lee, P. H. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 10209; (c) Unoh, Y. ; Hashimoto, Y. ; Takeda, D. ; Hirano, K. ; Satoh, T. ; Miura, M. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3258; (d) Seo, J. ; Park, Y. ; Jeon, I. ; Ryu, T. ; Park, S. ; Lee, P. H. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3358; (e) Park, Y. ; Seo, J. ; Park, S. ; Yoo, E. J. ; Lee, P. H. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 16461; (f) Borja, P. S. ; Nuria, V. G. ; Carlos, S. ; Martın, F. M. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 6104.

[150] Wang, H. ; Huang, L. ; Cao, X. ; L, D. ;P, A.Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 7396.

présence de NBS. Ainsi, une série de bromophostones **187** a été synthétisée, avec une endo-régiosélectivité satisfaisante.

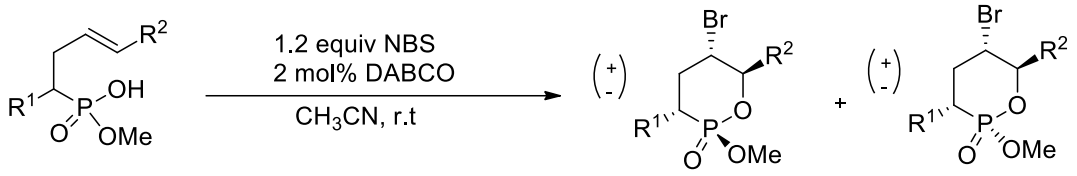


Schéma III. 10

La présence d'hydrogènes mobiles en α-du groupe phosphonate a aussi été exploitée. En effet, lorsque les composés **188** sont traités par l'hydrure de sodium dans le DME, ils peuvent engendrer les 1,2-oxaphosphinanes **189** par substitution nucléophile intramoléculaire[151].

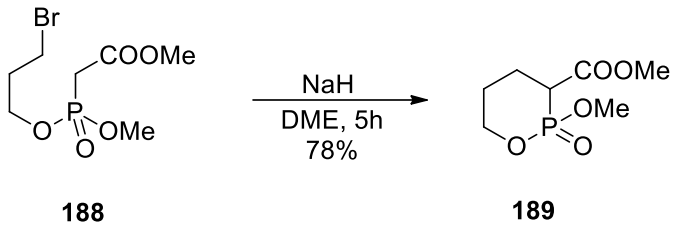


Schéma III. 11

Par ailleurs, une intéressante conversion de pentoses en phostones a été proposée en 2012 par Clarion et coll.[152]. L'action d'un acide phosphinique sur des pentoses **190** par une réaction de type Pudovick, permet l'accès à des sucres phosphonatés **192** à 6 chainons.

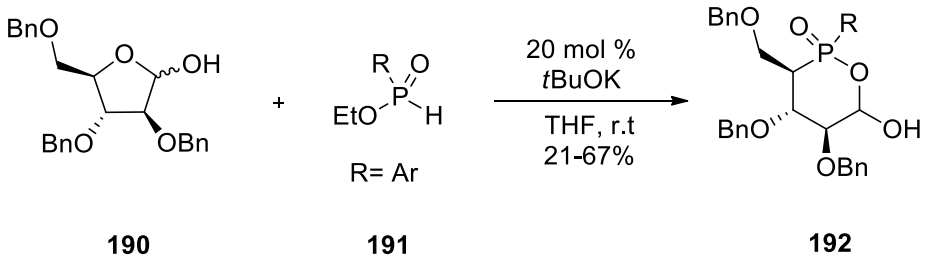


Schéma III. 12

[151] (a) Y. Xu, G. Jiang, R. Tsukahara, Y. Fujiwara, G. Tigyi, G. Prestwich. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5309–5315. (b) Piotrowska, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 279–287.

[152] (a) Cristau, H.-J. ; Monbrun, J. ; Schleiss, J. ; Virieux, D. ; Pirat, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3741 Asymmetric catalysis, (b) Diéguez, M. ; Pàmies, O. ; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189–3216.

II.1.c. Synthèse des O-P-hétérocycles à 7 chainons

L'accès à des oxaphosphépanes représente un défi synthétique. Peu d'exemples sont décrits dans la littérature. En 2007, André et coll.[153] proposent une synthèse du 1,2-oxaphosphépane **200** en six étapes à partir de l'acide L-tartrique **193**, qui génère l'acétal **194**. Le nombre d'étapes et le rendement relativement faible représentent les inconvénients majeurs de cette méthodologie.

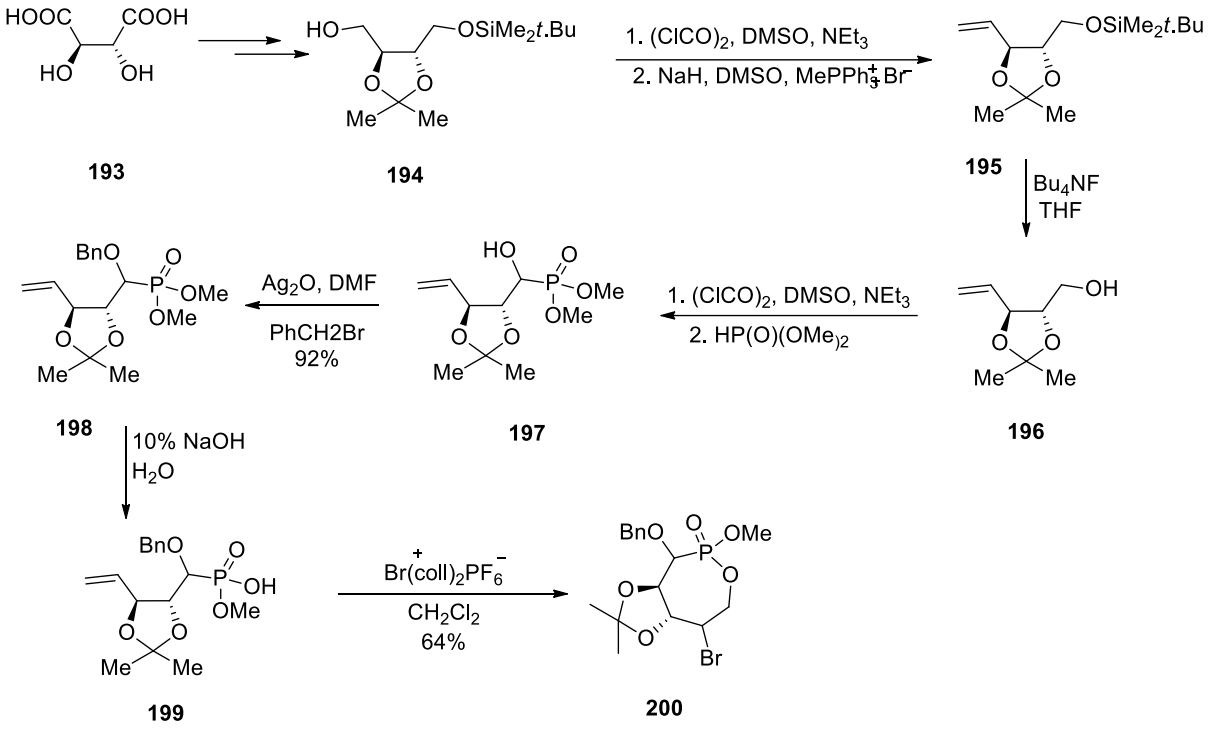


Schéma III. 13

Cavalier et coll.[154] ont décrit une voie de synthèse d'une oxaphosphépine fonctionnalisée à partir d'un allylcarbonate phosphonaté. La séquence réactionnelle, en cinq étapes, consiste à transformer un précurseur homoallylphosphonate **201** en monoacide phosphonique **202**. Ce dernier est traité par une base telle que la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), en présence d'une combinaison de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) et

[153] André, V. ; Lahrache, H. ; Robin, S . ;Rousseau, G *Tetrahedron* **2007**, *63*, 100589-10066.
[154] Point, V.; Malla, R. K.; Carrière, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J. –F. *J. Med. Chem*. **2013**, *56*, 4393.

d'hydroxybenzotriazole (HOBt) pour conduire après cyclisation et élimination à l'oxaphosphépine **203** désirée.

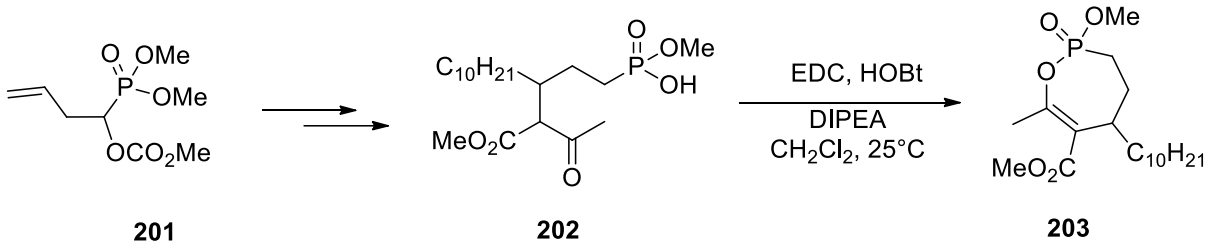


Schéma III. 14

II.1.d. Synthèse des O-P-hétérocycles à 8 chainons

La synthèse d'oxaphophocanes est encore moins décrite dans la littérature. André et coll.[155] adaptent leur méthodologie mise au point pour la synthèse d'oxaphophépanes à l'homologue supérieur à huit chainons **204**. Les étapes principales restent similaires et le substrat de départ est l'hydroxyméthyl dioxolane **196**. Seul l'accès à l'intermédiaire phosphonate **198** incorporant un carbone supplémentaire entre le motif dioxolane et l'atome de phosphore est différent.

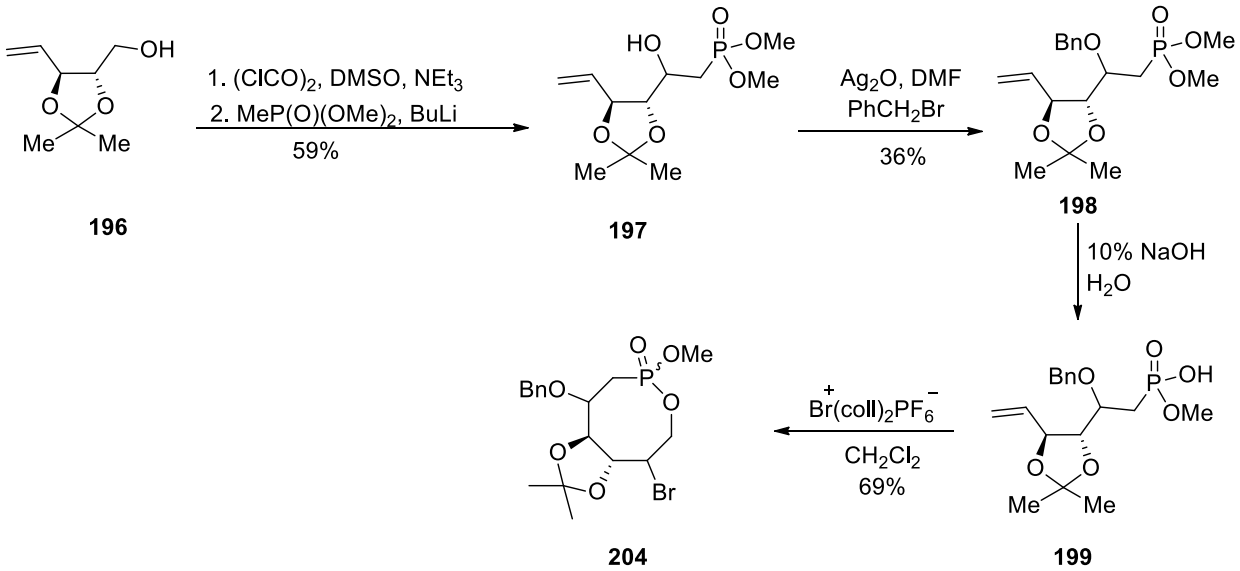


Schéma III. 15

[155] André, V. ; Lahrache, H. ; Robin, S . ;Rousseau, G *Tetrahedron* **2007**, *63*, 100589-10066.

Après le traitement des phosphonates **199** en présence de bis-collidinium hexafluorophosphate suivi d'une addition nucléophile du groupe hydroxyle sur la double liaison, les cibles **204** sont obtenues sous la forme de deux diastéréoisomères.

III. C-H activation

Au cours des deux dernières décennies, la C-H activation a attiré l'intérêt grandissant des chercheurs ce qui a entrainé la publication d'un très grand nombre d'articles. Des revues parues sur le sujet citent des centaines d'articles[156,157].

La possibilité de transformer une liaison C-H inerte en une autre fonctionnalisée en un minimum d'étape était un rêve qui s'est transformé en réalité avec le développement de la chimie organométallique. Ainsi la construction d'architectures moléculaires relativement complexes est devenue raisonnablement accessible.

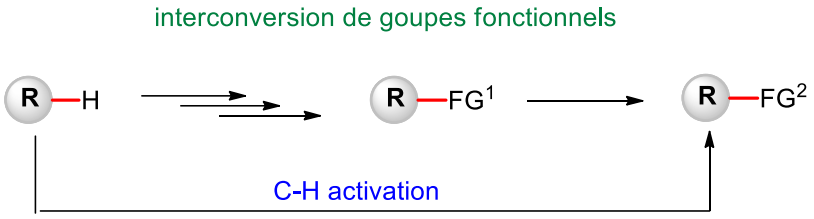


Schéma III. 16 : Illustration d'une transformation traditionnelle via un groupe fonctionnel vs une C-H activation

Plusieurs mécanismes communément admis pour les réactions de C-H activation métallocatalysées sont proposées.

[156] Yun, Y.L. ; Yang, J. ; Miao, Y.H. ; Sun, J. ; Wang, X.J. *Journal of Saudi Chemical Society*. **2020**, *24*, 151–185.
[157] Gandeepan, P. ; Müller, T. ; Zell, D. ; Cera, G. ; Warratz, S. ; Ackermann, L. *Chem. Rev*. **2019**, *119*, 2192−2452.

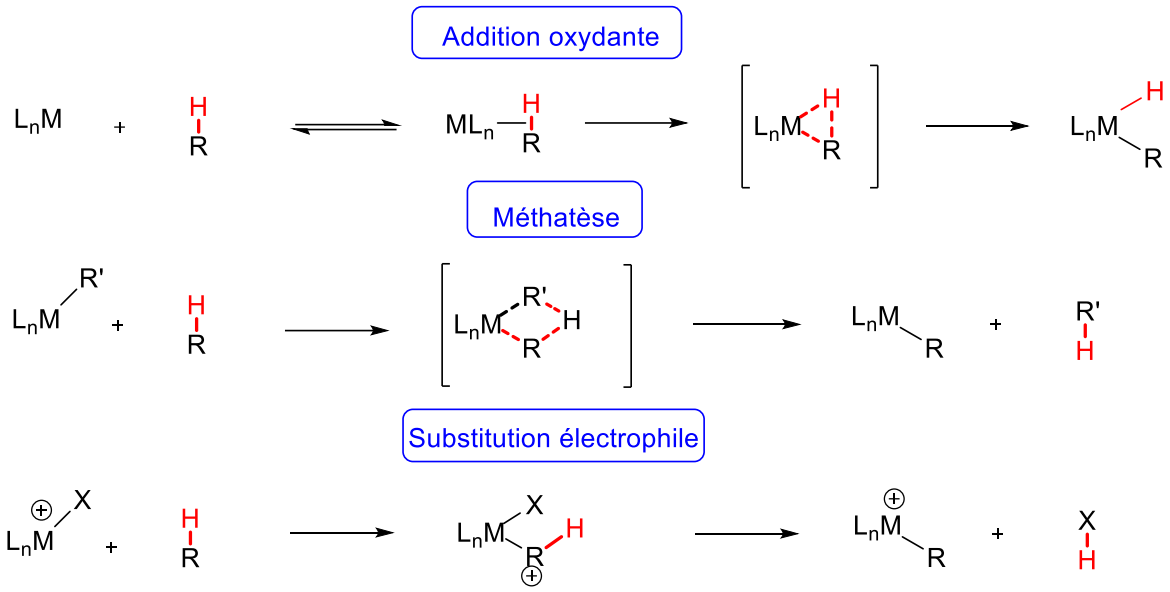


Schéma III. 17. Mécanismes de C-H activation organométallique

L'un des principaux défis de la C–H activation est l'utilisation de catalyseurs plus respectueux de l'environnement. Les catalyseurs les plus souvent utilisés sont des métaux de transition de la 5ème ou de la 6ème ligne du tableau périodique comme le palladium, le rhodium, l'or ou le platine.

