HAL
open science

RÉACTIONS SÉLECTIVES DES ADDUITS ALLYLIQUES DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN CATALYSÉES PAR LES SELS MÉTALLIQUES

Marwa Ayadi

To cite this version:

Marwa Ayadi. RÉACTIONS SÉLECTIVES DES ADDUITS ALLYLIQUES DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN CATALYSÉES PAR LES SELS MÉTALLIQUES. Chimie organique. Montpellier, Ecole nationale supérieure de chimie; Université de Tunis El-Manar. Faculté des Sciences de Tunis (Tunisie), 2017. Français. NNT : 2017ENCM0013 . tel-03623594

HAL Id: tel-03623594

https://theses.hal.science/tel-03623594v1

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.

THÈSE DE DOCTORAT EN COTUTELLE DE

L'UNIVERSITÉ DE TUNIS EL MANAR
ET DE
L'ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

Présentée par

Mme MARWA AYADI Ep. KHARRAT

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE TUNIS EL MANAR
ET
DOCTEUR EN SCIENCES DE L'ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

Spécialité de doctorat : **CHIMIE**

Écoles Doctorales :

Mathématiques, Informatique, Sciences et Technologies de la Matière (MISTM)

Et Sciences Chimiques

Sujet de la thèse :

RÉACTIONS SÉLECTIVES DES ADDUITS ALLYLIQUES DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN CATALYSÉES PAR LES SELS MÉTALLIQUES

Directeurs de thèse : Pr. Farhat REZGUI et Dr. Emmanuel VRANCKEN

Thèse présentée et soutenue à Tunis, le 27 octobre 2017 devant le jury composé de :

Mme. Taicir BEN AYED	Professeur, INSAT	Rapporteur
M. Philippe BELMONT	Professeur, Université Paris-Descartes	Rapporteur
M. Rafaa BESBES	Professeur, FST	Examinateur
M. Jean-Marc CAMPAGNE	Professeur, ENSCM	Examinateur

Dédicaces

Je dédie ce travail à ces personnes de l'ombre qui sans le savoir m'ont permis d'en arriver là où je suis :

À mes très chers parents, à qui je dois tout et pour le soutien moral que vous m'avez apporté tout au long de mes études

À mon frère et mes deux sœurs, pour tous les moments de joie

À mes chers grands-parents, en témoignage de leur grande affection

À mon très cher mari, pour son soutien sans faille et ses encouragements

Et pour avoir toujours trouvé les mots justes dans les moments difficiles et m'avoir apporté le réconfort dont j'avais besoin

À mes beaux-parents, pour leur amour et leur sacrifice

À mes deux petits anges « Yassine et Yessmine », qui égaient ma vie. Que DIEU vous préserve

À toute ma famille et ma belle-famille

À tous mes amis

À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

À tous mes enseignants tout au long de mes études

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

Remerciements

Ce travail a été réalisé en cotutelle au sein du laboratoire de Chimie Organique Structurale et Macromoléculaire LABCOSEM à la Faculté des Sciences Mathématiques, Physiques et Naturelles de Tunis et du laboratoire AM_2N "Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructures" de l'Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM).

Je tiens tout d'abord à remercier très sincèrement mes directeurs de thèse qui, par leur aide et leur disponibilité m'ont permis d'accomplir cette thèse. Je remercie en premier lieu Monsieur Farhat Rezgui, Professeur à la Faculté des Sciences Mathématiques, Physiques et Naturelles de Tunis, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire et qui m'a accordé sa confiance pour réaliser cette thèse. Je le remercie pour ses conseils et ses suggestions tout au long de ces années.

Je souhaite également remercier Monsieur Emmanuel Vrancken, Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, pour m'avoir encadré et m'avoir donné l'opportunité de réaliser des séjours scientifiques fructueux dans son laboratoire pendant les trois premières années de ma thèse. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre patience, pour votre grande disponibilité, pour vos encouragements et pour vos conseils avisés.

Mes vifs remerciements s'adressent à Monsieur Jean-Marc Campagne, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier et Directeur du laboratoire AM_2N. J'ai eu la chance de bénéficier de ces précieux conseils, son aide inestimable et sa modestie inégalée.

Je remercie aussi Madame Taicir Ben Ayed, Professeur à l'INSAT et Monsieur Philippe Belmont, Professeur à l'Université Paris-Descartes – CPSC pour avoir accepté de juger ce travail de thèse et d'en être les rapporteurs ainsi que Monsieur Rafaa Besbes, Professeur à la FST et Monsieur Jean-Marc Campagne, Professeur à l'ENSCM qui ont accepté de faire partie du jury qui évaluera cette thèse.

Un grand merci aussi aux responsables de la RMN pour les nombreux spectres passés, les nombreuses questions répondues et pour m'avoir accordé leur confiance en m'apprenant à me servir de leur appareil.

Un grand merci à tous mes camarades du laboratoire à Tunis ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe AM_2N à Montpellier pour leur aide, leur sympathie et leur bonne humeur.

Enfin, je souhaite remercier mes amies et mes proches pour toutes leurs attentions.

Sommaire

Abréviations 1

Note liminaire 3

Introduction Générale 4

Chapitre I. Rappels Bibliographiques : Substitution Nucléophile Directe des Alcools Allyliques Catalysée par les Métaux de Transition

Introduction 6

I- Substitution allylique par des nucléophiles carbonés 9

I-1- Allylation des dérivés 1,3-dicarbonylés.....9

I-2- Allylation des arènes riches en électrons et des hétérocycles 14

II- Allylation de nucléophiles azotés 16

II-1-Avant-propos 16

II-2- Allylation des sulfonamides, carbamates, carboxamides et sulfamates par divers métaux de transition 17

III- Allylation de nucléophiles oxygénés 20

III-1- L'*O*-allylation catalysée par le fer 20

III-2- L'*O*-allylation catalysée par le palladium 21

III-3- L'*O*-allylation catalysée par le molybdène 22

Conclusion 22

Références Bibliographiques 24

Chapitre II. Substitution Nucléophile Directe des Alcools Allyliques de MBH par des Nucléophiles Carbonés et Hétéroatomiques Catalysée par Fe(III)

Introduction 26

I- Rappels bibliographiques : Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par des métaux de transition 27

II- Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par Fe(III) 30

II-1- Synthèse des alcools de MBH **1**, **2** et **3** 31

II-2- *N*-allylation des alcools cycliques de MBH par des tosylamines primaires et secondaires, catalysée par Fe(III) 33

II-2-1- Optimisation de la méthodologie 33

II-2-2- Champ d'application et limitations 34

II-3- Substitution nucléophile directe de l'alcool cyclique primaire de MBH **1a** par des nucléophiles carbonés, oxygénés et azotés, catalysée par Fe(III) 38

II-3-1- Avant-propos.....38

II-3-2- Optimisation de la méthodologie.....39

II-3-3- Champ d'application et limitations 41

II-3-4- Mécanisme réactionnel.....45

Conclusion et perspectives 46

Références Bibliographiques 48

Chapitre III. Synthèse des Hétérocycles Bicycliques Azotés Dérivés des Adduits Allyliques *N*-Tosylés de MBH

Introduction 49

I- Rappels bibliographiques : Synthèse des pyrrolidines et pyrroles polysubstitués à partir des adduits de MBH 50

II- Synthèse des perhydroisoindol-4-ones polysubstitués 54

II-1- Avant-propos 54
II-2-Rappels bibliographiques 55
III- Synthèse des pyrrolidines et pyrroles bicycliques polysubstitués à partir du tosylamine allylique cyclique de MBH **4a** 57
III-1- Synthèse des hexahydroisoindol-4-ones polysubstituées à partir d'adduit allylique cyclique de MBH **4a** 58
- Etude de la stéréochimie du composé **15d** 62
III-2- Conversion directe des pyrrolidines de MBH **15** en pyrroles bicycliques polysubstitués **16** 63

Conclusion 65

Références Bibliographiques 66

Chapitre IV. Synthèse directe de γ-Céto Allylphosphonates Cycliques et Acycliques à Partir des Alcools Allyliques de MBH

Introduction 68

I- Rappels bibliographique : Synthèse des phosphonates 70
I-1- Synthèse des phosphonates à partir des dérivés halogénés 70
I-2- Synthèse des phosphonates à partir des acétates de MBH 74
I-3- Synthèse des phosphonates à partir des alcools allyliques simple et de MBH.....76
I-4- Synthèse des phosphonates à partir d'autres adduits 78
II- Synthèse de γ-céto allylphosphonates à partir des alcools cyclique de MBH **1a** 80
II-1- Optimisation de la méthodologie 81
II-2- Champ d'application et limitations 82
II-3- Mécanisme réactionnel.....84
III- Réactivité des alcools acyclique de MBH **21** *vis-à-vis* des trialkyl/ et triarylphosphites 85
III-1- Préparation des alcools acycliques de MBH **21** 86

III-2- Synthèse d'allylphosphonates à partir des alcools acycliques de MBH **21**: Optimisation de la méthodologie 86
III-3- Champ d'application 87
III-4- Mécanisme réactionnel 89

Conclusion et perspectives 90

Références Bibliographiques 92

Chapitre V. Synthèse d'une Nouvelle Série de γ-Aminophosphonates Allyliques à Partir des Adduits de MBH

Introduction 94

I- Rappels bibliographiques : Synthèse de γ-aminophosphonates 95
I-1- Synthèse des γ-tosylaminophosphonates de MBH **25**.....96
I-1-1- Rappel bibliographique : Réduction de Luche des énones cycliques.....97
I-1-2- Réduction régiosélective d'une cyclohexénone β'- phosphonatée **19a**.....98
I-1-3- Nouvelle voie d'accès aux γ-tosyl aminophosphonates de MBH **25**.....98
I-2- Synthèse des γ-aminophosphonates de MBH **27**.....101
I-2-1- Acétylation du γ-hydroxyphosphonaté de MBH **24**.....101
I-2-2- Nouvelle voie d'accès aux γ-aminophosphonates de MBH **27**.....102

Conclusion 105

Références Bibliographiques 106

Conclusion Générale 107

Partie expérimentale 110

Publications 178

Abréviations

Ac : acétyle

APTS : acide paratoluène sulfonique

Ar : aromatique

acac : acétylacétonate

atm : atmosphère

Bu : butyle

***t*-Bu :** *tert*-butyle

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

BSA : bis(triméthylsilyl)acétamide

Coll. : Collaborateurs

CCM (TLC) : Chromatographie sur couche mince

Cy : cyclohexyle

cat : catalyseur

CM : Cross metathesis

Calcd: calculated

Me : méthyle

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DCM : dichlorométhane

DMF : *N,N*-diméthylformamide

dba : dibenzylidèneacétone

EWG : electron withdrawing group

équiv : équivalent

Et : éthyle

GP : groupe partant

HRMS : high-resolution mass spectrometry

***i*-Pr :** isopropyle

***J* :** constante de couplage (exprimée en Hz)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

NOESY : nuclear Overhauser effect Spectroscopy

OMs : méthanesulfonate

OTf : trifluorométhylsulfonate

ppm : partie par millions

Ph : phényle

RMN (NMR): résonance magnétique nucléaire

RCM : ring closing metathesis

S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2

THF : tétrahydrofurane

t.a. : température ambiante

Ts: tosyle

Note liminaire

Ce manuscrit de thèse couvre trois thématiques différentes et est réparti en cinq chapitres, possédant chacun leur propre partie expérimentale. La numérotation des molécules est totalement indépendante pour chaque chapitre. Les références bibliographiques sont mentionnées à la fin de chaque chapitre.

Ces travaux à fait l'objet d'une publication dans un journal scientifique international :

- Ayadi, M.; Elleuch, H.; Vrancken, E.; Rezgui, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016,** *12,* 2906–2915. « *First DMAP-mediated direct conversion of Morita–Baylis–Hillman alcohols into γ-ketoallylphosphonates: Synthesis of γ-aminoallylphosphonates* **»**

Introduction Générale

Durant la dernière décennie, de nombreux outils synthétiques ont été conçus et affinés afin de permettre l'accès à des molécules de plus en plus complexes. Parmi ces méthodologies, celles qui utilisent la catalyse par les métaux de transition qui occupent une place de choix. En effet, de nombreux métaux tels que le palladium, le cuivre, le fer, l'or, le ruthénium ou le platine, etc. peuvent être employés en quantité catalytique pour permettre la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome de manière simple, efficace et sélective, tout en limitant la formation de déchets et de sous-produits (économie d'atomes, chimie verte). Ces nouvelles méthodologies ont trouvé de nombreuses applications notamment dans la formation et/ou la fonctionnalisation de divers hétérocycles. Notre thèse s'inscrit dans cette lignée. Elle vise le développement d'une méthodologie simple, efficace et économique en atomes à la construction de la liaison C-C et C-Hétéroatomes.

En effet, nous présentons dans le premier chapitre, de cette thèse, une étude bibliographique sur la substitution directe du groupe hydroxyle des alcools allyliques par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par les métaux de transition.

Notre équipe s'intéresse notamment à l'utilisation des adduits de Morita-Baylis-Hillman comme produits de départ. Les adduits de Morita-Baylis-Hillman, en tant que systèmes allyliques, ont été envisagés puisque ce sont des synthons fonctionnalisé facilement accessibles et largement exploités en synthèse organique grâce à la présence de plusieurs sites réactifs susceptibles de réagir avec divers agents nucléophiles.

Ainsi, dans le deuxième chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement à explorer l'alkylation allylique directe des alcools de MBH par des nucléophiles carbonés, oxygénés et azotés catalysée par le fer(III) (Schéma 1).

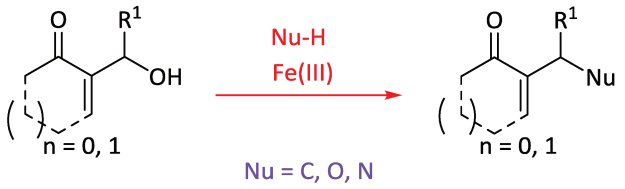


Schéma 1

Le troisième chapitre de cette thèse, portera sur la synthèse des hétérocycles azotés à cinq chaînons (pyrrolidines et pyrroles) dérivant l'adduits *N*-tosylé de MBH (Schéma 2).

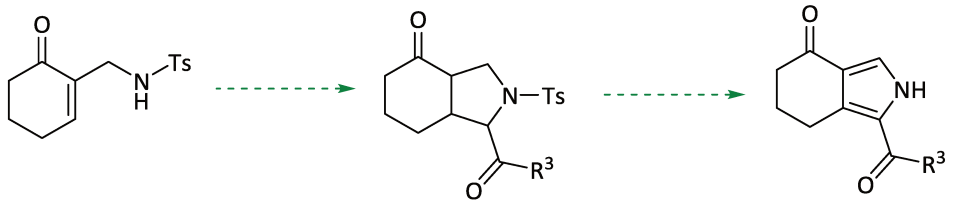


Schéma 2

Nous aborderons, dans le quatrième chapitre, la synthèse de phosphonates allyliques cycliques et acycliques de MBH par conversion directe des alcools correspondants (Schéma 3).

Schéma 3

Nous décrirons dans le dernier chapitre du manuscrit une nouvelle voie de synthèse multi-étape d'une série de γ-aminophosphonates allyliques à partir de γ -céto-allylphosphonates de MBH (Schéma 4).

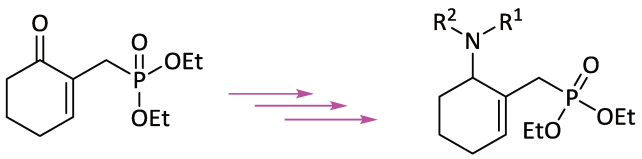


Schéma 4

Chapitre I

Rappels Bibliographiques : Substitution Nucléophile Directe des Alcools Allyliques Catalysée par les Métaux de Transition

Introduction :

La réaction de formation de liaisons C-C et C-Hétéroatome[1] a attiré énormément d'attention et a été largement étudiée dans la synthèse organique. Il y a un peu plus de 15 ans, plusieurs chercheurs se sont attachés à proposer de nouvelles voies de synthèse permettant de qualifier cette réaction du label de « chimie verte ».[2] La chimie verte s'attache avant tout à produire en minimisant les déchets, en réduisant au maximum l'emploi de produits toxiques et en utilisant des réactions rapides et efficaces.

Parmi les très nombreuses réactions efficaces pour la formation de liaisons C-C et C-Hétéroatome, on cite la réaction de substitution nucléophile directe d'alcools libres qui permet une grande économie en atomes et en énergie.

En effet, les alcools sont des électrophiles idéaux pour la construction de ces liaisons *via* une réaction de substitution nucléophile directe puisqu'ils sont largement disponibles, faciles à préparer, à manipuler et à stocker. De plus dans la perspective de la chimie verte, les alcools sont d'excellents partenaires électrophiles dans la réaction de substitution puisque l'eau est le seul sous-produit libéré au cours de cette réaction. Cependant, étant un très mauvais nucléofuge, la substitution du groupe hydroxyle des alcools nécessite généralement une pré-activation pour le transformer, avant la substitution, en halogénures correspondants, sulfonates, acétates, carbonates, etc. Par la suite, la réaction de substitution se produit entre les nucléophiles et les composés pré-activés pour former une nouvelle liaison C-C ou C-Hétéroatome (Schéma 1, voie A). Les sous-produits supplémentaires et/ou les étapes nécessaires à la pré-activation et de substitution rendent ce protocole peu économique en termes d'atomes, d'énergie et d'étapes.[3]

Par conséquent, des procédés catalytiques qui activent directement la liaison C-OH semblent plus attractifs puisque aucune pré-activation et base ne sont requises et le seul sous-produit dégagé par cette réaction est l'eau.[4] La substitution nucléophile catalytique directe des alcools, représentée dans la voie B du Schéma 1, est devenue un important défi pour plusieurs équipes de recherche au cours de ces dernières années.[5]

Divers catalyseurs métalliques tels que les sels de bismuth,[6] Fe,[7] In,[8] Au,[9] Mo,[10, 11] etc., aussi bien que les acides de Bronsted tels que l'acide *p*-toluènesulfonique[12] et l'acide dodécylbenzènesufonique,[13] ont été employés pour réaliser cette réaction.

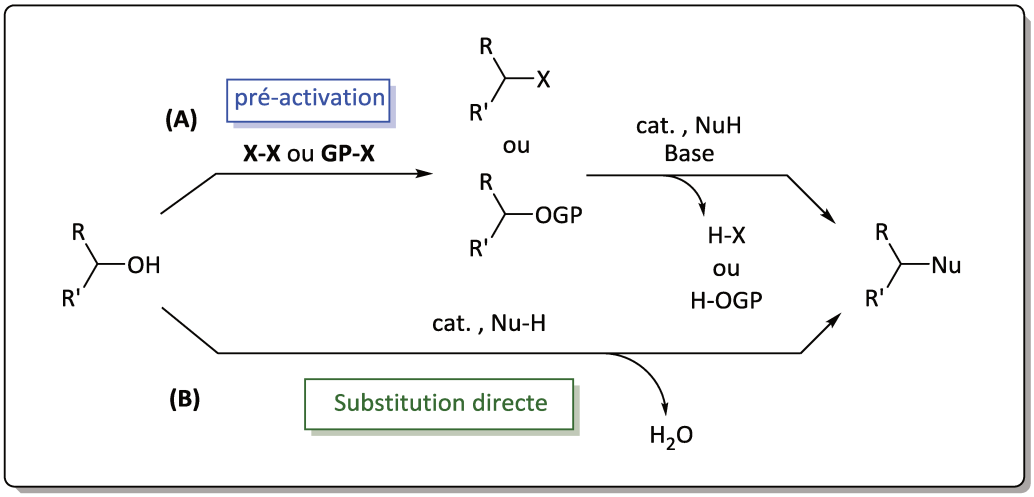


Schéma 1

Pour expliquer la formation de produits de substitution nucléophile directe, les complexes de métaux de transition peuvent procéder selon trois principaux mécanismes.

Le premier mécanisme débute par l'activation de l'alcène par l'acide de Lewis (A. L.), pour délivrer un intermédiaire **I** coordiné à [A. L.]. Cet intermédiaire peut subir par la suite une décomplexation pour fournir un carbocation **II** stabilisé. Ensuite, cet intermédiaire cationique subit une attaque nucléophile suivie d'une protodémétallation pour fournir un mélange racémique de produits de substitution désirés **III** et régénère l'acide de Lewis (Schéma 2).

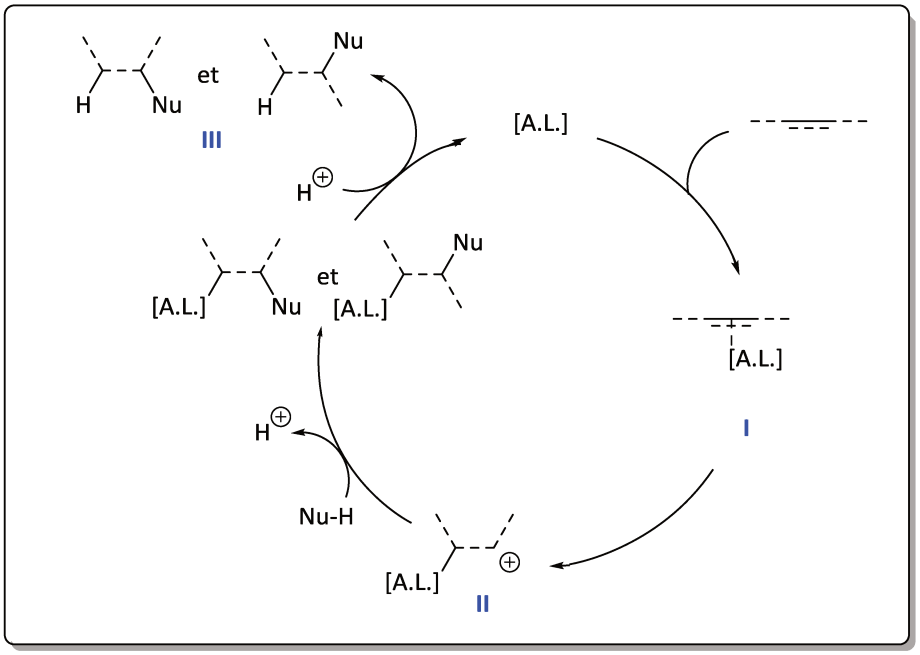


Schéma 2

Si le métal est suffisamment π-acide (Pd(II), Au(I), Au(III), Pt(II), Ag(I), Hg(II), Cu(II), Zn(II), etc.), alors le mécanisme réactionnel de la substitution nucléophile des alcynes est reconnu par la formation de complexes π-allyliques.

L'activation de l'alcyne, *via* la formation du complexe π, va provoquer l'addition du nucléophile pour conduire au vinyl-métal **IV**. La protodémétallation de cette dernière espèce permet finalement d'accéder au produit vinylique **V** correspondant (Schéma 3).

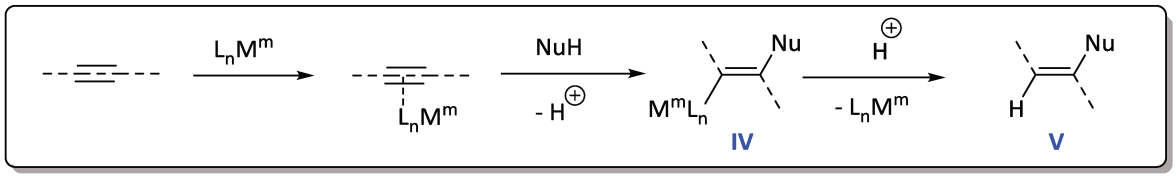


Schéma 3

Le dernier mécanisme quant à lui fait intervenir une activation du nucléophile. Dans un premier temps, l'addition oxydante du métal au sein de la liaison Nu-H va conduire à la formation du complexe **VI**. La coordination de l'alcyne à ce complexe va permettre l'insertion typiquement *syn* du nucléophile pour conduire au vinyl-métal **VII** (ou **1.10**). L'élimination réductrice de cette dernière espèce permet alors de former le dérivé vinylique **VIII** et de régénérer le catalyseur (Schéma 4). Ce mécanisme est généralement proposé pour les additions de nucléophiles sur des insaturations catalysées par des complexes de métaux de basse valence (Ti, Zr), de terres rares (lanthanides et actinides), de ruthénium et de rhodium.

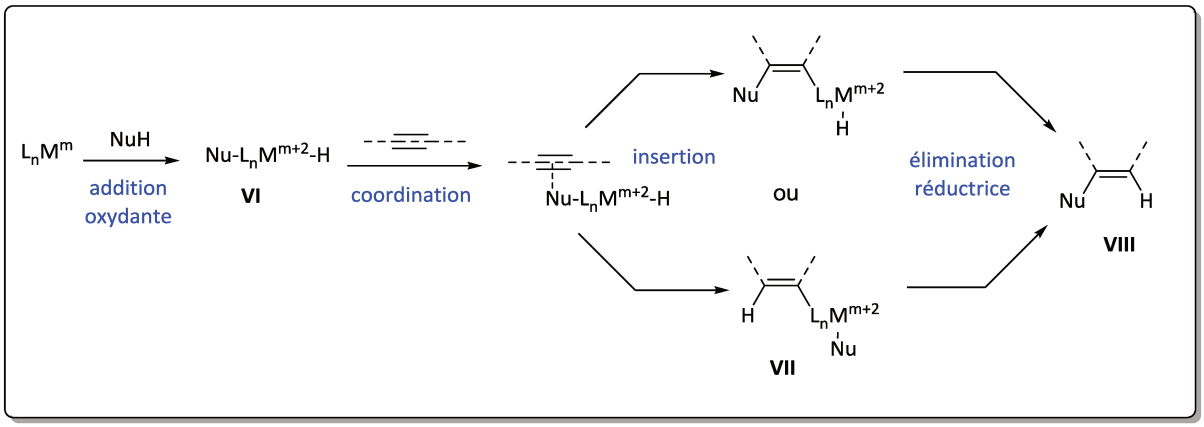


Schéma 4

L'importance de la substitution nucléophile directe d'alcools libres a fait de cette réaction le centre d'attention de nombreuses équipes de recherche puisqu'elle représente une efficace méthodologie de synthèse d'une variété de molécules organiques. Du fait du passage par un intermédiaire carbocationique, elles ne sont en général efficaces qu'à partir d'alcools secondaires et tertiaires.

Nous nous intéresserons pour la suite plus particulièrement à l'addition nucléophile directe des nucléophiles carbonés, azotés et oxygénés sur les alcools allyliques activés par des métaux de transition.

I- Substitution allylique par des nucléophiles carbonés :

Compte tenu de son importance en synthèse organique, de nombreuses études sur la substitution d'alcools allyliques par des composés 1,3-dicarbonylés, catalysée par les métaux de transition, ont été décrites dans la littérature en vue de former la liaison C-C.

I-1- Allylation des dérivés 1,3-dicarbonylés :

L'allylation de quelques dérivés 1,3-dicarbonylés, catalysée par le fer (III), a été explorée par l'équipe de Jana.[14] L'étude montre que l'acétylacétone, l'acétylacétate d'éthyle et le 2-oxocyclopentanecarboxylate d'éthyle réagissent avec une variété d'alcools allyliques et benzyliques en présence de 10% molaire de chlorure de fer(III) anhydre, au reflux de dichlorométhane. Les produits d'addition ont été obtenus avec de bons rendements allant de 58 à 99% (Schéma 5).

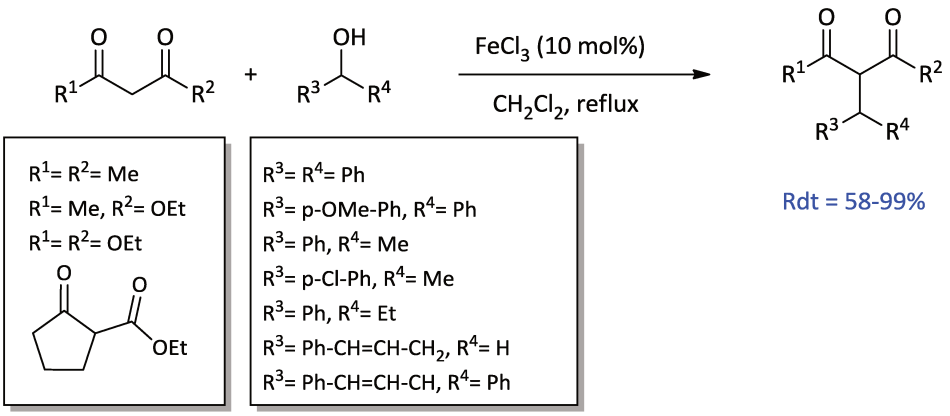


Schéma 5

Afin d'expliquer l'allylation des composés 1,3-dicarbonylés, catalysée par le fer (III), Jana et Coll. ont proposé un mécanisme qui implique, dans un premier temps, l'activation des dérivés 1,3-dicarbonylés pour donner un intermédiaire énolique coordiné au Fe(III) et dans un deuxième temps, l'activation de l'alcool pour fournir un intermédiaire cationique stabilisé. Par la suite, l'attaque des carbocations ainsi formés par les énols de fer fournit les produits d'allylation désirés et la régénération du catalyseur métallique (Schéma 6).

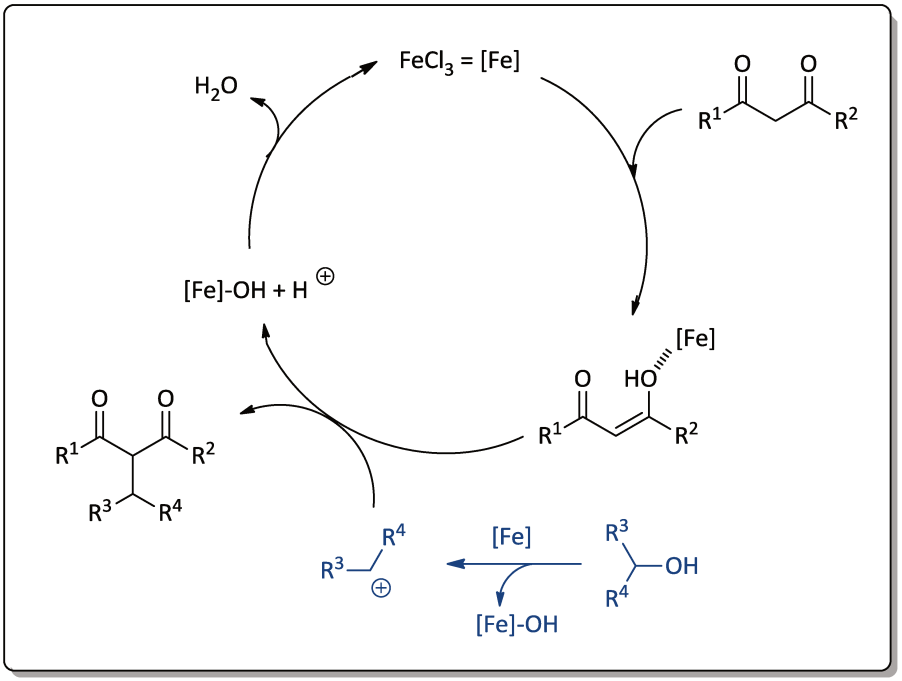


Schéma 6

En 2006, le groupe de Yasuda[15] a décrit la substitution nucléophile directe des alcools allyliques et benzyliques par des composés 1,3-dicarbonylés en utilisant 5% molaire de trichlorure d'indium, à 80°C dans le toluène. Les produits de monoalkylation sélective ont été isolés avec de bons à excellents rendements, sans la formation concomitante de produits de dialkylation (Schéma 7).

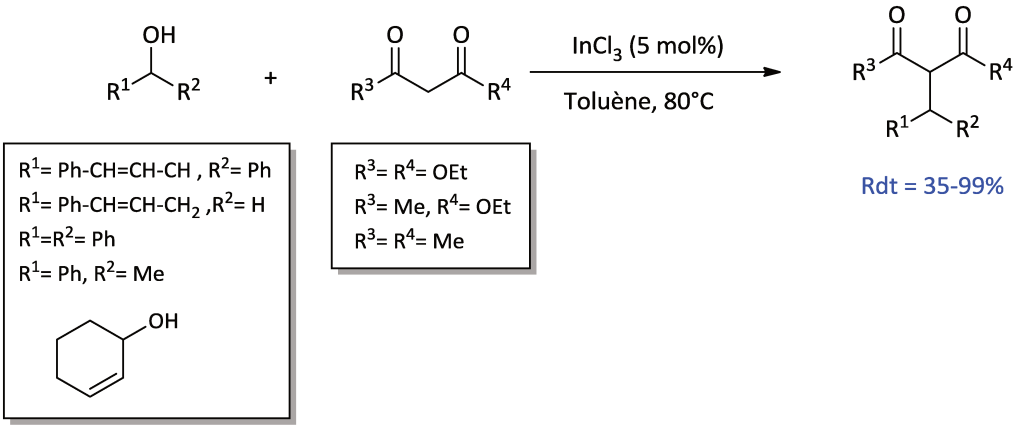


Schéma 7

Ce travail a permis de proposer deux voies possibles pour le mécanisme réactionnel de formation du produit d'alkylation (Schéma 8). Yasuda a montré que la réaction ne passe pas par une substitution nucléophile directe de l'alcool libre (voie A) mais au contraire elle passe par la formation de bis(diphénylméthyl)éthers comme intermédiaires. La structure de cet éther dimérique a été confirmée par spectroscopie de RMN du ^{1}H et ^{13}C. Cette voie B se déroule en deux étapes : la dimérisation de l'alcool puis la réaction d'alkylation.

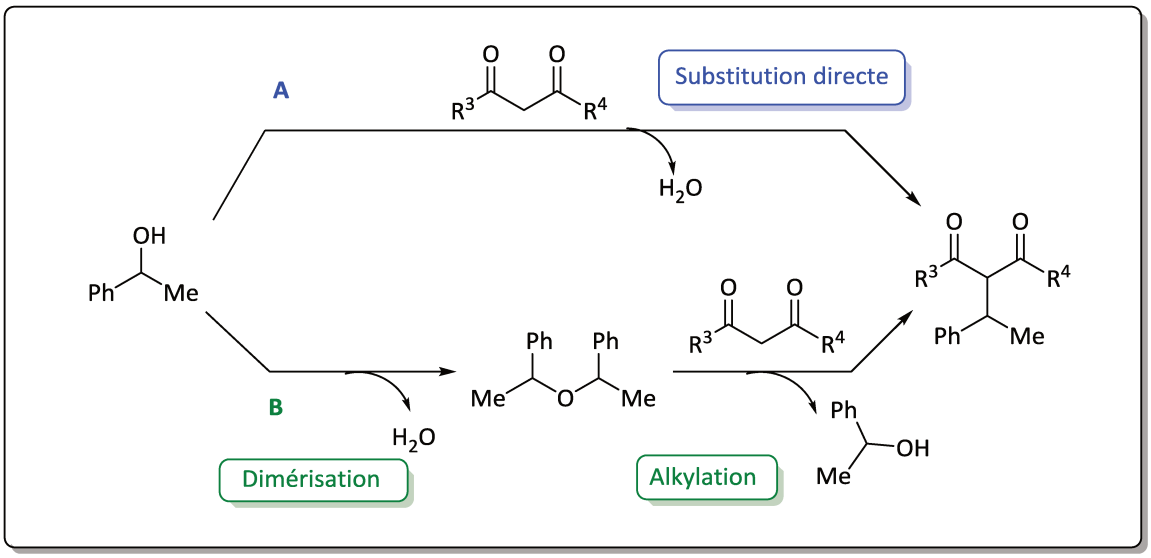


Schéma 8

En outre, Yasuda a montré que, dans ces conditions, la réaction d'alkylation du diphénylprop-2-én-1-ol par l'α-méthoxy cétone conduit au produit alkylé désiré avec un rendement de 82% (Schéma 9).

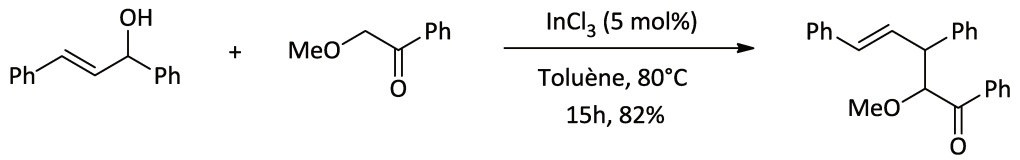


Schéma 9

Dans les mêmes conditions et avec l'indole comme nucléophile (Schéma 10), Yasuda et Coll.[15] ont obtenu les produits d'alkylation avec de bons rendement et une haute sélectivité en utilisant des alcools allyliques ou benzyliques, sans la formation concomitante de régioisomères par le biais de la *N*-alkylation.

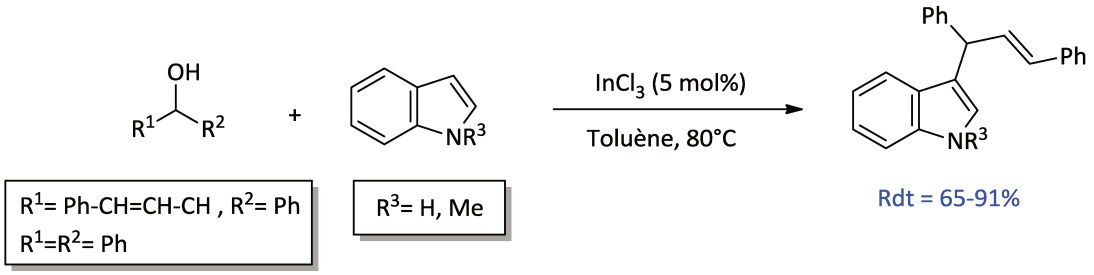


Schéma 10

Une nouvelle méthode directe de formation de la liaison C-C, catalysée par le bismuth(III), a été reportée par Rueping et son équipe.[16] Ils ont préparé les composés dicarbonylés monoalkylés désirés à partir de l'alcool cinnamique et les composés 1,3-dicarbonylés en présence de 1% molaire de $Bi(OTf)_3$ dans le nitrométhane (Schéma 11).

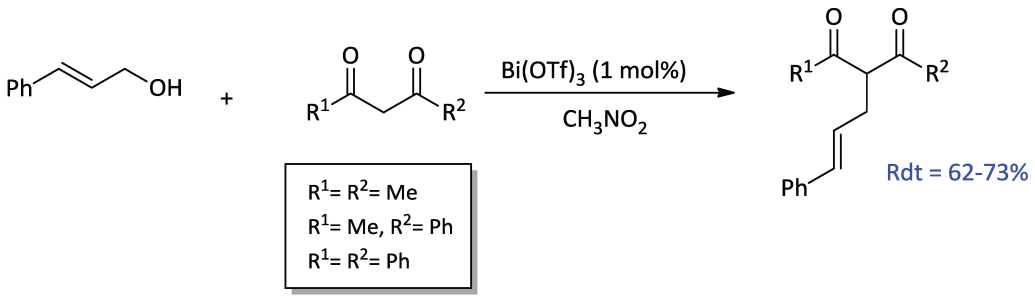


Schéma 11

L'alkylation directe de l'alcool cinnamique avec une variété de composés 1,3-dicarbonylés, catalysée par un complexe de platine, a été décrite par le groupe d'Ohshima en 2014.[17] Cette réaction a permis la formation de composés monoallylés avec une haute sélectivité (de 92 :8 à >99 :1). L'addition d'une quantité catalytique de pyrrolidine et d'acide acétique s'est révélée nécessaire non seulement pour empêcher des réactions secondaires indésirables, mais également pour obtenir une sélectivité élevée en produits de monoallylation (Schéma 12). Cette étude montre que l'irradiation par micro-ondes accélère efficacement la réaction sans perte de sélectivité, ce qui permet d'abaisser la température de réaction à 60°C et de réduire le temps de réaction à 5h. Sur la base de plusieurs études mécanistiques, l'équipe d'Ohshima a proposé que la pyrrolidine réagisse avec les composés β-cétocarbonylés pour générer des énamines, qui agissent comme des nucléophiles stériquement plus congestionnés, mais plus réactifs.

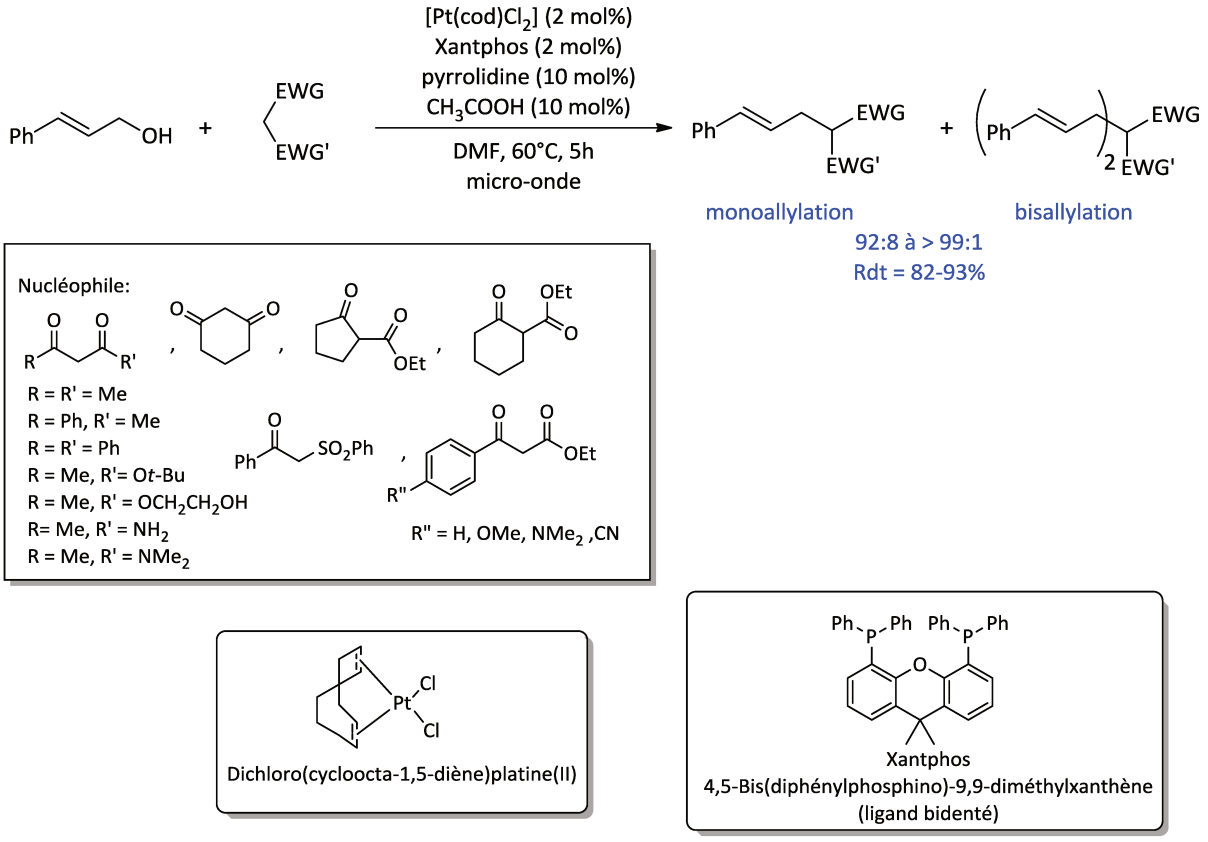


Schéma 12

En outre, cette équipe a examiné l'alkylation directe de divers alcools allyliques avec l'acétoacétate d'éthyle dans les mêmes conditions optimisées. Cette étude montre que l'alkylation directe d'une série de dérivés de l'alcool cinnamique, d'alcools allyliques linéaires ou ramifiés a donné les produits de la monoallylation correspondants avec des rendements élevés et une haute sélectivité (Schéma 13).

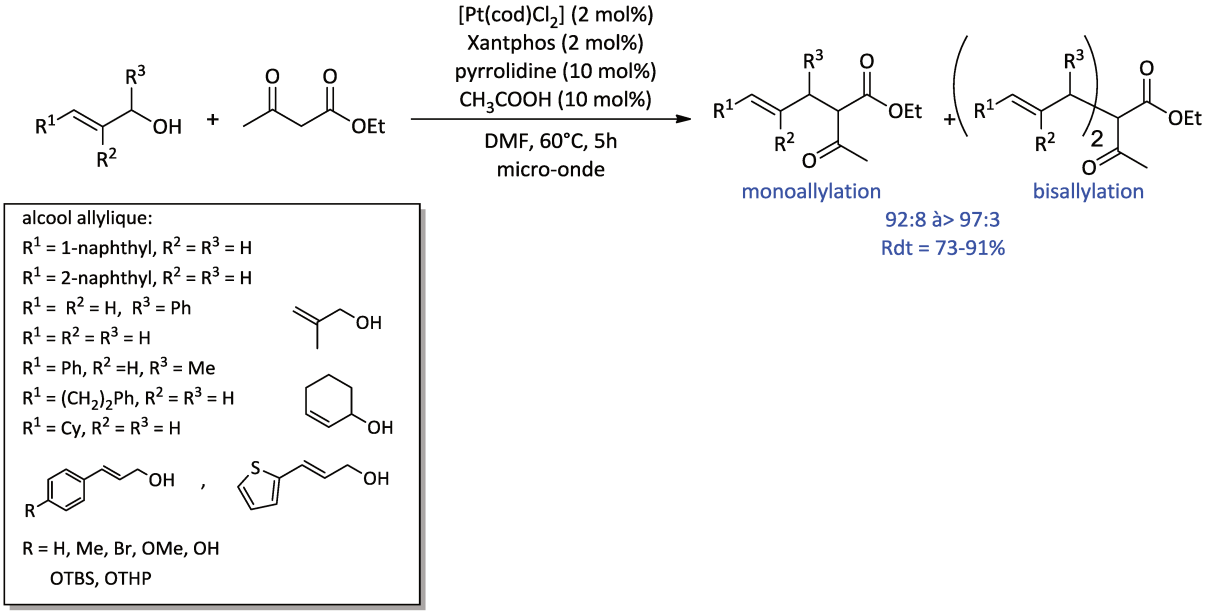


Schéma 13

I-2- Allylation des arènes riches en électrons et des hétérocycles :

L'équipe de Yang[18] s'est intéressée également à la substitution nucléophile directe des alcools allyliques catalysée par le molybdène(VI). Ils ont utilisé, dans ce travail, divers nucléophiles carbonés tels que les arènes riches en électrons, ou bien des composés hétéroatomiques (pyrrole et indole). Dans ces conditions, l'allylation se fait respectivement de façon régiosélective sur le carbone C-4, C-2 et C-3. Des composés 1,3-dicarbonylés (5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione, acétylacétone et acétoacétate d'éthyle) et des cétones (acétone et cyclohexanone) ont été également utilisés. Les produits d'alkylation allylique ont été isolés avec de rendements allant de 32 à 97% (Schéma 14).

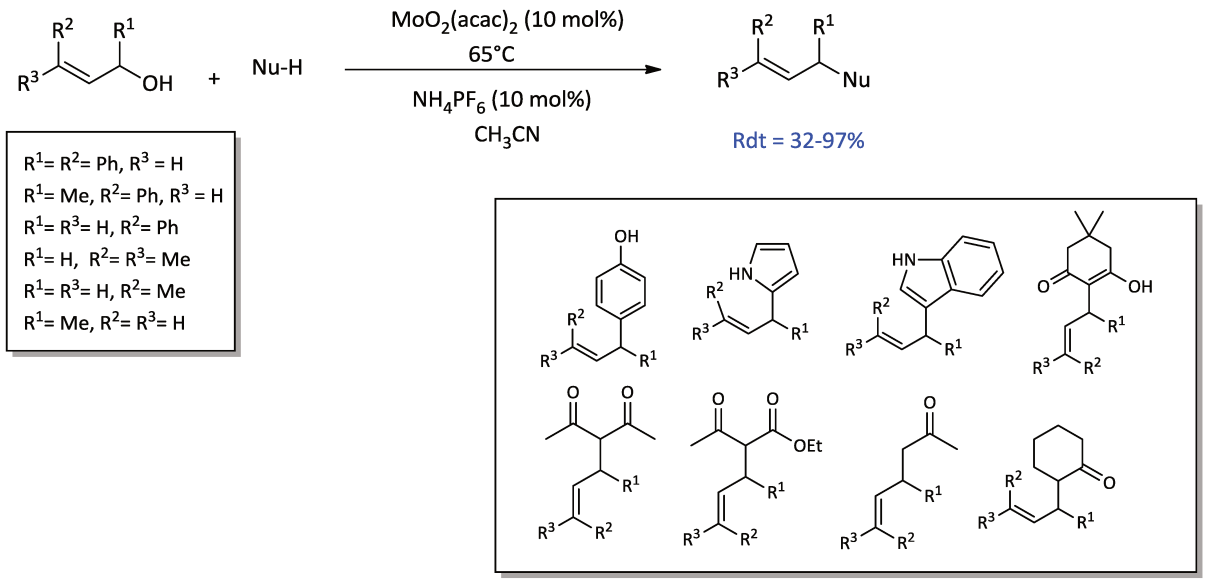


Schéma 14

Yang et coll.[18] ont suggéré que le mécanisme de cette réaction débute par la coordination de l'alcool allylique, qui remplace l'acétylacétone dans le complexe de molybdène dans le cycle catalytique (intermédiaire A). Après l'attaque nucléophile sur le carbénium π-allylique (intermédiaire B), le produit est libéré et le catalyseur est régénéré (Schéma 15).

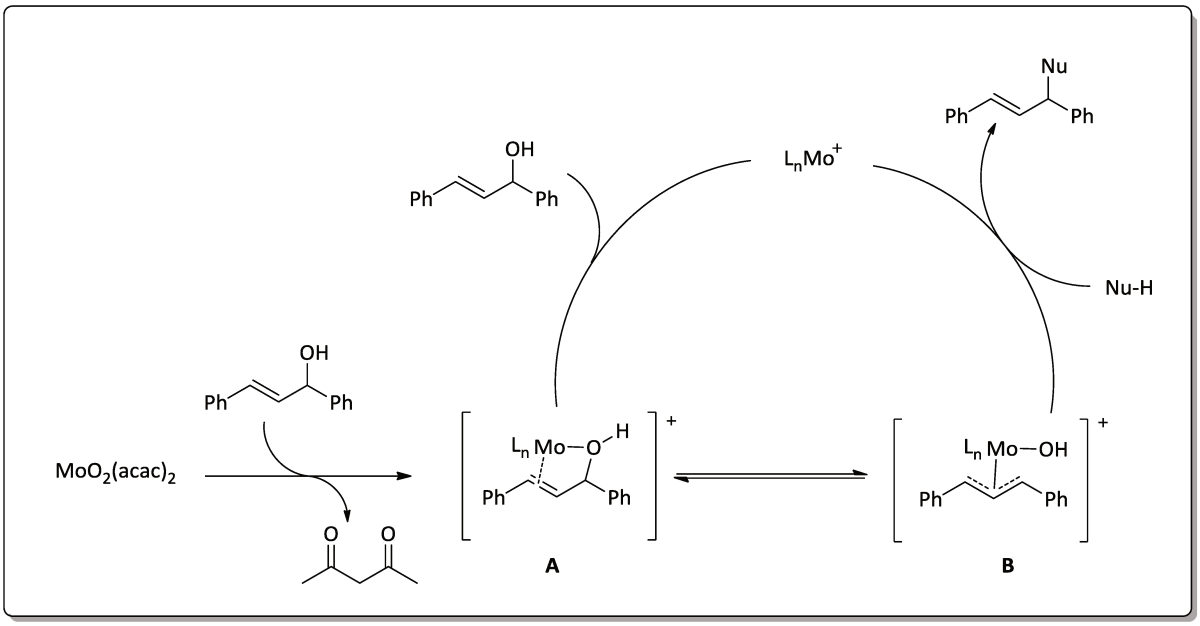


Schéma 15

En 2010, Niggemann et Coll.[19] ont rapporté un système catalytique à base de calcium(II) pour l'alkylation de Friedel-Crafts d'arènes riches en électrons en utilisant des alcools benzyliques, allyliques et propargyliques secondaires à température ambiante (Schéma 16). Le nouveau système catalytique ($Ca(NTf_2)_2/Bu_4NPF_6$) permet l'arylation générale d'alcools allyliques et propargyliques, sans nécessiter l'activation de l'alcool par un substituant aryle supplémentaire en position (R1) au groupe hydroxyle et avec une régiosélectivité remarquable. La substitution de l'arène a été observée exclusivement en position *ortho* et *para* par rapport aux deux groupes méthoxyles de l'éther diméthylique du résorcinol.

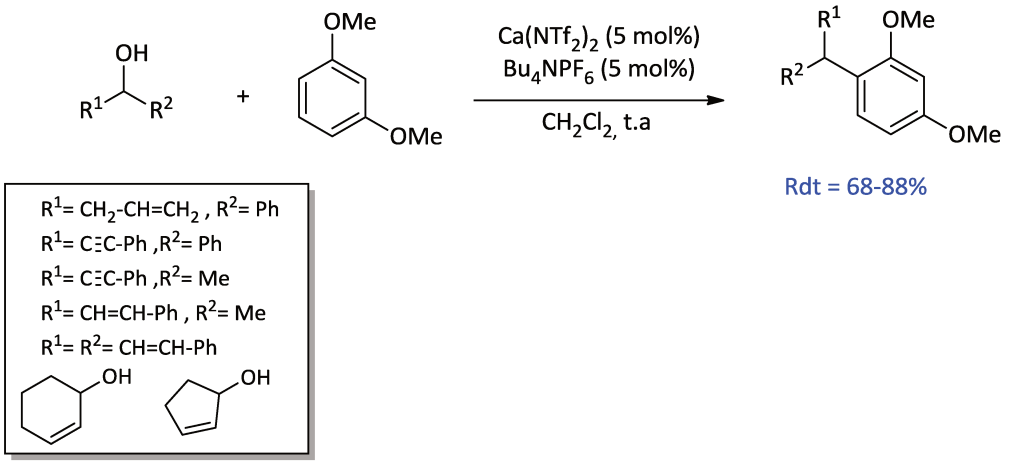


Schéma 16

II- Allylation de nucléophiles azotés :

II-1- Avant-propos :

Les composés azotés tels que les amines allylées sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques).[20] De par l'importance de ces structures, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leur obtention.

En raison de leur importance, le développement de nouvelles méthodes de formation de la liaison C-N est devenu un défi important pour les chimistes organiciens en raison de l'implication des conditions draconiennes ou l'utilisation de catalyseurs coûteux dans de nombreux protocoles expérimentaux. On cite dans ce qui suit quelques exemples, de la littérature, décrivant la formation de liaison C-N *via* la substitution directe d'alcools allyliques avec des amines, catalysée par des métaux de transition.

II-2- Allylation des sulfonamides, carbamates, carboxamides et sulfamates :

En 2007, Qin et Coll.[21] ont montré que la substitution directe, catalysée par le bismuth, est appropriée pour des alcools allyliques avec une variété de nucléophiles azotés (sulfonamides, carbamates et carboxamides) dans des conditions douces. Une combinaison de $Bi(OTf)_3$ (5% molaire) et KPF_6 (5% molaire), catalyse la réaction d'amination à température ambiante pour donner les produits désirés dans un maximum de 99% de rendement (Schéma 16).

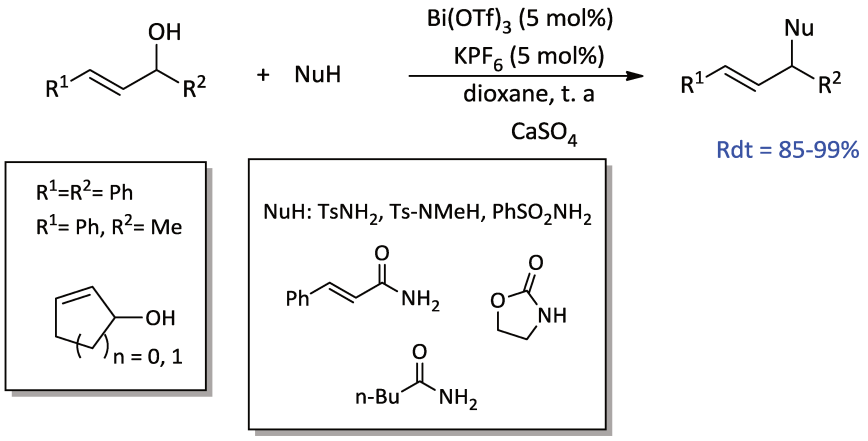


Schéma 16

Une méthode très efficace pour la substitution catalytique directe des alcools allyliques avec divers nucléophiles azotés (carboxamides et *p*-toluènesulfonamide), utilisant un acide de Lewis peu coûteux, non toxique et facilement disponible tel que le chlorure de fer (III), a été décrite par l'équipe de Jana[22] (Schéma 17). Les produits de la réaction d'amidation ont été obtenus, en utilisant de 5% molaire de $FeCl_3$, à l'air libre, avec des rendements allant de 48 à 85 %.

