HAL
open science

Synthèses sélectives d'isoxazolines et isoxazoles phosphonates : compétition de C- vs. O-alkylation et cycloadditions d'ynamido-phosphonates

Vincent Perez

▶ **To cite this version:**

Vincent Perez. Synthèses sélectives d'isoxazolines et isoxazoles phosphonates : compétition de C- vs. O-alkylation et cycloadditions d'ynamido-phosphonates. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS363 . tel-03847698

HAL Id: tel-03847698

https://theses.hal.science/tel-03847698

Submitted on 10 Nov 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.

NNT : 2017SACLS363

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N°571
2MIB | Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Monsieur Vincent Perez

Synthèses sélectives d'isoxazolines et isoxazoles phosphonates : Compétition de *C*- *vs.* *O*-alkylation et cycloadditions d'ynamido-phosphonates

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 27 octobre 2017 :

Composition du Jury :

Madame Emmanuelle Schulz	Directrice de Recherche, Université Paris-Sud	Présidente
Monsieur Gwilherm Evano	Professeur, Université Libre de Bruxelles	Rapporteur
Monsieur Nicolas Blanchard	Directeur de Recherche, Université de Strasbourg	Rapporteur
Monsieur Christophe Meyer	Directeur de Recherche, ESPCI	Examinateur
Monsieur Antoine Fadel	Directeur de recherche, Université Paris-Sud	Directeur de thèse
Monsieur Nicolas Rabasso	Maître de Conférences, Université Paris-Sud	Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques (MS&MT) de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO) à l'Université Paris-Sud. Cette équipe est dirigée par le professeur Cyrille Kouklovsky que je souhaite remercier pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire.

Je tiens à remercier Monsieur Gwilherm Evano (Professeur à l'Université Libre de Bruxelles) et Monsieur Nicolas Blanchard (Directeur de recherche à l'Université de Strasbourg) pour avoir accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie également Monsieur Christophe Meyer (Directeur de recherche à l'Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de Paris) et Madame Emmanuelle Schulz (Directrice de recherche à l'Université Paris-Sud) pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Mes plus grands remerciements vont à mes encadrants Messieurs Antoine Fadel (Directeur de recherche à l'Université Paris-Sud) et Nicolas Rabasso (Maître de Conférences à l'Université Paris-Sud) pour m'avoir accompagné tout au long de ce projet et tous les excellents moments passés ensemble au laboratoire, au restaurant et même au golf. Je tiens à remercier fortement Nicolas pour son encadrement au laboratoire, pour m'avoir transmis une partie de toutes ses connaissances. Aujourd'hui, je reconnais que tu as fait preuve de patience avec moi (je ne le dirais jamais de vive voix), mais disons mon humour n'était pas toujours compris à sa juste valeur. Je ne ferais pas l'apologie des toutes tes qualités, mais juste un grand merci pour ton humour, ta gentillesse, ton cœur sur la main (ne te fais pas mal quand même), et tes encouragements.

Je dis également un grand merci à Pauline Adler, ma binôme, qui fut à mes côtés pendant ces 3 années de thèse (2 années physiquement et 1 année dans ma tête). Ce fut un réel honneur de te rencontrer. Je ne citerai pas tous les moments exceptionnels que nous avons passés tous les deux, faute de place, mais travailler avec toi fut un grand bonheur : des éclats de rire, des pauses café, des apéros, des apéros… et peut être encore des apéros… Ne change surtout jamais !

Je tiens à remercier toute l'équipe MS&MT, qu'ils soient anciens, actuels ou nouveaux. Je tiens particulièrement à dire un grand merci à Rodolphe (Maitre), Natacha, Andrii, Didier, Aurélien et Popo encore une fois. Sans vous, ces trois années auraient été bien insipides, mais heureusement ce ne fut pas le cas. Nous avons fait la fête, nous avons ri et plaisanté, que de merveilleux souvenirs en votre compagnie. Je tiens également à remercier tous ceux qui ont fait

cette équipe MS&MT et qui ont entretenu cette joie de vivre : Guillaume, Valérie, Dominique, Anaïs, Maxime, Rémy, Terry, Yang, Antonin, Marie, Dmytro, Ju, Baby, Reddy, Raj et Yu-Feng et tous les stagiaires qui ont participé.