Les molécules renfermant l'atome de phosphore présentent un large spectre d'application en catalyse homogène. La fonctionnalisation de la liaison C-H *ortho*-régiosélective constitue une voie de synthèse originale de produits organophosphorés diversement substitués dans laquelle le groupe phosphoré joue le rôle de groupe directeur[158,159].

La littérature foisonne d'exemple d'*ortho*-fonctionnalisation de dérivés phosphorés[160]. Dans cette section, nous nous limiterons aux exemples les plus pertinents dans le contexte de ce travail.

III.1. *Ortho*-amination d'aryl phosphines oxydes

[158] Feng, C.-G.; Ye, M.; Xiao, K.-J.; Li, S.; Yu, J.-Q. Pd(II)- Catalyzed Phosphorylation of Aryl C−H Bonds. *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 9322−9325

[159] Li, C.; Yano, T.; Ishida, N.; Murakami, M. Pyridine-Directed Palladium-Catalyzed Phosphonation of C(sp2)−H Bonds. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2013**, *52*, 9801−9804.

[160] Zhang, Z. ; H. Dixneuf , P. ; Soulé, J.F. *Chem. Commun.*, **2018,***54,* 7265-7280.

La formation de liaison C-N par voie catalytique de plusieurs phosphinates a été décrite récemment par Chang et coll. [161] La transformation utilise un catalyseur à l'Iridium $[CpIrCl_2]_2$. Les auteurs citent une C-H activation *ortho* du substrat **205** en mettant l'accent sur la présence d'un fragment chiral de type menthol. La réaction conduit aux sulfonylamides **207** correspondants avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité.

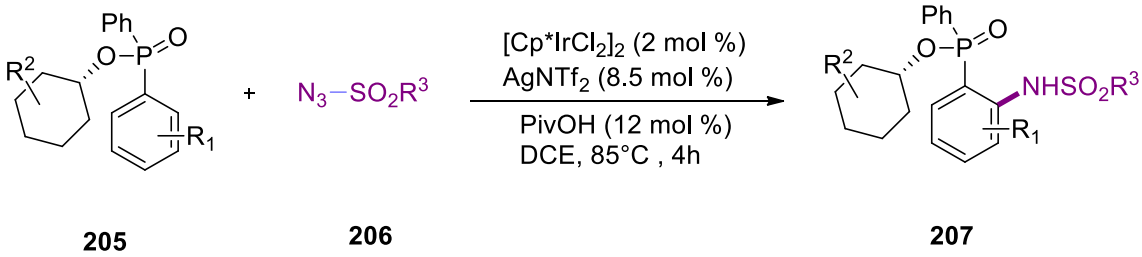


Schéma III. 18

III.2. *Ortho*-acylation d'arylphosphinates

Yang et coll.[162] rapportent une dédoublement cinétique de (*R*)-alkyl (2'-méthyl-[1,1'-biphényl]-2-yl)-(phényl) phosphines oxydes *via* une C-H acylation. La réaction est conduite en présence de 10% de $Pd(OAc)_2$ et de 4 équivalents de TBHP. Elle montre une haute diastéréosélectivité et un bon rendement en produit *ortho*-fonctionnalisé **210**.

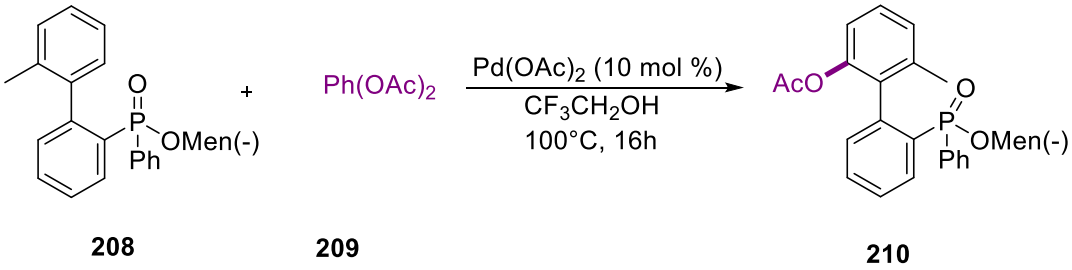


Schéma III. 19

IV. Travaux personnels

[161] D. Gwon, D. Lee, J. Kim, S. Park and S. Chang, *Chem. – Eur. J.*, **2014**, *20*, 12421–12425.
[162] Y.-N. Ma, H.-Y. Zhang and S.-D. Yang, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2034–2037.

Les objectifs que nous nous sommes fixés dans ce chapitre sont :

- La génération de deux liaison P-C à partir de l'hypophosphite d'anilinium selon une stratégie Pd-catalysée.
- L'obtention de phosphinates symétriques et/ou dissymétriques.
- La synthèse de O-P-hétérocycles à partir des phosphinates symétriques ou dissymétriques de plusieurs manières différentes.

Les stratégies de synthèse envisagées sont résumées dans la figure suivante :

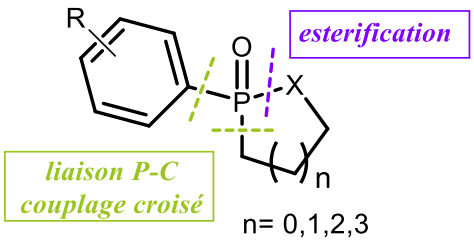


Figure III. 5. Stratégies de synthèse de O-P-hétérocycles envisagées

IV.1. Synthèse d'acides monoarylphosphiniques

La formation d'une liaison P-$C_{aromatique}$ peut être réalisée à partir de l'hypophosphite d'anilinium **211**. Deux méthodologies sont accessibles dans la littérature pour l'arylation de l'atome de phosphore de ce substrat.

La première méthode est décrite en 2001 par Montchamp et coll.[163]. L'hypophosphite d'anilinium réagit avec un halogénure aromatique en présence de têtrakistriphénylphosphine palladium et de triéthylamine dans le DMF selon le schéma suivant.

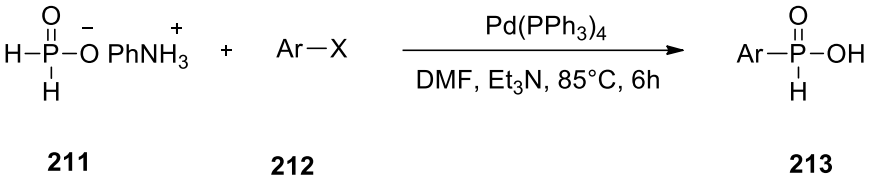


Schéma III. 20

[163] Montchamp, J.L. ; R. Dumond, Y. *J. Am. Soc*, **2001**, *123*, 510-511.

Malheureusement, dans notre cas l'application des conditions expérimentales de Montchamp n'a pas permis d'obtenir les acides monoaryl phosphiniques et ceci malgré de nombreuses modulations des conditions opératoires et de traitements de cette réaction. En effet, nous avons remarqué que le produit brut obtenu subit une dégradation lors des essais de purification. Bien qu'aucun des produits secondaires n'ait pu être identifié, l'absence de signal en RNM du ^{31}P confirme cependant la rupture de la liaison C-P.

Plus récemment, Kalek et coll.[164] décrivent une autre alternative. Dans cette nouvelle version, l'hypophosphite d'anilinium **211** réagit avec l'aromatique halogéné **212** (1 équivalent) sous activation micro-onde, en présence de tris(dibenzylidène acétone) dipalladium comme catalyseur, de Xantphos comme ligand et de triéthylamine. L'acide monoaryl phosphinique **213** est obtenu en dix minutes.

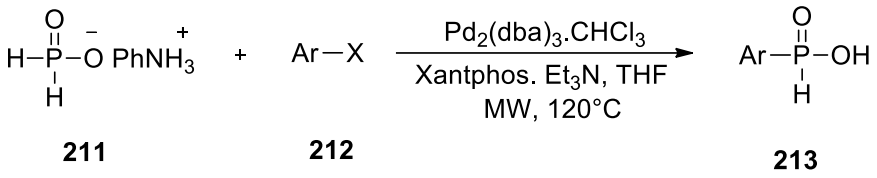


Schéma III. 21

Nous avons appliqué cette méthodologie avec succès.

En revanche, si seules dix minutes sont nécessaires à la complétion de la réaction, la purification du produit cible s'avère délicate. En effet, l'acide monoaryl phosphinique **213** subit un clivage de la liaison P-C lors de son passage sur colonne chromatographique. Ceci est probablement dû aux propriétés acides du gel de silice.

Nous avons donc été amenés à entreprendre des essais d'optimisation des quantités respectives de chaque réactif pour éviter toute purification à postériori de la réaction. Dans ce cas également, nous n'avons pas été en mesure de récupérer les substrats ni d'identifier les produits de dégradation.

Lors de nos premiers essais, l'utilisation d'un excès d'halogénure d'aryle tel que le bromobenzène **214** aboutissait à des mélanges dans lesquels l'halogénure d'aryle résiduel se

[164] Kalek, M. ; Stawinski, J. *Tetrahedron*; **2009**. *65*; *50*; 10406-10412

trouve majoritaire. Même un faible excès (1.2 équivalent), ne permet pas de récupérer l'acide monoaryl phosphinique **215**, en évitant une purification.

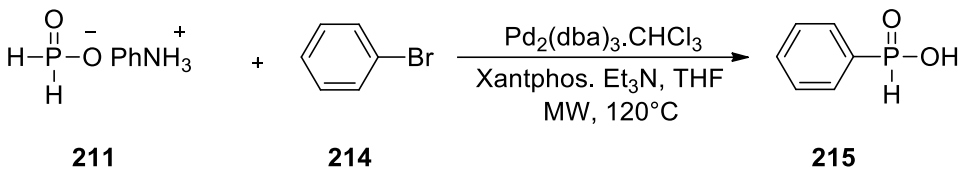


Schéma III. 22

Après de multiples essais, nous avons déterminé que le nombre d'équivalents optimal d'halogénure d'aryle devait être de 0,7 équivalent pour maximiser d'une part le rendement en acide monoaryl phosphinique tout en n'étant pas obligé de purifier le mélange réactionnel. En effet, dans ce cas, la totalité de l'halogénure aromatique est consommé. Il devient dès lors aisé d'isoler l'acide monoaryl phosphinique **215** après lavage acido-basique du brut réactionnel et simple évaporation du solvant d'extraction.

Nous avons ainsi pu synthétiser quatre monoaryl phosphinates **215**$^{a-d}$.

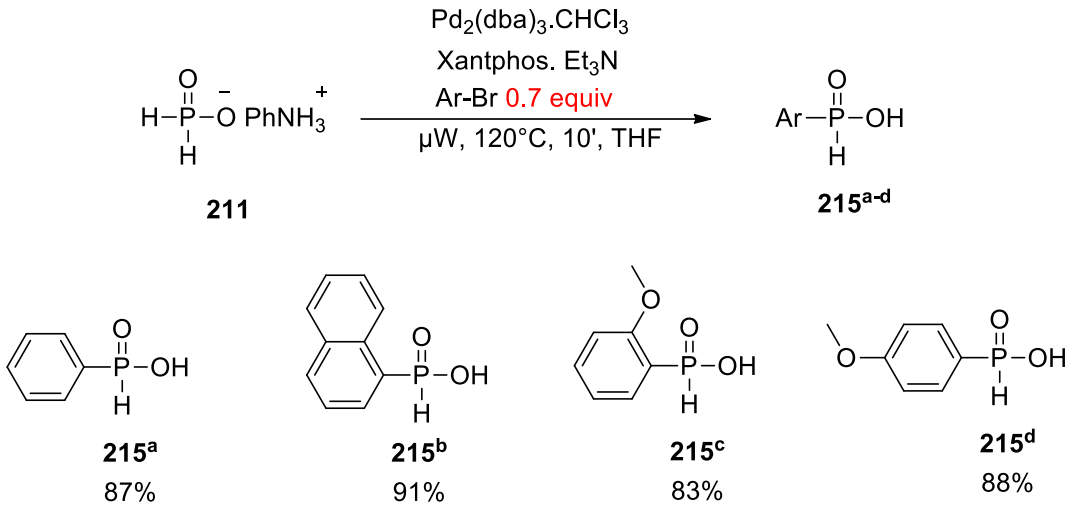


Schéma III. 23

IV.2. Synthèse d'acides diaryl phosphiniques

IV.2.a. Synthèse d'acides diaryl phosphiniques symétriques

Avec l'objectif de préparer les acides diaryl phosphiniques **216**[a,b], nous avons envisagé d'effectuer une seconde arylation des acides monoaryl phosphiniques **215** préparés précédemment, en utilisant les mêmes conditions opératoires décrites précédemment.

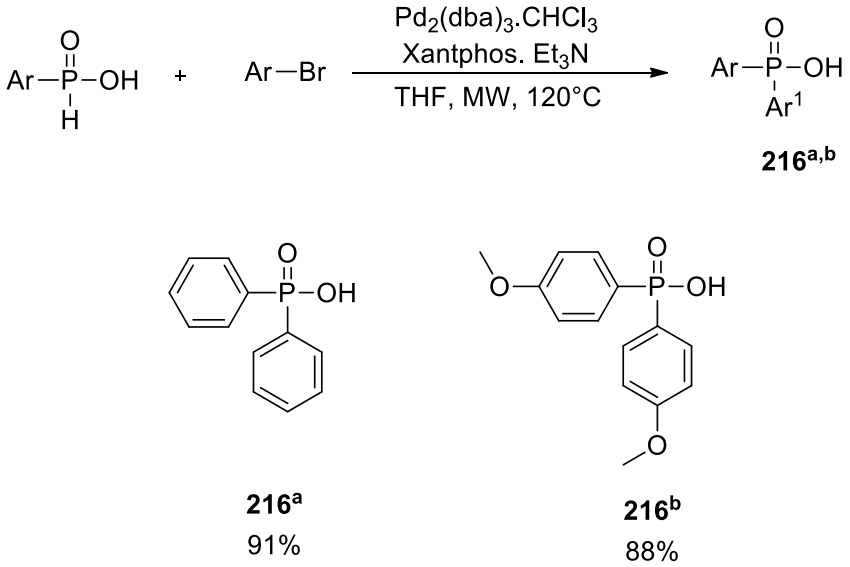


Schéma III. 24

De manière similaire, si la réaction d'arylation semble effective dans les conditions décrites par Kalek, nous nous sommes heurtés à plusieurs difficultés lors de l'étape de purification. En effet, l'utilisation de 2,5 équivalents de Ar-Br conduit à un mélange de produits organiques difficile à séparer.

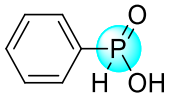
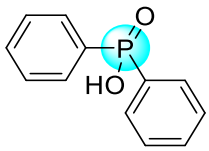
De nouveau, l'utilisation de la chromatographie sur gel de silice mène à des dégradations importantes, empêchant ainsi l'obtention et la caractérisation des cibles diarylées. Afin d'éviter cette étape de purification, nous avons cherché à optimiser le nombre d'équivalents de l'halogénure aromatique employé (Tableau **III.1**).

Tableau III.1: Nombre d'équivalents de Ar^1-Br

	Nbre d'équiv dans la littérature	Nbre d'équiv utilisé
Aryl symétrique	2.5	1.5
Conversion totale	☑	☑
Isolement de produit **216**	☒	☑

Il s'est avéré primordial de diminuer le nombre d'équivalents de l'halogénure aromatique afin de minimiser la quantité résiduelle et d'éviter une étape de purification.
Comme le montre le tableau **III.1**, l'abaissement du nombre d'équivalents à 1,5, permet d'obtenir les cibles avec d'excellents rendements tout en évitant l'étape de la purification.

Les analyses usuelles en RMN ^{1}H, ^{13}C et ^{31}P et HRMS confirment sans ambiguïté l'obtention des cibles diarylées **216**. En RMN ^{31}P, les acides monoarylphosphiniques **215** sont caractérisés par un doublet J_{P-H} de l'ordre de 569 Mhz alors que les acides diarylphosphiniques **216** sont caractérisés pas un singulet résonnant vers 23,4 ppm.

Produits	^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ
 **215**[a]	d, (J_{P-H}=569Hz), 20,77 s, 25,48
 **216**[a]	s, 23,4

IV.2.b. Synthèse d'acides diaryl phosphiniques dissymétriques

Les cibles cycliques de notre travail imposent l'installation sur l'atome de phosphore de substrats aromatiques présentant une disusbtitution o,o'.