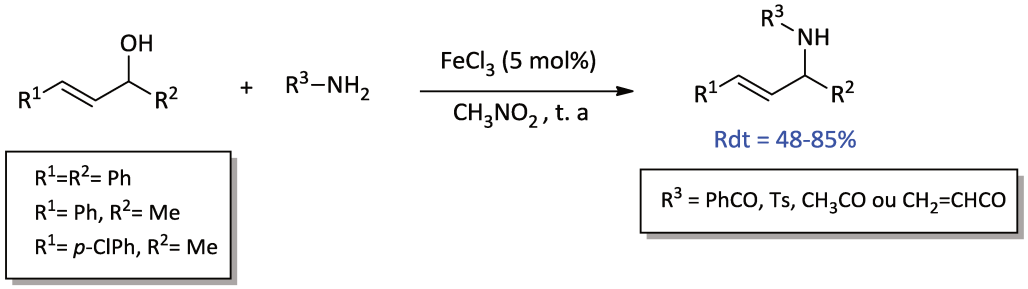


Schéma 17

Dans des travaux antérieurs, notre groupe[23] a réussi à synthétiser exclusivement la tosylamine allylique désirée, avec un rendement de 83%, à partir du 1,3-diphénylprop-2-én-1-ol et la tosylamine en présence de 5% molaire de l'or(III) dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 18).

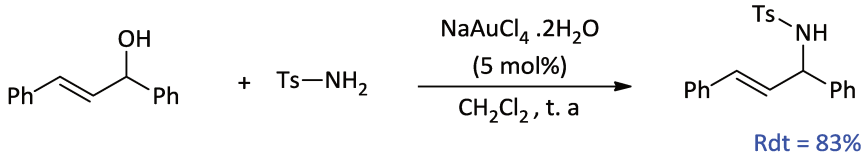


Schéma 18

De leur côté Yamamoto et Coll.[24] ont signalé que l'amination des alcools allyliques avec le tosylamide fournit les sulfonamides monoallylés, avec des rendements pouvant atteindre jusqu'à 95%, en présence d'une quantité catalytique (2% molaire) de triflate de mercure(II) dans le dichlorométhane, à température ambiante (Schéma 19).

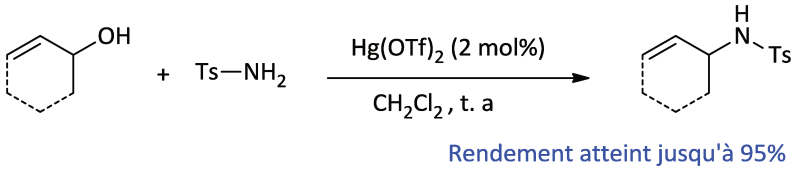


Schéma 19

Cette équipe[24] a également montré que le traitement du 2-cyclohexén-1-ol par une variété de sulfamates, dans ces mêmes conditions, donne les sulfamates allyliques correspondants avec de rendements allant de 26 à 86% (Schéma 20).

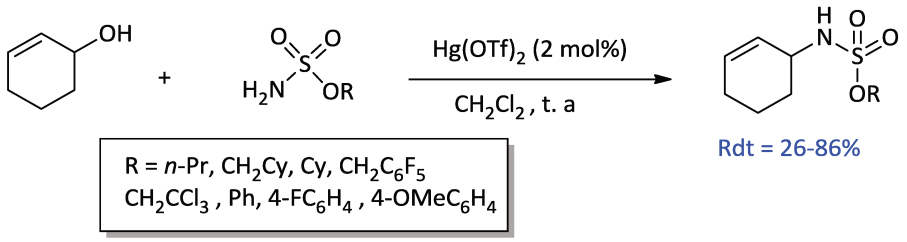


Schéma 20

L'amination directe d'alcools allyliques a été efficacement catalysée par l'aluminium. En 2012, Ohshima et Coll.[25] ont décrit l'alkylation des alcools allyliques avec divers nucléophiles azotés catalysée par 5% molaires d'$Al(OTf)_3$ dans le nitrométhane à température ambiante (Schéma 21).

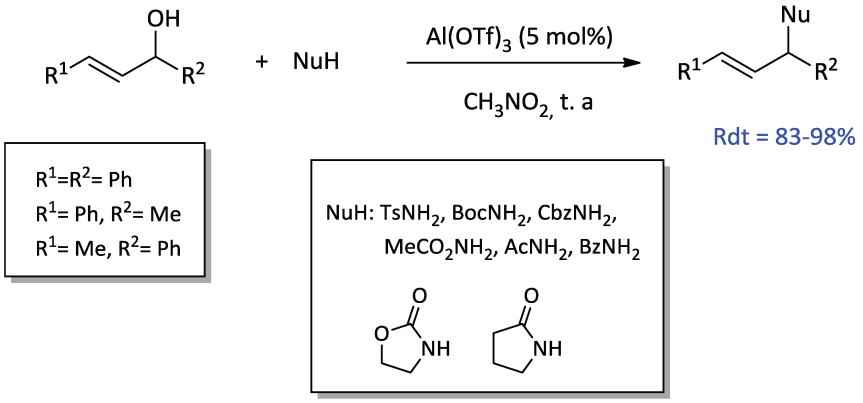


Schéma 21

III- Allylation de nucléophiles oxygénés :

La formation d'une liaison C-O est une réaction qui a été mise au point par Williamson en 1850.[26] Il a montré que la synthèse des éthers peut être effectuée par le biais de la réaction entre un halogénure et un alcool, en présence d'une quantité équivalente de base forte, *via* une réaction de type S_N2. Bien que l'*O*-allylation soit moins développée que la *N*-allylation et que la *C*-allylation en raison du caractère nucléophile faible de l'atome d'oxygène comparé à

celui de l'azote ou d'un carbanion stabilisé, un nombre très limité de travaux ont montré que la condensation intermoléculaire directe de deux alcools différents est considérée comme un protocole simple et efficace pour la réaction d'éthérification. Dans ce qui suit, nous avons sélectionné quelques réactions de la littérature qui peuvent servir à la formation de la liaison C-O catalysée par des métaux de transition.

III-1- L'*O*-allylation catalysée par le fer :

En 1998, Salehi et Coll.[27] ont décrit une méthode efficace et sélective pour la conversion des alcools allyliques en éthers correspondants en présence de fer(III), tels que chlorure de fer(III) (20 – 40% molaires) et le perchlorate de fer(III) (2 – 20% molaires), à 50°C (Schéma 21). Le deuxième alcool ajouté dans le mélange réactionnel joue un double rôle de réactif et solvant. Par ailleurs, cette étude comparative a montré que $Fe(ClO_4)_3$ est plus réactif que $FeCl_3$ puisque la réaction a lieu en utilisant moins d'équivalents molaires de fer et qu'elle est plus rapide (temps de réaction varie entre 5 et 105 min), le temps de réaction atteint jusqu'à 480 min avec le chlorure de fer.

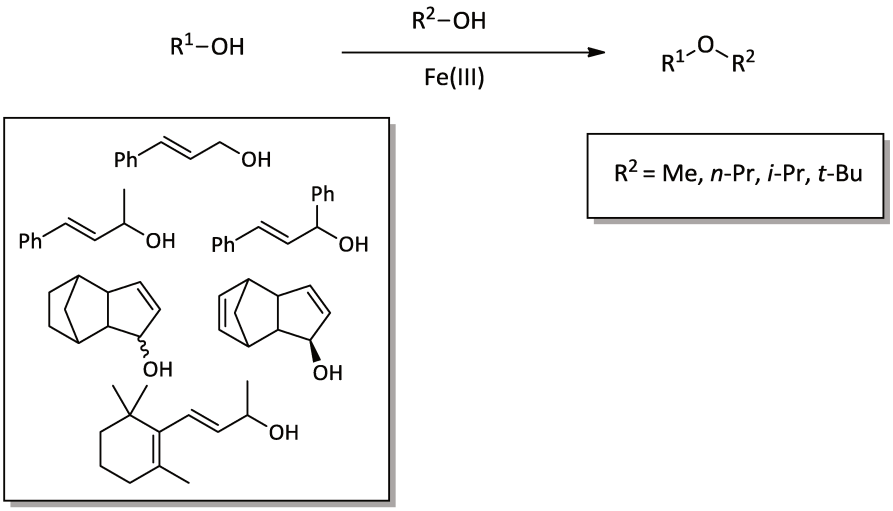


Schéma 21

III-2- L'*O*-allylation catalysée par le palladium :

Plus tard, l'équipe de Ikariya[28] a montré que l'*O*-allylation de l'alcool allylique par divers alcools (primaires, secondaires et tertiaires) se fait en présence de 0.05 mol de complexe de Pd(0) tel que le $Pd[P(OPh)_3]_4$, sans solvant et à 80°C. L'*O*-allylation conduit aux éthers désirés avec des rendements allant de 19 à 83% (Schéma 22).

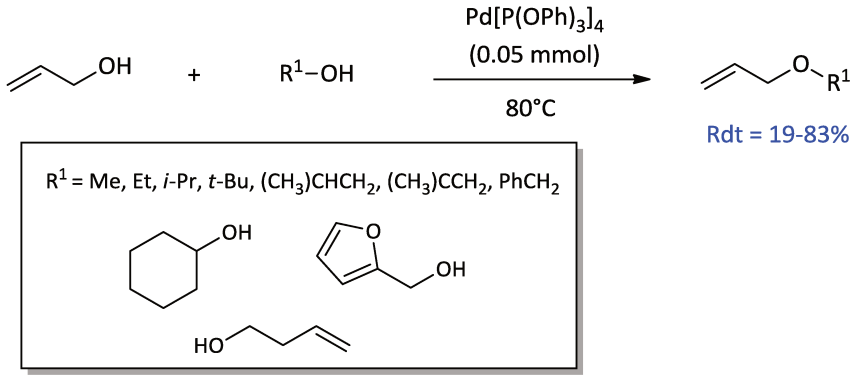


Schéma 22

Le mécanisme de cette réaction commence par l'activation de la double liaison de l'alcool allylique par le Pd(0) qui par activation C-H allylique, génère le complexe π-allylique **-I-**. Ce dernier subit une attaque nucléophile et produit l'intermédiaire **-II-** qui, après une décomplexation, fournit le produit d'*O*-allylation et régénère le Pd(0) qui sera nécessaire dans le cycle catalytique suivant (Schéma 23).

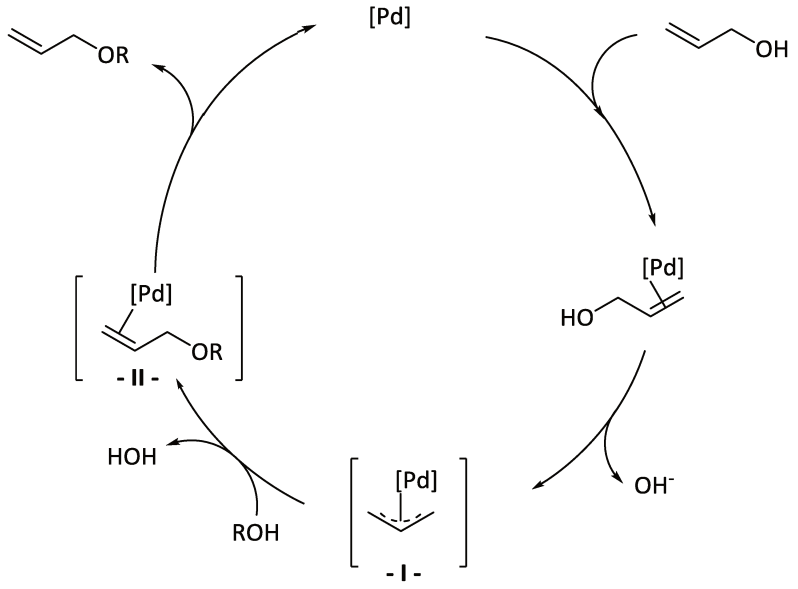


Schéma 23

III-3- L'*O*-allylation catalysée par le molybdène :

Récemment, Yang et Coll.[18] ont décrit l'éthérification du 1,3-diphénylprop-2-én-1-ol avec des nucléophile oxygénés tels que les alcools primaires et secondaires, catalysée par 10% molaires de $MoO_2(acac)_2$ et 10% molaires d'un additif tel que NH_4PF_6 dans l'acétonitrile à 65°C. Les éthers, résultant de la réaction d'éthérification, sont obtenus avec de bons rendements (71–90%) (Schéma 24).

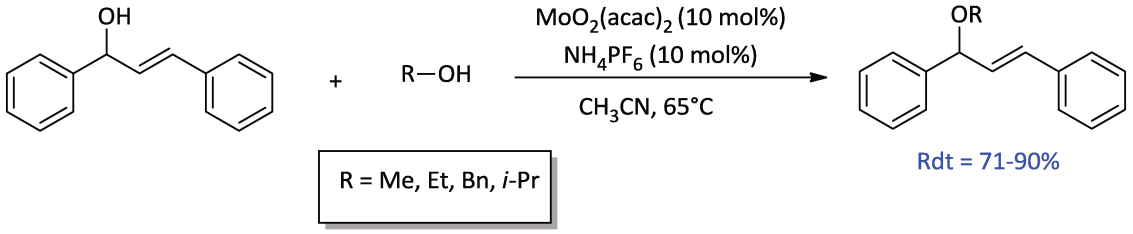


Schéma 24

Conclusion

Au cours de cette première partie, nous avons abordé les différentes réactions de fonctionnalisation de liaisons C-OH impliquant leur rupture par des complexes de métaux de transition. Ces approches présentent l'avantage d'être très directes, permettant l'élaboration de molécules complexes à partir de substrats accessibles, et conduisent généralement à la réduction du nombre d'étapes de synthèse, permettant ainsi d'éviter les traitements et les purifications d'intermédiaires qui génèrent des déchets (solvants, sels, etc.). Néanmoins, l'utilisation des métaux de transitions et surtout en quantité stœchiométrique présente des contraintes pour le chimiste organicien. En effet, ces métaux peuvent être parfois toxiques, onéreux, trop cher et difficiles à éliminer.

Cependant, bien que la communauté scientifique accorde un intérêt croissant au développement de la substitution allylique des composés nucléophiles, la mise au point de procédés opérant avec de meilleures sélectivités, sur une gamme plus large de substrats et

dans des conditions plus douces est toujours hautement souhaitable tant sur le plan académique qu'industriel.

Actuellement, les procédés de substitution d'alcools reposent sur l'utilisation d'une gamme limitée d'alcools secondaires et tertiaires conjugués, ou des alcools primaires π-activés comme substrats où ces réactions passent par une réaction de type S_N1. En effet, les classes de substrats difficiles pour ces procédés de substitution comprennent, généralement, les alcools primaires aliphatiques non conjugués ou/ et les alcools allyliques possédant des oléfines totalement substituées.

Un défi majeur pour cette zone réside donc dans le développement de nouvelles méthodes catalytiques générale de formation de liaisons C-C, C-N et C-O pour les classes d'alcools (primaires ou secondaires non conjugués) au-delà des alcools π activés, en employant des métaux moins chers, facilement accessibles et non toxiques.

Références Bibliographiques

1. M. Okajima, K. Soga, T. Nokami, S. Suga, J. Yoshida, *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 5005.
2. P. T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **1998**.
3. (a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40. (c) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.
4. D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. J. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
5. M. Dryzhakov, E. Richmond, J. Moran, *Synthesis* **2016**, *48*, 935.
6. Z. -P. Zhan, W.-Z. Yang, R.-F. Yang, J.-L. Yu, J.-P. Li, H.-J. Liu, *Chem. Commun*. **2006**, 3352.
7. U. Jana, S. Maiti, S. Bisaws, *Tetrahedron Lett*. **2008**, 49, 858.
8. P. Vicennati, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 2248.
9. T. Ohshima, Y. Nakahara, J. Ipposhi, Y. Miyamotob, K. Mashima, *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 8322.
10. C. R. Reddy, P. P. Madhavi, A. S. Reddy, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 7169.
11. H. Yang, L. Fang, M. Zhang, C. Zhu, *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 666.
12. R. Sanz, A. Martínez, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 1383.
13. S. Shiorikawa, S. Kobayashi, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 311.
14. U. Jana, S. Biswas, S. Maiti, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 4065.
15. M. Yasuda, T. Somyo, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 793.
16. M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 825.
17. R. Shibuya, L. Lin, Y. Nakahara, K. Mashima, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4377.
18. H. Yang, L. Fang, M. Zhang, C. Zhu, *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 666.
19. M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3684.

20. (a) C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790. (b) D. Bogdal, *Molecules* **1999**, *4*, 333. (c) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VHC: New York, ***1999***.
21. H. Qin, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki*, Angew. Chem. Ind. Ed.* **2007**, *46*, 409.
22. U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 858.
23. O. Debleds, E. Gayon, E. Vrancken, J. –M. Campagne, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 866.
24. M. Nishizawa, H. Imagawa, H. Yamamoto, *Org. Biomol. Chem*. **2010**, *8*, 511.
25. T. Ohshima, J. Ipposhi, Y. Nakahara, R. Shibuya, K. Mashima, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2447.
26. "Theory of Aetherification". *Philosophical Magazine* **1850**, *37*, 350.
27. P. Salehi, N. Iranpoor, F. K. Behbahni, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 943.
28. Y. Kayaki, T. Koda, T. Ikariya, *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 2595.

Chapitre II

Substitution Nucléophile Directe des Alcools Allyliques de MBH par des Nucléophiles Carbonés et Hétéroatomiques Catalysée par Fe(III)

Introduction :

Au cours des dernières décennies, l'alkylation allylique catalysée par des acides de Lewis ou des métaux de transition s'impose comme une méthode efficace pour la synthèse de nombreux types de molécules organiques à partir d'une grande variété d'alcools allyliques et de nucléophiles.

Ainsi, les sels de fer à haut niveaux d'oxydation, Fe(II) ou Fe(III) possèdent de fortes propriétés d'acide de Lewis et sont capables de favoriser à la fois l'activation électrophile des liaisons C-hétéroatomes et les liaisons C-C insaturées. L'utilisation de sels de fer, en tant qu'acides de Lewis, pour favoriser cette alkylation allylique est plutôt classique et a été récemment révisée. Alors que de nombreux groupes partants efficaces (OMe, SCN, NHC(O)Ph, NHTs, …) ont été récemment décrits.

Dans ce contexte, les alcools allyliques de Morita-Baylis-Hillman (MBH) ont pu être utilisés avec succès en tant que synthons polyfonctionnels pour ce type de transformation grâce à leur caractère électrophile. De plus ils sont considérés comme substrats très utiles en synthèse organique, et en particulier dans le domaine pharmacologique.[1] De nombreux travaux ont été réalisés durant la dernière décennie au sein de notre laboratoire pour la préparation[2] et l'étude de la réactivité[3] de ces adduits allyliques (des énones cycliques β'-fonctionnalisées) *via* la réaction de MBH.[4] Cette réaction constitue une excellente approche pour la formation de liaisons carbone-carbone à partir de couplages catalytiques d'oléfines activées et de carbones électrophiles, généralement des aldéhydes, ce qui conduit à des énones α-hydroxyalkylées **1**, **2** et **3** dérivant respectivement de la cyclohexénone, la cyclopenténone et le 2,4-dioxopentanoate d'éthyle (Figure 1).

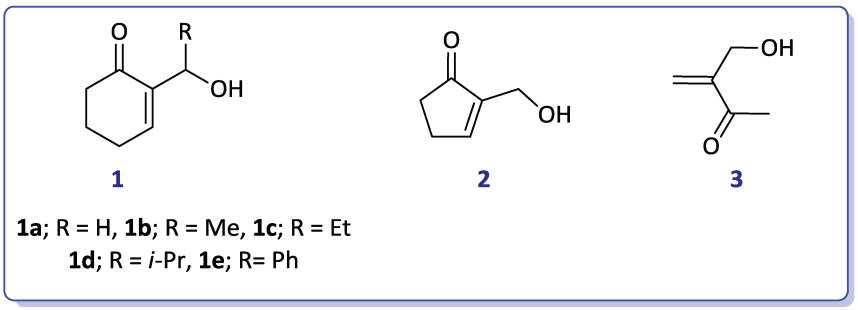


Figure 1

Dans la partie bibliographique de ce chapitre, seront présentés plus particulièrement les principaux travaux de recherche, réalisés dans la littérature, dans le domaine de l'alkylation allylique directe des alcools de MBH, par des nucléophiles carbonés, azotés et oxygénés, catalysée par des métaux de transition.

I- Rappels bibliographiques : Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par des métaux de transition :

En 2009, l'équipe de Chan[5] a rapporté l'α-substitution des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés, oxygénés et soufrés. La réaction se déroule à 40°C dans le dichlorométhane et en présence de 10% molaire de chlorure de fer(III) hexahydraté pour donner régiosélectivement les produits d'α-substitution avec de bons rendements (Schéma 1).

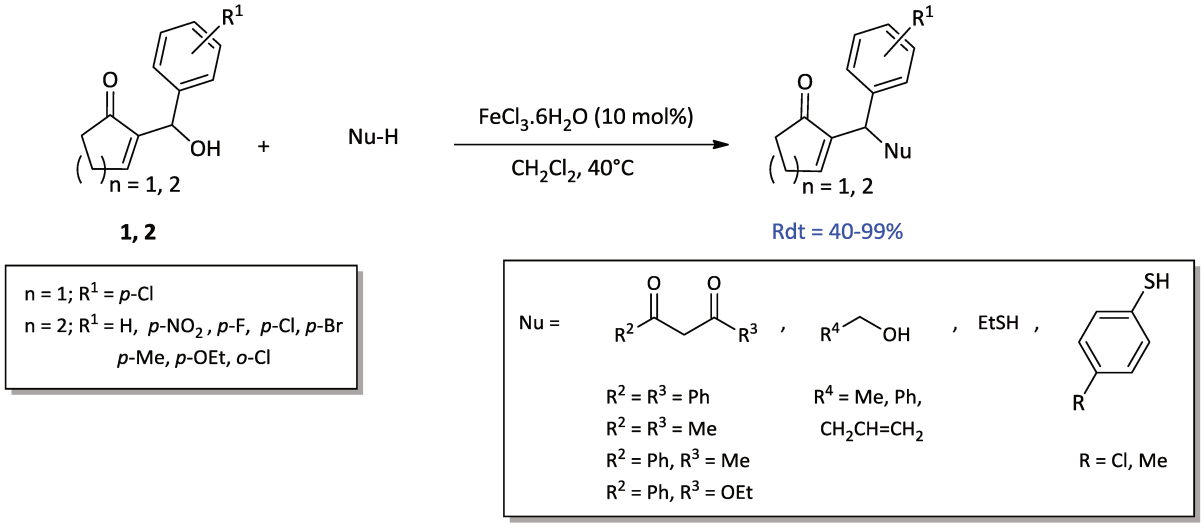


Schéma 1

Afin d'expliquer la formation régiosélective des produits de l'α-substitution, Chan et Coll.[5] ont proposé un mécanisme qui implique l'activation de l'alcool cyclique de MBH par la coordination de Fe(III) avec le groupe hydroxyle et le groupe carbonyle. Ceci délivre un intermédiaire (**I**) coordiné au Fe(III) qui peut subir par la suite une élimination pour fournir un carbocation (**II**) stabilisé par le groupe R. Ensuite, il est possible que l'espèce cationique, ainsi

formé, subit une attaque nucléophile et une protodémétallation du [Fe]-OH pour donner le produit cyclique de MBH α-substitué et la régénération du catalyseur métallique (Schéma 2). Le rôle du catalyseur à base de fer utilisé dans cette réaction est de faciliter la déshydroxylation de l'alcool cyclique de MBH.

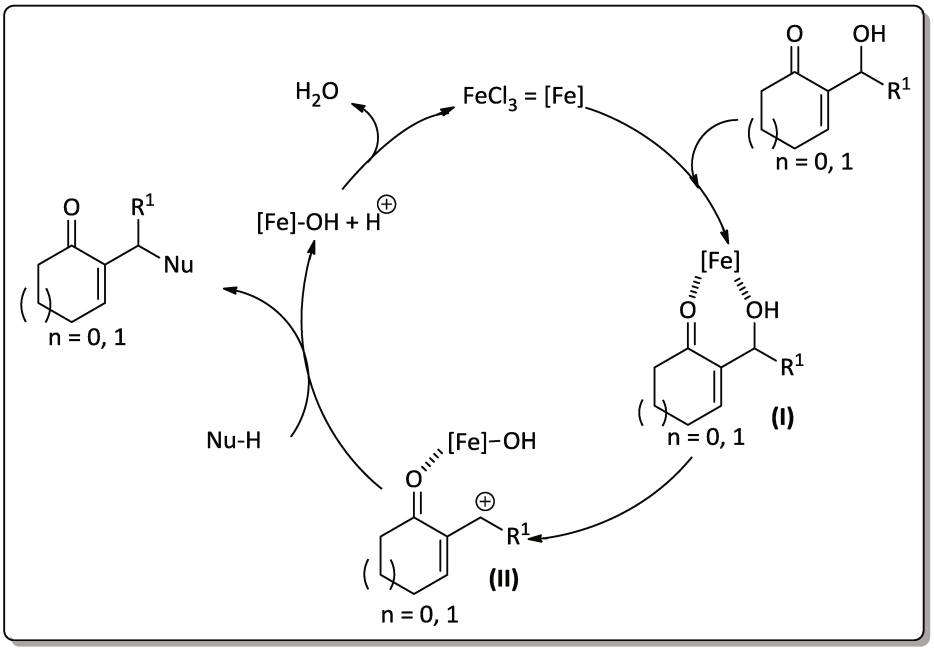


Schéma 2

L'introduction régiosélective de nucléophiles soit à la position α- ou γ- de l'adduit allylique de MBH est devenu un challenge auquel se sont confrontés plusieurs équipes de recherche.

Dans ce contexte, Liu et son équipe[6] ont rapporté la substitution nucléophile hautement α-régiosélective de l'alcool allylique de MBH avec une variété d'amines aromatiques, catalysée par 10% molaire de triflate d'indium(III), en présence de tamis moléculaires 4Å, au reflux du THF (Schéma 3).

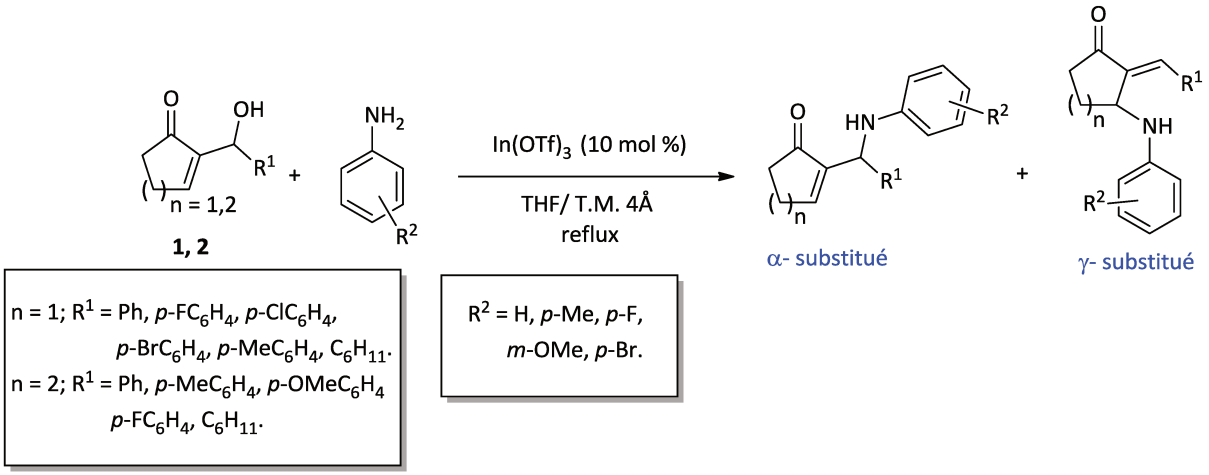


Schéma 3

Dans le but d'expliquer la haute α-régiosélectivité de cette réaction, une étude[6] montre que l'indium se coordine avec l'alcool de MBH pour former un complexe **A**. Ce complexe, en présence d'amines aromatiques, conduit respectivement au produit thermodynamique (α-substitué) et au produit cinétique (γ-substitué). Par la suite le produit γ-substitué se transforme en produit α-substitué *via* un réarrangement allylique. Cette étude a montré que le produit α-substitué est thermodynamiquement plus stable, ce qui favorise sa formation sous contrôle thermodynamique (Schéma 4).

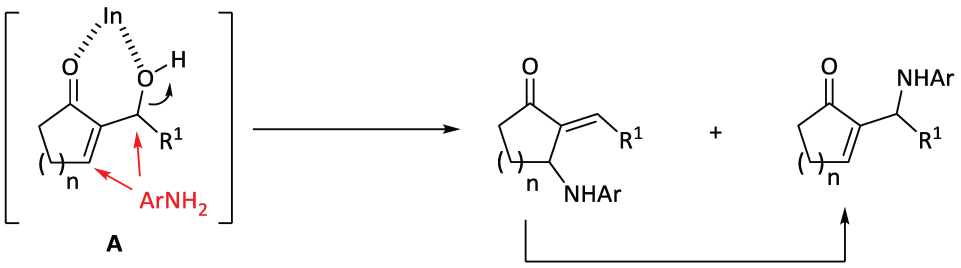


Schéma 4

Une nouvelle alternative d'accès aux tosylamines allyliques de MBH a été décrite par le groupe de Lee.[7] Les adduits de MBH sont, en effet, transformés en produits *aza*-MBH *N*-tosylé en présence de la tosylamine ou le méthanesulfonamide et $FeCl_3$ (5% molaire), comme catalyseur, dans le 1,2-dichloroéthane à température ambiante pendant 12h. Les rendements obtenus sont excellents, variant entre 80 et 93% (Schéma 5).

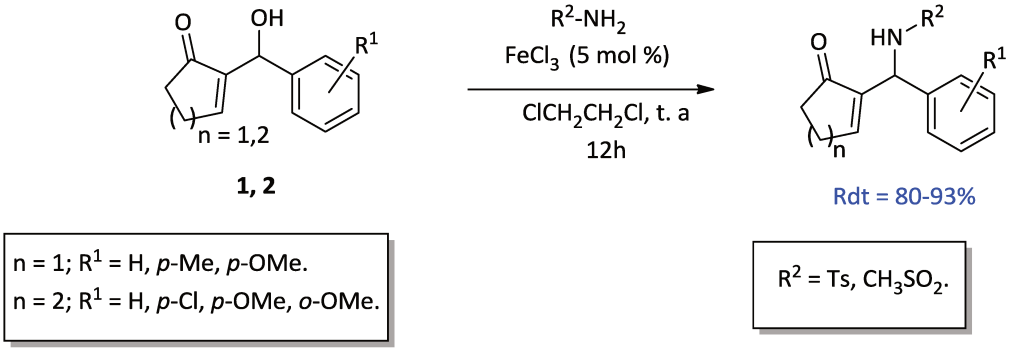


Schéma 5

Dans ces conditions opératoires, Il a été montré que l'alcool allylique de MBH portant une chaine alkyle longue (R= *n*-pent) ne réagit pas avec la tosylamine et ne donne pas alors le composé de MBH *N*-tosylé attendu. Ce résultat peut être expliqué par la difficulté de générer le carbocation correspondant (Schéma 6).

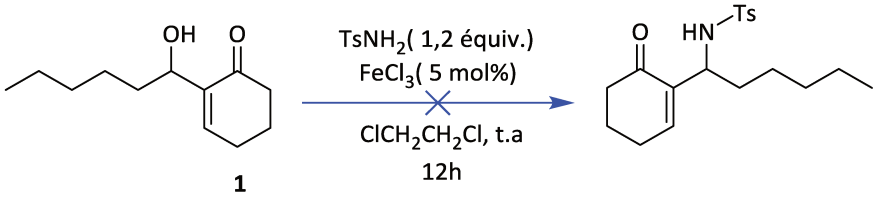


Schéma 6

II- Substitution nucléophile directe des alcools allyliques de MBH par des nucléophiles carbonés et hétéroatomiques catalysée par Fe(III) :

Les adduits de MBH, possédant un groupe hydroxyle allylique et un accepteur de Michael, se sont illustrés comme des synthons précieux et des substrats de départ pour la synthèse de divers composés biologiquement actifs.[8] Récemment, en tant que substrats électrophiles, les alcools de MBH ont été utilisés avec succès dans les réaction de substitution avec divers nucléophiles, y compris les C-nucléophiles comme les arènes, les hétéro-arènes et les carbanions, ainsi qu'avec les hétéro-nucléophiles tels que les composés portant les groupes –OH, –SH et –NH.

Jusqu'à présent, il y a très peu d'exemples d'allylation des alcools cycliques primaires de MBH avec divers nucléophiles catalysée par des métaux de transition. La très grande majorité des

exemples cités dans la littérature utilisent les alcools secondaires conjugués de MBH et généralement qui portent un groupe aryle. Cela nous a éveillé notre curiosité et nous a poussés à développer une méthode de substitution directe des alcools, primaires et secondaires de MBH **1a-e**, **2** et **3**, par divers nucléophiles et dans des conditions douces en utilisant les sels de fer (Figure 1).

II-1- Synthèse des alcools de MBH 1, 2 et 3 :

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur la synthèse des produits de départs **1** et **2**. Ces alcools ont été préparés à partir des travaux antérieurs publiés dans la littérature. Rezgui et El Gaïed[2a] ont prouvé qu'il est possible d'avoir en une seule étape la 2-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one **1a**, au bout de 15 h avec un rendement de 82%, *via* un protocole facile à mettre en œuvre permettant le couplage de la cyclohex-2-én-1-one avec le formaldéhyde aqueux (30%) dans le THF à température ambiante, en présence d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 7).

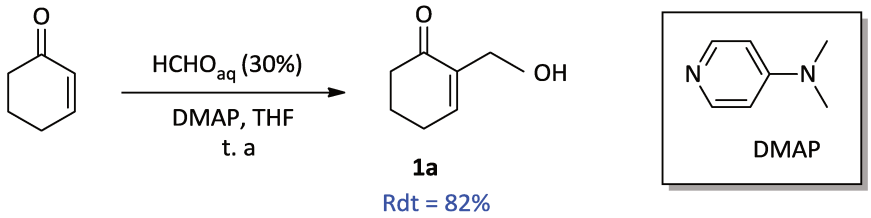


Schéma 7

La première étape de cette réaction est une addition 1,4 de Michael de l'amine tertiaire sur le composé carbonylé α,β-insaturé, conduisant à l'énolate (i) correspondant qui se couple à son tour avec l'aldéhyde pour former un intermédiaire zwittérionique (ii). Une protonation et une élimination de l'amine catalyseur libèrent l'alcool attendu **1a** et la DMAP (Schéma 8).

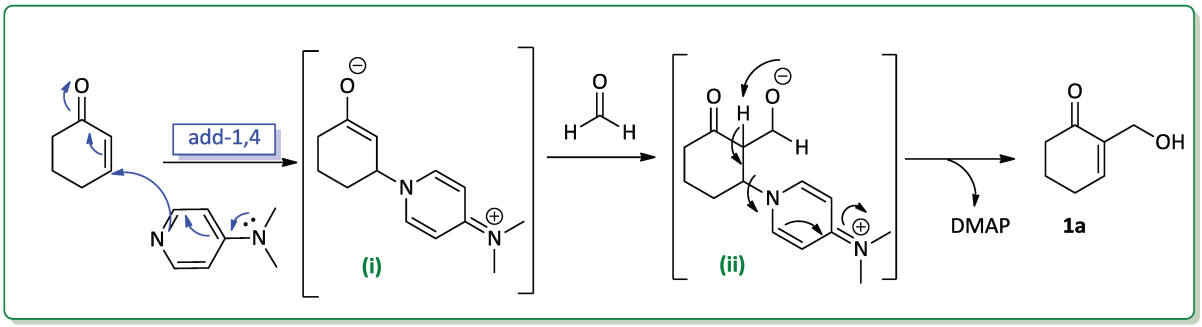


Schéma 8

Pour préparer les diverses 2-(hydroxyalkyl) cyclohexénones **1b-e**, Luo et Coll.[9] ont montré que la réaction d'α-hydroxyalkylation de la cyclohexénone avec une variété d'aldéhydes, catalysée par l'imidazole dans $NaHCO_3$/THF à température ambiante, fournit les alcools **1b-e** avec des rendements satisfaisants (Schéma 9).

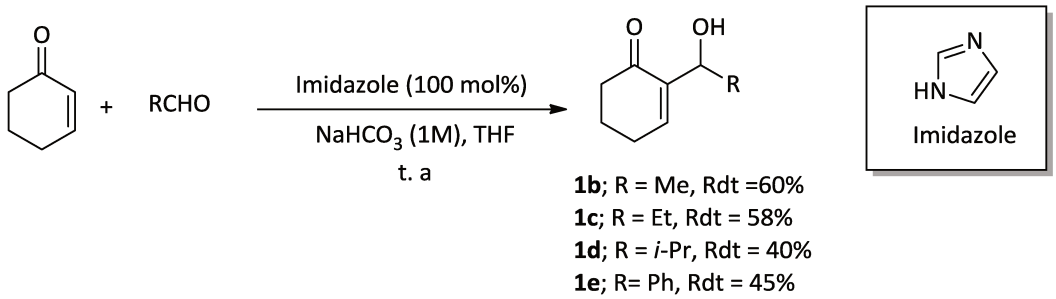


Schéma 9

Pour synthétiser la 2-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-énone **2**, Gatri et El Gaïed[2b] ont repris la réaction de MBH en faisant réagir la cyclopent-2-én-1-one avec un excès de $(HCHO)_{aq}$, catalysée par 5% molaires d'imidazole dans le THF à température ambiante. Dans ces conditions, le dérivé attendu **2** a été isolé avec un rendement de 86% au bout de 17 jours (Schéma 10).

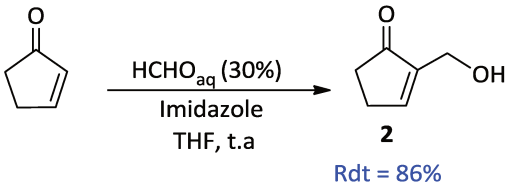


Schéma 10

La condensation du formaldéhyde aqueux (30%) sur le 2,4-dioxopentanoate d'éthyle, préparé selon la littérature par condensation de cétone avec de l'oxalate de diéthyle en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol,[2c] à la température ambiante en présence de K_2CO_3 dans l'eau, conduit au 3-(hydroxyméthyl)but-3-èn-2-one **3** *via* un mécanisme bien établi en tandem d'hydroxyméthylation-cyclisation-élimination (Schéma 11).[2d]

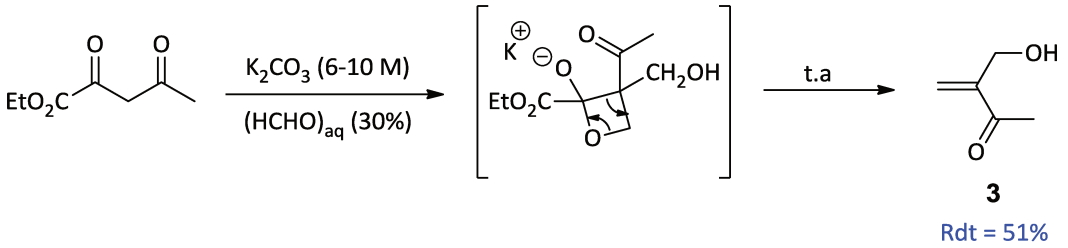


Schéma 11

Nous allons présenter dans ce qui suit nos résultats sur l'étude de la réactivité de ces adduits de MBH *vis-à-vis* d'une variété de nucléophiles (carbonés, azotés et oxygénés) en présence de Fe(III).

II-2- *N*-allylation des alcools cycliques de MBH par des tosylamines primaires et secondaires, catalysée par Fe(III) :

II-2-1- Optimisation de la méthodologie :

Au cours de notre étude bibliographique, et en vue de synthétiser une nouvelle série d'adduits *aza*-MBH *N*-tosylé en utilisant un catalyseur stable, facilement disponible et pas cher tel que le chlorure de fer(III), nous sommes partis de la méthodologie précédemment décrite par Lee.[7] D'après ce travail 5% molaires de $FeCl_3$, à température ambiante dans le dichloroéthane, catalyse efficacement la réaction d'amidation des alcools allyliques de MBH portant un groupe aryle simple ou substitué par un groupe électrodonneur, tandis qu'en utilisant un alcool portant une chaine alkyle longue telle que le *n*-pentyle, aucune réaction n'a eu lieu. Ces résultats nous ont encouragés d'améliorer les conditions opératoires décrites par le groupe de Lee afin de rendre cette réaction d'amidation efficace et générale pour les alcools primaires de MBH ou secondaires portant une chaine alkyle autant qu'un groupe aryle.

Pour commencer, nos premiers essais ont été effectués en vue de tester le comportement de l'alcool allylique primaire de MBH **1a** *vis-à-vis* de tosylamine en présence de 5-10% molaires de chlorure de fer(III) dans le dichlorométhane ou le dichloroéthane comme solvant. Nous avons noté qu'à température ambiante et même au reflux du solvant, la réaction n'évolue pas et le substrat de départ a été totalement récupéré après 24 h d'agitation. Cela peut être interprété par le fait que la quantité du catalyseur utilisée n'était pas suffisante pour transformer l'alcool primaire **1a** en un produit *N*-tosylé. A ce stade, nous avons pensé à augmenter la quantité du fer dans le milieu réactionnel. En opérant avec 15% molaires de $FeCl_3$, la réaction demeure très lente à température ambiante. Cependant, au reflux du dichlorométhane, la réaction conduit régiosélectivement au bout de 5h au tosylamine allylique de MBH désiré **4a** avec un rendement de 70% (Schéma 12). Alors on a changé les conditions décrites par Lee, en augmentant la quantité de fer utilisé de 5 à 15% molaires, la température de 25 à 40°C et on a utilisé le dichlorométhane, sa température d'ébullition plus basse et moins toxique, au lieu du dichloroéthane.

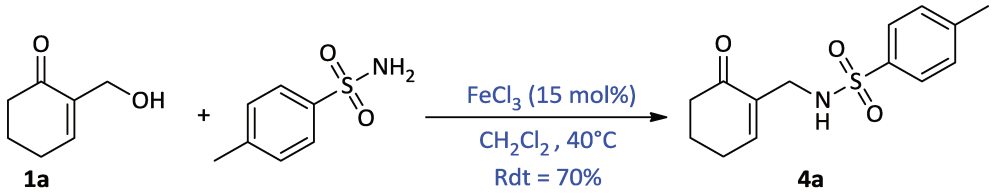
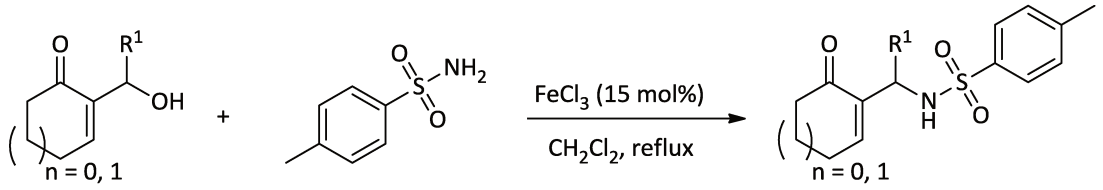


Schéma 12

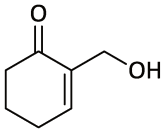
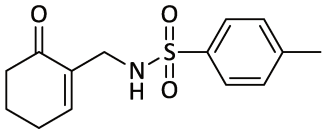
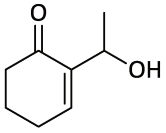
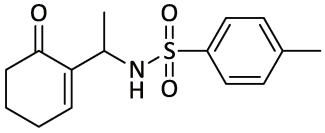
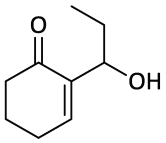
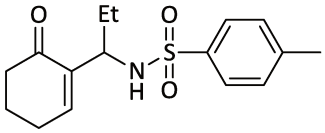
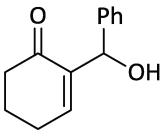
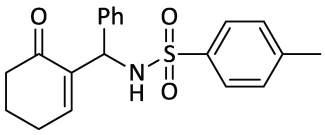
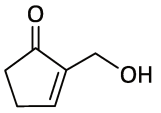
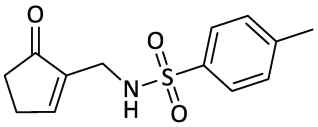
II-2-2- Champ d'application et limitations :

Dans le but d'explorer le champ d'applications de cette nouvelle méthode de synthèse, nous avons fait réagir une variété d'alcools de MBH **1** et **2**, primaires et secondaires portant une chaine alkyle ou aryle, avec la tosylamine primaire en présence de 15% molaires de chlorure de fer(III) au reflux du CH_2Cl_2. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.



n=1, **1**
n= 0, **2**

4
5

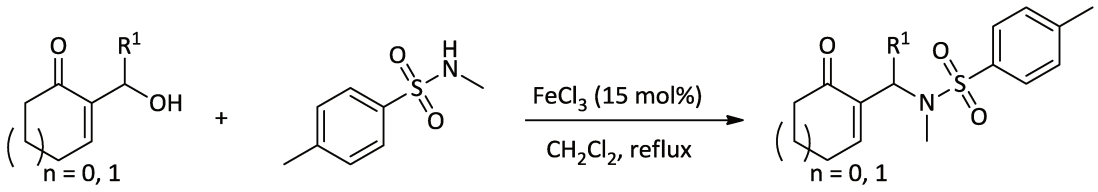
Entrée	Alcool de MBH	Tosylamine de MBH	t (h)	Rdt(%)[a]
1	 **1a**	 **4a**	5	70
2	 **1b**	 **4b**	5	91
3	 **1c**	 **4c**	2	92
4	 **1e**	 **4d**	5	90
5	 **2**	 **5**	5	61

[a]Rendement isolé après chromatographie sur colonne en fin de réaction.

Tableau 1

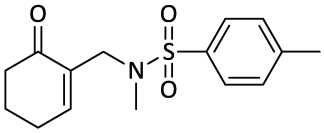
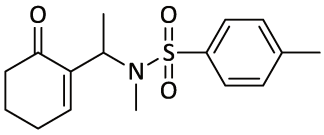
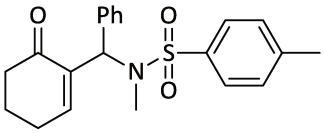
Les résultats obtenus montrent que la conversion des alcools **1** et **2**, portant un groupe alkyle ou aryle, est totale au bout de 2-5 h et donnent exclusivement les tosylamines allyliques correspondants **4** et **5** avec de bons à excellents rendements allant de 61 à 92%. Ce protocole de synthèse fonctionne aussi bien avec les alcools primaires **1a** et **2** (Tableau 1, entrées 1 et 5) qu'avec les alcools secondaires **1b, c, e** (Tableau 1, entrées 2-4) et fournit seulement les produits d'α–substitution avec une haute régiosélectivité.

Encouragés par ces résultats, nous avons tenté de préparer d'autres produits *N*-tosylés à partir des alcools de MBH. Ces derniers réagissent avec la méthyl tosylamine dans les mêmes conditions que précédemment et fournissent exclusivement les dérivés α-tosylés avec des rendements satisfaisants (Tableau 2).



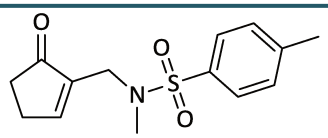
n=1, **1**
n= 0, **2**

6
7

Entrée	Alcool de MBH	Tosylamine de MBH	t (h)	Rdt(%)[a]
1	**1a**	 **6a**	6	83
2	**1b**	 **6b**	16	50
3	**1e**	 **6c**	5	78

[a]Rendement isolé après chromatographie sur colonne en fin de réaction.

Tableau 2

Entrée	Alcool de MBH	Tosylamine de MBH	t (h)	Rdt(%)[a]
4	**2**	 **7**	8	77

[a]Rendement isolé après chromatographie sur colonne en fin de réaction.

Tableau 2 (Suite)

Les résultats consignés dans le Tableau 2 permettent de conclure que l'alcool **1a** (n = 1, R^1 = H), l'alcool **1e** (n = 1, R^1 = Ph) et l'alcool **2** (n = 0, R^1 = H) donnent respectivement les meilleurs rendements 83, 78 et 77% avec une haute α-régiosélectivité (Tableau 2, entrées 1, 3 et 4). Par ailleurs, pour l'alcool **1b** (n = 1, R^1 = Me), la présence du groupe méthyle en position β' constitue un gène stérique (Tableau 2, entrée 2), ce qui explique peut-être le rendement faible obtenu (50%) et l'augmentation du temps de réaction (16 h).

En vue d'étendre le domaine d'application de cette méthode de synthèse, le 1,3-diméthoxybenzène a été utilisé en tant que nucléophile aromatique carbonée. En effet, la réaction de l'alcool de MBH **1a** avec le 1,3-diméthoxybenzène **8a** a été explorée dans les conditions optimisées, décrites précédemment (15% molaires de $FeCl_3$, reflux du dichlorométhane) (Schéma 13). Le résultat de cette étude montre que la réaction ne fonctionne pas avec ce type de nucléophile. Pour cette raison, nous avons tenté de chercher une autre méthode générale pour divers nucléophiles.

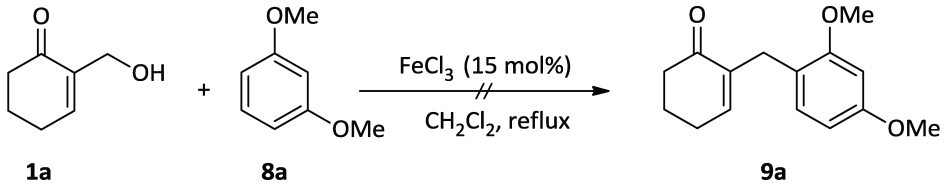


Schéma 13

II-3- Substitution nucléophile directe de l'alcool cyclique primaire de MBH 1a par des nucléophiles carbonés, oxygénés et azotés, catalysée par Fe(III) :

II-3-1- Avant-propos :

Les composés hétérocycliques oxygénés et leurs dérivés ont une importance croissante en tant que cibles de synthèse, en grande partie en raison de leur présence dans de nombreux composés d'intérêt biologique et leur importance en tant qu'agents médicaux et biochimiques. Parmi eux, les δ-valérolactones et en particulier les isochroménones (Figure 2), représentent une classe importante de composés naturels qui présentent une gamme d'activités biologiques.[10]

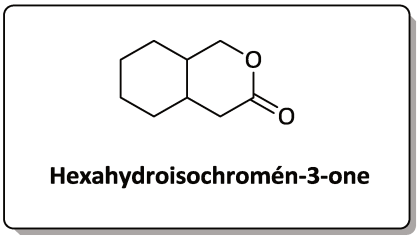


Figure 2

Dans ce domaine, notre groupe de recherche est impliqué dans la synthèse directe de divers hétérocycles, et nous nous sommes intéressés initialement à la synthèse asymétrique des isochroménones fonctionnalisées **10** à partir des adduits de MBH via une addition conjuguée des dérivés β-dicarbonylés, catalysée par le fer, suivie d'une cyclisation intramoléculaire (voie 1, Schéma 14). Différents acides de Lewis tels que les sels de fer, solvants et conditions de réaction ont été testés, mais malgré tous les efforts aucune réaction n'a eu lieu. Nous avons donc porté notre attention sur une méthodologie, développée à la fin des années 80 par l'équipe de Kočovaký,[11] pour améliorer spécifiquement l'addition de Michael d'énolates métalliques dérivés des composés β-dicarbonylés sur des énones cycliques par l'utilisation de $Fe(acac)_3$ avec une quantité catalytique de $BF_3.Et_2O$ comme co-catalyseur. Dans ces conditions réactionnelles, et à notre grande surprise, une réaction de substitution nucléophile directe et propre du groupe hydroxyle de l'alcool allylique primaire de MBH par l'acétoacétate de méthyle a eu lieu sans trace du produit d'addition de Michael tenté **10** (voie 2, Schéma 14).

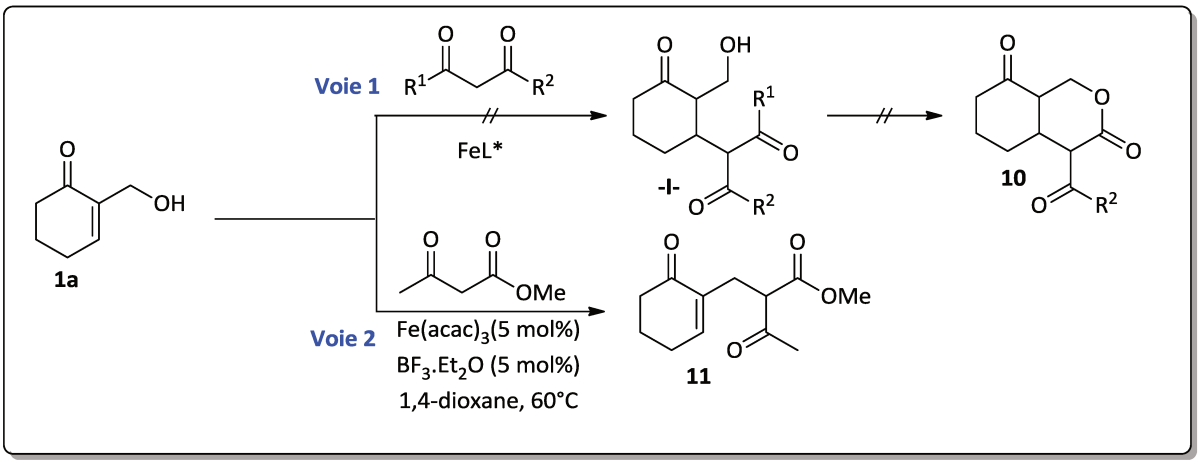


Schéma 14

La substitution nucléophile directe du groupe hydroxyle non activés, catalysée par un métal est d'un intérêt profond, puisque aucune pré-activation et base ne sont requises et le seul sous-produit formé par cette réaction est l'eau. A cet effet, la conception de nouvelles méthodologies catalytiques basées sur l'utilisation de sources métalliques peu coûteuses et hautement disponibles, comme le fer, concentre les efforts de nombreux chimistes.

Lors de notre étude bibliographique sur la réactivité des alcools allyliques de MBH, nous n'avons relevé aucun exemple illustrant l'alkylation allylique directe des alcools primaires de MBH. Cela nous a encouragés à développer une méthode générale et efficace pour substituer directement le groupe hydroxyle de l'alcool primaire non conjugué **1a** par divers nucléophiles.

II-3-2- Optimisation de la méthodologie :

En parallèle de cette étude nous avons fortuitement découvert que le système $Fe(acac)_3/BF_3.Et_2O$, initialement conçu pour favoriser l'addition conjuguée (*vide supra*), catalyse efficacement et régiosélectivement la réaction de substitution nucléophile de l'alcool allylique primaire de MBH **1a** avec l'acétoacétate de méthyle (Schéma 15).

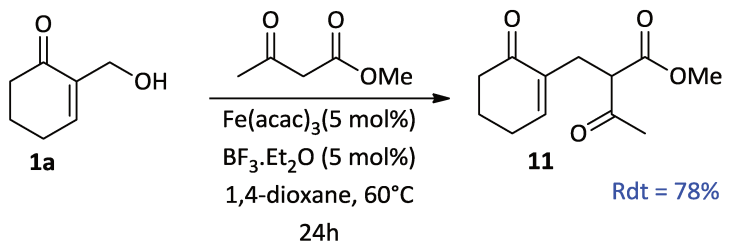
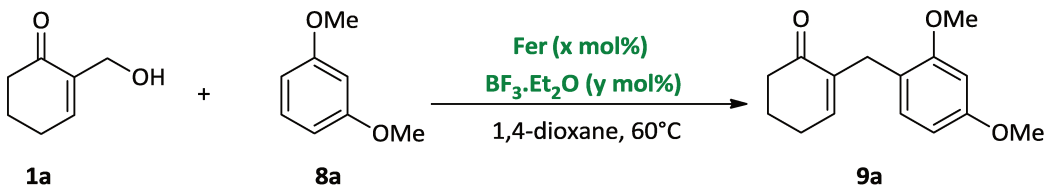


Schéma 15

Ce résultat encourageant nous a amenés à explorer le scope et la limitation de ce protocole, en testant d'autres types de nucléophiles. Pour ce faire, notre première tentative avec le 1,3 diméthoxybenzène **8a**, comme nucléophile aromatique, donne, après 44 heures, le produit d'α-substitution souhaité mais avec un rendement médiocre de 34% (Tableau 3, entrée 1). Nous choisissons donc le 1,3 diméthoxybenzène **8a** comme substrat modèle pour une courte étude d'optimisation.

