Synthèse de nouveaux systèmes phosphorés à chiralité axiale et leurs applications

Nicolas Sevrain

▶ **To cite this version:**

Nicolas Sevrain. Synthèse de nouveaux systèmes phosphorés à chiralité axiale et leurs applications. Chimie organique. Montpellier, Ecole nationale supérieure de chimie, 2017. Français. NNT : 2017ENCM0019 . tel-03623584

HAL Id: tel-03623584

https://theses.hal.science/tel-03623584

Submitted on 29 Mar 2022

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.

Collège Doctoral
Languedoc-Roussillon

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par **L'ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER**

Préparée au sein de l'école doctorale ED 459
Et de l'unité de recherche UMR CNRS 5253

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE ET INDUSTRIELLE**

Présentée par **NICOLAS SEVRAIN**

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES PHOSPHORÉS À CHIRALITÉ AXIALE ET LEURS APPLICATIONS

Soutenue le 28 Novembre 2017 à 10h00 à l'ENSCM devant le jury composé de

Mme Muriel HISSLER, Professeur, ISCR	Rapporteur
Mme Angela MARINETTI, Directeur de Recherche, ICSN	Rapporteur
M. Tahar AYAD, Maître de conférences, ENSCP Chimie-Paristech	Examinateur
M. Frédéric SANCHEZ, Directeur de production, ORIL Industrie	Examinateur
M Thierry DURAND, Directeur de Recherche CNRS, Faculté de Pharmacie de Montpellier	Examinateur
M. David VIRIEUX, Professeur, ENSCM	Directeur de thèse
M. Jean-Luc PIRAT, Professeur, ENSCM	Directeur de thèse

ENSCM
CHIMIE Montpellier

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES PHOSPHORÉS À CHIRALITÉ AXIALE ET LEURS APPLICATIONS

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire AM_2N « Architectures moléculaires et matériaux nanostructurés » de l'Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM). Je tiens à exprimer tout d'abord ma reconnaissance à Monsieur Jean-Marc Campagne pour m'avoir accueilli dans son équipe.

J'adresse mes remerciements aux personnes qui ont accepté de juger mon travail : les rapporteurs de ce mémoire Mesdames Muriel Hissler et Angela Marinetti, ainsi qu'aux examinateurs Messieurs Tahar Ayad, Frédéric Sanchez et Thierry Durand. Je les remercie d'autant plus que la journée passée avec eux restera un excellent souvenir. La discussion qui a été abordée sur nos travaux et leur bienveillance ont rendu la soutenance de thèse très chaleureuse.

Je tiens à remercier chaleureusement Messieurs David Virieux et Jean-Luc Pirat pour m'avoir d'une part accueilli au sein de leur groupe, pour leur encadrement permanent et efficace, ainsi que pour le plaisir de travailler avec eux chaque jour. À David, je vous souhaite le meilleur car vous êtes aussi compétent qu'humainement remarquable, et pour cela j'espère pouvoir collaborer avec vous dans le futur si l'occasion se présente. À Jean-Luc, je vous souhaite de profiter pleinement de vos dernières années de travail, et de la retraite méritée qui s'en suivra. Vous feriez un excellent propriétaire de chambre d'hôtes ! C'est votre richesse humaine et votre expérience qui m'auront le plus marqué et touché. À vous deux vous animez la vie du laboratoire grâce aux nombreuses collaborations que vous entretenez et c'est un réel privilège d'avoir travaillé avec vous.

J'adresse un très grand merci à Jean-Noël Volle et Tahar Ayad pour avoir participé à nos réunions et avoir pris le temps de veiller à ma formation à la paillasse. Leurs nombreux conseils ont toujours été et seront encore les bienvenus. Jean-Noël, vos qualités de chimiste m'ont été très bénéfiques. J'espère très sincèrement vous revoir en bonne santé à l'avenir. Tahar, je te remercie pour toutes tes discussions et le partage de ta philosophie. J'aurai bien ri à tes côtés, et on aura pu faire quelques matchs ensemble !
Je remercie également Françoise Plénat pour tous ces mardis et vendredis après-midi qu'elle a illuminé de ses conseils savamment distillé. Françoise, je resterai toujours impressionné par l'énergie que vous mettez pour la chimie et la motivation que vous gardez et, mieux encore, communiquez.
Séverine, je tiens également à te remercier très chaleureusement pour ton écoute attentive, ton efficacité et ton sourire permanent ! Lorsque que Phostine à déménager, ça a laissé un vide à l'étage ! Ça a été un grand plaisir de travailler avec toi, l'élégance incarnée ! Merci également à Karine et Ludo, je vous souhaite toute la réussite possible avec Phostine. Merci à Fred pour ces nombreuses et longues discussions (parfois trop, quand tu es lancé on ne t'arrête plus).

Un grand merci à Jean-Marc pour le foot et le reste, pour avoir fait le taxi si souvent, et pour nous avoir amené ta fille Clémence à l'occasion (si tu lis ces mots embrasse la pour moi, et qu'elle n'oublie pas : je sais où elle habite !). Merci également à Marc Taillefer et Florian Monnier, avec qui j'ai eu l'occasion de partager un certains nombres de discussions et, plus important encore, de petits déjeuners !

Je remercie également l'ensemble des étudiants avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui ont participé au projet. Alain, Anthony, Cécile, Ricardo, merci pour votre aide. Vous avez chacun à votre manière contribué à ces travaux et marqué mon passage à l'ENSCM. Un grand merci à l' « african team », Amani et Guy-Roger, Souleymane et Lanciné, Marcellin et Venance, Abdoul Nasser. Mention

spéciale à Abdoul Razak avec qui j'ai partagé de très bons moments, et qui a su m'épauler dans l'encadrement de stagiaires quand ils arrivaient en nombre ! Merci aussi à la « polish team », Marta, Joanna, Agata, Milena (et son fameux "see you never" de fin, anthologique), Anna (et ses « yeux de louve », sic JLP), Aneta, Weronika. Un très grand merci à Jan pour son passage salvateur dans notre groupe et sa formation bienfaitrice lors de mon stage de Master 1. Pour boucler la boucle, merci à Aurélie, d'une part pour reprendre le sujet, et d'autre part pour avoir donné un peu de vie dans le labo quand il y avait moins de monde ! On se serra marré, même si ce fut bref !

Je remercie également très chaleureusement les membres de l'équipe et les personnes que j'ai côtoyées à l'ENSCM de manière générale. Pascale, pour ta folie et ton troisième téton (si, si un jour la légende prendra) je te remercie et t'embrasse chaleureusement. Heureusement que tu es là dès qu'on a un pépin ou juste besoin d'une personne sur qui compter. À ce titre merci d'avoir si longtemps fait le taxi ! Je te souhaite vraiment de t'épanouir dans tout ce que tu entreprendras. Yvette, merci d'être toujours restée fidèle à toi-même. Ta folie douce redonne bien souvent le sourire ! Lionel, nul doute que ton mérite n'a d'égal que ta perversité, sans limite donc. J'aurai franchement ri avec toi (et bien mangé à l'œil). Joris, merci d'avoir toujours été réactif en ce qui concernait mes requêtes récurrentes, tu connais je pense chaque rota et chaque pompe du labo par cœur. Ça a été un plaisir de travailler avec toi. Merci à la « shop-team » : Francis, surtout pour m'avoir gratifié d'un surnom marquant (et je remercie tous les chatons du monde au passage), merci à Clara et son passage au laboratoire très sympa, merci à David et Sindy, les deux collègues qui sont arrivés tard dans la chronologie de ma thèse et c'est bien dommage parce qu'ils sont d'une gentillesse à toute épreuve, et merci à Xavier pour sa disponibilité et pour avoir échangé des discussions sympas dans salles de TP de la nouvelle école ! Merci à Camille, Mélanie (et ses cours d' « aqua-élane », énorme !), Jean-Simon, Sammy, Juju, Vincent, Damien (Veau), Damien (Hueber), pour avoir totalement façonné mes premières années de thèse à l'image du dynamisme de leur groupe. Je vous souhaite très sincèrement le meilleur à tous, car chacun de vous représentent des qualités indéniables qui méritent de payer. Merci à Jimmy et Kim, indissociables et complémentaires. Je suivrai avec plaisir l'évolution de votre thèse et de votre après thèse, mais je ne suis inquiet ni pour l'un ni pour l'autre.
À Racha et Yassir, je souhaite une fin de thèse la meilleure qui soit. Vous avez à mes yeux beaucoup de mérite, et votre constante gentillesse est votre plus belle force, ne la perdez pas. J'aurai passé de très bons moments à vos côtés.

Un très grand merci et bisous à Rémi, Yu-Jia et Mélissa mes collègues de thèse depuis le début, sans qui ça n'aurait pas été pareil. C'est avec grand plaisir que je vous reverrai ici ou ailleurs, et je vous souhaite de vous épanouir dans vos choix à venir.

Enfin, un immense merci à ma famille, mes parents, ma tante, mes frères et sœurs, leurs époux/épouse, et mes neveux pour tout leur amour réciproque et leur soutien. Il est évident que sans leur présence, physique ou téléphonique, je n'aurai pas gardé le même moral. Finalement, mes remerciements ne peuvent être que plats pour vous, aucuns mots ne suffisent. Merci à ma belle-famille, Muriel et Monique particulièrement, Jean-Pierre également, pour leur accueil et leur hospitalité dans les Pyrénées. Ces nombreux week-ends passés avec vous ont été autant de bouffées d'oxygène dans ma thèse. Mon dernier et plus beau merci sera pour Chloë, qui a totalement participé (avec beaucoup de courage) à mon équilibre du début à la fin de ces trois ans. Sans elle, c'est sûr que je n'aurai pas fait la même thèse ni les mêmes projets. Tu m'as offert un cadeau bien plus beau que tout le reste.

À TOUS, MERCI POUR TOUT

REMERCIEMENTS....3

SOMMAIRE....5

ABBRÉVIATIONS....9

INTRODUCTION GÉNÉRALE....8

RÉFÉRENCES....23

CHAPITRE 1 : INDOLIZINES....25

1. INTRODUCTION....29

1.1. PROPRIETES ELECTRONIQUES, CHIMIQUES ET PHYSIQUES....29
1.1.a. Propriétés électroniques....29
1.1.b. Propriétés physiques et chimiques....30
1.2. SYNTHESE DES INDOLIZINES....31
1.2.a. Voie de synthèse basée sur le motif pyridine....32
1.2.b. Voie de synthèse basée sur le motif pyrrole....51
1.2.c. Construction simultanée des deux cycles....72
1.2.d. Conclusion....76

2. SYNTHÈSE D'INDOLIZINES PHOSPHORÉES C(SP^2)-P....81

2.1. SYNTHESE DES INDOLIZINES PHOSPHORYLEES EN POSITION 3....81
2.1.a. Etude des travaux de A. A. Tolmachev....81
2.1.b. Synthèse « directe » d'indolizines via un précurseur phosphoré....86
2.1.c. Synthèse « indirecte » d'indolizines phosphorées....94
2.2. SYNTHESES D'INDOLIZINES PHOSPHORYLES EN POSITION 5....105

3. SYNTHÈSE D'INDOLIZINES PHOSPHORÉES C(SP^3)-P....112

3.1. SYNTHESE DES DERIVES CARBONYLES....113
3.1.a. Cyclisation 1,3-dipolaire....113
3.1.b. Carbonylation régiosélective de la position 3 de l'indolizine....120
3.2. ETUDE DE LA PHOSPHORYLATION....121
3.2.a. Phosphorylation par réaction de Pudovik ou silyl-Abramov....121
3.2.b. Synthèse de phosphonylindolizines par réduction et phosphorylation....123

4. CONCLUSION DU CHAPITRE 1....129

5. RÉFÉRENCES....132

CHAPITRE 2 : BIS-INDOLIZINES.....143

1. INTRODUCTION.....147

1.1. BIBLIOGRAPHIE : SYNTHESE DU MOTIF 3,3'-BIS-INDOLIZINE.....147
1.1.a. Par cyclisation / dimérisation en milieu acide.....147
1.1.b. Par couplage oxydant en présence de métaux de transition.....147
1.1.c. Par couplage oxydant initié par le diiode.....152
1.1.d. Par couplage aux micro-ondes.....153
1.1.e. Par double cycloaddition cascade.....153
1.2. AUTRES BIS-INDOLIZINES.....154
1.2.a. Synthèses des 1,1'-bis-indolizines.....154
1.2.b. Synthèses des 5,5'-bis-indolizines.....156
1.2.c. Synthèses des 7,7'-bis-indolizines.....158
1.3. CONCLUSION.....160

2. BIS-INDOLIZINES ATROPOCHIRALES.....163

2.1. SYNTHESE DU MOTIF MONOMERE.....163
2.2. SYNTHESES DE 3,3'-BIS-INDOLIZINES.....167
2.2.a. 3,3'-bis-indolizines non substituées en position 1,1'.....167
2.2.b. Synthèses de 1,1'-diphényl-3,3'-bis-indolizines.....172
2.2.c. Synthèse du diol et étude de sa réactivité.....174
2.3. OBTENTION DES STRUCTURES CHIRALES ENANTIOPURES.....176
2.3.a. A partir du monomère.....179
2.3.b. À partir du dimère.....186
2.4. SYNTHESE DE SYSTEMES PHOSPHORES.....192

3. BIS-INDOLIZINES HÉLICOIDALES.....193

3.1. CONSTRUCTION A PARTIR DE LA PHENANTHROLINE.....193
3.1.a. La cyclisation 1,3-dipolaire et la réaction de Tschitschibabin.....193
3.1.b. Cycloisomérisation.....195
3.2. CONSTRUCTION A PARTIR DE LA 3,3'-BIS-INDOLIZINE.....196
3.2.a. Synthèse d'un hélicène.....196
3.2.b. Synthèse de composés hélicoïdaux.....200

4. CONCLUSION DU CHAPITRE 2.....203

5. RÉFÉRENCES.....207

CHAPITRE 3 : DIOXYDES DE BIS-TRIAZOLYLPHOSPHINES.....211

1. INTRODUCTION.....213

2. ORGANOCATALYSE PAR DES BASES DE LEWIS.....213

3. SYNTHÈSE DES OXYDES DE BIS-TRIAZOLYLPHOSPHINES.....215

3.1. SYNTHESE DES PRECURSEURS.....215
3.1.a. Synthèse de l'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine.....215
3.1.b. Synthèse des azotures.....215
3.1.c. Synthèses des oxydes de bis-triazolylphosphines.....216
3.1.d. Résolution des oxydes de bis-triazolylphosphines.....216
3.2. HYDROPHOSPHONYLATION ENANTIOSELECTIVE D'ALDEHYDES AROMATIQUES.....218
3.2.a. Bilan de la littérature.....218
3.2.b. Optimisation des conditions réactionnelles avec notre catalyseur.....219
3.2.c. Exemplification.....220
3.2.d. Conclusion.....221
3.3. ALLYLATION ENANTIOSELECTIVE D'ALDEHYDES.....222
3.3.a. Bilan de la littérature.....222
3.3.b. Optimisation des conditions réactionnelles avec notre catalyseur.....224
3.3.c. Exemplification de l'allylation asymétrique.....225
3.3.d. Conclusion.....227
3.4. ALDOLISATION REDUCTRICE D'ALDEHYDES.....227
3.4.a. Bilan de la littérature.....227
3.4.b. Optimisation et exemplification de l'aldolisation réductrice.....228

4. CONCLUSION DU CHAPITRE 3.....230

5. RÉFÉRENCES.....232

CONCLUSION GÉNÉRALE.....233

CHAPITRE 4 : PARTIE EXPÉRIMENTALE.....241

GENERALITIES.....243

SYNTHÈSE ET PHOSPHORYLATION DU MOTIF INDOLIZINE.....245

1. SYNTHESE D'INDOLIZINES C(SP^2)-P EN POSITION 3.....247

1.1. SYNTHESE « DIRECTE » D'INDOLIZINES VIA UN PRECURSEUR PHOSPHORE.....247
1.2. SYNTHESE « INDIRECTE » D'INDOLIZINES PHOSPHOREES.....255

2. SYNTHESE D'INDOLIZINES C(SP^2)-P EN POSITION 5.....265

3. SYNTHESE D'INDOLIZINES C(SP^3)-P EN POSITION 3.....270

3.1. SYNTHESE DES DERIVES CARBONYLES.....270
3.2. SYNTHESE DES DERIVES PHOSPHORES.....282

SYNTHÈSE, RÉSOLUTION ET EXPLOITATION DE BIS-INDOLIZINE.....289

1. BIS-INDOLIZINES ATROPOCHIRALES.....291

1.1. SYNTHESE DU MOTIF MONOMERE.....291
1.2. PRÉCURSEURS BIS-INDOLIZINES.....298
1.3. RÉSOLUTION.....303

2. BIS-INDOLIZINES HÉLICOÏDALES.....322

2.1. À PARTIR DE PHÉNANTHROLINE.....322
2.2. CYCLISATION DE BIS-INDOLIZINES.....324

SYNTHÈSE, RÉSOLUTION ET ORGANOCATALYSE.....327

1. SYNTHESE DES DIOXYDES DE BIS-TRIAZOLYLPHOSPHINES.....329

1.1. REACTION D'ABRAMOV ENANTIOSELECTIVE.....331
1.1.a. Procédure générale.....331
1.1.b. Description des produits **3.16a-p**.....332
1.2. REACTION D'ALLYLATION ENANTIOSELECTIVE DES ALDEHYDES AROMATIQUES.....338
1.2.a. Procédure générale.....338
1.2.b. Description des produits **3.26a-m**.....338
1.3. REACTION D'ALDOLISATION ENANTIOSELECTIVE.....342
1.3.a. Procédure générale.....342
1.3.b. Description des produits **3.36a-m**.....343

ABBRÉVIATIONS

A

Ac	Acétyle
Acac	Acétylacétone
AIBN	2,2′-Azobis(2-méthylpropionitrile)
Alk	Alkyle
APTS	Acide *para*-toluène sulfonique
Ar	Aryle

B

BINAP	(1,1′-Binaphthalène-2,2′-diyl)bis(diphénylphosphine)
BINAPO	Oxyde de (1,1′-Binaphthalène-2,2′-diyl)bis(diphénylphosphine)
BINOL	1,1'-Bi-2,2'-naphthol
BIPHEP	(6,6′-Diméthoxybiphényl-2,2′-diyl)bis(diphénylphosphine)
Bn	Benzyle
Boc	*Tert*-butoxycarbonyle
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-3,6-di-méthoxybiphényl
n-Bu	Butyle linéaire
s-Bu	Butyle secondaire
t-Bu	Butyle tertiaire

C

CAN	Nitrate de Cérium et d'Ammonium
Cat.	Catalyseur
COD	Cyclooctadiène
Cond.	Conditions
Cp	Cyclopentadiényle
Cp*	Pentaméthylcyclopentadiényle
CSP	Sphères de carbone
Cy	Cyclohexyle

D

D	Dextrogyre
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DBTA	Acide dibenzoyltartrique
DCE	1,1-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	Density Functional Theory
DIOP	2,3-*O*-Isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DIOPO	Oxyde de 2,3-*O*-Isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane

DIPC	*N,N'*-Diisopropylcarbodiimide
DIPEA	*N,N*-Diisopropyléthylamine
DPEphos	Éther de bis[2-(diphénylphosphino)phényl]
DMA	Diméthylacétamide
DMAP	*N,N*-4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthyformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOSP	*N*-dodécylbenzènesulfonylprolinate
DPA	Di-(2-picolyl)amine
dppf	1,2-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
DPTS	Sel de 4-toluènesulfonate de 4-(diméthylamino)pyridinium
DTBMP	2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine
DUPHOS	1,2-Bis-2,5-(diméthylphospholano)benzène
DUPHOSO	Oxyde de 1,2-bis-2,5-(diméthylphospholano)benzène

E

ed	excès diastéréomérique
ee	excès énantiomérique
Ent.	Entrée
éq.	équivalent
Et	Éthyle
EWG	Groupement électroattracteur

F

FVP	Flash Vacuum Pyrolysis

H

h	heure
Het	Hétérocycles
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexaméthyldisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Pression

J

JOSIPHOS	2-(Diphénylphosphino)ferrocényl]éthyldicyclohexylphosphine

L

L	Lévogyre
L*	Ligand chiral
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
LDA	Di-*iso*-propylamidure de lithium

M

m	méta
[M]	Métal
MBH	Morita-Baylis-Hillman
*m*CPBA	Acide métachloroperbenzoïque

Me	Méthyle
Men	Menthyle
Mes	2,4,6-Triméthylphényle
MOF	Metal-Organic Frameworks
MW	Microwaves / Micro-ondes

N

Napht	Naphtyle
NAPHOS	Diphosphine 2,2'-bis((diphény1phosphino)méthyl)-1,1'-binaphthyle
NBD	Norbornadiène
Nf	Nanoflate
NHC	Carbène *N*-hétérocyclique
NMO	Oxyde de *N*-méthylmorpholine
NMP	*N*-méthyl-2-pyrrolidinone
NPs	Nanoparticules
Nu	Nucléophile

O

o	ortho

P

p	para
PCC	Pyridinium chlorochromate
PEG	Polyéthylène glycol
Pent	Pentyle
Ph	Phényle
PHANEPHOS	4,12-Bis(diphénylphosphino)-[2.2]-paracyclophane
PHANEPHOSO	Oxyde de 4,12-Bis(diphénylphosphino)-[2.2]-paracyclophane
Piv	Pivaloyle
PKa	Constante d'acidité
PMB	*p*-méthoxybenzyle
PMP	4-méthoxyphényle
PNB	*p*-nitrobenzyle
ppm	partie par million
i-Pr	*Iso*-propyle

R

rdt	Rendement
re	Ratio énantiomérique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
Ruphos	2-(Dicyclohexylphosphino)-2',6'-diisopropoxybiphényle

S

SEGPHOS	5,5′-Bis(diphénylphosphino)-4,4′-bi-1,3-benzodioxole
SEGPHOSO	Oxyde de 5,5′-bis(diphénylphosphino)-4,4′-bi-1,3-benzodioxole
SET	Single Electron Transfert

SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2′,6′-diméthoxybiphényle
SYNPHOS	[(5,6),(5′,6′)-Bis(éthylènedioxy)biphényl-2,2′-diyl]bis(diphénylphosphine)

T

TA	Température ambiante
TBA	Tétrabutylammonium
TBDPS	*t*-butyldiphénylsilyle
TBP	Tributylphosphine
TBS	*tert*-Butyldiméthylsilyle
TBTA	Tris(benzyltriazolylméthyle)amine
t-Bu	*tert*-butyle
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
tol	Tolyle
TPCD	Dichromate de tétrakis-pyridino-cobalt(II)
Ts	Tosyle

U

UV	Ultra-violet

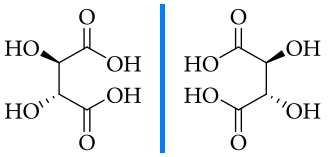
X

X	Halogène
Xantphos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-dimethylxanthène
XPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphényle
Xyl	Xylyle

Δ	Chauffage

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La découverte de l'asymétrie, aujourd'hui appelée chiralité, a été attribuée à Louis Pasteur en 1848, qui a résolu l'énigme de la déviation de la lumière induite par des cristaux de quartz.[1] Il a explicitement énoncé que cette propriété était due non pas aux comportements des molécules prises individuellement, mais à l'organisation moléculaire présente dans la morphologie externe de ces cristaux. Des travaux sur l'acide *paratartrique*, aussi appelé acide *racémique* par Gay-Lussac, s'en sont suivis. Pasteur a montré que les sels de sodium ammonium de cet acide cristallisent sous la forme de conglomérats formés de deux types de cristaux différents, dont la rotation optique observée pour chacun d'eux fut identique en valeur absolue mais de direction opposée. Cette propriété optique fut reliée à la chiralité de la molécule (Schéma 1).[2]

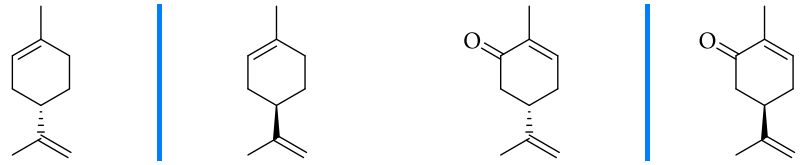


(+)-(*R*,*R*) (-)-(*S*,*S*)

Schéma 1 : les deux énantiomères de l'acide tartrique

Depuis, de nombreuses avancées ont été réalisées, tant sur la notion de chiralité que sur la compréhension des agencements moléculaires. Les techniques d'élucidation des structures organiques et inorganiques se sont considérablement développées et commercialisées, notamment la RMN et la diffraction de rayon X, et se sont imposées aujourd'hui comme des outils indispensables pour la compréhension de la chimie dans son ensemble.

Deux molécules énantiomères sont définies comme étant images l'une de l'autre dans un miroir et sont non superposables.[3] Bien que les différences structurales soient minimes entre deux énantiomères, elles peuvent considérablement impacter leur activité biologique, olfactive ou gustative. De nombreux exemples de notre quotidien sont révélateurs de ce comportement. Si le (*S*)-limonène a une odeur de citron, son énantiomère le (*R*)-limonène a, quant à lui, une odeur d'orange. De même, si la (*S*)-carvone à l'odeur de la menthe verte, la (*R*)-carvone a l'odeur du cumin (Schéma 2).[4]



(*S*)-Limonène Odeur de citrons | (*R*)-Limonène Odeur d'oranges | (*S*)-Carvone Odeur de menthe verte | (*R*)-Carvone Odeur de cumin

Schéma 2 : exemples de propriétés différentes entre énantiomères

Les conséquences dans ce cas sont *bégnines*, tout n'étant alors qu'une affaire de goût. En revanche, la formulation d'un médicament avec le mauvais énantiomère peut être dangereuse pour l'organisme. C'est notamment le cas de la DOPA, dont l'énantiomère (*S*) est utilisé pour restaurer la fonction nerveuse des patients souffrants de la maladie de Parkinson, tandis que l'énantiomère (*R*) est toxique. Un exemples des plus célèbres est l'utilisation de (*R*)-thalidomide comme sédatif léger et anti-nauséeux pour les femmes enceintes, tandis que son énantiomère (*S*) a été responsable de malformations graves chez le fœtus (Schéma 3).[5]

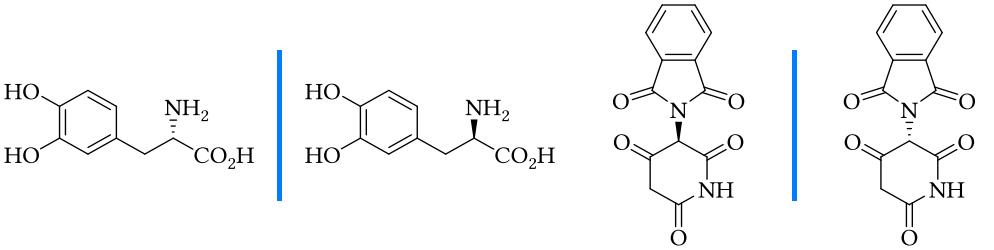
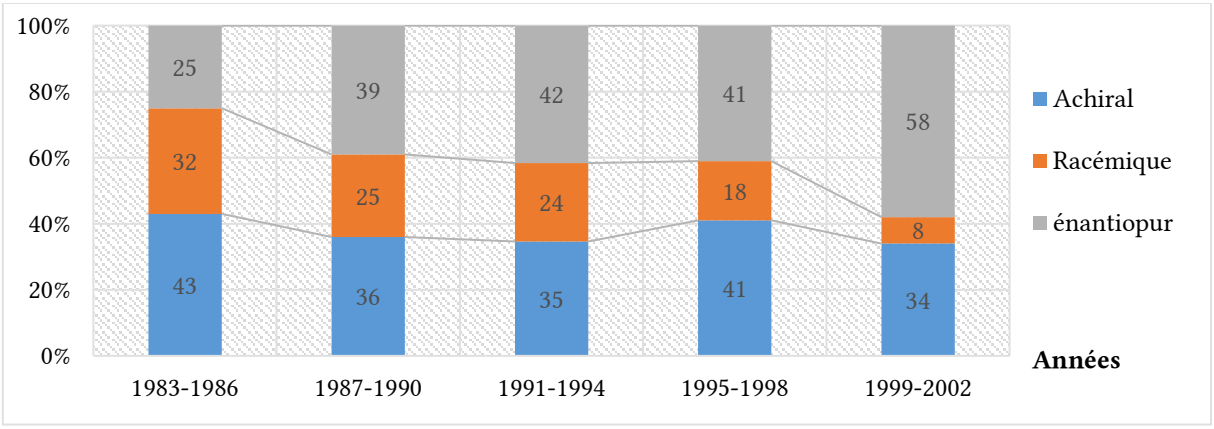


Schéma 3 : conséquence de la stéréochimie sur la toxicité des énantiomères

Au-delà de ces cas extrêmes, différents comportements sont envisageables pour des composés chiraux biologiquement actifs[6] :

- les deux énantiomères sont actifs mais ont des propriétés différentes ;
- les deux énantiomères sont actifs mais ont un degré d'efficacité différent ;
- les deux énantiomères ont un degré d'activité similaire ;
- seul un des énantiomères est actif, l'autre est dénué d'activité.

Ce constat a amené les chercheurs et les industries pharmaceutiques à contrôler la stéréochimie des molécules synthétisées, formulées et mises sur le marché. Depuis le début des années 1980, l'évolution des médicaments proposés à la vente est révélatrice de la prise de conscience collective des scientifiques à ce sujet. En effet, au début des années 80, la proportion de médicaments commercialement disponibles composés de molécules racémiques était significative, d'environ 30%. Cette proportion a considérablement chutée puisqu'en 2002 seules 8% de substances racémiques ont été commercialisées. Une étude plus récente montre qu'aucune d'entre elles n'a été distribuée en 2010 sur le marché mondial.[7,8]



L'obtention de molécules énantiomériquement pures a donc été un nouveau terrain d'études pour les chimistes organiciens. Deux méthodes pour y parvenir peuvent être immédiatement envisagées :

- la résolution de leur racémique ;
- le développement d'une voie de synthèse permettant la transformation *et* le contrôle de la configuration absolue de leurs centres chiraux.

La résolution du racémique reste souvent onéreuse car elle nécessite l'utilisation d'agents de résolution adaptés et l'élimination de l'énantiomère non désiré, généralement au détriment du rendement final. La seconde solution relève du domaine de la synthèse asymétrique. La méthode la plus efficace pour contrôler l'énantiosélectivité d'une réaction est l'utilisation de catalyseurs

énantiomériquement purs.[6] L'intérêt ici est qu'une petite quantité de ces molécules chirales non racémiques permet d'induire la chiralité sur de grandes quantités de substrats. Ce principe va dans le sens de la réduction des coûts de production, des déchets, et de la consommation d'atomes, qui sont autant de paramètres à prendre en compte à l'échelle industrielle.[9] Aujourd'hui, la majorité des synthèses totales et des processus pharmaceutiques requièrent au moins une étape catalysée par des métaux de transition.

À ce titre, un nombre devenu incalculable de ligands chiraux a été développé pour répondre à cette demande. Pour autant, peu d'entre eux répondent aux exigences d'une utilisation industrielle. Les ligands phosphorés tiennent une place importante dans ce domaine, depuis les travaux précurseurs sur l'hydrogénation menés par G. Wilkinson en 1966 sur l'utilisation de complexes de ruthénium et de rhodium ligandés par la triphénylphosphine (Sir Geoffrey Wilkinson et Ernst Otto Fischer ont été colauréats du prix Nobel de chimie en 1973 pour leurs travaux en chimie organométallique).[10]
L'intérêt du phosphore comme centre stéréogène est sa stabilité configurationnelle comparée notamment à celle de l'atome d'azote. De plus, bien que l'arsenic, l'antimoine et le bismuth (colonne VA) soient thermiquement plus stables, ces composés sont également plus toxiques, moins abondants, plus chers donc moins intéressants (Schéma 4).

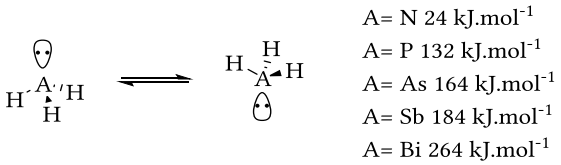


Schéma 4 : barrière d'interconversion d'atomes de la colonne VA du tableau périodique

L. Horner et W. S. Knowles ont successivement développé la synthèse et l'utilisation de monophosphines chirales, dont le centre de chiralité était portée par l'atome de phosphore, à savoir la (*S*)-PMePh(*n*Pr) (MPNPP) et la (*S*)-PMePh(*i*Pr) (MPIPP) (Schéma 5).[11–13] Ces molécules chirales ont été utilisées comme ligands pour l'hydrogénation asymétrique d'oléfines tel que l'acide α-phénylacrylique et ont donné lieu à des excès énantiomériques de 15%.

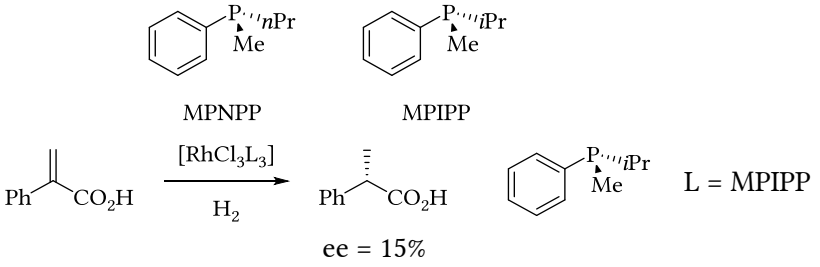
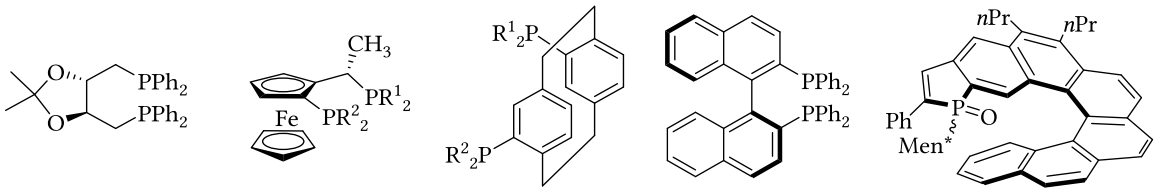


Schéma 5 : utilisation de phosphine chirale pour l'hydrogénation asymétrique

Cependant, les centres *P*-stéréogènes sont difficiles à synthétiser et présentent l'inconvénient de pouvoir se racémiser à haute température, malgré la barrière d'interconversion relativement élevée des phosphines. C'est pourquoi des alternatives ont été développées pour obtenir un ligand phosphoré chiral robuste, sans que l'atome de phosphore ne soit lui-même centre stéréogène. La chiralité peut alors être :

- centrale, portée par un atome de carbone (l'exemple le plus représentatif est la DIOP) ;
- planaire, de type ferrocène (ex : JOSIPHOS) ou paracyclophane (ex : Phanephos) ;
- axiale, de type atropochiral (ex : BINAP) ou hélicoïdale (ex : HelPHOS).



chiralité centrale **chiralité planaire** **chiralité axiale**

DIOP JOSIPHOS Phanephos BINAP HelPHOS

La première avancée majeure a été l'œuvre du professeur Henri Boris Kagan en 1971 avec la synthèse de la DIOP dérivé de l'acide tartrique, présentant à la fois une chiralité centrale portée par deux atomes de carbone et une chiralité axiale de type C_2.[14] Puis, R. Noyori (prix Nobel de chimie en 2001 avec W. S. Knowles et K. B. Sharpless pour leurs travaux sur l'hydrogénation asymétrique) et H. Takaya ont accompli une seconde avancée majeure en synthétisant le BINAP.[15]
La chiralité axiale des composés binaphtyles est renforcée par leur encombrement stérique, de sorte que la barrière d'interconversion se situe au-delà de 200 $kJ.mol^{-1}$.[16] La température calculée pour observer la racémisation du BINAP est de 455°C, si bien que sa dégradation est expérimentalement observée avant sa racémisation. Cette propriété confère aux systèmes atropochiraux un intérêt majeur. De plus, l'atropoisomérie de ces ligands génère la formation de sites catalytiques dont l'environnement chiral est contrôlé par l'angle dièdre des motifs naphtyles (paramètre stérique) et le caractère σ-donneur du centre phosphoré (paramètre électronique).[17]

De nombreux systèmes atropochiraux, variantes du motif BINAP, ont depuis lors été développés pour non seulement enrichir la librairie des ligands existants mais surtout répondre aux besoins de la catalyse asymétrique. Quelques-uns choisit arbitrairement sont représentés ci-dessous (Schéma 6).

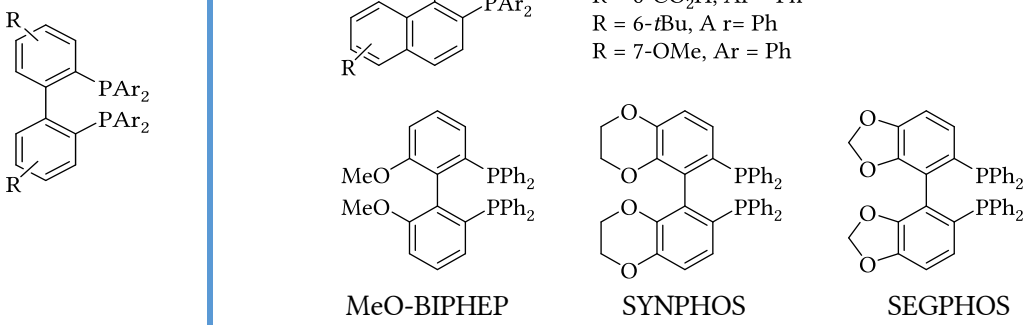
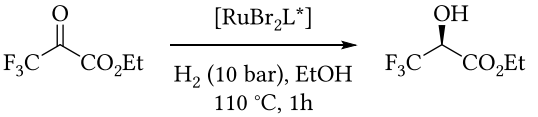
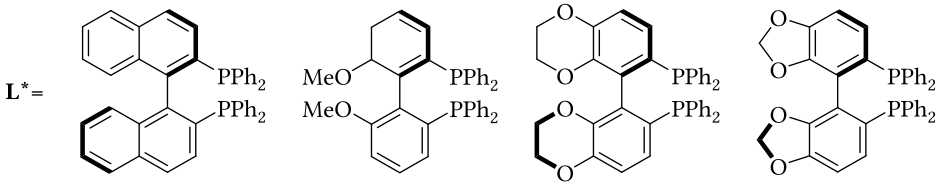


Schéma 6 : exemples de ligands phosphorés atropochiraux connus

Le squelette carboné du motif BINAP demeure limitant pour la diversification des propriétés stériques et électroniques des ligands. C'est pourquoi des études récentes tendent à modifier la nature du squelette atropochiral afin de moduler ces propriétés, en utilisant des hétéroatomes ou en modifiant la taille des cycles aromatiques. À titre d'exemple, S. Duprat de Paule *et al.* ont comparé l'efficacité de plusieurs ligands pour la réduction asymétrique du trifluoropyruvate d'éthyle (Schéma 7). Le BINAP ne génère qu'un excès énantiomérique de 23% tandis que de meilleurs résultats sont obtenus avec le MeO-BIPHEP, le SYNPHOS et le SEGPHOS.[18] Dans ce cas de figure, le ligand avec l'angle dièdre le plus étroit donne la meilleure énantiosélectivité.





L* =	(*R*)-BINAP	(*R*)-MeO-BIPHEP	(*R*)-SYNPHOS	(*R*)-SEGPHOS
ee	23%	40%	49%	59%
angle dièdre	**86°**	**72°**	**71°**	**67°**

Schéma 7 : influence des hétéroatomes sur les résultats de réduction asymétrique catalytique

Ce n'est qu'à partir de 1995 que les diphosphines à squelette bihétéroaromatique à 5 chaînons ont été développées, avec les travaux de F. Sannicolò et E. Cesarotti sur le BITIANP et le BICUMP.[19,20] Depuis lors, plusieurs ligands de cette famille ont été synthétisés et leur efficacité évaluée lors de réaction d'hydrogénation (Schéma 8).[21]

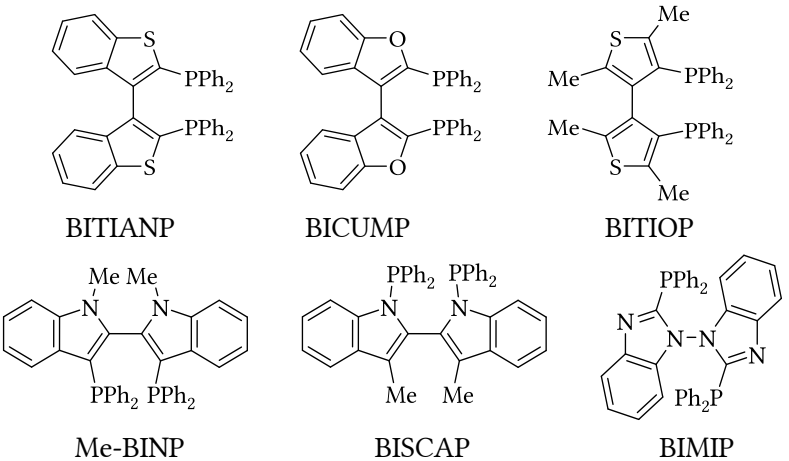


Schéma 8 : exemples de diphosphines à squelette bihétéroatomique à 5 chaînons

Cependant, les ligands bidentates riches en électrons à squelette bihétéroaromatique à 5 chaînons n'ont été que rarement étudiés.

Nos travaux s'inscrivent donc dans le développement de nouveaux ligands phosphorés chiraux inédits, dont la chiralité axiale serait basée sur le motif indolizine. En effet, les indolizines sont connues pour leur richesse électronique. Le schéma suivant est issu des travaux de H. C. Longuet-Higgins et C. A. Coulson, qui ont quantifié la densité des électrons π de plusieurs cycles aromatiques par calculs orbitalaires (Schéma 9). Il en ressort que la position 3 des indolizines est incomparablement plus riche en électrons que n'importe quel autre hétérocycle.[22]

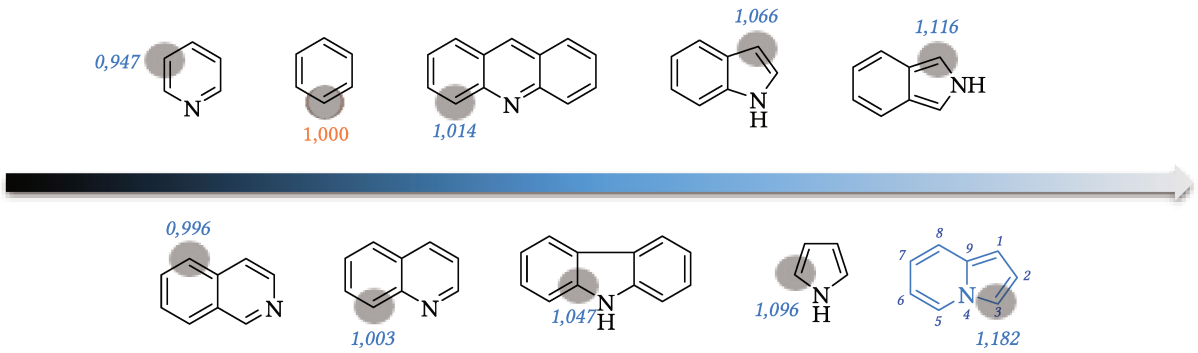


Schéma 9 : densité des électrons π des positions les plus riches de quelques azahétérocycles

Nos travaux portent sur l'étude et l'utilisation d'indolizines phosphorées comme ligands potentiels, à l'instar des ligands développés à partir des hétérocycles indole, azaindole, benzofurane et benzothiophène. L'obtention de ligands atropochiraux basés sur un motif bis-indolizine n'a jamais été reportée dans la littérature, au même titre que les ligands hélicoïdaux correspondants. C'est donc dans l'optique de contribuer au développement de nouvelles structures atropochirales et hélicoïdales phosphorées que s'inscrivent ces travaux de thèse.

Le premier chapitre sera consacré aux indolizines. Dans un premier temps nous ferons un tour d'horizon bibliographique sur leurs synthèses. Puis nous présenterons nos travaux sur le développement d'indolizines phosphorées en α de l'atome d'azote. Une première série de dérivés phosphorés par création de liaisons C(sp^2)-P sera étudiée, suivie de l'étude d'indolizine-méthylphosphoryles avec la création de liaison C(sp^3)-P.

Le second chapitre concernera le développement de ligands atropochiraux et hélicoïdaux basés sur le motif bis-indolizine. Après une introduction sur la synthèse et les propriétés de cette structure, nous présenterons nos travaux sur la construction du squelette atropochiral bis-indolizine et sa résolution. La phosphorylation de ce système hétérocyclique pour générer potentiellement des ligands sera ensuite étudiée. La cyclisation intramoléculaire de bis-indolizines pour la formation de motifs hélicoïdaux sera aussi présentée.

Dans un troisième chapitre, nous présenterons les résultats obtenus sur la réaction énantiosélective d'Abramov, l'allylation énantiosélective d'aldéhydes et la synthèse énantiosélective d'aldols sur des aldéhydes aromatiques. Ces réactions seront réalisées en organocatalyse à partir d'une famille d'oxydes de bistriazolylphosphines que nous avions développée auparavant.

Le quatrième et dernier chapitre sera consacré aux protocoles expérimentaux développés pour les différentes molécules synthétisées au cours de ces travaux. Les analyses de chacun des produits décrits seront également présentées.

Enfin, une conclusion générale nous permettra de revenir sur les différents points clés de cette thèse et de proposer les perspectives que laissent entrevoir ces travaux.

RÉFÉRENCES

[1] L. PASTEUR, *OEUVRES DE PASTEUR,: dissymetrie moleculaire (classic reprint).*, Masson (Paris), S.l., **1922**.
[2] J. Gal, in *Differ. Enantiomers I* (Ed.: V. Schurig), Springer International Publishing, Cham, **2013**, pp. 1–20.
[3] M. Orchin, Ed. , *The Vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, **2005**.
[4] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford ; New YorK, **2012**.
[5] A. Collet, *Molécules chirales: stéréochimie et propriétés*, EDP Sciences ; CNRS Éditions, Les Ulis; Paris, **2006**.
[6] G. Procter, *Asymmetric Synthesis*, Oxford University Press, New York, **1996**.
[7] H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105–110, doi:10.1016/S1359-6446(03)02904-0.
[8] I. Agranat, S. R. Wainschtein, E. Z. Zusman, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 972–973, doi:10.1038/nrd3657-c1.
[9] H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293–296, doi:10.1039/b209968n.
[10] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1966**, 1711, doi:10.1039/j19660001711.
[11] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942–942, doi:10.1002/anie.196809422.
[12] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034–1035, doi:10.1002/ange.19680802413.
[13] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. Lond.* **1968**, 1445, doi:10.1039/c19680001445.
[14] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481, doi:10.1039/c29710000481.
[15] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934, doi:10.1021/ja00547a020.
[16] J. Sanz García, C. Lepetit, Y. Canac, R. Chauvin, M. Boggio-Pasqua, *Chem. - Asian J.* **2014**, *9*, 462–465, doi:10.1002/asia.201301265.
[17] M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801–1836, doi:10.1021/cr040652w.
[18] S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, G. Deschaux, P. Dellis, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 399–406, doi:10.1021/op034016w.
[19] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolò, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, *J Chem Soc Chem Commun* **1995**, 685–686, doi:10.1039/C39950000685.
[20] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolò, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244–6251, doi:10.1021/jo960211f.
[21] Y. Canac, R. Chauvin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2325–2335, doi:10.1002/ejic.201000190.
[22] H. C. Longuet-Higgins, C. A. Coulson, *Trans. Faraday Soc.* **1947**, *43*, 87–94, doi:10.1039/TF9474300087.

CHAPITRE

1 SYNTHÈSE ET PHOSPHORYLATION DU MOTIF INDOLIZINE

INDOLIZINES

CHAPITRE

PARTIE A

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

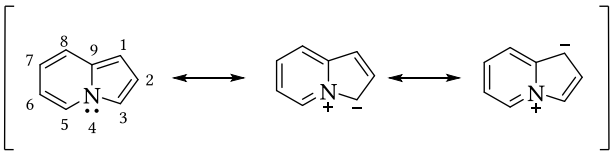
INDOLIZINES

1. INTRODUCTION

1.1. Propriétés électroniques, chimiques et physiques

1.1.a. Propriétés électroniques

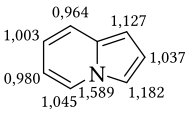
Les indolizines **1.1** sont des hétérocycles contenant deux cycles à 5 et 6 chaînons fusionnés autour d'un atome d'azote. Pyrindole, pyrrodine, pyrrolo [1,2-a]pyridine ou encore pyrrocoline sont autant de noms utilisés dans la littérature pour nommer cet hétérocycle. Plusieurs revues récapitulent les travaux qui ont été effectués sur les indolizines, que ce soit sur leurs propriétés électroniques et physico-chimiques,[[1,2] leurs synthèses,[1,2,3,4,5,6,7,8] leurs réactivités[1,2,8,9] et/ou leurs applications.[10–13] De manière générale, que ce soit par des calculs théoriques ou des résultats expérimentaux, plusieurs caractéristiques ont pu être mises en lumière. Une indolizine possède un système à 10 électrons π délocalisés dont la formule générale et les principales formes mésomères sont représentées ci-dessous (Schéma 10). La richesse électronique du motif pyrrole, et notamment des positions 1 et 3, est évidente et essentielle. Cette propriété conditionnera leur comportement notamment leur synthèse et surtout leur réactivité.



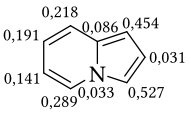
1.1 ***1.2*** ***1.3***

Schéma 10 : principales formes mésomères de l'indolizine

De nombreux efforts ont été consentis dans le but de rationaliser le comportement de cette famille d'hétérocycles et notamment celui du cycle à 5 chaînons. Tout d'abord, l'aromaticité du bicycle a été démontrée pour la première fois grâce aux calculs orbitalaires proposés par M. J. S. Dewar, évaluant l'énergie de résonance du système aromatique à 52 kcal/mol. Toutefois, cette valeur reste inférieure à celle calculée pour l'indole (56 kcal/mol) ou encore l'isoindole (56 kcal/mol).[14]
La richesse électronique du motif pyrrole, et particulièrement celle des positions 1 et 3, a été caractérisée par H. C. Longuet-Higgins et C. A. Coulson, qui ont réalisé une investigation approfondie par calculs orbitalaires de la densité électronique des indolizines (indolizines **1.4** Schéma 11).[15] Un peu plus tard, H. Shingu *et al.* ont obtenu des conclusions équivalentes en utilisant la combinaison linéaire des orbitales atomiques (LCAO) (indolizine **1.5** Schéma 11).[16]



1.4
Calculs orbitalaires



1.5
LCAO

Schéma 11 : densité électronique de l'indolizine

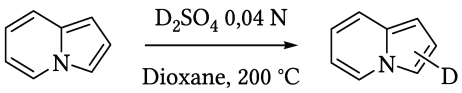
Par conséquent, les électrophiles réagiront préférentiellement sur les positions 3 > 1 > 2 > 5 > 7 > 6 > 8 d'après les calculs orbitalaires de H. C. Longuet-Higgins et C. A. Coulson ou 3 > 1 > 5 > 8 > 7 > 6 > 2 par la méthode LCAO. Peu importe la méthode choisie, la position 3 puis la position 1 demeurent les positions les plus réactives. Pour appuyer ce point, W. Flitsch utilisa la règle des pouces.

Plus récemment, des calculs de DFT (B3LYP/6-31G*) ont permis d'aboutir aux mêmes conclusions. L'équipe de V. Gevorgyan a en effet montré que la densité électronique de la HOMO est plus importante sur le motif pyrrole et qu'au contraire, le caractère LUMO est porté essentiellement par la pyridine. Cette méthode plus moderne de calcul permet de rendre compte de la réactivité exacerbée des positions 1 et 3 de l'indolizine (Schéma 12).[17]

Schéma 12 : calculs DFT sur l'indolizine non-substituée

La richesse électronique des HOMO des positions 1 et 3 est responsable de leur réactivité en présence d'électrophile. À titre d'exemple, W. Engewald, M. Mühlstädt et C. Weiss ont travaillé sur la deutération de chaque position de l'indolizine. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau suivant.[18]

Tableau 1 : constantes de vitesse de l'échange d'hydrogène de D_2SO_4 0,04N dans le Dioxane.



1.1 ***1.6***
50-70%

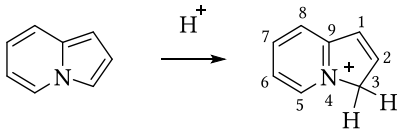
Atome H	k [sec^{-1}]
1-3	$> 5.10^{-2}$
2	$(1,3 \pm 0,1).10^{-5}$
5	$(4,6 \pm 0,6).10^{-7}$
6	$(6,7 \pm 1,5).10^{-8}$
7	$(6,0 \pm 1,7).10^{-7}$
8	$< 10^{-8}$

Ces résultats sont symptomatiques de la réactivité de chaque position. Les auteurs de ces travaux ont également montré par cette méthode que la deutériation de la position 3 est cinq fois plus rapide que celle de la position 1. Les réactions avec des électrophiles se feront donc essentiellement sur la position 3.

1.1.b. Propriétés physiques et chimiques

Les substituants portés par le cycle pyrrole jouent également un rôle important dans la stabilité des indolizines. Les indolizines riches en électrons sont sensibles à l'air et à la lumière, tandis que les indolizines portant des groupements électroattracteurs sont généralement plus stables.[1] La basicité des indolizines est faible. W. L. F. Amarego a déterminé des valeurs de pKa pour dix indolizines et azaindolizines différentes.[19]

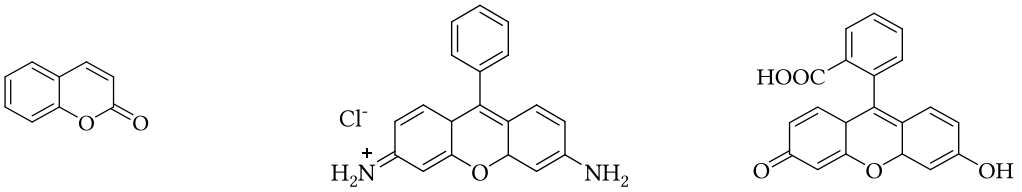
Tableau 2 : pKa de protonation des indolizines et des azaindolizines dans l'eau à 20 °C



1.1 ***1.7***

Composé	pKa	Position protonée	Composé	pKa	Position protonée
Indolizine	3,94	3	7-Méthylindolizine	5,41	3
2-Méthylindolizine	5,87	3	1-Azaindolizine	6,79	N-1
3-Méthylindolizine	3,95	1 et 3	2-Azaindolizine	5,54	N-2
5-Méthylindolizine	5,04	3	3-Azaindolizine	1,43	N-3
6-Méthylindolizine	4,81	3	6-Azaindolizine	6,28	N-6

L'indolizine non substituée, avec un pKa de 3,94, est plus basique que l'indole (pKa = -3,6)[20] ou le pyrrole (pKa = -3,8).[21] Lorsqu'un groupement électro-donneur comme un groupement méthyle est présent sur l'hétérocycle, sa basicité augmente sensiblement, jusqu'à 2 unités de pKa. Lorsqu'un second atome d'azote est présent dans la molécule, la protonation a lieu uniquement sur l'hétéroatome qui n'est pas à la jonction des cycles aromatiques. Si aucun hétéroatome supplémentaire n'est présent, la protonation du cycle aromatique s'effectue dans la plupart des cas sur la position la plus riche en électrons, c'est-à-dire la position 3. Ainsi, la basicité des indolizines diminue lorsque la position 3 est substituée.
Une autre caractéristique physico-chimique remarquable des indolizines est leur émission de fluorescence, même excitée par une lumière ordinaire. De nombreux hétérocycles possèdent cette propriété, tels que les coumarines **1.8**, les rhodamines **1.9** ou les fluorescéines **1.10** (Schéma 13).



Coumarine ***1.8*** Rhodamine ***1.9*** Fluorescéine ***1.10***

Schéma 13 : structures de différents fluorophores hétérocycliques

1.2. Synthèse des indolizines

Les premiers travaux effectués sur les indolizines datent de la fin du 19ème siècle, avec leur découverte par A. Angeli en 1890.[22,23] Depuis, plusieurs revues ont rassemblé les avancées réalisées sur cet hétérocycle, que ce soit sa synthèse, sa réactivité ou encore ses applications potentielles. Cette partie a pour objectif de résumer plus exhaustivement les différentes voies de synthèse des indolizines.
Quatre approches synthétiques principales peuvent être dégagées pour obtenir le système bicyclique aromatique (Schéma 14).

1. construire le motif pyrrole ;
2. construire le motif pyridine ;
3. construire les deux cycles en une seule étape ;
4. modification d'indolizidines.

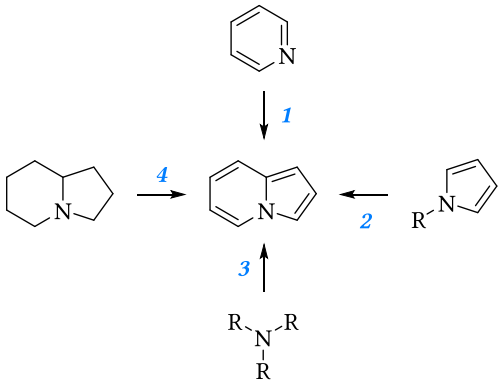


Schéma 14 : les 4 voies de synthèse d'indolizines

La majorité des réactions débutent avec le cycle à six chainons préformé, pour la simplicité des réactions d'une part, et la disponibilité des réactifs de départ d'autre part.

1.2.a. Voie de synthèse basée sur le motif pyridine

1.2.a.i Réaction de Tschitschibabin

La réaction de A. E. Tschitschibabin (ou Chichibabin) est une des plus anciennes synthèses d'indolizines et encore aujourd'hui, une des plus utilisées. En 1927, Tschitschibabin effectue la condensation de la 2-picoline **1.11** avec une cétone α-halogénée. Les rendements obtenus sont très faibles (~ 1%) quand le bromoacetaldéhyde **1.12** est utilisé comme réactif. Cependant, les rendements sont très largement augmentés dès lors qu'on utilise une cétone, conduisant ainsi à une indolizine substituée en position 3 (Schéma 15).[24] La première étape est la formation d'un *N*-alkylpyridium intermédiaire. La seconde étape fait, quant à elle, intervenir la réaction du substituant alkyl en position 2 du pyridinium avec la fonction cétone. Il est à noter que dans bien des cas, ce sel de pyridinium intermédiaire peut être isolé. Cependant la réaction peut également être effectuée « one-pot » suivant le substrat.

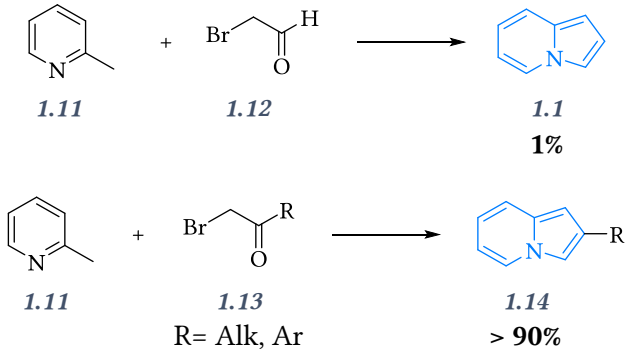
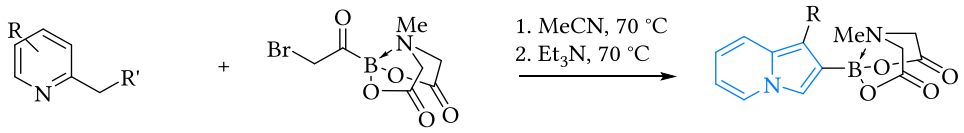


Schéma 15 : réaction de Tschitschibabin

Cette réaction permet l'obtention rapide d'indolizines, avec des substrats de départ disponibles commercialement à faibles coûts. Le produit attendu est obtenu, bien souvent, avec de très bons rendements. Le groupe de A. K. Yudin a récemment utilisé la réaction de Tschitschibabin pour synthétiser des 2-indolizinylboronates, en utilisant des bromométhylacylboronates **1.16** avec des rendements allant de 60 à 84%.[25]



1.15
R= H, Cl, Br
R'= H, Me, CO_2Et, CN

1.16

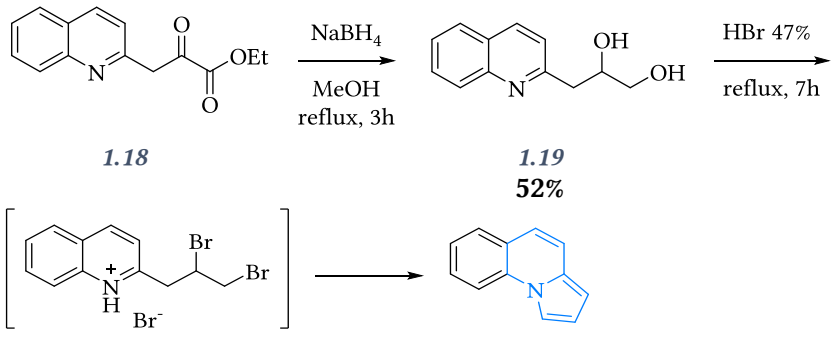
1.17
6 exemples
R= 60-84%

Schéma 16 : synthèse de 2-MIDA borylindolizine

Des couplages de Suzuki ont été effectués avec succès sur ces 2-indolizinylboronates **1.17**. L'échange du groupement MIDA par traitement avec KHF_2 génère l'indolizinyl-2-trifluoroborate de potassium avec un rendement de 94%. Cependant, la limite générale de cette réaction est l'impossibilité d'obtenir des indolizines non substituées sur le motif pyrrole, et notamment en position 2.

1.2.a.ii Condensation en milieu acide

D'autres approches ont été envisagées à la même époque que celle de A. E. Tschitschibabin pour pallier à cette difficulté. La 5,6-benzoindolizine **1.21** non substituée sur le cycle à 5 chainons a été synthétisée avec succès. Sa synthèse débute par la formation du 3-(2-quinolyl)-1,2-propanediol **1.19** (Schéma 17). Après traitement avec l'acide hydrobromique, le dérivé dibromé **1.20** cyclise en milieu alcalin.[26]



1.18

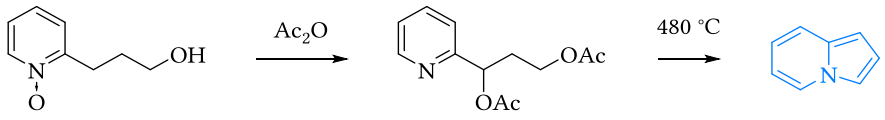
1.19
52%

1.20

1.21
85%

Schéma 17 : synthèse de la 5,6-benzoindolizine

V. Boekelheide et W. Feely[27] puis V. Boekelheide et J. Windgassen Jr.[28] ont successivement obtenu des indolizines non-substituées avec des rendements modérés. Chacune des réactions mises en œuvre nécessite des conditions drastiques : chauffage à 480 °C dans le premier cas (Schéma 18) et chauffage à 280 °C avec du palladium sur charbon dans le second cas (Schéma 19). Malgré ces conditions de réaction difficiles, ces méthodes demeurent encore aujourd'hui les plus efficaces pour obtenir les indolizines non-substituées.

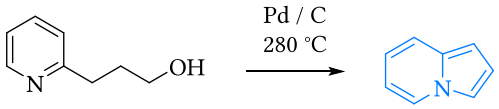


1.22

1.23
71%

1.1
47%

Schéma 18 : synthèse de V. Boekelheide et W. Feely

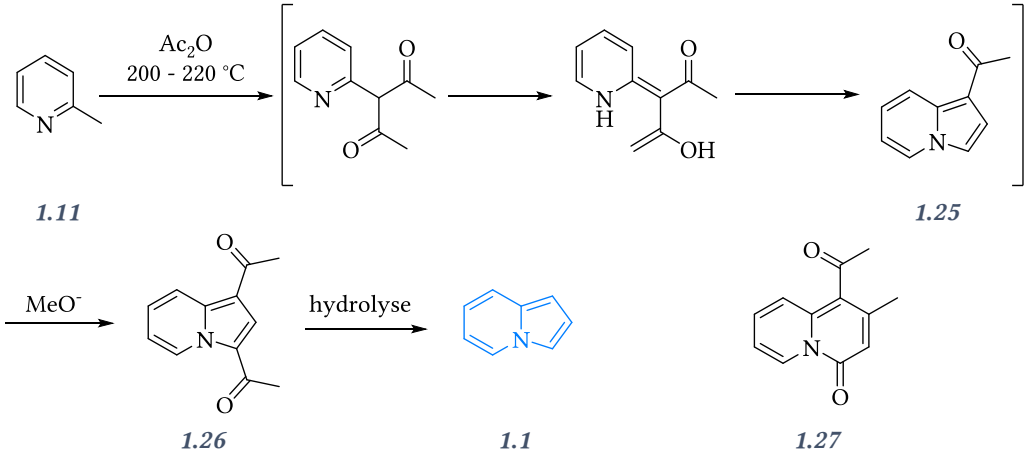


1.24 ***1.1***
50%

Schéma 19 : synthèse de V. Boekelheide et J. Windgassen Jr.

1.2.a.iii Réaction de Scholtz

Historiquement, M. Scholtz fut le premier en 1912 à synthétiser une indolizine.[29] La réaction débute là encore par la condensation entre la 2-picoline **1.11** avec l'anhydride acétique, à 220 °C (Schéma 20).



1.11 ***1.25***

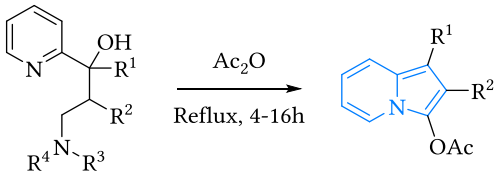
1.26 ***1.1*** ***1.27***

Schéma 20 : réaction de Scholtz

M. Scholtz nomma la diacétylindolizine picolide, pensant qu'il s'agissait de la structure **1.27**, ce que E. Tschitschibabin et F. N. Stepanow corrigèrent dix-sept ans plus tard.[30]

1.2.a.iv Réaction de Barrett

P. A. Barrett, en 1957 et 1958, a publié plusieurs articles sur la synthèse d'indolizines à visée antihistaminique. La réaction débute par la cyclisation de l'alcool **1.28** par chauffage au reflux de l'anhydride acétique et se termine par une aromatisation (Schéma 21).[31–33]



1.28 ***1.29***

R^1= Ph, 4-ClC_6H_4
R^2= H, Me, Ph
R^3, R^4= $[CH_2]_4$, $[CH_2]_5$

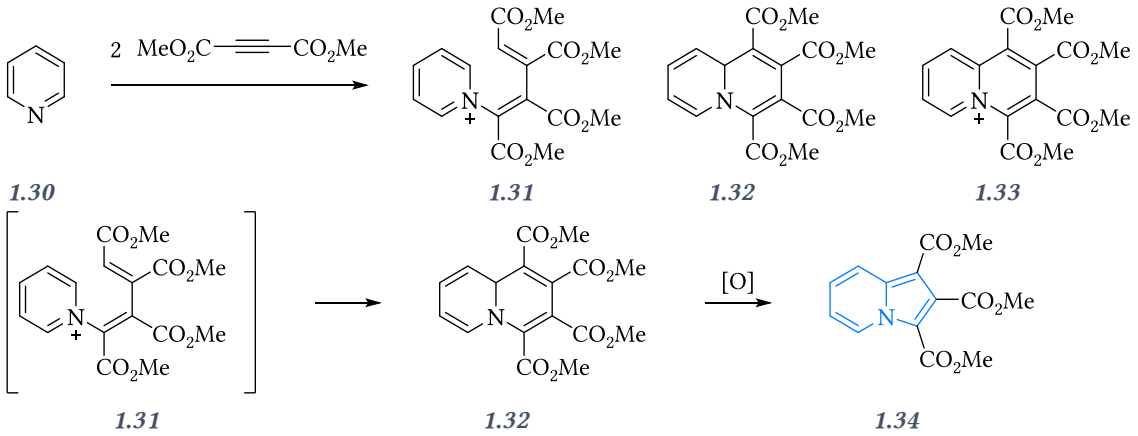
5 exemples
12 - 50%

Schéma 21 : réaction de Barrett

1.2.a.v Réaction de Diels-Alder

Dans un registre similaire, O. Diels et K. Alder ont proposé en 1932 une voie de synthèse d'indolizine-1,2,3-tricarboxylate.[34,35] La pyridine, en présence d'acétylènedicarboxylate de diméthyle, génère trois

produits identifiables. L'adduit rouge labile **1.31**, l'adduit jaune stable **1.32** et le produit de Kashimoto **1.33** (Schéma 22).



1.30 ***1.31*** ***1.32*** ***1.33*** ***1.31*** ***1.32*** ***1.34***

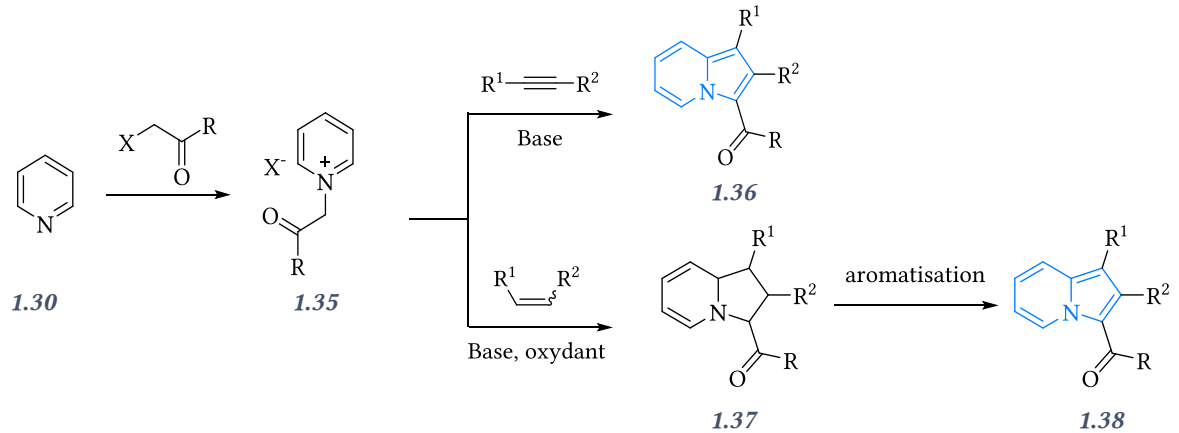
Schéma 22 : Formation des intermédiaires et de l'indolizine-1,2,3-tricarboxylate

Le produit de la réaction instable **1.31** est converti rapidement en produit **1.32** plus stable. Ce dernier peut être transformé en indolizine **1.34** par réaction d'oxydation avec l'acide nitrique ou chromique, ou par traitement avec du dibrome suivi d'une hydrolyse.

Ces anciennes voies de synthèse permettent la formation d'indolizines, mais présentent de nombreux inconvénients. Tout d'abord, elles n'autorisent pas aisément la variation des substituants et bien souvent les rendements de réaction sont modestes. De plus, ces réactions, que ce soit celles de Scholtz, de Barrett ou de Diels et Alder ont toutes pour réactif l'anhydride acétique et nécessitent des hautes températures. La réaction proposée par Tschitschibabin demeure probablement la voie la plus intéressante pour obtenir des indolizines, mais n'en est pas moins limitée. Au vue de ces difficultés, d'autres voies de synthèse ont été développées depuis les travaux de ces précurseurs.

1.2.a.vi Cyclisation 1,3-dipolaire

La cyclisation 1,3-dipolaire est probablement la réaction la plus utilisée, avec la méthode de Tschitschibabin, pour obtenir des indolizines di- ou tri-substituées sur le motif pyrrole. Le premier motif indolizine synthétisé via cette méthode date de 1966 avec les travaux de W. Augstein et F. Kröhnke.[36] Classiquement, cette cyclisation met en œuvre un sel de pyridinium **1.35** comme réactif. En condition basique, ce dernier peut être assimilé à un dipôle-1,3. Il conduit directement à une indolizine en présence d'un dipolarophile, tel qu'un alcyne ou un alcène (Schéma 23).

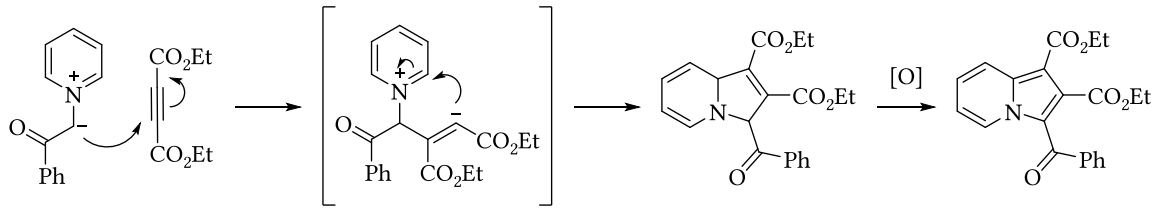


1.30 ***1.35*** ***1.36*** ***1.37*** ***1.38***

Schéma 23 : cyclisation 1,3-dipolaire

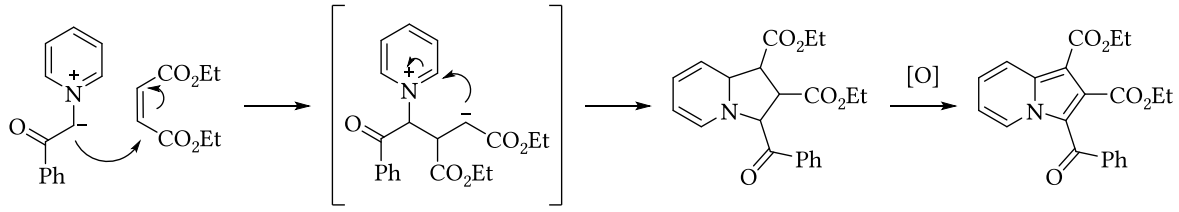
Plusieurs points importants ont été observés et décrits dans la littérature concernant cette réaction. Tout d'abord, la réaction avec les alcènes nécessite la présence d'un agent oxydant, tel que le dioxyde de manganèse,[37,38] des sels de Cr(VI)[39] ou encore des dérivés de benzoquinone (chloranile[40,41] ou DDQ[42]) afin d'obtenir le système aromatique.

Mécanistiquement, la réaction apparait plus complexe et deux mécanismes semblent coexister. Un mécanisme séquentiel dont la première étape serait une réaction d'addition nucléophile de l'énolate de pyridinium **1.39** sur l'alcyne **1.40**. Le zwitterion résultant cycliserait ensuite selon une réaction de type *5-endo*-trig, normalement défavorable selon les règles de Baldwin avec perte d'aromaticité du motif pyridine. La dernière étape est une réaction d'oxydation, le plus souvent spontanée en présence d'oxygène conduisant à l'indolizine (Schéma 24 avec un alcyne comme dipolarophile, Schéma 25 lorsque c'est un alcène).
Le second mécanisme généralement évoqué pour ces réactions est une cycloaddition dipolaire-1,3 ce qui impose un processus concerté sous contrôle orbitalaire. Ce mécanisme concerté permet de répondre à la difficulté d'une cyclisation *5-endo*-trig selon les règles de Baldwin. Il permet de justifier aussi la stéréochimie observée dans les réactions mettant en jeu des systèmes donnant des indolizidines.
Il est important de noter que la réaction conduit à de meilleurs rendements lorsque les alcènes sont utilisés (rendement moyen de 70%), par rapport aux alcynes (rendement moyen de 50%) (*cf.* partie 3.1.a de ce chapitre).



1.39 ***1.40*** ***1.41*** ***1.42*** ***1.43***

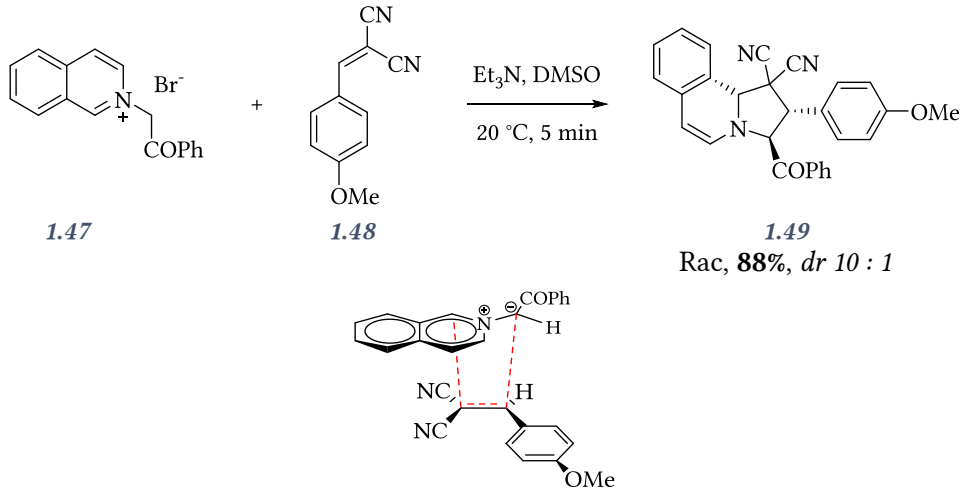
Schéma 24 : mécanisme avec les alcynes



1.39 ***1.44*** ***1.45*** ***1.46*** ***1.43***

Schéma 25 : mécanisme avec les alcènes

D. D. Allgäuer et H. Mayr ont pu isoler et caractériser des tétrahydroindolizines et étudier la stéréochimie de ces composés grâce à la corrélation NOESY entre les protons et les substituants du cycle pyrrolidine.[43] Ils ont observé d'excellents ratios diastéréomériques. Le diastéréomère majoritaire est issu d'une approche *endo* de l'alcène par rapport à l'ylure de configuration *anti*.



1.47 ***1.48*** ***1.49***

Rac, **88%**, *dr 10 : 1*

Schéma 26 : synthèse de tétrahydroindolizines

La cyclisation 1,3-dipolaire est limitée à la formation des indolizines substituées par des groupements électroattracteurs en position 1. En effet, il est impératif d'utiliser des dipolarophiles activés pour que la réaction fonctionne. C'est une des limites de cette réaction.

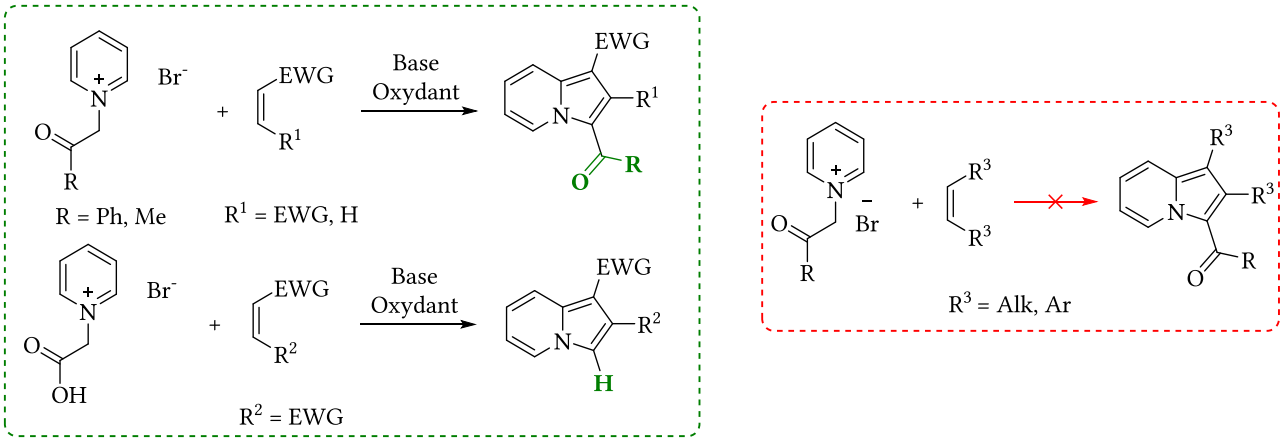
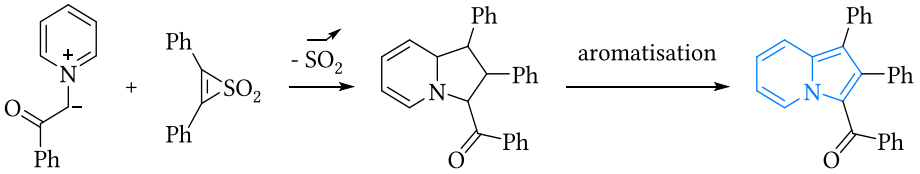


Schéma 27 : exemples généraux

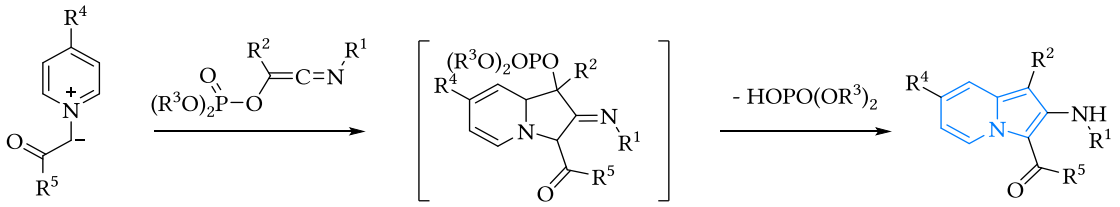
Un seul exemple de synthèse d'indolizine 1,2-aryl di-substituée a été reportée dans la littérature par le groupe de Nozaki en 1973.[44] La réaction entre un sel de benzoylméthylpyridinium **1.39** et le dioxyde diphénylthiirène **1.50** conduit en effet à la formation de la 3-benzoyl-1,2-phénylindolizine **1.52** (Schéma 28).



1.39 ***1.50*** ***1.51*** ***1.52***

Schéma 28 : cyclisation 1,3-dipolaire avec le dioxyde diphénylthiirène

Cette méthode courante de synthèse d'indolizines a été récemment utilisée pour la formation de 2-aminoindolizines. D. Coffinier, L. El Kaim et L. Grimaud ont synthétisé des 2-aminoindolizines par cyclisation 1,3-dipolaire d'un sel de pyridinium et une cétènimine phosphorylée préparée en amont via une séquence de Nef / Perkow (Schéma 29).[45]



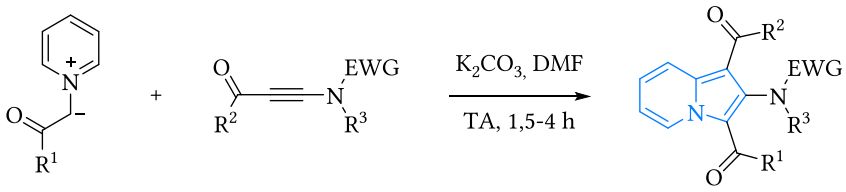
1.53 ***1.54*** ***1.55***

R^1, R^3 = alkyl
R^2 = CO_2Et, aryl
R^4 = H, 4-$(O_2NCH_2)C_6H_4$
R^5 = OMe, CO_2Et, aryl

8 exemples
13-74%

Schéma 29 : cyclisation 1,3-dipolaire via une cétènimine phosphorée

Le groupe de J. Cossy a également étudié la synthèse de 2-aminoindolizines et les a utilisés comme précurseurs pour la synthèse d'hétérocycles polyazotés plus complexes. Pour les obtenir, une cyclisation 1,3-dipolaire a été réalisée entre un sel de pyridinium **1.56** et un ynamide **1.57** (Schéma 30).[46]



1.56 ***1.57*** ***1.58***

R^1 = OMe, alkyl, aryl, hétéroaryl
R^2 = OEt, alkyl, aryl
R^3 = alkyl, aryl

EWG= Ts, Boc

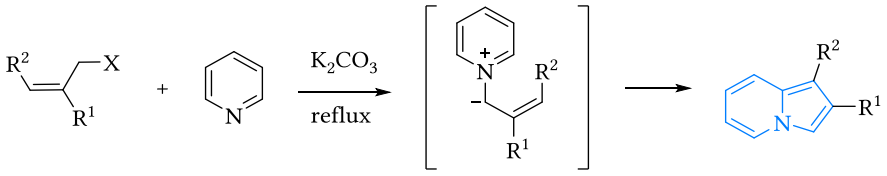
13 exemples
45-83%

Schéma 30 : utilisation d'une ynamide pour la cyclisation 1,3-dipolaire

La cyclisation 1,3-dipolaire a donc été très largement utilisée pour la synthèse d'indolizines substituées principalement sur le motif pyrrole. Pour autant, cette voie de synthèse présente le défaut d'avoir dans la plupart des cas une efficacité très dépendante des substituants portés par le dipolarophile.

1.2.a.vii Cyclisation 1,5-dipolaire

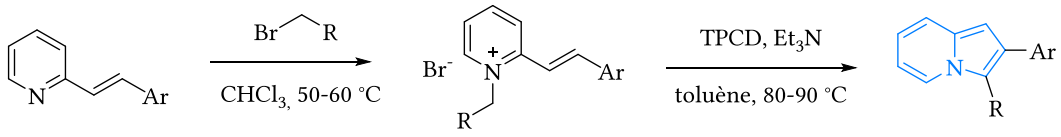
La cyclisation 1,5-dipolaire est une réaction bien connue depuis son étude approfondie réalisée par R. Huisgen.[47] Elle offre une alternative intéressante à la cyclisation 1,3-dipolaire, mais n'a été que rarement mise en œuvre pour obtenir des indolizines. Quelques exemples prouvent cependant que c'est une voie de synthèse pouvant se révéler pertinente.
E. Pohjala a ainsi synthétisé une série d'indolizines en seulement une étape de synthèse. La réaction a lieu entre la pyridine et un halogénure ou un acétate d'allyle **1.59** substitué par un groupement aryle ou acyle. Une première étape de substitution nucléophile génère le sel intermédiaire **1.60** qui cyclise spontanément en présence d'une base pour donner l'indolizine **1.61** (Schéma 31).[48]



1.59 X = Br, OAc; R^1 = H, Ph, Ac, PhCO; R^2 = H, Ph, PhCO, 4-MeO-Ph — ***1.30*** — ***1.60*** — ***1.61*** 9 exemples **2-100%**

Schéma 31 : cyclisation 1,5-dipolaire

Plus récemment, Y. Hu *et al.* ont développé la synthèse de 2-arylindolizines en utilisant la 2-(aryléthylènyl)pyridine **1.62** comme réactif de départ, réalisant ainsi une cyclisation 1,5-dipolaire « inverse » par rapport aux premiers travaux décrits précédemment. Ils ont mis en évidence l'importance du groupement aryle pour obtenir des rendements compris entre 17 et 54%. Si la 2-vinylpyridine est utilisée, seul un mélange non identifié est obtenu.[39]



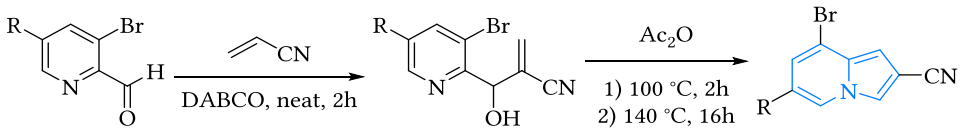
1.62 R = COC_6H_5, COMe, CO_2Et, 4-$NO_2C_6H_4$ — ***1.63*** — ***1.64*** — ***1.65*** 22 exemples **17-54%**

Schéma 32 : cyclisation 1,5-dipolaire « inverse »

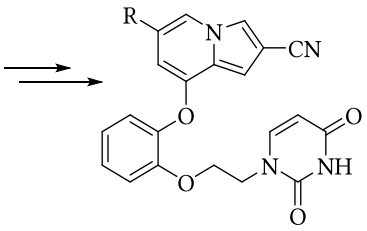
Là encore, l'efficacité de la réaction dépend des substituants utilisés, limitant ses applications. De plus, les rendements de cette réaction demeurent modestes.

1.2.a.viii Cyclisation du produit de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

Les produits de MBH sont aisément accessibles à partir de pyridine carboxaldéhydes. De même, l'étape de cyclisation est aisée à mettre en œuvre. K. S. Anderson, W. L. Jorgensen et leurs collaborateurs ont synthétisé une 2-cyanoindolizine en chauffant le produit d'une réaction de MBH dans l'anhydride acétique (Schéma 33). Les rendements de la réaction varient de 48 à 86%. Les indolizines synthétisées ont servi d'intermédiaires pour la synthèse d'inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH.[49]



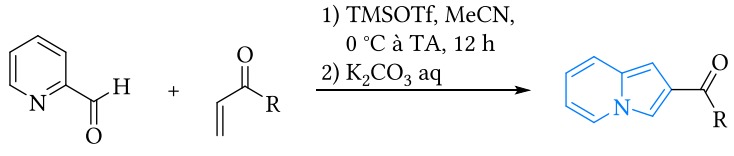
1.66 R= H, F, Cl, Me — ***1.67*** — ***1.68*** 4 exemples **48-86%**



1.69

Schéma 33 : cyclisation du produit de MBH

Une variante utilisant une activation de la cyclisation avec le triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate (TMSOTf) a été développée par A. J. Rao et D. Basavaiah, aboutissant à des rendements de réaction compris entre 38 et 55% (Schéma 34).[50]



1.70 ***1.71*** ***1.72***

R = alkyl

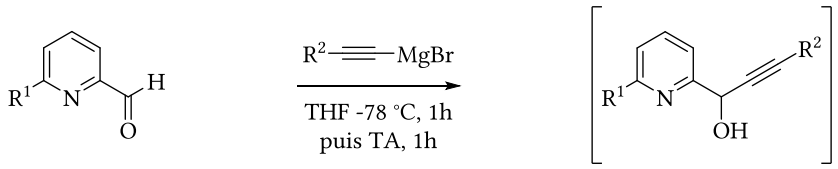
7 exemples

38-55%

Schéma 34 : activation de la cyclisation avec TMSOTf

1.2.a.ix Cycloisomérisation

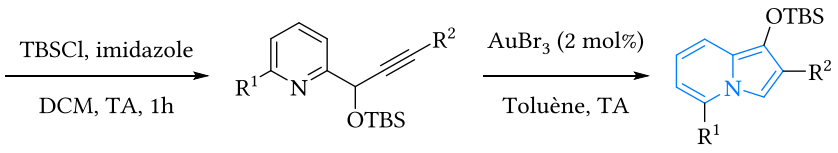
La réaction de cycloisomérisation de 2-pyridylpropynol **1.75** est la réaction la plus récente pour obtenir des indolizines et elle a été largement utilisée depuis sa découverte en 2006. V. Gevorgyan et I. V. Seregin ont en effet proposé une toute nouvelle voie de synthèse d'indolizines catalysée à l'or, produisant des indolizines en seulement 2 étapes avec des rendements allant jusqu'à 92%. La première étape est la synthèse d'alkynylpyridines **1.76**, issues de la réaction entre la pyridine-2-carboxaldéhyde **1.73** et un bromure d'éthynylmagnésium substitué ou non **1.74** (Schéma 35).[51]



1.73 ***1.74*** ***1.75***

R^1 = H, Br R^2 = H, $SiMe_3$, $GeMe_3$, $SnBu_3$ 4 exemples

48-86%



1.76 ***1.77***

4 exemples

62-92%

Schéma 35 : cycloisomérisation catalysée à l'or

Dans un second temps, V. Gevorgyan a étudié le mécanisme de l'étape de cyclisation. Selon lui, deux voies mécanistiques sont possibles (Schéma 36). La première voie consiste en une double migration [1,2] de l'hydrure H_a permettant l'aromatisation du bicycle, tandis que la seconde voie serait l'objet d'une séquence de déprotonation / protonation aboutissant au même résultat. Pour identifier le bon mécanisme, il effectua une deutération en amont de la synthèse, le groupement R^1 devenant alors le deutérium. A la fin de la cyclisation, une distribution en deutérium équivalente a été observée sur les positions 2 et 3. La première voie mécanistique est donc la plus probable. Des travaux plus récents du même groupe sont venus corroborés ces observations expérimentales, via des calculs DFT.[52]

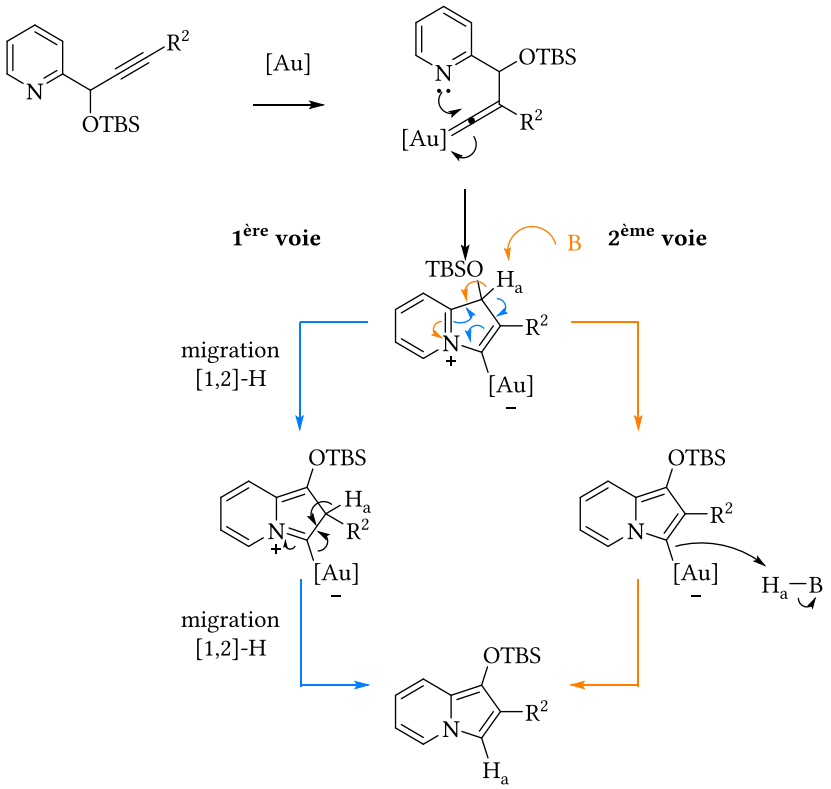


Schéma 36 : deux voies possibles de mécanisme réactionnel

L'année suivante, des résultats de cycloisomérisation à l'argent $AgBF_4$ ont été publiés.[53]

1.78
OR = OTBS, OAc, $P(O)(OEt)_2$
R^2 = H, Alkyl, aryl

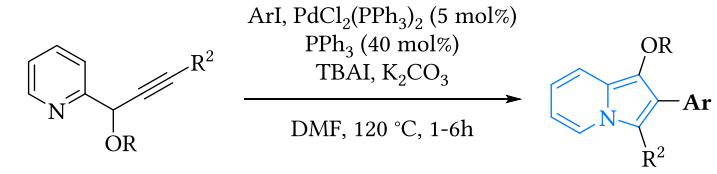
1.79
6 exemples
64-95%

Schéma 37 : cycloisomérisation à l'argent

Une étude mécanistique avec deutériation des hydrogènes mobiles dans cette réaction de formation des indolizines-1,3-disubstituées a été réalisée. Elle a mis en évidence, cette fois, une séquence déprotonation / protonation, contrairement au résultat obtenu avec l'or. Depuis ces travaux, plusieurs réactions de cycloisomérisation catalysée au Pt(II)[54,55], Cu(I)[56–58], Pd(II)[59–62] ont été publiées.

Il est ainsi possible de réaliser des réactions en cascade de cyclisation / arylation ou cyclisation / alkynylation.[60] La réaction d'un acétate ou pivalate de pyridynylpropynyle en présence d'un

halogénure d'aryle et d'un catalyseur palladié permet de former les 2-arylindolizines **1.80** avec des rendements compris entre 53 et 96% (Schéma 38).



1.78
OR = OAc, OPiv,
R^2 = alkyl, aryl

1.80
20 exemples
53-96%

Schéma 38 : réaction cascade de cyclisation / arylation

Le mécanisme proposé pour cette réaction est donné ci-dessous (Schéma 39). Après une addition oxydante du complexe de palladium avec l'halogénure d'aryle et activation de l'alcyne, une réaction de cyclisation de type *5-endo*-dig (permise par les règles de Baldwin) fournit l'indolizidine palladiée intermédiaire. Une séquence d'aromatisation et d'élimination réductrice permet enfin de former les 1-alkoxy-2-aryl-indolizines **1.80**.

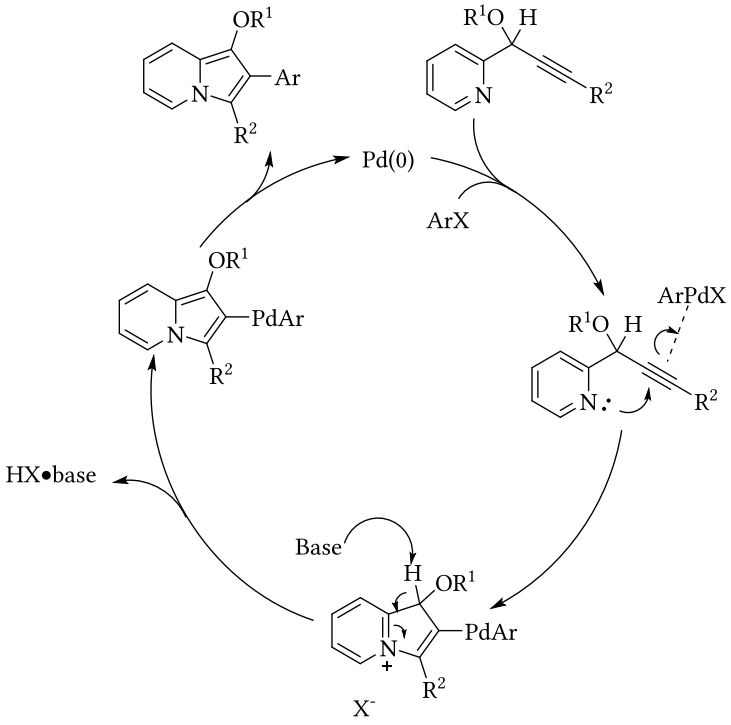


Schéma 39 : mécanisme proposé de cycloisomérisation

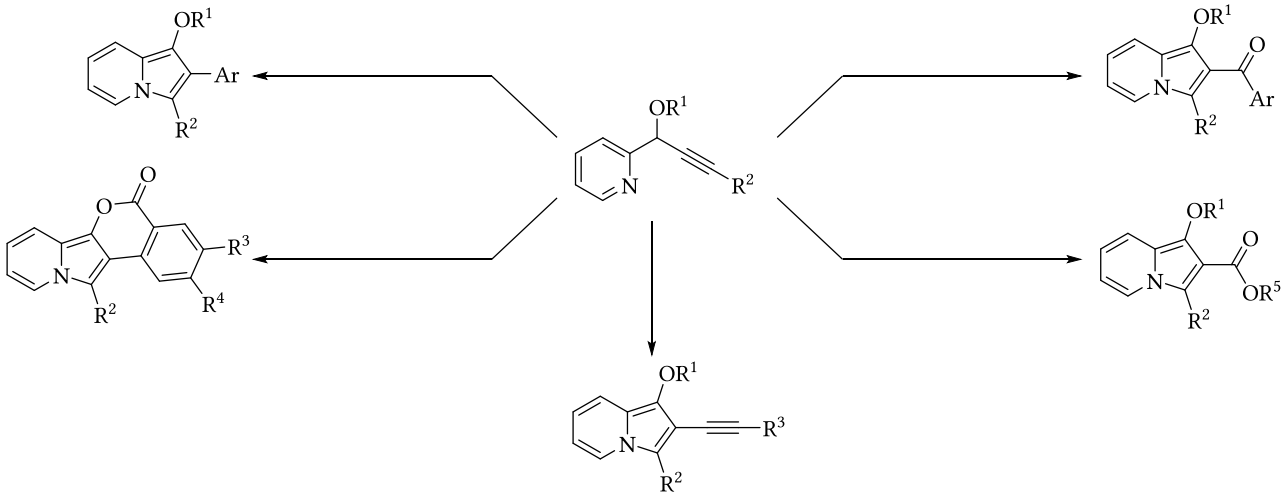
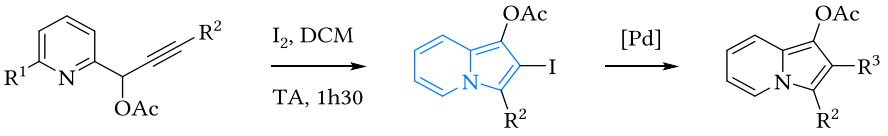


Schéma 40 : réactions cascades décrites

La « synthèse verte » d'indolizines a été effectuée par cycloisomérisation dans l'eau, sans catalyseur. Cinq indolizines différentes ont été obtenues avec des rendements compris entre 85 et 99%. Ces rendements sont similaires ou supérieurs à ceux obtenus en utilisant le platine comme catalyseur de cyclisation sur les mêmes substrats.[63] Dans l'optique de pallier à la toxicité inhérente aux métaux, I. Kim *et al.* ont réalisé l'étape de cycloisomérisation avec le diiode, permettant d'obtenir plusieurs 2-iodoindolizines **1.82** avec des rendements allant jusqu'à être quantitatifs. Ces indolizines iodées en position 2 sont de bons candidats aux réactions de couplage pallado-catalysé de type Heck, Sonogashira et Suzuki (Schéma 41).[64]



1.81
R^1 = Me
R^2 = alkyl, aryl, het

I_2, DCM
TA, 1h30

1.82
9 exemples
89-100%

[Pd]

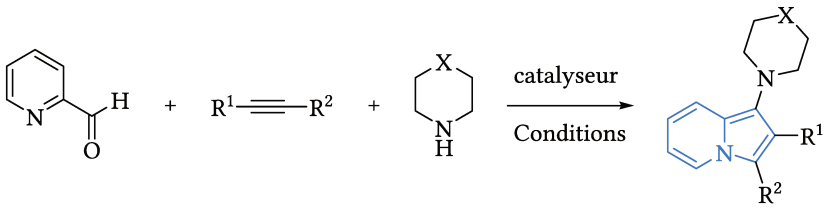
1.83
R^3 = aryl, alkyl

Schéma 41 : cyclisations électrophiles initiées par le diiode

La cycloisomérisation d'alcool pyridylpropargylique est donc une voie de synthèse efficace d'indolizines. Elle permet d'obtenir les indolizines substituées en position 1 par un groupe alkoxy et elle permet d'introduire en position 2 des groupes aryles, hétéroaryles ou halogènes, ces derniers autorisant la fonctionnalisation d'indolizines par des réactions de couplage métallocatalysé.

Dans la continuité de ces travaux, une version « one-pot » de la cycloisomérisation a été investiguée. Ainsi, une douzaine d'articles a été publiée sur cette cycloisomérisation à trois composants. La majorité met en jeu la pyridine-2-carboxaldéhyde **1.70**, un alcyne et une amine secondaire, le plus souvent la pipéridine ou la morpholine. Cette réaction génère, à partir de précurseurs commerciaux bon marché, des indolizines 1,2,3-trisubstituées **1.84** avec des rendements souvent décrits comme étant excellents. Y. Liu et son groupe ont utilisé la fonctionnalité supplémentaire apportée par le groupement amine en position 1 pour générer de la chiralité en utilisant des acides aminés, aboutissant alors à des hétérocycles chiraux sans perte de pureté optique.[65]
Le Tableau 3 regroupe les différents travaux effectués sur la cycloisomérisation « one-pot ». Le point remarquable de cette synthèse est qu'elle est réalisable avec de nombreux métaux (Au, Cu, Ag, Fe, Zn), dans des solvants différents (dichlorométhane, MeCN, toluène, DMSO, PEG, *n*-butanol) ou même sans solvant, avec des temps réactionnels souvent courts.

Tableau 3 : cycloisomérisation « one-pot »



1.70 ***1.84***

Catalyseur	Conditions	Rendement	Référence
$NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (1 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	Sans solvant 60 °C, 1h	96%	Y. Liu, 2007[65]
CuCl (5 mol%)+ $Cu(OTf)_2$ (5 mol%) R^1 = $SiMe_3$, R^2 = Ph, X = CH_2	MeCN reflux, 1h	97%	N. Sakaï, 2008[66]
$AgBF_4$ (5 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	Toluène 85 °C, 45 min	89%	X-W. Liu, 2010[67]
$Fe(acac)_3$ (5 mol%) TBAOH (10 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = CH_2	DMSO TA, o.n.	85%	V. D. Bobade, 2011[68]
CuI (10 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	Toluène 85 °C, 7h	82%	S. Batra, 2012[69]
CuCl (10 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	PEG 90 °C, 3h	96%	R. Ghosh, 2012[70]
CuNPs/C (0.5 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = CH_2	DCM 70 °C, 3h	86%	F. Alonso, 2013[71]
ZnI_2 (10 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	Toluène 100 °C, 1h	92%	A. Hajra, 2014[72]
$[Au(C_6F_5)_2(DPA)]ClO_4$ (1 mol%) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	Sans solvant 60 °C, 3h	> 99%	M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, 2015[73]
CuI/CSP (5 mg pour 1 mmol) R^1 = H, R^2 = Ph, X = O	Sans solvant 60 °C, 1h	90%	D. S. Rawat, 2015[74]
Cu-MOF 74 R^1 = H, R^2 = Ph, X = CH_2	*n*-Butanol 100 °C, 5h	91%	T. Truong, N. T. S. Phan, 2016[75]

Le mécanisme probable de la réaction est décrit au Schéma 42. La réaction débute par la formation d'un iminium, réagissant rapidement avec l'alcynure métallique pour générer l'alcynylamine. La triple liaison activée par le caractère d'acide de Lewis du métal subit l'attaque de l'atome d'azote de la pyridine pour former la métallo-indolizidine. S'en suit alors une séquence d'aromatisation / démétalation, libérant l'indolizine 1,3-disubstituée et le complexe métallique cationique est réinjecté dans la boucle catalytique.

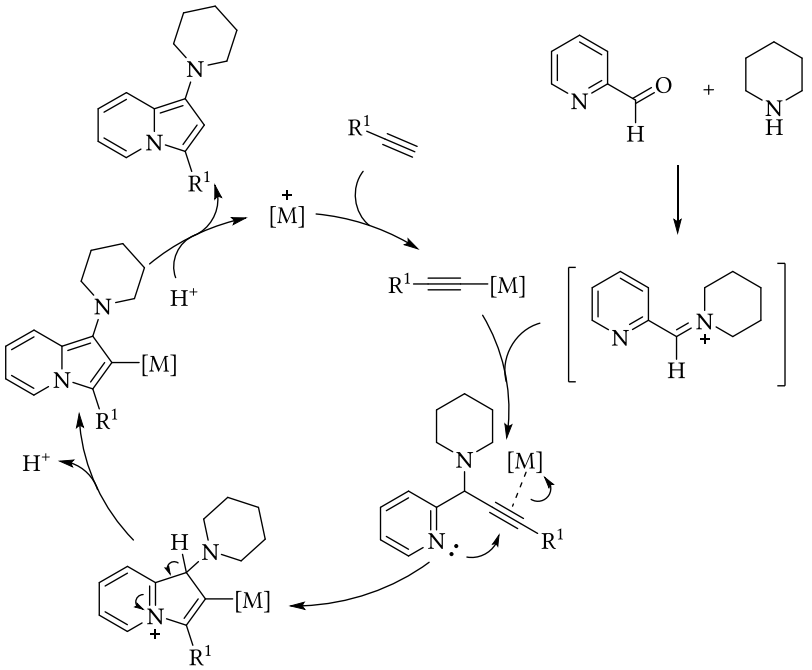
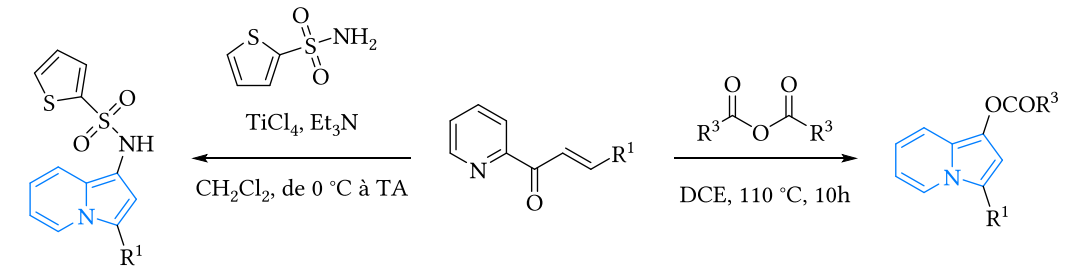


Schéma 42 : mécanisme proposé de cycloisomérisation

Cette voie de synthèse présente donc de multiples avantages : faible coût des précurseurs, une seule étape rapide, conditions relativement douces, générant les indolizines avec de très bons rendements. La présence obligatoire de l'amine secondaire en position 1 peut être un avantage car elle ouvre le champ des possibilités pour obtenir des indolizines chirales mais c'est un inconvénient lorsqu'on souhaite avoir des indolizines différemment fonctionnalisées. Le sous-produit de la réaction est généralement la chalcone qui peut être obtenue en plus ou moins grande quantité en fonction des substrats, des conditions opératoires et des catalyseurs utilisés.[71,74]

1.2.a.x Cycloisomérisation de chalcones

Les chalcones **1.86** ont également été utilisées par deux groupes comme substrats pour obtenir des indolizines (Schéma 43). M. Shi et ses collaborateurs ont cyclisé avec succès des chalcones par condensation de l'énone avec des sulfonamides par activation avec $TiCl_4$ comme acide de Lewis.[76] X-W. Liu *et al.* ont réalisé un travail similaire en utilisant l'anhydride acétique à chaud comme moyen d'activation de la réaction de cyclisation.[77] Cette dernière méthode semble offrir une plus grande flexibilité concernant les substituants de la position 3 puisque contrairement à la méthode au titane, qui ne tolère que des groupements aryles ou hétéroaryles, la méthode à l'anhydride acétique permet d'obtenir les 3-alkyl ou 3-aminoindolizines.



1.85
14 exemples
60-95%

R^1 = aryl, het, alkyl, amine

1.86

R^3 = alkyl

1.87
17 exemples
48-99%

Schéma 43 : cyclisation à partir d'une chalcone

1.2.a.xi Cycloisomérisation de 2-alcynylpyridines

La cycloisomérisation de 2-alcynylpyridines a été développée comme une alternative aux alcools propargyliques présentant l'inconvénient d'être instables. Le couplage de Sonogashira entre la 2-bromopyridine correspondante et l'alcyne vrai permet d'obtenir les 2-alcynylpyridines susceptibles de s'isomériser, en allène ou équivalent, en présence d'un agent activant. L'allène électrophile peut alors subir l'attaque de l'azote de la pyridine, générant l'indolizine après aromatisation. Plusieurs études ont été effectuées à ce sujet. Parmi les pionniers en la matière, A. Ohsawa *et al.* ont obtenu des 3-aminoindolizines **1.91** par activation de 2-(2-pyridyl)acrylaldéhyde **1.89** avec une amine secondaire **1.90** (Schéma 44), générant l'iminium **1.94**. L'électrophilie du carbone de l'iminium est mise à profit pour initier la séquence cyclisation / aromatisation qui déplacera la réaction dans le sens de la formation du produit aromatique (Schéma 45).[78]

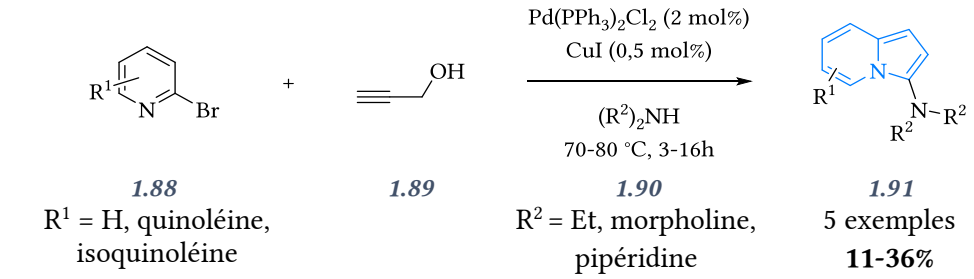


Schéma 44 : cycloisomérisation de 2-alcynylpyridine

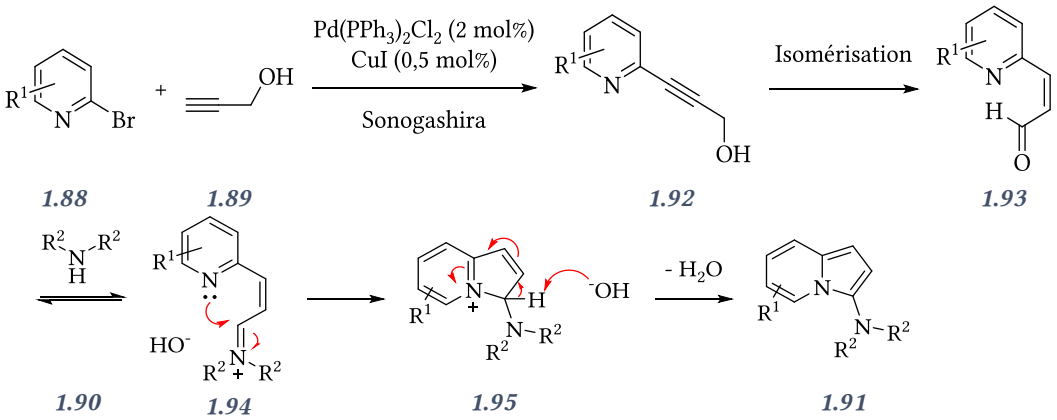
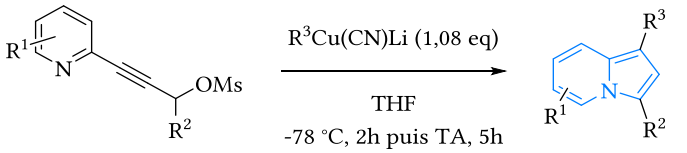


Schéma 45 : mécanisme de la cycloisomérisation

V. Gevorgyan et al. ont utilisé le chlorure de cuivre(I) comme activateur de la triple liaison et ont ainsi isolé une série de 3-*n*propylindolizines. Plus récemment, ce même groupe a optimisé les conditions expérimentales pour étendre le scope de leur réaction aux indolizines substituées en positions 1 et 3 **1.98** (Schéma 46).[79,80]



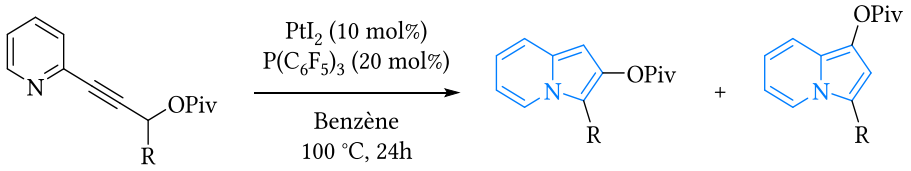
1.96
R^1 = H, 5-Me, 5-CF_3
R^2 = H, Alk, Ar

1.97
R^3 = Me, *n*Bu, *s*Bu, *t*Bu, *n*Hex

1.98
20 exemples
30-98%

Schéma 46 : catalyse au cuivre(I)

A. R. hardin et R. Sarpong se sont servis quant à eux d'un complexe de platine ligandé à la tris-(pentafluorophényl)phosphine électro-déficiente pour obtenir majoritairement des indolizines-2,3-disubstituées **1.100** (Schéma 47).[81]



1.99
R = H, Alk, alcène, Ar, Het

1.100 ***1.101***
16 exemples
11-91%
Ratio de 2 : 1 à >20 : 1

Schéma 47 : catalyse au platine(II)

Le mécanisme de la réaction a été envisagé selon deux chemins réactionnels (Schéma 48). Lorsque la réaction procède selon la voie A, l'intermédiaire cyclique **1.103** subit la rétrodonation du centre métallique, aboutissant au métallocarbénoïde **1.104** cyclisant intramoléculairement pour générer l'indolizine-2-substituée **1.109** après aromatisation du zwitterion **1.105**. Lorsque la voie B est favorisée, l'intermédiaire allénique **1.106** est généré et cyclise pour aboutir au zwitterion **1.107** qui, après transfert de proton, libère l'indolizine-3-substituée **1.108**.
À noter dans un premier temps la régiosélectivité modulable de la réaction en fonction du comportement électronique du substituant de la position propargylique. Lorsque ce substituant à un caractère électrodonneur, le chemin réactionnel proposé s'effectue via une cyclisation 5-*exo*-dig qui aboutit *in fine* à l'indolizine substituée en position 2 avec de très bon rendements et ratios (Voie A), tandis qu'un groupement électroattracteur causera une perte de rendement et de régiosélectivité en favorisant la cyclisation 6-*endo*-dig (Voie B, Schéma 48). À noter également l'implication du groupement carbonyle protecteur de l'alcool comme élément de stabilisation des intermédiaires réactionnels potentiellement générés au cours de la formation de l'indolizine.

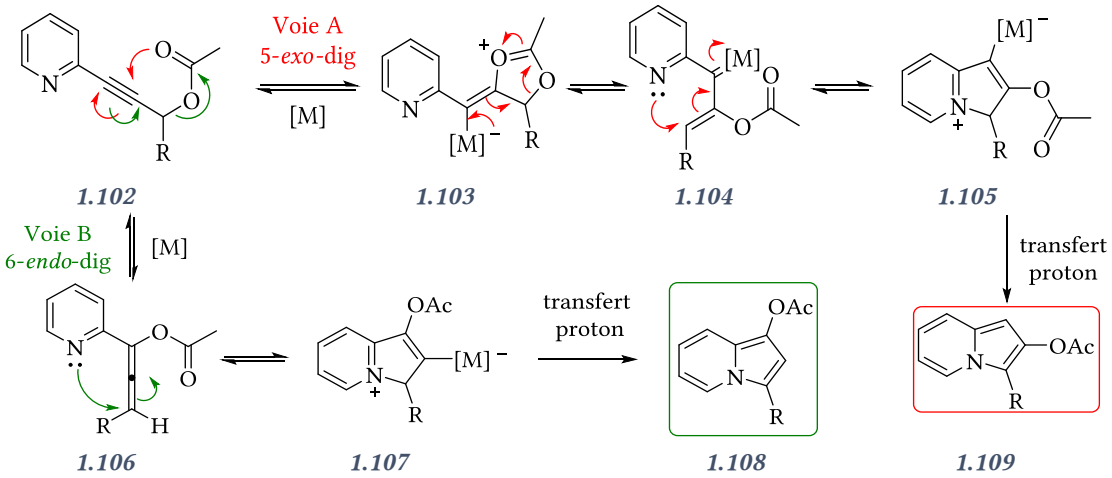
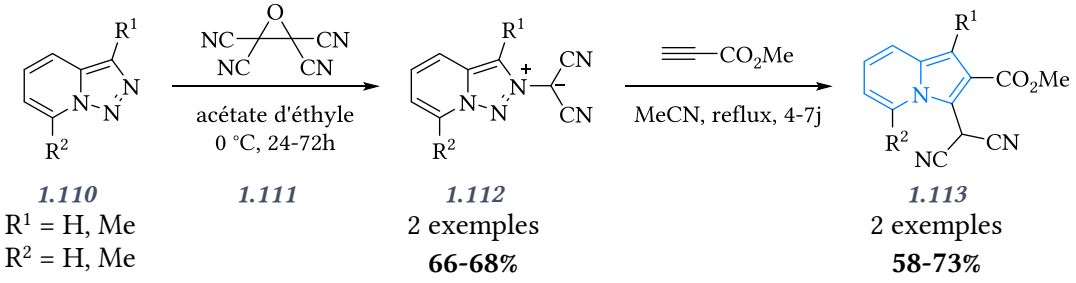


Schéma 48 : mécanismes de la réaction

1.2.a.xii Trans-annulation de pyridotriazoles

La trans-annulation de pyridotriazole **1.110** par un alcyne vrai conduit à la formation du motif indolizine avec départ de diazote. B. Abarca *et al.* ont été les premiers à développer une méthode de synthèse débutant par la formation d'un sel de triazolium **1.112** susceptible de réagir avec le propionate de méthyle pour générer la 3-dicyanométhylindolizine **1.113** avec de bons rendements (Schéma 49).[82–84]



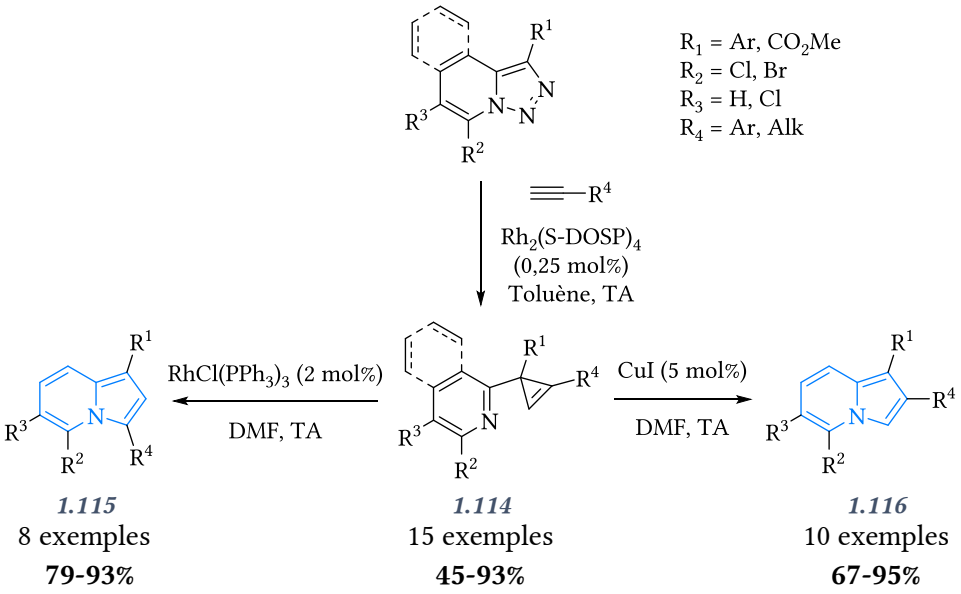
R^1 = H, Me
R^2 = H, Me

2 exemples
66-68%

2 exemples
58-73%

Schéma 49 : méthode de B. Abarca

Plus récemment, le groupe de V. Gevorgyan a développé un chemin réactionnel métallo-catalysé offrant une large variété d'indolizines en deux étapes à partir du triazole. En fonction du complexe métallique choisit, différentes structures peuvent être obtenues. Lorsqu'un complexe Rh_2(S-DOSP)$_4$ est utilisé, l'intermédiaire cyclopropène **1.114** est isolé. La réaction se poursuit ensuite régiosélectivement en fonction du catalyseur choisit vers la formation d'indolizines 1,3-disubstituées **1.115** (avec complexe $RhCl(PPh_3)_3$) ou 1,2-disubstituées **1.116** (avec CuI) (Schéma 50).[85]



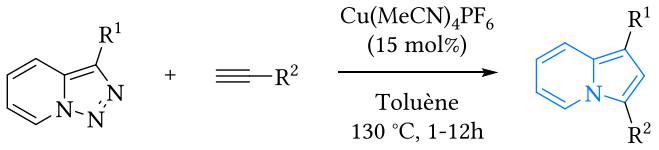
1.115
8 exemples
79-93%

1.114
15 exemples
45-93%

1.116
10 exemples
67-95%

Schéma 50 : trans-annulation de V. Gevorgyan et al.

Outre la régiosélectivité modulable, l'intérêt de cette voie de synthèse est également l'accès à des indolizines halogénées en position 5, permettant une substitution de cette position par couplage métallo-catalysé. L'inconvénient cependant est le peu de flexibilité possible des groupements en position 1 ou 2. En outre, la synthèse en deux étapes nécessite le recours de catalyseurs au rhodium onéreux et toxiques. Pour y remédier, ce même groupe a développé un protocole en une seule étape catalysée au cuivre(I) aboutissant à des indolizines 1,3-disubstituées **1.119** dont la diversité des substituants en est la force (Schéma 51).[86]



1.117
R^1 = H, Me, Ph, CO_2Et

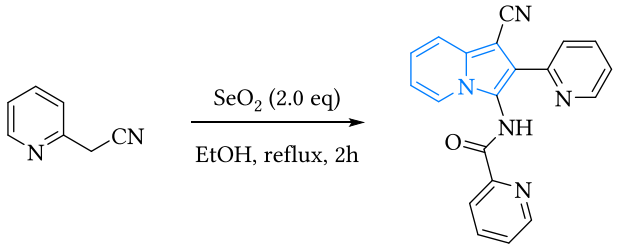
1.118
R^2 = Alk, Ar

1.119
24 exemples
33-94%

Schéma 51 : catalyse au cuivre(I)

1.2.a.xiii Condensation de la 2-pyridin-2-ylacétonitrile

Des méthodes plus originales mais moins modulables de synthèse d'indolizines ont également été développées pour répondre à certains besoins spécifiques. Les deux exemples qui suivent sont représentatifs. O. Niyomura *et al.* ont obtenu la 3-cyanoindolizine **1.121** par condensation de la 2-(cyanométhyl)pyridine **1.120** avec le dioxyde de sélénium comme agent oxydant (Schéma 52).[87]

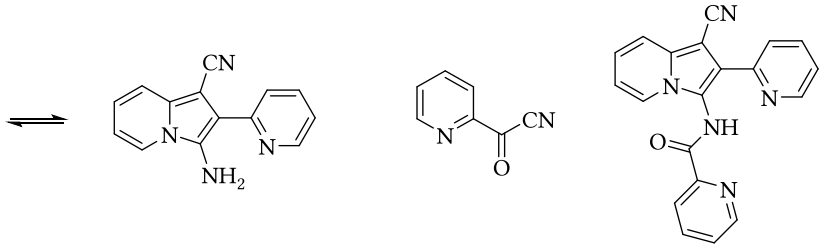


1.120

1.121
30%

Schéma 52 : condensation de la 2-(cyanométhyl)pyridine par SeO_2

Le mécanisme proposé par les auteurs débute par la formation d'un radical cyanopyridylmethyl **1.122** dimérisant par couplage radicalaire pour former l'intermédiaire **1.123**. Une séquence de cyclisation / transfert de proton / aromatisation permet de générer la 1-aminoindolizine Erreur ! Source du renvoi ntrouvable.. L'amine est susceptible de réagir avec la cyanocétone



issue de l'oxydation du précurseur **1.120**, aboutissant à l'amide **1.121** (Schéma 53).