Dans la section précédente, nous avons mis en évidence que l'optimisation du nombre d'équivalents d'halogénure aromatique était essentielle pour l'obtention des cibles symétriques. Notre objectif suivant est l'accès à des acides diarylphosphiniques dissymétriques.

Dans ce dernier cas, les deux aromatiques étant différents, il s'agit de mettre au point une séquence réactionnelle optimale qui évite les difficultés de purification des cibles.

Sous des conditions similaires, l'ordre d'installation des deux fragments aromatiques sur l'atome de phosphore s'est révélé crucial. En effet, deux stratégies ont été envisagées.

La première stratégie utilise l'acide phénylphosphinique. L'installation du second groupe aryle a été réalisée sous activation micro-ondes en présence de tribenzylidéneacétone dipaladium.$CHCl_3$, de Xantphos et de triéthylamine. La seconde voie propose des étapes inversées dans lesquelles l'aromatique fonctionnalisé est installée lors de la première étape.

Nous avons remarqué, non seulement que le nombre d'équivalents d'Ar^2-X est différent pour les deux stratégies mais que celui-ci dépend de l'ordre d'introduction de l'aryle et de l'aryle fonctionnalisé sur le dérivé phosphoré. Plus encore, il dépend de la nature de la fonction introduite.

Lorsque l'acide phosphinique comporte un groupe aryle déjà fonctionnalisé, l'introduction d'un aryle simple nécessite l'utilisation de 4 équivalents de réactifs (Voie B), alors que dans le cas inverse (voie A), il suffit de deux équivalents de réactifs pour avoir une conversion totale du substrat (Schéma **III.25**).
Cependant, il faut signaler aussi que nous n'avons pas pu isoler les produits **216**^{c} et **216**^{d}.

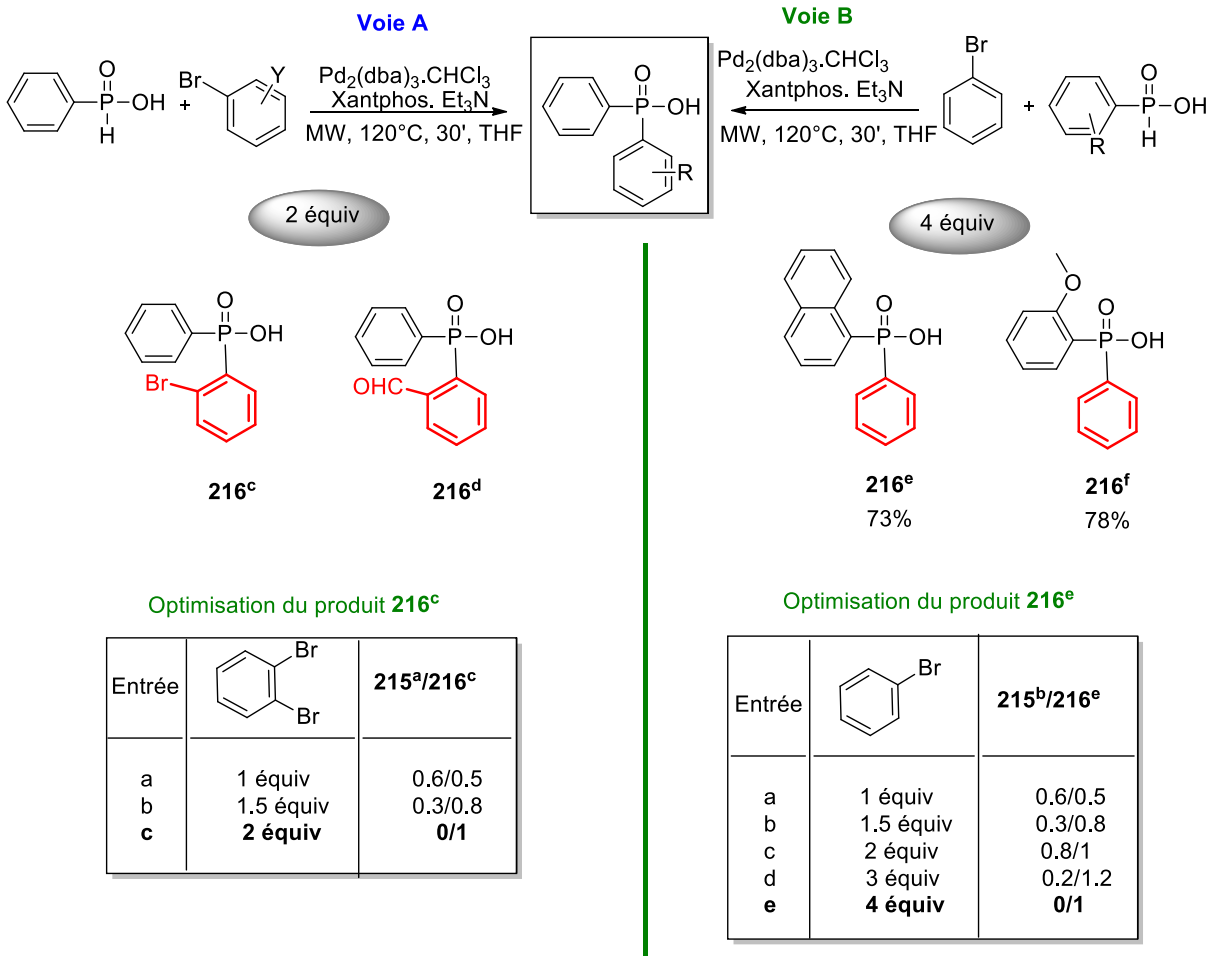


Schéma III. 25

IV.3. Esterification d'acide phosphinique

Malgré les améliorations apportées aux réactions d'arylation précédentes, elles restent toujours délicates au niveau de la purification. Une réaction de protection est de ce fait envisagée afin de nous affranchir des problèmes rencontrés dus à la présence de l'hydrogène labile de la fonction OH. Une alternative que nous proposons dans ce projet serait de transformer les acides en esters phosphiniques.

Pour réaliser les réactions d'estérification, nous avons appliqué les conditions mises au point par Keglevich et coll.[165] Nous avons d'abord effectué la protection des acides monoaryl phosphiniques **215** sous irradiation micro-ondes pendant 5 à 10 minutes en présence de la

[165] Keglevich, G. ; Jablonkai, E. ; B. Balázs, L. *RSC Adv.*, **2014**, ***4***, 22808-22816.

triéthylamine et sans solvant. Une simple filtration permet d'obtenir les phosphinates recherchés **217** (Schéma III.26).

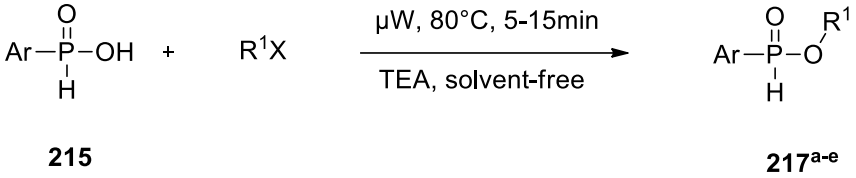


Schéma III. 26

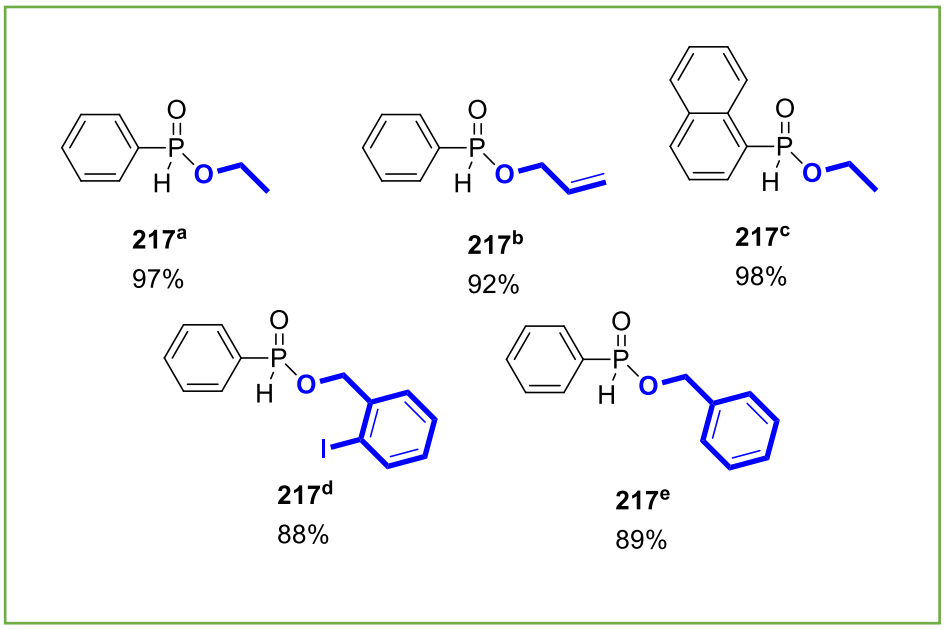


Figure III.6

Cette réaction a été étendue aux acides bis-arylphosphiniques avec succès. Ainsi, nous avons pu synthétiser des amides P,P-diphényl-N-(pyridin-2-ylméthyl)phosphiniques **217**^{f} et des 2-iodobenzyl diphénylphosphinates **217**^{g} (Schéma **III.27**). Ces produits ont été déjà cités dans la littérature. Ils ont été alors produits sous des conditions opératoires assez drastiques et en faisant intervenir comme réactif le 1,2-diiodobenzène à 90°C [166].

[166] Xu, J. ; Zhang, P. ; Li, X. ; Gao, Y. ; Wu, J. ; Tang, G. ; Zhao, Y. *RSC Adv*., **2014**, *4*, 22808–22816

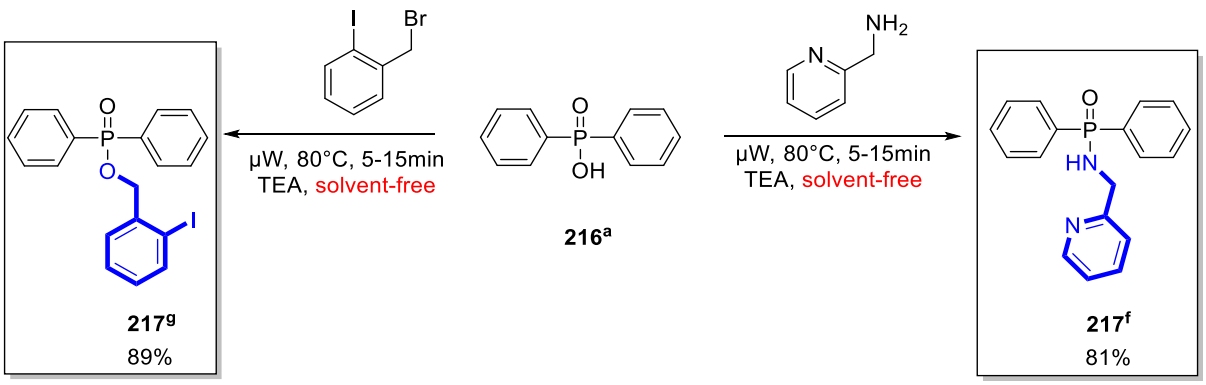


Schéma III. 27

IV.4. Synthèse de diarylphosphonates

La maîtrise de la protection de la fonction acide phosphonique nous a ouvert la voie à un accès rapide à une gamme variée de diarylphosphinates. Signalons par ailleurs qu'un couplage P-C_{Ar} dans lequel le groupe aryle est *ortho* substitué n'est pas rapporté dans la littérature.

Dans un souci d'optimisation, différentes recherches des conditions opératoires ont été effectuées. Ces investigations ont permis de trouver les conditions optimales.

La réaction doit être conduite en présence de tris(dibenzyldéneacétone) dipalladium et de xantphos. Une irradiation sous micro-ondes à 120°C pendant 10 minutes permet l'obtention des diaryl phosphonates attendus **219** (Schéma **III. 28**).

Nous avons consigné dans la figure **III.7** les diaryl phosphonates **219**$^{a-d}$ ainsi synthétisés.

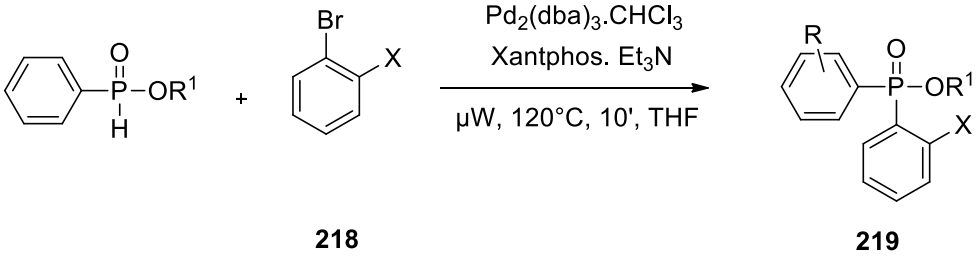


Schéma III. 28

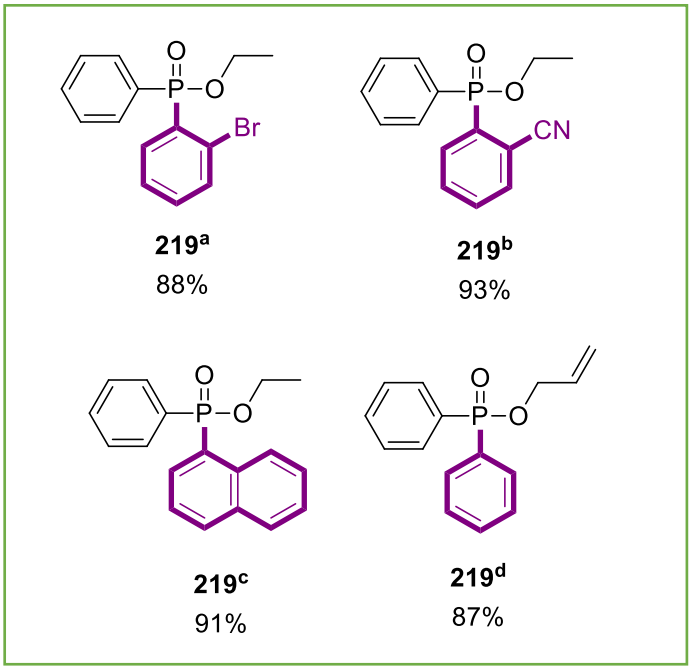


Figure III.7

Cependant, il est à noter que l'*ortho*-bromobenzaldéhyde se comporte différemment du réactif *ortho*-cyané homologue. Tandis que la mise en réaction du 2-bromo-benzonitrile avec l'ester phosphinique précédemment obtenu, conduit exclusivement au phosphinate correspondant, son homologue formylé subit quant à lui une addition nucléophile sur le carbonyle conduisant à la formation de deux diastéréoisomères **222** dans les proportions 2/3-1/3 (Schéma **III. 39**).

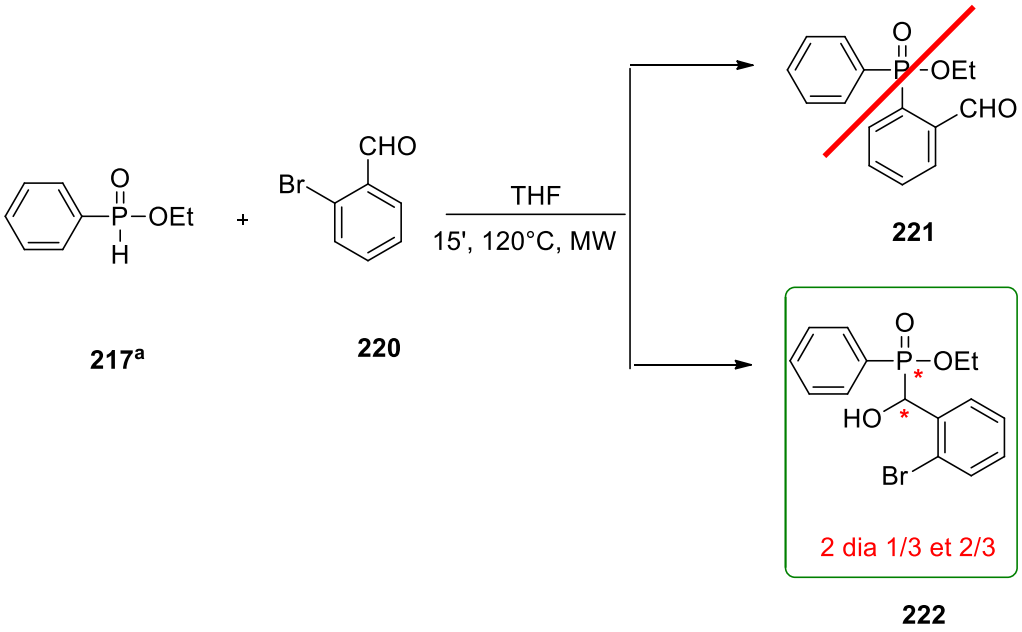


Schéma III. 39

Pour contourner ce problème, nous avons tenté une réaction de protection de la fonction aldéhyde. Toutefois, lors de ces essais, nous n'avons pas pu dépasser les 10% de formation du produit **221** attendu.