Certains sels de Fe(II) ou Fe(III) (Figure 3) ont été testés en association avec la même quantité catalytique de $BF_3.Et_2O$ (Tableau 3, entrées 1-4). Nous avons trouvé que le meilleur résultat a été obtenu avec 5% molaires de la combinaison $Fe(OTf)_3/BF_3.Et_2O$ dans le 1,4-dioxane à 60°C ; le seul régioisomère d'α-substitution a été obtenu dans ces conditions réactionnelles après seulement 4 heures et isolé avec un bon rendement de 81% et une haute régiosélectivité (Tableau 3, entrée 2). Il est intéressant de noter que l'utilisation de 5 ou 10% molaires soit de $Fe(OTf)_3$, soit de $BF_3.Et_2O$ aboutit à une très faible conversion même après un temps de réaction prolongé (Tableau 3, entrées 5-8).



Entrée	Fer (x mol%)	$BF_3.Et_2O$ (y mol%)	t(h)	Rdt(%)
1	$Fe(acac)_3$ (5)	$BF_3.Et_2O$ (5)	44	34
2	$Fe(OTf)_3$ (5)	$BF_3.Et_2O$ (5)	4	81
3	$Fe(perchlorate)_2$ (5)	$BF_3.Et_2O$ (5)	24	63
4	$Fe(acétate)_2$ (5)	$BF_3.Et_2O$ (5)	32	46
5	$Fe(OTf)_3$ (5)	$BF_3.Et_2O$ (0)	12	40
6	$Fe(OTf)_3$ (10)	$BF_3.Et_2O$ (0)	5	21
7	$Fe(OTf)_3$ (0)	$BF_3.Et_2O$ (5)	24	20[a]
8	$Fe(OTf)_3$ (0)	$BF_3.Et_2O$ (10)	72	30[a]

[a]Réaction quasi-totale.

Tableau 3

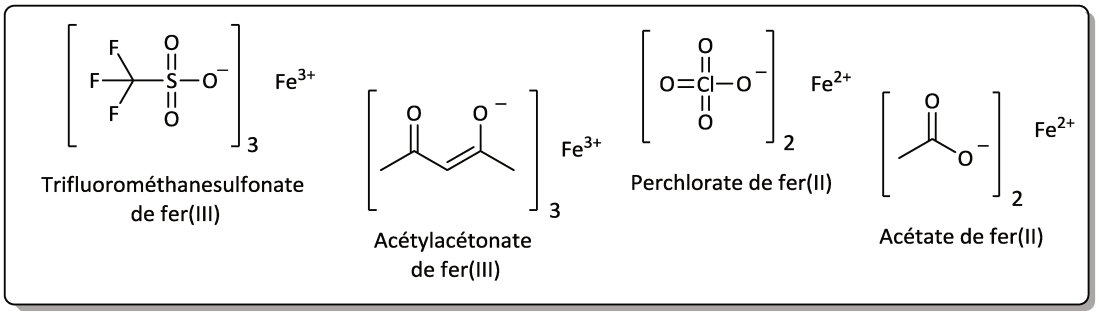
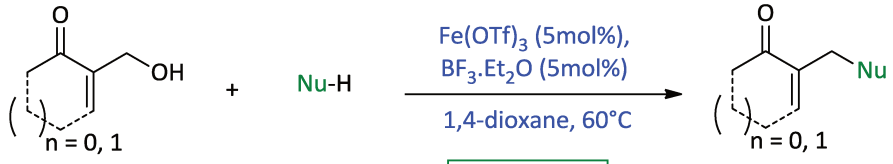


Figure 3

II-3-3- Champ d'application et limitations :

Le « scope » et la limitation de la réaction ont ensuite été étudiées en utilisant divers nucléophiles (carbonés, azotés et oxygénés) dans les conditions de réaction ainsi optimisées (Tableau 4).



n=1, **1a**
n= 0, **2**
3

8

9

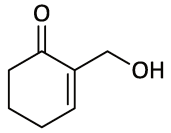
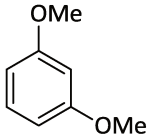
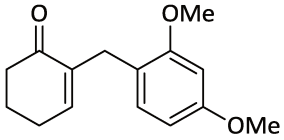
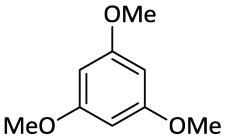
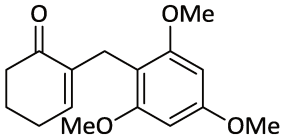
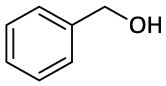
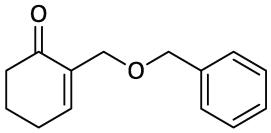
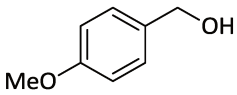
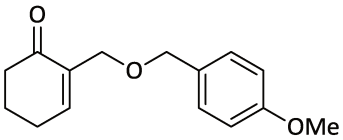
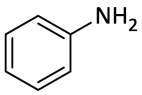
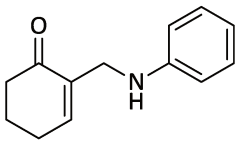
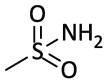
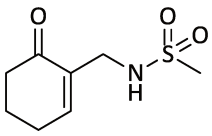
Entrée	Alcool	Nu-H	Produit d'α-substitution	t (h)	Rdt (%)
1	 **1a**	 **8a**	 **9a**	4	81
2	**1a**	 **8b**	 **9b**	4	66
3	**1a**	 **8c**	 **9c**	1	78
4	**1a**	 **8d**	 **9d**	3	60
5	**1a**	 **8e**	 **9e**	5	57
6	**1a**	 **8f**	 **9f**	2	65

Tableau 4

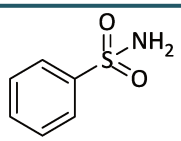
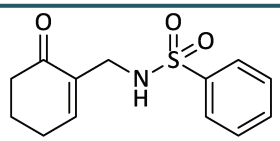
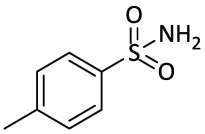
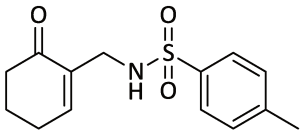
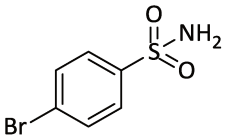
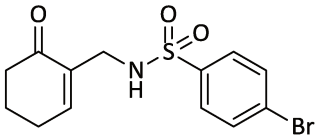
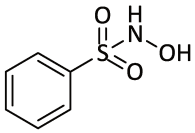
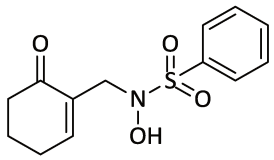
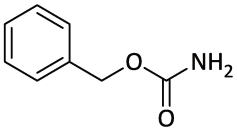
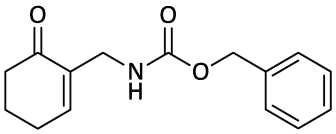
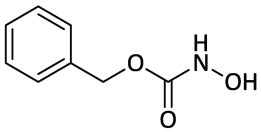
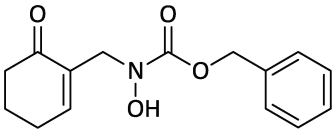
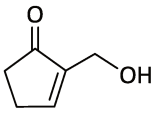
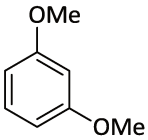
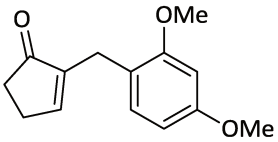
Entrée	Alcool	Nu-H	Produit d'α-substitution	t (h)	Rdt (%)
7	**1a**	 **8g**	 **9g**	48	60
8	**1a**	 **8h**	 **4a**	4	75
9	**1a**	 **8i**	 **9h**	5	76
10	**1a**	 **8j**	 **9i**	1	60
11	**1a**	 **8k**	 **9j**	4	62
12	**1a**	 **8l**	 **9k**	0.5	73
13	 **2**	 **8a**	 **9l**	5	78

Tableau 4 (Suite)

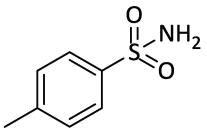
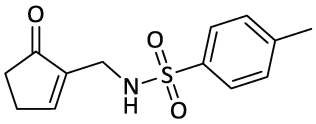
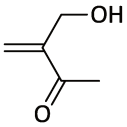
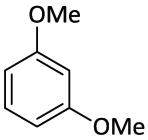
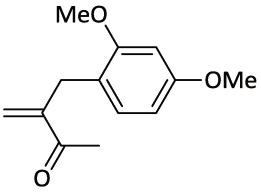
Entrée	Alcool	Nu-H	Produit d'α-substitution	t (h)	Rdt (%)
14	**2**	 **8h**	 **5**	5	89
15	 **3**	 **8a**	 **9m**	16	64

Tableau 4 (Suite)

Ce travail nous prouve que dans tous les cas, le système catalytique $Fe(OTf)_3/BF_3.Et_2O$ est très efficace pour transformer les alcools primaires non conjugué de MBH **1a** et **2** de manière propre et exclusivement régiosélective en produits d'α-substitution de la *C*-allylation, l'*O*-allylation et *N*-allylation correspondants (Tableau 4, entrées 1-14) et aucun produit secondaire résultant de la γ-substitution ou de l'élimination du groupe hydroxyle de l'alcool primaire de MBH **1a** ou **2** n'a été détecté par la RMN du ^1H et analyse par CCM.

Les composés aromatiques riches en électrons (Tableau 4, entrées 1, 2 et 13), les alcools benzyliques (Tableau 4, entrées 3 et 4) ou les nucléophiles azotés, y compris l'aniline, sont bien tolérés (Tableau 4, entrées 5-12 et 14). La principale limitation concerne l'utilisation d'amines non protégées telles que les amines aliphatiques linéaires ou ramifiées pour lesquelles aucune réaction n'a été observée, en raison de leur caractère de base de Lewis.

Nous avons montré aussi que système catalytique $Fe(OTf)_3/BF_3.Et_2O$ est efficace pour transformer l'alcool acyclique de MBH **3** en produit d'α-substitution avec un rendement de 64% au bout de 16h (Tableau 4, entrée 15).

Nous avons repris par la suite la réaction de substitution nucléophile de l'alcool allylique primaire de MBH **1a** avec l'acétoacétate de méthyle en présence du système catalytique $Fe(OTf)_3/BF_3.Et_2O$ (5mol%), mais dans ces conditions la réaction n'évolue pas et le substrat de départ a été totalement récupéré même en augmentant la quantité du catalyseur utilisé à 10% molaires et en prolongeant le temps de réaction.

II-3-4- Mécanisme réactionnel :

Pour expliquer la formation des produits de l'α-substitution, nous supposons que le mécanisme de cette réaction débute par la formation du complexe de coordination **I1**. Puis, le groupe carbonyle peut assister, grâce à son caractère électrodonneur, le départ de l'hydroxyle activé et donne l'intermédiaire **I2**, c'est l'effet du groupe voisin ou appelé aussi l'assistance anchimérique.[12] Enfin, son α-alkylation allylique par divers nucléophiles fournit les composés **9** (Schéma 16).

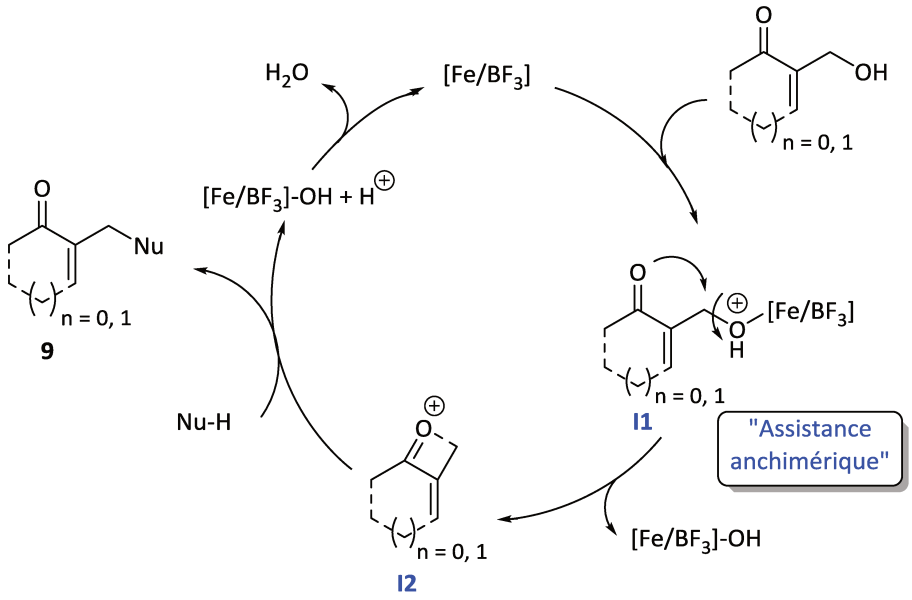


Schéma 16

Pour confirmer l'hypothèse que le groupe carbonyle de l'alcool peut assister dans le mécanisme de cette réaction et assure le départ de l'hydroxyle activé, nous avons fait réagir le cyclohex-1-èn-1-ylméthanol **12** avec le 1,3-diméthoxybenzène en présence de 5% molaires de $Fe(OTf)_3/BF_3.Et_2O$ et à 60°C dans le dioxane. Dans ces conditions et avec cet alcool aucun produit de substitution n'a été formé ou isolé (Schéma 17). Ce qui nous confirme que le groupe carbonyle de l'alcool de MBH joue un rôle important dans cette réaction.

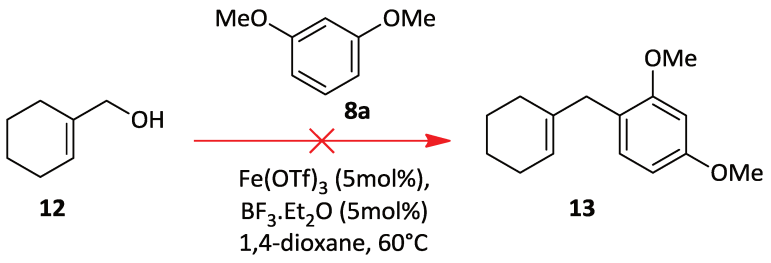


Schéma 17

Conclusion et perspectives

Nous avons réussi à synthétiser, dans la première partie de ce chapitre, dans des conditions douces, avec de bons rendements et une haute régiosélectivité, une série de tosylamines allyliques **4**-**7** par action de tosylamines primaires et secondaires sur une variété d'alcools allyliques cycliques de MBH **1** et **2** (primaires et secondaires) en présence de chlorure de fer(III) (Schéma 18, à droite).

Dans la deuxième partie, les propriétés des sels de fer(III) combinées aux propriétés de BF_3 nous ont permis de développer, dans un premier temps, un accès simple et directe au produit d'α-substitution **11** *via* la formation de liaison C-C par un composé 1,3-dicarbonylé (Schéma 18, en haut) et, dans un deuxième temps, une nouvelle voie générale, directe, régiosélective et efficace d'accès aux dérivés de MBH **9** résultant de la réaction d'alkylation allylique de l'alcool primaire de MBH **1a** non conjugué avec divers nucléophiles (carbonés, oxygénés et azotés) (Schéma 18, à gauche).

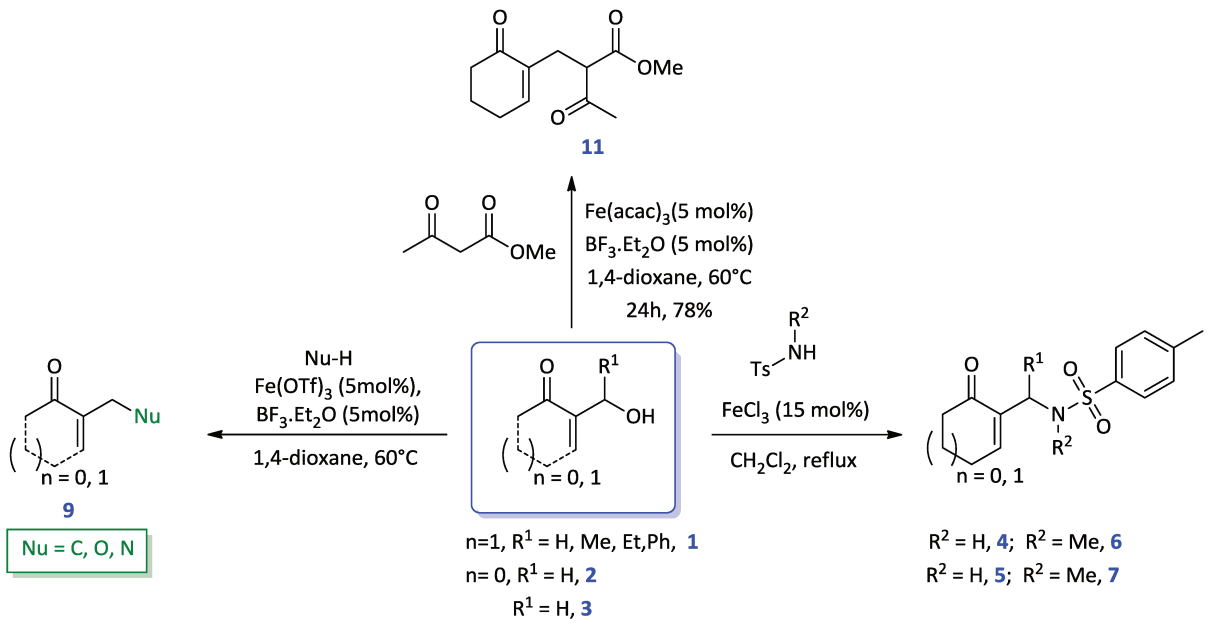


Schéma 18

Enfin, en vue de valoriser les tosylamines allyliques de MBH **4**, précédemment préparés, nous nous sommes intéressés, dans le chapitre suivant, au développement des pyrroles bicycliques polysubstitués de MBH **16,** de type 6,7-dihydroisoindol-4-one, dérivant de ces adduits conformément au schéma rétrosynthétique 19.

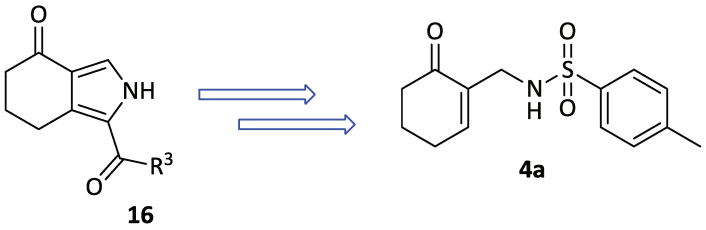


Schéma 19

Références bibliographiques :

1- (a) T. Izawa, K. Kato, M. Suzuki, K. Nishikawa, T. Nagahata, *Chem. Abstr.* ***1987****, 106*, 49660. (b) D. S. Hamilton, Z. Ding, B. Ganem, D. Creighton, *J. Org. Lett.* ***2002****, 4*, 1209.

2- (a) F. Rezgui, M. M. El Gaïed, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965. (b) R. Gatri, M. M. El Gaïed, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 7835. (c) N. W. Fadnavis, K. R. Radhika, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 3443. (d) J. Ben Kraïem, T. Ben Ayed, H. Amri, *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 7077.

3- (a) F. Rezgui, M. M. El Gaïed, *Tetrahedron Lett*. **1997**, 5*3*, 15711. (b) R. Gatri, F. Rezgui, M. M. El Gaïed, *J. Chem. Research (M)* **2002**, 877. (c) O. Mhasni, F. Rezgui, *Tetrahedron Lett.* ***2010****, 51*, 586. (d) O. Mhasni, F. Rezgui, *Tetrahedron* ***2011****, 67*, 6322. (e) I. Erray, F. Rezgui, J. Oble, G. Poli, *Synlett* **2014**, *25*, 2196. (f) H. Elleuch, M. A. K. Sanhoury , F. Rezgui, *J. Mol. Struct*. **2017**, *1127*, 169. (g) N. Baioui, A. Abidi, F. Rezgui, *Helv. Chim. Acta* **2016**, *99*, 704.

4- (a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *German Patent* 2155113. *Chem. Abst*. **1972**, *77*, 341749. (b) S. E. Drews, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* ***1988****, 44*, 4653. (c) D. Basavaiah, O. Rao, R. S. PHyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001. (d) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* ***2003****, 103*, 811.

5- X. Zhang, W. Rao, S. Wai Hong Chan, P. Wai Hong Chan, *Org. Biomol. Chem*. **2009**, *7*, 4186.

6- Y.–L. Liu, L. Liu, D. Wang, Y.–J. Chen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3473.

7- K. Y. Lee, H. S. Lee, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc*. **2008**, *29*, 1099.

8- (a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (b) T. Kataoka, H. Kinoshita, *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 45. (c) G. Masson, C. Housseman, J. P. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 4614.

9- S. Luo, P. G. Wang, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555.

10- (a) L. Pochet, R. Frederick, B. Masereel, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3781. (b) A. Sperança, B. Godoi, S. Pinton, D. F. Back, P. H. Menezes, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.

11- P. Kočovaký, D. Dvořák, *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 5015.

12- T. Wang, S. Shi, M. H. Vilhelmsen, T. Zhang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12512.

Chapitre III

Synthèse des Hétérocycles Bicycliques Azotés Dérivés des Adduits Allyliques *N*-Tosylés de MBH

Introduction

Le développement de la chimie hétérocyclique où l'hétérocycle constitue le squelette de base dans une grande variété de composés d'intérêts chimique, biologique, et pharmacologique est actuellement incontournable en synthèse organique. En l'occurrence, les hétérocycles contenant un atome d'azote tels que les pyrrolidines et les pyrroles connaissent depuis plusieurs décennies un regain d'intérêts dû aux nombres croissants des dérivés azotés rencontrés dans des produits naturels très importants tels que les tétrapyrroles cycliques (hème, chlorophylle et autres porphyrines,…),[1,2] dans le domaine pharmaceutique comme l'atorvastatine,[3] médicament luttant contre l'hypercholestémie, le zofénopril,[4] agissant comme inhibiteur d'enzyme, et le GSK 625433 présentant un effet antiviral.[5] Cette classe de composés est également bien représentée dans le domaine agrochimique avec des composés tels tel que le chlorfenapyr,[1] un insecticide commercialisé dans le domaine des sciences du vivant (Figure 1).

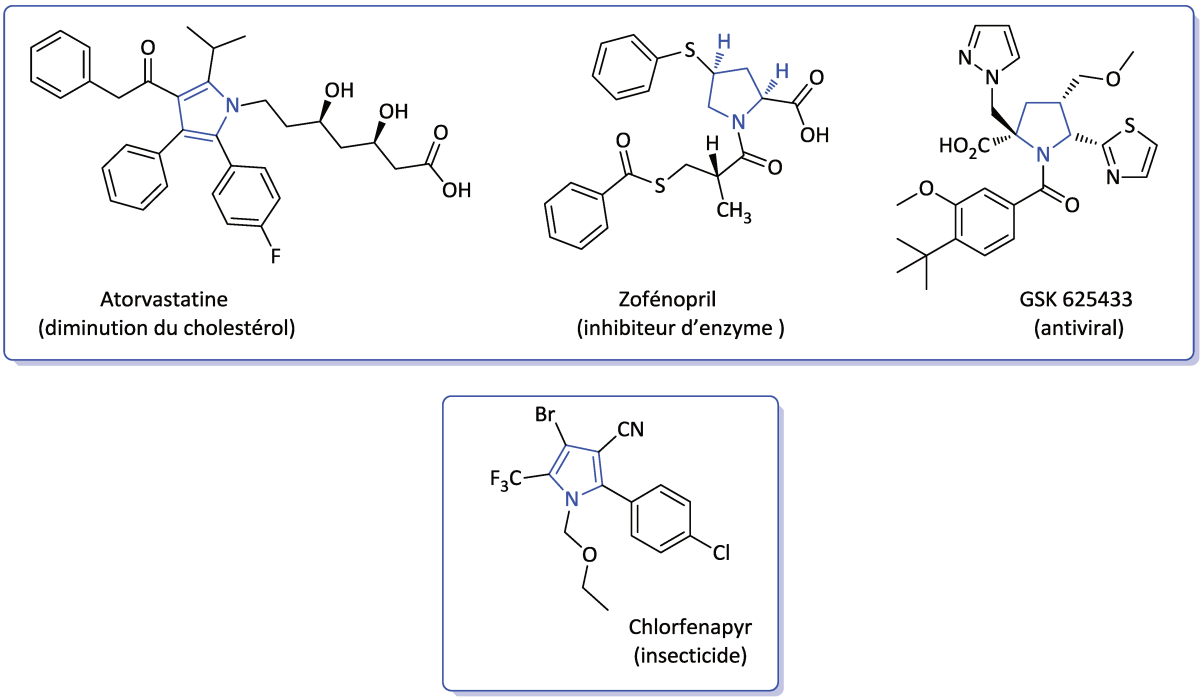


Figure 1

De plus, les composés pyrroliques présentent des propriétés optiques et électroniques spécifiques très utiles dans le domaine des matériaux[6] et aussi de la médecine, notamment pour la thérapie photodynamique.[2]

Le motif pyrrolique présente souvent une activité biologique intéressante et il est de plus attrayant en termes de brevetabilité puisque la chimie des pyrroles a été, pour l'instant, moins explorée et brevetée que celle d'autres hétérocycles azotés (indoles, pyrazoles, imidazoles, …).[7] Pour cela, la recherche de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles azotés, plus efficaces, moins couteux et sélectives en un nombre limité d'étapes, est cruciale pour le développement de nouveaux composés.

Dans ce cadre, nous envisageons de développer dans ce chapitre un nouveau processus *tandem* en vue de synthétiser des pyrroles bicycliques polysubstitués de MBH de type 6,7-dihydroisoindol-4-one. Dans l'étude bibliographique qui suit, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux stratégies utilisées pour la synthèse de ces composés hétérocycliques azotés à partir des adduits de MBH.

I- Rappels bibliographiques : Synthèse des pyrrolidines et pyrroles polysubstitués à partir des adduits de MBH :

Adolfsson et Balan[8] ont rapporté une méthode rapide pour former le 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés en utilisant un catalyseur à base de ruthénium (Figure 1) et sous l'irradiation de micro-onde *via* une réaction de métathèse (RCM). Les diènes, utilisés comme substrats dans cette réaction, sont préparés efficacement par l'allylation des adduits acycliques *aza*-MBH (Schéma 1).

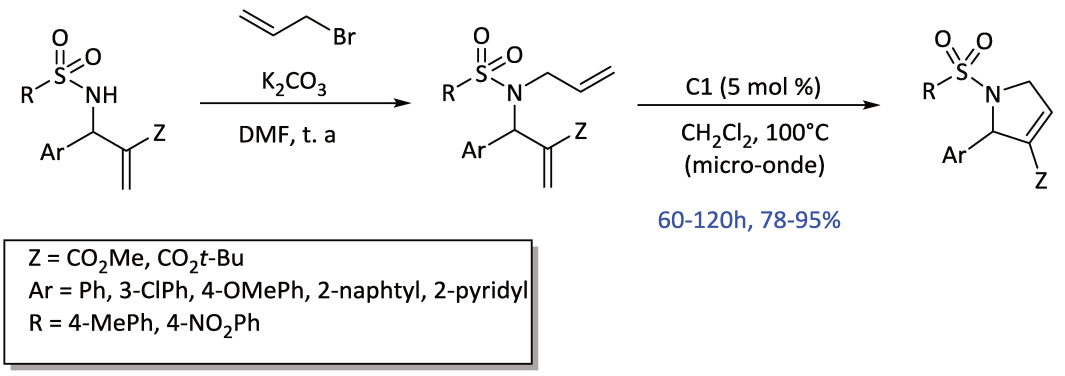


Schéma 1

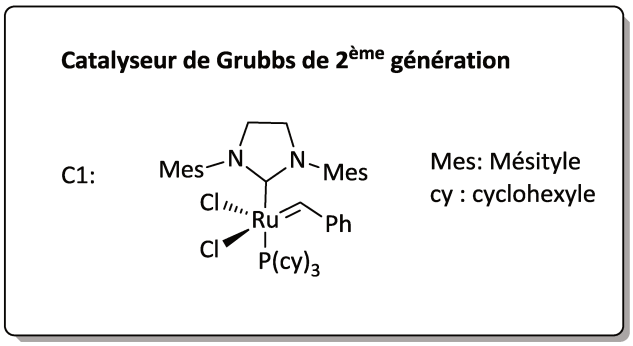


Figure 1

Plus tard, Lamaty et Coll.[9] ont converti le groupe tosyle de l'adduit de MBH en groupe SES (Figure 2). Ces adduits ont été par la suite transformés en 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés par le biais d'une *N*-alkylation, suivie d'une réaction de métathèse, catalysée par le catalyseur C1 (Figure 1), et finalement la déprotection de l'amine (Schéma 2).

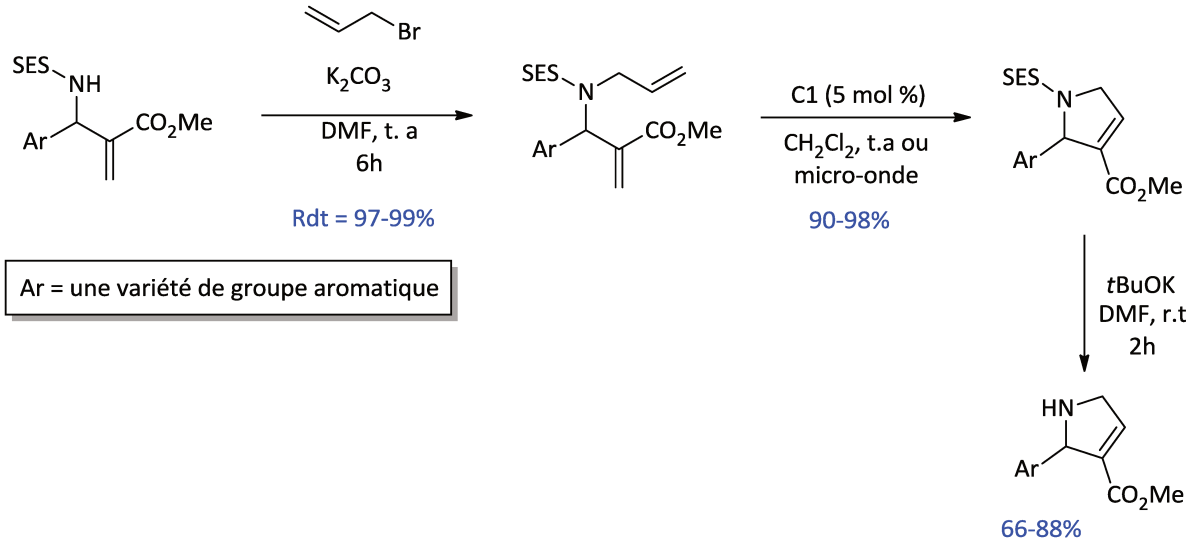


Schéma 2

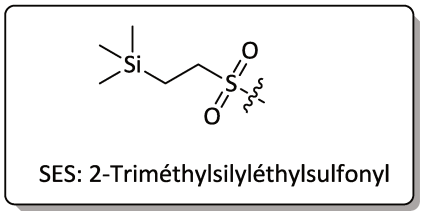


Figure 2

En 2004, Kim et Coll.[10] ont décrit une approche de synthèse de pyrrolines, protégées par un groupe tosyle *via* une réaction de métathèse (RCM) catalysée par le catalyseur de Grubbs de 2ème génération (5-10 mol%) au reflux du dichlorométhane, à partir des composés *N*-allyl β-aminocarbonylés **1.1**, **1.2** et **1.3** obtenus par réaction entre divers acétates acycliques de MBH et la Ts-allylamine. Cette réaction de métathèse donne les Ts-pyrrolines 2,3-disubstitués **1.2** avec d'excellents rendements allant de 98 à 99%, tandis qu'avec les substrats **2.1** et **3.1**, elle fournit les Ts-pyrrolines 3-substitués **2.2** et **3.2** avec de bon rendements 99 et 92% respectivement (Schéma 3). Par la suite, cette équipe a étudié l'hydrogénation[11] de ces pyrrolines en présence de Pd/C, H_2 et à 50°C dans l'éthanol, pour préparer le Ts-pyrrolidine *cis*-2.3-disubstitués **1.3**, avec un bon rendement de 94%, et les Ts-pyrrolidines 3-substituées **2.3**, avec d'excellents rendements de 99%, et les **3.3** correspondants, avec un bon rendement de 92% (Schéma 3).

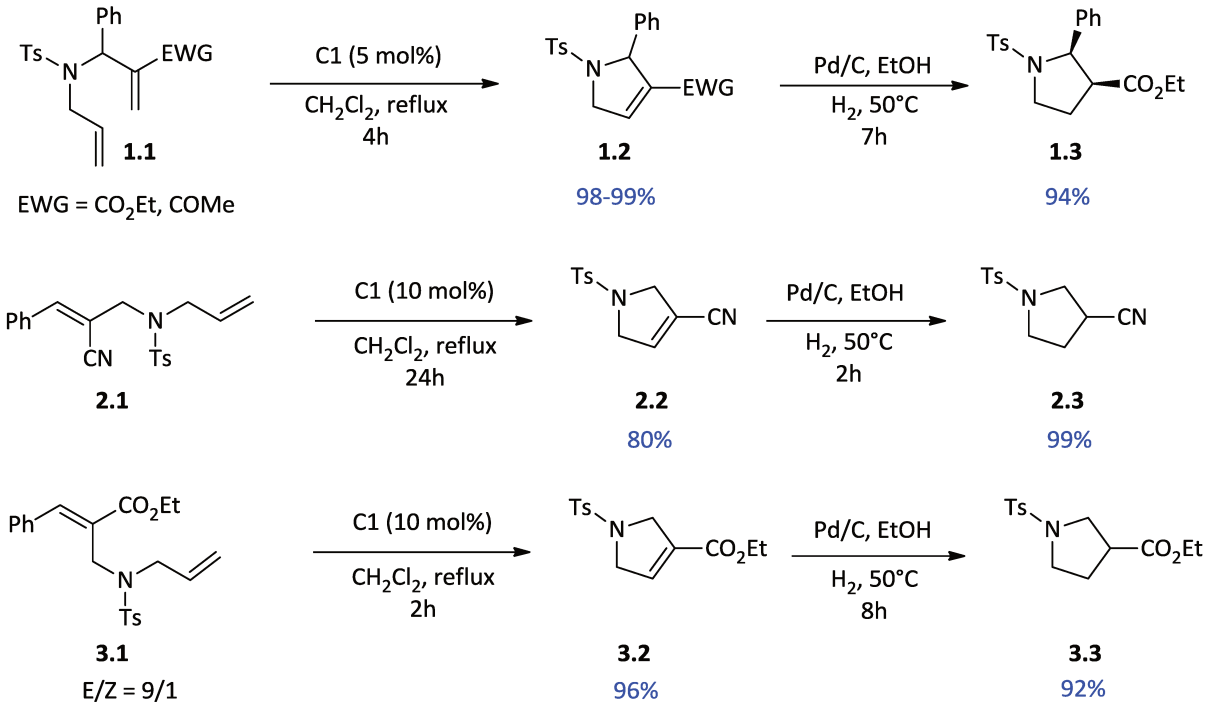


Schéma 3

Plus tard, en 2007, la même équipe de Kim[12] a développé une nouvelle méthode d'accès aux pyrroles polysubstitués à partir des adduits acycliques de MBH **4.1** et **5.1** (Schéma 4). La *N*-alkylation des cétones bromo-méthylées avec les composés **4.1** et **5.1,** suivie d'une addition de Michael intramoléculaire en présence de carbonate de potassium, à température ambiante dans le DMF, fournit les pyrrolidines polysubstituées correspondantes **4.2** et **5.2** avec des rendements allant de 56 à 86%. Ces pyrrolidines polysubstituées fournissent les pyrroles polysubstitués **4.3** et **5.3**, par simple traitement avec le DBU *via* une déhydrodésulfinylation/aromatisation et avec des rendements modérés à bons de 42-81%. D'autre part, avec les adduits de MBH **6.1**, les β-aminocétones, la réaction d'alkylation suivie d'une condensation aldolique conduit aux hydroxypyrrolidines **6.2**. Celles-ci subissent en présence de DBU et dans le CH_3CN une condensation rétro-aldolique, une addition de Michael intramoléculaire, puis une déhydrodésulfinylation/aromatisation pour fournir les pyrroles polysubstitués fonctionnalisés **6.3** (Schéma 4).

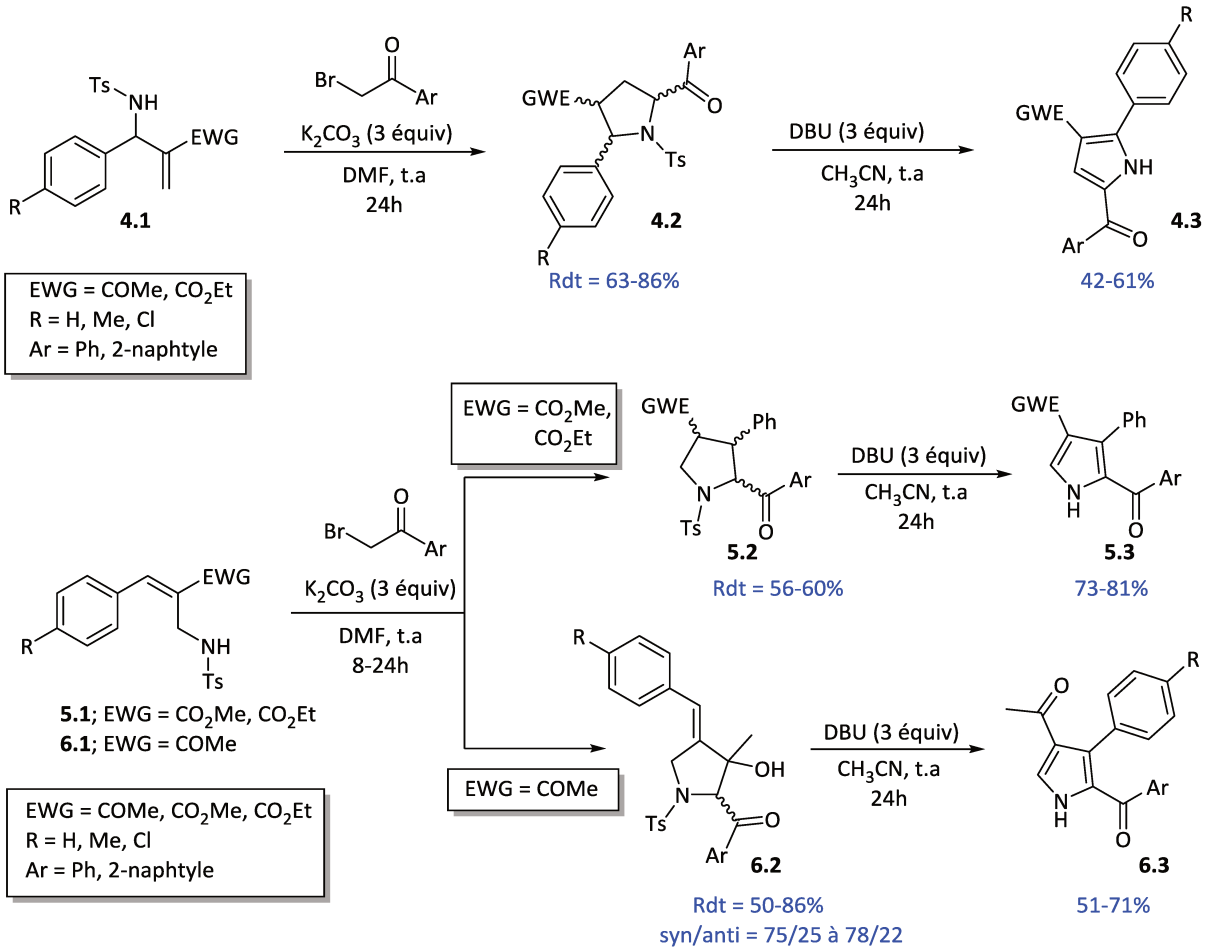


Schéma 4

Des pyrroles similaires ont été synthétisés à partir des adduits d'*aza*-MBH réarrangés.[13] La réaction de l'acétate acyclique de MBH avec les dérivés d'amines secondaires, subit une réaction de type S_N2'pour conduire aux intermédiaires (I) qui n'ont pas été isolés. Ceux-ci subissent par la suite une condensation aldolique intramoléculaire cyclisante dans des conditions basiques (K_2CO_3 à température ambiante ou à reflux de CH_3CN) pour fournir les hydroxypyrrolidines correspondantes. Finalement, ces hydroxypyrrolidines subissent une déshydratation concomitante avec une isomérisation de la double liaison en présence d'acide *para*-toluènesulfonique et au reflux du benzène, pour fournir les pyrroles 1,2,3,4-tétrasubstitués désirés (Schéma 5).

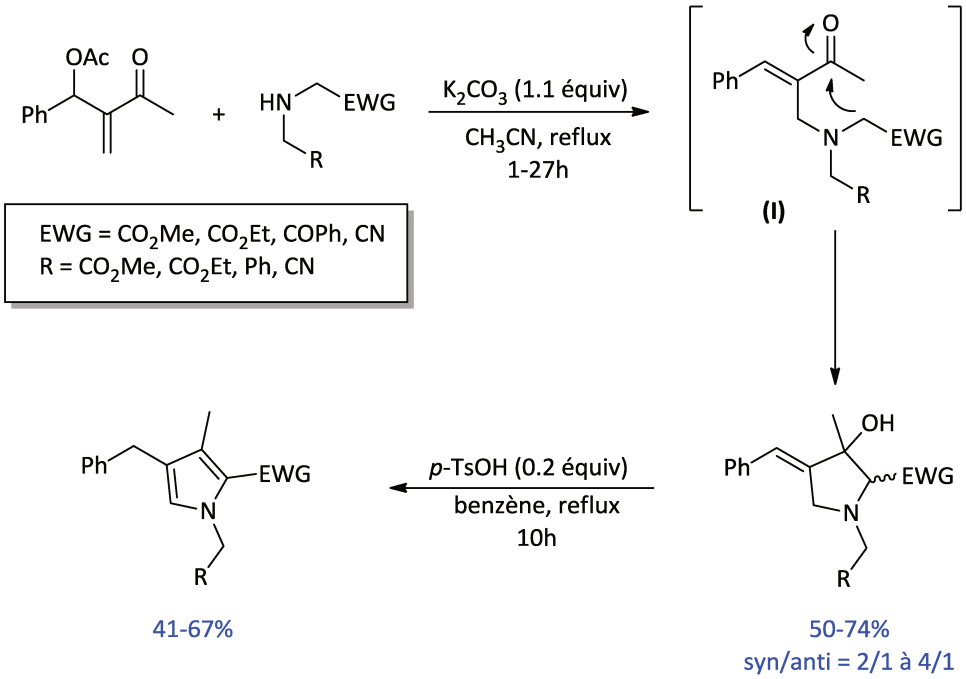


Schéma 5

II- Synthèse des perhydroisoindol-4-ones polysubstitués :

II-1- Avant-propos :

Les isoindolones associés ont trouvé des applications comme des intermédiaires de synthèse dans la chimie médicinale, et ils présentent aussi une large gamme d'activités biologiques (Figure 3).[14] La perhydroisoindol-4-one (A, Figure 3), par exemple, a fait preuve d'effets intéressants sur l'inhibition de l'inflammation neurogène.[15] Egalement, les isoindole-1-ones

telles que le lénalidomide (B, Figure 3)[14d] pourrait réduire ou empêcher le développement cancéreux, et le (S)-pazinaclone (C, Figure 3)[16] est un sédatif présentant un effet anxiolytique.

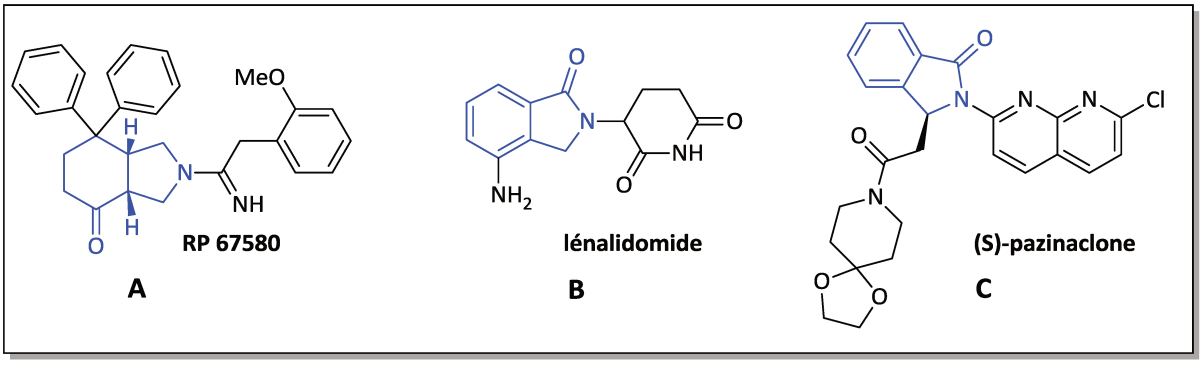


Figure 3

Pour la construction de ce squelette rare d'amines bicycliques condensées saturées telles que l'hexahydroisoindol-4-one, les réactions de Diels-Alder[17] et la cycloaddition 1,3-dipolaire[18] constituent principalement les méthodes les plus puissantes.

II-2- Rappels bibliographiques :

En 1996, l'équipe de Bonnet-Delpon[19] a montré que l'acide trifluoroacétique catalyse la réaction de formation de la perhydroisoindolone **D** à partir de la 4-carbéthoxy-3-trifluorométhylcyclohex-2-én-1-one *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipoalire. Celle-ci réaction conduit à la perhydroisoindol-4-one **D** avec un rendement moyen (48%) après 3h d'agitation à température ambiante (Schéma 6).

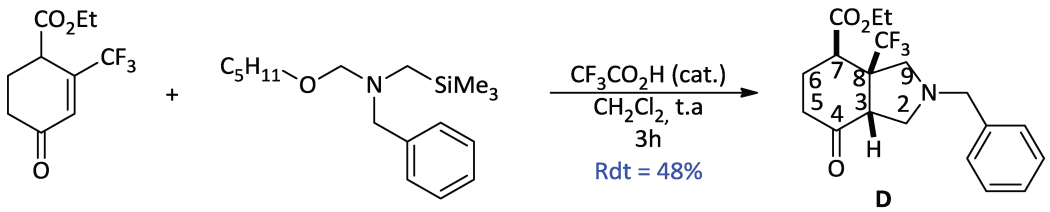
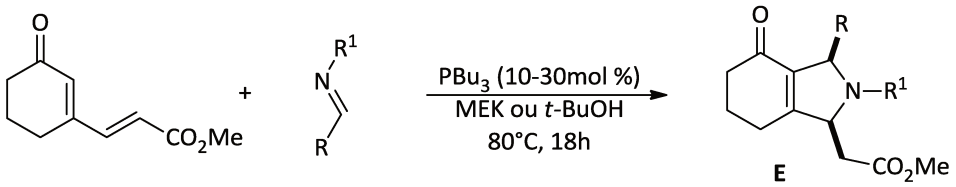


Schéma 6

Dans cette étude, l'équipe de Bonnet-Delpon a observé par expérience NOE (F/H) une augmentation de l'intensité du signal correspondant à H-3, indiquant une proximité spatiale et donc une relation Cis entre le groupe CF_3 et le proton H-3. D'autre part, dans le spectre de la RMN du ^1H, le signal du proton H-7 présente deux constantes de couplages (*J* = 4 et 9 Hz) avec H-6 indiquant sa position axiale. Ainsi, le proton H-7 est en position Trans avec CF_3.

Plus tard, l'équipe de Marinetti[20] a développé un protocole très facile à mettre en œuvre et permettant de préparer des perhydroisoindol-4-ones **E** à partir de la 3-(2-méthoxycarbonylvinyl)-2-cyclohexénone et les dérivés de la *N*-tosyl-benzaldimine en présence de phosphines trivalentes telles que la PBu_3 comme catalyseurs dans des solvants polaires comme la méthyléthylcétone (MEK) ou le *t*-BuOH à 80°C (Schéma 7). Dans ces conditions, la réaction donne exclusivement l'isomère syn de la pyrroline bicyclique condensée avec une chimio- et stéréosélectivité totale.



R = Ph, 4-*Cl*-C_6H_4, 4-CF_3-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, *p*-NO_2-C_6H_4, 2-thienyl, 1-naphtyl, *i*-Pr.
R^1 = Ts, 4-*Cl*-$C_6H_4SO_2$, 4-NO_2-$C_6H_4SO_2$.

Schéma 7

Du point de vue mécanistique, la voie la plus directe pour la construction de ces tétrahydroisoindolines **E** impliquerait l'addition du nucléophile de phosphore à la double liaison intra-cyclique (Schéma 8), suivie de l'addition nucléophile de **A1** sur l'imine **X**. L'intermédiaire **A2** devrait alors subir une addition intramoléculaire de type Michael conduisant à **A3**. Un déplacement [1,4] du proton convertira alors **A3** en **A4** et créera une charge négative en position β du centre de phosphore. L'étape d'élimination de la phosphine réalise le procédé de cyclisation et conduit aux tétrahydroisoindolines **E** désirés.

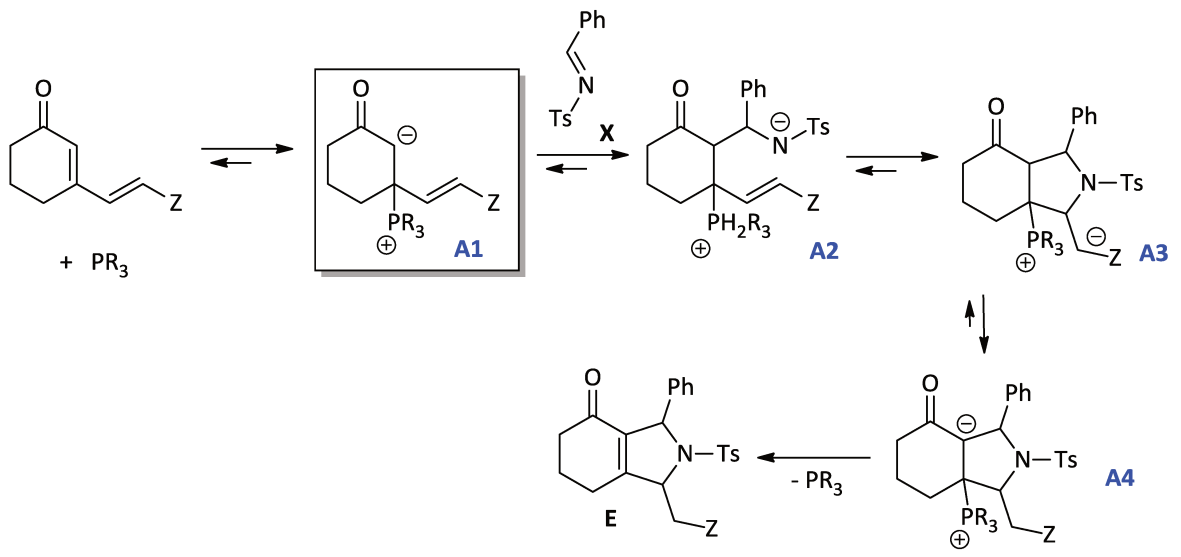


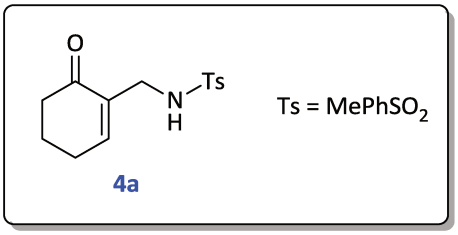
Schéma 8

III- Synthèse des pyrrolidines et pyrroles bicycliques polysubstitués à partir du tosylamine allylique cyclique de MBH 4a :

Les réactions dites *domino*, *tandem* ou en cascade sont des processus impliquant deux ou plusieurs réactions consécutives dont la fonctionnalité créée par la formation ou par la fragmentation d'une liaison, induit l'étape suivante. Le développement d'un nouveau processus *tandem* avec la séquence *N*-alkylation, une addition de Michael intramoléculaire suivie d'une détosylation/aromatisation, offre clairement un potentiel synthétique intéressant pour la synthèse des 6,7-dihydroisoindol-4-ones **16** (pyrroles bicycliques (6/5) polysubstitués) dérivant des adduits allyliques cycliques de MBH (Figure 3).

Ainsi, dans ce chapitre, nous aborderons une voie d'accès en deux étapes aux 6,7-dihydroisoindol-4-ones de MBH **16** puisque ces composés présentent une large gamme d'activités biologiques (*vide supra*). Pour cela, nous avons souhaité travailler plus particulièrement sur la fonctionnalisation de la tosylamine cyclique de MBH **4a** (Synthétisée dans le chapitre II, Figure 3), puisque, comme nous le verrons dans la partie bibliographique, aucun exemple n'a été rapporté dans la littérature pour synthétiser ces composés hétérocycliques azotés à partir des adduits cycliques de MBH. Toutes les méthodes de synthèse citées dans la littérature, utilisent les adduits acycliques fonctionnalisés de MBH, de

plus la majorité de ces méthodes de synthèse utilisent des catalyseurs très onéreux comme le ruthénium *via* la réaction de métathèse.



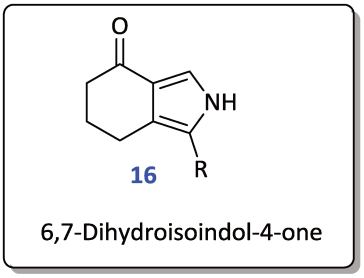


Figure 3

III-1- Synthèse des hexahydroisoindol-4-ones polysubstituées à partir d'adduit allylique cyclique de MBH 4a :

En s'inspirant des travaux[12] déjà publiés dans la littérature, nous avons fait réagir l'adduit de MBH **4a** avec une variété de cétones α-bromées en présence de trois équivalents de K_2CO_3, à température ambiante dans le DMF. Nous avons obtenu, dans ces conditions, les pyrrolidines polysubstituées **15** *via* une réaction « *one pot* » au bout de 30 à 120 minutes. Les pyrrolidines polysubstituées de MBH **15** obtenues sont présentées dans la Tableau 1. Pour mieux comprendre la formation de ces composés hétérocycliques azotés **15**, nous supposons que cette transformation débute par une *N*-alkylation du composé **4a** par les cétones α-bromées, conduisant à un intermédiaire **14**. Une addition de Michael intramoléculaire se produit, par la suite, pour donner le produit thermodynamique **15** (Schéma 6).