Je souhaite également remercier mon stagiaire Aurélien que j'ai eu le plaisir d'encadrer. Je tiens à le remercier aussi pour les cours de golf qu'il m'a aussi donné gratuitement.

Je souhaite également dire un très très grand merci à Marie « Vayère ». Comme pour Popo, j'aurais énormément de choses à dire, donc je vais faire relativement court. Merci à toi pour ta bonne humeur, ta joie et ton humour (blague). On aura passé une super année à discuter et à rire. Même si la présence des apéros a diminué, j'aurai eu l'occasion de te mettre des raclées au Molki, au footbulle et j'en passe…

Je voudrais aussi remercier de tout mon cœur tous les gens des apéros LCPSN : Flo, Grison, Max, Florian, Bastien, P-A, ma Roro, KékéV, Clément, Romain, Guillaume, Lucile, Alex. Nous aurons passé tous ensemble des soirées pleines de souvenirs et riches en émotions.

Un grand merci à tous mes amis qui m'auront supporté pendant toutes ces années, moi et mon humour. Je pense notamment à tous mes amis d'enfance : Ed (Bro), Anthwane (Kaleu, parce que Antoine ça fait bizarre), Virgile (Ma star), mon Jéjé, Leslie, Manon (bientôt Docteur), et tous ceux qui vont avec mais que je n'ai pas cités. Je ne dirai rien pour vous, vous savez déjà tous à quel point je vous aime. Egalement, je souhaite dire un grand merci à tous mes amis du Hand, que ce soit à Igny (Kaleu (encore et toujours), Marcel, Coatch, Cécé, Gogio, Chalou, et tous les autres…), ou à Draveil (Niko Klode, Vince, Captain, Nico, Laurent, Bobo, Oliv, et bien d'autres encore…).

Je voudrais également remercier toute ma famille, qui m'a soutenu pendant ces années parfois difficiles. Je dis un grand merci à ma mère et mon père qui m'ont apporté tout leur soutien, qui ont relu mon manuscrit et n'ont surtout rien compris. Je souhaite aussi remercier mon frère Thomas, et mes grands-parents pour m'avoir encouragé tout au long de ces années.

Pour finir, les plus grands discours sont souvent les plus courts. Je veux remercier tout particulièrement Léa qui m'a soutenu pendant toutes ces années, qui m'a supporté au quotidien mais qui m'a toujours aidé même dans les moments les plus difficiles.

Maintenant, parlons de chimie...