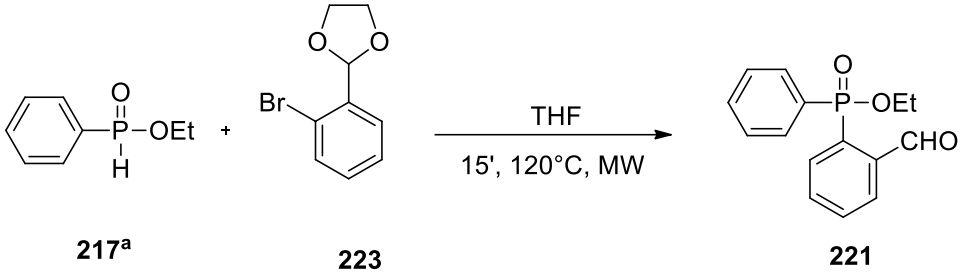


Schéma III. 30

Nous avons alors tenté une réaction de formylation ultérieure en partant de diphényl phosphinate d'éthyle. L'utilisation du réactif de Vilsmeier ($POCl_3$-DMF) n'a pas permis d'isoler le produit de formylation attendu **221**.

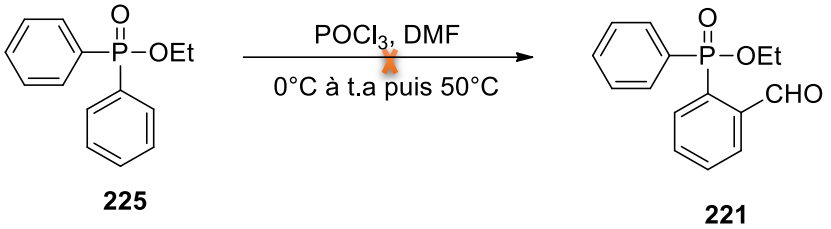


Schéma III. 31

Par ailleurs, l'installation d'un substituant en *ortho* par C-H fonctionnalisation a été explorée. Dans ce contexte, nous avons testé la méthoxylation de l'un des groupes phényles. Les acides diaryl phosphiniques, aussi bien que les esters correspondants, ont été employés dans différentes conditions opératoires. Malheureusement, tous nos essais ont été vains (Schéma **III.32**).

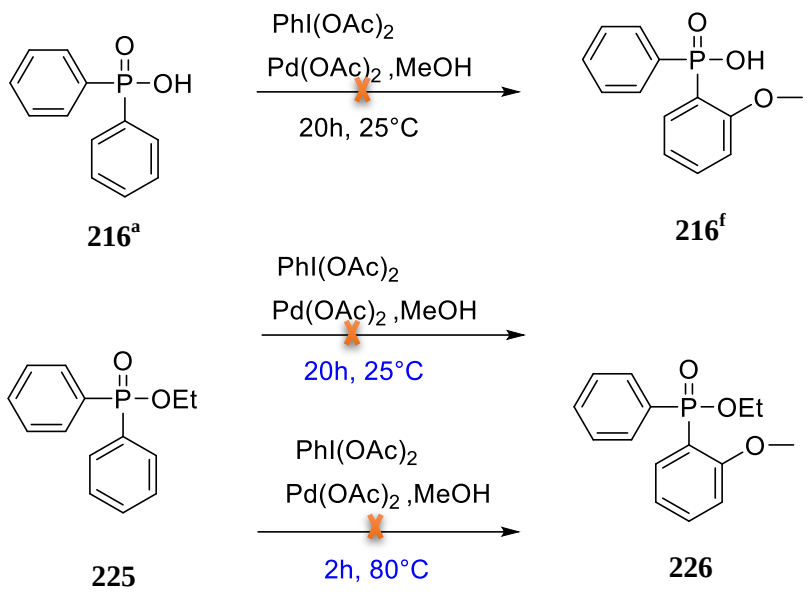


Schéma III. 32

IV.5. C-H arylation d'acide diphénylphosphinique

L'arylation après C-H activation pallado-catalysée des liaisons Csp^2-H a souvent été employé durant la dernière décennie. Comme nous l'avons souligné auparavant, un tel couplage est envisageable surtout en présence d'un groupe directeur. Dans notre cas, ce groupe directeur pourrait être le groupe phosphorylé.

Disposant de l'acide diphénylphosphinique, nous avons essayé de réaliser un double couplage C-O et C-C par une double CH-activation, en vue d'obtenir le 1,2-oxaphosphinane 2-oxyde **228**.

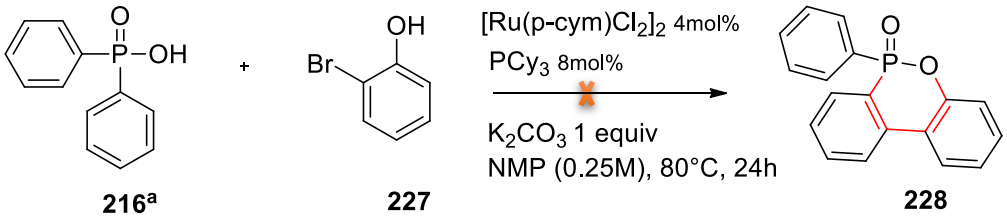


Schéma III. 33

A notre connaissance, une réaction similaire au départ d'un acide carboxylique, en l'occurrence une C-C arylation suivie d'un couplage C-O, n'a été décrite qu'en 2016 par Huang et Coll.[167] (Schéma **III.34**).

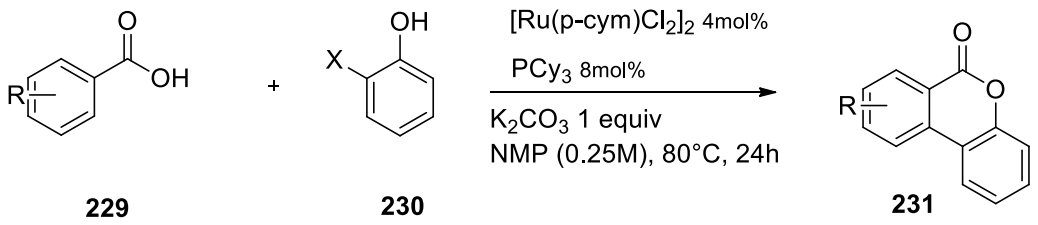


Schéma III. 34

Malheureusement, en suivant les mêmes conditions opératoires, nous n'avons pas réussi à obtenir le produit ciblé. L'analyse du brut réactionnel confirme la récupération du substrat **216**[a] intact.

Par ailleurs, l'ester de l'acide diphénylphosphinique ortho-cyané **232** se prête à priori à une cyclisation ultérieure selon le schéma **III.35**. Dans ce but, nous avons appliqué les conditions opératoires décrites précédemment.

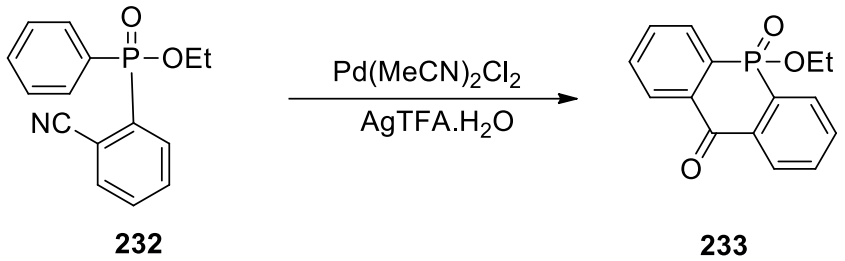


Schéma III. 35

Dans le tableau **III.2** suivant figurent les conditions utilisées dans le but de synthétiser le composé **233**.

[167] Huang, L. ; Weix, J. ; *Org. Lett.* **2016**, *18,* 5432−5435.

Tableau III.2. Les conditions opératoires utilisées pour l'obtention du composé 233

Entrée	Solvant	T°C	Temps de réaction
1	HFIP	100	24
2	TFA/DMA	140	72

Des deux essais entrepris, en présence du même catalyseur et des mêmes additifs se dégagent les constatations suivantes :

Au bout de 24 heures à T=100°C dans le HFIP, le substrat **232** reste inchangé. De plus, après 72 heures de chauffage à 140°C, dans un mélange TFA/DMA, le substrat *ortho*-cyané disparaît. Une CCM a permis d'observer la formation d'un nouveau produit. Le traitement de la réaction par un lavage aqueux nécessaire pour éliminer le DMA a entraîné la dégradation du produit formé. Dans ces conditions, nous n'avons pas pu déterminer sa structure.

Une alternative crédible serait la réaction avec le 2-bromo phosphinate **234**. Un couplage C-C similaire sur d'autres composé a été observé en 2013 par Reda[168]. Nous nous sommes donc inspirés des conditions opératoires décrites par Reda.

Malheureusement, là aussi nous n'avons pas pu obtenir le composé **235** ciblé.

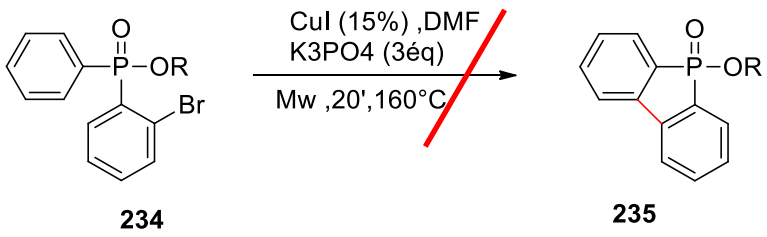


Schéma III. 36

[168] A.Haggam, R. *Tetrahedron* **2013**. *69*; 6488-6494.

IV.6. Cyclisation intramoléculaire des phosphinates

L'objectif d'insérer une fonction phosphinique dans un cycle constitue l'une des cibles sur lesquelles repose cette partie de notre travail. Dans ce contexte, nous avons imaginé plusieurs stratégies permettant l'accès à un éventail d'hétérocycles –Oxygénés-Phosphorés.

IV.6.1. Cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée des phosphinates

Compte tenu des résultats précédents, il nous est apparu que la formation et la stabilité du cycle étaient directement dépendantes de sa taille. Nous avons alors pensé à une CH activation *via* la fonction ester phosphonique. Pour ce faire, nous avons mis en réaction le phosphinate de benzyle **217**[e] avec le 1,2-dibromobenzène dans les conditions déjà décrites précédemment.

L'analyse des produits obtenus met en évidence un premier couplage P-C_{Ar}, suivi d'un second couplage C_{Ar}-C_{Ar}. En fin de réaction, les deux produits correspondants sont isolés, celui du seul couplage Phosphore-Csp^2 **237** et celui issu de la cyclisation intramoléculaire **238**, respectivement dans les proportions 70% et 30% (Schéma **III.37**).

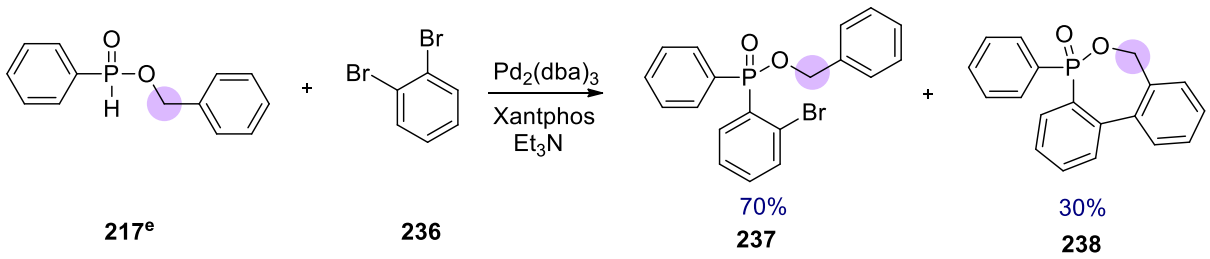


Schéma III. 37

De cette manière, nous avons pu accéder aisément à un hétérocycle à 7 chaînons possédant à la fois un atome d'oxygène et un atome de phosphore. A notre connaissance, seuls Chen *et* coll.[169] ont essayé de synthétiser ce produit. Cette tentative s'étant soldée par un échec, nous sommes les premiers à réussir à isoler et caractériser le 1,2-oxaphosphépane-2-oxide **238**.

[169] Chen, Y.R. ; Duan, W.L. *Synthesis*, **2014**, *46*, 1067-1072.

Le processus catalytique selon lequel se déroule cette synthèse est proposé dans le schéma **III.38** suivant :

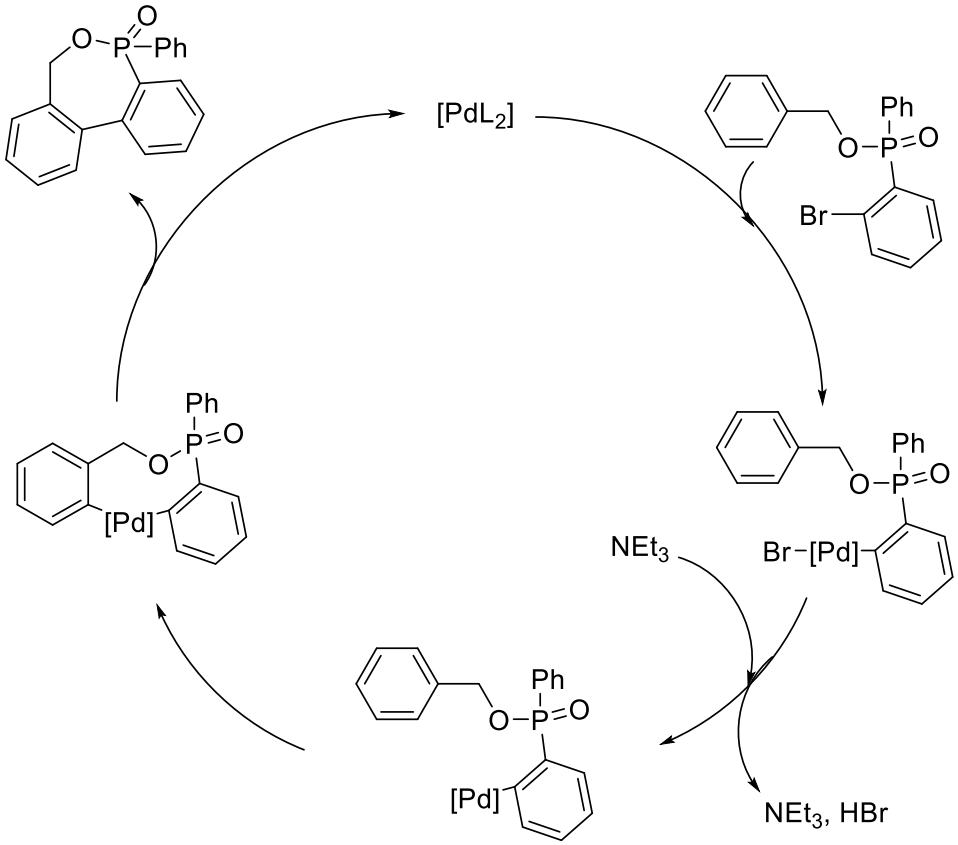


Schéma III. 38

Une modulation de cette synthèse a également été mise au point. Elle est basée sur une réaction de type Suzuki-Miyaura[170] et permet la synthèse du même produit **238**, après un premier couplage C-C. Le produit intermédiaire formé **240** subit une cyclisation intramoléculaire par une séquence addition nucléophile-élimination du groupe éthoxy.