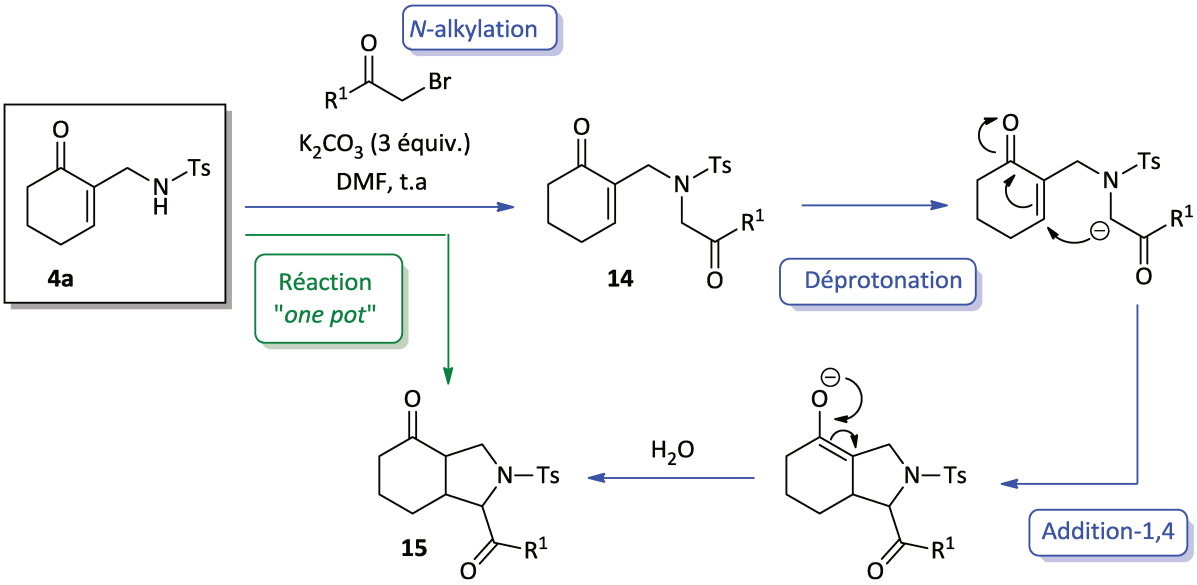
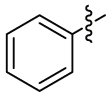
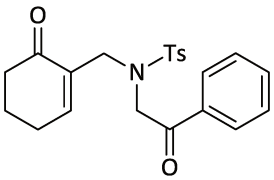
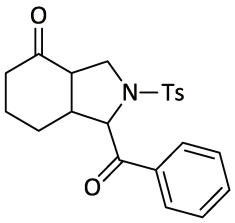
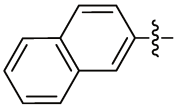
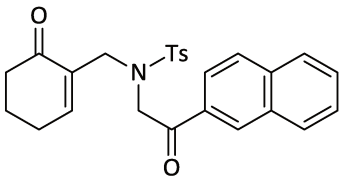
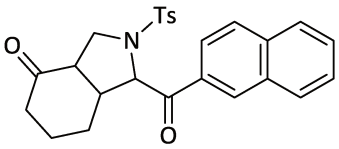
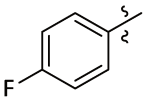
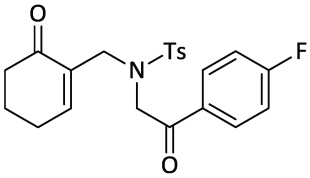
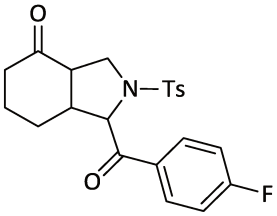


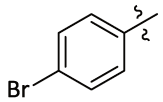
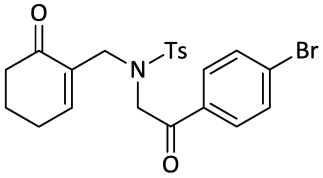
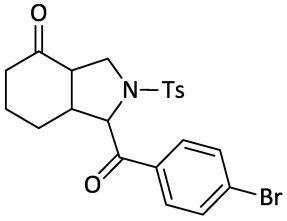
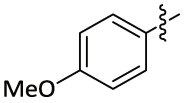
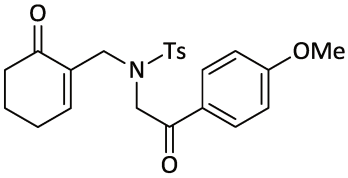
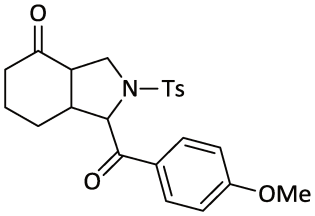
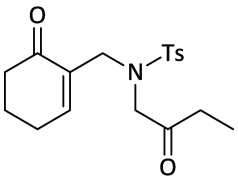
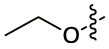
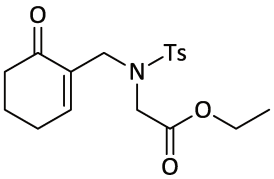
Schéma 6

Ainsi, en vue de confirmer notre hypothèse sur le mécanisme de cette réaction, nous avons envisagé d'isoler l'intermédiaire **14**. Pour ce faire, nous avons choisi de refaire toutes les réactions, dans les mêmes conditions opératoires, mais en arrêtant la réaction après 10 à 30 min d'agitation, à température ambiante, avant la formation des pyrrolidines **15** et après conversion totale du substrat de départ **4a.** La réaction a été suivie par une chromatographie sur couche mince CCM et par la RMN du ^{1}H (Schéma 6, Tableau 1).

Entrée	R^1	Intermédiaire 14 t (min)/Rdt (%)	Hexahydroisoindol-4-ones de MBH 15 t (min)/Rdt (%) r.d[a]
1		 **14a** 30 / 77	 **15a** 120 / 86 >95 :5
2		 **14b** 30 / 65	 **15b** 120 / 90 >98 :2
3		 **14c** 10 / 79	 **15c** 30 / 89 >98 :2

[a]Déterminé par RMN du ^{1}H du brut réactionnel. [b]Pas de réaction même après un temps prolongé de 48 h d'agitation à température ambiante.

Tableau 1

Entrée	R^1	Intermédiaire 14 t (min)/Rdt (%)	Hexahydroisoindol-4-ones de MBH 15 t (min)/Rdt (%) r.d[a]
4		 **14d** 15 / 61	 **15d** 30 / 50 >92 :8
5		 **14e** 30 / 63	 **15e** 120 / 88 >95 :5
6		 **14f** 360 / 50	-[b]
7		 **14g** 30 / 60	-[b]

[a]Déterminé par RMN du ^{1}H du brut réactionnel. [b]Pas de réaction même après un temps prolongé de 48 h d'agitation à température ambiante.

Tableau 1 (Suite)

Les résultats consignés dans le Tableau 1, nous permettent de conclure que la réaction donne les hexahydroisoindol-4-ones polysubstituées **15a-e** avec une haute diastéréosélectivité (>92 :8/>98 :2) et des rendements allant de 50 à 90% au bout de 30 à 120 min en utilisant les cétones α-bromées avec R^1 = aryle (Tableau 1, entrées 1-5), tandis que, avec R^1 = alkyle (Tableau 1, entrée 6) ou en travaillant avec un ester α-bromé (Tableau 1, entrée 7); l'hydrogène en α du groupe carbonyle n'est pas assez acide pour que la base faible, utilisée dans le mélange réactionnel, puisse l'arracher ; ce qui explique peut-être l'arrêt de la réaction au stade de l'intermédiaire **14f** et **14g**.

- **Etude de la stéréochimie du composé 15d :**

Il est intéressant de noter que les hexahydroisoindol-4-ones **15**, bien qu'ayant trois centres asymétriques, ne sont obtenues que sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Afin de déterminer la stéréochimie de ces composés, des expériences NOEs ont été effectuées. On a choisi le composé **15d** pour cette étude (Figure 4).

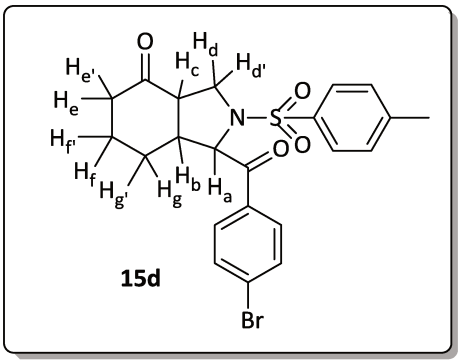
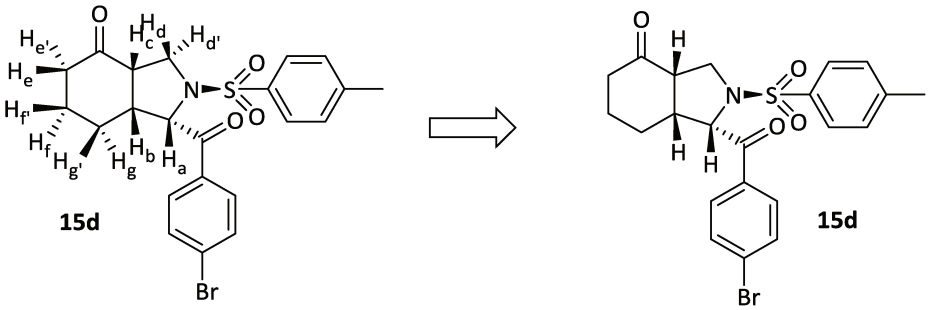


Figure 4

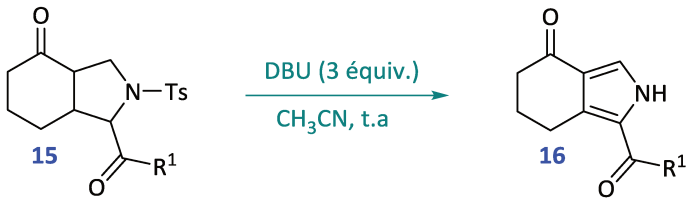
On a commencé par fixer l'orientation du H_a vers l'avant et par conséquent le groupement COPhBr vers l'arrière. On a constaté alors une corrélation normale entre le H_a et H_b quelque soit l'orientation de H_b. Tandis que la distance est suffisamment longue entre le H_a et H_c donc ce dernier est du même côté que H_a. Ensuite, le H_c donne une corrélation forte avec H_d (3.8 ppm) et ne donne pas de corrélation avec le $H_{d'}$ (3.21 ppm). On déduit que le H_d est du même côté que le H_c et H_a, tandis que $H_{d'}$ est orienté vers l'arrière. Le H_d n'a pas donné de corrélation significative, on a regardé alors le $H_{d'}$. Ce dernier a donné une corrélation avec $H_{e'}$ (1.56 ppm) (un H du CH_2 en α du C=O) et avec H_g (1.02 ppm) (en γ du C=O). Ces deux hydrogènes pointent donc vers l'arrière. Par conséquent les autres hydrogènes de ces deux CH_2 pointent vers

l'avant (H_e en α du C=O (1.85 ppm) et $H_{g'}$ en γ du C=O (0.76 ppm). Par la suite, le $H_{e'}$ (1.56 ppm) corrèle avec H_g (1.02 ppm), donc ils sont bien du même côté. Aussi, le H_e (1.85 ppm) corrèle avec $H_{f'}$ (en β du C=O à 0.74 ppm) et le $H_{g'}$ (en γ du C=O à 0.76 ppm) d'où ils sont tous orientés vers l'avant. Finalement, le H_b corrèle avec le H_a et le H_c quelque soit son orientation, mais aussi avec le $H_{g'}$ (en γ du C=O) à 0.76 ppm, qui est orienté vers l'avant. Par conséquent, le H_b, H_a, H_c et $H_{g'}$ sont tous orienté vers l'avant. D'après ces analyses la stéréochimie de ce composé est trouvée comme suit :



III-2- Conversion directe des pyrrolidines de MBH 15 en pyrroles bicycliques polysubstitués 16 :

En vue d'achever la dernière étape du processus *tandem* pour la synthèse des pyrroles polysubstitués de MBH **16**, nous avons traité les pyrrolidines **15**, précédemment isolées, avec 3 équiv. de DBU dans l'acétonitrile à température ambiante.[12] Les pyrroles désirés **16** ont été obtenus par le biais d'une élimination de l'acide *p*-toluène sulfonique, suivie d'une aromatisation oxydante. Les résultats de cette étude, résumés dans le Tableau 2, montrent bien que ce protocole est efficace avec toutes les pyrrolidines avec différents groupes R^1 (électro-donneurs ou électro-accepteurs) et fournit les pyrroles désirés au bout de 2 à 7 h avec de rendements allant de 40 à 82% (Tableau 2, entrées 1-5).



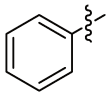
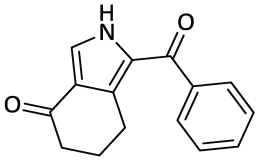
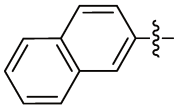
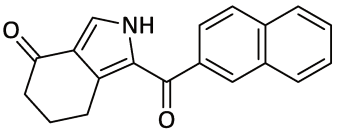
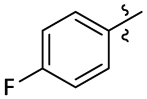
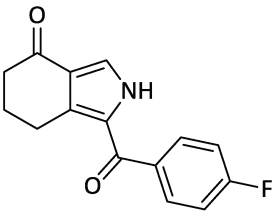
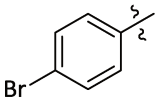
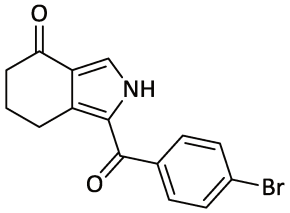
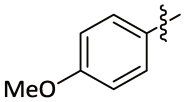
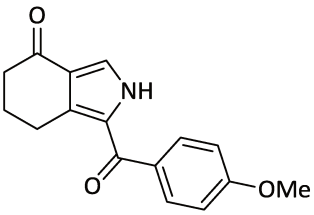
Entrée	R^1	Pyrrole de MBH 16	t (h)	Rdt (%)
1		 **16a**	7	65
2		 **16b**	2	40
3		 **16c**	3	70
4		 **16d**	4	82
5		 **16e**	6	65

Tableau 2

Conclusion

Le pyrrole est un des hétérocycles azotés les plus importants de la chimie organique. On le retrouve dans de nombreux produits naturels possédant des propriétés biologiques diverses. On le retrouve également dans des anti-cancéreux,[21] des anti-cholestérolémiants,[22] des anti-inflammatoires,[23] ou encore dans des substances indispensables à notre organisme ou à celui des plantes.

De nombreuses méthodes de synthèse de composés autour de ce noyau aromatique existent dans la littérature. Comme nous avons pu le constater, ces méthodes ne sont pas universelles. Selon le nombre et la nature des substituants présents, le chimiste devra mettre en œuvre la méthode la plus adaptée afin d'obtenir le motif pyrrolique de la meilleure manière possible. Le développement de nouvelles voies d'accès efficaces, rapides et moins chères pour ce type de structure est toujours un défi.

Inspirés par la méthode de formation des pyrroles mise au point par l'équipe de Kim,[12] nous avons mis en œuvre un processus en cascade, *via* une double *N*-alkylation, une addition de Michael intramoléculaire, suivie d'une détosylation/ aromatisation qui a permis d'accéder aux pyrroles de MBH **16a-e** avec de bons rendements (Schéma 7).

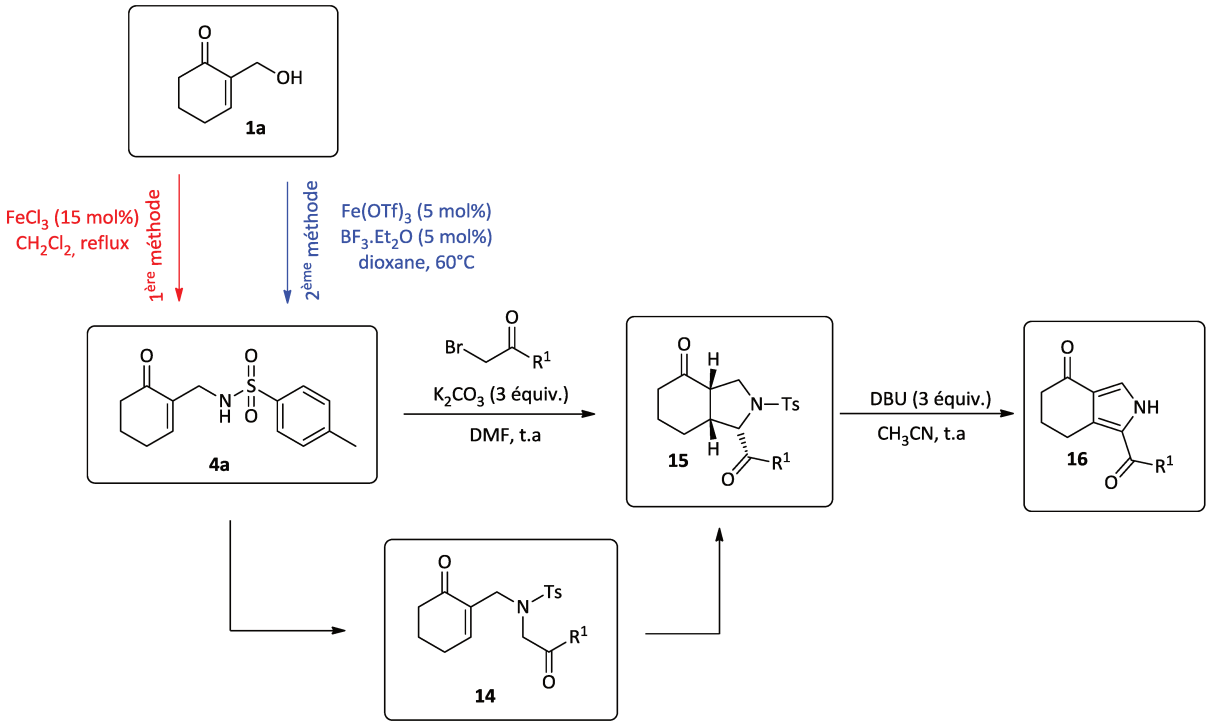


Schéma 7

Références bibliographiques :

1- R. A. Jones, G. P. Bean, "*The Chemistry of pyrroles*". Academic Press, London, **1977**.

2- E. D. Sternberg, D. Dolphin, C. Brücker, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151.

3- C. A. Briggs, R. A. Jennings, R. A. Wade, K. Harasawa, S. Ichikawa, K. Minohara, S. Nakagawa, (Warner-Lambert Company, USA) PTC Int. Appl. WO 9703959 Al, **1997**.

4- M. Lemaire, J. P. Clement, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 3061.

5- C. Najera, J. M. Sansano « L'actualité chimique » janvier **2013** – n° 370.

6- D. Curran, J. Grimshaw, S. D. Peresa, *Chem. Soc. Rev*. **1991**, *20*, 391.

7- B. Jolicoeur, E. E. Champan, A. Thompson, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531.

8- D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 3089.

9- V. Declerck, P. Ribière, J. Martinez, F. Lamaty, *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 8372.

10- J. M. Kim, K. Y. Lee, S. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 2805.

11- S. Gowrisankar, H. S. Kim, H. S. Lee, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc*. **2007**, *28*, 1844.

12- H. S. Lee, J. M. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 4119.

13- S. J. Kim, H. S. Kim, T. H. Kim, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc*. **2007**, *28*, 1605.

14- (a) T. S. A. Heugebaert, B. I. Roman, C. V. Stevens, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5626. (b) Q. Zang, S. Javed, P. Porubsky, F. Ullah, B. Neuenswander, G. H. Lushington, F. Z. Basha, M. G. Organ, P. R. Hanson, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 211. (d) K. Speck, T. Magauer, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048. (e) A. J. Gutierrez, K. J. Shea, J. J. Svoboda, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4335.

15- C. Garret, A. Carruette, V. Fardin, S. Moussaoui, J. –F. Peyronel, J.-C. Blanchard, P. M. Laduron , *Proc. Natd. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88*, 10208.

16- T. Wada, N. Fukuda, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1992**, *41*, 573.

17- (a) S. Mutti, C. Daubié, J. Malpart, X. Radisson, *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 8743. (b) H. Okamura, H. Shimizu, Y. Nakamura, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 4147. (c) M. Westling, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590. (d) K. N. Clary, M. Parvez, T. G. Back, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3751.

18- (a) K. Popandova-Yambolieva, C. Ivanov, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 57. (b) J.-L. Malleron, J.-F. Peyronel, P. Desmazeau, C. M'Houmadi, C. Planiol, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 543.

19- D. BonnetDelpon, J.-P. Bégué, T. Lequeux, M. Ourevitch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 59.

20- D. Duvvuru, J.-F.Betzer, P. Retailleau, G. Frison, A. Marinetti, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 483.

21- H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev*. **2007**, *108*, 264.

22- F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213.

23- A. Marino, C. Federico, M. Silvio, S. Giorgio, *J. Heterocycl. Chem*. **1982**, *19*, 1493.

Chapitre IV

Synthèse directe de γ-Céto Allylphosphonates Cycliques et Acycliques à Partir des Alcools Allyliques de MBH

Introduction

Découvert en 1669 par H. Brand, le phosphore est un élément abondant de l'écorce terrestre (environ 0,1%). Durant ces dernières décennies, la chimie du phosphore continue de connaitre un essor remarquable, le situant au cœur de nombreuses avancées dans le domaine de la recherche étant donné que le phosphore joue un rôle primordial dans la chimie du vivant et il est prépondérant dans de nombreux biomolécules et métabolites biologiques.

Les analogues d'acides phosphoniques (**A**, Figure 1) et leurs dérivés, les phosphonates (**B**, Figure 1) représentent une classe importante de composés organophosphorés qui ont été largement étudiés en biochimie et en médecine.[1]

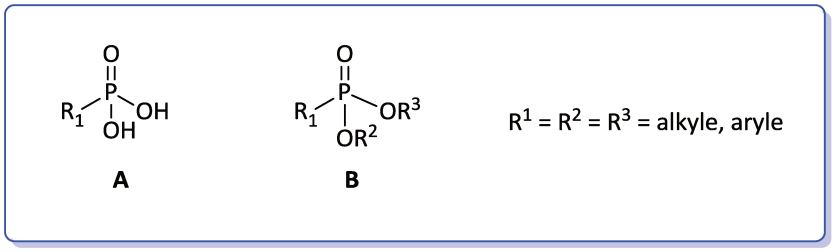


Figure 1

Les phosphonates ont trouvé une grande gamme d'applications dans le domaine industriel; leur bonne stabilité chimique et leur solubilité dans l'eau permet leur usage dans la formulation de détergents et dans l'inhibition de l'entartrage et de la corrosion dans les circuits de refroidissement.[2,3] Ils sont également utilisés en tant qu'agents efficaces de chélation qui se lient fortement aux ions métalliques,[4] en agrochimie en tant qu'herbicides,[5] pesticides,[6] insecticides[7] et fongicides.[8] Dans le domaine pharmaceutique, les phosphonates ont été utilisés dans le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux tels que le traitement des complications liées au cancer des os et l'hypercalcémie,[9] l'hépatite B (VHB),[10] l'hépatite C[11] et les virus de l'ADN comme le HPV.[10] En outre, le motif phosphonate se trouve, également, dans les agents anti VIH,[12] les antibiotiques,[13] les agents antiviraux[14] et les thérapies anticancéreuses.[15]

En synthèse organique, les phosphonates ont également servi d'excellents intermédiaires dans la synthèse d'innombrables composés biologiquement actifs, y compris de nombreux produits naturels.[16] Ils permettent aussi la formation de liaison carbone-carbone *via* la

réaction d'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).[17] Cette réaction est efficace pour former stéréosélectivement, dans des conditions douces, des esters α,β-insaturés (*E*) par action des anions phosphonates, fortement nucléophiles, sur des aldéhydes ou des cétones. La réaction de HWE est généralisée dans la figure 2, dans laquelle un aldéhyde est traité par le carbanion dérivé du phosphonoacétate de triéthyle pour fournir l'ester α,β-insaturé de configuration (*E*).

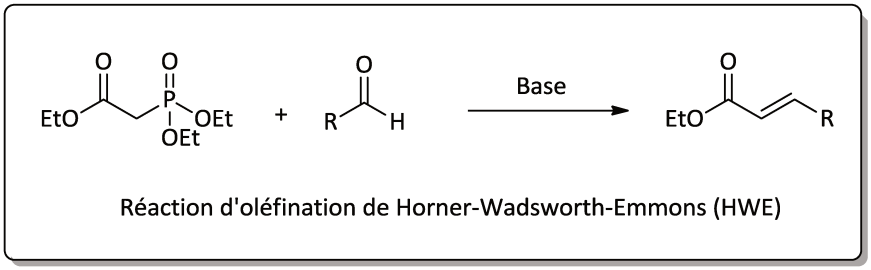


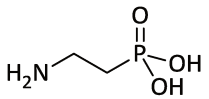
Figure 2

Parmi les dérivés phosphorés utilisés en synthèse organique, les oxoalkylphosphonates sont l'une des classes les plus intéressantes. Les cétophosphonates donnent lieu à une gamme de diverses réactions et permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités. Les phosphonates portant une fonction cétone en position α, β ou γ sont d'un grand intérêt pour la synthèse organique ; ils se sont avérés être des intermédiaires très « polyvalents » pour la synthèse des hydroxy-, amino-, diamino- et halogénophosphonates, dont l'intérêt dans les domaines médicinale, pharmaceutique et agrochimique est incontestable. Ils sont utilisés également dans les réactions de réduction, d'amination, de substitution, d'alkylation, de métathèse et de cycloaddition. Par ailleurs, les différentes fonctionnalisations permettent aussi de préparer une large variété d'hétérocycles azotés phosphorés, de taille variable (3 à 7 chaînons), tels que les oxaphospholes, l'oxaphosphinine, le vinyloxaphosphinine phosphonate, etc.

Dans la recherche de nouveaux composés contenant le motif phosphonate, notre choix s'est porté, dans ce chapitre, sur la synthèse directe de nouveaux γ-cétophosphonates allyliques à partir des alcools allyliques cycliques et acycliques de MBH. La première partie de ce chapitre concerne une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes d'accès aux composés contenant le motif phosphonate.

I- Rappels bibliographiques : Synthèse des phosphonates :

Les molécules organiques possédant une liaison carbone-phosphore dans leur structure sont relativement rares parmi les produits naturels. A ce jour, seulement une vingtaine de phosphonates naturels ont pu être isolés et caractérisés. Cette rareté les rend uniques puisque la plupart d'entre eux présentent une activité biologique importante et intéressante. Le premier composé naturel, contenant la liaison C-P, isolé en 1959 par Kandatsu and Horiguchi à partir d'un protozoaire,[18] est l'acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP) (Figure 3). Ceci a mené à la découverte accélérée d'une multitude de phosphonates d'origine naturelle à partir de diverses sources, y compris des champignons et des bactéries, ainsi que des microorganismes et des animaux terrestres et aquatiques.[19]



Acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP)

Figure 3

De nombreuses méthodes ont été décrites dans la littérature pour la synthèse des phosphonates. Ainsi, nous citerons, dans la partie bibliographique qui suit, les méthodes de synthèse les plus pertinentes ainsi que les protocoles qui mettent en œuvre les adduits de Morita-Baylis-Hillman (MBH) comme substrats de départ.

I-1- Synthèse des phosphonates à partir des dérivés halogénés :

La réaction de Michaelis–Arbuzov, qui est probablement la plus utilisée, a été originellement découverte par Michaelis en 1898,[20] et considérablement explorée plus en détail par Arbuzov quelques années après, en 1906[21] et 1910.[22] Ce protocole en trois étapes implique d'abord la mésylation d'alcool correspondant puis la conversion du mésylate intermédiaire en son dérivé halogéné. Ce dernier réagit avec un trialkylphosphite à chaud (135-150°C) et en l'absence de solvant, *via* une réaction de substitution de type S_N2 et forme un intermédiaire **C** de

trialkoxyphosphonium. L'anion halogénure, résultant de la première étape, attaque le groupe alkoxy pour fournir le phosphonate et un halogénure d'alkyle (Schéma 1).

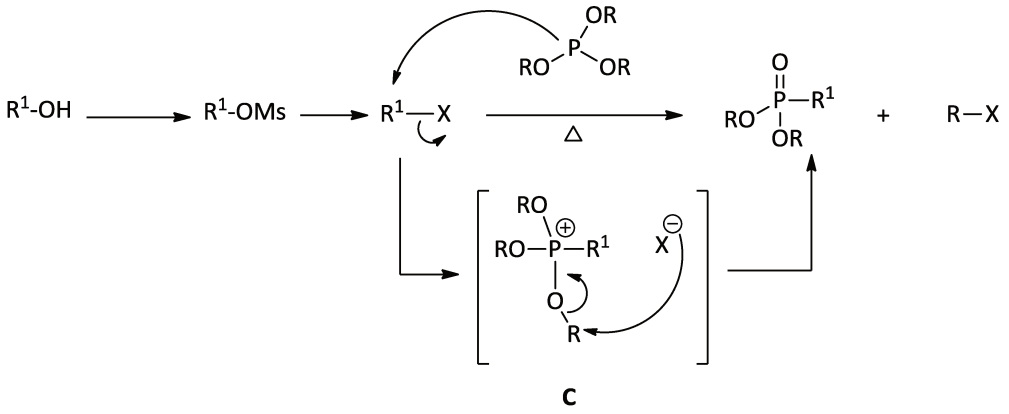


Schéma 1

La compétition entre l'halogénure d'alkyle utilisé comme réactif et celui produit lors de la réaction constitue un problème croissant pour cette réaction. De plus l'inconvénient de ce procédé est la température relativement élevée (150°C) requise pour que la réaction ait lieu. Ainsi, des groupes fonctionnels sensibles à la température peuvent se décomposer.

Par ailleurs, la réaction de Michaelis-Becker[23] est similaire à la réaction d'Arbuzov dans le sens où un halogénure d'alkyle est l'électrophile ; Cependant, au lieu d'utiliser un trialkylphosphite comme nucléophile, on utilise un dialkylphosphonate en présence d'une base. La base la plus souvent appliquée est le NaH, qui déprotone le phosphonate, permettant ainsi une attaque nucléophile sur l'halogénure d'alkyle électrophile selon un mécanisme S_N2 (Schéma 2).

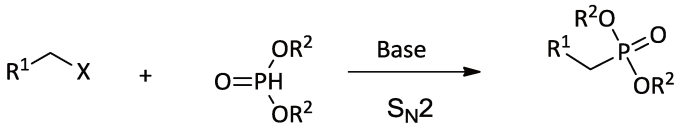


Schéma 2

La réaction d'Arbuzov et celle de Michaelis-Becker sont deux méthodologies efficaces et complémentaires pour l'introduction d'un groupe phosphonate de dialkyle. En revanche, la réaction de Michaelis-Becker est effectuée à température ambiante et est donc compatible avec des composés thermosensibles ; la réaction d'Arbuzov est avantageuse dans le cas où une base forte n'est pas tolérée.

Par ailleurs, la préparation des phosphonates allyliques acycliques de MBH tels que les phosphonométhacrylates à partir des halométhacrylates a été décrite par l'équipe de McFadden en 1989.[24] La réaction de substitution de chlorométhacrylates par le triméthylphosphite peut se produire en position α de l'halogène (S_N2), soit en position γ avec le réarrangement allylique subséquente de la double liaison (S_N2'). Pour cela, la réaction donne un mélange de phosphonates primaire et secondaire, respectivement dans le rapport (3 :1) (Schéma 3).

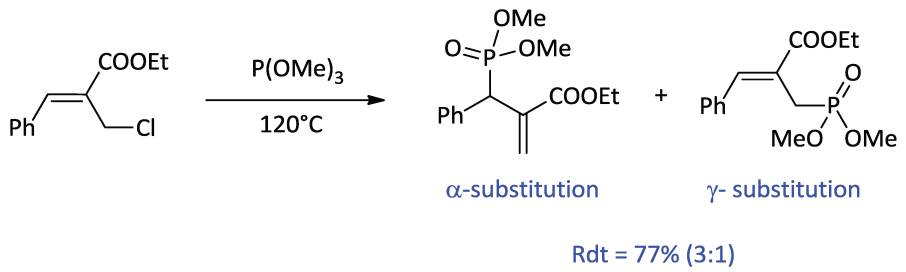


Schéma 3

En 2003, une méthode de synthèse sélective des allyl phosphonates primaires de MBH a été développée par Avci et Albayrak[25] par le biais d'une substitution nucléophile d'α-chlorométhylacrylate d'éthyle et α-bromométhylacrylate de tertiobutyle avec le triéthylphosphite à 95–105°C (Schéma 4). Les allylphosphonates ont été isolés avec de bons rendements de 80 – 90%.

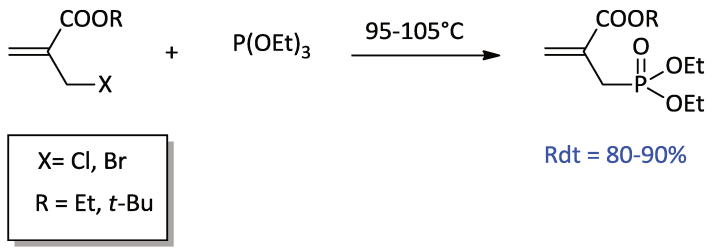


Schéma 4

En outre, la synthèse sélective des phosphonates secondaires, *via* la réaction de Michaelis-Becker en utilisant le diéthylphosphonate et un excès de base telle que le DABCO, a été mise au point par le groupe de Yang.[26]

Les 3-méthylène-3-phosphorylalcanoates sont synthétisés, avec de bons rendements, par la réaction de phosphorylation des dérivés bromés de MBH avec le diéthylphosphonate, l'oxyde de diphénylphosphine ou l'oxyde de dibenzylphosphine *via* des substitutions nucléophiles successives S_N2-S_N2' en présence de DABCO, dans l'acétonitrile à 80°C. Le mécanisme de cette réaction implique une substitution nucléophile S_N2 du DABCO sur le dérivé bromé, conduisant à un intermédiaire zwittérionique. Par la suite, une substitution S_N2' de l'ammonium par le nucléophile phosphonylé libère le phosphonate désiré avec régénération du DABCO (Schéma 5).

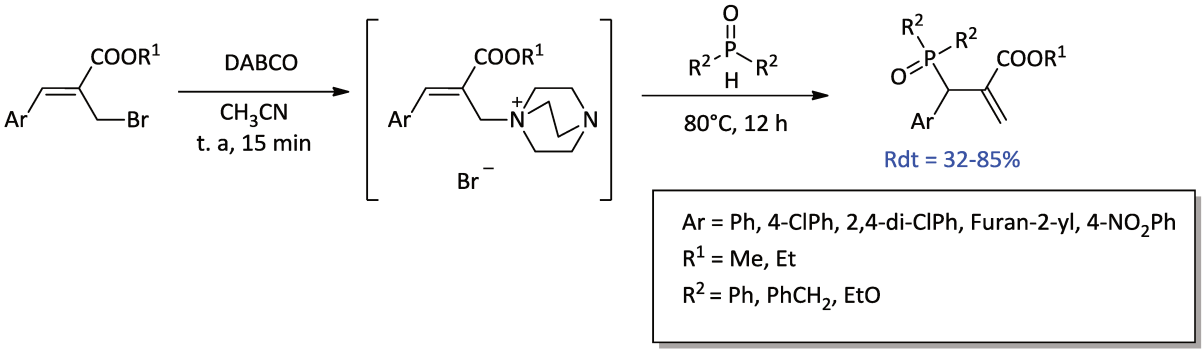


Schéma 5

Récemment, l'équipe de Kim[27] a développé une synthèse efficace de produits d'addition de *phospha*-MBH, avec de bons rendements, par la réaction de Michaelis-Arbuzov des sels de DABCO de bromures de MBH en présence de trialkylphosphite à 80°C (Schéma 6).

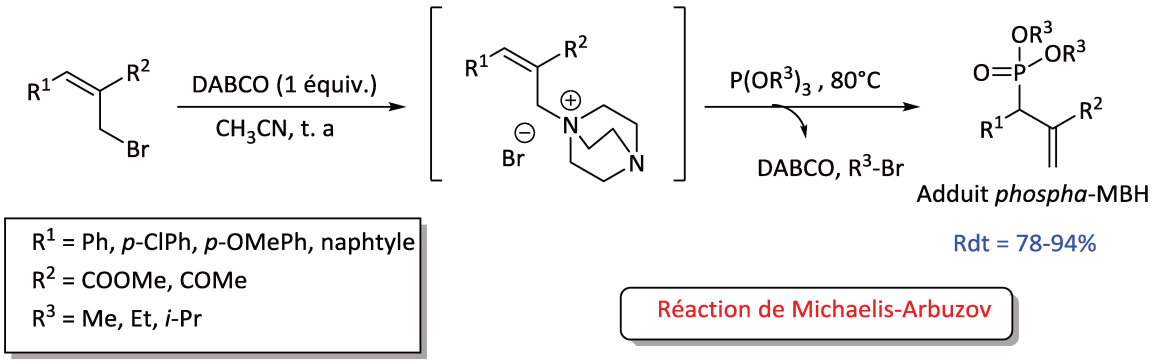


Schéma 6

I-2- Synthèse des phosphonates à partir des acétates de MBH :

En 1996, l'équipe de Basavaiah[28] a mis au point une simple méthodologie d'accès à une variété d'alcènes fonctionnalisés trisubstitués. La réaction des acétates acycliques de MBH, en l'occurrence, le 3-acétoxy-2-méthylènealcane nitriles (Réaction 1, Schéma 2) et le 3-acétoxy-2-méthylènealcanoate de méthyle (Réaction 2, Schéma 2), avec le triéthylphosphite, à 80°C et sans solvant, fournit après un réarrangement d'Arbuzov thermique, les phosphonates allyliques désirés avec une stéréosélectivité élevée et d'excellents rendements (Schéma 7).

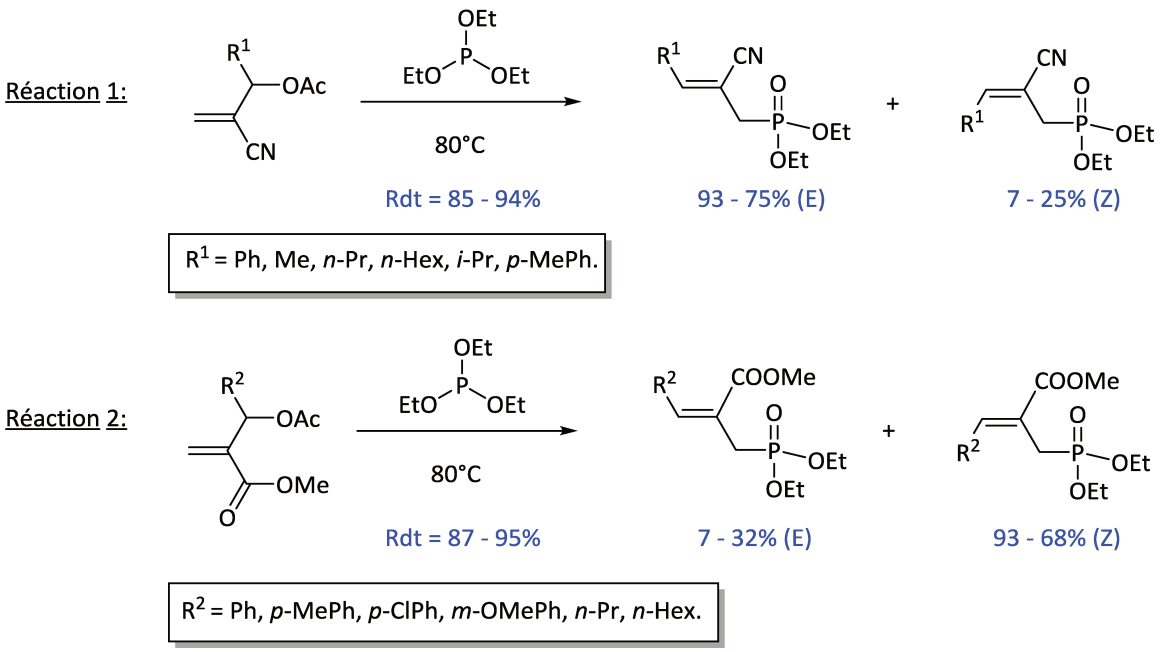


Schéma 7

Les résultats obtenus montrent que la stéréosélectivité des phosphonates allyliques, dérivant des 3-acétoxy-2-méthylènealcane nitriles (Réaction 1), dépend de la nature du groupe R^1. Ainsi, les acétates avec R^1 = alkyle donnent les phosphonates allyliques correspondants avec une stéréosélectivité élevée E (E/Z = >90/<10), tandis qu'avec R^1 = aryle une stéréosélectivité modérée est obtenue (E/Z = 75-80 / 25-20). Par ailleurs, avec les 3-acétoxy-2-méthylènealcanoate de méthyle (Réaction 2), une stéréosélectivité Z élevée (E/Z = >90 / <10) des phosphonates allyliques correspondants est obtenue quand R^2 = aryle mais avec R^2 = alkyle, la stéréosélectivité est modérée.

Cette étude a permis de proposer deux modèles d'états de transition possibles (**I**) et (**II**) pour expliquer le mécanisme de formation de ces phosphonates allyliques de MBH (Schéma 8).

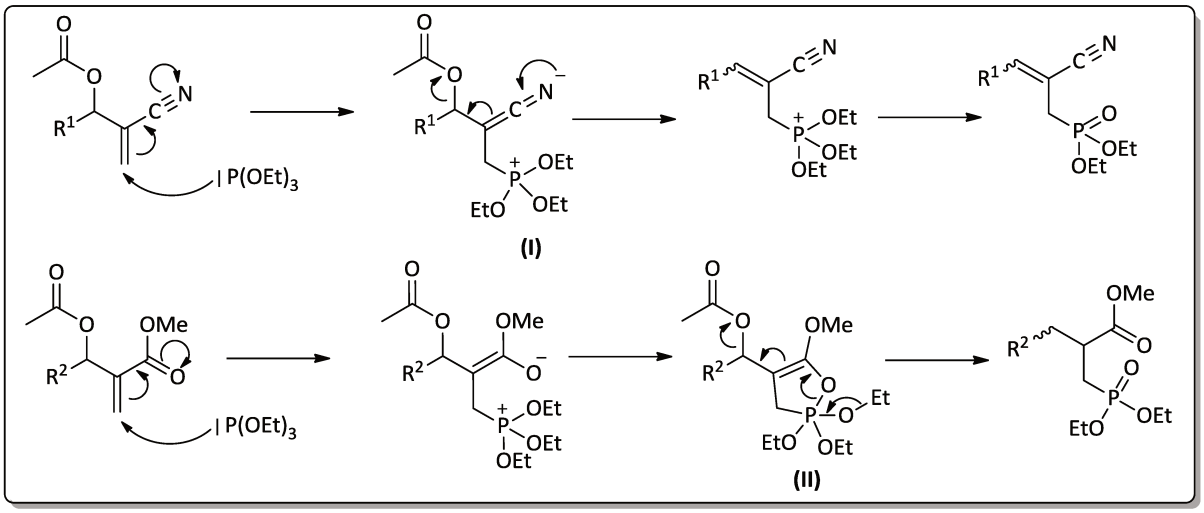


Schéma 8

Pour synthétiser sélectivement les esters insaturés phosphonylés de configuration Z, l'équipe de Badkar[29] a rapporté la substitution allylique de l'acétate acyclique de MBH par des nucléophiles phosphorés tels que les dialkylphosphonates. La réaction se fait au reflux de *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) et donne stéréosélectivement, par le biais d'une réaction de type S_N2', les esters insaturés phosphonylés de configuration *Z,* avec de bons rendements (Schéma 9).

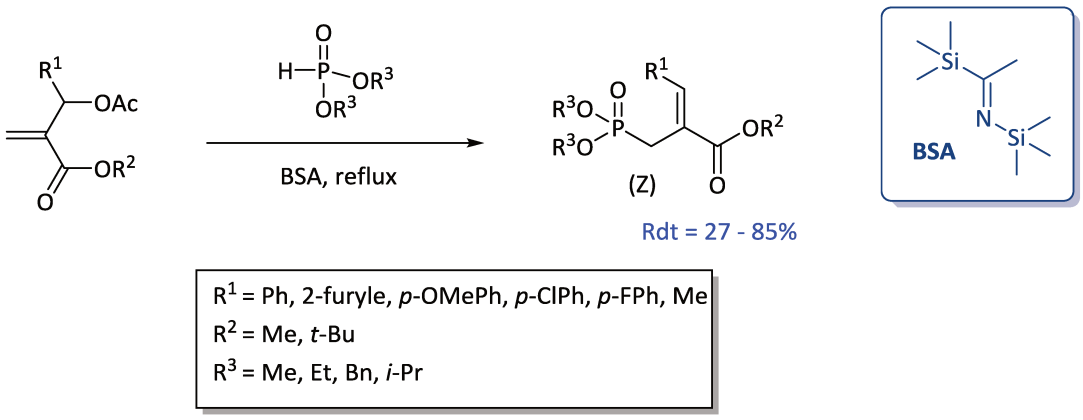


Schéma 9

I-3- Synthèse des phosphonates à partir des alcools allyliques simples et de MBH :

En 1990, Janecki et Bodalski[30] ont mis au point une méthode de synthèse, en deux étapes, de 2-méthoxy- ou 2-cyano allyl phosphonates de diéthyle avec de bons rendements (Schéma 10). Les alcools allyliques de MBH sont traités, dans la première étape, avec le phosphorochloridite d'éthyle en présence de triéthylamine à -10°C pour fournir les intermédiaires allyl phosphites correspondants. Ceux-ci se transforment, dans la deuxième étape, en allyl phosphonates *via* le réarrangement thermique d'Arbuzov (Schéma 10). Les 2-méthoxy allyl phosphonates de diéthyle sont obtenus sélectivement avec la configuration Z, tandis que les 2-cyano allyl phosphonates de diéthyle sont sous forme de mélange de stéréoisomères avec prédominance du diastéréoisomère *E*.

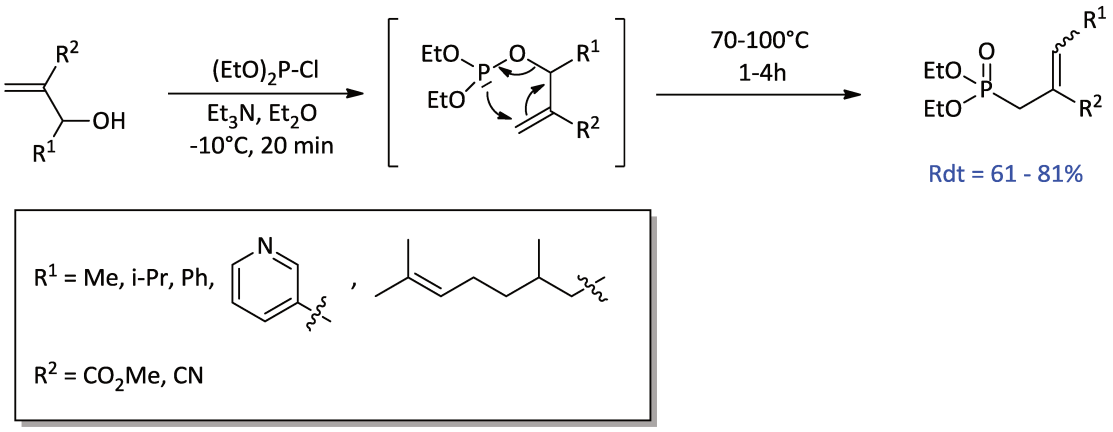


Schéma 10

Récemment, une méthode de synthèse stéréosélective des *Z*-allyl phosphonates, en une seule étape, a été rapportée par Das et Coll.[31] La conversion directe des alcools allyliques de MBH en allyl phosphonates correspondants est catalysée par un acide de Lewis tel que $FeCl_3$ et au reflux du toluène (Schéma 11). L'action de trialkylphosphite sur les alcools de MBH donne, bout de 1 à 1,5 h, exclusivement les *Z*-allyl phosphonates avec d'excellents rendements (88 – 98%).

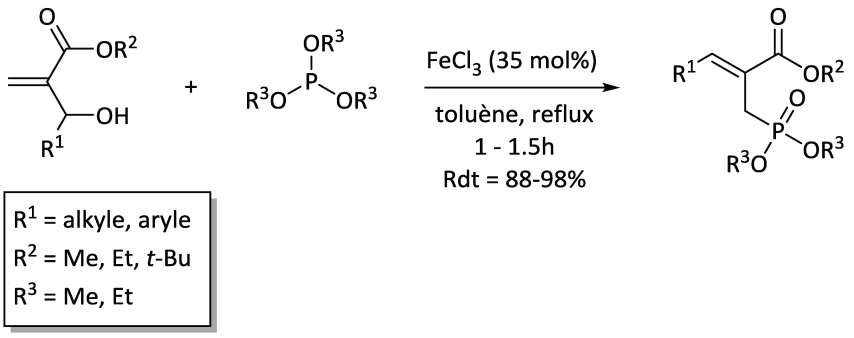


Schéma 11

La simplicité du protocole expérimental, la conversion directe des alcools de départ, l'utilisation de réactifs peu onéreux, les rendements impressionnants et l'excellente stéréosélectivité sont les avantages du présent procédé du groupe de Das.

Pour expliquer la formation exclusive des *Z*-allyl phosphonates, Das et Coll.[31] ont proposé un mécanisme qui commence par l'activation du groupe hydroxyle de l'alcool de MBH par $FeCl_3$, ce qui génère un intermédiaire lié à $FeCl_2$. Ce dernier, subit une attaque par l'ion chlorure, libéré au cours de la première étape, et produit intermédiairement les (Z)-chlorures d'allyle, qui, via une réaction d'Arbuzov avec le trialkylphosphite, donne les (Z)-allyl phosphonates (Schéma 12).

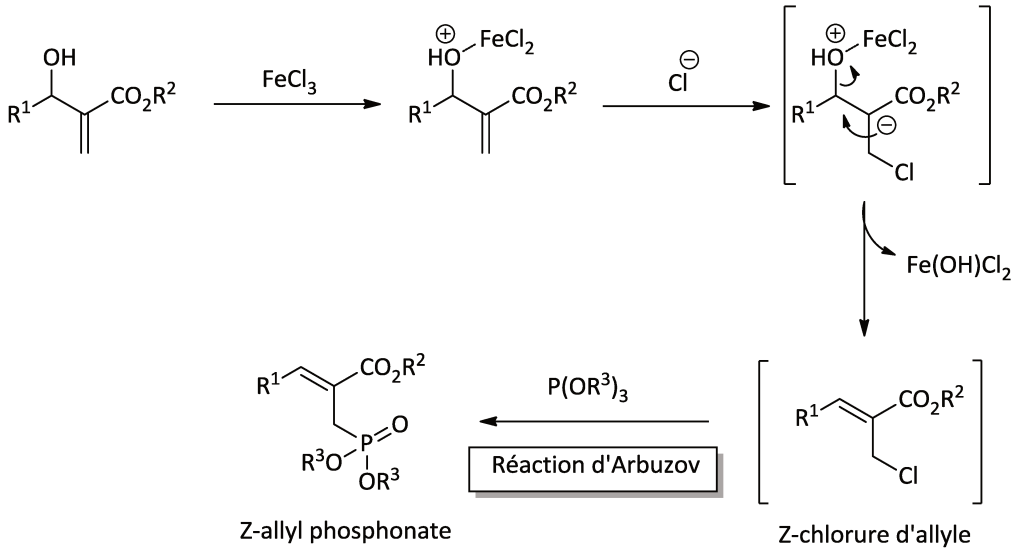


Schéma 12

En utilisant un autre acide de Lewis tel que ZnI_2, Wiemer et Coll.[32] ont décrit la conversion directe des alcools allyliques primaires et secondaires en allyl phosphonates correspondants, avec de bons rendements, *via* la réaction d'Arbuzov. Cette conversion est basée sur le traitement des alcools allyliques avec le triéthylphosphite en présence de 1.5 équiv. de ZnI_2 dans le toluène à reflux (Schéma 13).

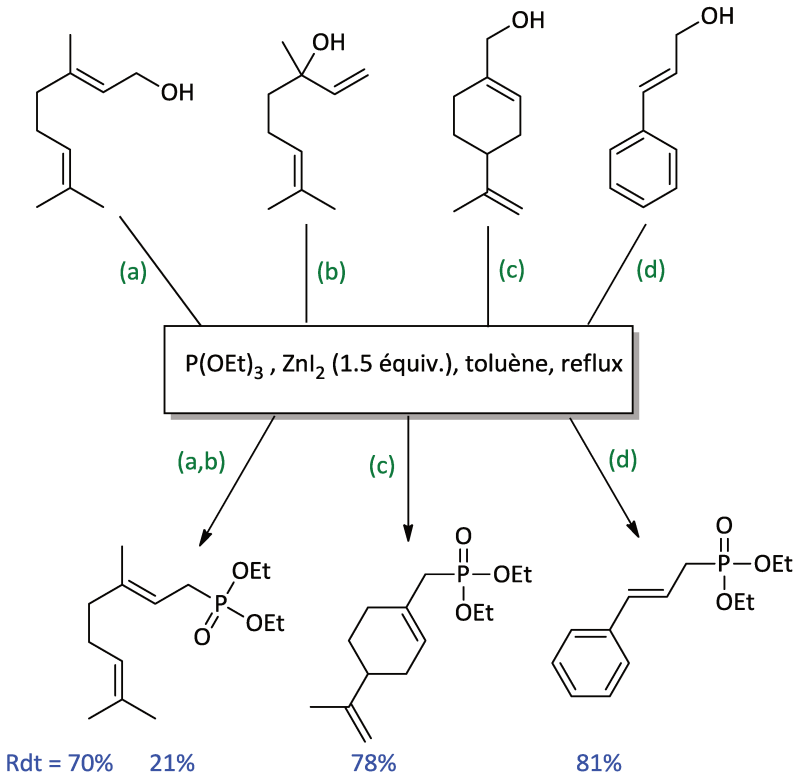


Schéma 13

I-4- Synthèse des phosphonates à partir d'autres adduits :

En 2004, Mrabet et Zantour[33] ont rapporté une méthode de synthèse des allyl phosphonates en deux étapes à partir d'adduits de MBH tels que le 2-(morpholin-4-ylméthyl)acrylate d'éthyle et les alcoxyphosphites. Le protocole de synthèse met en œuvre, dans la première étape, l'addition d'un excès d'iodure de méthyle sur l'adduit de MBH dans le méthanol à 40°C pour former le sel d'ammonium correspondant qui, dans une deuxième étape, se transforme en présence d'alcoxyphosphites, au reflux de benzène anhydre, en 2-éthoxycarbonylallylphosphonates *via* une réaction de substitution de type S_N2 ou S_N2' avec de bons rendements (Schéma 14).

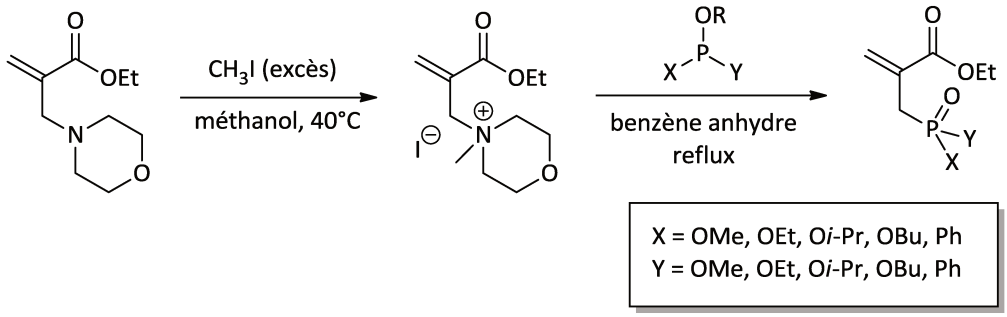


Schéma 14

Une deuxième méthode d'accès aux allyl phosphonates, en deux étapes, a été décrite dans ce même travail par Mrabet et Zantour.[33] La réaction des adduits *aza*-MBH a été effectuée sans solvant en présence d'une quantité catalytique d'éthylate de sodium et d'un excès de dialkylphosphites, ce qui donne après agitation à température ambiante pendant 40 heures le produit d'addition correspondant (Schéma 15, 1ère étape). Ce dernier peut être par la suite converti en allyl phosphonates en présence d'un léger excès d'iodure de méthyle au reflux du méthanol (Schéma 15, 2ème étape).

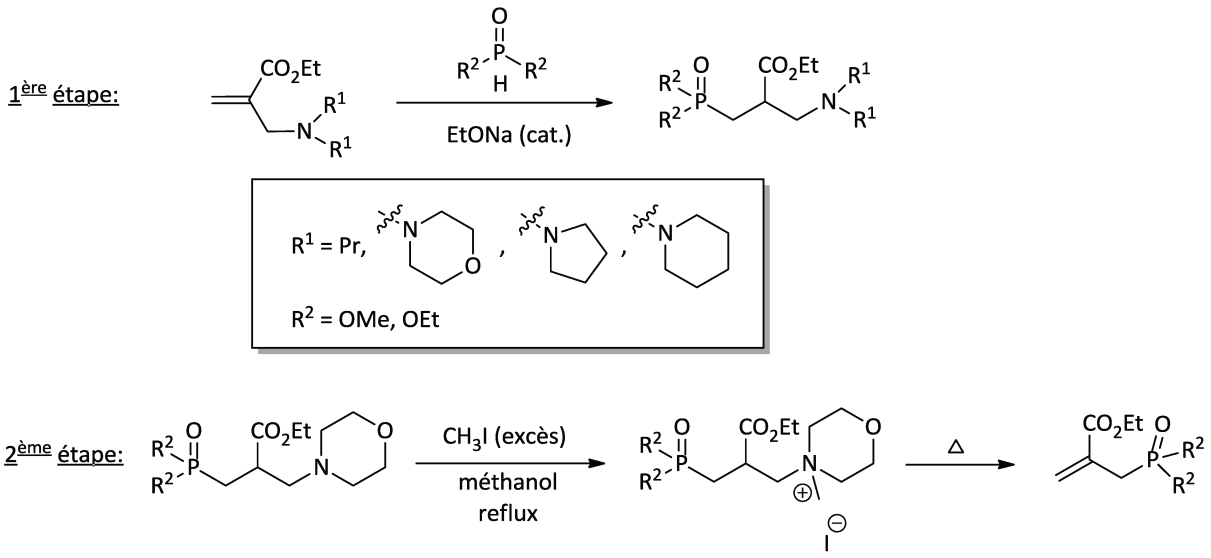


Schéma 15

Dans ce même axe de recherche et dans des travaux similaires, l'équipe de Zantour[34] a proposé une méthode de synthèse d'une série de 2-dialkylphosphonométhylpropènenitriles. Ces derniers sont obtenus, à partir de leurs homologues les 2-(*N*,*N*-dialkylaminométhyl) propènenitriles, selon deux voies de synthèse. La première voie est une addition de dialkylphosphites sur les dérivés acryliques, en présence d'une quantité catalytique

d'alcoolate de sodium, suivie d'une élimination de type Hoffman, tandis que la deuxième voie utilise un processus classique de type Arbuzov (Schéma 16).