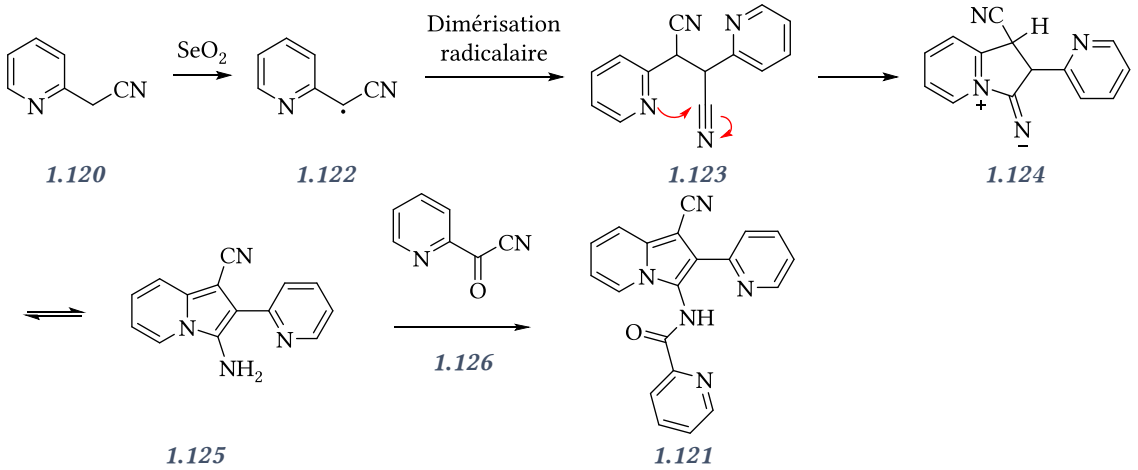
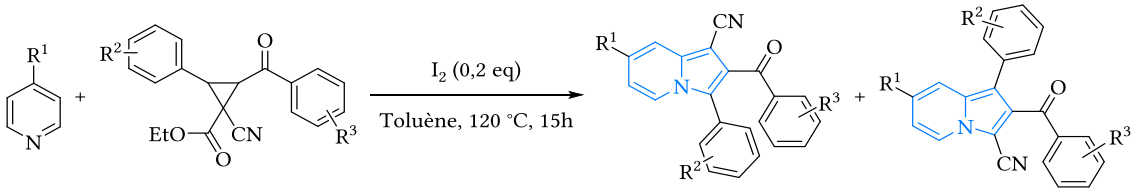


Schéma 53 : mécanisme de la condensation

Cette indolizine a été utilisée par les auteurs comme pince tridentate de nickel(II) par réaction avec le complexe $Ni(NO_3)_2.H_2O$.

1.2.a.xiv Réaction de cycloaddition [3+2] entre une pyridine et un cyclopropane

En 2014, C. Wang *et al.* ont proposé une voie de synthèse élégante permettant l'obtention de 1-cyanoindolizines **1.129** et 3-cyanoindolizines **1.130** par cycloaddition [3+2] entre une pyridine **1.127** et un 1-cyanocyclopropane 1-ester **1.128** en présence d'une quantité sub-stœchiométrique de diiode (Schéma 54).[88]



1.127
R^1= H, NMe_2

1.128
R^2= X, Me, OMe, NO_2
R^3= H, X, Me

1.129
14 exemples
63-85%

1.130
14 exemples
51-84%

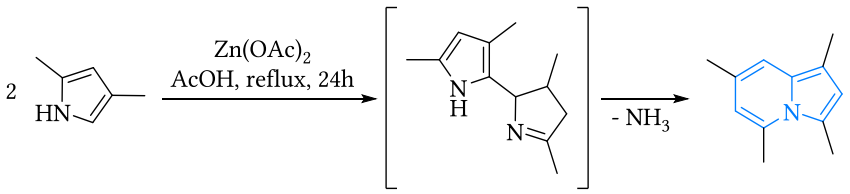
Schéma 54 : cycloaddition [3+2] entre une pyridine et un cyclopropane

1.2.b. Voie de synthèse basée sur le motif pyrrole

La synthèse d'indolizines peut également être réalisée à partir du motif pyrrole. Bien que généralement plus coûteux que les pyridines, les pyrroles présentent un certain intérêt. L'obtention d'indolizines met en jeu deux familles de pyrroles : les pyrroles *N*-substitués ou les pyrroles non substitués sur l'atome d'azote.

1.2.b.i Synthèse via un pyrrole non N-substitué

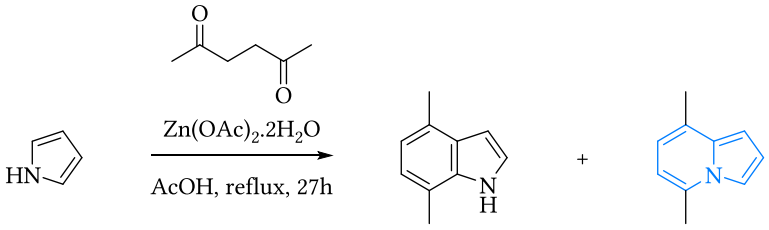
La synthèse d'indolizines en utilisant un pyrrole non *N*-substitué n'est pas la voie la plus courante (68 références sur reaxys® contre 103 pour les pyrroles *N*-substitués). C'est pourtant cette dernière qui fut la première fois exploitée par G. Plancher *et al.* puis reprise par J. E. Saxton dans les années 50. Ces auteurs ont découvert que deux 2,4-diméthylpyrroles **1.131** en présence d'acétate de zinc dans l'acide acétique se condensaient pour former l'indolizine **1.133** en libérant de l'ammoniac (Schéma 55).[89,90]



1.131 **1.132** **1.133**

Schéma 55 : condensation-réarrangement du 2,4-diméthylpyrrole

C. O. Bender et R. Bonnet en 1968 ont également montré que la réaction du pyrrole **1.134** avec l'hexane 2,5-dione aboutit à deux produits, à savoir le 4,7-diméthylindole **1.135** comme G. Plancher l'avait déjà décrit, et la 5,8-diméthylindolizine **1.136** avec de faibles rendements, respectivement de 4 et 9% (Schéma 56).[91] Cette voie de synthèse a été optimisée jusqu'à atteindre des rendements de 35% en utilisant un pyrrole silylé et l'acide *p*-toluènesulfonique comme agent activant.[92]



1.134 **1.135** **1.136**

4% **9%**

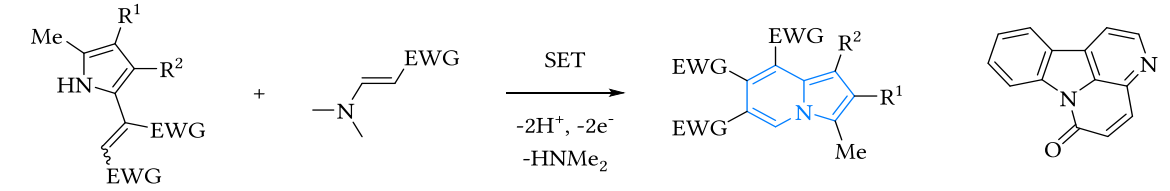
Schéma 56 : condensation de C. O. Bender et R. Bonnet

Depuis ces travaux précurseurs, un certains nombres de groupe de recherche ont exploité les pyrroles comme précurseur des indolizines. En voici un descriptif exhaustif, listé en fonction de la méthode choisie par les auteurs.

- Cyclisation de 2-vinylpyrrole

Plusieurs stratégies récentes de synthèse d'indolizines partant de pyrroles non substitués sur l'azote ont été employées. La première, mise en œuvre par S. Blechert *et al.*, est la réaction entre un 2-vinylpyrrole **1.137** et un diénophile **1.138** (Schéma 57). La réaction est activée par voie électrochimique et passe par un processus de transferts monoélectroniques (mécanisme SET).[93] Ils

reprirent cette voie de synthèse pour l'obtention de la canthin-6-one **1.140**, un alcaloïde cytotoxique isolé des plantes de la famille des Simaroubaceae, des Zygophyllaceae et des Rutaceae, et utilisé notamment dans le traitement de la maladie de chagas.[94,95]



1.137
R^1= Me, CO_2Et
R^2= Me, CO_2Et
EWG= CO_2Me, CN

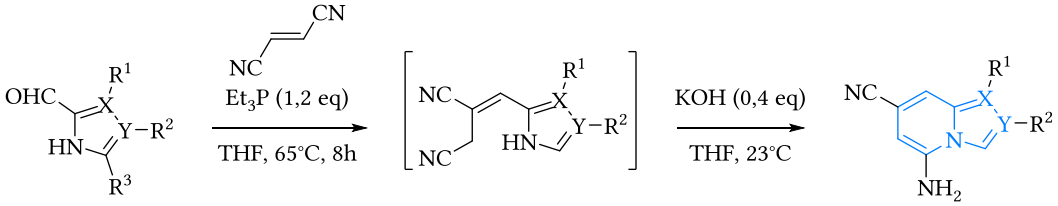
1.138
EWG= CO_2Me, CN, NO_2

1.139
6 exemples
44-66%

1.140
Canthin-6-one

Schéma 57 : réaction entre la 2-vinylpyrrole et un diénophile selon un mécanisme « SET »

L'utilisation de phosphine a aussi été étudiée par C. A. Townsend *et al.* comme agent activant de fumaronitrile. L'anion généré par attaque de la phosphine sur le fumaronitrile s'additionne sur le pyrrole-2-carboxaldéhyde. Un ajout substœchiométrique d'hydroxyde de potassium suffit pour obtenir l'indolizine correspondante **1.143** (Schéma 58).[96,97]



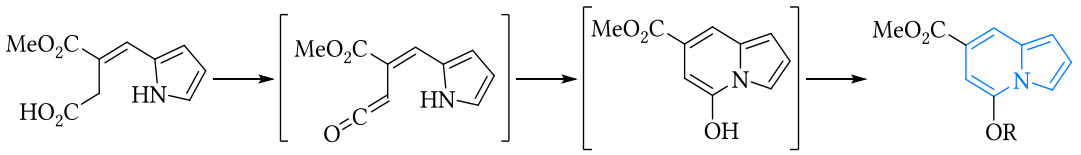
1.141
X, Y= N
R^1= H, Me, Ph, CO_2Me, Br
R^2= H, Me, Cl
R^3= H, Me, Ph, Bn, allyl

1.142

1.143
14 exemples
65-74%

Schéma 58 : activation de fumaronitrile par le phosphite de triéthyle

La cyclisation d'un semi-ester issu de la condensation de Stobbe a été étudiée par les groupes de E. Vedejs et de D. F. Wiemer. Elle s'effectue dans l'anhydride acétique à température ambiante en présence d'un large excès de triéthylamine,[98] ou par chauffage dans l'acide acétique et un excès d'anhydride acétique.[99] Mécanistiquement, la réaction passe très probablement par un intermédiaire cétène **1.145** qui cyclise spontanément pour former l'hydroxy-indolizine **1.146** et le produit final de la réaction **1.147** (Schéma 59).



1.144

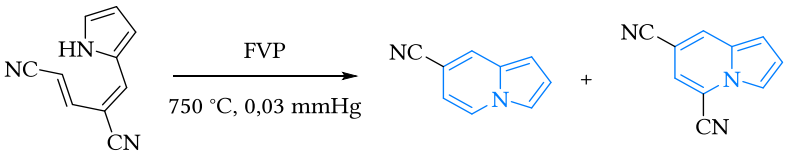
1.145

1.146

1.147
3 exemples
R= Me, Ac, CO_2Me
65-74%

Schéma 59 : cyclisation d'un semi-ester

M. D. Banciu a développé une méthode de synthèse de la 7-cyanoindolizine **1.149** par pyrolyse d'un dicyanopyrrole à 750 °C et sous vide (0,03 mmHg) avec un rendement de 40% (Schéma 60).[100]



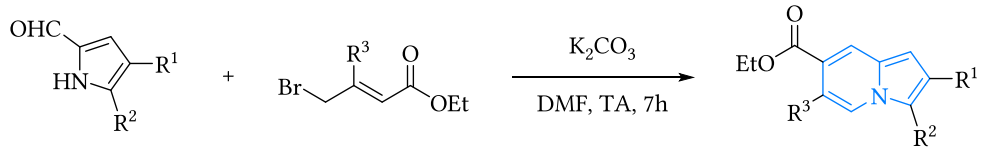
1.148 ***1.149*** ***1.150***

40% **4%**

Schéma 60 : pyrolyse de dicyanopyrrole

- Condensation de pyrrole-2-carboxaldéhyde

Les pyrrole-2-carboxaldéhydes ont été utilisés à plusieurs reprises comme précurseurs d'indolizines. La substitution nucléophile des γ-bromoesters α,β-insaturés **1.152** par des pyrroles carboxaldéhydes **1.151** permet de générer les indolizines **1.153** (Schéma 61). Le groupe de J-W. Wang a étudié cette synthèse pour obtenir des indolizines dont le groupement en position 7 peut être un ester,[101–103] un phosphonate,[104] ou encore un nitrile.[105]



1.151 ***1.152*** ***1.153***

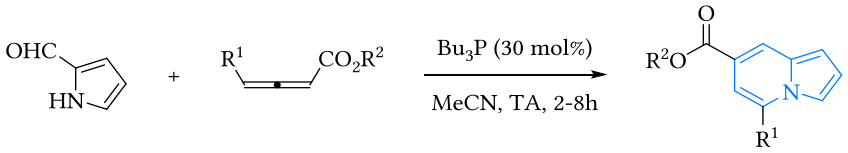
R^1= H, CO_2Me, Br, Ac, Alk, Benzoyl
R^2= H, Br

R^3= H, Me

20 exemples
62-86%

Schéma 61 : réaction à partir de pyrroles carboxaldéhydes

Une approche organocatalytique a été développée par D. Virieux *et al* et permet d'accéder aux indolizines carboxylates **1.156** avec des rendements variant de 4 à 57% (Schéma 62).[106]



1.154 ***1.155*** ***1.156***

R^1= H, Me, Et
R^2= Et, Me

4 exemples
4-57%

Schéma 62 : réaction avec un allène catalysée à la tributylphosphine

Mécanistiquement, la réaction implique une séquence d'addition / cyclisation catalysée par la tributylphosphine, avec comme intermédiaire clé un adduit de Morita-Baylis-Hillman selon le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 63). Le mécanisme de la réaction débute par l'attaque nucléophile de la tributylphosphine sur la position la plus électrophile de l'allène. L'énolate qui en résulte déprotone le pyrrole, qui devient alors suffisamment nucléophile pour attaquer le sel de vinylphosphonium et former l'ylure. Un nouvel énolate est généré par prototropie et après une séquence de cyclisation intramoléculaire et aromatisation spontanée du motif pyridine, l'indolizine est obtenue.

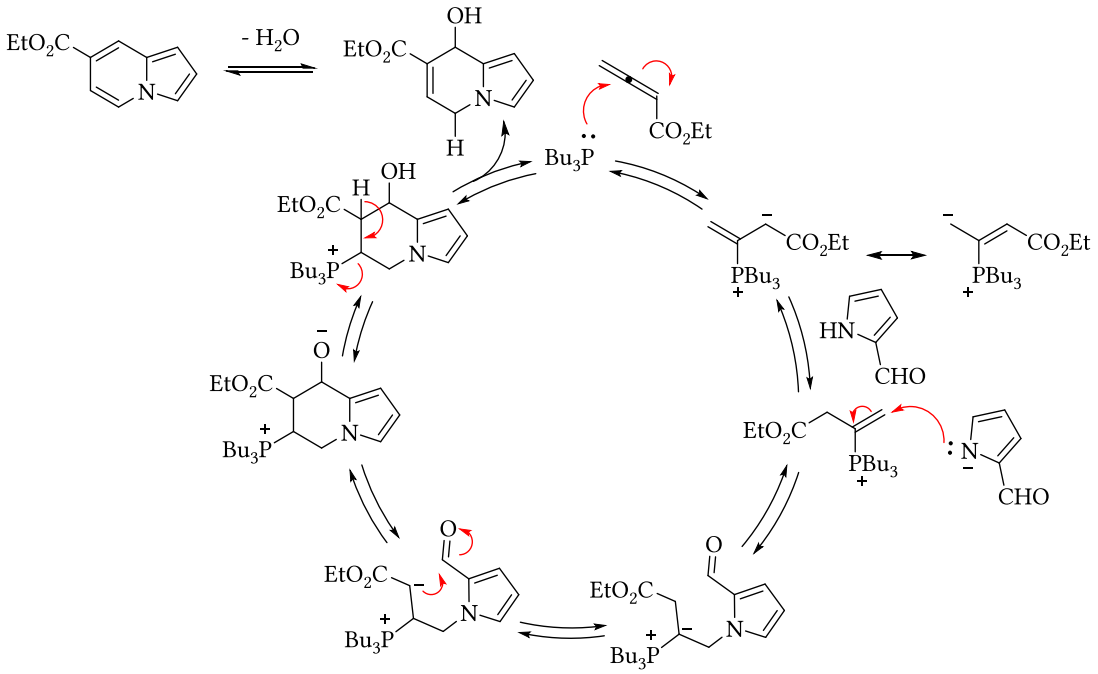
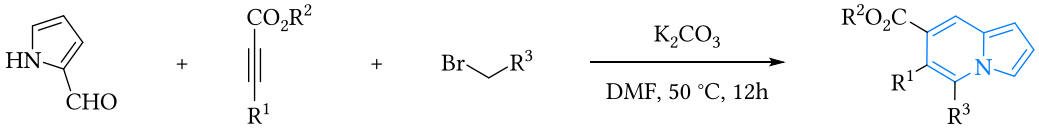


Schéma 63 : mécanisme de la réaction MBH

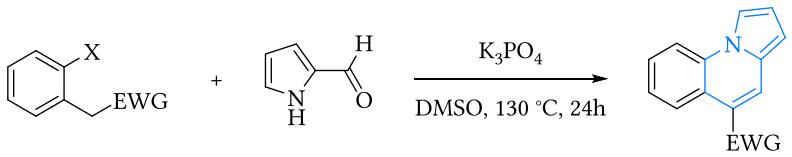
H. Zou *et al.* ont quant à eux réalisé une synthèse à trois composants entre le pyrrole-2-carboxaldéhyde **1.154**, un alcyne électrodéficient **1.157** et un bromure d'alkyle activé **1.63** (Schéma 64).[107] La substitution du brome par le pyrrole est la première étape de cette réaction. Après déprotonation en α de l'azote de l'alkylpyrrolium, le carbanion qui en résulte attaque l'alcyne, générant un nouveau carbanion. Ce dernier cyclise spontanément selon un mode 6-*exo*-trig, favorisé selon les règles de Baldwin.



1.154 — ***1.157*** : R^1= H, CO_2Me, CO_2Et, Ph ; R^2= OMe, OEt, Ph — ***1.63*** : R^3= ArCO, CN, CO_2Et, C_3H_5CO, C_3H_7CO — ***1.158*** : 31 exemples, **42-97%**

Schéma 64 : synthèse à trois composants

S-Q. Han *et al.* ont rapporté la synthèse d'indolizines **1.160** par réaction entre le pyrrole carboxaldéhyde et un halogénure d'aryle **1.159** porteur d'un groupement électroattracteur, avec des rendements hétérogènes allant de 19 à 86% (Schéma 65).[108]

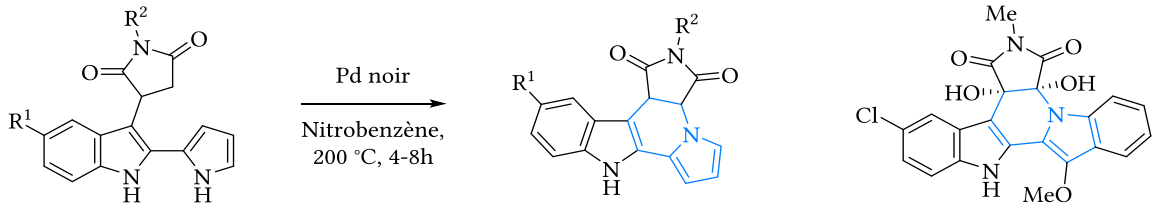


1.159 : X= I, Br, Cl ; EWG= CN, CO_2Et — ***1.154*** — ***1.160*** : 6 exemples, **19-86%**

Schéma 65 : condensation de pyrrole 2-carboxaldéhyde

- Activation C-H

Le motif indolizine se retrouve dans plusieurs produits naturels. C'est notamment le cas des composés de la famille des isogranulatimides, isolés de petits animaux marins appelés ascidiens, et possédant la capacité d'inhiber le point de contrôle G2 du cycle de division cellulaire. Cette propriété pourrait être mise à profit dans le développement d'agents anticancéreux. M. Prudhomme *et al.* ont proposé une voie de synthèse en 4 étapes de cette famille de composés, avec comme réactifs de départ des indoles substitués. L'étape clé est la cyclisation intramoléculaire de l'adduit de Michael **1.161** en utilisant du palladium noir en quantité stœchiométrique, à 200 °C dans le nitrobenzène (Schéma 66). De manière similaire, T. Watanabe, M. Shibasaki *et al.* ont obtenu la cladoniamide A **1.163**, alcaloïde possédant un motif bis-indole et également connu pour ses propriétés anticancéreuses selon cette même approche.[109–113]



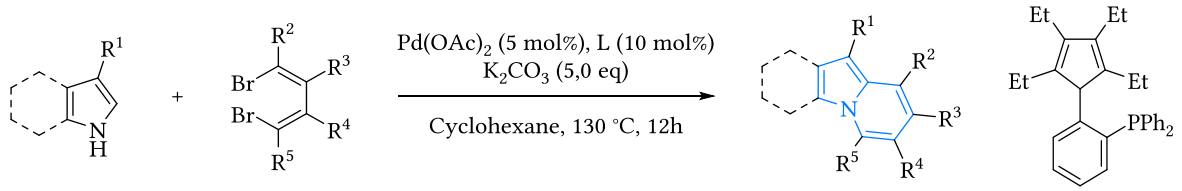
1.161
R^1= H, OBn, Cl, Br, OH
R^2= H, Me

1.162
10 exemples
16-92%

1.163
Cladoniamide A

Schéma 66 : activation C-H pallado-catalysée

Les réactions cascades catalysées au cuivre et au palladium ont été utilisées par d'autres groupes afin d'obtenir des indolizines ou des benzo-indolizines. Q. Cai, K. Ding *et al.* ont mis en œuvre le complexe cuivre / proline pour obtenir des 1-azaindolizines et des indolizines substituées en position 8 par des groupements électroattracteurs avec des rendements compris entre 23 et 93%.[114] C. Xi et ses collaborateurs ont synthétisé des indolizines totalement substituées sur le cycle pyridine en employant l'iodure de cuivre ou l'acétate de palladium (Schéma 67).[115,116]



1.164
R^1= H, CO_2Me

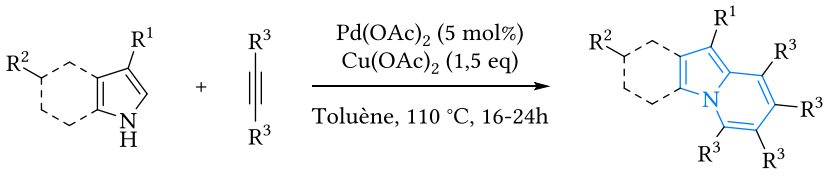
1.165
R^2, R^3, R^4, R^5= Et, Pr, Ph

1.166
7 exemples
62-88%

Ligand L

Schéma 67 : synthèse d'indolizines totalement substituées sur la partie pyridine

Ces réactions tandem de fonctionnalisation N-H / C-H ont également été effectuées avec succès par les groupes de T. Satoh et M. Miura,[117] J. Lan et J. You,[118] et X-G. Zhang.[119] A. Patra *et al.* ont étendu cette méthodologie aux alcynes non-activés (Schéma 68).[120]



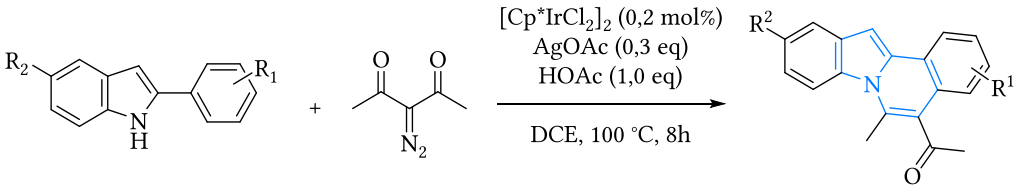
1.172 R¹= CHO, COMe; R²= H, Br, OMe, OBn

1.167 R³= Ar

1.168 12 exemples **60-75%**

Schéma 68 : cycloisomérisation pallado-catalysée

Ces hétérocycles poly-aromatiques présentent des propriétés de fluorescence remarquables, avec des rendements quantiques allant jusqu'à 0,81, soit l'équivalent de celui de la fluorescéine.
D'autres métaux ont été utilisés pour obtenir des pyrrolo[2,1-a]isoquinolines, tels que le rhodium,[121,122] le ruthénium[123,124] ou encore l'iridium (Schéma 69).[125]



1.169 R¹= H, F; R²= H, Me

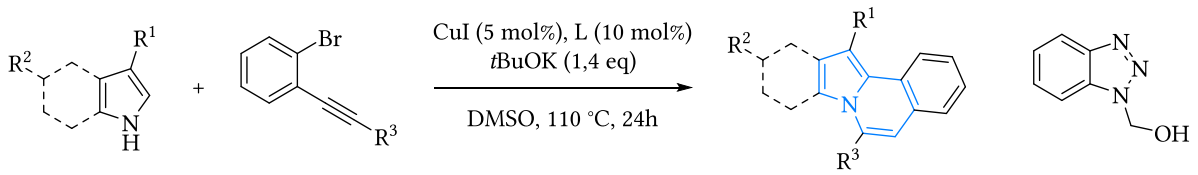
1.170

1.171 6 exemples **18-97%**

Schéma 69 : cycloisomérisation catalysée à l'iridium

- Cycloisomérisation

L'utilisation de métaux de transition a considérablement apporté à la chimie hétérocyclique, la synthèse d'indolizines ne faisant pas figure d'exception, avec pour preuve 21 articles publiés depuis 2009, toujours avec le motif pyrrole non-substitué sur l'azote comme substrat de départ. Le groupe de A. K. Verma a intensément travaillé sur l'utilisation de complexe de cuivre(I) en vue de l'obtention d'indolo- et pyrrolo[2,1-a]isoquinoléines, possédant tous les deux un motif indolizine (Schéma 70).[126–130]



1.172 R¹= H, Me, CN; R²= H, OMe, CN

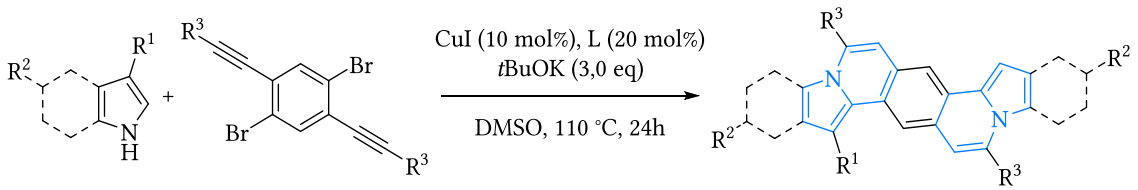
1.173 R²= Ar, het, $SiMe_3$

1.174 14 exemples **53-85%**

Ligand L

Schéma 70 : cycloisomérisation catalysée à l'iodure de cuivre(I)

Ils ont étendu leur voie de synthèse aux bis-indolizines **1.176** en utilisant des 2,5-dibromo-dialcynes **1.175** (Schéma 71).



1.172
R^1= H, Me

1.175
R^2= Ar, het

1.176
6 exemples
47-59%

Schéma 71 : exploitation de la méthodologie aux bis-indolizines

Le mécanisme plausible de la réaction décrit par les auteurs est donné au Schéma 72. Le complexe de cuivre(I) (A) subit une addition oxydante avec l'aryle bromé et une coordination de l'alcyne formant un cuivre(III) pentacoordiné (voie noire). Cette complexation active l'alcyne et une attaque nucléophile de l'indole est alors possible. Après une étape de cyclisation intramoléculaire et de réaromatisation de l'indole par départ de HBr, une étape d'élimination réductrice aboutit à la formation de l'indolo[2,1-a]isoquinoléine. Une autre possibilité (voie bleue) serait que l'indole attaque directement l'alcyne et l'hydroamination qui en découlerait aboutirait au même intermédiaire après addition oxydante du complexe de cuivre.

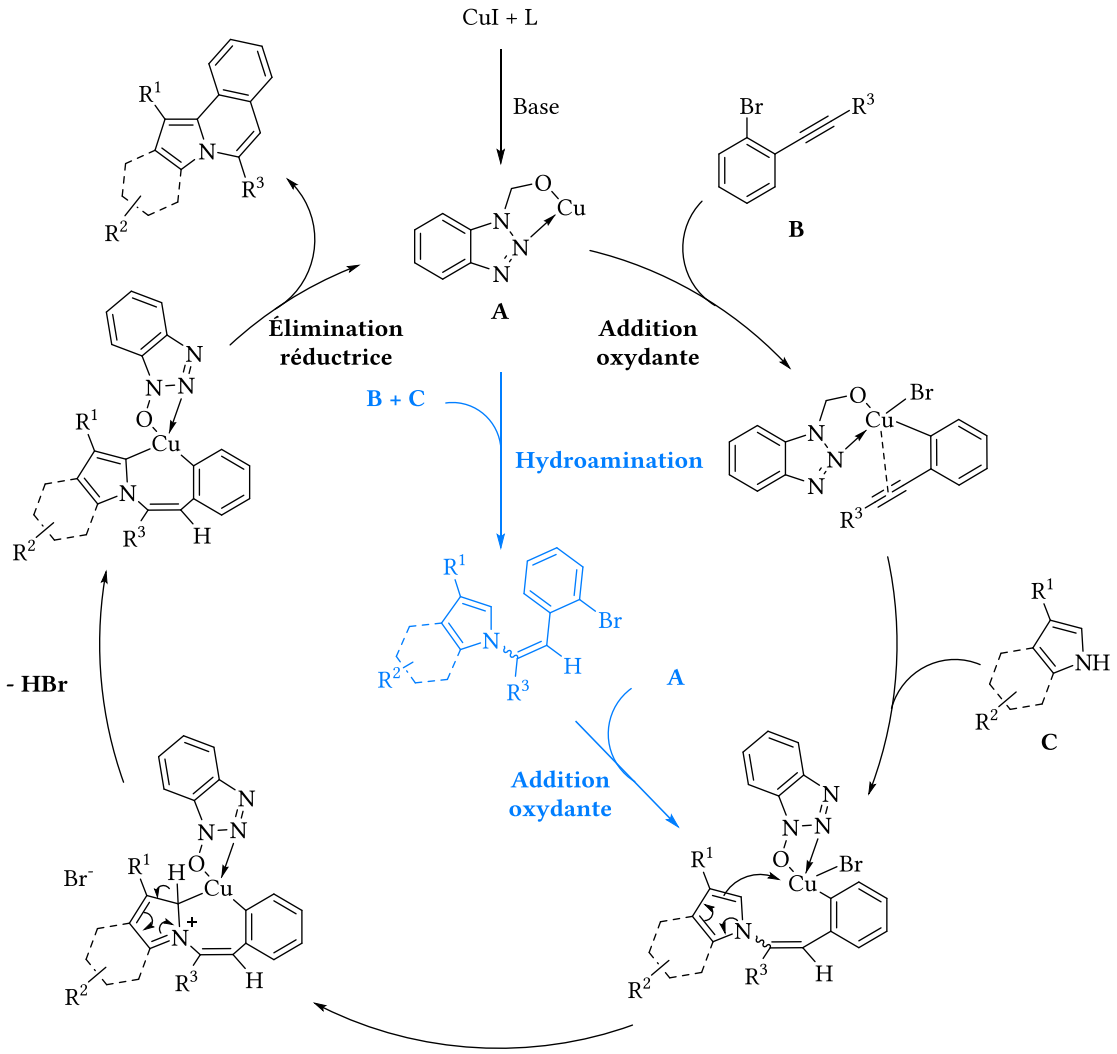
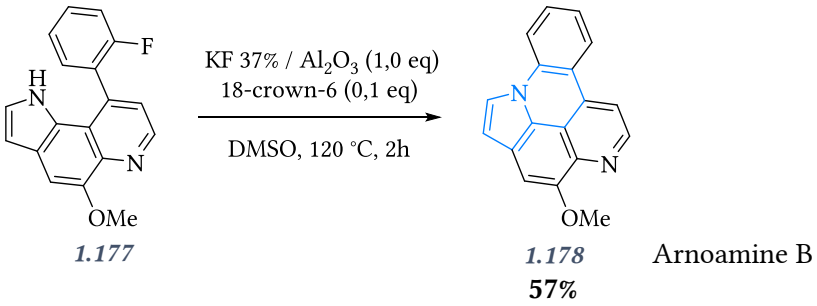


Schéma 72 : mécanisme de la cycloisomérisation

- Réaction S_NAr

E. Delfourne et son groupe ont également synthétisé un produit naturel issu du milieu marin, l'arnoamine B, par réaction de type S_NAr intramoléculaire de l'indole sur un groupement aryle fluoré en milieu basique. Le fluorure de potassium supporté sur alumine agit comme une base forte pouvant déprotoner l'indole, promouvant la cyclisation et donc la formation de l'indolizine avec un rendement de 57% (Schéma 73).[131]



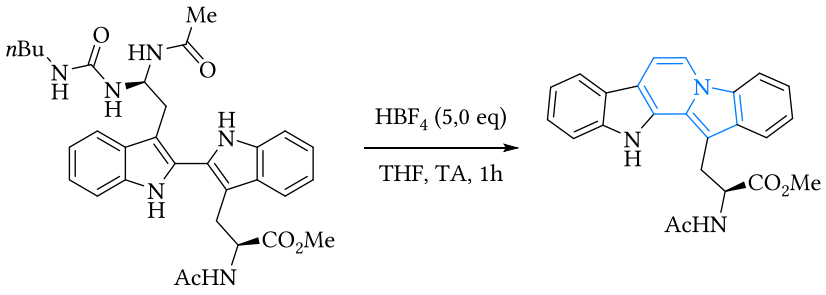
1.177 ***1.178*** Arnoamine B

57%

Schéma 73 : S_NAr intramoléculaire

- Autres réactions

D. S. Carter et D. L. Van Vranken ont travaillé à l'obtention de dérivés de fascaplycines comportant un motif indolizine, un produit naturel présentant une activité anti-leucémie sur des souris. L'alkylation de l'azote s'effectue en présence d'acide tétrafluoroborique. La réaction passe par la formation d'un iminium issu du motif bis-amine et conduit, après aromatisation, à l'indolizine **1.180** avec un rendement de 83% (Schéma 74).[132]

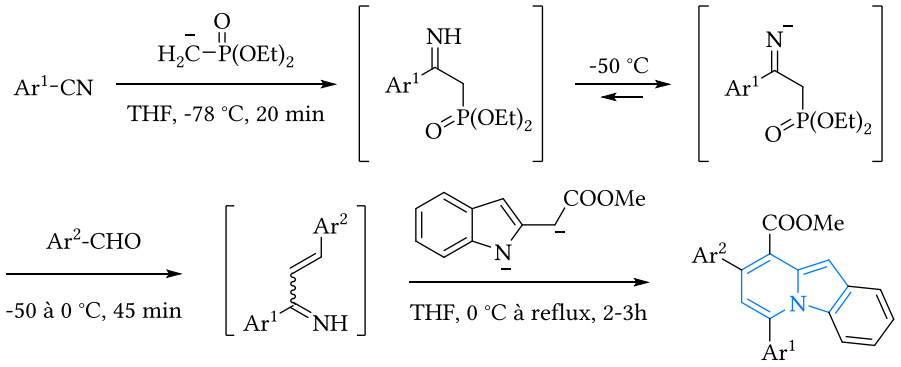


1.179 ***1.180***

83%

Schéma 74 : synthèse de dérivés de fascaplycines

Enfin, A. S. Kiselyov a lui aussi utilisé l'indole comme précurseur pour générer des indolizines trisubstituées sur le motif pyridine. Pour se faire, l'imine **1.181** est au préalable synthétisée et réagit immédiatement avec un dianion 1,3. Le carbanion attaque l'imine en 1,4 puis une séquence de cyclisation / aromatisation permet l'obtention du produit attendu avec des rendements allant jusqu'à 68% (Schéma 75).[133]



1.181
Ar^1= Ph, 4-F-C_6H_5
Ar^2= Ph, het

1.182
4 exemples
55-68%

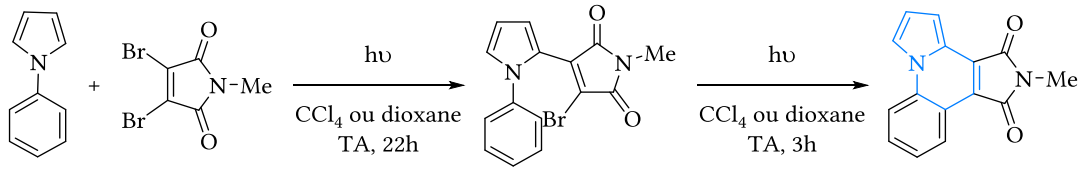
Schéma 75 : attaque d'un dipôle 1,3 en 1,4 d'une imine

1.2.b.ii Synthèse via des pyrroles N-substitués

L'utilisation de pyrroles *N*-substitués est la seconde stratégie utilisée pour former des indolizines. Bien que plus récente que la précédente, elle est aussi plus référencée, de sorte que plusieurs méthodes générales ont été employées depuis une quarantaine d'année.

- Réaction radicalaire

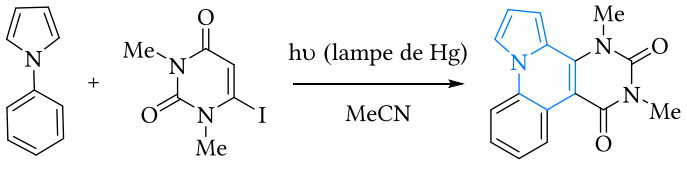
Le premier à décrire une synthèse d'indolizines par cette approche est H. Wamhoff en 1980. Les pyrrolo[1,2-a]quinoléines **1.186** sont obtenues par photosubstitution d'un *N*-phénylpyrrole avec le dibromo-*N*-méthylmaléimide (Schéma 76).[134]



1.183 ***1.184*** ***1.185*** ***1.186***
82%

Schéma 76 : cyclisation par photoactivation

Cette méthode d'arylation radicalaire sera reprise par plusieurs groupes. C'est notamment le cas de H. Ikehira *et al.* qui ont également utilisé la photochimie pour la réaction d'un *N*-phénylpyrrole **1.183** avec le 5-iodouracyle **1.187**, formant l'indolizine **1.188** avec un rendement de 25% (Schéma 77).[135]

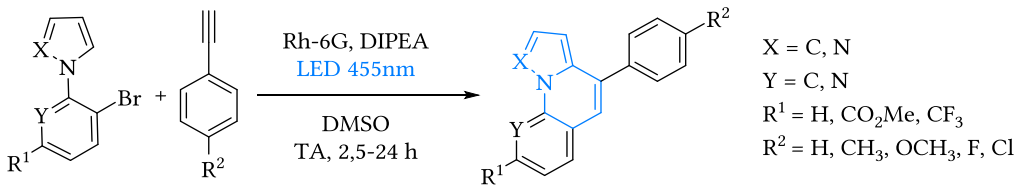


1.183 ***1.187*** ***1.188***
25%

Schéma 77 : synthèse par photochimie

H. Yamada *et al.* ainsi que I. Ghosh et B. König *et al.* ont eux aussi eu recours à cette approche. Le premier groupe l'a mise en œuvre dans la dimérisation d'un pyrrole avec un rendement de 33%.[136] Le second a travaillé sur l'irradiation à 455 nm en présence de rhodamine-6G de *N*-phénylpyrrole **1.189**

et des dérivés de phénylacétylène **1.190**, créant une liaison C-C entre la position 2 du pyrrole et l'alcène intermédiaire (Schéma 78).[137]



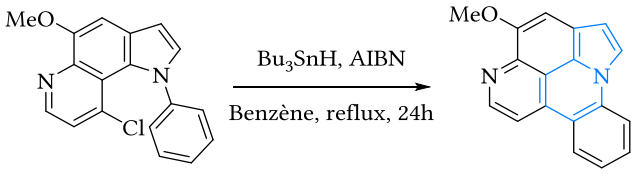
1.189 *1.190* *1.191*

17 exemples

35-75%

Schéma 78 : synthèse de I. Ghosh et B. König

Les groupes d'O. S. Radchenko et de S. Nakahara ont quant à eux obtenu des pyridoacridines par couplage radicalaire entre la position ortho d'un phényle et un chlore aromatique. Ils ont ainsi pu synthétiser l'Arnoamine B **1.178** avec un rendement global de 33% en 4 étapes (Schéma 79).[138,139]

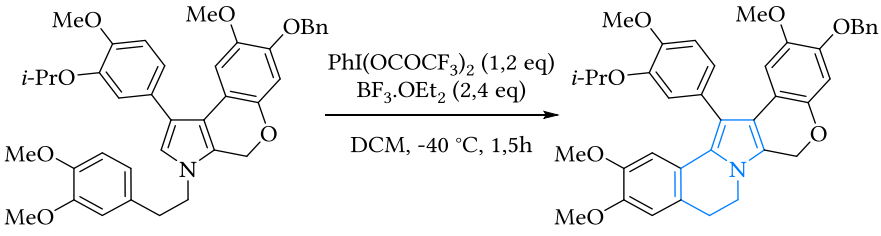


1.192 *1.178* Arnoamine B

90%

Schéma 79 : synthèse radicalaire de l'Arnoamine B

La synthèse de Lamellarin et de ses dérivés a également été réalisée par les groupes de M. Iwao et Y. Jia.[140–143] L'iode hypervalent est une source connue de radicaux cations, permettant la cyclisation intramoléculaire du motif pyrrole contenu dans la structure **1.193** avec un benzène (Schéma 80). L'indolizidine **1.194** générée est ensuite oxydée par une quinone comme la DDQ avec un rendement quantitatif.



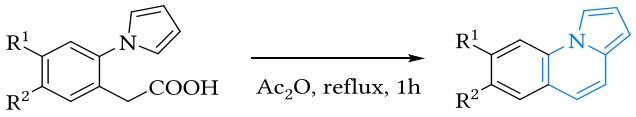
1.193 *1.194*

95%

Schéma 80 : utilisation d'iode hypervalent pour la synthèse de Lamellarin

- Réaction S_EAr

Lorsqu'un groupement électrophile substitue le pyrrole, une substitution électrophile aromatique intramoléculaire peut avoir lieu et générer le motif indolizine. Ainsi, l'activation d'un acide 2-pyrrolophényl acétique **1.195** par de l'anhydride acétique a permis la synthèse de pyrrolo[1,2-a]quinoléines **1.196** par condensation intramoléculaire de la position 2 du pyrrole (Schéma 81).[144]

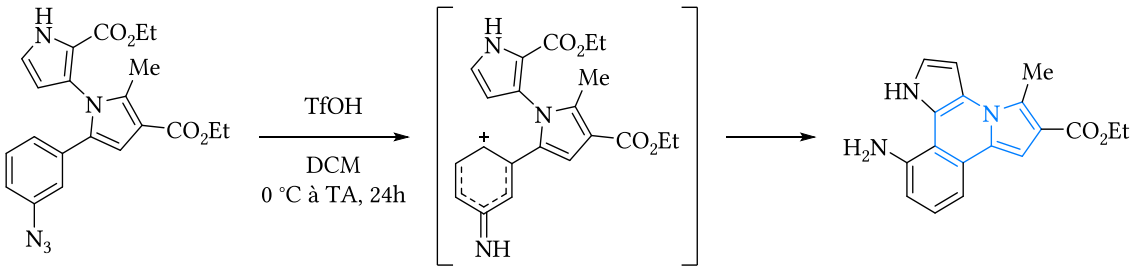


1.195
R^1= H, Cl
R^2= H, Me, X

1.196
26 exemples
36-58%

Schéma 81 : activation d'acides carboxyliques par l'anhydride acétique

F. Mingoia a obtenu des indolizines par action de l'acide triflique sur des arylazotures **1.197**, générant *in situ* un intermédiaire iminium **1.198** comme électrophile. Une réaction consécutive de S_EAr permet la cyclisation suivie d'une réaromatisation par décarboxylation (Schéma 82).[145] Cette réaction avait déjà été exploitée quelques années auparavant par ce même groupe.[146]



1.197

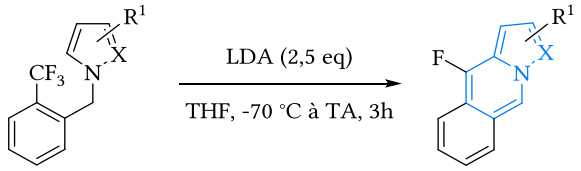
1.198

1.199
15%

Schéma 82 : formation in-situ d'iminium pour activer une S_EAr

L'utilisation de diazonium a été exploitée par G. Cirrincione *et al.*, qui ont transformé une aniline en diazonium selon la réaction de Pschorr conduisant après l'attaque nucléophile du *N*-phénylpyrrole à une indolizine avec un faible rendement de 8%.[147,148]

S. Kiselyov a quant à lui combiné l'utilisation du diisopropylamidure de lithium comme base forte pour déprotoner la position benzylique du pyrrole et engendrer le départ d'un fluorure par mésomérie du carbanion formé. La substitution électrophile aromatique du pyrrole sur l'alcène difluoré généré conduit au produit final après réaromatisation du motif indolizine (Schéma 83).[149]

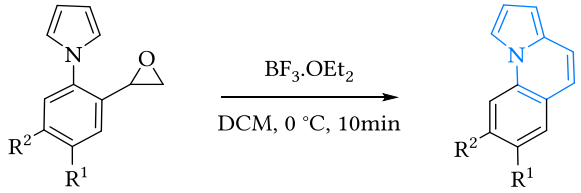


1.200
X= C, N
R= Alk, Ar

1.201
9 exemples
38-57%

Schéma 83 : substitution électrophile aromatique par lithiation régiosélective

Les époxydes ont servi de précurseurs électrophiles de carbocation dans des réactions de cyclisations impliquant un mécanisme de S_EAr. L'oxirane est activé par du trifluorure de bore permettant sa réaction avec le motif pyrrole tout en facilitant l'élimination d'eau et donc la réaction d'aromatisation en indolizine[150] Ces réactions ont été étendues par K. Kobayashi *et al.* qui ont exploité deux voies de synthèse : en générant un carbocation par condensation d'un aldéhyde avec un isonitrile d'une part,[151] ou en utilisant du trifluorure de bore éthéré pour activer l'aldéhyde et en faire un intermédiaire cationique d'autre part (Schéma 84).[152]

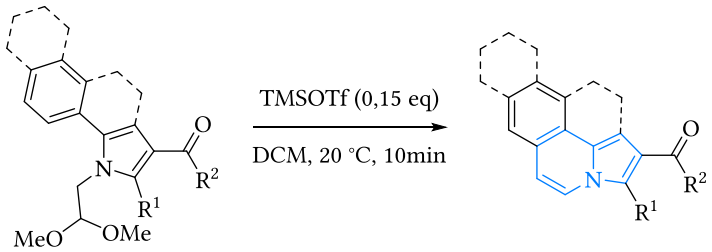


1.202
R^1= H, Cl
R^2= H, Cl

1.203
3 exemples
50-54%

Schéma 84 : utilisation d'acide de Lewis pour l'ouverture d'époxide

Au même titre, la réaction de Pomeranz-Fritsch s'est avérée particulièrement efficace pour la synthèse de produits naturels contenant des pyrrolo[1,2-a]quinoléines (Schéma 85). Cette réaction à l'avantage d'avoir un précurseur facile à synthétiser, puisqu'une simple substitution de l'acétal du bromoacétaldéhyde sur un pyrrole suffit. La cyclisation s'effectue en milieu acide, la plupart du temps en présence d'anhydride trifluoroacétique .[153–155] Un cas de formation « one-pot » du précurseur a été reporté par M. Leonardi *et al.*[156]

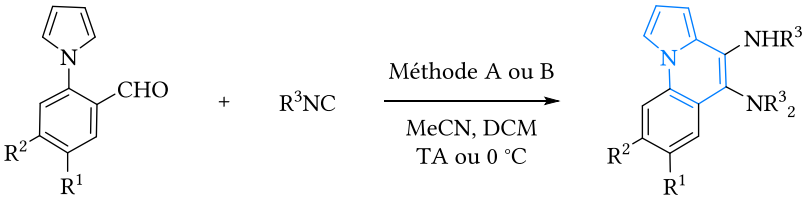


1.204
R^1= CH_3, CH_2CO_2Me
R^2= OMe, OEt

1.205
19 exemples
65-90%

Schéma 85 : réaction de Pomeranz-Fritsch

K. Kobayashi *et al.* ont étendu le pool d'électrophiles en faisant réagir un aldéhyde avec un isonitrile.[152] Ce dernier joue un double rôle, à savoir dans un premier temps celui de nucléophile en s'additionnant sur l'aldéhyde, puis d'électrophile permettant ainsi une réaction de S_EAr (Schéma 86).



Méthode A : $R^4{}_2N^+H_2Cl^-$, NaI, Me_3SiCl, Et_3N
Méthode B : $R^4{}_2NH$, NaI, Me_3SiCl, Et_3N, $Et_3N^+HCl^-$

1.206
R^1= H, OMe, Cl
R^2= H, OMe

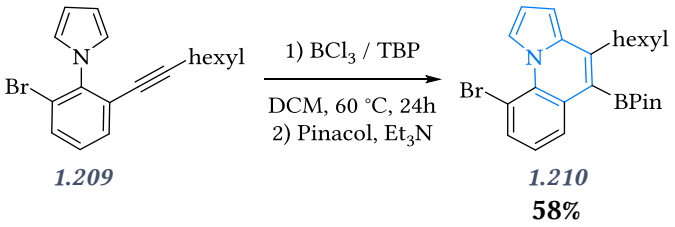
1.207
R^3= *o*Tol, Ph, *t*Bu
R^4= Me, Et, cycle

1.208
3 exemples
50-54%

Schéma 86 : utilisation d'isonitrile comme nucléophile dans un premier temps puis comme électrophile

Plus récemment, A. Flader *et al.* ont obtenu une série de pyrrolo[1,2-a]naphtyridines par cycloisomérisation d'alcyne sur la position 2 du pyrrole grâce à un catalyseur de type acide de Lewis, en l'occurrence du platine(II) ou du bismuth(III) en fonction de la position de l'azote dans le noyau pyridine.[157] L'utilisation de trichlorure de bore a permis à A. J. Warner *et al.* de synthétiser une

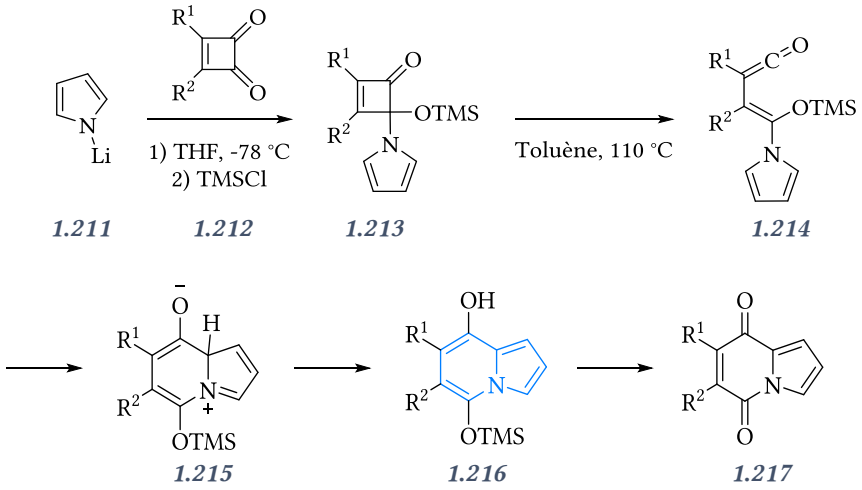
pyrrolo-[1,2-a]quinoléines **1.210** avec un rendement modéré de 58% permettant l'obtention directe de d'indolizinoboronate en une seule étape (Schéma 87).[158] A. K. Verma *et al.* ont également utilisé le diiode pour activer un alcyne et conduire à une cyclisation intramoléculaire sur l'intermédiaire iodonium.[159]



1.209 *1.210*
58%

Schéma 87 : obtention en une étape d'indolizinoboronate

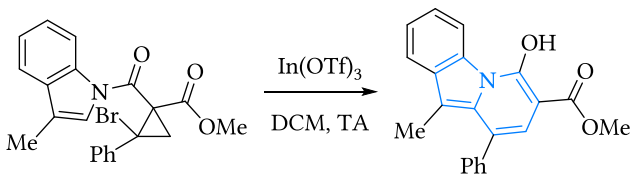
La réaction entre un *N*-lithio pyrrole **1.211** et une cyclobutènedione **1.212** conduit également à la formation d'indolizines. La première étape est la conversion en siloxyaminol **1.213** qui se réarrange par activation thermique en cétène **1.214**. Cet intermédiaire subi une cyclisation intramoléculaire générant le produite **1.216** après tautomérisation.[160] Cependant, cette indolizine extrêmement riche est instable et s'oxyde rapidement pour donner l'indolizine-5,8-dione **1.217** (Schéma 88).



1.211 *1.212* *1.213* *1.214*
1.215 *1.216* *1.217*

Schéma 88 : utilisation de cyclobutènedione

À noter également l'alkylation de Friedel-Crafts par ouverture d'un cyclopropane **1.218** porteur de groupements attracteurs pour obtenir le motif indolizine **1.219**. Cette S_EAr a été réalisée par catalyse à l'indium(III) en tant qu'acide de Lewis (Schéma 89).[161]



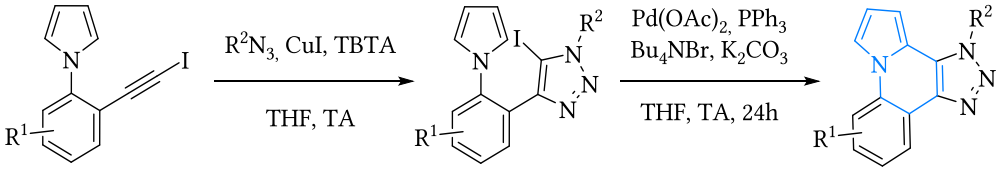
1.218 *1.219*
29%

Schéma 89 : Indium(III) comme acide de Lewis pour l'ouverture de cyclopropane

- Réaction de Heck

De nombreuses synthèses impliquant l'arylation directe par activation C-H ont été effectuées en présence de palladium. Ainsi, M. Lautens *et al.* ont obtenu des 1,2,3-triazoloindolizines par couplage

pallado-catalysé de type Heck.[162] Dans une première étape, l'iodoarène **1.221** est synthétisé par une réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen. La seconde étape est une C-H activation du motif pyrrole pour conduire aux benzoindolizines **1.222** (Schéma 90).



1.220
R^1= H, Me, Cl, F, NO_2, CO_2Me,

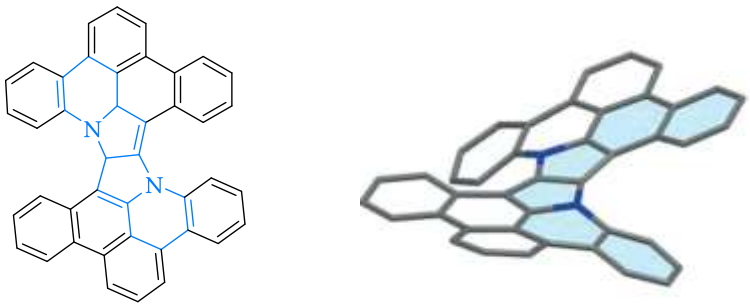
1.221
R^2= Bn, PMB, PNB, Hex, TMS, PMP

1.222
14 exemples
62-95%

Schéma 90 : couplage de Heck

A. Fürstner et V. Mamane ont également étudié la cyclisation intramoléculaire d'un alcyne sur la position 2 du pyrrole par utilisation de complexe d'indium(III),[163] d'or(III) ou de gallium au même degré d'oxydation.[164]

Des études méthodologiques ont ainsi été menées pour obtenir des systèmes polyaromatiques fusionnés. C'est le cas de B. Roy *et al.*,[165] J-F. Soulé et H. Doucet *et al.*,[166] P. Langer *et al.*,[167] et J. Dodonova *et al.*[168] M. Krzeszewski *et al.* ont participé au développement de cette méthode aux systèmes π-étendus en forme de papillons, générant des doubles hélicènes **1.223** (Schéma 91).[169]



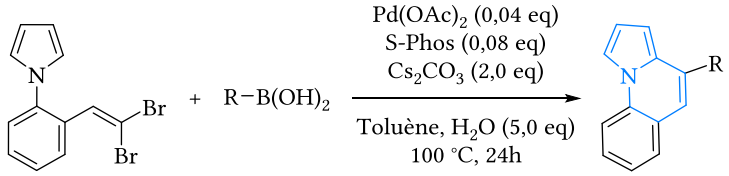
1.223

Analyse RX

Schéma 91 : synthèse de systèmes π-étendus

Il est également à noter que l'utilisation de réduction cathodique permet la cyclisation intramoléculaire de la 2-(2-chlorophényl)-*N*-phénylpyrrole.[170]

Similairement, des exemples d'arylation directe de dihalogéno-vinylbenzènes ont été décrits. La synthèse de pyrrolo[1,2-a]quinoléines **1.226** a été réalisée par réaction tandem entre un pyrrole substitué par un ortho-dibromovinylbenzène **1.224** et des acides boroniques **1.225**, catalysée au diacétate de palladium (Schéma 92).[171]



1.224

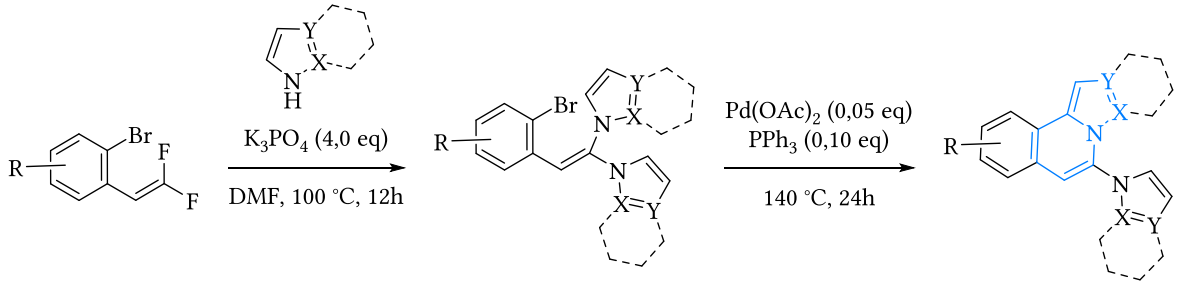
1.225
R= Alk, vinyl, Ar, Het

1.226
21 exemples
45-99%

Schéma 92 : arylation de dihalogéno-vinylbenzène

S. Ye *et al.* ont utilisé la même stratégie pour la synthèse de ces hétérocycles, avec la particularité de coupler le même réactif de départ avec des groupements aryles poly-fluorés.[172] Un système catalytique composé d'iodure de cuivre et de triflate d'argent a également permis ce couplage avec des tosylamines monosubstituées.[173]

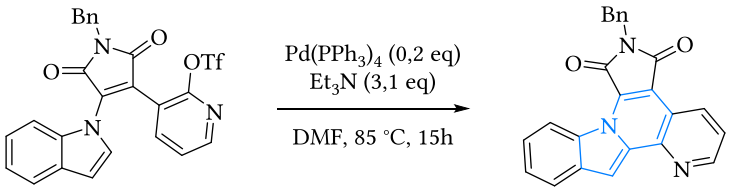
Dans le but d'obtenir des isoquinoléines comme inhibiteurs des nucléotides pyrophosphatases 1 et 3, P. Langer *et al.* ont utilisé des difluoro-vinylbenzènes comme précurseurs (Schéma 93). Une double réaction de « substitution » d'orthodifluorovinyl bromo-benzène **1.227**, suivie d'une insertion C-H pallado-catalysée conduit à la formation des composés désirés **1.229** avec des rendements allant jusqu'à 87%.[174]



1.227 — ***1.228*** R= Alk, vinyl, Ar, Het — ***1.229*** 19 exemples **23-87%**

Schéma 93 : difluoro-vinylbenzène comme précurseur

S. P. Mulcahy *et al.* ont obtenu l'indolizine **1.231** en six étapes, la dernière étant une réaction de Heck intramoléculaire entre le pyrrole et le triflate adjacent (Schéma 94).[175] Cette pyrido-indolizine a été utilisée comme ligand d'un complexe de ruthénium caractérisé par diffraction de rayons X.

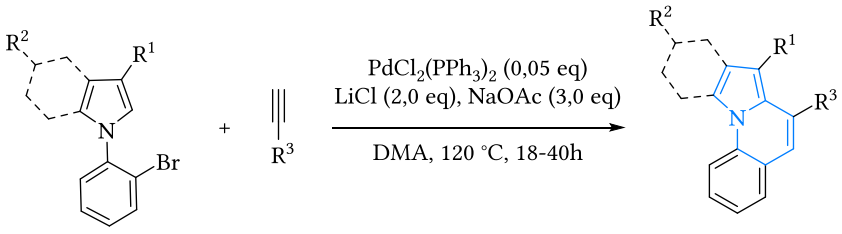


1.230 — ***1.231*** **100%**

Schéma 94 : couplage de Heck

- Activation C-H

Dans la continuité des travaux utilisant la réaction de Heck, A. K. Verma et son groupe ont également utilisé le palladium pour générer dans un premier temps une réaction de Sonogashira entre un bromobenzène **1.232** et un alcyne vrai, puis dans un second temps la cyclisation intramoléculaire par insertion du palladium dans la liaison C-H en α de l'azote du pyrrole, conduisant aux dérivés **1.234** (Schéma 95).[176]



1.232 ***1.233*** ***1.234***

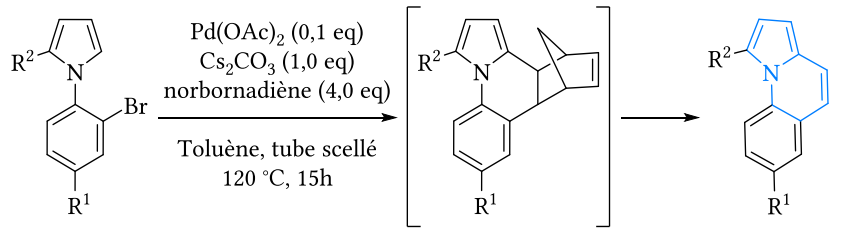
R^1= H, Me R^3= Ar, Het 26 exemples

R^2= H, OMe **31-83%**

Schéma 95 : couplage pallado-catalysé

À plusieurs reprises le palladium a été utilisé comme source catalytique pour la cycloisomérisation d'alcyne intramoléculaire. C'est notamment le cas des groupes de Q. Huang et R. C. Larock,[177] ainsi que H. Ren et P. Knochel.[178]

Le groupe de M. Lautens a travaillé sur l'utilisation de complexes palladium-norbornadiène pour générer l'intermédiaire de couplage **1.236** qui s'aromatise spontanément à 120 °C par réaction de rétro Diels-Alder (Schéma 96).[179,180]



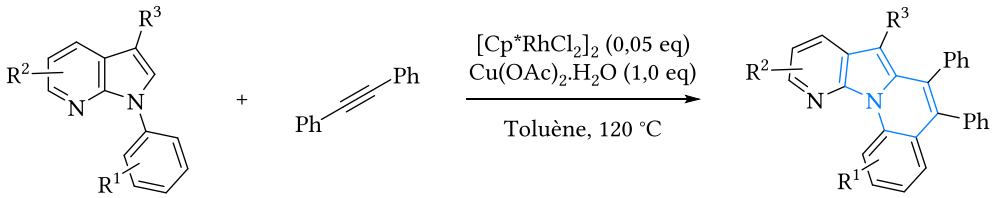
1.235 ***1.236*** ***1.237***

R^1= H, Me, Cl, F 9 exemples

R^2= H, CHO, Ar **70-100%**

Schéma 96 : utilisation du norbornadiène pour le couplage pallado-catalysé

La synthèse de systèmes polycycliques contenant le motif indolizine a été ensuite étendue à des doubles activations C-H. Ainsi, le *N*-phényl-7-azaindole **1.238** réagit avec des alcynes mono- ou disubstitués pour conduire aux produits **1.239** avec des rendements allant de 30 à 99%. Les groupes de T-B. Wen,[181] J. You,[182] T. Satoh et M. Miura,[183,184] et surtout L. Dong,[185–189] ont largement étudié cette réaction. En voici quelques exemples représentatifs (Schéma 97 et Schéma 98).



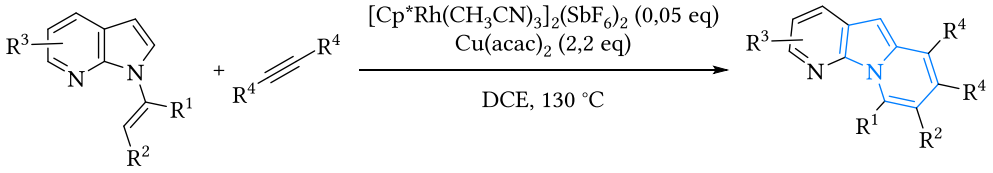
1.238 ***1.239***

R^1= H, X, Me, CF_3, CN, Ar, Het 15 exemples

R^2= H, X, Alk, vinyl, Het **30-99%**

R^3= H, Ph, Ac

Schéma 97 : double activation C-H pour la synthèse de pyrrolo[1,2-a]quinoléines



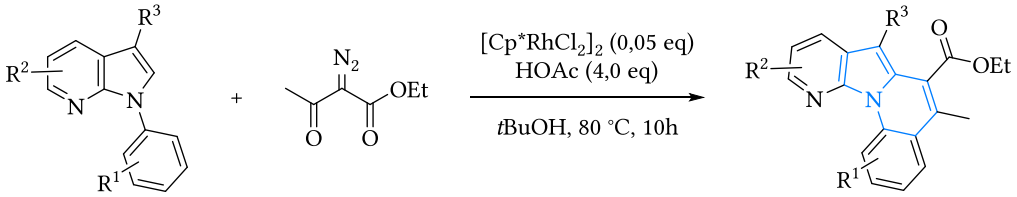
1.240 ***1.241*** ***1.242***

R^1= Alk, Ar R^3= H, X, Ar 15 exemples

R^2= H, Me R^4= Alk, Ar **30-85%**

Schéma 98 : double activation C-H pour la synthèse d'indolizines tétra-substituées sur le motif pyridine

Néanmoins, cette méthode ne s'applique pas aux alcynes activés, limitant la diversification essentiellement aux alcynes substitués par des alkyles ou des aryles. Afin d'apporter des groupements électroattracteurs sur le noyau indolizine, l'α-diazoacétoacétate d'éthyle **1.244** a été utilisé, permettant au complexe de rhodium d'insérer un ester sur la partie pyridine de l'indolizine par départ d'azote et d'eau (Schéma 99).[189]



1.243 ***1.244*** ***1.245***

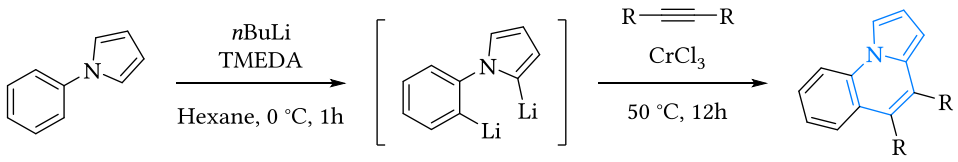
R^1= H, X, Me, OMe, Ar 14 exemples

R^2= H, X, vinyl, Ar, Het **46-79%**

R^3= H, Ph

Schéma 99 : utilisation de l'α-diazoacétoacétate d'éthyle

Les bases fortes sont couramment utilisées pour générer des carbanions susceptibles d'attaquer les positions les plus électrophiles, intramoléculairement ou intermoléculairement. Par exemple, la double lithiation de *N*-phénylpyrrole **1.183** suivit d'un échange avec du chrome(III) génère la formation d'indolizines **1.247** par cycloaddition avec un alcyne, avec des rendements compris entre 68 et 83% (Schéma 100).[190]



1.183 ***1.246*** ***1.247***

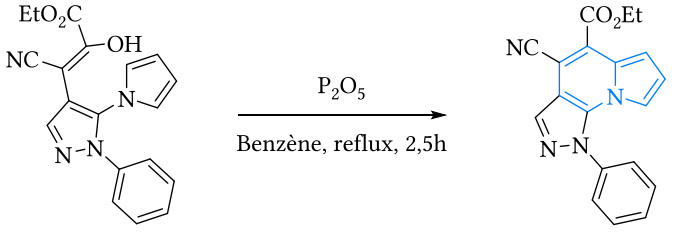
R= Et **68%**

R= Ph **83%**

Schéma 100 : lithiation régiosélective du pyrrole

- Cyclisation par déshydratation

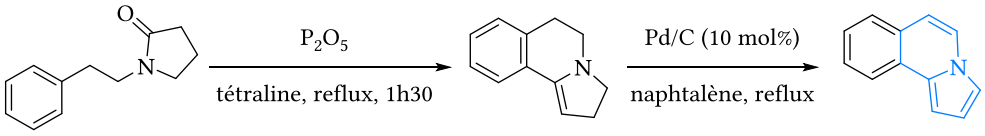
La cyclisation intramoléculaire par déshydratation d'un alcool vinylique en utilisant du pentoxyde de phosphore a été développée par M. Artico *et al.* (Schéma 101).[191] L'indolizine **1.249** est obtenue avec un rendement de 83%.



1.248 ***1.249***
83%

Schéma 101 : déshydratation d'un alcool vinylique

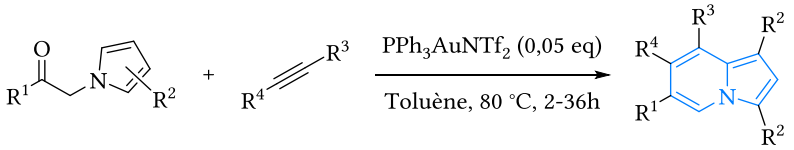
Les *N*-alkylpyrrolidones peuvent également permettre d'accéder au benzoindolizine **1.252** par déshydratation. Ainsi, V. Boekelheide et J. C. Godfrey ont obtenu l'indolizidine **1.251** avec un très bon rendement de 80%. L'indolizine est obtenue par aromatisation au moyen de palladium sur charbon (Schéma 102).[192]



1.250 ***1.251*** ***1.252***
80% **30%**

Schéma 102 : cyclisation par déshydratation

Une réaction tandem catalysée à l'or a été développée par X. Li *et al.* afin d'obtenir des indolizines par séquence d'hydroarylation / cycloaromatisation d'alcynes sur des motifs pyrroles substitués par des méthylcétones (Schéma 103).[193] Le complexe d'or agit principalement comme acide de Lewis et permet alternativement une activation de l'alcyne pour une première réaction avec le pyrrole, suivie d'une cyclisation par activation électrophile de la cétone.

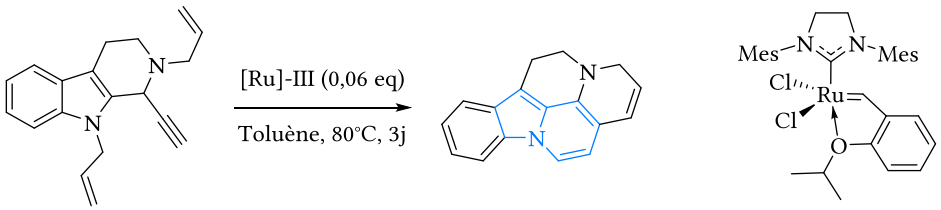


1.253 ***1.241*** ***1.254***
R^1= Alk, Ar R^3, R^4= H, Ar, Het, 26 exemples
R^2= Alk, Ar CO_2Et, COBu, OEt, **40-91%**
MeNMs

Schéma 103 : catalyse à l'or d'hydroarylation

- Métathèse et cycloaddition

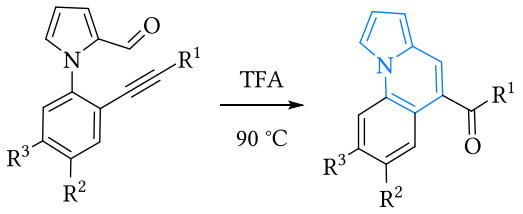
La fermeture de cycle par métathèse est une réaction régulièrement employée pour la synthèse hétérocyclique. J. P. Castells et son groupe ainsi que S. Biswas *et al.* ont eu recours aux catalyseurs d'Hoveyda-Grubbs pour la cyclisation intramoléculaire de diènes ou de diénynes (Schéma 104).[194–196]



1.255 ***1.256*** [Ru]-III
67%

Schéma 104 : utilisation du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs

M. Nayak et I. Kim ont utilisé l'acide trifluoroacétique pour réaliser une métathèse d'un alcyne sur un aldéhyde, permettant l'obtention d'indolizines **1.258** diversement substituées en position 7 par des groupements carbonyles, avec des rendements allant jusqu'à 90% (Schéma 105).[197]

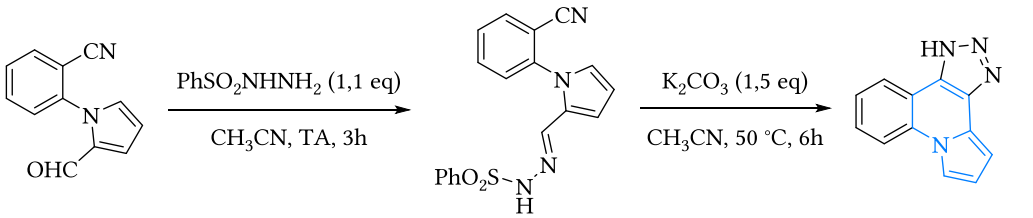


1.257
R^1= Ar, cyclohexène, cyclopentyl, *n*Bu
R^2= H, Cl
R^3= H, Me, CO_2Me, NO_2

1.258
14 exemples
34-90%

Schéma 105 : acide trifluoroacétique comme agent de cyclisation

La synthèse de triazoloquinoléine **1.261** contenant le motif indolizine a été mise au point par N. S. Mani et A. E. Fitzgerald par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un nitrile et un aryldiazométhane généré *in-situ* au cours de la réaction (Schéma 106).[198]

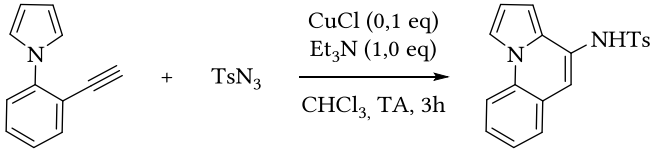


1.259 ***1.260*** ***1.261***
75% (2 étapes)

Schéma 106 : formation d'aryldiazométhane comme précurseur d'indolizines

La cycloaddition 1,3-dipolaire a été également exploitée par H. Fujii *et al.* pour la synthèse de pyrrolo-[1,2-a]quinoléine. La réaction s'effectue entre le zwitterion issu de la triméthylsilylméthylation de l'azote présent dans le 1-azaazulène suivi par la désilylation de l'espèce cationique, générant un dipôle-1,3. Ce dipôle réagit avec des dipolarophiles activés qui, après une séquence d'addition puis de réarrangement, donne lieu à la formation du noyau indolizine.[199]

À noter également que la réaction de Huisgen catalysée au cuivre(I) a été employée par S. H. Cho lors d'une synthèse à deux composants et a permis l'obtention de l'indolizine **1.264** substituée en position 8 par un groupement sulfonamine (Schéma 107).[200]

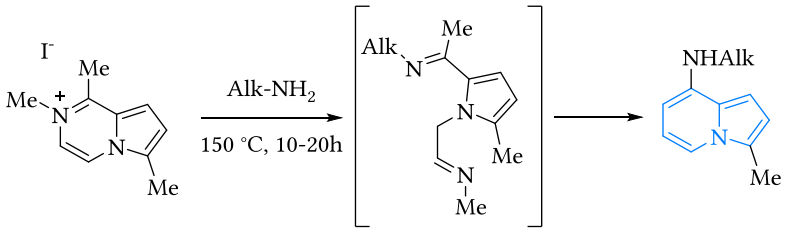


1.262 ***1.263*** ***1.264***
87%

Schéma 107 : couplage à deux composants catalysé au cuivre(I)

- Réarrangements

V. I. Terenin *et al.* ont synthétisé des 8-aminoindolizines par réaction de Kost-Sagitullin. Ici, la pyrrolopyrazine **1.265** est chauffée à 150 °C avec une alkyle amine primaire. Cette réaction conduit à la formation des produits avec des rendements compris entre 47 et 81% (Schéma 108).[201–203] Dans ces conditions, l'intermédiaire **1.266** résultant de l'ouverture du motif pyrazolium cyclise spontanément par réaction d'addition nucléophile de la forme énamine sur le motif méthylimine.



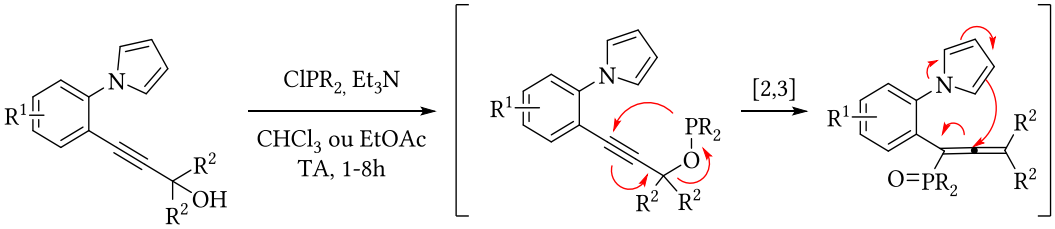
1.265 ***1.266*** ***1.267***

5 exemples

47-81%

Schéma 108 : réarrangement de sel de pyridinium

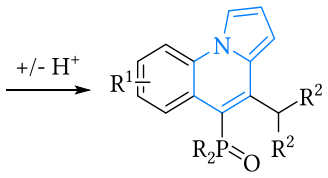
Le réarrangement de Wittig 2,3-sigmatropique a lui aussi été utilisé pour l'obtention de pyrrolo-[1,2-a]quinoléine phosphorylée en position 7 (Schéma 109). L'attaque nucléophile d'alcool propargylique sur la chlorodiphénylphosphine ou le chorophosphite de diéthyle génère tout d'abord le phosphinite ou le phosphite correspondant, qui se réarrange pour donner l'allène phosphorylés **1.270**. Le pyrrole est assez nucléophile pour attaquer le carbone central de l'allène, donnant lieu à la synthèse des indolizines phosphorylées **1.271**.[204]



1.268 ***1.269*** ***1.270***

R^1= X, NO_2 R= Ph, OEt

R^2= H, Me



1.271

25 exemples

32-90%

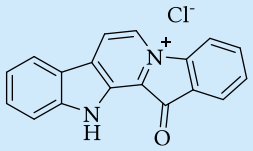
Schéma 109 : réarrangement de Wittig 2,3-sigmatropique

- Autres réactions

En marge de ces réactions, d'autres méthodes d'obtention d'indolizines à partir de pyrroles non substitués sur l'azote ont été décrites.

L'utilisation d'un acide fort pour activer une double liaison devenant sujette aux attaques nucléophiles a été employée par B. Pelcman et G. W. Gribble pour la synthèse de la fascaplysine.[205,206] Des indolizine-8-sulfoximines ont pu être obtenues par cyclisation intramoléculaire, induite par un acide de Brønsted, le triflimide, avec des rendements allant jusqu'à 97%.[207]

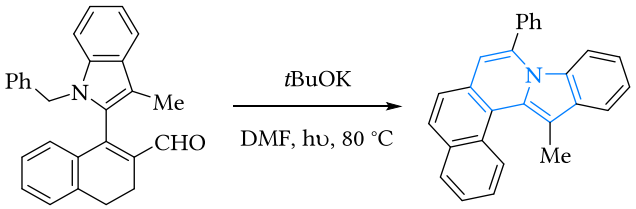
■ NOTE



Fascaplysine

Les acides de Brønsted ont également fait leur preuve quand il s'agit d'activer le caractère électrophile d'un aldéhyde. C'est notamment le cas pour la cyclisation intramoléculaire d'un thiophénylpyrrole-2-carboxaldéhyde rendu réactif par ajout d'acide polyphosphorique jouant aussi le rôle d'agent déshydratant.[208,209]

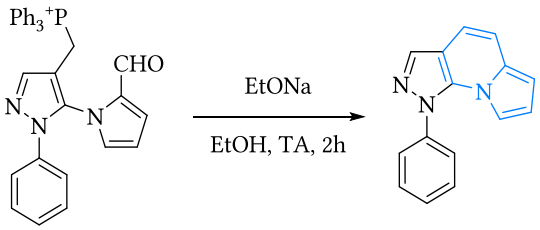
À contrario, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène a été utilisé pour générer le carbanion en α de l'azote du *N*-allylpyrrole-2-carboxaldéhyde, lequel peut s'additionner sur un aldéhyde.[210] De la même manière, l'utilisation du *tert*-butylate de potassium conduit à l'attaque nucléophile intramoléculaire d'un carbanion benzylique sur un aldéhyde avec un rendement de 65% (Schéma 110).[211,212] L'hydrure de sodium a également permis la condensation d'une position benzylique sur la fonction cétone d'un α-cétoester.[213]



1.272 ***1.273***
65%

Schéma 110 : tert-butylate de potassium comme base initiant la cyclisation

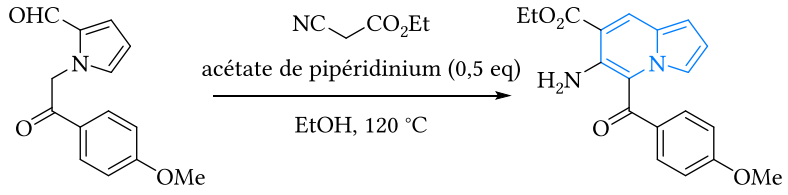
Les réactions de Wittig et de Wittig-Horner-Emmons ont été utilisées en version intramoléculaire respectivement par les groupes de S. Massa et G. W. H. Cheeseman pour accéder à l'indolizine **1.275**, avec de bons rendements (Schéma 111).[214,215]



1.274 ***1.275***
63%

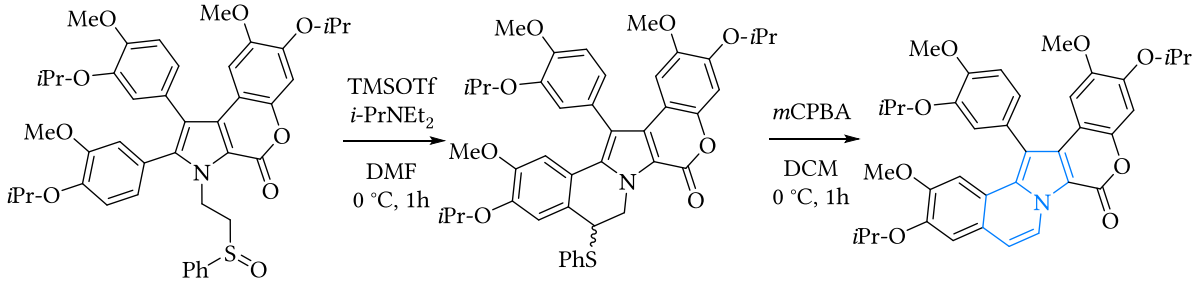
Schéma 111 : réaction de Wittig

Par souci d'exhaustivité, nous pouvons également mentionner l'utilité des réactions de Knoevenagel entre le dérivé **1.276** et le cyanoacétate d'éthyle (Schéma 112)[216] et de Pummerer en version intramoléculaire du dérivé **1.278** (Schéma 113)[217] pour la synthèse des indolizines **1.277** et **1.280** respectivement.



1.276 ***1.277***
52%

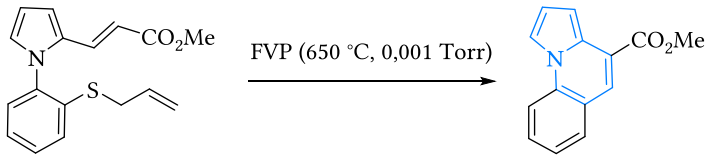
Schéma 112 : réaction de Knoevenagel



1.278 ***1.279*** ***1.280***
90% **96%**

Schéma 113 : réaction de Pummerer

Enfin, la technique FVP (Flash Vacuum Pyrolysis) a permis à J. I. G. Catogan *et al.* de synthétiser le noyau indolizine à partir de thiophénol **1.281** (Schéma 114). La FVP peut générer un radical thiophénoxyle susceptible de cycliser intramoléculairement sur une chaîne allylique après une perte du radical HS aboutissant à l'hétérocycle polyaromatique correspondant **1.282**.[218,219]



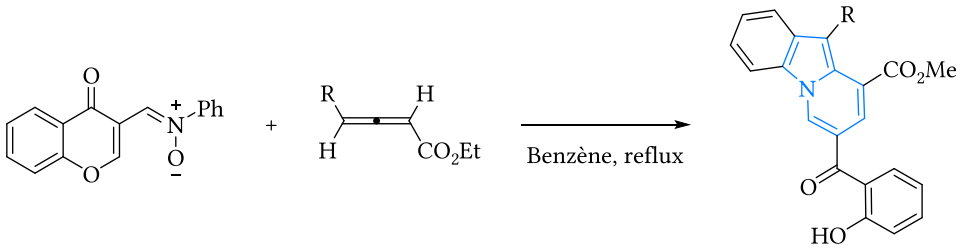
1.281 ***1.282***
41%

Schéma 114 : « Flash Vacuum Pyrolysis » sur un thiophénol

1.2.c. Construction simultanée des deux cycles

Pour construire le motif indolizine, la majorité des synthèses démarre d'une pyridine ou d'un pyrrole. Néanmoins, il existe quelques réactions tandem permettant la construction des deux cycles simultanément.

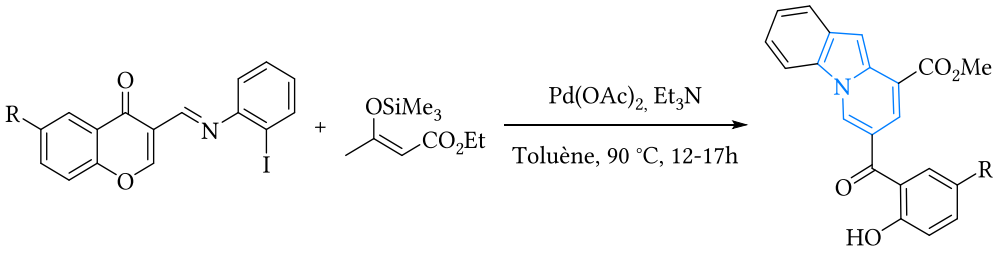
Ishar et K. Kumar ont décrit la synthèse de benzo[b]indolizines via la cycloaddition entre une nitrone **1.283** un allène **1.284** pour former un intermédiaire isoxazolidine qui se réarrange spontanément en produit attendu **1.285** (Schéma 115).[220]



1.283 ***1.284*** ***1.285***
R= H, Me, Et
3 exemples
35-60%

Schéma 115 : cyclisation entre une nitrone et un allène

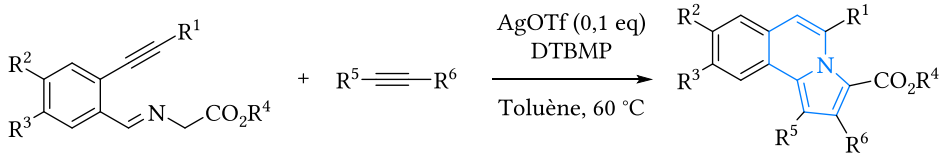
Ce même groupe a étendu leur première voie de synthèse. Une cycloaddition d'imines avec des éthers d'énols silylés suivit par un couplage de Heck conduit aux indolizines **1.288** avec des rendements faibles allant de 25 à 34% (Schéma 116).[221] T. Lepitre *et al.* ont également utilisé cette stratégie pour l'obtention d'indolizines substituées en position 3.[222]



1.286 ***1.287*** ***1.288***
R= H, Me, Cl
3 exemples
25-34%

Schéma 116 : couplage de Heck

Des pyrrolo[1,2-a]quinoléines **1.192** de la famille des lamellarines ont pu être obtenues par cycloisomérisation d'alcynyl imines **1.190** catalysée par un triflate d'argent, suivie d'une cycloaddition 1,3-dipolaire avec un ylure d'azométhine comme intermédiaire clé (Schéma 117).[223]



1.289 ***1.290*** ***1.291***
R^1 = Alk, Ar, vinyl, $SiMe_3$
R^2, R^3 = H, F, OCH_2O, OMe
R^4 = Me, *t*Bu
R^5, R^6 = H, CO_2Et, CO_2Me, CHO, COMe, C_4H_9, Ph, $SiMe_3$
15 exemples
28-83%

Schéma 117 : séquence cycloisomérisation / cycloaddition

Le mécanisme probable de la réaction est décrit dans le schéma ci-dessous. L'activation de la triple liaison avec un sel d'argent au degré d'oxydation (I) permet l'addition nucléophile de l'imine sur l'alcyne aboutissant à une cyclisation de type 6-*endo*-dig. Le sel de pyridinium qui en résulte subit un transfert de proton accompagné de la régénération du catalyseur, induisant la formation d'un ylure d'azométhine. Ce dipôle 1,3 réagit avec les alcynes activés selon un processus concerté de cycloaddition qui aboutit à la formation de l'indolizine après oxydation (Schéma 118).

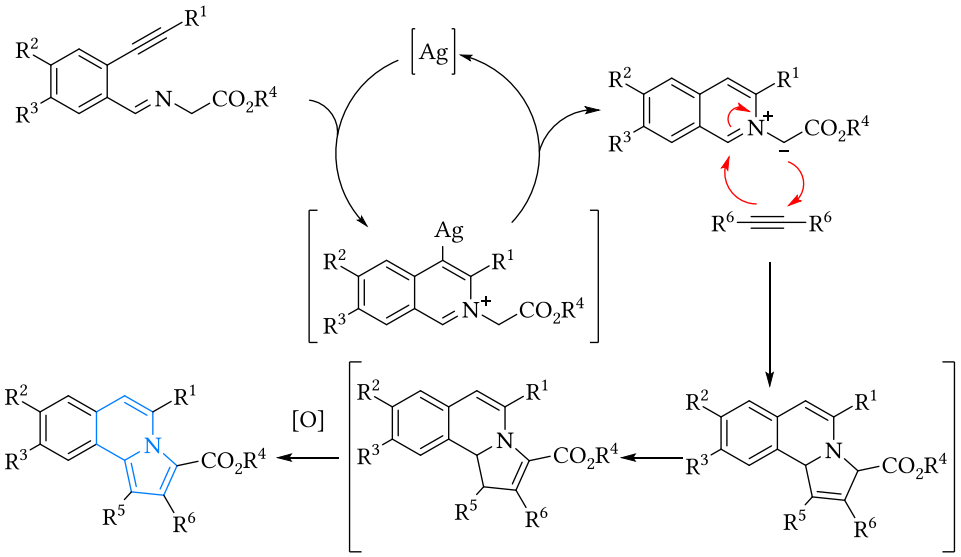
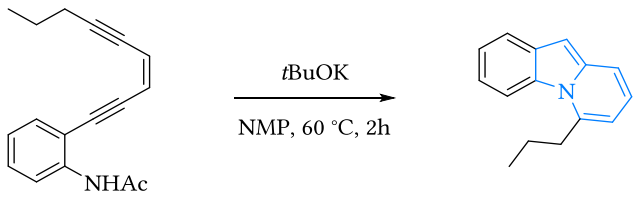


Schéma 118 : mécanisme de la séquence de cycloisomérisation / cycloaddition

Ce type de réaction cascade a été exploitée par H. Waldmann *et al.* et T. Xu *et al.* pour la synthèse de fascaplysine et de fluoropyrrolo[1,2-a]isoquinoléine respectivement.[224,225]

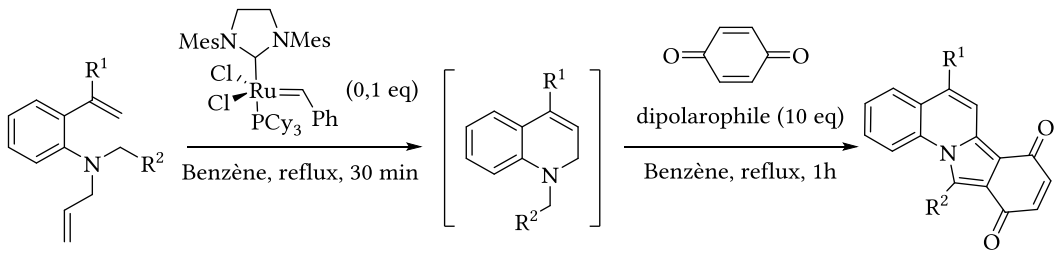
La cycloisomérisation de l'anilino-ènedyine **1.292** en milieu basique est également source de pyrrolo[1,2-a]quinoléines, comme l'ont démontré K. Hirano *et al.* En effet, en présence de *t*BuOK, **1.292** est susceptible de subir une double cyclisation, une première 5-*endo*-dig et une seconde 6-*endo*-dig, toutes les deux étant favorisées selon les règles de Baldwin (Schéma 119).[226]



1.292 ***1.293***
39%

Schéma 119 : double cyclisation

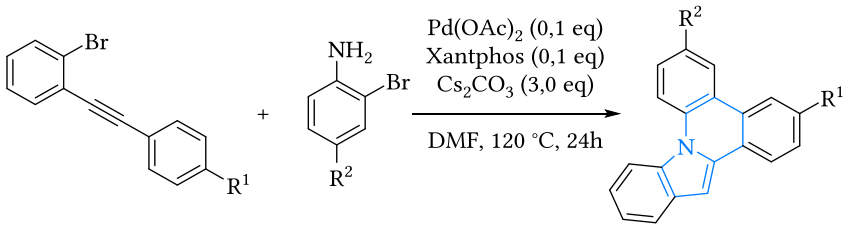
La métathèse d'oléfine a prouvé son efficacité dans la synthèse de pyrrolo[1,2-a]quinoléines **1.296**. Une séquence de métathèse / cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcène activé de type quinone a permis d'isoler les indolizines **1.296** avec des rendements allant jusqu'à 95% (Schéma 120).[227,228]



1.294 ***1.295*** ***1.296***
R^1= H, Me, Ph
R^2= H, Ph, CO_2Et
7 exemples
11-95%

Schéma 120 : séquence métathèse / cycloaddition

T. N. Ngo *et al.* ont continué d'étudier les séquences pallado-catalysées mettant en jeu successivement un couplage C-N, une hydroamination et une arylation C-H pour obtenir des indolo[1,2-f]phenanthridines (Schéma 121).[229–231]



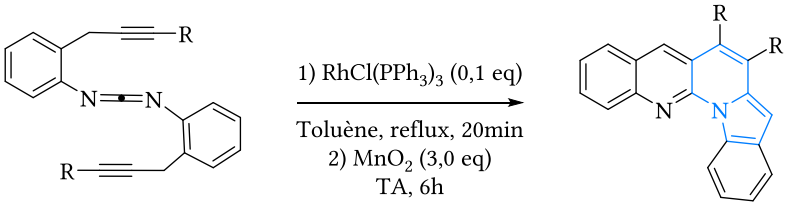
1.297
R^1= H, Me, t-Bu, F, OMe

1.298
R^2= H, Me, F

1.299
11 exemples
45-78%

Schéma 121 : hydroamination et arylation C-H

La cycloaddition [2+2+2] de carbodiimide est une méthode originale de synthèse de pyrrolo[1,2-a][1,8]naphthyridines, catalysée au rhodium. Après oxydation, les molécules polyaromatiques obtenues présentent des rendements quantiques de fluorescence compris entre 0,67 et 0,83 en fonction de l'étendue de la conjugaison du système insaturé (Schéma 122).[232]

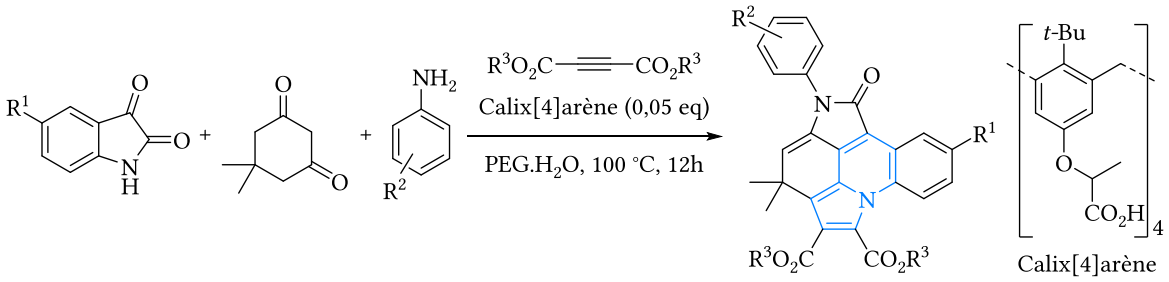


1.300
R= Me, Pent.

1.301
2 exemples
90-93%

Schéma 122 : cycloaddition [2+2+2]

P. Sarkar et C. Mukhopadhyay ont utilisé les propriétés acides des calix[4]arènes pour catalyser une réaction à 4 composants dans le but d'obtenir des dérivés d'acridines (Schéma 123).[233] La réaction s'effectue entre une isatine, la dimédone, une amine primaire et un alcyne porteur de groupements électroattracteurs. Le mécanisme de cette synthèse peut se résumer à une série de condensations et de cyclisations catalysées par l'acidité du calix[4]arène. Les rendements obtenus sont homogènes, que ce soit avec des amines aliphatiques ou des anilines.



1.302
R^1= H, Br, Cl

1.303

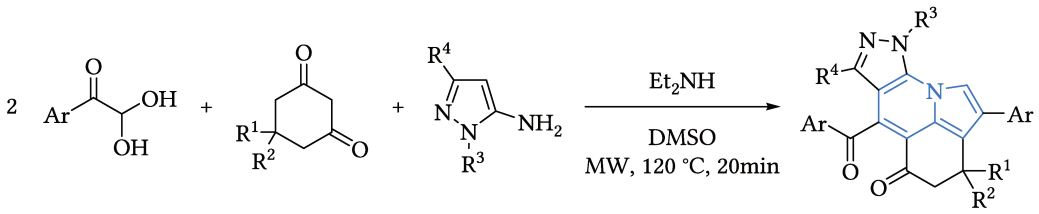
1.304
R^2= Alk, X, OMe, Ph

1.305
R^3= Me, Et

1.306
31 exemples
67-77%

Schéma 123 : réaction à 4 composants

J-J. Wang *et al.* ont également proposé une synthèse à 4 composants, catalysée par la diéthylamine, permettant d'obtenir des indolizines en une seule étape sous activation micro-ondes (Schéma 124).[234]



1.307 | ***1.308*** | ***1.309*** | ***1.310***

R^1= H, Me
R^2= Me, *i*Pr, *n*Pr

R^3= Me, Ph
R^4= Me, Ph, cyclopropyl

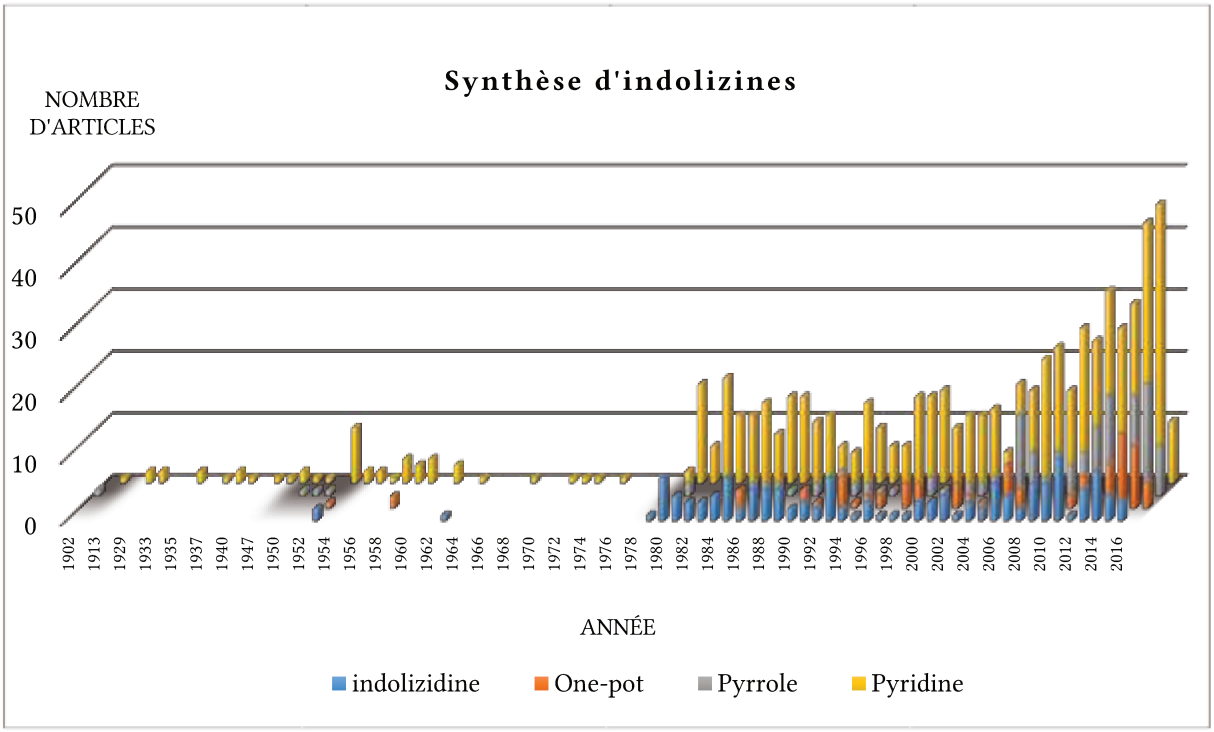
35 exemples
61-82%

Schéma 124 : réaction à 4 composants catalysée par la diéthylamine

1.2.d. Conclusion

En résumé, la synthèse d'indolizines a été largement étudiée dans la littérature depuis le début du 20ème siècle et a connu un réel essor dans les années 1980, avec le développement de la catalyse et de la chimie organométallique. Les différentes voies de synthèse sont complémentaires, permettant d'obtenir des indolizines très diversement substituées. Il est à noter que la majorité des stratégies se consacre à la synthèse du motif pyrrole, du fait de sa construction accessible et de la plus grande disponibilité commerciale de la pyridine et de ses dérivés. Ces dernières années ont vu l'émergence de nouvelles voies de synthèse prometteuses mettant en jeu des cascades réactionnelles le plus souvent multicomposants, avec pour certaines la construction des deux cycles réalisée simultanément.

Le graphique suivant représente l'évolution du nombre d'articles référencés sur Reaxys® en fonction des années et de la voie de synthèse. C'est un résumé visuel de cette introduction et de cette liste de réactions aboutissant à la construction du motif indolizine.



Cependant, il est à noter que de nombreuses limites existent encore concernant l'obtention de cet hétérocycle, malgré la créativité des groupes de recherche. La principale d'entre-elle est qu'aucune réaction n'a encore été trouvée pour répondre totalement à la demande de diversification des substituants de l'indolizine, que ce soit sur le motif pyrrole ou sur le motif pyridine. Cette limite est liée aux propriétés intrinsèques des indolizines, électroniques et stériques, qui ont une réelle influence sur leur réactivité et leur stabilité.

Un deuxième facteur limitant le développement de cet hétérocycle est l'inhomogénéité évidente des résultats entre plusieurs articles similaires, permettant d'entrevoir toute la complexité de cette chimie. De plus, bien que de nombreux efforts aient été consentis, l'obtention de groupements réactifs (halogène, borane, etc) à l'issu de la synthèse d'indolizines reste un challenge pour lequel seuls quelques rares exemples offrent des résultats exploitables synthétiquement.

CHAPITRE

PARTIE B

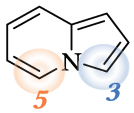
RÉSULTATS ET EXPLOITATION

INDOLIZINES

2. SYNTHÈSE D'INDOLIZINES PHOSPHORÉES C(SP²)-P

Cette partie de thèse est consacrée à l'étude d'indolizines phosphorées en α de l'azote, c'est-à-dire en position 3 ou 5. Cette étude méthodologique avait pour objectif d'approfondir les connaissances sur le sujet et de les exploiter pour la synthèse de ligands phosphorés riches en électrons, basés sur le motif indolizine. L'intérêt de ces positions est donc double :

- Premièrement, comme énoncé dans la première partie de l'introduction de ce chapitre, la richesse électronique des indolizines est la plus importante sur les positions 3, 1 et 5 respectivement. Cette particularité devrait influencer les propriétés électroniques sur l'atome de phosphore et donc du ligand. De plus, la proximité de l'atome d'azote pourrait influencer les propriétés que ce soit par ses effets mésomères donneurs ou son électronégativité.

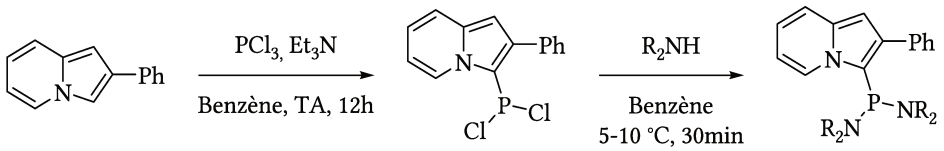


- Deuxièmement, ces positions étant nettement plus réactives, leur phosphorylation devrait pouvoir être régiosélective.

2.1. Synthèse des indolizines phosphorylées en position 3

2.1.a. Etude des travaux de A. A. Tolmachev

Seul un article décrit à notre connaissance la synthèse d'indolizines phosphorées en position 3, avec une liaison directe C_3-P. Cet article a donc été l'objet de notre attention. Dans cette publication, A. A. Tolmachev *et al.* décrivent la phosphorylation directe de la position la plus réactive de l'indolizine. L'indolizine réagit comme nucléophile sur la trichlorophosphine en présence de triéthylamine. L'avantage majeur que représente cette voie de synthèse est la possibilité de diversification des substituants présents sur l'atome de phosphore. En effet, lorsque la trichlorophosphine est utilisée, l'indolizine-3-dichlorophosphine est isolée avec des rendements compris entre 72 et 86%. La substitution des atomes de chlore par un agent nucléophile, comme un alcoolate ou une amine secondaire, est alors possible (Schéma 125).



1.311 *1.312* *1.313*
87%

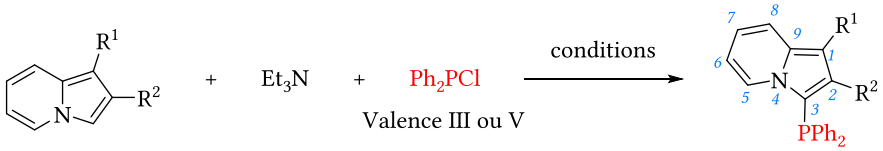
Schéma 125 : synthèse de A. A. Tolmachev

Dans cet article, ils ont également montré que lorsque le produit récupéré est redissout dans le dichlorométhane sec et agité à température ambiante pendant un temps compris entre 3h et 5j en fonction des substituants de l'indolizine, une isomérisation à lieu et la position 1 devient la position phosphorylée. Ceci prouve deux choses :

1) Les positions 1 et 3 de l'indolizine ont effectivement une réactivité comparable. Dans ce cas précis, la position 3 est cinétiquement la plus réactive tandis que le produit thermodynamique est l'indolizine-1-diphénylphosphine.
2) Le phosphore est suffisamment labile pour s'échanger en milieu aprotique sec (dichlorométhane).

Le point d'intérêt soulevé par les auteurs est que l'oxyde 3-diphénylphosphinyl-indolizine obtenu par oxydation de la phosphine au moyen de dibrome et d'eau est stable puisqu'aucun produit d'isomérisation n'est observé après chauffage de l'oxyde de phosphine à reflux de différents solvants. Nous nous sommes donc basés sur cette publication pour débuter notre étude. Le tableau suivant résume les différentes conditions expérimentales testées pour obtenir les indolizines phosphorées en position 3.

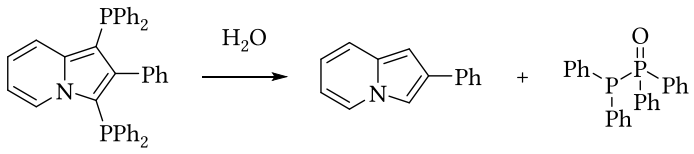
Tableau 4 : phosphorylation directe des indolizines



Entrée	R^1, R^2	Eq. base	Réactif phosphoré	Conditions	Observation RMN ^{31}P (δ en ppm)
1	H, Ph	Et_3N (1,2 eq)	Ph_2PCl (1,0 eq)	Benzène 0 °C à TA, 3j	*Suivi 3j : pic majoritaire à 82, 2 doublets –22 et 36, 2 singulets à 44 et à -35.*
2	H, Ph	Et_3N (1,2 eq)	Ph_2PCl (1,0 eq)	Benzène 1) 0 °C à TA, 60h **2) 110 °C, 14h**	*Suivi ap. 14h reflux : 2 singulets majoritaires à 82 et -31.*
3	H, Ph	Et_3N (1,2 eq)	Ph_2PCl (1,0 eq)	**Toluène** 0 °C à TA, 111h	*Suivi ap. 5j : 2 doublets 36 et –24.*
4	**Me**, Ph	Et_3N (1,2 eq)	Ph_2PCl (1,0 eq)	Toluène 0 °C à TA, 6j	*Suivi 5j : 2 doublets -24 et 33, 1 singulet à -35.*
5	H, Ph	Et_3N (1,2 eq)	Ph_2PCl **(2,0 eq)**	Toluène 1) 0 °C à TA, 17h **2) reflux, 6h**	*Suivi ap. reflux 6h : pic majoritaire à 82, 2 doublets –24 et 33, 2 singulets à 40 et à -35.*
6	**Me**, Ph	Et_3N (2,0 eq)	Ph_2PCl (1,0 eq)	THF 0 °C, 1h TA, 13h	*Suivi 13h : pics majoritaires à 82 et -36, 2 doublets –25 et 32.*
7	Me, Ph	Et_3N (1,2 eq)	Ph_2PCl **(2,0 eq)**	THF 1) 0 °C à TA, 3j	*Suivi 13h : pics majoritaires à 82 et -36, 2 doublets –25 et 32.*
8	Me, Ph	**Pyridine (31 eq)**	Ph_2PCl (1,0 eq)	70 °C, 2h	*Suivi 2h : pic majoritaire à -36, 2 doublets –25 et 32, 2 singulets à 27 et-16.*
9	H, Ph	Et_3N (1,0 eq)	**$Ph_2P(O)Cl$** (1,0 eq)	THF, reflux	-
10	**Me**, Ph	Et_3N (1,0 eq)	$Ph_2P(O)Cl$ (1,0 eq)	**Et_2O** Reflux, 14h	*Suivi ap. 14h reflux : pic majoritaire à 27, deux singulets à 29 et 43*

Entrée	R^1, R^2	Eq. base	Réactif phosphoré	Conditions	Observation RMN ^{31}P (δ en ppm)
11	Me, Ph	Et_3N **(37 eq)**	$Ph_2P(O)Cl$ (1,0 eq)	0 °C à TA, 3j	*Suivi ap. 3j : 2 singulets à 28 et 18.*

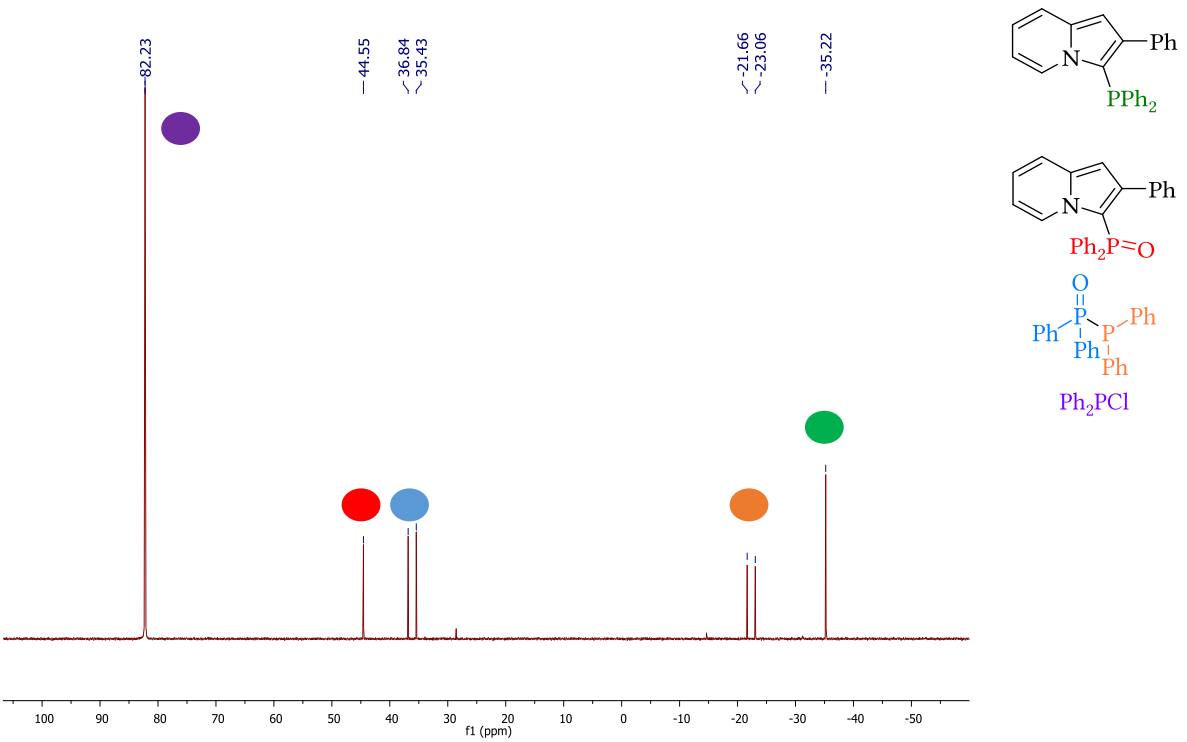
Les conditions employées (entrée 1) sont exactement les mêmes que celles décrites par les auteurs de la publication. La réaction est effectuée dans le benzène sec et 1,2 équivalent de triéthylamine fraichement distillée est employé. Après trois jours d'agitation à température ambiante, l'avancement de la réaction a été contrôlé en RMN du phosphore. Le pic le plus important observé est situé à 82 ppm, ce qui correspond au déplacement de la chlorodiphénylphosphine. Un singulet pouvant correspondre au produit attendu est observé à -35 ppm. Cependant, un autre singulet est présent à 44 ppm, correspondant potentiellement à l'oxyde 3-diphénylphosphinylindolizine, résultant de l'oxydation du produit généré. Enfin, un autre produit est identifié et se présente sous la forme de deux doublets respectivement à -22 ppm et 35 ppm, avec une constante de couplage égale de 227 Hz en RMN $^{31}P-\{^1H\}$. Ces données sont parfaitement compatibles avec l'oxyde de 1,1,2,2-tétraphényldiphosphine.[235] Le spectre RMN du phosphore est donné ci-dessous. A. A. Tolmachev *et al.* ont mentionné cette particularité dans un paragraphe de leur publication. Ils ont fait réagir une indolizinylphosphine avec des traces d'eau, conduisant instantanément à la rupture des liaisons C-P, régénérant l'indolizine de départ et le composé disphosphoré (Schéma 126).



1.314 ***1.315*** ***1.316***

Schéma 126 : la 1,1,2,2-tétraphényldiphosphine comme sous-produit de réaction

Le mécanisme que nous pouvons proposer pour cette réaction est le suivant : La réaction débute par l'attaque de l'eau sur la phosphine conduisant à son élimination. Après transfert de proton, la 2-phénylindolizine est formée et l'oxyde de diphénylphosphine est libéré. Ce dernier réagit ensuite comme un nucléophile, en particulier sous sa forme P^{III}. Ainsi, il peut donc attaquer soit une 3-diphénylphosphinyl-indolizine (voie a) soit la dichlorophénylphosphine (voie b) conduisant à la formation de la liaison P-P (Schéma 127).



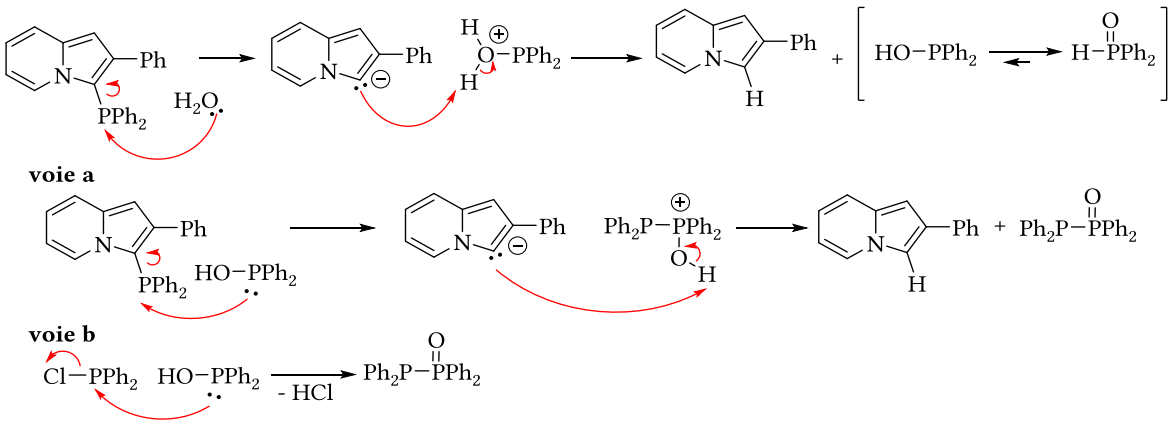


Schéma 127 : mécanisme de la formation de la 1,1,2,2-tétraphényldiphosphine

Cette observation soulève donc deux problèmes :
1) La réaction est suffisamment lente pour qu'après 3 jours d'agitation le produit phosphoré majoritaire soit le réactif de départ.
2) La moindre trace d'eau peut engendrer la formation d'un composé P-P et la réaction est irréversible.

Pour pallier à cette difficulté, différentes solutions ont été envisagées :

- La première fut de chauffer le mélange réactionnel à reflux du benzène, afin d'activer la réaction (entrée 2). Aucune amélioration notoire n'a été observée.
- Afin d'éviter l'utilisation du benzène comme solvant, nous avons étudié cette réaction dans le toluène (entrée 3). Après 5 jours d'agitation à température ambiante, seuls les doublets caractéristiques de la diphosphine étaient présents.
- Lorsque la position 1 est bloquée par un groupement méthyle, tout le réactif phosphoré de départ est consommé après 6 jours d'agitation à température ambiante. Les deux produits observés étant la diphosphine et le produit attendu (entrée 4).
- De plus, lorsque la réaction est réalisée sur la 2-phénylindolizine avec un excès de chlorodiphénylphosphine (2 eq.) et agitée à température ambiante pendant 17h puis à reflux du toluène pendant 6h, on observe la formation du bon produit, bien que le réactif de départ demeure majoritaire (entrée 5).

La faible solubilité des réactifs de départ dans les solvants apolaires utilisés peut être la source de la lente réactivité entre l'indolizine et le composé phosphoré. Pour y remédier, nous avons étudié l'utilisation du THF comme solvant aprotique et plus polaire.

- La réaction a tout d'abord été réalisée en présence d'un excès de triéthylamine (2,0 équivalents), à température ambiante (entrée 6). La solubilité du milieu réactionnel est totale. La chlorodiphénylphosphine n'a pas été entièrement consommée, mais l'intensité du singulet à -35 ppm est notablement plus importante que précédemment. En revanche, la diphosphine est toujours formée.
- La réaction a été relancée avec un excès de chlorodiphénylphosphine (2,0 équivalents) puis agitée pendant 3 jours à température ambiante (entrée 7). Les ratios RMN entre les différents signaux sont sensiblement les mêmes.
- La pyridine a également été utilisée à la fois comme base et comme solvant (entrée 8). Après agitation à 70 °C pendant 2h, le réactif phosphoré de départ a été entièrement consommé. Le produit majoritaire, dans ce cas, semble être le produit attendu mais il n'en demeure pas moins qu'il est difficile de l'isoler et de le caractériser car relativement instable.

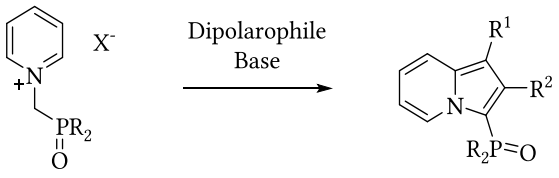
Dans le but de pallier à cette difficulté, l'électrophile phosphoré utilisé comme réactif peut également être directement utilisé sa forme P(V) (entrées 9 et 10). L'oxyde de chlorodiphénylphosphine a donc été utilisé en quantité équimolaire à reflux de l'éther diéthylique. La solubilité de l'oxyde de phosphine est malheureusement très faible dans l'éther. Ainsi, la RMN du phosphore du milieu réactionnel après reflux nous montre deux singulets, un à 40 ppm et l'autre à 25 ppm. Le premier correspond au réactif de départ, quant au second il peut correspondre à l'oxyde de diphénylphosphine, mais aucun produit correspondant à l'indolizine phosphorylée n'a pu être isolée.

Pour conclure cette étude, cette réaction ne permet pas le développement de molécules d'intérêt. C'est la raison pour laquelle nous avons cherché une autre voie de synthèse d'indolizines phosphorées en position 3.

2.1.b. Synthèse « directe » d'indolizines via un précurseur phosphoré

2.1.b.i Cyclisation 1,3-dipolaire

La première solution qui fut envisagée a été d'utiliser la synthèse la plus répandue d'indolizines, à savoir la cyclisation 1,3-dipolaire, en synthétisant au préalable le sel de *N*-phosphorylpyridinium (Schéma 128). L'intérêt de cette stratégie est de passer outre la réactivité des indolizines et d'obtenir directement le bicycle phosphoré régiosélectivement en position 3.

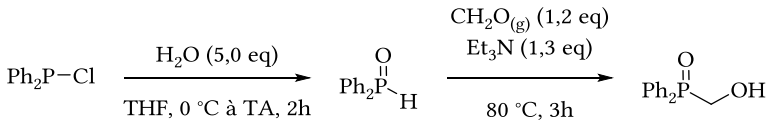


1.317 ***1.318***

Schéma 128 : cyclisation 1,3-dipolaire

Nous avons donc dans un premier temps consacré nos efforts à la synthèse du sel de pyridinium phosphoré. Un seul exemple dans la littérature se rapproche de ce précurseur. M. Felderhoff *et al.* ont synthétisé des sels de bipyridinium phosphorés pour obtenir des matériaux électrochromiques.[236] Toutefois, dans le seul exemple qu'ils ont décrit, l'atome de phosphore et l'atome d'azote de la pyridine sont séparés par deux carbones. Afin d'avoir un bon dipôle 1,3, il est important que le carbone directement attaché à l'atome d'azote porte aussi un groupement électroattracteur et donc qu'un seul carbone soit présent.

La synthèse que nous avons mise en œuvre est la suivante (Schéma 129). L'oxyde de diphényl hydroxyméthylphosphine est obtenu en deux étapes avec un rendement global de 95% à partir de chlorodiphénylphosphine.

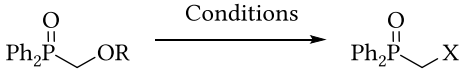


1.319 ***1.320*** ***1.321***

97% **98%**

Schéma 129 : synthèse du précurseur phosphoré

Différents groupements partants ont pu être obtenus suivant les conditions réactionnelles choisies (Schéma 130).



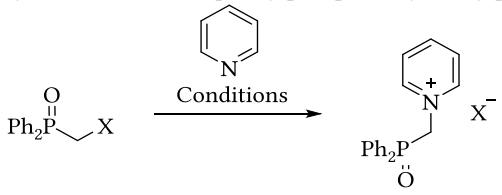
1.322 ***1.323***

X = OMs, R = H ; MsCl (1,0 eq), Et_3N (1,0 eq), DCM, 0 °C à TA, 16h (92%)
X = OTs, R = H ; TsCl (1,0 eq), Et_3N (1,0 eq), DCM, 0 °C à TA, 16h (88%)
X = Cl, R = H ; $SOCl_2$ (4,7 eq), DCM, TA, 3h (37%)
X = I, R = Ts ; NaI (4,0 eq), acétone, reflux, 24h (97%)

Schéma 130 : synthèse de groupements partants

À partir de ces différents substrats, les conditions réactionnelles pour obtenir le produit de S_N2 avec la pyridine ont été évaluées. Les différents essais sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 5 : synthèse de sel de diphénylphosphinoxyméthylpyridinium



1.324 ***1.325***

Entrées	X	Conditions	Observation
1	OMs	Pyridine (1,0 eq) DCM, -78 °C à TA, 16h	*Pas de réaction*
2	OMs	Pyridine **(2,0 eq)** DCM, -78 °C à TA, 16h	*Pas de réaction*
3	**OTs**	Pyridine (1,0 eq) DCM, -78 °C à TA, 16h	*Pas de réaction*
4	OTs	Pyridine **(2,0 eq)** DCM, -78 °C à TA, 16h	*Pas de réaction*
5	OTs	Pyridine (1,0 eq) **H_2O / MeCN (1:10), TA, 48h**	*Pas de réaction*
6	**I**	Pyridine (1,0 eq) **Acétone, reflux, 24h**	*Pas de réaction*
7	I	Pyridine (1,0 eq) **Acétonitrile**, reflux, 24h	*Pas de réaction*
8	I	Pyridine (1,0 eq) **Dioxane**, reflux, 24h	*Pas de réaction*
9	I	Pyridine (1,0 eq) **EtOH**, reflux, 24h	*Pas de réaction*
10	I	Pyridine (1,0 eq) **$AgNO_3$ (1,0 eq)** **Chloroforme, reflux, 48h**	*Pas de réaction*
11	I	Pyridine (1,0 eq) Acétonitrile, **MW, 130 °C, 5min**	*Pas de réaction*
12	I	Pyridine (1,0 eq) Acétonitrile, MW, **150 °C, 15min**	*Pas de réaction*
13	I	**Pyridine (60 eq)** MW, 150 °C, 15min	*Pas de réaction*
14	I	Pyridine (60 eq) MW, **180 °C, 1h**	*Pas de réaction*
15	I	Pyridine (60 eq) MW, **200 °C, 2h**	*Pas de réaction*

La pyridine n'est pas suffisamment nucléophile pour réaliser la réaction de substitution, et ce quel que soit le groupement partant et les conditions employées. Nous avons consacré nos efforts dans un premier temps au groupement mésyle (entrées 1 et 2), puis tosyle (entrées 3, 4 et 5). Aucunes des conditions testées n'ont permis d'observer la formation du sel, les réactifs de départ étant recouvrés

dans tous les cas. Les équivalences en pyridine ont été augmentées et les solvants ont été modifiés mais aucune de ces optimisations n'a apporté d'amélioration. Nous nous sommes alors concentrés sur le dérivé iodé, synthétisé par une simple réaction de Finkelstein à partir du précurseur tosylé avec un excellent rendement de 97%. La substitution a été testée dans un premier temps au reflux de l'acétone, mais aucune évolution n'a été observée (entrée 6). Afin d'augmenter l'énergie apportée au système pour passer la barrière d'activation, des solvants à plus haut point d'ébullition et plus polaires ont été utilisés, à savoir l'acétonitrile, le dioxane et l'éthanol (entrées 7, 8 et 9). Aucune amélioration n'est notée, que ce soit en RMN du proton et du phosphore ou simplement en terme de comportement physique du produit. L'ajout d'un additif à base d'argent, en l'occurrence le nitrate d'argent, a été réalisé afin que l'argent active l'électrophile (entrée 10). Malheureusement, même en chauffant à reflux du chloroforme, aucune amélioration n'est observée. Des conditions plus drastiques ont alors été mises en place, avec l'utilisation des micro-ondes (entrées 11 à 15). Là encore, aucune des conditions employées n'a permis d'observer la formation du sel de pyridinium désiré. Lorsque la réaction est effectuée avec la pyridine comme solvant et mise sous activation micro-ondes à 200 °C pendant 2h, les réactifs de départ sont encore récupérés (entrée 15).