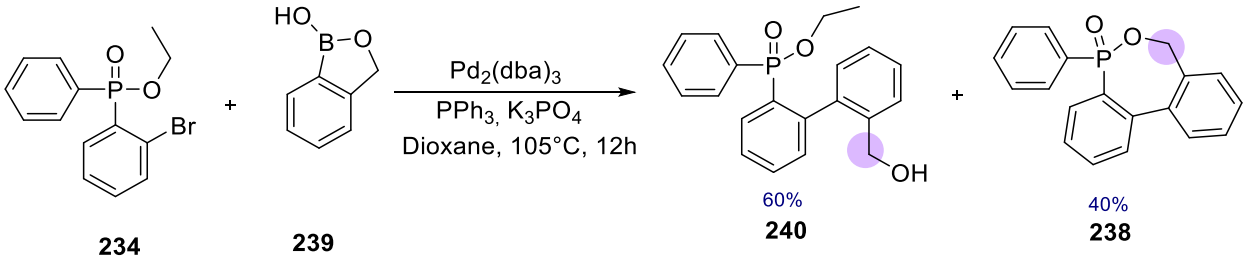


Schéma III. 39

[170] Wang, H.L.; Hu, R.B. ; Zhang, H. ; Zhou, A.N. ;Yang, S.D. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 20, 5302-5305.

Le 1,2-bis-(bromométhyl)benzène est un autre précurseur de synthèse de phosphacycles. Dans des conditions catalytiques similaires à celle utilisées précédemment et en utilisant le ligand Xantphos au lieu de la triphénylhosphine, le phosphinate **217** est totalement converti.

L'analyse du brut réactionnel montre la présence de deux produits. En effet, **241** est issu de la formation de la liaison P-C_{sp3}. Ce composé isolé avec 40% de rendement présente un atome de brome résiduel. Le second produit isolé est **242**. Ce dernier, issu de la formation de deux liaisons P-C_{sp3} et C_{sp2}-C_{sp2}, est obtenu majoritairement avec un rendement de 60%.

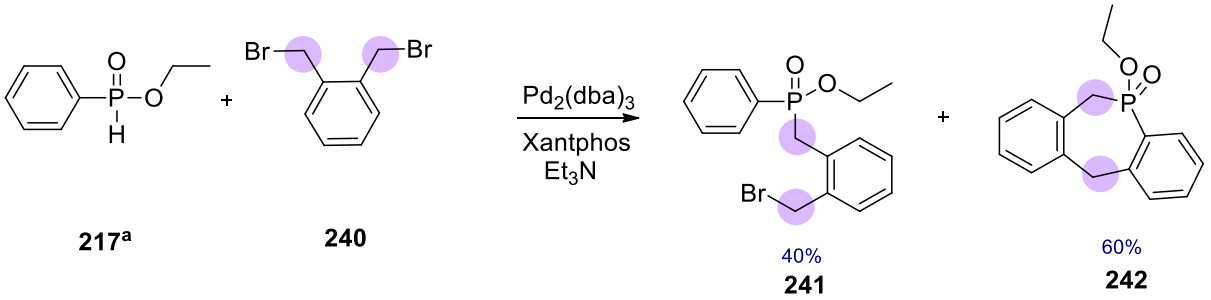


Schéma III. 40

IV.6.2. Cyclisation intramoléculaire à partir de l'acide phénylphosphinique

Comme attendu, l'acide phosphinique réagit également sur les dérivés dihalogénés hybridés sp^3. Cette réaction a été réalisée en présence et en absence de système catalytique. Il s'est avéré alors que la présence de système catalytique n'est pas nécessaire. Menée sans catalyseur et sans solvant, en présence de trois équivalents de NEt_3, cette transformation conduit aux mêmes mélanges de produits. Dans ces conditions réactionnelles le produit cyclique est obtenu de manière très majoritaire.

L'application de cette stratégie non métallo-catalysée, basée sur la réactivité nucléophile des atomes de phosphore et d'oxygène du substrat et plus respectueuse de l'environnement, nous a permis de synthétiser les composés **244** et **247** avec de bons rendements.

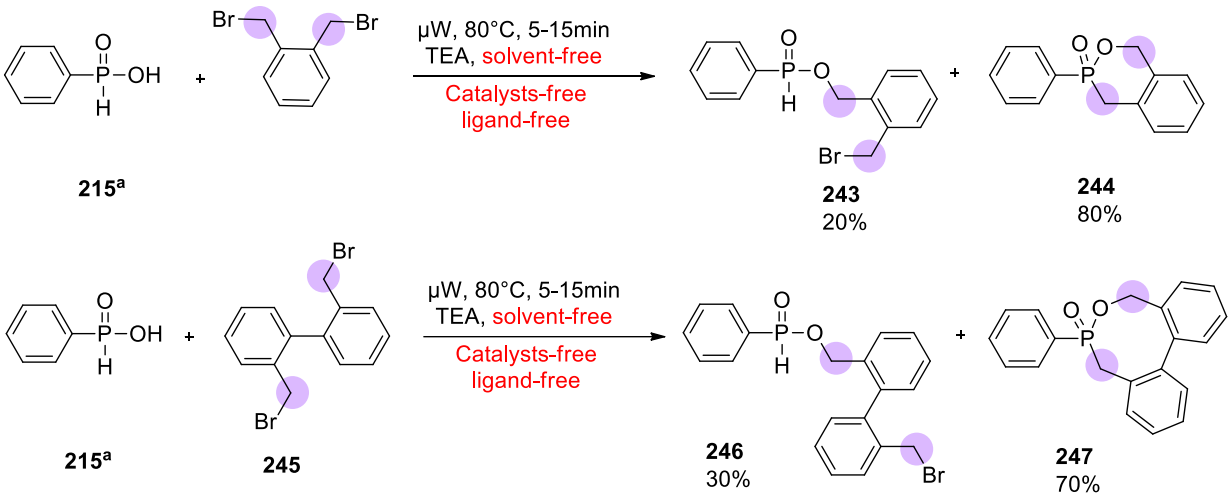
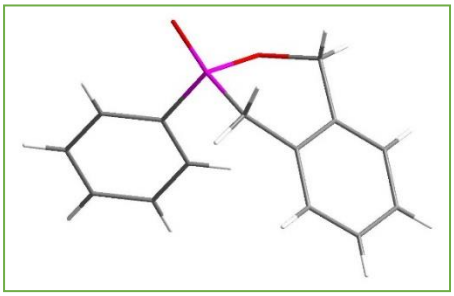
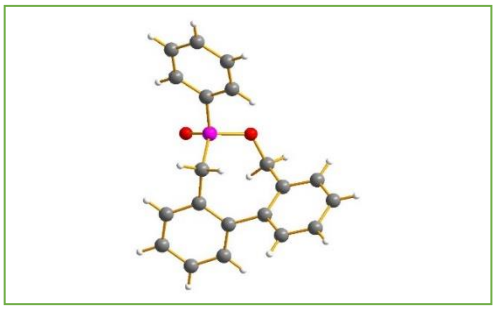


Schéma III. 41

Dans chaque cas, des mélanges **243**/**244**, ainsi que **246**/**247** sont obtenus. Tous les produits ont été isolés par chromatographie sur gel de silice. Les structures chimiques des composés **244** et **247** ont été confirmées par une étude par diffraction des rayons X.



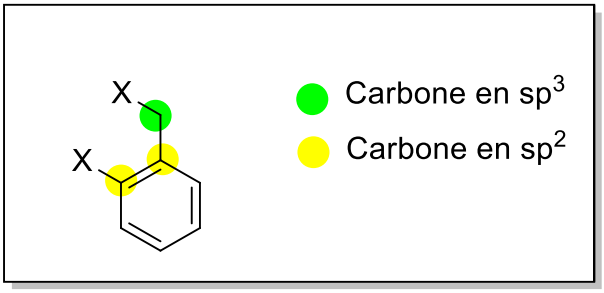
244



247

Figure III. 8

Lorsqu'un dérivé dihalogéné de type sp^2 / sp^3 est utilisé, une séquence impliquant un processus métallocatalysé et une transformation non-métallo-catalysée permet d'envisager la construction d'un oxaphospholane.



En effet, dans les mêmes conditions que celle définies dans les deux sections précédentes, il est possible de former deux liaisons P-C_{sp3} et P-C_{sp2}. Un comportement similaire de l'acide phosphinique concernant la première étape est observé et l'oxaphospholane **249** est facilement isolé.

La construction de la liaison P-C_{sp2} est réalisée par voie pallado-catalysée et conduite en présence de Xantphos et de triéthylamine pour obtenir le phosphacycle avec un rendement de 68%.

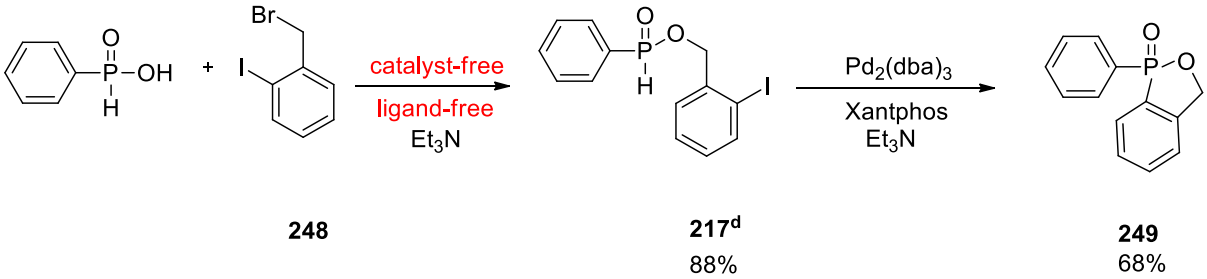


Schéma III. 42

IV.7. Analyse structurale des composés 228, 238, 244, 247 et 249 et comparaison des données expérimentales et théoriques.

La topologie des hétérocycles comprenant un atome de phosphore et un autre hétéroatome présente des particularités en fonction de la nature du second hétéroatome, de la présence de substituants pouvant impacter la géométrie locale mais également de la taille des cycles.

En effet, des cycles à 8 chainons ou de taille supérieure présentent des conformations multiples. Dans ce contexte, l'analyse de données à l'état solide et/ou issues de calculs théoriques se révèle

riche en enseignement. De telles démarches ont été réalisées sur des cycles carbonés comme des cyclo-octanes et –nonanes, des analogues azotés, siliciés et borés[171].

Par contre, très peu d'études ont été menées sur des hétérocycles phosphorés. Le laboratoire de Versailles a récemment contribué à l'étude de l'espace conformationnel d'azaphosphacane et d'azaphosphananes par calculs DFT[172]. Pour ces hétérocycles, de multiples conformations ont été observées. Elles sont dues à la présence de deux atomes d'azote et de l'atome de phosphore mais également à la flexibilité globale de l'édifice.

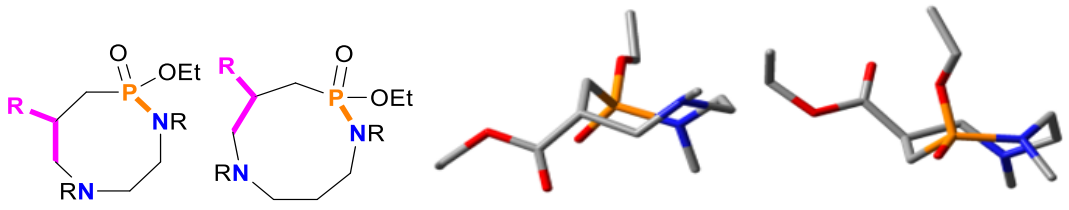


Schéma III. 43

Dans notre cas, les composés **228**, **238**, **244**, **247** et **249** présentent tous une topologie similaire et un degré de flexibilité moins important (Schéma **III. 44**).

En effet, la présence d'un ou de plusieurs cycles aromatiques condensés à l'hétérocycle central rigidifie l'édifice moléculaire. De plus, nous disposons à titre comparatif des homologues à 5, 6, 7 et 8 chainons et de données expérimentales à l'état solide pour deux d'entre eux.

[171] (a) Fitzgerald, J. P. *J. Chem. Educ*., **1993**, *70*, 988; (b) Still, W. C. ; Galynker, I. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3981. (c) Anet, F. A. L. ; Wagner, J. J. *J. Am. Chem. Soc*., **1971**, *93*, 5266. (d) Qadir, M. ; Cobb, J. ; Sheldrake, P. W. ; Whittall, N. ; White, A. P. J. ; Hii, A. P. J. ; Horton, P. N. ; Hursthouse, M. B. *J. Org. Chem*., **2005**, *70*, 1552. (e) Witosinska, A. ; Musielak, P. ; Serda, Owinska, M. ; Rys, B. *J. Org. Chem*., **2012**, *77*, 9784.

[172] Boufroura, H. ; Abdelli, A. ; Bourdreux, F. ; Gaucher, A. ; Clavier, G. ; Efrit, M. L. ; M'rabet, H. ; Prim, D. *RSC Adv*., **2017**, *7*, 18211.

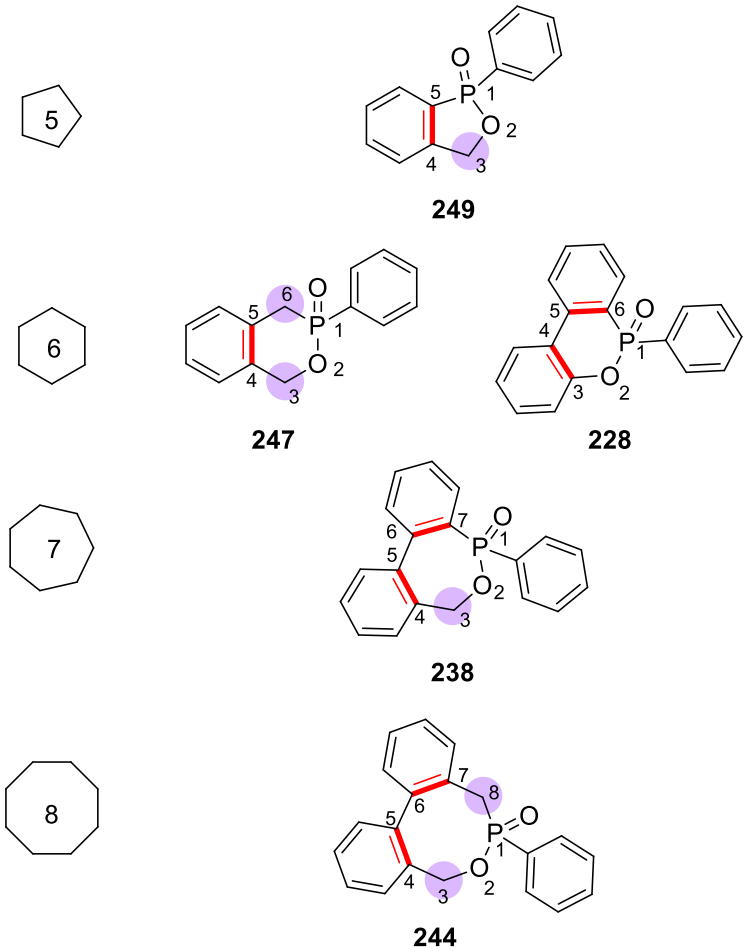


Schéma III. 44

Dans cette section, nous décrivons les premiers éléments de l'étude conformationnelle des hétérocycles synthétisés au cours de ce travail et la comparaison des données à l'état solide avec les données théoriques lorsque possible. Les calculs DFT ont été réalisés au niveau B3LYP/6311++(d,p).

Une première étape consiste à comparer les caractéristiques structurales des hétérocycles centraux obtenus par diffraction des RX et par calcul théorique sur les composés **247** et **244**. Les schémas suivants montrent les visuels obtenus par diffraction des RX et par calcul théorique pour les composés **247** et **244**.

Numérotation Visuel RX Visuels théoriques

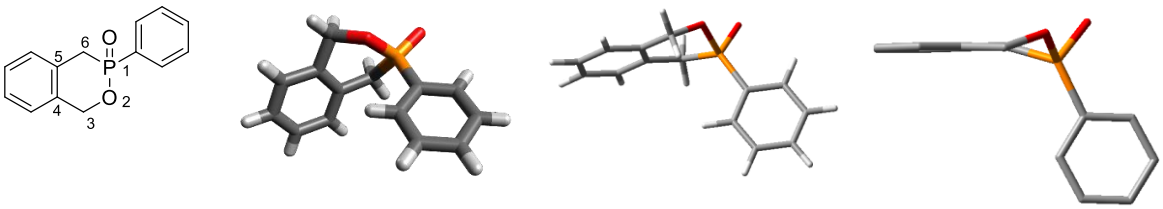


Schéma III. 45 visuels RX et théorique du composé 247

Comme le montre le schéma **III.45**, les structures obtenues par RX et calcul théorique sont très proches. Les longueurs de liaisons C4-C5 (environ 1.4 Å) ainsi que P1-O2 (environ 1.6 Å) et C6-P1 (environ 1.8 Å) sont caractéristiques. De même les angles impliquant les carbones sp^2, C4-C5 et les carbones benzyliques C3 et C6 sont proches de 120°. L'angle du fragment C3-C4-C5-C6 est proche de 0 confirmant la rigidité de cette partie de la molécule qui est quasiment plane. Nous pouvons également remarquer que l'atome d'oxygène O2 et le phosphore P1 se situent de part et d'autre du plan moyen de la molécule.