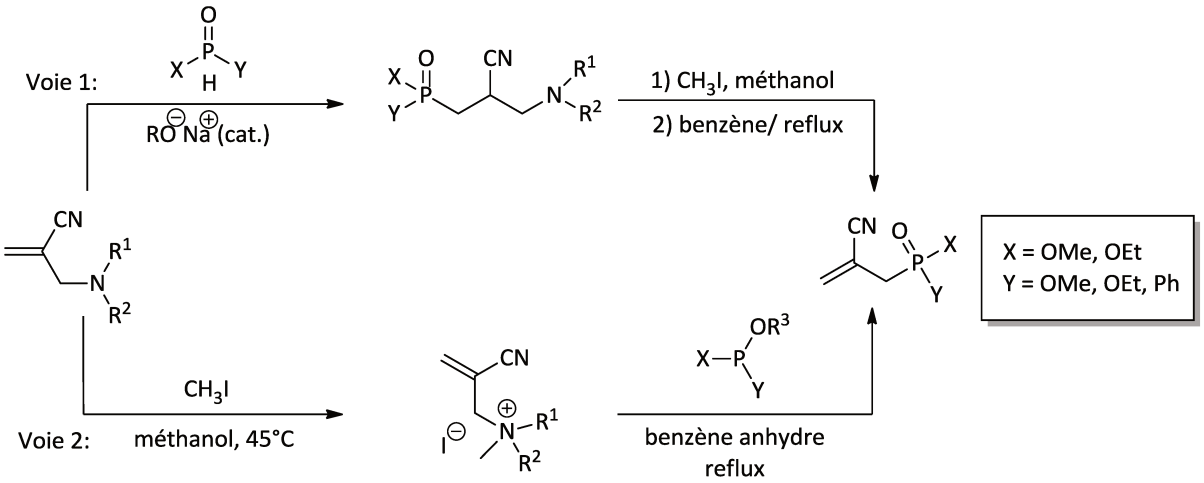


Schéma 16

Dans cette partie bibliographique, nous avons examiné les principaux travaux effectués, dans la littérature, dans le domaine de synthèse des phosphonates. Dans la plupart de ces travaux, les phosphonates ont été obtenus en plusieurs étapes et en utilisant parfois des conditions draconiennes. En revanche, très peu d'exemples utilisent directement les alcools pour synthétiser ces composés phosphorés. De plus, toutes les publications trouvées décrivent la synthèse des phosphonates de MBH à partir des adduits acycliques de MBH et aucun exemple n'utilise les adduits cycliques de MBH. En vue d'accéder plus aisément aux phosphonates de MBH, nous présenterons maintenant les principaux travaux réalisés par notre équipe dans ce cadre.

II- Synthèse de γ-céto allyl phosphonates à partir des alcools cycliques de MBH 1a :

Dans des travaux antérieurs, réalisés par Elleuch et ses collaborateurs,[35] nous avons récemment mis au point un efficace protocole d'accès à une nouvelle série de γ-cétophosphonates allyliques de MBH **19** et **20** avec de bons rendements (70-93%), en utilisant les acétates cycliques de MBH **17** et **18**, comme substrats de départ, le

triéthylphosphite ou un alcoxydiphényl phosphine et soit la DMAP ou l'imidazole, comme additifs.

Il est à noter que les conditions expérimentales douces sans solvant, la régiosélectivité élevée sont les principales caractéristiques attrayantes de cette méthodologie de synthèse (Schéma 17).

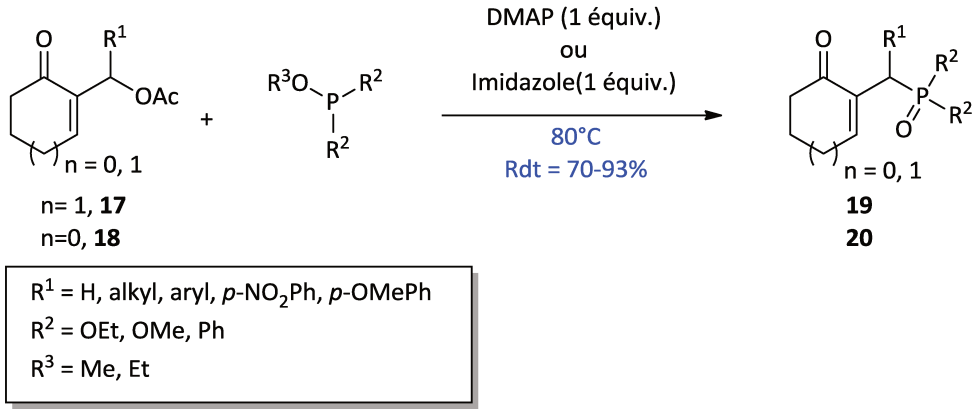


Schéma 17

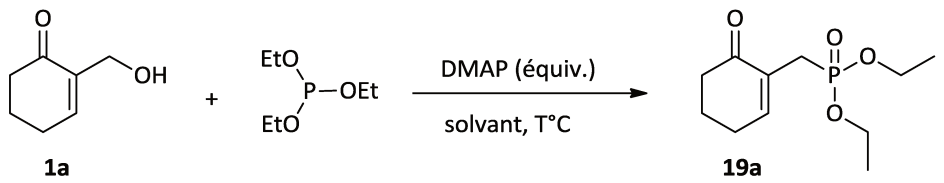
II-1- Optimisation de la méthodologie :

Dans la continuité de notre travail et en vue de mettre au point un accès « plus court » à cette famille de composés, notre premier essai a été de tester le comportement de l'alcool allylique de MBH **1a** *vis-à-vis* du triéthylphosphite dans le toluène. Nous avons noté que la réaction n'évolue pas et le substrat de départ a été totalement récupéré après 72 heures d'agitation au reflux du toluène (Tableau1, entrée 1). En s'inspirant de notre récent article,[35] nous avons pensé à ajouter un additif dans le milieu réactionnel tel que la DMAP. Avec 0,5 équiv. de DMAP et au reflux du toluène, une réaction lente a été observée et le produit désiré **19a** a été obtenu avec un faible rendement (30%) au bout de 72 heures (Tableau1, entrée 2).

Ce résultat encourageant nous a amenés à réaliser d'autres essais afin d'optimiser les conditions de conversion directe de l'alcool de MBH **1a** en phosphonate **19a** (Tableau 1).

D'après les résultats obtenus, l'utilisation d'un équivalent de DMAP au reflux du toluène ou du THF a été moins efficace ; un temps de réaction long de 120 heures a été requis et de faibles rendements en produit désiré ont été obtenus (trace et 45 %) (Tableau 1, entrées 3 et 4).

D'autre part, la réalisation de la réaction de l'alcool **1a** avec le triéthylphosphite sans solvant et sans additif s'est révélée aussi inefficace et les réactifs de départ ont été récupérés intacts après 8 heures d'agitation à température ambiante ou même à 80°C (Tableau 1, entrée 5). En travaillant avec 0,5 équiv. de DMAP, sans solvant à 80°C, le phosphonate **19a** a été isolé après 4 heures avec un faible rendement de 35% (Tableau 1, entrée 6). Considérant le temps de réaction et le rendement en phosphonate **19a**, l'utilisation d'un équivalent de DMAP à 80°C et sans solvant s'est avérée être le plus efficace (Tableau 1, entrée 7). Dans ces conditions, le γ-céto allylphosphonate **19a** a été obtenu comme l'unique produit avec un rendement de 75% au bout d'une heure. La structure de ce composé est confirmée par l'analyse des données de la RMN du ^{1}H, ^{13}C et ^{31}P.

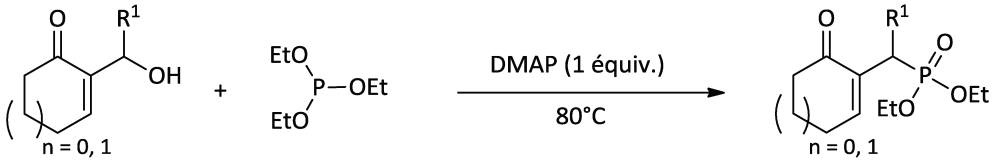


Entrée	DMAP (équiv.)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
1	0	Toluène	110	72	-
2	0.5	Toluène	110	72	30
3	1	Toluène	110	120	45
4	1	THF	66	120	Trace
5	0	-	t. a / 80	8	-
6	0.5	-	80	4	35
7	**1**	**-**	**80**	**1**	**75**

Tableau 1

II-2- Champ d'application et limitations :

Dans le but de mieux explorer cette nouvelle méthode de synthèse, nous avons fait réagir une variété d'alcools de MBH **1** et **2**, primaires et secondaires portant une chaine alkyle ou aryle, avec le triéthylphosphite en présence d'un équivalent de DMAP à 80°C sans solvant. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.



n=1, **1**
n= 0, **2**

19
20

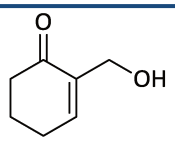
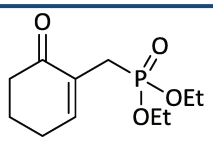
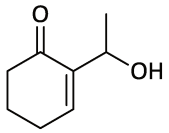
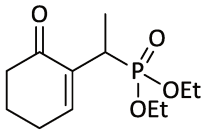
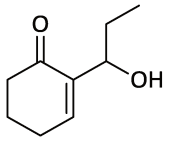
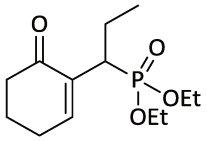
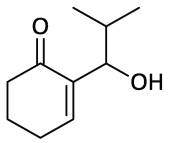
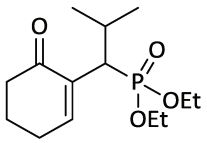
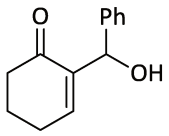
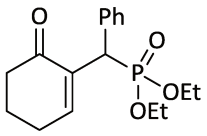
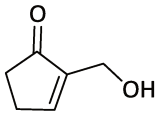
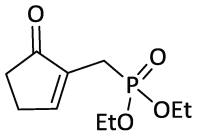
Entrée	Alcool de MBH	Phosphonate	t (h)	Rdt (%)
1	 **1a**	 **19a**	1	75
2	 **1b**	 **19b**	1.5	77
3	 **1c**	 **19c**	1	80
4	 **1d**	 **19d**	2	84
5	 **1e**	 **19e**	4	64
6	 **2**	 **20**	4	58

Tableau 2

Les γ-céto allylphosphonates **19** et **20** ont été obtenus à partir des alcools de MBH primaires **1a** et **2** ou secondaires **1b-e** (R= alkyle linéaire / ramifié ou aryle). La conversion des alcools **1** et **2** en phosphonates correspondants **19** et **20** était totale en 1 à 4 heures avec des rendements de 58 à 84%. Nos résultats suggèrent que cette réaction a bien fonctionné avec les alcools de MBH cycliques à six chaînons **1a-e** (Tableau 2, entrées 1-5), ainsi qu'avec l'alcool de MBH cyclique à cinq chaînons **2** (Tableau 2, entrée 6).

II-3- Mécanisme réactionnel :

Dans la présente étude, pour tenter d'expliquer la formation des phosphonates allyliques cycliques de MBH **19** et **20**, nous proposons le mécanisme réactionnel du schéma 18. La réaction débuterait par une addition-1,4 de la DMAP sur l'alcool allylique de MBH, ce qui conduirait à un énolate qui, après élimination d'ion hydroxyde, donnerait l'intermédiaire réactionnel (**i**). Une addition conjuguée du triéthylphosphite sur cet intermédiaire se produirait et serait suivie d'une élimination de la DMAP pour fournir un deuxième intermédiaire phosphonium (**ii**). L'ion hydroxyde présent dans le milieu réagirait finalement, avec cet intermédiaire phosphonium pour donner le phosphonate désiré *via* une réaction d'Arbuzov. Il s'agirait donc d'une double β'-addition conjuguée/élimination suivie par une réaction d'Arbuzov.

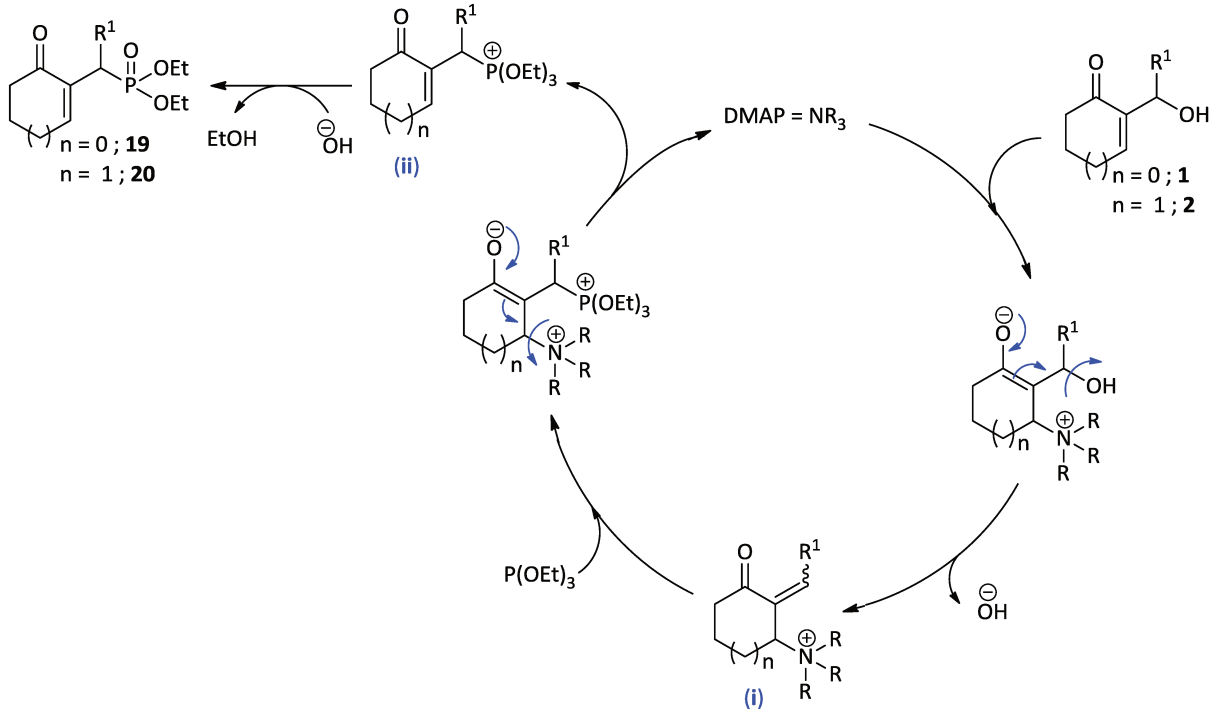


Schéma 18

III- Réactivité des alcools acycliques de MBH 21 *vis-à-vis* des trialkyl et triarylphosphites :

Les dérivés acryliques et particulièrement les esters **21** (Figure 4) sont actuellement connus comme de bons accepteurs de Michael vu leur grande réactivité en tant que composés électrophiles *vis-à-vis* de divers nucléophiles.

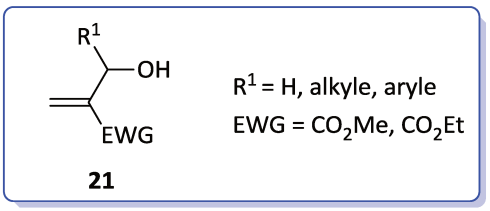


Figure 4

III-1- Préparation des alcools acycliques de MBH 21 :

Nous avons procédé à la préparation des alcools acycliques de MBH **21** à partir des travaux publiés dans la littérature. En effet, la condensation du formaldéhyde aqueux (30%) sur le phosphonoacétate de triéthyle en présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium dans l'eau et en l'absence de solvant organique, conduit à l'α-(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle **21a** avec de bon rendement (Schéma 19).[36]

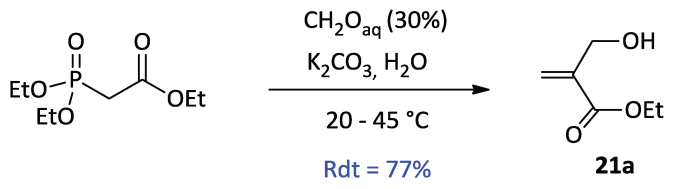


Schéma 19

Ainsi, nous avons synthétisé les esters acryliques α-hydroxyalkylés **21b** et **21c** *via* un couplage simple et efficace d'aldéhydes et d'acrylate de méthyle, catalysé par le DABCO (Schéma 20).[37]

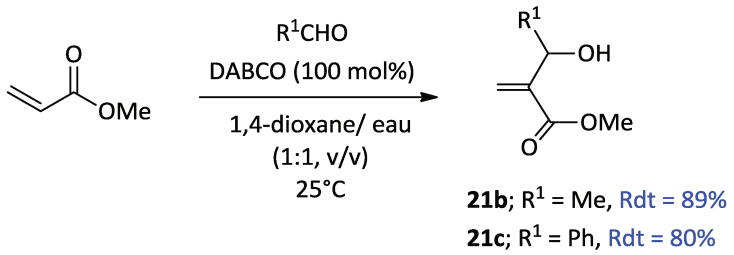
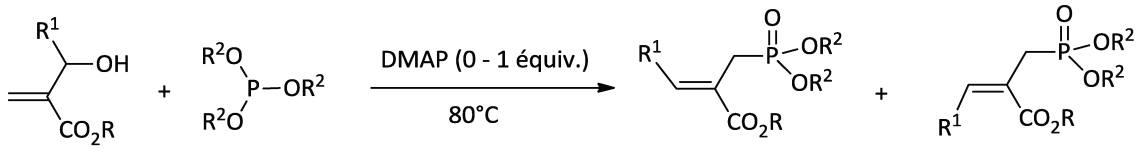


Schéma 20

III-2- Synthèse d'allylphosphonates à partir des alcools acycliques de MBH 21 : Optimisation de la méthodologie :

Afin d'explorer l'étendue et les limites de la méthode de synthèse rapide et efficace des γ-céto-allylphosphonates cycliques de MBH **19** et **20**, nous allons tester, dans cette partie, le comportement d'une variété d'alcools acycliques de MBH **21** *vis-à-vis* de trialkyl et triarylphosphites dans les conditions précédemment optimisées (1 équiv. de DMAP, sans solvant à 80°C) (Schéma 21). Nous avons observé que l'alcool acyclique de MBH **21a** réagit

avec le triéthylphosphite pour fournir, en une heure, le phosphonate désiré **22a** avec un bon rendement de 90% *via* une substitution nucléophile (Tableau 3, entrée 1). En revanche, la réalisation de cette réaction sans DMAP, sans solvant et à 80°C donne le meilleur résultat puisque le phosphonate allylique **22a** a été obtenu avec 92% de rendement en une demi-heure (Tableau 3, entrée 2).



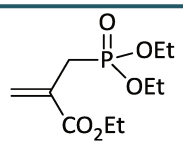
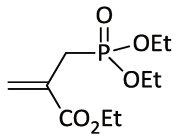
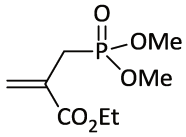
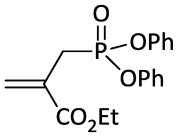
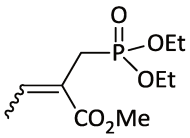
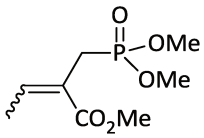
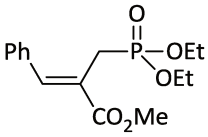
21a: R= Et, R^1= H R^2 = Me, Et, Ph
21b: R= Me, R^1= Me
21c: R= Me, R^1= Ph

Majeur: (*Z*)**-22** **Mineur:** (*E*)**-22**

Schéma 21

III-3- Champ d'application :

Encouragés par ces résultats, une variété d'alcools acycliques de MBH **21** et de trialkyl /triarylphosphites ont été testés pour déterminer « le scope » du présent protocole (Tableau 3).

Entrée	Alcool de MBH 21	$P(OR^3)_3$/DMAP (équiv.)	Phosphonate 22	t (min)/ Rdt (%)	Ratio[a] Z/E
1	**21a**	$P(OEt)_3$/1	 **22a**	60 / 90	-
2	**21a**	$P(OEt)_3$/0	 **22a**	30 / 92	-
3	**21a**	$P(OMe)_3$/0	 **22b**	30 / 60	-
4	**21a**	$P(OPh)_3$/0	 **22c**	30 / 62	-
5	**21b**	$P(OEt)_3$/0	 **22d**	30 / 92	87 :13
6	**21b**	$P(OMe)_3$/0	 **22e**	30 / 56	94 :06
7	**21c**	$P(OEt)_3$/0	 **22f**	30 / 82	100 : 0

[a]Les configuration *Z* et *E* ont été attribuées par les études NOE et l'estimation des intensités intégrées des pics des spectres de la RMN du ^{31}P de brut réactionnel.

Tableau 3

Les résultats consignés dans le tableau 3 nous permettent de conclure que la substitution de l'alcool primaire **21a** avec une variété de trialkylphosphites a donné les phosphonates allyliques correspondants **22b-c** avec des rendements satisfaisants de 60 et 62% (Tableau 3, entrées 3 et 4).

La réaction des alcools secondaires de MBH **21**b et **21**c avec des trialkylphosphites a également été étudiée. Dans les conditions expérimentales précédentes (sans solvant, 80°C, sans additif), une réaction de type S_N2' suivie d'un réarrangement d'Arbuzov a donné les allylphosphonates primaires **22d-f** correspondants avec une stéréosélectivité Z élevée (Z/E= 87- 100 / 13-0) et avec des rendements variant de 56-92% (Tableau 3, entrées 5-7). Il semble que les rapports Z/E dépendent de la nature du groupe R en position allylique. En effet, quand il s'agit d'un groupe alkyle, c'est-à-dire R^1= Me, les phosphonates **22d** et **22e** ont été obtenus avec une diastéréosélectivité Z élevée (ed = 74-88%), alors que lorsque R^1 = Ph, le cinnamylphosphonate **22f** correspondant a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (ed = 100%). Ce résultat est en bon accord avec les travaux antérieurs de Basavaiah et ses collaborateurs sur l'addition nucléophile de triéthylphosphite sur des acétates de Morita-Baylis-Hillman.[28]

III-4- Mécanisme réactionnel :

Nous supposons que cette réaction commence par une addition-1,4 du trialkyl/triarylphosphite sur l'alcool allylique de MBH **21** conduisant à un énolate qui après élimination d'ion hydroxyde donne l'intermédiaire phosphonium. Une réaction d'Arbuzov se produit ultérieurement pour fournir finalement le phosphonate correspondant **22** (Schéma 22). Il s'agit donc d'une addition-1,4/β-élimination, suivie d'une réaction d'Arbuzov.

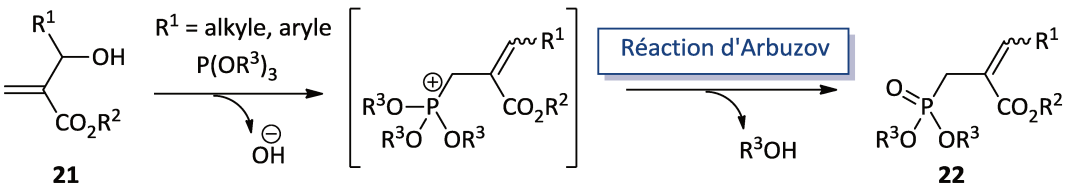


Schéma 22

Conclusion et perspectives

Les phosphonates représentent une classe importante de composés organophosphorés. Leur utilisation comme réactifs ou comme intermédiaires dans la synthèse organique est très répandue, de plus, il existe une pléthore d'exemples de composés biologiquement actifs possédant le motif phosphonate dans leurs structures. La synthèse de ces phosphonates occupe alors une part importante en synthèse organique et la recherche de nouvelles voies d'accès simple et efficace, à cette famille de composés, reste toujours indispensable.

Sur cette thématique, nous avons mis au point, dans ce travail, une nouvelle méthode directe, simple et efficace permettant un accès hautement régio- et stéréosélectif aux phosphonates allyliques de MBH.

Dans un premier temps, nous avons réussi à mettre au point une nouvelle méthode de phosphonylation d'une variété d'alcools allyliques cycliques de MBH primaires et β'-fonctionnalisés à 5 ou à 6 chaînons **1** et **2** avec le triéthylphosphite pour fournir sélectivement les γ-céto allylphosphonates cycliques de MBH **19** et **20**. Cette méthode de phosphonylation a été ensuite testée et modifiée, dans un second temps, avec une variété d'alcools allyliques acycliques de MBH primaires et β'-fonctionnalisés **21** et une variété de trialkylphosphite pour conduire à nouvelle série d'allylphosphonates acycliques de MBH **22** avec une haute stéréosélectivité (Schéma 23).

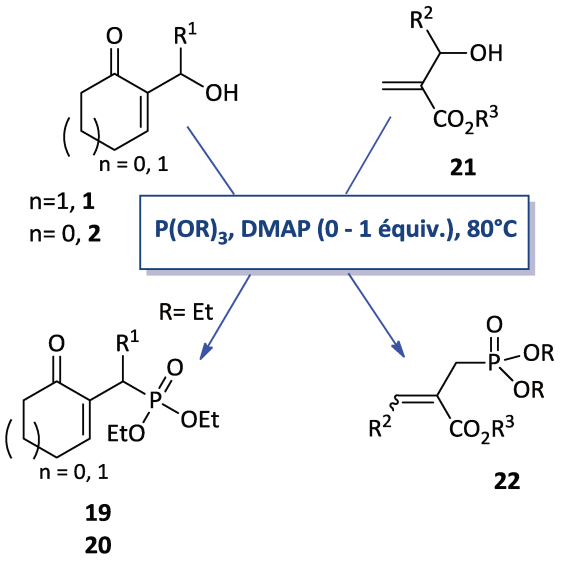


Schéma 23

L'incorporation de fonctions amines et alcools aux phosphonates augmente leur pouvoir chélatant et permet l'obtention de nouvelles catégories de phosphonates notamment les amino, les amido et les hydroxyphosphonates qui trouvent des applications dans la synthèse des produits doués d'activités biologiques intéressantes. Pour cela, le γ-céto allylphosphonate cyclique de MBH **19a**, synthétisé dans ce chapitre, sera utilisé, dans le dernier chapitre de cette thèse, comme substrat pour la synthèse des γ-amino allylphosphonates de MBH **25** et **27** (Schéma 24).

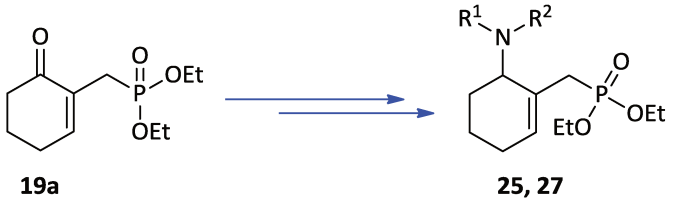


Schéma 24

Références bibliographiques

1- F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos, *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 899.

2- G. W. Schweitzer, International water Conference Pittsburgh, **1969**.

3- R. G. Jonansson, K. Rispler, B. Winchar, W. D. Gunter, *Chem. Geology*. **1996**, *132*, 215.

4- (a) E. Gumienna–Kontecka, J. Jezierska, M. Lecouvey, Y. Leroux, H. Kozlowski, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *89*, 13. (b) E. Gumienna–Kontecka, R. Silvagni, R. Lipinski, M. Lecouvey, F. C. Marincola, G. Crisponi, V. M. Nurchi, Y. Leroux, H. Kozlowski, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *339*, 111. (c) T. Bailly, R. Burgada, T. Prange, M. Lecouvey, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 189.

5- G. Gardner, J. J. Steffens, B. T. Grayson, D. A. Kleier, *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, *40*, 318.

6- A. L. Aspelin, Pesticide industry sales and usage, 1997, US EPA market estimates.

7- B. Grant, D. Guest, *Biol. Rev.* **2008**, *66*, 159.

8- K.R. Roy, S. J. Eugene, K. V. Nidiry, B. Sachchidananda, L. Bhanooduth, B. Singh, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 3971.

9- M, L. Bigsterbosch, L. J. J. W. Smeijsters, T. J. C. van Berkel, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1146.

10- E. De Clercq, *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 569.

11- X. C. Sheng, H. Pyun, K. Chaudhary, J. Wang, E. Doerffler, M. Fleury, D. McMurtie, X. Chem, W. E. Delaney, C. U. Kim, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3453.

12- S. V. Gulnik, M. Eissenstat, *Curr. Opin. HIV AIDS* **2008**, *3*, 633.

13- H. B. Maruyama, M. Aisawa, T. Sawada, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 444.

14- F. E. Hahn, *Naturwissenschaften* **1981**, *68*, 90.

15- T. A. Guise, *Cancer Treat. Rev.* **2008**, *34*, (Supp 1), S19–S24.

16- P. Balczewski, M. Mikolajczyk, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *223*, 161.

17- W. S. Jr. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

18- M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature* **1959**, *184* (Suppl 12), 901.

19- (a) S. N. Thompson, R. W. K. Lee, *J. Parasit.* **1985**, *71*, 652. (b) H. M. Seidel, S. Freeman, H. Seto, J. R. Knowles, *Nature* **1988**, *335*, 457. (c) H. Seto, S. Imai, T. Tsuruoka, A. Satoh, M. Kojima, S. Inouye, T. Sasaki, N. Otake, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1719.

20- A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048.

21- A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.

22- A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1910**, 42, 395.

23- A. Michaelis, T. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1897**, *30*, 1003.

24- H. G. McFadden, R. L. N. Harris, C. L. D. Jenkins, *Aust. J.Chem*. **1989**, *42*, 301.

25- D. Avci, A. Z. Albayrak, *Journal of polymer science. Part A. Polymer chemistry*, **2003**, *41*, 2207.

26- L. Yang, L. Xu, C. Yu, *Phosphorous, Sulfur, and Silicon* **2009**, *184*, 2049.

27- S. H. Kim, S. H. Kim, H. S. Lee, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 133.

28- D. Basaviah, S. Pandiaraju, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2261.

29- P. A. Badkar, N. P. Rath, C. D. Spilling, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 3619.

30- T. Janeski, R. Bodalski, *Synthesis* **1990**, 799.

31- B. Das, N. Bhunia, K. Damodar, *Synth. Commun*. **2012**, *42*, 2479.

32- R. J. Barney, R. M. Richardson, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2011,** *76,* 2875.

33- H. Mrabet, H. Zantour, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **2004**, *179*, 25.

34- F. Yaccoubi, M. L. El Efrit, H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2005**, *7*, 89.

35- H. Elleuch, M. Ayadi, J. Bouajila, F. Rezgui, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1757.

36- J. Villiéras, M. Rambaud, *Org. Synth. Coll*. *Vol. VIII*, **1993**, 265.

37- C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413.

Chapitre V

Synthèse d'une Nouvelle Série de γ-Aminophosphonates Allyliques à Partir des Adduits de MBH

Introduction

Les aminophosphonates et leurs dérivés couvrent un champ d'activités biologiques très étendu. Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, il y a les amidophosphonates qui peuvent être doués d'activité antibiotique ou antivirale en plus de leur pouvoir insecticide ou herbicide.[1] Les aminophosphonates sont également connus comme analogues des acides aminés et sont employés comme antibiotiques,[2] antibactériens,[3] antiviraux[4] et herbicides.[5]

En particulier, les α-aminophosphonates qui sont des analogues structuraux des acides α-aminés, trouvent des applications intéressantes dans le domaine médicinal comme inhibiteurs d'enzymes[6] et antibiotiques[7] ainsi que agents anti thrombotiques[8], anti-cancéreux[9] et anti-VIH.[10]

D'autre part, Les β-aminophosphonates sont connus pour leurs intéressantes propriétés d'agents antibactériens,[11] inhibiteurs d'enzymes[6] et agents anti-HIV.[12] Bien que les α- et β-aminophosphonates soient largement décrits dans la littérature, les γ-aminophosphonates n'ont pas cependant, reçu d'attention suffisante malgré leur ressemblance structurale avec les acides γ-amino butyriques (GABA) et les glutamates (Figure 1), très utilisés dans le domaine thérapeutique.[13] D'ailleurs, l'un des plus prometteurs dérivés des γ-aminophosphonates est la fosmidomycine (Figure 1), isolée à partir de *Streptomyces lavendulae* et qui a montré une forte activité anti-malarique.[14]

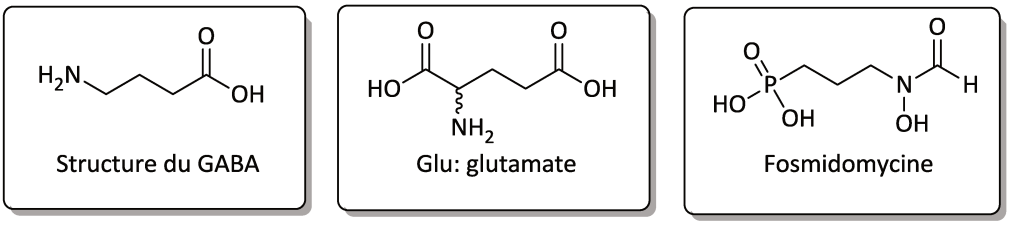


Figure 1

L'intérêt croissant accordé aux divers aminophosphonates dans de nombreux domaines nous a incités à mettre au point un protocole de synthèse d'une nouvelle série de γ-aminophosphonates mettant en œuvre l'adduit cyclique de MBH **19a** comme substrat de départ.

I- Rappels bibliographiques : Synthèse de γ-aminophosphonates :

Wahbi et Coll.[15] ont rapporté deux méthodologies de synthèse de γ-aminophosphonates et de γ-aminooxydes de phosphine. La première est une réaction d'amination réductrice impliquant dans une première étape la condensation d'une amine primaire sur un γ-cétophosphonates catalysée par l'acide *p*-toluène sulfonique au reflux du toluène. Les γ-phosphonylimines sont ensuite réduites dans une deuxième étape par le $NaBH_4$ au reflux de l'éthanol, ce qui permet d'isoler, après 24 heures, les γ-aminophosphonates désirés avec de bons rendements sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères inséparables d'un ratio 3 : 2 (Schéma 1).

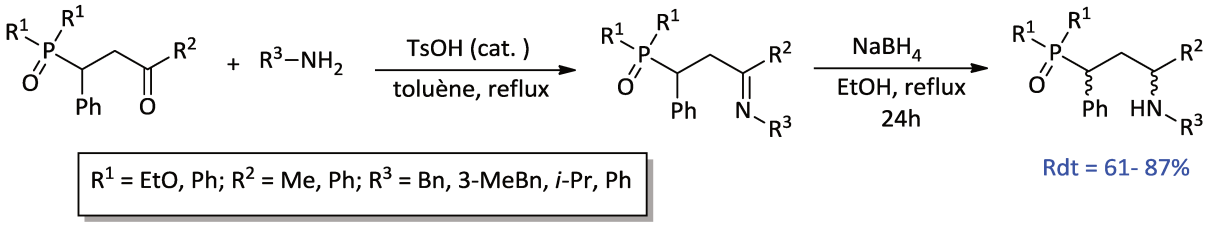


Schéma 1

La deuxième méthode se déroule de façon monotope, qui peut être un avantage pour générer de nombreux dérivés d'aminophosphonates. Elle implique la condensation des γ-cétophosphonates ou les γ -céto-oxydes de phosphine avec les amines primaires, en présence de tamis moléculaires 4Å pendant 24 heures au reflux de l'éthanol, conduisant aux intermédiaires imines. Une réduction subséquente effectuée par addition dans le milieu réactionnel de $NaBH_4$, fournit après reflux les γ-aminophosphonates et les γ-céto oxydes de phosphine, avec des rendements variants entre 61 et 78%, en tant que mélange de deux diastéréoisomères inséparables d'un ratio 3 : 2 (Schéma 2).

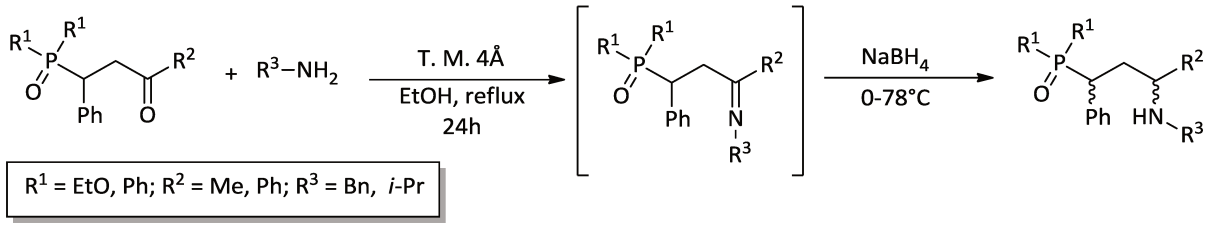


Schéma 2

Lors de notre étude bibliographique sur la préparation des γ-aminophosphonates, nous n'avons relevé qu'un seul exemple illustrant la synthèse de ce type de molécules malgré l'existence de nombreux exemples de synthèse des α- et β-aminophosphonates. Cela nous a encouragés à développer une nouvelle voie d'accès aux γ-aminophosphonates à partir des allylphosphonates de MBH **19a** préparés dans le chapitre précédent en vue de valoriser ces adduits.

I-1- Synthèse de γ-tosyl aminophosphonates de MBH 25 :

Avec l'objectif de former directement les γ-aminophosphonates à partir de γ-céto allylphosphonate de MBH **19a**, nous avons testé dans nos premiers essais les conditions décrites par l'équipe de Wahbi.[15] En effet, au reflux du toluène ou de l'éthanol, en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique ou de tamis moléculaires 4Å, nous n'avons observé la formation ni des γ-phosphonylimines **23,** ni celle des γ-aminophosphonates **25** et les réactifs de départ ont été récupérés intacts (Schéma 3).

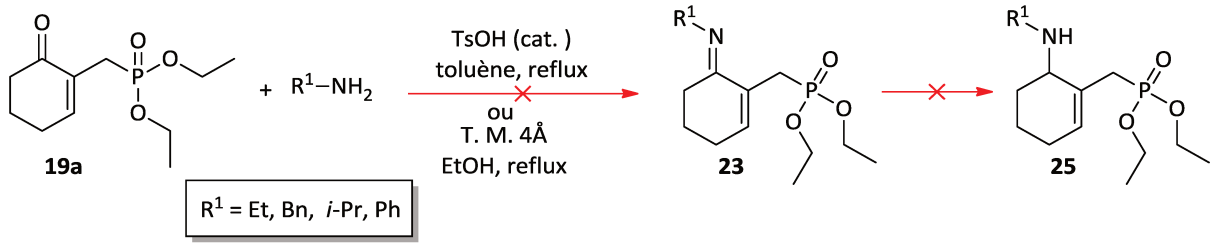


Schéma 3

A ce stade, nous avons envisagé de synthétiser, en deux étapes, les γ-aminophosphonates **25** à partir de γ-céto allylphosphonate de MBH **19a**. Il y a, tout d'abord, la réduction sélective du composé **19a** en γ-hydroxy allylphosphonate de MBH **24** qui subit ultérieurement dans des conditions appropriées une substitution nucléophile directe par diverses amines afin d'obtenir les γ-aminophosphonates désirés **25** (Schéma 4).

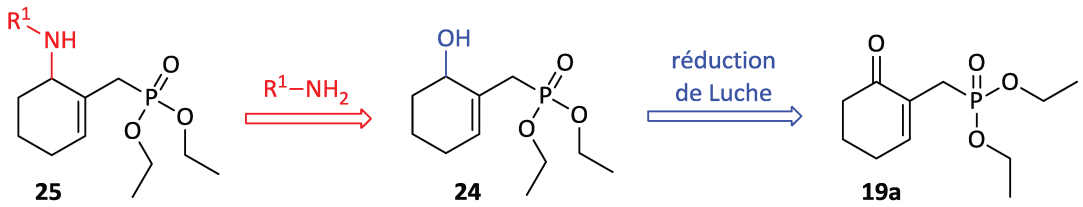
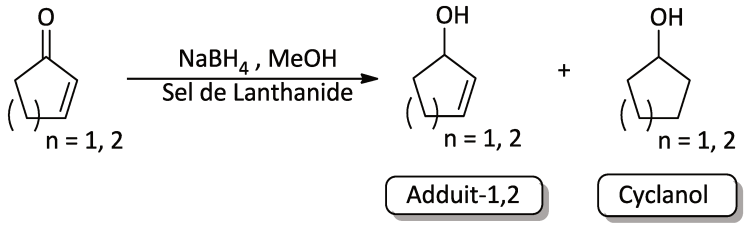


Schéma 4

I-1-1- Rappel bibliographique : Réduction de Luche des énones cycliques :

En 1978, Luche[16] a publié ses premiers travaux sur la réduction régiosélective des énones par $NaBH_4$ en présence de sels de lanthanides (La, Ce, Sm, Eu). La réduction régiosélective de la 2-cyclohexénone et celle de la 2-cyclopenténone ont été effectuées dans les conditions de Luche en présence de divers Lanthanides. Les meilleurs résultats sur la sélectivité de la réaction de réduction ont été obtenus en présence de $CeCl_3$. Les alcools allyliques correspondants, issus de l'addition-1,2, ont été obtenus avec de bons rendements et accompagnés respectivement de traces de cyclohexanol (Tableau 1, entrée 3) ou de 3% de cyclopentanol (Tableau 1, entrée 5), résultant tous les deux de la réduction ultérieure des adduits-1,4 correspondants par le $NaBH_4$.



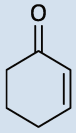
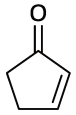
Entrée	Substrat	Sel de Lanthanide	Adduit-1,2	Cyclanol
1		Aucun	51	49
2		Sm	93	7
3		**Ce**	**>99**	**Traces**
4		La	90	10
5		**Ce**	**97**	**3**
6		Sm	94	6
7		Eu	93	7

Tableau 1

I-1-2- Réduction régiosélective d'une cyclohexénone β'- phosphonatée 19a :

Après optimisation des conditions opératoires adoptées dans ce travail, la réduction de l'énone phosophonatée **19a** à 0°C par $NaBH_4$ (1 équiv.) en présence de $CeCl_3$. $6H_2O$ (1 équiv.) dans le méthanol utilisé comme solvant, conduit exclusivement à l'alcool allylique **24** avec un bon rendement de 88% (Schéma 5).

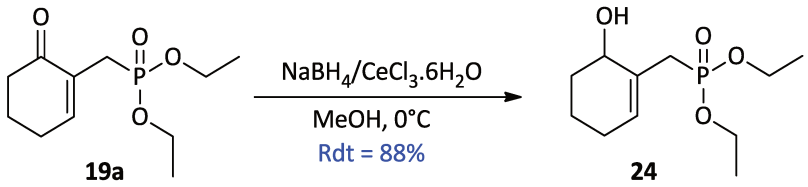


Schéma 5

I-1-3- Nouvelle voie d'accès aux γ-tosylaminophosphonates de MBH 25 :

Dans nos premiers essais, nous avons étudié le comportement de l'alcool allylique **24** (1 équiv.) *vis-à-vis* de l'éthylamine, la benzylamine, l'isopropylamine, l'aniline ou même la diéthylamine comme amine secondaire en présence de 15 mol% de diiode[17] ou 15 mol% de $FeCl_3$ au reflux du dichlorométhane. Dans ces conditions, aucune réaction n'a été observée et le substrat de départ **24** a été récupéré intact (Schéma 6).

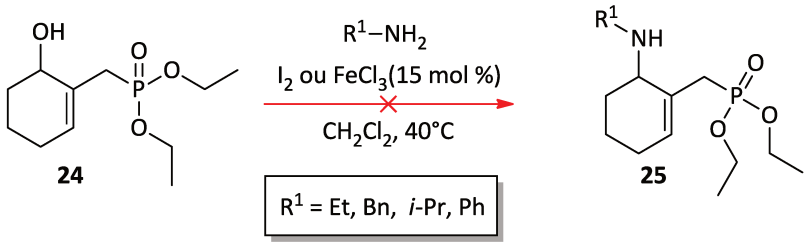
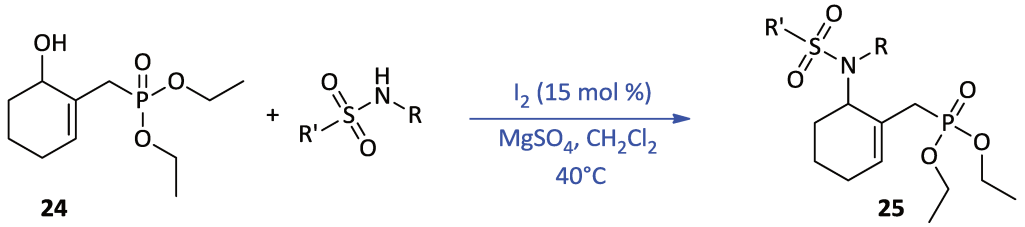


Schéma 6

Par la suite, il nous a semblé plus judicieux de travailler dans les conditions de Wu et Coll.[17] en faisant la réaction avec une autre famille de nucléophiles azotés tels que les tosylamines, puisque la réaction de formation des γ-tosyl aminophosphonates n'a pas eu lieu en présence de $FeCl_3$ ni à température ambiante ni au reflux du dichlorométhane.

La réaction de phosphonate γ-hydroxylé **24** avec 1.5 équiv. de tosylamine en présence de 15 mol% d'I_2 et de $MgSO_4$ dans le dichlorométhane n'a pas eu lieu à température ambiante. En revanche, dans les mêmes conditions mais au reflux du dichlorométhane, la conversion de l'alcool allylique **24** est totale au bout de 12h et l'aminophosphonate attendu **25a** a été isolé avec un rendement de 63 % (Tableau 2, entrée 1). Dans les mêmes conditions opératoires, la réaction a été réalisée avec succès avec d'autres tosylamines et les γ-tosyl aminophosphonates désirés **25b-d** ont été isolés après purification avec des rendements allant de 68 à 70% (Tableau 2, entrées 2-4). Cependant, lors de l'utilisation du méthanesulfonamide, nous n'avons pas observé la formation du produit désiré **25e** même après un temps prolongé de 48h (Tableau 2, entrée 5).



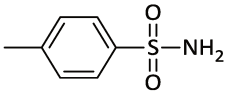
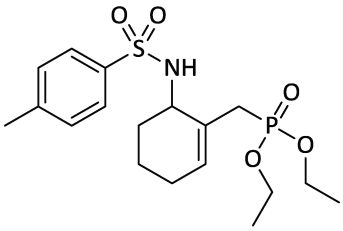
Entrée	Tosylamine	γ-Tosyl aminophosphonate 25	t (h)	Rdt (%)
1		 **25a**	12	63

Tableau 2

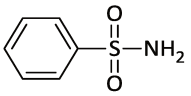
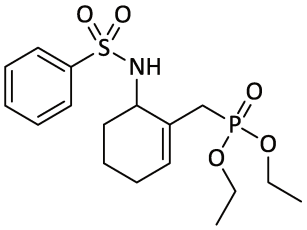
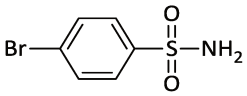
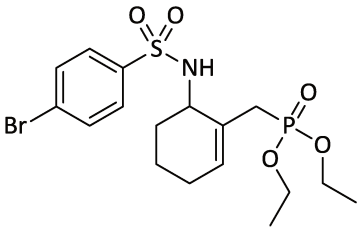
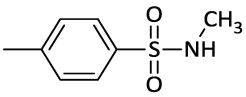
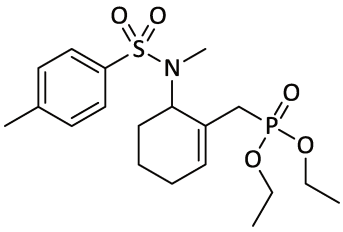
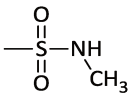
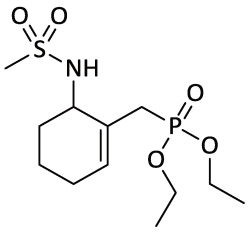
Entrée	Tosylamine	γ-Tosyl aminophosphonate 25	t (h)	Rdt (%)
2		 **25b**	25	69
3		 **25c**	20	68
4		 **25d**	4	70
5		 **25e**	48	--

Tableau 2 (Suite)

Pour expliquer la formation des γ-tosyl aminophosphonates **25a-d**, nous proposons le mécanisme le plus probable de substitution directe catalysée par I_2 du Schéma 7. La présence du catalyseur à base de diiode dans le milieu réactionnel implique l'activation de l'adduit de MBH **24**, grâce à la coordination de ce catalyseur avec le groupe hydroxyle de ce dernier. Ceci fournit un intermédiaire **I** qui subit par la suite une attaque nucléophile par la tosylamine

présente dans le milieu. Enfin, la libération du diode et l'élimination d'une molécule d'eau donne le γ-tosyl aminophosphonate **25** correspondant.

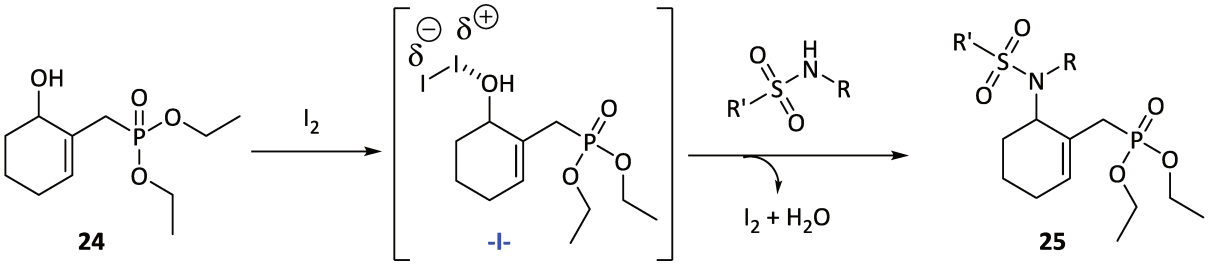


Schéma 7

I-2- Synthèse de γ-aminophosphonates de MBH 27 :

Etant donné que la réaction de substitution directe de γ-hydroxy allylphosphonate de MBH **24** catalysée par I_2 n'a pas eu lieu avec l'aniline et aussi avec la diéthylamine et la benzylamine, un nouveau procédé pour accéder à une nouvelle série de γ-aminophosphonates de MBH **27** a été alternativement développé.

I-2-1- Acétylation du γ-hydroxyphosphonaté de MBH 24 :

Les acétates allyliques sont dotés d'un bon caractère électrophile prononcé *vis-à-vis* de nucléophiles divers.[18] Pour cette raison, nous avons acétylé le γ-hydroxy phosphonate **24** en acétate correspondant **26** en vue d'étudier son comportement *vis-à-vis* des amines.

La réaction de l'alcool phosphonaté **24** avec l'anhydride acétique en présence d'une quantité catalytique de DMAP dans la triéthylamine,[19] permet de préparer, *via* une voie simple, l'acétate allylique **26** avec un rendement de 90% (Schéma 8).

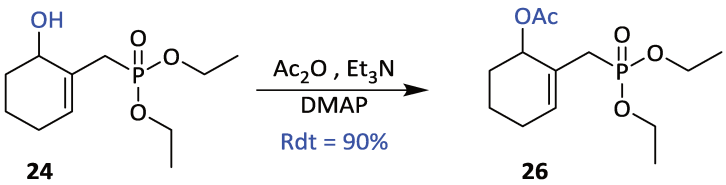


Schéma 8

I-2-2- Nouvelle voie d'accès aux γ-aminophosphonates de MBH 27 :

En vue de compléter notre étude avec les amines qui étaient moins réactifs que les tosylamines *vis-à-vis* de l'alcool allylique **24**, nous avons examiné le comportement du phosphonate γ-acétylé **26** *vis-à-vis* des amines en présence d'I_2 ou de $FeCl_3$ et d'additif à base de sel de lanthanide tel que $CeCl_3$.

Dans nos premiers essais, nous avons étudié la réaction de l'acétate **26** avec une amine aliphatique telle que la diéthylamine, l'amine benzylique et aussi la morpholine au reflux du dichlorométhane ou du toluène et en présence de 15 mol% d'I_2, et de 15 mol% de $FeCl_3$ et d'un équivalent de chlorure de cérium(III) hexahydraté. Nous n'avons observé aucune conversion de l'acétate **26**, ni avec le diiode, ni avec le Fe(III), ni avec le Ce(III) et le substrat **26** a été récupéré intact (Schéma 9).

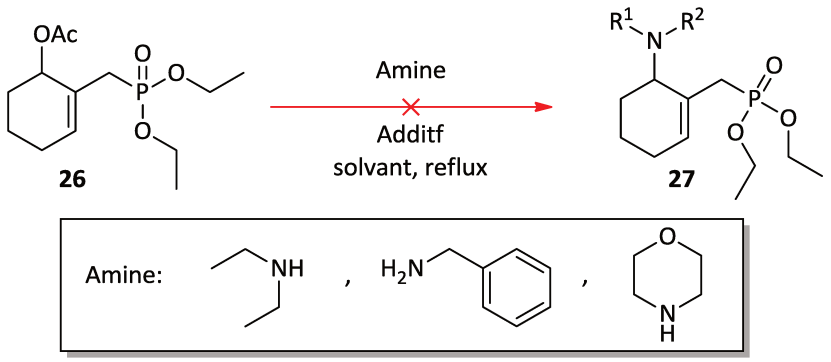
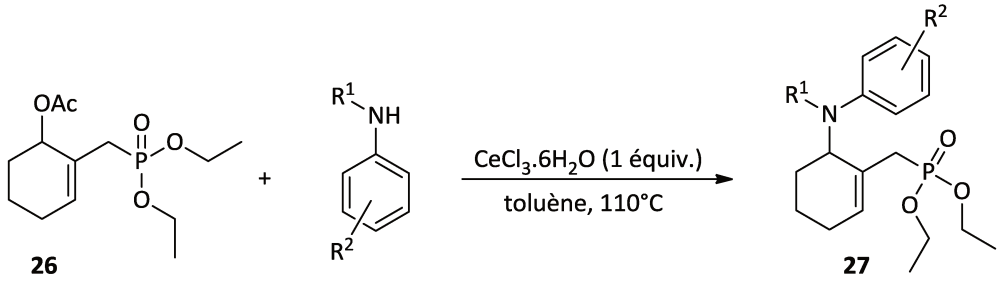
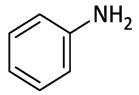
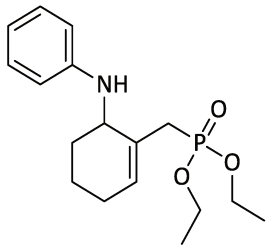
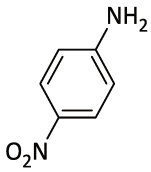
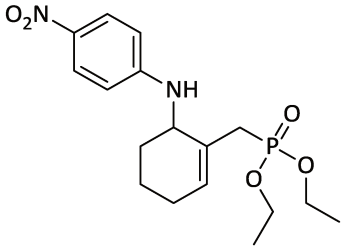
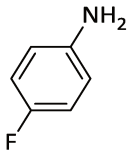
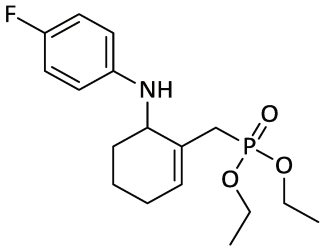


Schéma 9

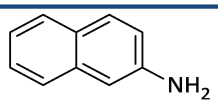
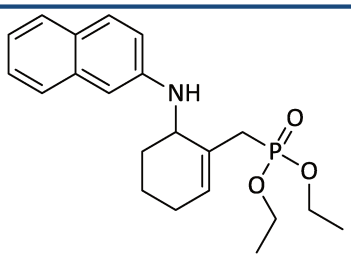
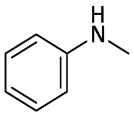
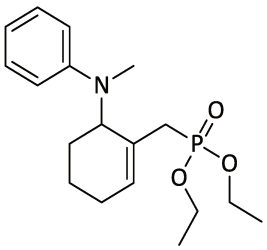
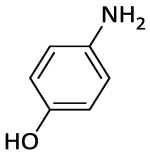
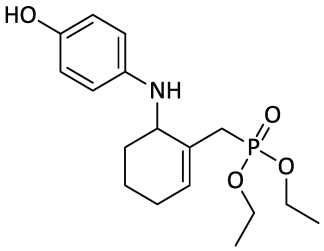
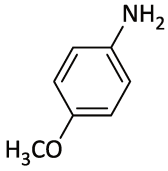
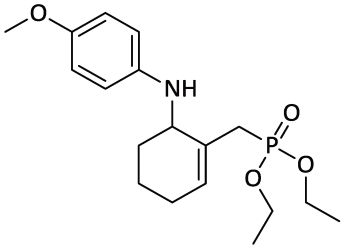
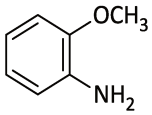
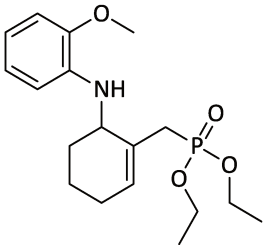
En revanche, nous avons constaté que dans le toluène à reflux et en présence d'un équiv. de $CeCl_3.6H_2O$, sans l'ajout d'autres additifs, la conversion de l'acétate allylique **26** en présence d'aniline est totale et la réaction conduit à l'aminophosphonate désiré **27a** avec un rendement de 60% après purification (Tableau 3, entrée 1). Ce résultat intéressant nous a encouragés à explorer davantage cette nouvelle méthode de synthèse. Pour ce faire, nous avons fait réagir l'adduit de MBH **26** avec une variété d'anilines. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 3.