En plus de ne pas fonctionner, cette méthode présente également l'inconvénient de nécessiter la synthèse multi-étapes des précurseurs phosphorés. Une autre approche fut donc investiguée. Elle débute par la synthèse de chlorure de chlorométhylpyridinium **1.327** suivie d'une réaction d'Arbuzov avec des phosphites, des phosphinites ou bien encore des *H*-phosphinates.

La synthèse du sel de pyridinium est effectuée suivant une version modifiée du protocole de E. Anders *et al.*, par réaction entre la pyridine, le paraformaldéhyde et un excès de chlorure de thionyle (Schéma 131).[237] La phosphorylation du sel de pyridinium a ensuite été étudiée. La réaction d'Arbuzov est particulièrement appropriée lorsqu'il s'agit de substituer un dérivé halogéné benzylique par un centre phosphoré. Trois composés organophosphorés ont été testés, à savoir le phosphite de triéthyle, le phosphite de triméthyle, et le diphénylphosphinite de méthyle.

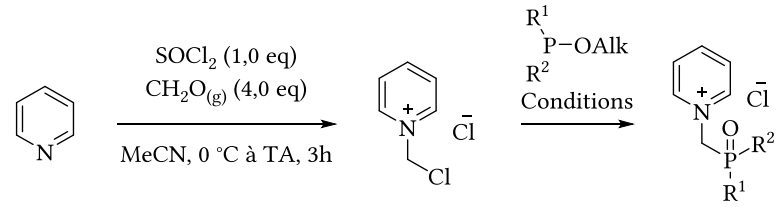
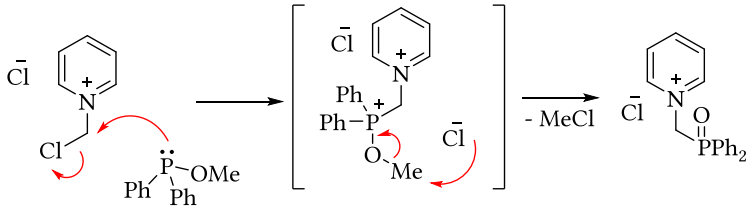


Schéma 131 : synthèse envisagée du sel de pyridinium phosphorée

La réaction a tout d'abord été testée avec le diphénylphosphinite de méthyle afin d'obtenir l'oxyde de diphénylphosphine correspondant. Après reflux des deux réactifs dans l'acétonitrile pendant 3h, le produit a été isolé avec un rendement de 40% après filtration (Schéma 132).

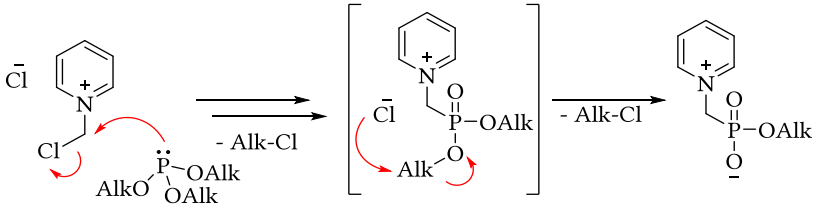


1.327 *1.329* *1.330*

40%

Schéma 132 : réaction d'Arbuzov avec le diphénylphosphinite de méthyle

Lorsque les phosphites sont utilisés, les produits désirés ne sont pas obtenus, malgré les optimisations réalisées présentées dans le tableau ci-après. Le sous-produit qui se forme est issu de la sur-réactivité du produit désiré **1.332**. En effet, ce dernier subit spontanément une réaction de substitution nucléophile conduisant à la formation des espèces zwitterioniques isolées avec de très bons rendements allant jusqu'à 80% lorsque le phosphite de triéthyle est utilisé (Schéma 133).



1.327 *1.331* *1.332*

Alk= Me **76%**

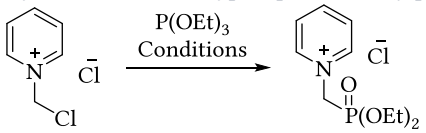
Alk= Et **80%**

Schéma 133 : obtention du sel phosphoré zwiterrionique comme sous-produit de réactions

Afin d'éviter cette réaction secondaire, la manipulation a été réalisée à température ambiante (entrée 2). Le produit attendu est observé en RMN du phosphore (δ : 16 ppm) et en RMN du proton. Cependant, le passage du milieu réactionnel au rotavapor suffit à générer le zwitterion.

La manipulation a alors été réalisée dans l'éthanol (entrée 3) dans l'espoir de pouvoir éliminer le solvant par co-évaporation avec le dichlorométhane à bas point d'ébullition. Une simple agitation sous vide léger dans un bain à 40 °C suffit à générer le zwitterion. De plus, la même manipulation réalisée à 0 °C sur un temps plus court (4h) ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats (entrée 4). Pour conclure sur cette brève optimisation, le produit attendu se forme mais n'a pas été isolé. Cependant, il serait intéressant à l'avenir d'étudier la cinétique de la seconde réaction d'Arbuzov et éventuellement d'utiliser directement le sel de pyridinium instable dans la prochaine séquence réactionnelle.

Tableau 6 : synthèse de diéthoxyphosphonométhylpyridinium

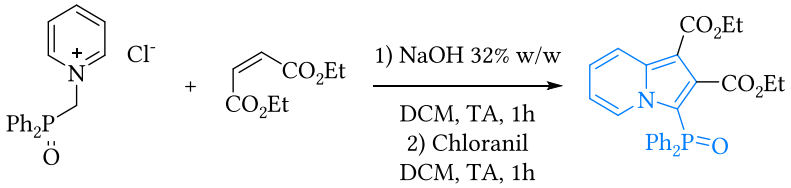


1.327 *1.333*

Entrées	Conditions	Observation
1	$P(OEt)_3$ (2,0 eq) MeCN, 90 °C, 72h	*Uniquement le zwitterion isolé*

Entrées	Conditions	Observation
2	$P(OEt)_3$ (1,5 eq) MeCN, **TA, 16h**	*Produit observé, pas isolé (δ= 16 ppm). Lorsque le milieu est chauffé pour éliminer le solvant, on observe la formation du zwitterion (δ= 10 ppm)*
3	$P(OEt)_3$ (1,5 eq) **EtOH**, TA, 48h	*Produit observé, pas isolé. Le DCM est utilisé pour co-évaporer l'éthanol mais l'évaporation au rotavapor suffit à former le zwitterion.*
4	$P(OEt)_3$ (1,5 eq) **MeCN, 0 °C, 4h**	*Produit observé, mais moins propre qu'auparavant.*

Le zwitterion ne pouvant conduire à la formation du dipôle 1,3, le développement de cette méthode se limite donc aux oxydes de phosphine. La cyclisation 1,3-dipolaire a été réalisée sur le chlorure de 1-diphénylphosphorylméthylpyridinium. En utilisant le maléate de diéthyle en milieu basique suivie d'une oxydation par le chloranile, le 3-(diphénylphosphoryl)indolizine-1,2-dicarboxylate de diéthyle a pu être isolé avec un rendement de 36% (Schéma 134).[43]



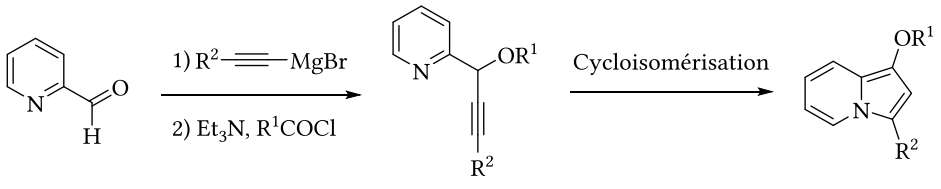
1.130 ***1.44*** ***1.334***
36%

Schéma 134 : cyclisation 1,3-dipolaire avec le sel de pyridinium phosphoré

Les limites inhérentes à cette voie de synthèse étant rédhibitoires pour un développement futur, les conditions expérimentales n'ont pas été optimisées. Cependant, cette stratégie nous a permis d'isoler une indolizine phosphorée en position 3 avec une stratégie différente de celle existante dans la littérature.

2.1.b.ii Cycloisomérisation

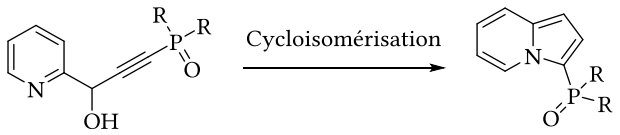
La cycloisomérisation d'une alcynylpyridine a été envisagée comme une solution potentielle pour l'obtention d'indolizines phosphorées. Cette réaction a été utilisée à de nombreuses reprises dans la littérature, plus particulièrement ces dernières années (Schéma 135, cf partie 1.2.a.ix).[51-75]



1.70 ***1.78*** ***1.335***

Schéma 135 : bilan de la cycloisomérisation

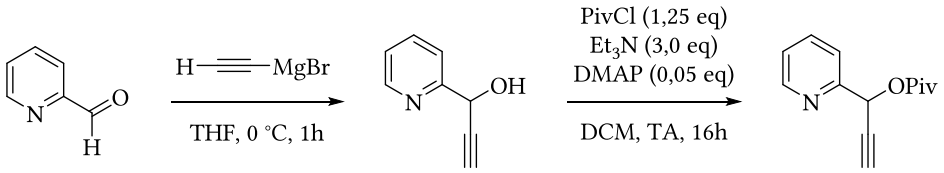
Nous avons envisagé l'utilisation de cette technique pour la synthèse d'indolizines phosphorées, en synthétisant au préalable l'alcyne phosphoré (Schéma 136).



1.336 ***1.337***

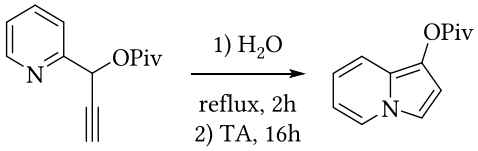
Schéma 136 : adaptation en version phosphorée

Dans un premier temps nous avons consacré nos efforts à reproduire la réaction sans phosphore, via les protocoles décrits dans la littérature (Schéma 137).[63]



1.70 ***1.338*** ***1.339***

93% **80%**



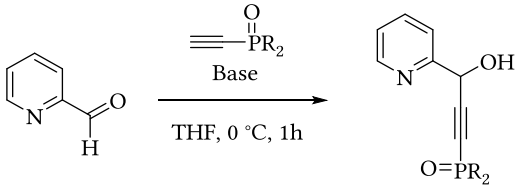
1.339 ***1.340***

63%

Schéma 137 : résultats expérimentaux obtenus

La synthèse de l'indolizine est effectuée en 3 étapes. La première étape est une attaque d'un Grignard sur un aldéhyde fournissant l'alcool propargylique **1.338** avec un rendement brut de 93%. Le produit étant instable, il n'est pas purifié et utilisé tel quel pour la suite. La protection de l'alcool pour stabiliser l'alcyne est effectuée en milieu basique avec le chlorure de pivaloyle comme groupement protecteur. L'intermédiaire **1.339** est isolé avec un rendement de 80%. Plusieurs conditions pour la cycloisomérisation de l'alcyne ont été décrites dans la littérature. Nous avons opté pour la plus douce d'entre elle, la cycloisomérisation au reflux de l'eau, sans ajout de catalyseur ni d'additif. La 1-pivaloylindolizine **1.340** est isolée avec un rendement correct de 63%, soit 47% en trois étapes.
Après avoir validé cette approche, nos efforts se sont focalisés sur l'application de cette synthèse aux alcynes phosphorés (Tableau 7).

Tableau 7 : tentatives d'addition nucléophile d'acétylures phosphorés sur la pyridinecarboxaldéhyde

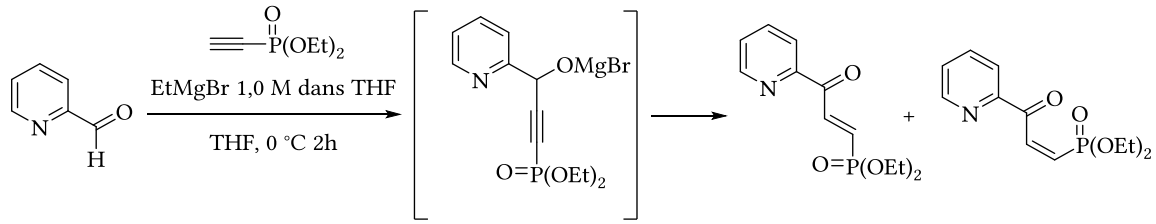


1.70 ***1.341***

Entrées	R	Base	Conditions	Observation
1	OEt (1,1 eq)	*n*Buli 1,6 M dans hexane	THF, 0 °C, 30min TA, 1h30	*Dégradation*

Entrées	R	Base	Conditions	Observation
		(1,05 eq)		
2	**Ph** (1,1 eq)	*n*Buli 1,6 M dans hexane (1,05 eq)	THF, 0 °C, 30min TA, 1h30	*Dégradation*
3	OEt (1,1 eq)	**LDA** (1,1 eq)	THF -78 °C à TA, 16h	*Dégradation*
4	OEt (1,2 eq)	**EtMgBr** 1,0 M dans THF (1,1 eq)	THF 0 °C, 2h	*Obtention de la chalcone (cf discussion ci-après)*
5	**Ph** (1,2 eq)	EtMgBr 1,0 M dans THF (1,1 eq)	THF, 0 °C à TA, 3j	*Dégradation*
6	**Ph** (1,2 eq)	EtMgBr 1,0 M dans THF (1,1 eq)	1) THF, 0 °C, 1h20 2) PivCl (1,25 eq) Et_3N (3,0 eq) DMAP (0,05 eq) DCM, TA, 16h	*Dégradation*
7	**Ph** (1,1 eq)	*n*Buli 1,6 M dans hexane (1,05 eq)	1) THF, 0 °C, 30min 2) TA, 1h 3) PivCl (2,0 eq)	*Dégradation*

L'intermédiaire phosphoré **1.341** n'a pas été obtenu. Différentes bases ont été utilisées. Le *n*-butyllithium conduit à des produits de dégradation complexes (entrées 1 et 2). Le diisopropylamidure de lithium n'améliore en rien la qualité de la réaction (entrée 3). Ces bases sont trop fortes et ne déprotonent pas uniquement l'alcyne mais agissent aussi comme nucléophiles pour l'aldéhyde et les produits potentiellement formés. Le bromure d'éthylmagnésium a été utilisé pour former *in situ* le réactif de Grignard, afin qu'il réagisse sur l'aldéhyde mais seules les chalcones *E* **1.343** et *Z* **1.344** ont été isolées avec un rendement global de 40% (entrée 4, Schéma 138).



1.70 *1.342* *1.343* **27%** *1.344* **13%**

Schéma 138 : réaction en version phosphorée

Les chalcones sont des sous-produits des réactions de cycloisomérisation déjà décrits par le groupe de V. Gevorgyan, qui a montré que l'acidité de la silice suffisait à isomériser l'alcool propargylique en cétone α,β-insaturée.[238]

En outre, la phosphorylation directe de l'alcool propargylique a également été testée, mais seule la dégradation du milieu réactionnel a été constatée. Enfin, la stabilisation de l'intermédiaire réactionnel

en ajoutant le chlorure de pivaloyle à la fin de la réaction n'a pas empêché la dégradation du milieu réactionnel (entrées 6 et 7).

2.1.b.iii Trans-annulation

V. Gevorgyan et son groupe ont décrit la synthèse d'indolizines 1,3-disubstituées, grâce à une réaction de trans-annulation, catalysée au cuivre (I), entre un motif triazolopyridine et un alcyne vrai.[86] Nous avons dans un premier temps reproduit leurs conditions expérimentales et obtenu des résultats comparables (Schéma 139). La triazolopyridine **1.348** est obtenue par réaction entre la 2-phénacylpyridine et l'hydrazine monohydrate suivie d'une oxydation. Elle a été isolée avec un rendement de 89%. L'indolizine **1.349** a été obtenue par chauffage de la triazolopyridine avec le phénylacétylène en présence de 15 mol% de cuivre hexafluorophosphate tétra(acétonitrile) dans le toluène sous pression à 130 °C.

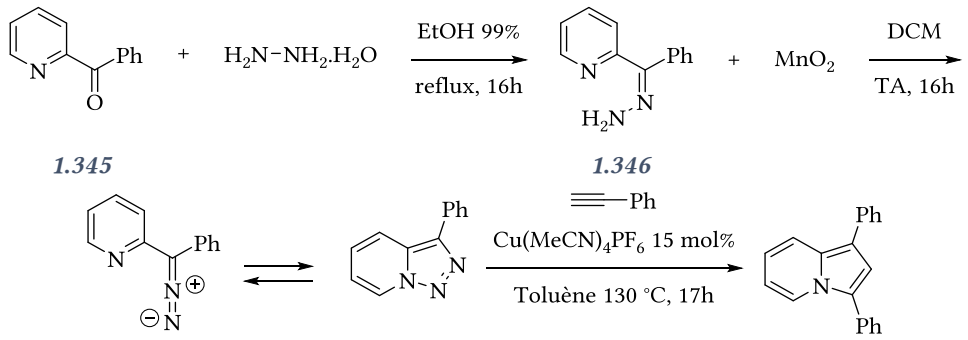
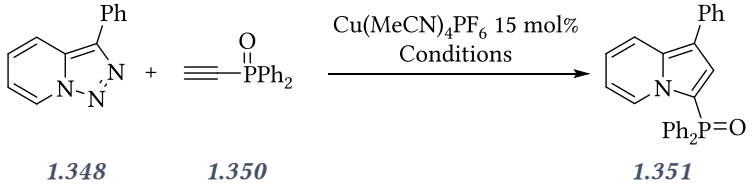


Schéma 139 : résultats expérimentaux obtenus pour la trans-annulation

De la même manière que précédemment, ayant validé cette approche sur un substrat de référence, notre étude s'est portée sur l'utilisation d'un alcyne phosphoré, en l'occurrence l'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine, afin d'obtenir l'indolizine-3-phosphorée (Tableau 8).

Tableau 8 : synthèse d'indolizines phosphorylées en position 3



Entrées	Eq. Alcyne	Méthode	Conditions	Observation
1	1,2 eq	Schlenk	Toluène 1M 130 °C, 17h	*Le produit est obtenu avec une pureté RMN ^{1}H de 80%. Rendement <17%.*
2	1,2 eq	**Tube scellé**	**$CHCl_3$ 1M** 130 °C, 10min	*Trop de pression libérée en tube scellé.*
3	1,2 eq	**Micro-onde**	$CHCl_3$ 130 °C, 15 min	*Le produit est obtenu mais pureté <95%. Rendement <30%*

Entrées	Eq. Alcyne	Méthode	Conditions	Observation
4	**3,0 eq**	Micro-onde	$CHCl_3$ 130 °C, 15 min	*Réactif de départ + produit attendu*
5	1,2 eq	**Tricol + réfrigérant**	**Chlorobenzène** 0,25M Reflux, 16h	*Bon produit isolé avec une pureté d'environ 90% en RMN. Rendement <7%*

Nous avons dans un premier temps repris les mêmes conditions expérimentales qu'avec le phénylacétylène (entrée 1). Le produit n'a pas été isolé pur après une purification par chromatographie sur colonne de silice. Au demeurant, le rendement de la réaction est faible et inférieur à 17%. Le produit est identifiable en RMN du proton grâce aux signaux caractéristiques des protons en positions 2 et 5 qui sont dédoublés du fait du couplage avec le phosphore en position 3. En outre, le déplacement chimique en RMN ^{31}P du produit est de 19 ppm et cohérent avec un oxyde de phosphine substitué par trois groupes aromatiques (l'alcyne de départ a un déplacement chimique de 8,5 ppm).
La faible solubilité de l'oxyde de phosphine dans le toluène est certainement la cause de sa dégradation sur les parois du schlenk lors du chauffage. Nous avons donc utilisé un autre solvant de réaction, le chloroforme, meilleur solubilisant de l'oxyde de phosphine mais au point d'ébullition plus bas que le toluène. La réaction a donc été réalisée en tube scellé, à 130 °C (entrée 2). Un excès de pression lié au solvant en ébullition et à la libération de diazote pendant la réaction ne permet pas l'utilisation de ce système. La réaction a été relancée aux micro-ondes, permettant de réduire les temps de réaction et de maintenir la pression, la limite du système de micro-ondes utilisé étant 17 bars (entrées 3 et 4). Le produit est formé mais une nouvelle fois sa pureté après chromatographie sur colonne est inférieure à 95%. Afin d'éviter les problèmes de pression, la manipulation a été faite au reflux du chlorobenzène dans un tricol, mais le rendement chute à moins de 7%.
Cette méthode semble malgré tout prometteuse du fait de la facilité de synthèse des réactifs de départ, et de l'utilisation des micro-ondes permettant l'obtention des produits avec des temps de réaction courts.

Conclusion sur la synthèse directe :

- Cyclisation 1,3-dipolaire : synthèse difficile du sel de pyridinium précurseur.
- Cycloisomérisation : instabilité des intermédiaires réactionnels
- Trans-annulation : faible rendement mais voie de synthèse la plus adaptée

La synthèse « directe » d'indolizines phosphorées ne semblent pas une alternative concevable en vue du développement de ligands via une voie de synthèse rapide et facile à mettre en œuvre. La synthèse d'indolizines en amont de l'étape de phosphorylation a dû être envisagée.

2.1.c. Synthèse « indirecte » d'indolizines phosphorées

La phosphorylation directe n'étant pas facile à mettre en œuvre, nous avons envisagé d'autres approches en utilisant la réactivité des halogénures d'aryle. En effet, de nombreux exemples de phosphorylation d'hétérocycles halogénés ont été décrits dans la littérature, et plusieurs revues détaillent les différentes voies de synthèse pour obtenir une liaison $C(sp^2)$-P.[239,240] Deux grandes stratégies ont été étudiées lors de ces travaux et sont résumées par le schéma ci-dessous.

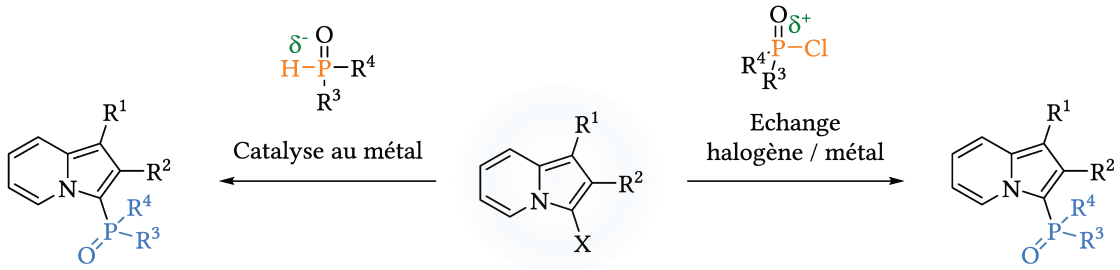
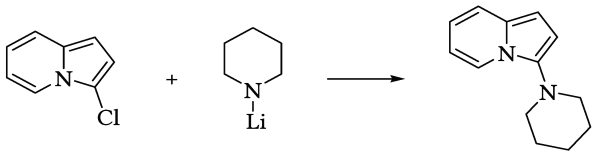


Schéma 140 : les deux voies de phosphorylation de 3-halogénoindolizines envisagées

L'obtention d'hétérocycles phosphorés à partir du précurseur halogéné peut être effectuée via une réaction métallo-catalysée au palladium ou au cuivre à partir de réactifs phosphorés nucléophiles tels que des oxydes de phosphines secondaires, des *H*-phosphonates ou *H*-phosphinates. Lorsque la catalyse est réalisée au nickel ou éventuellement au cuivre, il est aussi possible d'utiliser des précurseurs phosphorés trivalents, l'utilisation des phosphites de trialkyles étant le plus décrit dans la littérature.
La deuxième approche consiste à inverser la polarité des différents partenaires. Dans un premier temps un échange halogène / métal avec un lithien ou un magnésien permet à l'indolizine de réagir comme nucléophile sur des espèces phosphorés électrophiles tels que des chlorophosphines, des chlorophosphinites ou encore des chlorophosphites.

2.1.c.i Synthèse de 3-halogénoindolizines

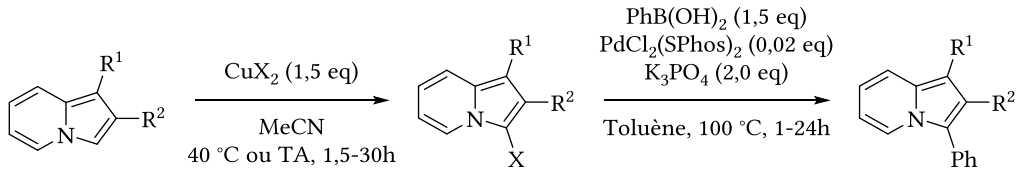
Afin de réaliser ces couplages métallo-catalysés, il a été nécessaire d'étudier en amont la synthèse et le comportement des 3-halogénoindolizines. Dans la littérature, l'halogénation d'indolizines n'a pas été souvent reportée, et les produits d'halogénation n'ont été utilisés que deux fois par le passé. A. Ohsawa *et al.* ont été les premiers en 1980 à rapporter la substitution de la 3-chloroindolizine **1.352** par le pipéridinure de lithium **1.353**, aboutissant à la 3-pipéridinylindolizine **1.354**, sans que le rendement ne soit donné (Schéma 141).[241]



1.352 ***1.353*** ***1.354***

Schéma 141 : travaux de A. Ohsawa et al.

Une étude plus récente a été effectuée par J-B. Xia et S-L. You en 2009. Ils ont réalisé la chloration et la bromation d'indolizines **1.355** substituées en position(s) 1 et/ou 2, puis ils ont utilisé les dérivés halogénés résultants **1.356** dans des réactions de Suzuki avec l'acide phénylboronique (Schéma 142).[242]



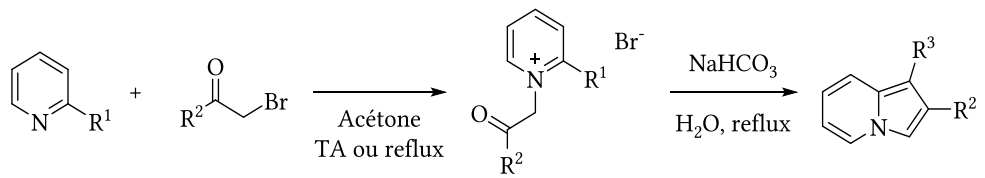
1.355
R^1= EWG
R^2= H, Me, Ph, CO_2Me

1.356
19 exemples
39-96%

1.357
8 exemples
82-95%

Schéma 142 : couplage de Suzuki

Notre intérêt s'est donc porté dans un premier temps sur la synthèse des 3-halogénoindolizines, puis dans un second temps sur leur réactivité.
Les résultats sont ici décrits selon la famille d'indolizines étudiée, c'est-à-dire en fonction du comportement électronique des substituants présents en positions 1 et 2. Elles ont été synthétisées à partir des sels de pyridiniums **1.360** obtenus avec des rendements compris entre 70 et 87% (Schéma 143). Ces sels n'ont pas été isolés et leur cyclisation en indolizines **1.361** a été directement mise en œuvre.



1.358
R^1= Me, Et, Bn, CO_2Me, CO_2Et, CN, COPh

1.359
R^2= Me, Ar, OEt

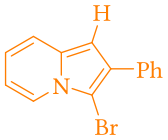
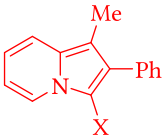
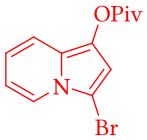
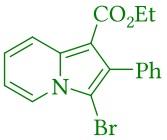
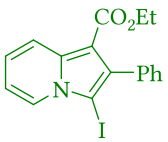
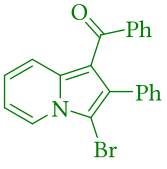
1.360
7 exemples
70-87%

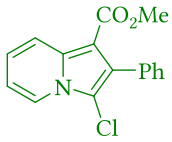
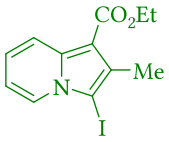
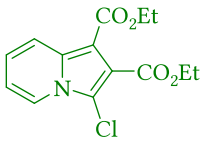
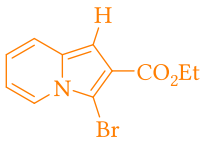
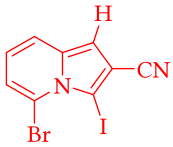
1.361
6 exemples
48-99%

Schéma 143 : synthèse du précurseur non substitué en position 3

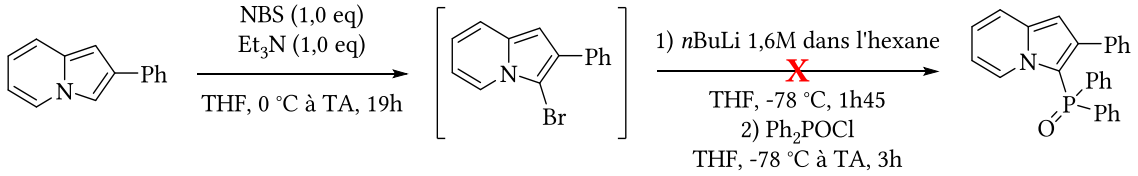
Le Tableau 9 ci-après reporte les différents composés halogénés obtenus, avec les conditions expérimentales détaillées pour chaque molécule.

Tableau 9 : bilan des structures halogénées obtenues ou non

Ent.	Molécules	Conditions	Rdt	Ent.	Molécules	Conditions	Rdt
1	 ***1.362***	NBS (1,0 eq), Et_3N (1,0 eq) THF, TA, 22h	-%	**2**	 ***1.363***	Conditions X= Cl, Br ou I	-%
3	 ***1.364***	$CuBr_2$ (1,5 eq) MeCN, 40 °C, 16h	**-%**	**4**	 ***1.365***	NBS (1,0 eq), Et_3N (1,0 eq) THF, 0 °C à TA, 30min	99%
5	 ***1.366***	NIS (1,4 eq) MeCN, TA, 2h	88%	**6**	 ***1.367***	NBS (1,0 eq), Et_3N (1,0 eq) THF, TA, 24h	75%

Ent.	Molécules	Conditions	Rdt	Ent.	Molécules	Conditions	Rdt
7	 *1.368*	NClS (1,4 eq) MeCN, TA, 2h	65%	**8**	 *1.369*	NIS (1,2 eq) MeCN, TA, 14h	66%
9	 *1.370*	$CuCl_2$ (1,5 eq) MeCN, 40 °C, 16h	67%	**10**	 *1.371*	NBS (1,2 eq), Et_3N (1,2 eq) THF, TA, 2h	92%
11	 *1.372*	NIS (1,1 eq) MeCN, TA, 2h	-%				

L'halogénation de la 2-phénylindolizine **1.373**, le précurseur le plus simple à synthétiser, est réalisée en présence de *N*-bromosuccinimide et de triéthylamine dans le THF (entrée 1). Le produit bromé en position 3 est isolé et caractérisé en RMN proton et carbone. Cependant, nous constatons que lorsqu'aucune précaution particulière n'est prise, le produit se dégrade en moins de 24h. Par conséquent, le produit a été conservé sous azote et à l'abri de la lumière, ce qui a permis de prolonger sa stabilité jusqu'à ce qu'il soit utilisé dans des réactions impliquant l'oxyde de chlorodiphénylphosphine. Malgré plusieurs tentatives et au dépit de multiples optimisations, le produit majoritairement obtenu après traitement est le réactif de départ, la 2-phénylindolizine (Schéma 144).



1.373 *1.362* *1.374*

Schéma 144 : échange halgène / métal sur la 3-bromo-2-phénylindolizine

Nous avons poursuivi nos efforts en diversifiant les structures étudiées. La 1-méthyle-2-phénylindolizine **1.363** est tout aussi simple à synthétiser et présente l'avantage de bloquer la position 1 concurrençant généralement en réactivité la position 3. La chloration, la bromation ou encore la iodation de cette position se sont avérées encore plus complexes que pour l'homologue non méthylé (entrée 2). Le produit a été observé en RMN proton mais se dégrade après 5min lorsqu'aucune condition particulière n'est prise. Le groupement méthyle a donc une influence déstabilisante sur le produit obtenu. L'enrichissement du motif pyrrole par effet inductif semble être à l'origine de cet effet. La présence d'un groupement *O*-pivaloyle, également donneur d'électrons, a le même effet déstabilisant (entrée 3).

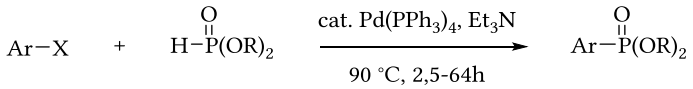
Pour compléter cette étude, nous avons cherché à appauvrir l'indolizine en travaillant avec un groupement électroattracteur en position 1, de type ester ou cétone. Les résultats ont été en accord avec ce que nous avions pu observer préalablement. En effet, la présence d'un groupement

électroattracteur sur cette position stabilise grandement l'intermédiaire halogéné, qu'il soit chloré, bromé ou iodé, puisque les produits attendus ont été isolés avec d'excellents rendements et ont été utilisés plusieurs jours après leur synthèse (entrées 4 à 9). Les substituants en position 1 ont donc une influence capitale pour la réactivité et la stabilité de la position 3 des indolizines.
Nous avons ensuite conservé l'ester en position 1, et nous avons modifié les groupements de la position 2, en changeant le phényle par un groupement méthyle (entrée 8) ou par un ester (entrée 9). Les produits sont obtenus avec des rendements comparables et sont tout aussi stables. Enfin, l'halogénation d'indolizines non substituées en position 1 et substituées par un groupement électroattracteur en position 2 génère un produit de bromation instable (entrée 10). La position 2 est donc moins influente que la position 1 sur la réactivité de la position 3. Lorsqu'un substituant est présent en position 5, en l'occurrence un brome, une distribution des produits d'halogénation des positions 1 et 3 est observée, démontrant une perte de régiosélectivité (entrée 11).

Pour la suite de notre étude, nous avons utilisé différentes indolizines, ayant toutes pour point commun un groupement électroattracteur en position 1. Avec ces différentes indolizines halogénées en main, le couplage d'Hirao et l'échange halogène / métal ont été investigués.

2.1.c.ii Couplage d'Hirao

Nous allons nous consacrer tout d'abord à l'étude de la première stratégie. Comme énoncé au préalable, différents métaux peuvent être utilisés pour catalyser la phosphorylation d'hétérocycles. Les pionniers en la matière sont T. Hirao *et al.* qui ont pour la première fois en 1981 utilisé le palladium comme métal de transition catalysant le couplage entre des halogénure d'aryles **1.375** et des phosphites de dialkyles **1.376** (Schéma 145).[243]



1.375 ***1.376*** ***1.377***

Schéma 145 : couplage d'Hirao

Le mécanisme de cette réaction a été largement étudié, notamment par M. Kalek *et al.* ainsi que par M. C. Kohler *et al.*[244–247] C'est un mécanisme catalytique classique pour la chimie du palladium (Schéma 146). Tout commence avec l'espèce de palladium au degré d'oxydation 0, qui subit dans un premier temps une addition oxydante de l'halogénure d'aryle. Le palladium vient alors se coordiner au doublet de la liaison P=O. Après déprotonation du phosphite, le palladium se lie directement sur le phosphore. Enfin, une élimination réductrice libère l'arylphosphonate et régénère le palladium(0).

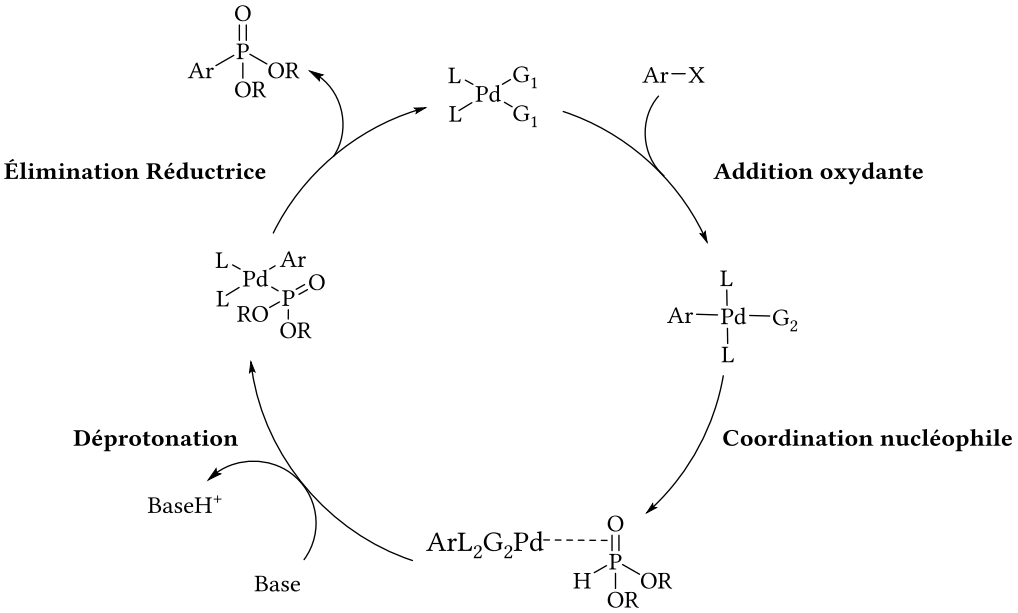
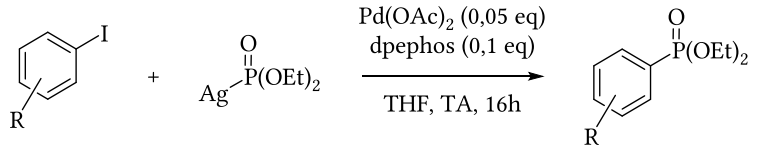


Schéma 146 : mécanisme du couplage d'Hirao

Cette réaction a depuis lors connu un certain nombre d'optimisations, avec des sources de palladium utilisées différentes tout comme les bases, les solvants et les additifs. En effet, l'utilisation de micro-ondes a permis à E. Jablonkai *et al.* de diminuer considérablement les temps de réaction avec des couplages réalisés entre 2 min et 6h en fonction des substituants.[248] M. C. Kohler *et al.* ont utilisé des phosphonates d'argent **1.379** pour parvenir à obtenir le produit de couplage sans base et à température ambiante (Schéma 147).[246]



1.378
R= H, Me, OMe, Cl,
CN, $COCH_3$, OH, NH_2

1.379

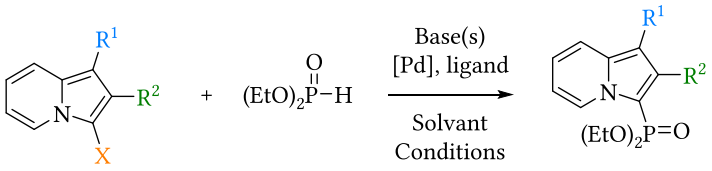
1.380
9 exemples
44-92%

Schéma 147 : utilisation de phosphonates d'argent par M. C. Kohler et al.

L'utilisation du nickel(II) par H-J. Cristau *et al.*[249] et du cuivre(I) pour des réactions de type Chan-Lam-Evans par D. Van Allen *et al.*[250] et le groupe de S. L. Buchwald[251] a aussi contribué à la phosphorylation de cycles aromatiques.

Notre étude s'est portée sur l'utilisation de 3-halogénoindolizines comme réactifs de départ pour la phosphorylation régiosélective de la position 3, en utilisant différentes sources de palladium. L'optimisation des conditions réactionnelles est décrite dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : optimisation des conditions du couplage d'Hirao

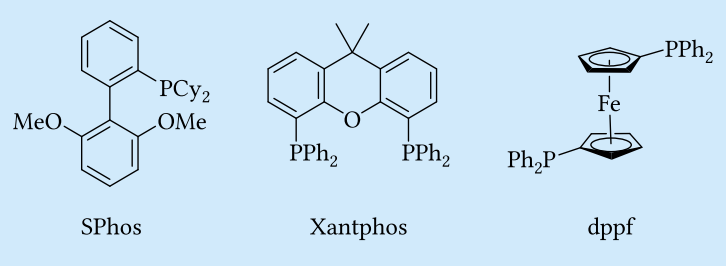


Entrées	X, R^1, R^2	P	[Pd]	Base(s)	Ligand	Conditions	Rdt isolé
1	Cl, CO_2Et, CO_2Et 1,0 eq	1,1 eq	$(PPh_3)_2PdCl_2$ 0,05 mol%	Et_3N 1,1 eq	-	Toluène 90 °C, 16h	-
2	**Br,** CO_2Et, CO_2Et 1,0 eq	**2,0 eq**	**$PdCl_2$** 0,1 mol%	**K_3PO_4** 3,0 eq	**SPhos 0,2 mol%**	Toluène 110 °C, 90h	<10% (obs.)
3	Br, CO_2Et, CO_2Et 1,0 eq	**1,5 eq**	**Pd_2dba_3** 0,1 mol%	**Et_3N,** 2,0 eq	SPhos 0,2 mol%	**THF** 1) 70 °C, 72h 2) MW, 200W, 150 °C, 10min	-
4	Br, CO_2Me, **Ph** **1,5 eq**	1,0 eq	Pd_2dba_3 **0,05 mol%**	Et_3N 1,5 eq	**dppf** 0,1 mol%	**Toluène** 1) 80 °C, 17h 2) 120 °C, 25h	-
5	Br, CO_2Me, Ph 1,0 eq	**2,0 eq**	Pd_2dba_3 **0,1 mol%**	**K_3PO_4** 3,0 eq	**SPhos** 0,2 mol%	Toluène 110 °C, 24h	27%
6	Br, COPh, Ph 1,0 eq	2,0 eq	Pd_2dba_3 0,1 mol%	K_3PO_4 3,0 eq	SPhos 0,2 mol%	Toluène **MW 200W 100 °C, 20min**	13%
7	Br, COPh, Ph 1,0 eq	2,0 eq	Pd_2dba_3 0,1 mol%	**Ag_2O** 1,0 eq	SPhos 0,2 mol%	Toluène 110 °C, 60h	-
8	**I,** CO_2Et, Ph 1,0 eq	2,0 eq	Pd_2dba_3 0,1 mol%	K_3PO_4 3,0 eq	SPhos 0,2 mol%	Toluène 110 °C, 2j	-
9	I, CO_2Et, **Me** 1,0 eq	2,0 eq	Pd_2dba_3 0,1 mol%	K_3PO_4 3,0 eq	SPhos 0,2 mol%	Toluène 110 °C, 49h	-
10	Cl, CO_2Et, **Me** 1,0 eq	2,0 eq	Pd_2dba_3 0,1 mol%	K_3PO_4 3,0 eq	SPhos 0,2 mol%	Toluène 110 °C, 24h	25%

Entrées	X, R^1, R^2	P	[Pd]	Base(s)	Ligand	Conditions	Rdt isolé
11	I, CO_2Me, Ph 1,0 eq	1,0 eq	**$Pd(OAc)_2$ 0,1 mol%**	**Et_3N 1,8 eq KOAc 0,1 eq**	**Xantphos 0,2 mol%**	**THF 70 °C, 24h**	-

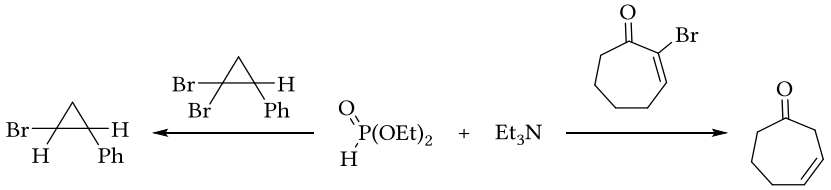
Les entrées 1 à 3 ont pour point commun l'indolizine de départ, substituée par des groupements électroattracteurs en position 1 et 2. Le phosphite de diéthyle a été utilisé comme source de phosphore. Le résultat le plus encourageant a été obtenu lorsque le palladium est utilisé au degré d'oxydation II (entrées 1 et 2), que l'halogène est un brome, que la base est le phosphate de potassium et que la SPhos est le ligand. La formation du produit a alors pu être observée en GC-MS, avec un taux de formation de 10%. Cependant, le précurseur halogéné n'est pas aisément accessible, la réaction de cyclisation 1,3-dipolaire utilisée pour obtenir le diéthyle 1,2-indolizinyldicarboxylate donnant lieu à des rendements hétérogènes et inférieurs à 20% quand les quantités de sel de pyridinium sont supérieures à la dizaine de millimoles.
Les travaux d'optimisation ont été poursuivis avec les 1-(2-alkyl)indolizinylcarboxylate d'éthyles, obtenus plus efficacement que le prédécesseur par réaction de Tschitschibabin sur de grosses quantités (> 30 mmol). Le meilleur résultat obtenu est celui de l'entrée 5, lorsque le Pd_2dba_3 a été utilisé comme source de palladium 0, en utilisant 2 équivalents de phosphite de diéthyle et la SPhos comme ligand, le tout dans le toluène à 110 °C. Le produit désiré a pu être isolé avec un rendement de 27%.

La SPhos est un meilleur ligand que le dppf (entrée 4) ou encore le xantphos (entrée 11). Ce ligand développé par Buchwald à la particularité d'enrichir le métal en électrons. Cet enrichissement du complexe permet d'accélérer l'étape d'élimination réductrice qui est souvent l'étape cinétiquement critique. Pour rappel, l'utilisation de ce ligand pour la fonctionnalisation d'indolizines a été mise en oeuvre par J-B. Xiao et S-L. You lors de couplages de type Suzuki-Miyaura sur des indolizine-3-halogénées.[242]



SPhos Xantphos dppf

Les micro-ondes sont connues pour parfois apporter de meilleurs résultats pour ces couplages. Néanmoins, lorsque la même manipulation a été réalisée avec cette technique à 100 °C pendant 20min (entrée 6), le rendement a chuté à 13%. De plus, lorsque l'oxyde d'argent (I) est utilisé comme base, la réaction n'a pas lieu (entrée 7). La réaction a aussi été réalisée dans les conditions optimales décrites auparavant mais en utilisant la 3-iodoindolizine à la place de la 3-bromoindolizine (entrées 8, 9). La réaction de couplage n'a pas eu lieu, la réaction de réduction de l'indolizine halogénée étant le principal produit isolé. Pourtant, les iodures d'aryles sont connus pour être de meilleurs substrats pour les couplages C-C que leurs homologues chlorés ou bromés. Il a cependant été démontré par des études mécanistiques que l'iode pouvait générer, dans le cas des réactions d'amination pallado-catalysées, des dimères de palladium pontés par des anions iodures rendant le complexe inerte.[252] Mais ce n'est pas la seule explication. T. Hirao *et al.* ont démontré que le phosphite de diéthyle combiné à la triéthylamine pouvait se comporter comme un agent réducteur, notamment de gem-dibromocyclopropane ou encore d'α-bromocétone α,β-insaturée (Schéma 148).



1.381 **93%** ***1.382*** **66%**

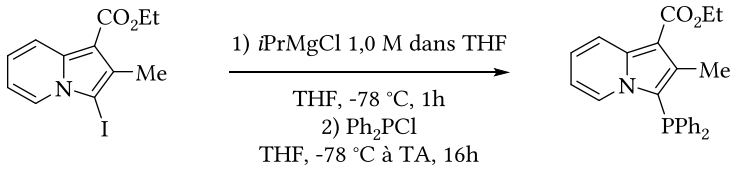
Schéma 148 : utilisation du phosphite de diéthyle comme réducteur

Un essai a été mené sur les indolizines chlorés (entrée 10). Le produit de couplage est isolé avec un rendement de 25%, similaire à celui obtenu avec le dérivé bromé.

Un effort d'optimisation supplémentaire doit encore être apporté pour obtenir de meilleurs résultats, notamment en modifiant la nature du ligand qui influence considérablement l'efficacité des couplages.
Cependant, nous pouvons conclure sur cette méthode que l'indolizine bromée est la plus adaptée pour que le couplage C-C ait lieu. De plus, les ligands de type Buchwald fournissent de meilleurs résultats.

2.1.c.iii Echange halogène / métal

Bien que très intéressant dans beaucoup de cas car il permet la formation de liaison C-C en une seule étape, le couplage d'Hirao n'en présente pas moins des inconvénients majeurs, comme la consommation importante d'atomes puisqu'au moins 5 réactifs sont requis, qui sont autant de paramètres à optimiser. Nous avons donc étudié en parallèle l'échange de l'halogène de l'indolizine par un magnésien, précédant la réaction du carbanion formé avec un réactif phosphoré électrophile (Schéma 149).

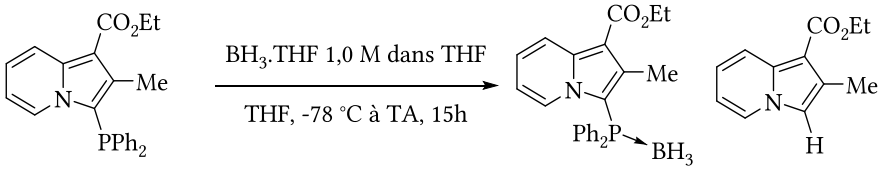


1.383 ***1.384***

Schéma 149 : échange halogène / magnésien envisagé

Le chlorure d'isopropylmagnésium à basse température (< -40 °C) est connu pour s'échanger avec les halogénures d'aryle sans affecter les fonctions de type ester. La réaction entre la 3-iodoindolizine et 1,3 équivalent de réactif de Grignard a donc été réalisée dans un premier temps à -78 °C pendant 1h, le temps que l'échange se fasse. Sans isoler l'intermédiaire, 1,5 équivalent d'électrophile est ajouté avant de laisser remonter la température à 25 °C.
Le mélange réactionnel a été étudié en RMN proton et phosphore après le traitement de la réaction. Le produit majoritaire à un déplacement chimique situé à -40 ppm en RMN ^{31}P, correspondant à la zone de déplacement chimique attendue pour l'indolizine phosphorée sous sa forme P(III). A noter que la réaction n'est pas propre puisqu'au moins 5 produits minoritaires sont observés, dont l'oxyde de chlorodiphénylphosphine (37,3 ppm), l'oxyde de diphénylphosphine (21,5 ppm) ainsi probablement que l'indolizine phosphorée sous sa forme oxydée (29,8 ppm). La purification a été effectuée par colonne chromatographique sur gel de silice, et le produit attendu a pu être isolé pur à plus de 80% avec un rendement d'environ 24%, caractérisé en RMN et en spectroscopie de masse. La même

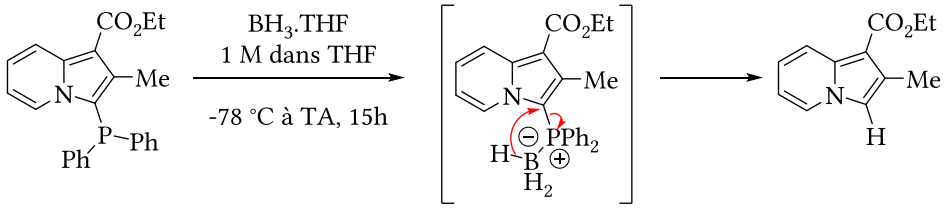
manipulation a été effectuée en doublant les quantités de réactif de Grignard et de chlorodiphénylphosphine de manière à diminuer la proportion d'indolizine de départ recouvrée, mais seul le produit de réduction de l'indolizine a été obtenu. Cependant, un suivi de l'évolution de la réaction a été effectué par RMN du phosphore et a permis d'obtenir quelques informations concernant les limites de la réaction. Nous avons pu constater que le produit désiré est formé majoritairement après 30 minutes d'agitation à -78 °C, et que cette proportion décroit au profit des sous-produits après 16h à température ambiante, preuve de l'instabilité de la triarylphosphine nouvellement synthétisée. Pour remédier à cette difficulté, il a été envisagé de stabiliser la phosphine **1.385** *in-situ* en la complexant avec du borane (Schéma 150). Cependant, le complexe de phosphine-borane **1.386** attendu n'a pas été isolé, le produit **1.387** de réduction de l'indolizine étant obtenu quasi quantitativement.



1.385 ***1.386*** ***1.387***
0% **92%**

Schéma 150 : protection de la phosphine par utilisation de borane

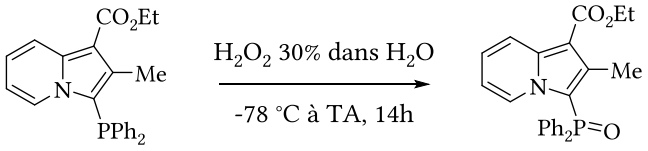
Encore une fois, cette réaction est révélatrice du comportement particulier des indolizines car rares sont les cas où le borane joue le rôle de réducteur et non de groupement protecteur des phosphines. Cette réaction concurrente a déjà été reportée dans la littérature. Le mécanisme proposé est le suivant. Le borane se complexe effectivement à la phosphine et le complexe « ate » **1.388** résultant réagit consécutivement comme un donneur d'hydrure, induisant la formation de l'indolizine **1.389** (Schéma 152).



1.385 ***1.388*** ***1.389***

Schéma 151 : mécanisme supposé de la réduction d'indolizine phosphoré par le complexe « ate » généré

Nous avons alors opté pour une autre stratégie de stabilisation du produit formé, à savoir l'oxydation *in-situ* de la phosphine. Pour ce faire, le peroxyde d'hydrogène est utilisé comme oxydant après que la phosphinoindolizine **1.385** 1.385ait été formée (Schéma 152).



1.385 ***1.390***
48%

Schéma 152 : oxydation de la phosphine en oxyde de phosphine

Avec cette méthode, nous sommes parvenus à isoler l'oxyde de phosphine **1.390** avec un rendement de 48%, correspondant au meilleur rendement obtenu jusqu'à présent pour la synthèse de 3-phosphinoindolizine. La RMN des produits isolés permet aisément de comparer certains déplacements

chimiques caractéristiques. Lorsque la protection au borane est effectuée, la formation de la 3-hydroindolizine est clairement identifiée. L'adduit correspondant au complexe phosphine-borane présente des signaux élargis. Lorsque l'oxyde de phosphine est obtenu, un shift caractéristique est observé pour le proton en position 5, déblindé par la présence de l'oxygène porté par l'atome de phosphore.

Pour conclure sur cette partie, 6 voies de synthèse ont été étudiées pour introduire régiosélectivement un atome de phosphore en position 3 des indolizines.

- La cyclisation 1,3-dipolaire est limitée par le peu de diversité qu'elle tolère lorsque le phosphore fait partie du substrat de départ. Néanmoins, le 3-(diphénylphosphoryl)indolizine-1,2-dicarboxylate de diéthyle est cyclisé avec un rendement de 36%.
- La cycloisomérisation est une méthode efficace d'obtention d'indolizine substituée en position 3, mais lorsque l'alcyne utilisé comme précurseur de départ est phosphoré, seule la chalcone est obtenue.
- La trans-annulation est la voie de synthèse « directe » d'indolizines phosphorylées qui offre les meilleures possibilités, sans pour autant avoir abouti à des résultats concluants jusqu'à présent.
- La réactivité de l'indolizine préformée a alors été investiguée. Les conditions développées par A. A. Tolmachev *et al.* n'ont pas permis l'obtention d'indolizines phosphorées proprement.
- L'échange halogène / métal permet d'obtenir les produits désirés avec des rendements allant jusqu'à 48%, selon un processus réactionnel en deux temps, mais la réaction demeure difficile à mettre en œuvre et à répéter. En outre, cette voie de synthèse a permis de mettre concrètement en évidence l'instabilité des 3-phosphinoindolizines.
- Le couplage pallado-catalysé d'Hirao permet d'isoler le composé phosphoré avec un rendement maximal de 27%. Néanmoins, le produit majoritairement obtenu pour chaque condition testée correspond au produit de réduction de l'halogéno-indolizine.

Pour ces raisons, l'étude n'a pas été poursuivie, même si des optimisations supplémentaires apporteraient probablement de meilleurs résultats.
Néanmoins, pour une éventuelle application des dérivés phosphorés en catalyse, il est nécessaire de pouvoir travailler sur des molécules stables. Nous avons pour cela opté pour une autre famille d'indolizines phosphorée, régioisomère de celle décrite au préalable, les indolizines-5-phosphorylées.

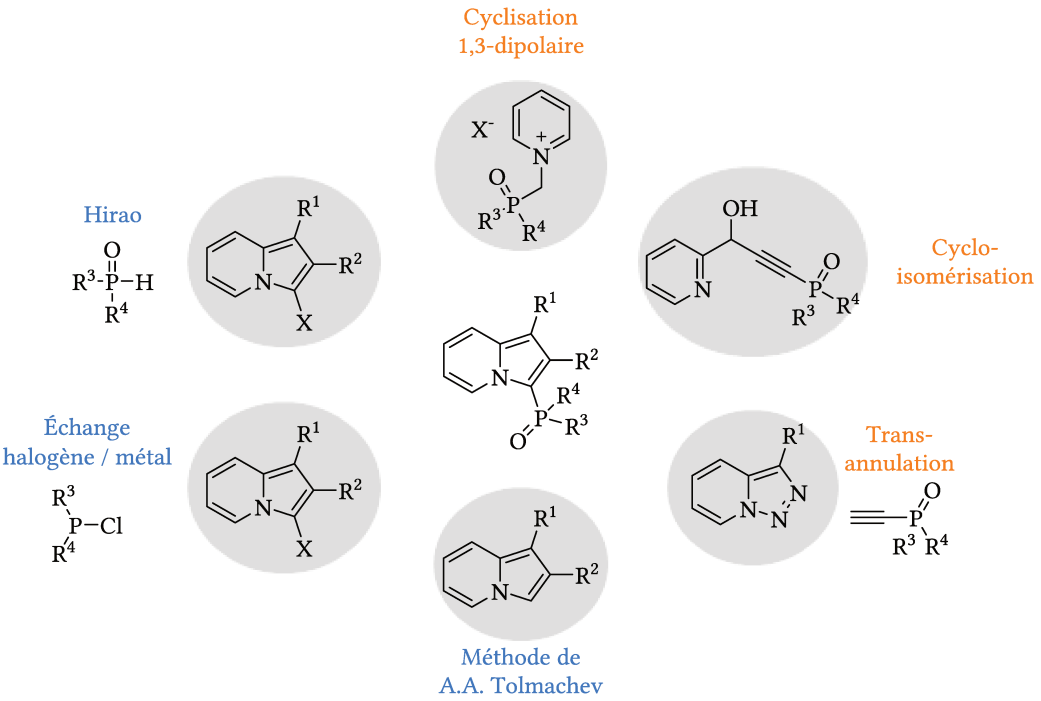
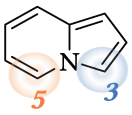


Schéma 153 : conclusion sur la phosphorylation d'indolizines en position 3

2.2. Synthèses d'indolizines phosphorylés en position 5

La synthèse d'indolizines phosphorées en position 5 en α de l'azote a tout autant d'intérêt. Cette position présente plusieurs avantages à savoir :

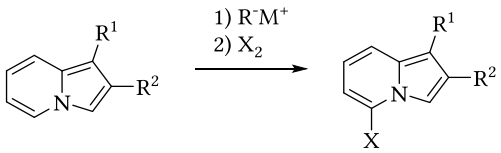
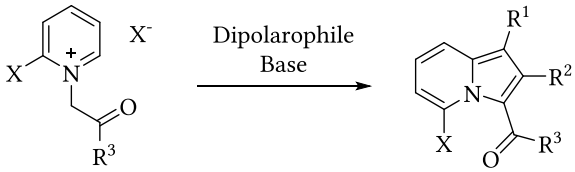
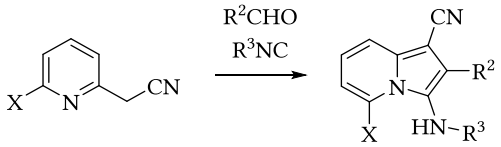
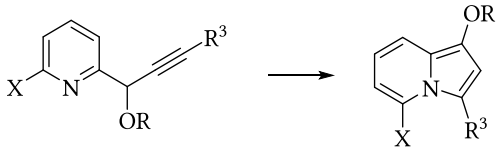
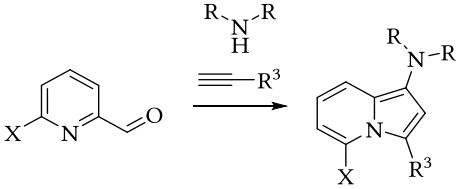
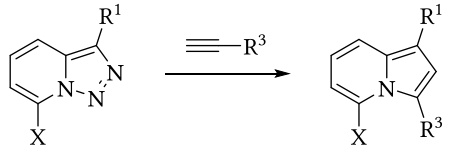
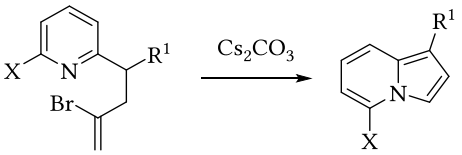
- Un travail inédit puisqu'aucune publication ne décrit la phosphorylation de cette position.
- Les 5-halogénoindolizines ont déjà été synthétisées dans la littérature et peuvent servir de point de départ intéressant.
- La position 5 est moins riche en électrons que la position 3, il est donc possible que le comportement soit différent et que les produits de réaction soient plus stables.



La synthèse des indolizines phosphorées en position 5 n'a pas été envisagée par une méthode de synthèse préalable d'une 2-phosphorylpyridine, qui serait utilisée dans des réactions de Tschitschibabin ou de cyclisation 1,3-dipolaire. En effet, nous avons supposé que la présence d'un groupe phosphoré dans l'environnement proche des sites réactionnels pourrait avoir des effets stériques et électroniques défavorables. Il nous est donc apparu préférable de ne l'ajouter qu'en fin de synthèse.

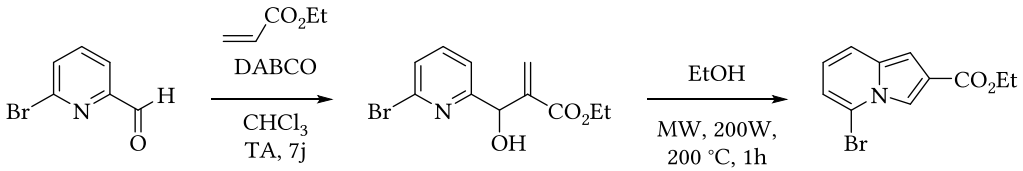
Une fois de plus, le dérivé halogéné a été le précurseur retenu. Vingt-deux articles portent sur la synthèse d'indolizines halogénées en position 5. Sur ces différents articles, sept méthodes ont été développées pour obtenir la molécule cible, répertoriées dans le Tableau 11 suivant.

Tableau 11 : récapitulatif des voies de synthèse de 5-halogénoindolizines

Synthèse	Références
Halogénation régiosélective 	E. V. Babaev *et al.* (2005 et 2008)[253,254] K. Ochiai *et al.* (2012)[255] M. F. Z. J. Amaral *et al.* (2015)[256] S. A. Rzhevskii *et al.* (2017)[257]
Cyclisation 1,3-dipolaire 	P. B. Terent'ev *et al.* (1980)[258] E. V. Babaev *et al.* (2000)[259] H. Fujii *et al.* (2003 et 2006)[260,261] Y-M. Shen (2010)[262]
Condensation multi-composants 	K. Bedjeguaedal *et al.* (2006)[263]
Cycloisomérisation 	V. Gevorgyan *et al.* (2006 et 2008)[264,265] B. Yan *et al.* (2007)[65] T. Xu *et al.* (2015)[266]
Cycloisomérisation one-pot 	M. J. Albaladejo *et al.* (2015)[267] B. V. M. Teodoro *et al.* (2015)[268] Y. Xue *et al.* (2016)[269]
Trans-annulation 	V. Gevorgyan *et al.* (2007)[270,271]
Séquence formation / ouverture de cycle 	C. Zhu *et al.* (2017)[272]

Ces méthodes sont des adaptations de celles déjà décrites dans la partie 1.2.a.viii de ce chapitre (p. 32), mais les rendements obtenus sont globalement plus faibles par comparaison aux synthèses d'indolizines sans substituant occupant la position 5.

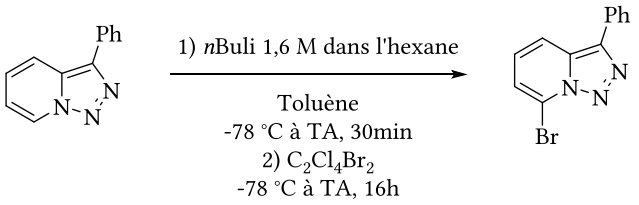
De notre côté, nous avons étudié l'adaptation de la réaction de Morita-Baylis-Hillman à l'obtention des indolizines halogénées. La réaction entre la 6-bromoindolizine-2-carboxaldéhyde **1.391** commercialement disponible et l'acrylate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de DABCO permet d'obtenir avec un excellent rendement le produit de MBH **1.392**. La cyclisation intramoléculaire a ensuite été réalisée aux micro-ondes à 200 °C pendant 1h, aboutissant au produit **1.393** isolé pur avec un rendement limitant de 28% (Schéma 154).[49]



1.391 ***1.392*** ***1.393***
93% **28%**

Schéma 154 : obtention de 5-bromoindolizine par cyclisation du réactif de MBH

La trans-annulation a été le second sujet de notre étude, puisque V. Gevorgyan *et al.* ont adapté leur synthèse à l'obtention de 5-chloroindolizines substituées en position 1 et 3 (voir partie 1.2.a.xii). Nous avons donc opté pour cette voie de synthèse afin d'obtenir le dérivé bromé, meilleur candidat au couplage d'Hirao.
La synthèse du précurseur triazole est la même que celle décrite dans la partie 2.1.b.iii de ce chapitre. La bromation de la position 5 s'effectue avec 64% de rendement via l'ortho-lithiation régiosélective par du *n*-Butyllithium, suivi de l'attaque nucléophile du lithien généré sur un agent de bromation doux, à savoir le dibromotétrachloroéthane (Schéma 155).[85]

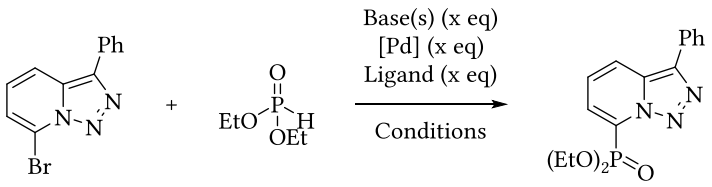


1.346 ***1.394***
64%

Schéma 155 : bromation régiosélective de la triazolopyridine

La phosphorylation a ensuite été effectuée par couplage pallado-catalysé de type Hirao. Les conditions réactionnelles ont été optimisées de manière à obtenir les meilleurs résultats possibles.

Tableau 12 : conditions d'Hirao optimisées pour le couplage de la position 5



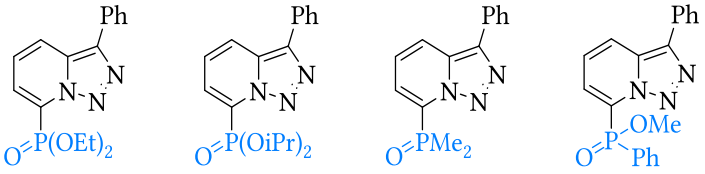
1.394 ***1.395***

Entrées	P	[Pd]	Base	Ligand	Conditions	Rdt isolé
1	2,0 eq	Pd_2dba_3 10 mol%	K_3PO_4 3,0 eq	SPhos 20 mol%	Toluène 110°C, 16h	-
2	**1,1 eq**	Pd_2dba_3 5,0 mol%	**Et_3N 1,2 eq**	**dppf 10 mol%**	Toluène **80°C, 38h**	41%
3	**2,0 eq**	Pd_2dba_3 5,0 mol%	Et_3N, **2,2 eq**	dppf 10 mol%	Toluène **1) TA, 15min** 2) 80°C, 48h	6%
4	**1,0 eq**	Pd_2dba_3 5,0 mol%	Et_3N **1,0 eq**	dppf 10 mol%	Toluène 80°C, 18h	56%
5	1,0 eq	Pd_2dba_3 5,0 mol%	Et_3N 1,0 eq	dppf 10 mol%	Toluène 80°C, **40h**	64%
6	**0,9** eq	Pd_2dba_3 5,0 mol%	Et_3N **0,9** eq	dppf 10 mol%	Toluène 80°C, 40h	63%
7	1,0 eq	**$Pd(OAc)_2$ 18 mol%**	Et_3N 1,8 eq **KOAc 0,25 eq**	**Xantphos 21 mol%**	**THF 1) 70 °C, 1h 2) 70 °C, 20h**	90%
8	1,0 eq	$Pd(OAc)_2$ **10 mol%**	Et_3N 1,8 eq KOAc **0,10 eq**	Xantphos 20 mol%	THF 1) 70 °C, 20min 2) 70 °C, 15h	87%
9	1,0 eq	$Pd(OAc)_2$ 11 mol%	Et_3N 2,0 eq KOAc 0,11 eq	Xantphos 22 mol%	THF **MW 200W 70 °C, 10min**	99%

Nous avons dans un premier temps repris les meilleures conditions expérimentales du couplage d'Hirao effectué dans la partie 2.1.c.ii, c'est-à-dire le Pd_2dba_3 comme source de palladium, le phosphate de potassium comme base et la SPhos comme ligand, le tout sous agitation dans le toluène à 110 °C (entrée 1). Avec ces conditions, aucune réaction ne s'est produite. Nous avons alors changé la nature de la base en utilisant la triéthylamine (1,2 eq) ainsi que celle du ligand, à savoir le dppf (10 mol%), à

80 °C dans le toluène (entrée 2). Le bon produit a été isolé avec un rendement de 41% après chromatographie sur colonne et caractérisé en RMN phosphore par un singulet à 4,3 ppm. Pour autant, 4 produits issus de la réaction sont visibles en CCM avant purification, à savoir le produit de trans-annulation très peu intense, le réactif bromé de départ, le produit de réduction du dérivé bromé, et le produit attendu. Dans le but d'éliminer totalement le produit de départ, nous avons pensé augmenter dans un premier temps les équivalences en dérivés phosphorés ajoutées ainsi que celles de la base en les doublant (entrée 3). Le rendement de la réaction chute à 6%, le produit majoritairement isolé étant le produit de réduction de la triazolopyridine. Le phosphite de diéthyle agit alors plus comme un réducteur que comme un agent de phosphorylation.
L'approche inverse a donc été envisagée, à savoir la diminution du nombre d'équivalents de phosphite et de base ajoutés (entrées 4, 5 et 6). Le rendement augmente alors significativement jusqu'à plafonner autour de 64%, et ce même en augmentant les temps de réaction.
Les réactions de couplage sur des systèmes hétéroaromatiques étant souvent plus difficiles, nous nous sommes basés ensuite sur les conditions établies par J. Cossy et son groupe pour la phosphonylation de pyrazole.[273] Pour cela, le diacétate de palladium a été utilisé avec le xantphos comme ligand et une quantité substœchiométrique d'acétate de potassium, dans le THF à 70 °C (entrées 7 et 8). Le rendement de la réaction après purification est de 90%. L'utilisation de micro-ondes à 70 °C pendant 10min, outre le gain de temps considérable, permet d'isoler le produit pur quasi quantitativement.

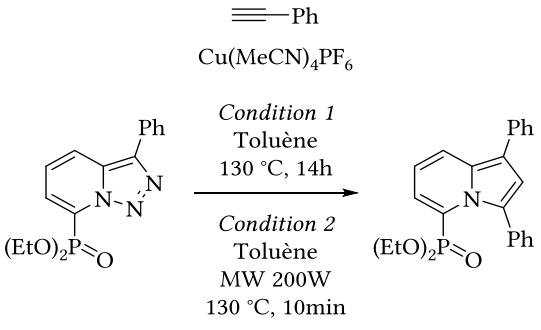
Nous avons étendu la réaction à différentes sources de composés phosphorés ayant des degrés d'oxydation différents, à savoir les phosphites de diéthyle et de diisopropyle, une oxyde de phosphine (l'oxyde de diméthylphosphine) et le phénylphosphinate de méthyle. Les rendements obtenus sont en général excellents (Schéma 156).



1.395a **89%** ***1.395b*** **94%** ***1.395c*** **89%** ***1.395d*** **60%**

Schéma 156 : triazolopyridines phosphorées obtenues

La synthèse d'indolizines par trans-annulation à partir des triazolopyridines précédemment synthétisées a été effectuée suivant le protocole déjà établi par V. Gevorgyan. Afin de valider la méthode, nous avons utilisé la 5-diéthoxyphosphonyl triazolopyridine **1.395a** ainsi que le phénylacétylène comme substrats modèles. L'utilisation de cuivre(I) dans le toluène à 130 °C permet d'isoler l'indolizine désirée avec un rendement de 36% (Schéma 157). L'activation par micro-ondes pendant 10min à 130 °C, permet d'augmenter sensiblement le rendement jusqu'à 56%. Ainsi, cette voie de synthèse permet d'obtenir des 5-phosphorylindolizines en 4 étapes avec un rendement global de 28%.



1.395a ***1.396***

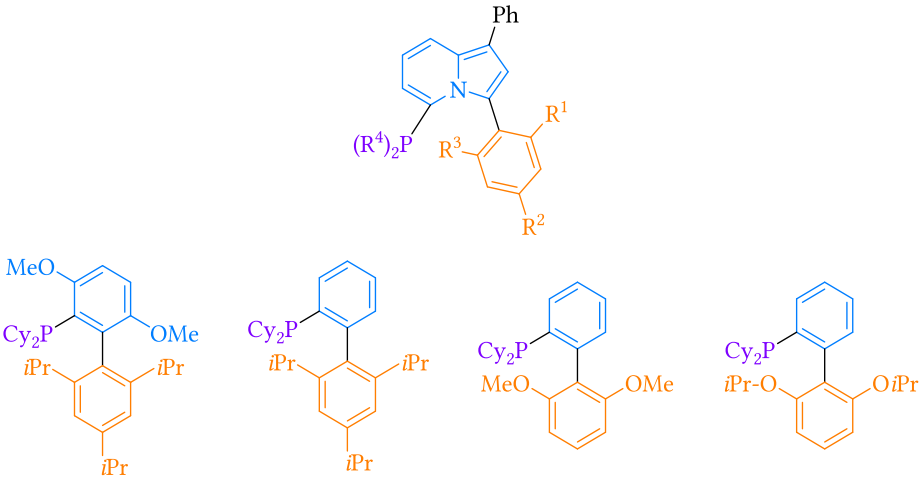
Méthode 1 : 36%
Méthode 2 : 56%

Schéma 157 : trans-annulation du précurseur phosphoré

La valorisation de ces résultats inédits est en cours d'investigation au laboratoire. Deux familles de molécules sont envisagées pour apporter une autre dimension aux produits obtenus :

- Les ligands monophosphorés de Buchwald.
- Les pinces complexantes.

En effet, jusqu'à présent nos travaux se sont focalisés sur la modification du groupement phosphoré, mais qu'en est-il des modifications apportées sur la nature de l'alcyne ? La similitude de nos structures avec les ligands de Buchwald peut être exploitée en modifiant les groupements portés par le phénylacétylène (Schéma 158).

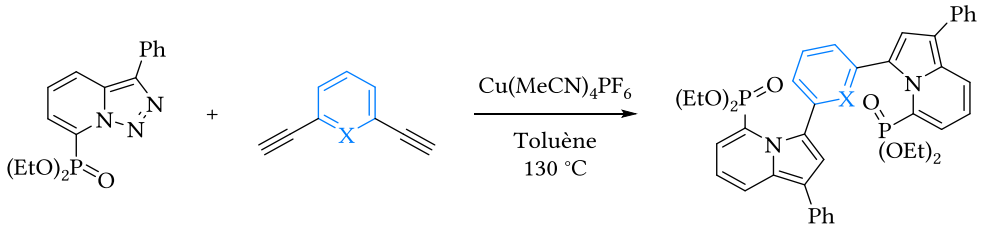


BrettPhos ***XPhos*** ***SPhos*** ***RuPhos***

Schéma 158 : comparaison de la structure cible avec celles déjà décrites

L'intérêt de nos structures est l'enrichissement en électrons du phosphore comparé aux structures biaryles proposées par Buchwald, permettant d'apporter de nouvelles propriétés électroniques et stériques aux complexes formés. Cette étude est en cours de finalisation dans notre équipe.

L'application de nos structures aux molécules appartenant à la famille des pinces phosphorées est un peu plus inédite. L'objectif est de mettre en réaction une triazolopyridine phosphorée avec un dialcyne aromatique-1,3 **1.397** porteur éventuellement d'un azote en position centrale (Schéma 159).

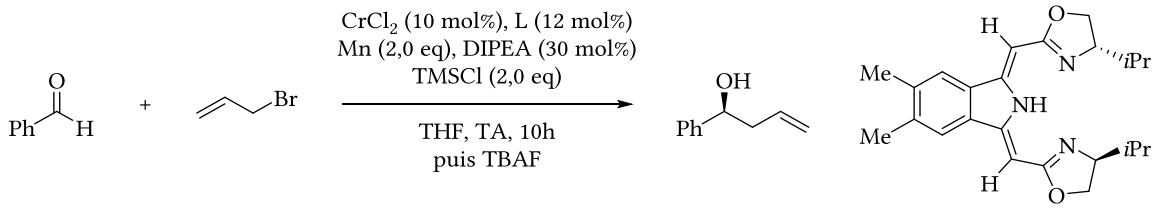


1.395a ***1.397*** ***1.398***

Pince PP (X= C) ou PNP (X= N)

Schéma 159 : dipode phosphoré cible

A titre d'exemple, L. Gade et son groupe ont, entre autre, écrit une revue sur les pinces azotés tridentes chirales,[274] pour lesquels des applications en tant que ligands pour des couplages, notamment de type Nozaki-Hiyama-Kishi, ont été développées (Schéma 160).[275]

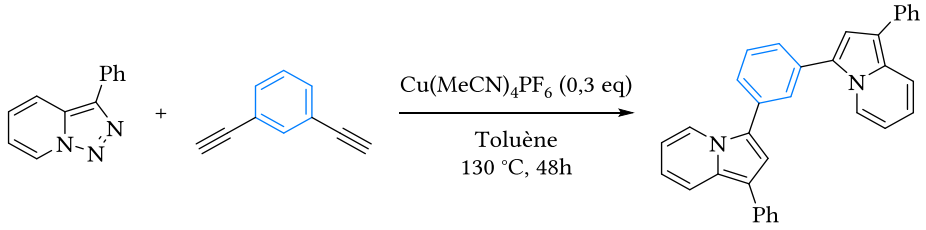


1.399 ***Ligand L***

92%, ee= 86%

Schéma 160 : couplage NHK utilisant une pince tridente

Des travaux ont d'ores et déjà été effectués, donnant lieu à des résultats encourageants en version non phosphorée. Le rendement de la réaction est de 51% pour la construction simultanée de 4 liaisons en une seule étape à partir de substrats modèles, à savoir la 1-phényltriazolopyridine **1.346** et le 1,3-dialcynylbenzène **1.400**, le tout par catalyse au cuivre (Schéma 161).

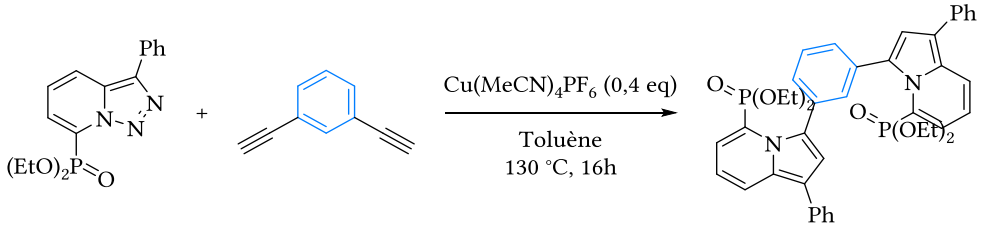


1.346 ***1.400*** ***1.401***

51%

Schéma 161 : résultat précurseur

La même réaction a été réalisée en version phosphorée (Schéma 162). Le composé **1.402** a été isolé avec un bon rendement de 51%. Ce résultat est très encourageant pour des applications futures.



1.395a ***1.400*** ***1.402***

51%

Schéma 162 : résultat en version phosphorée

Le développement de cette réaction peut être étendu aux trialcynes, en vue de l'obtention de tripodes, qui pourraient adopter une forme de « propellers », autrement dit des molécules présentant une chiralité hélicoïdale, en forme d'hélice de bateau (Schéma 163).

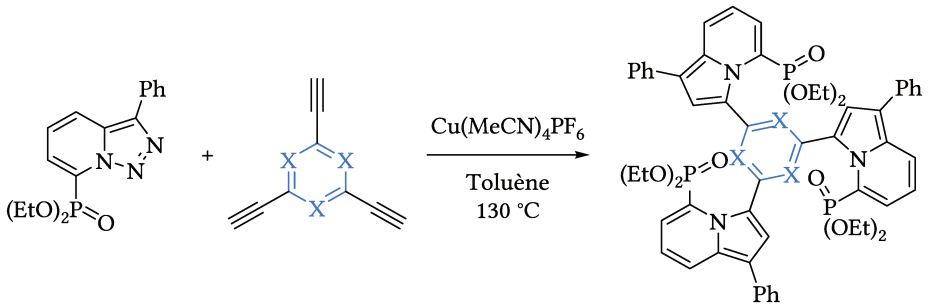
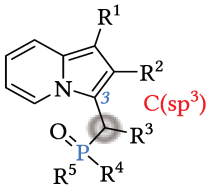


Schéma 163 : système tridente de type « propeller »

Pour conclure sur cette partie, la synthèse d'indolizines phosphorées en position 5 est plus accessible que leurs homologues phosphorés en position 3, que ce soit en termes de rendement à l'issu de la réaction que de facilité pour diversifier les structures. En outre, l'intérêt de cette position se trouve dans le développement de ligands de type Buchwald, de dipodes ou encore de tripodes.

En parallèle de ces travaux, nous avons poursuivi le développement de la réactivité des indolizines, en étudiant sous un autre angle la question de la phosphorylation de la position 3. En effet, si la phosphorylation directe de l'indolizine sur le carbone hybridé sp^2 est complexe, qu'en est-il sur un carbone hybridé sp^3 ?



3. SYNTHÈSE D'INDOLIZINES PHOSPHORÉES C(SP³)-P

La création de liaison C(sp^3)-P a été largement étudiée par le passé, et nombre de réactions ont été développé par les différents groupes de recherche ayant travaillé sur la chimie du phosphore. Les dérivés carbonylés sont de bons précurseurs pour former une liaison carbone-phosphore, en une étape (réactions de Pudovik, d'Abramov, de Kabachnick-Field par exemple) ou en plusieurs. En outre, la synthèse d'indolizines carbonylées en position 3 est l'une des plus couramment décrite dans la littérature. Deux voies de synthèse générales d'indolizine-3-carbonylées sont envisageables, à savoir utiliser la cyclisation 1,3-dipolaire pour obtenir une cétone en position 3, ou carbonyler directement cette position de l'indolizine non-substituée (Schéma 164).

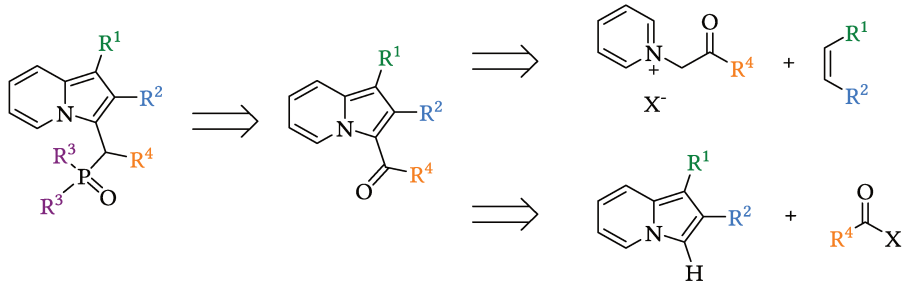


Schéma 164 : rétro-synthèse envisagée

3.1. Synthèse des dérivés carbonylés

3.1.a. Cyclisation 1,3-dipolaire

La cyclisation 1,3-dipolaire d'un ylure de méthylpyridinium permet un accès général aux indolizines acylées en position 3 (Schéma 165).[43]

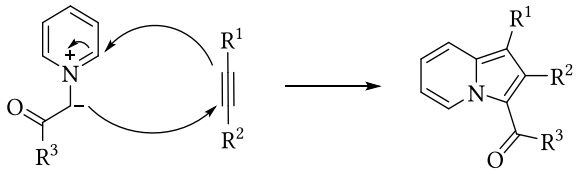


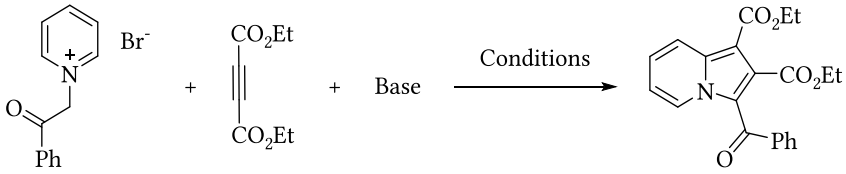
Schéma 165 : mécanisme concerté

L'exemple que nous allons traiter pour illustrer notre propos débute par la formation du sel de benzoylméthylpyridinium. A partir de ce sel, en présence d'une base, d'un alcyne ou d'un alcène activé, et éventuellement d'un agent oxydant, des indolizines di- ou tri- substituées sont isolées.

3.1.a.i Alcynes comme accepteurs de Michael

Nous avons tout d'abord réalisé une première synthèse avec l'acétylène-1,2-dicarboxylate d'éthyle comme dipolarophile et le bromure de benzoylméthylpyridinium comme dipôle 1,3 (Tableau 13).

Tableau 13 : conditions optimisées de cyclisation 1,3-dipolaire



1 eq ***x eq*** ***y eq***

Entrée	x	Base y	Conditions	Rdt
1[276]	1,2	Et_3N 1,08 eq	DCM (5 mL) TA, 1h	< 50%[b]
2	1,1	Et_3N 1,4 eq	**CH_3Cl (20 mL)** **reflux, 14h**	33%[a]
3	1,0	Et_3N 1,0 eq	**MeOH** (50 mL) **0 °C**, 4h	< 50%[b]
4	1,0	Et_3N 1,0 eq	MeOH (50 mL) **0 °C à TA**, 14h	< 50%[b]
5	1,2	**DBU** 1,08 eq	DCM (30 mL) TA, 72h	< 50%[b]

Entrée	x	Base y	Conditions	Rdt
6[277]	1,1	DBU 0,3 eq	**$CuCl_2$ 5 mol% / phenanth. 5 mol% MeCN (30 mL), 65 °C, 14h**	15%[a]
7	1,2	***t*BuOK** 1,08 eq	DCM (30 mL) TA, 14h	24%[a]
8	1,1	*t*BuOK 1,4 eq	DCM (20 mL) **65 °C**, 14h	21%[a]
9	1,1	*t*BuOK 1,4 eq	DCM (3 mL) **MW 100 °C, 10 min**	< 50%[b]
10	1,0	**K_2CO_3** 1,0 eq	**H_2O (2 mL)** **100 °C, 2h**	<30%[b]
11	1,0	K_2CO_3 1,0 eq	**CuI (0,1 eq)** H_2O (2 mL), 100 °C, 2h	< 30%[b]
12[42]	1,0	**Amberlite**	**DDQ** 1 eq H_2O/CH_3Cl 1:1 (60 mL), TA, 14h	Non observé
13[278]	1,0	**$P(OMe)_3$** 1,1 eq	DCM (20 mL) TA, 24h	27%[a]
14	1,0	**$P(OEt)_3$** 1,1 eq	DCM (20 mL) TA, 14h	Non observé
15	1,0	NaOH 0,2N 1,0 eq	**DCM** (11 mL) TA, 14h	46%[a]
16	1,0	NaOH 0,2N 1,0 eq, **0,05 mL/min**	DCM (5 mL) TA, 14h	40%[a]
17	1,0	NaOH 0,2N 1,0 eq, 0,05 mL/min	DCM **(100 mL)** TA, 14h	46%[a]
18[279]	1,1	**NaOH 0,2N** 1,4 eq	**H_2O/MeCN 1:2** (60 mL) TA, 14h	< 30%[b]
19	1,0	NaOH 0,2N 1,0 eq	**MeCN** (50 mL) 0 °C à TA, 24h	< 50%[b]
20	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	**isopropanol** (55 mL) TA, 14h	< 50%[b]
21	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	**DMF** (55 mL) TA, 14h	**67%[a]**
22	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	DMF (55 mL) TA, 14h	53%[a]
23	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	DMF (55 mL) TA, 24h	47%[a]

Entrée	x	Base y	Conditions	Rdt
24	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	DMF (110 mL) TA, 24h	41%[a]
25	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	DMF (55 mL) TA, **2h**	44%[a]
26	1,0	NaOH conc. 1,0 eq	DMF (55 mL) TA, 2h	52%[a]
27	1,0	**Et_3N** 1,0 eq	DMF (55 mL) TA, 2h	50%[a]
28	1,0	**K_2CO_3** 1,0 eq	DMF (55 mL) TA, 2h	60%[a]

[a] : rendement isolé
[b] : rendement RMN ^1H brut

La réaction a tout d'abord été effectuée avec la triéthylamine comme base, dans le dichlorométhane à température ambiante (entrée 1). La RMN du proton du brut réactionnel montre une quantité non négligeable d'impuretés. Lorsque l'opération est rééditée au reflux du chloroforme, le produit désiré est isolé avec un rendement de 33% (entrée 2). Lorsque le *tert*-butylate de potassium est utilisé comme base (entrées 7 à 9) à température ambiante, le rendement de la réaction est de 24% (entrée 7). La même manipulation a été ensuite reproduite au reflux du dichlorométhane, sans changement significatif d'efficacité (entrée 8). Enfin, l'utilisation des micro-ondes donne lieu à un mélange réactionnel brut plus complexe encore, ne favorisant pas la formation du produit par rapport aux impuretés (entrée 9). La température ne semble donc pas influencer l'efficacité de la réaction. L'hydroxyde de sodium a donné de meilleurs résultats dans le dichlorométhane (Rendement 46%, entrée 17), comparé aux rendements isolés obtenus avec la triéthylamine (R_{max}= 33%, entrée 2), la DBU (R_{max}= 15%, entrée 6), le *tert*-butylate de potassium (R_{max}= 24%, entrée 7), le carbonate de potassium (R < 30%, entrées 10 et 11) ou encore des systèmes plus originaux comme l'amberlite associée au DDQ (pas de produit observé, entrée 12) et les phosphites d'alkyles (R_{max}= 27% entrée 13). Néanmoins, les résultats restent en-deçà des rendements annoncés dans certaines publications.
La RMN du proton du produit brut nous a permis de mieux appréhender le problème. Bien qu'elle semble relativement propre et laisse envisager de bons rendements isolés, notamment au regard des signaux des protons aromatiques bien résolus, les protons des groupements éthyliques des motifs alcynes ont à leur base un signal plus élargi, propre à des oligomères.

La présence d'oligomères peut s'expliquer par un processus de cyclisation non pas concerté mais en deux temps. Une première addition nucléophile de l'ylure d'azométhine sur le dipolarophile génère un nouveau zwitterion **1.41** susceptible de cycliser intramoléculairement pour former la 3,9-dihydroindolizine **1.42** qui, après aromatisation, génère l'indolizine **1.43** (Schéma 166). Toutefois, ce carbanion peut réagir comme nucléophile sur un autre alcyne et conduire à des produits d'oligomérisation.

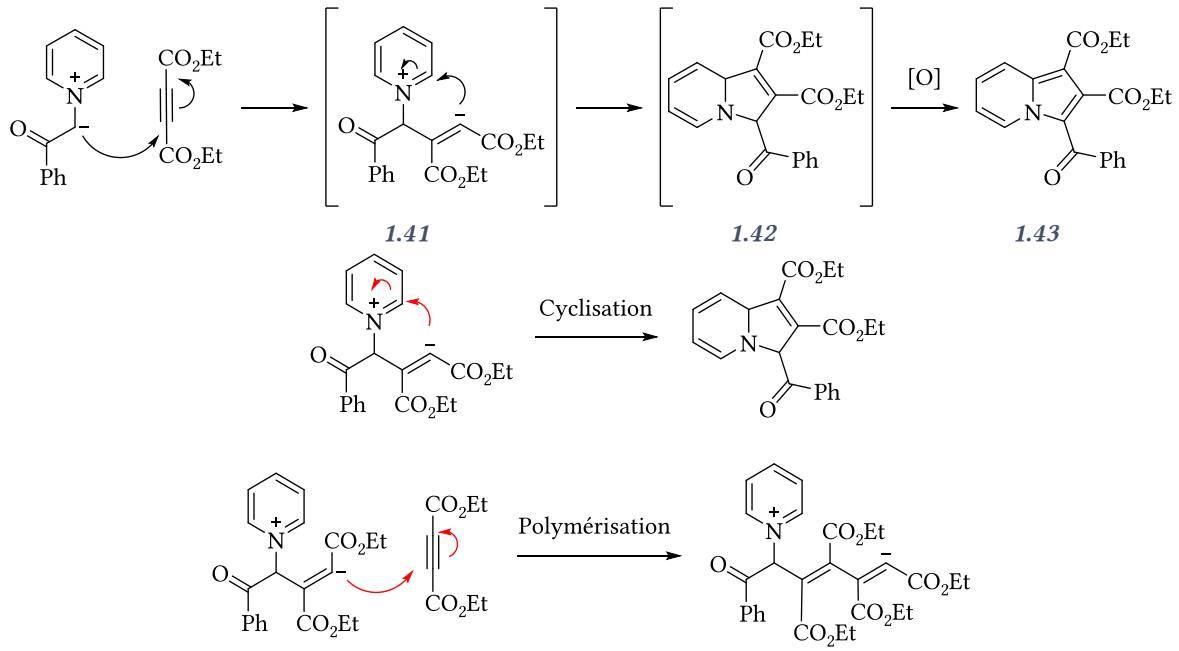


Schéma 166 : mécanisme en deux temps avec un alcyne

La haute dilution est une technique fréquemment employée afin de réduire la probabilité de former des oligomères en favorisant les réactions intramoléculaires. Nous avons donc utilisé un pousse-seringue pour l'addition lente d'une solution d'hydroxyde de sodium diluée à 0,2 N, simultanément à une solution d'alcyne de même concentration dans un bicol contenant 5 mL de dichlorométhane et le sel de pyridinium en suspension. La concentration instantanée du milieu réactionnel était alors de $2{,}0\times10^{-3}$ mol.L^{-1} (entrée 16). Le rendement obtenu après purification est de 40%. Une plus haute dilution instantanée, $1{,}0\times10^{-4}$ mol.L^{-1} (γ= 20) a été testée à titre de comparaison, sans succès puisque le rendement obtenu est identique à celui sans haute dilution (entrée 17 vs entrée 15). Travailler en haute dilution ne permet donc pas d'empêcher l'oligomérisation ce qui tendrait à démontrer que la cyclisation est une étape lente. Cela peut sembler cohérent car l'attaque du carbanion intermédiaire suppose une rupture d'aromaticité du cycle pyridinium. Il est généralement admis dans des réactions de type S_NAr que l'étape limitante est l'étape d'addition nucléophile.

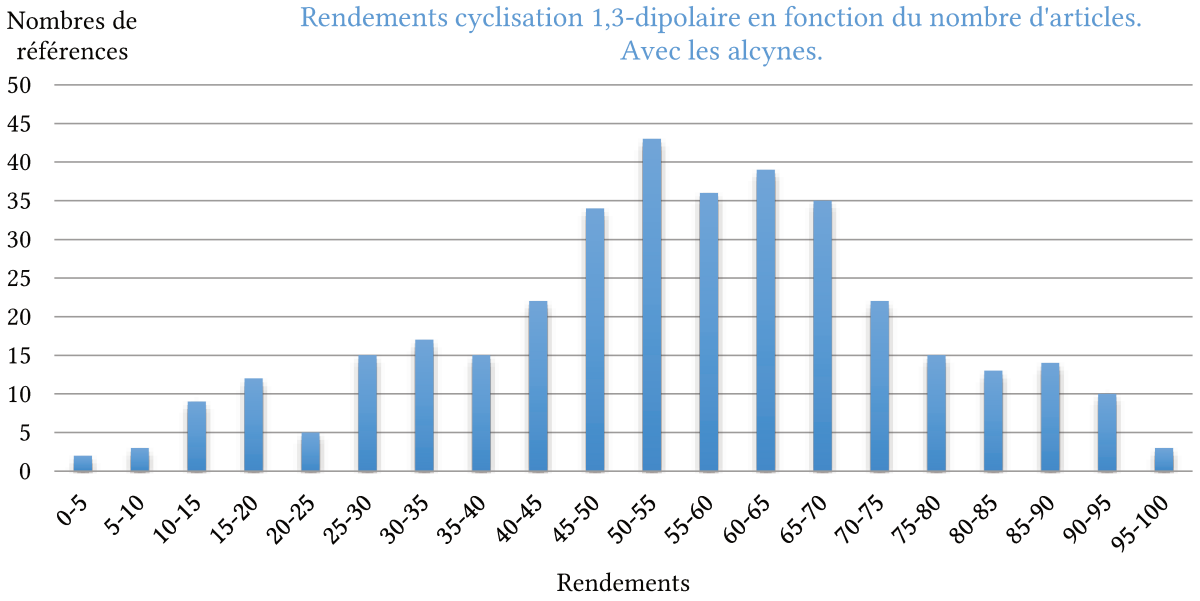
Nous avons ensuite étudié différents solvants. Parmi ceux testés, le DMF donne les meilleurs résultats avec un rendement obtenu après purification de 67% (entrée 21). Dans le but d'appréhender la répétabilité de la réaction et l'influence des temps d'agitation, nous avons répété dans un premier temps exactement le même protocole (entrée 22). Un rendement inférieur de 14 points est obtenu. Les temps d'agitation mis en jeu furent de 14h. Nous avons alors testé des temps de réaction de 24h (entrées 23 et 24) et de 2h (entrées 25 et 26). Les rendements fluctuent sans logique apparente entre 44 et 52%, mais il en ressort que les temps de réactions courts (2h) aboutissent à des résultats globalement similaires à ceux obtenus après 24h. Enfin, la triéthylamine et le carbonate de potassium ont été à nouveau testés avec les conditions optimisées, et les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus avec la soude (entrée 27 pour la triéthylamine, R= 50% et entrée 28 pour K_2CO_3, R= 60%).

CONCLUSION DE CETTE ÉTUDE :

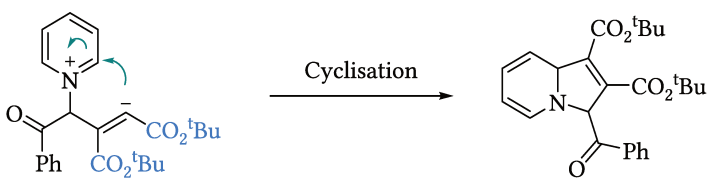
- Le paramètre influençant le plus la réaction est le solvant. Le DMF aboutit aux meilleurs résultats.
- La nature de la base a finalement peu d'influence, tout comme la concentration du milieu réactionnel et les temps de contact.
- Les hautes températures favorisent l'oligomérisation, la température ambiante est plus appropriée.

La réaction apparait comme potentiellement sensible à certains paramètres initiaux. Si nous avons pu en écarter certains, il nous a été impossible de trouver le ou les paramètres critiques.

Pour appuyer ce constat, les rendements extraits des publications sur la formation d'indolizines par cyclisation 1,3-dipolaire ont pu être retranscrits sous forme graphique, comme représenté ci-dessous. Ce graphique permet de se rendre compte que la distribution des rendements est effectivement située autour d'une moyenne de 50%. Par contre et contrairement à d'autres réactions l'écart-type est particulièrement grand.



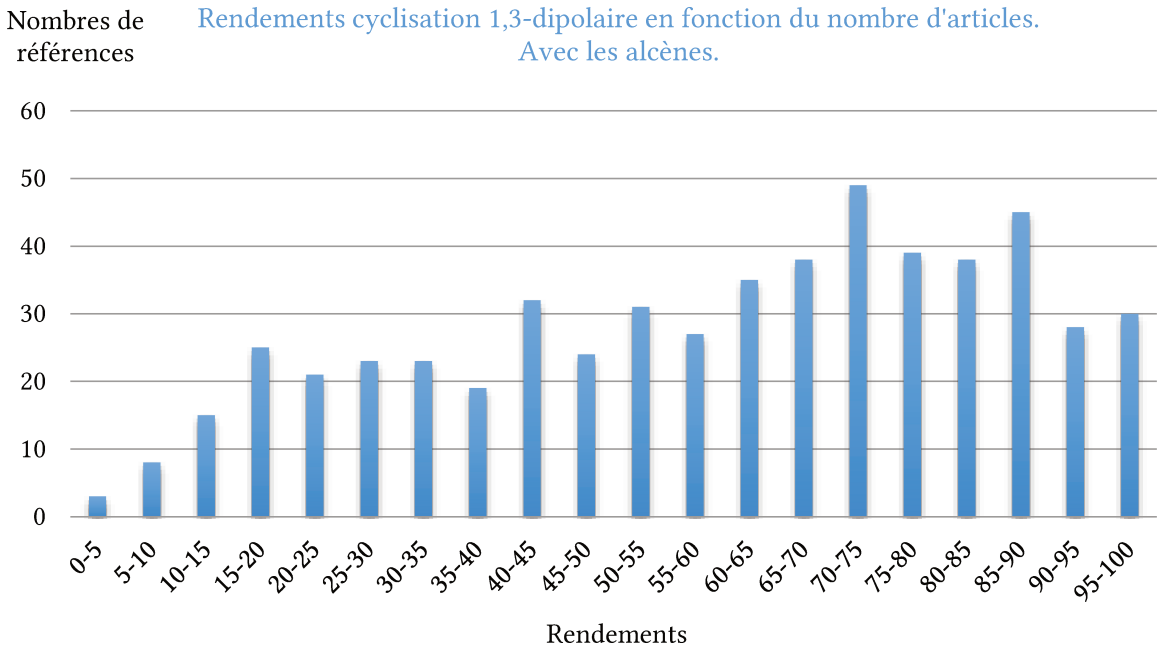
Pour améliorer les rendements, la même manipulation a été réalisée en utilisant l'acétylènedicarboxylate de di-*tert*-butyle, un alcyne bien plus encombré que son analogue éthylique. La gêne stérique apportée par le groupement *tert*-butyle à la fois sur le nucléophile et sur l'électrophile favoriserait la stéréochimie *Z* **1.403**, tout en défavorisant la réaction intermoléculaire (Schéma 167). Dans ces conditions, le produit de cyclisation 1.404 est isolé avec un rendement de 75%, prouvant l'importance du paramètre stérique lors de la cyclisation.



1.403 ***1.404***

Schéma 167 : cyclisation avec un alcyne encombré

La même étude bibliographique a aussi été réalisée avec les alcènes comme dipolarophile.

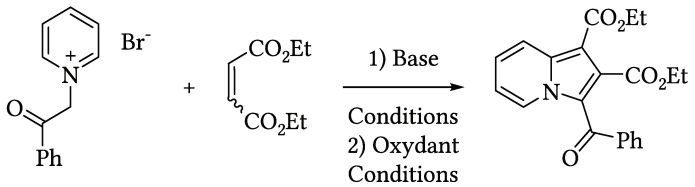


On constate que le rendement moyen est cette fois déplacé vers de plus hautes valeurs, à environ 70%. Nous avons donc poursuivi notre étude, en utilisant cette fois les alcènes comme accepteurs de Michael.

3.1.a.ii Alcènes comme accepteurs de Michael

La réaction est globalement similaire à celle réalisée à partir des alcynes, à la différence près qu'il est nécessaire d'ajouter un oxydant pour obtenir l'indolizine **1.43**. Les résultats des diverses optimisations sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : optimisation de la synthèse d'indolizines à partir d'un alcène comme dipolarophile



1.39 *1.44* *1.43*

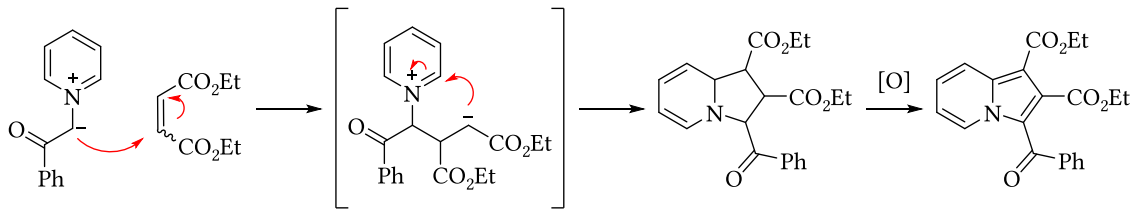
Entrée	Sel Eq.	alcène Eq.	Base Eq.	Oxydant	Conditions	Rdt
1	1,2 eq	1,0 eq (*Z*)	NaOH 32% 22 eq	Chloranile 2,0 eq	DCM 1) TA, 3h 2) TA, 14h[43,280,281]	**73%[a]**
2	1,2 eq	1,0 eq (*Z*)	NaOH 32% **1,8 eq**	Chloranile 2,0 eq	DCM 1) TA, 1h 2) TA, 14h	62%[a]

Entrée	Sel Eq.	alcène Eq.	Base Eq.	Oxydant	Conditions	Rdt
3	1,2 eq	1,0 eq (*Z*)	NaOH 32% 12 eq	Chloranile 2,0 eq	DCM 1) TA, **1h** 2) TA, **2h30**	40%[a]
4	1,2 eq **1,8 mmol**	1,0 eq (*Z*)	NaOH 32% 7,0 eq	Chloranile 2,0 eq	DCM 1) TA, 14h 2) TA, 2h	70%[a]
5	1,2 eq **18 mmol**	1,0 eq (*Z*)	NaOH 32% 1,8 eq	Chloranile 2,0 eq	DCM 1) TA, 16h 2) TA, 24h	71%
6	1,2 eq	1,0 eq **(*E*)**	NaOH 32% 7,2 eq	Chloranile 2,0 eq	DCM 1) TA, 18h 2) TA, 3h	47%

[a] : rendement isolé

Le premier essai a été effectué avec le maléate de diéthyle et 22 équivalents d'hydroxyde de sodium concentré dans le dichlorométhane. Après 3h d'agitation à température ambiante, le chloranile est ajouté comme agent d'aromatisation et l'agitation est maintenue pendant 14h (entrée 1). L'indolizine désirée est obtenue avec un bon rendement de 73%, en accord avec les valeurs de la littérature. Il est préférable d'introduire la base en excès, même si un faible excès est suffisant (62%, entrée 2). En revanche, les temps de réaction ont une certaine importance. Si l'agitation est maintenue pendant 3h30 (cyclisation et aromatisation), le rendement chute à 40% (entrée 3). Il est nécessaire de poursuivre l'agitation pendant plusieurs heures pour que le produit s'aromatise complètement. Aussi, une montée en échelle a été effectuée (entrées 4 et 5) et nous avons pu constater que la réaction est tout aussi efficace au-delà de la dizaine de millimoles.

Le meilleur rendement global obtenu avec l'alcène comparé à l'alcyne peut s'expliquer par le mécanisme de la réaction. Lorsque le dipolarophile utilisé est un alcène, l'intermédiaire **1.45** est obtenu (Schéma 168).



1.45 ***1.46*** ***1.43***

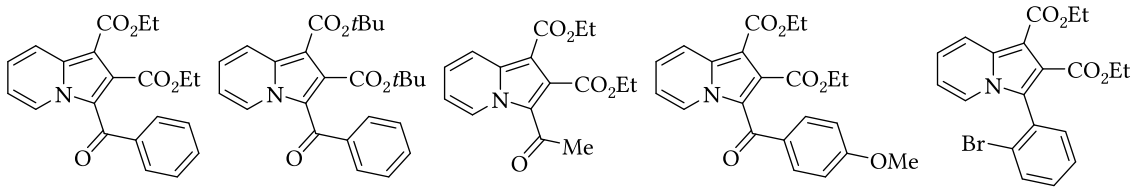
Schéma 168 : mécanisme avec un alcène

Pour appuyer la théorie selon laquelle la stéréochimie de l'alcène de départ est importante, un essai a été réalisé avec le diéthylfumarate de configuration *E*, dans les mêmes conditions que l'entrée 4 (entrée 6). Le rendement obtenu après purification est de 47 %. Ce rendement plus faible de 23 points est en accord avec notre postulat.

CONCLUSION SUR CETTE ÉTUDE :

- Accepteur de Michael : alcènes plutôt qu'alcynes.
- Mécanisme : processus rapide mais pas concerté, la nature du dipolarophile ainsi que son encombrement stérique impactant les résultats.
- Conditions opératoires optimales : température ambiante et temps de réaction long pour que l'aromatisation soit totale lorsque les alcènes sont utilisés.
- Efficacité : les meilleurs rendements obtenus se situent autour de 70%, et ce même à plus grande échelle.
- Littérature : rendements hétérogènes mais globalement les résultats obtenus pour chaque dipolarophile testé sont cohérents avec la moyenne des rendements connus.

Ces résultats sont satisfaisants et permettent de synthétiser avec efficacité des indolizines-1,2-dicarboxylates de dialkyles substitués en position 3 par divers groupements (Schéma 169).



1.43a **73%** ***1.43b*** **75%** ***1.43c*** **88%** ***1.43d*** **83%** ***1.43e*** **42%**

Schéma 169 : substrats obtenus

3.1.b. Carbonylation régiosélective de la position 3 de l'indolizine

Afin d'étendre la gamme des substrats de départ, nous nous sommes intéressés à l'acylation de l'indolizine en position 3. C'est une réaction déjà décrite dans littérature. Deux méthodes sont généralement utilisées, à savoir l'acylation par des chlorures d'acides et la formylation par la réaction de Vilsmeier-Haack (Schéma 170).

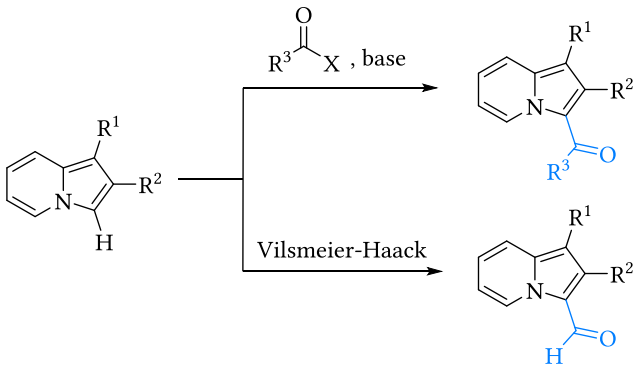
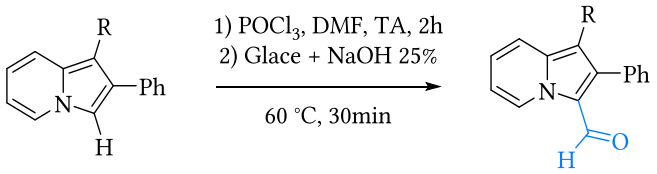


Schéma 170 : méthodes de carboxylation de la position 3

La formylation de l'indolizine en position 3 est une réaction effectuée selon le protocole de Vilsmeier-Haack.[282] Cette réaction de formylation a lieu généralement par réaction du DMF avec le trichlorure de phosphoryle sur un aryle riche en électrons avec. C'est donc une réaction particulièrement adaptée pour les indolizines.

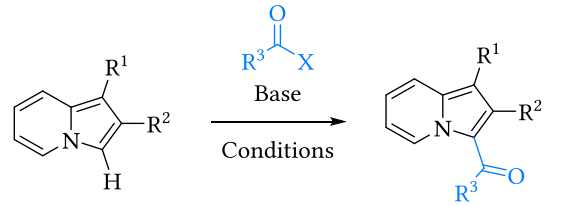
La formylation des indolizines simples d'obtention telles que la 2-phénylindolizine et la 1-méthyl-2-phénylindolizine a ainsi été réalisée en une étape décrite par le Schéma 171. La réaction donne lieu à de meilleurs rendements quand l'indolizine est aussi substituée en position 1 (70% *vs* 44%). Dans le cas contraire, la régiosélectivité est partagée entre les positions 1 et 3, expliquant la chute du rendement observé. L'autre régioisomère a clairement pu être identifié en RMN proton, en particulier, par la présence d'un singulet correspondant au proton en position 3.



1.405 R= H **44%**
1.406 R= Me **70%**

Schéma 171 : réaction de Vilsmeier-Haack

L'acylation et la benzoylation de l'indolizine ont aussi été effectuées dans les conditions classiques, c'est-à-dire par réaction entre un anhydride ou un chlorure d'acyle et l'indolizine, le tout en milieu basique. Plusieurs structures ont ainsi pu être obtenues avec des rendements allant jusqu'à 92% (Schéma 172).



R^1= H, Me, CO_2Et, CN
R^2= Me, Ph

R^3= Me, Ph
X= COMe, Cl
Base= Et_3N, KOAc

40-92%
(7 exemples)

Schéma 172 : acylation

L'intérêt de cette voie de synthèse est la possibilité de diversification des structures, notamment en position 1, où des groupements électroattracteurs et électrodonneurs peuvent être étudiés. La phosphorylation de ces intermédiaires a été la seconde étape de notre étude.

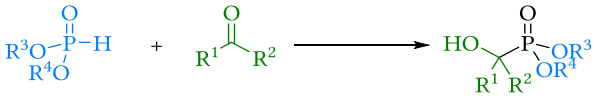
3.2. Etude de la phosphorylation

La voie de synthèse la plus directe pour l'obtention de phosphonates à partir d'une cétone ou d'un aldéhyde est basée sur la déprotonation de dialkylphosphites en milieu basique, devenant suffisamment nucléophiliques pour réagir sur ces dérivés carbonylés. La plus connue des réactions basées sur ce schéma est la réaction de Pudovik-Abramov.

3.2.a. Phosphorylation par réaction de Pudovik ou silyl-Abramov

La réaction de Pudovik-Abramov date de 1950, lorsque A. N. Pudovik a mis au point la réaction entre un composé organophosphoré et un alcène ou un alcyne. Lors de la même année, V. S. Abramov a obtenu des α-hydroxyphosphonates **1.407** en une seule étape selon le même schéma réactionnel

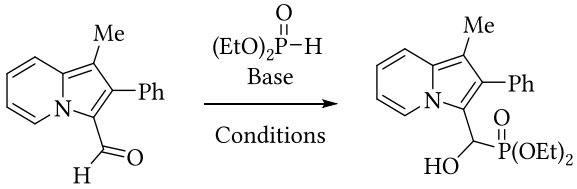
(Schéma 173). Depuis lors, des améliorations considérables ont enrichi les connaissances sur cette réaction et sur ses applications, avec notamment une voie de synthèse catalytique aboutissant sur des hydroxyphosphonates énantiopurs.[283]



1.407

Schéma 173 : réaction de Pudovik-Abramov

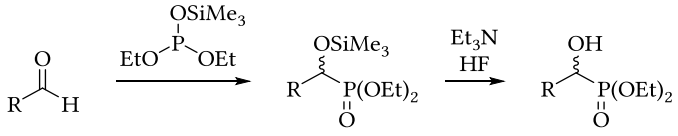
Cette réaction a été dans un premier temps testée sur les aldéhydes synthétisés, censément plus réactifs que les cétones, en utilisant le phosphite de diéthyle comme réactif organophosphoré (Schéma 174). La triéthylamine a été utilisée comme base dans le toluène en quantité catalytique et le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 14h. Aucune réaction n'a alors eu lieu. L'agitation a été maintenue, à reflux du toluène afin d'activer l'addition du phosphite mais après 2 jours aucune réaction n'a été détectée en RMN phosphore.



1.406 ***1.408***

Schéma 174 : réaction de Pudovik sur l'indolizine

L'utilisation de fluorure de potassium a été ensuite envisagée, suivant la procédure de F. Texier-Boullet et A. Foucaud.[284] Cependant, aucune réaction n'a été observée avec cette base. Nous avons alors exploité la réaction de silyl-Abramov, qui utilise un dérivé organophosphoré silylé tel que le phosphite de diéthyle et de triméthylsilyle afin de générer l'α-siloxyphosphonate **1.409**, un intermédiaire stable dont la liaison O-Si peut être rompue en milieu fluoré ou basique (Schéma 175).[285]



1.409

Schéma 175 : réaction de silyl-Abramov

Le réactif phosphoré silylé peut être généré *in-situ* en présence d'hexaméthyldisilazane comme base et agent silylant. Avec ce protocole, des traces de produits isolés après colonne chromatographique ont permis de déterminer que le déplacement chimique du composé désiré en RMN ^{31}P se situe autour de 23 ppm comme attendu. Néanmoins, la réaction a été agitée pendant 24h et une quantité majoritaire de réactif de départ a été récupérée. La réaction semble donc anormalement lente, et c'est la raison pour laquelle un essai aux micro-ondes a été effectué. Après 15 minutes à 150 °C, aucun produit de phosphonylation n'a été identifié.

La méthode directe de phosphorylation de dérivé carbonylé de l'indolizine ne semble pas répondre comme pour la plupart des groupements aryles utilisés dans les réactions de Pudovik et d'Abramov. Une raison possible serait la faible électrophilie de la fonction aldéhyde, le motif indolizine étant connu

pour être particulièrement donneur. C'est pour cela que nous nous sommes intéressés à une voie de synthèse multi-étapes.

3.2.b. Synthèse de phosphonylindolizines par réduction et phosphorylation

Pour obtenir les méthylphosphorylindolizines, il a été envisagé dans un premier temps la réduction du carbonyle en alcool **1.410** (Schéma 176). Ensuite, le chemin réactionnel le plus classique est la transformation de cet alcool en un groupement partant, mésyle, tosyle ou halogène. Une substitution nucléophile par le groupement organophosphoré permettrait d'aboutir aux structures envisagées **1.412**.

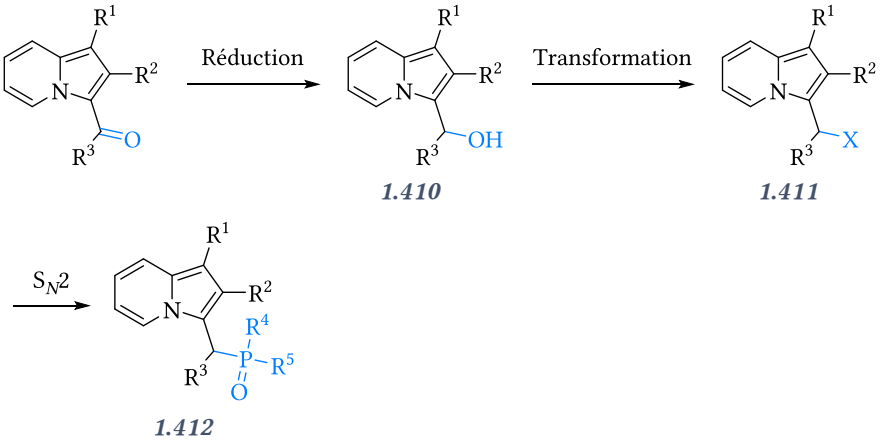


Schéma 176 : synthèse multi-étape

La réduction de la cétone en alcool a été réalisée en utilisant le borohydrure de sodium dans l'éthanol (Schéma 177). Plusieurs méthylhydroxyindolizines **1.410** ont été obtenues avec des rendements atteignant 95%.

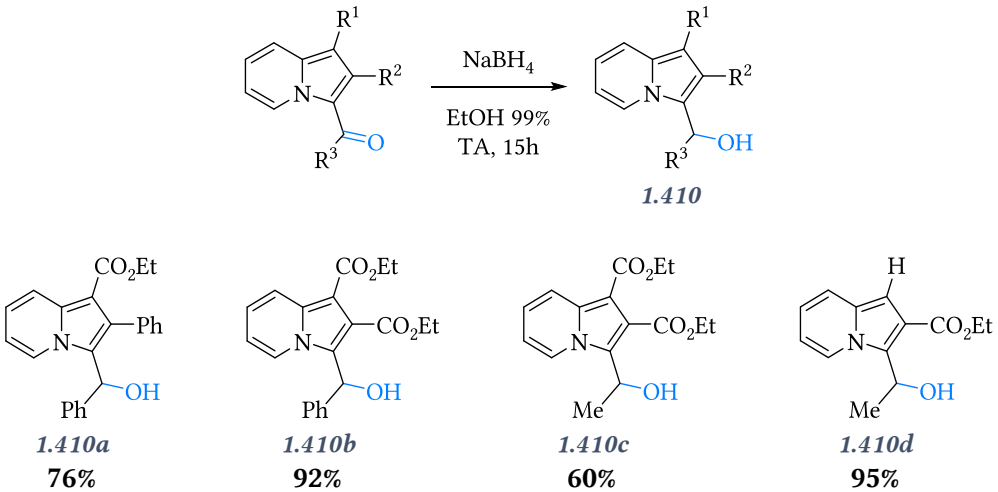
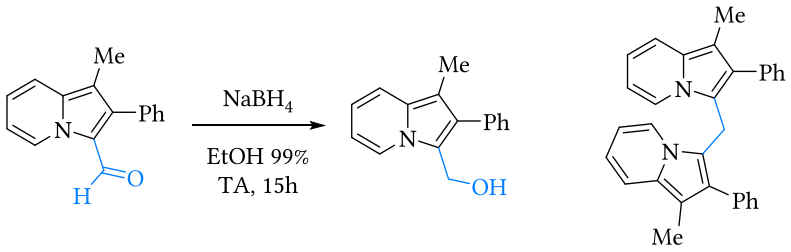


Schéma 177 : alcools synthétisés

Néanmoins, certains de ces alcools ont présenté une instabilité non négligeable, notamment à la chaleur, où des produits de dégradation sont apparus. C'est notamment le cas lorsque la position 1 de l'indolizine est substituée par un méthyle enrichissant le cycle. Nous avons malgré cela poursuivi notre investigation en tentant la réduction de l'aldéhyde obtenu à l'issu de la réaction de Vilsmeier-Haack,

en utilisant les mêmes conditions que précédemment. L'unique produit obtenu à l'issu de la réduction est un produit constitué par deux motifs indolizine **1.414**, obtenu avec un rendement de 82% (Schéma 178).



1.406 ***1.413*** ***1.414***
0% **82%**

Schéma 178 : réduction de l'aldéhyde

Le mécanisme que nous pouvons proposer pour cette réaction est décrit ci-dessous (Schéma 179). Après réduction de la fonction aldéhyde, l'intermédiaire alcoolate instable conduirait à la formation du carbanion en position 3 avec libération de formaldéhyde. Ce dernier réagirait sur une autre indolizine avec un départ d'hydroxyde et la formation d'une liaison carbone-carbone.

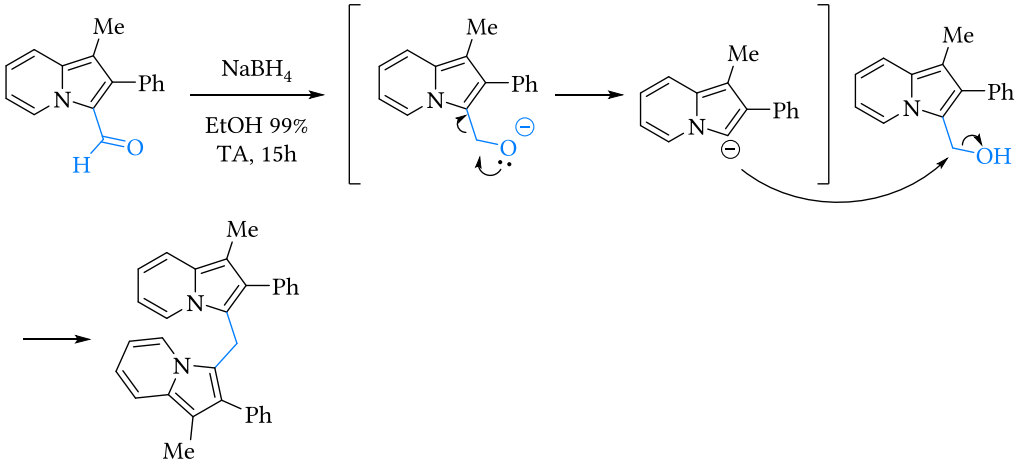
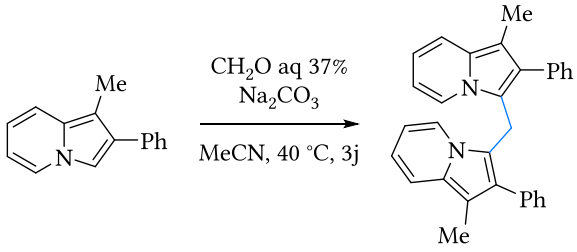


Schéma 179 : mécanisme supposé du processus de dimérisation

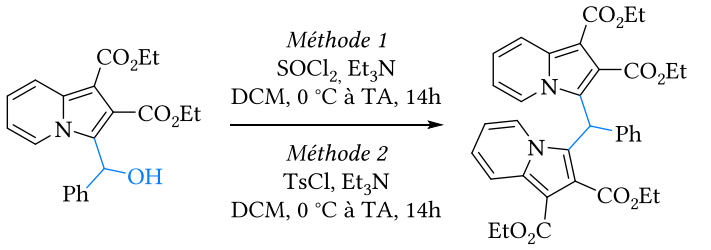
Cette réactivité non usuelle des indolizines n'est pas une nouveauté. Déjà en 1912, M. Scholtz avait publié un article montrant qu'en milieu acide l'indolizine se condensait pour générer ces dimères.[29] D'autres articles plus récents ont décrit la synthèse de tels composés. Notamment, Y. Miki *et al.* ont employé des conditions similaires à celles développées par M. Scholtz et ont obtenu les produits de condensations avec des rendements atteignant 93%.[286] Une méthode utilisée à plusieurs reprises pour obtenir ces dérivés est la condensation des indolizines non substituées en position 3 avec du formaldéhyde.[287,288] O. Ceder et al. parlent d'ailleurs d' « hélice à deux lames » (two-blade propeller), impliquant la notion de chiralité hélicoïdale.
Cette méthode d'obtention des dimères a au demeurant été testée et les résultats se sont avérés excellents (Schéma 180).