Les deux tableaux ci-dessous rassemblent les angles et les longueurs de liaisons calculés et expérimentaux obtenus pour les composés **247**.

Tableau III.3.

Liaison	longueur Å	
	théorique	Exp.
P1-O2	1.63	1.60
O2-C3	1.44	1.46
C3-C4	1.52	1.50
C4-C5	1.40	1.40
C5-C6	1.52	1.50
C6-P1	1.83	1.80

Atomes	Angle (°)	
	théorique	expérimental
C6-P1-O2	99.6	103.1
P1-O2-C3	116.3	119.1
O2-C3-C4	114.1	110.3
C3-C4-C5	123.1	117.7
C4-C5-C6	123.0	118.0
C5-C6-P1	113.1	113.6
P1-O2-C3-C4	-55.1	60.6
O2-C3-C4-C5	21.0	-50.9
C3-C4-C5-C6	-4.7	-1.9
C4-C5-C6-P1	17.9	43.5
C5-C6-P1-O2	-41.3	-31.1
C6-P1-O2-C3	62.0	-18.9

Les mêmes analyses, des mêmes données**,** ont été effectuées sur le composé **244**. Les structures obtenues par RX et calcul théorique, les longueurs de liaisons et les angles sont présentées dans les schémas et tableaux suivants :

Numérotation Visuel RX Visuels théoriques

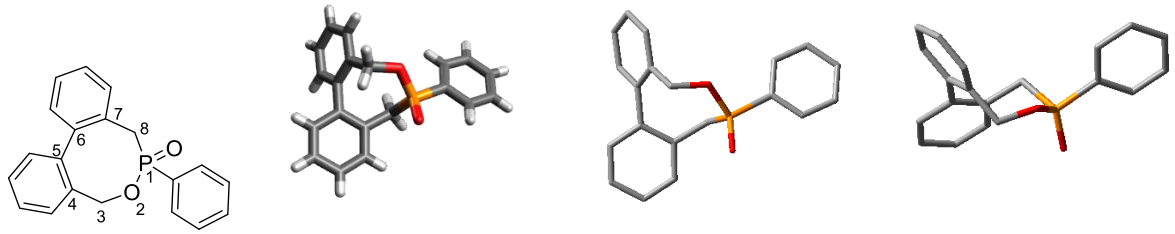


Schéma III. 46. visuels RX et théorique du composé 244

Comme le montre le schéma **III.46**, les structures obtenues par RX et calcul théorique pour le composé **244** sont également très similaires. Les longueurs de liaisons C4-C5 et C6-C7 (environ 1.4 Å) ainsi que P1-O2 (environ 1.6 Å) et C6-P1 (environ 1.8 Å) sont identiques à celle du cycle à 6 chainons de **247**. De même, les angles impliquant les carbones sp^2, C4-C5 et les carbones benzyliques C3 et C6 sont proches de 120°. L'angle du fragment C4-C5-C6-C7 est voisin de 65°. Le fragment biphényle impose une partie de la topologie du cycle à 8 chainons. Une conformation de type TCC (*twist boat/chair*) déformée est observée[173]. Signalons cependant, que la détermination complète de l'espace conformationnel de **244** nécessite assurément une étude théorique plus approfondie. En effet, la structure établie par calcul est de moindre énergie conformément aux données de la littérature. Cependant, nous ne pouvons conclure complètement sur une contribution potentielle des autres conformations de plus basse énergie possibles comme BC (*boat/chair*), TBC (*twist boat/chair*) ou TC (*twist boat*) sans analyses complémentaires.

[173] Fitzgerald, J. P. *J. Chem. Educ*., **1993**, *70*, 988.

Tableau III.4.

Liaison	longueur Å	
	théorique	Exp.
P1-O2	1.63	1.58
O2-C3	1.46	1.46
C3-C4	1.51	1.50
C4-C5	1.41	1.40
C5-C6	1.50	1.49
C6-C7	1.41	1.40
C7-C8	1.51	1.51
C8-P1	1.85	1.81

Atomes	Angle (°)	
	théorique	expérimental
C8-P1-O2	104.8	105.8
P1-O2-C3	121.6	120.0
O2-C3-C4	111.1	111.0
C3-C4-C5	122.2	122.0
C4-C5-C6	122.5	122.1
C5-C6-C7	122.6	122.3
C6-C7-C8	122.2	122.0
P1-O2-C3-C4	-95.3	-95.5
O2-C3-C4-C5	94.7	96.4
C3-C4-C5-C6	1.9	0.8
C4-C5-C6-C7	-65.5	-64.7
C5-C6-C7-C8	-1.3	-0.4
C6-C7-C8-P1	92.3	91.8
C7-C8-P1-O2	-79.2	-80.5
C8-P1-O2-C3	57.4	57.6

Les comparaisons des données obtenues par RX et calcul théorique confirme la cohérence du niveau de calcul B3LYP/6311++(d,p) pour les séries de molécules étudiées.

Nous avons conduit les mêmes analyses pour les molécules **250**, **228** et **238** et les données théoriques ont été collectées de la même manière et au même niveau de calcul.

Le composé **250** est constitué d'un hétérocycle à 5 chainons. Comme le montre les visuels issus de l'étude théorique, la baisse de la taille du cycle par rapport à **247** et la présence du noyau aromatique condensé impose une rigidification accrue de l'hétérocycle dont la géométrie est désormais quasiment plane.

Numérotation Visuels théoriques

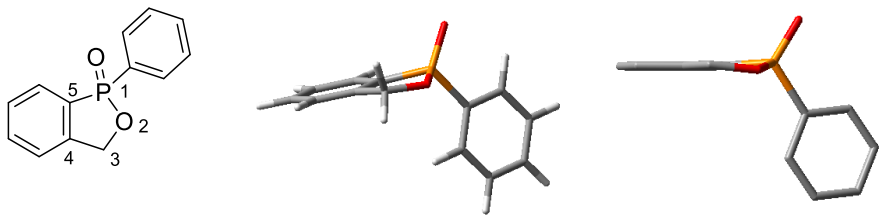


Schéma III. 47. visuels théoriques du composé 250

Les longueurs de liaisons sont cohérentes et très proches de celles calculées pour les cycles à 6 (**247**) et à 8 (**244**) chainons. Les angles calculés sont plus faibles que ceux observés pour les analogues à 6 et à 8 chainons, confirmant la structure quasi-planaire de **250**.

Tableau III.5.

Liaison	longueur Å
P1-O2	1.65
O2-C3	1.45
C3-C4	1.51
C4-C5	1.39
C5-P1	1.81

Atomes	Angle (°)
C5-P1-O2	92.6
P1-O2-C3	115.1
O2-C3-C4	107.8
C3-C4-C5	113.2
C4-C5-P1	113.2
P1-O2-C3-C4	14.4
O2-C3-C4-C5	-6.3
C3-C4-C5-P1	-3.2
C4-C5-P1-O2	17.9
C4-P1-O2-C3	-14.3

Une analyse identique a été réalisée sur les composés **228** et **238**. De manière similaire aux composés **250** et **244**, les géométries de **228** et **238** sont partiellement imposées par la présence du motif biphényle. Ainsi, une géométrie qui tend vers un plan est observée au sein du cycle à 6 chainons et une déformation plus importante est obtenue pour le cycle à 7 chainons, plus flexible. A nouveau, les atomes de phosphore et d'oxygène apparaissent de part et d'autre du plan moyen des deux structures moléculaires.

228 **238**

Numérotation Visuel théorique Numérotation Visuel théorique

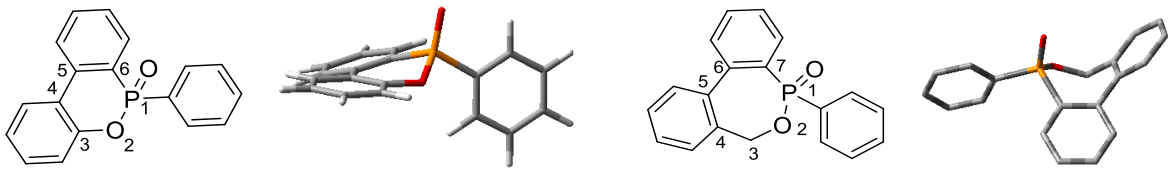


Schéma III. 48. visuels théoriques des composés 228 et 238.

Les longueurs de liaisons et les angles restent très proches des descripteurs similaires pour les autres molécules de cette étude, comme le montre les tableaux suivants :

Tableau III.6.

228

Liaison	longueur Å
P1-O2	1.65
O2-C3	1.38
C3-C4	1.41
C4-C5	1.48
C5-C6	1.41
C6-P1	1.81

238

Liaison	longueur Å
P1-O2	1.63
O2-C3	1.45
C3-C4	1.51
C4-C5	1.41
C5-C6	1.49
C6-C7	1.41
C7-P1	1.83

Atomes	Angle (°)
C6-P1-O2	99.6
P1-O2-C3	121.1
O2-C3-C4	121.5
C3-C4-C5	121.0
C4-C5-C6	121.1
C5-C6-P1	119.5
P1-O2-C3-C4	35.9
O2-C3-C4-C5	0.2
C3-C4-C5-C6	-16.4
C4-C5-C6-P1	-2.0
C5-C6-P1-O2	28.2
C6-P1-O2-C3	-45.4

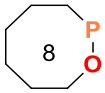
Atomes	Angle (°)
C7-P1-O2	103.2
P1-O2-C3	121.6
O2-C3-C4	114.0
C3-C4-C5	120.7
C4-C5-C6	121.7
C5-C6-C7	122.5
C6-C7-P1	120.0
P1-O2-C3-C4	-44.2
O2-C3-C4-C5	74.9
C3-C4-C5-C6	-0.8
C4-C5-C6-C7	-47.1
C5-C6-C7-P1	-4.1
C6-C7-P1-O2	65.1
C6-P1-O2-C3	-45.4

Bien que l'étude de l'espace conformationnel ne soit pas finalisée et qu'il reste à compléter les calculs théoriques et l'analyse des cycles de taille 7 et 8 chainons, des premières tendances peuvent être dégagées.

En effet, sur l'ensemble de cette série, la longueur de certaines liaisons est identique, quelle que soit la taille du cycle. Les liaisons P1-O2 et C-P varient très peu de 1.63 à 1.65Å et de 1.81 à 1.85Å respectivement. Les liaisons impliquant l'atome d'oxygène et le carbone voisin (O2-C3) varient également très peu, de 1.44 à 1.46Å. Seule la longueur de liaison O2-C3 du composé **228** diminue sensiblement à 1.38 Å. Ceci est probablement dû à l'hybridation sp^2 de ce carbone par rapport à sp^3 dans les autres exemples. Un constat similaire peut être dressé sur les liaisons C-C suivantes dans chaque cycle, C3-C4 et C4-C5, dont les longueurs ne sont influencées que par la variation de l'état d'hybridation sp^2 ou sp^3 de l'un de ces deux atomes de carbones.

Toutefois, sans une analyse conformationnelle plus complète, il reste difficile de conclure sur les angles de liaisons.

Tableau III.7.

Liaison	longueur Å				
	250	**247**	**228**	**238**	**244**
					
P1-O2	1.65	1.63	1.65	1.63	1.63
O2-C3	1.45	1.44	1.38	1.45	1.46
C3-C4	1.51	1.52	1.41	1.51	1.51
C4-C5	1.39	1.40	1.48	1.41	1.41
C5-P1	1.81				
C6-P1		1.83	1.81		
C7-P1				1.83	
C8-P1					1.85

CONCLUSION

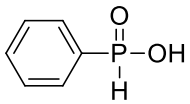
Dans cette section, nous avons mis en évidence la formation de O,P-hétérocycles de tailles variant entre 5 et 8 chainons. Les stratégies mises au point font appel à la formation de liaisons P-C_{sp3} et P-C_{sp2}. La formation de la liaison P-C_{sp3} peut être réalisée par voie nucléophile alors que la formation de la liaison P-C_{sp2} nécessite l'utilisation de conditions Pd-catalysées. Les premiers éléments de l'étude conformationnelle de ces hétérocycles ont été décrits. La comparaison des données structurales obtenues à l'état solide avec celles obtenues de manière théorique a permis de valider le niveau de calcul utilisé et de donner les premières tendances concernant les longueurs de liaisons qui s'avèrent indépendantes de la taille du cycle considéré.

Experimental section

I. General procedure for the synthesis of monoarylphosphinic acids

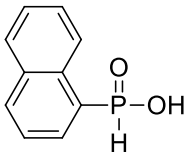
$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (0.05–2.5 mol %), Xantphos (0.1–5 mol %) and anilinium phosphinate (199 mg, 1.25 mmol) were placed in the microwave tube. The tube was sealed with a lid and filled with N_2, by applying three cycles of vacuum, followed by N_2. THF was introduced via the septum (5 mL), followed by aryl halide (0.7 mmol) and triethylamine (432 mL, 316 mg, 3.125 mmol). The tube was then heated in the microwave oven for 10 min at 120° C. After cooling down, the solvent was evaporated, and the residue partitioned between 1 M aq NaOH (20 mL) and ether (20 mL). The organic phase was extracted two more times with 1 M aq NaOH (215 mL). The combined aqueous extracts were acidified with conc aq HCl (11 mL), and the resulting solution saturated with NaCl (8 g). The mixture was extracted three times with ethyl acetate (20 mL), and the combined organic extracts were dried with Na_2SO_4. Evaporation of the solvent and drying under high vacuum.[174]

Phenylphosphinic acid 215[a]



[1] H NMR (400 MHz, DMSO-d6): d 7.70 (2H, m, H2, H6), 7.62 (1H, wtq, H4, J4–3/5¼7.2 Hz, J4–6/2¼J4-P¼1.6 Hz), 7.54 (2H, m, H3, H5), 7.48 (1H, d, H-P, JH-P¼548 Hz), 6.93 (b, 'POH'). 31P NMR (162 MHz, DMSO-d6): d 16.5 (dt, JP-H¼548 Hz, JP-2/6¼13.6 Hz). The characterization data is in accordance with reported literature values [1].

naphthalen-1-ylphosphinic acid 215[b]

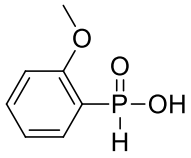


colourless oily liquid in 46% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ (ppm) 8.43 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.93

[174] Marcin Kalek , Jacek Stawinsk ; *Tetrahedron*, 65, **2009**, 10406-10412.

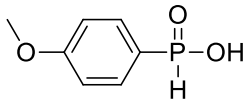
(d, J= 560 Hz, 1H, PH), 7.72 – 7.49 (m, 3H), 4.30 – 4.05 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 3H). 31P NMR (CDCl3) δ (ppm) 25.55. The characterization data is in accordance with reported literature values [1].

(2-methoxyphenyl)phosphinic acid 215[c]



[1] H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 10.1 (b, 'POH'), 7.62 (1H, ddd, H6, J6-P¼14.3 Hz, J6–5¼7.3 Hz, J6–4¼1.7 Hz), 7.56 (1H, wt, H4, J4–3/5¼8.0 Hz), 7.50 (1H, d, H-P, JH-P¼562 Hz), 7.14–7.03 (2H, m, H3, H5), 3.82 (3H, s, CH3). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): d 11.8 (dd, JP-H¼562 Hz, JP-6¼14.3 Hz). The characterization data is in accordance with reported literature values [1].

(4-methoxyphenyl)phosphinic acid 215[d]

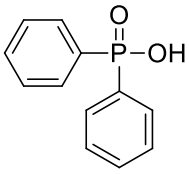


[1] H NMR (CDCl3) δ 11.4-11.6 (br, 1 H), 7.69 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 567 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 9, 2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl3) δ 163.1 (d, JPCCCC =3 Hz), 132.8 (d, JPCCC = 13 Hz), 122.3 (d, JPC = 143 Hz), 114.1 (d, JPCC = 15 Hz); ^{31}P NMR (CDCl3) δ 19.9 (dt, J = 567, 13 Hz). This is a known compound : Herrin,T.R. et al. J. Med. Chem. 1977, 20, 660-663 ; Tsvetkov et al.; J. Gen. Chem. USSR (Engl.Transl.) 1972, 42, 761,762.