Table des matières

Abréviations 5

Introduction générale 9

Partie A - Formation des isoxazolines et de leurs dérivés *N*-oxydes 13

1. Les dérivés α-aminocyclopropane phosphonates (α-ACPP) 13

1.1 Principales méthodes de formation des α-aminocyclopropane phosphonates 15

1.1.a Réarrangement de Curtius 15

1.1.b Réarrangement de Hoffmann 16

1.1.c Réaction de cyclodialkylation 17

1.1.d Réduction des α-nitrocyclopropanes 18

1.1.e Cycloaddition 1,3-dipolaire avec des dérivés diazoalcanes 18

1.2 Méthodologie du laboratoire 19

1.3 Tests biologiques des α-ACPPs 20

2. Les dérivés β-aminocyclopropane phosphonates 21

2.1. Les dérivés d'acides β-aminocyclopropane carboxyliques 21

2.1.a. Effet push-pull 21

2.2. Introduction sur les β-aminocyclopropane phosphonates 22

2.3. Méthodes de formation des β-aminocyclopropane phosphonates 23

2.3.a Cyclopropanation 23

2.3.b Utilisation d'ylure de soufre et d'un sulfoxyde chiral 23

2.3.c Cyclopropanation avec α-phosphonamide chiral 24

2.3.d Réarrangement de Curtius – Réactif de Yamada 25

2.4. Notre approche pour la synthèse de β-ACPPs 26

2.4.a Précédents dans la littérature 26

2.4.b Méthode générale de formation du β-ACPP 27

2.4.c Réduction de la fonction nitro 28

2.4.d Etendues et limites 29

2.4.e Réaction de cyclisation avec le nitroacétate d'éthyle 30

3. Les N-oxydes d'isoxazolines 32

3.1. Méthodes générales de formation des *N*-oxydes d'isoxazolines 33

3.1.a Addition du nitroacétate d'éthyle puis cyclisation 33

3.1.b Cyclisation par oxydation du nitroacétate d'éthyle 34

3.1.c Cyclisation par oxydation du nitroacétate d'éthyle 35

3.1.d Utilisation de bromo sulfoniums 36
3.2. *N*-oxydes d'isoxazolines substitués par un groupement électroattracteur 37
3.2.a Substitution en position-5 par un ester 37
3.2.b Substitution de la position-5 par un hétéroatome 43
3.3. Etude pour la formation exclusive des *N*-oxydes d'isoxazolines 46
3.3.a Utilisation de différents dérivés nitroalcanes 46
3.3.b Optimisation de la réaction pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines phosphonates 48
3.4. *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4 64
3.4.a Bibliographie 64
3.4.b Application de notre stratégie 68
3.5. Synthèse énantiosélective des *N*-oxydes d'isoxazolines 71
3.5.a Bibliographie 71
3.5.b Stratégies du laboratoire 74
4. Réduction en isoxazolines 77
4.1. Méthodes générales de formation des isoxazolines 77
4.2. Principales méthodes de formation des isoxazolines phosphonates 78
4.2.a Cycloaddition 1,3-dipolaire pour la formation d'isoxazolines phosphonates 78
4.2.b Addition conjuguée sur des nitroalcènes conjugués 80
4.2.c Oxydation d'oximes et cycloaddition 81
4.2.d Méthode directe pour la formation d'isoxazolines 82
4.3. Synthèse d'isoxazoline : une stratégie en deux étapes 83
4.3.a Réduction des N-oxydes d'isoxazolines 83
4.3.b Stratégie en 2 étapes pour la formation d'isoxazolines phosphonates 84
5. Conclusion 85
Partie B – Synthèse et réactivité des ynamido-phosphonates 87
1. Les ynamides 87
1.1. Généralités sur les ynamides 87
1.2. Principales méthodes de formations des ynamides 89
1.2.a Addition d'amides sur des triflates d'alcynyl-iodonium 89
1.2.b Utilisation d'énamides gem-dihalogénoalcènes 90
1.2.c Utilisation de cuivre(I) 92
1.2.c.i. Formation d'ynamides à partir de bromoalcyne 92
1.2.c.ii. Formation d'ynamides à partir de gem-dibromoalcènes 93