1.359 ***1.414***
81%

Schéma 180 : synthèse de dimère par condensatin avec le formaldéhyde

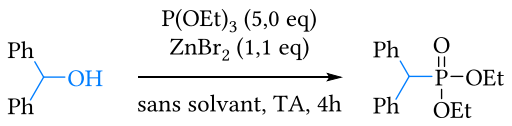
Nous avons poursuivi notre étude initiale avec les alcools synthétisés avec succès. La transformation de ces derniers en groupement partant a été testée dans un premier temps en utilisant le chlorure de thionyle comme agent de chloration, puis dans un second temps par tosylation de l'alcool, en milieu basique en utilisant le chlorure de tosyle (Schéma 181). Malheureusement, chacune des deux méthodes génèrent la bisindolizine **1.415**, avec des rendements allant jusqu'à 96%.



1.410b ***1.415***
Méthode 1 : 96%
Méthode 2 : observé

Schéma 181 : réactions de chloration et tosylation

Ces résultats pouvaient être anticipés, étant donné que les groupements générés pendant la réaction sont plus labiles qu'un alcool. Cette voie de synthèse a donc été écartée. Néanmoins, l'idée de substituer directement l'alcool par un groupement organophosphoré s'est imposée. Des exemples de substitutions nucléophiles de ce type ont été décrits dans la littérature, mais peu d'entre eux concernent les hétérocycles. A titre d'exemple, Rajeshwaran a décrit la réaction du phosphite de triéthyle sur entre autre, le diphénylcarbinol en présence d'un acide de Lewis, à savoir le bromure de zinc (Schéma 182).[289]

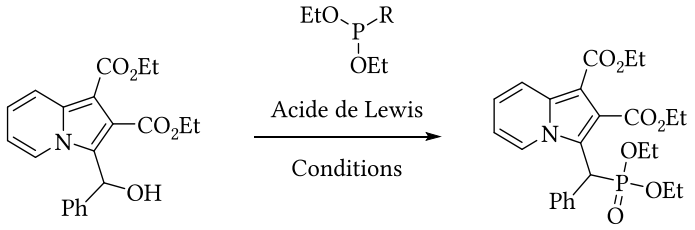


89%

Schéma 182 : phosphorylation directe d'un alcool

Ce même groupe a utilisé des alcools énantiopurs comme réactif de départ et a observé après réaction une racémisation, preuve que la substitution se déroule selon un processus d'ordre 1. Le diiode est également régulièrement utilisé comme réactif.[290–292] L'adaptation de cette voie de synthèse à l'obtention d'indolizine-3-méthylphosphonate a été l'objet de notre étude. Le Tableau 15 suivant regroupe les résultats des essais effectués.

Tableau 15 : optimisation des conditions de phosphorylation



Entrées	Composé Phosphoré	Acide Lewis	Conditions	Rdt isolé
1[293]	OEt, 2,0 eq	ZnI_2, 1,5 eq	Toluène Reflux, 14h	20%
2	OEt, **5,0 eq**	ZnI_2, 1,5 eq	Toluène Reflux, **2h**	46%
3	OEt, **11 eq**	ZnI_2, 1,5 eq	Toluène Reflux, **3j**	8%
4	OEt, 5,0 eq	**$ZnBr_2$**, 1,5 eq	Toluène Reflux, 2h30	53%
5[294]	OEt, 5,0 eq	$ZnBr_2$, 1,1 eq	**DCM 1) TA, 19h30 2) reflux, 19h**	68%
6	OEt, 5,0 eq	**$ZnCl_2$**, 1,5 eq	Toluène Reflux, 2h30	62%
7	OEt, **22 eq**	$ZnCl_2$, 1,5 eq	**Sans solvant 150 °C, 14h**	23%
8	OEt, 22 eq	I_2, 1,0 eq	Sans solvant 150 °C, 14h	68%
9	OEt, 20 eq	I_2, 1,0 eq	Sans solvant **1) 0 °C à TA, 2h** 2) reflux, 18h	66%
10	OEt, 20 eq	I_2, 1,0 eq	Sans solvant 1) 0 °C à 150 °C, 16h 2) TA, 6h	84%
11	**OH, 20 eq**	I_2, 1,0 eq	Sans solvant 1) 0 °C à 150 °C, 16h 2) TA, 6h	-
12	OH, 5,0 eq	**ZnI_2**, 1,5 eq	Toluène Reflux, 14h	42%
13	OH, 5,0 eq	ZnI_2, 1,5 eq	Toluène Reflux, **43h**	23%

Les premières conditions testées sont issues du protocole expérimental décrit par R. J. Barney *et al.*. L'utilisation de 2,0 équivalents de phosphite de triéthyle et de 1,5 équivalent de bromure de zinc au reflux du toluène conduit à la formation du composé désiré, avec un rendement isolé de 20% (entrée 1). La même réaction a été réalisée en utilisant 5,0 équivalents de phosphite, et en raccourcissant le temps de réaction à 2h30 (entrée 2). Le rendement augmente jusqu'à 46%. Lorsque le temps d'agitation à reflux est maintenu pendant 3 jours, le rendement chute à 8% avec une dégradation du milieu réactionnel (entrée 3). Un long temps de réaction nuit au rendement obtenu.
En utilisant les conditions de l'entrée 2, nous avons remplacé l'iodure de zinc par le bromure. Dans ce cas, le rendement augmente à 53% (entrée 4). De même lorsque le dichlorométhane est utilisé au lieu

du toluène, le rendement augmente encore jusqu'à atteindre 68% (entrée 5). Le chlorure de zinc a aussi été utilisé dans le toluène pour comparaison (entrée 6). Le rendement atteint cette fois 62%. Un essai avec le phosphite comme solvant a été réalisé avec cet acide de Lewis, mais une chute de rendement à 23% est observée (entrée 7). L'efficacité de l'acide de Lewis, utilisé dans les mêmes conditions, varie donc dans l'ordre suivant : $ZnCl_2$ > $ZnBr_2$ > ZnI_2. Le dichlorométhane est un meilleur solvant que le toluène.

Nous avons aussi testé directement le diiode comme agent activant (entrée 8). Un rendement prometteur de 68% est obtenu et la répétabilité de cette voie de synthèse a été testée avec succès (entrée 9, 66%). La réaction a été relancée en laissant un temps d'agitation à température ambiante de 6h. Le rendement a sensiblement augmenté à 84% (entrée 10). Des dernières tentatives d'optimisation de la réaction ont été menées en utilisant non plus le phosphite de triéthyle mais du phosphite de diéthyle. Dans les mêmes conditions que l'entrée 11, aucune réaction n'a eu lieu (entrée 11). Cependant, lorsque les mêmes conditions que l'entrée 1 sont appliquées, à savoir ZnI_2 comme acide de Lewis au reflux du toluène, le rendement est comparativement meilleur (entrée 12, 42% contre 20%), impliquant une meilleure efficacité du phosphite de diéthyle par rapport au phosphite de triéthyle dans ces conditions. Lorsque le temps de reflux est augmenté, le même constat que précédemment est fait, le rendement chute à 23% (entrée 13).

- CONCLUSION SUR L'ETUDE
  - Le phosphite de diéthyle est plus efficace que le phosphite de triéthyle lorsque le zinc (II) est utilisé comme acide de Lewis.
  - Efficacité des acides de Lewis : $ZnCl_2$ > $ZnBr_2$ > ZnI_2. Les conditions au diiode sont meilleures que celle avec le zinc.
  - Le dichlorométhane est un meilleur solvant que le toluène.
  - Les temps de reflux doivent être courts pour être efficaces.

La diversification de cette voie de synthèse a ensuite été envisagée, en utilisant les conditions de l'entrée 10. Six indolizines diversement substituées ont été obtenues avec des rendements allant de 31 à 84% (Schéma 183). Cette méthode a permis d'introduire aussi bien une fonction phosphonate (**1.416a, b et c**), phosphinate (**1.416d**) ou oxyde de phosphine (**1.416e**).

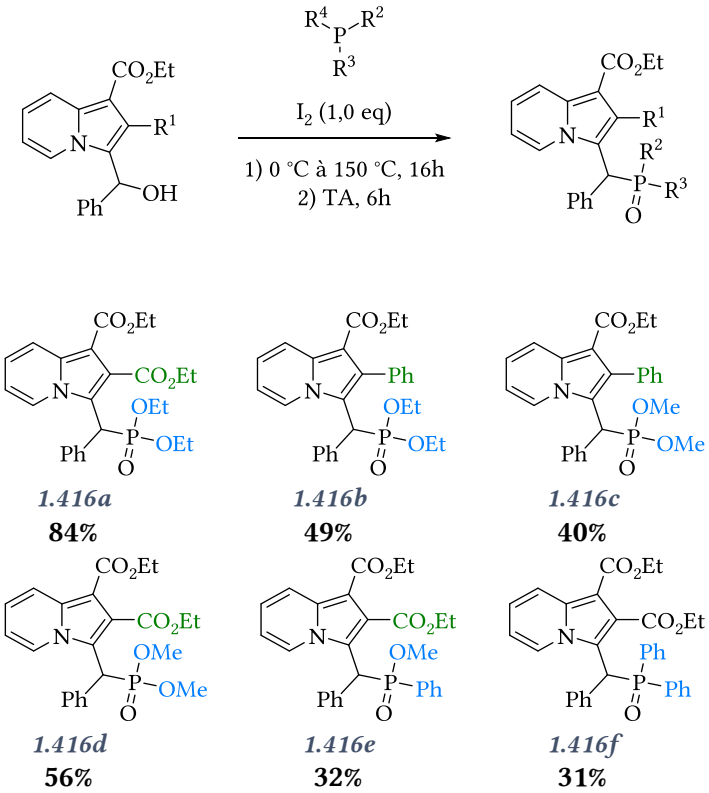
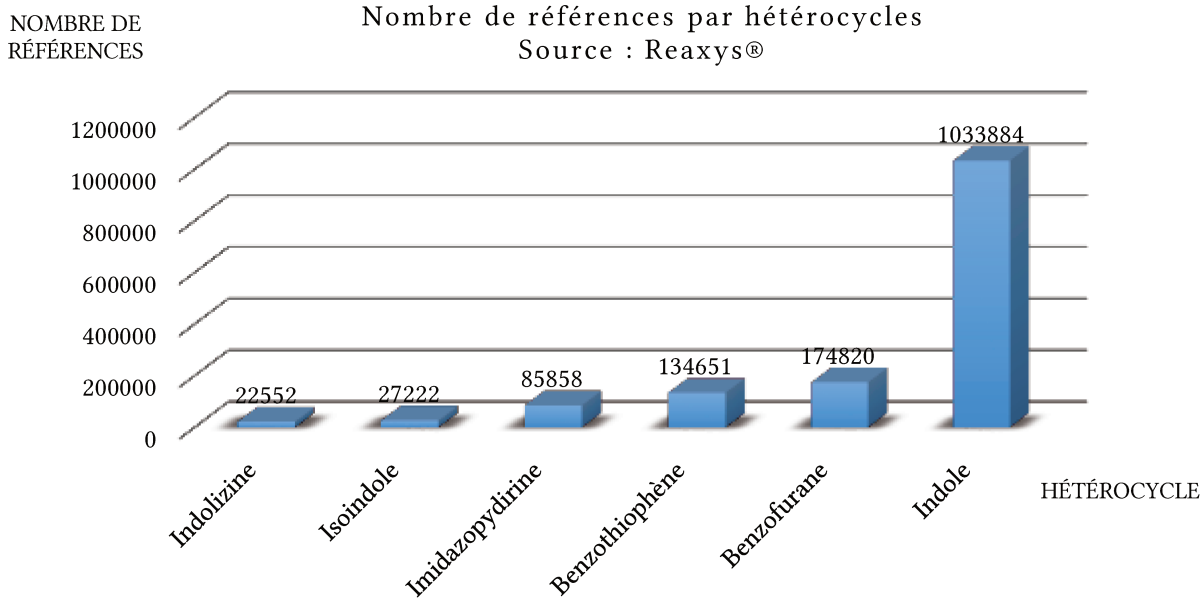


Schéma 183 : composés organophosphorés obtenus

Lorsque d'autres substrats de départ sont utilisés, les rendements sont globalement inférieurs. Néanmoins, pour la première fois des indolizine-3-méthylphosphoryles ont été isolées et caractérisées. La phosphorylation de l'indolizine via ce chemin réactionnel permet d'aboutir aux produits désirés.

4. CONCLUSION DU CHAPITRE 1

Les indolizines sont des hétérocycles ayant été étudiées dans une moindre mesure comparé aux hétérocycles de la même famille, comme l'indole, l'isoindole, le benzothiophène, le benzofurane ou encore les imidazo(1,2-a)pyridines, comme en atteste le graphique ci-dessous.

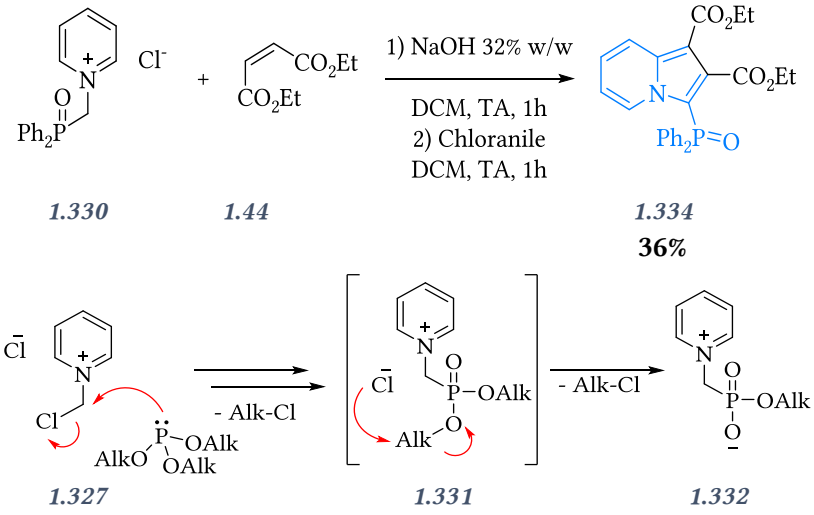


Ceci peut s'expliquer par la difficulté inhérente à la synthèse des indolizines d'une part, et par leur réactivité quelquefois surprenante d'autre part. Néanmoins, aux cours de cette étude méthodologique, nous sommes parvenus à phosphoryler les indolizines sur les positions d'intérêt, c'est-à-dire la position 3 et la position 5.

Ici sont résumées les meilleures voies de synthèse qui ont pu être optimisées. Ainsi la cyclisation 1,3-dipolaire d'un oxyde de diphénylphosphinométhyl pyridium avec un maléate permet d'obtenir les produits désirés. Les meilleurs résultats sont observés pour des esters encombrés (36% pour OEt, comparé au 75% pour un *tert*-butyle). Par contre, cette voie est limitée aux oxyde de phosphines, les phosphonates subissant une réaction de substitution conduisant au clivage d'une fonction ester phosphonique et la formation concomitante d'un zwitterion. Bien qu'il y ait des moyens pour contrer cette réaction parasite, nous n'avons pas cherché à explorer cette voie plus en avant.

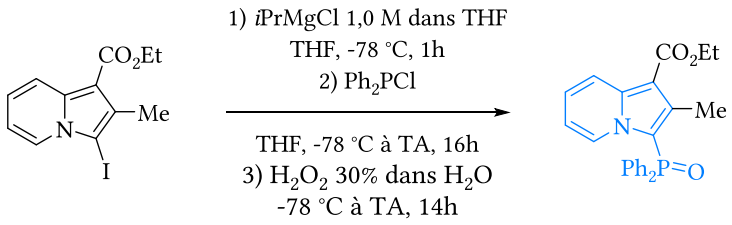
Pour la phosphorylation de la position 3

CYCLISATION 1,3-DIPOLAIRE



Les 3-iodoindolizines peuvent être phosphorylées par échange halogène-métal suivi d'une séquence impliquant une phosphorylation par la chlorodiphénylphosphine et une oxydation par l'eau oxygénée. Outre la faible stabilité de l'halogène en position 3, nous avons pu noter que la liaison P-C dans cette position est relativement fragile.

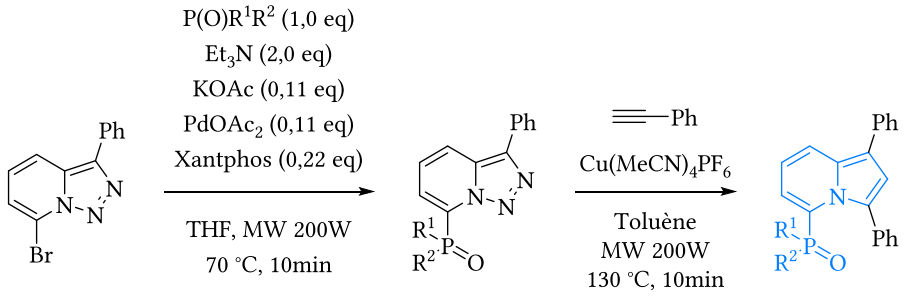
ÉCHANGE HALOGÈNE-MÉTAL



Pour la phosphorylation de la position 5

La phosphorylation de la position 5 s'est avérée plus prometteuse. Nous avons au préalable synthétisé les triazolopyridines que nous avons ensuite bromées sélectivement. Un couplage d'Hirao permet d'accéder dans un premier temps aux triazolopyridines phosphorylées, puis après trans-annulation offre un accès aux indolizines phosphorées. Cette séquence permet donc deux points de variation aisés à mettre en œuvre, à la fois sur les susbstituants de l'atome de phosphore et sur celui de la position 3 de l'indolizine. Elle permet de plus la synthèse de systèmes encombrés qui pourraient être comparés aux phosphines de Buchwald tout en offrant une géométrie sensiblement différente.

SÉQUENCE COUPLAGE D'HIRAO / TRANS-ANNULATION

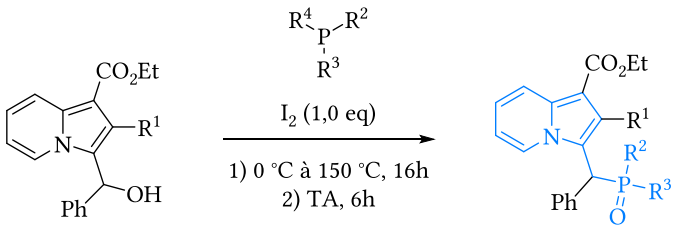


1.394 — *1.395* **99%** — *1.396* **56%**

Pour la phosphorylation de la 3-hydroxyméthylindolizine

La dernière approche que nous avons mise en œuvre est une réaction monotope d'halogénation / phosphorylation. Cette dernière a permis d'isoler six indolizines phosphorylées.

ARBUZOV



1.410 — *1.416* **84%**

Ainsi et malgré quelques surprises, nous sommes parvenus à atteindre l'objectif fixé, à savoir l'approfondissement des connaissances sur la phosphorylation d'indolizines. Cela a conduit à quelques réactions non usuelles telles des rétroformylations et rétrophosphonylations avec respectivement des ruptures de liaisons C-C et C-P. Dans certains cas, les produits de ces réactions parasites ont pu être isolés avec d'excellents rendements. Avec ces connaissances nouvellement acquises, le développement des indolizines comme molécules d'intérêt pour la catalyse a été la prochaine étape.

5. RÉFÉRENCES

[1] W. Flitsch, in *Compr. Heterocycl. Chem.*, Pergamon, Oxford, **1984**, pp. 443–495.
[2] N. S. Prostakov, O. B. Baktibaev, *Russ. Chem. Rev.* **1975**, *44*, 748–766.
[3] W. L. Mosby, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms*, John Wiley & Sons, **2009**.
[4] T. Uchida, K. Matsumoto, *Synthesis* **1976**, *1976*, 209–236, doi:10.1055/s-1976-23994.
[5] M. Shipman, in *Fused Five-Membered Hetarenes One Heteroat.*, Georg Thieme Verlag KG, **2001**, p. 1.
[6] B. Sadowski, J. Klajn, D. T. Gryko, *Org Biomol Chem* **2016**, DOI 10.1039/C6OB00985A.
[7] E. T. Borrows, D. O. Holland, J. Kenyon, *J Chem Soc* **1946**, 1069–1075.
[8] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry: Vol. 1*, John Wiley & Sons, **2011**.
[9] K. M. Elattar, I. Youssef, A. A. Fadda, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 719–744, doi:10.1080/00397911.2016.1166252.
[10] V. Sharma, V. Kumar, *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3593–3606, doi:10.1007/s00044-014-0940-1.
[11] G. S. Singh, E. E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237–5257, doi:10.1016/j.ejmech.2011.08.042.
[12] V. R. Vemula, S. Vurukonda, C. K. Bairi, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *11*.
[13] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191, doi:10.1039/b509525p.
[14] M. J. S. Dewar, *Trans. Faraday Soc.* **1946**, *42*, 764–767.
[15] H. C. Longuet-Higgins, C. A. Coulson, *Trans. Faraday Soc.* **1947**, *43*, 87–94.
[16] K. Fukui, T. Yonesawa, C. Nagata, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1433, doi:10.1063/1.1740412.
[17] C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159–1162, doi:10.1021/ol049866q.
[18] W. Engewald, M. Mühlstädt, C. Weiss, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 851–864, doi:10.1016/S0040-4020(01)92482-2.
[19] Wlf. Armarego, *J. Chem. Soc. Resumed* **1964**, 4226–4233.
[20] R. L. Hinman, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3796–3806.
[21] Y. Chiang, E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2763–2767.
[22] A. Angeli, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1793–1797, doi:10.1002/cber.18900230209.
[23] A. Angeli, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2154–2160.
[24] A. E. Tschitschibabin, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1927**, *60*, 1607–1617, doi:10.1002/cber.19270600724.
[25] S. Adachi, S. K. Liew, C. F. Lee, A. Lough, Z. He, J. D. S. Denis, G. Poda, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5594–5597, doi:10.1021/acs.orglett.5b02741.
[26] E. M. Roberts, M. Gates, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1443–1447, doi:10.1021/jo01127a024.
[27] V. Boekelheide, W. Feely, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 589–592, doi:10.1021/jo01356a621.
[28] V. Boekelheide, R. J. Windgassen Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1456–1459.
[29] M. Scholtz, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 734–746, doi:10.1002/cber.191204501108.
[30] A. E. Tschitschibabin, F. N. Stepanow, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1929**, *62*, 1068–1075, doi:10.1002/cber.19290620451.
[31] D. W. Adamson, P. A. Barrett, J. W. Billinghurst, T. S. G. Jones, *J. Chem. Soc. Resumed* **1957**, 2315, doi:10.1039/jr9570002315.
[32] P. A. Barrett, *J. Chem. Soc. Resumed* **1958**, 325, doi:10.1039/jr9580000325.
[33] P. A. Barrett, K. A. Chambers, *J. Chem. Soc. Resumed* **1958**, 338, doi:10.1039/jr9580000338.
[34] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *505*, 103–150.
[35] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *498*, 16–49, doi:10.1002/jlac.19324980103.
[36] W. Augstein, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *697*, 158–170.

[37] C. Tan, P. Yan, W. Ye, J. Yao, W. Wu, C. Wang, *Heteroat. Chem.* **2014**, *25*, 72–81, doi:10.1002/hc.21137.
[38] P. Chen, A. Chaikuad, P. Bamborough, M. Bantscheff, C. Bountra, C. Chung, O. Fedorov, P. Grandi, D. Jung, R. Lesniak, et al., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1410–1424, doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00209.
[39] J. Zhou, Y. Hu, H. Hu, *Synthesis* **1999**, *1999*, 166–170.
[40] D. S. Allgäuer, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2956–2963, doi:10.1002/ejoc.201301779.
[41] D. S. Allgäuer, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6379–6388, doi:10.1002/ejoc.201300784.
[42] A. Hazra, S. Mondal, A. Maity, S. Naskar, P. Saha, R. Paira, K. B. Sahu, P. Paira, S. Ghosh, C. Sinha, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2132–2140, doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.066.
[43] D. S. Allgäuer, P. Mayer, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15216–15224, doi:10.1021/ja407885h.
[44] Y. Hayasi, H. Nakamura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 667–669, doi:10.1246/bcsj.46.667.
[45] D. Coffinier, L. El Kaim, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, *2010*, 2474–2476.
[46] J. Brioche, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2800–2803, doi:10.1021/acs.orglett.5b01205.
[47] R. Huisgen, J. Sauer, H. J. Sturm, J. H. Markgraf, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2106–2124, doi:10.1002/cber.19600930932.
[48] E. Pohjala, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2585–2588, doi:10.1016/S0040-4039(01)84880-2.
[49] W.-G. Lee, R. Gallardo-Macias, K. M. Frey, K. A. Spasov, M. Bollini, K. S. Anderson, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16705–16713, doi:10.1021/ja408917n.
[50] D. Basavaiah, A. Jaganmohan Rao, *Chem. Commun.* **2003**, 604–605, doi:10.1039/b211349j.
[51] I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051, doi:10.1021/ja063278l.
[52] Y. Xia, A. S. Dudnik, Y. Li, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538–5541, doi:10.1021/ol1024794.
[53] I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3433–3436, doi:10.1021/ol701464j.
[54] C. R. Smith, E. M. Bunnelle, A. J. Rhodes, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1169–1171, doi:10.1021/ol0701971.
[55] E. M. Bunnelle, C. R. Smith, S. K. Lee, S. W. Singaram, A. J. Rhodes, R. Sarpong, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7008–7014, doi:10.1016/j.tet.2008.02.103.
[56] B. Yan, Y. Zhou, H. Zhang, J. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783–7786, doi:10.1021/jo070983j.
[57] R.-R. Liu, Z.-Y. Cai, C.-J. Lu, S.-C. Ye, B. Xiang, J. Gao, Y.-X. Jia, *Org Chem Front* **2015**, *2*, 226–230, doi:10.1039/C4QO00336E.
[58] K. H. Oh, S. M. Kim, S. Y. Park, J. K. Park, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2204–2207, doi:10.1021/acs.orglett.6b00821.
[59] D. Chernyak, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5558–5560, doi:10.1021/ol102447s.
[60] D. Chernyak, C. Skontos, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242–3245, doi:10.1021/ol1011949.
[61] Z. Li, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6056–6059, doi:10.1021/ol302947r.
[62] T. Xu, H. Alper, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4526–4529, doi:10.1021/acs.orglett.5b02220.
[63] A. R. H. Narayan, R. Sarpong, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1556, doi:10.1039/c0gc00198h.
[64] I. Kim, J. Choi, H. K. Won, G. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6863–6867, doi:10.1016/j.tetlet.2007.07.180.
[65] B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323–4326, doi:10.1021/ol701886e.
[66] N. Sakai, N. Uchida, T. Konakahara, *Synlett* **2008**, *2008*, 1515–1519.
[67] Y. Bai, J. Zeng, J. Ma, B. K. Gorityala, X.-W. Liu, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 696–699, doi:10.1021/cc100086h.
[68] S. S. Patil, S. V. Patil, V. D. Bobade, *Synlett* **2011**, *2011*, 2379–2383.
[69] S. U. Dighe, S. Hutait, S. Batra, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 665–672, doi:10.1021/co300123y.
[70] S. Mishra, B. Naskar, R. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5483–5487, doi:10.1016/j.tetlet.2012.07.113.
[71] M. J. Albaladejo, F. Alonso, M. Yus, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 5242–5245, doi:10.1002/chem.201204305.

[72] S. Mishra, A. K. Bagdi, M. Ghosh, S. Sinha, A. Hajra, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6672, doi:10.1039/c3ra46513f.
[73] S. Montanel-Pérez, R. P. Herrera, A. Laguna, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *Dalton Trans* **2015**, *44*, 9052–9062, doi:10.1039/C5DT00703H.
[74] U. C. Rajesh, G. Purohit, D. S. Rawat, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2397–2404, doi:10.1021/acssuschemeng.5b00701.
[75] G. H. Dang, H. Q. Lam, A. T. Nguyen, D. T. Le, T. Truong, N. T. S. Phan, *J. Catal.* **2016**, *337*, 167–176, doi:10.1016/j.jcat.2016.02.013.
[76] D. Wang, Y. Wei, M. Shi, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 480–485, doi:10.1002/ajoc.201300062.
[77] J. Wu, W. L. Leng, H. Liao, K. L. Mai Hoang, X.-W. Liu, *Chem. - Asian J.* **2015**, *10*, 853–856, doi:10.1002/asia.201403400.
[78] A. Ohsawa, Y. Abe, H. Igeta, *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 241–244, doi:10.1246/cl.1979.241.
[79] A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074–2075, doi:10.1021/ja0058684.
[80] D. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1516–1526, doi:10.1007/s10593-012-0942-1.
[81] A. R. Hardin, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4547–4550, doi:10.1021/ol701973s.
[82] B. Abarca, R. Ballesteros, A. Muñoz, G. Jones, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10519–10524, doi:10.1016/0040-4020(96)00572-8.
[83] B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12765–12770, doi:10.1016/S0040-4020(97)00796-5.
[84] B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari, A. Samadi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3913–3918, doi:10.1016/S0040-4020(98)00117-3.
[85] S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463–4466, doi:10.1021/ol702084f.
[86] V. Helan, A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Chem Sci* **2015**, *6*, 1928–1931, doi:10.1039/C4SC03358B.
[87] O. Niyomura, Y. Yamaguchi, R. Sakao, M. Minoura, Y. Okamoto, *HETEROCYCLES* **2008**, *75*, 297, doi:10.3987/COM-07-11197.
[88] J. Liu, L. Zhou, W. Ye, C. Wang, *Chem Commun* **2014**, *50*, 9068–9071, doi:10.1039/C4CC03267E.
[89] G. Plancher, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2606–2608, doi:10.1002/cber.19020350314.
[90] J. E. Saxton, *J. Chem. Soc. Resumed* **1951**, 3239, doi:10.1039/jr9510003239.
[91] C. O. Bender, R. Bonnett, *J. Chem. Soc. C Org.* **1968**, 3036, doi:10.1039/j39680003036.
[92] J. O. Smith, B. K. Mandal, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1441–1446, doi:10.1002/jhet.5570340511.
[93] T. Peglow, S. Blechert, E. Steckhan, *Chem. - Eur. J.* **1998**, *4*, 107–112, doi:10.1002/(SICI)1521-3765(199801)4:1<107::AID-CHEM107>3.0.CO;2-E.
[94] U. Röbler, S. Blechert, E. Steckhan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7075–7078, doi:10.1016/S0040-4039(99)01472-0.
[95] M. E. Ferreira, H. Nakayama, A. R. de Arias, A. Schinini, N. V. de Bilbao, E. Serna, D. Lagoutte, F. Soriano-Agatón, E. Poupon, R. Hocquemiller, et al., *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *109*, 258–263, doi:10.1016/j.jep.2006.07.028.
[96] V. K. Outlaw, F. B. d'Andrea, C. A. Townsend, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1822–1825, doi:10.1021/ol5036936.
[97] V. K. Outlaw, J. Zhou, A. E. Bragg, C. A. Townsend, *RSC Adv* **2016**, *6*, 61249–61253, doi:10.1039/C6RA10605F.
[98] M. Kim, E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6945–6948, doi:10.1021/jo040191e.
[99] J. G. Kodet, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9291–9302, doi:10.1021/jo4014244.
[100] M. D. Banciu, R. F. C. Brown, K. J. Coulston, F. W. Eastwood, T. Macrae, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 695, doi:10.1071/C98040.
[101] J. Wang, Y.-Q. Ge, J. Jia, H. Yang, G.-L. Zhao, F.-X. Zhan, *HETEROCYCLES* **2009**, *78*, 725, doi:10.3987/COM-08-11570.
[102] B. Yang, Z. Huang, H. Guan, X. Niu, Y. Li, S. Fang, C. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5994–5997, doi:10.1016/j.tetlet.2013.08.060.
[103] Y. Q. Ge, X. Y. Gong, G. J. Song, X. Q. Cao, J. W. Wang, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *135*, 7–13, doi:10.1016/j.saa.2014.06.146.

[104] J.-W. Wang, J. Jia, Y.-F. Xie, L. Feng, H.-Q. Xu, S. Meng, G.-L. Zhao, W.-R. Xu, Y.-Q. Ge, *HETEROCYCLES* **2013**, *87*, 815, doi:10.3987/COM-12-12661.
[105] X.-S. Zhang, B. Wang, J. Jia, Y.-Q. Ge, J. Wang, *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, DOI 10.1515/hc-2016-0223.
[106] D. Virieux, A.-F. Guillouzic, H.-J. Cristau, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3710–3720, doi:10.1016/j.tet.2006.01.055.
[107] H. Zhu, J. Stöckigt, Y. Yu, H. Zou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2792–2794, doi:10.1021/ol200883w.
[108] Z. Jiang, D. Miao, Y. Tong, Q. Pan, X. Li, R. Hu, S. Han, *Synthesis* **2015**, *47*, 1913–1921, doi:10.1055/s-0034-1380506.
[109] B. Hugon, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3927–3930, doi:10.1016/S0040-4039(03)00837-2.
[110] F. Anizon, B. Pfeiffer, M. Prudhomme, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 433–436, doi:10.1016/j.tetlet.2005.11.076.
[111] B. Hugon, F. Anizon, C. Bailly, R. M. Golsteyn, A. Pierré, S. Léonce, J. Hickman, B. Pfeiffer, M. Prudhomme, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5965–5980, doi:10.1016/j.bmc.2007.05.073.
[112] S. Deslandes, D. Lamoral-Theys, C. Frongia, S. Chassaing, C. Bruyère, O. Lozach, L. Meijer, B. Ducommun, R. Kiss, E. Delfourne, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 626–636, doi:10.1016/j.ejmech.2012.06.012.
[113] T. Kimura, S. Kanagaki, Y. Matsui, M. Imoto, T. Watanabe, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4418–4421, doi:10.1021/ol3019314.
[114] Q. Cai, Z. Li, J. Wei, L. Fu, C. Ha, D. Pei, K. Ding, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1500–1503, doi:10.1021/ol1002225.
[115] Q. Liao, L. Zhang, S. Li, C. Xi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 228–231, doi:10.1021/ol1026365.
[116] W. Hao, H. Wang, Q. Ye, W.-X. Zhang, Z. Xi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5674–5677, doi:10.1021/acs.orglett.5b02959.
[117] T. Satoh, M. Miura, D. Takeda, K. Hirano, *HETEROCYCLES* **2012**, *86*, 487, doi:10.3987/COM-12-S(N)45.
[118] L. Yan, D. Zhao, J. Lan, Y. Cheng, Q. Guo, X. Li, N. Wu, J. You, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7966, doi:10.1039/c3ob41760c.
[119] L.-L. Sun, Z.-Y. Liao, R.-Y. Tang, C.-L. Deng, X.-G. Zhang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2850–2856, doi:10.1021/jo3000404.
[120] S. Samala, P. Pallavi, R. Kumar, R. K. Arigela, G. Singh, R. S. Ampapathi, A. Priya, S. Datta, A. Patra, B. Kundu, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 14344–14350, doi:10.1002/chem.201404189.
[121] K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068–2071, doi:10.1021/ol100560k.
[122] S. G. Dawande, B. S. Lad, S. Prajapati, S. Katukojvala, *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 5569–5573, doi:10.1039/C6OB00360E.
[123] X. Tang, L. Huang, C. Qi, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9597, doi:10.1039/c3cc44896g.
[124] Y.-Q. Xia, L. Dong, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2258–2261, doi:10.1021/acs.orglett.7b00762.
[125] S.-S. Li, Y.-Q. Xia, F.-Z. Hu, C.-F. Liu, F. Su, L. Dong, *Chem. - Asian J.* **2016**, *11*, 3165–3168, doi:10.1002/asia.201601197.
[126] A. Verma, T. Kesharwani, J. Singh, V. Tandon, R. Larock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1138–1143, doi:10.1002/anie.200804427.
[127] A. K. Verma, M. Joshi, V. P. Singh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1630–1633, doi:10.1021/ol200048z.
[128] M. Joshi, R. Tiwari, A. K. Verma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1106–1109, doi:10.1021/ol203491p.
[129] M. Joshi, M. Patel, R. Tiwari, A. K. Verma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5633–5645, doi:10.1021/jo300782n.
[130] A. K. Verma, R. R. Jha, R. Chaudhary, R. K. Tiwari, K. S. K. Reddy, A. Danodia, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8191–8205, doi:10.1021/jo301572p.
[131] E. Delfourne, C. Roubin, J. Bastide, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5476–5479, doi:10.1021/jo000011a.
[132] D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8537–8545, doi:10.1021/jo9909249.
[133] A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2941–2944, doi:10.1016/j.tetlet.2006.02.115.

[134] K. M. Wald, A. A. Nada, G. Szilágyi, H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2884–2890, doi:10.1002/cber.19801130907.
[135] H. Ikehira, T. Matsuura, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1743–1746, doi:10.1016/S0040-4039(00)98327-8.
[136] M. Kojima, H. Hayashi, T. Aotake, S. Ikeda, M. Suzuki, N. Aratani, D. Kuzuhara, H. Yamada, *Chem. - Asian J.* **2015**, *10*, 2337–2341, doi:10.1002/asia.201500597.
[137] A. Das, I. Ghosh, B. König, *Chem Commun* **2016**, *52*, 8695–8698, doi:10.1039/C6CC04366F.
[138] O. S. Radchenko, N. N. Balaneva, V. A. Denisenko, V. L. Novikov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7819–7822, doi:10.1016/j.tetlet.2006.08.080.
[139] S. Nakahara, T. Sadachi, A. Kubo, *HETEROCYCLES* **2010**, *81*, 145, doi:10.3987/COM-09-11804.
[140] T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3755–3757, doi:10.1016/j.tetlet.2006.03.121.
[141] Q. Li, J. Jiang, A. Fan, Y. Cui, Y. Jia, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 312–315, doi:10.1021/ol1027877.
[142] H. Kamiyama, Y. Kubo, H. Sato, N. Yamamoto, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7541–7550, doi:10.1016/j.bmc.2011.10.030.
[143] N. Fujikawa, T. Ohta, T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594–604, doi:10.1016/j.tet.2005.10.014.
[144] L. Bouyazza, J.-C. Lancelot, S. Rault, M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 77–80, doi:10.1002/jhet.5570280114.
[145] F. Mingoia, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10147–10153, doi:10.1016/S0040-4020(01)01033-X.
[146] A. M. Almerico, G. Cirrincione, G. Dattolo, E. Aiello, F. Mingoia, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 193–198, doi:10.1002/jhet.5570310132.
[147] G. Cirrincione, G. Dattolo, A. Maria Almerico, G. Presti, E. Aiello, *HETEROCYCLES* **1986**, *24*, 3403, doi:10.3987/R-1986-12-3403.
[148] G. Dattolo, G. Cirrincione, A. M. Almerico, E. Aiello, I. D'Asdia, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1371–1373, doi:10.1002/jhet.5570230522.
[149] A. S. Kiselyov, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 543–548, doi:10.1016/j.tet.2005.10.025.
[150] K. Kobayashi, A. Takanohashi, Y. Himei, T. Sano, S. Fukamachi, O. Morikawa, H. Konishi, *Heterocycles* **2007**, *71*, 2717–2720, doi:10.1016/S0385-5414(07)81207-X.
[151] K. Kobayashi, A. Takanohashi, K. Hashimoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10379–10382, doi:10.1016/j.tet.2006.08.089.
[152] K. Kobayashi, R. Nakahashi, A. Takanohashi, T. Kitamura, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 624–625, doi:10.1246/cl.2002.624.
[153] L. Chen, M.-H. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2005–2012, doi:10.1002/adsc.200900287.
[154] C. Dialer, D. Imbri, S. P. Hansen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11605–11610, doi:10.1021/acs.joc.5b02194.
[155] D. M. Lade, A. B. Pawar, P. S. Mainkar, S. Chandrasekhar, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4998–5004, doi:10.1021/acs.joc.7b00636.
[156] M. Leonardi, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2570–2578, doi:10.1021/acs.joc.6b02995.
[157] A. Flader, S. Parpart, P. Ehlers, P. Langer, *Org Biomol Chem* **2017**, *15*, 3216–3231, doi:10.1039/C7OB00343A.
[158] A. J. Warner, J. R. Lawson, V. Fasano, M. J. Ingleson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11245–11249, doi:10.1002/anie.201505810.
[159] A. K. Verma, S. P. Shukla, J. Singh, V. Rustagi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5670–5684, doi:10.1021/jo200638k.
[160] B. R. Yerxa, H. W. Moore, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7811–7814, doi:10.1016/S0040-4039(00)74750-2.
[161] D. V. Patil, M. A. Cavitt, P. Grzybowski, S. France, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10278, doi:10.1039/c1cc14131g.
[162] J. Panteleev, K. Geyer, A. Aguilar-Aguilar, L. Wang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5092–5095, doi:10.1021/ol102342y.
[163] V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575, doi:10.1002/chem.200400220.

[164] A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267, doi:10.1021/jo025962y.
[165] B. Roy, R. N. De, S. Hazra, *Monatshefte Fr Chem. - Chem. Mon.* **2012**, *143*, 119–125, doi:10.1007/s00706-011-0564-9.
[166] W. Hagui, K. Yuan, N. Besbes, E. Srasra, J.-F. Soulé, H. Doucet, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3544–3554, doi:10.1002/cctc.201500652.
[167] N. Nghia Pham, G. Ali Salman, N. Belattar, T. Thanh Dang, P. Ehlers, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 989–995, doi:10.1002/ejoc.201601569.
[168] J. Dodonova, S. Tumkevicius, *Synthesis* **2017**, *49*, 2523–2534, doi:10.1055/s-0036-1588734.
[169] M. Krzeszewski, T. Kodama, E. M. Espinoza, V. I. Vullev, T. Kubo, D. T. Gryko, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 16478–16488, doi:10.1002/chem.201603282.
[170] J. Grimshaw, S. A. Hewitt, *J Chem Soc Perkin Trans 1* **1990**, 2995–2998, doi:10.1039/P19900002995.
[171] D. I. Chai, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3054–3061, doi:10.1021/jo900053b.
[172] S. Ye, J. Liu, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5028, doi:10.1039/c2cc31301d.
[173] S. E. Kiruthika, A. Nandakumar, P. T. Perumal, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4424–4427, doi:10.1021/ol5019085.
[174] E. Ausekle, S. A. Ejaz, S. U. Khan, P. Ehlers, A. Villinger, J. Lecka, J. Sévigny, J. Iqbal, P. Langer, *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 11402–11414, doi:10.1039/C6OB02236G.
[175] S. P. Mulcahy, P. J. Carroll, E. Meggers, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8877–8880, doi:10.1016/j.tetlet.2006.10.054.
[176] S. P. Shukla, R. K. Tiwari, A. K. Verma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10382–10392, doi:10.1021/jo302112a.
[177] Q. Huang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7342–7349, doi:10.1021/jo034449x.
[178] H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462–3465, doi:10.1002/anie.200600111.
[179] D. G. Hulcoop, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761–1764, doi:10.1021/ol070475w.
[180] K. M. Gericke, D. I. Chai, M. Lautens, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6002–6014, doi:10.1016/j.tet.2008.01.146.
[181] T. Li, Z. Wang, M. Zhang, H.-J. Zhang, T.-B. Wen, *Chem Commun* **2015**, *51*, 6777–6780, doi:10.1039/C5CC01412C.
[182] X. Liu, X. Li, H. Liu, Q. Guo, J. Lan, R. Wang, J. You, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2936–2939, doi:10.1021/acs.orglett.5b01171.
[183] M. Yamashita, H. Horiguchi, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7481–7488, doi:10.1021/jo9016698.
[184] R. Morioka, K. Nobushige, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3130–3133, doi:10.1021/acs.orglett.5b01452.
[185] S.-S. Li, C.-Q. Wang, H. Lin, X.-M. Zhang, L. Dong, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3018–3021, doi:10.1021/acs.orglett.5b01228.
[186] S.-S. Li, W.-H. Li, G.-T. Zhang, Y.-Q. Xia, C.-F. Liu, F. Su, X.-M. Zhang, L. Dong, *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 7859–7863, doi:10.1039/C6OB01437B.
[187] S.-S. Li, C.-F. Liu, Y.-Q. Xia, W.-H. Li, G.-T. Zhang, X.-M. Zhang, L. Dong, *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 5214–5218, doi:10.1039/C6OB00730A.
[188] S.-S. Li, Y.-Q. Xia, C.-F. Liu, G.-T. Zhang, F. Su, X.-M. Zhang, L. Dong, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3724–3729, doi:10.1002/adsc.201600666.
[189] C.-F. Liu, G.-T. Zhang, J.-S. Sun, L. Dong, *Org Biomol Chem* **2017**, *15*, 2902–2905, doi:10.1039/C7OB00059F.
[190] K. Kanno, Y. Liu, A. Iesato, K. Nakajima, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5453–5456, doi:10.1021/ol052214x.
[191] M. Artico, S. Massa, G. Stefancich, R. Silvestri, R. Di Santo, F. Corelli, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 503–507, doi:10.1002/jhet.5570260246.
[192] V. Boekelheide, J. C. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3679–3685, doi:10.1021/ja01111a022.
[193] X. Li, X. Xie, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3688–3699, doi:10.1021/acs.joc.6b00346.
[194] Á. González-Gómez, G. Domínguez, J. Pérez Castells, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7267–7270, doi:10.1016/j.tetlet.2005.07.140.

[195] Álvaro González-Gómez, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3378–3391, doi:10.1016/j.tet.2009.02.051.
[196] S. Biswas, V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7781–7786, doi:10.1016/j.tet.2010.07.078.
[197] M. Nayak, I. Kim, *Org Biomol Chem* **2015**, *13*, 9697–9708, doi:10.1039/C5OB01383F.
[198] N. S. Mani, A. E. Fitzgerald, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8889–8894, doi:10.1021/jo5013288.
[199] N. Abe, H. Fujii, I. Kawano, K. Iwafuji, Y. Sawae, K. Nagamatsu, *HETEROCYCLES* **2006**, *70*, 207, doi:10.3987/COM-06-S(W)5.
[200] S. H. Cho, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2836–2839, doi:10.1002/anie.200705940.
[201] V. I. Terenin, E. V. Kabanova, Y. G. Bundel', *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 597–600, doi:10.1007/BF00472505.
[202] V. I. Terenin, E. V. Kabanova, E. S. Feoktistova, V. V. Ovcharenko, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 1268–1273, doi:10.1007/BF00532075.
[203] V. I. Terenin, A. S. Ivanov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1460–1465, doi:10.1007/s10593-007-0225-4.
[204] M. Baumann, I. R. Baxendale, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10806–10816, doi:10.1021/acs.joc.5b01982.
[205] B. Pelcman, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2381–2384, doi:10.1016/S0040-4039(00)97367-2.
[206] G. W. Gribble, B. Pelcman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3636–3642, doi:10.1021/jo00039a024.
[207] R. Pirwerdjan, P. Becker, C. Bolm, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3307–3309, doi:10.1021/acs.orglett.6b01646.
[208] A. Daich, P. Ohier, B. Decroix, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 83–86, doi:10.1016/0040-4039(94)02156-6.
[209] P. Ohier, A. Daïch, B. Decroix, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13547–13556, doi:10.1016/0040-4020(96)00828-9.
[210] S. Park, I. Kim, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1982–1991, doi:10.1016/j.tet.2015.02.013.
[211] C. B. de Koning, J. P. Michael, R. Pathak, W. A. L. van Otterlo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1117–1119, doi:10.1016/j.tetlet.2003.12.020.
[212] A. N. C. Lötter, R. Pathak, T. S. Sello, M. A. Fernandes, W. A. L. van Otterlo, C. B. de Koning, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2263–2274, doi:10.1016/j.tet.2006.12.063.
[213] A. Cappelli, G. Giuliani, M. Anzini, D. Riitano, G. Giorgi, S. Vomero, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6850–6859, doi:10.1016/j.bmc.2008.05.067.
[214] G. Stefancich, F. Corelli, S. Massa, R. Silvestri, R. Di Santo, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1199–1202, doi:10.1002/jhet.5570240451.
[215] G. W. H. Cheeseman, S. A. Eccleshall, T. Thornton, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 809–811, doi:10.1002/jhet.5570220339.
[216] S.-H. Moon, Y. Jung, S. H. Kim, I. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 110–113, doi:10.1016/j.bmcl.2015.11.021.
[217] M. Komatsubara, T. Umeki, T. Fukuda, M. Iwao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 529–537, doi:10.1021/jo402181w.
[218] J. I. G. Cadogan, C. M. Hewage, H. McNab, A. D. MacPherson, I. S. Nicolson, D. Reed, I. H. Sadler, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2446, doi:10.1039/b604727k.
[219] J. I. G. Cadogan, B. A. J. Clark, D. Ford, R. J. MacDonald, A. D. MacPherson, H. McNab, I. S. Nicolson, D. Reed, C. C. Sommerville, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5173, doi:10.1039/b914965a.
[220] M. P. S. Ishar, K. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 175–176, doi:10.1016/S0040-4039(98)80051-8.
[221] A. Kapur, K. Kumar, L. Singh, P. Singh, M. Elango, V. Subramanian, V. Gupta, P. Kanwal, M. P. S. Ishar, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4593–4603, doi:10.1016/j.tet.2009.03.076.
[222] T. Lepitre, R. Le Biannic, M. Othman, A. M. Lawson, A. Daïch, *Org. Lett.* **2017**, DOI 10.1021/acs.orglett.7b00309.
[223] S. Su, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744–7745, doi:10.1021/ja072737v.
[224] H. Waldmann, L. Eberhardt, K. Wittstein, K. Kumar, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4622, doi:10.1039/c001350a.
[225] T. Xu, G. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5416–5419, doi:10.1021/ol3026507.

[226] K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368–372, doi:10.1002/adsc.200900880.
[227] M. Arisawa, Y. Fujii, H. Kato, H. Fukuda, T. Matsumoto, M. Ito, H. Abe, Y. Ito, S. Shuto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1003–1007, doi:10.1002/anie.201206765.
[228] Y. Fujii, T. Takehara, T. Suzuki, H. Fujioka, S. Shuto, M. Arisawa, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4055–4062, doi:10.1002/adsc.201500680.
[229] T. N. Ngo, P. Ehlers, T. T. Dang, A. Villinger, P. Langer, *Org Biomol Chem* **2015**, *13*, 3321–3330, doi:10.1039/C5OB00013K.
[230] T. N. Ngo, F. Janert, P. Ehlers, D. H. Hoang, T. T. Dang, A. Villinger, S. Lochbrunner, P. Langer, *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 1293–1301, doi:10.1039/C5OB02274F.
[231] G. A. Salman, N. N. Pham, T. N. Ngo, P. Ehlers, A. Villinger, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1402–1406, doi:10.1002/adsc.201601285.
[232] T. Otani, T. Saito, R. Sakamoto, H. Osada, A. Hirahara, N. Furukawa, N. Kutsumura, T. Matsuo, K. Tamao, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6206, doi:10.1039/c3cc42792g.
[233] P. Sarkar, C. Mukhopadhyay, *Green Chem* **2015**, *17*, 3452–3465, doi:10.1039/C5GC00156K.
[234] J.-J. Wang, X. Feng, Z. Xun, D.-Q. Shi, Z.-B. Huang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8435–8442, doi:10.1021/acs.joc.5b01314.
[235] K. M. Cooke, T. P. Kee, A. L. Langton, M. Thornton-Pett, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *419*, 171–180, doi:10.1016/0022-328X(91)86173-N.
[236] M. Felderhoff, S. Heinen, N. Molisho, S. Webersinn, L. Walder, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 181–192, doi:10.1002/(SICI)1522-2675(20000119)83:1<181::AID-HLCA181>3.0.CO;2-U.
[237] E. Anders, A. Opitz, K. Wermann, B. Wiedel, M. Walther, W. Imhof, H. Görls, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3113–3121, doi:10.1021/jo982153z.
[238] I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876–6883, doi:10.1016/j.tet.2008.04.023.
[239] D. Julienne, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 457–482, doi:10.2174/138527210790601152.
[240] I. Wauters, W. Debrouwer, C. V. Stevens, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1064–1096, doi:10.3762/bjoc.10.106.
[241] A. Ohsawa, Y. Abe, H. Igeta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3273–3275, doi:10.1246/bcsj.53.3273.
[242] J.-B. Xia, S.-L. You, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187–1190, doi:10.1021/ol9000872.
[243] T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Synthesis* **1981**, *1981*, 56–57, doi:10.1055/s-1981-29335.
[244] M. Kalek, J. Stawinski, *Organometallics* **2007**, *26*, 5840–5847, doi:10.1021/om700797k.
[245] M. Kalek, J. Stawinski, *Organometallics* **2008**, *27*, 5876–5888, doi:10.1021/om800641n.
[246] M. C. Kohler, J. G. Sokol, R. A. Stockland, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457–459, doi:10.1016/j.tetlet.2008.11.040.
[247] M. C. Kohler, T. V. Grimes, X. Wang, T. R. Cundari, R. A. Stockland, *Organometallics* **2009**, *28*, 1193–1201, doi:10.1021/om800906m.
[248] E. Jablonkai, G. Keglevich, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4185–4188, doi:10.1016/j.tetlet.2013.05.111.
[249] H.-J. Cristau, A. Chêne, H. Christol, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *185*, 283–295, doi:10.1016/S0022-328X(00)85905-7.
[250] D. V. Allen, D. Venkataraman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4590–4593.
[251] D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2315–2318, doi:10.1021/ol0346640.
[252] R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2755–2763, doi:10.1021/om9509608.
[253] A. G. Kuznetsov, A. A. Bush, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, *Molecules* **2005**, *10*, 1074–1083, doi:10.3390/10091074.
[254] A. G. Kuznetsov, A. A. Bush, E. V. Babaev, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 749–756, doi:10.1016/j.tet.2007.11.017.
[255] K. Ochiai, S. Takita, T. Eiraku, A. Kojima, K. Iwase, T. Kishi, K. Fukuchi, T. Yasue, D. R. Adams, R. W. Allcock, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1644–1658, doi:10.1016/j.bmc.2012.01.033.

[256] M. F. Z. J. Amaral, A. A. Baumgartner, R. Vessecchi, G. C. Clososki, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 238–241, doi:10.1021/ol503288e.
[257] S. A. Rzhevskii, V. B. Rybakov, V. N. Khrustalev, E. V. Babaev, *Molecules* **2017**, *22*, 661, doi:10.3390/molecules22040661.
[258] P. B. Terent'ev, S. M. Vinogradova, A. N. Kost, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16*, 506–511, doi:10.1007/BF00561349.
[259] E. V. Babaev, K. Y. Pasichnichenko, V. B. Rybakov, B. M. Zhukov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1192–1197.
[260] H. Fujii, K. Iwafuji, Y. Sawae, N. Abe, A. Kakehi, *HETEROCYCLES* **2003**, *59*, 63, doi:10.3987/COM-02-S15.
[261] N. Abe, H. Fujii, I. Kawano, K. Iwafuji, Y. Sawae, K. Nagamatsu, *HETEROCYCLES* **2006**, *70*, 207, doi:10.3987/COM-06-S(W)5.
[262] Y.-M. Shen, P.-C. Lv, W. Chen, P.-G. Liu, M.-Z. Zhang, H.-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3184–3190, doi:10.1016/j.ejmech.2010.02.056.
[263] K. Bedjeguelal, H. Bienaymé, A. Dumoulin, S. Poigny, P. Schmitt, E. Tam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3998–4001, doi:10.1016/j.bmcl.2006.05.014.
[264] I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051, doi:10.1021/ja063278l.
[265] I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876–6883, doi:10.1016/j.tet.2008.04.023.
[266] T. Xu, H. Alper, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4526–4529, doi:10.1021/acs.orglett.5b02220.
[267] M. J. Albaladejo, F. Alonso, M. J. González-Soria, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3446–3456, doi:10.1021/acscatal.5b00417.
[268] B. V. M. Teodoro, J. T. M. Correia, F. Coelho, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2529–2538, doi:10.1021/jo502471q.
[269] Y. Xue, J. Tang, X. Ma, Q. Li, B. Xie, Y. Hao, H. Jin, K. Wang, G. Zhang, L. Zhang, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 94–108, doi:10.1016/j.ejmech.2016.03.016.
[270] S. Chuprakov, F. W. Hwang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757–4759, doi:10.1002/anie.200700804.
[271] S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463–4466, doi:10.1021/ol702084f.
[272] C. Zhu, P. Zhao, Y. Qiao, K. Xiao, C. Song, J. Chang, *J. Org. Chem.* **2017**, DOI 10.1021/acs.joc.7b01073.
[273] G. Tran, D. Gomez Pardo, T. Tsuchiya, S. Hillebrand, J.-P. Vors, J. Cossy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5550–5553, doi:10.1021/ol402717b.
[274] Q.-H. Deng, R. L. Melen, L. H. Gade, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3162–3173, doi:10.1021/ar5002457.
[275] Q.-H. Deng, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 14922–14928, doi:10.1002/chem.201102375.
[276] F. Dumitrascu, M. R. Caira, C. Draghici, M. T. Caproiu, A. Badoiu, *Molecules* **2005**, *10*, 321–326, doi:10.3390/10020321.
[277] R. Paira, T. Anwar, M. Banerjee, Y. P. Bharitkar, S. Mondal, S. Kundu, A. Hazra, P. R. Maulik, N. B. Mondal, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 692–700, doi:10.3762/bjoc.10.62.
[278] M. Anary-Abbasinejad, K. Charkhati, A. Hassanabadi, *J. Chem. Res.* **2009**, *2009*, 95–97, doi:10.3184/030823409X401826.
[279] R. Danac, A. Rotaru, G. Drochioiu, I. Druta, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 283–288.
[280] D. S. Allgäuer, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6379–6388, doi:10.1002/ejoc.201300784.
[281] D. S. Allgäuer, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2956–2963, doi:10.1002/ejoc.201301779.
[282] A. Vilsmeier, A. Haack, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1927**, *60*, 119–122, doi:10.1002/cber.19270600118.
[283] J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521–10523, doi:10.1021/ja803859p.
[284] F. Texier-Boullet, A. Foucaud, *Synthesis* **1982**, *1982*, 165–166, doi:10.1055/s-1982-29735.
[285] H. I. Hansen, J. Kehler, *Synthesis* **1999**, *1999*, 1925–1930.
[286] Y. Miki, Y. Hiroishi, H. Hachiken, S. Takemura, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 45–48, doi:10.1002/jhet.5570280108.
[287] M. Fraser, A. Melera, D. H. Reid, *J Chem Soc B* **1966**, *0*, 483–489, doi:10.1039/J29660000483.

[288] O. Ceder, M. R. Sharif, L. Andersen, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 231–237, doi:10.1002/cber.19871200216.
[289] G. G. Rajeshwaran, M. Nandakumar, R. Sureshbabu, A. K. Mohanakrishnan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1270–1273, doi:10.1021/ol1029436.
[290] S. Zheng, S. Barlow, T. C. Parker, S. R. Marder, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7989–7992, doi:10.1016/j.tetlet.2003.08.110.
[291] F. Dumur, C. R. Mayer, E. Dumas, F. Miomandre, M. Frigoli, F. Sécheresse, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 321–324, doi:10.1021/ol702793j.
[292] S.-Y. Ho, C. Su, C.-Y. Li, K. Prabakaran, M.-T. Shen, Y.-F. Chen, W.-C. Chang, Y. S. Tingare, S. Akula, S.-H. Tsai, et al., *Chem. - Asian J.* **2013**, *8*, 2196–2203, doi:10.1002/asia.201300447.
[293] R. J. Barney, R. M. Richardson, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2875–2879, doi:10.1021/jo200137k.
[294] G. G. Rajeshwaran, M. Nandakumar, R. Sureshbabu, A. K. Mohanakrishnan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1270–1273, doi:10.1021/ol1029436.

CHAPITRE

2

SYNTHÈSE, RÉSOLUTION ET EXPLOITATION DU MOTIF BIS-INDOLIZINE

BIS-INDOLIZINES

CHAPITRE

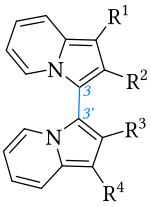
PARTIE A

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

BIS-INDOLIZINES

1. INTRODUCTION

Le précédent chapitre a mis en lumière la complexité de la chimie des indolizines. La phosphorylation des positions en α de l'azote a donné lieu à des résultats inédits. Ce chapitre a pour vocation d'exploiter ces résultats et la richesse de cet hétérocycle, en développant de nouveaux systèmes à chiralité axiale, atropochiraux ou hélicoïdaux.

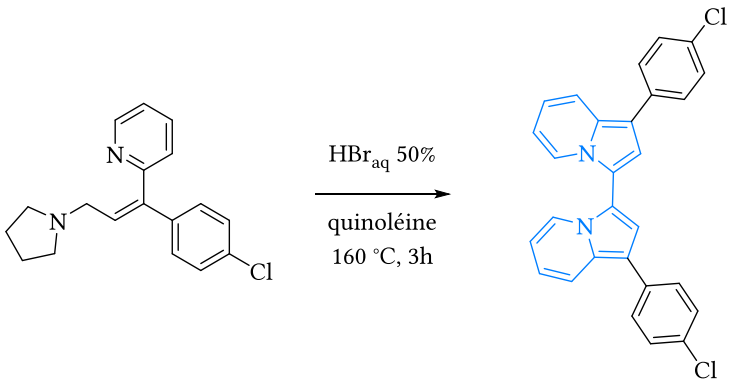


3,3'-Bis-indolizine

1.1. Bibliographie : synthèse du motif 3,3'-bis-indolizine

1.1.a. Par cyclisation / dimérisation en milieu acide

La synthèse du motif 3,3'-bis-indolizine a été étudiée à 21 reprises dans la littérature. Le pionnier en la matière est P. A. Barrett qui, en 1958, a isolé pour la première fois la 1,1'-diphényl-3,3'-bis-indolizine **2.2** avec un rendement de 16% (Schéma 184). Ce produit est issu d'une séquence de cyclisation / dimérisation de la (*Z*)-2-(1-(4-chlorophényl)-3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-èn-1-yl)pyridine **2.1** en milieu acide à 160°C. Il faut noter que la stéréochimie de l'alcène de départ n'influence pas la nature du produit final.[1]

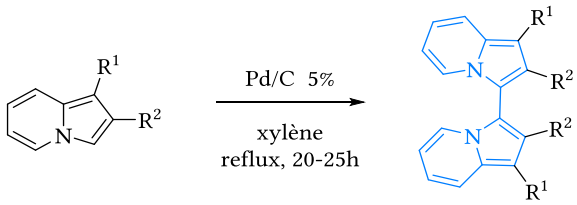


2.1 ***2.2***
16%

Schéma 184 : synthèse de P. A. Barrett

1.1.b. Par couplage oxydant en présence de métaux de transition

En 1981, A. Kakehi *et al.* ont décrit la dimérisation de 5 indolizines différentes par couplage oxydant en utilisant une quantité catalytique de palladium sur charbon au reflux du xylène (Schéma 185).[2]

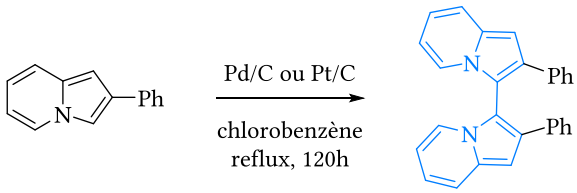


2.3
R^1 = H, Me, Et, Ph
R^2 = H, Ph

2.4
19-74%
5 exemples

Schéma 185 : palladium sur charbon pour le couplage oxydatif du monomère

Ces travaux, avec des rendements faibles à bons, sont les premiers à décrire une méthode générale pour l'obtention de bis-indolizines. Cette voie de synthèse a d'ailleurs suscité un vif intérêt car d'autres travaux rapportent de l'utilisation du palladium sur charbon pour réaliser l'homocouplage entre deux indolizines. C'est notamment le cas des travaux de H. Sonnenschein *et al.* qui ont grandement participé au développement de la chimie des bis-indolizines.[3–5] Ils ont notamment comparé l'efficacité du palladium sur charbon avec celle du platine sur charbon (Schéma 186). Avec ce dernier, le rendement augmente à 70% pour la 2,2'-diphényl-3,3'-bis-indolizine **2.6**, avec une charge catalytique deux fois plus faible par comparaison à celle employée avec le palladium dans les mêmes conditions.[5]

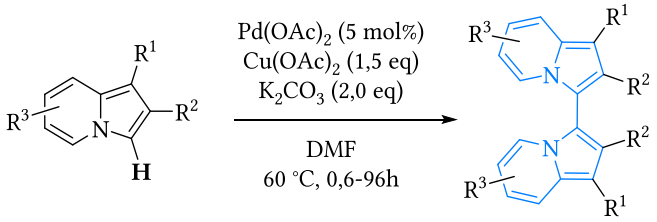


2.5

2.6
Pd/C : 0,2 eq — Pd/C : < **40%**
Pt/C : 0,1 eq — Pt/C : **70%**

Schéma 186 : comparaison des résultats obtenus avec le platine et le palladium sur charbon

L'utilisation simultanée de palladium et de cuivre est également connue pour catalyser les réactions d'homocouplages oxydatifs *via* la fonctionnalisation d'une liaison C-H. A ce titre, J-B. Xia *et al.* ont appliqué le diacétate de palladium ($Pd(OAc)_2$) et de cuivre ($Cu(OAc)_2$) pour dimériser l'indolizine **2.7** (Schéma 187).[6] Cette méthode est plus efficaces pour les indolizines non-substituées en position 2. En effet, en comparant les résultats obtenus entre l'indolizine-1-carboxylate de méthyle et le 2-méthylindolizine-1-carboxylate de méthyle, le rendement de 99% dans le premier cas chute à 34% pour le composé méthylé en position 2. Outre sa sensibilité à l'encombrement stérique, le développement de cette méthode se limite aux groupements électroattracteurs en position 1.

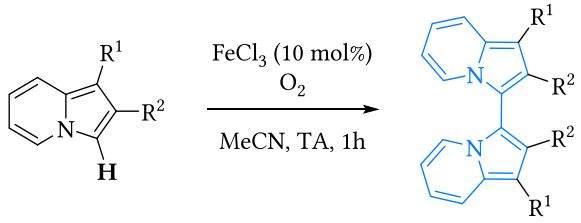


2.7
R^1 = CO_2Alk, C(O)Me, C(O)NAlk_2, C(O)N(Me)OMe, AcO
R^2 = H, Me
R^3 = H, Me

2.8
34-99%
12 exemples

Schéma 187 : utilisation de palladium(II) et cuivre(II) comme système catalytique

À noter également que H. Hu *et al.* ont repris ces conditions expérimentales pour le couplage de Heck entre les indolizines et des oléfines de Michael.[7]
R. Andruzzi *et al.* ont quant à eux synthétisé les bis-indolizines **2.4** par couplage oxydatif en utilisant une catalyse au fer(III) en présence d'oxygène (Schéma 188).[8]

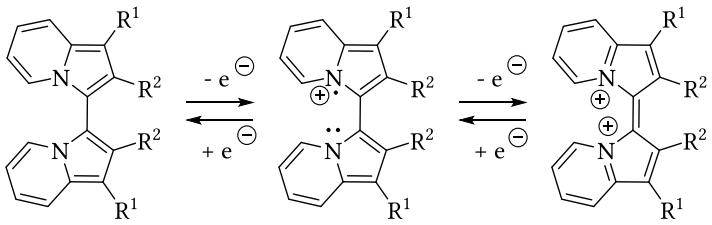


2.9
R^1 = H, Me
R^2 = Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$

2.4
20-96%
4 exemples

Schéma 188 : fer(III) comme catalyseur

Ils ont ensuite étudié l'oxydation de ces composés en utilisant le réactif de Gomberg (I_2-$AgClO_4$). La réversibilité du transfert d'un seul électron a été démontrée par analyses RPE et par voltamétrie cyclique, où apparaissent deux pics anodiques bien définis ainsi que les pics cathodiques correspondants (Schéma 189).[9]



2.4
R^1 = Me
R^2 = Me, Ph, 4-MeC_6H_4

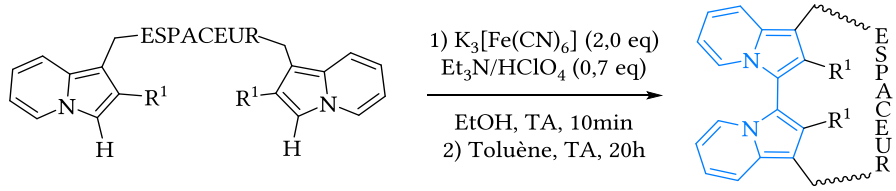
2.10

2.11
75%
3 exemples

Schéma 189 : réversibilité du transfert d'un électron

Le fer (III) a aussi été exploité par H. Sonnenschein pour la synthèse macrocyclique, accompagné d'études de spectres UV/visible et électrochimiques (Schéma 190).[10–12] Les cyclophanes **2.13** synthétisés agiraient comme des agents d'inclusion *via* des interactions de types liaisons faibles, à condition que l'espaceur soit composé de plus de 12 atomes, auquel cas la distance entre le motif bis-

indolizine et un des oxygènes du cyclophane serait trop faible pour permettre ces interactions. La synthèse de ces macrocycles est effectuée par couplage oxydatif à l'hexacyanoferrate de potassium, avec des rendements allant de 14 à 44%, classiques en chimie macrocyclique.

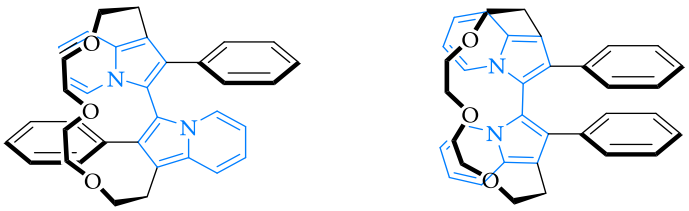


2.12
R^1 = Me, Ph
Espaceur= -$(CH_2)_{10}$-, -$(CH_2$-O-$CH_2)_3$-

2.13
14-44%
4 exemples

Schéma 190 : utilisation de fer(III) pour la synthèse macrocyclique

Les auteurs de cette série d'articles ont également mis l'accent sur la diastéréomérie des bis-indolizines synthétisées et leur lien avec leur comportement électrochimique. Ils ont mis en évidence l'impact de la configuration des cyclophanes sur les résultats obtenus en voltamétrie cyclique. Le diastéréomère « *E* » **2.14**, celui dont les phényles sont situés de part et d'autre de l'espaceur, présente deux vagues redox, tandis que le diastéréomère « *Z* » **2.15**, dont les deux phényles sont du même côté de l'espaceur, en présente trois, la troisième étant due à une interaction entre les deux phényles en *cis* et liée probablement à un transfert d'électron entre eux (Schéma 191).

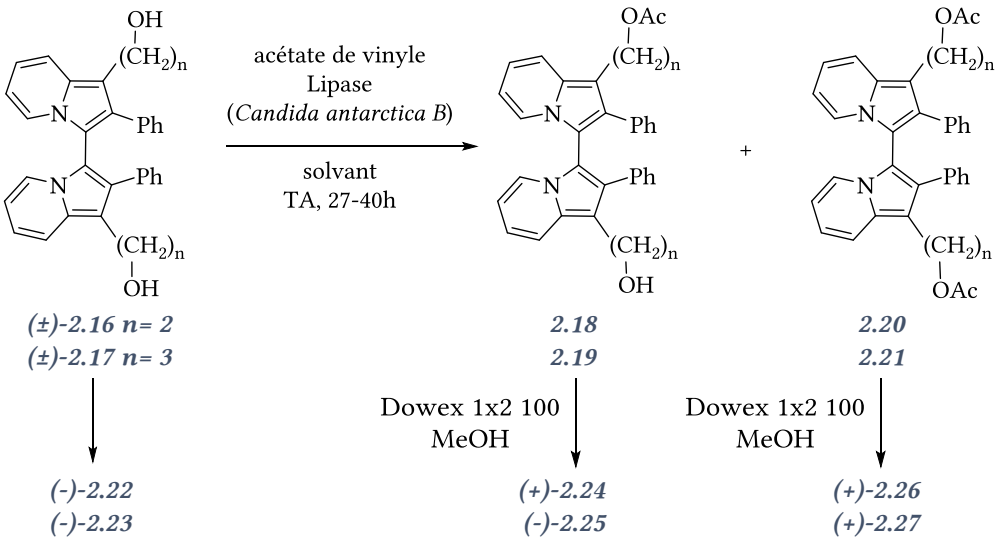


2.14
diastéréomère "*E*"

2.15
diastéréomère "*Z*"

Schéma 191 : diastéréomère des cyclophanes

En parallèle de ces travaux, le même groupe de recherche a approfondi la notion de chiralité des bis-indolizines en résolvant le racémique et en étudiant les applications potentielles des énantiomères en catalyse asymétrique. Les bis-indolizines ont tout d'abord été obtenues sous la forme d'un diol racémique et ont été résolues par trans-estérification énantiosélective des alcools par de l'acétate de vinyle catalysée par des lipases *Candida antarctica B* (Novozym 435) (Schéma 192).[13]

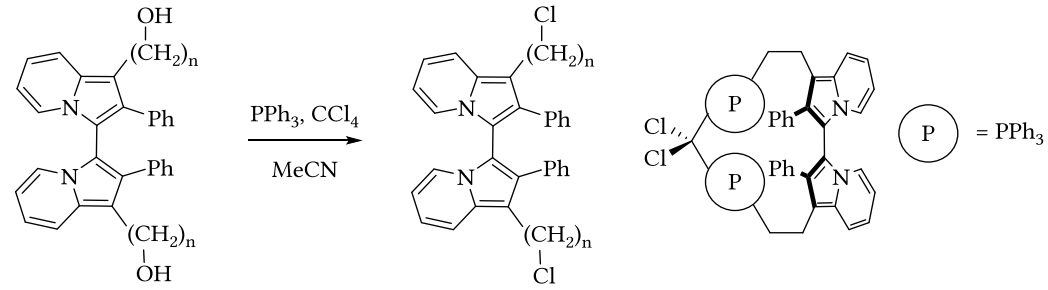


(±)-2.16 n= 2 *(±)-2.17 n= 3* — *2.18* *2.19* — *2.20* *2.21*

(-)-2.22 *(-)-2.23* — *(+)-2.24* *(-)-2.25* — *(+)-2.26* *(+)-2.27*

Schéma 192 : résolution de diol par voie enzymatique

La synthèse de ligands phosphorés a été réalisée à partir des diols énantiopurs **2.18** et **2.19**. Les fonctions hydroxyles ont été substituées par des chlores dans les conditions de la réaction d'Appel, en présence de triphénylphosphine et de tétrachlorométhane (Schéma 193).[14] À noter l'importance de la température dans cette étape de synthèse. En effet, à la surprise des auteurs, alors que la manipulation réalisée à température ambiante conduit à la racémisation totale des produits chlorés **2.28** et **2.29**, l'excès énantiomérique en fin de réaction au reflux du mélange tétrachlorométhane / acétonitrile est de 87% pour n = 2 et 98% pour n = 3. Pour expliquer cette racémisation à basse température, les auteurs ont supposé la formation d'un intermédiaire cyclique constitué par un double phosphorane ponté par un groupement dichlorométhylène. Ce dernier forcerait le motif bis-indolizine à adopter une conformation ayant un angle de torsion faible induisant une épimérisation du système. À haute température, cet intermédiaire n'aurait pas le temps de se former et la réaction suivrait le cours classique d'une réaction d'Appel.

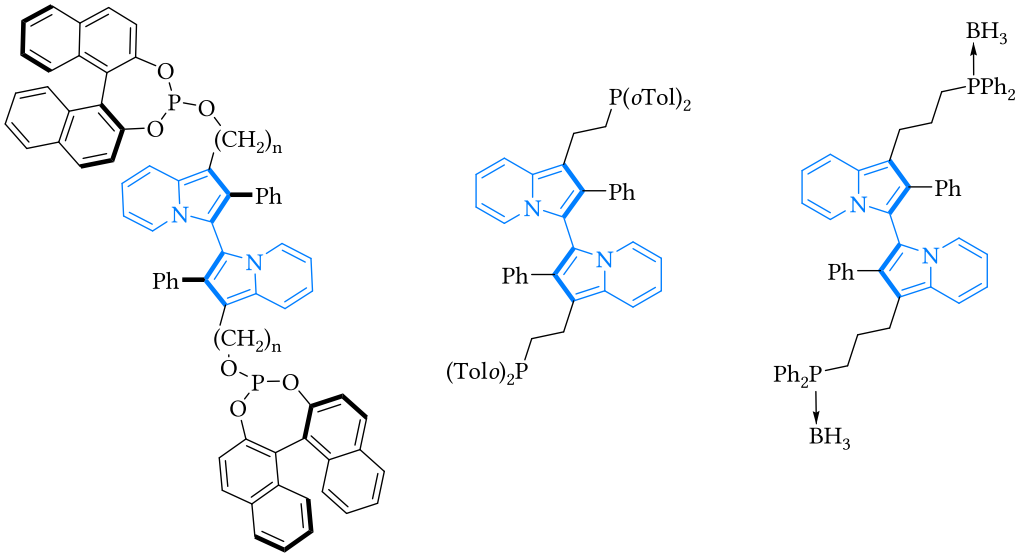


n = 2 *(+)-2.18* *ee* = **96%** — *2.28* *ee* = **87%**

n = 3 *(-)-2.19* *ee* = **98%** — *2.29* *ee* = **98%**

Schéma 193 : réaction d'Appel

À partir de ces précurseurs diols et dérivés dichlorés, les ligands phosphorés **2.30** à **2.34** ont été synthétisés (Schéma 194).[15] Les phosphines (**2.34**), phosphites (**2.30** et **2.31**) et phosphonites (**2.32** et **2.33**) synthétisés ont été testés comme ligands du rhodium dans des réactions d'hydroformylation énantiosélectives de styrène et de 2-méthylstyrène. Les aldéhydes ont été obtenus avec une bonne régiosélectivité mais les excès énantiomériques sont faibles, compris entre 2% et 15%.

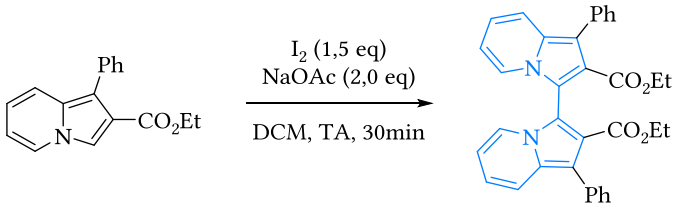


n* = 2** ***2.30 ***2.32*** ***2.34***
n* = 3** ***2.31 ***2.33***

Schéma 194 : ligands phosphorés synthétisés

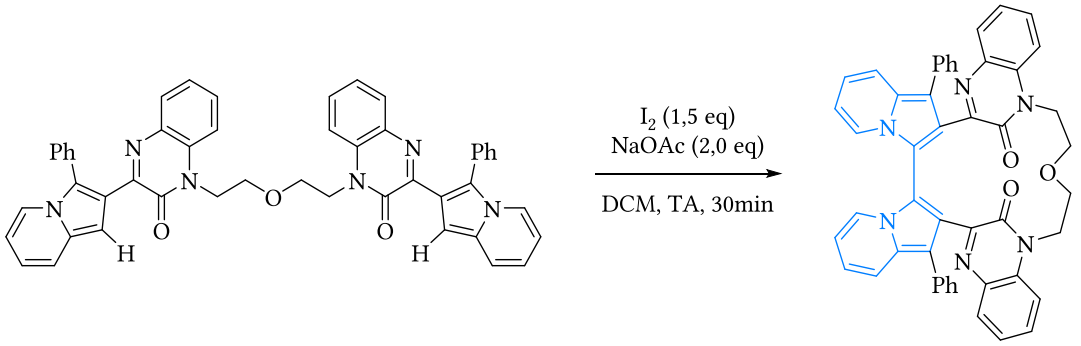
1.1.c. Par couplage oxydant initié par le diiode

Cependant, l'utilisation de métaux comme le fer ou le palladium n'a pas toujours été nécessaire pour obtenir des bis-indolizines **2.36** par dimérisation de la forme monomère **2.35** (Schéma 195). Le diiode a permis à V. A. Mamedov *et al.* de synthétiser là encore des cyclophanes par couplage oxydatif de l'indolizine **2.37**, et des études électrochimiques ont été effectuées sur ces molécules (Schéma 196).[16–18] Les auteurs ont également montré que la présence d'acétate de sodium lors de la dimérisation permet d'obtenir des bis-indolizines **2.36** simples avec de très bons rendements ou d'augmenter les rendements en macrocycles **2.38**.



2.35 ***2.36***
avec NaOAc : **90%**
sans NaOAc : **0%**

Schéma 195 : dimérisation au diiode



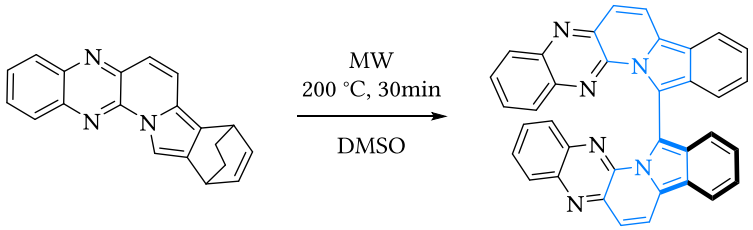
2.37 *2.38*

avec NaOAc : **60%**
sans NaOAc : **35%**

Schéma 196 : effet de l'acétate de sodium sur les résultats de couplage intramoléculaire

1.1.d. Par couplage aux micro-ondes

Plus récemment, M. Kojima *et al.* ont synthétisé une bis-indolizine **2.40** par une séquence impliquant une rétro-Diels-Alder suivie d'une réaction de dimérisation d'une indolizino[5,6-*b*]quinoxaline **2.39** aux micro-ondes (Schéma 197). Il est à noter que la conjugaison π est étendue expliquant son émission de fluorescence ainsi que son instabilité à la lumière ambiante.[19]



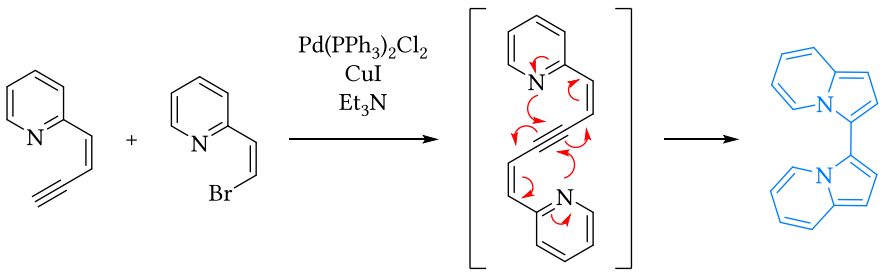
2.39 *2.40*

11%

Schéma 197 : rétro-Diels-Alder / dimérisation aux micro-ondes

1.1.e. Par double cycloaddition cascade

Une réaction tandem a également été exploitée par I. R. Lahoz *et al.* pour la synthèse de bis-indolizines, préparées par couplage de Sonogashira entre la 2-ènynylpyridine **2.41** et la 2-bromovinylpyridine **2.42** (Schéma 198). Ainsi, le bis(pyridylènyl)yne **2.43** est généré et subit spontanément une réaction cascade aboutissant à la bis-indolizine non substituée **2.44** avec un rendement de 60%.[20]



2.41 *2.42* *2.43* *2.44*

60%

Schéma 198 : double cyclisation cascade

Au regard de ce tour d'horizon bibliographique, les 3,3'-bis-indolizines ont été bien moins étudiées que leur monomère correspondant. Globalement, deux voies d'homocouplage oxydatif ont été décrites :

- L'homocouplage métallo-catalysé par du palladium, du platine ou du fer (III) ;
- L'homocouplage au diiode assisté par de l'acétate de sodium.

Les applications liées au motif bis-indolizine sont rares. Leur valorisation est majoritairement électrochimique. Néanmoins, la chiralité axiale de ce bis-hétérocycle a été évoquée et une méthode de résolution du racémique obtenu après dimérisation a été proposée. Enfin, les bis-indolizines ont été étudiées à plusieurs reprises comme une composante d'un système macrocyclique de type cyclophane possédant des propriétés permettant des interactions hôte-invité.

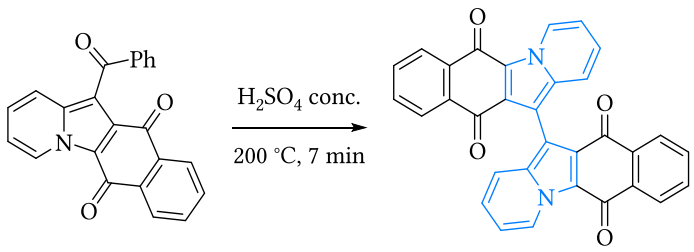
1.2. Autres bis-indolizines

Les 1,1'-bis-indolizines, 5,5'-bis-indolizines et 7,7'-bis-indolizines ont également été étudiées. Aussi, deux motifs indolizines peuvent être séparés par des espaceurs comme les ponts méthylènes, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, ou à titre d'exemples des ponts diazo, disulfures, ou encore éthyléniques. Nous nous limiterons dans cette introduction aux références concernant les liaisons directes entre deux motifs indolizines.

1.2.a. Synthèses des 1,1'-bis-indolizines

La seconde position la plus réactive des indolizines étant la position 1, c'est en toute logique que les 1,1'-bis-indolizines ont été étudiées. Six publications en ont décrit la structure, que leur obtention soit volontaire ou non. En effet la plupart de ces composés, identifiés comme sous-produits de réaction, ont été isolés et caractérisés.

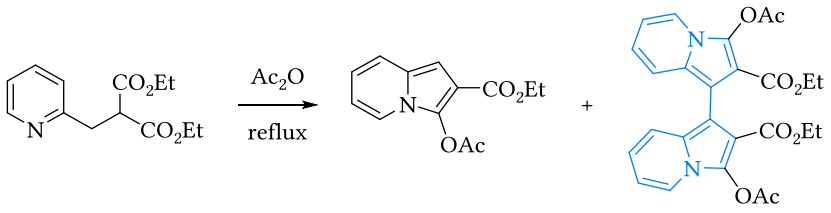
C'est notamment le cas de W. Augstein et F. Kröhnke, qui ont obtenus une 1,1'-binaphto[2,3-b]indolizinquinone **2.46** par dimérisation du monomère, dont la fonction benzoyle est facilement clivable, dans l'acide sulfurique concentré (Schéma 199). Le produit cristallin avec une forte coloration violette est très peu soluble dans les solvants usuels.[21]



2.45 ***2.46***
77%

Schéma 199 : dimérisation dans l'acide sulfurique concentré

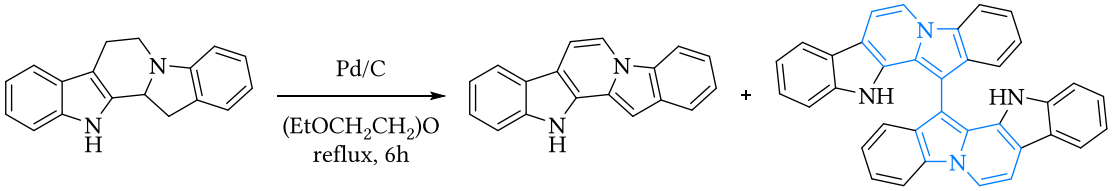
E. Pohjala a isolé le 3,3'-diacétoxy-1,1'-bis-indolizine-2,2'-dicarboxylate de diéthyle **2.49** avec un rendement de 5%, comme sous-produit de la réaction de condensation du 2-pyridylméthylmalonate de diéthyle **2.47** au reflux de l'anhydride acétique (Schéma 200).[22]



2.47 *2.48* **22%** *2.49* **5%**

Schéma 200 : dimère obtenu comme sous-produit de réaction

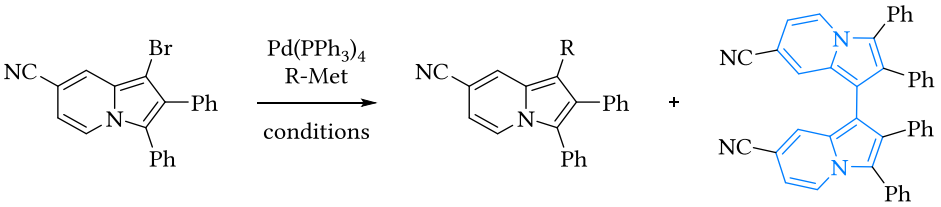
Lors de la synthèse du précurseur des pigments d'éponges marines (fascaplysine et homofascaplysine B et C) par G. W. Gribble et B. Pelcman, l'étape d'aromatisation catalysée au palladium sur charbon de l'intermédiaire **2.50** a conduit à la formation du produit attendu **2.51** ainsi qu'au dimère **2.52** (Schéma 201).[23]



2.50 *2.51* **93%** *2.52*

Schéma 201 : produit de dimérisation observé après l'étape d'aromatisation

O. B. Østby *et al.* ont isolé à plusieurs reprises le produit d'homocouplage d'une 1-bromoindolizine **2.53** par catalyse au palladium comme sous-produit de réactions de couplage avec des organozinciques, organostannanes et des acides boroniques (Schéma 202).[24]



2.53 *2.54* *2.55*

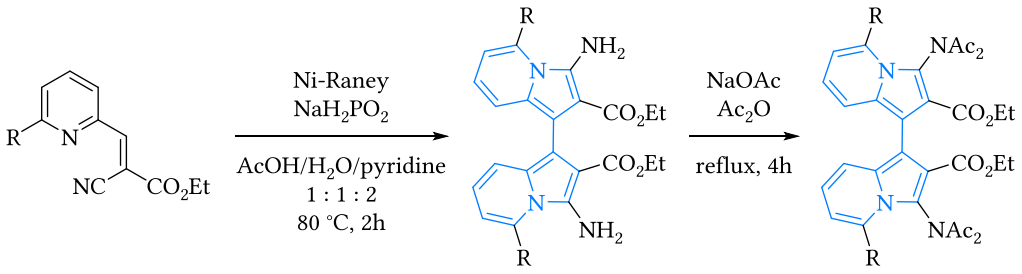
R = Alk, Ar, Het
Met = $SnBu_3$, $B(OH)_2$, ZnBr

10 exemples
55-97%

Schéma 202 : homocouplage vs hétérocouplage

L'autre sous-produit potentiel de cette réaction est la réduction de la 1-bromoindolizine. Dans certains cas, ces deux sous-produits s'avèrent difficilement séparables du produit désiré, expliquant alors les rendements modérés d'hétérocouplage. Cette caractéristique a également été observée lors de nos propres travaux (voir chapitre 1).

W. Flitsch et S. Kahner-Gröne ont isolé le 3,3'-diamino-1,1'-bis-indolizine-2,2'-dicarboxylate d'éthyle **2.57** lors de la réduction de la fonction nitrile du produit de condensation de Knoevenagel **2.56** en aldéhyde (Schéma 203). Lorsque le nickel de Raney est utilisé en présence d'hypophosphite de sodium, le dimère est isolé avec un rendement de 88%. Lorsque cette bis-indolizine est chauffée à reflux de l'anhydride acétique, l'imide **2.58** est généré et isolé avec un rendement de 87%.[25]



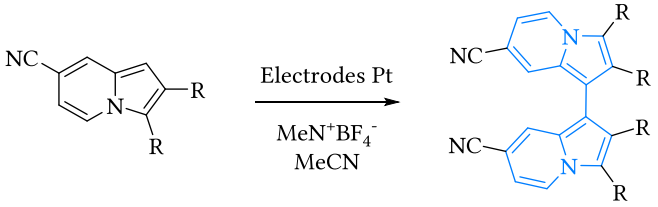
2.56
R = H, Me

2.57
2 exemples
R = H **88%**
R = Me **32%**

2.58
1 exemple
R = H **87%**

Schéma 203 : dimérisation lors de la réduction d'une fonction nitrile

Enfin S. Teklu et al. ont obtenu des 1,1'-bis-indolizines par couplage radicalaire sur électrode de platine du monomère avec des rendements de 39 et 54% (Schéma 204).[26]



2.59
R = Ph, 4-MeC$_6$H$_4$

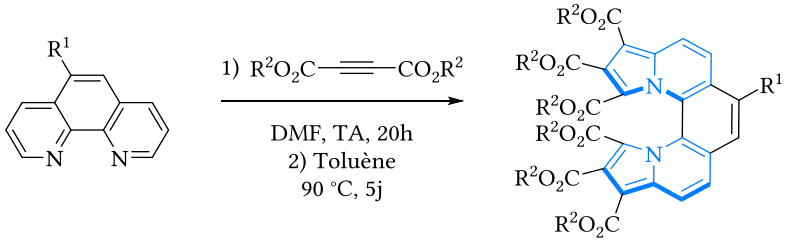
2.60
2 exemples
R = Ph **39%**
R = 4-MeC$_6$H$_4$ **54%**

Schéma 204 : couplage radicalaire

L'étude par voltamétrie cyclique de ces composés révèle deux vagues d'oxydation réversibles à un électron. L'effet inductif des méthyles en para des deux phényles a pour effet de légèrement diminuer la valeur de leurs potentiels redox respectifs (0,473 et 0,687 quand R = Ph contre 0,462 et 0,643 pour R = 4-MeC$_6$H$_4$).

1.2.b. Synthèses des 5,5'-bis-indolizines

Seules deux références citent l'existence des 5,5'-bis-indolizines. Le point original pour chacune d'elles est l'utilisation de phénanthroline commercialement disponible comme réactif de départ pour des réactions de double condensation avec des acétylènedicarboxylates de dialkyles (Schéma 205).[27,28]

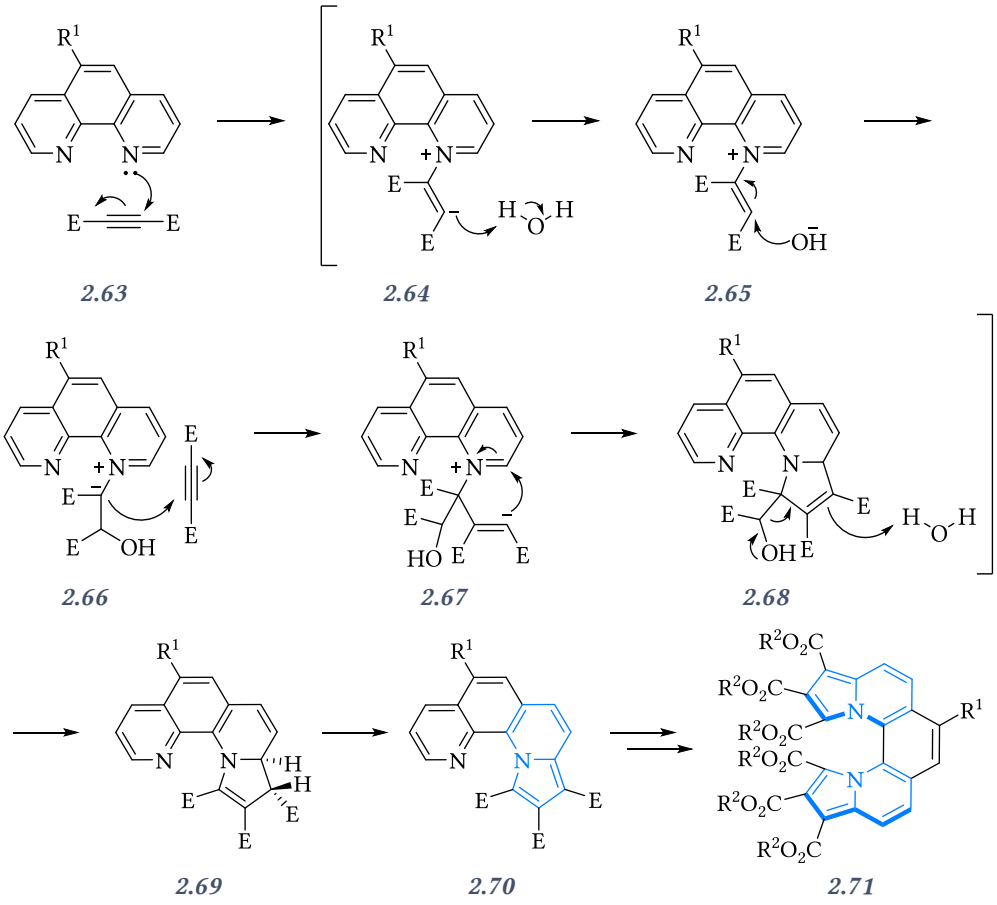


2.61 *2.62*

R^1 = H, R^2 = Et **55%**
R^1 = H, R^2 = *t*Bu **62%**
R^1 = Me, R^2 = *t*Bu **38%**

Schéma 205 : double condensation d'alcyne sur la phénanthroline

Le mécanisme de la réaction proposée par M. T. Maghsoodlou *et al.* débute par l'attaque nucléophile d'un azote de la pyridine sur l'alcyne activé (Schéma 206). Le zwitterion **2.64** capte un proton issu probablement de traces d'eau contenues dans le DMF. Puis l'alcène électrophile résultant subit l'attaque de l'hydroxyde libéré générant un dipôle-1,3 susceptible de réagir avec un autre équivalent d'alcyne. Le dipôle-1,5 **2.67** qui en découle cyclise et s'en suit une rétro-carbonylation libérant l'intermédiaire non-aromatique **2.69**. L'aromatisation est effectuée par oxydation à l'air libre à reflux du toluène pendant plusieurs jours.



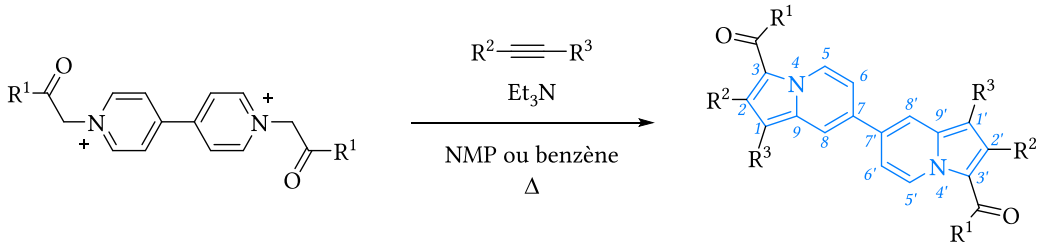
2.63 *2.64* *2.65*
2.66 *2.67* *2.68*
2.69 *2.70* *2.71*

Schéma 206 : mécanisme de la réaction

La stéréochimie de l'intermédiaire **2.69** a été déterminée par RMN du proton, notamment grâce à la constante de couplage de 4,0 Hz entre les deux protons du cycle dihydropyrrole.

1.2.c. Synthèses des 7,7'-bis-indolizines

L'étude des 7,7'-bis-indolizines a été référencée à 9 reprises dans la littérature. Contrairement à la majorité des bis-indolizines dont la synthèse est effectuée par homocouplage oxydatif, la synthèse des 7,7'-bis-indolizines est exclusivement réalisée par double cyclisation 1,3-dipolaire sur un sel de 4,4'-bipyridinium. Les premiers à avoir réalisé la preuve de concept sont R. M. Dinica *et al.* qui ont obtenu une série de 7,7'-bis-indolizines en formant dans un premier temps le sel de pyridinium capable de réagir avec des alcynes activés en présence de triéthylamine (Schéma 207).[29]



2.72
R^1 = Ph, Ar, OMe, OEt

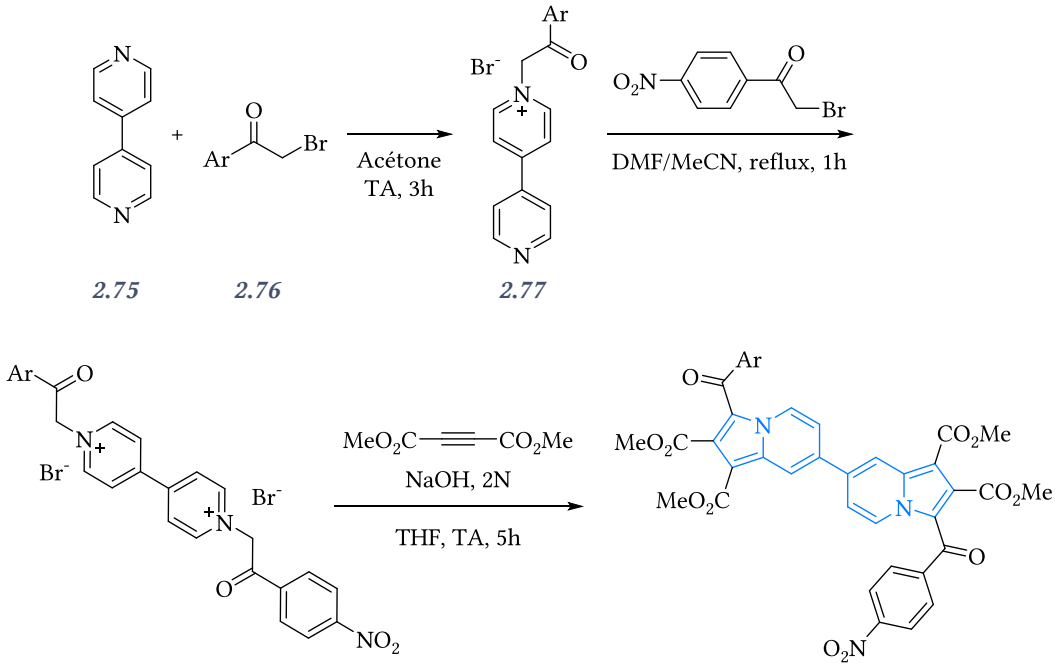
2.73
R^2, R^3 = H, OMe, OEt

2.74
8 exemples
50-68%

Schéma 207 : double cyclisation 1,3-dipolaire

Ils ont ensuite amélioré leur voie de synthèse en utilisant les micro-ondes pour diminuer les temps de réactions et augmenter les rendements, puis également optimisé les conditions de cyclisation en catalysant cette étape par des enzymes, à savoir la *Candida antarctica* A. Cette lipase permet d'obtenir « one-pot » les bis-indolizines avec des rendements supérieurs à ceux obtenus avec les précédentes conditions.[30–32]

A. V. Rotaru *et al.* ont développé une voie de synthèse de bis-indolizines non-symétriques, en générant les sels de bipyridinium non-symétriques **2.78** en deux temps avant de les cycliser lors d'une deuxième étape (Schéma 208).[33] Les mono-sels de pyridinium **2.77** sont obtenus sélectivement avec des rendements compris entre 89 et 96%, en utilisant la bipyridine en léger excès. La seconde alkylation requiert, quant à elle, des conditions plus dures et il est nécessaire de chauffer au reflux d'un mélange de solvants polaires (acétonitrile, DMF).

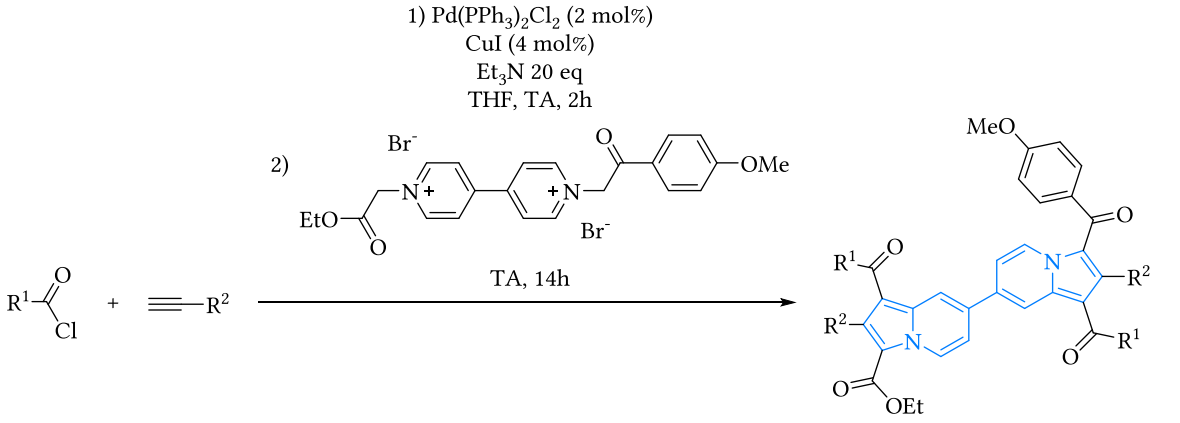


2.75 *2.76* *2.77* *2.78* *2.79*

6 exemples
41-53%

Schéma 208 : synthèse de bis-indolizines non-symétriques

Ils ont ensuite développé une synthèse de bis-indolizines 1,2,3-trisubstituées **2.82** par différents groupements, en réalisant la synthèse « one-pot » des dipolarophiles suivie de la cyclisation 1,3-dipolaire (Schéma 209).[34]



2.80 *2.81* *2.82*

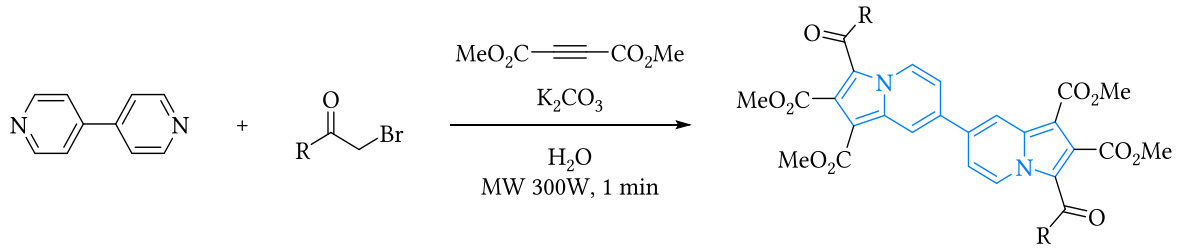
R^1 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$ — R^2= Ph

R^1 = R^2= Ph **18%**
R^1 = 4-$MeOC_6H_4$, R^2= Ph **28%**

Schéma 209 : synthèse « one-pot »

Puis R. Dana et I. I. Mangalagiu ont proposé une voie de synthèse similaire pour obtenir des bis-indolizines non symétriques, en 4 étapes successives. A savoir la formation du mono-sel et sa cyclisation 1,3-dipolaire puis la même séquence sur le second motif pyridine en utilisant des réactifs différents.[35] Les composés obtenus ont ensuite été testés comme agents antimycobactériens sur des cellules contaminées par le bacille de Koch, mais les résultats obtenus pour les 7,7'-bis-indolizines présentent moins d'intérêt que ceux obtenus pour le précurseur mono-indolizine mono-sel.

Enfin, la valorisation des bis-indolizines a été proposée par I. Anitha *et al.* qui les ont utilisées comme sondes fluorescentes de Fer (III). Au préalable, la synthèse des produits a été réalisée grâce à une double cyclisation 1,3-dipolaire aux micro-ondes (Schéma 210).[36]



2.83 *2.84* *2.85*

R = Ph, Ar

8 exemples
51-75%

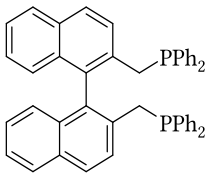
Schéma 210 : synthèse aux micro-ondes

Ils ont ensuite montré que l'intensité de la fluorescence de la 1,1',2,2'-tétraméthoxycarbonyl-3,3'-bis(4-méthylbenzoyl)-7,7'-bis-indolizine décroit linéairement en présence de Fe^{3+}. Ils ont alors prouvé l'efficacité de cette bis-indolizine comme détecteur de ce cation dans les capsules de fer hématine.[37]

1.3. Conclusion

Au travers de cette étude bibliographique, nous voyons que les bis-indolizines ont été assez peu étudiées, que ce soit en termes de synthèse et d'utilisation. La plupart des études sont électrochimiques et une seule référence concerne leur utilisation en tant que ligand à chiralité axiale.

Les travaux présentés dans ce qui suit portent sur le développement de méthodes de synthèse et de résolution de nouveaux systèmes atropochiraux et hélicoïdaux basés sur le motif indolizine.
Nous avons réalisé cette étude en deux temps. Tout d'abord, nous nous sommes concentrés sur la synthèse et l'étude de systèmes atropochiraux, leur résolution et le développement de ces molécules comme ligands de type NAPHOS. Pour ce faire, l'objectif fut de développer des 3,3'-bis-indolizines et d'en étudier la réactivité. Dans la seconde partie nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux motifs à chiralité hélicoïdale.



NAPHOS

CHAPITRE

PARTIE B

RÉSULTATS ET EXPLOITATION

BIS-INDOLIZINES

2. BIS-INDOLIZINES ATROPOCHIRALES

La synthèse de 3,3'-bis-indolizine-2,2'-méthylphosphinyles a été envisagée selon le schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous (Schéma 211). Dans un premier temps, la synthèse commence avec l'indolizine-2-carboxylate d'éthyle qui après dimérisation doit générer le 3,3'-bis-indolizine-2,2'-dicarboxylate de diéthyle. Ce dernier peut être réduit de manière à former le diol. L'obtention des molécules énantiopures par résolution du racémique a été envisagée dans un second temps.

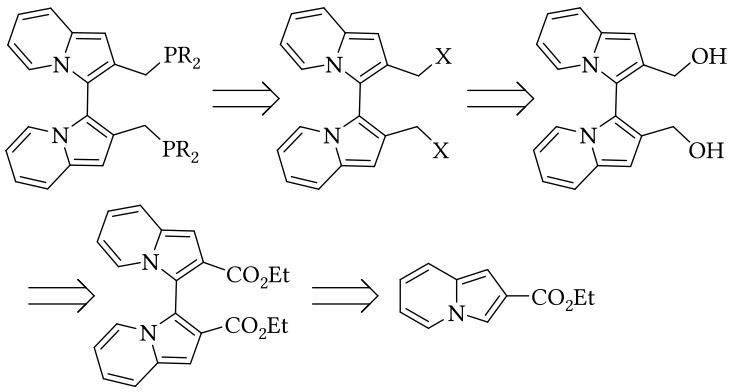
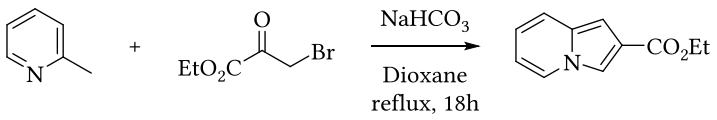


Schéma 211 : rétrosynthèse pour l'obtention de bis-indolizines phosphorées

2.1. Synthèse du motif monomère

La première étude a été consacrée à trouver les meilleurs conditions pour la synthèse de l'indolizine-2-carboxylate d'éthyle **2.88**. Nous avons tout d'abord évalué l'efficacité de la réaction de Tschitschibabin entre la 2-méthylpyridine et le bromopyruvate d'éthyle. L'instabilité du pyruvate ne permet pas d'isoler le sel intermédiaire. La réaction de cyclisation est donc réalisée « one-pot ». Cependant, le meilleur rendement que nous avons obtenu est de 33% (Schéma 212).



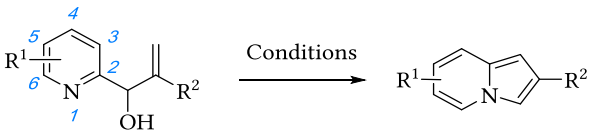
2.86 ***2.87*** ***2.88***

R= Ph, Ar **33%**

Schéma 212 : synthèse de l'indolizine-2-carboxylate d'éthyle

Une autre voie de synthèse a été recherchée pour améliorer cette première étape. La réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH) s'est avérée une alternative intéressante. Le produit de Morita-Baylis-Hillman entre la pyridine-2-carboxaldéhyde et l'acrylate d'éthyle est obtenu quantitativement en présence de DABCO. L'optimisation de la cyclisation du réactif de MBH a ensuite été investiguée (Tableau 16).

Tableau 16 : optimisation de la cyclisation du réactif de MBH



Entrées	R^1	R^2	Conditions	Rdt
1	H	CO_2Et	Ac_2O (11 eq) 1) 120 °C, 1h40 2) TA, 15h **Échelle : 2,4 mmol**	< 68% (Pureté RMN <93%)
2	H	CO_2Et	Ac_2O (10 eq) 1) 120 °C, 3h 2) TA, 15h **Échelle : 26 mmol**	54%
3	H	CN	Ac_2O (14 eq) 1) 120 °C, 1h40 2) TA, 15h **Échelle : 2,4 mmol**	56%
4	H	CN	Ac_2O (10 eq) 1) 120 °C, 3h 2) TA, 15h **Échelle : 35 mmol**	44%
5	H	CO_2Et	Ac_2O (10 eq) 1) 120 °C, 5h 2) TA, 5j **Échelle : 48 mmol**	36%
6[38]	H	CO_2Et	MeOH, MW 100 °C, 1h40	Non isolé
7	H	CO_2Et	EtOH, MW 150 °C, 1h	41%
8	H	CO_2Et	EtOH, MW 150 °C, 1h	46%
9	H	CO_2Et	EtOH, MW 180 °C, 1h	55%
10	H	CO_2Et	EtOH, MW 200 °C, 1h	66%

Entrées	R^1	R^2	Conditions	Rdt
11	H	CO_2Et	EtOH, MW 200 °C, 1h	69%
12	H	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 180 °C, 1h	75%
13	H	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 150 °C, 2h **Échelle : 4,8 mmol**	83%
14	H	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 200 °C, 1h **Échelle : 4,8 mmol**	87%
15	H	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 200 °C, 1h30 **Échelle : 48 mmol**	87%
16	H	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 150 °C, 1h30 **Échelle : 87 mmol**	91%
17	H	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 150 °C, 1h30 **Échelle : 97 mmol**	86%
18[39]	6-Br	CN	Ac_2O (11 eq) 1) 120 °C, 15min 2) 140 °C, 15h	16%
19	6-Br	CO_2Et	EtOH, MW 200 °C, 1h	28%
20	6-Br	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 150 °C, 1h30	44%
21	5-Br	CO_2Et	EtOH, MW 200 °C, 1h	-%
22	5-Br	CO_2Et	CF_3CH_2OH, MW 150 °C, 2h	12%

Nous avons dans un premier temps suivi le protocole détaillé par W-G. Lee, décrivant la cyclisation du produit de Morita-Baylis-Hillman en milieu anhydride acétique à 140 °C pendant 1h40 puis à température ambiante pendant 15h (entrée 1). Le produit est obtenu en présence d'un sous-produit de la réaction, le 1-acétylindolizine-2-carboxylate d'éthyle difficilement séparable du produit non-acétylé,

avec un rendement estimé de 68%. Après une montée en échelle d'un facteur 10, le rendement obtenu est de 54% (entrée 2). Des conditions identiques ont été employées pour obtenir le composé possédant un groupement nitrile en position 2 (entrée 3), le produit est obtenu avec un rendement de 56%, et de 44% lorsqu'un facteur 10 est appliqué (entrée 4). Lorsque les temps de réaction sont rallongés sur plusieurs jours (5 jours à reflux de l'anhydride acétique puis 5 jours à température ambiante), le rendement chute à 36% (entrée 5).

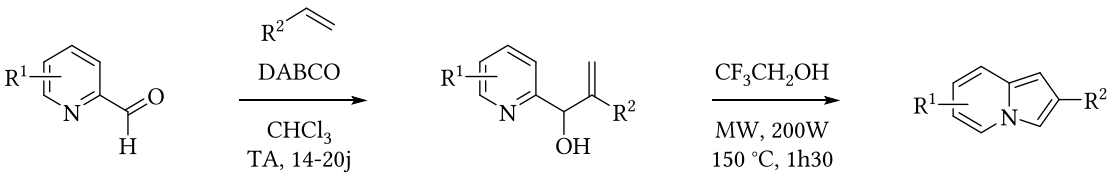
Afin d'éviter la formation du sous-produit d'acylation, S. M. D. Cunha *et al.* ont utilisé les micro-ondes (MW) avec un solvant polaire pour générer le produit cyclisé. Le premier essai en micro-ondes dans le méthanol à 100 °C pendant 1h40 a conduit à la formation d'un mélange de produits, à savoir l'attendu en présence de son homologue trans-estérifié par le méthanol (entrée 6). Dans l'éthanol à 150 °C pendant 1h, on obtient un rendement de 41% (entrée 7). La répétabilité a pu être aussi prouvée (entrée 8). Puis à 180 °C (entrée 9), et 200 °C (entrée 10), le rendement augmente successivement de 10 points à chaque fois, avant de plafonner à 69% (entrée 11).

Un solvant polaire et acide comme le trifluoroéthanol a été utilisé. En effet, la protonation de la fonction hydroxy dans le milieu réactionnel favorise son départ et donc la cyclisation. Aux µ-ondes, dans le trifluoroéthanol, à 180 °C pendant 1h (conditions de l'entrée 9), le rendement obtenu est de 75%, soit une augmentation de 20 points (entrée 12). En abaissant la température à 150 °C pendant 2h, le rendement est globalement le même (entrée 13). Un essai effectué à 200 °C, montre que le produit de trans-estérification apparait nettement en GC-MS, limitant alors l'utilisation de températures trop élevées (entrées 14 et 15). De plus, lorsque les quantités engagées sont multipliées par 20, le rendement obtenu est de 91% (entrée 16), ce résultat étant répétable sur des quantités de l'ordre de 0,1 mole (entrée 17).

La réaction a été testée sur les réactifs de départ bromés en position 6 et 5. Les produits sont obtenus avec des rendements plus faibles, dus à l'encombrement stérique et aux effets électroniques de l'halogène ainsi qu'à la possibilité de substituer le brome. Cependant, le 5-bromoindolizine-2-carboxylate d'éthyle et son isomère bromé en position 6 ont été isolés avec des rendements respectifs de 44% et 12% (entrées 20 et 22).

■ CONCLUSION SUR L'ÉTUDE

- Nous avons exploité deux réactions différentes pour accéder aux motifs monomères. La réaction de Tschitschibabin ne permet pas d'avoir de bons rendements et des produits purs avec les substituants désirés. Par contre, partir du produit de la réaction de Morita-Baylis-Hillman qui est obtenu quantitativement puis effectuer la cyclisation par µ-ondes permet d'obtenir les produits attendus avec de bons à très bons rendements.
- Les solvants polaires et protiques sont favorables (éthanol ou trifluoroéthanol) car ils facilitent le départ du groupement hydroxy.
- Les températures comprises entre 150-200 °C avec des temps de réaction compris entre 1h et 2h sont les conditions optimales pour obtenir de très bons rendements.
- Les montées en échelle n'induisent pas de perte de rendement avec les conditions optimisées qui sont : irradiation MW, à 150 °C et 200 W pendant 1h30 avec le trifluoroéthanol comme solvant.
- Les dérivés bromés sont accessibles mais conduisent à une perte de rendement.



2.89
R^1 = H, 5-Br, 6-Br

R^2 = CN, CO_2Et

2.90
2.90a R^1 = H, R^2 = CN **35%**
2.90b R^1 = H, R^2 = CO_2Et **97%**
2.90c R^1 = 6-Br, R^2 = CO_2Et **96%**
2.90d R^1 = 5-Br, R^2 = CO_2Et **90%**
2.90e R^1 = 6-Br, R^2 = CN **82%**

2.91
2.91a R^1 = H, R^2 = CN **56%**
2.91b R^1 = H, R^2 = CO_2Et **91%**
2.91c R^1 = 6-Br, R^2 = CO_2Et **44%**
2.91d R^1 = 5-Br, R^2 = CO_2Et **12%**
2.91e R^1 = 6-Br, R^2 = CN **51%**

Schéma 213 : bilan des produits obtenus

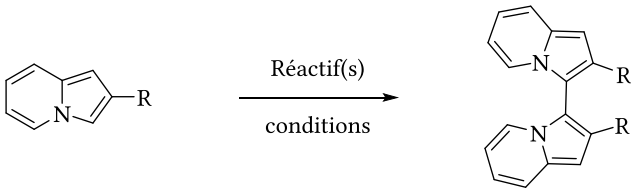
2.2. Synthèses de 3,3'-bis-indolizines

2.2.a. 3,3'-bis-indolizines non substituées en position 1,1'

A partir du monomère, nous avons étudié la dimérisation régiosélective de la position 3 *via* les différentes méthodes proposées dans la littérature. Pour cela, nous nous sommes inspirés des publications relatives aux bis-indolizines mais également à d'autres familles d'hétérocycles comme l'indole (Tableau 17).

La dimérisation de la 2-phénylindolizine a dans un premier temps été catalysée au platine sur charbon, suivant le protocole développé par H. Sonnenschein *et al.* (entrée 1). Le produit d'homocouplage a été isolé avec un rendement de 57%. Cette voie de synthèse a été dans un second temps reportée pour le couplage oxydatif d'indolizine-2-carboxylate d'éthyle (entrée 2). Le produit désiré a été obtenu avec un rendement comparable de 46%. Lorsque le temps d'agitation dans le chlorobenzène est prolongé à 7 jours, le rendement ne varie pas (entrée 3). Le THF a été utilisé à la place du chlorobenzène pour faciliter le traitement sans perte de rendement (entrée 4, 51%) avec une bonne répétabilité (entrée 5, 53%). Dans l'optique de limiter la consommation de platine sur charbon, onéreux et toxique, la charge catalytique a été abaissée à 0,01 équivalent (entrée 6). Après 7 jours d'agitation, le rendement isolé n'est que de 36%. En outre, avec 0,02 équivalent, aucune amélioration n'est constatée (entrée 7, 38%). De plus, aucun produit de couplage n'a été observé en milieu inerte (entrée 8). L'oxygène ayant donc un rôle essentiel pour cet homocouplage, un ballon d'oxygène a été utilisé pour les manipulations suivantes (entrées 9 et 10). Cependant, les rendements isolés restent inchangés, respectivement 55% et 46%. Un des sous-produits de la réaction a clairement pu être identifié en GC-MS. Il correspond à la butyrolactone, produit d'oxydation du THF. Pour ces raisons, le THF a été substitué par le dioxane, plus stable en condition oxydante, sans que cela n'affecte le rendement (entrée 11).

Tableau 17 : optimisation de la dimérisation du monomère non substitué en position 1



Entrées	R	Catalyseur	Conditions	Rdt isolé
1[5]	Ph	Pt/C 10% 0,1 eq	Chlorobenzène, TA, 15h Sous air	**57%**
2	**CO_2Et**	Pt/C 10% 0,09 eq	Chlorobenzène, TA, 24h Sous air	46%
3	CO_2Et	Pt/C 10% 0,09 eq	Chlorobenzène, TA, **7j** Sous air	49%
4	CO_2Et	Pt/C 10% 0,09 eq	**THF**, TA, 2j Sous air	51%
5	CO_2Et	Pt/C 10% 0,09 eq	THF, TA, 3j Sous air	53%
6	CO_2Et	Pt/C 10% **0,01 eq**	THF, TA, 7j Sous air	36%
7	CO_2Et	Pt/C 10% **0,02 eq**	THF, TA, 7j Sous air	38%
8	CO_2Et	Pt/C 10% 0,01 eq	THF, TA, 7j **Sous N_2**	-%
9	CO_2Et	Pt/C 10% 0,1 eq	THF, TA, 19h **Sous O_2**	**55%**
10	CO_2Et	Pt/C 10% 0,1 eq	THF, TA, **64h** Sous O_2	46%
11	CO_2Et	Pt/C 10% 0,1 eq	**dioxane**, TA, 4j Sous O_2 Échelle : 0,5 mmol	52%
12	CO_2Et	Pt/C 10% **0,02 eq**	dioxane, TA, 10j Sous O_2 (4j), sous air (6j) Échelle : 21 mmol	30%
13	CO_2Et	Pt/C 10% 0,09 eq	**Et_2O**, TA, 2j Sous air	41%
14	CO_2Et	Pt/C 10 mol% 0,09 eq	**MeCN**, TA, 2j Sous air	34%

Entrées	R	Catalyseur	Conditions	Rdt isolé
15	CO_2Et	**Pd/C 10%** 0,1 eq	THF, TA, 43h Sous air	< 9%
16[6]	CO_2Et	**$Pd(OAc)_2$ 0,05 eq** **$Cu(OAc)_2$ 1,5 eq** **K_2CO_3 2,0 eq**	DMF, 60 °C, 6j Sous air	14%
17[40]	CO_2Et	$Pd(OAc)_2$ 0,1 eq $Cu(OAc)_2$ 1,5 eq	**Toluène**, 110 °C, 42h Sous N_2	-%
18[41]	CO_2Et	$Pd(OAc)_2$ 0,1 eq **$Cu(OTf)_2$** 1,5 eq	**AcOH** 1) TA, 10 min, puis O_2 bullage 10min 2) 100 °C, 17h	-%
19[8]	CO_2Et	**$FeCl_3$ 0,1 eq**	AcN, TA, 19h Sous air	8%
20	CO_2Et	$FeCl_3$ 1,0 eq	AcN, TA, **68h** Sous air	-%
21[42]	CO_2Et	$Cu(OAc)_2$ 1,0 eq **$AgNO_3$ 1,2 eq**	Toluène, 130 °C, 21h Sous air	-%
22	CO_2Et	$Cu(OAc)_2$ 1,0 eq $AgNO_3$ 1,2 eq	Toluène, 130 °C, **4j** Sous air	-%
23[43]	CO_2Et	***n*Buli 1,1 eq** **TMEDA 1,1 eq** **$CuCl_2$ 1,5 eq**	THF, N_2 1) -78 °C, 1h15 2) -78 °C à TA, 18h TA, 26h	25%
24	CO_2Et	*n*Buli 1,1 eq **$MnCl_2$ 0,1 eq**	THF, N_2 1) -78 °C, 30min 2) TA, air sec, 17h	-%
25[44]	CO_2Et	**LDA 0,2 M dans THF** 1,1 eq $CuCl_2$ 1,3 eq	THF, N_2 1) -78 °C, 30min 2) TA, 18h	-%
26	CO_2Et	LDA 0,2 M dans THF 1,1 eq $CuCl_2$ 1,5 eq	THF, N_2 1) -78 °C, 30min 2) **TA, air sec, 65h** 3) HCl 1N, TA, 3h	< 20%
27[45]	CO_2Et	-	**CF_3CO_2H 0,3M**, TA, 24h	-%
28[46,47]	CO_2Et	**SmI_2 0,1M dans THF** **2,0 eq** **HMPA 11 eq**	THF, N_2 1) 0 °C, 50min 2) TA, 1h15 puis ajout *t*BuOH (8 gouttes), TA, 1h30 3) reflux, 15h	-%

Entrées	R	Catalyseur	Conditions	Rdt isolé
29[48,49]	CO_2Et	**CAN 1,2 eq**	AcN, N_2, TA, 22h	-%
30	**CH_2OH**	Pt/C 10% 0,05 eq	chlorobenzène, TA, 5j Sous O_2	-%
31	CH_2OH	Pt/C 10% **0,1 eq**	chlorobenzène, TA, 5j Sous O_2	-%
32	CH_2OH	Pt/C 10% 0,05 eq	**dioxane,** TA, 90h Sous O_2	-%
33	CH_2OH	Pt/C 10% 0,1 eq	**THF**, TA, 21j Sous air	40%
34	CH_2OH	***n*Buli 2,2 eq CuI 0,5 eq**	THF 1) -78 °C, 1h 2) -78 °C, 1h45 3) O_2, -60 °C à TA, 24h TA, 3j	-%

■ NOTE

Dans chacun des cas étudiés, un mélange de monomère et de dimère est obtenu. Bien que les Rf soient proches, on peut faire une distinction entre les différents produits du brut réactionnel par la fluorescence des spots lorsqu'une lumière de longueur d'onde de 254 nm est appliquée pour révéler les CCM.

- Fluorescence bleu : monomère ;
- Fluorescence jaune : dimère.