Entrée	Arylamine	γ-Aminophosphonate 27	t (h)	Rdt (%)
1		 **27a**	2	60
2		 **27b**	1	81
3		 **27c**	2	66

[a]Produit se dégrade au cours de la purification sur colonne de gel de silice.

Tableau 3

Entrée	Arylamine	γ-Aminophosphonate 27	t (h)	Rdt (%)
4		 **27d**	4	40
5		 **27e**	4	50
6		 **27f**	12	-[a]
7		 **27g**	7	-[a]
8		 **27h**	3	-[a]

[a]Produit se dégrade au cours de la purification sur colonne de gel de silice.

Tableau 3 (Suite)

Les résultats obtenus montrent bien que les aminophosphonates **27b-e** ont été aussi préparés dans les mêmes conditions opératoires et ont été obtenus avec de bons rendements allant de 40 à 81% (Tableau 3, entrées 2-5).

Dans les mêmes conditions opératoires, la conversion de l'acétate allylique **26** en présence d'autres anilines substituées est totale, mais les produits obtenus **27f-h** se sont dégradés sur la colonne au cours de la purification (Tableau 3, entrées 6-8).

Conclusion

Dans ce dernier chapitre, nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse des γ-aminophosphonates pouvant avoir des propriétés biologiques intéressantes. Dans un premier temps, nous avons isolé les γ-tosyl aminophosphonates **25** par action directe des tosylamines sur les alcools allyliques phosphonatés **24** en présence du diiode et de $MgSO_4$ au reflux du dichlorométhane. Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé les γ-aminophosphonates **27**, avec des rendements variants entre 40 et 81%, par action des anilines substituées sur le phosphonate γ-acétylé **26** en présence de $CeCl_3$ au reflux de toluène (Schéma 10).

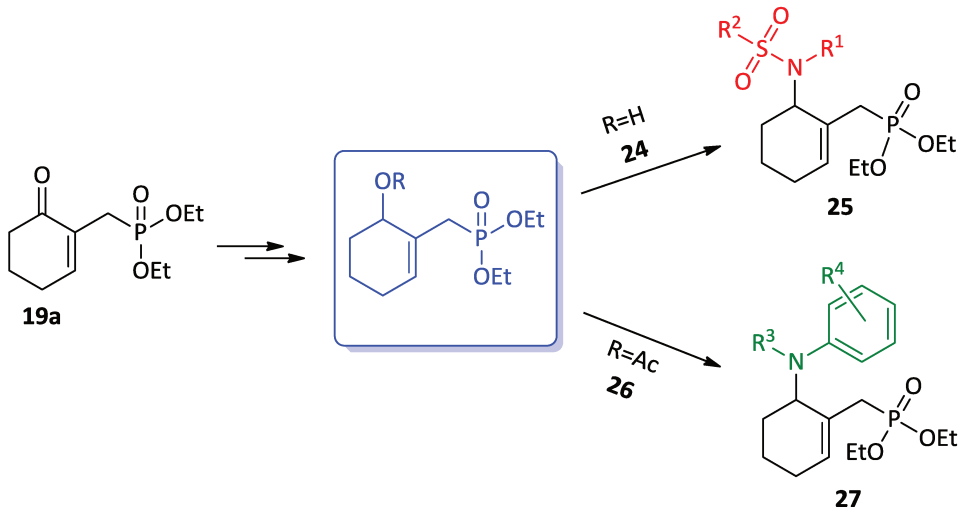


Schéma 10

Références bibliographiques :

1- B. Lejczak, P. Kafarski, P. Mastalerz, *Beitrage zur Wirkstofforschung*, **1985**, 25.

2- B. Lejczak, P. Kafarski, H. Sztajer, P. Mastalerz, *J. Med. Chem*. **1986**, *29*, 2212.

3- (a) J. D. Moore, K. T. Spott, P. R. Hanson, *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 8123. (b) J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki, P. Kafarski, *J. Med. Chem*. **2003**, *46*, 2641.

4- J. Huang, R. Chen, *Heteroatom. Chem*. **2000**, *11*, 480.

5- T. Chen, H. W. He, *J. Fluorine Chem*. **2006**, *127*, 291.

6- M.C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J.M. Wood, *J. Med. Chem*., **1989**, *32*, 1652.

7- F. R. Atherton, C. H. Hassal, R. W. Lambert, *J. Med. Chem*. **1986**, *29*, 29.

8- J. H. Meyer, P. A. Barlett, *J. Am. Chem*. Soc. **1998**, *120*, 4600.

9- A. K. Bhattacharya, D.S. Raut, K.C. Ranna, I.K. Polanki, M.S. Khan, S. Iram, *Eur. J. Med. Chem*., **2013**, *66*, 146.

10- A. Peyman, W. Stahl, K. Wagner, D. Ruppert, K. H. Budt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2601.

11- J.G. Allen, F.R. Atherton, M.J. Hall, C.H. Hassal, S.W. Holmes, R.W. Lambert, L. J. Nisbet, P.S. Ringrose, *Nature*, **1978**, *272*, 56.

12- E. Alonso, A. Solis, C. del Pozo, *Synlett* **2000**, 698.

13- (a) M. Nishikawa, K. Kuriyama, *Neurochem. Int.* **1989**, *14*, 85. (b) R. Vigot, C. Batini, *Neurosci. Res*. **1999**, *34*, 141. (c) D. Ma, *Bioorg. Chem*. **1999**, *27*, 20.

14- J. Wiesner, D. Henschker, D. B. Hutchinson, E. Beck, H. Jomaa, *Antimicrob. Agents Chemothre*. **2002**, *46*, 2889.

15- A. Wahbi, A. Mhamdi, Z. Hassen, S. Touil, *Green Chem. Lett. Rev.* **2014**, *7*, 73.

16- (a) J. -L. Luche, *J. Am. Chem. Soc*. ***1978***, *100*, 2226. (b) A. L. Gemal, J. -L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* ***1981****, 103,* 5454.

17- W. Wu, W. Rao, Y. Q. Er, J. K. Loh, C. Y. Poh, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* ***2008****, 49,* 2620.

18- (a) K. Yong Lee, H. Seung Lee, J. Nyoung Kim, *Bull. Korean Chem. Soc*. **2008**, *29*, 1099. (b) F. Rezgui et M. M. El Gaied ; *Tetrahedron Lett*. **1997,** *53*, 15711. (c) F. Rezgui, M. M. El Gaïed, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15711. (d) F. Rezgui, M. M. El Gaïed, *J. Chem. Research (S).* **1999**, 510.

19- F. Rezgui, M. M. El Gaied, *J. Soc. Chim. Tun*. **1993**, *3*, 293.

Conclusion Générale

L'intérêt des composés allyliques, réside dans leurs hautes réactivités, nous a encouragés à explorer, dans le cadre de cette thèse, une réaction d'alkylation allylique catalysée par un métal de transition avec divers types de nucléophiles.

En effet, dans un premier temps, nous avons préparé, d'une part, une série de tosylamines allyliques de MBH **4-7** dans des conditions douces et avec de bons rendements (Schéma 1, à droite). D'autre part, nous avons développé une nouvelle voie générale, directe et efficace d'accès aux composés de MBH **9** résultant de la réaction d'alkylation allylique d'alcools primaires de MBH **1a**, **2** et **3** avec divers nucléophiles (carbonés, oxygénés et azotés) (Schéma 1, à gauche).

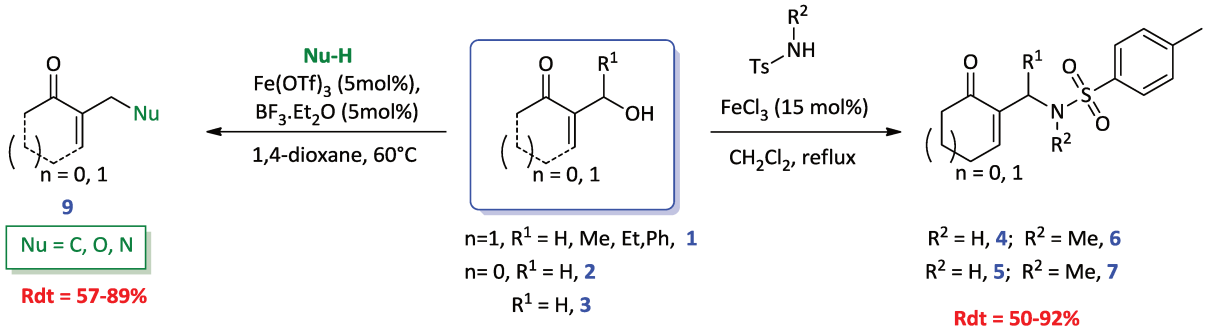


Schéma 1

Par la suite, inspirés par la méthode de formation des pyrroles mise au point par l'équipe de Kim, nous avons mis en place, comme application synthétique pour la tosylamine allylique de MBH **4a**, un processus en cascade qui a permis d'accéder aux séries pyrroliques **16 a-e** avec de bons rendements (Schéma 2).

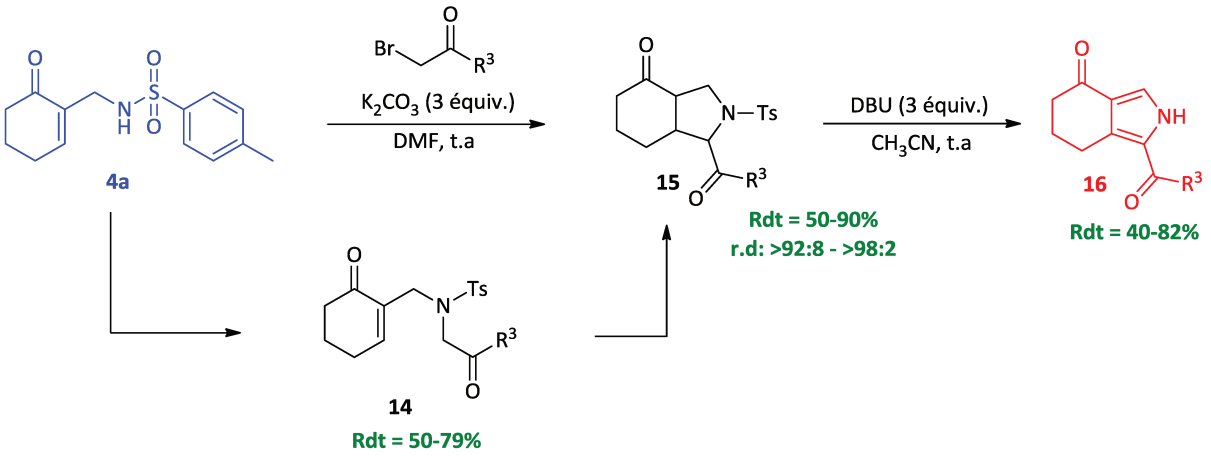


Schéma 2

Ensuite, dans un premier lieu nous avons réussi à mettre au point une nouvelle méthode de phosphonylation d'une variété d'alcools allyliques cycliques de MBH primaires et secondaires à 5 ou à 6 chaînons **1** et **2** avec le triéthylphosphite pour fournir sélectivement les γ-céto allyl phosphonates cycliques de MBH **19**et **20** (Schéma 3).

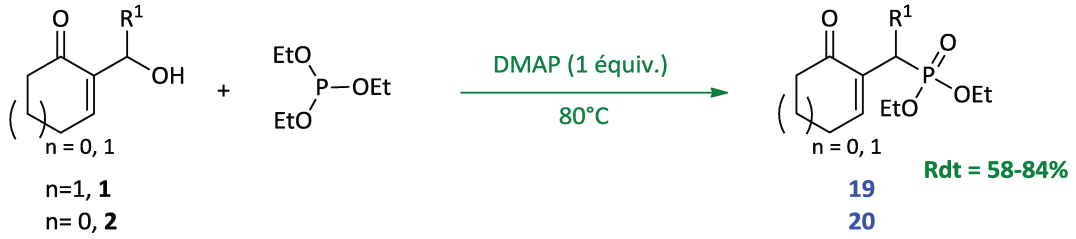


Schéma 3

Cette méthode de phosphonylation a été ensuite testée et modifiée, dans un second lieu, avec une variété d'alcools allyliques acycliques de MBH primaires et secondaires **21** et une variété de trialkyl et triarylphosphite pour conduire à une nouvelle série d'allylphosphonates acycliques de MBH **22** avec une haute stéréosélectivité (Schéma 4).

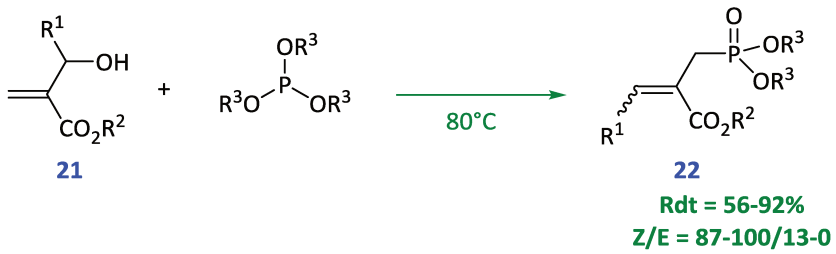


Schéma 4

Enfin, nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse de γ-aminophosphonates pouvant avoir des propriétés biologiques intéressantes. Dans un premier temps, nous avons isolé les γ-tosyl aminophosphonates **25** par action directe de tosylamines sur les alcools allyliques phosphonatés **24** en présence du diiode et de $MgSO_4$ au reflux du dichlorométhane. Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé les γ-aminophosphonates **27**, avec des rendements variants entre 40 et 81%, par action des anilines substituées sur le phosphonate γ-acétylé **26** en présence de $CeCl_3$ au reflux de toluène (Schéma 5).

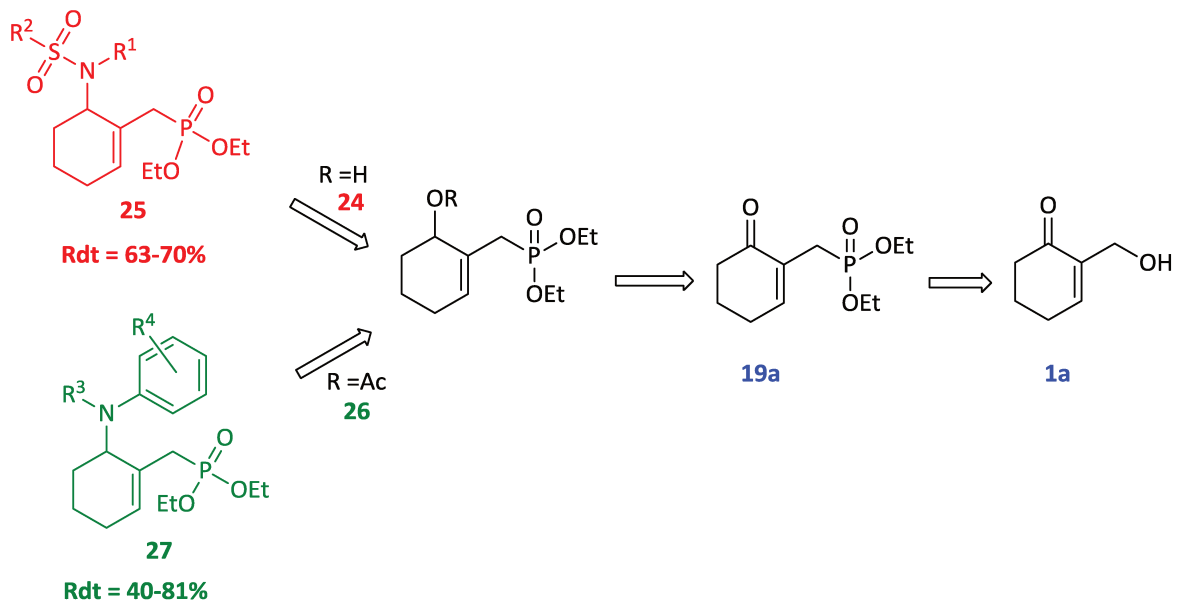

R2
O
S
O
N
R1
O
P
OEt
EtO
25
Rdt = 63-70%
R =H
24
OR
O
P
OEt
OEt
O
O
P
OEt
OEt
19a
O
OH
1a
R4
R3
N
O
P
OEt
EtO
27
Rdt = 40-81%
R =Ac
26

Schéma 5

Partie Expérimentale

Conditions Expérimentales Générales

L'avancement et la fin des réactions ont été contrôlés soit par chromatographie sur couche mince soit par la RMN du proton. Les CCM sont révélées avec une lampe ultra-violet (λ = 254 nm) et avec des solutions révélatrices (permanganates de potassium et vanilline). La chromatographie sur colonne est réalisée avec le gel de silice Fluka 60 (0,035-0,070 nm).

Les structures des composés, obtenus après purification, sont identifiées par la résonance magnétique nucléaire mono- et bidimensionnelle. Les spectres de la RMN du proton ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC 300 MHz ou Bruker AVANCE 400 MHz alors que les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 75 et 100 MHz et les spectres RMN ^{31}P ont été enregistrés à 121 MHz sur les mêmes appareils. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes : s = singulet; d = doublet; dd = doublet dédoublé ; t : triplet; q : quadruplet; m : multiplet; td : triplet dédoublé ; b.r = singulet large ; etc.

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker Tensor 27 (ATR-Diamond).

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été enregistrés à l'Université de Montpellier II.

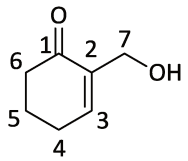
1- Préparation de la 2-(Hydroxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one 1a :

Dans un ballon rodé muni d'un réfrigérant, on introduit 30 g (1 mol) de paraformaldéhyde, 70 mL d'eau distillée et 2.5 mL d'une solution de H_3PO_4 (1M). On porte le mélange à reflux jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. On laisse refroidir et on introduit 48 g (0.5 mol) de cyclohex-2-én-1-one **1** fraîchement distillée, 100 mL de THF et 6.1 g (0.05 mol) de 4-diméthylaminopyridine (DMAP).

Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante. Lorsque la réaction est terminée, on acidifie avec une solution de HCl (2M), on extrait plusieurs fois au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium.

Après séchage, on évapore le solvant et on élue sur une colonne de gel de silice (éther de pétrole - éther diéthylique = 50 :50).

2-(Hydroxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one (1a)



$C_7H_{10}O_2$

M = 126 g/mol

Huile jaune

Rdt = 82 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.90 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.07 (s, 2H, H-7), 3.83 (s, OH), 2.67 – 2.23 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.13–1.83 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 200.4 (C-1), 146.8 (C-3), 138.4 (C-2), 60.8 (C-7), 38.2 (C-6), 25.7 (C-4), 22.8 (C-5).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3580 (OH), 1670 (C=O).

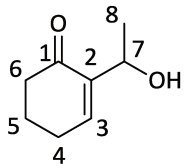
SM (m/z): 39 (100), 41 (88), 55 (82), 69 (82), 97 (44), 111 (29), 126 (M^+, 60).

2- Préparation de la 2-(1- Hydroxy-1-alkylméthyl)cyclohex-2-én-1-one 1b-e :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0.05 mol de cyclohex-2-én-1-one, 0.05 mol d'aldéhyde, 50 mL de THF avec 200 mL de $NaHCO_3$ (1 M) et 0.033 mol d'imidazole. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 jours à 25°C. A la fin de la réaction, on acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique (4 M) puis on extrait plusieurs fois au chlorure de méthylène (3 x 30mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

Après séchage de la phase organique, on évapore le solvant et on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther diéthylique - éther de pétrole = 30 : 70).

2-(1-Hydroxyéthyl)cyclohex-2-én-1-one (1b)



$C_8H_{12}O_2$

M = 140 g/mol

Huile jaune

Rdt = 60 %

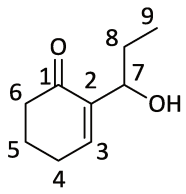
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.98 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.58 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-7), 3.48 (s, OH), 2.45–2.38 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.03–1.94 (m, 2H, H-5), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 200.0 (C-1), 144.5 (C-3), 141.8 (C-2), 65.3 (C-7), 38.2 (C-6), 25.2 (C-4), 22.2 (C-5), 21.8 (C-8).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3500 (OH), 1680 (C=O).

SM (m/z): 97 (54), 125 (100), 140 (M^+, 38).

2-(1-Hydroxypropyl)cyclohex-2-én-1-one (1c)



$C_9H_{14}O_2$

M = 154 g/mol

Huile jaune

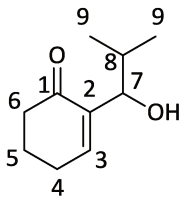
Rdt = 58 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.92 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.27 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-7), 3.31 (s, OH), 2.45–2.38 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.02–1.96 (m, 2H, H-5), 1.64–1.62 (m, 2H, H-8), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 200.5 (C-1), 146.0 (C-3), 140.8 (C-2), 72.0 (C-7), 38.6 (C-6), 29.5 (C-8), 25.7 (C-4), 22.6 (C-5), 10.2 (C-9).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3505 (OH), 1663 (C=O).

2-(1-Hydroxy-2-méthylpropyl)cyclohex-2-én-1-one (1d)



$C_{10}H_{16}O_2$

M = 168 g/mol

Huile jaune

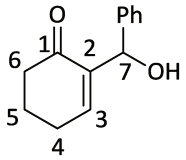
Rdt = 35 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.88 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.98 (d, *J* = 6.96 Hz, 1H, H-7), 3.47 (s, OH), 2.44–2.39 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.02–1.93 (m, 2H, H-5), 1.93–1.82 (m, 1H, H-8), 0.93–0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9), 0.83–0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 200.8 (C-1), 149.6 (C-3), 139.6 (C-2), 78.0 (C-7), 38.7 (C-6), 33.5 (C-8), 25.8 (C-4), 22.5 (C-5), 19.8 (C-9), 18.2 (C-9).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3478 (OH), 1662 (C=O).

2-(1-Hydroxy-1-phénylméthyl)cyclohex-2-én-1-one (1e)



$C_{13}H_{14}O_2$

M = 202 g/mol

Huile jaune

Rdt = 45 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.35-7.23 (m, 5H, H-arom), 6.74 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 5.54 (s, 1H, H-7), 3.50 (s, OH), 2.44–2.34 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.00–1.93 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 200.2 (C-1), 147.2 (C-3), 141.6 (C-arom), 140.9 (C-2), 128.1 (C-arom), 127.3 (C-arom), 126.3 (C-arom), 72.1 (C-7), 38.4 (C-6), 25.6 (C-4), 22.3 (C-5).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3580 (OH), 1693 (C=O), 1601 (C=C), 1493 (C=C-arom), 1452 (C=C-arom).

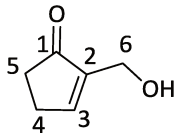
SM (m/z): 51 (19), 77 (43), 105 (19), 128 (26), 201 (100), 202 (M^+, 51).

3- Préparation de la 2-Hydroxyméthylcyclopent-2-én-1-one 2 :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on introduit 4.9 g (0.06 mol) de cyclopent-2-én-1-one, 12 mL (0.12 mol) de formaldéhyde aqueux, 12 mL de THF et 0.2 g (3 mmol) d'imidazole. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 j à la température ambiante. A la fin de la réaction, on acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique (1.5 M) puis on extrait au chlorure de méthylène (3 x 30 mL).

Après séchage de la phase organique, on évapore le solvant et on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther diéthylique - éther de pétrole = 30 : 70).

2-Hydroxyméthylcyclopent-2-én-1-one (2)



$C_6H_8O_2$

M = 112 g/mol

Solide incolore

Rdt = 86 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.73 (m, 1H, H-3), 4.30 (m, 2 H, H-6), 3.67 (s, OH), 2.65–2.63 (m, 2 H, H-5), 2.46–2.43 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 209.7 (C-1), 159.3 (C-3), 145.0 (C-2), 56.7 (C-6), 34.8 (C-5), 26.6 (C-4).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3450 (OH), 1690 (C=O).

SM (m/z): 53 (38), 55 (71), 69 (48), 70 (54), 83 (42), 84 (31), 97 (16), 112 (M^+, 100).

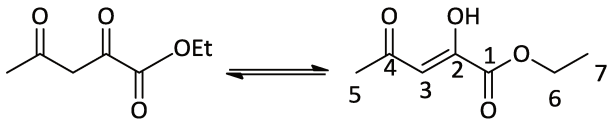
4- Préparation de la 3-(hydroxyméthyl)but-3-èn-2-one 3 :

- **Préparation du 2,4-dioxopentanoate d'éthyle :**

Dans un tétracol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on introduit sous atmosphère d'azote 0.1 mol d'éthylate de sodium dans 50 mL de toluène à 8-10 °C. On ajoute goutte à goutte l'oxalate de diéthyle (0.1 mol) suivie d'une addition d'acétone (0.1 mol) pendant 30 min.

Le mélange est agité pendant une nuit entre 8 et 10 °C; on chasse l'éthanol, on ajoute 20 mL d'eau, puis on acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique (6 M), ensuite on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na_2SO_4, on évapore le solvant et élue sur une colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole = 10 : 90).

2,4-dioxopentanoate d'éthyle



$C_7H_{10}O_4$

M = 158 g/mol

Huile incolore

Rdt = 90 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.05 (s, 1H, H-3), 4.40 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-6), 2.27 (s, 3H, H-5), 1.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-7).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 190.5 (C-4), 169.7 (C-2), 162.0 (C-1), 97.8 (C-3), 62.4 (C-6), 30.9 (C-5), 14.0 (C-7).

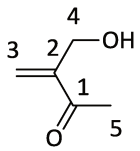
IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 1700 (C=O), 1590 (C=O), 1565 (C=C).

- **Préparation de la 3-(hydroxyméthyl)but-3-èn-2-one 3 :**

Dans un ballon muni d'un agitateur, on introduit (8 mmol) du 2,4-dioxopentanoate d'éthyle et de 1.75 mL (17.5 mmol) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 30%, puis à température ambiante on additionne goutte à goutte une solution saturée de K_2CO_3 (16 mmol, 6-10 M). Après la fin de l'addition, le mélange est agité pendant 3 h à la température ambiante; puis on hydrolyse avec l'eau et extrait à l'éther.

Après séchage de la phase organique, on évapore le solvant et élue sur une colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole = 30 : 70).

3-(hydroxyméthyl)but-3-èn-2-one (3)



$C_5H_8O_2$

M = 100 g/mol

Huile incolore

Rdt = 51%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.05 (s, 1H, H-3), 5.68 (s, 1H, H-3), 4.40 (s, 2H, H-4), 2.86 (s, OH), 2.27 (s, 3H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 198.0 (C-1), 146.4 (C-3), 137.3 (C-2), 62.6 (C-4), 26.7 (C-5).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 3500 (OH), 1675 (C=O), 1630 (C=C).

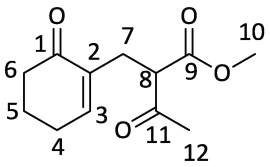
5- Réactivité de 2-(Hydroxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one 1a *vis-à-vis* de β-cétoester :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL équipé d'un réfrigérant et sous argon, à un mélange de $Fe(OTf)_3$ (5% molaires) et $BF_3.Et_2O$ (5% molaires) dans 2 mL de dioxane anhydre, 1 mmol de composé 1,3-dicarbonylé et 0.5 mmol d'α-hydroxyméthylcyclohexénone **1a** sont additionnés. Le mélange réactionnel est maintenir sous agitation à 60°C.

A la fin de la réaction, on évapore le solvant et le brut réactionnel est purifié sur une colonne de gel de silice.

2-(2-Carbométhoxy-3-oxobutyl)cyclohex-2-én-1-one (11)



$C_{12}H_{16}O_4$

M = 224 g/mol

Huile jaune

Rdt = 78 %

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.87 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-8), 3.70 (s, 3H, H-10), 2.80 –2.30 (m, 6H, H-4, H-6 et H-7), 2.23 (s, 3H, H-12), 2.16–1.87 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 202.0 (C-11), 198.5 (C-1), 169.2 (C-9), 148.2 (C-3), 135.3 (C-2), 57.5 (C-8), 51.8 (C-10), 37.8 (C-6), 28.9 (C-12), 28.5 (C-7), 25.6 (C-4), 22.4 (C-5).

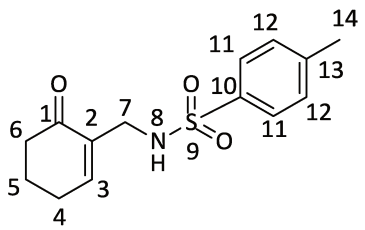
IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1742, 1714, 1667.

6- Préparation de tosylamines allyliques de MBH 4, 5, 6 et 7 :

Mode opératoire général:

Dans un ballon rodé muni d'un réfrigérant et d'une garde desséchante, on introduit 1 mmol de 2-hydroxyalkylcyclohexénone (**1a-e)**, 1,2 équivalents du sulfonamide (sulfonamides primaire et secondaire), 15 mol% de $FeCl_3$ anhydre et 5 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 40°C. L'avancement et la fin de la réaction son contrôlés par CCM. A la fin de la réaction, on évapore le dichlorométhane et on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole = 30 :70).

4-Méthyl-*N*-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl benzène sulfonamide (4a)



$C_{14}H_{17}NO_3S$

M = 279 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 70 %

T_f = 80 - 82.3°C

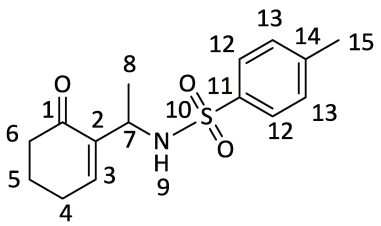
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.67-7.64 (m, 2H, H-11), 7.26-7.24 (m, 2H, H-12), 6.80 (t, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-3), 5.29 (t, 1H, H-8), 3.69 (dd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 2H, H-7), 2.39 (s, 3H, H-14), 2.22-2.16 (m,4H, H-6 et H-4), 1.80-1.74 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.8 (C-1), 149.1 (C-2), 143.5 (C-13), 137.9 (C-10), 134.4 (C-3), 129.8 (C-12), 127.4 (C-11), 44.1 (C-7), 38.0 (C-6), 25.9 (C-4), 22.5 (C-5), 21.7 (C-14).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3277, 1675, 1321, 1155, 1092, 1054, 823, 732, 664.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{14}H_{17}NO_3S+H]^+$: 280.1010; trouvé: 280.1007.

4-Méthyl-*N*-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl)éthyl benzène sulfonamide (4b)



$C_{15}H_{19}NO_3S$

M = 293 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 91 %

T_f = 95 – 97.8°C

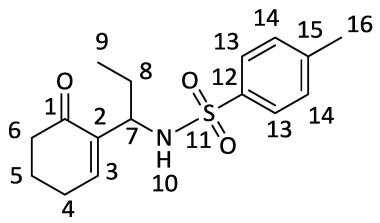
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.67 - 7.58 (m, 2H, H-12), 7.38 - 7.36 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, H-13), 6.58 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3), 5.58 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-9), 4.01 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, H-7), 2.40 (s, 3H, H-15), 2.25 - 2.15 (m, 2H, H-6), 2.02 – 1.92 (m, 2H, H-4), 1.80 – 1.70 (m, 1H, H-5), 1.62 – 1.53 (m, 1H, H-5), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.3 (C-1), 147.2 (C-3), 142.9 (C-2), 138.1 (C-11 et C-14), 129.3 (C-13), 127.3 (C-12), 53.2 (C-7), 38.5 (C-6), 25.6 (C-4), 22.1 (C-5), 22.0 (C-15), 21.5 (C-8).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{19}NO_3S+H]^+$: 294.1164; trouvé: 294.1165.

MS (ES+): m/z (%): 123 (100) $[C_8H_{11}O^\bullet]$, 294 (35) $[M+1]^+$.

4-Méthyl-*N*-(1-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl)propyl)benzène sulfonamide (4c)



$C_{16}H_{21}NO_3S$

M = 307 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 92 %

T_f = 84 – 87°C

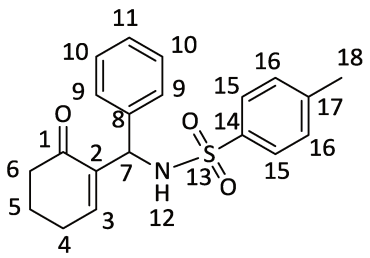
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-13), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-14), 6.53 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3), 5.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-10), 3.71 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 2.45 (s, 3H, H-16), 2.26 – 2.18 (m, 2H, H-6), 2.02 – 1.91 (m, 2H, H-4), 1.81 - 1.68 (m, 2H, H-5), 1.63 – 1.52 (m, 2H, H-8), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.6 (C-1), 148.4 (C-3), 143.0 (C-2), 138.5 (C-15), 136.6 (C-12), 129.8 (C-14), 126.5 (C-13), 59.6 (C-7), 38.5 (C-6), 28.3 (C-8), 25.7 (C-4), 22.1 (C-5), 21.6 (C-16), 11.1 (C-9).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{16}H_{21}NO_3S+H]^+$: 308.1320; trouvé: 308.1321.

MS (ES+): m/z (%): 137 (100) $[C_9H_{13}O^\bullet]$, 308 (9) $[M+1]^+$.

4-Méthyl-*N*-((6-oxocyclohex-1-én-1-yl)(phényl)méthyl) benzène sulfonamide (4d)



$C_{20}H_{21}NO_3S$

M = 355 g/mol

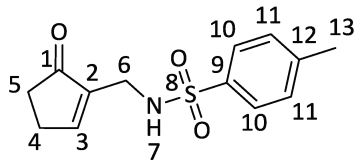
Cristal incolore

Rdt = 90 %

RMN ^{1} H (300 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ (ppm): 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-15), 7.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-16), 7.24 – 7.17 (m, 5H, H-arom), 6.98 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3), 5.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-12), 5.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-7), 2.43 (s, 3H, H-18), 2.24 – 2.06 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.77- 1.71 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ (ppm): 198.1 (C-1), 148.9 (C-3), 148.8 (C-2), 141.5 (C-17), 139.3 (C-14), 138.2 (C-8), 130.2 (C-9), 129.4 (C-16), 128.7 (C-11), 127.2 (C-10), 127.2 (C-15), 57.5 (C-7), 38.7 (C-6), 26.3 (C-4), 22.9 (C-5), 21.4 (C-18).

4-Méthyl-*N*- (5-oxocyclopent-1-én-1-yl)méthyl benzène sulfonamide (5)



$C_{13}H_{15}NO_3S$

M = 265 g/mol

Solide blanc

Rdt = 61 %

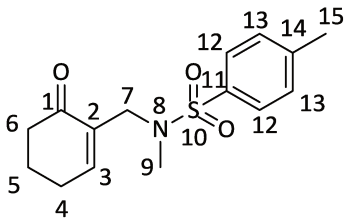
RMN ^{1} H (300 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-10), 7.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-3), 7.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-11), 3.65 (s, 2H, H-6), 3.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-7), 2.49 – 2.47 (m, 2H, H-5), 2.42 (s, 3H, H-13), 2.10 - 2.06 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C (75 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ (ppm): 206.6 (C-1), 160.5 (C-3), 144.0 (C-12), 142.1 (C-9), 138.8 (C-2), 130.4 (C-11), 127.9 (C-10), 39.0 (C-6), 34.9 (C-5), 27.2 (C-4), 21.4 (C-13).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3237 (N-H), 2925 (C=C), 1690 (C=O), 1438 (C=C), 1333 (S=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{15}NO_3S+H]^+$: 266.0851; trouvé: 266.0851.

4-Méthyl-*N*- (5-oxocyclopent-1-én-1-yl)méthyl benzène sulfonamide (6a)



$C_{15}H_{19}NO_3S$

M = 293 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 83 %

T_f = 75 – 78.7°C

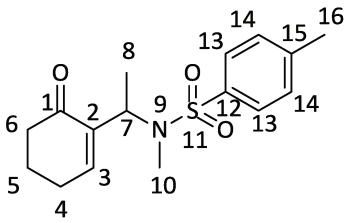
RMN ^{1} H (300 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ (ppm): 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-12), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H-13), 7.04 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.74 (s, 2H, H-7), 2.67(s, 3H, H-9), 2.44 – 2.42 (m, 5H, H-15 et H-6), 2.39 – 2.34 (m, 2H, H-4), 2.39 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ (ppm): 198.4 (C-1), 148.6 (C-3), 144.3 (C-14), 137.8 (C-2), 135.8 (C-11), 130.6 (C-13), 128.3 (C-12), 49.1 (C-7), 38.7 (C-6), 36.0 (C-9), 26.4 (C-4), 23.5 (C-5), 21.5 (C-15).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{19}NO_3S+H]^+$: 294.1164; trouvé: 294.1166.

MS (ES+): m/z (%): 294 (100) $[M+1]^+$, 186 (45) $[C_8H_{10}NO_2S+2]^+$.

_N_,4-Diméthyl-_N_-1-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl)éthyl benzène sulfonamide (6b)



$C_{16}H_{21}NO_3S$

M = 307 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 50 %

T_f = 109 – 112°C

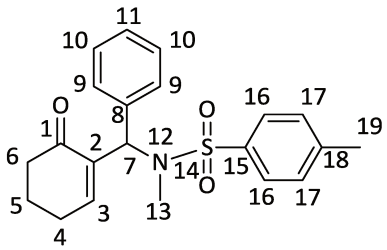
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.69 (dd, *J* = 2, 4.4 Hz, 2H, H-13), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-14), 6.89 (td, *J* = 1.2, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.96 (qd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 2H, H-7), 2.76 (s, 3H, H-10), 2.40 (s, 3H, H-18), 2.37 – 2.31 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.94 – 1.87 (m, 2H, H-5), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 198.0 (C-1), 146.5 (C-3), 143.1 (C-2), 139.0 (C-15), 136.9 (C-12), 129.6 (C-14), 127.4 (C-13), 51.8 (C-7), 38.7 (C-6), 30.6 (C-10), 26.0 (C-4), 22.6 (C-5), 21.6 (C-18), 16.7 (C-8).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{16}H_{21}NO_3S+Na]^+$: 330.1140; trouvé: 330.1139.

MS (ES+): m/z (%): 330 (100) $[M+Na]^+$, 186 (18) $[C_8H_{10}NO_2S+2]^+$, 123 (25) $[C_8H_{11}O^\bullet]$.

_N_,4-Diméthyl-_N_-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl)phényl méthyl benzène sulfonamide (6c)



$C_{21}H_{23}NO_3S$

M = 369 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 78 %

T_f = 151 – 153°C

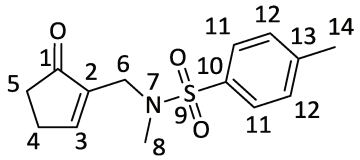
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.72 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 2H, H-16), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-17), 7.19 – 7.18 (m, 3H, H-9 et H-11), 6.91 – 6.87 (m, 3H, H-3 et H-10), 6.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-7), 2.59 (s, 3H, H-13), 2.44 – 2.35 (m, 7H, H-4, H-6 et H-19), 2.00 – 1.95 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 197.5 (C-1), 148.1 (C-3), 143.3 (C-2), 137.7 (C-15), 136.9 (C-18), 129.6 (C-17), 128.5 (C-11), 128.2 (C-10), 127.7 (C-16), 127.5 (C-9), 59.4 (C-7), 38.5 (C-6), 32.3 (C-13), 26.1 (C-4), 22.7 (C-5), 21.6 (C-19).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{21}H_{23}NO_3S+Na]^+$: 392.1296; trouvé: 392.1295.

MS (ES+): m/z (%): 392 (86) $[M+Na]^+$, 185 (100) $[C_{13}H_{13}O^•]$.

N,4-Diméthyl-N-((5-oxocyclopent-1-én-1-yl)méthyl)benzènesulfonamide (7)



$C_{14}H_{17}NO_3S$

M = 279 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 77 %

RMN ^{1} H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.69 – 7.64 (m, 3H, H-3 et H-11), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-12), 3.78 (s, 2H, H-6), 2.71 (s, 3H, H-8), 2.65 – 2.62 (m, 2H, H-5), 2.43 - 2.40 (m, 5H, H-4 et H-14).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 208.4 (C-1), 161.1 (C-3), 143.6 (C-13), 141.1 (C-2), 134.1 (C-10), 129.7 (C-12), 127.3 (C-11), 45.3 (C-6), 35.6 (C-8), 34.8 (C-4), 26.7 (C-5), 21.4 (C-14).

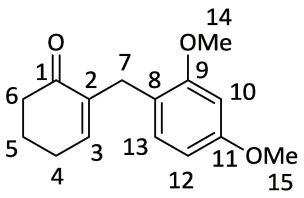
7- Substitution nucléophile directe de l'alcool cyclique primaire de MBH 1a par des nucléophiles carbonés, oxygénés et azotés, catalysée par Fe(III) :

Mode opératoire général:

Dans un ballon de 25 mL équipé d'un réfrigérant et sous argon, à un mélange de $Fe(OTf)_3$ (5% molaires) et $BF_3.Et_2O$ (5% molaires) dans 2 mL de 1,4-dioxane anhydre, 1 mmol de nucléophile (C, O, N) et 0.5 mmol d'alcool de MBH sont additionnés. Le mélange réactionnel est maintenir sous agitation à 60°C.

A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice (éther de pétrole - éther diéthylique = 50 :50).

2-(2,4-Diméthoxy-benzyl) cyclohex-2-én-1-one (9a)



$C_{15}H_{18}O_3$

M = 246 g/mol

Huile jaune pâle

Rdt = 81 %

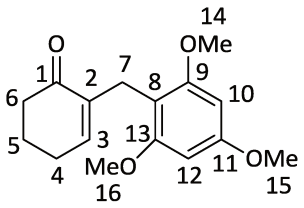
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-13), 6.44-6.40 (m, 3H, H-10 et H-12), 3.79 (s, 3H, H-15), 3.76 (s, 3H, H-14), 3.44 (d, *J*= 1.6 Hz, 2H, H-7), 2.44 (t, *J*= 6.4Hz, 2H, H-4), 2.29-2.26 (m, 2H, H-6), 1.99-1.93 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 199.5 (C-1), 159.5 (C-9), 158.5 (C-11), 145.7 (C-2), 138.8 (C-10), 131.2 (C-13), 120.3 (C-8), 104.0 (C-3), 98.7 (C-12), 55.4 (C-14 et C-15), 38.6 (C-4), 28.8 (C-7), 26.2 (C-6), 23.2 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}) : 1667, 1611, 1586, 1505, 1454, 1290, 1206, 1154, 1120, 1109, 1034, 831.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{18}O_3 + H]^+$: 247.1338; trouvé: 247.1334.

2-(2,4,6-Triméthoxybenzyl) cyclohex-2-én-1-one (9b)



$C_{16}H_{20}O_4$

M = 276 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 66 %

T_f = 134.9-137.7°C

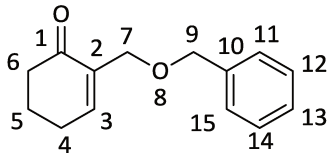
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.14-6.12 (m, 3H, H-3, H-10 et H-12), 3.81 (s, 3H, H-15), 3.73 (s, 6H, H-14 et H-16), 3.45 (d, *J*= 2 Hz, 2H, H-7), 2.45 (t, *J*= 6.4Hz, 2H, H-6), 2.24-2.20 (m, 2H, H-4), 1.98-1.97 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.9 (C-1), 159.8 (C-11), 159.2 (C-9 et C-13), 143.5 (C-3), 138.1 (C-2), 108.0 (C-8), 90.7 (C-10 et C-12), 55.9 (C-14 et C-16), 55.4 (C-15), 38.7 (C-6), 26.0 (C-4), 23.2 (C-5), 21.9 (C-7).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1661, 1595, 1499, 1459, 1417, 1204, 1148, 1120, 1053, 942, 818, 787.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{16}H_{20}O_4 + H]^+$: 277.1440; trouvé: 277.1440.

2-(Benzyloxy) méthyl cyclohex-2-én-1-one (9c)



$C_{14}H_{16}O_2$

M = 216 g/mol

Huile incolore

Rdt = 78%

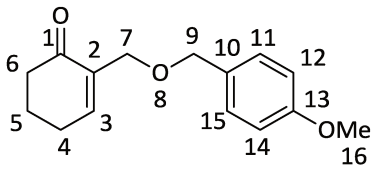
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.35-7.26 (m, 5H, H-arom), 7.07-7.05 (m, 1H, H-3), 4.57 (s, 2H, H-9), 4.19 (q, *J*= 2 Hz, 2H, H-7), 2.45-2.37 (m, 4H, H-6 et H-4), 2.03-1.97 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 198.6 (C-1), 146.4 (C-3), 138.1 (C-2), 136.2 (C-10), 128.3 (C-12 et C-14), 127.6 (C-13), 127.6 (C-11 et C-15), 73.0 (C-9), 66.8 (C-7), 38.2 (C-4), 25.6 (C-6), 22.7 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1667, 1611, 1511, 1455, 1377, 1301, 1244, 1172, 1067, 1031, 907, 818.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{14}H_{16}O_2 + Na]^+$: 239.1052; trouvé: 239.1048.

2-(4-Méthoxybenzyloxy) méthyl cyclohex-2-én-1-one (9d)



$C_{15}H_{18}O_3$

M = 246 g/mol

Huile incolore

Rdt = 60 %

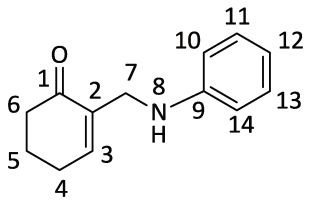
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.23-7.21 (m, 2H, H-11et H-15), 6.99-6.97 (m, 1H, H-3), 6.84-6.80 (m, 2H,H-12 et H-14), 4.44 (s, 2H, H-9), 4.10 (q, *J*=2 Hz, 2H, H-7), 3.75 (s, 3H, H-16), 2.40-2.33 (m, 4H, H-6 et H-4), 1.97-1.91 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 198.6 (C-1), 159.1 (C-13), 146.4 (C-3), 136.3 (C-2), 130.2 (C-10), 129.3 (C-11 et C-15), 113.7 (C-12 et C-14), 72.7 (C-9), 66.5 (C-7), 55.2 (C-16), 38.2 (C-6), 25.6 (C-4), 22.7 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2923, 2853, 1733, 1671, 1612, 1542, 1246, 1172, 1080, 1035, 968, 819.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{18}O_3 + Na]^+$: 269.1156; trouvé: 269.1154.

2-(Phénylamino) méthyl cyclohex-2-én-1-one (9e)



$C_{13}H_{15}NO$

M = 201 g/mol

Huile jaune

Rdt = 57 %

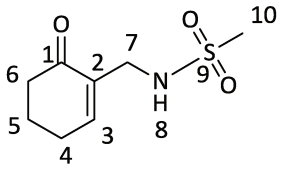
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.18-7.12 (m, 2H), 6.91 (t, *J*= 4.0 Hz, 1H), 6.69 (tt, *J*= 1.2, 7.2 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 2H), 3.94 (q, *J*= 1.6 Hz, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.8 (C-1), 147.8 (C-2), 146.4 (C-3) 136.0 (C-9), 129.1 (C-11 et C-13), 117.4 (C-12), 113.0 (C-10 et C-14), 43.2 (C-7), 38.4 (C-6), 25.7 (C-4), 22.8 (C-5)

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3398, 2921, 1661, 1600, 1504, 1385, 1247, 1170, 747, 691.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{15}NO+H]^+$: 202.1233; trouvé: 202.1232.

N-(6-Oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl méthane sulfonamide (9f)



$C_8H_{13}NO_3S$

M = 203 g/mol

Huile jaune

Rdt = 65 %

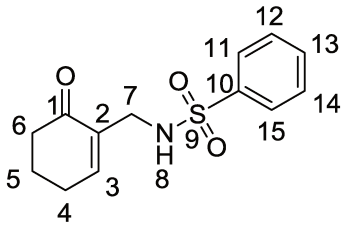
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.05 (t, *J*= 4 Hz, 1H, H-3), 5.14 (br., NH, 1H), 3.83 (dd, *J*= 0.8, 6.4Hz, 2H, H-7), 2.93 (s, 3H, H-10), 2.46-2.39 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.04-1.99 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.7 (C-1), 149.2 (C-3), 135.4 (C-2), 43.7 (C-7), 43.5 (C-10), 28.2 (C-6), 25.9 (C-4), 22.7 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3274, 2931, 1661, 1308, 1140, 1058, 974, 874, 758.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_8H_{13}NO_3S+H]^+$: 204.0696; trouvé: 204.0694.

_N_-(6-Oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl benzène sulfonamide (9g)



$C_{13}H_{15}NO_3S$

M = 265 g/mol

Solide blanc

Rdt = 60 %

T_f = 105.7-109°C

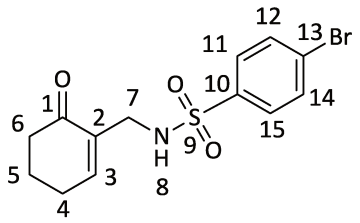
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.80-7.77 (m, 2H, H-12 et H-14), 7.56-7.50 (m, 1H, H-13), 7.49-7.45 (m, 2H, H-11 et H-15), 6.80 (t, *J*= 4.4 Hz, 1H, H-3), 5.32 (t, *J*=6.4Hz, NH, 1H), 3.73 (dd, *J*= 1.2, 6.8Hz, 2H, H-7), 2.21-2.16 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.79-1.73 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.7 (C-1), 149.0 (C-3), 140.8 (C-2), 134.1 (C-10), 132.5 (C-13), 129.1 (C-11 et C-15), 127.2 (C-12 et C-14), 44.1 (C-7), 37.9 (C-6), 25.7 (C-4), 22.4 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3285, 1753, 1663, 1452, 1412, 1322, 1158, 1095, 1063, 888, 840, 757, 726, 719, 692.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{15}NO_3S+H]^+$: 266.0851; trouvé: 266.0851.

4-Bromo-*N*-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl benzène sulfonamide (9h)



$C_{13}H_{14}NO_3SBr$

M = 342 g/mol

Solide blanc

Rdt = 76 %

T_f = 98-101°C

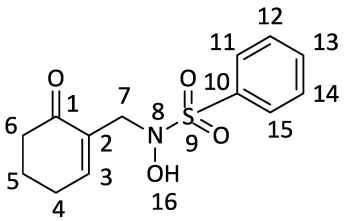
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.67-7.61 (m, 4H, H-arom), 6.83 (t, *J*= 4.4Hz, 1H, H-3), 5.32 (t, *J*= 6.4Hz, 1H, NH), 3.72 (d, *J*= 6.4Hz, 2H, H-7), 2.27-2.22 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.85-1.79 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.8 (C-1), 149.3 (C-3), 139.8 (C-2), 134.2 (C-10), 132.5 (C-13), 132.3 (C-12 et C-14), 128.8 (C-11 et C-15), 44.1 (C-7), 37.9 (C-6), 25.8 (C-4), 22.4 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3235, 2936, 1656, 1573, 1424, 1389, 1327, 1159, 1090, 1067, 1043, 1009, 909, 828, 736.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{14}NO_3SBr+H]^+$: 343.9957; trouvé: 343.9956.

_N_-Hydroxy-_N_-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl benzène sulfonamide (9i)



$C_{13}H_{15}NO_4S$

M = 281 g/mol

Solide blanc

Rdt = 60 %

T_f = 132-134°C

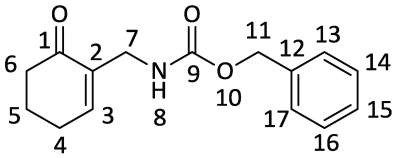
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.94-7.91 (m, 2H, H-11 et H-15), 7.68 (tt, *J*= 1.2, 7.6 Hz, 1H, H-13), 7.59-7.56 (m, 2H, H-12 et H-14), 7.13 (t, *J*= 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.83 (d, *J*= 0.8 Hz, 2H, H-7), 2.45-2.41 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.02-2.19 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.1 (C-1), 149.8 (C-3), 141.0 (C-2), 133.9 (C-10), 133.1 (C-13), 129.5 (C-11 et C-15), 128.9 (C-12 et C-14), 51.3 (C-7), 38.0 (C-6), 25.9 (C-4), 22.5 (C-5)

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3349, 1656, 1445, 1354, 1332, 1171, 1137, 1084, 783, 757, 736, 687.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{15}NO_4S+H]^+$: 282.0800; trouvé: 282.0800.

Benzyl (6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl carbamate (9j)



$C_{15}H_{17}NO_3$

M = 259 g/mol

Huile incolore

Rdt = 62 %

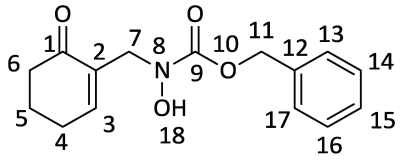
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.27-7.20 (m, 5H, H-arom), 6.96 (t, *J*= 3.6Hz, 1H, H-3), 5.31(br., NH, 1H), 5.07 (s, 2H, H-11), 3.89 (d, *J*=6Hz, 2H, H-7), 2.43-2.36 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.01-1.95 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.8 (C-1), 156.4 (C-9), 147.8 (C-3), 136.6 (C-2), 136.2 (C-12), 128.6 (C-14 et C-16), 128.6 (C-13 et C-17), 128.1 (C-15), 66.7 (C-11), 41.1 (C-7), 38.2 (C-6), 25.8 (C-4), 22.8 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3332, 2929, 1700, 1663, 1515, 1454, 1393, 1328, 1240, 1130, 1040, 973, 736, 696.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{17}NO_3+Na]^+$: 282.1107; trouvé: 282.1106.

Benzyl hydroxy(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl carbamate (9k)



$C_{15}H_{17}NO_4$

M = 275 g/mol

Huile incolore

Rdt = 73 %

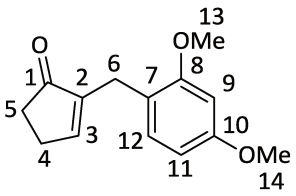
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8.117(s, 1H, OH), 7.33-7.28 (m, 5H, H-arom), 6.89(t, *J*= 3.6 Hz, 1H, H-3), 5.14 (s, 2H, H-11), 4.28 (s, 2H, H-7), 2.44-2.40 (m, 2H, H-6), 2.35-2.31 (m, 2H, H-4), 1.98-1.91 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 200.7 (C-1), 156.6 (C-9), 149.4 (C-3), 136.1 (C-2), 134.1 (C-12), 128.6 (C-14 et C-16), 128.3 (C-13 et C-17), 128.1 (C-15), 67.8 (C-11), 51.1 (C-7), 38.2 (C-6), 25.8 (C-4), 22.6 (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3265, 2923, 1698, 1666, 1454, 1426, 1386, 1350, 1233, 1098, 737, 696.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{17}NO_4+H]^+$: 276.1236; trouvé: 276.1236.

2-(2,4-diméthoxybenzyl)cyclopent-2-énone (9l)



$C_{14}H_{16}O_3$

M = 232 g/mol

Huile jaune pale

Rdt = 78 %

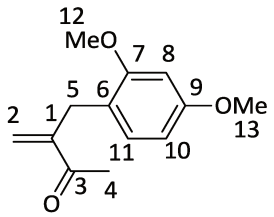
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.06 (t, *J*= 2.63 Hz, 1H, H-12), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H,H-9), 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-11), 6.41 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, H-14), 3.77 (s, 3H, H-13), 3.39 (q, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-6), 2.51-2.48 (m, 2H, H-5), 2.41-2.38 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 209.7 (C-1), 159.6 (C-8), 158.6 (C-10), 158.3 (C-3), 145.7 (C-2), 130.8 (C-12), 119.7 (C-7), 104.0 (C-11), 98.7 (C-9), 55.4 (C-13 et C-14), 34.8 (C-5), 26.5 (C-6), 25.1 (C-4).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2918, 2836, 1693, 1610, 1586, 1505, 1455, 1438, 1206, 1154, 1032, 831, 788.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{14}H_{16}O_3+H]^+$: 233.11; trouvé: 233.1179.