II. General procedure for the synthesis of symmetrical diarylphosphinic acid 216

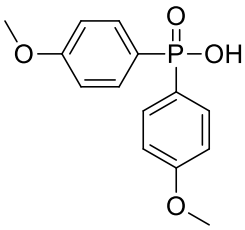
A procedure similar to that for the preparation of monoarylphosphinic acids was applied, except that 2.5 equiv of the appropriate aryl halide (3.125 mmol), 3.5 equiv of triethylamine (605 mL, 442 mg, 4.375 mmol) and 15 min irradiation time were used.

Diphenylphosphinic acid 216[a]



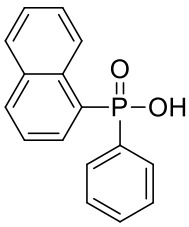
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$): δ 7.73 (4H, ddd, H_2, H_6, $J_{2/6\text{-}P}$=11.8 Hz, $J_{2/6–3/5}$=8.2 Hz, $J_{2/6–4}$=1.6 Hz), 7.55–7.42 (6H, m, H_3, H_4, H_5). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 135.0 (d, C1, J=135 Hz), 131.5 (d, C4, J=2.4 Hz), 130.9 (d, C2, C6, J=9.9 Hz), 128.4 (d, C3, C5, J=12.6 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d$_6$): d 23.4 (m). HRMS: m/z 217.0402 ([M-H]$^+$, $C_{12}H_{10}O_2P$ calcd 217.0424). This compound is commercially available

Bis(4-methoxyphenyl)phosphinic acid 216[b]



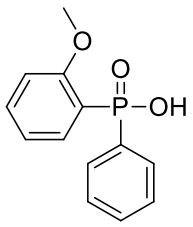
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.61 (4H, wdd, H2, H6, $J_{2/6\text{-}P}$=11.4 Hz, $J_{2/6–3/5}$=8.7 Hz), 7.00 (4H, wdd, H3, H5, $J_{3/5–2/6}$=8.7 Hz, $J_{3/5\text{-}P}$=2.5 Hz), 3.77 (6H, s, CH3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 161.5 (d, C4, J=2.9 Hz), 132.7 (d, C2, C6, J=11.4 Hz), 127.8 (d, C1, J=141 Hz), 113.8 (d, C3, C5, J=13.6 Hz), 55.2 (CH3). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d$_6$): δ 23.9 (m). HRMS: m/z 277.0658 ([M-H]$^+$, $C_{14}H_{14}O_4P$ calcd 277.0635).

Naphthalen-2-yl(phenyl)phosphinic acid 216[e]



Pale yellow crystalline solid, 65%. mp: 190-192 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (1H, d, H1, $J_{1\text{-}P}$=14.0 Hz), 8.07 (1H, d, H8, J_{8-7}=8.1 Hz), 7.98 (1H, dd, H4, J_{4-3}=8.5 Hz, J_{4-P}=3.1 Hz), 7.94 (1H, d, H5, J_{5-6}=7.7 Hz), 7.83–7.70 (3H, m, H3, H2' , H6'), 7.65–7.55 (2H, m, H6, H7), 7.54–7.43 (3H, m, H3' , H4' , H5'). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSOd_6): δ 135.0 (d, C1' , J=134 Hz), 134.0 (d, C4a, J=2.8 Hz), 132.3 (d, C2, J=135 Hz), 132.1 (d, C1, J=9.5 Hz), 132.0 (d, C8a, J=13.3 Hz), 131.5 (d, C40 , J=2.6 Hz), 130.9 (d, C20 , C60 , J=10.4 Hz), 128.8 (C8), 128.5 (d, C30 , C50 , J=12.6 Hz), 128.1 (d, C4, J=12.4 Hz), 128.0 (C6), 127.7 (C5), 126.9 (C7), 126.6 (d, C3, J=10.8 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): d 23.4 (m). HRMS: m/z 267.0602 ([M-H]$^{+}$, $C_{16}H_{12}O_2P$ calcd 267.0580).

(2-methoxyphenyl)(phenyl)phosphinic acid 216[f]

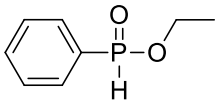


Yellow solid. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 12.6, 6.9 Hz, 2H), 7.54 – 7.35 (m, 4H), 7.13 – 6.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 160.46, 133.78, 133.12, 131.16, 131.02, 127.83, 127.66, 120.17, 120.01, 112.89, 111.78, 55.31. ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ 21.78.

III. General procedure for the preparation of alkyl aryl H-phosphinates:

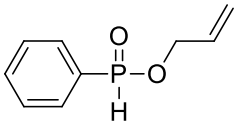
To aryl-H-phosphinic acid (0.28 g, 2.0 mmol) was added the alkyl bromide (2.4 mmol: 0.19 mL of ethyl bromide) and TEA (0.31 mL, 2.2 mmol) and the resulting mixture was irradiated in a closed vial in the microwave reactor at 80°C between 5 and 15 min. The reaction mixture was passed through a thin (ca. 1–1.5 cm) layer of silica gel using ethyl acetate as the eluent.

Ethyl phenylphosphinate 217[a]



^{1} H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (t, J = 7.0, 3H, CH_2CH_3), 4.11–4.24 (m, 2H, OCH2), 7.60 (d, J = 562.5, 1H, PH), 7.52–7.83 (m, 5H, Ar). ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 24.7, 1 $J_{P,H}$ = 563.0 25.7, ^{1} $J_{P,H}$ = 562); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.2 (^{3} J = 6.5, CH2CH3), 61.9 (^{2} J = 6.3, OCH2), 128.6 (J = 13.9, C30), 129.7 (^{1} J = 132.2, C1'), 130.7 (J = 11.8, C2'), 133.0 (^{4} J = 2.9, C4') 16.4 (^{3} J = 6, CH2CH3), 62.0 (^{2} J = 6, OCH2), 130.0 (^{1} J = 132, C1'), 128.8 (J = 14, C3'), 130.9 (J = 12, C2'), 133.1 (^{4} J = 3, C4')], $(M+H)^{+}$ =171.0569, $C_8H_{11}O_2P$ found 171.0575.

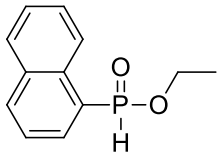
allyl phenylphosphinate 217[b]



^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$): d 7.60 (d, 1 JPH¼564.9 Hz, 1H, PH), 7.79–7.73 (m, 2H, CHAr), 7.59–7.55 (m, 1H, CHAr), 7.50–7.47 (m, 2H, CHAr), 5.93 (m, 3 JHH¼5.6 Hz, 3 JHH¼5.6 Hz, 3 JHH¼10.3 Hz, 3 JHH¼17.2 Hz, 1H,]CH), 5.36 (m, 2 JHH¼1.6 Hz, 4 JHH¼1.5 Hz, 4 JHH¼1.5 Hz, 3 JHH¼17.2 Hz, 1H,]CH_2), 5.24 (m, 2 JHH¼1.6 Hz, 4 JHH¼1.1 Hz, 4 JHH¼1.5 Hz, 3 JHH¼10.3 Hz, 1H,]CH2), 4.59 (m, 3 JPH¼8.7 Hz, 2 JHH¼13.6 Hz, 4 JHH¼1.1 Hz, 4 JHH¼1.5 Hz, 3 JHH¼5.6 Hz, H, OCH2), 4.53 (m, 3 JPH¼8.3 Hz, 2 JHH¼13.6 Hz, 4 JHH¼1.1 Hz, 4 JHH¼1.5 Hz, 3 JHH¼5.6 Hz, 1H, OCH2); ^{31}P NMR (161.97 MHz, $CDCl_3$): d 25.1. The characterization data is in accordance with reported literature values [175].

[175] PierreFourgeaud, CamilleMidrier, Jean-PierreVors, Jean-NoëlVolle, Jean-LucPirat, DavidVirieux. *Tetrahedron* **2010**, 66, 758-764.

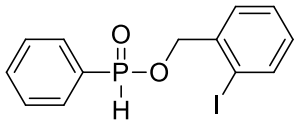
ethyl naphthalen-1-ylphosphinate 217[c]



a colourless oily liquid in 46% yield. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ (ppm) 8.43 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 560 Hz, 1H, PH), 7.72 – 7.49 (m, 3H), 4.30 – 4.05 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 3H). 31P NMR (CDCl3) δ (ppm) 25.55.

The characterization data is in accordance with reported literature values [176,177].

2-iodobenzyl phenylphosphinate 217[d]

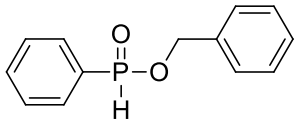


^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 0.5H), 7.92 – 7.77 (m, 3H), 7.61 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 11.2, 7.7, 2.3 Hz, 3H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.16 (qd, *J* = 12.5, 8.0 Hz, 0.5H).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 28.69, 24.04.

HRMS (ESI): calcd for C13H12IO_2P [M+Na]+: 380.9517, found: 380.9508

Benzyl phenylphosphinate 217[e]

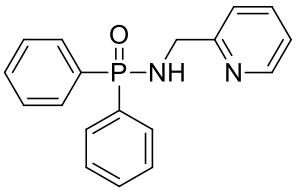


^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 566 Hz, 1 H), 7.25-7.6 (m, 8 H), 4.7-5.15 (m, 2 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 135.2 (d, J_{POCC} =7 Hz), 132.8 (d,

[176] Hanhui Xu, Kekeli Ekoue-Kovi, Christian Wolf. *The Journal of Organic Chemistry*. **2008**. 73. 7638-7650.
[177] Karla Bravo-Altamirano, Laëtitia Coudray, Eric L. Deal, Jean-Luc Montchamp. *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2010**, 8, 24. 5541-5551.

J_{PCCCC} = 3 Hz), 130.6 (d, J_{PCCC} = 12 Hz), 129.0 (d, J_{PC} = 132 Hz), 128.4 (d, J_{PCC} = 15 Hz), 128.35, 128.25, 127.7, 66.9 (d, J_{POC} = 6 Hz); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 25.6.

P,P-diphenyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)phosphinic amide 217[f]



^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 4H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 6H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H).

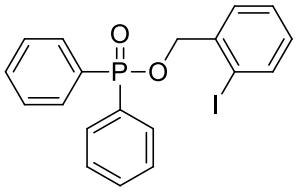
^{31}P NMR (121 MHz, MeOD) δ 27.00.

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 160.59, 160.51, 149.54, 138.87, 133.94, 133.54, 133.51, 133.27, 133.14, 132.21, 130.04, 129.87, 123.79, 123.26, 46.57.

HRMS (ESI): calcd for $C18H18N_2OP$ $[M+H]^+$: 309.1157, found: 309.1154.

.

2-Iodobenzyl diphenylphosphinate 217[g]



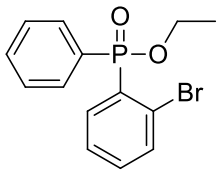
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 – 7.83 (m, 4H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 7H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 32.64. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139.34, 138.80, 138.70, 132.40, 132.37, 132.09, 131.79, 131.65, 130.28, 129.88, 129.20, 128.74, 128.56, 128.45, 97.63, 70.08, 70.01.

HRMS (ESI): calcd for C19H17O2IP [M+H]+: 435.0011, found: 435.0011.

IV. synthesis of diaryl phosphinate

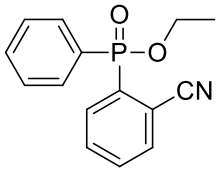
A procedure analogous to the preparation of monoarylphosphinic acids was used for the first coupling. the second coupling reaction according to the same protocol, except that 1.2 equiv of the appropriate aryl halide (1.875 mmol) and 15 min irradiation time were used.

ethyl (2-bromophenyl)(phenyl)phosphinate 219[a]



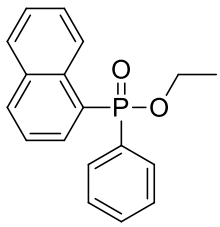
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (ddd, *J* = 12.1, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 2H), 7.70 – 7.34 (m, 6H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 28.97. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.10, 134.43, 133.64, 132.72, 132.16, 132.05, 131.91, 130.08, 128.41, 128.23, 127.12, 125.56, 61.38, 16.42. HRMS (ESI): calcd for C14H15O2BrP [M+H]+: 324.9993, found: 324.9987.

ethyl (2-cyanophenyl)(phenyl)phosphinate 219[b]



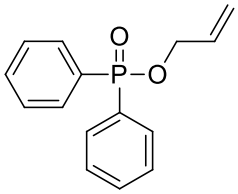
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (dd, *J* = 12.6, 7.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 12.7, 7.0 Hz, 2H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.41 (m, 4H), 4.22 (dd, *J* = 10.3, 4.3 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 26.66.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.41, 134.6, 134.22, 132.83, 132.49, 132.23, 132.11, 131.97, 131.04, 129.16, 128.77, 128.59, 117.33, 114.33, 62.10, 16.33. HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{15}NO_2P$ $[M+H]^+$: 272.0840, found: 272.0832.

ethyl naphthalen-1-yl(phenyl)phosphinate 219[c]



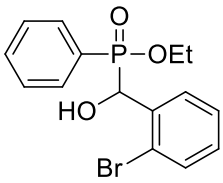
colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.59−8.48 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91−7.76 (m, 3H), 7.55 (dt, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.51−7.44 (m, 3H), 7.44−7.37 (m, 2H), 4.27−4.08 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 32.2.[178]

allyl diphenylphosphinate 219[d]



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 7.85-7.81 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 6H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz $CDCl_3$): δ 133.0 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz), 132.2 (d, J_{C-P} = 2.8 Hz), 131.6 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz), 131.3 (d, J_{C-P} = 136.3 Hz), 128.6 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz), 117.9, 65.4 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz $CDCl_3$): δ 32.28.[179]

ethyl ((2-bromophenyl)(hydroxy)methyl)(phenyl)phosphinate 222



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 7.63-7.07 (m, 14H , Ar), 5.66 (d, J = 7.84Hz, 2/3 H), 5.73 (d, J = 5.25 Hz, 1/3 H), 4.20 (m, CH_2, 1/3 2H), 3.99 (m, CH_2, 2/3 2H), 1.40 (m, CH_3, 1/3 3H), 1.15 (m, CH_3, 2/3 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.51, 136.32, 133.06, 132.94, 132.76, 132.73, 132.52, 132.38, 131.65, 129.83, 129.78, 129.67, 129.49, 129.45, 129.29, 129.01, 128.54, 128.38, 128.08, 127.92, 127.71, 127.55, 127.52, 127.34, 127.13, 124.69, 123.84, 123.75, 72.77, 72.59, 71.32, 71.12, 62.30, 62.14, 62.05, 29.73, 16.45, 16.38.

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 39.58, 36.59.

[178] Yang, Bo ; Wang, Zhong-Xia. Journal of Organic Chemistry, **2019**, vol. 84, 1500 - 1509.
[179] Chunya Li,a Tieqiao Chen, a and Li-Biao Han. Dalton Trans., **2016**,45, 14893-14897.

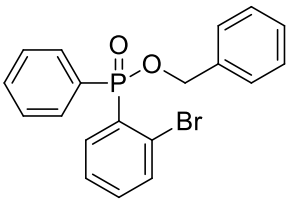
HRMS (ESI): calcd for C15H17O3BrP [M+H]+: 355.0099, found: 355.0092

Cyclisation intramoléculaire des phosphinates

Palladium-Catalyzed

Same procedure for synthesis of diaryl phosphinate.

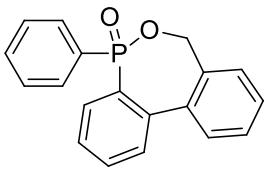
benzyl (2-bromophenyl)(phenyl)phosphinate 237



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.30 (m, 9H), 5.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 29.96. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.20, 136.10, 134.52, 134.40, 133.83, 133.80, 132.35, 132.31, 132.12, 131.98, 131.70, 130.67, 128.56, 128.49, 128.38, 128.30, 128.13, 127.22, 127.07, 125.66, 125.57.

HRMS (ESI): calcd for C19H17O2PBr $[M+H]^+$: 387.0150, found: 387.0161.