Cette information s'est avérée capitale dans la compréhension de cette réaction.

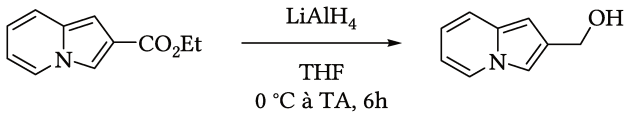
Chacune de ces réactions a pour le moment été réalisée sur une échelle inférieure à la millimole, soit 200 à 500 mg d'indolizine-2-carboxylate d'éthyle. Il a été nécessaire pour la suite de la synthèse de réaliser une montée en échelle. Un essai a donc été effectué sur 21 mmol (entrée 12), soit 40 fois plus que précédemment. Le rendement obtenu chute à 30%. Au regard de cette perte de rendement et du coût du platine sur charbon, l'optimisation a été approfondie.
Nous avons dans un premier temps étudié différents solvants, tels que le diéthyl éther (entrée 13) et l'acétonitrile (entrée 14) sur des échelles de 0,5 mmol. Les rendements obtenus sont respectivement de 41% et 34%, donc inférieurs à ceux obtenus avec le THF et le dioxane.

D'autres systèmes catalytiques ont alors été étudiés :

- Le palladium sur charbon utilisé dans les mêmes conditions que le platine sur charbon conduit à une perte de rendement notable (entrée 15, < 9%). Les protocoles issus de la littérature concernant la dimérisation, notamment d'indoles, n'ont pas donné de résultats exploitables.
- Le diacétate de palladium a été utilisé en présence de cuivre, permettant d'isoler le dimère avec un rendement maximal de 14% (entrées 16 à 18).

- Des sources de fer(III) (entrées 19, 20) et de cuivre(II) (entrées 21, 22) n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.
- La lithiation régiosélective de la position 3, suivi du couplage oxydant en présence de cuivre(II) ou de manganèse(II) n'a pas apporté non plus de résultats concluants (entrées 23 à 26).
- L'utilisation d'acide comme solvant pour protoner une indolizine et favoriser une réaction de S_NAr à partir d'une autre n'a conduit à aucune réaction (CF_3CO_2H, entrée 27).
- Le diiodure de samarium a été utilisé comme agent réducteur pour apporter un électron à l'hétérocycle appauvri par le groupement électroattracteur et initier la dimérisation via un radical (entrée 28). À l'issu du traitement, le réactif de départ est recouvré.
- À l'inverse, le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) a été utilisé comme agent oxydant pour générer un radical cation stabilisé par la richesse électronique de l'indolizine, mais là encore aucune réaction n'a été observée (suivi en GC-MS, entrée 29).

Le meilleur catalyseur utilisé à ce jour demeure le platine sur charbon. Nous avons poursuivi notre étude par la dimérisation de l'indolizine-2-méthanol (entrées 30 à 34). L'alcool est obtenu par réduction de l'ester en présence de tétrahydruroaluminate de lithium quantitativement (Schéma 214).

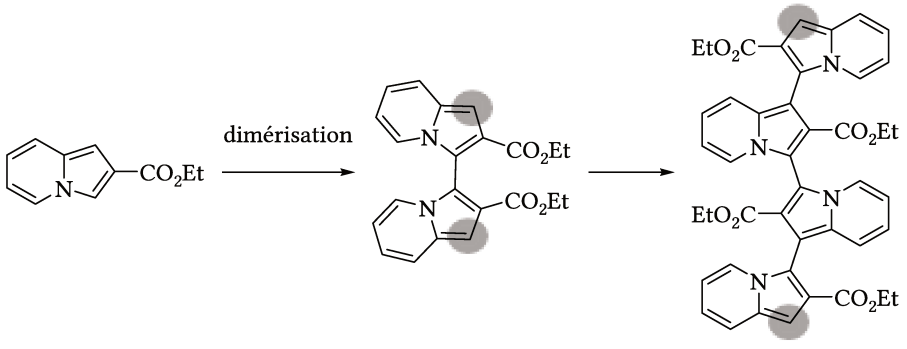


2.88 *2.92*

97%

Schéma 214 : réduction de l'ester

L'efficacité de l'homocouplage est moindre. Le meilleur résultat est obtenu dans le THF avec le platine sur charbon (entrée 33, R= 40%). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le diol généré peut ligander le platine, réduisant alors son activité.
Les CCM ont apporté de précieuses informations dans la compréhension des limites de cette réaction. En effet, dans la plupart des cas, trois produits aux rapports frontaux très similaires sont généralement observés. Ces produits correspondent au réactif de départ **2.88**, à l'attendu **2.93** et à un sous-produit, probablement le tétramère **2.94** (Schéma 215). Ce constat a déjà été décrit par V. A. Mamedov *et al.* lors de leur étude de dimérisation du même substrat, où le principal sous-produit identifié et caractérisé par diffraction de rayons X est le tétramère.[17] Ceci s'explique par la réactivité de la position 1, compétitive à celle de la position 3. De plus, dans certains cas, un spot de fluorescence jaune fut observé sur la ligne de base. Nous en avons déduit que dans certaines conditions, des produits de polymérisation ont été générés.



2.88 *2.93* *2.94*

Schéma 215 : tétramère comme sous-produit de réaction

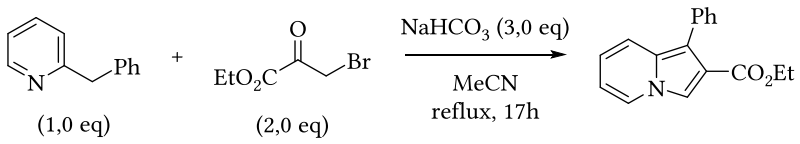
■ CONCLUSION DE L'ÉTUDE

- Parmi tous les catalyseurs étudiés, le platine sur charbon dans le THF donne le meilleur résultat.
- La séparation du produit attendu des autres produits et du réactif est difficile.
- La montée en échelle induit une perte d'efficacité importante.
- La polymérisation est le principal problème de cette réaction.

La non-substitution de la position 1 nuit à l'efficacité et au développement de la réaction. C'est pourquoi nous avons étudié par la suite le couplage oxydant d'indolizines substituées sur cette position.

2.2.b. Synthèses de 1,1'-diphényl-3,3'-bis-indolizines

La synthèse d'indolizines substituées en position 1 est la première étape permettant l'obtention des molécules ciblées. La synthèse de dérivés de Morita-Baylis-Hillman ne peut être appliquée ici, étant donnée l'inefficacité de cette réaction sur les cétones. Nous nous sommes donc reportés sur la réaction de Tschitschibabin. Nous avons pour cela repris les conditions précédemment utilisées avec la 2-benzylpyridine et le bromopyruvate d'éthyle comme réactif (Schéma 216).

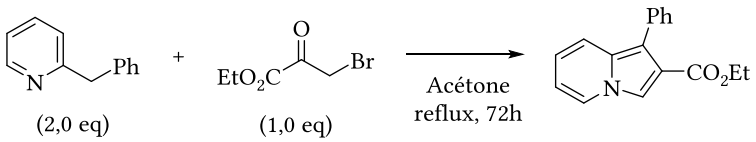


(1,0 eq) *2.95* — (2,0 eq) *2.87* — *2.96*

Échelle : 1,0 mmol **48%**
100 mmol **30%**

Schéma 216 : réaction de Tschitschibabin

Le rendement obtenu après purification de **2.96** est de 48% lorsque les quantités engagées sont de l'ordre de la millimole, et chute à 30% lorsqu'on atteint 0,1 mol. De plus, la purification du produit est difficile pour deux raisons : la présence d'hydrogénocarbonate de sodium en quantité importante et l'excès de bromopyruvate d'éthyle, qui compliquent la recristallisation du produit attendu. Le mode opératoire a donc été adapté. La basicité de la 2-benzylpyridine (pKa = 8,8) suffit à déprotoner le sel de pyridinium formé *in-situ*. La pyridine a donc été utilisée comme base en excès par rapport au pyruvate (Schéma 217). Le rendement obtenu sur une échelle de 0,1 mol passe à 63%, sans purification nécessaire.



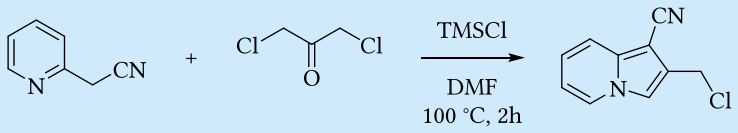
(2,0 eq) *2.95* — (1,0 eq) *2.87* — *2.96* **63%**

Schéma 217 : réaction de Tschitschibabin optimisée

■ NOTES

D'autres voies de synthèse « exotiques » ont été décrites pour obtenir des précurseurs 1,2-disubstitués. Nous en avons étudié la synthèse, sans pour autant parvenir à les adapter à nos travaux.

C'est le cas de la condensation de Mannich entre le pyridin-2-ylacetonitrile et la 1,3-dichloroacétone qui, en présence de chlorure de triméthylsilane, conduit au 2-chlorométhylindolizine-1-carbonitrile décrit par A. D. Tereshchenko *et al.* (Schéma 218).[50] Nous avons pu reproduire cette synthèse qui a permis l'obtention de l'attendu **2.99** avec un rendement de 62%.

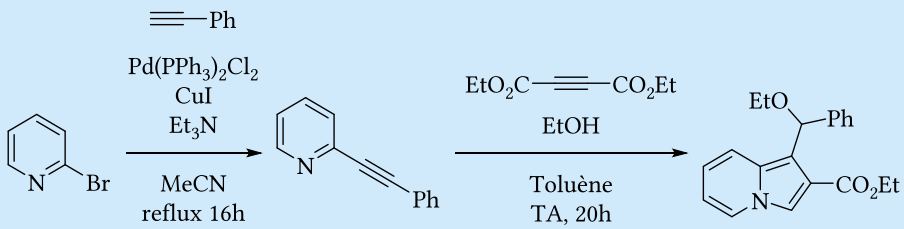


2.97 ***2.98*** ***2.99***

62%

Schéma 218 : condensation de Mannich

Aussi, N. Nishiwaki *et al.* ont obtenu des 1-(α-méthoxybenzyl)-2-méthoxycarbonylindolizines par réaction entre la 2-phényléthynylpyridine et le dicarboxylate de dialkylacétylène en solvant polaire protique (Schéma 219).[51] Nous avons ainsi obtenu le produit **2.102** avec un rendement de 42%.



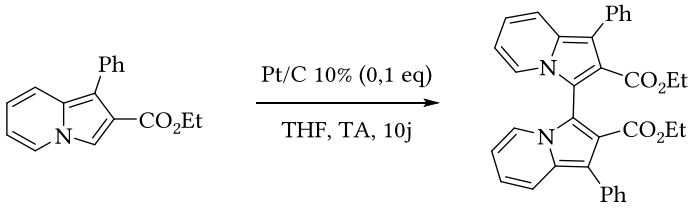
2.100 ***2.101*** ***2.102***

66% **42%**

Schéma 219 : réaction de N. Nishiwaki et al.

Bien qu'intéressantes, ces réactions présentent l'inconvénient de n'être adaptées qu'à des substrats spécifiques.

La dimérisation du 1-phénylindolizine-2-carboxylate d'éthyle a été effectuée dans un premier temps en utilisant le platine sur charbon, à titre de comparaison avec les résultats obtenus (Schéma 220). Comme nous l'espérions, le dimère est isolé avec un rendement de 70% nettement supérieur à ceux obtenus sur l'indolizine non substituée en position 1.



2.96 ***2.36***

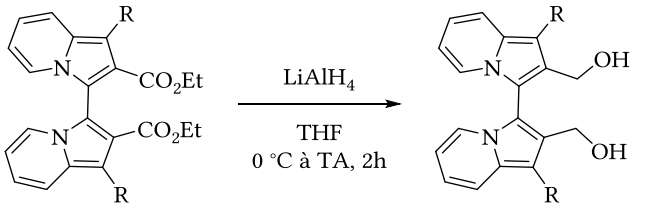
70%

Schéma 220 : dimérisation au platine sur charbon

Néanmoins, les temps de réaction sont toujours longs. Nous nous sommes alors basés sur le protocole de V. A. Mamedov *et al.*, utilisant un système de diiode-acétate de sodium comme agent d'homocouplage (cf. 1.1, p. 152). Les résultats obtenus sont excellents, puisque le produit attendu est obtenu avec un rendement de 95% sans purification supplémentaire, et sur une échelle de 20 mmol correspondant à 12 g de monomère. Ces résultats permettent donc d'envisager la résolution du système atropochiral ainsi que le développement de ligands.

2.2.c. Synthèse du diol et étude de sa réactivité

Les 3,3'-bis-indolizine-2,2'-carboxylates d'éthyles synthétisés ont tout d'abord été réduits en diols. Cette réaction est effectuée par le tétrahydruroaluminate de lithium et donne lieu à des rendements quantitatifs (Schéma 221).

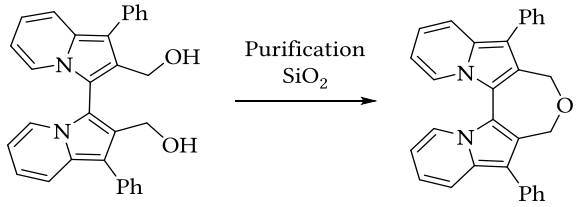


2.93 R= H
2.36 R= Ph

2.103 R = H **98%**
2.104 R = Ph **99%**

Schéma 221 : réduction du diester

Aucune purification pour cette étape n'est nécessaire, elle est même déconseillée, l'instabilité du diol en conditions acides étant à l'origine de la cyclisation intramoléculaire et la formation de l'éther cyclique (Schéma 222).

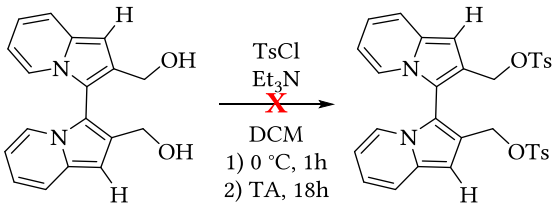


2.104 ***2.105***

Schéma 222 : formation d'éther cyclique en conditions acides

Cette propriété du diol généré est encourageante pour le développement de composés diphosphorés riches en électrons, mais c'est aussi une difficulté supplémentaire concernant la réactivité du diol.

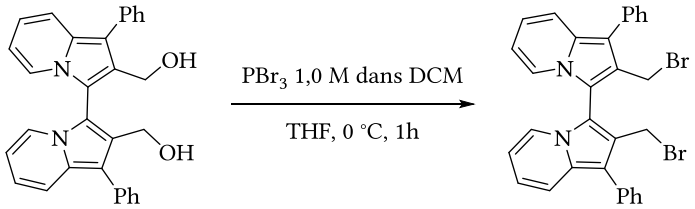
L'étape suivante est la fonctionnalisation des alcools par un groupement mésyle ou tosyle, ou encore leur substitution par des halogènes.
La tosylation d'un alcool est classiquement effectuée dans le dichlorométhane avec de la triéthylamine comme base. Avec ces conditions, seule la dégradation du produit initial a été observée (Schéma 223).



2.103 ***2.106***

Schéma 223 : dégradation lors de la tosylation

Un autre essai avec le chlorure de mésyle a été réalisé sans plus de succès. L'halogénation du diol a alors été étudiée. La tribromophosphine a été utilisée comme agent de bromation, permettant d'isoler la 2,2'-diméthylbromo-1,1'-diphényl-3,3'-bis-indolizine avec un rendement de 70% après filtration rapide sur gel de silice (Schéma 224).

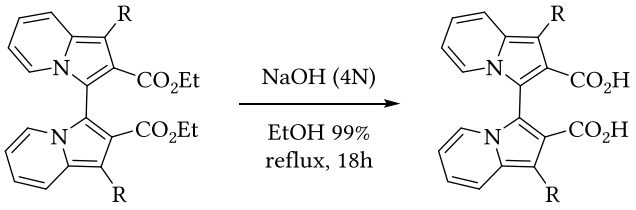


2.104 ***2.107***

70%

Schéma 224 : bromation du diol

En parallèle, le diacide carboxylique a également été obtenu par saponification du diester, avec des rendements supérieurs à 90% (Schéma 225). Son utilisation comme précurseur pour l'étape de résolution du racémique a été envisagée.



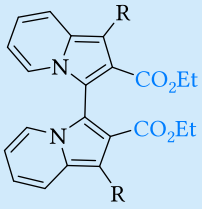
2.93 R= H ***2.108*** R = H **99%**

2.36 R= Ph ***2.109*** R = Ph **90%**

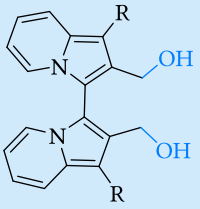
Schéma 225 : saponification du diester

■ BILAN DES PRÉCURSEURS DISPONIBLES

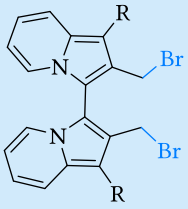
Nous avons pu synthétiser 7 bis-indolizines différentes, toutes porteuses d'une fonctionnalité réactive. Il est à noter que le blocage de la position 1 par un substituant carboné permet d'éviter la majeure partie des réactions secondaires que nous avions pu observer quand ce groupement était un hydrogène.
On peut aussi noter que les alcools se sont montrés particulièrement réactifs. En effet, le seul contact de la silice permet le départ d'une molécule d'eau conduisant à la formation d'un éther cyclique. Cela peut être attribué sans ambiguïté à un très fort caractère donneur du motif indolizine particulièrement apte à stabiliser un carbocation en position benzylique.



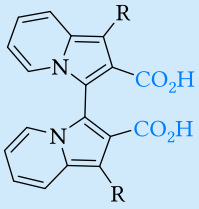
2.93 R = H **55%**
2.36 R = Ph **95%**



2.103 R = H **98%**
2.104 R = Ph **99%**



2.107 R= Ph **70%**



2.108 R = H **99%**
2.109 R = Ph **90%**

2.3. Obtention des structures chirales énantiopures

La séparation des énantiomères d'un système chiral racémique est un sujet encore aujourd'hui largement étudié. Il existe différentes manières d'aborder et de solutionner cette problématique. Le tableau suivant présente une liste de méthodes pour y parvenir, avec leurs avantages et leurs inconvénients (Tableau 18).[52]

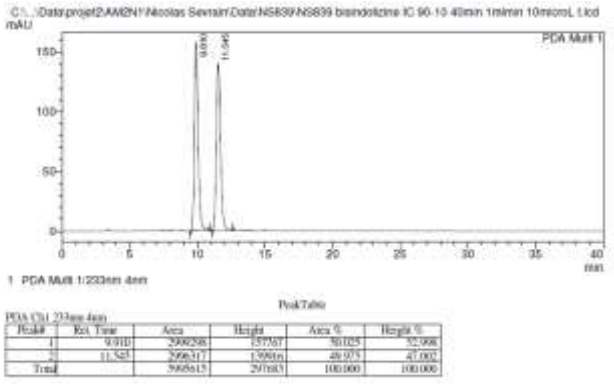
Tableau 18 : méthodes d'obtention de molécules chirales énantiopures

Méthode	Caractéristiques	Analyses
HPLC chirale préparative	Séparation d'énantiomères par HPLC chirale	+ Pas d'utilisation de réactifs, pas de synthèse. + Efficacité. - Adaptée aux petites quantités. - Matériel onéreux. - Adaptée pour les énantiomères facilement séparables (Δt_r important).
Solvants chiraux	Utilisation de solvants chiraux pour induire une énantiosélectivité par affinité avec un énantiomère plutôt qu'un autre. Utilisé surtout lors du processus de cristallisation.	- Peu de solvants énantiomériquement purs et disponibles à un coût raisonnable. - Pas de protocoles adaptés.

Réactifs chiraux	Utilisation de réactifs non racémiques.	+ Réactif induisant la configuration du produit. - Quantité stœchiométrique de réactifs chiraux chers ou à synthétiser. - Purification difficile.
Catalyseurs chiraux	Utilisation de catalyseurs chiraux conduisant à la réaction entre un réactif achiral et un autre prochiral de façon stéréocontrôlée.	+ Quantité catalytique donc moins onéreux. + Enzymes : catalyseurs chiraux naturels. - Purification difficile si mélange d'énantiomères. - Peu de catalyseurs efficaces sur un large panel de substrats.
Auxiliaires chiraux	Utilisation de copules chirales pour obtenir des diastéréomères après couplage.	+ Recyclage de l'auxiliaire donc économique. + Résultats prévisibles. + Diastéréomères séparables. - Quantité stœchiométrique d'auxiliaire. - Synthèse des réactifs + auxiliaires.

Afin d'obtenir des ligands phosphorés énantiopurs, une étape de séparation des énantiomères est souvent réalisée en fin de synthèse par cristallisation énantiosélective du composé organophosphoré. Cependant, l'intérêt de ce sujet est avant tout la synthèse de plusieurs familles de ligands phosphorés à partir d'un même précurseur. C'est pourquoi la résolution de l'atropochiralité de la bis-indolizine a été étudiée à partir des différentes structures obtenues an amont de l'étape de phosphorylation.

Des analyses HPLC chirale ont été réalisées dans un premier temps, d'une part pour certifier que la bis-indolizine est effectivement atropochirale, et d'autre part pour connaitre la différence de temps de rétention Δt_R entre les deux énantiomères (Figure 1 et Figure 2).



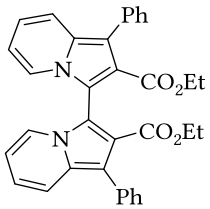
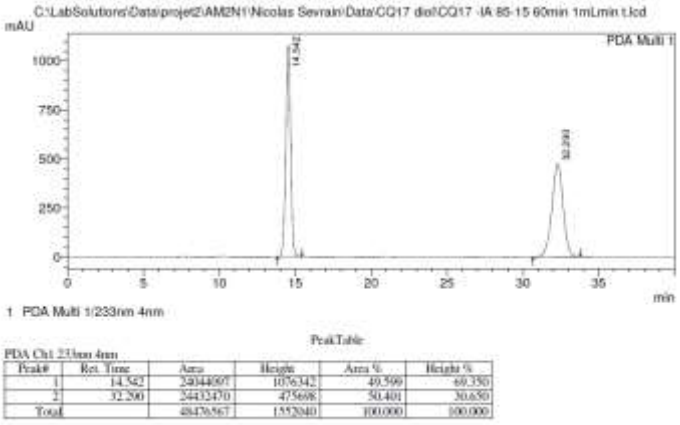


Figure 1 : HPLC du 1,1'-diphényl-3,3'-bis-indolizine-2,2'-dicarboxylate de diéthyle
Colonne IC conditions d'élution gradient 90-10 hexane / isopropanol 1 mL/min pendant 40min



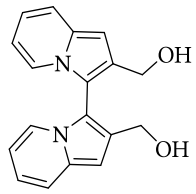


Figure 2 : HPLC du 3,3'-bis-indolizine-2,2'-diméthanol
Colonne IA conditions d'élution gradient 85-15 hexane / isopropanol 1 mL/min pendant 60min

Les analyses HPLC confirment bien l'existence de deux énantiomères. Dans le cas du diol, la différence entre les temps de rétention des deux énantiomères est de 18 minutes. L'HPLC chirale préparative serait donc une méthode appropriée pour la séparation des deux énantiomères. Nous avons cependant souhaité développer une méthode synthétique pour séparer les énantiomères au laboratoire.
Pour ce faire, nous avons tout d'abord tenté de séparer les énantiomères dès le stade du diester, par co-cristallisation avec l'acide dibenzoyl-tartrique dans différents solvants, tels que le dichlorométhane, le chloroforme ou encore l'acétate d'éthyle. Dans ce dernier solvant, des cristaux jaunes apparaissent. Cependant, il s'avère que seule la bis-indolizine cristallise (pas de formation du complexe diastéréomère entre les deux partenaires), sans séparation des énantiomères. Les cristaux isolés ont été analysés en diffraction de rayon X, permettant d'identifier clairement l'atropochiralité de la molécule (Figure 3). Ce dernier cristallise dans une maille centro-symétrique de type $P2_1/c$, avec les deux énantiomères présents.

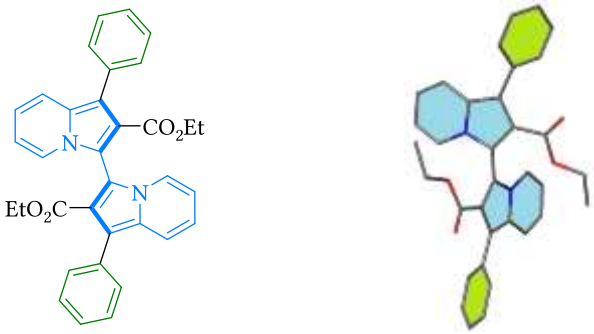
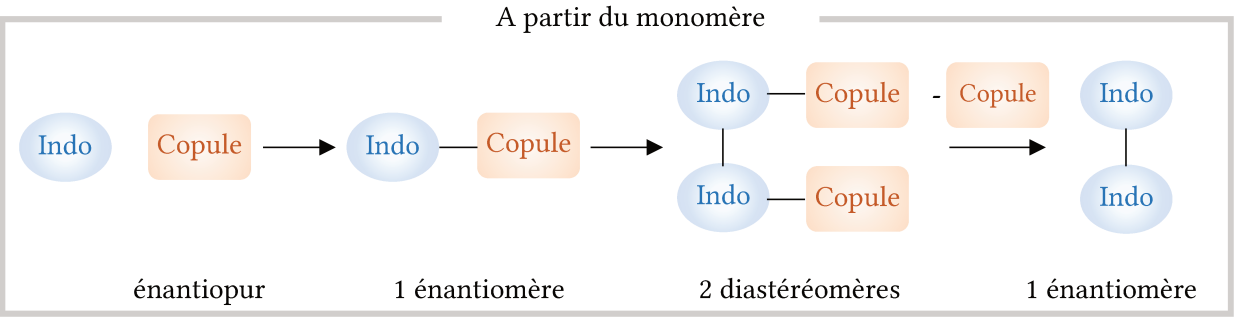
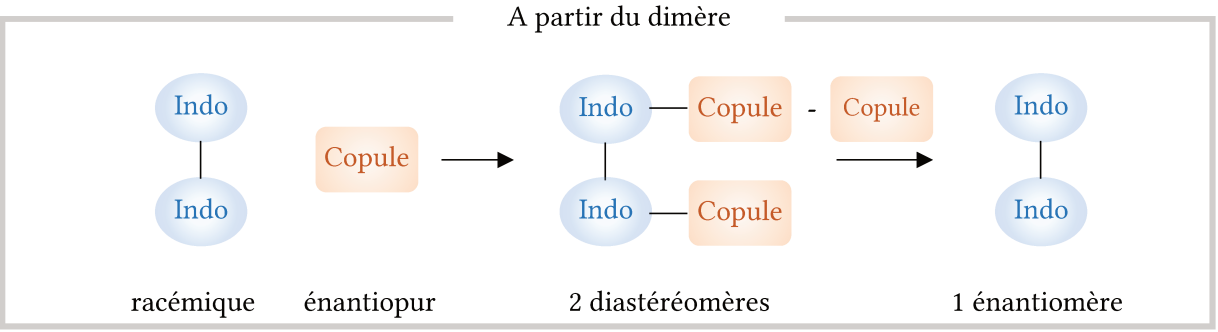


Figure 3 : structure de l'énantiomère (S) déterminée par diffraction des RX

Nous avons donc opté pour l'utilisation d'auxiliaires chiraux énantiopurs capables d'induire une diastéréosélectivité lorsque la copule chirale non racémique est couplée à la bis-indolizine racémique. Deux voies de synthèse sont alors envisageables :

- Coupler le monomère avec une copule chirale puis dimériser et séparer les diastéréomères résultants.
- Utiliser le dimère racémique, le coupler avec une copule chirale et séparer les diastéréomères résultants.

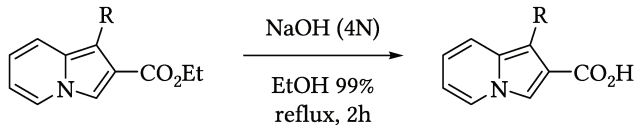




2.3.a. A partir du monomère

2.3.a.i Couplage indolizine-copule chirale

Dans le cas où l'auxiliaire chiral non racémique est branché au monomère, la dimérisation conduira à deux diastéréomères susceptibles d'être séparés grâce aux techniques usuelles de purification. Différentes copules chirales ont ainsi pu être testées dans l'espoir que l'une d'entre elles permettent d'obtenir une diastéréosélectivité lors de l'homocouplage oxydant ou, à défaut, aboutisse à des diastéréomères aisément séparables par chromatographie. De manière à les coupler à l'indolizine, une première étape de saponification de l'ester a été réalisée, générant l'acide carboxylique avec un rendement de 89% (Schéma 226).



2.88 R = H
2.96 R = Ph

2.110 R = H **89%**
2.111 R = Ph **91%**

Schéma 226 : saponification de l'ester

Les différentes copules chirales utilisées sont représentées ci-dessous (Schéma 227). Nous nous proposons d'utiliser le menthol énantiopur **2.112** et 3 diols différents, le 1,2-diphényléthanol **2.113**, le 2,3-*O*-isopropylidène-L-thréitol **2.114** et le (*S*)-BINOL **2.115**, ainsi que les monoesters dérivés du (*S*)-BINOL **2.116**, **2.117** et **2.118**.

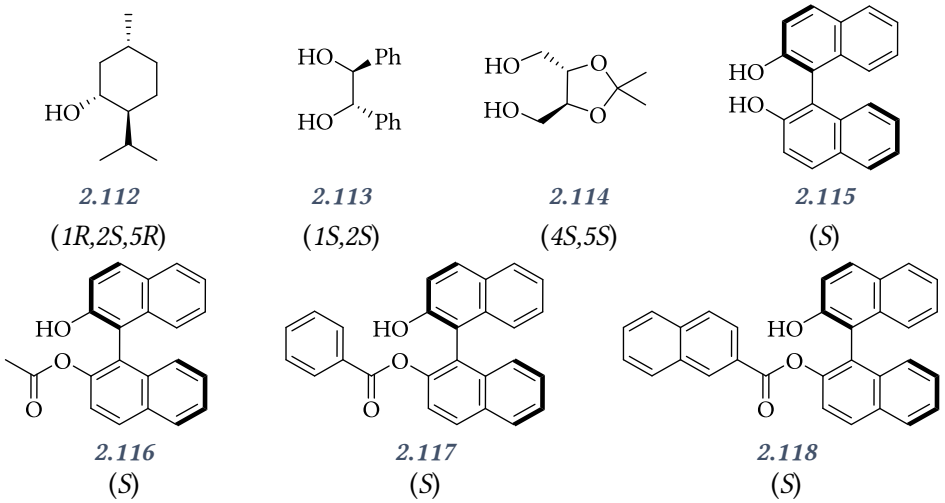


Schéma 227 : copules chirales employées

La synthèse des précurseurs énantiopurs non commerciaux a été nécessaire, pour les dérivés du BINOL notamment. Le (*S*)-BINOL énantiopur est estérifié en milieu basique par réaction avec l'anhydride acétique ou des chlorures d'acide aromatiques, en contrôlant la stœchiométrie des réactifs introduits pour éviter les sous-produits de double estérification (Schéma 228).

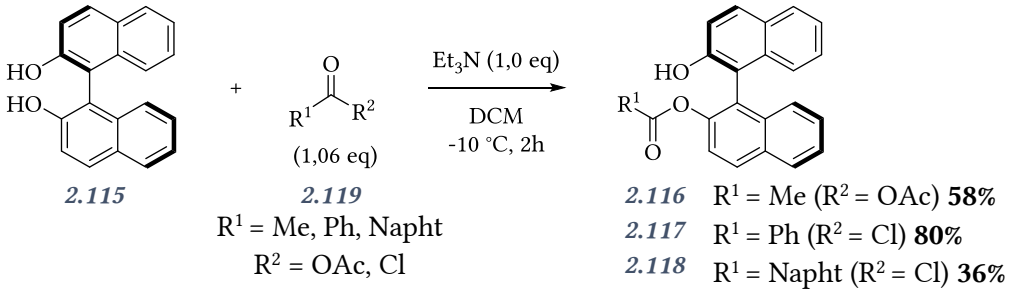


Schéma 228 : monoestérification du (S)-BINOL

La première étape est donc l'estérification de la fonction acide carboxylique en position 2 sur l'indolizine. Elle sera suivie d'une seconde étape de dimérisation à l'iode (Schéma 229).

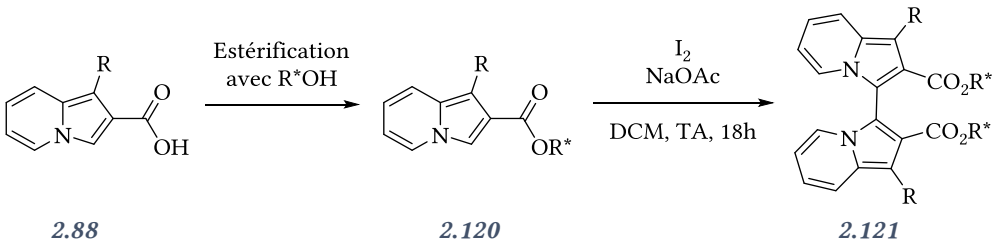
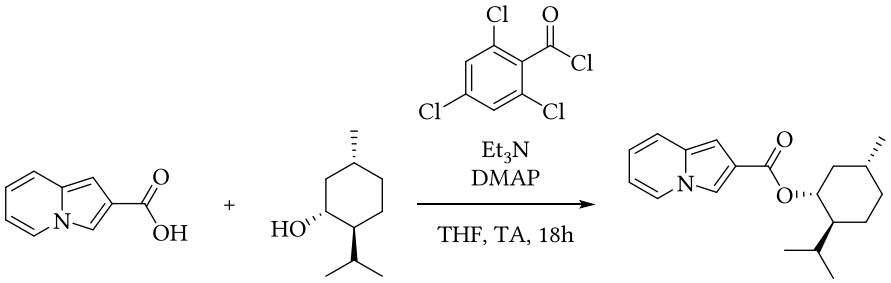


Schéma 229 : voie de synthèse envisagée

L'estérification de Yamaguchi a été utilisée pour coupler l'acide indolizine-2-carboxylique avec le (*L*)-Menthol commercialement disponible.[53,54] Pour cela, le chlorure de 1,3,5-trichlorobenzoyle est utilisé comme agent de couplage en présence de triéthylamine et de diméthylaminopyridine. Le rendement d'estérification est de 75% (Schéma 230).

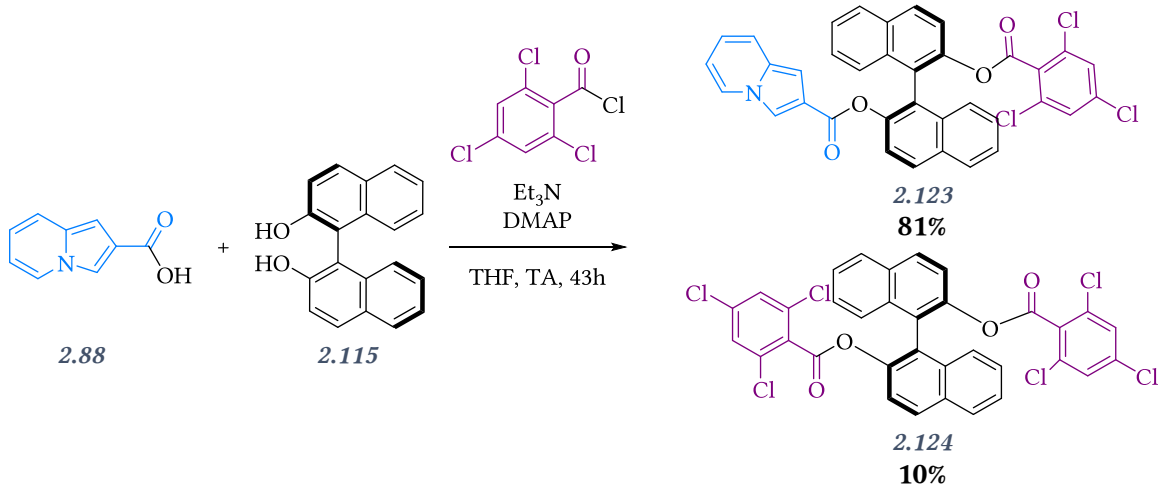


2.88 *2.112* *2.122*

75%

Schéma 230 : estérification de Yamaguchi avec le menthol

Cette réaction a ensuite été étendue au BINOL et au thréitol. Malheureusement, les produits obtenus ne sont pas ceux attendus. En effet, dans le cas du BINOL, le produit majoritaire avec un rendement isolé de 81% est le produit de couplage **2.123** avec l'indolizine d'une part et d'autre part l'ester de Yamaguchi (Schéma 231). Le second produit majoritaire est le double ester de Yamaguchi **2.124**.



2.88 *2.115* *2.123*

81%

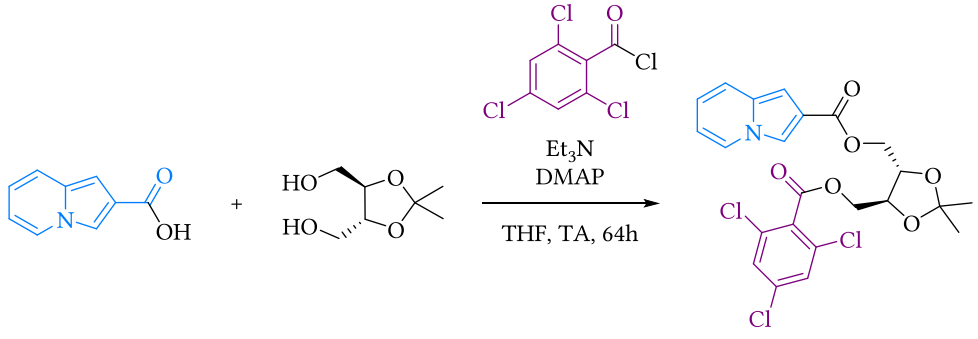
2.124

10%

Schéma 231 : estérification de Yamaguchi avec le BINOL

La réaction de Yamaguchi permet de générer un anhydride mixte entre l'acide carboxylique et le chlorure d'acide de Yamaguchi, ce dernier étant dans la plupart des cas un meilleur groupement partant que les acides carboxyliques utilisés. Cependant, dans le cas des indolizines, l'acide indolizine-2-carboxylique semble avoir un comportant nucléofuge compétitif, conduisant à un mélange de produits d'estérification.

Le produit d'estérification dissymétrique **2.125** a également été obtenu avec le thréitol avec un rendement de 44% (Schéma 232).

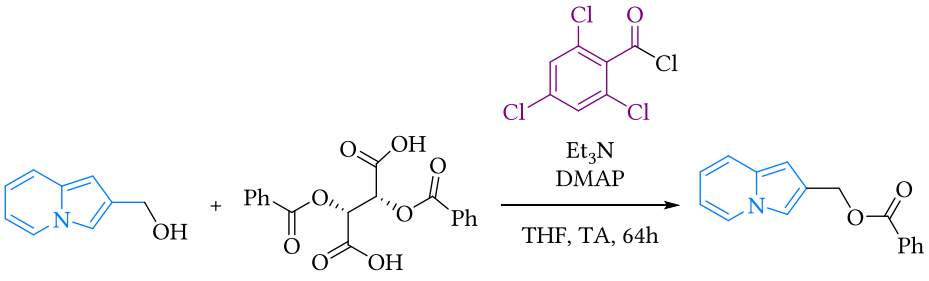


2.88 *2.114* *2.125*

44%

Schéma 232 : estérification de Yamaguchi sur le thréirol

Ce couplage a été étudié avec l'indolizine-2-méthanol comme réactif de départ et l'acide dibenzoyltartrique (Schéma 233). Le produit majoritairement obtenu est le benzoate d'indolizinyl-2-méthyle **2.127** résultant de la trans-estérification entre l'alcool de l'indolizine et un benzoyle de l'acide tartrique.



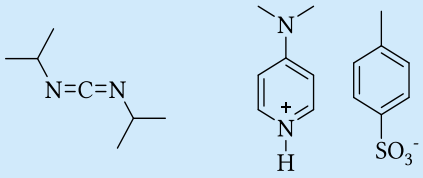
2.92 *2.126* *2.127*

44%

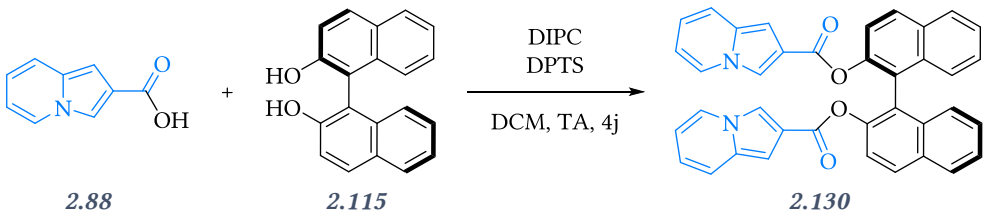
Schéma 233 : estérification de Yamaguchi entre l'acide dibenzoyltartrique et l'indolizine-2-méthanol

La méthode d'estérification a donc dû être adaptée. Nous nous sommes appuyés sur le protocole de P. Rajakumar, qui a utilisé le *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIPC) comme agent de couplage avec le sel de 4-toluènesulfonate de 4-(diméthylamino)pyridinium (DPTS).[55] Les rendements d'estérification obtenus sont quasiment quantitatifs (Schéma 234).

■ NOTE



2.128 **DIPC** *2.129* **DPTS**



2.88 *2.115* *2.130*

96%

Schéma 234 : couplage au DIPC

Un essai a été réalisé sur 3 mmol (1 g d'indolizine), donnant le produit de double estérification avec un rendement de 88%. La montée en échelle est donc une réussite et permet d'envisager la prochaine étape de dimérisation. Cette méthode a été appliquée aux autres alcools énantiopurs avec succès permettant d'isoler les produits désirés **2.131** - **2.138** avec des rendements compris entre 51 et 86% (Schéma 235).

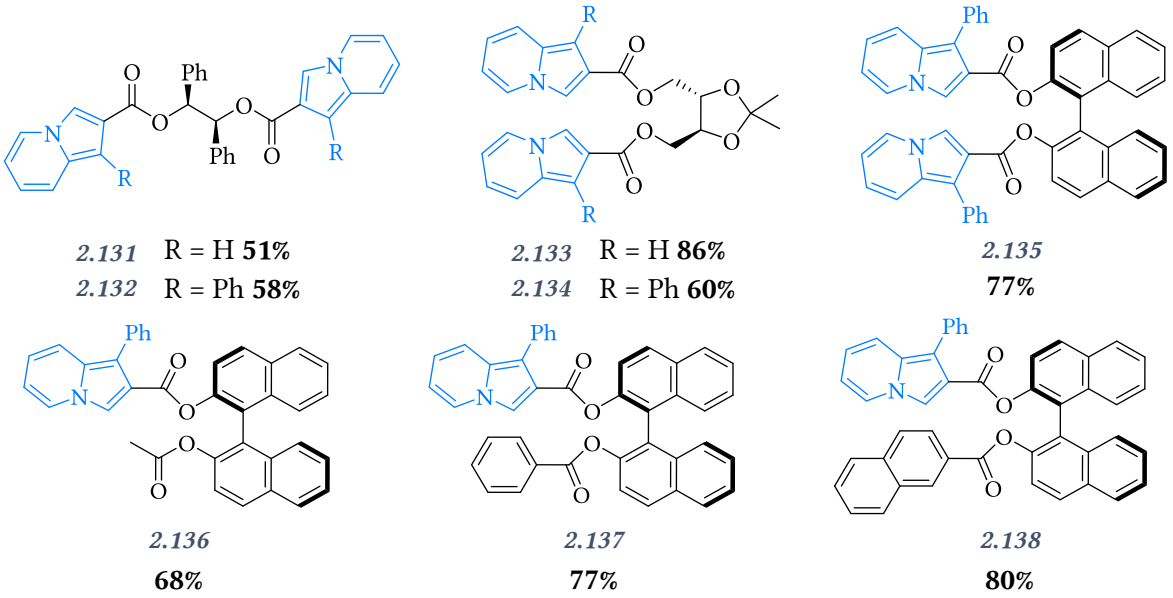


Schéma 235 : produits d'estérifications isolés

2.3.a.ii Dimérisation et résultats

Au regard des travaux de S. Miyano *et al.*, le couplage d'Ullmann diastéréosélectif d'un diester du BINOL et de l'acide naphtoïque conduit à la formation d'un seul diastéréomère (Schéma 236).[56–58] Le diastéréomère formé est l'énantiomère (*S,S*) **2.140** dont les angles dièdres sont antisymétriques, l'autre diastéréomère (*R,S*) étant défavorable (Schéma 237).

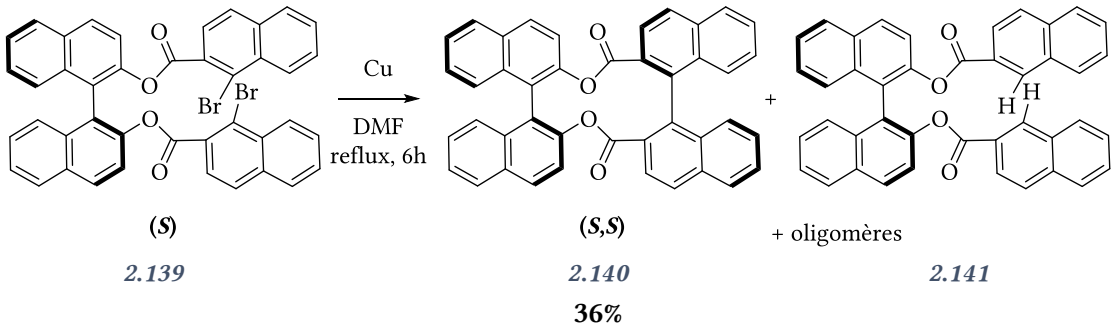


Schéma 236 : Couplage d'Ullmann diastéréosélectif

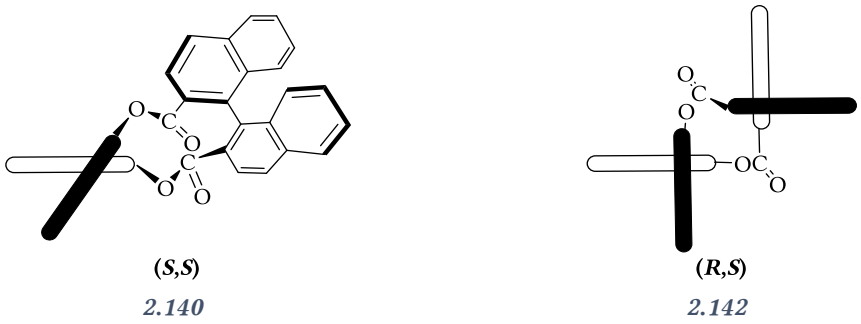


Schéma 237 : représentation des angles formées par le système doublement atropochiral

Nous nous sommes intéressés à la dimérisation de nos structures, non pas au moyen du couplage d'Ullmann nécessitant la synthèse du dérivé dibromé, mais avec le système I_2/NaOAc. Comme dans le cas des monomères, la dimérisation de ces structures plus complexes nécessite de bloquer la position 1 des indolizines, auquel cas seule leur polymérisation est observée en RMN du proton et en CCM.
Nous avons dans un premier temps réalisé la dimérisation des bis-indolizines basées sur le motif binaphtol, se rapprochant des molécules décrites par S. Miyano (Schéma 238). Il est à noter que l'homocouplage génère un macrocycle à 12 chaînons, parmi les plus difficiles à former.

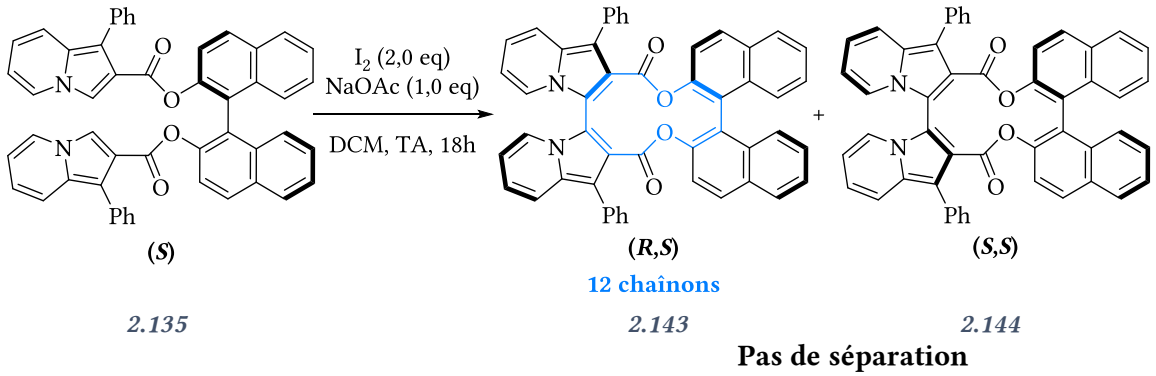


Schéma 238 : dimérisation du dérivé du BINOL

La cyclisation à l'iode abouti à la formation des deux diastéréomères, visibles en CCM, sans qu'aucun excès diastéréomérique (*ed*) ne soit constaté en RMN ^{1}H. De plus, les diastéréomères n'ont pas pu être isolés par chromatographie, ni même séparés du réactif de départ n'ayant pas réagi. Il est possible que cette différence par rapport aux travaux de S. Miyano *et al.* soit la résultante d'une souplesse angulaire plus importante des bis-indolizines par rapport aux binaphtols.
Les essais ont ensuite été menés sur les dérivés du menthol et du diphényléthanediol sans plus de succès (Schéma 239 et Schéma 240). Pour ces deux familles de composés, un mélange de diastéréomères est obtenu sans pouvoir être séparé.

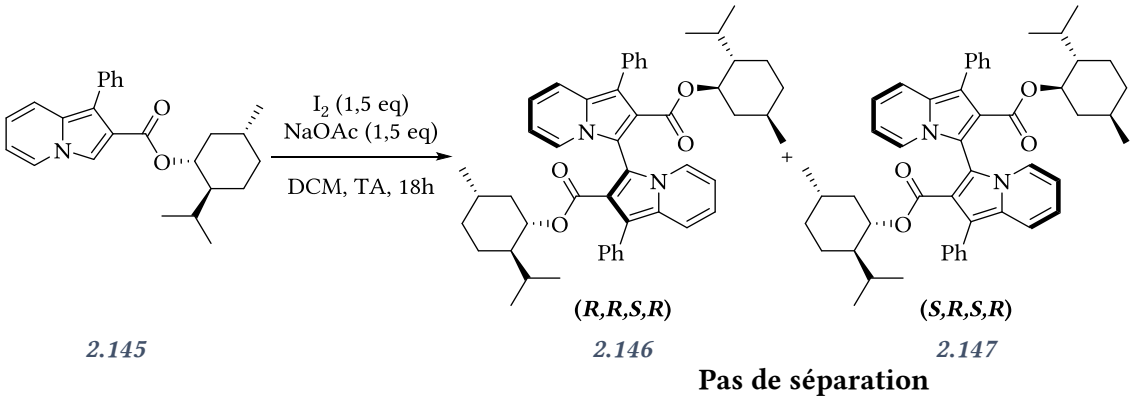


Schéma 239 : dimérisation du dérivé du menthol

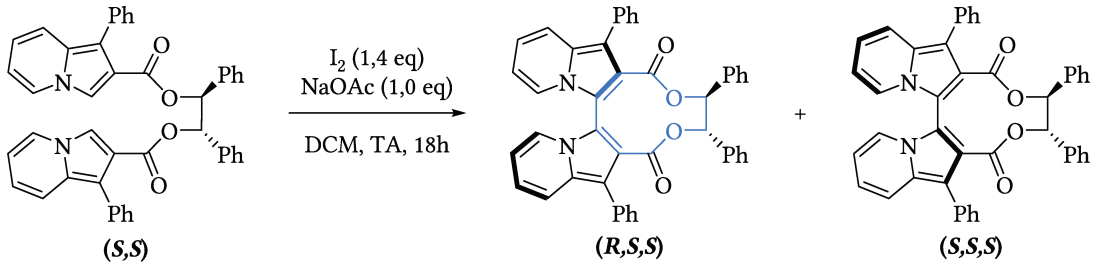


Schéma 240 : dimérisation du dérivé du diphényléthanediol

En revanche, le dérivé du thréitol **2.134** donne lieu à des résultats plus encourageants (Schéma 241). Après dimérisation, 20% du produit de départ a été recouvré et 40% d'un mélange des 2 diastéréomères **2.150** et **2.151** a été isolé à l'issue d'une première purification dans des conditions d'élution 1/4 AcOEt/cyclohexane. Une deuxième colonne chromatographique a été réalisée pour séparer les deux diastéréomères, en utilisant un mélange ternaire d'éluant (4/16/80 AcOEt/DCM/cyclohexane) et en refroidissant la colonne pour en augmenter le nombre de plateaux théoriques. Un des deux diastéréomères a été isolé (rdt = 15%, *ed* = 100%), tandis que le second n'a été obtenu que sous la forme d'un mélange enrichi (*ed* = 67%) contrôlé en HPLC chirale (Figure 4). Nous sommes donc parvenus à synthétiser et séparer un des deux diastéréomères, mais l'efficacité de cette méthode n'est pas probante.

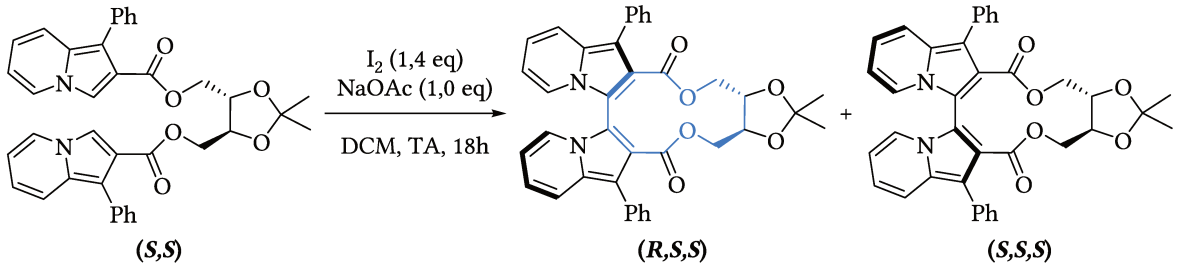


Schéma 241 : dimérisation du dérivé du thréitol

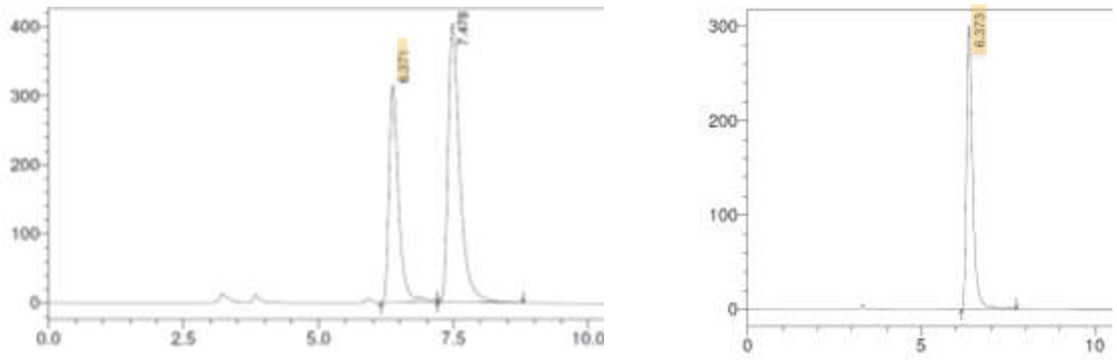
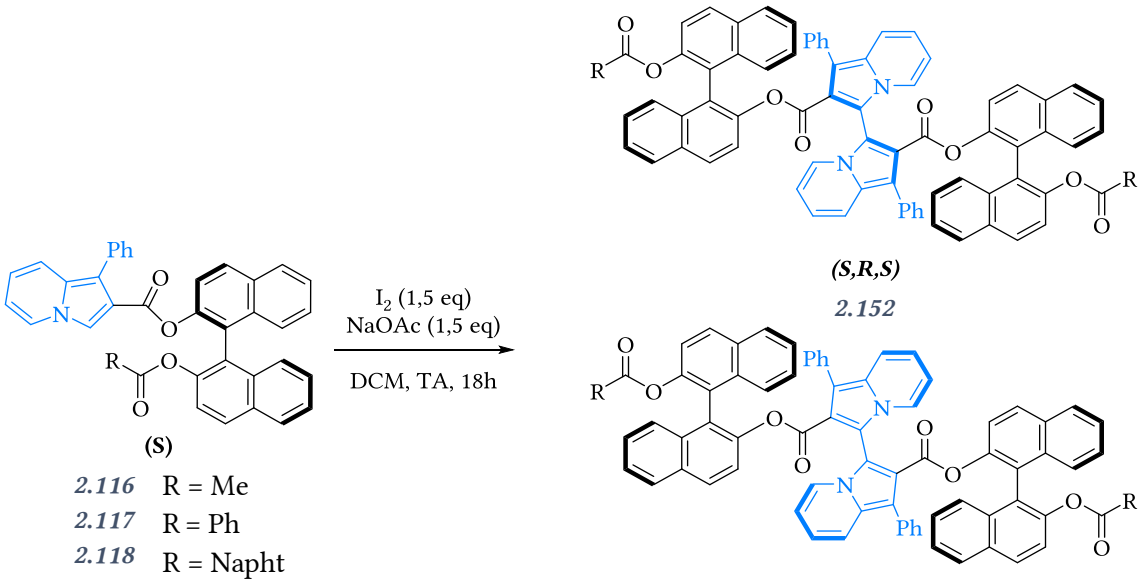


Figure 4 : HPLC du diastéréomère isolé

Cette voie de synthèse n'aboutit pas à des excès diastéréomériques en fin de réaction, ni même à de bons rendements en diastéréomères isolés, notamment à cause de leur séparation difficile. Nous avons envisagé d'augmenter l'encombrement stérique et le nombre de cycles aromatiques dans le but de

privilégier un diastéréomère par rapport à l'autre. Pour cela, nous avons dimérisé les structures basées sur le motif binaphtol (Schéma 242).



(S)

2.116 R = Me
2.117 R = Ph
2.118 R = Napht

Pour R = Me
Rendement global = 58%
Diastéréomère 1 isolé = **13%**
Diastéréomère 2 isolé = **20%**

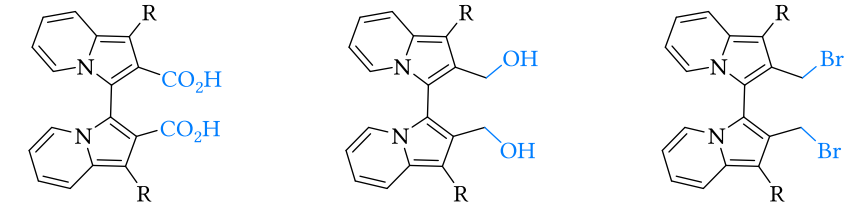
Schéma 242 : dimérisation du dérivé du BINOL monoester

Quand le couplage est réalisé avec le groupement acétyle, la différence d'affinité avec la silice entre les deux diastéréomères est suffisante pour les isoler après deux colonnes chromatographiques. Le rendement global de la réaction est de 58%, avec 13% d'un premier diastéréomère isolé et 20% de l'autre. Les groupements aromatiques sont utilisés comme substituants de l'ester, pour permettre de stabiliser une configuration par rapport à une autre par π-stacking. Cependant, il s'avère que les deux diastéréomères sont formés sans préférences, et la séparation est d'autant plus complexe que le nombre de cycles augmente.

Ainsi, lorsque la diastéréomérie est induite par l'étape de dimérisation, le substrat donnant les meilleurs rendements est la monoindolizine couplée à l'acétate d'hydroxy bis-naphtalène. Néanmoins, les rendements sont modérés et la séparation des diastéréomères nécessite souvent deux purifications peu appropriées pour une montée en échelle.
Nous avons donc poursuivi notre étude en couplant directement la bis-indolizine préformée aux copules chirales non-racémiques.

2.3.b. À partir du dimère

Trois précurseurs peuvent être utilisés pour résoudre l'atropochiralité du mélange racémique de bis-indolizines, à savoir :



2.108 R = H
2.109 R = Ph
Diacide carboxylique

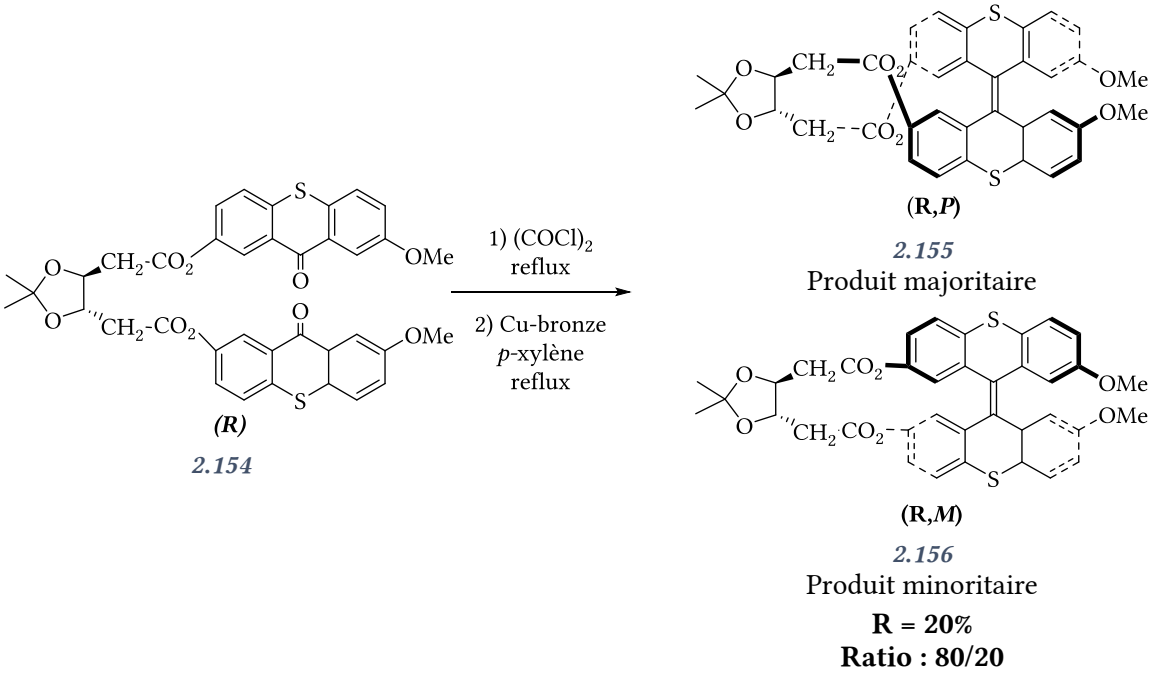
2.103 R = H
2.104 R = Ph
Diol

2.107 R= Ph
Dibrome

Schéma 243 : dimère utilisé pour la résolution

2.3.b.i Couplage avec le diacide carboxylique

E. M. Geertsema *et al.* ont travaillé sur la synthèse de bis(thio)xanthylidène énantiopur **2.154**, *via* l'utilisation de thréitol ditosylé comme copule chirale. L'étape de formation des diastéréomères **2.155** et **2.156** au couplage d'Ullmann génère un diastéréomère préférentiellement par rapport à l'autre (Schéma 244).[59]



(R)
2.154

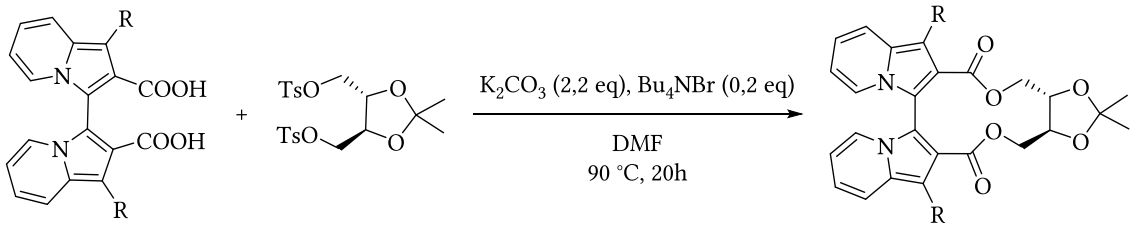
2.155
Produit majoritaire

2.156
Produit minoritaire

R = 20%
Ratio : 80/20

Schéma 244 : couplage d'Ullmann diastéréosélectif

En nous basant sur ces travaux, nous avons réalisé le couplage entre l'acide indolizine-2,2'-dicarboxylique et le thréitol ditosylé **2.157** préalablement synthétisé avec un rendement de 97% à partir du diol (Schéma 245).



(*R*) et (*S*) **(*S,S*)** **(*R,S,S*) et (*S,S,S*)**

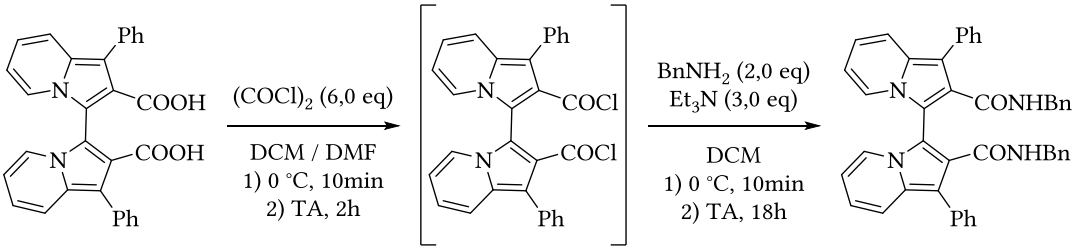
2.108 R = H ***2.157*** ***2.158*** R= H **26%**

2.109 R = Ph ***2.159*** R= Ph **65%**

Schéma 245 : utilisation du thréitol ditosylé

Lorsque l'indolizine n'est pas substituée en position 1, l'estérification du diacide, effectuée en présence de carbonate de potassium et d'un sel d'ammonium quaternaire dans le DMF à 90°C conduit à un mélange de diastéréomères avec un rendement de 26%. Aucune des conditions d'élution testées en CCM et en HPLC phase inverse ne permettent de séparer les deux diastéréomères obtenus. En revanche, l'HPLC chirale en phase normale permet d'identifier la présence des deux diastéréomères. Cette méthode n'est cependant pas appropriée pour la séparation énantiosélective du mélange racémique de la bis-indolizine non-substituée en position 1 et 1'.

Lorsque la position 1 est occupée par un groupement phényle, le rendement global obtenu est nettement supérieur (65%). Le premier diastéréomère a été isolé avec un rendement de 17%, tandis que 4% du second a été obtenu pur. La séparation demeure néanmoins le point limitant de ces synthèses.
En guise de perspectives avec le diacide, un essai de couplage a été réalisé entre l'acide carboxylique transformé en chlorure d'acide, suivi de l'attaque d'un nucléophile de type amine pour générer l'amide. Nous avons basé notre étude sur les travaux de H. Hocke et Y. Uozumi relatant la synthèse de dérivés de groupement binaphtyles, notamment substitués par des bis-oxazolines.[60] Nous avons utilisé leurs conditions et la benzylamine comme substrat nucléophile (Schéma 246). Le rendement de bis-amide **2.161** isolé est de 49%, ce qui permet d'envisager l'utilisation d'une amine chirale pour résoudre le racémique.



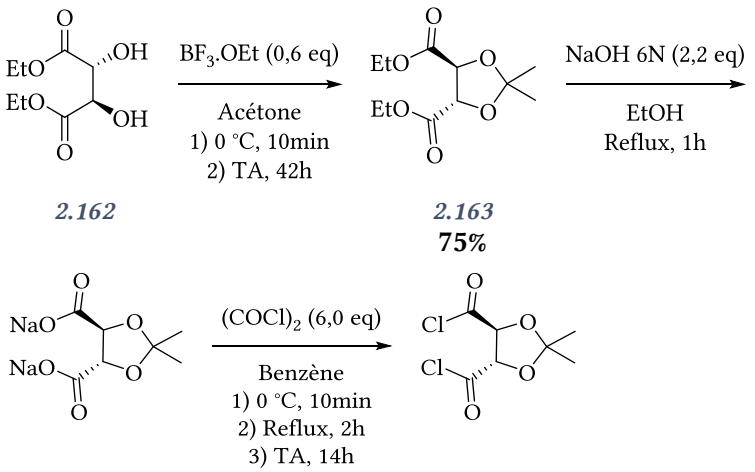
2.109 R = Ph ***2.160*** ***2.161***

49%

Schéma 246 : couplage avec la benzylamine

2.3.b.ii Couplage avec le diol

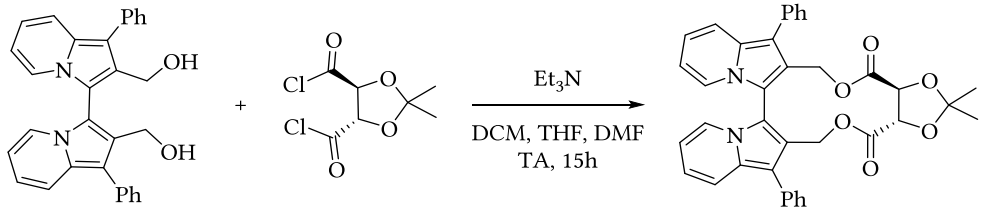
Le couplage entre le 3,3'-bis-indolizine-2,2'-diméthanol **2.104** et un chlorure d'acide chiral énantiopur a été étudié. Le chlorure d'acide **2.165** utilisé est un dérivé de l'acide tartrique préalablement synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 33% (Schéma 247).



2.162 — ***2.163*** **75%** — ***2.164*** **91%** — ***2.165*** **48%**

Schéma 247 : synthèse du chlorure d'acide dérivé de l'acide tartrique

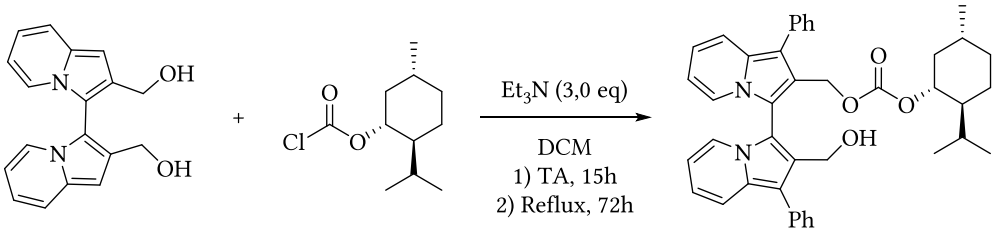
Le couplage du diol **2.104** avec le dérivé de l'acide tartrique **2.165** a été testé à température ambiante, en présence d'un excès de triéthylamine (Schéma 248).[61] Aucune réaction n'a eu lieu, le diol et le dérivé d'acide tartrique ayant été récupérés après évaporation du milieu réactionnel.



(*R*) et (*S*) ***2.104*** — **(*S,S*)** ***2.165*** — **(*R,S,S*) et (*S,S,S*)** ***2.166*** **Non observé**

Schéma 248 : couplage du chlorure d'acyle synthétisé avec le diol

Le dérivé menthyle, dont le chloroformate **2.167** est commercial a également été employé. Lorsque ce composé est utilisé avec un excès de triéthylamine, le produit de monoestérification **2.168** du diol **2.103** est isolé avec un faible rendement de 14%, la majorité des réactifs de départ étant recouvrée (Schéma 249). Ces travaux sont basés sur la méthode de résolution de binaphtyle proposée par D. Fabbri et G. Delogu, qui ont obtenu des cristaux diastéréopurs de binaphtyles couplés à deux menthyles.[62]



(*R*) et (*S*) ***2.103*** — **(*R,S,R*)** ***2.167*** — **(*R,R,S,R*) et (*S,R,S,R*)** ***2.168***

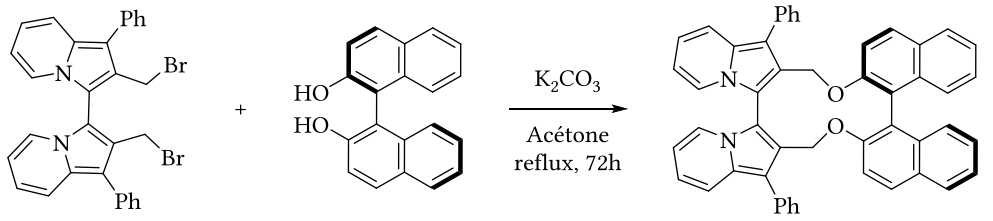
14%

Schéma 249 : couplage du diol avec le chloroformate de menthyle

Le diol ne semble donc pas adapté pour la résolution de l'atropochiralité des bis-indolizines *via* l'utilisation d'auxiliaires chiraux. L'utilisation du dérivé dibromé **2.107** a alors été envisagée.

2.3.b.iii Couplage avec le dibrome

Pour coupler le composé dibromé avec un auxiliaire chiral, les travaux de J-P. Mazaleyrat et M. Wakselman ont été employés.[63] Ces auteurs ont utilisé l'éthérification de Williamson afin de résoudre l'atropochiralité du BINOL **2.115** et du bis(bromométhyl)binaphtyle.
Adaptée à la résolution de nos bis-indolizines, les résultats sont concluants, puisque les deux diastéréomères **2.169** ont pu être isolés par simple chromatographie sur colonne avec un rendement de 25% et 8%, sachant qu'un mélange des deux diastéréomères a été également isolé avec un rendement de 50% (Schéma 250). Le rendement total de cette réaction est donc de 83%, et permet d'isoler chacun des deux diastéréomères.



(*R*) et (*S*) — ***2.107***

(*S*) — ***2.115***

(*R,S*) et (*S,S*) — ***2.169***

Rendement global = 83%

Schéma 250 : étherification de Williamson

Des cristaux ont été obtenus dans l'acétone, et ont été analysés par diffraction de rayons X (Figure 5). Le diastéréomère (*R,S*) a ainsi pu être caractérisé et sa double atropochiralité est nettement mise en évidence.

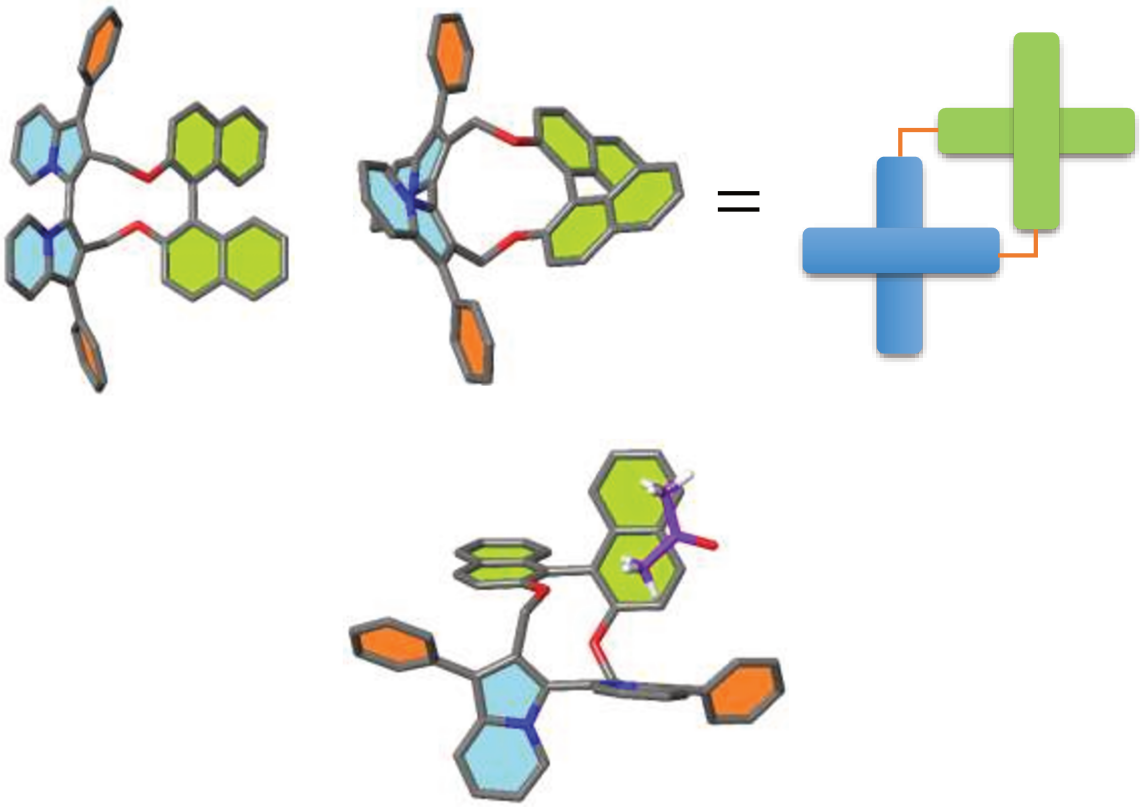


Figure 5 : structure du diastéréomère (R,S) déterminée par diffraction des rayons X

Les différentes vues de la même molécule permettent de visualiser la cavité formée par les murs moléculaires aromatiques de ce macrocycle à 12 chaînons. Avec la dernière représentation, nous voyons également que des molécules de solvant (l'acétone, en violet et rouge) ont été incluses dans la maille durant le processus de cristallisation. Les interactions de type « hôte-invité » résultent d'interactions π entre les groupes naphtyles et la liaison C=O de l'acétone, vraisemblablement l'orbitale π* du carbonyle, tandis que l'indolizine plus riche interagit directement avec les protons énoliques. Ces observations permettent de visualiser la richesse électronique de l'indolizine, l'interaction de Van Der Walls se faisant sur le motif pyrrole lorsqu'on regarde en détail la structure. Des applications en chimie supramoléculaire pour cette famille de composés peuvent être entrevues grâce à ces analyses.

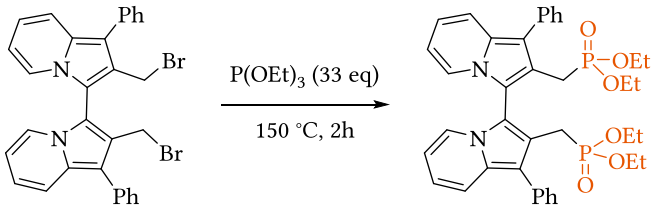
■ CONCLUSION DE L'ÉTUDE

- Lorsque la dimérisation apporte la diastéréotopie : le thréitol et le monoacétate de naphtol permettent de séparer les deux diastéréomères avec des rendements globaux respectifs de 40% et 58%.
- En partant du dimère, le couplage de la 2,2'-diméthylbromo-3,3'-bis-indolizine avec le binapthol énantiopur donne les meilleurs résultats, 83% de rendement au total et la séparation des deux diastéréomères.
- Les matériaux obtenus avec ces macrocycles permettent d'envisager des applications supramoléculaires.

Néanmoins, aucunes des méthodes testées n'apportent une diastéréosélectivité. L'utilisation d'amines chirales ainsi que d'enzymes catalysant la résolution du système atropochiral doit encore être investiguée.

2.4. Synthèse de systèmes phosphorés

Avec le composé dibromé, un seul essai a été réalisé pour obtenir les systèmes phosphorés atropochiraux. Le réactif **2.107** a été chauffé à reflux du phosphite de triéthyle pendant deux heures et le produit purifié (Schéma 251). Le (1,1'-diphényl-3,3'-bis-indolizine-2,2'-diyl)bisméthylènebis-phosphonate de tétraéthyle **2.170** a été isolé avec un rendement de 70%. Le solide jaune obtenu présente une couleur de fluorescence bleue prononcée lorsqu'il est irradié avec une lumière de longueur d'onde égale à 254 nm.



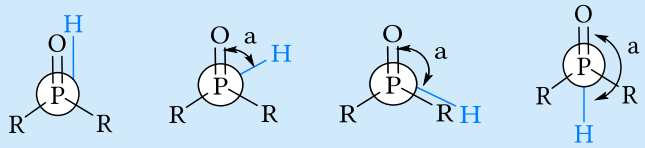
2.107 ***2.170***

70%

Schéma 251 : synthèse du diphosphonate par double réaction d'Arbuzov

Le déplacement chimique en RMN ^{31}P du bisphosphonate se situe à 26 ppm. En RMN ^{1}H, la diastéréotopie des protons en α du phosphore est nettement visible. Les protons du groupement $C\underline{H_2}$-P forment un signal ABX de deux doublets dédoublés, dont la constante de couplage géminale des deux protons est de 15,2 Hz et les constantes de couplage entre les protons diastéréotopes et le phosphore sont égales à 20,9 Hz et 22,6 Hz. On en déduit par ailleurs que l'angle dièdre H-C-P est aux alentours de 60°. Il semblerait donc que ce système adopte une conformation privilégiée plaçant l'oxygène du phosphoryle et le motif indolizine en position antipériplanaire.

■ Valeur de la constante de couplage $^{2}J_{P\text{-}H}$ en fonction de l'angle dièdre pour des oxydes de phosphines



A	**0°**	**60°**	**120°**	**180°**
$^{2}J_{P\text{-}H}$ (en Hz et valeur absolue)	13,5 à 16,5	14 à 18	6 à 9	0 à 5,3

L'obtention de bis-indolizines bisphosphonates est donc facilement accessible *via* la réactivité du précurseur dibromé. Nous avons donc un chemin réactionnel complet pour le développement de nouveaux systèmes phosphorés atropochiraux riches en électrons, avec la possibilité de les obtenir énantiopurs.

3. BIS-INDOLIZINES HÉLICOIDALES

La synthèse d'indolizines à chiralité hélicoïdale a été envisagée *via* deux stratégies différentes :

- La construction d'un motif 5,5'-bis-indolizine par la réactivité de la phénanthroline.
- La construction de l'hélicité par la cyclisation de la 3,3'-bis-indolizine.

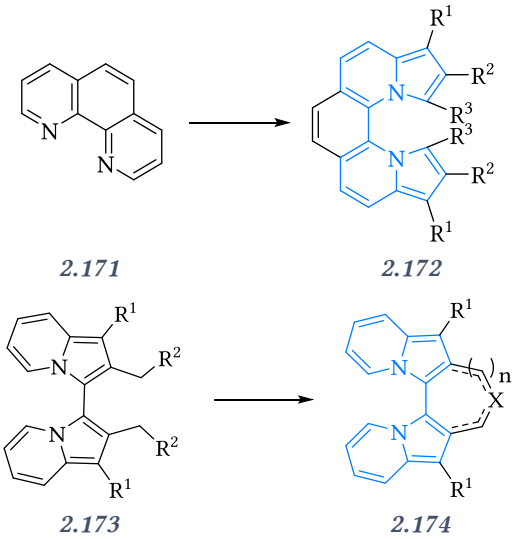


Schéma 252 : deux voies de synthèse potentielles pour l'obtention du motif hélicoïdal

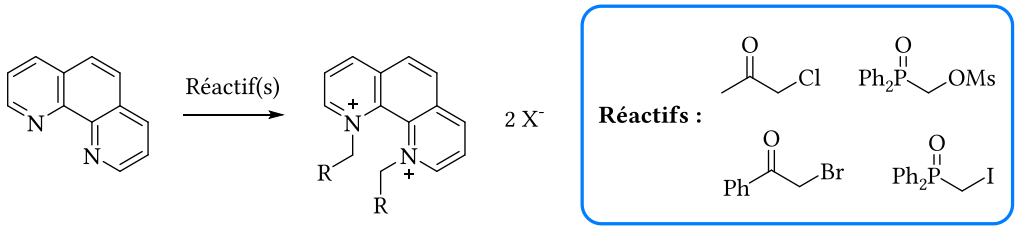
3.1. Construction à partir de la phénanthroline

À l'instar des indolizines les plus simples, la synthèse d'indolizines basée sur le motif phénanthroline a été envisagée selon trois chemins réactionnels différents :

- la cyclisation 1,3-dipolaire ;
- La réaction de Tschitschibabin ;
- La cycloisomérisation.

3.1.a. La cyclisation 1,3-dipolaire et la réaction de Tschitschibabin

La cyclisation 1,3-dipolaire a déjà été rapportée dans la littérature pour l'obtention d'indolizines fusionnées à la phénanthroline (partie **1.2.b**). Les bis-indolizines obtenues *via* cette voie de synthèse sont trisubstituées par des groupements esters sur le motif pyrrole. Nous avons donc consacré dans un premier temps nos efforts à l'obtention de bis-indolizines substituées en position 3 par d'autres groupements que des esters.
Pour ce faire, nous avons tenté d'isoler différents sels de bipyridinium. Néanmoins, aucune des conditions expérimentales utilisées n'a permis d'aboutir au di-sel **2.175** correspondant (Schéma 253).



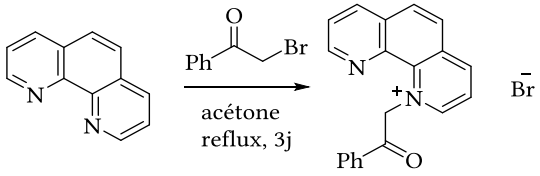
2.171 *2.175*

Pas de réaction

Schéma 253 : synthèse du di-sel de phénanthrolinium

Il a été alors envisagé de synthétiser tout d'abord la mono-indolizine puis d'effectuer la synthèse du second sel de pyridinium.

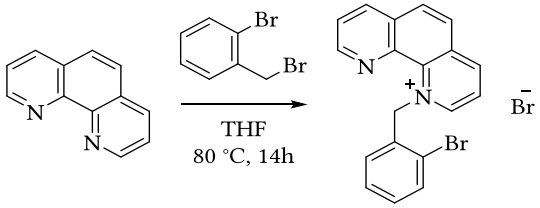
Afin d'obtenir la mono-indolizine, le mono-sel de pyridinium **2.176** a tout d'abord été synthétisé avec des rendements allant jusqu'à 97% (Schéma 254). L'efficacité de cette réaction a été appuyée par la synthèse d'un autre sel **2.177** obtenu par réaction de la phénanthroline sur le bromure de 2-bromobenzyle avec un rendement de 72% (Schéma 255). Une diversification peut donc être entrevue par la nature du sel généré.



2.171 *2.176*

97%

Schéma 254 : synthèse du mono-sel de phénanthrolinium

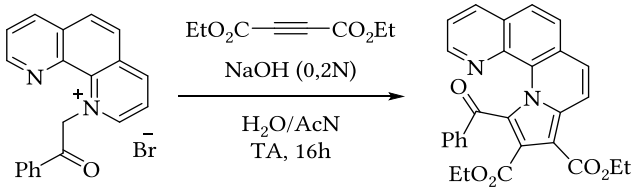


2.171 *2.177*

72%

Schéma 255 : synthèse du mono-sel de phénanthrolinium avec le bromure de benzyle

La cyclisation 1,3-dipolaire a ensuite été réalisée en utilisant l'acétylène dicarboxylate d'éthyle et l'hydroxyde de sodium, en nous basant sur les travaux de R. Danac *et al.*[64] Le produit **2.178** est isolé avec un rendement de 50% (Schéma 256).

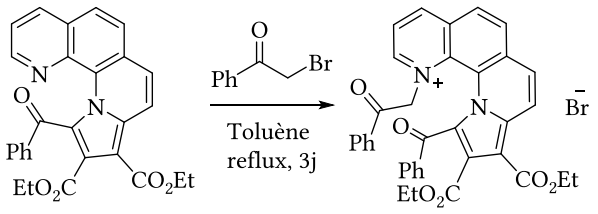


2.176 *2.178*

50%

Schéma 256 : cyclisation-1,3-dipolaire

À l'instar des indolizines-3-benzophénone, la réaction de Pudovik sur ce composé avec le phosphite de diéthyle n'aboutit pas à l'hydroxyphosphonate. Seul le réactif de départ est recouvré. La synthèse du sel de pyridinium **2.179** a ensuite été investiguée au départ de la pyrrolophénanthroline **2.178** (Schéma 257). Cependant, là encore, seul le réactif de départ est obtenu lorsque la bromoacétophénone est utilisé comme réactif. Il est probable que des raisons stériques empêchent toute réaction de substitution à partir du motif pyridine libre.

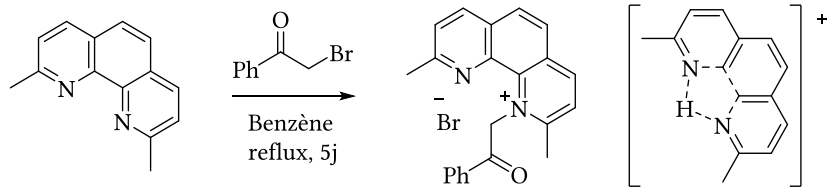


2.178 ***2.179***

Pas de réaction

Schéma 257 : synthèse du mono-sel de pyrrolophénanthrolinium

La formation du mono-sel de pyridinium a été envisagée sur la néocuproïne **2.180**, c'est-à-dire la phénanthroline méthylée en α des azotes (Schéma 258). Différentes conditions expérimentales ont été utilisées, mais aucune ne permet d'isoler le sel **2.181** correspondant. Le sous-produit de la réaction est le sel de 2,9-diméthyl-1,10-phénanthrolin-1-ium **2.182**, même lorsque le benzène sec est utilisé comme solvant.



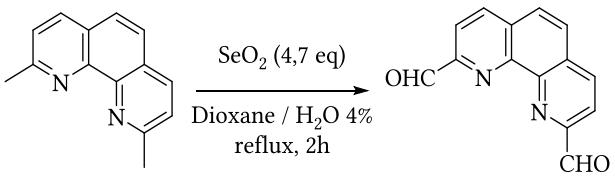
2.180 ***2.181*** ***2.182***

Néocuproïne **Non observé**

Schéma 258 : synthèse du mono-sel sur la néocuproïne

3.1.b. Cycloisomérisation

La cycloisomérisation du 1,10-phénanthroline-2,9-dicarbaldéhyde **2.183** avec un réactif de Grignard a été testée pour aboutir aux bis-indolizines correspondantes. Le dialdéhyde est synthétisé suivant le protocole décrit par J. Chandler *et al.* utilisant le dioxyde de sélénium comme agent oxydant de la néocuproïne (Schéma 259).[65] Ce dernier est isolé avec un rendement de 66%

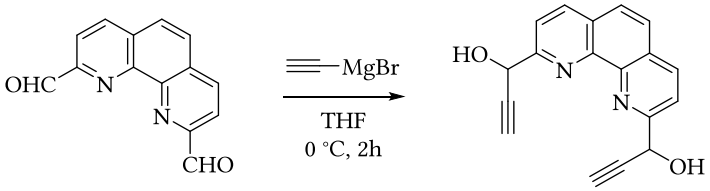


2.180 ***2.183***

66%

Schéma 259 : oxydation de la néocuproïne

La cycloisomérisation de ce dialdéhyde a été étudiée en utilisant le bromure d'éthynylmagnésium en solution dans le THF (Schéma 260). Malheureusement, aucune réaction n'est observée, si ce n'est la dégradation du réactif initial.



2.183 ***2.184***

Non observé

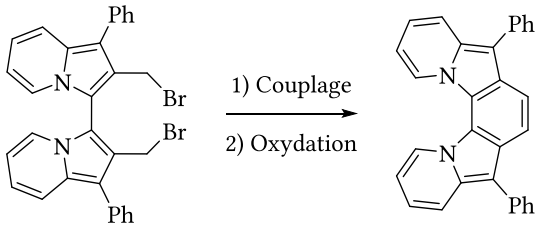
Schéma 260 : addition du bromure d'éthynylmagnésium sur le dialdéhyde

Au regard des résultats peu concluants et du manque d'efficacité évidente des réactions « classiques » d'obtention d'indolizines *via* le motif phénanthroline, nous avons tenté la cyclisation de 3,3'-bis-indolizines dont la synthèse des précurseurs a d'ores et déjà été développée.

3.2. Construction à partir de la 3,3'-bis-indolizine

3.2.a. Synthèse d'un hélicène

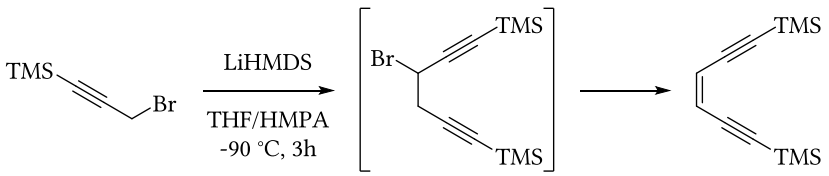
La synthèse d'hélicène comportant un motif 3,3'-bis-indolizine a été tentée à partir du précurseur dibromé **2.107** (Schéma 261). En effet, les composés dibromés aromatiques sont susceptibles de cycliser intramoléculairement dans des conditions de couplage de type carbénoïde ou radicalaire.



2.107 ***2.185***

Schéma 261 : voie de synthèse envisagée de l'hélicène

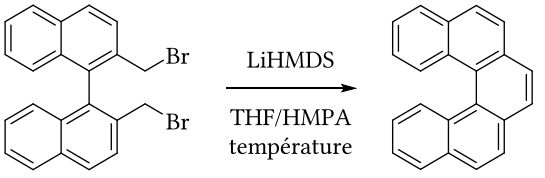
De nombreuses publications rapportent la synthèse de phénanthrène par couplage intramoléculaire. F. Dubois et M. Gringas ont réalisé un couplage carbénoïde en utilisant une base lithiée (Schéma 263), en l'occurrence le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, un protocole développé au préalable par R. S. Huber et G. B. Jones pour la synthèse d'ène-diyne **2.188** (Schéma 262).[66,67]



2.186 ***2.187*** ***2.188***

88 – 100%
> 2:1 (*Z*:*E*)

Schéma 262 : protocole de R. S. Huber et G. B. Jones pour l'obtention de ène-diyne



2.189 ***2.190***

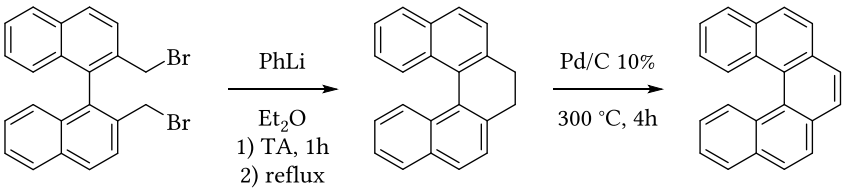
à 0°C : **74%**

à -90°C : **55%**

Schéma 263 : adaptation pour la synthèse de phénanthrène

Cette méthode a donc été testée sur les bis-indolizines. Malheureusement, aucun produit de cyclisation n'a été observé. Au vu des signaux mal résolus et élargis obtenus en RMN du proton, il est possible que le réactif se soit dégradé ou que des couplages intermoléculaires aient eu lieu, induisant la polymérisation.

E. D. Bergmann et Z. Pelchowicz ont également proposé la synthèse de phénanthrène par cyclisation du dérivé dibromé en utilisant le phényllithium suivit d'une étape d'oxydation de l'intermédiaire saturé isolé (Schéma 264).[68]



2.189 ***2.191*** ***2.190***

98% **95%**

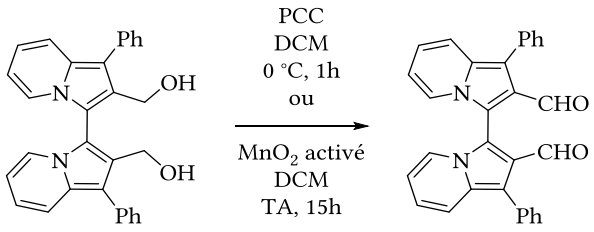
Schéma 264 : séquence lithiation / cyclisation /aromatisation

Là encore, ces conditions appliquées aux bis-indolizines ne permettent pas d'isoler le produit de cyclisation.

Le couplage de Würtz a été exploité par D. M. Hall *et al.* pour la synthèse de phénanthrène. L'organomagnésien généré par addition de magnésium(0) est capable d'attaquer la position benzylique intramoléculairement. R. Cosmo et S. Sternhell ont amélioré le rendement de 40% obtenu par les précédents auteurs en travaillant avec des coefficients de dilutions plus importants afin de minimiser les réactions intermoléculaires, permettant l'obtention du dihydrophénanthrène avec un rendement de 71%. Néanmoins, l'application de cette méthode aux bis-indolizines n'a pour conséquence que la dégradation du milieu réactionnel.

Le précurseur 2,2'-diméthylbromo-3,3'-bis-indolizine **2.107** n'est pas un bon candidat pour générer l'hélicène correspondant. Cependant, la synthèse d'hélicènes est également envisageable au départ de dialdéhyde, dont la cyclisation peut être effectuée suivant les conditions de la réaction de McMurry, ou par l'utilisation d'hydrazine. Par conséquent, la synthèse du 3,3'-bis-indolizine-2,2'-dicarbaldéhyde a été étudiée.

L'oxydation du diol en dialdéhyde **2.192** fut dans un premier temps envisagée. Cependant, que ce soit avec le chlorochromate de pyridinium ou le dioxyde de manganèse activé, la dégradation du diol est observée en RMN ^{1}H (Schéma 265).

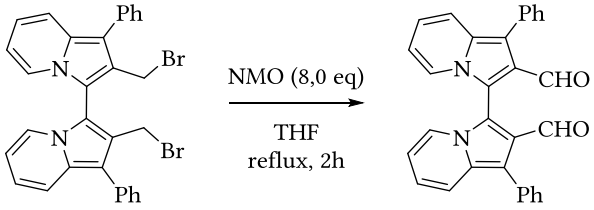


2.104 ***2.192***

Produit non observé

Schéma 265 : oxydation du diol en dialdéhyde

En revanche, l'oxydation directe du composé dibromé au moyen d'oxyde de *N*-méthylmorpholine conduit à la formation du dialdéhyde **2.192** avec un excellent rendement de 91%, caractérisé en RMN ^{1}H (apparition d'un singulet à 10,1 ppm et disparition des signaux des protons benzyliques autours de 4,6 ppm) (Schéma 266).

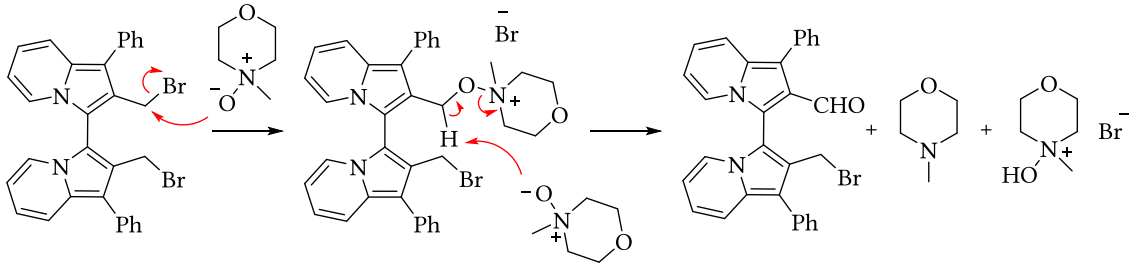


2.107 ***2.192***

91%

Schéma 266 : synthèse du dialdéhyde en une étape à partir du dibrome

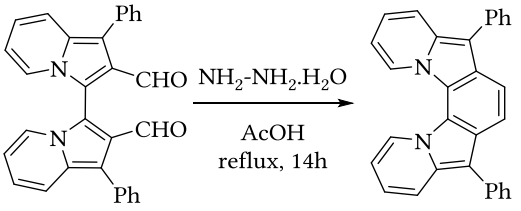
Cette réaction se déroule suivant un simple mécanisme S_N2 où l'oxyde de *N*-méthylmorpholine substitue le bromure, après quoi l'excès de NMO permet l'élimination E2 de *N*-méthylmorpholine tout en générant l'aldéhyde (Schéma 267).[69]



2.107 ***2.193*** ***2.194***

Schéma 267 : mécanisme de la réaction

Avec le dialdéhyde fraichement préparé, un premier essai de cyclisation a été effectué avec l'hydrazine monohydrate, suivant le protocole décrit par R. G. R. Bacon *et al.* (Schéma 268).[70,71] Néanmoins, la dégradation du milieu réactionnel est observée.

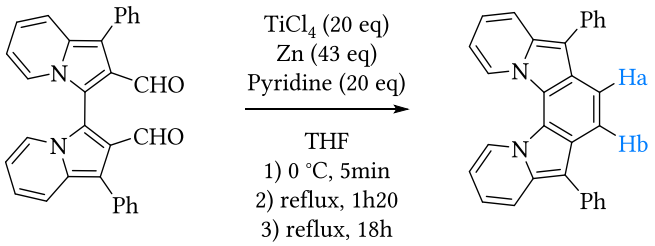


2.192 ***2.185***

Non observé

Schéma 268 : couplage à l'hydrazine monohydrate

Le couplage de McMurry est une solution souvent employée dans le cadre de la chimie des hélicènes. Le titane(0) généré *in-situ* au cours de la réaction est une source d'électrons induisant une réaction pinacolique intramoléculaire entre les deux aldéhydes. Le diol généré peut être observé mais continue de réagir avec le titane pour former l'alcène après désoxygénation.
Un essai a été réalisé en utilisant le tétrachlorure de titane et du zinc(0) comme agent réducteur (Schéma 269). L'hélicène **2.185** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 32% sous la forme d'un solide orangé dont la fluorescence à 254 nm est également dans la zone de fréquence correspondant à de l'orange.



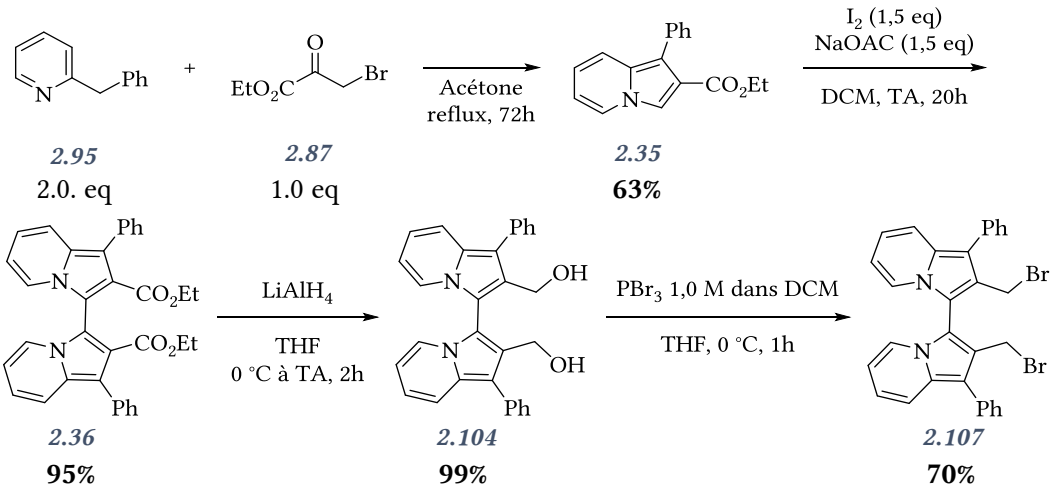
2.192 ***2.185***
32%

Schéma 269 : synthèse d'hélicène par couplage de McMurry

La RMN ^{1}H de l'hélicène isolé est caractéristique :

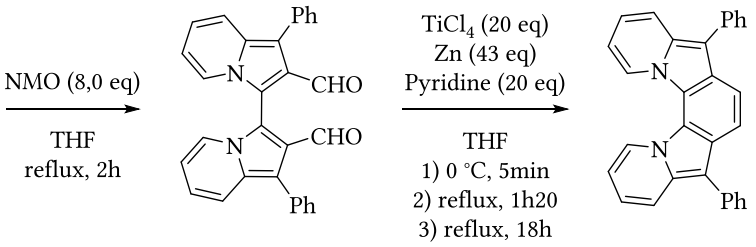
- il y a la disparition du singulet des aldéhydes ;
- il y a l'apparition d'un autre singulet à 7,95 ppm, correspondant aux deux protons Ha et Hb chimiquement et magnétiquement équivalents.

Nous sommes parvenus à obtenir un hélicène contenant le motif bis-indolizine. La synthèse totale de cette structure est résumée ci-dessous (Schéma 270). Le rendement global de la réaction, sans optimisation de la dernière étape, est de 12% sur 6 étapes de synthèse.



2.95 ***2.87*** ***2.35***
2.0. eq 1.0 eq **63%**

2.36 ***2.104*** ***2.107***
95% **99%** **70%**



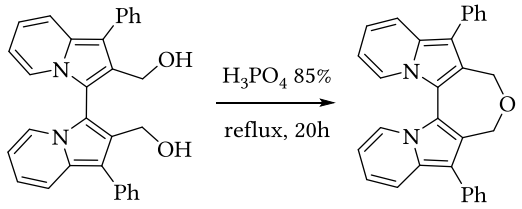
2.192 **91%** ***2.185*** **32%**

Schéma 270 : synthèse en 6 étapes de l'hélicène

Afin de poursuivre nos travaux sur les molécules de chiralité hélicoïdale, la synthèse d'autres structures, notamment phosphorées, a été envisagée.

3.2.b. Synthèse de composés hélicoïdaux

Comme nous l'avons vu dans la section **2.2.c** (p. 174), le diol **2.104** est suffisamment réactif pour cycliser spontanément en milieu acide. Lorsque l'acide phosphorique à 85% est utilisé comme solvant de la réaction à reflux, l'éther cyclique **2.105** est isolé quantitativement (Schéma 271).

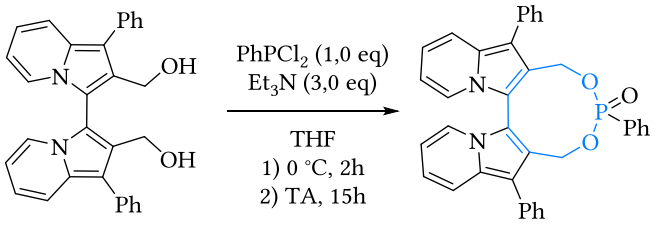


2.104 ***2.105*** **98%**

Schéma 271 : synthèse de l'éther cyclique

L'hélicité induite par la formation du cycle à 7 chaînons est mise en évidence par la diastéréotopie des protons des groupes méthylènes, caractérisé en RMN ^{1}H par deux doublets dont la constante de couplage est égale à 12 Hz, correspondant à la valeur attendue pour une $^{2}J_{HH}$.

Cependant, le diol peut également servir de précurseur pour la formation de phosphite ou de phosphonate cyclique, en utilisant un précurseur phosphoré électrophile. Dans cette optique, nous avons utilisé la dichlorophénylphosphine et la triéthylamine comme base pour obtenir le phosphonite cyclique correspondant. Cependant, à l'issue de la purification du produit, le phosphonate **2.195** a été isolé avec un rendement de 10% et non le phosphonite (Schéma 272).



9 chaînons

2.104 ***2.195*** **10%**

Schéma 272 : obtention du phosphonate cyclique

Le phosphonate inclus dans un cycle à 9 chaînons est caractérisé par un seul signal à 19,1 ppm en RMN du phosphore, mais le plus intéressant provient de la RMN ^{1}H. En effet, pour cette molécule à chiralité hélicoïdale, un système ABX est attendu pour les protons benzyliques, générant deux doublets dédoublés. Cependant, ces protons se présentent sous la forme de quatre doublets dédoublés (Figure 6). Ceci implique donc la présence de deux systèmes ABX, et par voie de conséquence prouve que les 4 protons benzyliques sont chimiquement et magnétiquement différents.

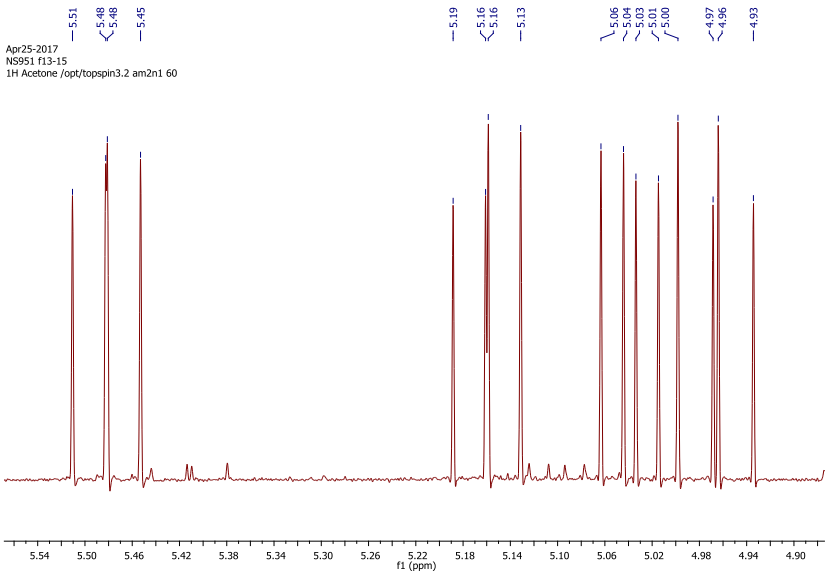
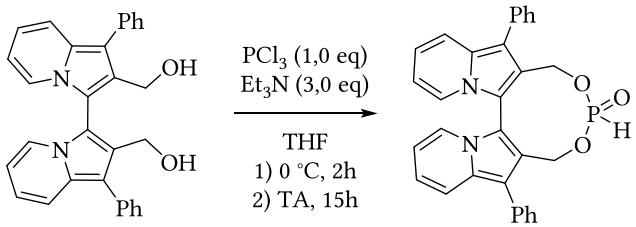


Figure 6 : spectre RMN des protons en α du phosphonate

Par ailleurs, deux doublets sont observés avec la RMN ^{13}C, confirmant la non-équivalence des positions benzyliques. Toutes ces observations impliquent que le système cyclique est bien formé et présente une chiralité.

Cette réaction a également été réalisée avec la trichlorophosphine comme réactif phosphoré, afin d'obtenir le *H*-phosphonate **2.196** après traitement aqueux (Schéma 273). Le produit a été observé en RMN ^{31}P par un déplacement chimique de 9,56 ppm, et en RMN ^{1}H par le doublet caractéristique de la liaison P-H dont la constante de couplage $^{1}J_{PH}$ est égale à 706,1 Hz. La zone des protons benzyliques est également composée de deux systèmes ABX.



2.104 ***2.196***

Schéma 273 : synthèse du H-phosphonate

Pour un système phosphonate présentant deux groupements alkoxy équivalents sans autre élément de chiralité, les protons d'un même groupe *O*-méthylène ne sont pas équivalents et sont diastéréotopes. Le signal observé est en général un système ABX où A et B représente les deux protons et X l'atome de phosphore. L'autre point important est que les deux groupes méthylènes sont dans ce cas énantiotopes donc magnétiquement équivalents, Il n'y a donc qu'un seul système ABX présent sur le spectre.

En présence d'un élément de chiralité, que ce soit de chiralité centrale ou axiale comme dans notre cas, chacun des méthylènes devient différencié. Les protons d'un même CH_2 sont diastéréotopes et les groupes méthylènes sont diastéréotopes entre eux. Il en résulte la présence possible de 2 systèmes ABX comme nous pouvons l'observer.
La présence de cette complexité au niveau de la RMN est un des arguments supplémentaires permettant d'attester la chiralité hélicoïdale de ces structures (Schéma 274).

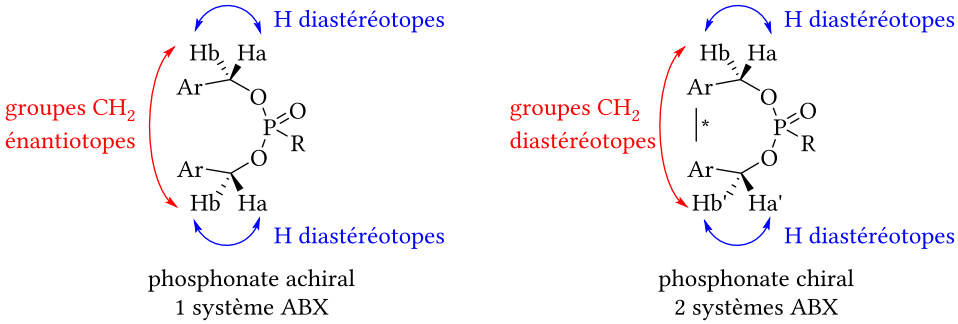
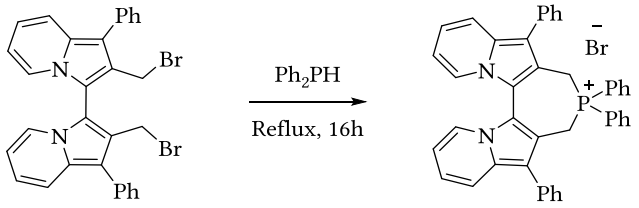


Schéma 274 : relation entre les 4 protons benzyliques

Les composés organophosphorés cycliques à 9 chaînons peuvent donc être obtenus *via* le diol, aboutissant à des nouveaux systèmes phosphorés chiraux peu décrits dans la littérature.

Les composés phosphorés cycliques peuvent également être obtenus à partir du précurseur dibromé. Ainsi, la 1,1'-diphényl-2,2'-dibromo-3,3'-bis-indolizine **2.107** réagit avec la diphénylphosphine au reflux du toluène pour générer le sel de phosphonium chiral **2.197** avec un bon rendement de 68% (Schéma 275). Dans ce cas, le centre phosphoré présente une symétrie différente (2 substituants Ph identiques). Nous nous retrouvons donc dans un cas similaire (au couplage avec le phosphore près) avec un système où les deux méthylènes sont énantiotopes entre eux et les protons d'un même CH_2 sont diastéréotopes (voir éther **2.105**). Nous observons donc un seul système ABX en RMN ^1H. La RMN ^{13}C confirme la présence d'un seul doublet pour ces deux carbones méthyléniques ainsi que l'asymétrie générale de la molécule.



2.107 ***2.197***

68%

Schéma 275 : synthèse du sel de phosphonium cyclique

La valorisation de ce sel de phosphonium comme catalyseur de transfert de phase de type Maruoka est envisagée. En effet, les sels d'ammonium et de phosphonium chiraux sont connus pour catalyser un certains nombres de réactions, dont les additions de Michael, les alkylations asymétriques, les oxydations et les réductions, le tout dans des conditions douces et éco-compatibles.[72]

4. CONCLUSION DU CHAPITRE 2

Les bis-indolizines sont des hétérocycles azotés n'ayant été que très peu souvent décrits dans la littérature, et surtout peu exploités, que ce soit pour leur réactivité ou en termes d'applications. Dans le cadre du développement de nouveaux systèmes chiraux pour la catalyse asymétrique, nous avons estimé que ces molécules ont un potentiel certain.
L'objectif de ce chapitre fut donc de développer une voie de synthèse efficace de bis-indolizines permettant d'obtenir les précurseurs courants des ligands phosphorés, à savoir principalement des diols et des dérivés dibromés. Nous sommes parvenus à une voie de synthèse viable et fiable, pouvant s'appliquer aux quantités allant jusqu'à la dizaine de millimole. Ainsi, le diol **2.104** est obtenu en 3 étapes avec un rendement global optimisé de 60%. Une quatrième étape permet d'isoler le produit dibromé **2.107** avec un rendement global sur ces 4 étapes de 41% (Schéma 276).

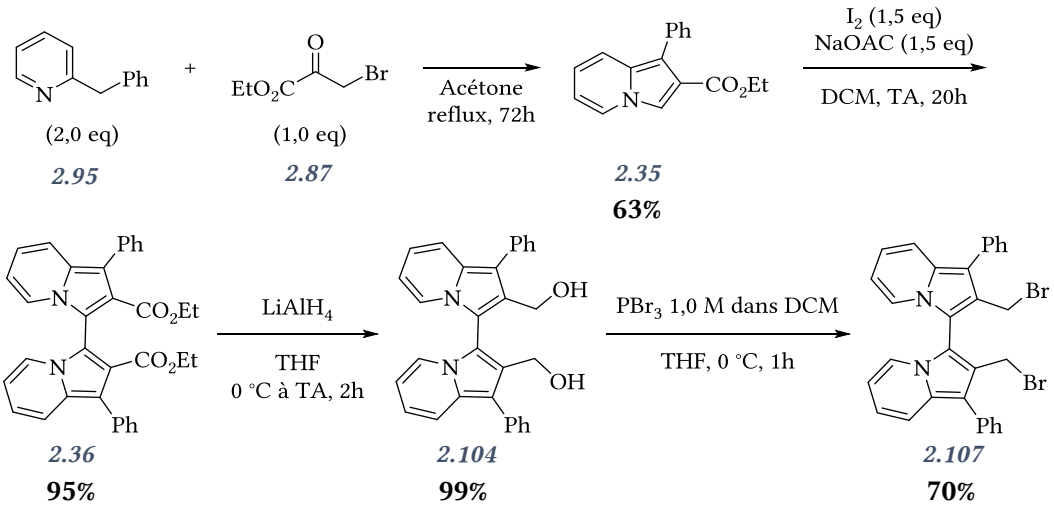


Schéma 276 : bilan de la synthèse des précurseurs

La synthèse du motif « monomère » a nécessité une étude approfondie des conditions réactionnelles mises en œuvre. Il en résulte que la réaction est d'autant plus propre lorsque la pyridine est utilisée à la fois comme base que comme réactif. Néanmoins, l'étape clé est indéniablement l'étape de dimérisation du monomère, effectuée dans des conditions sans métal et nettement plus économique que l'utilisation de réactifs dérivés de l'iode hypervalent. Cette réaction s'est montrée d'autant plus efficace que la position 1 réactive de l'indolizine est substituée. La réduction puis la bromation sont effectuées dans des conditions usuelles, mais elles nécessitent cependant de prendre les précautions nécessaires pour contrer la réactivité importante du diol (formation de l'éther).

Le second objectif de ces travaux fut le développement d'une voie de synthèse permettant d'obtenir la bis-indolizine sous forme énantiopure. Pour cela une réaction diastéréosélective de couplage des indolizines chirales a été envisagée. Une seconde approche a consisté à résoudre la bis-indolizine racémique par formation de couples de diastéréomères de façon non covalente ou covalente.

- La dimérisation de l'indolizine substituée par une copule chirale non racémique a conduit à la séparation des deux diastéréomères formés lorsque le thréitol et le binaphtyle monoacétate ont été utilisés comme inducteurs chiraux, avec des rendements globaux de 40% et 58% respectivement (Schéma 277). Cependant, la séparation de ces diastéréomères reste difficile et elle nécessite plusieurs purifications.

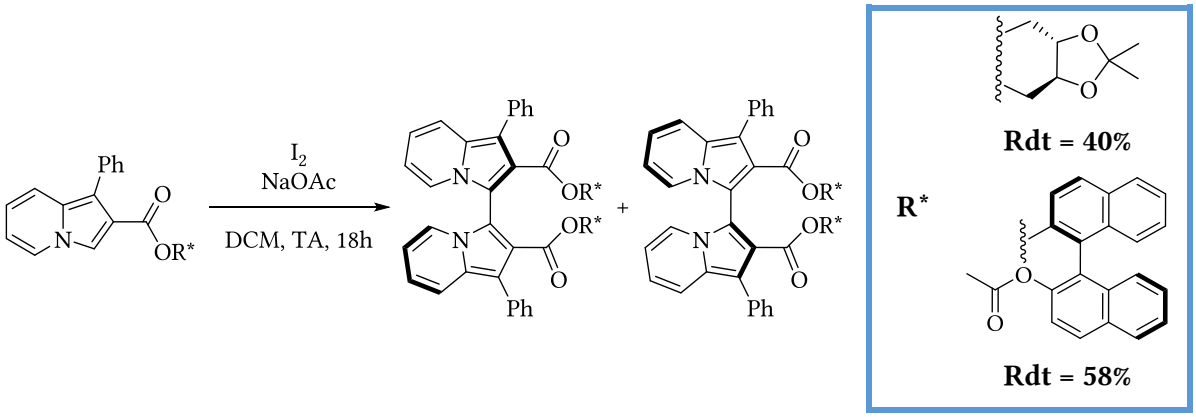
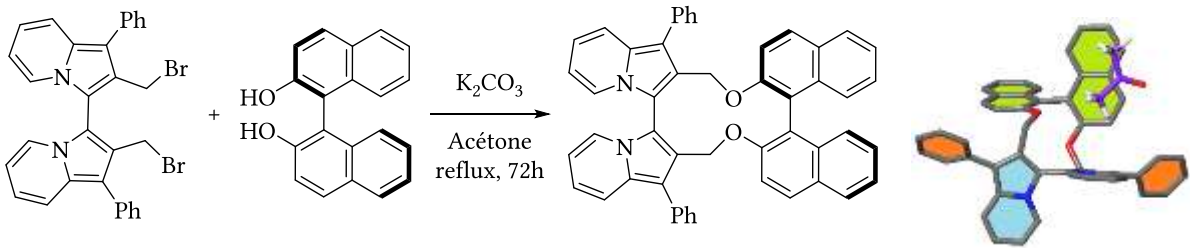


Schéma 277 : formation et séparation des deux diastéréomères générés par dimérisation

- La résolution du dimère racémique par réaction avec une copule chirale énantiopure offre les résultats les plus prometteurs, en particulier dans le cas du dérivé dibromé éthérifié par le BINOL. Les deux diastéréomères sont séparables et le rendement global du couplage est de 83% (Schéma 278). Nous avons pu cristalliser un des stéréomères sous forme énantiopure. Au regard de la géométrie adoptée par le système doublement atropochiral, nous avons mis en évidence la présence d'une cavité au sein de la maille cristalline permettant d'obtenir des composés d'inclusion, dans le cas du solvant. Le positionnement de l'acétone dans la maille cristalline est particulier, cette dernière montrant à la fois des interactions de type π-stacking et liaisons hydrogène avec le motif indolizine. Il pourrait donc être intéressant de travailler sur ces interactions hôte-invité bénéficiant de deux caractéristiques intrinsèques des indolizines : la richesse électronique et les propriétés de fluorescence. L'objectif serait de réaliser un éventuel senseur colorimétrique, fluorescent de système chiraux.[73]



2.107
(R) et (S)

2.115
(S)

2.169
(R,S) et (S,S)
Rdt = 83%

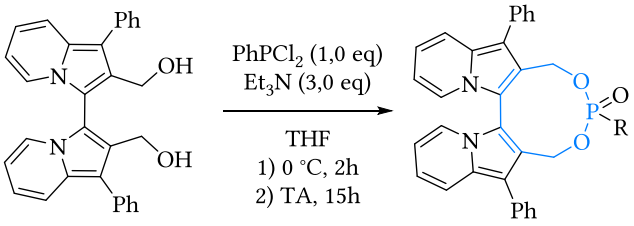
Schéma 278 : résolution du dimère racémique

Cette méthode de résolution est appropriée pour séparer les énantiomères initiaux. Cependant, nous avons conscience que le système n'est pas encore optimal et des efforts d'optimisation du mode de résolution du racémique doivent être encore consentis.

Enfin, la dernière partie de ces travaux a consisté à utiliser les précurseurs racémiques obtenus pour synthétiser des molécules inédites, phosphorées ou non, présentant un potentiel comme catalyseur asymétrique ou un intérêt méthodologique.

- À partir du diol, l'éther cyclique a pu être spontanément obtenu en milieu acide. L'agitation de cet intermédiaire dans un gel de silice suffit à initier la cyclisation intramoléculaire. Ce diol

a aussi permis d'obtenir des phosphonates et H-phosphonates hélicoïdaux inclus dans des cycles à 9 chaînons (Schéma 279).

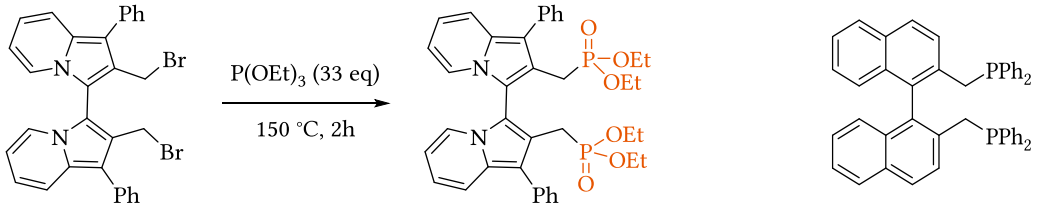


2.104

2.195 R = Ph **10%**
2.196 R = H **observé**

Schéma 279 : obtention de phosphonates cycliques

- À partir du dérivé dibromé, le (3,3'-bis-indolizine) bisphosphonate d'éthyle **2.170** a été isolé avec un rendement non optimisé de 70% (Schéma 280). Ce résultat est prometteur en vue de l'utilisation de ces nouveaux systèmes phosphorés comme ligands atropochiraux de type NAPHOS comportant une gêne stérique supplémentaire en position 1 et 1' de chacun des motifs indolizines.

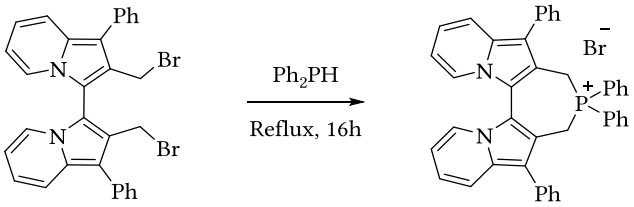


2.107

2.170
70%

Schéma 280 : obtention d'un bisphosphonate atropochiral

La synthèse d'un sel de phosphonium hélicoïdal à 7 chaînons **2.197** a été réalisée par couplage intramoléculaire du dérivé dibromé avec la diphénylphosphine, avec un bon rendement, là encore non optimisé, de 68% (Schéma 281). L'utilisation de cette nouvelle famille de sels de phosphonium chiraux comme analogue de catalyseurs de Maruoka est en cours d'étude.

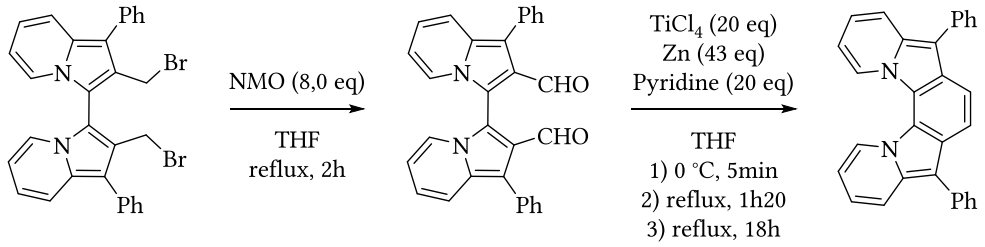


2.107

2.197
68%

Schéma 281 : obtention d'un sel de phosphonium cyclique

Pour finir, une nouvelle famille d'hélicènes, basée sur un motif bis-indolizine, est à présent disponible en deux étapes à partir du dérivé dibromé. En effet, le dialdéhyde **2.192** est synthétisé efficacement à partir de ce dernier avec un très bon rendement (91%), puis un couplage de McMurry a permis d'isoler pour la première fois la [5]-hélicène **2.185**, ouvrant un nouveau champ de possibilité pour ces structures (Schéma 282).