3-(2,4-diméthoxybenzyl)but-3-én-2-one (9m)



$C_{13}H_{16}O_3$

M = 220 g/mol

Huile incolore

Rdt = 64 %

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.02 (d, *J* = 8.2Hz, 1H, H-11), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-8), 6.40 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H, H-10), 3.79 (s, 3H, H-12), 3.78 (s, 3H, H-13), 2.81 (dd, *J* = 6.8, 8.2 Hz, 2H, H-2), 2.68 (dd, *J* = 6.7, 8.2 Hz, 2H, H-5), 2.12 (s, 3H, H-4)

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 208.9 (C-3), 159.4 (C-9), 158.3 (C-7), 130.1 (C-1), 121.6 (C-11), 103.8 (C-6), 98.5 (C-2), 55.4 (C-10), 55.2 (C-8), 44.0 (C-12 et C-13), 30.0 (C-5), 24.4 (C-4).

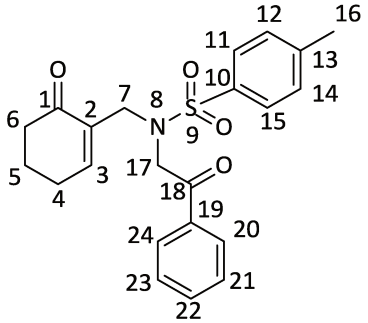
8- Synthèse des pyrrolidines polysubstituées à partir d'adduit allylique cyclique de MBH 4a :

Mode opératoire général :

On a agité une solution de tosylamine allylique de MBH **4a** (1 mmol), de K_2CO_3 (3 mmol) et de cétone α-bromé (1.2 mmol) dans le DMF (2 mL) à température ambiante. Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel a été lavé avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de NaCl, et ensuite été extraite avec du dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées sur $MgSO_4$ anhydre et concentrées sous vide pour donner le produit brut qui a été purifié sur colonne de gel de silice en utilisant du pentane/Et_2O.

8-a- Isolement et identification des intermédiaires 14 de synthèse des pyrrolidines 15 :

4-Méthyl-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)-*N*-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl benzène sulfonamide (14a)



$C_{22}H_{23}NO_4S$

M = 397 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 77 %

T_f = 123-125°C

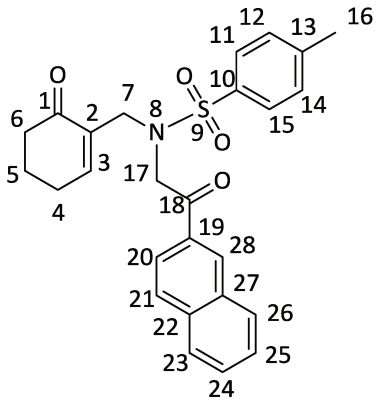
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.89 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 2H, H-20 et H-24), 7.69 (dd, *J* = 2, 6.8 Hz, 2H, H-11 et H-15), 7.59-7.55 (m, 1H, H-22), 7.47-7.43 (m, 2H, H-12 et H-14), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-21 et H-23), 7.07 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-3), 4.84 (s, 2H, H-17), 4.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, H-7), 2.41 (s, 3H, H-16), 2.31-2.26 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.90-1.85 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.2 (C-1), 194.0 (C-18), 149.9 (C-3), 143.4 (C-2), 137.3 (C-19), 135.1 (C-10), 134.6 (C-13), 133.7 (C-22), 129.5 (C-21 et C-23), 128.8 (C-12 et C-14), 128.0 (C-20 et C-24), 127.5 (C-11 et C-15), 55.0 (C-17), 47.5 (C-7), 38.1 (C-6), 26.0 (C-4), 22.6 (C-5), 21.6 (C-16).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2880, 1697, 1971, 1587, 1323, 1305, 1225, 1151, 1091, 1069, 980, 929, 907, 811, 750, 736, 686, 666.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{22}H_{23}NO_4S+H]^+$: 398.1426; trouvé: 398.1426.

4-Méthyl-*N*-(2-(naphtalén-2-yl)-2-oxoéthyl)-*N*-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl benzène sulfonamide (14b)



$C_{26}H_{25}NO_4S$

M = 447 g/mol

Solide blanc

Rdt = 65 %

T_f = 120-123.7°C

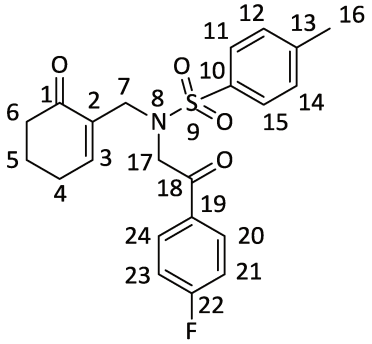
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8.73 (s, 1H, H-21), 8.29-8.14 (m, 4H, H-20, H-23, H-26 et H-28), 8.00 (td, *J* = 2, 8.4 Hz, 2H, H-24 et H-25), 7.91-7.82 (m, 2H, H-11 et H-15), 7.58-7.54 (m, 2H, H-12 et H-14), 7.38 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 5.26 (s, 2H, H-17), 4.37 (s, 2H, H-7), 2.70 (s, 3H, H-16), 2.58-2.55 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.18-2.14 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.2 (C-1), 194.0 (C-18), 149.9 (C-3), 143.4 (C-2), 137.3 (C-13), 135.8 (C-10), 134.6 (C-19), 132.4 (C-22), 132.3 (C-27), 129.8 (C-12 et C-14), 129.6 (C-26), 129.5 (C-11 et C-15), 128.8 (C-28), 128.7 (C-23), 127.8 (C-21), 127.5 (C-24), 127.0 (C-25), 123.5 (C-20), 55.0 (C-17), 47.6 (C-7), 38.1 (C-6), 26.0 (C-4), 22.6 (C-5), 21.6 (C-16).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1690, 1668, 1322, 1309, 1152, 1089, 1068, 919, 812, 729, 650.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{26}H_{25}NO_4S+H]^+$: 448.1580; trouvé: 448.1583.

_N_-[2-(4-Fluoro-phényl)-2-oxo-éthyl]-4-méthyl-_N_-(6-oxo-cyclohex-1-ényl) méthyl benzène sulfonamide (14c)



$C_{22}H_{22}NO_4SF$

M = 415 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 79 %

T_f = 145-148°C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.69 - 7.92 (m, 2H, H-20 et H-24), 7.70 - 7.67 (m, 2H, H-11 et H-15), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-12 et H-14), 7.15-7.11 (m, 2H, H-21 et H-23), 7.07 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 4.81 (s, 2H, H-17), 4.01 (s, 2H, H-7), 2.42 (s,3H, H-16), 2.31-2.26 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.90-1.84 (m, 2H, H-5).

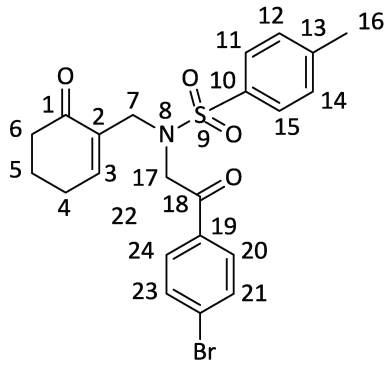
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.3 (C-1), 192.6 (C-18), 166.1 (d, ^1J = 254.1Hz, C-F, C-22), 150.2 (C-3), 143.5 (C-2), 137.3 (C-13), 134.6 (C-10), 131.6 (C-19), 130.8 (d,^3J = 9.5 Hz, 2C-F, C20 et C-24), 129.6 (C-12 et C-14), 127.5 (C-11 et C-15), 116.0 (d, ^2J = 21.8 Hz, 2C-F, C-21 et C-23), 55.0 (C-17), 47.6 (C-7), 38.1 (C-6), 26.0 (C-4), 22.6 (C-5), 21.6 (C-16).

RMN ^{19}F (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): -103.9 (s, 1F).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2912, 1697, 1665, 1595, 1337, 1220, 1159, 1094, 978, 934, 915, 846, 750, 650.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{22}H_{22}NO_4SF+H]^+$: 416.1328; trouvé: 416.1332.

_N_-[2-(4-Bromo-phényl)-2-oxo-éthyl]-4-méthyl-_N_-(6-oxo-cyclohex-1-ényl) méthyl benzène sulfonamide (14d)



$C_{22}H_{22}NO_4SBr$

M = 475 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 61 %

T_f = 142 °C

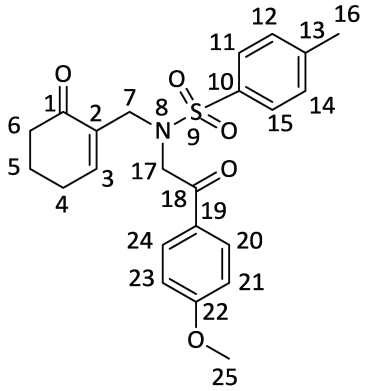
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.80-7.75 (m, 2H, H-11 et H-15), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-20 et H-24), 7.62-7.58 (m, 2H, H-21 et H-23), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-12 et H-14), 7.07 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.81 (s, 2H, H-17), 4.01 (s, 2H, H-7), 2.42 (s, 3H, H-16), 2.33-2.25 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.91-1.83 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.2 (C-1), 193.2 (C-18), 150 (C-3), 143.4 (C-13), 137.1 (C-10), 134.4 (C-2), 133.7 (C-19), 132.0 (C-21 et C-23), 129.5 (C-20 et C-24), 129.4 (C-12 et C-14), 128.8 (C-22), 127.4 (C-11 et C-15), 54.9 (C-17), 47.4 (C-7), 37.9 (C-6), 25.9 (C-4), 22.4 (C-5), 21.5 (C-16).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2926, 1696, 1666, 1337, 1220, 1162, 1093, 975, 829, 817, 663.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{22}H_{22}NO_4SBr+H]^+$: 476.0531; trouvé: 476.0533.

_N_-[2-(4-Méthoxy-phényl)-2-oxo-éthyl]-4-méthyl-_N_-(6-oxo-cyclohex-1-ényl) méthyl benzène sulfonamide (14e)



$C_{23}H_{25}NO_5S$

M = 427 g/mol

Cristal incolore

Rdt = 63 %

T_f = 96°C

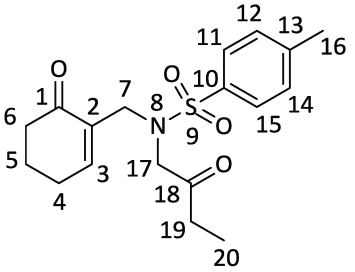
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-20 et H-24), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-11 et H-15), 7.26 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-12 et H-14), 7.05 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-3), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-21 et H-23), 4.76 (s, 2H, H-17), 4.01 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, H-7), 3.84 (s, 3H, H-25), 2.40 (s, 3H, H-16), 2.29-2.24 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.88-1.82 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.1 (C-1), 192.4 (C-18), 163.9 (C-22), 149.7 (C-3), 143.3 (C-13), 137.2 (C-10), 134.5 (C-2), 130.3 (C-20 et C-24), 129.5 (C-12 et C-14), 128.1 (C-19), 127.5 (C-11 et C-15), 113.9 (C-21 et C-23), 55.6 (C-25), 54.6 (C-17), 47.5 (C-7), 38.1 (C-6), 25.9 (C-4), 22.7 (C-5), 21.6 (C-16).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2915, 1683, 1671, 1594, 1324, 1233, 1153, 979, 837, 817, 797, 653.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{23}H_{25}NO_5S+H]^+$: 428.1532; trouvé: 428.1535.

4-Méthyl-*N*-(2-oxo-butyl)-*N*-(6-oxo-cyclohex-1-ényl) méthyl benzène sulfonamide (14f)



$C_{18}H_{23}NO_4S$

M = 349 g/mol

Huile jaune

Rdt = 50 %

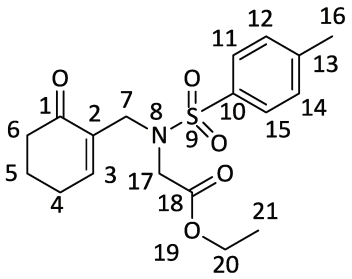
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.67 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H, H-11 et H-15), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-12 et H-14), 7.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.13 (s, 2H, H-17), 3.93 (s, 2H, H-7), 2.45-2.29 (m, 9H, H-4, H-6, H-16 et H-19), 1.96-1.87 (m, 2H, H-5), 1.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-20).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 206.1 (C-18), 199.2 (C-1), 150.4 (C-3), 143.4 (C-13), 137.0 (C-10), 134.5 (C-2), 129.73 (C-12 et C-14), 127.4 (C-11 et C-15), 57.0 (C-17), 47.4 (C-7), 38.0 (C-6), 32.7 (C-19), 26.0 (C-4), 22.5 (C-5), 21.5 (C-16), 7.0 (C-20).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}) : 2930, 1731, 1666, 1330, 1156, 1112, 1032, 983, 817, 760, 655, 642.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{18}H_{23}NO_4S+H]^+$: 350.1426; trouvé: 350.1426.

Ethyl *N*-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl-*N*-tosylglycinate (14g)



$C_{18}H_{23}NO_5S$

M = 365 g/mol

Huile incolore

Rdt = 60 %

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.68-7.66 (m, 2H, H-11 et H-15), 7.27-7.25 (m, 2H, H-12 et H-14), 7.09 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-9), 4.06-4.01 (m, 6H, H-7, H-17 et H-20), 2.39 (s, 3H, H-16), 2.38-2.31 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.95-1.88 (m, 2H, H-5).

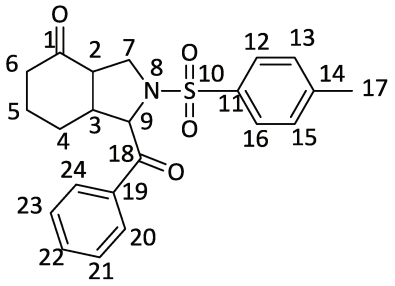
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 199.0 (C-1), 168.9 (C-18), 149.3 (C-3), 143.3 (C-2), 137.0 (C-13), 134.1 (C-10), 129.4 (C-12 et C-14), 127.3 (C-11 et C-15), 61.1 (C-20), 49.3 (C-17), 47.0 (C-7), 37.9 (C-6), 25.8 (C-4), 22.5 (C-5), 21.4 (C-16), 13.9 (C-21).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2937, 1748, 1667, 1336, 1204, 1154, 1090, 1024, 814, 762, 653.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{18}H_{23}NO_5S+H]^+$: 366.1375; trouvé: 366.1375.

8-b- Synthèse des pyrrolidines bicycliques 15 :

1-Benzoyl-2-tosyloctahydro-4H-isoindol-4-one (15a)



$C_{22}H_{23}NO_4S$

M = 397 g/mol

Solide blanc léger

Rdt = 86 %

T_f = 203-205°C

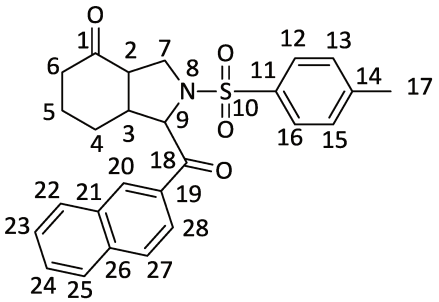
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.98 (dd, *J*= 1.2, 8.4 Hz, 2H, H-20 et H-24), 7.71 (dd, 2, 6.4 Hz, 2H, H-12 et H-16), 7.65-7.61 (m, 1H, H-22), 7.54-7.50 (m, 2H, H-21 et H-23), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-13 et H-15), 5.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-9), 3.68-3.64 (m, 1H, H-7), 3.53 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-7), 3.21-3.15 (m, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, H-17), 2.33-2.26 (m, 1H, H-3), 2.23-2.13 (m, 2H, H-6), 2.05-1.98 (m, 1H, H-4), 1.70 (dd, *J* = 3.2, 13.2 Hz, 1H, H-5), 1.62-1.50 (m, 1H, H-4), 1.20-1.09 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 206.7 (C-1), 197.7 (C-18), 143.6 (C-11), 136.3 (C-14), 135.4 (C-19), 133.9 (C-22), 129.7 (C-13 et C-15), 129.0 (C-21 et C-23), 128.4 (C-20 et C-24), 127.4 (C-12 et C-16), 63.2 (C-9), 52.9 (C-2), 49.3 (C-6), 46.2 (C-7), 40.5 (C-3), 26.8 (C-4), 26.3 (C-5), 21.5 ppm (C-24).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1694, 1318, 1155, 1119, 1035, 973, 815, 719, 671.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{22}H_{23}NO_4S+H]^+$: 398.1428; trouvé: 398.1426.

1-(2-Naphtoyl)-2-tosyloctahydro-4H-isoindol-4-one (15b)



$C_{26}H_{25}NO_4S$

M = 447 g/mol

Solide blanc léger

Rdt = 90%

T_f = 180-181.8°C

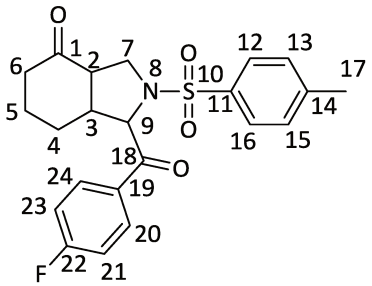
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-27), 8.01 (td, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 2H, H-20 et H-28), 7.94-7.89 (m, 2H, H-22 et H-25), 7.79 (dd, *J* = 1.6, 6.4 Hz, 2H, H-12 et H-16), 7.66-7.57 (m, 2H, H-23 et H-24), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-13 et H-15), 5.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-9), 3.88 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 3.67 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-7), 3.13-3.11 (m, 1H, H-2), 3.02-2.96 (m, 1H, H-3), 2.42(s, 3H, H-17), 2.31-2.26 (m, 2H, H-6), 1.87-1.83 (m, 1H, H-4), 1.55-1.41 (m, 3H, H-4 et H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 207.9 (C-1), 195.5 (C-18), 144.0 (C-11), 136.0 (C-14), 135.8 (C-19), 133.5 (C-26), 132.6 (C-21), 130.1 (C-27), 129.8 (C-13 et C-15), 129.1 (C-12 et C-16), 127.8 (C-22 et C-25), 127.2 (C-23 et C-25), 123.8 (C-20 et C-28), 66.1 (C-9), 52.0 (C-3), 48.5 (C-7), 44.6 (C-2), 38.5 (C-6), 23.4 (C-4), 22.8 (C-5), 21.7 (C-17).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1703, 1690, 1682, 1342, 1154, 1089, 1039, 811, 761, 670.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{26}H_{25}NO_4S+H]^+$: 448.1583; trouvé: 448.1583.

1-(4-Fluorobenzoyl)-2-tosyloctahydro-4H-isoindol-4-one (15c)



$C_{22}H_{22}NO_4SF$

M = 415 g/mol

Poudre jaune pâle

Rdt = 89%

T_f = 179-181°C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8.05-8.02 (m, 2H, H-20 et H-24), 7.76 (dd, *J*= 2.0, 4.6 Hz, 2H, H-12 et H-16), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-13 et H-15), 7.20-7.15 (m, 2H, H-21 et H-23), 5.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-9), 3.84-3.79 (m, 1H, H-7), 3.63 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-7), 3.04-2.92 (m, 1H, H-2), 2.94-2.88 (m, 1H, H-3), 2.43 (s, 3H, H-17), 2.30-2.25 (m, 2H, H-6), 1.90-1.83 (m, 1H, H-4), 1.58-1.43 (m, 2H, H-4 et H-5), 1.42-1.37 (m, 1H, H-5).

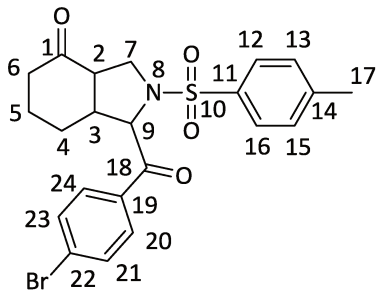
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 207.8 (C-1), 194.0 (C-18), 166.3 (d, ^1J = 254.8 Hz, C-F, C-22), 144.1 (C-11), 135.6 (C-14), 132.6 (C-19), 131.1 (d, ^3J = 9.5 Hz, 2C-F, C-20 et C-24), 129.9 (C-13 et C-15), 127.8 (C-12 et C-16), 116.3 (d, ^2J = 21.9 Hz, 2C-F, C-21 et C-23), 66.0 (C-9), 51.9 (C-3), 48.4 (C-7), 44.4 (C-2), 38.4 (C-6), 23.4 (C-5), 22.7 (C-4), 21.7 (C-17).

RMN ^{19}F (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): -103.3 (s, 1F).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1696, 1599, 1346, 1230, 1150, 1089, 1064, 849, 820, 745, 662.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{22}H_{22}NO_4SF+H]^+$: 416.1333; trouvé: 416.1332.

1-(4-Bromo-benzoyl)-2-(toluène-4-sulfonyl)-octahydro-isoindol-4-one (15d)



$C_{22}H_{22}NO_4SBr$

M = 475 g/mol

Solide blanc léger

Rdt = 50 %

T_f = 188.4-191.8°C

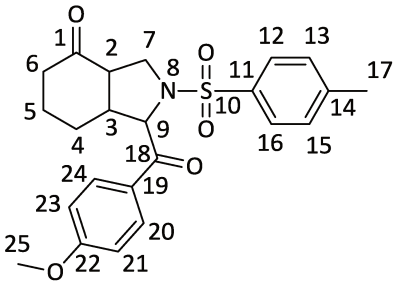
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.85 (dd, *J* = 2, 6.8 Hz, 2H, H-12 et H-16), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-20 et H-24), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2 et H-23), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-13 et H-15), 5.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-9), 3.82-3.78 (m, 1H, H-7), 3.64-3.03 (m, 1H, H-7), 3.02-2.92 (m, 1H, H-2), 2.90-2.38 (m, 1H, H-3), 2.34 (s, 3H, H-17), 2.33-2.24 (m, 2H, H-6), 1.88-1.84 (m, 1H, H-4), 1.54-1.47 (m, 2H, H-4 et H-5), 1.40-1.36 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 207.7 (C-1), 194.6 (C-18), 144.1 (C-14), 135.6 (C-11), 134.8 (C-19), 132.5 (C-12 et C-16), 129.9 (C-20 et C-24), 129.8 (C-13 et C-15), 129.5 (C-22), 127.8 (C-21 et C-23), 66.1 (C-9), 51.9 (C-3), 48.4 (C-7), 44.4 (C-2), 38.4 (C-6), 23.4 (C-4), 22.7 (C-5), 21.7 (C-17).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1692, 1585, 1344, 1210, 1154, 1085, 1051, 1008, 941, 866, 826, 803, 744, 691, 666.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{22}H_{22}NO_4SBr+H]^+$: 476.0533; trouvé: 476.0531.

1-(4-Méthoxy-benzoyl)-2-(toluène-4-sulfonyl)-octahydro-isoindol-4-one (15e)



$C_{23}H_{25}NO_5S$

M = 427 g/mol

Solide jaune pâle

Rdt = 88 %

T_f = 234.2-239.1°C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.99-7.94 (m, 2H, H-20 et H-24), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-12 et H-16), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-13 et H-15), 6.97-6.94 (m, 2H, H-21 et H-23), 5.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-9), 3.87 (s, 3H, H-25), 3.80 (dd, *J* = 12.0, 9.3 Hz, 1H, H-7), 3.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-7), 3.07-2.95 (m, 1H, H-3), 2.88 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, H-17), 2.34-2.19 (m, 2H, H-6), 1.87-1.79 (m, 1H, H-4), 1.53-1.41 (m, 3H, H-4 et H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 208.0 (C-1), 193.8 (C-18), 164.1 (C-22), 143.8 (C-14), 135.6 (C-11), 130.5 (C-20 et C-24), 129.7 (C-13 et C-15), 129.0 (C-19), 127.6 (C-12 et C-16), 114.2 (C-21 et C-23), 65.5 (C-9), 55.5(C-25), 51.6 (C-2), 48.3 (C-7), 44.3 (C-3), 38.3 (C-6), 23.2 (C-4), 22.5 (C-5), 21.5 (C-17).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}) : 1707, 1686, 1598, 1342, 1255, 1164, 1085, 1014, 818, 662.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{23}H_{25}NO_5S+H]^+$: 428.1533; trouvé: 428.1532.

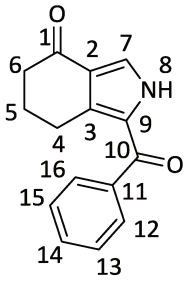
9- Conversion directe des pyrrolidines 11 en pyrroles polysubstitués 16 :

<u>Mode opératoire général :</u>

Les pyrrolidines polysubstituées **15** (0,5 mmol) ont été dissoutes dans le CH_3CN (2 mL) puis 1,5 mmol de DBU ont été ajoutés. Le mélange réactionnel se met sous agitation magnétique à température ambiante. A la fin de la réaction, le mélange est lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium.

Après séchage, on évapore le solvant et on élue le résidu obtenu sur une colonne de gel de silice (pentane / Et_2O).

1-Benzoyl-2,5,6,7-tetrahydro-4H-isoindol-4-one (16a)



$C_{15}H_{13}NO_2$

M = 239 g/mol

Solide blanc léger

Rdt = 65 %

T_f = 178-180.6°C

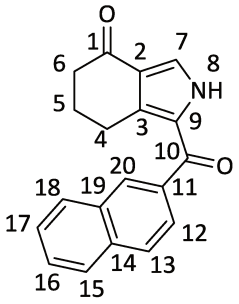
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 10.15 (br., NH, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H, H-12, H-14 et H-16), 7.60-7.56 (m, 1H, H-7), 7.51-7.47 (m, 2H, H-13 et H-15), 2.53-2.47 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.98-1.91 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 195.4 (C-1), 186.7(C-10), 138.8 (C-3), 134.9 (C-11), 132.2 (C-7), 128.6 (C-12 et C-16), 128.5 (C-13 et C-15), 127.8 (C-9), 125.4 (C-2), 124.5 (C-14), 38.9 (C-6), 24.7 (C-4), 24.2 ppm (C-5).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3190, 1658, 1610, 1531, 1445, 1410, 1315, 1331, 1289, 1145, 1124, 911, 889, 741, 715, 698, 684.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{13}NO_2+H]^+$: 240.1026; trouvé: 240.1025.

1-(2-Naphtoyl)-2,5,6,7-tétrahydro-4H-isoindol-4-one (16b)



$C_{19}H_{15}NO_2$

M = 289 g/mol

Solide blanc léger

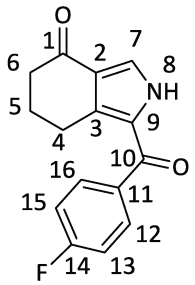
Rdt = 40%

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 10.08 (br., NH, 1H), 8.21 (s, 1H, H-20), 7.97-7.90 (m, 3H, H-13, H-15 et H-18), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-12), 7.65-7.55 (m, 2H, H-16 et H-17), 2.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-4), 2.48 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-6), 1.95-1.88 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 195.4 (C-1), 186.6 (C-10), 135.9 (C-9), 135.2 (C-11), 134.7 (C-14), 132.5 (C-19), 129.8 (C-18), 129.1 (d, *J* = 0.3 Hz, C-13), 128.704 (C-3), 128.3 (C-20), 128.3 (C-15), 128.1 (C-16), 128.0 (C-2), 127.1 (C-17), 125.3 (C-12), 124.8 (C-7), 38.9 (C-6), 24.7 (C-5), 24.4 (C-4).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3228, 3125, 1661, 1611, 1539, 1451, 1413, 1373, 1325, 1298, 1155, 1134, 956, 908, 809, 778, 761, 719, 681.

1-(4-Fluorobenzoyl)-2,5,6,7-tétrahydro-4H-isoindol-4-one (16c)



$C_{15}H_{12}NO_2F$

M = 257 g/mol

Cristal jaune pâle

Rdt = 70 %

T_f = 210-212°C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 10.10 (br., NH, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H, H-12 et H-16), 7.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-7), 7.21-7.15 (m, 2H, H-13 et H-15), 2.55-2.48 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.00-1.93 (m, 2H, H-5).

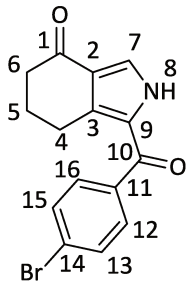
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 195.3 (C-1), 185.2 (C-10), 165.2 (d, ^1J = 252.0 Hz, C-F, C-14), 134.9 (d, ^4J = 2.9 Hz, C-F, C-11), 134.6 (C-3), 131.1 (d, ^3J = 9.1 Hz, C-F, C-12 et C-16), 127.7 (C-9), 125.5 (C-7), 124.5 (C-2), 115.8 (d, ^2J = 21.8 Hz, 2C-F, C-13 et -15), 38.9 (C-6), 24.7 (C-4), 24.4 C-5).

RMN ^{19}F (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): -106.2 (s, 1F).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3269, 1659, 1610, 1537, 1420, 1377, 1293, 1222, 1143, 1125, 913, 899, 870, 772, 725, 701, 668.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{12}NO_2F+H]^+$: 258.0935; trouvé: 258.0930.

1-(4-Bromo-benzoyl)-2,5,6,7-tétrahydro-isoindol-4-one (16d)



$C_{15}H_{12}NO_2Br$

M = 317 g/mol

Solide jaune pâle

Rdt = 82%

T_f = 192°C

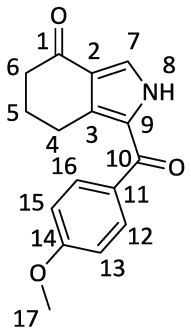
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 10.42 (br., NH, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-7), 7.66-7.56 (m, 4H, H-arom), 2.55-2.48 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.01-1.93 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 195.3 (C-1), 185.4 (C-10), 137.4 (C-9), 134.9 (C-11), 131.8 (C-12 et C-16), 130.0 (C-13 et C-15), 127.5 (C-3), 126.9 (C-14), 125.9 (C-7), 124.3 (C-2), 38.7 (C-6), 24.61 (C-5), 24.2 (C-4).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3380, 2930, 1664, 1609, 1537, 1418, 1290, 911, 766, 712, 667, 644.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{15}H_{12}NO_2Br+H]^+$: 318.0130 ; trouvé: 318.0130.

1-(4-Méthoxy-benzoyl)-2,5,6,7-tétrahydro-isoindol-4-one (16e)



$C_{16}H_{15}NO_3$

M = 269 g/mol

Solide blanc léger

Rdt = 65%

T_f = 175°C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 10.47 (br., NH, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H, H-12 et H-16), 7.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-7), 7.01-6.96 (m, 2H, H-13 et H-15), 3.90 (s, 3H, H-17), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-6), 2.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4), 2.01-1.93 (m, 2H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 195.5 (C-1), 185.7 (C-10), 163.0 (C-14), 133.9 (C-9), 131.0 (C-12 et C-16), 131.0 (C-11), 127.9 (C-3), 125.1 (C-7), 124.1 (C-2), 113.7 (C-13 et C-15), 55.5 (C-17), 38.8 (C-6), 24.7 (C-5), 24.41 (C-6).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}) : 3258, 2944, 1655, 1608, 1593, 1538, 1296, 1256, 1167, 1153, 910,771.

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{16}H_{15}NO_3+H]^+$: 270.1130; trouvé: 270.1132.

10- Synthèse de γ-céto allyl phosphonates 19 et 20 à partir des alcools cyclique de MBH :

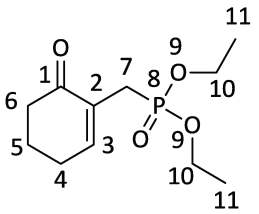
<u>Mode opératoire général :</u>

Dans un ballon rodé équipé d'un réfrigérant, on introduit 1 équiv. d'alcool allylique cyclique de MBH **1** et **2**, 2 équiv. de triéthylphosphite et 1 équiv. DMAP. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80°C. L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par CCM.

A la fin de la réaction, on acidifie le mélange réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique (2M) puis extrait plusieurs fois au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium.

Après séchage sur $MgSO_4$, on évapore le solvant et le brut réactionnel est purifié sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane - éther diéthylique = 20 : 80).

(6-Oxocyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (19a)



$C_{11}H_{19}PO_4$

M = 246 g/mol

Huile jaune pâle

Rdt = 75 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.13-4.03 (m, 4H, H-10), 2.83 (d, J_{H-P} = 21.0 Hz, 2H, H-7), 2.50-2.41 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.07-1.99 (m, 2H, H-5), 1.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H, H-11).

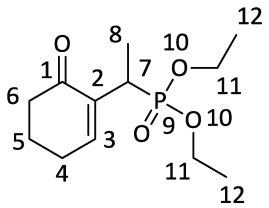
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 197.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 4.5 Hz, C-1), 148.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 8.25 Hz, C-3), 130.7 (d, $^2J_{C-P}$ = 9 Hz, C-2), 61.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.75 Hz, C-10), 38.0 (C-6), 26.3 (C-4), 24.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 138.75 Hz, C-7), 22.9 (C-5), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 6 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.0 (s, 1P).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{11}H_{19}O_4P]^+$: 246.1021; trouvé: 246.1027.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) : 246 (100, M^+), 218 (50) $[MH-C_2H_5]$, 109 (50) $[M- C_4H_{10}O_3P^\bullet]$, 137 (12) $[C_4H_{10}O_3P^\bullet]$.

1-(6-Oxocyclohex-1-én-1-yl) éthyl phosphonate de diéthyle (19b)



$C_{12}H_{21}PO_4$

M = 260 g/mol

Huile jaune

Rdt = 77 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.04 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-3), 4.02 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-11), 3.95 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-11), 3.49 (qd, *J* = 9.0, 22.0 Hz, 1H, H-7), 2.39 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.93 (m, 2H, H-5), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-8), 1.22 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-12), 1.18 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-12).

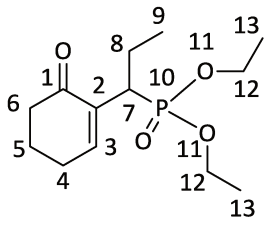
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 196.9 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C-1), 147.4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7.5 Hz, C-2), 136.8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.7 Hz, C-3), 61.9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.2 Hz, C-11), 37.9 (C-6), 27.1 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 132.7 Hz, C-7), 26.1 (C-4), 22.5 (C-5), 16.3 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C-12), 14.7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 4.5 Hz, C-8).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 30.0 (s, 1P).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{12}H_{21}O_4P]^+$: 260.1177; trouvé: 260.1175.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 260 (100, M^+), 231 (30) $[M\text{-}C_2H_5]$, 123 (90) $[M\text{-}\ C_4H_{10}O_3P^\bullet]$, 138 (12) $[C_4H_{10}O_3PH]$.

1-(6-Oxocyclohex-1-én-1-yl) propyl phosphonate de diéthyle (19c)



$C_{13}H_{23}PO_4$

M = 274 g/mol

Huile jaune

Rdt = 80 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.98 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-12), 3.92 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-12), 3.36 (ddd, *J* = 3.0, 10.5, 23.1 Hz, 1H, H-7), 2.39 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.94 (m, 2H, H-5), 1.55 (m, 2H, H-8), 1.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-13), 1.16 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-13), 0.79 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-9).

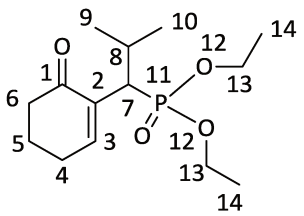
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 197.7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C-1), 147.6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 8.2 Hz, C-3), 135.0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.7 Hz, C-2), 61.9(d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7.5 Hz, C-12), 61.7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.7 Hz, C-12), 36.5 (C-6), 29.4 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 138.0 Hz, C-7) , 26.3 (C-4), 22.8 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 16.5 Hz, C-8), 16.4 (C-5), 16.3 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1.5 Hz, C-13), 14.0 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1.5 Hz, C-13), 12.5 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 14.2 Hz, C-9).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 29.6 (s, 1P).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{23}O_4P]^+$: 274.1334; trouvé: 274.1354.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 274 (55, M^+), 246 (25) $[MH\text{-}C_2H_5]$, 137 (96) $[M\text{-}\ C_4H_{10}O_3P^\bullet]$, 137 (90) $[C_4H_{10}O_3P^\bullet]$.

2-Méthyl-1-(6-oxocyclohex-1-én-1-yl)propyl phosphonate de diéthyle (19d)



$C_{14}H_{25}PO_4$

M = 288 g/mol

Huile jaune

Rdt = 84 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.08 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-13), 3.95 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-13), 3.38 (dd, *J* = 6.0, 22.5 Hz, 1H, H-7), 2.48 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.16 (m, 1H, H-8), 2.02 (m, 2H, H-5), 1.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-14), 1.23 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, H-14), 1.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-9), 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-10).

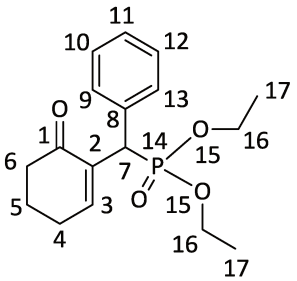
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 197.6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 7.5 Hz, C-1), 148.3 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 7.5 Hz, C-3), 134.9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.2 Hz, C-2), 61.9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.7 Hz, C-13), 61.4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.7 Hz, C-13), 38.9 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 147.7 Hz, C-7), 38.0 (C-6), 29.6 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 2.2 Hz, C-8), 26.3 (C-4), 22.8 (C-5), 22.1 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 7.5 Hz, C-9) , 20.6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 12.0 Hz, C-10), 16.4 (C-14), 16.3 (C-14).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 29.8 (s, 1P).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{14}H_{25}O_4P]^+$: 288.1490; trouvé: 288.1506.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 288 (10, M^+), 245 (8) [MH-(C_2H_5, CH_3)], 151 (100) [M- $C_4H_{10}O_3P^\bullet$], 137 (8) [$C_4H_{10}O_3P^\bullet$].

(6-Oxocyclohex-1-én-1-yl)phényl méthyl phosphonate de diéthyle (19e)



$C_{17}H_{23}PO_4$

M = 322 g/mol

Huile jaune

Rdt = 64 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.66 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3), 7.48-7.22 (m, 5H, H-arom), 4.82 (d, J_{H-P} = 24.0 Hz, 1H, H-7), 4.11- 4.00 (m, 4H, H-16), 2.49-2.41 (m, 4H, H-4 et H-6), 2.03-1.92 (m, 2H, H-5); 1.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 6H, H-17).

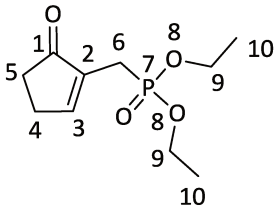
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 201.72 (d, $^3J_{C-P}$ = 1.5 Hz, C-1), 149.05 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-3), 136.05 (d, $^2J_{C-P}$ = 8.2 Hz, C-8), 129.59 (d, $^2J_{C-P}$ = 11.2 Hz, C-2), 129.49 (C-arom), 128.47 (C-arom), 127.14 (C-arom), 62.28 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-16), 39.16 (C-6), 38.12 (d, $^1J_{C-P}$ = 138.7 Hz, C-7), 26.38 (C-4), 20.70 (C-5), 16.18 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-17).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.0 (s, 1P).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{17}H_{23}O_4P]^+$:322.1334; trouvé: 322.1328.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 322 (100, M^+), 293 (20) $[M-C_2H_5]$, 184 (90) $[MH- C_4H_{10}O_3P^\bullet]$, 138 (32) $[C_4H_{10}O_3PH]$.

(6-Oxocyclopent-1-én-1-yl)méthyl phosphonate de diéthyle (20)



$C_{10}H_{17}PO_4$

M = 232 g/mol

Huile jaune

Rdt = 58 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-3), 4.14 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-9), 4.11 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-9), 2.76 (d, J_{H-P} = 21.0, 2H, H-6), 2.66 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H, H-5), 2.43 (m, 2H, H-4), 1.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 6H, H-10).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 207.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-1), 161.1 (d, $^3J_{C-P}$ = 7.5 Hz, C-3), 136.5 (d, $^2J_{C-P}$ = 8.2 Hz, C-2), 62.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-9), 33.7 (C-4), 26.8 (C-5), 21.4 (d, $^1J_{C-P}$ = 140.2 Hz, C-6), 16.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-10).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 26.6 (s, 1P).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{10}H_{18}O_4P+H]^+$: 233,0937; trouvé: 233,0948.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 232 (100, M^+), 204 (40) [MH-C_2H_5), 217 (10) [M-CH_3], 187 (30) [M-C_2H_5], 95 (88) [MH-$C_4H_{10}O_3P^\bullet$], 137 (4) [$C_4H_{10}O_3P^\bullet$].

11- Préparation des alcools acycliques de MBH 21 :

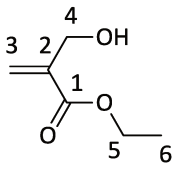
11-a- Synthèse de l'α-(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle 21a :

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 100 mL (1 mol) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 30%, 0.25 mol de phosphonoacétate de triéthyle. Après agitation du mélange réactionnel, on additionne goutte à goutte une solution de K_2CO_3 (0.275 mol) dans 35 mL d'eau de façon à maintenir la température à 0°C à l'aide d'un bain eau-glace. Après la fin de l'addition, on enlève le bain eau-glace et on maintien la réaction à température ambiante puis une demi-heure à 45°C. A

la fin de la réaction, on hydrolyse le milieu réactionnel avec une solution saturée de NaCl et on extrait à l'éther (3 x 30 mL).

Après séchage de la phase organique, on évapore le solvant et on purifie par distillation sous vide ($Eb_{0.2\ mmHg}$ = 70 °C).

2-(Hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle (21a)



$C_6H_{10}O_3$
M = 130 g/mol
Huile incolore
Rdt = 77 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.15 (s, 1H, H-3), 5.80 (s, 1H, H-3), 4.20 (s, 2H, H-4), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-5), 2.61 (s, OH), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm):166.5 (C-1), 140.2 (C-3), 124.8 (C-2), 60.9 (C-4), 60.5 (C-5), 14.3 (C-6).

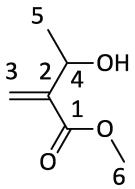
11-b- Synthèse d'esters acryliques α-hydroxyalkylés 21b et 21c :

Mode opératoire général :

Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant, on introduit 3 mmol d'acrylate de méthyle, 1 mmol d'aldéhyde dans 10 mL de solution 1,4-dioxane et eau, on laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante puis on additionne 100 mol% de DABCO.

A la fin de la réaction, on hydrolyse le milieu réactionnel avec une solution saturée de NaCl et on extrait à l'éther (3 x 30 mL). Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$, on évapore le solvant et on purifie le brut obtenu sur une colonne de gel de silice (éther de pétrole - éther diéthylique = 80 : 20).

3-Hydroxy-2-méthylène butanoate de méthyle (21b)

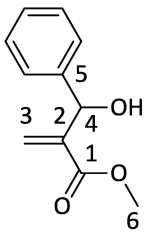


$C_6H_{10}O_3$
M = 130 g/mol
Huile incolore
Rdt = 89 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.17 (s, 1H, H-3), 5.84 (s, 1H, H-3), 4.62 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.76 (s, 3H, H-6), 2.99 (br., 1H, OH), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 166.8 (C-1), 144.2 (C-2), 123.3 (C-3), 66.4 (C-4), 51.4 (C-6), 22.2 (C-5).

2-(Hydroxy(phényl)méthyl)acrylate de méthyle (21c)



$C_{11}H_{12}O_3$
M = 192 g/mol
Huile incolore
Rdt = 80 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.41-7.22 (m, 5H, H-arom), 6.27 (s, 1H, H-3), 5.79 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 1H, H-4), 3.65 (s, 3H, H-6), 3.21 (s, 1h, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 166.7 (C-1), 142.5 (C-arom), 141.6 (C-arom), 128.3 (C-arom), 127.7 (C-arom), 126.6 (C-arom), 125.5 (C-3), 73.0 (C-4), 51.6 (C-6).

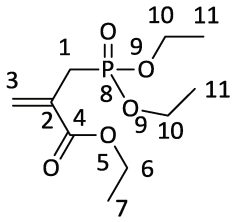
12- Réactivité des alcools acyclique de MBH 21 *vis-à-vis* de trialkyl/ et triarylphosphites :

<u>Mode opératoire général :</u>

Dans un ballon rodé équipé d'un réfrigérant, on introduit 1 équiv. d'alcool allylique acyclique de MBH **21** et 2 équiv. de trialkyl phosphite. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80°C. L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par CCM.

A la fin de la réaction, le brut réactionnel est purifié sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane - éther diéthylique = 20 : 80).

2-(Diéthoxyphosphoryl) méthyl acrylate d'éthyle (22a)



$C_{10}H_{19}PO_5$

M = 250 g/mol

Huile jaune

Rdt = 92 %

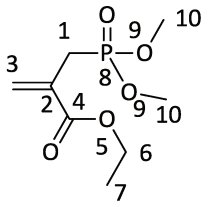
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 6.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-3), 5.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-3), 4.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-6), 4.15 – 4.05 (m, 4H, H-10), 2.94 (d, J_{H-P} = 22.0 Hz, 2H, H-1), 1.34 – 1.28 (m, 9H, H-7 et H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 165.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.2 Hz, C-4), 131.5 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.2 Hz, C-2), 128.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 9.8 Hz, C-3), 62.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-10), 60.6 (C-6), 28.1 (d, $^1J_{C-P}$ = 139.9 Hz, C-1), 16.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.7 Hz, C-11), 14.1 (C-7).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 25.2 (s, 1P)

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 1711 (C=O), 1630(C=C), 1257 (P=O).

2-(Diméthoxyphosphoryl) méthyl acrylate d'éthyle (22b)



$C_8H_{15}PO_5$

M = 222 g/mol

Huile jaune

Rdt = 60 %

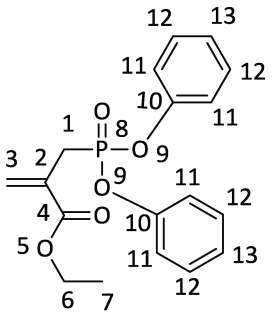
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 6.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-3), 5.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-3), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-6), 3.67 – 3.55 (m, 6H, H-10), 2.87 (d, J_{H-P} = 22.0 Hz, 2H, H-1), 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 165.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.1 Hz, C-4), 131.3 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.4 Hz, C-2), 128.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 9.9 Hz, C-3), 61.1 (C-6), 52.6 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.5 Hz, C-10), 27.5 (d, $^1J_{C-P}$ = 140.0 Hz, C-1), 14.0 (C-7).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.8 (s, 1P)

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 1716 (C=O), 1631 (C=C), 1263 (P=O).

2-(Diphénoxyphosphoryl)méthyl acrylate d'éthyle (22c)



$C_{18}H_{19}PO_5$

M = 346 g/mol

Huile jaune

Rdt = 62 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.29 – 7.09 (m, 10H, H-arom), 6.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 5.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.24 – 4.17 (m, 2H, H-6), 3.29 (d, J_{H-P} = 21.0 Hz, 2H, H-1), 1.29 – 1.23 (m, 3H, H-7).

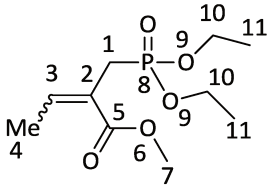
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 165.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-4), 150.7 (d, $^2J_{C-P}$ = 9.0 Hz, C-2), 131.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-10), 129.3 (C-13), 129.2 (d, $^3J_{C-P}$ = 9.7 Hz, C-3), 125.2 (d, $^4J_{C-P}$ = 0.7 Hz, C-12 et C-14), 120.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 4.5 Hz, C-11 et C-15), 61.4 (C-6), 29.2 (d, $^1J_{C-P}$ = 141.7 Hz, C-1), 14.1 (C-7).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 18.0 (s, P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 1735 (C=O), 1598 (C=C), 1497(C=C), 1295 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{18}H_{19}PO_5+H]^+$: 347.1048; trouvé: 347.1049.

2-((Diéthoxyphosphoryl)méthyl but-2-énoate de méthyle (22d)



$C_{10}H_{19}PO_5$

M = 250 g/mol

Huile jaune

Rdt = 92 %

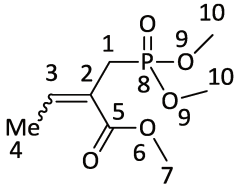
Z : E **=** 87:13

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.08 – 6.99 (m, 1H, H-3), 4.15 – 4.07 (m, 4H, H-10), 3.75 (s, 3H, H-7), 3.00 (d, J_{H-P} = 24.0 Hz, 2H, H-1), 1.90 – 1.86 (m, 3H, H-4), 1.37 – 1.27 (m, 6H, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 166.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 7.5 Hz, C-5), 140.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-3), 123.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 12.0 Hz, C-2), 61.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 5.3 Hz, C-10), 51.6 (C-7), 24.4 (d, $^1J_{C-P}$ = 141.0 Hz, C-1), 16.0 (d, $^3J_{C-P}$ = 2.3 Hz, C-11), 15.6 (C-4).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 26.6 et 26.3.

2-(Diméthoxyphosphoryl) méthyl but-2-énoate de méthyle (22e)



$C_8H_{15}PO_5$

M = 222 g/mol

Huile jaune

Rdt = 56 %

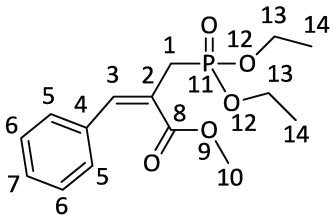
Z : E **=** 94:06

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.08 – 6.99 (m, 1H, H-3), 3.77 – 3.70 (m, 9H, H-7 et H-10), 2.98 (d, J_{H-P} = 22.2 Hz, 2H, H-1), 1.90 – 186 (m, 3H, H-4).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 166.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 2.9 Hz, C-5), 140.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.4 Hz, C-3), 123.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 11.4 Hz, C-2), 52.3 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 51.6 (C-7), 23.8 (d, $^1J_{C-P}$ = 141.0 Hz, C-1), 14.5 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.9 et 28.6.

2-(Diéthoxyphosphoryl) méthyl-3-phényl acrylate de méthyle (22f)



$C_{15}H_{21}PO_5$

M = 312 g/mol

Huile jaune

Rdt = 82 %

Z : E **=** 100:00

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-3), 7.55 – 7.30 (m, 5H, H-arom), 4.13 – 4.02 (m, 4H, H-13), 3.84 (s, 3H, H-10), 3.23 (d, J_{H-P} = 22.7 Hz, 2H, H-1), 1.28 – 1.22 (m, 6H, H-14).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 167.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 2.4 Hz, C-8), 141.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 11.3 Hz, C-3), 134.9 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.7 Hz, C-4), 129.2 (C-6), 128.8 (C-5), 128.5 (C-7), 123.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 11.8 Hz, C-2), 63.7 (d, $^2J_{C-P}$ = 5.9 Hz, C-10), 62.2(d, $^2J_{C-P}$ = 6.8 Hz, C-10), 52.0 (C-7), 26.1 (d, $^1J_{C-P}$ = 140.2 Hz, C-1), 16.0 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.2 Hz, C-11), 15.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.5 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 25.5 (s, 1P).

IR ($CHCl_3$): σ (cm^{-1}): 1717 (C=O), 1633 (C=C), 1442(C=C), 1268 (P=O).

HRMS (ESI): m/z calculé pour $[C_{15}H_{21}O_5P+Na]^+$: 335.1024, trouvé: 335.1025.

13- Préparation du γ-hydroxyphosphonate 17 :

<u>Mode opératoire :</u>

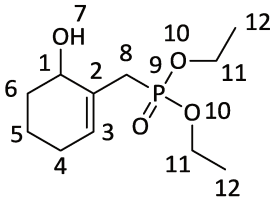
Dans un ballon rodé bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant, on introduit 1 équiv. de phosphonate **13a**, 1 équiv. de chlorure de cérium hydraté ($CeCl_3.6H_2O$) et 10 mL de méthanol. A 0°C, on additionne doucement 1 équiv. de $NaBH_4$. A la fin de l'addition, on retire le bain eau-glace pour augmenter la température du mélange réactionnel à la température ambiante et on laisse la réaction sous agitation pendant 30 minutes.

L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par CCM.

A la fin de la réaction, on acidifie le milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique (2M) puis on extrait deux fois avec du chlorure de méthylène.

Après séchage de la phase organique avec le $MgSO_4$, on évapore le solvant et on élue sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane-éther diéthylique = 20 : 80).

(6-Hydroxycyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle 17



$C_{11}H_{21}PO_4$

M = 248 g/mol

Huile jaune pâle

Rdt = 88 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) : 5.71-5.70 (m, 1H, H-3), 4.16-4.07 (m, 5H, H-1 et H-11), 2.78 (dd, *J* = 15.0, 21.0 Hz, 1H, H-7), 2.54 (dd, *J* = 15.0, 21.0 Hz, 1H, H-7), 2.04 (m, 2H, H-4), 1.77-1.73 (m, 3H, H-5 et H-6), 1.56 (s, 1H, OH), 1.35-1.26 (m, 7H, H-6 et H-9).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 130.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-3), 130.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-2), 67.3 (C-1), 62.5 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-8), 62.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-8), 32.5 (d, $^1J_{C-P}$ = 282.7 Hz, C-7), 31.5 (C-6), 25.7 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.2 Hz, C-4), 18.1 (C-5), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-9), 16.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-9).

RMN ^{31}P (121MHZ, $CDCl_3$): δ (ppm): 29.8 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3413 (OH), 2951 (C=C), 1235 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{11}H_{21}PO_4+Na]^+$: 271.1075; trouvé: 271.1075.

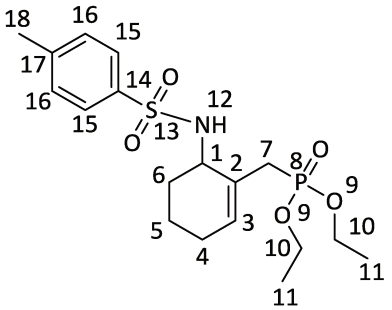
14- Préparation des γ-tosylaminophosphonates 18 :

Mode opératoire général :

Dans un ballon rodé muni d'un réfrigérant et d'un tube de garde, on introduit 0.24 g (1 mmol) de l'alcool allylique **17**, 15 mol % d'I_2 et 5 mL de dichlorométhane. On met le mélange

réactionnel sous agitation magnétique à température ambiante puis on aditionne 1.2 mmol de sulfonamide et 0.15 g de $MgSO_4$. Après l'addition, le mélange réactionnel est maintenu à 40°C. L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par CCM. A la fin de la réaction, on neutralise le milieu réactionnel avec du thiosulfate de sodium puis on l'extrait deux fois avec le chlorure de méthylène. Après séchage, on évapore le solvant et on élue le résidu obtenu sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane - éther diéthylique = 20 : 80).

(6-Toluène-4-sulfonylaminocyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (18a)



$C_{18}H_{28}NO_5PS$

M = 401 g/mol

Cristal jaune pâle

Rdt = 63 %

T_f = 96°C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-16), 7.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-15), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-12), 5.85 - 5.77 (m, 1H, H-3), 4.09 - 4.02 (m, 4H, H-10), 3.69 - 3.68 (m, 1H, H-1), 2.51 - 2.38 (m, 2H, H-7), 2.46 (s, 3H, H-18), 2.00 - 1.79 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.63 - 1.58 (m, 2H, H-5), 1.34 - 1.27 (m, 6H, H-11).

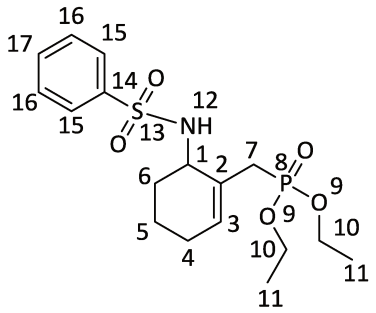
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 142.8 (C-14), 138.1 (C-17), 132.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-3), 129.46 (C-16), 127.18 (C-15), 126.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-2), 62.4 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 61.9(d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 52.2 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-1), 30.8 (d, $^1J_{C-p}$ = 136.5 Hz, C-7), 30.58 (C-6), 25.2 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 21.4 (C-5), 17.71 (C-18), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-11), 16.3 (d, $^3J_{C-P}$ =6.0 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHZ, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.9 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3126 (N-H), 2947 (C=C), 1333 (C=C), 1237(S=O), 1148 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{18}H_{28}NO_5PS+H]^+$: 402.1504; trouvé: 402.1501.

(6-Benzènesulfonylaminocyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (18b)



$C_{17}H_{26}NO_5PS$

M = 387 g/mol

Cristal jaune pâle

Rdt = 69 %

T_f = 93°C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) : 7.97 - 7.94 (m, 2H, H-16), 7.57 - 7.47 (m, 3H, H-15 et H-17), 6.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-12), 5.81 - 5.80 (m, 1H, H-3), 4.11 - 3.99 (m, 4H, H-10), 3.70 - 3.66 (m, 1H, H-1), 2.50 - 2.37 (m, 1H, H-7), 1.99 - 1.79 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.63 - 1.57 (m, 3H, H-5 et H-7), 1.33 - 1.27 (m, 6H, H-11).

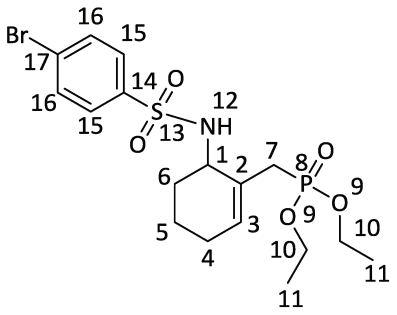
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) : 140.5 (C-14), 131.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 9.7 Hz, C-3), 131.7 (C-17), 128.3 (C-16), 126.5 (C-15), 125.4 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-2), 61.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 7.5 Hz, C-10), 61.4 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 51.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-1), 30.0 (C-6), 30.2 (d, $^1J_{C-P}$ = 136.5 Hz, C-7), 24.7 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 17.1 (C-5), 15.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.2 Hz, C-11), 15.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.8 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3126 (N-H), 2954 (C=C), 1452 (C=C), 1326 (S=O), 1237 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{17}H_{26}NO_5PS+H]^+$: 388.1348; trouvé: 388.1346.

6-(4-Bromo-benzènesulfonylaminocyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (18c)



$C_{17}H_{25}BrNO_5PS$

M = 465 g/mol

Cristal jaune pâle

Rdt = 68 %

T_f = 92°C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm): 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-16), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-15), 6.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-12), 5.84 - 5.79 (m, 1H, H-3), 4.12 - 4.01 (m, 4H, H-10), 3.70 – 3.64 (m, 1H, H-1), 2.46 (dd, *J* = 15.0, 24.0 Hz, 1H, H-7), 2.00 - 1.79 (m, 4H, H-4 et H-6), 1.65 - 1.55 (m, 3H, H-5 et H-7), 1.35 - 1.27 (m, 6H, H-11).

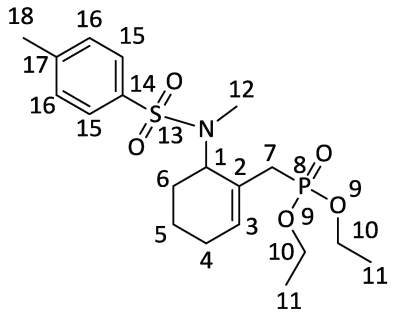
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm): 140.4 (C-14), 132.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 9.75 Hz, C-3), 132.1 (C-16), 128.8 (C-15), 127.0 (C-17), 125.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-2), 62.6 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 62.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 52.6 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-1), 32.1 (d, $^1J_{C-P}$ = 136.5 Hz, C-7), 30.8 (C-6), 25.3 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.7 Hz, C-4), 17.8 (C-5), 16.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-11), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHZ, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.9 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3110 (N-H), 2954 (C=C), 1333 (C=C), 1229 (S=O), 1148 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{17}H_{25}BrNO_5PS+H]^+$: 466.0453; trouvé: 466.0455.

(6-(*N*,4-diméthylphénylsulfonamido)cyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (18d)



$C_{19}H_{30}NO_5PS$

M = 415 g/mol

Huile marron

Rdt = 70 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-16), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-15), 6.12 – 6.11 (m, 1H, H-3), 4.59 – 4.50 (m, 1H, H-1), 4.12 - 4.07 (m, 4H, H-10) , 2.64 (s, 3H, H-12), 2.42 (s, 3H, H-18), 2.37 (d, *J* = 21.0 Hz, 2H, H-7), 2.0 – 1.98 (m, 2H, H-4), 1.68 – 1.50 (m, 4H, H-5 et H-6), 1.35 – 1.31 (m, 6H, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 143.1 (C-14), 137.0 (C-17), 133.3 (d, J_{C-P} = 9.7 Hz, C-3), 129.6 (C-16), 127.2 (C-15), 126.3 (d, $^2J_{C-P}$ = 9.7 Hz, C-2), 61.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 2.2 Hz, C-10), 61.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 2.2 Hz, C-10), 55.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.2 Hz, C-1), 28.8 (d, $^1J_{C-P}$ = 138.7 Hz, C-7), 29.6 (C-12), 26.7 (C-6), 25.0 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.2 Hz, C-4), 21.5 (C-5), 20.2 (C-18), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHZ, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.8 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2954 (C=C), 1341 (C=C), 1252 (S=O), 1162 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{19}H_{30}NO_5PS+H]^+$: 416.1661; trouvé: 416.1661.

15- Préparation du phosphonate γ-acétylé 19 :

Mode opératoire :

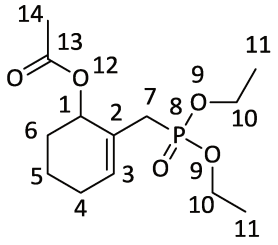
Dans un ballon rodé tricol équipé d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde, à 0°C, 2 mmol d'alcool **17** et 4 mmol d'anhydride acétique sont introduits. Puis 4 mmol de triéthylamine et 0.2 mmol de DMAP sont additionnés.

Après quelques minutes, le bain de glace est retiré. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant un quart d'heure. A la fin de la réaction, le milieu

réactionnel est acidifié à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique (2M) puis extrait trois fois au dichlorométhane (3x10 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide.

Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éther diéthylique-dichlorométhane = 80 : 20).

2-(Diéthoxyphosphoryl) méthyl cyclohex-2-én-1-yl acétate (19)



$C_{13}H_{23}PO_5$

M = 290 g/mol

Huile incolore

Rdt = 90 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 5.93 (t, *J* = 3 Hz, 1H, H-3), 5.39 – 5.27 (m, 1H, H-1), 4.07 - 4.02 (m, 4H, H-10), 2.62 - 2.40 (m, 2H, H-7), 2.02 (s, 3H, H-14), 2.09 - 1.96 (m, 2H, H-4), 1.77 - 1.75 (m, 2H, H-5), 1.59-1.58 (m, 2H, H-6), 1.29 - 1.24 (m, 6H, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 170.6 (C-13), 132.7 (d, $^2J_{C-P}$ = 11.2 Hz, C-2), 126.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-3), 69.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-1), 61.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 61.6 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 30.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 138.0 Hz, C-7), 28.5 (C-6), 25.2 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 21.2 (C-5), 17.6 (C-14), 16.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHZ, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.4 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 2954 (C=C), 1750 (C=O), 1252 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{13}H_{23}PO_5+Na]^+$: 313.1181; trouvé: 313.1179.

16- Préparation des γ-aminophosphonates 20 :

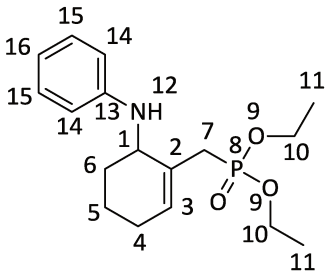
Mode opératoire général :

Dans un ballon rodé surmonté d'un réfrigérant et d'un tube de garde, on agite au reflux du toluène un mélange d'acétate **19** (1 mmol), d'aniline (1.2 mmol) et 1 équiv. de $CeCl_3.6H_2O$.

L'avancement et la fin de la réaction sont contrôlés par CCM.

A la fin de la réaction, on ajoute de l'eau. Puis, le mélange réactionnel est extrait avec le dichlorométhane (3x10 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (éther diéthylique –éther de pétrole = 70 :30).

(6-Phénylaminocyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (20a)



$C_{17}H_{26}NO_3P$

M = 323 g/mol

Huile jaune

Rdt = 60 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 7.18 - 7.13 (m, 2H, H-15) , 6.68 - 6.63 (m, 3H, H-14 et H-16), 5.89 - 5.85 (m, 1H, H-3), 4.33 (s, 1H, H-12), 4.12 - 4.01 (m, 5H, H-1 et H-10), 2.74 (dd, *J*= 15.0, 21.0 Hz, 1H, H-7), 2.55 (dd, *J*= 15.0, 21.0 Hz, 1H, H-7), 2.16 - 2.01 (m, 2H, H-4), 1.88 - 1.57 (m, 4H, H-5 et H-6), 1.33 - 1.23 (m, 6H, H-11).

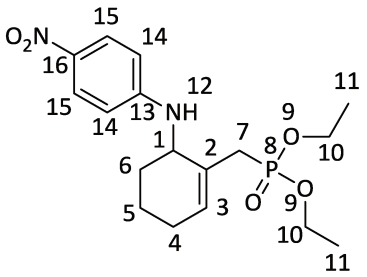
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 147.7 (C-13), 130.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 11.2 Hz, C-3), 129.2 (C-14), 128.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 9.7 Hz, C-2), 116.7 (C-16), 112.9 (C-15), 61.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-10), 61.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 5.0 Hz, C-10), 50.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-1), 31.5 (d, $^1J_{C-P}$ = 137.2 Hz, C-7), 28.18 (C-6), 25.5 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 17.8 (C-5), 16.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-11), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-11) .

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.6 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3349 (N-H), 2947 (C=C), 1616 (C=C), 1505 (C=C), 1244 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{17}H_{26}NO_3P+H]^+$: 324.1729; trouvé: 324.1733.

6-(4-Nitro-phénylaminocyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (20b)



$C_{17}H_{25}N_2O_5P$

M = 368 g/mol

Cristal jaune

Rdt = 81 %

T_f = 107 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 8.05 (d, J_{H-H} = 9.0 Hz, 2H, H-14), 6.60 (d, J_{H-H} = 9.0 Hz, 2H, H-15), 6.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-12), 5.95 - 5.92 (m, 1H, H-3), 4.14 - 4.01 (m, 5H, H-1 et H-10), 2.71 (dd, *J* = 15.0, 24.0 *Hz,* 1H, H-7), 2.41 (dd, *J* = 15.0, 18.0 Hz, 1H, H-7), 2.16 - 2.06 (m, 2H, H-4), 1.85 - 1.83 (m, 2H, H-6), 1.66 - 1.63 (m, 2H, H-5), 1.35 - 1.21 (m, 6H, H-11).

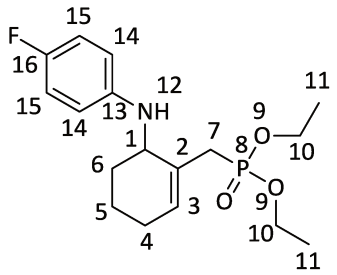
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 153.1 (C-13), 137.1 (C-16), 131.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 11.2 Hz, C-2), 126.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 11.2 Hz, C-3), 126.3 (C-14), 110.9 (C-15), 62.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 7.5 Hz, C-10), 62.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 51.0 (d, $^3J_{C-P}$ = 2.2, C-1), 31.5 (d, $^1J_{C-P}$ = 137.2 Hz, C-7), 28.34 (C-6), 25.34 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 18.09 (C-5), 16.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-11), 16.2 (d, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.7 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3282 (N-H), 2947 (C=C), 1608 (C=C), 1475 (C=C), 1326 (NO_2), 1237 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{17}H_{25}N_2O_5P+H]^+$: 369.1579; trouvé: 369.1582.

(6-((4-Fluorophényl)amino)cyclohex-1-én-1-yl)méthyl phosphonate de diéthyle (20c)



$C_{17}H_{25}FNO_3P$

M = 341 g/mol

Huile jaune

Rdt = 66 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 6.86-6.80 (m, 2H, H-15), 6.59-6.55 (m, 2H, H-14), 5.85 (t, *J* = 3 Hz, 1H, H-3), 4.12-3.95 (m, 5H, H-10 et H-1), 2.75 (dd, *J* = 22.2, 15.0 Hz, 1H, H-7), 2.45 (dd, *J* = 20.9, 15.1 Hz, 1H, H-7), 2.11-2.06 (m, 2H, H-4), 1.73-1.67 (m, 2H, H-6), 1.63-1.57 (m, 2H, H-5), 1.32-1.25 (m, 6H, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 155.6 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 234.6 Hz, C-16), 144.2 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 1.8 Hz, C-13), 130.2 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 11.0 Hz, C-3), 129.2 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 10.4 Hz, C-2), 115.4 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22.2 Hz, C-15), 113.9 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 7.2 Hz, C-14), 61.8 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-10), 61.7 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 6.0 Hz, C-10), 51.6 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 3.1 Hz, C-1), 31.7 (d, $^{1}J_{C-P}$ = 138.2 Hz, C-7), 28.4 (C-6), 25.5 (d, $^{4}J_{C-P}$ = 2.9 Hz, C-4), 17.9 (C-5), 16.3 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 2.1 Hz, C-11), 16.2 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 2.1 Hz, C-11).

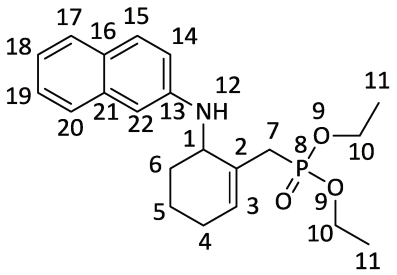
RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.2 (s, 1P).

RMN ^{19}F (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): -128.7 – -128.8 (m, 1F).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3333 (N-H), 2947 (C=C), 1512 (C=C), 1229 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{17}H_{25}FNO_3P+H]^+$: 342.1634; trouvé: 342.1636.

(6-(Naphthalèn-2-ylamino)cyclohex-1-én-1-yl)méthylphosphonate de diéthyle (20d)



$C_{21}H_{28}NO_3P$

M = 373 g/mol

Huile jaune

Rdt = 40 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8.01-7.98 (m, 1H, H-18), 7.75-7.72 (m, 1H, H-16), 7.40-7.14 (m, 4H, H-15, H-17, H-19 et H-20), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-22), 5.96 (t, *J* = 3 Hz, 1H, H-3), 4.25-3.99 (m, 5H, H-1 et H-10), 2.77 (dd, *J* = 22.3, 15.1 Hz, 1H, H-7), 2.56 (dd, *J* = 20.7, 15.1 Hz, 1H, H-7), 2.15-1.94 (m, 3H, H-6 et H-4), 1.88-1.80 (m, 1H, H-4), 1.68-1.61 (m, 2H, H-5), 1.31-1.19 (m, 6H, H-11).

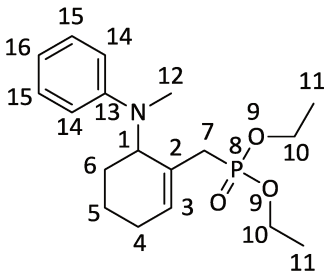
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 143.0 (C-13), 134.9 (C-21), 130.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.8 Hz, C-3), 129.3 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.5 Hz, C-2), 128.5 (C-15), 126.6 (C-16), 125.6 (C-17), 124.5 (C-19), 123.9 (C-20), 120.8 (C-18), 116.7 (C-14), 104.2 (C-22), 62.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.6 Hz, C-10), 61.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.9 Hz, C-10), 51.1 (d, $^3J_{C-P}$ = 3.2 Hz, C-1), 31.8 (d, $^1J_{C-P}$ = 138.2 Hz, C-7), 28.2 (C-6), 25.8 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 18.7(C-5), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.8 Hz, C-11), 16.4 (d, $^3J_{C-P}$ = 5.6 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.6 (s, 1P).

IR (FT-IR): σ (cm^{-1}): 3378 (N-H), 2947 (C=C), 1594 (C=C), 1542 (C=C), 1415 (C=C), 1237 (P=O).

HRMS (ESI+): m/z calculé pour $[C_{21}H_{28}NO_3P+H]^+$: 374.1885; trouvé: 374.1883.

((6-(Méthyl(phényl)amino)cyclohex-1-én-1-yl) méthyl phosphonate de diéthyle (20e)



$C_{18}H_{28}NO_3P$

M = 337g/mol

Huile jaune

Rdt = 50 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.28-7.10 (m, 2H, H-15), 6.98-6.83 (m, 2H, H-14), 6.70-6.62 (m, 1H, H-16), 6.02 (t, *J* = 3Hz, 1H, H-3), 4.12-3.89 (m, 5H, H-1 et H-10), 2.72 (s, 3H, H-12), 2.67-2.37 (m, 2H, H-7), 2.25-2.10 (m, 2H, H-6), 1.81-1.61 (m, 4H, H-4 et H-5), 1.31-1.24 (m, 6H, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 149.9 (C-13), 131.3 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 11.0 Hz, C-3), 129.9 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 10.3 Hz, C-2), 128.9 (C-15), 116.5 (C-16), 113.3 (C-14), 61.7 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 6.8 Hz, C-10), 61.4 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 6.7 Hz, C-10), 57.0 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 3.7 Hz, C-1), 32.7 (C-12), 30.29 (d, $^{1}J_{C-P}$ = 138.4 Hz, C-7), 25.6 (d, $^{4}J_{C-P}$ = 3.0 Hz, C-4), 25.2 (C-6), 20.8 (C-5), 16.3 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 3.5 Hz, C-11), 16.22 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 3.8 Hz, C-11).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.9 (s, 1P).

Publications

BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

First DMAP-mediated direct conversion of Morita–Baylis–Hillman alcohols into γ-ketoallylphosphonates: Synthesis of γ-aminoallylphosphonates

Marwa Ayadi[1,2], Haitham Elleuch[1], Emmanuel Vrancken[2] and Farhat Rezgui[*1]

Full Research Paper

Open Access

Address:
[1]Université de Tunis El Manar, Faculté des Sciences de Tunis, Laboratoire de Chimie Organique Structurale LR99ES14, Campus Universitaire, 2092 Tunis, Tunisie and [2]Institut Charles Gerhardt UMR 5253 CNRS-UM-ENSCM, 8 rue de l'Ecole Normale 34296 Montpellier Cedex 5, France

Email:
Farhat Rezgui[*] - rez_far@yahoo.fr

* Corresponding author

Keywords:
allylic substitution; γ-aminoallylphosphonate; Arbuzov reaction; γ-ketoallylphosphonate; organophosphorus chemistry

Beilstein J. Org. Chem. **2016,** *12,* 2906–2915.
doi:10.3762/bjoc.12.290

Received: 26 October 2016
Accepted: 19 December 2016
Published: 30 December 2016

Associate Editor: B. Stoltz

© 2016 Ayadi et al.; licensee Beilstein-Institut.
License and terms: see end of document.

Abstract

An efficient synthesis of a series of γ-ketoallylphosphonates through a direct conversion of both primary and secondary Morita–Baylis–Hillman (MBH) alcohols by trialkyl phosphites with or without DMAP, used as additive, and under solvent-free conditions, is described herein for the first time. Subsequently, a highly regioselective Luche reduction of the primary phosphonate **2a** (R = H) gave the corresponding γ-hydroxyallylphosphonate **5** that further reacted with tosylamines in the presence of diiodine (15 mol %) as a catalyst, affording the corresponding S_N2-type products **6a–d** in 63 to 70% isolated yields. Alternatively, the alcohol **5** produced the corresponding acetate **7** which, mediated by Ce(III), was successfully converted into the corresponding γ-aminoallylphosphonates **8a–d**.

Introduction

Phosphonates and their derivatives are an important class of substances that have a wide range of applications in numerous areas such as medicinal [1-3] and agricultural chemistry [4,5]. Among them, multifunctional derivatives have been exploited as valuable building blocks in natural product syntheses, e.g., calyculins A and B as potent serine-threonine protein phosphatase inhibitors [6], as well as ligands in enantioselective reactions [7]. Furthermore, allylphosphonates are important bioactive compounds that exhibit interesting antimicrobial and antimalarial properties [8,9], as well as useful substrates for the synthesis of valuable organic compounds [10-12].

Historically, the Michaelis−Arbuzov rearrangement [13] is the most widely and generally high yielding strategy for phosphonate synthesis. The current three step protocol involves firstly the mesylation of corresponding alcohols and then the conversion of the intermediate mesylates into their halides.

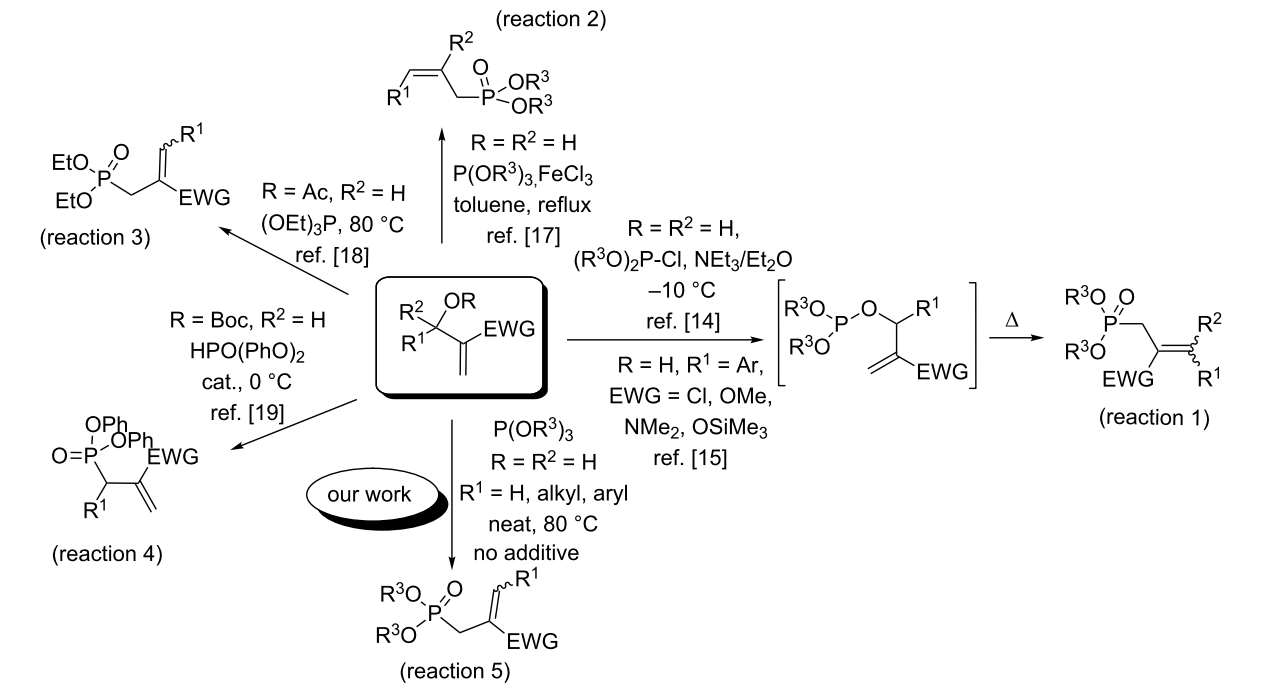
Further an Arbuzov reaction of alkyl phosphites with such halides affords the phosphonates.

Interestingly, a direct conversion of common allyl alcohols into the corresponding phosphonates, with or without catalyst, was previously reported. Accordingly, Bodalski and co-workers [14] and then Swamy's research group [15] described a direct route to allylphosphonates by treatment of Morita–Baylis–Hillman alcohols with chlorophosphites without any additive, followed by thermal Arbuzov rearrangement of the intermediate allyl phosphites (Scheme 1, reaction 1).

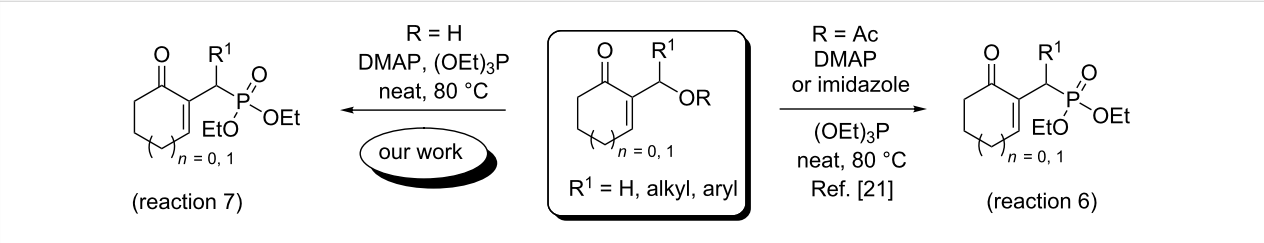
Recently, an efficient protocol for the conversion of common allyl and benzyl alcohols into the corresponding phosphonates through their treatment with triethyl phosphite and ZnI_2, was described [16]. Similarly, Das and co-workers [17] have directly converted acyclic Morita–Baylis–Hillman (MBH) alcohols into the corresponding allylphosphonates upon their treatment with trialkyl phosphite in the presence of $FeCl_3$ (Scheme 1, reaction 2).

On the other hand, treatment of MBH acetates with triethyl phosphite, without any additive, provided, after thermal Arbuzov rearrangement, a variety of diethyl allylphosphonates (Scheme 1, reaction 3) [18]. Moreover, the asymmetric allylic substitution of MBH carbonates with diphenyl phosphonate using chiral thiourea phosphite as catalyst, afforded the related allylphosphonates (Scheme 1, reaction 4) [19].

We have previously reported a direct nucleophilic allylic substitution of cyclic MBH alcohols by β-dicarbonyl compounds [20]. In addition, in our recent work [21], we have described an efficient protocol for the synthesis of a new series of allylphosphonates in high yields and selectivity, using cyclic MBH acetates as starting materials, in the presence of DMAP or imidazole as additives (Scheme 2, reaction 6).



Scheme 1: Synthesis of allylphosphonates from acyclic MBH adducts.



Scheme 2: Synthesis of γ-ketoallylphosphonates from cyclic MBH adducts.

Moreover, it has been demonstrated that the presence of a nitrogen atom and a phosphonate moiety in multifunctional compounds may improve their synthetic and biological potentials. Aminophosphonates and their derivatives [22-26] are thus recognized as promising compounds and a new class of drugs that are widely used in a variety of commercial applications. Indeed, they are known to influence various biochemical processes in plants, modifying or inhibiting them, or to have biological activities as for example antibiotics, antibacterial, anticancer or antithrombotic agents [22-26].

In this context, α-aminophosphonates have particularly attracted considerable attention owing to their biological activities [27-33] since they are considered as important surrogates for α-amino carboxylic acids, peptide mimics as well as versatile intermediates for the design of potential anticancer agents.

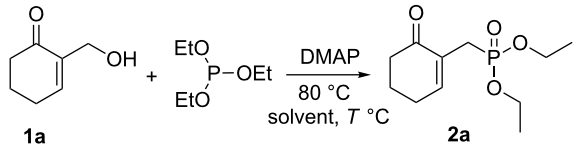
β-Aminophosphonates present also an important place among the various compounds containing both a P–C bond and an amino group. Indeed, they are known for their important role in medicinal chemistry [34-36] as anti-HIV agents, enzyme inhibitors and antibacterial agents. In addition, α- and β-aminophosphonates have been widely described in literature. However, γ-aminophosphonates have received much less attention. These derivatives were originally isolated from microorganisms [37,38], e.g., the fosmidomycin [39] is as an antimalarial drug that was isolated from broths of bacteria of the genus Streptomyces [40]. The γ-aminophosphonates were prepared through numerous synthetic methods [41-45]. For instance, they were prepared by reductive amination of γ-aminophosphonyl ketones using sodium borohydride [41], or by conjugate addition of diethyl methylphosphonite to 2-cyclohexenone followed by Bucherer–Bergs amino acid synthesis [42]. Another synthetic approach for a series of α-fluorinated-γ-aminophosphonates has been reported through a palladium-catalyzed hydrogenation of α-fluorovinylphosphonates [43].

In continuation of our interest [21] in the construction of carbon–phosphorus bonds using both cyclic and acyclic MBH adducts, we report herein, for the first time, a direct and facile access to γ-ketoallylphosphonates from primary and secondary MBH alcohols, with or without DMAP used as additive, and under solvent-free conditions (Scheme 1, reaction 5 and Scheme 2, reaction 7). Taking into consideration the importance of aminophosphonates (vide infra), we developed in the second part of this study an efficient conversion of these γ-ketoallylphosphonates into related γ-aminoallylphosphonates.

Results and Discussion

In our first attempt, a mixture of cyclic MBH alcohol **1a** and triethyl phosphite was reacted in toluene without any additive. After stirring the reaction mixture at 110 °C for 72 h, the starting materials were completely recovered (Table 1, entry 1).

Table 1: Optimization of the reaction conditions for the γ-ketophosphonate **2a** from **1a**[a].



Entry	DMAP (equiv)	Solvent	*T* (°C)	*t* (h)	Yield **2a** (%)[b]
1	0	toluene	110	72	none[c]
2	0.5	toluene	110	72	30
3	1	toluene	110	120	45
4	1	THF	66	120	trace
5	0	none	rt/80	8	none[c]
6	0.5	none	80	4	35
7	**1**	**none**	**80**	**1**	**75**

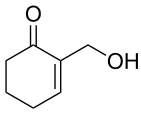
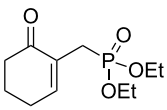
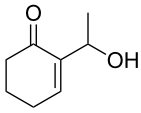
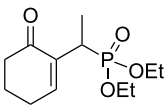
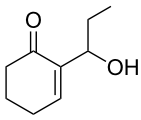
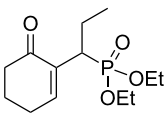
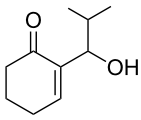
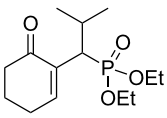
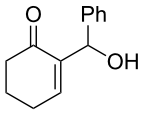
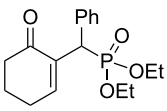
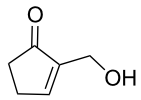
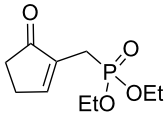
[a]Reaction conditions: MBH adduct **1a** (1 mmol), triethyl phosphite (2 mmol), DMAP (0–1 equiv) and solvent (5 mL) at the indicated temperature. [b]Yields of isolated pure compounds after column chromatography. [c]No reaction detected based on TLC and ^{1}H NMR analysis.

Under the previous conditions and in the presence of 0.5 equiv of DMAP, a sluggish reaction occurred, affording the desired phosphonate **2a** within 72 h in a 30% yield (Table 1, entry 2). Using 1 equiv of DMAP in refluxing toluene required a longer reaction time of 120 h to completely convert the allyl alcohol **1a** into the phosphonate **2a** in 45% yield (Table 1, entry 3). The nucleophilic substitution of alcohol **1a** with triethyl phosphite in THF at reflux was significantly less effective (Table 1, entry 4). The TLC and ^{1}H NMR analyses of the crude reaction mixture conducted without any additive and under solvent-free conditions, at room temperature or at 80 °C, indicated that no reaction occurred and the starting materials were completely recovered (Table 1, entry 5).

However, when 0.5 equiv of DMAP was employed under the previous conditions, the phosphonate **2a** was isolated within 4 h in 35% yield (Table 1, entry 6). After screening several amounts of DMAP, under solvent-free conditions at 80 °C, we observed that the best yield (75%) was obtained using 1 equiv of DMAP (Table 1, entry 7). Under these reaction conditions, the allylic phosphonate **2a** was produced as the sole product within 1 h and its structure was confirmed by ^{1}H, ^{13}C and ^{31}P NMR analysis [21].

A series of γ-ketoallylphosphonates **2a–f** was prepared from different cyclic MBH alcohols and triethyl phosphite using the optimized reaction conditions (Table 2).

Table 2: Direct conversion of cyclic MBH alcohols **1a–f** into γ-ketoallylphosphonates **2a–f**[a].

Entry	MBH alcohol	γ-Ketoallyl-phosphonate	*t* (h)	Yield (%)[b]
1	 **1a**	 **2a** [21]	1	75
2	 **1b**	 **2b** [21]	1.5	77
3	 **1c**	 **2c** [21]	1	80
4	 **1d**	 **2d** [21]	2	84
5	 **1e**	 **2e** [21]	4	64
6	 **1f**	 **2f** [21]	4	58

[a]Reaction conditions: MBH alcohols (1 mmol), trialkyl/triaryl phosphite (2 mmol) and DMAP (1 equiv) at 80 °C. [b]Yields of isolated pure compounds after column chromatography.

These adducts were obtained from primary (**1a** and **1f**) or secondary (**1b–e**) MBH alcohols (R = linear/branched alkyl or aryl). The total conversion of alcohols **1a–f** into phosphonates **2a–f** was complete within 1–4 h in 58–84% yields. Our results suggested that this reaction worked well with six-membered cyclic MBH alcohols **1a–e** (Table 2, entries 1–5), as well as five-membered cyclic MBH alcohol **1f** (Table 2, entry 6).

A putative reaction pathway could start from a first β-conjugate addition of DMAP onto the allylic alcohol **1a** (i), followed by the elimination of the hydroxide ion that would afford the intermediate **I** (ii). Similarly, a second β'-conjugate addition of triethyl phosphite onto **I** (iii), followed by the release of DMAP would provide the phosphonium intermediate **II** (iv). Finally, the hydroxide ion is expected to react with **II** via an Arbuzov rearrangement to provide the desired γ-ketoallylphosphonate **2a** (v) (Scheme 3).

We next investigated the scope and the limitations of this synthetic method. We have thus examined, the behavior of the acyclic MBH alcohol **3a** [46,47] towards triethyl phosphite under the above conditions (1 equiv of DMAP, solvent-free conditions, 80 °C, Scheme 4).

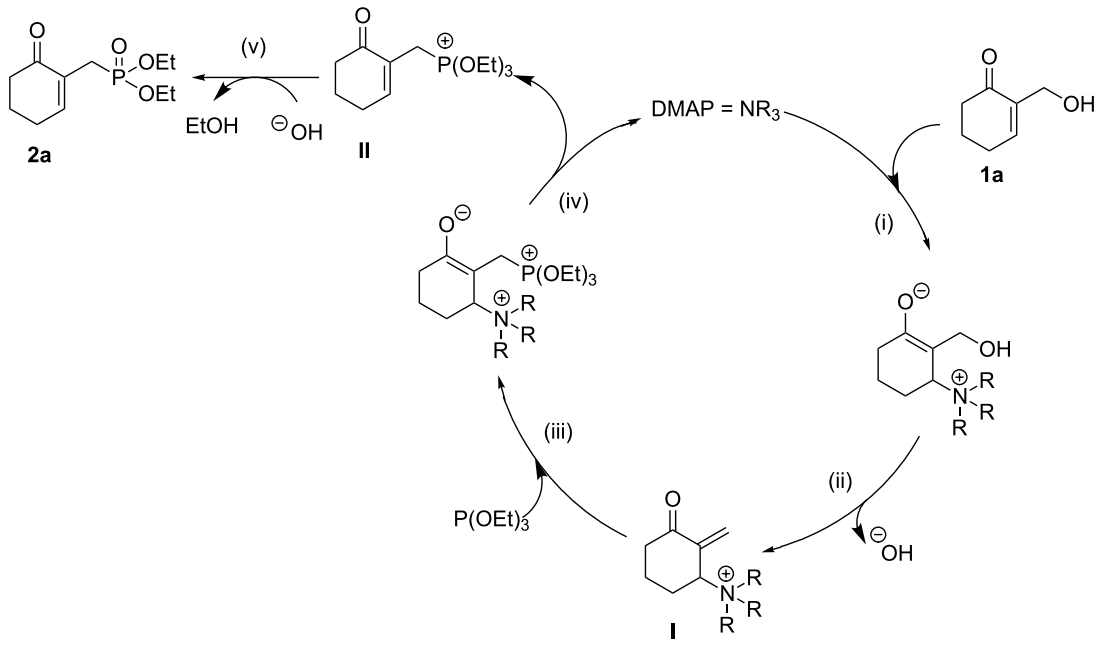
We were pleased to note that the nucleophilic substitution reaction worked also well and gave the allylphosphonate **4a** in 90% yield within 1 h (Table 3, entry 1). More interestingly, repeating this reaction without DMAP and under solvent-free conditions at 80 °C gave, in only 30 min, the phosphonate **4a** in 92% yield (Table 3, entry 2). Encouraged by these results, the behavior of a variety of acyclic MBH alcohols **3a–c** towards trialkyl/triaryl phosphites was examined to determine the substrate scope of the present procedure (Table 3).

As shown in entries 3 and 4 (Table 3), the substitution of the primary alcohol **3a** with a trialkyl/triaryl phosphites gave the corresponding phosphonates **4b** and **4c** in 60–62% yields.

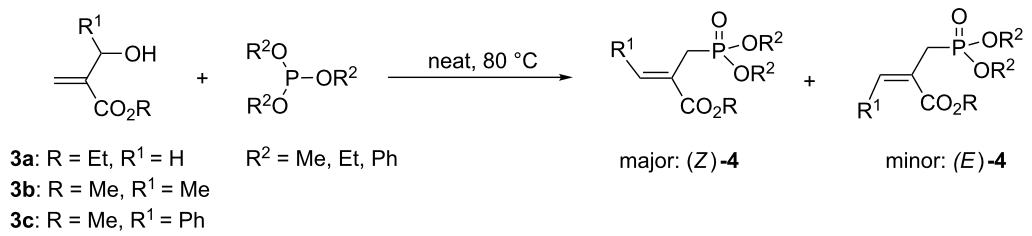
The reaction of secondary alcohols **3b** and **3c** with trialkyl phosphites was also surveyed. Under the previous reaction conditions (solvent-free, 80 °C, without any additive) an S_N2'-type reaction followed by an Arbuzov rearrangement gave the corresponding primary allylphosphonates **4d–f** with a high *Z*-stereoselectivity (*Z*/*E* = 87–100/13–0) and in 56–92% yields (Table 2, entries 5–7). It seems that the *Z*/*E* ratios depend on the nature of the R allylic group. Indeed, when it is an alkyl group, i.e., R^1 = Me, the phosphonates **4d** and **4e** were obtained in high *Z*-diastereoselectivities (de = 74–88%), whereas the phosphonate **4f** was provided with an excellent *Z*-diastereoselectivity (de = 100%) when R^1 = Ph. In this work, the observed high *Z*-diastereoselectities are in good agreement with a previous report by Basavaiah and co-workers on the nucleophilic addition of triethyl phosphite onto Morita–Baylis–Hillman acetates [18-48].

We envisaged in the second part of this study a further functionalization of these allylphosphonates as the literature survey revealed that the aminophosphonates are useful molecules in organic synthesis and in biology (vide supra).

The synthesis of γ-tosylaminophosphonates was achieved in a two-step sequence. First, the γ-hydroxyphosphonate **5** was prepared and isolated in a good yield (88%) via a highly selective Luche reduction [49,50] of the γ-ketophosphonate **2a** using $NaBH_4$ in the presence of $CeCl_3{\cdot}6H_2O$ in methanol at 0 °C. The TLC of the reaction mixture and analysis of ^{1}H NMR and



Scheme 3: Proposed mechanism for DMAP-mediated direct nucleophilic α-substitution of MBH alcohol **1a**.



Scheme 4: Direct conversion of acyclic MBH alcohols **3a–c** into γ-ketoallylphosphonates **4a–f**.

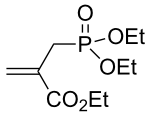
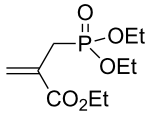
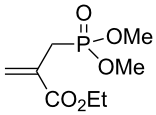
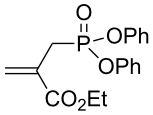
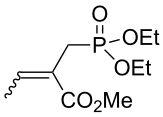
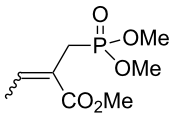
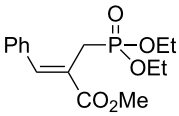
^{31}P NMR spectra showed the exclusive formation of the 1,2-adduct **5** (Scheme 5). The literature survey revealed that γ-hydroxyphosphonates may display interesting biological activities [51,52].

The next step was to realize the nucleophilic substitution of the γ-hydroxyphosphonate **5a** with a variety of differently substituted tosylamines catalyzed by 15 mol % of iodine [53] in refluxing methylene chloride. Under these optimized conditions, the γ-tosylaminophosphonates **6a–d** were obtained in good yields (63–70%) (Table 4, entries 1–4).

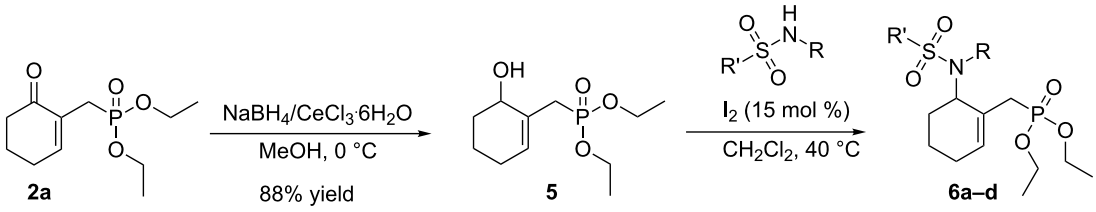
Scheme 6 illustrates a possible mechanism for the I_2-catalyzed substitution reaction of γ-hydroxyallylphosphonate **5** with tosylamines. This could first involve an activation of the hydroxy moiety of adduct **5** through a coordination of the iodine catalyst with the hydroxy group to give an iodine-coordinated intermediate **I** that would subsequently undergo a nucleophilic attack by the tosylamine. The release of diiodine and elimination of a molecule of water is then expected to afford the desired γ-tosylaminoallylphosphonates **6**.

However, this reaction failed using primary, secondary amines or aniline as nucleophiles. Therefore, an alternative synthesis of γ-aminophosphonates **8** has been developed. Following our previous report [54], we have first converted the MBH alcohol **5** into its acetate **7** in 90% yields using a mixture of Ac_2O and DMAP as reagents (Scheme 7).

Table 3: Direct conversion of acyclic MBH alcohols **3a–c** into γ-ketoallylphosphonates **4a–f**[a].

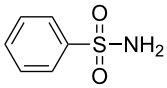
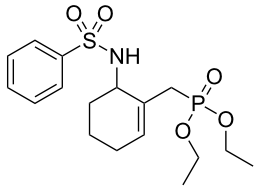
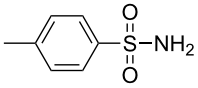
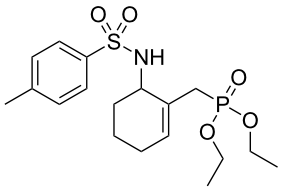
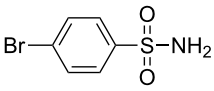
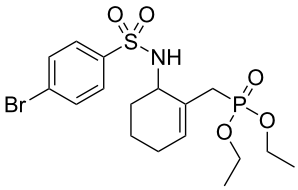
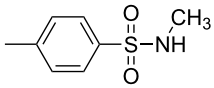
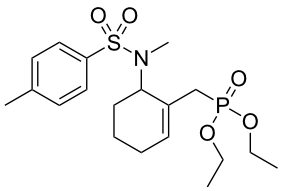
Entry	MBH alcohol	Phosphite reagent/DMAP (equiv)	γ- Ketoallylphosphonate	*t* (min)	Yield (%)[b]	Ratio *Z*/*E*[c]
1	**3a**	$P(OEt)_3$/1	 **4a** [18-48]	60	90	N/A[d]
2	**3a**	$P(OEt)_3$/0	 **4a** [18-48]	30	92	N/A[d]
3	**3a**	$P(OMe)_3$/0	 **4b** [18-48]	30	60	N/A[d]
4	**3a**	$P(OPh)_3$/0	 **4c**	30	62	N/A[d]
5	**3b**	$P(OEt)_3$/0	 **4d** [18-48]	30	92	87:13
6	**3b**	$P(OMe)_3$/0	 **4e** [18-48]	30	56	94:06
7	**3c**	$P(OEt)_3$/0	 **4f** [18-48]	30	82	100:0

[a]Reaction conditions: MBH alcohols (1 mmol), trialkyl/triaryl phosphite (2 mmol) at 80 °C. [b]Yields of isolated pure compounds after column chromatography. [c]Estimated from the integrated intensities of the ^{31}P NMR signal of the crude products. [d]Means not applicable.

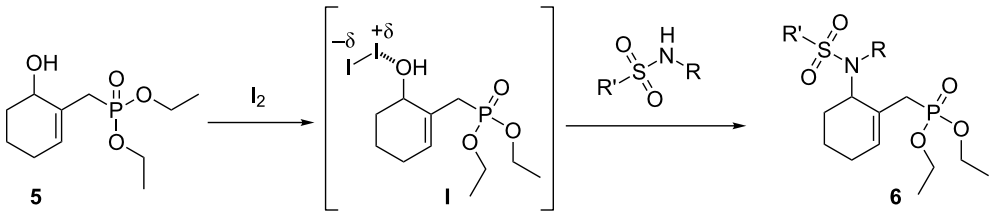


Scheme 5: I_2-Catalyzed direct synthesis of γ-tosylaminophosphonates **6** from alcohol **5**.

Table 4: Synthesis of γ-tosylaminophosphonates **6a–d** from alcohol **5**.

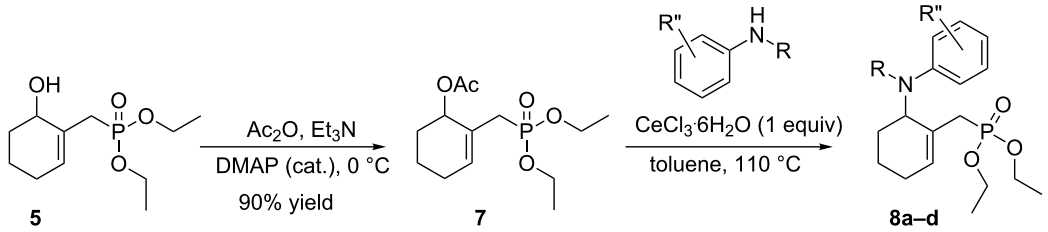
Entry	Tosylamine	γ-Tosylaminophosphonate	*t* (h)	Yield (%)[a]
1		 **6a**	25	69
2		 **6b**	12	63
3		 **6c**	20	68
4		 **6d**	4	70

[a]Yields of isolated pure compounds after column chromatography.



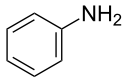
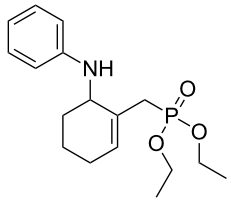
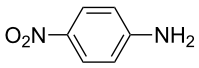
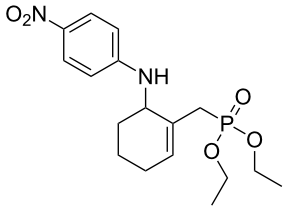
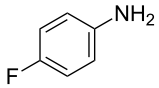
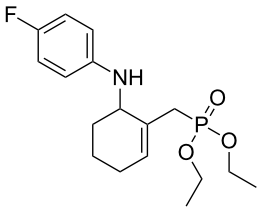
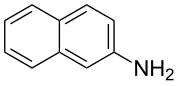
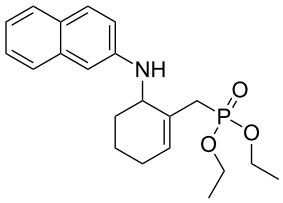
Scheme 6: Proposed mechanism for I_2-catalyzed direct nucleophilic substitution of γ-hydroxyallylphosphonate **5** with tosylamines.

The MBH acetate **7** was further converted into the γ-aminophosphonates **8a–c** within short reactions times of 1–2 h and in 60–81% isolated yields using anilines, and 1 equiv of cerium(III) chloride hexahydrate in refluxing toluene (Table 5, entries 1–3). The nucleophilic allylic substitution of the acetate **7** worked also with β-naphthylamine and gave the corresponding γ-aminophosphonate **8d** in only a modest yield (Table 5, entry 4).



Scheme 7: Ce(III)-mediated conversion of acetate **7** into γ-aminophosphonates **8a–d**.

Table 5: Synthesis of γ-aminophosphonates **8a–d** from acetate **7**.

Entry	Aromatic amine	γ-Aminophosphonate	*t* (h)	Yield (%)[a]
1		 **8a**	2	60
2		 **8b**	1	81
3		 **8c**	2	66
4		 **8d**	4	40

[a]Yields of isolated pure compounds after column chromatography.

Conclusion

We have developed a mild, direct and convenient procedure for the conversion of both cyclic and acyclic MBH alcohols, with trialkyl and triaryl phosphites, into γ-ketoallylphosphonates under solvent-free conditions, in the presence or absence of the promoter DMAP. The corresponding products have been further involved in two alternative efficient synthetic routes for γ-amino- and γ-tosylaminophos-

phonates that were readily obtained in high yields and selectivities.

Supporting Information

Supporting Information File 1

Experimental procedures and characterization for synthesized compounds.
[http://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-12-290-S1.pdf]

Supporting Information File 2

Spectral data for synthesized compounds.
[http://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-12-290-S2.pdf]

Acknowledgements

The authors thank the DGRST, the Tunisian Ministry of Higher Education for financial support.

References

1. Zhang, N.; Casida, J. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002,** *10,* 1281–1290. doi:10.1016/S0968-0896(01)00391-1
2. Wu, D.; Niu, J.-Q.; Ding, Y.-H.; Wu, X.-Y.; Zhong, B.-H.; Feng, X.-W. *Med. Chem. Res.* **2012,** *21,* 1179–1187. doi:10.1007/s00044-011-9616-2
3. Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013,** *9,* 991–1001. doi:10.3762/bjoc.9.114
4. Nandula, V. K. *Glyphosphate Resistance in Corps and Weeds: History, Development, and Management;* John Wiley & Sons, Inc., 2010. doi:10.1002/9780470634394.index
5. Jackson, E. R.; Dowd, C. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012,** *12,* 706–728. doi:10.2174/156802612799984599
6. Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009,** *109,* 4439–4486. doi:10.1021/cr800296p
7. Albrecht, L.; Albrecht, A.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. – Eur. J.* **2010,** *16,* 28–48. doi:10.1002/chem.200902634
8. Kerst, A. F.; Douros, J. D., Jr. *Diethyl allyl phosphonates as an antimicrobial agent*. U. S. Patent 3783160, 1974.
9. Ettari, R.; Nizi, E.; Di Francesco, M. E.; Micale, N.; Grasso, S.; Zappala, M.; Vičík, R.; Schirmeister, T. *ChemMedChem* **2008,** *3,* 1030–1033. doi:10.1002/cmdc.200800050
10. Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis* **1989,** 506–510. doi:10.1055/s-1989-27301
11. Attolinis, M.; Peiffer, G.; Maffei, M. *Tetrahedron* **2000,** *56,* 2693–2697. doi:10.1016/S0040-4020(00)00172-1
12. Bałczewski, P.; Bodzioch, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009,** *184,* 1076–1090. doi:10.1080/10426500902737380
13. Demmer, C. S.; Krogsgaard-Larsen, N.; Bunch, L. *Chem. Rev.* **2011,** *111,* 7981–8006. doi:10.1021/cr2002646
14. Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis* **1990,** 799–801. doi:10.1055/s-1990-27019
15. Muthiah, C.; Senthil Kumar, K.; Vittal, J. J.; Kumara Swamy, K. C. *Synlett* **2002,** 1787–1790. doi:10.1055/s-2002-34899
16. Barney, R. J.; Richardson, R. M.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **2011,** *76,* 2875–2879. doi:10.1021/jo200137k
17. Das, B.; Bhunia, N.; Damodar, K. *Synth. Commun.* **2012,** *42,* 2479–2489. doi:10.1080/00397911.2011.561396
18. Basavaiah, D.; Pandiaraju, S. *Tetrahedron* **1996,** *52,* 2261–2268. doi:10.1016/0040-4020(95)01055-6
19. Deng, H.-P.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012,** 183–187. doi:10.1002/ejoc.201101365
20. Mhasni, O.; Rezgui, F. *Tetrahedron Lett.* **2010,** *51,* 586–587. doi:10.1016/j.tetlet.2009.11.053
21. Elleuch, H.; Ayadi, M.; Bouajila, J.; Rezgui, F. *J. Org. Chem.* **2016,** *81,* 1757–1761. doi:10.1021/acs.joc.5b02106
22. Cohen, J. I.; Engel, R. *Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds,* 2nd ed.; CRC Press: Boca Raton, 2003. doi:10.1201/9780203998243
23. Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry;* John Wiley & Sons: New York, 2000.
24. Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011,** *54,* 5955–5980. doi:10.1021/jm200587f
25. Hecker, S. J.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2008,** *51,* 2328–2345. doi:10.1021/jm701260b
26. Brunel, J. M.; Buono, G. *Top. Curr. Chem.* **2002,** *220,* 79–105. doi:10.1007/3-540-45731-3_4
27. Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989,** *32,* 1652–1661. doi:10.1021/jm00127a041
28. Giannousis, P. P.; Bartlett, P. A. *J. Med. Chem.* **1987,** *30,* 1603–1609. doi:10.1021/jm00392a014
29. Allenberger, F.; Klare, I. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999,** *43,* 211–217. doi:10.1093/jac/43.2.211
30. Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991,** *63,* 193–215. doi:10.1080/10426509108029443
31. Smith, A. B., III; Yager, K. M.; Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995,** *117,* 10879–10888. doi:10.1021/ja00149a011
32. Chung, S.-K.; Kang, D.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996,** *7,* 21–24. doi:10.1016/0957-4166(95)00411-4
33. Bhattacharya, A. K.; Raut, D. S.; Ranna, K. C.; Polanki, I. K.; Khan, M. S.; Iram, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013,** *66,* 146–152. doi:10.1016/j.ejmech.2013.05.036
34. Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassal, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature* **1978,** *272,* 56–58. doi:10.1038/272056a0
35. Alonso, E.; Alonso, E.; Solís, A.; del Pozo, C. *Synlett* **2000,** 698–700. doi:10.1055/s-2000-6615
36. Hirschmann, R.; Smith, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengler, P. A.; Benkovic, S. J. *Science* **1994,** *265,* 234–237. doi:10.1126/science.8023141
37. Kamiya, T.; Hemmi, K.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1980,** *21,* 95–98. doi:10.1016/S0040-4039(00)93633-5
38. Hashimoto, M.; Hemmi, K.; Takeno, H.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1980,** *21,* 99–102. doi:10.1016/S0040-4039(00)93634-7
39. Wiesner, J.; Henschker, D.; Hutchinson, D. B.; Beck, E.; Jomaa, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002,** *46,* 2889–2894. doi:10.1128/AAC.46.9.2889-2894.2002
40. Iguchi, E.; Okuhara, M.; Kohasaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1980,** *33,* 18–23. doi:10.7164/antibiotics.33.18
41. Wahbi, A.; Mhamdi, A.; Hassen, Z.; Touil, S. *Green Chem. Lett. Rev.* **2014,** *7,* 73–78. doi:10.1080/17518253.2014.895863
42. Logusch, E. W.; Walker, D. M.; McDonald, J. F.; Leo, G. C.; Franz, J. E. *J. Org. Chem.* **1988,** *53,* 4069–4074. doi:10.1021/jo00252a034

43. Kaźmierczak, M.; Kubicki, M.; Koroniak, H. *J. Fluorine Chem.* **2014,** *167,* 128–134. doi:10.1016/j.jfluchem.2014.06.008
44. Foss, F. W., Jr.; Snyder, A. H.; Davis, M. D.; Rouse, M.; Oksua, M. D.; Lynch, K. R.; Mcdonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007,** *15,* 663–677. doi:10.1016/j.bmc.2006.10.060
45. Logusch, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27,* 5935–5938. doi:10.1016/S0040-4039(00)85366-6
46. Villiéras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.*. 1993; Vol. VIII, p 265.
47. Turki, T.; Villiéras, J.; Amri, H. *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46,* 3071–3072. doi:10.1016/j.tetlet.2005.03.005
48. Mrabet, H.; Zantour, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004,** *179,* 25–33. doi:10.1080/10426500490257005
49. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978,** *100,* 2226–2227. doi:10.1021/ja00475a040
50. Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981,** *103,* 5454–5459. doi:10.1021/ja00408a029
51. Koh, Y.-h.; Shim, J. H.; Wu, J. Z.; Zhong, W.; Hong, Z.; Girardet, J.-L. *J. Med. Chem.* **2005,** *48,* 2867–2875. doi:10.1021/jm049029u
52. Kobayashi, Y.; William, A. D.; Tokoro, Y. *J. Org. Chem.* **2001,** *66,* 7903–7906. doi:10.1021/jo010701u
53. Wu, W.; Rao, W.; Er, Y. Q.; Loh, J. K.; Poh, C. Y.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008,** *49,* 2620–2624. doi:10.1016/j.tetlet.2008.02.079
54. Rezgui, F.; El Gaïed, M. M. *J. Chem. Res., Synop.* **1999,** 510–511. doi:10.1039/A902012H

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (http://www.beilstein-journals.org/bjoc)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:
doi:10.3762/bjoc.12.290