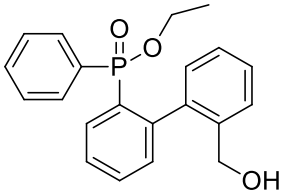
5-phenyl-5,7-dihydrodibenzo[c,e][1,2]oxaphosphepine 5-oxide 238



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 – 7.32 (m, 7H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 5.20 – 5.01 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 41.08. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.60, 140.31, 135.05, 133.06 , 131.98, 131.62, 131.16, 130.36, 130.19, 129.81, 128.78, 128.61, 128.45, 128.09, 128.01, 127.93, 127.82, 69.17.

HRMS (ESI): calcd for C19H16O2P $[M+H]^+$: 307.0888, found: 307.0880.

ethyl (2'-(hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)(phenyl)phosphinate 240



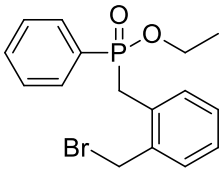
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 – 8.14 (m, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 11.9, 8.5 Hz, 4H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 21.5, 11.9, 4.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 41.40, 35.47.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.27, 145.09, 140.39, 138.35, 138.29, 131.27, 130.72, 129.48, 129.36, 129.09, 129.07, 128.68, 128.54, 128.28, 128.18, 126.73, 62.25, 62.19, 60.98, 60.90, 16.43, 16.34.

HRMS (ESI): calcd for C21H22O3P [M+H]+: 353.1307, found: 353.1304.

ethyl 2-(bromomethyl)benzyl(phenyl)phosphinate 241



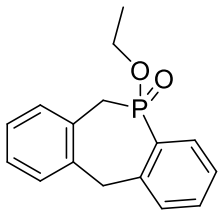
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (dd, *J* = 11.3, 7.4 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.5, 3.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.69 – 4.47 (m, 2H), 4.19 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 1H), 3.68 – 3.37 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 39.04.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.82, 136.75, 132.54, 132.50, 131.95, 131.91, 131.82, 130.88, 130.74, 130.71, 128.82, 128.78, 128.67, 128.51, 127.58, 127.53, 61.23, 61.15, 35.81, 34.55, 32.60, 29.73, 16.47, 16.39.

HRMS (ESI): calcd for C16H19O2PBr [M+H]+: 353.0306, found: 353.0304.

5-ethoxy-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]phosphepine 5-oxide 242



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.32 (m, 6H), 5.33 (dd, *J* = 11.9, 7.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 19.49.

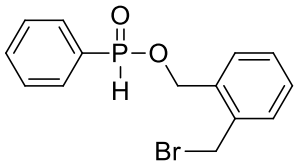
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.58, 136.29, 132.61, 132.57, 132.01, 131.88, 131.74, 130.65, 129.99, 129.19, 129.08, 128.64, 128.44, 121.97, 64.63, 62.43, 30.36, 29.72, 16.39.

HRMS (ESI): calcd for C16H18O2P [M+H]+: 273.1044, found: 273.1049.

<u>Catalyst-free and Solvent-free</u>

Same procedure for the preparation of alkyl aryl H-phosphinates.

2-(bromomethyl)benzyl phenylphosphinate 243



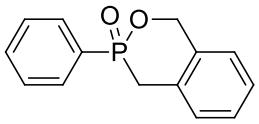
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 0.5H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.64 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.31 (m, 6H), 6.73 (s, 0.5H), 5.31 (qd, *J* = 12.1, 8.8 Hz, 2H), 4.70 – 4.58 (m, 2H).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 27.97, 23.30.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.40, 134.15, 133.38, 131.01, 130.85, 130.80, 130.19, 130.14, 129.53, 129.24, 128.99, 128.80, 64.48, 30.29.

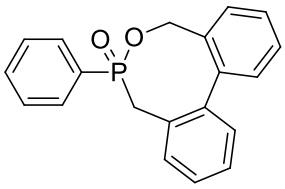
HRMS (ESI): calcd for $C14H15O_2PBr$ [M+H]+: 324.9993, found: 324.9994.

3-phenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 244



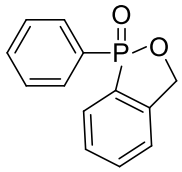
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.39 – 7.25 (m, 5H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 22.3, 13.5 Hz, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 2H).
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 34.26.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 134.78, 134.66, 132.56, 132.52, 132.06, 131.48, 131.35, 130.88, 130.78, 130.20, 130.13, 130.00, 128.98, 128.55, 128.37, 127.37, 127.36, 126.24, 126.22, 68.96, 68.86, 32.68, 31.59.
HRMS (ESI): calcd for C14H14O2P [M+H]+: 245.0731, found: 245.0731.

7-phenyl-7,8-dihydro-5H-dibenzo[d,f][1,2]oxaphosphocine 7-oxide 247



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* = 12.1, 7.0 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.52 – 7.31 (m, 6H), 5.10 (dd, *J* = 11.9, 10.2 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 17.9, 12.1 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 28.41.
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.49, 141.47, 139.82, 139.76, 134.34, 132.51, 132.47, 131.94, 131.88, 131.44, 131.34, 131.31, 130.47, 130.32, 130.09, 130.05, 130.02, 129.76, 129.67, 128.79, 128.66, 128.62, 128.45, 127.20, 127.15, 65.78, 65.69, 37.76, 36.67.
HRMS (ESI): calcd for C20H18O2P $[M+H]^+$: 321.1044, found: 321.1045.

1-phenyl-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxaphosphole 1-oxide 249



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 4.7 Hz, 3H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 5.67 (dd, *J* = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 5.54 – 5.43 (m, 1H). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 49.68.

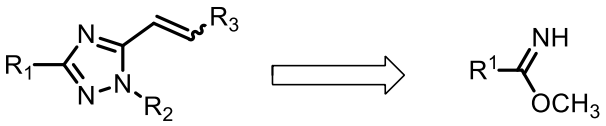
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.19, 143.92, 132.84, 132.80, 132.75, 131.95, 131.89, 131.74, 129.13, 128.97, 128.73, 128.54, 122.28, 122.13, 72.64.

HRMS (ESI): calcd for C13H12O2P $[M+H]^+$: 231.0575, found: 231.0569.

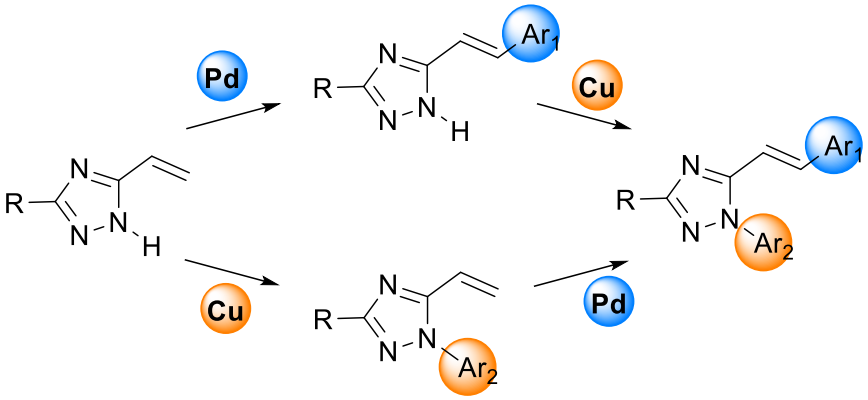
CONCLUSION GENERALE

Le présent travail a eu pour objectif principal la mise au point de nouvelles stratégies d'accès à des nouveaux hétérocycles comportant des atomes d'azote, d'oxygène et/ou de phosphore à partir de substrats de base très simples de synthèse.

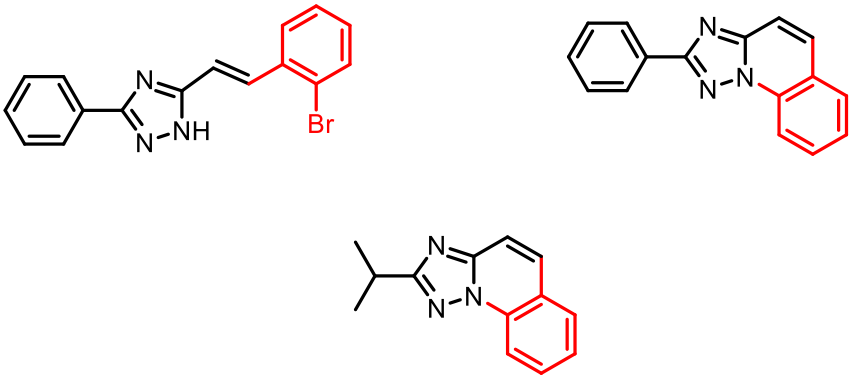
Dans cet esprit de recherche ciblée, nous avons mis en œuvre une suite réactionnelle permettant d'exploiter la réactivité de certains imidates. Dans un premier temps, nous avons synthétisé à partir d'imidates simples, *via* des N-acryloylimidates, une série de 5-alcényl-1,2,4-triazoles diversement substitués.



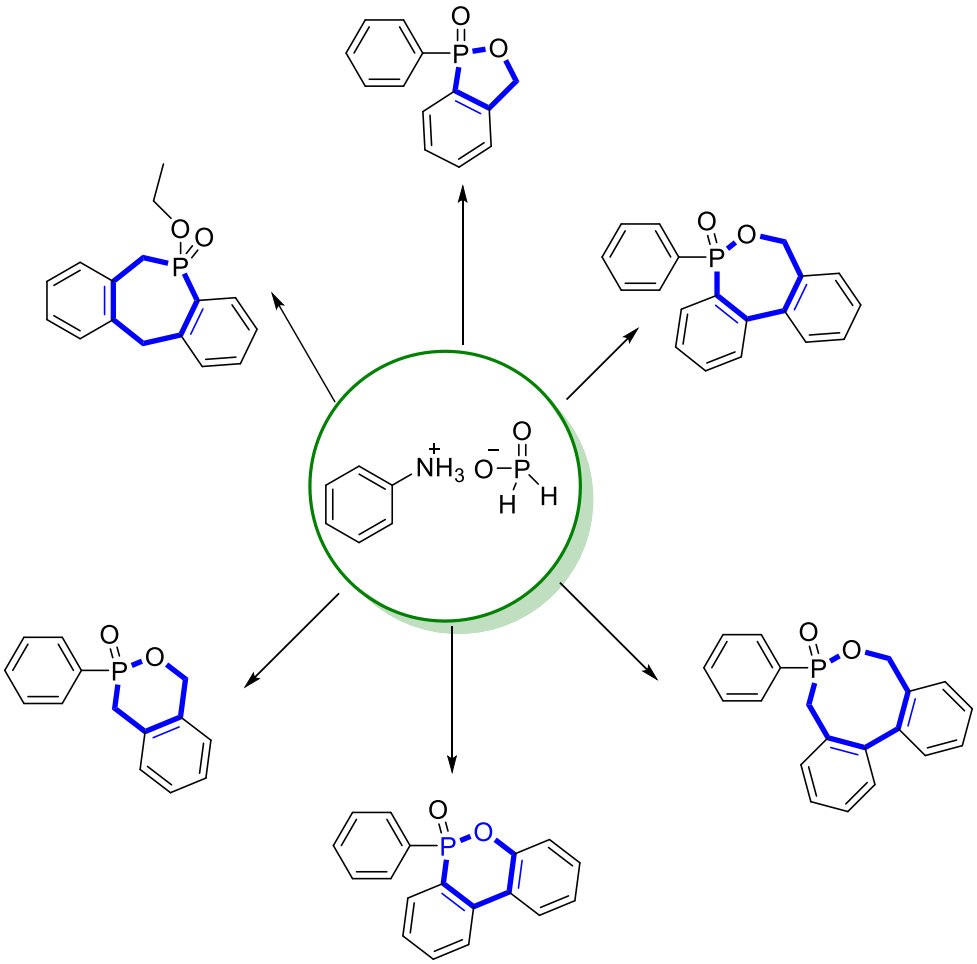
Dans un second volet, nous avons exploité cette méthode pour accéder à des 1,2,4-triazoles-1,3,5-trisubstitués, très peu décrits dans la littérature. Pour cela, nous avons mis au point des nouvelles stratégies sélectives par couplages organométalliques pallado/cupro-catalysés. L'orientation de la réaction vers un couplage C-C, C-N ou encore C-C et C-N à la fois a été réalisée en optimisant les conditions opératoires.



De même, l'utilisation de bis-halogénures a conduit à la formation de polycycles azotés condensés, très prisés dans le domaine pharmaceutique et en sciences des matériaux. En isolant l'intermédiaire réactionnel, nous avons montré que le mécanisme débute d'abord par un couplage C-C.



Le troisième chapitre a été consacré à la synthèse de nouveaux O,P-Hétérocycles. Une stratégie de synthèse de phosphacyles à 5, 6, 7 et 8 chaînons à partir de l'hypophosphite d'anilinium selon le schéma récapitulatif suivant a été mise au point. Une optimisation des conditions opératoires a permis d'accéder à une large gamme de O,P-hétérocycles avec des rendements satisfaisants.



Tous les composés synthétisés au cours de ce travail de thèse ont été identifiés par spectroscopie de RMN multinoyaux, par analyse centésimales, HRMS et dans certains cas par DRX.

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences Chimiques: Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
université PARIS-SACLAY

Titre : Contribution à la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés.

Mots clés : hétérocycle, phosphore, arylation, catalyse

Résumé : Le présent travail a eu pour objectif principal la mise au point de nouvelles stratégies d'accès à des nouveaux hétérocycles comportant des atomes d'azote, d'oxygène et/ou de phosphore. Ainsi, nous avons mis en œuvre une suite réactionnelle permettant d'exploiter la réactivité de certains imidates en vue d'accéder à une nouvelle série de 5-alcényl-1,2,4-triazoles. Dans le même contexte, des stratégies sélectives par couplages organométalliques pallado/cupro-catalysés ont été élaborées pour orienter la réaction vers un couplage C-C, C-N ou encore C-C et C-N à la fois générant, moyennant des stratégies judicieusement choisies, des polycycles azotés condensés. D'autre part, une synthèse de phosphacyles de 5 à 8 chaînons à partir de l'hypophosphite d'anilinium a été réalisée.

Le présent travail a eu pour objectif principal la mise au point de nouvelles stratégies d'accès à des nouveaux hétérocycles comportant des atomes d'azote, d'oxygène et/ou de phosphore. Ainsi, nous avons mis en œuvre une suite réactionnelle permettant d'exploiter la réactivité de certains imidates en vue d'accéder à une nouvelle série de 5-alcényl-1,2,4-triazoles. Dans le même contexte, des stratégies sélectives par couplages organométalliques pallado/cupro-catalysés ont été élaborées pour orienter la réaction vers un couplage C-C, C-N ou encore C-C et C-N à la fois générant, moyennant des stratégies judicieusement choisies, des polycycles azotés condensés. D'autre part, une synthèse de phosphacyles de 5 à 8 chaînons à partir de l'hypophosphite d'anilinium a été réalisée.

Title : Contribution to the synthesis of new phosphorus heterocycles

Keywords : heterocycle, phosphorus, arylation, catalyse

Abstract : The main objective of this work was to develop new strategies for access to new heterocycles containing nitrogen, oxygen and/or phosphorus atoms. Thus, we have implemented a reaction sequence allowing to exploit the reactivity of certain imidates in order to access a new series of 5-alkenyl-1,2,4-triazoles. In the same context, selective strategies by pallado/cupro-catalyzed organometallic couplings have been developed to direct the reaction towards a C-C, C-N or both C-C and C-N coupling generating, using carefully chosen strategies, condensed nitrogenous polycycles. In addition, a synthesis of 5- to 8-membered phosphacyl from anilinium hypophosphite has been carried out.

The main objective of this work was to develop new strategies for access to new heterocycles containing nitrogen, oxygen and/or phosphorus atoms. Thus, we have implemented a reaction sequence allowing to exploit the reactivity of certain imidates in order to access a new series of 5-alkenyl-1,2,4-triazoles. In the same context, selective strategies by pallado/cupro-catalyzed organometallic couplings have been developed to direct the reaction towards a C-C, C-N or both C-C and C-N coupling generating, using carefully chosen strategies, condensed nitrogenous polycycles. In addition, a synthesis of 5- to 8-membered phosphacyl from anilinium hypophosphite has been carried out.

Maison du doctorat de l'Université Paris-Saclay
2ème étage aile ouest, Ecole normale supérieure Paris-Saclay
4 avenue des Sciences,
91190 Gif sur Yvette, France