2.107 ***2.192*** ***2.185***

91% **32%**

Schéma 282 : obtention d'un hélicène

5. RÉFÉRENCES

[1] P. A. Barrett, *J. Chem. Soc. Resumed* **1958**, 325, doi:10.1039/jr9580000325.
[2] A. Kakehi, S. Ito, A. Hamaguchi, T. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2833–2834, doi:10.1246/bcsj.54.2833.
[3] S. Hönig, H. Sonnenschein, *J. Für Prakt. ChemieChemiker-Ztg.* **1994**, *336*, 38–42, doi:10.1002/prac.19943360108.
[4] T. Kreher, H. Sonnenschein, L. Schmidt, S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994*, 1173–1176, doi:10.1002/jlac.199419941206.
[5] H. Sonnenschein, H. Kosslick, F. Tittelbach, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1596–1598, doi:10.1055/s-1998-2202.
[6] J.-B. Xia, X.-Q. Wang, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456–458, doi:10.1021/jo802227u.
[7] H. Hu, Y. Liu, H. Zhong, Y. Zhu, C. Wang, M. Ji, *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 884–888, doi:10.1002/asia.201101050.
[8] R. Andruzzi, L. Cardellini, L. Greci, P. Stipa, M. Poloni, A. Trazza, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1988**, 3067, doi:10.1039/p19880003067.
[9] L. Cardellini, P. Carloni, L. Greci, G. Tosi, R. Andruzzi, G. Marrosu, A. Trazza, *J Chem Soc Perkin Trans 2* **1990**, 2117–2121, doi:10.1039/P29900002117.
[10] H. Sonnenschein, T. Kreher, E. Gründemann, R.-P. Krüger, A. Kunath, V. Zabel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 710–714.
[11] T. Kreher, H. Sonnenschein, B. Costisella, M. Schneider, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1997**, 3451–3458, doi:10.1039/a702433i.
[12] M. B. Leitner, T. Kreher, H. Sonnenschein, B. Costisella, J. Springer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 377–382, doi:10.1039/a603333d.
[13] F. Theil, H. Sonnenschein, T. Kreher, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 3365–3370, doi:10.1016/S0957-4166(96)00444-2.
[14] H. Sonnenschein, F. Theil, T. Kreher, A. Köckritz, *Chem. Commun.* **1997**, 551–552, doi:10.1039/a607703j.
[15] A. Köckritz, H. Sonnenschein, S. Bischoff, F. Theil, J. Gloede, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *132*, 15–19, doi:10.1080/10426509808036970.
[16] V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, V. V. Yanilkin, N. V. Nastapova, V. I. Morozov, A. A. Balandina, A. T. Gubaidullin, O. G. Isaikina, A. V. Chernova, S. K. Latypov, et al., *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 2060–2073.
[17] V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, A. I. Samigullina, E. V. Mironova, D. B. Krivolapov, A. T. Gubaidullin, I. K. Rizvanov, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3348–3352, doi:10.1016/j.tetlet.2013.04.052.
[18] V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, A. T. Gubaidullin, S. A. Katsuba, V. V. Syakaev, I. K. Rizvanov, S. K. Latypov, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10675–10687, doi:10.1016/j.tet.2013.09.014.
[19] M. Kojima, H. Hayashi, T. Aotake, S. Ikeda, M. Suzuki, N. Aratani, D. Kuzuhara, H. Yamada, *Chem. - Asian J.* **2015**, *10*, 2337–2341, doi:10.1002/asia.201500597.
[20] I. R. Lahoz, C. S. López, A. Navarro-Vázquez, M.-M. Cid, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3266–3273, doi:10.1021/jo200157q.
[21] W. Augstein, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *697*, 158–170.
[22] E. Pohjala, J.-E. Bäckvall, A.-B. Hörnfeldt, O. Thorstad, K. Undheim, J.-E. Berg, A.-M. Pilotti, *Acta Chem. Scand.* **1977**, *31b*, 321–324, doi:10.3891/acta.chem.scand.31b-0321.
[23] G. W. Gribble, B. Pelcman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3636–3642, doi:10.1021/jo00039a024.
[24] O. B. Østby, B. Dalhus, L.-L. Gundersen, F. Rise, A. Bast, G. R. M. M. Haenen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3763–3770, doi:10.1002/1099-0690(200011)2000:22<3763::AID-EJOC3763>3.0.CO;2-S.
[25] W. Flitsch, S. Kahner-Gröne, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 871–877, doi:10.1002/cber.19821150305.
[26] S. Teklu, L.-L. Gundersen, F. Rise, M. Tilset, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4643–4656, doi:10.1016/j.tet.2005.02.078.

[27] I. Yavari, M. T. Maghsoodlou, A. Pourmossavi, *J. Chem. Res.* **1997**, 212–213, doi:10.1039/a701417a.
[28] M. T. Maghsoodlou, S. M. H. Khorassani, L. Saghatforoush, F. Maghfuri, G. Marandi, R. Kabiri, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 289–293, doi:10.1002/jhet.5570450136.
[29] I. I. Druta, R. M. Dinica, E. Bacu, I. Humelnicu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10811–10818, doi:10.1016/S0040-4020(98)00605-X.
[30] *Synlett* **2000**, *2000*, 1013–1015, doi:10.1055/s-2000-6657.
[31] R. M. Dinica, C. Pettinari, *Heterocycl. Commun.* **2001**, *7*, DOI 10.1515/HC.2001.7.4.381.
[32] R. Dinica, B. Furdui, I. Ghinea, G. Bahrim, S. Bonte, M. Demeunynck, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 431–439, doi:10.3390/md11020431.
[33] A. V. Rotaru, R. P. Danac, I. D. Druta, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 893–897, doi:10.1002/jhet.5570410608.
[34] A. V. Rotaru, I. D. Druta, T. Oeser, T. J. Mueller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1798–1812.
[35] R. Danac, I. I. Mangalagiu, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 664–670, doi:10.1016/j.ejmech.2013.09.061.
[36] M. S. Gopal, I. Anitha, *Int J Chem Stud* **2014**, *2*, 35–38.
[37] A. I, S. G. M, D. Thomas, *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 725–729, doi:10.1007/s10895-015-1760-5.
[38] S. M. D. Cunha, R. G. de Oliveira, M. L. A. A. Vasconcellos, *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, DOI 10.5935/0103-5053.20130056.
[39] W.-G. Lee, R. Gallardo-Macias, K. M. Frey, K. A. Spasov, M. Bollini, K. S. Anderson, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16705–16713, doi:10.1021/ja408917n.
[40] S. Samala, P. Pallavi, R. Kumar, R. K. Arigela, G. Singh, R. S. Ampapathi, A. Priya, S. Datta, A. Patra, B. Kundu, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 14344–14350, doi:10.1002/chem.201404189.
[41] A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 9676–9685, doi:10.1002/chem.201001126.
[42] J. Le, Y. Gao, Y. Ding, C. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1728–1731, doi:10.1016/j.tetlet.2016.03.027.
[43] T. Benincori, O. Piccolo, S. Rizzo, F. Sannicolò, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340–8347, doi:10.1021/jo001207d.
[44] F. Guo, L. C. Konkol, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18–20, doi:10.1021/ja108717r.
[45] E. J. Gilbert, J. W. Ziller, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16553–16564, doi:10.1016/S0040-4020(97)01036-3.
[46] A. Banerji, D. Bandyopadhyay, B. Basak, P. K. Biswas, J. Banerji, A. Chatterjee, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1500–1501, doi:10.1246/cl.2005.1500.
[47] A. Banerji, D. Bandyopadhyay, B. Basak, P. K. Biswas, J. Banerji, A. Chatterjee, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1199–1201, doi:10.1246/bcsj.80.1199.
[48] V. Nair, R. Rajan, N. P. Rath, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1575–1577, doi:10.1021/ol0257934.
[49] B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. R. Torres, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 823–826, doi:10.1002/ejoc.200901314.
[50] A. D. Tereshchenko, D. A. Sysoiev, A. V. Tverdokhlebov, A. A. Tolmachev, *Synthesis* **2006**, 349–353, doi:10.1055/s-2005-918510.
[51] N. Nishiwaki, K. Furuta, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1151–1152.
[52] G. Procter, *Asymmetric Synthesis*, Oxford University Press, New York, **1996**.
[53] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993, doi:10.1246/bcsj.52.1989.
[54] I. Dhimitruka, J. SantaLucia, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47–50, doi:10.1021/ol0524048.
[55] P. Rajakumar, K. Visalakshi, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2226–2235, doi:10.1080/00397911.2012.696305.
[56] S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3522–3526, doi:10.1246/bcsj.54.3522.
[57] S. Miyano, S. Handa, K. Shimizu, K. Tagami, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943–1947, doi:10.1246/bcsj.57.1943.

[58] S. Miyano, S. Handa, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 235–238, doi:10.1246/bcsj.59.235.
[59] E. M. Geertsema, R. Hoen, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3596–3605, doi:10.1002/ejoc.200600280.
[60] H. Hocke, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 619–630, doi:10.1016/S0040-4020(02)01584-3.
[61] K. Nozaki, T. Terakawa, H. Takaya, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 131–133, doi:10.1002/(SICI)1521-3773(19980202)37:1/2<131::AID-ANIE131>3.0.CO;2-K.
[62] D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6599–6601, doi:10.1021/jo00125a057.
[63] J.-P. Mazaleyrat, M. Wakselman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2695–2698, doi:10.1021/jo952011u.
[64] R. Danac, A. Rotaru, G. Drochioiu, I. Druta, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 283–288.
[65] C. J. Chandler, L. W. Deady, J. A. Reiss, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 599–601, doi:10.1002/jhet.5570180332.
[66] F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039–5040, doi:10.1016/S0040-4039(98)00996-4.
[67] R. S. Huber, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655–2658, doi:10.1016/S0040-4039(00)76998-X.
[68] E. D. Bergmann, Z. Pelchowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2663–2665, doi:10.1021/ja01107a033.
[69] M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3402–3410, doi:10.1002/ejoc.201402015.
[70] R. G. R. Bacon, W. S. Lindsay, *J Chem Soc* **1958**, *0*, 1375–1381, doi:10.1039/JR9580001375.
[71] R. G. R. Bacon, R. Bankhead, *J. Chem. Soc. Resumed* **1963**, 839–845.
[72] T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266, doi:10.1002/anie.200601737.
[73] X. Zhang, J. Yin, J. Yoon, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4918–4959, doi:10.1021/cr400568b.

CHAPITRE 3

SYNTHÈSE, RÉSOLUTION ET ORGANOCATALYSE ÉNANTIOSÉLECTIVE

DIOXYDES DE BIS-TRIAZOLYLPHOSPHINES

1. INTRODUCTION

Ce chapitre présente les résultats d'organocatalyse énantiosélective obtenus à partir d'une famille d'oxydes de bis-hétéroarylphosphines étudiés (pour certains) au cours d'une thèse précédente dans l'équipe.
Une première partie sera une brève introduction sur l'organocatalyse par des bases de Lewis en se focalisant sur les dérivés phosphorés. Cette partie non exhaustive nous servira de préambule à :

1. la synthèse des oxydes de bis-triazolylphosphines et leur résolution ;
2. l'utilisation de deux d'entre eux dans des réactions énantiosélectives d'Abramov, d'allylation d'aldéhydes et pour finir d'aldolisation.

Cela nous permettra de « benchmarquer » ces organocatalyseurs en les comparant aux mêmes réactions déjà référencées dans la littérature. Nous tenterons, en conclusion, de dégager quels paramètres structuraux permettraient d'orienter nos recherches vers de nouvelles approches.

2. ORGANOCATALYSE PAR DES BASES DE LEWIS

L'organocatalyse par des bases de Lewis est une approche synthétique qui a connu un essor remarquable ces dernières années. Les composés phosphorés trivalents y occupent une place prépondérante avec les amines tertiaires et secondaires. Plusieurs revues ont rassemblé les développements en organocatalyse par les phosphines. On peut citer celle de W. R. Rousch.[1] A. Marinetti et A. Voituriez se sont focalisés sur les apports en synthèse asymétrique de telles approches[2] et ont plus récemment rassemblé les différentes méthodes pour construire des systèmes spirocycliques[3]ou des molécules naturelles ou potentiellement bioactives.[4]

Une des réactions fondatrices de cette utilisation est probablement celle de Morita-Baylis-Hillman[5–10] [développée parallèlement par Ken-ichi Morita[11] (phosphines) et Anthony Baylis, Melville Hillman (amines tertiaires)].[12] D'un point de vue formel, la réaction apparait comme la substitution d'un hydrogène d'une oléfine de Michael par un groupe hydroxyalkyle avec la possibilité de création d'un centre stéréogène (Schéma 283Schéma 12). La réaction est assez générale, mais possède quelques restrictions. Elle marche très bien sur les aldéhydes aromatiques et devient difficile sur aldéhydes aliphatiques et les cétones. D'un autre côté, les oléfines de Michael α-substituées sont rarement de bons substrats et cette réaction est surtout efficace avec les acrylates et les cétones α,β-insaturées non substituées.

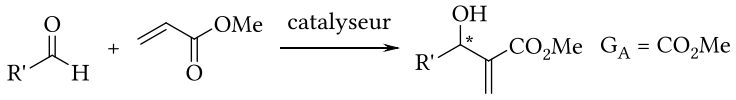


Schéma 283 : réaction de Morita-Baylis-Hillman

D'un point de vue mécanistique, la phosphine est particulièrement active et joue un double rôle, celui de nucléophile mou dans la première étape et de bon groupe partant dans la dernière (Schéma 284).

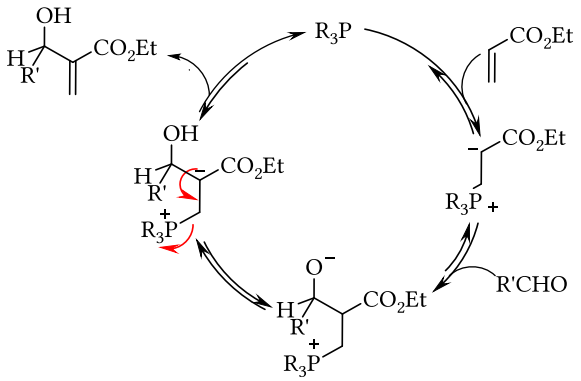


Schéma 284 : mécanisme de la réaction de Morita-Baylis-Hillman

À côté de cela, il existe un autre rôle beaucoup moins étudié. Pour des groupements attracteurs oxygénés (cétones, esters), le phosphonio énolate intermédiaire existe sous une forme mésomère où l'atome d'oxygène du groupe électroattracteur est chargé négativement (Schéma 285). L'atome de phosphore possédant un caractère oxophile certain, en particulier sous sa forme phosphonium, la formation d'un phosphore pentacoordiné (phosphorane) impliquerait un énolate de type *Z*, alors qu'on peut raisonnablement penser que sans cette interaction c'est la forme *E* qui serait privilégiée. Etant formé en faible quantité, la caractérisation de couple phosphonio énolate / phosphorane est particulièrement difficile, même si de tels intermédiaires ont été mis en évidence dans l'équipe.[13] Le contrôle de cette stéréochimie pourrait impacter indirectement les interactions stériques permettant d'influencer le futur centre stéréogène adjacent, expliquant pourquoi le développement de catalyseurs dirigeant efficacement l'énantiosélectivité de cette réaction a nécessité quelques temps. L'association d'une base de Lewis (phosphine) et d'un acide de Brønsted comme fonction structurante a été un apport appréciable à l'obtention de bons voire d'excellents excès énantiomériques.

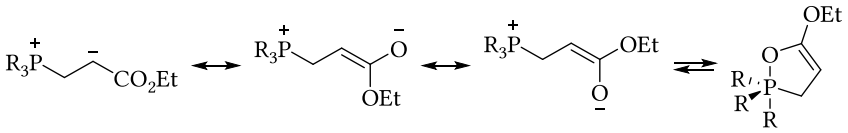
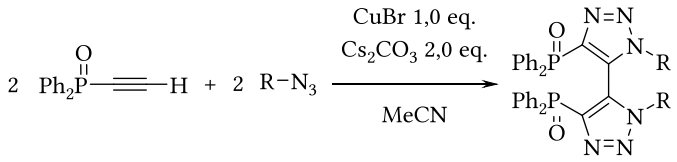


Schéma 285 : intermédiaires phosphonio énolates de la réaction de Morita-Baylis-Hillman

Paradoxalement, l'utilisation directe des oxydes de phosphines, espèces stables à l'oxydation, s'avère être plus récente et, pour le moment, largement moins étudiée. Les oxydes de phosphines sont des espèces polaires tout en restant des bases de Lewis neutres. Ce sont donc d'excellents coordinants des acides de Lewis à caractère dur tout en étant faiblement basique au sens de Brønsted. Les réactions catalysées par des oxydes de phosphines ont été rassemblées récemment dans une revue de M. Benaglia *et al.*[14]
Au travers des réactions d'organocatalyse par des oxydes de phosphines, nous présenterons le potentiel de ces organocatalyseurs sur quelques exemples de réactions énantiosélectives.

3. SYNTHÈSE DES OXYDES DE BIS-TRIAZOLYLPHOSPHINES

Nous avons développé une méthode rapide et efficace de synthèse d'oxydes de bis-triazolylphosphines **3.3** à partir d'azotures d'alkyles **3.2** et de l'oxyde d'acétylènylphosphine **3.1** (thèse de Coralie Laborde, Schéma 286).[15] La cascade réactionnelle implique une double réaction de cycloaddition de Huisgen suivie d'un couplage oxydant de l'intermédiaire triazolyl cuivre. Cette réaction est réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre et de carbonate de césium comme base.



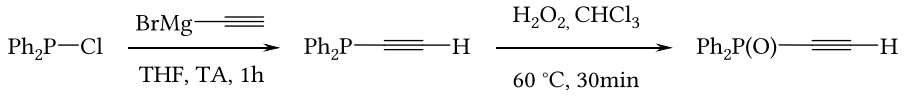
3.1 ***3.2*** ***3.3***

Schéma 286 : synthèse générale des dioxydes de bis-triazolylphosphines

3.1. Synthèse des précurseurs

3.1.a. Synthèse de l'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine

Le précurseur phosphoré, l'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine **3.6** est obtenu en deux étapes de synthèse (Schéma 287). La première étape est la réaction de la chlorodiphénylphosphine **3.4** avec du bromure d'éthynylmagnésium en solution dans le THF pour donner l'éthynyldiphénylphosphine **3.5**, isolée avec un rendement de 79%.[16] L'alcynylphosphine **3.5** obtenue est oxydée directement par l'eau oxygénée. L'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine **3.6** est isolé avec un rendement quantitatif.

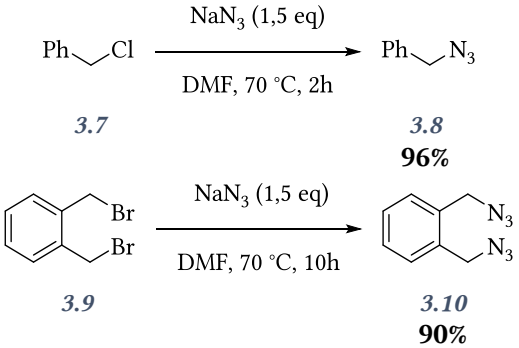


3.4 ***3.5*** **79%** ***3.6*** **99%**

Schéma 287 : synthèse de l'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine

3.1.b. Synthèse des azotures

Deux azotures ont été synthétisés, l'azoture de benzyle **3.8** et le 1,2-bis(azidométhyl)benzène **3.10** (Schéma 288). Ces derniers ont été obtenus classiquement par chauffage d'une solution de l'halogénure approprié et d'azoture de sodium dans le DMF. Le premier **3.8** est isolé avec un rendement de 96% alors que le diazoture **3.10** est obtenu avec 90% de rendement.



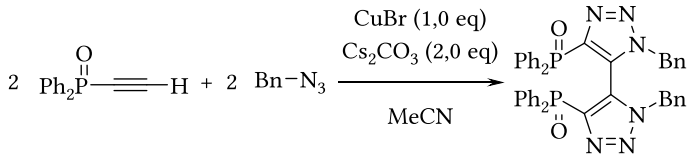
3.7 ***3.8*** **96%**

3.9 ***3.10*** **90%**

Schéma 288 : synthèse des azotures

3.1.c. Synthèses des oxydes de bis-triazolylphosphines

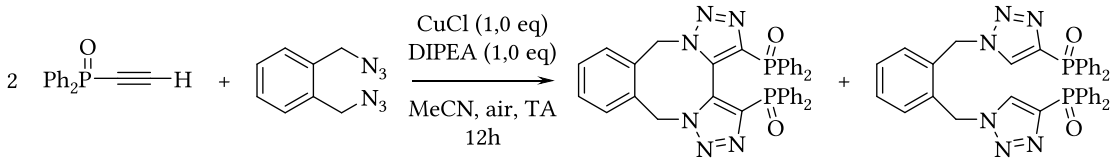
Le dioxyde de *N,N'*-dibenzyl bis-triazolylphosphine **3.11** a été obtenu de manière similaire à la méthode développée dans la thèse de Coralie Laborde (Schéma 289). Il a été isolé avec un rendement comparable.



3.6 ***3.8*** ***3.11***
49%

Schéma 289 : synthèse du dioxyde de N,N'-dibenzyl bis-triazolylphosphine

Pour la synthèse du dérivé **3.12** issu du 1,2-bis(azidométhyl)benzène **3.10**, nous avons été obligés de reprendre les conditions opératoires (Schéma 290). Le bromure cuivreux a été remplacé par son chlorure tandis que nous avons utilisé la diisopropyléthylamine comme base, en lieu et place du carbonate de césium. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice, nous avons pu isoler le dioxyde de diphosphine cyclique **3.12** avec un rendement de 75%. Il est à noter que 5% de produit ouvert **3.13** a été aussi isolé. C'est généralement le produit secondaire rencontré dans ces couplages quand la réaction de proto-décupration est plus rapide que la réaction de couplage oxydant.



3.6 ***3.10*** ***3.12*** ***3.13***
75% **5%**

Schéma 290 : synthèse du dioxyde de bis-triazolylphosphine cyclique

Afin d'utiliser ces structures comme ligands pour la synthèse asymétrique, il a été nécessaire dans un second temps de résoudre le racémique obtenu.

3.1.d. Résolution des oxydes de bis-triazolylphosphines

Le dédoublement de l'oxyde de *N,N'*-dibenzylbistriazolyl phosphine racémique **3.11** a été effectué en présence des acides (*L*)- et (*D*)-dibenzoyltartrique (DBTA) selon la procédure décrite ci-dessous (Schéma 291). Pour cela une solution de (*L*)-DBTA dans l'acétate d'éthyle est ajoutée à une solution de **3.11** dans le dichlorométhane. Après quelques minutes, on peut observer l'apparition d'un précipité blanc, correspondant au complexe diastéréomérique, formé par l'acide tartrique et l'oxyde de phosphine, qui peut alors être facilement isolé par filtration. Puis le précipité obtenu et le filtrat enrichi en complexe sont traités par une solution de potasse afin de récupérer l'oxyde de *N*-benzylbistriazolyl phosphine énantiopur **(*D*)-3.11** et le filtrat enrichi, qui est ensuite réengagé dans une autre étape de dédoublement en présence de (*D*)-DBTA afin d'obtenir le second énantiomère **(*L*)-3.11** énantiopur.

Les rendements obtenus, pour l'étape de résolution des dérivés (*L*)- et (*D*)- des oxydes de bistriazolylphosphines *N*-benzyles sont respectivement de 70% et 80%, en se basant sur les quantités de chaque énantiomères présents dans le mélange racémique initial.

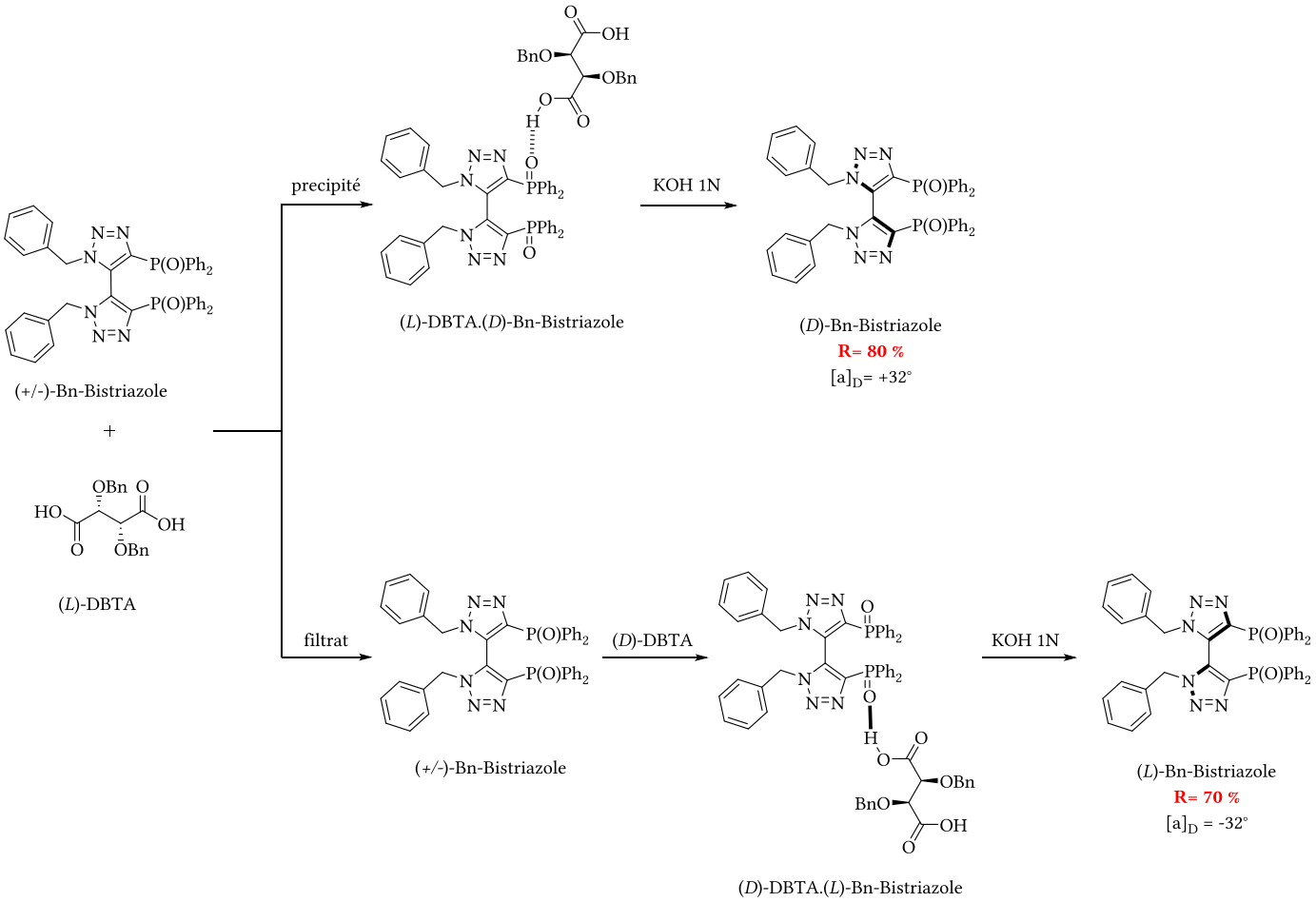


Schéma 291 : résolution du racémique

La pureté diastéréomérique a été déterminée par des analyses HPLC, sur colonne chirale phase normale, à chaque étape de la résolution (Figure 7). Les chromatogrammes obtenus permettent ainsi de valider la méthode de résolution avec des excès énantiomériques supérieurs ou égaux à 99,5% après une seule précipitation de chacun des deux énantiomères.

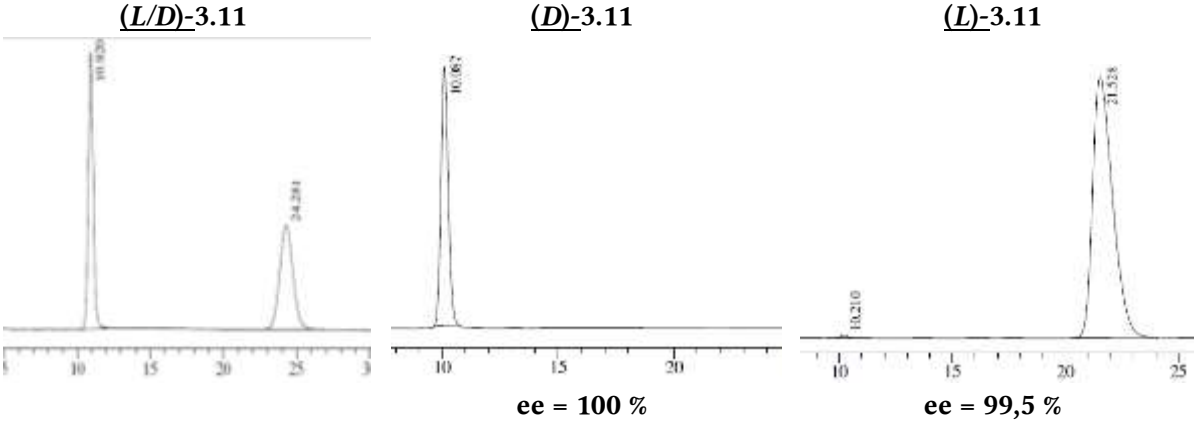


Figure 7 : HPLC du racémique et des deux énantiomères séparés

Cette procédure a pu être reproduite avec le dérivé cyclique **3.12**. L'utilisation des deux oxydes de bis-triazolylphosphines ouvert et cyclique énantiopurs en catalyse asymmétrique fut la seconde étape de ces travaux.

3.2. Hydrophosphonylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques

3.2.a. Bilan de la littérature

En 2008, M. Nakajima *et al.* a reporté le premier exemple d'addition asymétrique de phosphite de trialkyle **3.15** (R = Et) sur le benzaldéhyde **3.14** en présence de tétrachlorure de silicium et d'une quantité catalytique de différents dioxydes de diphosphines comme catalyseurs chiraux (Schéma 292).[17] Dans ces conditions, le phénylhydroxyméthylphosphonate **3.16** a été obtenu avec des rendements allant de 57% à 95% et des excès énantiomériques faibles à modérés (*ee* = 10-44%).

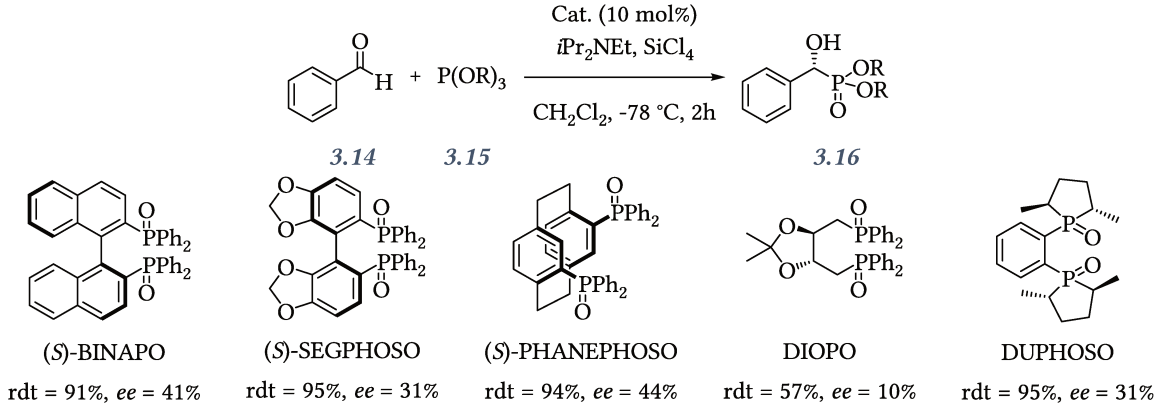
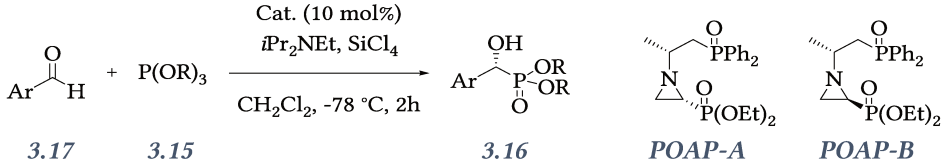


Schéma 292 : réaction d'Abramov catalysée par les oxydes de phosphines

En 2013, Ö. Dogan a repris ces travaux en utilisant un aziridinylphosphonate (**POAP-A** ou **POAP-B**) comme inducteur chiral (Schéma 293).[18] Dans des conditions similaires, le meilleur inducteur s'est révélé être **POAP-A** permettant d'isoler le produit d'hydrophosphonylation avec 96% de rendement et un *ee* de 42% pour le paraméthoxybenzaldéhyde (Ar = 4-MeOC$_6$H$_4$). Le meilleur résultat a été obtenu pour le 1-naphtylcarboxaldéhyde isolé avec un *ee* de 44%. Il est à noter qu'avec le diastéréomère **POAP-B**, l'excès énantiomérique observé avec le paraméthoxybenzaldéhyde est de 2%, démontrant que la stéréochimie relative des deux centres carbonés est importante. Toutefois, il convient de noter que la chiralité de cette famille est complexe, car elle est sous contrôle thermodynamique avec inversion possible de la stéréochimie sur l'atome d'azote. On peut nénamoins admettre que la stéréochimie *trans* est la plus probable pour des raisons stériques comme semble l'attester la structure RX de **POAP-A**.



Rdt **62-98%**

ee 13-*44%*

Ar = Ph, 4-MeOC$_6$H$_4$, 3-MeOC$_6$H$_4$, 4-MeOC$_6$H$_4$, 4-NO$_2$C$_6$H$_4$, 3-BrC$_6$H$_4$, 1-naphtyl, 2-napthyl

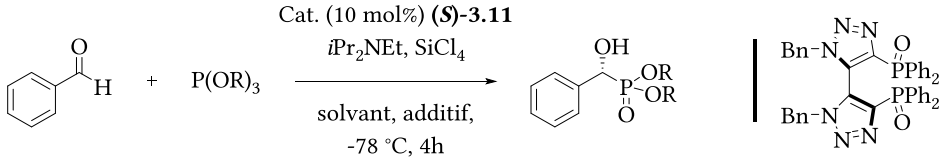
R = Et

Schéma 293 : réaction d'Abramov catalysée par POAP-A et POAP-B

3.2.b. Optimisation des conditions réactionnelles avec notre catalyseur

Nous avons donc dans un premier temps repris les conditions développées par Nakajima et cherché à optimiser l'addition d'un phosphite de trialkyle **3.15** sur le benzaldéhyde **3.14**, catalysée par l'oxyde des (*S*)-bis-triazolylphosphine **(*S*)-3.11** (Tableau 19). Notre première tentative a été réalisée dans le dichlorométhane à -78 °C pendant 4h avec une charge de catalyseur de 10%, un excès de $SiCl_4$ et de la diisopropylamine comme base. L'hydroxyphosphonate **3.16** est isolé avec un rendement de 78% et un ratio énantiomérique de 74%/26%. Bien que modeste, ce résultat est comparable à celui des meilleures conditions déjà référencées. Il a été rapporté que l'iodure de tétrabutylammonium permettait un gain notable de rendement et de sélectivité pour l'allylation des aldéhydes à partir d'allyltrichlorosilanes. Transposé à notre réaction (entrée 2), le rendement atteint les 89% et le *re* évolue favorablement. Le remplacement du dichlorométhane par le dichloréthane, le chloroforme, le propionitrile ou le toluène n'apporte pas de gain significatif que ce soit en rendement ou en stéréosélectivité (entrées 3-6). Le passage au THF (entrée 7) permet d'obtenir une légère augmentation du *re* (82/18 *vs* 78/22). Toutefois, le meilleur solvant s'est avéré être l'éther, nous permettant d'atteindre un rendement de 91% et une sélectivité de 84,5/15,5 (entrée 8). Une addition lente de $SiCl_4$ ne permet pas d'améliorer la réaction (entrée 9). Dans un second temps, nous avons fait varier la nature du groupe alkoxy attaché au centre phosphoré. Si aucune différence significative n'est observée pour le phosphite de triméthyle (entrée 10), le passage à un groupe butyle est défavorable (entrée 11). Le meilleur résultat est obtenu avec le phosphite de triisopropyle (entrée 12). La charge en catalyseur a été changée (5% et 15%, entrée 13-14) et a conduit à des variations mineures de rendements et de ratio énantiomériques. Enfin, la source d'iodure a été évaluée (entrées 15-17), et la version soluble en milieu organique (iodure de tétrabutylammonium) reste la meilleure.

Tableau 19 : Optimisation des conditions de phosphonylation du benzaldéhyde[a]



3.14 *3.15* *3.16* *(S)-3.11*

Entrée	R	solvant	Additif	Rdt[b] (%)	*re*[c] (%)
1	Et	CH_2Cl_2	-	78	74:26
2	Et	CH_2Cl_2	Bu_4NI	89	78:22
3	Et	DCE	Bu_4NI	68	61:39
4	Et	$CHCl_3$	Bu_4NI	65	53:47
5	Et	EtCN	Bu_4NI	73	65:35
6	Et	Toluène	Bu_4NI	80	70:30
7	Et	THF	Bu_4NI	81	82:18
8	Et	Et_2O	Bu_4NI	91	84,5:15,5
9[d]	Et	Et_2O	Bu_4NI	89	85:15
10	Me	Et_2O	Bu_4NI	87	84,6:15,4
11	*n*Bu	Et_2O	Bu_4NI	79	78,5:21,5
12	*i*Pr	Et_2O	Bu_4NI	94	88,5:11,5
13[e]	*i*Pr	Et_2O	Bu_4NI	92	88:12
14[f]	*i*Pr	Et_2O	Bu_4NI	95	89:11
15	*i*Pr	Et_2O	NaI	70	85,5:14,5
16	*i*Pr	Et_2O	KI	73	85,5:14,5
17	*i*Pr	Et_2O	I_2	56	70:30

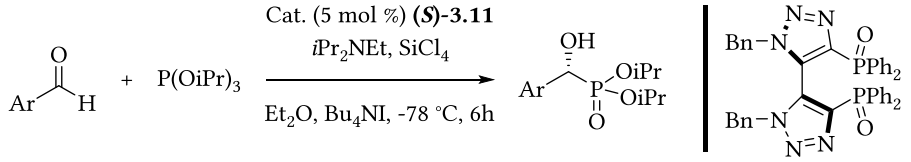
[a] Sauf mention contraire, les réactions ont été lancées en utilisant 10 mol% de catalyseur **(*S*)-3.11**, 0,5 mmol de benzaldéhyde **3.14**, 1,0 équiv. de Bu_4NI (0,5 mmol), 3,0 équiv. de diisopropyléthylamine (1,5 mmol), 1,2 équiv. de phosphite **3.15** (0,6 mmol) et 1,5 équiv. de $SiCl_4$ additionné sur 10min (0,75 mmol, 1 M dans CH_2Cl_2) pendant 4h.
[b] Rendement isolé après chromatographie flash.
[c] Déterminé par HPLC (Chiralcel AS-H ou IC). La configuration absolue a été attribuée par comparaison du pouvoir rotatoire avec ceux de la littérature.
[d] $SiCl_4$ a été additionné en 2h avec un pousse seringue.
[e] Réaction utilisant 5 mol% de catalyseur pendant 6h.
[f]Réaction utilisant 15 mol% de catalyseur pendant 2h.

3.2.c. Exemplification

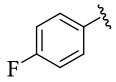
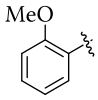
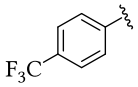
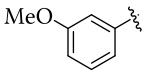
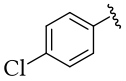
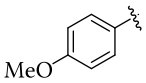
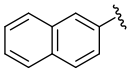
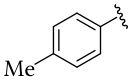
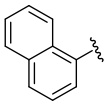
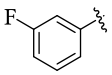
Après optimisation des conditions réactionnelles, nous avons mis dans les mêmes conditions plusieurs aldéhydes aromatiques avec le phosphite de triisopropyle et l'organocatalyseur **(*S*)-3.11**. Les résultats sont donnés dans le Tableau 20. Ces réactions ont été lancées avec 5 mol% de dioxyde de (*S*)-1,1'-dibenzyl-bis-(triazolyl)diphénylphosphine à -78 °C pendant 6 heures. La réaction apparait générale avec de bons à très bons rendements variant de 78 à 96% et des *re* compris entre 66/34 et 89/11. Les

meilleurs rendements et *re* sont obtenus pour les systèmes aromatiques substitués par des groupes donneurs en méta ou en para (entrées 1, 3-5, 7-8). La présence de substituants en ortho (entrées 2 et 6) et plus généralement d'encombrement stérique (entrée 12) conduit non seulement à un rendement plus faible mais aussi un *re* plus faible.

Tableau 20 : exemplification de la réaction d'Abramov[a]



3.17 *3.15* *3.16* *(S)-3.11*

Entrée	Ar	Rdt[b] (%)	*re*[c] (%)	Entrée	Ar	Rdt[b] (%)	*re*[c] (%)
1		92	88:12	**8**		95	89:11
2		79	72:28	**9**		93	86:14
3		93	88,5:11,5	**10**		91	72:28
4		95	85,5:14,5	**11**		95	88,5:11,5
5		94	86,5:13,5	**12**		78	67,5:32,5
6		81	66,5:33,5	**13**		96	66:34
7		93	81:19				

[a] Les réactions ont été conduites en présence de 5 mol% de catalyseur **(*S*)-3.11**, 0,5 mmol d'aldéhyde, 1,0 équiv. de Bu_4NI (0,5 mmol), 3,0 équiv. de diisopropyléthylamine (1,5 mmol), 1,2 équiv. de phosphite de triisopropyle (0,6 mmol) et 1,5 équiv. de $SiCl_4$ (0,75 mmol, 1 M dans le DCM) pendant 6h.

[b] Rendement isolé après purification par chromatographie flash (silice).

[c] Déterminé par HPLC chirale (colonnes Chiralcel AS-H ou IC). La configuration absolue des différents produits a été assignée par analogie avec la littérature.

3.2.d. Conclusion

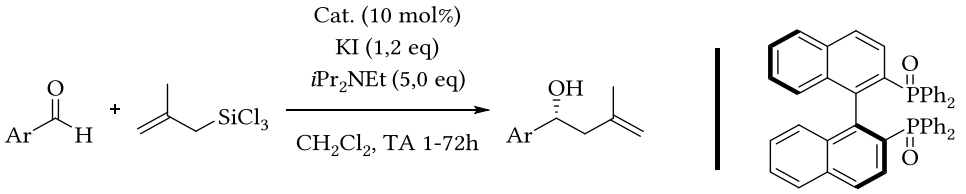
A la vue des résultats obtenus, nous avons démontré que le dioxyde de (*S*)-1,1'-dibenzyl-bis-(triazolyl)diphénylphosphine **(*S*)-3.11** est capable de catalyser la réaction d'hydrophosphonylation d'aldéhydes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 78%. Par comparaison aux résultats de la littérature, cet oxyde de phosphine s'avère nettement plus efficace que le BINAPO ou le SEGPHOSO, tous deux représentant probablement les analogues les plus proches.

3.3. Allylation énantiosélective d'aldéhydes

3.3.a. Bilan de la littérature

L'allylation asymétrique d'aldéhyde a été principalement rapportée comme étant catalysée par des acides de Lewis chiraux. Ces derniers permettent l'activation du carbonyle dans un environnement chiral. M. Nakajima a montré que les bases de Lewis de type oxydes de phosphines pouvaient catalyser aussi cette réaction en passant par des systèmes impliquant un silicium hypervalent.[19,20]

Ainsi la réaction d'aldéhydes aromatiques **3.18** avec le méthallyl trichlorosilane **3.19** conduit aux alcools homoallyliques **3.20** avec des rendements allant de 53 à 73% (Schéma 294). La réaction effectuée en présence de 10% molaire de (*S*)-BINAPO permet d'obtenir des *ee* très variables et compris entre 5 et 79%. Un rendement de 73% et un *ee* de 66% sont obtenus à partir du benzaldéhyde. La réaction semble sensible à l'encombrement stérique car c'est avec le 2,4,6-triméthylbenzaldéhyde que le plus faible excès énantiomérique est obtenu (rdt 63%, *ee* 5%). De même, la présence d'hétéroatomes complexants à proximité de l'aldéhyde dégrade le rendement tout en affectant peu l'excès énantiomérique (rdt 53%, *ee* 63%). Le meilleur excès est obtenu à partir du 3,5-diméthylbenzaldéhyde (rdt 71%, *ee* 79%) sans qu'il soit pourtant possible de dégager un rôle simple pour les différents substituants aromatiques.



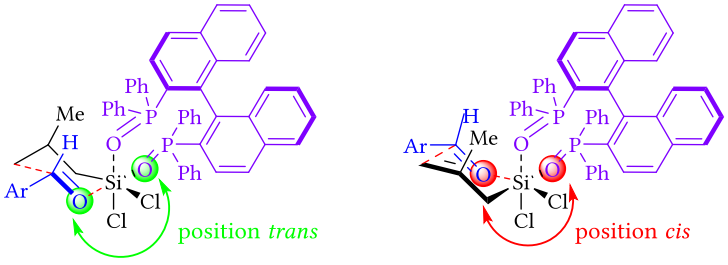
3.18 ***3.19*** ***3.20*** ***(S)-BINAPO***

Rdt **53-73%**
ee 5-79%

Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-furyl, 1-naphtyl, 2-napthyl, 2,4,6-$Me_3C_6H_2$, 3,5-$Me_2C_6H_3$, 3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$, 3,4,5-$Me_3C_6H_2$

Schéma 294 : réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par les oxydes de phosphines

Il est à noter que la réaction réalisée à partir du (*S*)-BINAPO conduit aux alcools **3.20** de stéréochimie (*R*) résultant d'une attaque de la face Si de l'aldéhyde. L'état de transition généralement évoqué dans ce type de réaction correspondrait à l'état de transition de type Zimmerman-Traxler dans lequel l'atome de silicium serait hexacoordiné, le ligand (*S*)-BINAPO occupant classiquement à la fois une position équatoriale et apicale sur le silicium (Schéma 295). Bien que seul le modèle généralement considéré comme favorable soit représenté dans la littérature, il est probable que ce soient des effets stéréoélectroniques répulsifs entre les atomes d'oxygènes de l'aldéhyde et du phosphoryle en position équatoriale qui contrôlent la géométrie adoptée par les différents réactifs dans l'état de transition. Ainsi, il semble qu'un silicate où ces deux atomes d'oxygène sont en position *trans* soit plus favorable que le système où ces derniers sont en position *cis*.

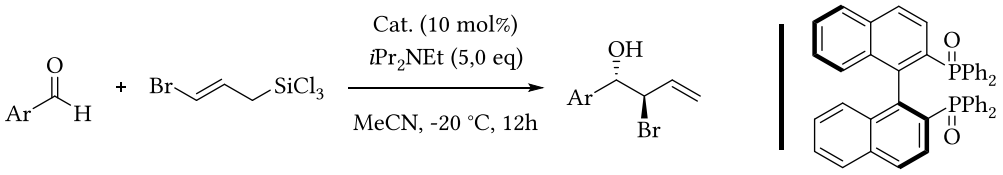


Favorisé
Face *Si* de l'aldéhyde

Défavorisé
Face *Re* de l'aldéhyde

Schéma 295 : états de transition postulés pour l'allylation énantiosélective d'aldéhydes

P. Kocovsky *et al.* ont étendu cette réaction à l'allyl trichlorosilane **3.22**, γ-fonctionnalisé par un atome de brome en position terminale sur la double liaison (Schéma 296).[21] Différentes bases de Lewis ont été utilisées et les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec le BINAPO tandis que les bases de Lewis constituées par des *N*-oxydes de pyridines chiraux sont inefficaces pour obtenir le produit désiré.



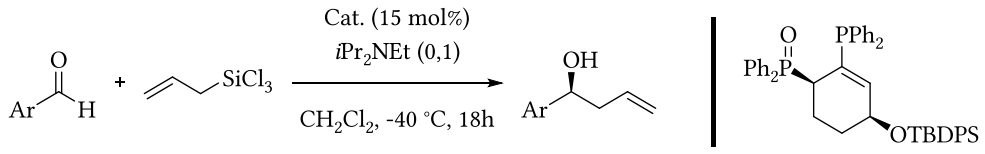
3.21 ***3.22*** ***3.23*** ***BINAPO***

Rdt **22-34%**
ee 43-50%

Ar = Ph, 4-$CF_3C_6H_4$

Schéma 296 : réaction d'allylation énantiosélective de bromoallyltrichlorosilane catalysée par le BINAPO

Plus récemment, D. R. Boyd et P. J. Stevenson ont employé l'oxyde de phosphine **3.27** dont le précurseur synthétique est obtenu énantiopur par transformation enzymatique du bromobenzène (Schéma 297).[22] Cet oxyde de phosphine **3.27** permet l'allylation asymétrique d'aldéhydes aromatiques **3.24** par le trichloroallylsilane **3.25** avec des rendements compris entre 34% et 81% et des excès énantiomériques allant de 0% à 57%. La présence d'un groupement méthoxy en position para de l'aldéhyde conduit non seulement au plus faible rendement 34% mais aussi aucun *ee* observé.



3.24 ***3.25*** ***3.26*** ***3.27***

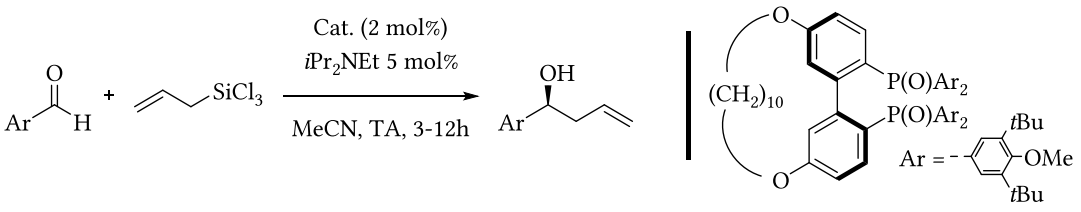
Rdt **34-81%**
ee 0-57%

Ar = Ph, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-napthyl

Schéma 297 : réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques

Enfin W. Zhang *et al* ont utilisé des dioxydes de C10-bridgePHOSO **3.28** comme inducteurs chiraux (Schéma 298).[23] Après l'optimisation des conditions (solvant, base et nature du catalyseur), ils ont pu obtenir les alcools benzyliques **3.26** avec des rendements allant de 80 à 96% avec une charge de seulement 2 mol% en C10-BridgePHOSO **3.28**. De manière assez classique par rapport aux résultats

observés précédemment, le 2-furylcarboxaldéhyde conduit à un excès énantiomérique faible (43%), lié à un effet stéréoélectronique défavorable de l'oxygène. Par contraste, le 2-thiénylcarboxaldéhyde conduit à un rendement de 82% et 70% de *ee*.
Globalement, il n'y a pas de différences significatives entre les substituants donneurs ou attracteurs. La position de ces substituants sur le cycle aromatique influence notablement les rendements et les *ee*. Si la présence d'une substitution en ortho conduit à des *ee* voisins des 65% (63-72%), une substitution en para a un effet négatif plus prononcé (*ee* 56-60%). Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus pour des substituants en position méta (*ee* 62-92%). En particulier, si une seule substitution en méta conduit à une amélioration de l'excès énantiomérique, la présence de deux substituants encombrés en 3,5 est encore plus favorable (3,5-tBu$_2$C$_6$H$_3$: rdt 96%, *ee* 92%).



3.24 ***3.25*** ***3.26*** ***3.28***

Rdt **80-96%**
ee 43-92%

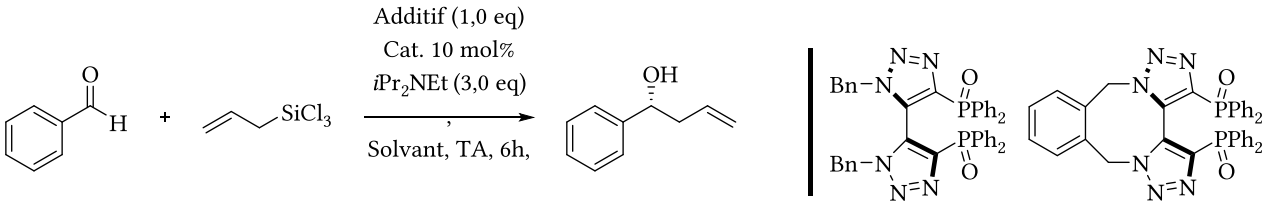
Ar = Ph, 2-ClC$_6$H$_4$, 3-ClC$_6$H$_4$, 4-ClC$_6$H$_4$, 3-FC$_6$H$_4$, 3-BrC$_6$H$_4$, 3-NO$_2$C$_6$H$_4$, 2-MeC$_6$H$_4$, 3-MeC$_6$H$_4$, 4-MeC$_6$H$_4$, 2-MeOC$_6$H$_4$, 3-MeOC$_6$H$_4$, 4-MeOC$_6$H$_4$, 3,5-Cl$_2$C$_6$H$_3$, 3,5-Me$_2$C$_6$H$_3$, 3,5-(MeO)$_2$C$_6$H$_3$, 3,5-tBu$_2$C$_6$H$_3$, 1-napthyl, 2-napthyl, 2-furyl, 2-thiényl

Schéma 298 : réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par C10-bridgePHOSO

3.3.b. Optimisation des conditions réactionnelles avec notre catalyseur

Nous avons donc dans un premier temps repris les conditions développées par M. Nakajima sans additif (entrée 1, benzaldéhyde **3.24**, allyltrichlorosilane **3.25** et catalyseur **(*S*)-3.11**) (Tableau 21). La réaction permet d'isoler l'alcool allylique **3.26** avec un rendement de 65% et un *ee* de 33%. La réaction avec le catalyseur cyclique **(*S*)-3.12** (entrée 2) conduit dans ces conditions à un rendement et un *ee* inférieurs. L'ajout d'iodure de tétrabutylammonium permet non seulement d'accélérer la réaction (entrée 3) mais aussi d'obtenir une conversion complète du substrat. Le produit désiré est isolé avec un rendement de 91% et un *ee* modeste de 42,5%. Le passage de température ambiante à 0°C n'apporte aucun gain (entrée 4).
De même, parmi les différents solvants que nous avons évalués (entrées 5-10), les solvants polaires aprotiques se démarquent des autres. Ainsi, il est possible d'obtenir des conversions quantitatives dans l'acétonitrile (entrée 9) ou le propionitrile (entrée 10) et des rendements de 94% à 95%. Les *ee* sont compris entre 54% et 57%. Le contre-ion associé à l'ammonium a un effet notable sur le rendement et la sélectivité de la réaction. Le remplacement de l'iodure par un bromure ou un acétyle conduit à une perte de rendement et de *ee* (entrées 11-12). L'utilisation de diiode permet d'obtenir une conversion quantitative, un rendement de 82% et un *ee* de 60% (entrée 13).
Enfin, la nature du cation a aussi une influence sur la réaction, le passage d'un tétrabutylammonium au lithium, sodium ou potassium conduit *in fine* à d'excellents rendements et des *ee* allant jusqu'à 70% (entrées 14-17). Dans une dernière expérience, nous avons réduit la charge catalytique à 5% de catalyseur (entrée 18) sans influence notable sur le *ee* mais avec un rendement isolé plus faible.

Tableau 21 : optimisation de l'addition énantiosélective de l'allyltrichlorosilane sur le benzaldéhyde[a]



3.24 *3.25* *3.26* *(S)-3.11* *(S)-3.12*

Entrée	Solvant	Additif	Conversion [%][b]	Rdt [%][c]	*ee* [%][d]
1	DCM	-	80	65	33
2[e]	DCM	-	70	59	24
3	DCM	Bu_4NI	100	91	42,5
4[f]	DCM	Bu_4NI	75	63	41,5
5	$CHCl_3$	Bu_4NI	100	87	26,2
6	Et_2O	Bu_4NI	78	65	28,7
7	THF	Bu_4NI	60	48	18,5
8	Toluène	Bu_4NI	70	55	14,3
9	MeCN	Bu_4NI	100	94	54
10	EtCN	Bu_4NI	100	95	57
11	EtCN	Bu_4NBr	75	55	40
12	EtCN	Bu_4NAc	60	40	6
13	EtCN	I_2	100	82	60
14	EtCN	LiI	50	27	40
15	EtCN	LiBr	45	22	30
16	EtCN	NaI	100	91	55
17	EtCN	KI	100	96	70
18[g]	EtCN	KI	90	82	69

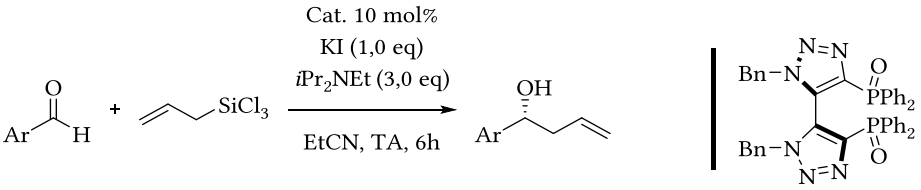
[a] Sauf si spécifié, toutes les réactions ont été lancées en utilisant 10 mol% de catalyseur **(*S*)-3.11**, 0,33 mmol de benzaldéhyde, 1,2 équiv. d'allyltrichlorosilane et 1,0 équiv. d'additif pendant 6h.
[b] Déterminée par RMN ^1H du brut réactionnel.
[c] Rendement isolé après purification par chromatographie flash (silica gel).
[d] Déterminé par chromatographie HPLC sur colonne Chiralcel AS-H. La configuration absolue a été attribuée *R* par comparaison aux données de la littérature.
[e] Réaction lancée avec 10 mol% du catalyseur **(*S*)-3.12**.
[f] Réaction lancée à 0 °C pendant 48 h.
[g] Réaction lancée avec 0,5 équiv. de KI et 5 mol% de catalyseur **(*S*)-3.11** pendant 24h.

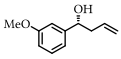
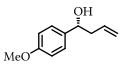
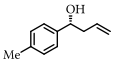
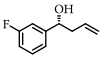
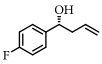
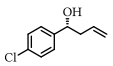
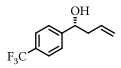
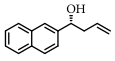
3.3.c. Exemplification de l'allylation asymétrique

À partir des conditions optimisées, nous avons étudié la tolérance de notre réaction sur différents aldéhydes aromatiques **3.24** (Tableau 22). Globalement, quel que soit l'aldéhyde de départ, nous avons pu isoler le produit d'addition de l'allyltrichlorosilane **3.25** sur ce dernier avec des rendements compris entre 86% et 96%.

La réaction du benzaldéhyde permet d'isoler le produit désiré avec un rendement de 96% et un *ee* de 70% (entrée 1). La comparaison de la position de substitution sur l'aromatique semble moins influente que celle observée par W. Zhang *et al.*[23] En effet, quand le benzaldéhyde est substitué par un groupement méthoxy en position 2, 3 ou 4, les excès énantiomériques sont identiques (59-59,5%) à comparer aux 60-74% obtenus par Zhang (entrées 2-4).
Nous obtenons un excès énantiomérique similaire (65,5% *vs* 62% pour Zhang) pour le 3-fluorobenzaldéhyde (entrée 7). Toutefois, la présence d'un fluor en position 2, 3 ou 4 influe peu sur l'excès énantiomérique (62% < ee < 65,5% - entrées 6-8).
Deux de nos résultats diffèrent notablement de ceux obtenus par Zhang. Le premier est défavorable (entrée 11). Ainsi avec le 1-naphtylcarboxaldéhyde, nous obtenons un excès énantiomérique de 27% tandis que Zhang l'obtient avec un *ee* de 77%. Par contraste, nous avons une meilleure sélectivité dans le cas du dérivé 2-furyl (entrée 13) avec 81% de *ee versus* 43%.

Tableau 22 : exemplification d'allylation asymétrique d'aldéhydes[a]



Entrée	Produit	Rdt [%][b]	*ee* [%][c]
1		96	70
2		93	59
3		95	59
4		96	59,5
5		94	60
6		86	64,5
7		89	65,5
8		87	62
9		90	62
10		88	67
11		92	27
12		96	66
13		86	81

[a] Sauf si spécifié, toutes les réactions ont été lancées en utilisant 10 mol% de catalyseur **(*S*)-3.11**, 0,33 mmol d'aldéhyde, 1,2 équiv. d'allyltrichlorosilane et 1,0 équiv. de KI pendant 6h.

[b] Rendement isolé après purification par chromatographie flash (silica gel).
[c] Déterminé par HPLC sur colonne Chiralcel AS-H ou IA. La configuration absolue a été attribuée *R* par comparaison aux données de la littérature.

3.3.d. Conclusion

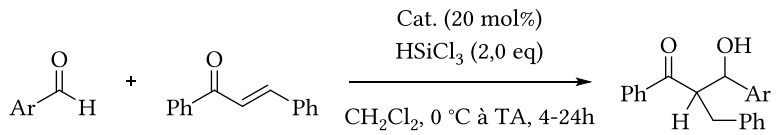
Si les produits sont obtenus avec de très bons rendements (86-96%) plus homogènes que ceux de la littérature, le bilan en excès énantiomériques est plus contrasté. Nous faisons globalement un peu moins bien que le C10-BridgePHOSO avec une exception notable pour le 2-furylcarboxaldéhyde.
Cette réaction s'est montrée dans notre cas peu sensible à la substitution (ortho, méta ou para) de même qu'à la nature du substituant sur l'aldéhyde aromatique. Cela sous-entend plusieurs différences probablement au niveau géométrique et électronique, en particulier liées à la présence des atomes d'azote en alpha du phosphore.

3.4. Aldolisation réductrice d'aldéhydes

En parallèle des deux réactions précédentes, nous avons évalué le potentiel de notre organocatalyseur cyclique dans des réactions d'aldolisations réductrices de la chalcone avec divers aldéhydes aromatiques. Si la formation énantiosélective d'aldols par réaction entre un énolate de cétone et un aldéhyde est bien connue, l'utilisation d'une cétone α,β-insaturée comme précurseur est moins courante.

3.4.a. Bilan de la littérature

M. Suguira et M. Nakajima ont exploré en 2008 l'aldolisation réductrice de cétones α,β-insaturées **3.30** en présence d'une base de Lewis, l'hexaméthylphosphorotriamide ou l'oxyde de triphénylphosphine et de trichlorosilane (Schéma 299).[24] La réaction est conduite en présence de chalcone **3.30** et un léger excès d'aldéhyde **3.29**. Sur les différentes réactions entreprises, l'oxyde de triphénylphosphine s'est avéré être systématiquement un meilleur catalyseur que le HMPA.

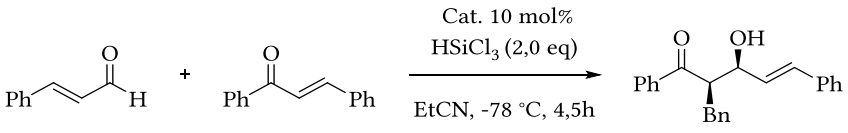


3.29 ***3.30*** ***3.31***
Rdt **39-78%**

Ar = Ph, 2-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$
Catalyseur : $Ph_3P{=}O$, HMPA

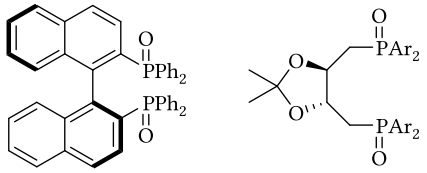
Schéma 299 : réactions d'aldolisation réductrice

Le même groupe a repris ces travaux en version asymétrique (Schéma 300).[25] Ils ont étudié la réaction entre la chalcone **3.30** et le cinnamaldéhyde **3.32**. En premier lieu, différents oxydes de phosphines chiraux ont été utilisés. La réaction est systématiquement en faveur de l'aldol *syn* **3.33** par rapport à l'aldol *anti*. Le BINAPO a servi de catalyseur de référence et a conduit à un rendement de 91%, une sélectivité *syn*/*anti* de 95/5 et un *ee* de 51%. Parmi les dérivés du DIOPO étudiés, celui offrant la meilleure énantiosélectivité est le dérivé 4-MeC_6H_4-DIOPO. Le produit d'aldolisation réductrice **3.33** est isolé avec un rendement de 78%, une sélectivité *syn*/*anti* de 99/1 et un *ee* de 91%.



3.32 ***3.30*** ***3.33***

Rdt **54-97%**
Syn/*anti* : 48/52 – 99/1
ee 51-91%

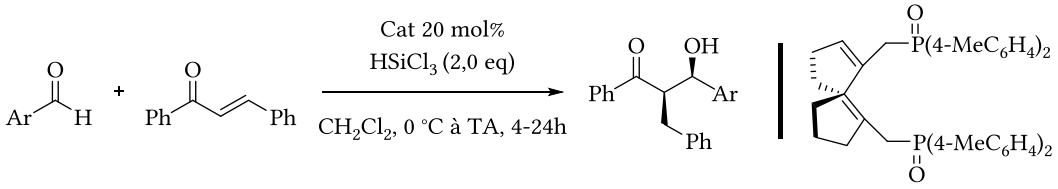


BINAPO DIOPO

Ar = Ph, 2-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3,5-$Me_2C_6H_3$, 2-thiényl

Schéma 300 : réactions d'aldolisations réductrices énantiosélectives catalysées par le BINAPO et des dérivés de DIOPO

Plus récemment, K. Ding *et al* ont utilisé des dioxydes de spiro-bisphosphines telle que **3.35** comme catalyseurs de cette réaction (Schéma 301).[26] Ils ont en particulier étudié la réaction de la chalcone **3.30** avec différents aldéhydes aromatiques **3.29**. Les rendements obtenus sont en général bons et vont de 73 à 87%. À l'exception notable des paranitro- et paratrifluorométhylbenzaldéhyde, la sélectivité *syn*/*anti* est en faveur du composé *syn* et est supérieure à 90/10. Pour les deux aldéhydes précités, elle est respectivement de 46/54 et 53/47. Les groupements électroattracteurs ont aussi un effet défavorable sur l'excès énantiomérique du produit *syn*. Pour ces deux aldéhydes il n'est que de 15 et 44%. Toutefois, c'est avec le benzaldéhyde qu'est obtenu le meilleur *ee* (94%) ainsi qu'avec l'ensemble des tolylaldéhydes (92 à 94%). Les produits issus du 2-thiényl- et 2-furylcarboxaldéhyde présentent quant à eux des *ee* plus faibles, 88 et 84% respectivement.



3.29 ***3.30*** ***3.34*** ***3.35***

Rdt **73-87%**
Syn/*anti* : 46/54 – 99/1
ee (*Syn*) 15-94%

Ar = Ph, 2-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 2-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-FC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-napthyl, 2-furyl, 2-thiényl

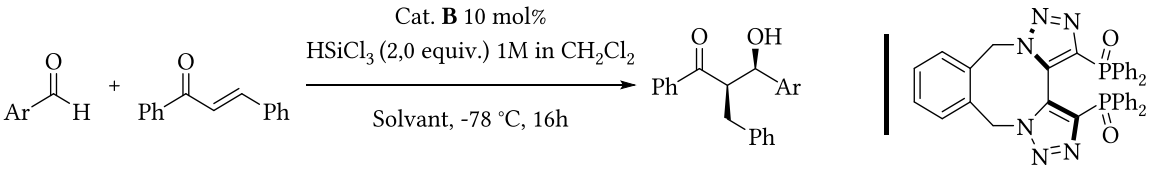
Schéma 301 : réaction d'aldolisation réductrice énantiosélective catalysée par le dioxyde de spiro-bisphosphine

3.4.b. Optimisation et exemplification de l'aldolisation réductrice

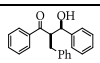
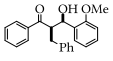
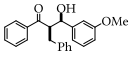
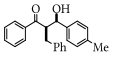
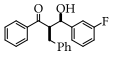
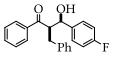
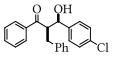
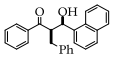
À des fins d'optimisation, nous avons effectué dans un premier temps la réaction à partir du benzaldéhyde **3.29**, de la chalcone **3.30** et de majoritairement l'organocatalyseur **(*S*)-3.12**. Nous avons étudié l'influence du solvant sur le rendement et la stéréosélectivité. Parmi les cinq solvants étudiés (entrées 1 à 5), c'est le propionitrile qui s'avère donner les meilleurs rendements et sélectivités (entrée 3). Dans ces conditions, le dioxyde de (*S*)-bis-benzyl bis-triazolylphosphine **(*S*)-3.11** s'avère aussi

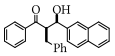
efficace en termes de rendement et de diastéréosélectivité que le dérivé cyclique (entrées 1 et 2). Toutefois, ce dernier est beaucoup plus efficace en termes d'*ee* (84,6% *vs* 57%).
Nous nous sommes ensuite intéressés à diversifier l'aldéhyde. Le 2-méthoxybenzaldéhyde (entrée 7) donne des résultats moyens aussi bien en rendement qu'en sélectivité. Par comparaison aux travaux de K. Ding (rdt 75%, *syn*/*anti* 90/10, *ee* 93%), nous avons isolé l'aldol **3.34** avec un rendement de 75%, une diastéréosélectivité 72/28 et un *ee* de 71%. Le 3-méthoxybenzaldéhyde conduit à des rendements et une sélectivité meilleurs (entrée 8).
Dans la série des fluorobenzaldéhydes, c'est le dérivé para qui apparait le moins sélectif (entrées 10-12), le dérivé ortho donnant la meilleure énantiosélectivité 93,5%.
Pour terminer et toujours par comparaison au résultat de Ding, notre dioxyde de diphosphine cyclique **(*S*)-3.12** s'avère plus efficace sur le 2-furylcarboxaldéhyde. Nous obtenons un *ee* > 99% tandis qu'il n'est que de 84% pour Ding (entrée 16).

Tableau 23 : optimisation et exemplification de la réaction d'aldolisation réductrice[a]



3.29 *3.30* *3.34* *(S)-3.12*

Entrée	Solvant	Produit	Rdt [%][b]	*Syn*/*anti*[c]	*ee* [%][d]
1[e]	DCM		78	93:7	57
2	DCM		84	93:7	84,6
3	EtCN		85	93:7	91
4	THF		52	92:8	88,4
5	Et_2O		48	91:9	77,5
6	Toluène		76	90:10	74
7	EtCN		71	72:28	71
8	EtCN		80	93:7	92
9	EtCN		72	78:22	74,7
10	EtCN		90	90:10	93,5
11	EtCN		92	90:10	92,5
12	EtCN		91	86:14	87,6
13	EtCN		90	88:12	90,7
14	EtCN		79	91:9	88,6

Entrée	Solvant	Produit	Rdt [%][b]	*Syn*/*anti*[c]	*ee* [%][d]
15	EtCN		90	95:5	94
16	EtCN		92	94:6	> 99

[a] Sauf si spécifié, toutes les réactions ont été lancée en utilisant 10% de catalyseur **(*S*)-3.12**. 1,0 mmol de chalcone, 1,2 équiv. d'aldéhyde et 2,0 équiv. de trichlorosilane (1 M solution dans le dichlorométhane) pendant 16h.
[b] Rendement isolé.
[c] Déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel.
[d] Déterminé par HPLC sur colonne Chiralcel ID ou IB.
[e] 10 mol% de **(*S*)-3.11** a été utilisé à la place de **(*S*)-3.12**.

4. CONCLUSION DU CHAPITRE 3

Nous avons montré que les oxydes de bis-triazolyl diphosphines étaient capables de catalyser trois réactions énantiosélectives différentes. Le dérivé *N*-benzyle s'est montré plus efficace que les oxydes de phosphines de référence que sont le BINAPO et le SEGPHOSO dans la réaction d'Abramov. Le bilan est plus contrasté sur les deux autres réactions où nous arrivons à des niveaux similaires de stéréosélectivité, voire mieux sur certains substrats qui s'étaient avérés plus difficiles dans les travaux issus de la littérature.
Cela permet de conclure qu'il n'existe pas d'organocatalyseur universel et que les énantiosélectivités obtenues traduisent un équilibre très sensible entre plusieurs paramètres différents. Pour tenter de rendre compte de ces résultats prometteurs, nous proposons de rationnaliser la spécificité de nos inducteurs chiraux par rapport aux réactions que nous avons réalisées. Plusieurs explications peuvent être avancées :

En premier lieu, des paramètres géométriques peuvent clairement être évoqués pour expliquer ces différences. En particulier, les angles des systèmes biaryls C6-C6 sont différents de ceux des systèmes C5-C5 (Schéma 302). Ainsi dans les premiers, cet angle est de 60° tandis qu'il est de 72° pour les oxydes de bis-triazolylphosphines. Une des conséquences directes est que la distance entre les deux atomes de phosphore est impactée.

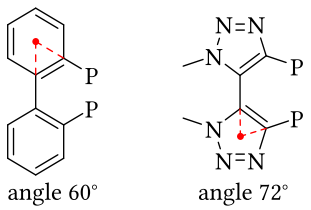
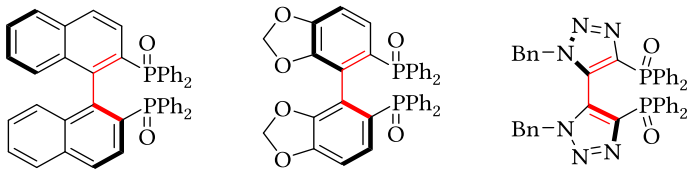


Schéma 302 : angle d'ouverture et séparation des deux atomes de phosphore

Un des autres paramètres est l'angle dièdre (atomes en rouge sur les différentes structures du Schéma 303). Si nous n'avons pu le déterminer pour l'oxyde de phosphine cyclique **3.12**, nous avons pu extraire des structures RX de la littérature celui du BINAPO, du SEGPHOSO et de **3.11**. Les oxydes de phosphines du BINAP et du SEGPHOS présentent des angles dièdres voisins et respectivement de 79°4 et 71°6. Dans notre cas, cet angle dièdre est de 105°7 démontrant que les paramètres géométriques précédents influent sur l'angle dièdre de manière relativement importante. Pour le dérivé **3.12**, il est

très probable que la présence du cycle a pour conséquence de refermer l'angle dièdre de manière sensible. C'est ce que semble conforter les modélisations en mécanique moléculaire sur cette structure.



BINAPO 79°4 ***SEGPHOSO*** 71°6 ***(S)-3.11*** 105°7

Schéma 303 : angle dièdre obtenu à partir des structures RX

A côté de ces paramètres géométriques, il est envisageable aussi d'expliquer le comportement de nos dérivés par des effets stéréoélectroniques liés à la présence des atomes d'azote dans le proche environnement du phosphoryle. Cette stabilisation pourrait être directe, avec la participation des doublets libre de l'atome d'azote dans la coordination du silicium (Schéma 304). Toutefois compte-tenu du caractère oxophile du silicium ce mode de coordination semble peu probable.
L'influence des atomes d'azote pourrait être aussi indirecte. En particulier, lorsque l'atome d'oxygène du phosphoryle est engagé dans une coordination avec un silicium, le caractère positif du phosphore est exacerbé. Un recouvrement orbitalaire partiel entre la σ* de la liaison P=O et l'orbitale sp^2 de l'atome d'azote comportant le doublet libre pourrait être envisagé.

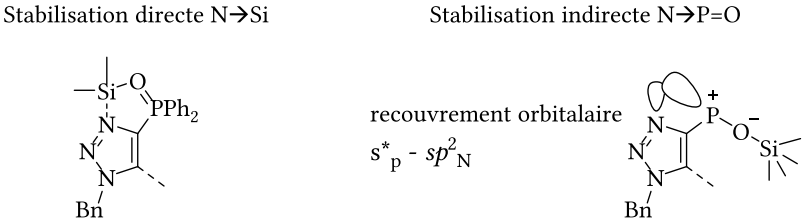


Schéma 304 : effets électroniques potentiels rattachés aux dioxydes de bis-triazolylphosphines

Dans ce cas, on se rapprocherait des effets observés sur la basicité des *o*-méthoxyarylphosphines ou des bases de Verkade (Schéma 305). En effet, si on considère la forme limite d'un groupe phosphoryle, on fait apparaître le caractère de phosphonium de ce dernier. Ce phosphore tétracoordiné peut être stabilisé par donnation d'une paire d'électron libre, respectivement d'un atome d'oxygène pour les *o*-méthoxyaryl-*H*-phosphoniums ou un atome d'azote en tête de pont pour les bases de Verkade protonnées.

P[(*2,4,6*-MeO)$_3$C$_6$H$_2$]$_3$ (pKa = 11,02) pKa de 26,8 à 29,6 (DMSO)

Schéma 305 : effets électroniques des o-méthoxyarylphosphines et des bases de Verkade

Cette participation du doublet libre de l'atome d'azote du motif triazole pourrait augmenter la basicité de Lewis de nos organocatalyseurs. Toutefois ces suppositions doivent être confortées par des modélisations. Il n'en reste pas moins que nous avons en main une série d'organocatalyseurs originaux que nous pouvons encore engager dans d'autres réactions énantiosélectives.

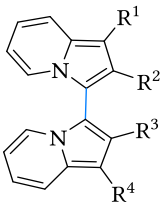
5. RÉFÉRENCES

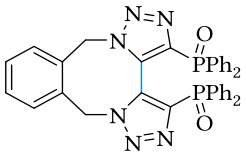
[1] J. L. Methot, W. R. Roush, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035–1050, doi:10.1002/adsc.200404087.
[2] A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2010**, *2010*, 174–194, doi:10.1055/s-0029-1219157.
[3] A. Voituriez, A. Marinetti, M. Gicquel, *Synlett* **2014**, *26*, 142–166, doi:10.1055/s-0034-1379251.
[4] C. Gomez, J.-F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1055–1065, doi:10.1002/cctc.201200442.
[5] E. Ciganek, in *Org. React.* (Ed.: John Wiley & Sons, Inc.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **1997**, pp. 201–350.
[6] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–892, doi:10.1021/cr010043d.
[7] G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628, doi:10.1002/anie.200604366.
[8] V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1–48, doi:10.1021/cr068057c.
[9] D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674, doi:10.1021/cr900291g.
[10] D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 68–78, doi:10.1039/C1CS15174F.
[11] K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815–2815, doi:10.1246/bcsj.41.2815.
[12] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, **1972**, 2155113.
[13] A.-F. Guillouzic, S. Montel, C. Laborde, J.-N. Volle, J.-L. Pirat, D. Virieux, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 788–796, doi:10.1002/ejoc.201301226.
[14] M. Benaglia, S. Rossi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3824, doi:10.1039/c004681g.
[15] C. Laborde, M.-M. Wei, A. van der Lee, E. Deydier, J.-C. Daran, J.-N. Volle, R. Poli, J.-L. Pirat, E. Manoury, D. Virieux, *Dalton Trans* **2015**, *44*, 12539–12545, doi:10.1039/C5DT02197A.
[16] V. Huc, A. Balueva, R.-M. Sebastian, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Synthesis* **2000**, *2000*, 726–730, doi:10.1055/s-2000-6402.
[17] K. Nakanishi, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6415–6419, doi:10.1016/j.tet.2008.04.078.
[18] Ö. Dogan, M. Isci, M. Aygun, *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 562–567, doi:10.1016/j.tetasy.2013.04.005.
[19] S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122–3132, doi:10.1016/j.tet.2007.02.014.
[20] M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157–159, doi:10.1016/j.tetlet.2004.10.168.
[21] A. V. Malkov, C. MacDonald, P. Kočovský, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1173–1175, doi:10.1016/j.tetasy.2010.03.026.
[22] D. R. Boyd, M. Bell, K. S. Dunne, B. Kelly, P. J. Stevenson, J. F. Malone, C. C. R. Allen, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1388, doi:10.1039/c1ob06599h.
[23] J. Chen, D. Liu, D. Fan, Y. Liu, W. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8161–8168, doi:10.1016/j.tet.2013.07.030.
[24] M. Sugiura, N. Sato, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Commun.* **2008**, 4309, doi:10.1039/b807529h.
[25] Y. Ohmaru, N. Sato, M. Mizutani, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4562, doi:10.1039/c2ob25338k.
[26] P. Zhang, J. Liu, Z. Wang, K. Ding, *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 100–105, doi:10.1016/S1872-2067(14)60241-2.

CONCLUSION GÉNÉRALE

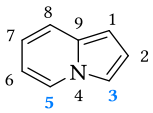
L'objectif de ces travaux de thèse fut l'élaboration de nouveaux systèmes phosphorés basés sur le motif indolizine dont la chiralité axiale (atropochirale ou hélicoïdale) serait exploitée pour le développement d'inducteurs pour la catalyse asymétrique. Pour ce faire, deux systèmes bihétéroaromatiques à 5 chaînons ont été développés :

- À partir de bis-indolizines, sujet inédit ;
- À partir de bis-triazoles, inducteurs précédemment développés au laboratoire mais dont nous n'avions pas exploré le potentiel.





Dans un premier temps, une étude méthodologique fut menée concernant la phosphorylation régiosélective des positions 3 ou 5 des indolizines. Si la phosphorylation de la position 3 avait déjà été décrite une fois par le passé, ce travail est inédit pour la position 5.



La phosphorylation de la position 3 a été effectuée en premier lieu par échange halogène / métal entre la 3-halogénoindolizine et un phosphore électrophile (échange avec un magnésien) ou un phosphore nucléophile (couplage pallado-catalysé d'Hirao). La phosphorylation de la position 5 a également été réalisée selon ce dernier processus, avec laquelle cinq triazolopyridines phosphorées ont été obtenues après optimisation des conditions expérimentales avec des rendements compris entre 60 et 94%. Enfin, les hydroxyméthylindolizines ont été synthétisées et phosphorylées via une séquence d'halogénation / réaction d'Arbuzov ayant permis d'isoler pour la première fois les indolizines méthylphosphonates et leurs équivalents phosphines et phosphinates avec de bons rendements (Schéma 306).

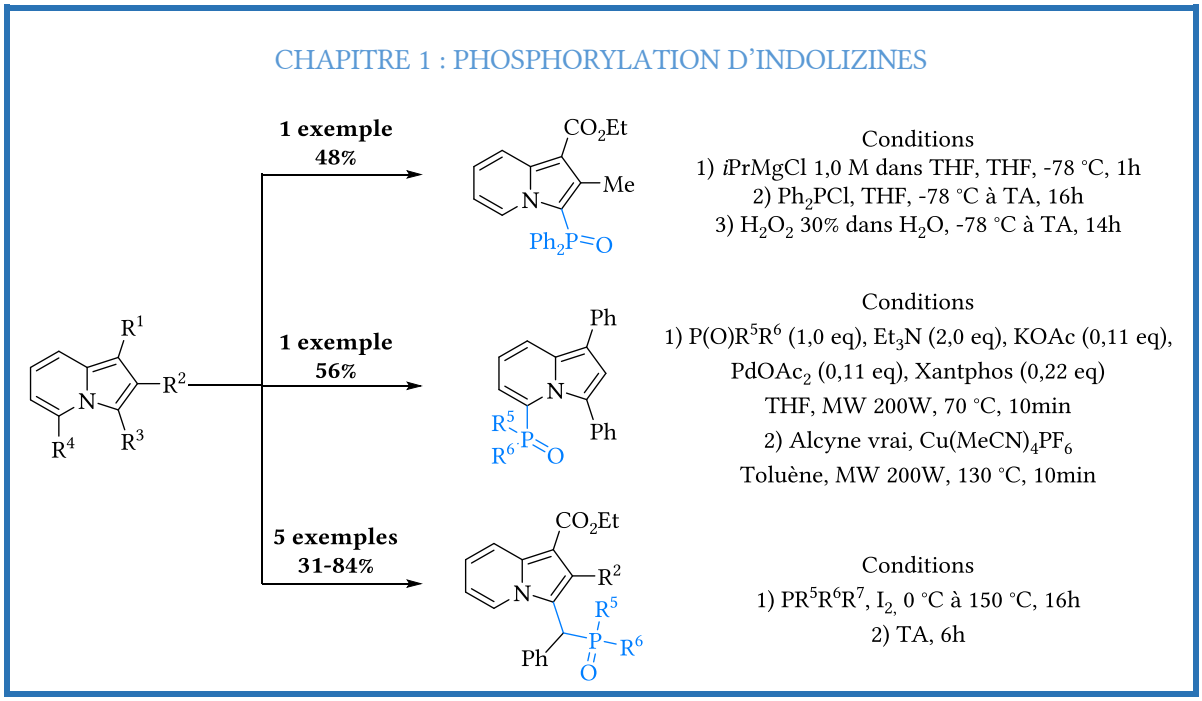


Schéma 306 : récapitulatif des résultats de la phosphorylation d'indolizines

Si la phosphorylation de la position 3 a jusqu'à présent un intérêt purement méthodologique, la voie de synthèse choisie pour obtenir les 5-phosphorylindolizines ouvre un champ de possibilités plus étendu. En effet, la *trans*-annulation de triazolopyridines peut également s'appliquer à la synthèse d'indolizines substituées en position 3 par des groupements aryles encombrés. Il est donc envisageable d'étudier la synthèse de systèmes atropochiraux ou simplement enrichis en électrons comme analogues des phosphines de Buchwald. Un travail plus inédit encore a été amorcé, concernant la synthèse et l'étude de dipode ou tripode phosphoré, avec un premier résultat concluant obtenu pour le dipode (rdt= 50% en deux étapes, à savoir phosphorylation puis double trans-annulation) (Schéma 307).

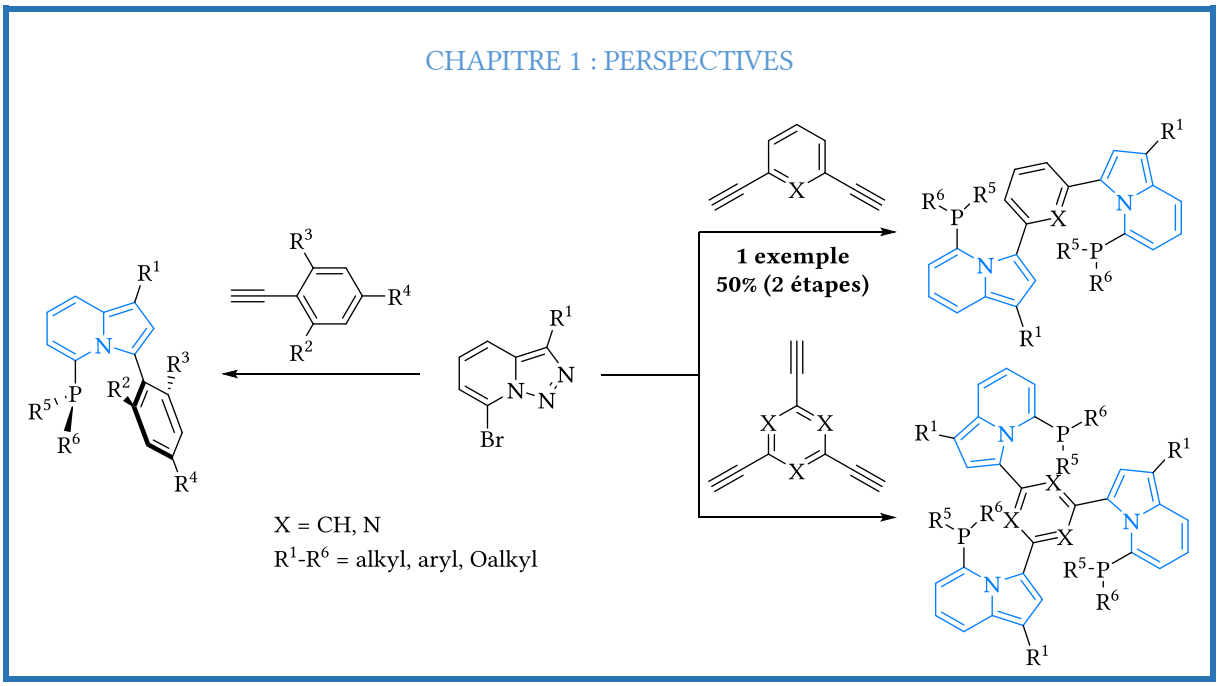


Schéma 307 : perspective chapitre 1

La seconde partie de ces travaux fut l'élaboration et la résolution de nouveaux systèmes chiraux en exploitant le dimère du motif indolizine, la 3,3'-bis-indolizine. Leur synthèse fut réalisée en 3 étapes dans le cas du diol avec un rendement global de 60%, une étape supplémentaire ayant été nécessaire pour obtenir le dérivé dibromé correspondant. À partir de ces précurseurs, nous pûmes étudier la résolution de l'atropochiralité du bis-hétérocycle par résolution du racémique via la formation de paires diastéréomériques avec des auxiliaires chiraux énantiopurs. Le couplage entre la 3,3'-bis-2-méthylbromoindolizine et le BINOL énantiopur a permis de séparer les deux diastéréomères avec un rendement global de formation des deux dia de 83% et représente un chemin réactionnel intéressant (Schéma 308). La double atropochiralité de ce nouveau système génère des cavités permettant des interactions « hôte-invité » exploitables pour le développement de nouveaux senseurs ou en synthèse asymétrique.

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE ET RÉSOLUTION DE LA 3,3'-BIS-INDOLIZINE

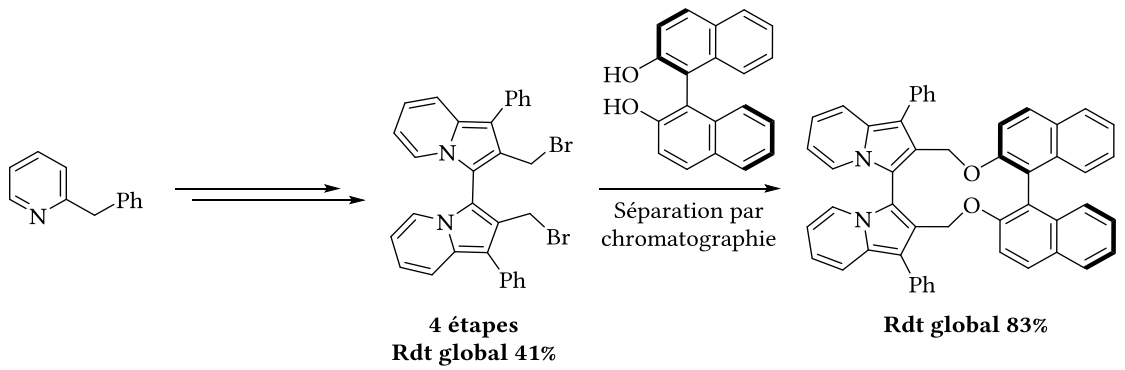


Schéma 308 : bilan de la synthèse du précurseur dibromé racémique et de sa résolution

Les précurseurs obtenus ont permis d'isoler de nouveaux produits au fort potentiel. Ainsi, un bisphosphonate atropochiral a pu être obtenu par double réaction d'Arbuzov sur le précurseur dibromé, avec un rendement de 70%. Ensuite, quatre nouvelles structures hélicoïdales ont été isolées, à savoir le phosphonate cyclique, le sel de phosphonium cyclique, l'éther cyclique et enfin une toute nouvelle famille d'hélicène (Schéma 309). L'intérêt de ce sujet est donc l'obtention de structures au potentiel certain et varié à partir d'un précurseur commun, la 3,3'-bis-indolizine-2,2'-méthanediol.

CHAPITRE 2 : EXPLOITATION DES PRÉCURSEURS

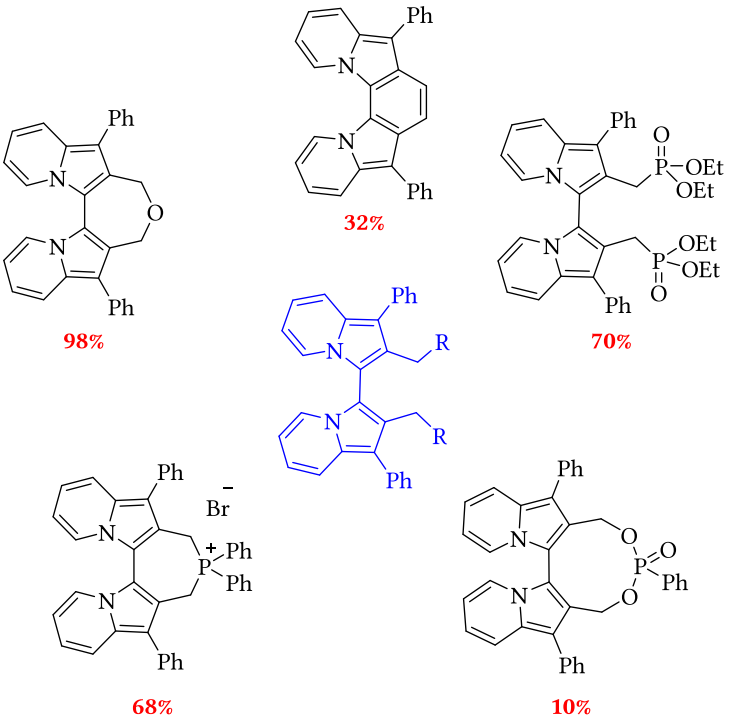


Schéma 309 : bilan des structures obtenues à partir des précurseurs

Le développement de ces structures pour la catalyse asymétrique est l'enjeu actuel. Les différents points à venir d'évolution de ce sujet sont les suivants :

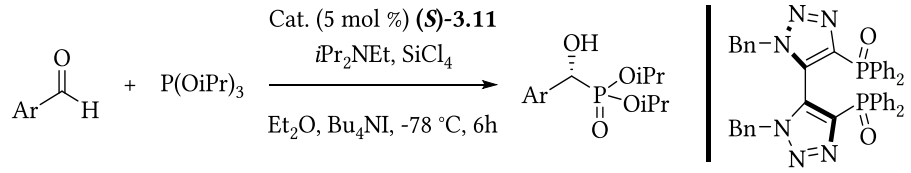
- La réduction des structures obtenues sous forme d'oxyde de phosphines en phosphines et leur complexation avec des métaux de transition pour apporter la preuve de concept.
- L'utilisation des structures phosphorées sous leur forme oxyde pour les utiliser comme base de Lewis dans des réactions énantiosélectives catalytiques à l'instar des oxydes de bis-triazolylphosphines étudiées.
- Le développement de catalyseurs de type Maruoka avec le sel de phosphonium cyclique obtenu, pour la catalyse par transfert de phase de réaction d'addition de Michael ou d'aldolisation asymétrique pour « benchmarquer » ces organocatalyseurs.
- L'exploitation des interactions hôte-invité du système doublement atropochiral comme senseur colorimétrique chiral.
- L'optimisation de la réaction aboutissant aux hélicènes et le développement de cette synthèse aux hélicènes phosphorées pour une exploitation future là encore en catalyse asymétrique.

Enfin, la dernière partie de ces travaux de thèse se sont focalisées sur l'exploitation d'oxydes de bis-triazolylphosphines dont la synthèse et la résolution ont été développées au laboratoire au cours de la précédente thèse. Pour cela, ces structures atropochirales énantiopures ont été utilisées comme bases de Lewis au cours de réactions d'Abramov, d'allylation d'aldéhydes et pour finir d'aldolisation. Les résultats obtenus sont compétitifs à ceux obtenus avec le BINAPO et le SEGPHOSO par exemple, les surpassant même pour la réaction d'Abramov (Schéma 310).

Ces organocatalyseurs ont des propriétés électroniques et stériques qui leurs sont propres. Nous comptons mettre à profit la modélisation moléculaire afin d'agrémenter notre compréhension des états de transition qui ont lieu et pour éclaircir le rôle de l'azote en α du phosphore.
Enfin, le développement des structures organophosphorées à d'autres réactions énantiosélectives est envisagé comme perspective imminente.

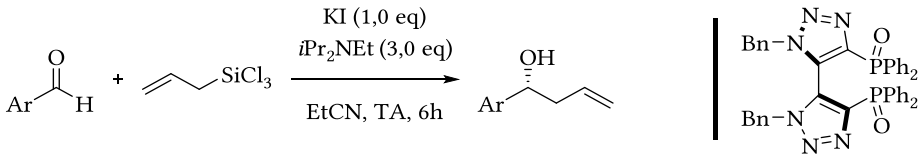
CHAPITRE 3 : EXPLOITATION DES OXYDES DE BIS-TRIAZOLYLPHOSPHINES

Réaction d'Abramov



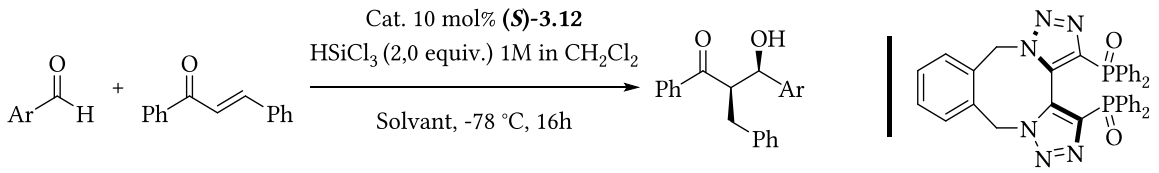
13 exemples
Rdt **78-96%**
ee 32-78%

Allylation d'aldéhydes



13 exemples
Rdt **86-96%**
ee 27-81%

Aldolisation



16 exemples
Rdt **48-92%**
Syn/anti : 72:28/95:5
ee 57-99%

Schéma 310 : bilan des résultats de réactions énantiosélectives avec l'oxyde de phosphine comme catalyseur

CHAPITRE

4

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX ET ANALYSES DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GENERALITIES

^{1}H NMR spectra were recorded on a BRUKER Ultra shield 400 plus (400.13 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform-d_1 ($CDCl_3$, 7.27 ppm), DMSO-d_6 ($(CD_3)_2SO$, 2.50 ppm), D_2O (4.79 ppm), acetone-d_6 (2.05 ppm). Coupling constants are expressed in Hertz (Hz). These abbreviations are used to express the multiplicity: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet), br (broad signal).
^{13}C NMR spectra were recorded on the same instrument at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central of chloroform-d_1 ($CDCl_3$, 77.16 ppm), DMSO-d_6 ($(CD_3)_2SO$, 39.52 ppm), acetone-d_6 (206.26, 29.84 ppm). Coupling constants are expressed in Hertz (Hz). These abbreviations are used to express the multiplicity: s (singulet), d (doublet).
^{31}P NMR spectra were recorded on the same instrument at 161.99 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from H_3PO_4 85%. These abbreviations are used to express the multiplicity: s (singulet), d (doublet).
Mass Spectra (MS): For low and high resolution spectra, the spectrometers used were electrospray ionization (ESI) WATERS Micromass Q-Tof spectrometer with as internal reference H_3PO_4 (0.1 % in water/acetonitrile, 1 : 1).
Chromatography Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60 F254 Merck. Visualisation was performed with UV light then phosphomolybdic acid solution or permanganate solution followed by heating as developing agents. Flash Chromatography was performed manually with silica gel 60 Å 35-70 µm SDS or using a CombiFlash Companion/TS with prepacked column (4 to 120 g scale) with 35-70 µm.
HPLC analysis
Normal-phase chromatography. The chiral compounds were analyzed by normal-phase-HPLC on a “SHIMADZU LC 20 A Prominence” instrument, fit with “SPD-M20A” UV detection and "prominence diode Array detector” realized between 190 and 700 nm. The analysis are realized to isocratic method with a rate flow between 0,8 and 1,2 ml.min-1. Three chiral Columns were used “CHIRALPAK IA”, “CHIRALPAK IB” and “CHIRALPAK IC”

Purification of solvents and reagents
Solvent were purified before use by classical techniques under nitrogen:

- Tetrahydrofuran, diethyl ether, toluene, dichloromethane and acetonitrile were obtained from a dry solvent dispenser.
- Dimethylformamide was dried over activated 4 Å molecular sieves.

All air and/or water sensitive reactions were carried out under nitrogen atmosphere with dry, freshly distilled solvents and reagents when possible. All corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

CHAPITRE

CHAPITRE 1

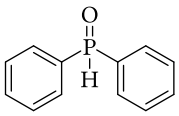
SYNTHÈSE ET PHOSPHORYLATION
DU MOTIF INDOLIZINE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Synthèse d'indolizines C(sp^2)-P en position 3

1.1. Synthèse « directe » d'indolizines via un précurseur phosphoré

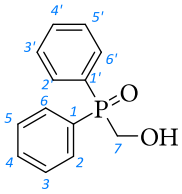
- Précurseur phosphoré



Diphenylphosphine oxide 1.320
$C_{10}H_{11}OP$
202.19 g.mol^{-1}

Diphenylphosphine chloride (16.5 mL, 90.0 mmol, 1.0 eq) was added under nitrogen to 100 mL of dry THF. Then, water (5.0 mL, 278 mmol, 3.1 eq) were added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and the reaction was followed by ^{31}P NMR. THF was evaporated and the crude was diluted in DCM (50 mL). Work up was performed by using saturated sodium bicarbonate (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. A colorless oil was obtained in 97% yield (m= 17.6 g).

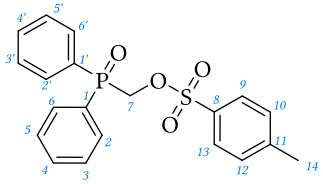
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.66 (s, 1H, PH), 7.75 – 7.63 (m, 4H, H_{ortho}), 7.61 – 7.52 (m, 2H, H_{para}), 7.52 – 7.44 (m, 4H, H_{meta}).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.79 (s).



Diphenylhydroxymethylphosphine oxide 1.321
$C_{13}H_{13}O_2P$
232.22 g.mol^{-1}

Diphenylphosphine oxide (16.3 g, 80.6 mmol, 1 eq) was added under N_2 to a solution of paraformaldehyde (2.90 g, 96.7 mmol, 1.2 eq) in triethylamine (14.1 mL, 104.8 mmol, 1.3 eq). The mixture was stirred for 3 h at 80 °C until the solid paraformaldehyde was dissolved. A white solid precipitated *in situ*. Triethylamine was then evaporated and the solid was dissolved in CH_2Cl_2. After evaporation, residual polymeric formaldehyde was removed by trituration in ethanol. This operation was performed three times. Diphenylhydroxymethylphosphine oxide was isolated as a white powder in 98% yield (m= 18.4 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89-7.64 (m, 4H, 4 H_{meta}), 7.58-7.48 (m, 2H, H_{para}), 7.47-7.39 (m, 4H, 4 H_{ortho}), 4.40 (s, 2H, PCH_2).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 31.13 (s).



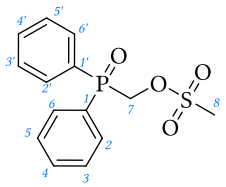
Diphenylphosphinoylmethyl tolylsulfonate 1.322a

$C_{20}H_{19}O_4PS$

386.40 g.mol^{-1}

In a two-necked flask, diphenylhydroxymethylphosphine oxide (2 g, 8.53 mmol, 1 eq) was added under nitrogen to dry CH_2Cl_2 (20 mL). The mixture was cooled down to 0 °C and triethylamine (1.2 mL, 8.53 mmol, 1 eq) was added. After stirring at room temperature for 30 min, the solution was cooled down again to 0 °C and *p*-toluenesulfonyl chloride (1.63 g, 8.53 mmol 1 eq) was introduced. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and at rt overnight. The mixture was washed with distilled water (20 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 25 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. Diphenylphosphinoylmethyl tolylsulfonate was isolated as a white solid in 88% yield (m= 2.90 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74-7.68 (m, 4H, H_{meta}), 7.61-7.56 (m, 4H, H_4, $H_{4'}$, H_9, H_{13}), 7.49 – 7.45 (m, 4H, H_3, $H_{3'}$, H_5, $H_{5'}$), 7.27 – 7.24 (m, 2H, H_{10}, H_{12}), 4.60 (d, $^2J_{PH}$ = 7.2 Hz, 2H, H_7), 2.42 (s, 3H, H_{14}).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 25.79 (s).



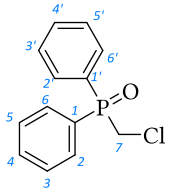
Diphenylphosphinoylmethyl methylsulfonate 1.322b

$C_{14}H_{15}O_4PS$

310.30 g.mol^{-1}

In a two-necked flask, diphenylhydroxymethyl phosphine oxide (500 mg, 2.13 mmol, 1 eq) was added under nitrogen to dry CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was cooled down to 0 °C and triethylamine (297 µL, 2.13 mmol, 1 eq) was added. After stirring at rt for 30 min, mesyl chloride (165 µL, 2.13 mmol, 1 eq) was added at 0 °C. The reaction was stirred at this temperature for 30 min and at rt overnight. The medium was washed with distilled water (10 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. Diphenylphosphinoylmethyl methylsulfonate was isolated as a white powder in 92% yield (m= 610 mg).

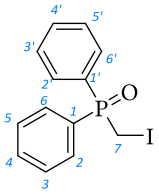
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82-7.76 (m, 4H, 4 H_{meta}), 7.64-7.60 (m, 2H, H_{para}), 7.56-7.52 (m, 4H, H_{ortho}), 4.88 (d, $^2J_{PH}$ = 4.9 Hz, 2H, PCH_2), 3.01 (s, 3H, SCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.17 (d, $^4J_{PC}$ = 2.0 Hz, C_4, $C_{4'}$), 131.60 (d, $^2J_{PC}$ = 9.7 Hz, C_2, $C_{2'}$, C_6, $C_{6'}$), 129.17 (d, $^3J_{PC}$ = 12.2 Hz, C_3, $C_{3'}$, C_5, $C_{5'}$), 65.17 (d, $^1J_{PC}$ = 81.3 Hz, C_7), 37.99 (s, C_8).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 25.81 (s).



Chloromethyldiphenylphosphine oxide 1.323a
$C_{13}H_{12}ClOP$
250.66 g.mol^{-1}

In a round-bottom flask, diphenylhydroxymethylphosphine oxide (500 mg, 2.15 mmol, 1 eq) was added under nitrogen to dry CH_2Cl_2 (5 mL). Thionyl chloride (736 µL, 10.2 mmol, 4.7 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 3h at room temperature. Then, water (10 mL) and saturated solution of $NaHCO_3$ (10 mL) were added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL) before being drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum. The product was isolated as a yellow oil in 37% yield (m= 200 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83-7.78 (m, 4H, H_{meta}), 7.62-7.58 (m, 2H, H_{para}), 7.54-7.49 (m, 4H, 4 H_{ortho}), 4.05 (d, $^2J_{PH}$ = 6.6 Hz, 2H, PCH_2).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 28.58 (s).

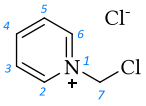


Iodomethyldiphenylphosphine oxide 1.323b
$C_{13}H_{12}IOP$
342.12 g.mol^{-1}

In a two-necked flask, diphenylphosphinoylmethyl tolylsulfonate (2 g, 5.18 mmol, 1 eq) was dissolved in acetone (100 mL). NaI (3.10 g, 20.7 mmol, 4 eq) was added and the mixture was heated at 75 °C for 24h. Saturated solution of sodium thiosulfate (50 mL) was then added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL), before being drying over $MgSO_4$ and concentration under vacuum. Iodomethyldiphenylphosphine oxide was isolated as a yellow powder in 97% yield (m= 1.72 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80-7.74 (m, 4H, H_{meta}), 7.57-7.53 (m, 2H, H_{para}), 7.50-7.45 (m, 4H, H_{ortho}), 3.59 (d, $^2J_{PH}$ = 5.8 Hz, 2H, PCH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 132.5 (d, $^4J_{PC}$ = 2.7 Hz, C_{para}), 131.4 (d, $^2J_{PC}$ = 9.5 Hz, C_{ortho}), 130.7 (d, $^1J_{PC}$ = 104.9 Hz, PC), 128.9 (d, $^3J_{PC}$ = 12.2 Hz, C_{meta}), -4.9 (d, $^1J_{PC}$ = 67.2 Hz, PCH_2).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.57 (s).

- Cyclisation 1,3-dipolaire

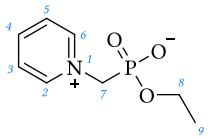


1-chloromethylpyridinium chloride 1.327
$C_6H_7Cl_2N$
164.03 g.mol^{-1}

In a three necked-flask, under nitrogen, $SOCl_2$ (7.3 mL, 0.1 mol, 1 eq) was added to 150 mL of acetonitrile. The solution was cooled down to 0 °C and pyridine (8.1 mL, 0.1 mol, 1 eq) was added with stirring. In another flask, paraformaldehyde (12.0 g, 0.4 mol, 4 eq) was sublimated and transferred into

the solution by means of a glass cannula. At the end of the addition of paraformaldehyde, the precipitate was collected by filtration. The powder was refluxed in acetonitrile and filtered while hot. Chloromethylpyridinium chloride was isolated as a white powder in 82% yield (m= 13.5 g).

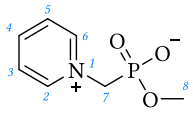
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.59-9.57 (m, 2H, H_{ortho}), 8.81 (tt, $^{3}J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_{para}), 8.34-8.30 (m, 2H, H_{meta}), 6.83 (s, 2H, H_7).



Ethyl 1-pyridinylmethylphosphonate 1.332a
$C_8H_{12}NO_3P$
201.16 g.mol^{-1}

In a two-necked flask equipped with a Dean-Stark apparatus under nitrogen, 1-chloromethylpyridinium (5.00 g, 30.5 mmol, 1 eq) was added to dry acetonitrile (50 mL). Triethyl phosphite (10.5 mL, 61.0 mmol, 2 eq) was added and the mixture was refluxed for 3h. The precipitate was filtered and dried under vaccum. The product was isolated as a white powder in 80% yield (m= 4.85 g).

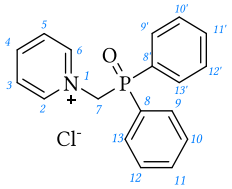
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 8.81 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.2 Hz, 2H, H_2, H_6), 8.58 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.8, 1H, H_4), 8.10 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_3, H_5), 4.86 (d, $^{2}J_{PH}$ = 12.9 Hz, 2H, CH_2), 4.00-3.92 (m, 2H, OCH_2), 1.23 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, CH_3).
^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ : 9.64 (s).
MS (ESI+) m/z = 202.07.



Methyl 1-pyridinylméthylphosphonate 1.332b
$C_7H_{10}NO_3P$
187.13 g.mol^{-1}

In a two-necked flask equipped with a Dean-Stark apparatus under nitrogen, 1-chloromethylpyridinium (1.00 g, 6.1 mmol, 1 eq) was added to dry acetonitrile (20 mL). Trimethyl phosphite (1.1 mL, 9.2 mmol, 1.5 eq) was added and the mixture was refluxed for 3h. The precipitate was filtered and dried under vacuum. The product was isolated as a white powder in 76% yield (m= 867 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 8.79 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, H_{ortho}), 8.57 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_{para}), 8.09 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_{meta}), 4.88 (d, $^{2}J_{PH}$ = 12.9 Hz, 2H, PCH_2), 3.62 (d, $^{3}J_{PH}$ = 10.8 Hz, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ : 145.6 (d, $^{3}J_{PC}$ = 1.4 Hz, H_{ortho}), 144.8 (s, C_{para}), 128.2 (d, $^{4}J_{PC}$ = 1.1 Hz, C_{ortho}), 56.9 (d, $^{1}J_{PC}$ = 135.1 Hz, CH_2), 52.4 (d, $^{2}J_{PC}$ = 6.2 Hz, CH_3).
^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ : 10.98 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_7H_{10}NO_3P$: 506.1732, found 506.1736.



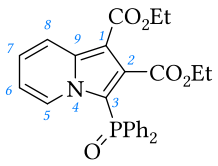
1-diphenylphosphinoylmethylpyridinium chloride 1.330

$C_{18}H_{17}ClNOP$

329.16 g.mol^{-1}

In a two-necked flask equipped with a Dean-Stark apparatus, under nitrogen, 1-chloromethylpyridinium (1.00 g, 6.1 mmol, 1 eq) was added to dry acetonitrile (20 mL). Methyldiphenylphosphite (1.47 mL, 7.3 mmol, 1.2 eq) was added and the mixture was refluxed for 3h. The precipitate was filtered and dried under vacuum. After precipitation in boiling ethanol, the product was isolated as a brown powder in 40% yield (m= 800 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 8.57-8.53 (m, 3H, H_{meta}), 8.99-7.95 (m, 2H, H_{ortho}), 7.77-7.69 (m, 6H, H_{aryl}), 7.63-7.58 (m, 4H, H_{aryl}), 5.84 (d, $^2J_{PH}$ = 6.5 Hz, 2H, PCH_2).
^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ : 32.67 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{18}H_{17}NOP$: 294.1048, found 294.1048.



diethyl indolizine-1,2-dicarboxylate 1.334

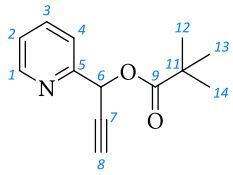
$C_{26}H_{24}NO_5P$

461.45 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, pyridinium salt (300 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq) was suspended in DCM (20 mL). Diethyl maleate (107 µL, 0.66 mmol, 1.0 eq) and sodium hydroxide 10.8 N (1.0 mL, 10.8 mmol, 16 eq) were added at room temperature. The heterogeneous brown solution was stirred for 1h at room temperature and water (50 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with DCM (3 x 20 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated in vacuo. The crude product was dissolved in DCM (20 mL) and chloranil (325 mg, 1.32 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. After evaporation of solvent, the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 2 : 1). A white solid was isolated as pure product in 36% yield (m= 110 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.21 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 8.25 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.86 – 7.65 (m, 4H, H_{aryl}), 7.65 – 7.49 (m, 2H, H_{aryl}), 7.49 – 7.36 (m, 4H, H_{aryl}), 7.22 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.78 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.27 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.46 (q, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.28 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.05 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.43 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{26}H_{25}NO_5P$: 462.1470, found 462.1473.

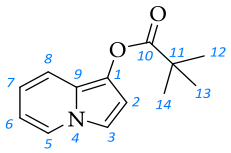
- Cycloisomérisation



1-(pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate 1.339
$C_{13}H_{15}NO_2$
217.27 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, pyridine-2-carboxaldehyde (888 µL, 9.34 mmol, 1.0 eq) was diluted in dry THF (30 mL). Ethynylmagnesium bromide solution 0.5M in THF (20.6 mL, 10.3 mmol, 1.1 eq) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 1h. Saturated ammonium chloride solution (30 mL) was added to quench the reaction and aqueous media was extracted twice with ethyl acetate (2 x 20 mL). Organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The propargylic alcohol was used without further purification.
The crude alcohol was diluted in dry DCM (20 mL) in a 100 mL two necked flask, under nitrogen. Pivaloyl chloride (1.03 mL, 8.40 mmol, 1.25 eq), triethylamine (2.72 mL, 20.2 mmol, 3.0 eq) and dimethylaminopyridine (41 mg, 0.34 mmol, 0.05 eq) were added at room temperature and the reaction mixture was stirred for 15h. The orange solution was washed with saturated ammonium chloride solution (20 mL) and brine (20 mL). Aqueous layers were extracted twice with DCM (2 x 20 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / hexane 1 : 4). Orange oil was isolated as pure product in 61% yield (m= 1.23g).

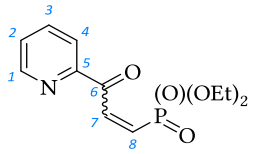
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.60 (d, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, 1H, H_1), 7.72 (s, 1H, H_4), 7.51 (d, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_2), 7.31 – 7.08 (m, 1H, H_3), 6.46 (s, 1H, H_8), 2.61 (dd, $^4J_{HH}$ = 2.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_6), 1.22 (d, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 9H, CH_3).



indolizin-1-yl pivalate 1.340
$C_{13}H_{15}NO_2$
217.27 g.mol^{-1}

In a Radley tube, 1-(pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl pivalate (500 mg, 2.30 mmol, 1.0 eq) was suspended in water (2 mL) and the reaction was stirred at 100 °C for 2h and 15h at room temperature. Water was evaporated under vacuum, and the crude product was purified by chromataography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Yellow oil was isolated as pure product in 63% yield (m= 315 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.75 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H_5), 7.19 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.14 (d, $^3J_{HH}$ = 2.8 Hz, 1H, H_3), 6.74 (d, $^3J_{HH}$ = 2.7 Hz, 1H, H_2), 6.62 – 6.55 (m, 1H, H_6), 6.44 – 6.35 (m, 1H, H_7), 1.42 (s, 9H, H_{12}, H_{13}, H_{14}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 177.00 (s, C_{10}), 126.61 (s), 124.86 (s), 122.27 (s), 116.25 (s), 116.05 (s), 110.39 (s), 109.03 (s), 106.48 (s), 39.29 (s, C_{11}), 27.45 (s, C_{12}, C_{13}, C_{14}).



diethyl (*Z*,*E*)-(6-oxo-5-(pyridin-2-yl)prop-8-en-8-yl)phosphonoperoxoate 1.343 and 1.344

$C_{12}H_{16}NO_5P$

285.24 g.mol^{-1}

In a 15 mL two-necked flask, under nitrogen, pyridine-2-carboxaldehyde (160 µL, 1.68 mmol, 1.0 eq) was diluted in dry THF (15 mL). A solution of diethyl ethynylphosphonate (300 µL, 2.02 mmol, 1.2 eq and ethylmagnesium bromide solution 3M in DCE (610 µL, 1.83 mmol, 1.1 eq) prepared at room temperature in dry THF (2.0 mL) was added dropwise (20 min) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2h, then quenched with saturated solution of ammonium chloride (10 mL). Ethyl acetate (20 mL) was added and organic layer was collected, washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography (silica gel, ethyl acetate / hexane 2 : 1) afforded both stereoisomers *Z* and *E* as yellow oil, respectively in 13% yield (m= 60 mg) and 27% yield (m= 120 mg) (total yield of 40% (m= 180 mg).

Isomère *Z*

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 21.1, 17.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 20.2, 17.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.04 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.18 (s).

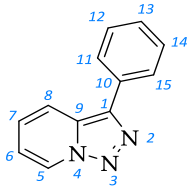
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 188.26 (d, J = 22.4 Hz), 152.92 (d, J = 2.5 Hz), 149.30 (s), 139.23 (d, J = 7.3 Hz), 137.17 (s), 131.65 (s), 129.80 (s), 127.65 (s), 123.26 (s), 63.24 (t, J = 110.8 Hz), 16.48 (d, J = 6.2 Hz).

Isomère *E*

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.68 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.6, 14.0 Hz, 1H), 4.31 – 3.84 (m, 4H), 1.21 (dt, J = 14.4, 7.1 Hz, 6H).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.71 (s).

- Trans-annulation



1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine 1.348a

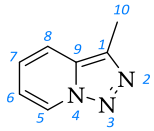
$C_{12}H_9N_3$

195.23 g.mol^{-1}

In a 100 mL round-bottom flask, 2-Benzoylpyridine (2 g, 10.9 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOH 99% (10mL). Hydrazine monohydrate (1.6 ml, 32.7 mmol, 3.0 eq) was added. The reaction mixture was refluxed for 16h. Water (50 mL) was added and aqueous layers were extracted twice with ethyl acetate (50 mL). The combined organic layers were wash with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The orange oil was dissolved in dichloromethane (50 mL) in a 250 mL flask. Activated manganese dioxide (1.9 g, 21.8 mmol, 2.0 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16h and filtrated on celite pad. After evaporation *in vacuo*, the resulting oil was

purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 1 : 1). White crystalline solid was isolated as a pure product in 89% yield (m = 1.9 g).

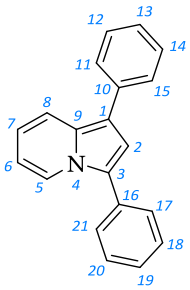
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.74 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.08 – 7.79 (m, 3H, H8, H_{11}, H_{15}), 7.60 – 7.46 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.46 – 7.35 (m, 1H, H_{13}), 7.29 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.99 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.06 (s, C_{10}), 131.54 (s, C_1), 130.55 (s, C_9), 129.12 (s, C_{12}, C_{14}), 128.00 (s, C_{13}), 126.75 (s, C_{11}, C_{15}), 125.72 (s, C_5, C_7), 118.51 (s, C_8), 115.41 (s, C_6).



1-methyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine 1.348b
$C_7H_7N_3$
133.15 g.mol^{-1}

In a 100 mL round-bottom flask, 2-acetylpyridine (5 g, 41.3 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOH 99% (50mL). Hydrazine monohydrate (8 ml, 0.17 mol, 4.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48h and at reflux for 72h. Water (150 mL) was added and aqueous layers were extracted three times with ethyl acetate (150 mL). The combined organic layers were wash with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The white crystalline solid was dissolved in dichloromethane (200 mL) in a 500 mL flask. Activated manganese dioxide (7.2 g, 86.3 mmol, 2.0 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16h and filtrated on celite pad. After evaporation *in vacuo*, the resulting white solid was recrystallized in hot EtOH 99% (20 ml for 5 g). The white crystalline solid was isolated by filtration, washed with cold ethanol (20 mL) followed by pentane and dried. Pure 1-methyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine was isolated as a white solid in 87% yield (m = 4.8 g).

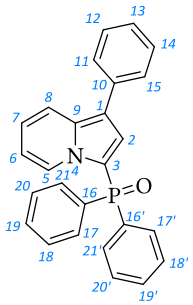
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.62 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.59 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.14 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.90 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.59 (s, 3H, H_{10}).



1,3-diphenylindolizine 1.349
$C_{20}H_{15}N$
269.35 g.mol^{-1}

In a dry schlenk tube, 1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine (200 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq) and tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (57 mg, 0.15 mmol, 0.15 eq) was added followed by dry toluene (1 mL). Phenylacetylene (135 µL, 1.23 mmol, 1.2 eq) was added and the mixture was stirred at 130 °C for 17h. After evaporation of volatiles, the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 4). Yellow solid was isolated as a pure product in 76 % yield (m= 210 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.30 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 7.79 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.69 – 7.56 (m, 4H, H_{aryl}), 7.51 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H_{aryl}), 7.45 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H_{aryl}), 7.38 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 1H, H_{aryl}), 7.31 – 7.22 (m, 1H, H_{aryl}), 7.06 (s, 1H, H_2), 6.77 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.4 Hz, 1H, H_7), 6.57 – 6.47 (m, 1H, H_6).



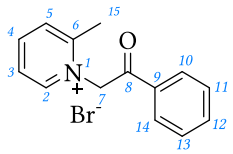
diphenyl(1-phenylindolizin-3-yl)phosphine oxide 1.351
$C_{26}H_{20}NOP$
393.43 g.mol^{-1}

In a 10 mL three-necked flask, 1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine (100 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq), ethynyldiphenylphosphine oxide (139 mg, 0.61 mmol, 1.2 eq) and tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (29 mg, 7.68.10^{-2} mmol, 0.15 eq) were refluxed in dry chlorobenzene (2.0 mL) for 16h. After evaporation, the crude product was purified over colonne chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 2 : 1). Brown oil was isolated as 88% pure product according to ^{31}P NMR, in 7% yield (m= 14 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.63 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 7.85 – 7.70 (m, 5H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 6H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.19 (m, 1H), 6.99 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.79 (d, $^{3}J_{PH}$ = 3.2 Hz, 1H, H_2), 6.62 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 19.47 (s).

1.2. Synthèse « indirecte » d'indolizines phosphorées

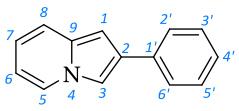
- Synthèse de 3-halogénoindolizines



2-methyl-1-(benzoylmethyl)pyridin-1-ium bromide 1.360a
$C_{14}H_{14}BrNO$
292.18 g.mol^{-1}

In a 500 mL round bottom flask, 2-methylpyridine (16.9 mL, 0.17 mol, 1 eq) and bromoacetophenone (34.1 g, 0.17 mol, 1 eq) were added in acetone (200 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The precipitate was filtered off and washed with acetone to give a white powder in 87% yield (m= 43.5 g).

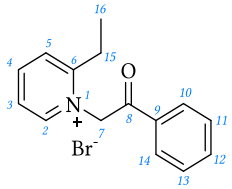
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.08 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 6.3, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_2), 8.64 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.9, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.22 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.6, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 8.15-8.09 (m, 3H, H_3, H_{10}, H_{14}), 7.82–7.78 (m, 1H, H_{12}), 7.69–7.65 (m, 2H, H_{11}, H_{13}), 6.72 (s, 2H, H_7), 2.74 (s, 3H, H_{15}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 190.7 (s, C_8), 156.3 (s, C_6), 146.7 (s, C_2), 146.3 (s, C_4), 134.9 (s, C_{12}), 133.5 (s, C_9), 129.7 (s, C_5), 129.1 (s, C_{aryl}), 128.5 (s, C_{aryl}), 125.6 (s, C_3), 63.9 (s, C_7), 19.8 (s, C_{15}).



2-phenylindolizine 1.373
$C_{14}H_{11}N$
193.25 g.mol^{-1}

In a 1L three-necked flask, 2-methyl-1-(benzoylmethyl)pyridin-1-ium bromide (30.2 g, 0.104 mol, 1.0 eq) was dissolved in water (500 mL). Sodium bicarbonate (9.6 g, 0.114 mol, 1.1 eq) was added at room temperature. The yellow solution was refluxed 2h. The white solid formed was collected by filtration, dissolved in dichloromethane (about 700 mL) and washed with water (200 mL). Dichloromethane layer was then evaporated to afford the pure product as a white solid in 92% yield (m= 18.5 g).

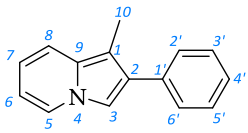
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.21 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.99 – 7.91 (m, 1H, H_3), 7.73 – 7.66 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.44 – 7.34 (m, 3H, H_8, $H_{3'}$, $H_{5'}$), 7.24 (dd, $^3J_{HH}$ = 10.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 4.3 Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.76 (s, 1H, H_1), 6.68 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.53 (td, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ : 134.92 (s, $C_{1'}$), 132.92 (s, C_2), 128.81 (s, $C_{3'}$, $C_{5'}$), 128.22 (s, C_9), 126.43 (s, $C_{4'}$), 125.69 (s, C_5), 125.61 (s, $C_{2'}$, $C_{6'}$), 118.61 (s, C_8), 117.52 (s, C_7), 110.41 (s, C_6), 109.83 (s, C_3), 96.14 (s, C_1).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{14}H_{12}N$: 194.0970, found 194.0970.



2-ethyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)pyridin-1-ium bromide 1.360b
$C_{15}H_{16}BrNO$
306.20 g.mol^{-1}

In a 500 mL round bottom flask, 2-ethylpyridine (18.6 mL, 0.16 mol, 1 eq) and bromoacetophenone (32.4 g, 0.16 mol, 1 eq) were added in acetone (200 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The precipitate was filtered-off and washed with acetone to give a white powder in 82% yield (m= 41 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.03 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.3, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 8.68 (td, $^3J_{HH}$ = 7.9, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H_4), 8.19 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.1, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.14–8.09 (m, 3H, H_3, H_{10}, H_{14}), 7.83–7.79 (m, 1H, H_{12}), 7.69–7.65 (m, 2H, H_{11}, H_{13}), 6.67 (s, 2H, H_7), 3.03 (q, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, H_{15}), 1.25 (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, H_{16}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 191.0 (s, C_8), 160.4 (s, C_6), 146.9 (s, C_2), 146.5 (s, C_4), 134.9 (s, C_{12}), 133.4 (s, C_9), 129.0 (s, C_{aryl}), 128.6 (s, C_{aryl}), 127.8 (s, C_5), 125.4 (s, C_3), 63.4 (s, C_7), 25.2 (s, C_{15}), 12.0 (s, C_{16}).

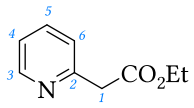


1-methyl-2-phenylindolizine 1.361a
$C_{15}H_{13}N$
207.28 g.mol^{-1}

In a 1L three-necked flask, 2-ethyl-1-(benzoylmethyl)pyridin-1-ium bromide (30.0 g, 98.0 mmol, 1.0 eq) was dissolved in water (300 mL). The suspension was stirred at 50 °C for complete dissolution (15

min). Sodium bicarbonate (30 g, 357 mmol, 3.6 eq) was added at 50 °C. The yellow solution was refluxed 2h. Aqueous layer was extracted twice with DCM (1 x 200 mL and 1 x 100 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Recrystallization in hot ethanol afforded the desired pure product as a white solid in 90% yield (m= 18.3 g).

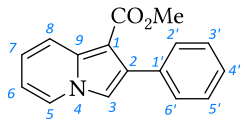
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.85 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.57 – 7.50 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.48 – 7.41 (m, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$), 7.39 (s, 1H, H_3), 7.32 (m, 2H, H_8, $H_{4'}$), 6.61 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.42 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 2.45 (s, 3H, H_{10}).
HRMS (ESI, M+H⁺) m/z calcd for $C_{15}H_{13}N$: 208.1126, found 208.1128.



ethyl 2-(pyridin-2-yl)acetate
$C_9H_{11}NO_2$
165.19 g.mol^{-1}

In a 500 mL three-necked flask, *n*-butyllithium 1.6M in hexane (131.2 mL, 0.21 mol, 2.1 eq) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (30.8 mL, 0.22 mol, 2.2 eq) in dry THF (100 mL) at -78 °C, under nitrogen. The solution was stirred for 1h30 at 0 °C. Then, at -78 °C, the LDA solution was cannulated in a 1L three-necked flask containing a solution of α-picoline (9.9 mL, 0.10 mol, 1.0 eq) and diethylcarbonate (36.3 mL, 0.30 mol, 3.0 eq) in THF (100 mL), under nitrogen. The orange mixture was stirred at -78 °C for 1h and at room temperature for 30 min. The reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL). Water (200 mL) was added and the aqueous layer was extracted three times with diethylether (100 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude oil was distillated by means of Kugelröhr apparatus (90 °C, 0.6 mBar). Pure ethyl 2-(pyridin-2-yl)acetate was isolated in the residue as an orange oil in 89% yield (m= 14.6 g).

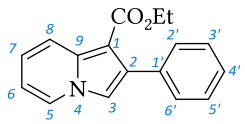
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.62 – 8.42 (m, 1H, H_3), 7.61 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.25 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 1H, H_5), 7.14 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 4.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_4), 4.14 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 3.80 (s, 2H, H_1), 1.21 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.22 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 154.17 (s, C_2), 149.08 (s, C_3), 136.24 (s, C_6), 123.51 (s, C_5), 121.70 (s, C_4), 60.56 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 43.57 (s, C_1), 13.79 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).



methyl 2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.361b
$C_{15}H_{13}NO_2$
251.29 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, pyridine-2-methylacetate (500 mg, 3.31 mmol, 1.0 eq) was diluted in acetone (20 mL) and bromoacetophenone (856 mg, 4.30 mmol, 1.3 eq) was added. The Yellow solution was stirred at room temperature for 38h. Then sodium bicarbonate (278 mg, 3.31 mmol, 1.0 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 4 days. After filtration and concentration of the filtrate, the crude white solid was recrystallized in hot ethanol / water (few drops). White solid was isolated as pure product in 71% yield (m= 590 mg).

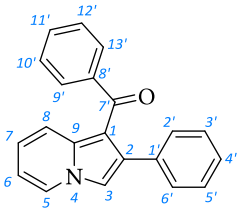
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.24 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.99 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.54 – 7.50 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.43 – 7.32 (m, 3H, $H_{3'}$, $H_{4'}$, $H_{5'}$), 7.25 (s, 1H, H_3), 7.08 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 6.74 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 3.78 (s, 3H, $CO_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.51 (s, $\underline{C}O_2CH_3$), 136.96 (s, C_9), 134.99 (s), 132.88 (s), 129.97 (s, $C_{2'}$, $C_{6'}$), 127.80 (s, $C_{3'}$, $C_{5'}$), 127.26 (s, $C_{4'}$), 125.70 (s, C_5), 122.67 (s, C_6), 120.52 (s, C_5), 113.96 (s, C_3), 112.85 (s, C_7), 101.38 (s, C_2), 50.72 (s, $CO_2\underline{C}H_3$).



ethyl 2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.361c
$C_{15}H_{13}N$
265.31 g.mol^{-1}

In a 500 mL two-necked flask, under nitrogen, bromoacetophenone (13.7 mL, 68.8 mmol, 1.0 eq) and potassium iodide (22.8 g, 138 mmol, 2.0 eq) were refluxed in acetone (250 mL) for 2h. Pyridine-2-ethylacetate (12.5 g, 75.7 mmol, 1.1 eq) was added at reflux, followed 20 min latter by sodium bicarbonate (11.6 g, 138 mmol, 2.0 eq). The mixture was refluxed for 3 days. The white solid was filtered off, washed with acetone (50 mL) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Brown solid was purified over a plug of silica gel using ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 1. The filtrate collected was concentrated until 300 mL and a precipitate was decanted for 14h. After filtration and washing with pentane (50 mL), yellow powder was isolated as pure product (m= 7.4 g). The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4), then recrystallized in ethanol. Yellow solid was isolated as the pure product (m= 1.3 g). The global yield of the reaction is 48% (m= 8.7 g).

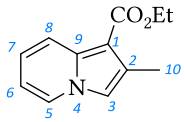
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.25 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.97 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.56 – 7.43 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.45 – 7.31 (m, 3H, $H_{3'}$, $H_{4'}$, $H_{5'}$), 7.24 (s, 1H, H_3), 7.06 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 6.72 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 4.26 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.24 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



phenyl(2-phenylindolizin-1-yl)methanon 1.361d
$C_{15}H_{13}N$
297.36 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, pyridine-2-acetophenone (300 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq) was dissolved in acetone (20 mL) and bromoacetophenone (363 mg, 1.83 mmol, 1.2 eq) was added. The Yellow solution was stirred at room temperature for 23h. Then sodium bicarbonate (192 mg, 2.29 mmol, 1.5 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 5 days. After filtration and concentration of the filtrate, the crude orange oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). Yellow solid was isolated as pure product in 53% yield (m= 240 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_5), 8.04 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 7.62 – 7.54 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.35 (s, 1H, H_3), 7.30 – 7.22 (m, 1H, $H_{4'}$), 7.20 (m, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$), 7.17 – 7.03 (m, 6H, H_7, $H_{9'}$, $H_{13'}$, $H_{10'}$, $H_{12'}$, $H_{11'}$), 6.77 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_6).



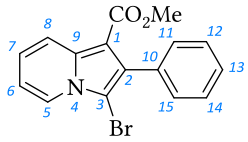
ethyl 2-methylindolizine-1-carboxylate 1.361e

$C_{12}H_{13}NO_2$

203.24 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, chloroacetone (2.63 mL, 33.0 mmol, 1 eq) and potassium iodide (11.0 g, 66.0 mmol, 2 eq) were refluxed in acetone (100 mL) for 2h. A solution of pyridine-2-ethylacetate (6.0 g, 36.3 mmol, 1.1 eq) in acetone (50 mL) was added, followed by sodium bicarbonate (5.55 g, 66.0 mmol, 2 eq). The mixture was refluxed for 9 days. The white solid was filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Dichloromethane (50 mL) was added and the solution was washed with water (50 mL). Aqueous layer was then extracted with dichloromethane (50 mL) and the combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated under vacuum. The residual black oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). Green solid was isolated as the pure product in 67% yield (m= 4.5 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.12 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_5), 7.87 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.04 (s, 1H, H_3), 6.98 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 6.62 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_7), 4.36 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 2.48 (d, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 3H, H_{10}), 1.41 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.77 (s, $\underline{C}O_2Et$), 136.70 (s, C_1), 128.62 (s, C_9), 125.34 (s, C_8), 121.96 (s, C_6), 119.78 (s, C_5), 113.33 (s, C_3), 112.06 (s, C_7), 102.66 (s, C_2), 59.23 (s, $O\underline{C}H_2CH_3$), 14.77 (s, $OCH_2\underline{C}H_3$), 13.01 (s, C_{10}).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{12}H_{14}NO_2$: 204.1025, found 204.1027.



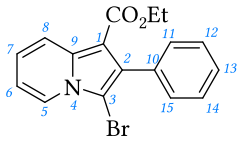
methyl 3-bromo-2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.365a

$C_{16}H_{12}BrNO_2$

330.18 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, methyl 2-phenylindolizine-1-carboxylate (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (20 mL). *N*-Bromosuccinimide (141 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) and triethylamine (111 µL, 0.80 mmol, 1.0 eq) were successively added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16h. Organic media was washed twice with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (2 x 20 mL). Organic layers were collected and combined aqueous layers were extracted with diethyl ether (50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vaccuo*. Brown solid was isolated as pure product in 99% yield (m= 260 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 8.20 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.49 – 7.34 (m, 5H, H_{aryl}), 7.20 – 7.08 (m, 1H, H_7), 6.90 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 3.72 (s, 3H, $CO_2C\underline{H}_3$).



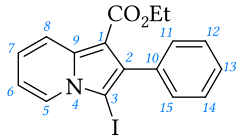
ethyl 3-bromo-2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.365b

$C_{17}H_{14}NO_2$

344.21 g.mol^{-1}

In a 100 mL flask, ethyl 2-phenylindolizine-1-carboxylate (500 mg, 1.88 mmol, 1.0 eq) and triethylamine (263 µL, 1.88 mmol, 1.0 eq) were added to dry THF (30 mL). The solution was cooled down at 0 °C and *N*-bromosuccinimide (670 mg, 3.76 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred 20h at room temperature (monitored by TLC). Organic media was washed twice with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (2 x 30 mL). Organic layers were collected and combined aqueous layers were extracted twice with diethyl ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vaccuo*. Crude brown solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9). White solid was isolated as the pure product in 80% yield (m= 518 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 8.15 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.55 – 7.33 (m, 5H, $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{4'}$, $H_{5'}$, $H_{6'}$), 7.12 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.85 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 4.22 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.15 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



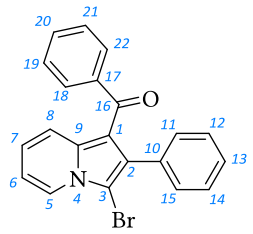
ethyl 3-iodo-2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.366

$C_{17}H_{14}INO_2$

391.21 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, ethyl 2-phenylindolizine-1-carboxylate (200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry acetonitrile (10 mL). *N*-iodosuccinimide (204 mg, 0.91 mmol, 1.2 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. Organic media was diluted in DCM (100 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL) followed by saturated aqueous sodium thiosulfate solution (20 mL). Organic layers were collected and combined aqueous layers were extracted with DCM (100 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vaccuo*. Crude dark green solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 1 : 2). Yellow solid was isolated as pure product in 88% yield (m= 260 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 8.20 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H_5), 7.60 – 7.33 (m, 5H, H_{aryl}), 7.13 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.86 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.19 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.12 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.98 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 139.26 (s, C_9), 137.64 (s, C_{10}), 135.83 (s, C_2), 130.49 (s, C_{11}, C_{15}), 127.49 (s, C_{12}, C_{14}), 127.44 (s, C_{13}), 127.14 (s, C_8), 123.05 (s, C_7), 120.02 (s, C_5), 113.50 (s, C_6), 104.64 (s, C_1), 68.47 (s, C_3), 59.40 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.07 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{17}H_{15}NO_2I$: 392.0147, found 392.0147.



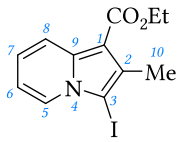
(3-bromo-2-phenylindolizin-1-yl)(phenyl)methanone 1.367

$C_{21}H_{14}BrNO$

376.25 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, phenyl(2-phenylindolizin-1-yl)methanone (189 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (20 mL). *N*-Bromosuccinimide (113 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq) and triethylamine (89 µL, 0.64 mmol, 1.0 eq) were successively added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. Organic media was washed twice with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (2 x 20 mL). Organic layers were collected and combined aqueous layers were extracted with diethyl ether (50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vaccuo*. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Yellow solid was isolated as pure product in 75% yield (m= 190 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.26 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.13 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.54 – 7.44 (m, 2H, H_{18}, H_{22}), 7.29 – 7.19 (m, 3H, H_{aryl}), 7.19 – 7.05 (m, 6H, H_7, H_{aryl}), 6.95 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.54 (s, C_{16}), 139.87 (s, C_{17}), 137.55 (s, C_9), 133.29 (s, C_{10}), 131.34 (s, C_2), 131.17 (s, C_{aryl}), 130.90 (s, C_{aryl}), 129.48 (s, $C_{18,}$ C_{22}), 127.79 (s, C_{aryl}), 127.62 (s, C_{aryl}), 127.23 (s, C_{aryl}), 124.08 (s, C_5), 123.54 (s, C_7), 119.97 (s, C_8), 114.17 (s, C_6), 112.69 (s, C_1), 96.61 (s, C_3).



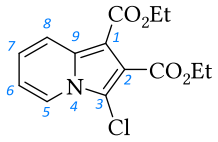
ethyl 3-iodo-2-methylindolizine-1-carboxylate 1.369

$C_{12}H_{12}INO_2$

329.14 g.mol^{-1}

In a 500 mL round-bottom flask, ethyl 2-methylindolizine-1-carboxylate (4.2 g, 20.7 mmol, 1.0 eq) was dissolved in acetonitrile (250 mL). *N*-iodosuccinimide (5.58 g, 24.8 mmol, 1.2 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5h. Organic media was washed with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (200 mL). Organic layer was collected and washed with water (100 mL) and brine (100 mL). Combined aqueous layers were extracted with diethyl ether (200 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vaccuo*. Crude black solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 9). Brown solid was isolated as pure product in 66% yield (m= 4.5 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.16 – 8.01 (m, 2H, H_5, H_8), 7.06 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_7), 6.80 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.38 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.55 (s, 3H, H_{10}), 1.42 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.81 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 139.38 (s, C_9), 133.48 (s, C_2), 126.75 (s, C_8), 122.63 (s, C_7), 119.62 (s, C_5), 112.92 (s, C_6), 104.33 (s, C_1), 68.16 (s, C_3), 59.51 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 15.35 (s, C_{10}), 14.66 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{12}H_{13}NO_2I$: 329.9991, found 329.9993.



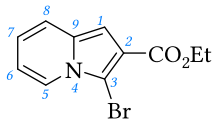
diethyl 3-chloroindolizine-1,2-dicarboxylate 1.370

$C_{14}H_{14}ClNO_4$

295.72 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, diethyl indolizine-1,2-dicarboxylate (330 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry acetonitrile (6.6 mL). Copper(II) chloride (255 mg, 1.89 mmol, 1.5 eq) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 15h. Reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (20 mL) and extracted twice with ethyl acetate (2 x 40 mL). Combined organic layers were washed with water (40 mL) and brine (40 mL), then dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude product was purified by (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Yellow oil was isolated as pure product in 67% yield (m= 250 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.07 (d, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, 1H, H_8), 7.93 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 7.11 – 6.87 (m, 1H, H_7), 6.79 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_6), 4.39 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.29 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.31 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



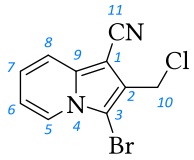
ethyl 3-bromoindolizine-2-carboxylate 1.371

$C_{11}H_{10}BrNO_2$

268.11 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, ethyl indolizine-2-carboxylate (500 mg, 2.64 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (40 mL). *N*-bromosuccinimide (562 mg, 3.17 mmol, 1.2 eq) and triethylamine (442 µL, 3.17 mmol, 1.2 eq) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h (monitored by TLC, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Organic media was washed with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (50 mL). Organic layer was collected and aqueous layers was extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Ethyl 3-bromoindolizine-2-carboxylate was isolated as brown oil in 92% yield (m= 650 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.35 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 6.99 (s, 1H, H_1), 6.75 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.68 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.38 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.41 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



3-bromo-2-(chloromethyl)indolizine-1-carbonitrile

$C_{10}H_6BrClN_2$

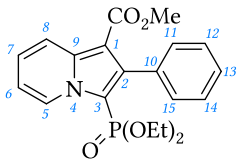
269.53 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, 2-(chloromethyl)indolizine-1-carbonitrile (500 mg, 2.62 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (80 mL). *N*-bromosuccinimide (1.12 g, 6.29 mmol, 2.4 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. Organic media was washed with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (100 mL). Organic layer was collected and aqueous

layers was extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vaccuo*. Crude grey solid containing succinimide was dissolved in DCM (20 mL) and washed with sodium hydroxide 4N (10 mL), then with hydrochloric acid 4N (10 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vaccum. Grey solid was isolated as pure product in 88% yield (m= 620 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.62 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.16 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.93 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.76 (s, 2H, C_{10}).

- Couplage d'Hirao



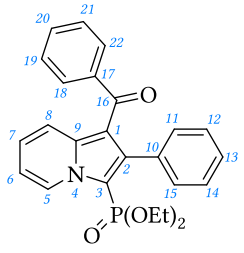
diethyl (1-(methoxycarbonyl)-2-phenyl-3-indolizinyl)phosphonate

$C_{20}H_{22}NO_5P$

387.37 g.mol^{-1}

In a schlenk tube, under nitrogen, methyl 3-bromo-2-phenylindolizine-1-carboxylate (90 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), diethyl phosphite (70 µL, 0.55 mmol, 2.0 eq) and potassium phosphate (174 mg, 0.82 mmol, 3.0 eq) were suspended in dry toluene (2 mL). Pd_2dba_3 (25 mg, 2.73.10^{-2} mmol, 0.1 eq) and SPhos (22 mg, 5.32.10^{-2} mmol, 0.2 eq) were added and the mixture was stirred 24h at 110 °C. After cooling down to room temperature, the mixture was filtered over a pad of celite, eluted in DCM. After concentration of filtrate, the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Brown solid was isolated as pure product in 27% yield (m= 28 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.31 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.32 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.40 – 7.31 (m, 5H, H_{aryl}), 7.31 – 7.25 (m, 1H, H_7), 6.90 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.04 – 3.87 (m, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.87 – 3.70 (m, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.66 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 1.10 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, $OCH_2C\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.51 (s).



Diethyl (1-benzoyl-2-phenylindolizin-3-yl)phosphonate

$C_{25}H_{24}NO_4P$

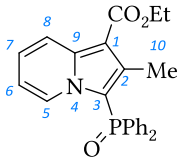
433.44 g.mol^{-1}

In a microwave tube, (3-bromo-2-phenylindolizin-1-yl)(phenyl)methanone (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), potassium phosphate (170 mg, 0.80 mmol, 3.0 eq), Pd_2dba_3 (24 mg, 2.66.10^{-2} mmol, 0.1 eq) and SPhos (22 mg, 5.32.10^{-2} mmol, 0.2 eq) were suspended in dry toluene (2 mL) and in diethyl phosphite (69 µL, 0.53 mmol, 2.0 eq). The mixture was irradiated at 100 °C, 200W for 20min. After cooling down to room temperature, the mixture was filtered over a pad of celite, eluted in DCM. After concentration of

filtrate, the crude red oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 1 : 2). Orange solid was isolated as pure product in 13% yield (m= 15 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.34 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.13 – 8.03 (m, 1H, H_8), 7.53 – 7.39 (m, 2H, H_{aryl}), 7.34 – 7.16 (m, 4H, H_7, H_{aryl}), 7.16 – 6.99 (m, 5H, H_{aryl}), 6.93 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 3.99 (dp, $^{3}J_{HH}$ = 9.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.89 – 3.58 (m, 2H), 1.08 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{PH}$ = 0.5 Hz, 6H, OCH_2CH_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.89 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 192.66 (s, C_{16}), 141.26 (d, J = 16.1 Hz), 140.09 (d, J = 10.0 Hz), 139.69 (s, C_9), 133.53 (s, C_{aryl}), 131.29 (s, C_{aryl}), 131.08 (s, C_{aryl}), 129.40 (s, C_{aryl}), 128.31 (s, C_5), 127.63 (s, C_{aryl}), 127.50 (s, C_{aryl}), 127.15 (s, C_{aryl}), 125.70 (s, C_7), 119.55 (s, C_8), 114.34 (s, C_6), 109.48 (d, $^{1}J_{PC}$ = 227.9 Hz, C_3), 62.23 (d, $^{2}J_{PC}$ = 5.3 Hz, OCH_2CH_3), 15.99 (d, $^{3}J_{PC}$ = 7.5 Hz, OCH_2CH_3).

- Échange halogène / metal

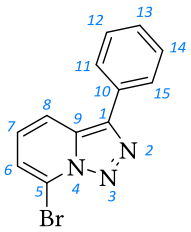


diphenyl (1-(ethoxycarbonyl)-2-methyl-3-indolizinyl)phosphine oxide 1.390
$C_{24}H_{22}NO_2P$
387.42 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, under nitrogen, ethyl 3-iodo-2-methylindolizine-1-carboxylate (300 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (5 mL). At -78 °C, a solution of isopropylmagnesium bromide 1.0M in THF (1.4 mL, 1.34 mmol, 1.5 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1h30. Then chlorodiphenylphosphine (246 µL, 1.37 mmol, 1.5 eq was added at -78 °C. After 30min stirring at that temperature, a solution of hydrogen peroxide 30% in water (187 µL, 1.82 mmol, 2.0 eq) was added at -78 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 14h. Water (10 mL), brine (10 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added. Organic layer was collected and washed with brine (10 mL) and water (10 mL). Aqueous layers were extracted with ethyl acetate (20 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude orange oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 1). Brown solid was isolated as pure product in 48% yield (m= 176 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.28 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 8.26 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.71 – 7.61 (m, 4H, H_{ortho}), 7.61 – 7.54 (m, 2H, H_{para}), 7.54 – 7.43 (m, 4H, H_{meta}), 7.18 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.70 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.36 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.96 (d, $^{4}J_{PH}$ = 1.2 Hz, 3H, H_{10}), 1.40 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 22.63 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{24}H_{23}NO_2P$: 388.1466, found 388.1466.

2. Synthèse d'indolizines C(sp^2)-P en position 5



5-bromo-1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine 1.394

$C_{12}H_8BrN_3$

274.12 $g.mol^{-1}$

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, the 1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine (1.0 g, 5.1 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry toluene (25 mL). *n*-Butyllithium 1.6 M in hexane (3.5 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq) was added dropwise at -78 °C in 10 min. The dark mixture was stirred at room temperature for 30 min. At -78 °C, a solution of dibromotetrachloroethane (2.0 g, 6.1 mmol, 1.2 eq) in dry toluene (10 mL) was added dropwise to the reaction mixture, in 15 min. the yellow solution was stirred at room temperature for 16h. The reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (50 mL). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (50 mL). The organic layers were washed with water (50 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 1 : 1). White powder was isolated as a pure product in 64 % yield (m= 890 mg).

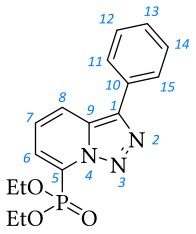
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 8.08 – 7.96 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.57 – 7.51 (m, 3H, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 7.47 – 7.39 (m, 2H, H_6, H_7).

1st general procedure for Hirao cross-coupling on 5-bromo-1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine

In a schlenk tube, palladium diacetate (8.2 mg, $3.65.10^{-5}$ mol, 0.1 eq), xantphos (42 mg, $7.3.10^{-5}$ mol, 0.2 eq) and potassium acetate (3.6 mg, $3.65.10^{-5}$ mol, 0.1 eq) were dried under nitrogen. Dry THF (4 mL) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 20 min. Triethylamine (92 µL, 0.66 mmol, 1.8 eq), the triazole (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) and the phosphorus derivative (0.37 mmol, 1.0 eq) were added. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 22h. The solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate as eluent).

2nd general procedure for Hirao cross-coupling on 5-bromo-1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine

In a microwave tube, palladium diacetate (8.2 mg, $3.65.10^{-5}$ mol, 0.1 eq), xantphos (42 mg, $7.3.10^{-5}$ mol, 0.2 eq) and potassium acetate (3.6 mg, $3.65.10^{-5}$ mol, 0.1 eq) were dried under nitrogen. Dry THF (4 mL) was added, followed by triethylamine (92 µL, 0.66 mmol, 1.8 eq), the triazole (100 mg, 0.37 mmol, 1.1 eq) and the phosphorus derivative (0.33 mmol, 1.0 eq) were added. The reaction mixture was irradiated at 70 °C and 200 W for 10 min. The solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate as eluent).



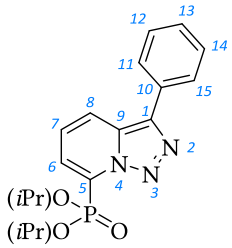
diethyl (1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridin-7-yl)phosphonate 1.395a

$C_{16}H_{18}N_3O_3P$

331.11 g.mol^{-1}

Yellow oil was isolated as the pure product.
1st method : 90% (m= 108 mg).
2nd method : 99% (m= 106 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.24 – 8.10 (m, 1H, H_8), 8.01 – 7.82 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.71 (ddd, $^3J_{HH}$ = 11.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{PH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 7.51 (dd, $^3J_{HH}$ = 10.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.7 Hz, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.42 – 7.37 (m, 1H, H_{13}), 7.33 (ddd, $^3J_{PH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, 1H, H_6), 4.52 – 4.29 (m, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.38 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.38 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.33 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.71 (s, C_{10}), 131.05 (s, C_1), 130.59 (d, $^5J_{PC}$ = 5.3 Hz, C_9), 129.17 (s, C_{12}, C_{14}), 129.10 (s), 128.34 (s, C_{13}), 128.07 (d, $^1J_{PC}$= 208.1 Hz), 126.99 (s, C_{11}, C_{15}), 124.78 (d, $^3J_{PC}$ = 10.6 Hz, C_7), 124.54 (d, $^3J_{PC}$ = 11.6 Hz, C_6), 122.33 (d, $^4J_{PC}$ = 3.0 Hz, C_8), 64.54 (d, $^2J_{PC}$ = 6.1 Hz, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 16.46 (d, $^3J_{PC}$ = 6.3 Hz, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{16}H_{19}N_3O_3P$: 332.1164, found 332.1167.



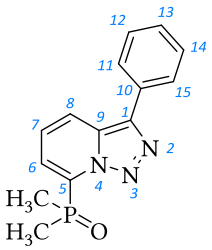
diisopropyl (1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridin-7-yl)phosphonate 1.395b

$C_{18}H_{22}N_3O_3P$

359.37 g.mol^{-1}

Orange oil was isolated as the pure product.
1st method : 94% (m= 123 mg).
2nd method : 63% (m= 75 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.13 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.1 Hz, $^5J_{PH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_8), 7.98 – 7.90 (m, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.71 (ddd, $^3J_{HH}$ = 11.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{PH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_7), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.41 – 7.36 (m, 1H, H_{13}), 7.33 (ddd, $^3J_{PH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, 1H, H_6), 5.11 – 4.98 (m, 2H, $C\underline{H}(CH_3)_2$), 1.44 (d, $^4J_{PH}$ = 6.2 Hz, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$), 1.27 (d, $^4J_{PH}$ = 6.2 Hz, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.62 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.51 (s, C_{10}), 131.17 (s, C_1), 130.52 (d, $^5J_{PC}$ = 5.2 Hz, C_9), 129.15 (s, C_{12}, C_{14}), 129.09 (d, $^1J_{PC}$ = 209.4 Hz, C_5), 128.27 (s, C_{13}), 126.95 (s, C_{11}, C_{15}), 124.54 (d, $^3J_{PC}$ = 11.5 Hz, C_6), 124.48 (d, $^3J_{PC}$ = 10.6 Hz, C_7), 122.09 (d, $^4J_{PC}$ = 3.0 Hz, C_8), 73.60 (d, $^2J_{PC}$ = 6.3 Hz, $\underline{C}H(CH_3)_2$), 24.20 (d, $^3J_{PC}$ = 4.4 Hz, $CH(\underline{C}H_3)_2$), 23.89 (d, $^3J_{PC}$ = 4.7 Hz, $CH(\underline{C}H_3)_2$).



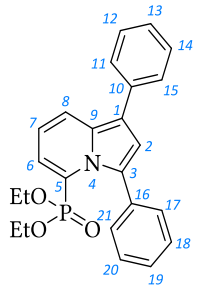
dimethyl (1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridin-7-yl)phosphine oxide 1.395c

$C_{14}H_{14}N_3OP$

271.26 g.mol^{-1}

Orange solid was isolated as the pure product.
1st method : 89% (m= 88 mg).
2nd method : 74% (m= 66 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.19 – 8.10 (m, 1H, H_8), 7.91 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 2H, H_{11}, H_{15}), 7.81 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{PH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_7), 7.53 – 7.47 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.44 (ddd, $^3J_{PH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 7.42 – 7.37 (m, 1H, H_{13}), 2.08 (d, $^2J_{PH}$ = 14.2 Hz, 6H, CH_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 30.81 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.79 (s, C_{10}), 133.04 (d, $^1J_{PC}$ = 96.0 Hz, C_5), 130.83 (s, C_1), 130.66 (d, $^5J_{PC}$ = 2.8 Hz, C_9), 129.22 (s, C_{12}, C_{14}), 128.47 (s, C_{13}), 126.91 (s, C_{11}, C_{15}), 125.36 (d, $^2J_{PC}$ = 8.2 Hz, C_6), 123.79 (d, $^3J_{PC}$ = 7.5 Hz, C_7), 121.74 (d, $^4J_{PC}$ = 2.4 Hz, C_8), 16.24 (d, $^1J_{PC}$ = 74.3 Hz, CH_3).

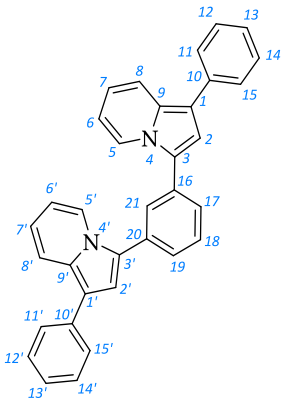


diethyl (1,3-diphenylindolizin-5-yl)phosphonate 1.396

$C_{24}H_{24}NO_3P$

405.43 g.mol^{-1}

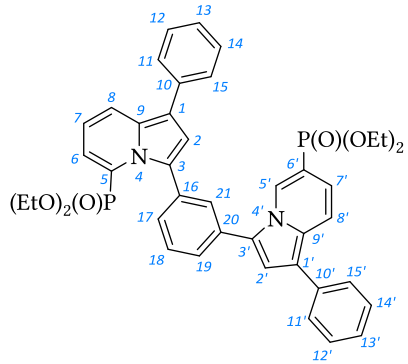
In a microwave tube, tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (18.6 mg, 4.98.10^{-2} mmol, 0.15 eq) was suspended in toluene. Diethyl (1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridin-7-yl)phosphonate (110 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) and phenylacetylene (44 µL, 0.40 mmol, 1.2 eq) was added and the reaction mixture was irradiated at 200 W, 130 °C for 10 min. Volatiles were evaporated and crude product was purified by chromatography chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 1 to 10 : 0). Orange oil was isolated as a pure product in 56 % yield (m= 76 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^5J_{PH}$ = 2.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_8), 7.60 – 7.50 (m, 4H, H_{11}, H_{15}, H_{17}, H_{21}), 7.48 – 7.36 (m, 6H, H_6, H_{12}, H_{14}, H_{18}, H_{20}, H_{13} or H_{19}), 7.32 – 7.27 (m, 1H, H_{13} or H_{19}), 6.91 (s, 1H, H_2), 6.73 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{PH}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 4.01 – 3.60 (m, 4H, OCH_2CH_3), 1.23 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, OCH_2CH_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.70 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.65 (s, C_{10}), 134.36 (s, C_{16}), 131.59 (d, $^4J_{PH}$ = 6.8 Hz, C_9), 130.78 (s, C_{aryl}), 130.48 (s, C_1), 128.87 (s, C_{aryl}), 128.41 (s, C_{aryl}), 127.78 (s, C_{13} or C_{19}), 127.33 (s, C_{aryl}), 126.21 (s, C_{13} or C_{19}), 125.19 (d, $^2J_{PH}$ = 11.9 Hz, C_6), 124.88 (d, $^1J_{PH}$ =213.3 Hz, C_5), 123.41 (d, $^4J_{PH}$ = 3.2 Hz, C_8), 118.44 (s, C_2), 118.30 (s, C_3), 114.90 (d, $^3J_{PH}$ = 13.0 Hz, C_7), 62.39 (d, $^2J_{PH}$ = 6.1 Hz, $O\underline{C}H_2CH_3$), 16.19 (d, $^3J_{PH}$ = 6.8 Hz, $OCH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{24}H_{25}NO_3P$: 406.1572, found 406.1568.



1,3-bis(1-phenylindolizin-3-yl)benzene 1.401
$C_{34}H_{24}N_2$
460.58 g.mol^{-1}

In a schlenk, tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (30 mg, 7.68.10^{-2} mmol, 0.3 eq) was dried under vacuum. 1-Phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridine (100 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq) and 1,3-diethynylbenzene (34 µL, 0.26 mmol, 1.0 eq) were added under nitrogen followed by dry toluene (1.0 mL). The mixture was stirred at 130 °C for 48h. After filtration over a celite pad, eluted with DCM, the filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 1). Yellow solid was isolated as a pure product in 51 % yield (m= 60 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d6) δ : 8.55 (d, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.98 – 7.93 (m, 1H, H_{21}), 7.84 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.74 – 7.63 (m, 7H, H_{10}, $H_{10'}$, H_{15}, $H_{15'}$, H_{17}, H_{18}, H_{19}), 7.49 – 7.38 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.28 (s, 2H, H_2, $H_{2'}$), 7.27 – 7.20 (m, 2H, C_{13}, $C_{13'}$), 6.87 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.72 – 6.64 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, acetone-d6) δ : 137.10 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 133.91 (s, C_{16}, C_{20}), 131.23 (s, C_9, $C_{9'}$), 130.71 (s, C_{18}), 129.64 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 128.38 (s, C_{21}), 128.22 (s, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 127.55 (s, C_{17}, C_{19}), 126.28 (s, C_{13}, $C_{13'}$), 123.90 (s, C_5, $C_{5'}$), 119.51 (s, C_7, $C_{7'}$), 119.17 (s, C_8, $C_{8'}$), 116.17 (s, C_1), 115.00 (s, C_2, $C_{2'}$), 112.42 (s, C_6, $C_{6'}$).



diethyl (3-(3-(5-(diethoxyphosphoryl)-1-phenylindolizin-3-yl)phenyl)-1-phenylindolizin-5-yl)phosphonate 1.402
$C_{42}H_{42}N_2O_6P_2$
732.75 g.mol^{-1}

In a microwave tube, tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (22 mg, 5.90.10^{-2} mmol, 0.4 eq) and diethyl (1-phenyl-[2,3,4]triazolo[4,9-a]pyridin-7-yl)phosphonate (100 mg, 0.30 mmol, 2.0 eq) was dried under vacuum and suspended in dry toluene (1.2 mL). 1,3-Diethynylbenzene (20 µL, 0.15 mmol, 1.0 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 130 °C for 16h. After filtration over a celite pad, eluted with DCM, the filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 4 : 6 to 10 : 0). Yellow oil was

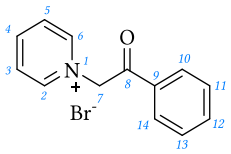
isolated, diluted in DCM, washed twice with aqueous ammonia (2 x 20 mL) and brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated. a pure product in 51 % yield (m= 60 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95 – 7.85 (m, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.71 – 7.62 (m, 1H, H_{21}), 7.62 – 7.51 (m, 6H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$, H_{17}, H_{19}), 7.51 – 7.35 (m, 7H, H_7, $H_{7'}$ H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$, H_{18}), 7.35 – 7.27 (m, 2H, H_{13}, $H_{13'}$), 7.04 (s, 2H, H_2, $H_{2'}$), 6.72 (ddd, $^{3}J_{PH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 2.4 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 3.95 – 3.63 (m, 8H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 1.11 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 12H, OCH_2CH_3).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.66 (s).

3. Synthèse d'indolizines C(sp^3)-P en position 3

3.1. Synthèse des dérivés carbonylés

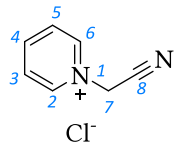
- Cyclisation 1,3-dipolaire



1-(benzoylmethyl)pyridinium bromide 1.39a
$C_{13}H_{12}BrNO$
278.15 g.mol^{-1}

In a 500 mL round bottom flask, pyridine (18.5 mL, 0.23 mol, 1 eq) and bromoacetophenone (45.6 g, 0.23 mol, 1 eq) were added in acetone (270 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The precipitate was filtered and washed with acetone to give a white powder in quantitative yield (m= 63 g).

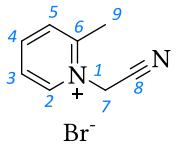
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.11-9.09 (m, 2H, H_2, H_6), 8.78-8.73 (m, 1H, H_4), 8.32-8.28 (m, 2H, H_3, H_5), 8.09-8.07 (m, 2H, H_{aryl}), 7.81-7.77 (m, 1H, H_{12}), 7.68-7.65 (m, 2H, H_{aryl}), 6.63 (s, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 190.8 (s, C=O), 146.4 (s, C_4), 146.3 (s, C_2, C_6), 134.7 (s, C_{12}), 133.5 (s, C_9), 129.1 (s, C_3, C_5), 128.3 (s, C_{10}, C_{14}), 127.8 (s, C_{11}, C_{13}), 66.3 (s, C_7).
HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{13}H_{12}NO$: 198.0919, found 198.0922.



1-(cyanomethyl)pyridin-1-ium chloride 1.39b
$C_7H_7ClN_2$
154.60 g.mol^{-1}

In a 100 mL round bottom flask, pyridine (1 mL, 12.9 mmol, 1 eq) and bromoacetonitrile (917 µL, 14.2 mmol, 1.1 eq) were added in THF (50 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under vacuum and the white powder was isolated in 39% yield (m= 1.0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.38 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 2H, H_2, H_6), 8.76 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_4), 8.29 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_3, H_5), 6.31 (bs, 2H, H_7).



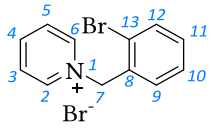
1-(cyanomethyl)-2-methylpyridin-1-ium 1.39c

$C_8H_9BrN_2$

213.08 g.mol^{-1}

In a two-necked flask of 25 mL, 2-méthylpyridine (1 mL, 10.1 mmol, 1 eq) and iodoacetonitrile (580 µL, 12.1 mmol, 1.2 eq) were added in acetone (10 mL). The mixture was refluxed overnight. The precipitate was filtered and dried under vaccum. 1-(cyanomethyl)-2-methylpyridin-1-ium was isolated as a beige powder in 70% yield (m= 1.82 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.08 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 1H, H_6), 8.63 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_4), 8.17 (d, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3), 8.09 (t, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H_5), 6.01 (s, 2H, H_7), 2.91 (s, 3H, H_9).



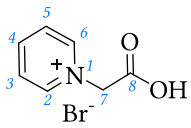
1-(2-bromobenzyl)pyridin-1-ium bromide 1.39d

$C_{12}H_{11}Br_2N$

329.04 g.mol^{-1}

In a 50 mL round bottom flask, pyridine (162 µL, 2 mmol, 1 eq) and 2-bromobenzyle bromide (270 µL, 2 mmol, 1 eq) were added in acetonitrile (10 mL). The mixture was stirred at room temperature 2 days. A white precipitate was filtered and washed with ether. A white powder was isolated in 91% yield (m= 600 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.12 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 146.46 (s), 145.29 (s), 133.41 (s), 133.02 (s), 131.56 (s), 131.49 (s), 128.70 (s), 128.40 (s), 123.47 (s), 63.23 (s).



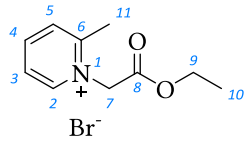
1-(carboxymethyl)pyridin-1-ium bromide 1.39e

$C_7H_8BrNO_2$

218.05 g.mol^{-1}

In a 1 L round bottom flask, bromoacetic acid (32 g, 0.23 mol, 1 eq) and pyridine (18.5 mL, 0.23 mol, 1 eq) were added in acetone (500 mL). The mixture was stirred at room temperature 3 days. The white precipitate was filtered and washed with acetone. 1-(carboxymethyl)pyridin-1-ium bromide was isolated as a white powder in 68% yield (m= 34 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.05 (m, 2H, H_2, H_6), 8.67 (tt, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 8.20 (m, 2H, H_3, H_5), 5.50 (s, 2H, H_7).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 167.62 (s, C_8), 146.40 (s, C_4), 146.14 (s, C_2, C_6), 127.72 (s, C_3, C_5), 60.80 (s, C_7).



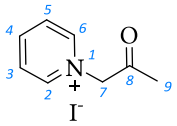
1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-methylpyridin-1-ium bromide 1.39f

$C_{10}H_{14}BrNO_2$

260.13 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, methylpyridine (1 mL, 10.1 mmol, 1 eq) and ethyl bromoacetate (1.1 ml, 10.1 mmol, 1 eq) were added in acetone (20 mL). The mixture was stirred at reflux for 24h. The precipitate was filtered and washed with acetone and then pentane to give a white powder in 86% yield (m= 2.27 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.05 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_6), 8.62 (td, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.16 (d, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_3), 8.12 – 8.00 (m, 1H, H_5), 5.75 (s, 2H, H_7), 4.25 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_9), 2.77 (s, 3H, H_{11}), 1.25 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 165.89 (s, C_8), 156.26 (s, C_2), 146.80 (s, C_6), 146.69 (s, C_4), 129.75 (s, C_3), 125.60 (s, C_5), 62.51 (s, C_9), 57.79 (s, C_7), 19.62 (s, C_{11}), 13.85 (s, C_{10}).



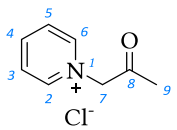
1-(2-oxopropyl)pyridin-1-ium iodide 1.39g

$C_8H_{10}INO$

263.08 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, chloroacetone (2.2 mL, 27.2 mmol, 1.1 eq) and potassium iodide (4.1 g, 24.7 mmol, 1 eq) were added in acetone (70 mL). The mixture was stirred at reflux for 24h. The precipitate was filtered and washed with acetone (20 mL). Pyridine (2 mL, 24.7 mmol, 1 eq) was added to the filtrate and the mixture was refluxed for 25h and then at room temperature for 43h. The solid was filtered and washed with acetone and pentane. 1-(2-oxopropyl)pyridin-1-ium iodide was isolated as a yellow powder in 85% yield (m= 5.5 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.90 (d, $^3J_{HH}$ = 5.5 Hz, 2H, H_2, H_6), 8.69 (tt, $^3J_{HH}$= 7.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.23 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 6.8 Hz, 2H, H_3, H_5), 5.85 (s, 2H, H_7), 2.32 (s, 3H, H_9).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 199.19 (s, C_8), 146.16 – 145.76 (s, C_2, C_4, C_6), 127.65 (s, C_3, C_5), 68.24 (s, C_7), 27.18 (s, C_9).



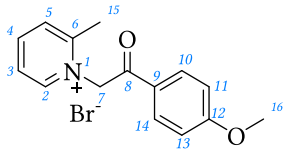
1-(2-oxopropyl)pyridin-1-ium chloride 1.39h

$C_8H_{10}ClNO$

171.62 g.mol^{-1}

In a 100 mL round bottom flask, pyridine (2 mL, 24.8 mmol, 1 eq) and chloroacetone (1.97 ml, 24.8 mmol, 1 eq) were added in acetone (30 mL). The mixture was stirred at room temperature for 72h. The precipitate was filtered and washed with acetone to give a white powder in 33% yield (m= 1.4 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.98 (d, $^3J_{HH}$ = 5.5 Hz, 2H, H_2, H_6), 8.68 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_4), 8.27 – 8.17 (m, 2H, H_3, H_5), 5.93 (s, 2H, H_7), 2.32 (s, 3H, H_9).



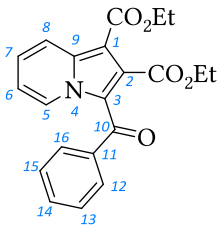
1-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2-methylpyridin-1-ium bromide 1.39i

$C_{15}H_{16}BrNO_2$

322.20 g.mol^{-1}

In a 100 mL round bottom flask, 2-methylpyridine (1.0 g, 1.1 mL, 10.7 mmol, 1 eq) and 2-bromo-4'-methoxyacetophenone (2.45 g, 10.7 mmol, 1 eq) were added in acetone (30 mL). The mixture was stirred at room temperature for 68h. The precipitate was filtered-off and washed with acetone to give a white powder in 77% yield (m= 2.7 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.96 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.3, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 8.61 (td, $^3J_{HH}$ = 7.9, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.17 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7, 1H, H_3), 8.10 – 8.07 (m, 3H, H_5), 7.21 – 7.18 (m, 2H), 6.53 (s, 2H, H_7), 3.90 (s, 3H, H_{16}), 2.70 (s, 3H, H_{15}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 188.78 (s, C_8), 164.46 (s, C_2), 156.28 (s, C_{12}), 146.73 (s, C_6), 146.19 (s, C_4), 131.00 (s), 129.65 (s, C_3), 126.31 (s, C_9), 125.53 (s, C_5), 114.38 (s), 63.42 (s, C_7), 55.86 (s, C_{16}), 19.67 (s, C_{15}).



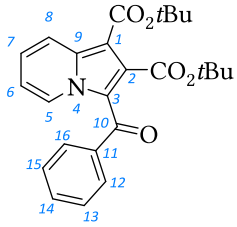
diethyl 3-benzoylindolizine-1,2-dicarboxylate 1.43a

$C_{21}H_{19}NO_5$

365.39 g.mol^{-1}

In a 25 mL round-bottom flask, pyridinium salt (167 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) was suspended in dichloromethane (10 mL). Freshly distillated diethyl maleate (81 µL, 0.5 mmol, 1 eq) and sodium hydroxide (32 % w/w, 1 mL) were successively introduced. The solution was stirred at room temperature until all the alkene was consumed (monitored by TLC). Water (30 mL) was added, the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (15 mL) and dried over $MgSO_4$. After filtration, chloranil (246 mg, 1 mmol, 2 eq) was portionwise added and the mixture was stirred at room temperature for 2h (monitored by TLC). After evaporation under vacuum, the crude oil was purified by chromatography using 1:3 ethyl acetate / cyclohexane as eluent. A yellow solid was isolated in 73% yield (m= 140 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.61 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.39 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.73 – 7.64 (m, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.57 – 7.48 (m, 1H, H_{14}), 7.48 – 7.37 (m, 3H, H_7, H_{15}, H_{13}), 7.08 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.33 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.64 (q, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.33 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.05 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 186.87 (s, C_{10}), 165.00 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.05 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 139.74 (s), 138.51 (s), 131.99 (s, C_{14}), 131.84 (s), 128.87 (s, C_{12}, C_{16}), 128.61 (s, C_5), 128.16 (s, C_{13}, C_{15}), 128.00 (s, C_7), 120.74 (s), 120.05 (s, C_8), 116.01 (s, C_6), 104.31 (s), 61.74 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 60.53 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.34 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.66 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{21}H_{20}NO_5$: 366.1341, found 366.1341.



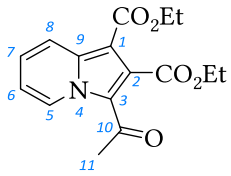
Di-tert-butyl 3-benzoylindolizine-1,2-dicarboxylate 1.43b

$C_{25}H_{27}NO_5$

421.49 g.mol^{-1}

In a 25 mL round-bottom flask, pyridinium salt (200 mg, 0.72 mmol, 1.2 eq) was suspended in dichloromethane (10 mL). Freshly distillated di-*tert*-butyl acetylenedicarboxylate (136 mg, 0.6 mmol, 1 eq) and sodium hydroxide (32 % w/w, 1 mL) were successively introduced. The solution was stirred at room temperature until all the alkyne was consumed (monitored by TLC). Water (30 mL) was added, the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (15 mL) and dried over $MgSO_4$. After filtration, chloranil (295 mg, 1.2 mmol, 2 eq) was portionwise added and the mixture was stirred at room temperature for 2h (monitored by TLC). After evaporation under vacuum, the crude oil was purified by chromatography using 1:9 ethyl acetate / cyclohexane as eluent. A yellow solid was isolated in 75% yield (m= 190 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.31 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.29 (dt, $^3J_{HH}$= 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 8.02 – 7.69 (m, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H_{14}), 7.48 – 7.41 (m, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.33 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_7), 6.97 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 1.61 (s, $^4J_{HH}$ = 4.0 Hz, 9H, CO_2*t*Bu), 1.09 (s, $^4J_{HH}$ = 4.0 Hz, 9H, CO_2*t*Bu).



diethyl 3-acetylindolizine-1,2-dicarboxylate 1.43c

$C_{16}H_{17}NO_5$

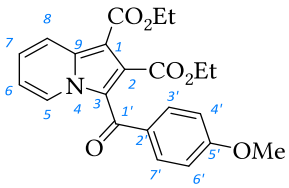
303.31 g.mol^{-1}

In a 100 mL round-bottom flask, pyridinium salt (500 mg, 1.9 mmol, 1.2 eq) was suspended in dichloromethane (30 mL). Freshly distillated diethyl maleate (256 µL, 1.6 mmol, 1 eq) and sodium hydroxide (32 % w/w, 1 mL) were successively introduced. The solution was stirred at room temperature until all the alkene was consumed (27h, monitored by TLC). Chloranil (779 mg, 3.2 mmol, 2 eq) was portionwise added and the mixture was stirred at room temperature for 2h (monitored by TLC). After evaporation under vacuum, the crude solid was dissolved in chloroform (50 mL) and sonicated for 30 min. The solid was filtered and washed with chloroform (50 mL). The filtrate was evaporated and diethyl 3-acetylindolizine-1,2-dicarboxylate was isolated as a brown solid in 88% yield (m= 420 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.97 (d, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 8.37 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 7.44 (t, $^3J_{HH}$ = 7.9, 1H, H_7), 7.07 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H_6), 4.50 (q, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.38 (q, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.54 (s, 3H, H_{11}), 1.44 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.40 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 187.85 (s, C_{10}), 166.91 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.06 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 138.00 (s, C_9), 131.73 (s, C_2), 129.40 (s, C_5), 128.16 (s, C_7), 120.03 (s, C_3), 119.80 (s, C_8), 116.23 (s, C_6), 104.08 (s, C_1), 62.59 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 60.62 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 28.62 (s, $C_{2'}$), 14.52 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 14.11 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{16}H_{18}NO_4$: 416.0497, found 416.0498.



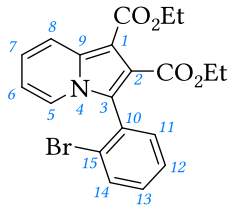
diethyl 3-(4-methoxybenzoyl)indolizine-1,2-dicarboxylate 1.43d

$C_{22}H_{21}NO_6$

395.41 g.mol^{-1}

In a 100 mL round-bottom flask, pyridinium salt (500 mg, 1.62 mmol, 1.2 eq) was suspended in DCM (30 mL). Freshly distillated diethyl maleate (219 µL, 1.35 mmol, 1.0 eq) and sodium hydroxide 10.8 N (1.0 mL, 10.8 mmol, 8.0 eq) were added at room temperature. The orange solution was stirred for 26h at room temperature and chloranil (664 mg, 2.70 mmol, 2.0 eq) was added under the same conditions. The reaction mixture was stirred for 40h at room temperature and dichloromethane was evaporated. Chloroform (20 mL) was added to the residue and the resulting precipitate was filtered and washed with chloroform (50 mL). The filtrate was collected and evaporated. Brown oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1). A yellow solid was isolated as pure product in 83% yield (m= 440 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.42 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1 Hz, 1H, H_5), 8.38 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.76 – 7.70 (m, 2H, $H_{3'}$, $H_{7'}$), 7.39 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_7), 7.03 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 6.95 – 6.89 (m, 2H, $H_{4'}$, $H_{6'}$), 4.34 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.87 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.77 (q, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.07 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 185.81 (s, $C_{1'}$), 165.18 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.23 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.17 (s, $C_{5'}$), 138.30 (s, C_9), 132.34 (s, $C_{2'}$), 131.39 (s, $C_{3'}$, $C_{7'}$), 130.80 (s, $C_{pyrrole}$), 128.34 (s, C_5), 127.48 (s, C_7), 121.25 (s, C_3), 120.10 (s, C_8), 115.62 (s, C_6), 113.54 (s, $C_{4'}$, $C_{6'}$), 103.91 (s, $C_{pyrrole}$), 61.78 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 60.50 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 55.63 (s, $O\underline{C}H_3$), 14.39 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.75 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).



diethyl 3-(2-bromophenyl)indolizine-1,2-dicarboxylate 1.43e

$C_{20}H_{18}BrNO_4$

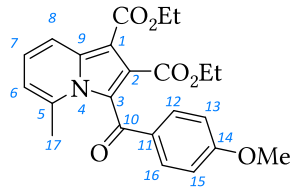
416.26 g.mol^{-1}

In a 100 mL round-bottom flask, pyridinium salt (1.0 g, 3.04 mmol, 1.2 eq) was suspended in DCM (60 mL). Diethyl maleate (409 µL, 2.53 mmol, 1.0 eq) and sodium hydroxide 10.8 N (1.0 mL, 10.8 mmol, 4.3 eq) were added at room temperature. The red solution was stirred for 16h at room temperature and water (100 mL) was added. The aqueous layer was extracted three times with DCM (3 x 50 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated in vacuo. The crude product was dissolved in DCM (60 mL) and chloranil (1.25 g, 5.07 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3h (monitored by TLC ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4 as eluent). After evaporation of solvent, the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). A yellow solid was isolated as pure product in 42% yield (m= 440 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.25 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.75 – 7.63 (m, 1H, H_{11}), 7.50 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.47 – 7.39 (m, 2H, H_{12}, H_{14}), 7.35 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz,

$^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.5 Hz, 1H, H_{13}), 7.12 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_7), 6.73 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.37 (qd, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.19 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.38 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.11 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

HRMS (ESI, M+H⁺) *m/z* calcd for $C_{20}H_{19}NO_4Br$: 416.0497, found 416.0498.



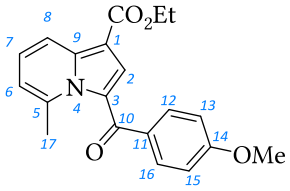
diethyl 3-(14-methoxybenzoyl)-5-methylindolizine-1,2-dicarboxylate

$C_{23}H_{23}NO_6$

409.44 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, pyridinium salt (500 mg, 1.55 mmol, 1.2 eq) was suspended in dry DCM (30 mL). Freshly distillated diethyl maleate (209 µL, 1.29 mmol, 1.0 eq) and sodium hydroxide 10.8 N (1.0 mL, 10.8 mmol, 8.4 eq) were added at room temperature. The orange solution was stirred for 5 days at room temperature under an oxygen atmosphere. The solution was evaporated and the residue was diluted in DCM (30 mL). Chloranil (634 mg, 2.58 mmol, 2.0 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 48h at room temperature. After evaporation of DCM, chloroform (50 mL) was added to the residue and the resulting precipitate was filtered and washed with chloroform (50 mL). The filtrate was collected and evaporated. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1). A yellow oil was isolated as pure product in 18% yield (m= 95 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 8.00 – 7.57 (m, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.41 – 7.04 (m, 1H, H_7), 6.92 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{13}, H_{15}), 6.78 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, 1H, H_6), 4.31 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.84 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 3.84 – 3.76 (m, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.37 (s, 3H, H_{17}), 1.31 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.02 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



ethyl 3-(4-methoxybenzoyl)-5-methylindolizine-1-carboxylate

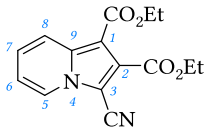
$C_{20}H_{19}NO_4$

337.38 g.mol^{-1}

A yellow oil was isolated as pure product in 30% yield (m= 140 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.34 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H, H_8), 8.06 – 7.93 (m, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.70 (s, 1H, H_2), 7.36 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.7 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_7), 7.00 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 2H, H_{13}, H_{15}), 6.85 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H_6), 4.34 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.88 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$), 2.55 (s, 3H, H_{17}), 1.36 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.32 (s, C_{10}), 164.26 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.39 (s, C_{14}), 141.55 (s, C_9), 139.52 (s, C_5), 132.50 (s, C_{12}, C_{16}), 131.25 (s, C_{11}), 128.72 (s, C_2), 127.00 (s, C_7), 125.37 (s, C_3), 117.14 (s, C_8), 116.49 (s, C_6), 113.75 (s, C_{13}, C_{15}), 105.11 (s, C_1), 59.95 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 55.57 (s, $O\underline{C}H_3$), 23.18 (s, C_{17}), 14.61 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).



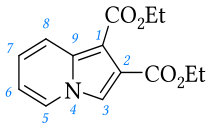
diethyl 3-cyanoindolizine-1,2-dicarboxylate

$C_{15}H_{14}N_2O_4$

286.29 g.mol^{-1}

In a three-necked flask, 1-(cyanomethyl)pyridin-1-ium chloride (300 mg, 1.94 mmol, 1 eq) and diethyl acetylenedicarboxylate (342 µL, 2.13 mmol, 1.1 eq) was added to a mixture of water (10 mL) and acetonitrile (20 mL). Under vigorous stirring, a hydroxide sodium solution (13.6 mL, 0.2 N, 1.4 eq) was added dropwise. The solution was stirred overnight at 110 °C. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The organic layers were combined and washed with brine (40 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over silica gel chromatography using dichloromethane / ethylacetate / hexane (48 / 12 / 40) as eluent. A yellow powder was isolated in 16% yield (m= 90 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.30 (m, 2H, H_5, H_8), 7.36 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 7.09 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.47 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.38 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.43 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.38 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.35 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 162.29 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 137.23 (s, C_9), 130.07 (s, $C_{pyrrole}$), 126.69 (s, C_5), 125.48 (s, C_7), 120.89 (s, C_8), 116.09 (s, C_6), 111.16 (s, CN), 104.82 (s, $C_{pyrrole}$), 97.44 (s, C_3), 62.29 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 60.78 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.26 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 14.08 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).



diethyl indolizine-1,2-dicarboxylate

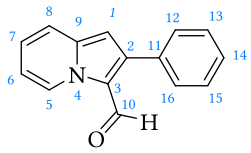
$C_{14}H_{15}NO_4$

261.28 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask was added 1-(carboxymethyl)pyridin-1-ium bromide (2.18 g, 10 mmol, 1 eq) in 80 mL of toluene. Diethyl maleate (7.09 mL, 50 mmol, 5 eq), triethylamine (1.5 mL, 10.8 mmol, 1.08 eq) and manganese dioxide (6.96 g, 80 mmol, 8 eq) were added. The mixture was stirred 20h at 90 °C (monitored by TLC). After cooling, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residual black oil was purified over silica gel chromatography using ethyl acetate / cyclohexane 1 : 2 as eluent. An orange solid was isolated in 20 % yield (500 mg). Rf= 0.25 (ethyl acetate / cyclohexane 1 : 2).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (d, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, 1H, H_5), 7.86 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ =1.0 Hz, 1H, H_8), 7.53 (s, 1H, H_3), 6.94 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.61 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.40 – 4.21 (m, 4H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 1.42 – 1.24 (m, 6H, $OCH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.81 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.78 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 135.88 (s, C_9), 125.96 (s), 123.09 (s), 122.04 (s, C_2), 120.24 (s), 116.53 (s), 113.43 (s), 102.72 (s, C_1), 60.87 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 59.81 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.41 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 14.22 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{14}H_{15}NO_4Na$: 284.0899, found 284.0898.

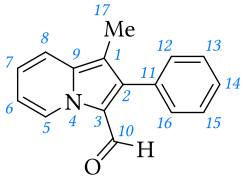
- Formylation



2-phenylindolizine-3-carbaldehyde 1.405
$C_{15}H_{11}NO$
221.26 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, a solution of 2-phenylindolizine (2.0 g, 10.3 mmol, 1.0 eq) in dimethylformamide (12.0 mL, 155 mmol, 15 eq) was added to another solution of phosphoryl chloride (2.0 mL, 21.4 mmol, 2.1 eq) in dimethylformamide (6.0 mL, 77.5 mmol, 7.5 eq) at 20 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2h. Then, the dark green solution was poured onto 4 g of ice. A solution of sodium hydroxide (25%, 9.1 mL, 71.1 mmol, 7.0 eq) was added and the mixture was heated at 60 °C for 30 min. The white precipitate was filtered and washed with water. The precipitate formed in the filtrate was filtered again. The combined bluish solids were purified over silica gel chromatography using 1 : 4 ethyl acetate / cyclohexane as eluent. White solid was isolated as the pure product in 44 % yield (1.0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.85 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H_5), 9.76 (s, 1H, H_{10}), 7.60 – 7.53 (m, 3H, H_{12}, H_{14}, H_{16}), 7.51 – 7.40 (m, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.29 – 7.22 (m, 1H, H_7), 6.94 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 6.61 (s, 1H, H_1).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{15}H_{12}NO$: 222.0919, found 222.0920.

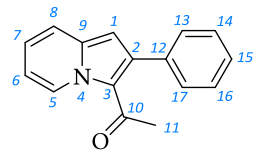


1-methyl-2-phenylindolizine-3-carbaldehyde 1.406
$C_{16}H_{13}NO$
235.29 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, a solution of 2-phenylindolizine (2.0 g, 9.65 mmol, 1.0 eq) in dimethylformamide (11.2 mL, 145 mmol, 15 eq) was added to another solution of phosphoryl chloride (1.9 mL, 20.3 mmol, 2.1 eq) in dimethylformamide (5.6 mL, 72.4 mmol, 7.5 eq) at 20 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2h. Then, the dark green solution was poured onto 4 g of ice. A solution of sodium hydroxide (25%, 8.5 mL, 67.6 mmol, 7.0 eq) was added and the mixture was heated at 60 °C for 30 min. DMF was evaporated under vacuum, and the residual black solid was purified over silica gel chromatography using 1 : 4 ethyl acetate / cyclohexane as eluent. White solid was isolated as the pure product in 70 % yield (1.6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.82 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, H_5), 9.51 (s, 1H, H, H_{10}), 7.55 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 7.51 – 7.39 (m, 5H, H_{aryl}), 7.31 – 7.19 (m, 1H, H_7), 6.94 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ =1.3 Hz, 1H, H_6), 2.28 (s, 3H, H_{17}).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{16}H_{14}NO$: 236.1075, found 236.1075.

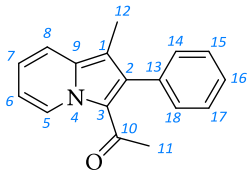
- Acylation / benzoylation



3-acetyl-2-phenylindolizine
$C_{16}H_{13}NO$
235.29 g.mol^{-1}

In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (1.0 g, 5.17 mmol, 1.0 eq), acetic anhydride (9.8 mL, 0.10 mol, 20 eq) and potassium acetate (1.01 g, 10.3 mmol, 2.0 eq). The mixture was heated at 160 °C under pressure for 16h. After concentration under reduced pressure, the black oil was directly purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 9). Yellow solid was isolated as a pure product in 25% yield (m = 300 mg).

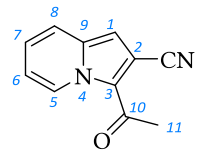
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.01-9.98 (m, 1H, ^{5}CH), 7.50 (dt, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H, ^{8}CH), 7.47 – 7.38 (m, 5H, Ph), 7.16 (ddd, J = 8.8, 6.7, 1.1 Hz, 1H, ^{7}CH), 6.88 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H, ^{6}CH), 6.47 (d, J = 0.6 Hz, 1H, ^{1}CH), 2.05 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 188.5 (s, CO), 139.6 (s, ^{2}C), 137.4 (s, $^{1'}$C), 137.0 (s, ^{9}C), 129.8 (s, 2 $^{2'}$CH), 128.9 (s, ^{5}CH), 128.3 (s, 2 $^{3'}$CH), 127.9 (s, $^{4'}$CH), 124.3 (s, ^{7}CH), 121.2 (s, ^{3}C), 118.2 (s, ^{8}CH), 113.8 (s, ^{6}CH), 105.0 (s, ^{1}CH), 30.3 (s, $^{11}CH_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{16}H_{14}NO$: 236.1075, found 236.1076.



1-methyl-2-phenylindolizine-3-ethan-1-one
$C_{17}H_{15}NO$
249.31 g.mol^{-1}

In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (1.0 g, 4.83 mmol, 1.0 eq), acetic anhydride (2.2 mL, 23.2 mol, 4.8 eq) and triethylamine (606 µL, 4.35 mmol, 0.9 eq). The mixture was heated at 100 °C under pressure for 16h. After concentration under reduced pressure, the crude product was directly purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 9). Green solid was isolated as a pure product in 92% yield (m= 1.1 g).

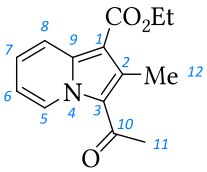
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.02 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 7.57 – 7.36 (m, 4H, H_8, H_{14}, H_{16}, H_{18}), 7.36 – 7.27 (m, 2H, H_{15}, H_{17}), 7.16 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H, H_7), 6.95 – 6.65 (m, 1H, H_6), 2.09 (s, 3H, H_{12}), 1.95 (s, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 187.84 (s, C_{10}), 137.87 (s, C_2), 136.65 (s, C_{13}), 135.83 (s, C_9), 130.12 (s, C_{15}, C_{17}), 128.88 (s, C_5), 128.48 (s, C_{14}, C_{18}), 127.77 (s, C_{16}), 123.47 (s, C_7), 120.56 (s, C_1), 116.60 (s, C_8), 113.71 (s, C_6), 111.35 (s, C_3), 30.11 (s, C_{11}), 8.94 (s, C_{12}).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{17}H_{16}NO$: 250.1232, found 250.1232.



3-acetylindolizine-2-carbonitrile
$C_{11}H_8N_2O$
184.20 g.mol^{-1}

In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (0.9 g, 6.3 mmol, 1.0 eq), acetic anhydride (12.0 mL, 0.13 mol, 20 eq) and potassium acetate (1.24 g, 12.7 mmol, 2.0 eq). The mixture was heated at 160 °C under pressure for 15h. After concentration under reduced pressure, the crude product was directly purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 40% yield (m= 460 mg).

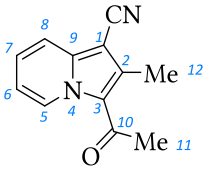
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.90 (d, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H, H_5), 7.59 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H^8), 7.34 – 7.13 (m, 1H, H_7), 7.10 – 6.96 (m, 1H, H_6), 6.94 (s, 1H, H_1), 2.83 (s, 3H, H_{11}).



ethyl 3-acetyl-2-ethylindolizine-1-carboxylate
$C_{14}H15NO_3$
245.28 g.mol^{-1}

In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (1.5 g, 7.38 mmol, 1.0 eq), acetic anhydride (2.8 mL, 39.5 mmol, 4.0 eq) and potassium acetate (1.45 g, 14.8 mmol, 2.0 eq). The mixture was heated at 150 °C under pressure for 15h. After filtration over a pad of celite, eluted with DCM, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in DCM (50 mL) and washed twice with water (2 x 50 mL). After drying over magnesium sulfate, filtration and concentration *in vacuo*, grey solid was isolated as pure product in 89% yield (m= 1.6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.97 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.34 – 8.12 (m, 1H, H_8), 7.30 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, H_7), 6.90 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.39 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.86 (s, 3H, H_{11}), 2.60 (s, 3H, H_{12}), 1.43 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 188.82 (s), 165.07 (s,), 139.14 (s), 138.03 (s), 128.99 (s), 127.18 (s), 123.41 (s), 119.10 (s), 114.63 (s), 105.39 (s), 59.93 (s), 31.74 (s), 14.62 (s), 14.24 (s).

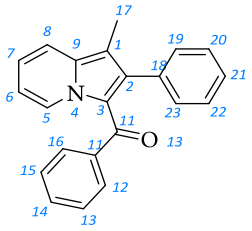


3-acetyl-2-methylindolizine-1-carbonitrile
$C_{12}H_{10}N_2O$
198.23 g.mol^{-1}

In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (2.0 g, 12.8 mmol, 1.0 eq), acetic anhydride (4.8 mL, 51.2 mmol, 4.0 eq) and potassium acetate (2.51 g, 25.6 mmol, 2.0 eq). The mixture was heated at 150 °C under pressure for 15h and at room temperature for 48h. The residual solid was diluted in DCM (60 mL) and washed twice with water (2 x 60 mL). Combined aqueous layers were extracted with DCM (60 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). Yellow solid was isolated as product containing

acetic anhydride. Recrystallization in hot absolut ethanol (70 mL) give the title product in 40% yield (m= 1.0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.98 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 7.67 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.7 Hz, 1H, H_8), 7.39 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 1H, H_7), 7.01 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H_6), 2.73 (s, 3H, H_{11}), 2.60 (s, 3H, H_{12}).



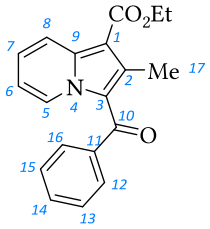
2-phenylindolizine-3-ethan-10-one

$C_{22}H_{17}NO$

311.38 g.mol^{-1}

In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (1.0 g, 4.83 mmol, 1.0 eq), benzoyl chloride (2.7 mL, 23.2 mmol, 4.8 eq) and triethylamine (606 µL, 4.35 mmol, 0.9 eq). The mixture was heated at 100 °C under pressure for 16h. After concentration under reduced pressure, the crude product was directly purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 4). Yellow solid was isolated as pure product in 40% yield (m= 600 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.87 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 7.54 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H, H_8), 7.33 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.22 – 7.13 (m, 1H, H_7), 7.13 – 7.05 (m, 1H, H_{14}), 7.05 – 6.93 (m, 7H, H_{13}, H_{15}, H_{19}, H_{20}, H_{21}, H_{22}, H_{23}), 6.90 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 2.24 (s, 3H, H_{17}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 186.44 (s, C_{10}), 140.56 (s, C_{aryl}), 137.90 (s, C_2), 136.68 (s, C_9), 135.07 (s, C_{aryl}), 131.12 (s, C_3), 130.18 (s, C_{14}), 129.33 (s, C_{12}, C_{16}), 128.43 (s, C_5), 127.48 (s, C_{aryl}), 127.31 (s, C_{aryl}), 126.53 (s, C_{21}), 123.66 (s, C_7), 116.91 (s, C_8), 113.71 (s, C_6), 110.82 (s, C_1), 9.30 (s, C_{17}).



ethyl 3-benzoyl-2-methylindolizine-1-carboxylate

$C_{19}H_{17}NO_3$

307.35 g.mol^{-1}

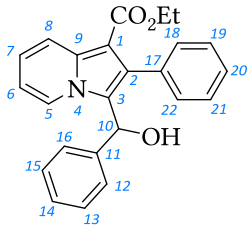
In a Radley tube, dried under nitrogen, were added successively the indolizine (1.2 g, 5.9 mmol, 1.0 eq), benzoyl chloride (3.29 mL, 28.3 mmol, 4.8 eq) and triethylamine (740 µL, 5.31 mmol, 0.9 eq). The mixture was heated at 100 °C under pressure for 16h. After concentration under reduced pressure, the crude black oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). Green solid was collected and recrystallized in hot ethanol. Slightly yellow solid was isolated as pure product in 56% yield (m= 1.2 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.53 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 8.37 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 7.80 – 7.67 (m, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.62 – 7.55 (m, 1H, H_{14}), 7.50 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.41 – 7.33 (m, 1H, H_7), 6.97 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.42 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.24 (s, 3H, H_{17}), 1.45 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 188.00 (s, C_{10}), 165.17 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 141.27 (s, C_{11}), 139.65 (s, C_9), 137.98 (s, C_2), 132.03 (s, C_{14}), 129.02 (s, C_{12}, C_{16}), 128.72 (s, C_{13}, C_{15}), 128.16 (s, C_5), 127.12 (s, C_7), 122.95 (s, C_3), 119.45 (s, C_8), 114.46 (s, C_6), 105.50 (s, C_1), 59.93 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 15.04 (s, C_{17}), 14.69 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

3.2. Synthèse des dérivés phosphorés

- Alcools précurseurs



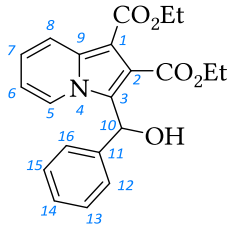
ethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)-2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.410a

$C_{24}H_{21}NO_3$

371.44 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, ethyl 3-benzoyl-2-methylindolizine-1-carboxylate (2.2 g, 6.0 mmol, 1.0 eq) was dissolved in ethanol 99% (150 mL). Sodium borohydride (461 mg, 12.2 mmol, 2.05 eq) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16h. Saturated ammonium chloride solution (30 mL) was added to quench the reaction. Water (100 mL) and ethyl acetate (150 mL) were added and organic layer was collected. Aqueous layer was extracted with ethyl acetate (150 mL). Combined organic layers were washed twice with brine (2 x 30 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 1). Yellow solid was isolated as pure product in 76% yield (m= 1.7 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 8.11 – 7.84 (m, 1H, H_5), 7.47 – 7.17 (m, 10H, H_{aryl}), 7.05 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.53 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 6.12 (s, 1H, H_{10}), 4.15 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.53 (s, 1H, OH), 1.10 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



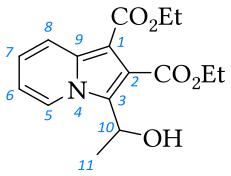
diethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate 1.410b

$C_{21}H_{21}NO_5$

367.40 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, diethyl 3-benzoylindolizine-1,2-dicarboxylate (1.16 g, 3.17 mmol, 1.0 eq) was dissolved in ethanol 99% (100 mL). Sodium borohydride (246 mg, 6.50 mmol, 2.05 eq) was added carefully at room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15h. Saturated ammonium chloride solution (12 mL) was added and aqueous media was extracted with ethyl acetate (100 mL) and diethyl ether (100 mL) successively. Combined organic layers were washed twice with water (2 x 100 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Slightly yellow solid was isolated as pure product in 86% yield (m= 1.0 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03 – 7.97 (m, 2H, H_5, H_8), 7.41 (d, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.31 – 7.25 (m, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.21 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, 1H, H_{14}), 7.00 – 6.92 (m, 1H, H_7), 6.51 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 6.33 (d, $^4J_{HH}$ = 3.6 Hz, H_{10}), 4.45 – 4.15 (m, 5H, OH, $CO_2CH_2CH_3$), 1.36 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.32 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$).
HRMS (ESI, M+H⁺) m/z calcd for $C_{21}H_{20}NO_4$: 350.1392, found 350.1396.

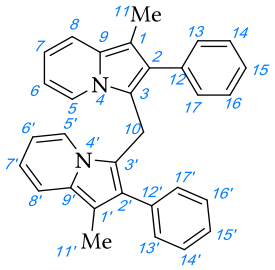


diethyl 3-(hydroxy(methyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate 1.410c
$C_{16}H_{19}NO_5$
305.33 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, diethyl 3-acetyllindolizine-1,2-dicarboxylate (200 mg, 6.59 mmol, 1.0 eq) was dissolved in ethanol 99% (20 mL). Sodium borohydride (30 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18h. Water (5 mL) was added to quench the reaction. Brine (15 mL) and ethyl acetate (40 mL) were added. Organic layer was collected and washed twice with brine (2 x 30 mL). Combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (20 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 1). Colorless oil was isolated as pure product in 60% yield (m= 120 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 7.96 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.03 – 6.86 (m, 1H, H_7), 6.71 – 6.54 (m, 1H, H_6), 5.24 (q, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H, H_{10}), 4.32 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.23 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.73 (s, 1H, OH), 1.55 (d, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 1.43 – 0.91 (m, 6H, $CO_2CH_2CH_3$).
HRMS (ESI, M+H⁺) m/z calcd for $C_{16}H_{19}NO_5Na$: 328.1161, found 328.1159.

- Dimérisation

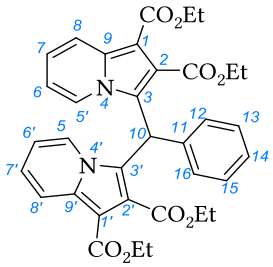


bis(1-methyl-2-phenylindolizin-3-yl)methane 1.414
$C_{31}H_{26}N_2$
426.56 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-methyl-2-phenylindolizine-3-carbaldehyde (200 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq) was dissolved in absolut ethanol (30 mL). Sodium borohydride (66 mg, 1.74 mmol, 2.05 eq) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16h. Saturated ammonium chloride solution (7 mL) was added to quench the reaction and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Ethyl acetate (70 mL) was added and organic layer was collected. Aqueous layer was extracted with diethyl ether (70 mL). Combined organic layers were washed twice with water (2 x 70 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under

vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient 1 : 9). White solid was isolated as pure product in 82% yield (m= 150 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 – 7.28 (m, 4H, H_{13}, $H_{13'}$, H_{17}, $H_{17'}$), 7.28 – 7.24 (m, 4H, H_{14}, $H_{14'}$, H_{16}, $H_{16'}$), 7.21 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 4.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 2H, H_{15}, $H_{15'}$), 7.10 – 7.04 (m, 4H, H_5, $H_{5'}$, H_8, $H_{8'}$), 6.38 – 6.25 (m, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.02 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.45 (s, 2H, H_{10}), 2.11 (s, 6H, H_{11}, $H_{11'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.82 (s, C_9, $C_{9'}$), 130.64 (s, C_{14}, $C_{14'}$, C_{16}, $C_{16'}$), 129.71 (s), 128.56 (s), 128.33 (s, C_{13}, $C_{13'}$, C_{17}, $C_{17'}$), 126.68 (s, C_{15}, $C_{15'}$), 122.64 (s, C_5, $C_{5'}$), 117.16 (s, C_8, $C_{8'}$), 115.07 (s), 114.75 (s, C_7, $C_{7'}$), 109.65 (s, C_6, $C_{6'}$), 105.98 (s), 21.09 (s, C_{10}), 9.29 (s, C_{11}, $C_{11'}$).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{31}H_{25}N_2$: 425.2018, found 425.2020.



tetraethyl 3,3'-(phenylmethylene)bis(indolizine-1,2-dicarboxylate) 1.415
$C_{35}H_{34}N_2O_8$
610.66 g.mol^{-1}

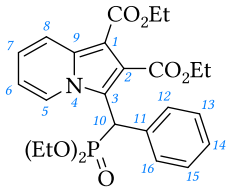
In a 10 mL round-bottom flask, diethyl 3-(hydroxy(methyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate (200 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) was dissolved in DCM (2.0 mL). At 0 °C, methanesulfonyl chloride (63 µL, 0.82 mmol, 1.5 eq) and triethylamine (114 µL, 0.82 mmol, 1.5 eq) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15h. Organic media was washed twice with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 2 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 98% yield (m= 158 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.22 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 8.17 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.34 – 7.23 (m, 3H, H_{12}, H_{14}, H_{16}), 7.13 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.6 Hz, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.09 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.70 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 6.33 (s, 1H, H_{10}), 4.34 – 4.25 (m, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.92 (dq, $^{3}J_{HH}$ = 10.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.83 (dq, $^{3}J_{HH}$ = 10.8 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.32 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.15 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 6H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.25 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.65 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 135.85 (s, C_9, $C_{9'}$), 135.32 (s, C_{11}), 129.41 (s, C_{13}, C_{15}), 128.68 (s, C_{12}, C_{16}), 128.03 (s, C_{14}), 124.51 (s, C_5, $C_{5'}$), 123.62 (s, C_1, $C_{1'}$), 123.52 (s, C_7, $C_{7'}$), 120.12 (s, C_8, $C_{8'}$), 119.29 (s, C_2, $C_{2'}$), 113.92 (s, C_6, $C_{6'}$), 102.10 (s, C_3, $C_{3'}$), 61.50 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 59.90 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 40.66 (s, C_{10}), 14.47 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.74 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{35}H_{35}N_2O_8$: 611.2393, found 611.2395.

- Phosphorylation

General procedure

In a 25 mL two-neck round bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus under nitrogen, phosphorus compound (20 eq) was added to 3-hydroxymethylindolizine (1.0 eq). Iodine (1.0 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 10 min, then stirred at 150 °C for 16h and at room temperature for 6h (monitored by TLC). The mixture was directly purified by chromatography (silica gel, 1 : 4 to 1 : 2 ethyl acetate / cyclohexane) to obtain 3-indolizinylphosphorus compound.



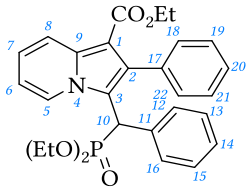
diethyl (1,2-di(ethoxycarbonyl)-3-indolizinyl phenylmethyl)phosphonate 1.416a

$C_{25}H_{30}NO_7P$

487.49 g.mol^{-1}

The title product was prepared according to the general protocol using triethyl phosphite (2.8 mL, 16.3 mmol, 20 eq), diethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate (300 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) and iodine (208 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq).
The product was isolated as a white solid in 84% yield (m= 334 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.34 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 8.14 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.57 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, $H_{3'}$, $H_{7'}$), 7.31-7.27 (m, 2H, $H_{4'}$, $H_{6'}$), 7.24-7.21 (m, 1H, $H_{5'}$), 7.03 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2, 6.5 Hz, 1H, H_7), 6.59 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 5.46 (d, $^{2}J_{PH}$ = 28.9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.49-4.30 (m, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.22-4.10 (m, 2H, $POC\underline{H}_2CH_3$), 3.83-3.60 (m, 2H, $POC\underline{H}_2CH_3$), 1.39 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $POCH_2C\underline{H}_3$), 1.38 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $POCH_2C\underline{H}_3$), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $POCH_2C\underline{H}_3$), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $POCH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.51 (s, $\underline{C}O_2Et$), 163.92 (s, $\underline{C}O_2Et$), 136.05 (s, C_9), 133.08 (s, $C_{2'}$), 129.03 (d, $^{3}J_{PC}$ = 8.5 Hz, $C_{3'}$, $C_{7'}$), 128.90 (s, $C_{4'}$, $C_{6'}$), 127.55 (s, $C_{5'}$), 126.51 (s, C_5), 123.60 (s, C_7), 123.28 (d, J = 7.5 Hz, C_3), 120.30 (d, J_{PC} = 7.9 Hz, C_2), 119.82 (s, C_8), 112.85 (s, C_6), 102.24 (s, C_1), 63.22 (d, $^{1}J_{PC}$ = 6.5 Hz, $PO\underline{C}H_2CH_3$), 62.69 (d, $^{1}J_{PC}$ = 6.7 Hz, $PO\underline{C}H_2CH_3$), 61.56 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 60.07 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 40.88 (d, J = 143.3 Hz, $C_{1'}$), 16.42 (d, $^{2}J_{PC}$ = 5.2 Hz, $POCH_2\underline{C}H_3$), 16.31 (d, $^{2}J_{PC}$ = 4.9 Hz, $POCH_2\underline{C}H_3$), 14.57 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 14.31 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.76 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{25}H_{31}NO_7P$: 488.1838, found 488.1840.



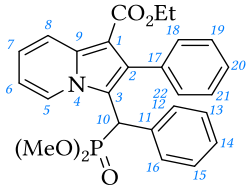
ethyl 3-((diethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl)-2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.416b

$C_{28}H_{30}NO_5P$

491.52 g.mol^{-1}

The title product was prepared according to the general protocol using triethyl phosphite (1.85 mL, 10.8 mmol, 20 eq), ethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)-2-phenylindolizine-1-carboxylate (200 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) and iodine (137 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq).
The product was isolated as a white solid in 49% yield (m= 130 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.41 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 8.30 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.58 – 7.14 (m, 10H, H_{aryl}), 7.05 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H, H_7), 6.62 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 5.02 (d, $^2J_{PH}$ = 29.9 Hz, 1H, H_{10}), 4.30 – 3.93 (m, 4H, POC$\underline{H}_2$CH$_3$), 3.93 – 3.49 (m, 2H, COC$\underline{H}_2$CH$_3$), 1.23 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, COCH$_2$C$\underline{H}_3$), 1.09 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, POCH$_2$C$\underline{H}_3$), 1.04 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, POCH$_2$C$\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 23.34 (s).



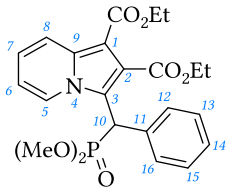
ethyl 3-((dimethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl)-2-phenylindolizine-1-carboxylate 1.416c

$C_{26}H_{26}NO_5P$

463.47 g.mol^{-1}

The title product was prepared according to the general protocol using trimethyl phosphite (1.3 mL, 10.8 mmol, 20 eq), ethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)-2-phenylindolizine-1-carboxylate (200 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) and iodine (137 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq).
The product was isolated as a white solid in 40% yield (m= 100 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H_5), 8.31 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.57 – 7.17 (m, 10H, H_{aryl}), 7.07 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H, H_7), 6.64 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 5.06 (d, $^2J_{PH}$ = 29.9 Hz, 1H, H_{10}), 4.17 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, CO$_2$C$\underline{H}_2$CH$_3$), 3.68 (d, $^3J_{HH}$ = 11.0 Hz, 3H, OCH$_3$), 3.40 (d, $^3J_{HH}$ = 10.7 Hz, 3H, OCH$_3$), 1.10 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, CO$_2$CH$_2$C$\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 25.66 (s).



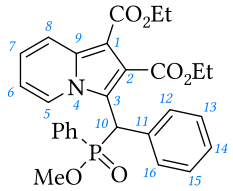
dimethyl (1,2-di(ethoxycarbonyl)-3-indolizinyl phenylmethyl)phosphonate 1.416d

$C_{23}H_{26}NO_7P$

459.43 g.mol^{-1}

The title product was prepared according to the general protocol using trimethyl phosphite (1.9 mL, 16.3 mmol, 20 eq), diethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate (300 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) and iodine (208 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq).
The product was isolated as a mauve solid in 56% yield (m= 210 mg).

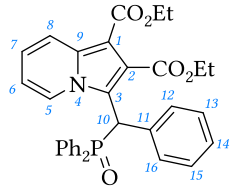
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 8.19 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 7.57 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, $H_{3'}$, $H_{7'}$), 7.34 (t, t, J = 7.5 Hz, 2H, $H_{4'}$, $H_{6'}$), 7.31 – 7.25 (m, 1H, $H_{5'}$), 7.09 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2, 6.5 Hz, 1H, H_7), 6.65 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 5.51 (d, $^{2}J_{PH}$ = 28.9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.59-4.27 (m, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.83 (d, J = 11.0 Hz, 3H, $POC\underline{H}_3$), 3.47 (d, J = 10.7 Hz, 3H, $POC\underline{H}_3$), 1.43 (m, 6H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.51 (s, $\underline{C}O_2Et$), 163.92 (s, $\underline{C}O_2Et$), 136.05 (s, C_9), 133.08 (s, $C_{2'}$), 129.03 (d, $^{3}J_{PC}$ = 8.5 Hz, $C_{3'}$, $C_{7'}$), 128.90 (s, $C_{4'}$, $C_{6'}$), 127.55 (s, $C_{5'}$), 126.51 (s, C_5), 123.60 (s, C_7), 123.28 (d, J = 7.5 Hz, C_3), 120.30 (d, J_{PC} = 7.9 Hz, C_2), 119.82 (s, C_8), 112.85 (s, C_6), 102.24 (s, C_1), 63.22 (d, $^{1}J_{PC}$ = 6.5 Hz, $POC\underline{H}_2CH_3$), 62.69 (d, $^{1}J_{PC}$ = 6.7 Hz, $POC\underline{H}_2CH_3$), 61.56 (s, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 60.07 (s, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 40.88 (d, J = 143.3 Hz, $C_{1'}$), 16.42 (d, $^{2}J_{PC}$ = 5.2 Hz, $POCH_2C\underline{H}_3$), 16.31 (d, $^{2}J_{PC}$ = 4.9 Hz, $POCH_2C\underline{H}_3$), 14.57 (s, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 14.31 (s, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.11 (s).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{23}H_{27}NO_7P$: 460.1525, found 460.1523.



Methylphenyl (1,2-di(ethoxycarbonyl)-3-indolizinyl phenylmethyl)phosphinate 1.416e
$C_{28}H_{28}NO_6P$
505.51 g.mol^{-1}

The title product was prepared according to the general protocol using dimethyl phenylphosphonite (2.6 mL, 16.3 mmol, 20 eq), diethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate (300 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) and iodine (208 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq).
The product was isolated as a mauve oil in 32% yield (m= 132 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.62 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, 1H), 7.5 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.91 (m, 1H, H_7), 6.69 – 6.49 (m, 1H, H_6), 5.74 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 21.6 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.58 – 4.00 (m, 4H $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.57 (dd, $^{2}J_{PH}$ = 130.1 Hz, 11.1 Hz, 3H, OCH_3), 1.48 – 1.34 (m, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.34 – 1.13 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 15.7 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 40.09 (s).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{28}H_{29}NO_6P$: 506.1732, found 506.1736.



diphenyl (1,2-di(ethoxycarbonyl)-3-indolizinyl phenylmethyl)phosphonate 1.416f
$C_{33}H_{30}NO_5P$
551.58 g.mol^{-1}

The title product was prepared according to the general protocol using methyl diphenylphosphinite (3.3 mL, 16.3 mmol, 20 eq), diethyl 3-(hydroxy(phenyl)methyl)indolizine-1,2-dicarboxylate (300 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq) and iodine (208 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq).
The product was isolated as a mauve oil in 31% yield (m= 140 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.07 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_5), 7.99 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_8), 7.97 – 7.89 (m, 2H,H_{12}, H_{16}), 7.55 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, 2H, H_{13}, H_{15}), 7.52 – 7.40 (m, 5H, H_{aryl}), 7.29 (dq, $^{3}J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_{aryl}), 7.22 – 7.09 (m, 5H, H_{14}, H_{aryl}), 7.00 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ =

6.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_7), 6.68 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 6.25 (d, $^{2}J_{PH}$ = 14.0 Hz, 1H, H_{10}), 4.36 – 4.14 (m, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.33 (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.29 (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.79 (s), 163.90 (s), 135.84 (s), 133.78 (d, J = 1.3 Hz), 132.50 (d, J = 57.6 Hz), 132.09 (d, J = 2.7 Hz), 131.83 (s), 131.77 (d, J = 2.7 Hz), 131.14 (d, $^{3}J_{PC}$ = 8.7 Hz, C_{12}, C_{16}), 130.46 (d, J = 9.3 Hz), 129.67 (d, $^{3}J_{PC}$ = 6.9 Hz,), 129.00 (d, J = 11.6 Hz), 128.76 (s), 128.17 (d, J = 12.0 Hz), 127.45 (s), 127.18 (s, C_5), 123.59 (s, C_7), 123.16 (d, J = 7.4 Hz), 121.40 (d, J = 6.4 Hz), 119.54 (s, C_8), 113.04 (s, C_6), 102.57 (s, C_1), 60.61 (d, $^{1}J_{PC}$ = 130.3 Hz), 43.29 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 42.63 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.53 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 14.08 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 31.44 (s).

HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{33}H_{31}NO_5P$: 552.1940, found 552.1944.

CHAPITRE

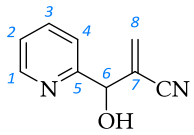
CHAPITRE 2

SYNTHÈSE, RÉSOLUTION ET EXPLOITATION DU MOTIF BIS-INDOLIZINE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Bis-indolizines atropochirales

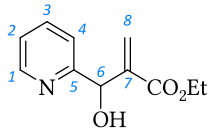
1.1. Synthèse du motif monomère



3-phenyl-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one 2.90a
$C_{14}H_{11}NO$
209.25 g.mol^{-1}

In a 250 mL round-bottom flask, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (46 g, 0.41 mol, 1.1 eq) and acrylonitrile (100 mL, 1.52 mol, 4 eq) were added at 0 °C to pyridine-2-carboxaldehyde (40 g, 0.37 mol, 1.0 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and at room temperature for 2h. White precipitate was filtered, washed with ethyl acetate (50 mL) and pentane (100 mL). Another solid precipitated in the filtrate and was collected by filtration. Both solid was collected and diluted in DCM (200 mL). Organic layer was washed with and hydrochloric acid 1 N (450 mL). Organic layer was collected, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated *in vacuo*. After purification by a plug of silica gel, eluted by ethyl acetate, the product was isolated as pure white solid in 35% yield (m= 21.0 g).

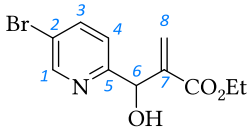
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.58 (d, $^3J_{HH}$ = 4.9 Hz, 1H, H_2), 7.77 (td, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, H_1), 7.40 (d, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H, H_4), 7.35 – 7.28 (m, 1H, H_3), 6.23 (d, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 6.06 (s, 1H, H_8), 5.30 (s, 1H, H_6), 5.01 (s, 1H, OH).



ethyl 2-(hydroxy(pyridin-2-yl)methyl)acrylate 2.90b
$C_{14}H_{11}NO$
209.25 g.mol^{-1}

In a 250 mL round-bottom flask, pyridine-2-carboxaldehyde (50g, 0.47 mol, 1.0 eq) was dissolved in chloroform (60 mL). 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (5.3 g, 47 mmol, 0.1 eq) and ethyl acrylate (56 mL, 0.52 mol, 1.1 eq) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 14 days. The mixture was diluted in dichloromethane (200 mL) and washed with water (200 mL) and hydrochloric acid 10% (10 mL). Organic layers were collected and combined aqueous layers were extracted with dichloromethane (200 mL). Combined organic layers were washed with water (200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The product was isolated as a black oil in 97% (m= 94 g).

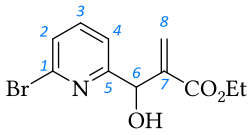
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.59 – 8.47 (m, 1H, H_2), 7.67 (td, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, H_1), 7.42 (d, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H, H_4), 7.20 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.7 Hz, 1H, H_3), 6.37 – 6.33 (m, 1H, H_8), 5.95 (t, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_8), 5.61 (s, 1H, H_6), 4.82 (s, 1H, OH), 4.17 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.23 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



ethyl 2-((5-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylate 2.90c
$C_{11}H_{12}BrNO_3$
286.13 g.mol^{-1}

In a 25 mL round-bottom flask, 5-bromopyridine-2-carboxaldehyde (1.0g, 5.38 mmol, 1.0 eq) was dissolved in chloroform (7.0 mL). 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (60.4 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq) and ethyl acrylate (1.23 mL, 11.3 mmol, 2.1 eq) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 7 days. The mixture was diluted in dichloromethane (20 mL) and washed with water (20 mL) and hydrochloric acid 10% (200 µL). Organic layers were collected and aqueous layer was extracted with dichloromethane (20 mL). Combined organic layers were washed with water (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The product was isolated as a yellow oil in 90% (m= 1.4 g).

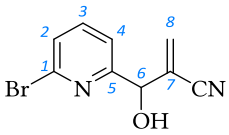
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (t, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 1H, H_1), 7.40 (m, 2H, H_3, H_4), 6.37 (s, 1H, H_8), 5.94 (t, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 5.57 (s, 1H, H_6), 4.28 (s, 1H, OH), 4.18 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.25 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



ethyl 2-((6-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylate 2.90d
$C_{11}H_{12}BrNO_3$
286.13 g.mol^{-1}

In a 100 mL round-bottom flask, 6-bromopyridine-2-carboxaldehyde (5.0g, 26.9 mmol, 1.0 eq) was dissolved in chloroform (25 mL). 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (302 mg, 2.69 mmol, 0.1 eq) and ethyl acrylate (3.2 mL, 29.6 mmol, 1.1 eq) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 days. The mixture was diluted in dichloromethane (50 mL) and washed with water (50 mL) and hydrochloric acid 10% (1.0 mL). Organic layers were collected and aqueous layer was extracted with dichloromethane (50 mL). Combined organic layers were washed with water (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The product was isolated as an orange oil in 96% (m= 7.4 g).

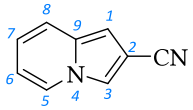
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.59 (d, $^4J_{HH}$ = 2.2 Hz, 1H, H_2), 7.80 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.3 Hz, 1H, H_3), 7.38 (d, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, 1H, H_4), 6.37 (s, 1H, H_8), 5.95 (t, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_8), 5.55 (s, 1H, H_6), 4.43 (s, 1H, OH), 4.17 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.24 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



2-((6-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylonitrile 2.90e
$C_9H_7BrN_2O$
239.07 g.mol^{-1}

In a 250 mL round-bottom flask, 6-bromopyridine-2-carboxaldehyde (2.0g, 10.8 mol, 1.0 eq), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (1.33 g, 11.8 mmol, 1.1 eq) and acrylonitrile (7.1 mL, 0.11 mol, 10 eq) were stirred at room temperature for 15h. The reaction mixture was diluted in ethyl acetate (50 mL), washed twice with water (2 x 100 mL) and twice with brine (2 x 100 mL). Organic layers were collected and aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (2 x 50 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 2). Yellow solid was isolated as pure product in 82% (m= 2.1 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H).



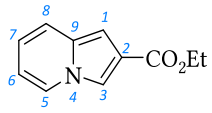
indolizine-2-carbonitrile 2.91a

$C_9H_6N_2$

142.16 g.mol^{-1}

In a Radley tube, 3-phenyl-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (300 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq) was diluted in acetic anhydride (2.5 mL, 26.4 mmol, 14 eq). The reaction mixture was stirred at 120 °C for 1h40 and then at room temperature for 15h. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 9). Yellow solid was isolated as pure product in 56% yield (m= 150 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.88 – 7.76 (m, 1H, H_5), 7.61 (m, 1H, H_3), 7.30 (d, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, 1H, H_8), 6.74 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.61 (s, 1H, H_1), 6.57 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 132.55 (s, C_9), 125.04 (s, C_5), 119.50 (s, C_7), 119.45 (s, C_8), 117.51 (s, C_3), 116.46 (s, CN), 112.97 (s, C_6), 102.27 (s, C_1), 97.06 (s, C_2).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_9H_7N_2$: 143.0609, found 143.0608.



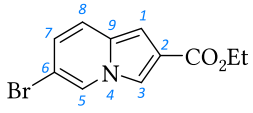
ethyl indolizine-2-carboxylate 2.91b

$C_{11}H_{11}NO_2$

189.21 g.mol^{-1}

In a microwave tube, ethyl 2-((6-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylate (2.0 g, 9.65 mmol) was diluted in 2,2,2-trifluoroethanol (4.0 mL). The reaction mixture was irradiated at 150 °C, 200 W for 1h30. This protocol was repeated in 8 other microwave tubes. After irradiation, each tubes were combined and solvent was evaporated under vacuum. The crude product was distillated by Kugelröhr apparatus (170 °C, 90.10^{-3} mbar) and the collected fraction solidify. Recrystallization in ethanol / water afforded the title compound as grey solid in 91% yield (m= 14.6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.1, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.79 (d, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H_3), 7.34 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 6.82 (s, 1H, H_1), 6.66 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.52 – 6.44 (m, 1H, H_6), 4.35 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.38 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.25 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 132.84 (s, C_9), 125.43 (s, C_5), 120.35 (s, C_8), 120.16 (s, C_2), 118.16 (s, C_7), 115.92 (s, C_3), 112.30 (s, C_6), 100.50 (s, C_1), 60.27 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.53 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{11}H_{12}NO_2$: 190.0868, found 190.0868.



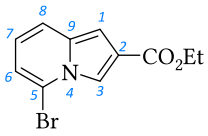
ethyl 6-bromoindolizine-2-carboxylate 2.91c

$C_{11}H_{10}BrNO_2$

268.11 g.mol^{-1}

In a microwave tube, ethyl 2-((5-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylate (720 mg, 2.52 mmol) was diluted in 2,2,2-trifluoroethanol (2.0 mL). The reaction mixture was irradiated at 150 °C, 200 W for 2h. Solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). White powder was isolated as pure product in 12% yield (m= 83 mg).

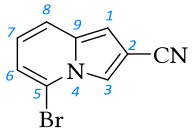
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (dd, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.36 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 7.00 (d, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_1), 6.82 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 6.57 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H_7), 4.36 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.39 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).



ethyl 5-bromoindolizine-2-carboxylate 2.91d
$C_{11}H_{10}BrNO_2$
268.11 g.mol^{-1}

In a microwave tube, ethyl 2-((6-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylate (860 mg, 3.01 mmol) was diluted in 2,2,2-trifluoroethanol (2.0 mL). The reaction mixture was irradiated at 150 °C, 200 W for 1h30. Solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). White powder was isolated as pure product in 44% yield (m= 350 mg).

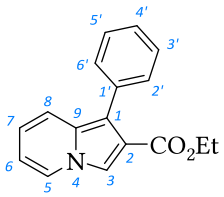
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (dt, $^{4}J_{HH}$ = 1.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_8), 7.75 (dd, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.25 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.8 Hz, 1H, H_6), 6.86 (s, 1H, H_1), 6.73 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_7), 4.34 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.38 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.81 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 131.13 (s, C_9), 125.21 (s, C_8), 121.85 (s, C_7), 121.06 (s, C_6), 120.90 (s, C_2), 116.18 (s, C_3), 107.61 (s, C_5), 101.99 (s, C_1), 60.49 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.54 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).



5-bromoindolizine-2-carbonitrile 2.91e
C_9H_5BrN
221.06 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, 2-((6-bromopyridin-2-yl)(hydroxy)methyl)acrylonitrile (2.0 g, 8.37 mmol, 1.0 eq) was diluted in acetic anhydride (8.4 mL, 88.9 mmol, 11 eq). The reaction mixture was heated at 100 °C for 15 min, then at 140 °C for 15h. After cooling down at 0 °C, saturated aqueous sodium bicarbonate (30 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Ethyl acetate (50 mL) was added, organic layer was collected and washed with brine (50 mL). Organic layer was isolated and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). White powder was isolated as pure product in 16% yield (m= 300 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95 (s, 1H, H_3), 7.40 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 6.94 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H_6), 6.86 (s, 1H, H_1), 6.72 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.9 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, H_7).



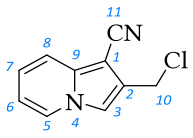
1-phenylindolizine-2-carboxylate 2.96

$C_{17}H_{15}NO_2$

265.31 g.mol^{-1}

In a 1L three-necked flask, under nitrogen, freshly distillated 2-benzylpyridine (28 ml, 0.18 mol, 2.0 eq) was dissolved in acetone (300mL). Freshly purified ethyl bromopyruvate (11 mL, 87 mmol, 1.0 eq) was added at room temperature and the reaction mixture was refluxed for 72h. Then, solvent was evaporated and the black oil was dissolved in dichloromethane (200 mL). Organic layer was washed twice with hydrochloride acid 4N (2 x 100 mL), twice with sodium hydroxide (2 x 150 mL) and once with brine (100 mL). the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude black oil was purified over a plug of silica gel using dichloromethane and then ethyl acetate as eluents, and yellow solid was isolated as the pure product in 63% yield (m= 14.5 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (s, 1H, H_3), 7.86 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.48 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.41 (ddd, J = 12.6, 9.1, 5.6 Hz, 3H, H_8, $H_{3'}$, $H_{5'}$), 7.33 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 4.3 Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.66 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.55 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.25 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.25 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.05 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 134.16 (s, C_9), 131.22 (s, C_2), 130.79 (s, $C_{2'}$, $C_{6'}$), 127.89 (s, $C_{3'}$, $C_{5'}$), 126.60 (s, $C_{4'}$), 125.27 (s, C_5), 119.41 (s, C_8), 118.50 (s, C_7), 117.56 (s, C_1), 116.89 (s, C_3), 116.00 (s, $C_{1'}$), 112.87 (s, C_6), 60.14 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.32 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).



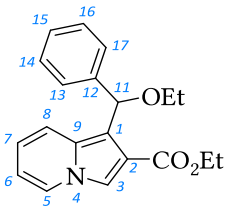
2-(chloromethyl)indolizine-1-carbonitrile 2.99

$C_{10}H_7ClN_2$

190.63 g.mol^{-1}

In a 25 mL round-bottom flask, pyridylacetonitrile (944 µL, 8.46 mmol, 1.0 eq) was diluted in dry DMF (3.0 mL). 1,3-Dichloroacetone (932µL, 10.2 mmol, 1.2 eq) and TMSCl (4.3 mL, 33.8 mmol, 4.0 eq) were added. The solution was stirred in closed flask at 100 °C for 2h. After cooling down at room temperature, the reaction mixture was poured into water (30 mL). The red precipitate was filtrated, washed with water (30 mL) and dried in dessicator. Brown solid was isolated as pure product in 62% yield (m= 1.0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 7.55 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_8), 7.33 (d, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.07 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.76 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.75 (d, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 2H, H_{10}).



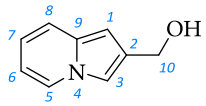
ethyl 1-(ethoxy(phenyl)methyl)indolizine-2-carboxylate 2.102

$C_{20}H_{21}NO_3$

323.39 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-(phenylethynyl)pyridine (200 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq) was diluted in dry toluene (10 mL). Diethyl acetylenedicarboxylate (357 µL, 2.23 mmol, 2.0 eq) and ethanol 99% (1.3 mL, 22.3 mmol, 20 eq) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20h and volatiles were evaporated. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 1). Yellow oil was isolated as pure product in 42 % yield (m= 150 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.50 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.69 – 7.53 (m, 2H, H_{13}, H_{17}), 7.48 – 7.41 (m, 2H, H_8, H_{15}), 7.41 – 7.33 (m, 2H, H_{14}, H_{16}), 6.76 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.59 – 6.47 (m, 2H, H_3, H_6), 5.46 (s, 1H, H_{11}), 4.34 – 4.09 (m, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.53 – 3.09 (m, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 1.24 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.10 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$).



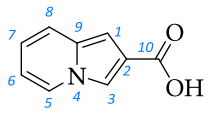
indolizin-2-ylmethanol 2.92

C_9H_9NO

147.18 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, ethyl indolizine-2-carboxylate (1.0 g, 5.29 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (60 mL). Lithium aluminum hydride (442 mg, 11.6 mmol, 2.2 eq) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2h30. Water (10 mL) was carefully added until the emulsion stopped. Then hydrochloric acid 4N (10 mL) was added followed by aqueous ammonia 25% (3 mL) until to reach neutrality. Aqueous media was extracted twice with ethyl acetate (2 x 40 mL) and combined organic layers were washed twice with brine (2 x 40 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Crude brown solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 1 : 1 to 10 : 0). White solid was isolated as pure product in 77% yield (m= 600 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H_5), 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_3, H_8), 6.70 – 6.60 (m, 1H, H_7), 6.44 (t, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H, H_6), 6.40 (s, 1H, H_1), 4.78 (s, 2H, H_{10}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.23 (s, C_9), 129.37 (s, C_2), 125.27 (s, C_5), 119.18 (s, C_8), 117.39 (s, C_7), 110.87 (s, C_3), 110.47 (s, C_6), 98.03 (s, C_1), 59.34 (s, C_{10}).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_9H_{10}NO$: 148.0762, found 148.0762.



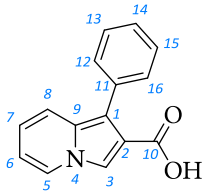
indolizine-2-carboxylic acid 2.110

$C_9H_7NO_2$

161.16 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, ethyl indolizine-2-carboxylate (2 g, 10.6 mmol) is dissolved in absolute ethanol (20 mL). A solution of sodium hydroxide (4N, 12.5 mL, 50 mmol, 4.7 eq), is added and the reaction mixture was refluxed for 4h. The orange solution was let to cool at room temperature, and then diethyl ether (50 mL) and water (50 mL) were added. The organic layer is removed while aqueous layer was acidified with hydrochloric acid (4N, 20 mL) and extracted with diethyl ether (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). Aqueous layer was one more time acidified with hydrochloric acid (4N, 10 mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated to give indolizine-2-carboxylic acid as a pure yellowish powder in 89% yield (m= 1.44 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.26 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.1, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 8.01 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.43 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H_8), 6.73 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.70 (s, 1H, H_1), 6.65 – 6.57 (m, 1H, H_6).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_9H_8NO_2$: 162.0555, found 162.0558.



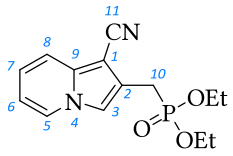
1-phenylindolizine-2-carboxylic acid 2.111

$C_{15}H_{11}NO_2$

237.26 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, ethyl 1-phenylindolizine-2-carboxylate (2.0 g, 7.54 mmol) is dissolved in absolute ethanol (20 mL). A solution of sodium hydroxide (4N, 9.5 mL, 37.7 mmol, 5.0 eq), is added and the reaction mixture was refluxed for 18h. The black solution was let to cool at room temperature, and then diethyl ether (30 mL) and water (20 mL) were added. The organic layer is removed while aqueous layer was acidified with hydrochloric acid (4N, 10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated to give 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid as a pure green powder in 91% yield (m= 1.6 g).

^1H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 8.24 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 8.12 (s, 1H, H_3), 7.48 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 2H, H_{12}, H_{16}), 7.43 – 7.32 (m, 3H, H_8, H_{13}, H_{15}), 7.32 – 7.22 (m, 1H, H_{14}), 6.76 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.66 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6).



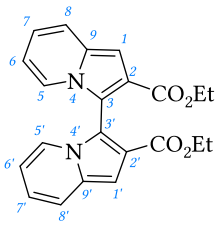
diethyl ((1-cyanoindolizin-2-yl)methyl)phosphonate
$C_{14}H_{17}N_2O_3P$
292.27 g.mol^{-1}

In a 10 mL three-necked flask equipped with a Dean-Stark apparatus, under nitrogen, triethylphosphite (1.0 mL, 5.83 mmol, 11 eq) was added to 2-(chloromethyl)indolizine-1-carbonitrile (100 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) and the mixture was stirred at 135 °C for 16h. The red oily residue was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 1 to 10 : 0 to 100% *i*PrOH). Orange oil was isolated as pure product in 85% yield (m= 130 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.45 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_8), 7.29 (d, $^4J_{PH}$ = 2.9 Hz, 1H, H_3), 6.96 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.65 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.04 (dq, $^2J_{PH}$ = 14.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.22 (d, $^2J_{PH}$ = 21.0 Hz, 2H, H_{10}), 1.24 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.45 (s, C_9), 126.13 (s, C_5), 122.51 (s, C_7), 121.90 (d, $^3J_{PC}$ = 8.5 Hz, C_1), 117.25 (s, C_8), 115.91 (d, $^4J_{PC}$ = 0.9 Hz, CN), 113.60 (d, $^3J_{PC}$ = 6.2 Hz, C_3), 112.91 (s, C_6), 83.05 (d, $^2J_{PC}$ = 7.6 Hz, C_2), 62.35 (d, J = 6.7 Hz, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 24.03 (d, $^1J_{PC}$ = 142.2 Hz, C_{10}), 16.33 (d, $^3J_{PC}$ = 6.0 Hz, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.69 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{14}H_{18}N_2O_3P$: 293.1055, found 293.1056.

1.2. Précurseurs bis-indolizines

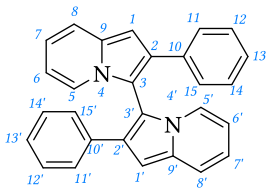
- Diesters



diethyl [3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate 2.93a
$C_{22}H_{20}N_2O_4$
376.41 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, ethyl indolizine-2-carboxylate (207 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq) was dissolved in chlorobenzene (10 mL). Platinium on carbon (10%, 195 mg, 0.1 mmol, 0.09 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature in open flask for 7 days. The black solution was filtrated over a pad of celite, eluted with DCM, and filtrate was concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4). Yellow solid was isolated as pure product in 49% yield (m= 100 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.54 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.46 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.11 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$), 6.78 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.57 – 6.28 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.08 (dq, $^3J_{HH}$ = 10.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.98 (dq, $^3J_{HH}$ = 10.8 Hz, $^3J_{HH}$ =7.1 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.84 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).
HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{22}H_{20}N_2O_4$: 376.1423, found 376.1425.



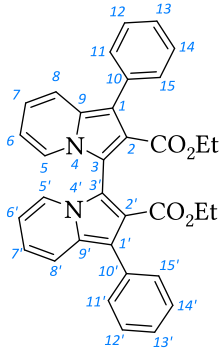
2,2'-diphenyl-3,3'-biindolizine 2.93b

$C_{28}H_{20}N_2$

384.48 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, 2-phenylindolizine (193 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) was suspended in chlorobenzene (10 mL). Platinium on carbon (10%, 195 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature in open flask for 15h. The black solution was filtrated over a pad of celite, eluted with DCM, and filtrate was concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 9). Slightly yellow solid was isolated as pure product in 57% yield (m= 110 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 – 7.45 (m, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.41 – 7.30 (m, 6H, H_5, $H_{5'}$, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.24 – 7.09 (m, 6H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{13}, $H_{13'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 6.98 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$), 6.79 – 6.63 (m, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.35 – 6.17 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.43 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 134.17 (s, C_9, $C_{9'}$), 130.58 (s, C_2, $C_{2'}$), 128.71 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 126.86 (s, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 126.66 (s, C_{13}, $C_{13'}$), 123.17 (s, C_5, $C_{5'}$), 118.91 (s, C_8, $C_{8'}$), 118.58 (s, C_7, $C_{7'}$), 110.78 (s, C_6, $C_{6'}$).
HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{28}H_{20}N_2$: 384.1626, found 384.1625.



diethyl 1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate 2.36

$C_{34}H_{28}N_2O_4$

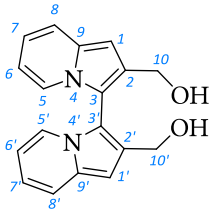
528.61 g.mol^{-1}

In a 500 mL two-necked flask, under nitrogen, ethyl 1-phenylindolizine-2-carboxylate (4.0 g, 15.1 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (150 mL). A solution of iodine (5.63 g, 22.2 mmol, 1.47 eq) and sodium acetate (1.82 g, 22.2 mmol, 1.47 eq) prepared in dry DCM (150 mL) was added directly at room temperature to the reaction mixture. After 24h of stirring at room temperature, saturated sodium bicarbonate solution (200 mL) was added. Collected organic layer was washed with saturated sodium thiosulfate solution (200 mL) and brine (200 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Without further purification, light yellow powder was isolated as pure product in 95% yield (m= 3.8 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.68 (d, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.58 – 7.53 (m, 4H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.50 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.47 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.36 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H, H_{13}, $H_{13'}$), 6.80 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7, $H_{7'}$), 6.61 – 6.54 (m, 1H, H_6, $H_{6'}$), 3.90 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.66 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.58 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 134.32 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 131.87 (s, C_9, $C_{9'}$), 130.88 (s, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 128.05 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 126.79 (s, C_{13}, $C_{13'}$), 124.16 (s, C_5, $C_{5'}$), 119.72 (s, C_7, $C_{7'}$), 119.13 (s, C_8, $C_{8'}$), 118.63 (s, C_2, $C_{2'}$), 117.24 (s, C_1, $C_{1'}$), 116.20 (s, C_3, $C_{3'}$), 112.90 (s, C_6, $C_{6'}$), 60.04 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.34 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

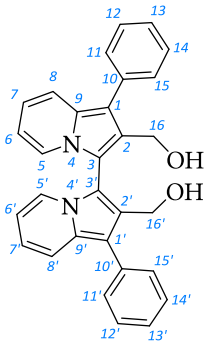
- Diols



[3,3'-biindolizine]-2,2'-diyldimethanol 2.103
$C_{18}H_{16}N_2O_2$
292.34 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, diethyl [3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate (390 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (20 mL). Lithium aluminum hydride (173 mg, 4.57 mmol, 4.4 eq) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2h30. Water (5.0 mL) was carefully added. Then hydrochloric acid 4N (5 mL) was added followed by aqueous ammonia 25% until to reach neutrality. Aqueous media was extracted with ethyl acetate (20 mL) and organic layer was washed twice with water (2 x 20 mL). Combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (20 mL). Organic layer was dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Green solid was isolated without further purification as pure product in 79% yield (m= 240 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.10 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 6.77 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.66 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$), 6.43 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.63 (d, $^3J_{HH}$ = 12.0 Hz, 2H, H_{10a}, $H_{10a'}$), 4.40 (d, $^2J_{HH}$ = 12.0 Hz, 2H, H_{10b}, $H_{10b'}$), 2.86 (s, 2H, OH).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 134.07 (s, C_9, $C_{9'}$), 131.47 (s, C_3, C3'), 123.45 (s, C_5, $C_{5'}$), 119.63 (s, C_8, $C_{8'}$), 118.40 (s, C_7, $C_{7'}$), 111.52 (s,C_2, $C_{2'}$), 111.22 (s, C_6, $C_{6'}$), 99.77 (s, C_1, $C_{1'}$), 57.73 (s,C_{10}, $C_{10'}$).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{18}H_{17}N_2O_2$: 293.1290, found 293.1288.



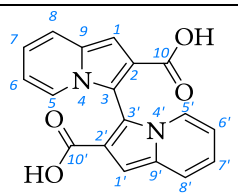
(1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-diyl)dimethanol 2.104
$C_{30}H_{24}N_2O_2$
444.53 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, diethyl [3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate (1.65 g, 3.12 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (60 mL). Lithium aluminum hydride (521 mg, 13.7 mmol, 4.4 eq) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2h and at room temperature for 16h. Water (1.0 mL) was carefully added and when emulsion stopped more water was added (40 mL). Then hydrochloric acid 4N (5 mL) was added and aqueous ammonia 25% was added until to reach

neutrality (few drops). Aqueous media was extracted with ethyl acetate (60 mL) and organic layer was washed with water (20 mL). Combined aqueous layers were extracted three times with DCM (3 x 50 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Yellow solid was isolated without further purification as pure product in 93% yield (m= 1.29 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.76 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.51 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.37 – 7.29 (m, 4H, H_5, $H_{5'}$, H_{13}, $H_{13'}$), 6.92 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.62 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 5.35 – 5.22 (m, 2H, OH), 4.43 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 5.4 Hz, 2H, H_{16a}, $H_{16a'}$), 4.26 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.1 Hz, 2H, H_{16b}, $H_{16b'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 134.61 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 130.39 (s, C_9, $C_{9'}$), 129.28 (s, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 128.94 (s, C_1, $C_{1'}$), 128.64 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 125.77 (s, C_{13}, $C_{13'}$), 123.69 (s, C_5, $C_{5'}$), 119.51 (s, C_7, $C_{7'}$), 117.78 (s, C_8, $C_{8'}$), 113.81 (s, C_2, $C_{2'}$), 112.35 (s, C_3, $C_{3'}$), 111.82 (s, C_6, $C_{6'}$), 54.05 (s, C_{16}, $C_{16'}$).

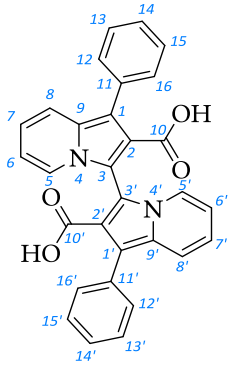
- Diacides



[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylic acid 2.108
$C_{18}H_{12}N_2O_4$
320.30 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, diethyl [3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate (300 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) was dissolved in absolute ethanol (20 mL). Sodium hydroxide 4N (1.0 mL, 4.0 mmol, 5.0 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 2h and stirred at room temperature for 24h. The solution was partitioned between water (25 mL) and ethyl acetate (50 mL). Aqueous layer was collected, acidified with hydrochloric acid 4N (1.5 mL) and extracted twice with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. A yellow solid was isolated as pure product in 99% yield (m= 230 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.59 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.49 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.00 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$), 6.87 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.75 – 6.40 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 165.12 (s, COOH), 132.68 (s, C_9, $C_{9'}$), 123.99 (s, C_5, $C_{5'}$), 120.63 (s, C_3, $C_{3'}$), 119.90 (s, C_8, $C_{8'}$), 119.41 (s, C_7, $C_{7'}$), 115.14 (s, C_2, $C_{2'}$), 112.38 (s, C_6, $C_{6'}$), 101.70 (s, C_1, $C_{1'}$).

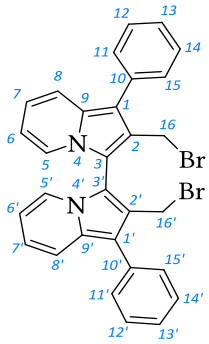


1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylic acid 2.109
$C_{30}H_{20}N_2O_4$
472.50 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, diethyl 1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate (1.25 g, 2.36 mmol, 1.0 eq) was dissolved in absolut ethanol (50 mL). Sodium hydroxide 4N (3.0 mL, 11.8 mmol, 5.0 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 18h. The solution was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (100 mL). Aqueous layer was collected, acidified with hydrochloric acid 4N (5 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. A yellow solid was isolated as pure product in 90% yield (m= 1.0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.64 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_5), 7.57 – 7.40 (m, 10H, H_{aryl}), 7.37 – 7.29 (m, 2H, H_8), 6.91 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7), 6.76 – 6.57 (m, 2H, H_6).

- Dibrome



2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-diphenyl-3,3'-biindolizine 2.107

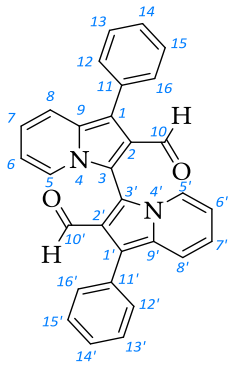
$C_{30}H_{22}BrN_2$

570.33 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, under nitrogen, (1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-diyl)dimethanol (550 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (7.5 mL). At 0 °C, phosphorus tribromide 1.0M in DCM (6.2 mL, 6.19 mmol, 5.0 eq) was added dropwise in 10 min. the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1h (monitored by TLC, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). Water (20 mL) was added and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (25 mL). Organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL) and brine (20 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude black oil was purified over a plug of silica gel (ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4) and the yellow filtrate was evaporated *in vacuo*. Yellow powder was isolated as pure product in 70% yield (m= 500 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.78 – 7.72 (m, 4H, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.66 (dt, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.59 – 7.50 (m, 4H, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 7.44 – 7.36 (m, 4H, H_8, $H_{8'}$, C_{13}, $C_{13'}$), 6.97 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7, $H_{7'}$), 6.67 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6, $H_{6'}$), 4.80 (d, $^{3}J_{HH}$ = 10.5 Hz, 2H, H_{16}, $H_{16'}$), 4.64 (d, $^{3}J_{HH}$ = 10.5 Hz, 2H, H_{16}, $H_{16'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.10 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 132.69 (s, C_9, $C_{9'}$), 130.39 (s, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 129.72 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 127.39 (s, C_{13}, $C_{13'}$), 127.01 (s, C_3, $C_{3'}$), 124.55 (s, C_8, $C_{8'}$), 121.01 (s, C_7, $C_{7'}$), 118.91 (s, C_5, $C_{5'}$), 115.37 (s, C_1, $C_{1'}$), 113.23 (s, C_6, $C_{6'}$), 112.54 (s, C_2, $C_{2'}$), 26.48 (s, C_{16}, $C_{16'}$).

- Dialdéhyde



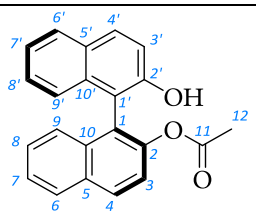
1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarbaldehyde 2.192
$C_{30}H_{20}N_2O_2$
440.50 g.mol^{-1}

In a 10 mL two-necked flask, under nitrogen, 2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-diphenyl-3,3'-biindolizine (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) and *N*-methylmorpholine oxide (164 mg, 1.4 mmol, 8.0 eq) was dissolved in THF (2 mL). The orange mixture was refluxed for 2h (monitored by TLC, eluent: ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). The mixture was cooled at room temperature and partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL). Organic layer was collected and aqueous layer was washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in* vacuo. An orange solid was isolated as pure product in 91% yield (m= 70 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ : 10.11 (s, 2H, CHO), 7.87 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.79 – 7.65 (m, 6H, H_8, $H_{8'}$, H_{12}, $H_{12'}$, H_{16}, $H_{16'}$), 7.65 – 7.51 (m, 4H, H_{13}, $H_{13'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.51 – 7.34 (m, 2H, H_{14}, $H_{14'}$), 7.04 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.80 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$).

1.3. Résolution

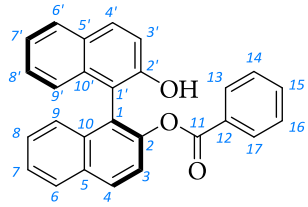
- Synthèse des copules chirales



(*S*)-2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl acetate 2.116
$C_{22}H_{16}O_3$
328.37 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, (*S*)-BINOL (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (15 mL), and triethylamine (500 µL, 3.5 mmol, 1.0 eq) was added. At -10 °C, acetic anhydride (350 µL, 3.7 mmol, 1.06 eq) was added dropwise. The mixture was stirred 1h at 0 °C. The crude solution was diluted in DCM (10 mL) and washed successively with water (10 mL), hydrochloric acid 1N (10 mL), saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) and brine (10 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4). (*S*)-2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl acetate was isolated as white solid in 58% yield (m= 670 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08 (d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H), 7.41 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 1.88 (s, 3H, $C\underline{H}_3$)



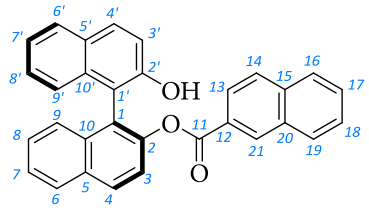
(*S*)- 2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl benzoate 2.117

$C_{27}H_{18}O_3$

390.44 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, (*S*)-BINOL (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (15 mL). Triethylamine (500 µL, 3.5 mmol, 1.0 eq) and benzoyl chloride (430 µL, 3.7 mmol, 1.06 eq) were added at 0 °C. The mixture was stirred 2h at 0 °C and 48h at room temperature. The crude solution was diluted in DCM (10 mL) and washed successively with water (10 mL), hydrochloric acid 1N (10 mL), saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) and brine (10 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 80% yield (m= 1.1 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.13 (d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.71 (m, 2H), 7.67 (dt, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 7H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 5.36 (s, 1H).



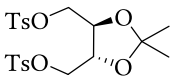
(*S*)- 2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 2-naphthoate 2.118

$C_{31}H_{20}O_3$

440.50 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, (*S*)-BINOL (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (15 mL). Triethylamine (500 µL, 3.5 mmol, 1.0 eq) and naphtoyl chloride (705 mg, 3.7 mmol, 1.06 eq) were added at 0 °C. The mixture was stirred 2h at 0 °C and 48h at room temperature. The crude solution was diluted in DCM (10 mL) and washed successively with water (10 mL), hydrochloric acid 1N (10 mL), saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) and brine (10 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 36% yield (m= 550 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.80 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.02 (m, 6H), 5.39 (s, 1H), 5.14 (s, 1H).



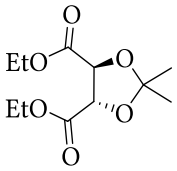
((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(methylene) bis(4-methylbenzenesulfonate) 2.157

$C_{21}H_{26}O_8S_2$

470.55 $g.mol^{-1}$

In a 25 mL two-necked flask, under nitrogen, threitol (500 mg, 3.08 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (10 mL) and triethylamine (1.03 mL, 7.39 mmol, 2.4 eq) was added at 0 °C. After stirring 30min at room temperature, tosyl chloride (1.23 g, 6.47 mmol, 2.1 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30min at 0 °C and 40h at room temperature. Water (20 mL) was added and aqueous layer was extracted twice with DCM (2 x 20 mL). Combined organic layers were washed with water (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. White solid was isolated as pure product in 97% yield (m= 1.4 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 – 7.69 (m, 4H, CH_{ortho}), 7.36 (m, 4H, CH_{meta}), 4.12 – 4.03 (m, 4H, CH_2OTs), 4.02 – 3.97 (m, 2H, CH), 2.46 (s, 6H, $PhCH_3$), 1.30 (s, 6H, CCH_3).



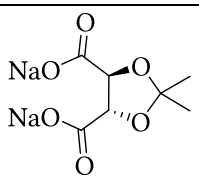
diethyl (4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate 2.163

$C_{11}H_{18}O_6$

246.33 $g.mol^{-1}$

In a 100 ml two-necked flask, under nitrogen, diethyl 2,3-dihydroxysuccinate (4.0 mL, 23.4 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry acetone (40 mL). Boron trifluoride diethyl etherate (2.9 mL, 23.4 mmol, 1.0 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1h and at room temperature for 6 days. The black solution was poured into an erlen-meyer containing saturated sodium bicarbonate solution (200 mL). Aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (2 x 50 mL). Organic layer was washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude black oil was distillated by Kugelröhr apparatus (150 °C, 80.10^{-3} mbar) and the distillated orange oil was isolated as pure product in 69% yield (m= 3.53 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.77 (s, 2H, CH), 4.28 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 4H, OCH_2CH_3), 1.49 (s, 6H,CCH_3), 1.36 – 1.13 (m, 6H, OCH_2CH_3).



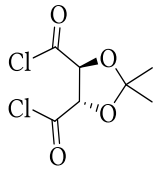
sodium (4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate 2.164

$C_7H_8Na_2O_6$

234.11 $g.mol^{-1}$

In a 100 mL round-bottom flask, diethyl (4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate (3.5 g, 16.0 mmol, 1.0 eq) was dissolved in absolute ethanol (30 mL). A solution of sodium hydroxide 6N (1.4g, 35.5 mmol, 2.2 eq) prepared in water (6 mL) and absolute ethanol (20 mL) was added dropwise at 70 °C. The heterogeneous mixture was refluxed for 2h. Ethanol was evaporated and the resulting yellow solid was triturated three times in absolute ethanol, then in ethyl acetate and finally in pentane before drying. White powder was isolated as pure product in 91% yield (m= 3.4 g).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 4.42 (s, 2H, C<u>H</u>), 1.40 (s, 6H, CC<u>H</u>$_3$).

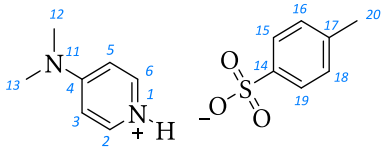


(4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonyl dichloride 2.165
$C_7H_8Cl_2O_4$
227.04 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, sodium (4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate (1 g, 4.6 mmol, 1.0 eq) was suspended in dry benzene (10 mL). Oxalyl chloride (2.3 mL, 27.5 mmol, 6.0 eq) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was refluxed for 2h and at room temperature for 14h. The solvent was evaporated and the residual solid was stirred in dry dichloromethane (50 mL) at room temperature for 1h. After filtration, the filtrate was evaporated and the brown oil was triturated in dry pentane (20 mL). The resulting brown solid was dried under vacuum and isolated as pure product in 48% yield (m= 500 mg).

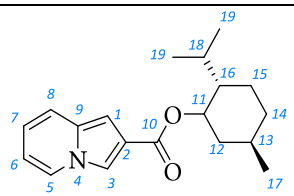
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.18 (s, 2H, C<u>H</u>), 1.53 (s, 6H, C<u>H</u>$_3$).

- Monomères avant résolution



diethylaminepyridin-1-ium paratoluenesulfonate (DPTS)
$C_{14}H_{18}N_2O_3S$
294.37 g.mol^{-1}

In a 500 mL two-necked flask, under nitrogen, 4-dimethylaminopyridine (8.3 g, 68.0 mmol, 1.0 eq) and *para*toluenesulfonic acid (11.7 g, 68.0 mmol, 1.0 eq) were dissolved in dry THF (230 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The white precipitate was filtered and washed with DCM (20 ml), pentane (20 mL) and dried. White powder was isolated as pure product in 90% yield (m= 18.0 g).
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 7.84 (d, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 2H, H_2, H_6), 7.57 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2H, H_{15}, H_{19}), 7.18 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 2H, H_3, H_5), 6.65 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H_{16}, H_{18}), 3.04 (s, 6H, H_{12}, H_{13}), 2.25 (s, 3H, H_{20}).

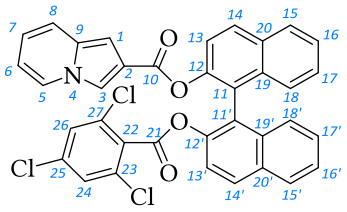


indolizin-2-ylmethyl ((2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl) carbonate 2.122
$C_{19}H_{25}NO_2$
299.41 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (100 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq) is dissolved in dry THF (10 mL). (1*R*)-(-)-menthol (97 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (97 µL, 0.62 mmol, 1.0 eq), triethylamine (173 µL, 1.24 mmol, 2.0 eq) and 4-dimethylaminopyridine (18 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq) were added and the mixture was stirred 18h at room temperature. Hydrochloric acid (3N, 2 mL) was added, followed by ethyl acetate (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL). Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl

acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude brown oil was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 :9 to 1 : 4). Pure indolizin-2-ylmethyl ((2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl) carbonate was isolated as a white solid in 75% yield (m= 140 mg).

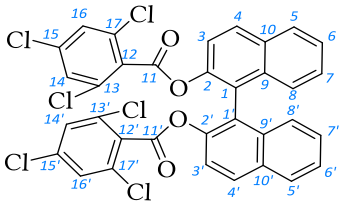
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.88 – 7.83 (m, 1H, H_5), 7.80 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.34 (d, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H, H_8), 6.83 (s, 1H, H_1), 6.66 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.51 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 4.92 (td, $^3J_{HH}$ = 10.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 1H, H_{11}), 2.20 – 2.06 (m, 1H, H_{12}), 2.06 – 1.84 (m, 1H, H_{18}), 1.77 – 1.65 (m, 2H, H_{14}), 1.65 – 1.44 (m, 2H, H, H) , 1.20 – 1.04 (m, 2H, H_{13}, H_{16}), 0.93 (d, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 3H, H_{19}), 0.92 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, H_{19}) 0.81 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, H_{17}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ . 165.10 (s), 132.90 (s), 128.17 (s), 125.45 (s), 120.40 (s), 118.18 (s), 115.98 (s), 112.34 (s), 100.62 (s), 74.21 (s), 47.50 (s), 41.25 (s), 34.53 (s), 31.57 (s), 26.74 (s, C_{18}), 23.95 (s, C , C_{14}), 22.20 (s, C_{19}), 20.87 (s, C_{19}), 16.82 (s, C_{17}).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{19}H_{26}NO_2$: 300.1964, found 300.1965.



12'-((23,25,27-trichlorobenzoyl)oxy)-[11,11'-binaphthalen]-12-yl indolizine-2-carboxylate 2.123
$C_{36}H_{20}Cl_3NO_4$
636.91 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 2 eq) is dissolved in dry tetrahydofuran (20 mL). 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (194 µL, 1.24 mmol, 2 eq), triethylamine (376 µL, 2.69 mmol, 4.3 eq) and 4-dimethylaminopyridine (38 mg, 0.31 mmol, 0.5 eq) were added and the mixture was stirred 1h at room temperature. (S)-BINOL (188 mg, 0.62 mmol, 1 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 64h. After cooling, hydrochloric acid (3N, 3 mL) was added, followed by ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL) were added. Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude beige solid was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give 12'-((23,25,27-trichlorobenzoyl)oxy)-[11,11'-binaphthalen]-12-yl indolizine-2-carboxylate as a white solid in 81% yield (m= 320 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (dd, $^3J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{14}, $H_{14'}$), 7.92 (dd, $^3J_{HH}$ = 18.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2H, H_{15}, $H_{15'}$), 7.68 – 7.57 (m, 3H, H_5, H_{13}, $H_{13'}$), 7.51 – 7.43 (m, 3H, H_3, H_{16}, $H_{16'}$), 7.41 – 7.30 (m, 4H, H_{17}, $H_{17'}$, H_{18}, $H_{18'}$), 7.21 – 7.19 (m, 3H, H_8, H_{24}, H_{26}), 6.59 – 6.55 (m, 2H, H_1, H_7), 6.46 – 6.37 (m, 1H, H_6).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.86 (s), 162.78 (s), 147.44 (s), 146.41 (s), 136.41 (s), 133.87 (s), 133.68 (s), 132.82 (s), 132.70 (s), 131.98 (s), 131.68 (s), 131.46 (s), 130.02 (s), 129.66 (s), 128.26 (s), 128.05 (s), 127.97 (s), 127.15 (s), 126.87 (s), 126.58 (s), 126.23 (s), 125.72 (s), 125.46 (s), 124.71 (s), 122.98 (s), 122.38 (s), 121.08 (s), 120.38 (s), 118.52 (s), 118.10 (s), 116.87 (s), 112.34 (s), 100.95 (s).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{36}H_{21}Cl_3NO_4$: 636.0536, found 636.0544.



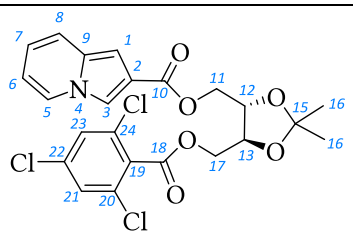
[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(13,15,17-trichlorobenzoate) 2.124

$C_{34}H_{16}Cl_6O_4$

701.20 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 2 eq) is dissolved in dry tetrahydofuran (20 mL). 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (194 µL, 1.24 mmol, 2 eq), triethylamine (376 µL, 2.69 mmol, 4.3 eq) and 4-dimethylaminopyridine (38 mg, 0.31 mmol, 0.5 eq) were added and the mixture was stirred 1h at room temperature. (S)-BINOL (188 mg, 0.62 mmol, 1 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 64h. After cooling, hydrochloric acid (3N, 3 mL) was added, followed by ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL) were added. Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude beige solid was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give [1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(13,15,17-trichlorobenzoate) as a white solid in 10% yield (m= 40 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H, H_4, $H_{4'}$), 7.95 (d, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_3, $H_{3'}$), 7.50 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.1 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 7.40 – 7.31 (m, 4H, H_7, $H_{7'}$, H_8, $H_{8'}$), 7.20 – 7.13 (m, 4H, H_{14}, $H_{14'}$, H_{16}, $H_{16'}$).



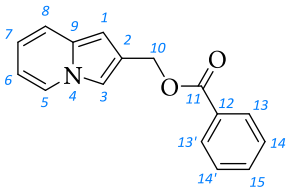
((12S,13S)-15,15-dimethyl-13-(((20,22,24-trichlorobenzoyl)oxy)methyl)-16,16'-dioxolan-11-yl)methyl indolizine-2-carboxylate 2.125

$C_{23}H_{20}Cl_3NO_6$

512.76 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 2 eq) is dissolved in dry tetrahydofuran (20 mL). 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (194 µL, 1.24 mmol, 2 eq), triethylamine (376 µL, 2.69 mmol, 4.3 eq) and 4-dimethylaminopyridine (38 mg, 0.31 mmol, 0.5 eq) were added and the mixture was stirred 1h at room temperature. To the heterogeneous yellow mixture was added (L)-threitol (100 mg, 0.62 mmol, 1 eq) and the reaction mixture was stirred for 64h at room temperature. After cooling, ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL) were added. Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude beige oil was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give ((12S,13S)-15,15-dimethyl-13-(((20,22,24-trichlorobenzoyl)oxy)methyl)-16,16'-dioxolan-11-yl)methyl indolizine-2-carboxylate as a yellow solid in 44% yield (m= 140 mg).

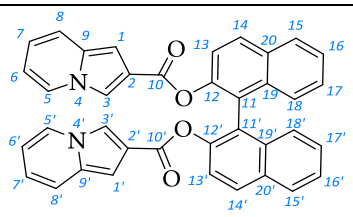
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 7.81 (dd, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H_3), 7.33 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H_8), 7.30 (s, 2H, H_{21}, H_{23}), 6.81 (s, 1H, H_1), 6.66 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.55 – 6.46 (m, 1H, H_6), 4.76 – 4.39 (m, 4H, H_{11}, H_{17}), 4.35 – 4.22 (m, 2H, H_{12}, H_{13}), 1.45 (s, 3H, H_{16}), 1.44 (s, 3H, H_{16}).
HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{23}H_{21}Cl_3NO_6$: 512.0434, found 512.0430.



Indolizin-2-ylmethyl benzoate 2.127
$C_{16}H_{13}NO_2$
251.29 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, dibenzoyl tartaric acid (244 mg, 0.68 mmol) is dissolved in dry tetrahydofuran (20 mL). 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (213 µL, 1.36 mmol, 2 eq), triethylamine (379 µL, 2.72 mmol, 4 eq) and 4-dimethylaminopyridine (42 mg, 0.34 mmol, 0.5 eq) were added and the mixture was stirred 1h at room temperature. Indolizin-2-ylmethanol (200 mg, 1.36 mmol, 2 eq) was added and the reaction mixture was stirred 64h at room temperature. Ethyl acetate (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL) were added. Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated. The crude brown oil was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give indolizin-2-ylmethyl benzoate as a colorless oil in 44% yield (m= 75 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.17 – 8.05 (m, 2H, H_5), 7.85 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H, H_8), 6.66 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.54 (s, 1H, H_1), 6.45 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6), 5.51 (s, 2H, H_{10}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.66 (s, C_{11}), 132.94 (s), 130.43 (s), 129.72 (s), 128.36 (s), 125.14 (s), 123.84 (s), 119.17 (s), 117.41 (s), 112.21 (s), 110.59 (s), 99.31 (s), 60.95 (s, C_{10}).



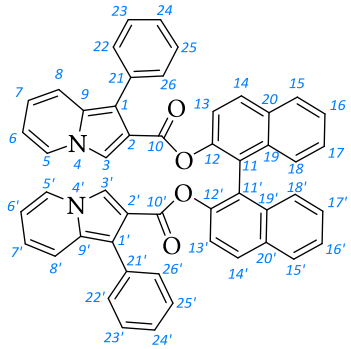
[11,11'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(indolizine-2-carboxylate) 2.130
$C_{38}H_{24}N_2O_4$
572.62 g.mol^{-1}

Method 1:
In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 1.8 eq) is dissolved in dry tetrahydofuran (20 mL). 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (194 µL, 1.24 mmol, 1.8 eq), triethylamine (376 µL, 2.69 mmol, 4.1 eq) and 4-dimethylaminopyridine (38 mg, 0.31 mmol, 0.47 eq) were added and the mixture was stirred 1h at room temperature. (S)-BINOL (188 mg, 0.62 mmol, 1 eq) was added and the reaction mixture was refluxed for 64h. After cooling, hydrochloric acid (3N, 3 mL) was added, followed by ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL) were added. Organic layer was collected and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude beige solid was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to [11,11'-binaphthalene]-12,12'-diyl bis(indolizine-2-carboxylate) as a white solid in 35% yield (m= 132 mg).

Method 2:

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 2 eq) and (S)-BINOL (178 mg, 0.62 mmol, 1 eq) were dissolved in dry dichloromethane (100 mL). 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (364 mg, 1.24 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred 20 min at room temperature. N,N'-Diisopropylcarbodiimide (288 µL, 1.86 mmol, 3 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 4 days at room temperature. At the end of the reaction (monitored by TLC eluted with a ratio 1 : 2 ethyl acetate / cyclohexane as eluent) water (50 mL) was added and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 8 to 3 : 7 to 2 : 3 ethyl acetate / cyclohexane to give [11,11'-binaphthalene]-12,12'-diyl bis(indolizine-2-carboxylate) as a white solid in 96% yield (m= 340 mg).

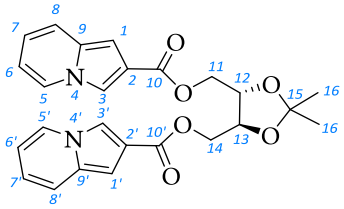
^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ : 7.99 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{14}, $H_{14'}$), 7.92 (d, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 2H, H_{15}, $H_{15'}$), 7.66 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{13}, $H_{13'}$), 7.59 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.46 (m, 4H, H_{16}, $H_{16'}$, H_{18}, $H_{18'}$), 7.40 (d, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_3, $H_{3'}$), 7.38 – 7.32 (m, 2H, H_{17}, $H_{17'}$), 7.18 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 6.58 (s, 3H, H_1, $H_{1'}$), 6.57 – 6.51 (m, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.40 – 6.30 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ : 163.05 (s), 147.09 (s), 133.60 (s), 132.69 (s), 131.50 (s), 129.35 (s), 128.06 (s), 126.74 (s), 126.35 (s), 125.57 (s), 125.39 (s), 123.81 (s), 122.19 (s), 120.28 (s), 118.55 (s), 118.09 (s), 116.75 (s), 112.30 (s), 100.85 (s).
HRMS (ESI, M+H⁺) m/z calcd for $C_{38}H_{25}N_2O_4$: 573.1814, found 573.1824.



[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(1-phenylindolizine-2-carboxylate) 2.135
$C_{50}H_{32}N_2O_4$
724.82 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid (600 mg, 2.53 mmol, 2 eq) and (*S*)-BINOL (362 mg, 1.26 mmol, 1 eq) were dissolved in dry dichloromethane (100 mL). 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (742 mg, 2.53 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred 20 min at room temperature. N,N'-Diisopropylcarbodiimide (585 µL, 3.78 mmol, 3 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 18h at room temperature. At the end of the reaction (monitored by TLC eluted with a ratio 1 : 2 ethyl acetate / cyclohexane as eluent) water (50 mL) was added and the organic layer was collected. The organic layer was washed with water (50 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 8 to 1 : 2 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give [1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(1-phenylindolizine-2-carboxylate) as a green solid in 77% yield (m= 700 mg).

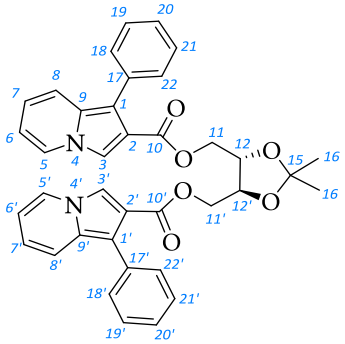
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.91 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.13 (m, 15H), 6.56 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H), 6.42 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.55 (s), 147.22 (s), 133.73 (s), 133.63 (s), 131.52 (s), 131.07 (s), 130.63 (s), 129.17 (s), 128.05 (s), 127.90 (s), 126.71 (s), 126.56 (s), 126.47 (s), 125.55 (s), 125.47 (s), 123.96 (s), 122.59 (s), 119.22 (s), 118.50 (s), 118.33 (s), 116.42 (s), 115.40 (s), 112.75 (s).



((12S,13S)-15,15-dimethyl-16,16'-dioxolane-11,14-diyl)bis(methylene) bis(indolizine-2-carboxylate) 2.133
$C_{25}H_{24}N_2O_6$
448.48 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 2 eq) and (4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol (100 mg, 0.62 mmol, 1 eq) were dissolved in dry dichloromethane (20 mL). 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (364 mg, 1.24 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred 20 min at room temperature. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (288 µL, 1.86 mmol, 3 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 65h at room temperature. At the end of the reaction (monitored by TLC eluted with a ratio 1 : 2 ethyl acetate / cyclohexane as eluent) water (20 mL) was added and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 8 to 3 : 7 to 2 : 3 ethyl acetate / cyclohexane to give ((12S,13S)-15,15-dimethyl-16,16'-dioxolane-11,14-diyl)bis(methylene) bis(indolizine-2-carboxylate) as a light beige solid in 86% yield (m= 238 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.92 – 7.74 (m, 4H, H_3, $H_{3'}$, H_5, $H_{5'}$), 7.33 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 6.84 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$), 6.67 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.51 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.55 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.9 Hz, $^{2}J_{HH}$ =1.4 Hz, 2H, H_{11b}, H_{14b}), 4.49 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 3.1 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 2H, H_{11a}, H_{14a})., 4.36 – 4.18 (m, 2H, H_{12}, H_{13}), 1.48 (s, 6H, H_{16}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.79 (s), 132.95 (s), 125.49 (s), 120.43 (s), 119.13 (s), 118.36 (s), 116.28 (s), 112.53 (s), 110.42 (s), 100.72 (s), 76.52 (s), 63.76 (s), 27.24 (s).

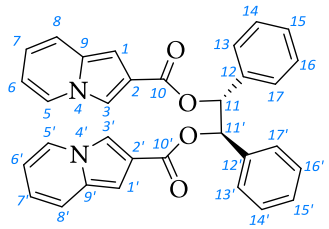


((12S,13S)-15,15-dimethyl-16,16'-dioxolane-11,14-diyl)bis(methylene) bis(1-phenylindolizine-2-carboxylate) 2.134
$C_{37}H_{32}N_2O_6$
600.67 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid (600 mg, 2.53 mmol, 2.0 eq) and (4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol (204 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq) were dissolved in dry dichloromethane (100 mL). 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (742 mg,

2.53 mmol, 2.0 eq) was added and the mixture was stirred 20 min at room temperature. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (585 µL, 3.78 mmol, 3.0 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 5 days at room temperature. At the end of the reaction (monitored by TLC eluted with a ratio 1 : 2 ethyl acetate / cyclohexane as eluent), water (50 mL) was added and the organic layer was collected. The organic layer was washed with water (50 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 8 to 1 : 2 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give ((12S,13S)-15,15-dimethyl-16,16'-dioxolane-11,14-diyl)bis(methylene) bis(1-phenylindolizine-2-carboxylate) as a ochre powder in 60% yield (m= 450 mg).

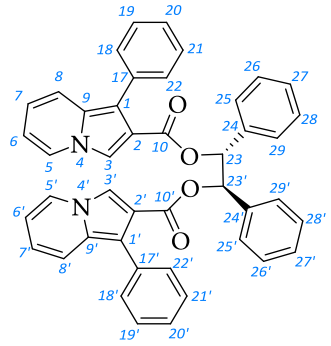
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.92 (s, 2H, H_3, $H_{3'}$), 7.76 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.45 (m, 4H, H_{18}, $H_{18'}$, H_{22}, $H_{22'}$), 7.38 (m, 6H, H_{19}, $H_{19'}$, H_{20}, $H_{20'}$, H_{21}, $H_{21'}$), 7.33 – 7.26 (m, 2H, H_8, $H_{8'}$)., 6.65 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.56 – 6.50 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.35 (ddd, $^3J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.0 Hz, $^2J_{HH}$ = 1.4 Hz, 2H, H_{11a}, $H_{11'a}$), 4.26 (ddd, $^3J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.1 Hz, $^2J_{HH}$ = 1.5 Hz, 2H, H_{11b}, $H_{11'b}$), 4.01 – 3.71 (m, 2H, H_{12}, $H_{12'}$), 1.38 (s, 6H, H_{16}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.39 (s), 134.07 (s), 131.34 (s), 130.78 (s), 128.04 (s), 126.75 (s), 125.42 (s), 119.39 (s), 118.68 (s), 117.33 (s), 116.54 (s), 116.24 (s), 113.03 (s), 110.03 (s), 76.28 (s), 63.44 (s), 27.16 (s).



(11R,11'R)-11,11'-diphenylethane-11,11'-diyl bis(indolizine-2-carboxylate) 2.131
$C_{32}H_{24}N_2O_4$
500.55 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, indolizine-2-carboxylic acid (200 mg, 1.24 mmol, 2.0 eq) and (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (133 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq) were dissolved in dry DCM (20 mL). 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (364 mg, 1.24 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred 20 min at room temperature. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (288 µL, 1.86 mmol, 3.0 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 65h at room temperature. At the end of the reaction (monitored by TLC eluted with ethyl acetate / cyclohexane 1 : 2), water (20 mL) was added and the organic layer was collected. Aqueous layer was extracted with dichloromethane (20 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 8 to 3 : 7 to 2 : 3). Light beige solid was isolated as product in 51% yield (m= 160 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85 – 7.73 (m, 4H, H_3, $H_{3'}$, H_5, $H_{5'}$), 7.35 – 7.16 (m, 12H, H_8, $H_{8'}$, H_{aryl}), 6.84 (s, 2H, H_{11}, $H_{11'}$), 6.63 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.48 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 6.40 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.14 (s), 136.71 (s), 132.88 (s), 128.42 (s), 128.28 (s), 127.87 (s), 125.47 (s), 120.41 (s), 119.58 (s), 118.21 (s), 116.23 (s), 112.41 (s), 100.79 (s), 77.27 (s).



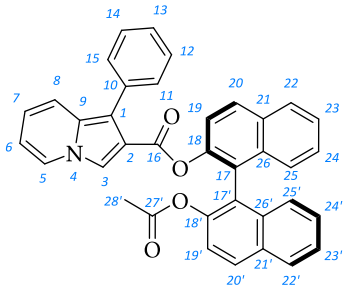
(23R,23'R)-23,23'-diphenylethane-23,23'-diyl bis(1-phenylindolizine-2-carboxylate) 2.132

$C_{44}H_{32}N_2O_4$

652.75 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid (600 mg, 2.53 mmol, 2.0 eq) and (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (270 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq) were dissolved in dry dichloromethane (100 mL). 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (742 mg, 2.53 mmol, 2.0 eq) was added and the mixture was stirred 20 min at room temperature. N,N'-Diisopropylcarbodiimide (585 µL, 3.78 mmol, 3.0 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 65h at room temperature. At the end of the reaction (monitored by TLC eluted with a ratio 1 : 2 ethyl acetate / cyclohexane as eluent), water (50 mL) was added and the organic layer was collected. The organic layer was washed with water (50 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 8 to 1 : 2 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give (23R,23'R)-23,23'-diphenylethane-23,23'-diyl bis(1-phenylindolizine-2-carboxylate) as a yellow solid in 58% yield (m= 480 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.93 – 7.92 (m, 2H, H_3, $H_{3'}$), 7.80 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.42 – 7.27 (m, 12H, H_8, $H_{8'}$, H_{aryl}), 7.21 – 7.05 (m, 6H, H_{aryl}), 6.97 – 6.90 (m, 4H, H_{aryl}), 6.61 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.53 (td, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 6.21 (s, 2H, H_{23}, $H_{23'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.62 (s), 136.48 (s), 134.09 (s), 131.28 (s), 130.86 (s), 128.24 (s), 128.12 (s), 128.00 (s), 127.95 (s), 126.71 (s), 125.34 (s), 119.40 (s), 118.44 (s), 117.48 (s), 116.90 (s), 116.30 (s), 112.91 (s), 77.18 (s).



(*S*)- 2'-acetoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 1-phenylindolizine-2-carboxylate 2.136

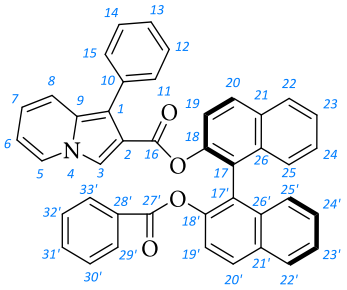
$C_{37}H_{25}NO_4$

547.61 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid (434 mg, 1.83 mmol, 1.1 eq), (*S*)- 2'-acetoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 1-phenylindolizine-2-carboxylate (550 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq) and 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (400 mg, 1.36 mmol, 0.8 eq) were suspended in dry dichloromethane (50 mL) and the mixture was stirred 20min at room temperature. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (425 µL, 2.75 mmol, 1.7 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 18h at room temperature. At the end of the reaction, water (30 mL) was added. The collected organic layer was washed with water (30 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane

gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 68% yield (m= 620 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.61 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 6H), 6.57 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2, $^3J_{HH}$ = 6.5, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H), 6.51 – 6.44 (m, 1H), 1.83 (s, 1H).



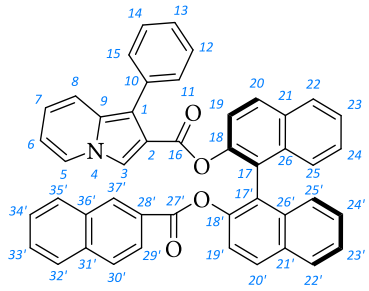
(*S*)- 2'-(benzoyloxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 1-phenylindolizine-2-carboxylate 2.137

$C_{42}H_{27}NO_4$

609.68 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid (334 mg, 1.41 mmol, 1.1 eq), (*S*)- 2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl benzoate (500 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq) and 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (376 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq) were suspended in dry dichloromethane (30 mL) and the mixture was stirred 15min at room temperature. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (297 µL, 1.92 mmol, 1.5 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 24h at room temperature. At the end of the reaction, water (20 mL) was added. The collected organic layer was washed with water (20 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 77% yield (m= 600 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 3H), 7.64 – 7.53 (m, 5H), 7.50 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.18 (m, 13H), 6.58 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H), 6.47 (td, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H).



(*S*)- 2'-((2-naphthoyl)oxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 1-phenylindolizine-2-carboxylate 2.138

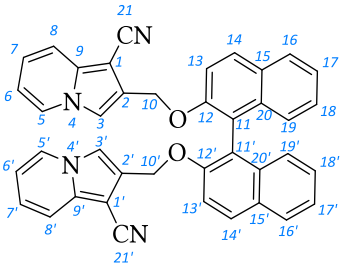
$C_{46}H_{29}NO_4$

659.74 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, 1-phenylindolizine-2-carboxylic acid (296 mg, 1.25 mmol, 1.1 eq), (*S*)- 2'-hydroxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 2-naphthoate (500 mg, 1.14 mmol, 1.0 eq) and 4-(dimethylamino)pyridinium 4-toluenesulfonate (334 mg, 1.14 mmol, 1.0 eq) were suspended in dry dichloromethane (30 mL) and the mixture was stirred 15min at room temperature. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (265 µL, 1.71 mmol, 1.5 eq) was then added and the reaction mixture was stirred 24h at room temperature. At the end of the reaction, water (20 mL) was added. The collected organic layer was washed with water (20 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Crude

product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4). White solid was isolated as pure product in 80% yield (m= 600 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.04 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.4 Hz, 2H), 7.97 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (t, $^{3}J_{HH}$ = 9.3 Hz, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 5.0, $^{3}J_{HH}$ = 3.8 Hz, 3H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.31 (m, 6H), 7.31 – 7.15 (m, 7H), 6.58 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H), 6.47 (td, $^{3}J_{HH}$ =7.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H).



2,2'-(([1,1'-binaphthalene]-2,2'-diylbis(oxy))bis(methylene))bis(indolizine-1-carbonitrile)

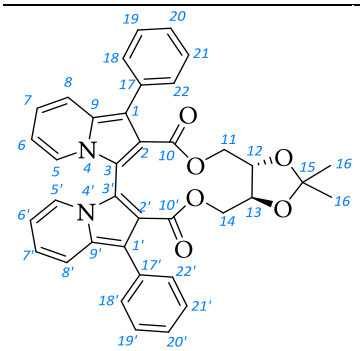
$C_{40}H_{26}N_4O_2$

594.67 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, 2-(chloromethyl)indolizine-1-carbonitrile (100 mg, 0.53 mmol, 2.2 eq), (*S*)-BINOL (69 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) and potassium carbonate (330 mg, 2.39 mmol, 10 eq) were stirred in dry acetone (20 mL). The mixture was refluxed for 96h. Potassium iodide (200 mg, 1.20 mmol, 5.0 eq) was added and refluxed continued 48h. After cooling down at room temperature, acetone was evaporated and the residual viscous solid was partitioned between dichloromethane (20 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with sodium hydroxide solution 4N (5 mL), hydrochloric acid 4N (5 mL) and brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 4 to 1 : 2 to 1 : 1 to 3 : 2). White solid was isolated as pure product in 78% yield (m= 110 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 8.07 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.93 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 4H, H_5, $H_{5'}$), 7.73 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H), 7.17 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H), 7.09 – 6.92 (m, 4H, H_7, $H_{7'}$), 6.82 (s, 2H, H_3, $H_{3'}$), 6.70 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 5.34 (d, $^{3}J_{HH}$ = 13.1 Hz, 2H, H_{10a}, $H_{10'a}$), 5.25 (d, $^{3}J_{HH}$ = 13.1 Hz, 2H, H_{10b}, $H_{10b'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, acetone-d_6) δ : 154.87 (s), 135.02 (s), 130.61 (s), 130.32 (s), 128.83 (s), 127.76 (s), 127.03 (s), 126.02 (s), 124.64 (s), 123.71 (s), 121.63 (s), 117.56 (s), 117.09 (s), 115.77 (s), 114.45 (s, C_3, $C_{3'}$), 113.66 (s, C_6, $C_{6'}$), 64.61 (s, C_{10}, $C_{10'}$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{40}H_{27}N_4O_2$: 595.2134, found 595.2144.

- Résolution à partir du monomère



((12S,13S)-15,15-dimethyl-1,1'-diphenyl-16,16'-dioxolane-11,14-diyl)bis(methylene) 3,3'-bisindolizine-2,2'-dicarboxylate 2.150

$C_{37}H_{30}N_2O_6$

589.66 $g.mol^{-1}$

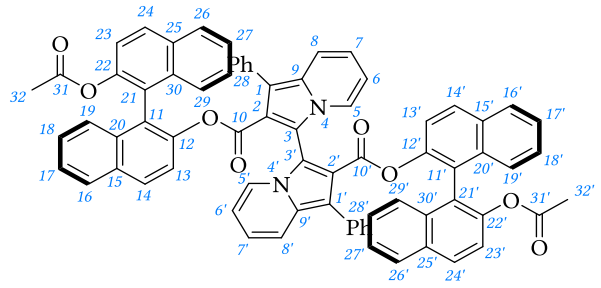
Method 1 :

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, bis-indolizine (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (20 mL). A solution of iodine (57 mg, 0.22 mmol, 1.35 eq) and sodium acetate (14 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) prepared in dry DCM (20 mL) was added directly at room temperature to the reaction mixture. After 18h of stirring at room temperature, saturated sodium bicarbonate solution (20 mL) was added. Collected organic layer was washed with saturated sodium thiosulfate solution (20 mL). Combined aqueous layers were extracted with DCM (20 mL). Combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4 to 1 : 2). Collected fractions were purified once again by chromatography (cold silica gel, ethyl acetate / dichloromethane / cyclohexane 4 : 16 : 80). Yellow powder was isolated as pure product in a global yield of 40% (m= 40 mg). The less polar diastereoisomer could be isolated in 15% yield (m= 15 mg).

Method 2 :

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, 1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylic acid (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DMF (30 mL). Potassium carbonate (65 mg, 0.47 mmol, 2.2 eq), tetrabutylammonium bromide (15 mg, $4.7.10^{-2}$ mmol, 0.22 eq) and ditosylated threitol (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) were added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 90 °C for 60h. DMF was evaporated and the residual solid was suspended in DCM (20 mL). Filtration of solid, washed with DCM, and concentration of filtrate afforded crude product. Purification was performed by chromatography (cold silica gel, ethyl acetate / dichloromethane / cyclohexane 4 : 16 : 80). Yellow solid was isolated as pure product in a global yield of 65% (m= 82 mg). The less polar diastereoisomer could be isolated in 17% yield (m= 22 mg) and the more polar could be isolated in 4% yield (m= 5 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.55 – 7.50 (m, 4H, H_{18}, $H_{18'}$, H_{22}, $H_{22'}$), 7.47 (m, 4H, H_{19}, $H_{19'}$, H_{21}, $H_{21'}$), 7.36 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 2H, H_{20}, $H_{20'}$), 7.04 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 6.87 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 2H, H_7), 6.69 – 6.56 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.41 – 4.23 (m, 4H, H_{11}, H_{14}), 3.93 – 3.61 (m, 2H, H_{12}, H_{13}), 1.32 (s, 6H, $C\underline{H}_3$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.77 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 134.10 (s, C_{17}, $C_{17'}$), 131.49 (s, C_9, $C_{9'}$), 130.25 (s, C_{18}, $C_{18'}$, C_{22}, $C_{22'}$), 128.37 (s, C_{19}, $C_{19'}$, C_{21}, $C_{21'}$), 126.82 (s, C_{20}, $C_{20'}$), 123.73 (s, C_5, $C_{5'}$), 120.18 (s, C_2, $C_{2'}$), 119.75 (s, C_8, $C_{8'}$), 119.68 (s, C_7, $C_{7'}$), 116.66 (s, C_1, $C_{1'}$), 113.76 (s, C_6, $C_{6'}$), 108.44 (s, C_{15}), 79.62 (s, C_{12}, C_{13}), 62.33 (s, C_{11}, C_{14}), 26.68 (s, $\underline{C}H_3$).



bis(22-acetoxy-[11,21-binaphthalen]-2-yl) 1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylate 2.152

$C_{74}H_{48}N_2O_8$

1093.20 g.mol^{-1}

In a 50 mL two-necked flask, under nitrogen, *(S)*-2'-acetoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 1-phenylindolizine-2-carboxylate (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (10 mL). A solution of iodine (68 mg, 0.27 mmol, 1.47 eq) and sodium acetate (22 mg, 0.27 mmol, 1.47 eq) prepared in dry DCM (10 mL) was added directly at room temperature to the reaction mixture. After 92h of stirring at room temperature, saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) was added. Collected organic layer was washed with saturated sodium thiosulfate solution (10 mL) and brine (10 mL). Combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. Crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4 to 1 : 2). Yellow solid was isolated as pure product in a global yield of 58% (m= 58 mg). The less polar diastereoisomer could be isolated in 13% yield (m= 13 mg) and the more polar could be isolated in 20% yield (m= 20 mg).

Less polar diastereoisomer

^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 8.05 (d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, 2H), 8.01 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, 4H), 7.45 (m, 6H), 7.24 – 7.12 (m, 16H, H_8, $H_{8'}$), 7.09 (d, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (dt, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.72 (d, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.14 – 5.91 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 1.57 (s, 6H, H_{32}, $H_{32'}$).

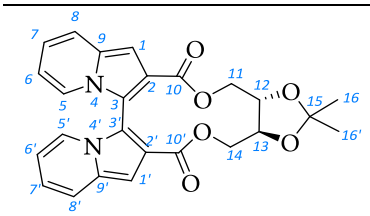
^{13}C NMR (101 MHz, acetone-d_6) δ : 169.40 (s), 163.39 (s), 148.12 (s), 147.89 (s), 134.67 (s), 134.15 (s), 134.09 (s), 132.46 (s), 132.33 (s), 132.25 (s), 131.28 (s), 130.25 (s), 130.02 (s), 129.00 (s), 128.84 (s), 128.60 (s), 127.43 (s), 127.05 (s), 126.81 (s), 126.30 (s), 126.26 (s), 124.33 (s), 124.12 (s), 124.00 (s, C_5, $C_{5'}$), 123.01 (s), 121.10 (s, C_7, $C_{7'}$), 119.07 (s), 118.89 (s), 117.30 (s), 116.54 (s), 114.01 (s, C_6, $C_{6'}$), 20.46 (s, C_{32}, $C_{32'}$).

HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{74}H_{49}N_2O_8$: 1093.3489, found 1093.96.

Most polar diastereoisomer

^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 8.00 (m, 8H), 7.58 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.30 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 8H), 7.07 – 6.87 (m, 11H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.73 – 6.67 (m, 4H), 1.23 (s, 6H, C_{32}, $C_{32'}$).

- Résolution à partir du dimère



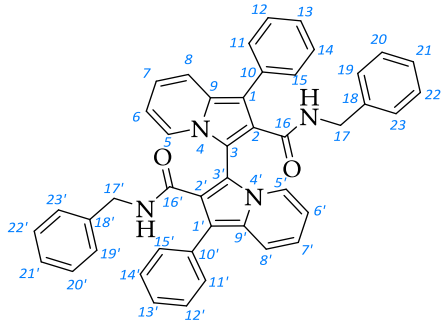
((12S,13S)-15,15-dimethyl-16,16'-dioxolane-11,14-diyl)bis(methylene) 3,3'-bisindolizine-2,2'-dicarboxylate 2.158

$C_{25}H_{22}N_2O_6$

446.46 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, [3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylic acid (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) was dissolved in distillated DMF (30 mL). Potassium carbonate (104 mg, 0.75 mmol, 2.2 eq), tetrabutylammonium bromide (24 mg, 7.52.10^{-2} mmol, 0.22 eq) and ditosylated threitol (161 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) were added at room temperature. The mixture was stirred at 90 °C for 20h. DMF was evaporated and residual solid was suspended in DCM (20 mL), filtrated and washed with DCM (10 mL). The filtrate was evaporated and the crude solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 4 to 4 : 1 to 10 : 0). The collected fraction was purified once again by chromatography under the same conditions. Yellow solid was isolated as pure product in 26% yield (m= 40 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.14 (dd, $^3J_{HH}$ = 13.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.7 Hz, 2H), 6.96 – 6.78 (m, 4H), 6.68 – 6.37 (m, 2H), 4.82 (dd, $^3J_{HH}$ = 11.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).



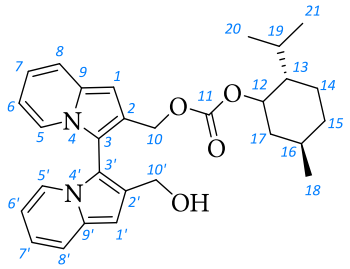
***N,N*-dibenzyl-1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxamide 2.161**

$C_{44}H_{34}N_4O_2$

650.78 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, under nitrogen, 1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarboxylic acid (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (5 mL + one drop of dry DMF). Oxalyle chloride (107 µL, 1.27 mmol, 6.0 eq) was added dropwise at 0 °C and stirring was continued 10min at 0 °C and 2h at room temperature, until bubbling cease. Volatiles were evaporated and the brown powder was dried under vacuum. The bis(acyl chloride) was dissolved in dry DCM (5 mL) and added at 0 °C into a 25 mL two-necked flask containing a solution of benzylamine (47 µL, 0.42 mmol, 2.0 eq) and triethylamine (90 µL, 0.64 mmol, 3.0 eq) prepared in dry DCM (5 mL). The solution was stirred 30min at 0 °C and 18h at room temperature. Organic media was washed successively twice with water (2 x 5 mL), hydrochloric acid 1N (5 mL), sodium bicarbonate (5 mL) and brine (5 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude green solid was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1 : 2). White solid was evaporated as pure product in 49% yield (m= 68 mg).

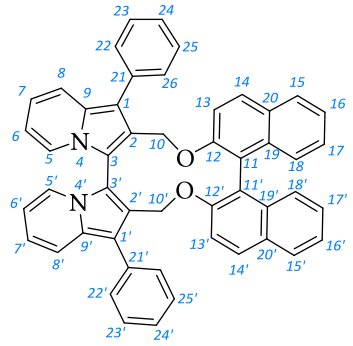
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.59 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.42 (m, 10H, H_{aryl}), 7.32 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_{aryl}), 7.22 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.16 – 6.97 (m, 6H, H_{aryl}), 6.88 – 6.76 (m, 6H, H_7, $H_{7'}$, H_{aryl}), 6.55 – 6.41 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 4.55 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 14.9 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 6.7 Hz, 2H, H_{17a}, $H_{17a'}$), 4.18 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 14.9 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 4.7 Hz, 2H, H_{17b}, $H_{17b'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.63 (s), 138.12 (s), 133.61 (s), 131.68 (s), 130.26 (s), 128.72 (s), 128.44 (s), 127.45 (s), 127.07 (s), 126.83 (s), 125.46 (s), 123.57 (s), 120.16 (s), 118.91 (s), 114.09 (s), 113.00 (s), 111.90 (s), 43.64 (s).
HRMS (ESI, M+H⁺) *m/z* calcd for $C_{44}H_{35}N_4O_2$: 651.2760, found 651.2763.



(2'-(hydroxymethyl)-[3,3'-biindolizin]-2-yl)methyl ((13S,18R)-13-isopropyl-18-methylcyclohexyl) carbonate
2.168
$C_{29}H_{34}N_2O_4$
474.60 g.mol^{-1}

In a 50 mL round-bottom flask, under nitrogen, [3,3'-biindolizine]-2,2'-diyldimethanol (140 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (20 mL). Triethylamine (400 µL, 2.88 mmol, 6.0 eq) and (*R*)-(-)-menthyl chloroformate (618 µL, 2.88 mmol, 6.0 eq) were added. The mixture was stirred 18h at room temperature and refluxed for 5 days. Solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 9 to 1 : 1). Green oil was isolated as pure product in 14% yield (m= 30 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.25 – 7.14 (m, 2H, H_5, $H_{5'}$), 6.77 (dddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 4.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.70 (s, 2H, H_1, $H_{1'}$), 6.50 – 6.35 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 5.17 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 30.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 12.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.01 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 19.7 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 12.2 Hz, 1H, H_{10}), 4.61 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 12.4 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.51 (d, $^{3}J_{HH}$ = 12.4 Hz, 1H, $H_{10'}$), 4.49 – 4.38 (m, 1H, H_{12}), 2.06 – 1.77 (m, 2H, H_{16}, H_{19}), 1.63 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 5.7 Hz, 3H, H_{15}), 1.48 – 1.24 (m, 3H), 1.07 – 0.91 (m, 2H, H_{14}), 0.91 – 0.82 (m, 6H, H_{20}, H_{21}), 0.72 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 3.7 Hz, 3H, H_{18}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.03 (s), 134.43 (s), 134.12 (s), 131.86 (s), 125.80 (s), 123.33 (d, J = 5.7 Hz), 119.55 (d, J = 11.4 Hz), 118.53 (d, J = 10.1 Hz), 112.15 (s), 100.15 (d, J = 3.6 Hz), 99.47 (s), 78.70 (s), 62.92 (d, J = 5.8 Hz), 58.15 (s), 47.11 (s), 40.80 (d, J = 7.3 Hz), 34.24 (s), 31.52 (d, J = 2.1 Hz), 26.16 (d, J = 7.2 Hz), 23.47 (d, J = 3.1 Hz), 22.10 (s), 20.85 (s), 16.41 (s).
HRMS (ESI, M+H⁺) *m/z* calcd for $C_{29}H_{35}N_2O_4$: 475.2597, found 475.2596.



1,1'-diphenyl-2,2'-dihydrodinaphtho[2',1':2,3;1'',2'':4,5][1,6]dioxacyclododecino[8,9-b:11,10-b']diindolizine 2.169

$C_{50}H_{34}N_2O_2$

694.83 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, 2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-diphenyl-3,3'-biindolizine (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq), (*S*)-BINOL (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) and potassium carbonate (242 mg, 1.75 mmol, 10 eq) were refluxed in dry acetone (35 mL) for 72h. After cooling down at room temperature, acetone was evaporated and the residue was partitioned between dichloromethane (20 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed successively with sodium hydroxide solution 4N (5 mL), hydrochloric acid 4N (5 mL) and brine (15 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude product was by chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane gradient from 0 : 10 to 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane). Yellow solid was isolated as pure product in a global yield of 83% (m= 100 mg). The less polar diastereoisomer could be isolated in 25% yield (m= 30 mg) and the more polar could be isolated in 8% yield (m= 10 mg).

Diastereoisomer 1

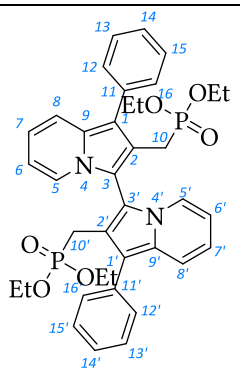
^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 7.81 – 7.68 (m, 11H), 7.63 – 7.54 (m, 4H), 7.42 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 3H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.83 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.4, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H), 6.68 – 6.55 (m, 6H), 5.69 (d, $^2J_{HH}$ = 13.7 Hz, 2H, H_{10a}, $H_{10'a}$), 5.01 (d, $^2J_{HH}$ = 13.8 Hz, 2H, H_{10b}, $H_{10b'}$).

HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{50}H_{35}N_2O_2$: 695.2699, found 695.2693.

Diastereoisomer 2

^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 7.90-7.79 (m, 4H), 7.70 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 6H), 7.36 – 7.25 (m, 7H), 7.25 – 7.13 (m, 5H), 7.01 (d, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, 2H), 6.93 (ddd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H), 6.66 (td, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H), 5.42 (d, $^3J_{HH}$ = 9.7 Hz, 2H, H_{10a}, $H_{10'a}$), 4.76 (d, $^3J_{HH}$ = 9.7 Hz, 2H, H_{10b}, $H_{10b'}$).

- Synthèse du bisphosphonate atropochiral



tetraethyl ((1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-diyl)bis(methylene))bis(phosphonate) 2.170

$C_{38}H_{42}N_2O_6P_2$

684.71 g.mol^{-1}

In a 10 mL two-necked flask equipped with a Dean-Stark apparatus, under nitrogen, triethylphosphite (1.0 mL, 5.83 mmol, 33 eq) was added to 2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-diphenyl-3,3'-biindolizine (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) and the mixture was stirred at 150 °C for 1h45. The oily residue was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate / ethanol gradient from 10 : 0 to 9 : 1). Yellow solid was isolated as pure product in 70% yield (m= 83 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.65 – 7.59 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{16}, $H_{16'}$), 7.55 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.48 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, 4H, H_{13}, $H_{13'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.32 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, H_{14}, $H_{14'}$), 7.24 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 6.77 (ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 0.8 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.48 (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H_6, $H_{6'}$), 3.46 (dd, $^{2}J_{PH}$ = 20.9 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 15.2 Hz, 2H, $H10_b$, $H10_{b'}$), 3.71 – 3.24 (m, 8H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.19 (dd, $^{2}J_{PH}$ = 22.6 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 15.2 Hz, 2H, $H_{10}a$, $H_{10a'}$), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $OCH_2C\underline{H}_3$), 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $OCH_2C\underline{H}_3$).

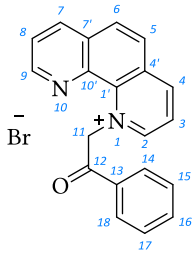
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.13 (s, C_{11}, $C_{11'}$), 131.74 (d, $^{4}J_{PC}$ = 2.0 Hz,, C_9, $C_{9'}$), 130.16 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{16}, $C_{16'}$), 128.77 (s, C_{13}, $C_{13'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 126.26 (s, C_{14}, $C_{14'}$), 123.86 (s, C_5, $C_{5'}$), 118.71 (s, C_1, $C_{1'}$), 118.71 (s, C_7, $C_{7'}$), 117.86 (s, C_8, $C_{8'}$), 115.08 (d, $^{2}J_{PC}$ = 4.8 Hz, C_2, $C_{2'}$), 112.59 (d, $^{3}J_{PC}$ = 6.1 Hz, C_1, $C_{1'}$), 111.06 (s, C_6, $C_{6'}$), 61.53 (d, $^{3}J_{PC}$ = 6.5 Hz), 61.41 (d, $^{2}J_{PC}$ = 6.6 Hz), 24.42 (s, $O\underline{C}H_2CH_3$), 23.03 (s, $O\underline{C}H_2CH_3$), 16.08 (t, $^{3}J_{PC}$ = 5.7 Hz, $OCH_2\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ : 26.24 (s).

HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{38}H_{43}N_2O_6P_2$: 685.2596, found 685.2606.

2. Bis-indolizines hélicoïdales

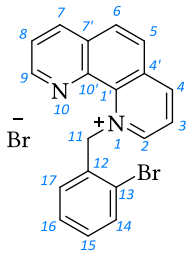
2.1. À partir de phénanthroline



1-(benzoylmethyl)-1,10-phenanthrolinium bromide 2.176
$C_{20}H_{15}BrN_2O$
379.26 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, phenanthroline (5 g, 27.7 mmol, 1 eq) and bromoacetophenone (4.9 g, 24.6 mmol, 0.9 eq) were added in acetone (80 mL). The mixture was refluxed for 72h. The precipitate was filtered and washed with acetone. 1-(benzoylmethyl)-1,10-phenanthrolinium bromide was isolated as a white powder in 97% yield (m= 9.1 g).

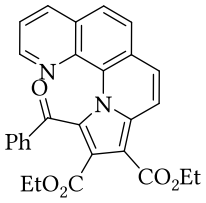
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.71 – 9.64 (m, 1H), 9.62 – 9.59 (m, 1H), 8.77 (dd, $\mathcal{J}$ = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.65 – 8.58 (m, 1H), 8.53 – 8.45 (m, 3H), 8.20 (dt, $\mathcal{J}$ = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 7.91 (dd, $\mathcal{J}$ = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 190.41 (s), 151.86 (s), 148.47 (s), 147.90 (s), 138.34 (s), 137.78 (s), 136.19 (s), 134.18 (s), 133.88 (s), 131.85 (s), 131.31 (s), 130.45 (s), 129.03 (s), 127.91 (s), 126.80 (s), 125.29 (s), 124.52 (s), 69.39 (s).
HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{15}N_2O$: 299.1184, found 299.1181.



1-(2-bromobenzyl)-1,10-phenanthrolin-1-ium bromide 2.177
$C_{19}H_{14}Br_2N_2$
430.14 g.mol^{-1}

In a 250 mL two-necked flask, phenanthroline (2 g, 11.1 mmol, 1 eq) and 2-bromobenzyl bromide (2.78 g, 11.1 mmol, 1 eq) were added in THF (50 mL). The mixture was refluxed overnight. The precipitate was filtered and washed with ether. The solid was isolated and the filtrate was evaporated. The resulting solid was purified by recristallisation in boiling ethanol. 1-(2-bromobenzyl)-1,10-phenanthrolin-1-ium bromide was isolated as the combined white solids in 72% yield (m= 2.74 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.89 – 9.72 (m, 1H), 9.69 – 9.54 (m, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 20.4, 8.8 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H).



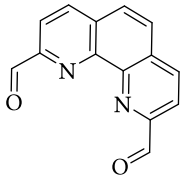
Diethyl-11-benzoyl-8a,9-dihydropyrrolo[1,2-a][1,10]phénanthroline-9,10-dicarboxylate 2.178

$C_{28}H_{22}N_2O_5$

466.49 g.mol^{-1}

1-(benzoylmethyl)-1,10-phenanthrolinium bromide (200 mg, 0.53 mmol, 1 eq) was suspended in dichloromethane (5 mL). Diethyl acetylenedicarboxylate (100 µL, 0.63 mmol, 1.2 eq) was added. Under vigorous stirring, triethylamine (77 µL, 0.57 mmol, 1.08 eq) was added dropwise. The solution was stirred 1h at room temperature. The precipitate was filtered, dried over $MgSO_4$ and a yellow powder was isolated in 83% yield (m= 227 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.57 (d, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, 1H, H_8), 8.16 (d, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 3H, H_2, H_{ortho}), 8.02 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.87 (d, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, 1H, H_5), 7.80 (d, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, 1H, H_4), 7.70 (d, $^3J_{HH}$ = 9.3 Hz, 1H, H_7), 7.59 (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H, H_{para}), 7.51 (t, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}), 7.33 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2, $^4J_{HH}$ = 4.3 Hz, 1H, H_3), 4.50 – 4.27 (m, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 3.78 – 3.62 (m, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 1.37 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.06 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.44 (s, $\underline{C}$=O), 166.52 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 163.54 (s, $\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 145.72 (s), 137.96 (s), 137.46 (s), 137.31 (s), 135.95 (s), 132.23 (s), 130.72 (s), 130.02 (s), 129.10 (s), 128.06 (s), 127.70 (s), 126.68 (s), 125.93 (s), 125.88 (s), 125.65 (s), 125.26 (s), 122.47 (s), 120.30 (s), 104.09 (s), 61.43 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 60.35 (s, $CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.27 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.65 (s, $CO_2CH_2\underline{C}H_3$).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{28}H_{23}N_2O_5$: 467.1607, found 467.1609.



1,10-phenanthroline-2,9-dicarbaldehyde 2.183

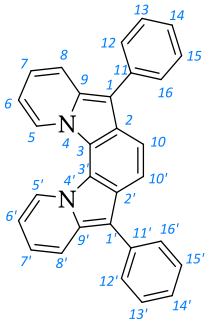
$C_{14}H_8N_2O_2$

236.23 g.mol^{-1}

In a 250 mL round-bottom flask, neocuproine (1.0g, 4.8 mmol, 1.0 eq) and selenium dioxide (2.5 g, 22.6 mmol, 4.7 eq) was refluxed in dioxane (57 mL) / water (3 mL) for 2h. The heterogeneous mixture was filtrated while hot and solid was washed with hot dioxane. The yellow filtrate was put in an ice bath, and the resulting precipitate is filtrated. Yellow powder was isolated as 90% pure product (according to NMR analysis) in 66% yield (m= 750 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.35 (s, 2H, CHO), 8.79 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2H), 8.36 – 8.17 (m, 4H).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{14}H_9N_2O_2$: 237.0664, found 237.0665.

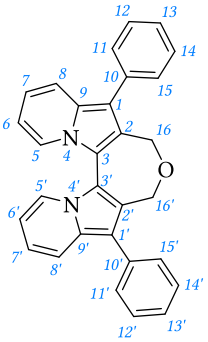
2.2. Cyclisation de bis-indolizines



1,1'-diphenylindolizino[4,9-g]pyrido[2,3-a]indole 2.185
$C_{30}H_{20}N_2$
408.50 g.mol^{-1}

In a 100 mL two-necked flask, under nitrogen, tetrachloride titanium (500 µL, 4.6 mmol, 20 eq) was diluted at 0 °C in THF (15 mL). The heterogeneous solution was refluxed for 20 min and cooled to room temperature before the addition of zinc powder (647 mg, 9.89 mmol, 43 eq). The dark mixture was refluxed 45 min, cooled to room temperature and pyridine was added (372 µL, 4.6 mmol, 20 eq). A solution of 1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-dicarbaldehyde (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) prepared in THF (15 mL) was added at reflux. The black solution was continuously stirred at that temperature for 18h, monitored by TLC (eluent: ethyl acetate / cyclohexane 1 : 4). After cooled down at room temperature, saturated solution of potassium carbonate (20 mL) was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The crude product was purified over silica gel chromatography using gradient of 1 : 9 to 1 : 4 to 1 : 1 ethyl acetate / cyclohexane to give helicen as a yellow solid in 33% yield (m= 30 mg).

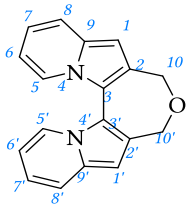
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.63 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, H_5, $H_{5'}$), 7.95 (s, 2H, H10, $H_{10'}$), 7.83 (d, $^3J_{HH}$ = 9.2 Hz, 2H, H_8), 7.79 – 7.72 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{16}, $H_{16'}$), 7.61 – 7.52 (m, 4H, H_{13}, $H_{13'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.43 – 7.35 (m, 2H, H_{14}, $H_{14'}$), 6.91 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.75 – 6.64 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$).



1,1'-diphenyl-16,16'-dihydrooxepino[3,3']diindolizine 2.105a
$C_{30}H_{22}N_2O$
426.52 g.mol^{-1}

In a 10 mL two necked flask, phosphoric acid 85% (2 mL) was added to (1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-diyl)dimethanol (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq). The reaction mixture was refluxed for 20h. The mixture was cooled to room temperature and extracted with diethyl ether (10 mL). Organic layer was washed with water (10 mL), saturated sodium bicarbonate solution (10 mL), and dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo*. Without further purification, yellow solid was isolated as pure product in 98% yield (m= 94 mg).

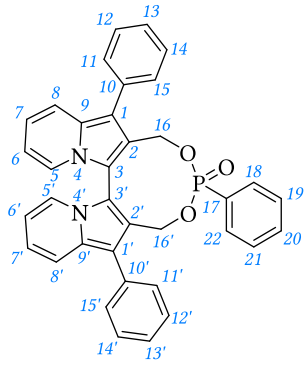
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.76 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H, H_8, $H_{8'}$), 7.67 – 7.56 (m, 6H, H_5, $H_{5'}$, H_{11}, $H_{11'}$, H_{15}, $H_{15'}$), 7.56 – 7.44 (m, 4H, H_{12}, $H_{12'}$, H_{14}, $H_{14'}$), 7.42 – 7.28 (m, 2H, H_{13}, $H_{13'}$), 6.92 – 6.79 (m, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.74 (td, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H_6, $H_{6'}$), 4.98 (d, $^{3}J_{HH}$ = 12.4 Hz, 2H, H_{16a}, $H_{16a'}$), 4.37 (d, $^{3}J_{HH}$ = 12.4 Hz, 1H, H_{16b}, $H_{16b'}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 134.39 (s, C_{10}, $C_{10'}$), 131.24 (s, C_9, $C_{9'}$), 129.87 (s, C_{11}, $C_{11'}$, C_{15}, $C_{15'}$), 128.94 (s, C_{12}, $C_{12'}$, C_{14}, $C_{14'}$), 126.33 (s, C_{13}, $C_{13'}$), 125.81 (s, C_3, $C_{3'}$), 125.19 (s, C_5, $C_{5'}$), 119.24 (s, C_8, $C_{8'}$), 117.71 (s, C_7, $C_{7'}$), 116.95 (s, C_2, $C_{2'}$), 115.28 (s, C_1, $C_{1'}$), 112.15 (s, C_6, $C_{6'}$), 60.84 (s, C_{16}, $C_{16'}$).



6,8-dihydrooxepino[3,4-b:6,5-b']diindolizine 2.105b
$C_{18}H_{14}N_2O$
274.32 g.mol^{-1}

In a 250 ml two-neck round bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus under nitrogen, APTS (0.068 mmol, 0.1 eq) was added to a solution of diol (0.68 mmol, 1 eq) in toluene (70ml). The mixture was stirred for 15h at 150 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel using cyclohexane/EtOAc 1:9 as eluent. Green solid was isolated as the pure product in 33% yield (m= 60 mg).

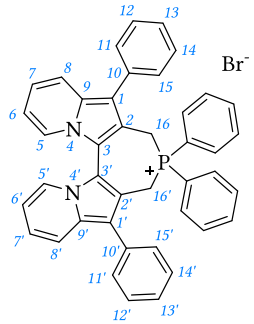
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.56 – 7.46 (m, 4H, H_5, $H_{5'}$, H_8, $H_{8'}$), 6.82 – 6.75 (m, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.69 – 6.61 (m, 2H, H_1, $H_{1'}$, H_6, $H_{6'}$), 4.88 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 12.6 Hz, H_{10a}, $H_{10'a}$), 4.48 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 12.6 Hz, H_{10b}, $H_{10'b}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.54 (C_9, $C_{9'}$), 127.88 (C_2, $C_{2'}$), 125.21, 120.06, 116.74 (C_7, $C_{7'}$), 116.13 (C_3, $C_{3'}$), 111.28, 100.24, 63.31 (C_{10}, $C_{10'}$).
HRMS (ESI, $M+H^+$) *m/z* calcd for $C_{18}H_{15}N_2O$: 275.1184, found 275.1175.



1,1',P-triphenyl-2,2'-dihydro-[1,3,2]dioxaphosphonino[5,6-b:8,7-b']diindolizine oxide 2.195
$C_{36}H_{27}N_2O_3P$
566.60 g.mol^{-1}

In a 25 mL two-necked flask, under nitrogen, (1,1'-diphenyl-[3,3'-biindolizine]-2,2'-diyl)dimethanol (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry THF (5 mL). Distillated triethylamine (94 µL, 0.68 mmol, 3.0 eq) was added at room temperature. Distillated dichlorophenylphosphine (31 µL, 0.23 mmol, 1.0 eq) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred 2h at 0 °C and 60h at room temperature. Then, anhydrous triethylamine (31 µL, 0.23 mmol, 1.0 eq) and water (1 drop) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15h. Solvent was evaporated and the crude solid was purified by chromatography (silica gel, eluent ethyl acetate / cyclohexane gradient from 1 : 1 to 10 : 0). Brown solid was isolated as pure phosphonate in 10% yield (m= 13 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, acetone-d_6) δ : 7.90 – 7.74 (m, 7H), 7.64 – 7.47 (m, 8H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.24 (ddt, $^{3}J_{HH}$ = 15.9, 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.01 (2ddd, $^{3}J_{HH}$ = 9.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, H_7, $H_{7'}$), 6.82 – 6.76 (m, 2H, H_6, $H_{6'}$), 5.48 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^{3}J_{PH}$ = 11.2 Hz, 1H, H_{16b}), 5.16 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^{3}J_{PH}$ = 11.0 Hz, 1H, $H_{16b'}$), 5.04 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.8 Hz, $^{3}J_{PH}$ = 7.6 Hz, 1H, H_{16a}), 4.97 (dd, $^{3}J_{PH}$ = 13.7 Hz, $^{2}J_{HH}$ = 11.9 Hz, 1H, $H_{16a'}$).
^{31}P NMR (162 MHz, acetone-d_6) δ : 19.14 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, acetone-d_6) δ : 135.11 (s), 134.98 (s), 133.12 (s), 133.09 (s), 132.50 (s), 132.28 (s), 132.03 (s), 131.94 (s), 131.70 (s), 130.63 (s), 130.47 (s), 129.77 (s), 129.60 (s), 129.43 (s), 127.30 (s), 127.24 (s), 125.28 (s), 125.16 (s), 125.10 (s), 124.42 (s), 120.60 (s), 120.52 (s), 119.60 (s), 119.56 (s), 116.65 (s), 116.63 (s), 114.36 (s), 113.76 (s), 113.66 (s), 61.87 (d, $^{2}J_{PC}$ = 7.6 Hz), 58.73 (d, $^{2}J_{PC}$ = 6.2 Hz).
HRMS (ESI, M+H⁺) m/z calcd for $C_{36}H_{28}N_2O_3P$: 567.1838, found 567.1836.



1,1',P,P-tetraphenyl-16,16'-dihydrophosphepino[3,3']diindolizinum bromide 2.197
$C_{42}H_{32}BrN_2P$
675.61 g.mol^{-1}

In a 5 mL three-necked flask, under nitrogen, 2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-diphenyl-3,3'-biindolizine (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry toluene (1 mL) and diphenylphosphine (31 µL, 0.18 mmol, 1.0 eq) was added dropwise at room temperature. The yellow solution was refluxed for 16h. The mixture was cooled down at room temperature and the residual yellow solid was filtrated and triturated twice in toluene (2 x 20 mL) and pentane (20 mL). After drying and without further purification, phosphonium salt was isolated as yellow solid in 68% yield (m= 80 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.88 – 7.70 (m, 6H), 7.60 (t, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 4H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.37 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.4 Hz, 6H), 7.08 – 6.97 (m, 6H), 6.90 (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, 2H), 4.74 – 4.40 (m, 4H, H_{16}, $H_{16'}$).
^{31}P NMR (162 MHz, DMSO) δ : 46.38 (s).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 134.66 (s), 132.92 (d, $^{3}J_{PC}$ = 9.6 Hz), 132.80 (s), 130.95 (s), 129.53 (d, $^{3}J_{PC}$ = 11.9 Hz), 129.38 (s), 128.94 (s), 126.57 (s), 125.00 (s), 120.05 (s), 119.59 (s), 119.30 (s), 117.85 (s), 114.80 (d, $^{4}J_{PC}$ = 4.2 Hz), 114.35 (d, $^{3}J_{PC}$ = 8.2 Hz), 113.49 (s), 112.90 (s), 19.12 (d, $^{1}J_{PC}$ = 53.1 Hz, C_{16}, $C_{16'}$).
HRMS (ESI, M+H⁺) m/z calcd for $C_{42}H_{32}N_2P$: 595.2303, found 595.2305.

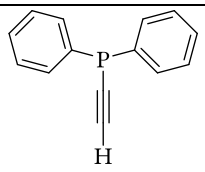
CHAPITRE

CHAPITRE 3

SYNTHÈSE, RÉSOLUTION ET ORGANOCATALYSE ÉNANTIOSÉLECTIVE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

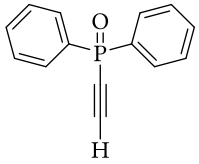
1. Synthèse des dioxydes de bis-triazolylphosphines



Ethynyldiphenylphosphine (known compound)
3.5

A flame dried 1L, two-necked round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar and a reflux condenser was charged with diphenyl chlorophosphine (25.5 mL, 142 mmol, 1 eq) and anhydrous THF (150 mL) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture is then cooled to -5°C and ethynylmagnesium bromide (142 mmol, 284 ml, 1 eq, 0,5 M in THF) was added dropwise. After the addition was complete, the reaction mixture is allowed to warm to room temperature, and stirred for two additional hours. After completion of the reaction (^{31}P NMR monitoring), the resulting mixture was neutralized with aqueous acetic acid solution (2%) (35 mL) and the pH adjusted to 7 by addition of solid $NaHCO_3$. After decantation and separation of the two phases, the aqueous layer was extracted with heptane (4 x 40 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by Kugelrorh distillation (bp: 120-140°C, 40 mbar) to give a brown oil (23.9 g, 80%).

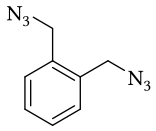
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.39 – 7.37 (m, 6H), 3.26 (s, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 135.45 (d, $^{1}J_{CP}$ = 5.8 Hz), 132.70 (d, $^{2}J_{CP}$ = 21.1 Hz), 129.33 (s), 129.79 (d, ^{4}J = 7.7 Hz), 96.18 (d, $^{2}J_{CP}$ = 1.9 Hz), 82.06 (d, $^{1}J_{CP}$ = 11.9 Hz).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ -34.00 (s).



Ethynyldiphenylphosphine (known compound)
3.6

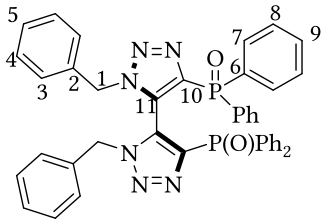
A flame dried 1L, two-necked round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar and a reflux condenser was charged with ethynyldiphenylphosphine (20 g, 95 mmol) in chloroform (600 mL). The reaction mixture is then cooled to 0°C and an aqueous solution of H_2O_2 (30%, 41 mL, 0.43 mol) was then added dropwise. After complete addition, the mixture was refluxed until all the starting material was consumed (^{31}P NMR monitoring, *e.g.* 2-3h). The organic layer was directly washed with water (4 x 100 mL), brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure; yield: 21.41 g (99%).

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.87-7.81 (m, 4H), 7.57-7.45 (m, 6H), 3.35 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9,7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 132.66 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.9 Hz), 132.2 (d, $^{1}J_{CP}$ = 122 Hz), 131.08 (d, $^{2}J_{CP}$ = 11.3 Hz), 128.85 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.6 Hz); 94.12 (d, $^{1}J_{CP}$ = 13.6 Hz).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s).



1,2-bis(azidomethyl)benzene
3.10

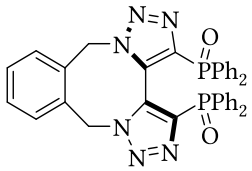
To a solution of 1,2-bis(bromomethyl)benzene (10.0 g, 37.88 mmol) in DMF (100 mL) was added NaN_3 (5.25 g, 79.5 mmol, 2.5eq). The mixture was heated at 70°C overnight before quenching by water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic extracts were washed with water (3x50ml), brine (50ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified on flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 96/4) afforded the compound (6.4 g, 90 %) as a colorless oil.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40-7.38 (m, 4H), 4.44 (s, 4H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 133.97, 130.21, 129.09, 52.32.



(*S*)-4,4'-bis(diphenylphosphinoxy)-1,1'-dibenzyl-5,5'-bis-1,2,3-triazole
3.11

In a round bottom flask, ethynyldiphenylphosphine oxide (250 mg, 1.1 mmol) was dissolved in acetonitrile (3 mL). Then the corresponding azide (3.3 mmol) and aqueous cesium carbonate solution at 2 mol.L^{-1} (1.65 mL) were added followed by copper bromide (158 mg, 1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature in an open vessel for 12 hours. After complete reaction as monitored by CCM, solvent was removed under vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane, washed with aqueous ammonia solution (10%, 3 x 10mL), brine, then dried over magnesium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The compound was isolated as a white solid after recrystallization from ethanol; Yield : 49%;
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : (d, J = -14.7 Hz, 2H, $^1CH_2$), 5.51 (d, J = -14.7 Hz, 2H, $^1CH_2$'), 6.77 - 6.91 (m, 4H, ^{AR}CH), 7.08 - 7.39 (m, 12H, ^{Ar}CH), 7.41 - 7.65 (m, 10H, ^{Ar}CH), 7.97 - 8.13 (m, 4H, ^{Ar}CH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 53.13 (s, $^1CH_2$), 128.15 (s, ^5CH), 128.54 (d, J = 12.8 Hz, ^8CH), 128.62 (d, J = 12.6 Hz, ^8CH'), 128.83 (s, ^4CH), 128.92(s ^3CH), 130.85 (d, J = 241.7 Hz, ^{Ar}C), 131.23 (d, J = 10.9 Hz, ^7CH), 131.39 (dd, J = 55.3 Hz, J = 109.07 Hz, ^{Ar}C), 131.65 (d, J = 10.0 Hz, ^7CH'), 132.04 (d, J = 2.8 Hz, ^9CH), 132.36 (d, J = 2.8 Hz, ^9CH'), 132.88 (s, ^2C), 141.18 (d, J = 130.4 Hz, ^6C).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 16.80 (s).
HRMS (m/z): Calculated for $C_{42}H_{35}N_6O_2P_2$: 717.2297, Found: 717.2306



(*S*)-(8,13-dihydrobenzo[f]bis([1,2,3]triazolo)[1,5-a:5',1'-c][1,4]diazocine-3,4-diyl)bis(diphenylphosphine oxide)
3.12

In a 2L Erlenmeyer flask, diphenyl ethynylphosphine oxide (4.52g, 20 mmol, 2eq) was dissolved in acetonitrile HPLC grade (800ml, C=0.025 M). Then the corresponding 1,2-bis(azidomethyl)benzene

(1.88g, 10 mmol, 1eq) and DIPEA (3.4mL, 20 mmol, 2 eq) were successively added followed by copper chloride commercial (1.98g, 20 mmol, 2 eq). The resulting mixture was vigorously stirred (300tr/min) at room temperature in an open vessel overnight (*i.e.* 18 hours). After complete reaction as monitored by TLC, solvent acetonitrile was removed under vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane (200ml). A 2M aqueous ammonia solution (100mL) was then added and the aqueous phase was extracted with 2x100ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed with, water (100ml), brine (100ml), then dried over $MgSO_4$, and the solvent was evaporated under reduced pressure (H and P NMR shown >95% of compound **3.12** with 5% of the open form non-oxidative product **3.13**. The residue was purified on flash chromatography on deactivated silica gel with 3% of Et_3N eluting with 0 to 60% acetone in EtOAc (TLC EtOAc/acetone 1:1 with 3% Et_3N, Rf 0.35), to afford the desired bis-(triazolyl)diphenylphosphine dioxide product **3.12** (4.75g, 75%).

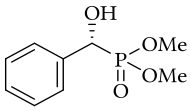
$[\alpha]^{25}_D$ = +71. (c 1.12, $CHCl_3$) for ee >99% (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, λ = 215 nm, t_R = 9.76 min (*S*, major), t_R = 28.55 min (*R*, minor); 99.5% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 – 7.82 (m, 8H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.32 (m, 12H), 5.71 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 16.0 Hz, 2H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 142.42 (d, J = 135.0 Hz), 132.79 (d, J = 5.1 Hz), 132.34 (d, J = 2.9 Hz), 131.67 (s), 131.55 (d, J = 10.4 Hz), 131.20 (d, J = 23.6 Hz), 131.06 (s), 130.43 (s), 128.69 (d, J = 12.8 Hz), 51.41 (s).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 16.48 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{36}H_{29}N_6O_2P_2$: 639.1827, found 639.1832.

1.1. Réaction d'Abramov énantiosélective

1.1.a. Procédure générale

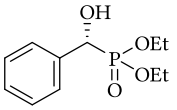
Aldehyde (0.5 mmol), iPr_2NEt (1.5 mmol), nBu_4NI (0.5 mmol) and (*S*)-1,1'-dibenzyl-bis-(triazolyl)diphosphine dioxide (5 mol %, 0.025 mmol) **3.11** were mixed in anhydrous Et_2O (2.0 mL) at -78 °C in a flame dried Schlenk tube under nitrogen atmosphere. To this solution was added the desired phosphite (0.60 mmol) and then silicon tetrachloride (1M dichloromethane solution, 0.75 mL, 0.75 mmol) was introduced over 10min using a syringe. The reaction progress was monitored by TLC (ethyl acetate). Upon completion, deionized water (2 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL), and ethyl acetate (5 mL) were carefully added to the reaction mixture. After being stirred for approximatively 1 h, the reaction mixture was filtered through a short Celite pad. The two phases were then separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, hexane /ethyl acetate : 50/50 to 0/100) to give the corresponding α-hydroxyphosphonates **3.16**. The enantiomeric ratios were determined by HPLC using IC or AS-H Chiralpak columns.

1.1.b. Description des produits **3.16a-p**



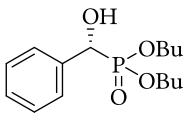
Dimethyl (*R*)-(hydroxy(phenyl)methyl)phosphonate (known product)[1]
3.16a

Yield = 87%
$[\alpha]^{24}_D$ = +30.4 (c 1.05, $CHCl_3$) [Lit.[1] $[\alpha]^{27}_D$ = +21.5 (c 0.80, $CHCl_3$) for 28% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 41.77 min (*S*, minor), t_R = 45.19 min (*R*, major); e.r. = 84.6:15.4.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50–7.48 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 3H), 5.06 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 3.67 (d, J = 10.4 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 136.48 (d, J = 2.1 Hz), 128.54 (d, J = 2.5 Hz, two carbons), 128.39 (d, J = 3.2 Hz), 127.17 (d, J = 5.9 Hz, two carbons), 70.78 (d, J = 159.4 Hz), 54.07 (d, J = 7.0 Hz), 53.78 (d, J = 7.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 23.47 (s).



Diethyl (*R*)-(hydroxy(phenyl)methyl)phosphonate (known product)[1]
3.16b

Yield = 91%.
$[\alpha]^{24}_D$ = 22.0 (c 1.09, $CHCl_3$) [Lit.[1] $[\alpha]^{27}_D$ = +14.8 (c 1.01, $CHCl_3$) for 41% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 26.96 min (*R*, major), t_R = 32.14 min (*S*, minor); e.r. = 84.5:15.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50–7.48 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 3H), 5.02 (dd, J = 10.8, J = 2.7 Hz, 1H), 4.10–3.92(m, 4H), 3.63–3.50 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H);
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 136.85 (d, J = 1.9 Hz), 128.28 (d, J = 2.5 Hz, two carbons), 128.08 (d, J = 3.2 Hz), 127.22 (d, J = 5.8 Hz, two carbons), 70.86 (d, J = 159.2 Hz), 63.44 (d, J= 7.0 Hz), 63.09 (d, J = 7.3 Hz), 16.46 (d, J = 5.6 Hz), 16.43 (d, J = 5.5 Hz);
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 21.35 (s).

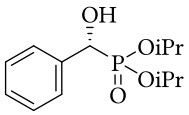


Dibutyl (*R*)-(hydroxy(phenyl)methyl)phosphonate (known product)[1]
3.16c

Yield = 79%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +11.5 (c 1.04, $CHCl_3$) [Lit.[1] $[\alpha]^{27}_D$ = +8.8 (c 1.05, $CHCl_3$) for 33% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 16.49 min (*R*, major), t_R = 19.11 min (*S*, minor); e.r. = 78.5:11.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49–7.46 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 3H), 5.02 (dd, J = 10.8, J = 4.9 Hz, 1H), 4.02–3.86 (m, 4H), 3.65–3.61 (m, 1H), 1.63–1.49 (m, 4H), 1.39–1.24 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

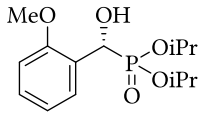
[1] K. Nakanishi, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron*, **2008**,*64*, 6415

^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 137.04 (d, *J* = 1.8 Hz), 128.14 (d, *J* = 2.5 Hz, two carbons), 127.91 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.19 (d, *J* = 5.8 Hz, two carbons), 70.78 (d, *J* = 159.7 Hz), 67.06 (d, *J* = 7.3 Hz), 66.65 (d, *J* = 7.6 Hz), 32.53 (d, *J* = 5.7 Hz), 32.52 (d, *J* = 5.6 Hz), 18.62 (d, *J* = 4.6 Hz, two carbons), 13.59 (d, *J* = 1.4 Hz, two carbons).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 21.27 (s).



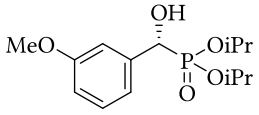
Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(phenyl)methyl)phosphonate (4d) (known product)[1]
3.16d

Yield = 92%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +22.2 (c 1.08, $CHCl_3$) [Lit.[1] $[\alpha]^{27}_D$ = +12.2 (c 1.01, $CHCl_3$) for 40% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 12.33 min (*R*, major), t_R = 17.07 min (*S*, minor); e.r. = 88.4:11.6.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50–7.48 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 3H), 4.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.66–4.57 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 137.06 (d, *J* = 1.9 Hz), 128.12 (d, *J* = 2.5 Hz, two carbons), 127.89 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.39 (d, *J* = 5.8 Hz, two carbons), 71.16 (d, *J* = 160.4 Hz), 72.03 (d, *J* = 7.3 Hz), 71.67 (d, *J* = 7.6 Hz), 24.26 (d, *J* = 3.1 Hz), 24.13 (d, *J* = 3.6 Hz), 23.96 (d, *J* = 5.0 Hz), 23.63 (d, *J* = 5.5 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.74 (s).



Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(2-methoxyphenyl)methyl)phosphonate
3.16e

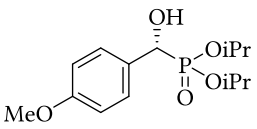
Yield = 79%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +18.0 (c 1.11, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 25.55 min (*R*, major), t_R = 48.97 min (*S*, minor); e.r. = 72:28.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (dt, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.77–4.66 (m, 1H), 4.59–4.48 (m, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 156.67 (d, *J* = 6.6 Hz), 128.87, 128.86 (d, *J* = 7.0 Hz), 125.80, 120.55 (d, *J* = 2.7 Hz), 110.29 (d, *J* = 2.0 Hz), 71.58 (d, *J* = 7.4 Hz), 71.17 (d, *J* = 7.4 Hz), 65.08 (d, *J* = 163.5 Hz), 55.35 (s), 24.23 (d, *J* = 2.9 Hz), 24.06 (d, *J* = 3.4 Hz), 23.83 (d, *J* = 5.2 Hz), 23.33 (d, *J* = 5.7 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 20.71 (s).
HRMS (ESI, $M+H^+$) m/z calcd for $C_{14}H_{24}O_5P$: 303.1361, found 303.1357.



Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)phosphonate
3.16f

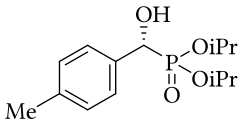
Yield = 93%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +10.8 (c 1.11, $CHCl_3$).

HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 34.82 min (*S*, minor). t_R = 41.01 min (*R*, major); e.r. = 88.5:11.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.23 (t, $\mathcal{J}$ = 7.9 Hz, 1H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.82 (d, $\mathcal{J}$ = 8.2 Hz, 1H), 4.93 (d, $\mathcal{J}$ = 11.0 Hz, 1H), 4.69–4.56 (m, 2H), 4.11 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.26 (d, $\mathcal{J}$ = 6.2 Hz, 9H), 1.15 (d, $\mathcal{J}$ = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 159.34 (d, $\mathcal{J}$ = 2.5 Hz), 138.77 (d, $\mathcal{J}$ = 1.3 Hz), 128.83 (d, $\mathcal{J}$ = 2.4 Hz), 119.80 (d, $\mathcal{J}$ = 6.0 Hz), 113.72 (d, $\mathcal{J}$ = 3.1 Hz), 112.46 (d, $\mathcal{J}$ = 5.6 Hz), 71.92 (d, $\mathcal{J}$ = 7.4 Hz), 71.53 (d, $\mathcal{J}$ = 7.6 Hz), 70.89 (d, $\mathcal{J}$ = 161.3 Hz), 55.12, 24.10 (d, $\mathcal{J}$ = 14.6 Hz), 24.16 (d, $\mathcal{J}$ = 3.0 Hz), 24.07 (d, $\mathcal{J}$ = 15.2 Hz), 24.01 (d, $\mathcal{J}$ = 3.6 Hz), 23.86 (d, $\mathcal{J}$ = 5.0 Hz), 23.54 (d, $\mathcal{J}$ = 5.5 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.79 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{14}H_{24}O_5P$: 303.1361, found 303.1360.



Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonate (known product)[2]
3.16g

Yield = 95%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +15.5 (c 1.03, $CHCl_3$) [lit.[2]**Erreur ! Signet non défini.** $[\alpha]^{22}_D$ =−7.5 (c 0.80, $CHCl_3$) for 35% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 19.14 min (*R*, major), t_R = 28.03 min (*S*, minor); e.r. = 85.5:14.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.41 (dd, $\mathcal{J}$ = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 6.89 (d, $\mathcal{J}$ = 8.6 Hz, 2H), 4.88 (dd, $\mathcal{J}$ = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 4.68–4.56 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (dd, $\mathcal{J}$ = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 1.30–1.25 (m, 9H), 1.13 (d, $\mathcal{J}$ = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 159.36 (d, $\mathcal{J}$ = 2.8 Hz), 129.18 (d, $\mathcal{J}$ = 1.7 Hz), 128.73 (d, $\mathcal{J}$ = 6.1 Hz), 113.55 (d, $\mathcal{J}$ = 2.1 Hz), 71.86 (d, $\mathcal{J}$ = 7.3 Hz), 71.52 (d, $\mathcal{J}$ = 7.6 Hz), 70.64 (d, $\mathcal{J}$ = 162.7 Hz), 55.28 (s), 24.25 (d, $\mathcal{J}$ = 3.0 Hz), 24.12 (d, $\mathcal{J}$ = 3.5 Hz), 23.97 (d, $\mathcal{J}$ = 5.0 Hz), 23.66 (d, $\mathcal{J}$ = 5.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 20.00 (s).

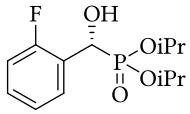


Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(4-methylphenyl)methyl)phosphonate (known product)
3.16h

Yield = 94%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +23.0 (c 1.04, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 14.40 min (*R*, major), t_R = 23.31 min (*S*, minor); e.r. = 86.5:13.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37 (dd, $\mathcal{J}$ = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 7.16 (d, $\mathcal{J}$ = 8.1 Hz, 2H), 4.91 (dd, $\mathcal{J}$ = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.69–4.55 (m, 2H), 2.84 (dd, $\mathcal{J}$ = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 2.34 (d, $\mathcal{J}$ = 1.7 Hz, 3H), 1.29–1.27 (m, 9H), 1.25 (d, $\mathcal{J}$ = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, $\mathcal{J}$ = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 137.44 (d, $\mathcal{J}$ = 3.2 Hz), 134.08 (d, $\mathcal{J}$ = 1.8 Hz), 128.76 (d, $\mathcal{J}$ = 2.4 Hz), 127.32 (d, $\mathcal{J}$ = 6.0 Hz), 71.88 (d, $\mathcal{J}$ = 7.3 Hz), 71.52 (d, $\mathcal{J}$ = 7.6 Hz), 70.93 (d, $\mathcal{J}$ = 161.4 Hz), 24.24 (d, $\mathcal{J}$ = 3.1 Hz), 24.11 (d, $\mathcal{J}$ = 3.6 Hz), 23.94 (d, $\mathcal{J}$ = 5.0 Hz), 23.62 (d, $\mathcal{J}$ = 5.5 Hz), 21.23 (d, $\mathcal{J}$ = 0.9 Hz).

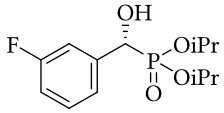
[2] K. V. Zaitsev, M. V. Bermeshev, A. A. Samsonov, J. F. Oprunenko, A. V. Churakov, J. A. L. Howard, S. S. Karlov, G. S. Zaitseva, *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 1415.

^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.98 (s).



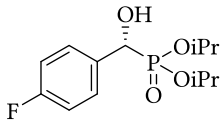
Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(2-fluorophenyl)methyl)phosphonate
3.16i

Yield = 81%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +14.0 (c 1.14 $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 9.11 min (*R*, major), t_R = 12.15 min (*S*, minor); e.r. = 66.5:33.5.
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71–7.67 (m, 1H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.18– 7.14 (m, 1H), 7.04–6.99 (m, 1H), 5.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.76–4.58 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28–1.24 (m, 6H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 159.91 (dd, J = 247.0, 6.9 Hz), 129.46 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz), 129.26 (dd, J_{CF} = J_{CP} = 3.7 Hz), 125.02 (d, J = 13.7 Hz), 124.17 (dd, J_{CF} = J_{CP} = 3.1 Hz), 114.96 (dd, J = 22.1, 2.2 Hz), 72.35 (d, J = 7.5 Hz), 71.93 (d, J = 7.6 Hz), 64.12 (dd, J = 165.1, 3.2 Hz), 24.29 (d, J = 3.1 Hz), 24.10 (d, J = 3.6 Hz), 23.92 (d, J = 5.0 Hz), 23.55 (d, J = 5.6 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.22 (d, J = 6.6 Hz).
HRMS (ESI, M+H⁺) *m/z* calcd for $C_{13}H_{21}O_4FP$: 291.1161, found 291.1152.



Dimethyl (*R*)-(hydroxy(phenyl)methyl)phosphonate (known product)[3]
3.16j

Yield = 93%; $[\alpha]^{24}_D$ = +19.3 (c 1.24, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 7.60 min (*S*, minor), t_R = 8.37 min (*R*, major); e.r. = 81:19.
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32–7.23 (m, 3H), 7.00–6.95 (m, 1H), 4.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.70–4.61 (m, 2H), 4.22 (brs, 1H), 1.28–1.26 (m, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 162.79 (dd, J = 245.3, 2.9 Hz), 139.72 (d, J = 7.4 Hz), 129.55 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 122.95 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 114.73 (dd, J = 21.2, 3.1 Hz), 114.29 (dd, J = 22.8, 5.4 Hz), 72.37 (d, J = 7.4 Hz), 72.00 (d, J = 7.7 Hz), 70.61 (dd, J = 160.3, 1.8 Hz), 24.26 (d, J = 3.2 Hz), 24.11 (d, J = 3.7 Hz), 23.99 (d, J = 5.0 Hz), 23.71 (d, J = 5.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.07 (s).
HRMS (ESI, M+H⁺) *m/z* calcd for $C_{13}H_{21}O_4FP$: 291.1161, found 291.1152.

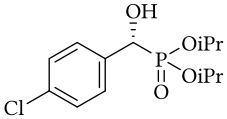


Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(4-fluorophenyl)methyl)phosphonate
3.16k

Yield = 95%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +25.6 (c 1.09, $CHCl_3$) [lit[3]**Erreur ! Signet non défini.** $[\alpha]^{22}_D$ =−80.0 (c 0.80, $CHCl_3$) for 40% ee (*S*)].

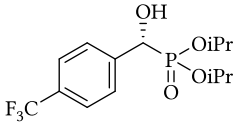
[3] K. Nakanishi, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron*, **2008**,*64*, 6415

HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 8.54 min (*R*, major), t_R = 9.65min (*S*, minor); e.r. = 89:11.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48–7.44 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.93 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 4.69–4.57 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 1.27–1.24 (m, 9H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 162.47 (dd, J = 245.8, 3.4 Hz), 133.09 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz), 129.09 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, two carbons), 114.91 (dd, J = 21.5, 2.4 Hz, two carbons), 72.11 (d, J = 7.4 Hz), 71.70 (d, J = 7.7 Hz), 70.35 (d, J = 162.5 Hz), 24.19 (d, J = 3.2 Hz), 24.04 (d, J = 3.7 Hz), 23.96 (d, J = 4.9 Hz), 23.65 (d, J = 5.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.50 (d, J = 4.9 Hz).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{13}H_{21}O_4FP$: 291.1161, found 291.1150.



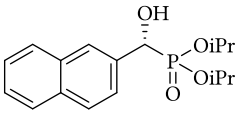
Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(4-chlorophenyl)methyl)phosphonate
3.16l

Yield = 93%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +20.8 (c 1.15, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 6.66 min (*R*, major), t_R = 8.41min (*S*, minor); e.r. = 86:14.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.42 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.70–4.57 (m, 1H), 3.77 (brs, 1H, OH), 1.28–1.25 (m, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 135.62 (d, J = 2.3 Hz), 133.72 (d, J = 3.8 Hz), 128.66 (d, J = 5.7 Hz, two carbon), 128.33 (d, J = 2.6 Hz, two carbon), 72.28 (d, J = 7.4 Hz), 71.93 (d, J = 7.7 Hz), 70.51 (d, J = 160.8 Hz), 24.26 (d, J = 3.3 Hz), 24.12 (d, J = 3.7 Hz), 24.03 (d, J = 5.0 Hz), 23.78 (d, J = 5.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.11 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{13}H_{21}O_4PCl$: 307.0866, found 307.0865.



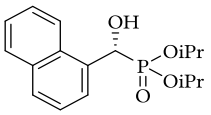
Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl) phosphonate
3.16m

Yield = 91%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +11.4 (c 1.05, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 7.86 min (*S*, minor), t_R = 8.79min (*R*, major); e.r. = 72:28.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (s, 4H), 5.04 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 4.74–4.59 (m, 2H), 3.77 (m, 1H, OH), 1.29–1.25 (m, 9H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 141.43, 129.89 (qd, J = 32.4, 3.4 Hz), 127.55 (d, J = 5.4 Hz), 125.17–124.61 (m, two carbons), 124.29 (q, J = 273.1 Hz), 72.51 (d, J = 7.4 Hz), 72.05 (d, J = 7.8 Hz), 70.56 (d, J = 160.6 Hz), 24.20 (d, J = 3.2 Hz), 24.03 (d, J = 3.6 Hz), 24.01 (d, J = 4.9 Hz), 23.70 (d, J = 5.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 18.71 (d, J = 2.4 Hz).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{14}H_{21}O_4PF_3$: 341.1130, found 341.1127.



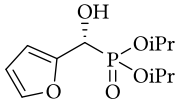
Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(naphthalen-2-yl)methyl)phosphonate
3.16n

Yield = 95%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +19.0 (c = 1.05, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 13.76 min (*R*, major), t_R = 15.67 min (*S*, minor); e.r. = 88.5:11.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (brs, 1H), 7.84–7.82 (m, 2H), 7.61 (dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 5.14 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.70–4.57 (m, 2H), 3.51 (brs, 1H, OH), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 134.80 (d, J = 2.2 Hz), 133.15 (d, J = 2.5 Hz), 133.06 (d, J = 2.2 Hz), 128.11 (d, J = 1.2 Hz), 127.67 (d, J = 1.3 Hz), 127.57 (d, J = 2.0 Hz), 126.31 (d, J = 7.6 Hz), 125.99 (s), 125.92 (d, J = 1.1 Hz), 125.43 (d, J = 4.3 Hz), 72.05 (d, J = 7.4 Hz), 71.71 (d, J = 7.7 Hz), 71.17 (d, J = 161.2 Hz), 24.21 (d, J = 3.1 Hz), 24.08 (d, J = 3.6 Hz), 23.96 (d, J = 5.0 Hz), 23.67 (d, J = 5.5 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 19.71 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{17}H_{24}O_4P$: 323.1412, found 323.1411.



Diisopropyl (*R*)-(hydroxy(naphthalen-1-yl)methyl) phosphonate
3.16o

Yield = 78%; $[\alpha]^{24}_D$ = +37.3(c 1.07, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak IC column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 18.78 min (*S*, minor), t_R = 20.78 min (*R*, major); e.r. = 67.5:32.5.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90–7.80 (m, 3H), 7.53–7.45 (m, 3H), 5.80 (dd, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 4.69–4.60 (m, 1H), 4.58–4.47 (m, 1H), 4.08 (brs, 1H, OH), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 133.57 (d, J = 1.3 Hz), 133.54 (d, J = 1.8 Hz), 131.11 (d, J = 6.1 Hz), 128.55 (s), 128.41 (d, J = 3.4 Hz), 125.72 (s), 125.66 (d, J = 6.1 Hz), 125.46 (s), 125.32 (d, J = 3.4 Hz), 124.19 (s), 124.19 (s), 72.21 (d, J = 7.5 Hz), 71.70 (d, J = 7.8 Hz), 67.26 (d, J = 163.5 Hz), 24.24 (d, J = 3.0 Hz), 23.97 (d, J = 4.9 Hz), 23.92 (d, J = 6.5 Hz), 23.26 (d, J = 5.6 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 20.21 (s).
HRMS (ESI, M+H$^+$) *m/z* calcd for $C_{17}H_{24}O_4P$: 323.1412, found 323.1411.



Diisopropyl (*R*)-(furan-2-yl(hydroxy)methyl)phosphonate
3.16p

Yield = 96%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +12.16 (c 1.03, $CHCl_3$).
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 195 nm, t_R = 8.10 min (*R*, major), t_R = 9.20 min (*S*, minor); e.r. = 66:34
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.83–4.64 (m, 2H), 1.37–1.32 (m, 9H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

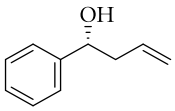
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 150.74 (d, J = 2.5 Hz), 142.36 (d, J = 2.5 Hz), 110.65 (d, J = 1.9 Hz), 109.09 (d, J = 5.8 Hz), 72.30 (d, J = 7.2 Hz), 71.88 (d, J = 7.3 Hz), 64.94 (d, J = 168.7 Hz), 24.23 (d, J = 3.0 Hz), 24.08 (d, J = 3.6 Hz), 23.88 (d, J = 4.9 Hz), 23.56 (d, J = 5.4 Hz).
^{31}P ($CDCl_3$, 161.97 MHZ) δ : 17.56 (s).
HRMS (ESI, M+H⁺) *m/z* calcd for $C_{11}H_{20}O_5P$: 263.1048, found 263.1048.

1.2. Réaction d'allylation énantiosélective des aldéhydes aromatiques

1.2.a. Procédure générale

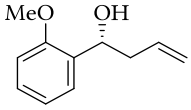
Diisopropylethylamine (0.26 mL, 1.5 mmol), allyltrichlorosilane (0.087 mL, 0.60 mmol), and a solution of the desired aldehyde **1** (0.5 mmol) in anhydrous propionitrile (0.5 mL) were successively added to a solution of (*S*)-bis-(triazolyl)diphosphine dioxide organocatalyst **3.11** (35.8mg, 0.05 mmol, 10 mol%), and potassium iodide (83mg, 0.5 mmol) in anhydrous propionitrile (2 mL) at room temperature. The reaction progress was monitored by TLC (hexane/AcOEt, 80:20). Upon completion (*e.g.* 6 h), the reaction was quenched by 10% of aqueous NaOH (3 mL) and the mixture was extracted with AcOEt (2x10 mL). The combined organic layers were successively washed with 5% HCl (10mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (gradient from 100:0 to 70:30) as eluting solvents to give the corresponding allylic alcohols **3.26**. The enantiomeric ratios were determined by HPLC using IA or AS-H Chiralpak columns.

1.2.b. Description des produits **3.26a-m**



(*R*)-1-phenylbut-3-en-1-ol (2a) (known product)[4]
3.26a

Yield = 94%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +49.8 (c 1.24 $CHCl_3$) [lit.[4] $[\alpha]^{20}_D$ = +64.8 (c 3.30, $CHCl_3$) for 90.1% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 21.03 min (*R*, major), t_R = 22.34 min (*S*, minor); 70% ee.
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 5.88 – 5.76 (m, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 4.75 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 1.98 (brs, 1H, OH);
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 143.96, 134.56, 128.47 (two carbon), 127.60, 125.91 (two carbon), 118.40, 73.38, 43.86.

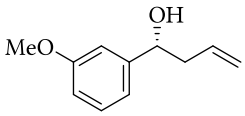


(*R*)-1-(2-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol (2b) (known product)[5]
3.26b

Yield = 93%.

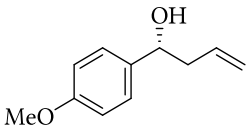
[4] Y.-Y. Yin, G. Zhao, Z.-S. Qian, W.-X. Yin, *J Fluor Chem.*, **2003**, *120*, 117.
[5] X.-R. Huang, X.-H. Pan, G.-H. Lee, C. Chen, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1949

$[\alpha]^{24}_D$ = +38.1 (c 1.05 CH_2Cl_2) [lit.[5] $[\alpha]^{25.6}_D$ = −50.1 (c 1.68, CH_2Cl_2) for 87.1% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 29.49 min (*S*, minor), t_R = 30.80 min (*R*, major); 59% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.97 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 5.92 – 5.79 (m, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.64 – 2.46 (m, 2H + OH);
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 156.41, 135.31, 131.85, 128.35, 126.86, 120.74, 117.61, 110.47, 69.67, 55.32, 41.93.



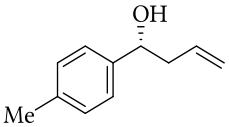
(*R*)-1-(3-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol (2c) (known product)[5]
3.26c

Yield = 95%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +29.2 (c 0.95, CH_2Cl_2) [lit.[5] $[\alpha]^{27}_D$ = −38.3 (c 0.87, CH_2Cl_2) for 91% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 43.01 min (*R*, major), t_R = 45.73 min (*S*, minor); 59% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.29 – 7.25 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.87 – 5.75 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 1.99 (brs, 1H, OH);
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 159.77, 145.74, 134.55, 129.51, 118.44, 118.23, 113.06, 111.38, 73.30, 55.29, 43.85.



(*R*)-1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol (2d) (known product)[5]
3.26d

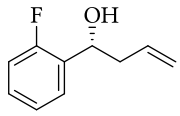
Yield = 96%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +36.5 (c 1.16, CH_2Cl_2) [lit.[5] $[\alpha]^{25.8}_D$ = −38.7 (c 1.10, CH_2Cl_2) for 60% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 46.43 min (*R*, major), t_R = 50.21 min (*S*, minor); 59.5% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.53 – 2.47 (m, 2H), 1.99 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 159.07, 136.16, 134.73, 127.17 (two carbon), 118.25, 113.85 (two carbon), 73.07, 55.34, 43.81.



***R*)-1-(4-methylphenyl)but-3-en-1-ol (2e) (known product)[5]**
3.26e

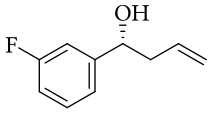
Yield = 94%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +31.5 (c 1.09, CH_2Cl_2) [lit.[5] $[\alpha]^{25.8}_D$ = −57.6 (c 1.06, CH_2Cl_2) for 96% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 23.39 min (*R*, major), t_R = 26.31 min (*S*, minor); 60% ee.

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 2.54 – 2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 141.03, 137.26, 134.72, 129.17 (two carbon), 125.88 (two carbon), 118.28, 73.29, 43.83, 21.21.



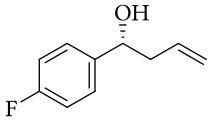
(*R*)-1-(2-fluorophenyl)but-3-en-1-ol (2f) (known product)[6]
3.26f

Yield = 86%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +35.9(c 1.24 CH_2Cl_2) [lit.[6] $[\alpha]^{25.8}_D$ = +38.7 (c 1.80, $CHCl_3$) for 62% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 26.52 min (*R*, minor). t_R = 28.11 min (*S*, major); 64.5% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 10.6, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.89 – 5.76 (m, 1H), 5.22 – 5.13 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.43 (m, 2H), 2.10 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 159.76 (d, J = 245.3 Hz), 134.17, 130.91 (d, J = 13.1 Hz), 128.92 (d, J = 8.3 Hz), 127.33 (d, J = 4.5 Hz), 124.31 (d, J = 3.4 Hz), 118.76, 115.32 (d, J = 21.8 Hz), 67.31 (d, J = 2.3 Hz), 42.66 (d, J = 0.9 Hz).



(*R*)-1-(3-fluorophenyl)but-3-en-1-ol (2g) (known product)[4]
3.26g

Yield = 89%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +37.9 (c 1.51 $CHCl_3$) [lit.[4] $[\alpha]^{20}_D$ = +47.0 (c 2.30, $CHCl_3$) for 87.6% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 28.43 min (*R*, major), t_R = 31.07 min (*S*, minor); 62.5% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 1H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.57 – 2.41 (m, 2H), 2.07 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 163.01 (d, J = 245.7 Hz), 146.65 (d, J = 6.8 Hz), 134.04, 129.97 (d, J = 8.1 Hz), 121.47 (d, J = 2.8 Hz), 118.91, 114.38 (d, J = 21.2 Hz), 112.84 (d, J = 21.9 Hz), 72.68 (d, J = 1.7 Hz), 43.86.

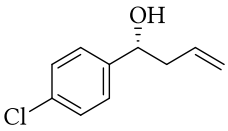


(*R*)-1-(4-fluorophenyl)but-3-en-1-ol (2h) (known product)[4]
3.26h

Yield = 87%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +43.2 (c 1.05 $CHCl_3$) [lit.[4] $[\alpha]^{20}_D$ = +54.0 (c 1.10, $CHCl_3$) for 80.9% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 32.98 min (*R*, major), t_R = 35.19 min (*S*, minor); 62% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 2H), 2.01 (brs, 1H, OH).

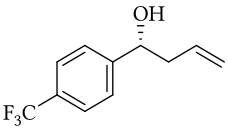
[6] L.-Y. Liu, J. Sun, N. Liu, W.-X. Chang, J. Li, *Tetrahedon: Asymmetry*, **2007**, *18*, 710.

^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 162.23 (d, *J* = 245.3 Hz), 139.67(d, *J* = 3.2 Hz), 134.27, 127.56 (d, *J* = 8.1 Hz), 118.70, 115.27 (d, *J* = 21.2 Hz), 72.74, 43.99.



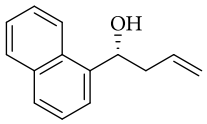
(*R*)-1-(4-chlorophenyl)but-3-en-1-ol (2i) (known product)[4]
3.26i

Yield = 90%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +23.8 (c 1.12 $CHCl_3$) [lit.[4] $[\alpha]^{20}_D$ = +33.9 (c 1.10, $CHCl_3$) for 82.6% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 32.34 min (*R*, major), t_R = 34.04 min (*S*, minor); 62% ee.
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 – 7.27 (m, 4H), 5.85 – 5.71 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 2.55 – 2.40 (m, 2H), 1.98 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 142.40, 134.08, 133.23, 128.62 (two carbon), 127.32 (two carbon), 118.93, 72.66, 43.94.



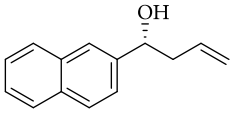
(*R*)-1-(4-trifluoromethylphenyl)but-3-en-1-ol (2j) (known product)
3.26j

Yield = 88%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +27.9(c 1.24 $CHCl_3$) [lit. $[\alpha]^{25.8}_D$ = +14.2 (c 1.70, $CHCl_3$) for 47% ee (*R*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 27.57 min (*R*, minor), t_R = 29.30 min (*S*, major); 67% ee.
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.85 – 5.74 (m, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 2H), 4.81 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 2.60 – 2.42 (m, 2H), 2.12 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 147.87, 133.82 (two carbone), 129.83 (q, *J* = 32.3 Hz), 126.22, 125.49 (q, *J* = 3.8 Hz, two carbon), 124.29 (q, *J* = 272.0 Hz), 119.39, 72.64, 44.06.



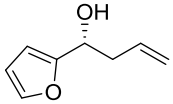
(*R*)-1-(naphthalen-1-yl)but-3-en-1-ol (2k) (known product)[5]
3.26k

Yield = 92%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +17.5 (c 0.95, $CHCl_3$) [lit.[5] $[\alpha]^{24.6}_D$ = −91.2 (c 0.48, $CHCl_3$) for 90% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 22.71 min (*R*, major), t_R = 25.88 min (*S*, minor); 27% ee.
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.09 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 162.47 (dd, *J* = 245.8, 3.4 Hz), 133.09 (dd, *J* = 3.0, 1.8 Hz), 129.09 (dd, *J* = 8.1, 5.9 Hz, two carbon), 114.91 (dd, *J* = 21.5, 2.4 Hz, two carbon), 72.11 (d, *J* = 7.4 Hz), 71.70 (d, *J* = 7.7 Hz), 70.35 (d, *J* = 162.5 Hz), 24.19 (d, *J* = 3.2 Hz), 24.04 (d, *J* = 3.7 Hz), 23.96 (d, *J* = 4.9 Hz), 23.65 (d, *J* = 5.4 Hz).



(*R*)-1-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-ol (2l) (known product)[5]
3.26l

Yield = 96%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = +31.5 (c 0.89, $CHCl_3$) [lit.[5] $[\alpha]^{25.8}_{D}$ = −53.6 (c 0.41, $CHCl_3$) for 94% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak IA column, Hexane/*i*-PrOH 98:2, 0.8 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 26.93 min (*R*, major), t_R = 29.28 min (*S*, minor); 67% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.87 – 7.79 (m, 4H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 5.90 – 5.79 (m, 1H), 5.23 – 5.12 (m, 2H), 4.92 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.09 (brs, 1H, OH).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 135.62 (d, J = 2.3 Hz), 133.72 (d, J = 3.8 Hz), 128.66 (d, J = 5.7 Hz, two carbon), 128.33 (d, J = 2.6 Hz, two carbon), 72.28 (d, J = 7.4 Hz), 71.93 (d, J = 7.7 Hz), 70.51 (d, J = 160.8 Hz), 24.26 (d, J = 3.3 Hz), 24.12 (d, J = 3.7 Hz), 24.03 (d, J = 5.0 Hz), 23.78 (d, J = 5.4 Hz).



(*R*)-1-(furan-2-yl)but-3-en-1-ol (2m) (known product)[5]
3.26m

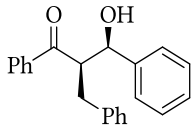
Yield = 86%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = +24.6 (c 1.02, $CHCl_3$) [lit.[5] $[\alpha]^{27.1}_{D}$ = −32.4 (c 0.38, $CHCl_3$) for 96% ee (*S*)].
HPLC analysis: Chiralpak AS-H column, Hexane/*i*-PrOH 99:1, 0.6 mL/min, λ = 190 nm, t_R = 30.86 min (*S*, minor), t_R = 33.23 min (*R*, major); 81% ee.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.27 – 6.24 (m, 1H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 2H), 4.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.05 (brs, 1H, OH);
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 141.43 (s), 129.89 (qd, J = 32.4, 3.4 Hz), 127.55 (d, J = 5.4 Hz), 125.10 – 124.78 (m, one carbon), 124.29 (d, J = 270.8 Hz), 72.51 (d, J = 7.4 Hz), 72.05 (d, J = 7.8 Hz), 70.56 (d, J = 160.6 Hz), 24.20 (d, J = 3.2 Hz), 24.03 (d, J = 3.6 Hz), 24.01 (d, J = 4.9 Hz), 23.70 (d, J = 5.4 Hz).

1.3. Réaction d'aldolisation énantiosélective

1.3.a. Procédure générale

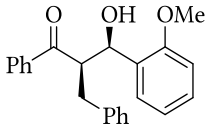
To a solution of (*S*)-bis-(triazolyl)diphosphine dioxide organocatalyst **3.12** (32 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), the desired aldehydes (0.6 mmol), and chalcone (104 mg, 0.5 mmol) in anhydrous propionitrile (2 mL) was added dropwise trichlorosilane (ca. 1M CH_2Cl_2 solution, 1 mmol) at 78 °C. The reaction was monitored by TLC analysis (hexane/AcOEt, 80:20). After the chalcone was consumed or no significant change was observed, the reaction was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (3 mL). After addition of AcOEt (5 mL), the mixture was stirred for 1 h, filtered through a Celite pad and extracted with AcOEt (3x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The diastereomeric ratio syn/anti was determined by ^{1}H NMR spectrum of crude reaction mixture. The residue was then purified by flash column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (gradient from 100:0 to 70:30) as eluting solvents to give the desired *syn* aldol products **3.36** as the major product. The enantiomeric excesses were determined by HPLC using IB or ID Chiralpak columns.

1.3.b. Description des produits **3.36a-m**



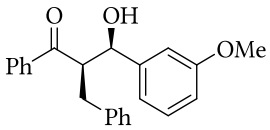
(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-one (known product)[7]
3.34a

Yield = 85%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = +15.5 (c 1.03; $CHCl_3$) [Lit.[7] $[\alpha]^{29}_{D}$ = +14.5 (c 0.995, $CHCl_3$) for syn/anti 96/4, 92% ee (2*R*,3*R*)].
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 93/7.
Enantiomeric excess of 91% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 16.71 min (*syn*, minor), 19.70 min (*anti*, minor), 21.86 min (*syn*, major), 23.73 min (*anti*, major).
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 7.15 – 6.90 (m, 5H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 3.26 (brs, 1H, OH), 3.19 (dd, J = 13.5, 10.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 204.98, 141.72, 139.43, 137.46, 133.17, 129.10, 128.51, 128.41, 128.34, 127.75, 126.33, 126.24, 74.10, 55.73, 33.62 (one carbon overlapped).



((2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34b

Yield = 75%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = −10.0 (c 1.19, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 72/28. Enantiomeric excess of 71% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 12.87 min (*syn*, minor), 14.16 min (*syn*, major), 15.45 min (*anti*, major), 16.85 min (*anti*, minor).
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 5H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H, OH), 3.26 (dd, J = 13.8, 10.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.9, 3.0 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 204.64, 155.95, 140.16, 137.56, 133.03, 129.21, 128.95, 128.66, 128.36, 128.32, 128.29, 128.11, 125.94, 110.38, 71.42, 55.33, 52.98, 32.93 (one carbon overlapped).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{23}H_{23}O_3$: 347.1647, found 347.1636.

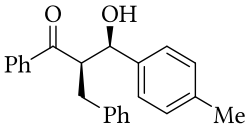


(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34c

Yield = 78%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = −6.9 (c 1.15, $CHCl_3$).

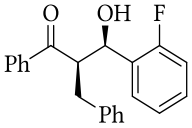
[7] M. Sugiura, N. Sato, Y. Sonoda, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Asian. J.*, **2010**, *5*, 478

Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 93/7. Enantiomeric excess of 92% determined by HPLC analysis: Chiralpak ID column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 34.08 min (*syn*, major), 51.36 min (*syn*, minor), 76.17 min (*anti*, minor), 81.65 min (*anti*, major).
^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl$_3$) δ : 7.55 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 4H), 7.11 – 6.94 (m, 6H), 6.78 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (brs, 1H, OH), 3.19 (dd, J = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl$_3$) δ 204.88, 159.76, 143.42, 139.39 , 137.44, 133.15, 129.51, 129.09, 128.38, 128.31, 126.21, 118.62, 113.24, 111.96, 73.98, 55.63, 55.33, 33.66 (one carbon overlapped).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{23}H_{23}O_3$: 347.1647, found 347.1640.



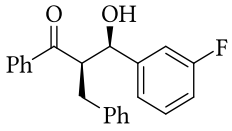
(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34d

Yield = 76%.
$[\alpha]^{24}_D$ = −6.8 (c 1.16, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 78/22. Enantiomeric excess of 74.7% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 12.12 min (*syn*, minor), 13.69 min (*anti*, minor), 14.71 min (*syn*, major), 15.67 min (*anti*, major).
^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl$_3$) δ : 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 5H), 7.15 – 7.05 (m, 5H), 6.97 (dd, J = 5.2, 3.1 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 1H, OH), 3.05 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl$_3$) δ 204.92, 139.49, 138.73, 137.52, 137.32, 133.08, 129.16, 129.11, 128.37, 128.32, 126.23, 126.18, 73.99, 55.76, 33.70, 21.20 (one carbon overlapped).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{23}H_{23}O_2$: 331.1698, found 331.1691.



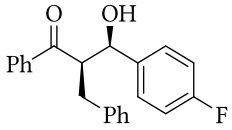
(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(2-fluorophenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34e

Yield = 89%.
$[\alpha]^{24}_D$ = −8.6 (c 0.92, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 90/10. Enantiomeric excess of 93.5% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 9.68 min (*syn*, minor), 10.49 min (*anti*, minor), 11.19 min (*anti*, major), 11.83 min (*syn*, major).
^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl$_3$) δ : 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 5.40 (brs, 1H), 4.19 (dt, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H, OH), 3.20 (dd, J = 13.8, 10.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, CDCl$_3$) δ 204.11, 158.49 (d, J = 244.7 Hz), 138.32, 135.97, 132.53, 128.23 (d, J = 8.4 Hz), 127.98, 127.60, 127.55, 127.40, 125.21, 125.21, 123.39 (d, J = 3.3 Hz), 123.39 (d, J = 3.3 Hz), 114.29 (d, J = 21.4 Hz), 67.70 (d, J = 1.5 Hz), 51.75 (d, J = 1.4 Hz), 31.60.
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{22}H_{20}O_2F$: 335.1447, found 335.1452.



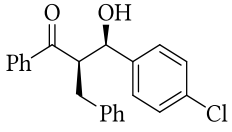
(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(3-fluorophenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34f

Yield = 92%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = +13.9 (c 1.15, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 90/10. Enantiomeric excess of 92.5% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 18.96 min (*syn*, major), 26.70 min (*anti*, minor), 38.47 min (*anti*, major), 45.12 min (*syn*, minor).
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H, OH), 3.17 (dd, J = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 204.93, 163.03 (d, J = 246.0 Hz), 144.46 (d, J = 6.9 Hz), 139.09, 137.21, 133.39, 130.03 (d, J = 8.2 Hz), 129.07, 128.50, 128.46, 128.39, 126.35, 121.89 (d, J = 2.9 Hz), 114.57 (d, J = 21.2 Hz), 113.44 (d, J = 22.3 Hz), 73.37 (d, J = 1.8 Hz), 55.34, 33.50.
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{22}H_{20}O_2F$: 335.1447, found 335.1437.



2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(4-fluorophenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34g

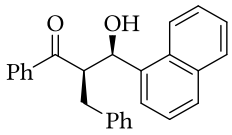
Yield = 90%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = +20.6 (c 0.97, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 86/14. Enantiomeric excess of 87.6% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 12.65 min (*syn*, minor), 14.48 min (*anti*, minor), 15.99 min (*syn*, major), 18.14 min (*anti*, major).
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 – 6.90 (m, 14H), 5.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H, OH), 3.17 (dd, J = 13.6, 10.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 13.6, 3.7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 204.90, 162.24 (d, J = 245.8 Hz), 139.18, 137.53 (d, J = 3.1 Hz), 137.38, 133.28, 129.08, 128.46 (d, J = 1.4 Hz), 128.31, 128.03 (d, J = 8.1 Hz), 126.34, 115.33 (d, J = 21.4 Hz), 73.60, 55.74, 33.86 (one carbon overlapped).
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{22}H_{20}O_2F$: 335.1447, found 335.1442.



(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(4-chlorophenyl)-1-phenylpropan-1-one
3.34h

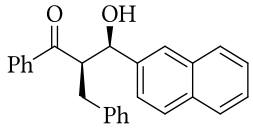
Yield = 89%.
$[\alpha]^{24}_{D}$ = −3.7 (c 1.08, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 88/12. Enantiomeric excess of 90.7% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 13.51 min (*syn*, minor), 15.66 min (*anti*, minor), 16.98 min (*syn*, major), 20.02 min (*anti*, major).

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.54 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 6H), 7.12 – 7.02 (m, 3H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H, OH), 3.16 (dd, J = 13.6, 10.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.5, 3.6 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 204.92, 140.26, 139.06, 137.26, 133.41, 133.38, 129.08, 128.64, 128.50, 128.47, 128.36, 127.76, 126.36, 73.41, 55.42, 33.64.
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{22}H_{20}O_2Cl$: 351.1152, found 351.1136.



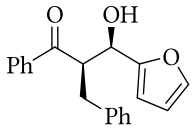
(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-1-phenylpropan-1-one
3.34i

Yield = 81%; $[\alpha]^{24}_D$ = +90.7 (c 0.97, $CHCl_3$). Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 91/9. Enantiomeric excess of 88.6% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 14.55 min (*syn*, minor), 15.90 min (*anti*, major), 21.58 min (*syn*, major), 35.61 min (*anti*, minor).
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 – 7.84 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 7.26 (dd, J = 11.0, 4.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H, OH), 3.26 (dd, J = 13.6, 10.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 13.7, 3.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 205.93, 139.26, 137.25, 136.50, 133.97, 133.40, 130.02, 129.34, 129.01, 128.47, 128.44, 128.36, 128.33, 126.31, 126.15, 125.51, 125.48, 124.90, 122.61, 70.62, 53.37, 33.58.
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{26}H_{23}O_2$: 367.1698, found 367.1691.



(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-1-phenylpropan-1-one
3.34j

Yield = 88%.
$[\alpha]^{24}_D$ = −37.8 (c 0.95, $CHCl_3$).
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 95/5. Enantiomeric excess of 94% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 20.60 min (*syn*, minor), 23.13 min (*syn*, major), 24.40 min (*anti*, minor), 26.38 min (*anti*, major).
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (brs, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 5.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H, OH), 3.24 (dd, J = 13.6, 10.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 205.11, 139.31, 139.01, 137.34, 133.32, 133.23, 132.98, 129.10, 128.42, 128.38, 128.37, 128.29, 128.19, 127.73, 126.27, 126.22, 126.01, 125.48, 124.10, 74.03, 55.33, 33.48.
HRMS (ESI, M+H$^+$) m/z calcd for $C_{26}H_{23}O_2$: 367.1698, found 367.1696.



(2*R*,3*R*)-2-benzyl-3-(furan-2-yl)-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (4k) (known product)[7]
3.34k

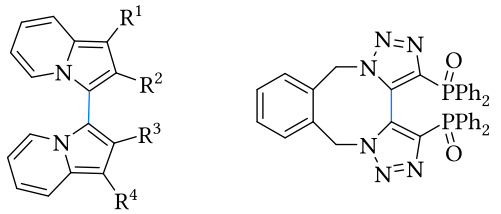
Yield = 90%.
$[\alpha]^{24}_D$ = +28.5 (c 0.98, $CHCl_3$) [Lit.[7] $[\alpha]^{29}_D$ = +27.8 (c 0.925, $CHCl_3$) for syn/anti 99/1, 90% ee (2*R*, 3*R*)].
Diastereomeric ratio *syn*/*anti*: 94/6. Enantiomeric excess up to 99% determined by HPLC analysis: Chiralpak IB column, Hexane/*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, λ = 200 nm, t_R = 13.30 min (*anti*, major), 14.95 min (*anti*, minor), 17.26 min (*syn*, minor), 28.96 min (*syn*, major).

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.63 (dd, $\mathcal{J}$ = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.16 – 7.03 (m, 5H), 6.30 (dt, $\mathcal{J}$ = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, $\mathcal{J}$ = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, $\mathcal{J}$ = 5.0, 3.9 Hz, 1H), 4.25 (dt, $\mathcal{J}$ = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.19 (d, $\mathcal{J}$ = 2.5 Hz, 1H), 3.17 (brs, 1H, OH), 2.97 (d, $\mathcal{J}$ = 3.8 Hz, 1H).
^{13}C NMR (100.61 MHz, $CDCl_3$) δ 203.66, 154.06, 141.99, 139.23, 137.13, 133.19, 129.17, 128.42, 128.40, 126.30, 110.45, 107.42, 69.02, 53.04, 34.46 (one carbon overlapped).

Résumé : synthèse de nouveaux systèmes phosphorés à chiralité axiale et leurs applications

La demande croissante de molécules énantiopures pour la chimie pharmaceutique et agrochimique est l'un des enjeux majeurs actuels de l'industrie chimique. De plus, les nouvelles réglementations environnementales récentes forcent l'émergence de procédés efficaces, rentables et respectueux de l'environnement pour la fabrication de ces nouvelles entités chimiques. Les méthodes impliquant l'utilisation de catalyseurs présentent des avantages évidents par rapport à des méthodes stœchiométriques. À ce titre, les ligands phosphorés ont joué un rôle clé dans l'évolution de la catalyse asymétrique. Leur activité catalytique est une balance entre leurs propriétés électroniques et stériques et il n'existe pas à l'heure actuelle d'inducteur chiral universel. De plus, leur modification est loin d'être triviale au regard des procédures complexes nécessaires pour en modifier la structure.
Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le développement de nouveaux systèmes phosphorés à chiralité axiale, dont le BINAP en est l'exemple le plus représentatif. Notre premier objectif a été la synthèse et l'étude de systèmes bihétéroaromatiques à 5 chaînons basés sur le motif bis-indolizine, dont le motif hétérocyclique est connu pour la richesse électronique de son noyau aromatique à 10 électrons π. Le second objectif est l'utilisation d'oxydes de bis-triazolylphosphines pour des réactions énantiosélectives d'Abramov, d'allylation d'aldéhydes et pour finir d'aldolisation réductrice.

Mots clés : indolizine, bis-indolizine, bis-triazole, phosphore, résolution, catalyse énantiosélective.



Abstract: synthesis of new axially chiral phosphorus systems and their applications

The growing demand of enantiopure molecules for applications in life sciences (pharmaceutical and agrochemical chemistry) or in new fragrances is one of the major issue of the late decades in chemical industry. Moreover, recent environmental regulations pushed the emergence of efficient, cost-effective and environmental-friendly processes for the manufacture of these new chemical entities. The methods involving the use of catalysis have clear advantages over those requiring stoichiometric amounts of reagents and phosphine ligands has played a key role in the evolution of catalysis. However fine tuning of the catalytic activity by modification of the electronic/steric properties of the ligand systems is far from trivial mainly because of the difficulty and cumbersome procedures for structural modification of the ligand scaffolds.
This work was focused on the development of new axial chiral phosphorus structures, of which BINAP is the most representative example. The first objective was the synthesis of 5-membered biheteroaromatic systems based on the bis-indolizine scaffold, whose the heterocyclic system is known for the electronic richness of the 10-π electron aromatic core. The second objective was the application of bis-triazolylphosphine oxides in enantioselective Abramov, allylation of aldehydes and finally reductive aldolisation reactions.

Keywords: indolizine, bis-indolizine, bis-triazole, phosphorus, resolution, enantioselective catalysis.