1.2.d Utilisation de Cuivre au degré d'oxydation (II) 94
1.2.d.i. Formation d'ynamides à partir d'alcynes vrais 94
1.2.d.ii. Formation d'ynamides à partir de bromoalcynes 95
1.3. Formation d'ynamides spécifiques 96
1.3.a Formation des ynamido-phosphonates 96
1.3.b Synthèse de thio-ynamides 98
1.4. Notre approche pour la synthèse d'ynamido-phosphonates 99
1.4.a Synthèse de l'éthynyl phosphonate 100
1.4.b Couplage cuprocatalysé pour la formation des ynamides 111
2. Formation d'isoxazoles à partir d'ynamido-phosphonates 120
2.1. Méthodes de formations des isoxazoles phosphonates 120
2.1.a Cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcyne 121
2.1.b Réaction d'hétérocyclisation à partir de vinylphosphonate 125
2.1.c Réaction de cyclisation à partir d'azido-vinyles 126
2.1.d Réaction de cyclisation à partir d'oximes. 127
2.2. Cycloadditions 1,3-dipolaires sur des ynamides 128
2.3. Cycloadditions sur des dérivés ynamido-phosphonates 130
2.3.a Formation d'isoxazoles trisubstitués 130
2.3.b Etendue et limitations de la réaction 134
2.3.c Exemplification 136
3. Formation de β-amino vinylphosphonates 138
3.1. Formation d'AVPs au laboratoire 139
3.2. Réaction de carbométallation 140
3.3. Carbocupration d'ynamido-phosphonates 144
4. Des ynamido-phosphonates aux spirodiénones lactames 147
4.1. Etude Bibliographique 148
4.1.a Préparation de 1-azaspirodiénone lactames à partir d'alcynes 148
4.1.b Préparation de 2-azaspirodiénone lactames 151
4.2. Précédents au laboratoire 152
4.3. Une alternative aux α-AAPs 154
4.4. Phosphonospirodiénone lactame 155
4.4.a Stratégie du laboratoire appliquée aux ynamido-phosphonates 155
4.4.b Optimisation 157

5. Conclusion 164
Conclusion générale 167
Partie expérimentale 173
Généralités 173
Partie A - Formation des isoxazolines et de leurs dérivés *N*-oxydes 175
1. Méthode de formation des oximes 175
2. Méthode Générale de formation des nitroalcanes 180
3. Formation du 1,2-dibromoéthylphosphonate de diéthyle **91** 182
4. Méthode Générale de formation des dérivés α-Tosylate vinylphosphonate 183
5. Méthode générale de formation des *N*-oxydes d'isoxazolines 190
6. Méthode générale de formation des cyclopropanes phosphonates 199
7. Synthèse asymétrique des *N*-oxydes d'isoxazolines 204
8. Méthode Générale de formation des isoxazolines à partir des *N*-oxydes d'isoxazolines **258** 205
9. Méthode de formation des isoxazolines à partir du vinylphosphonate **90** 211
Partie B – Synthèse et réactivité des ynamido-phosphonates. 213
1. Méthodes de formation du bromo éthynylphosphonate 213
2. Procédure générale de formation des composés bromo-éthynylphosphorylés **305** 215
3. Méthode générale de formation des ynamido-phosphonates **331-333** 220
4. Méthode générale de formation des oxydes d'ynamido-phosphonines **339** 236
5. Méthodes de formation des chlorooximes 239
6. Méthode générale de formation des isoxazoles phosphonates 243
7. Méthode générale de formation des β-amino vinylphosphonates **425** 255
8. Méthode de formation des phosphonospirodiénone lactames 258
Références Bibliographiques 261

Abréviations

Å	Angström
A/B	acido-basique
Ac	acétyle
ACC	acide aminocyclopropanecarboxylique
ACPP	acide aminocyclopropanephosphonate
AAP	amino allénylphosphonate
aq	aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
AVP	amino vinylphosphonate
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
calc.	calculé
CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
cod	cycloocta-1,5-diène
conv.	conversion
Cp	cyclopentadiène
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
de	excès diastéréoisomérique
décomp.	décomposition

DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
$(DHQD)_2PHAL$	hydroquinidine 1,4-phthalazinediyldiether
DIB	(diacétoxyiodo)benzène
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMA	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthyléther
DMEDA	*N*,*N'*-diméthyléthylènediamine
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
dr	ratio diastéréoisomérique
E	électrophile
ee	excès énantiomérique
EP	éther de pétrole
éq.	équivalent
ESI	electrospray ionization, ionisation par électronébuliseur
Et	éthyle
g	gramme
GABA	acide γ-aminobutyrique
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
GP	groupement partant
h	heure
hept	heptuplet
HFIP	hexafluoropropan-2-ol
HRMS	spectroscopie de masse à haute résolution
HWE	Horner-Wadworth-Emmons
Hz	Hertz
i-Pr	*iso*-propyle
j	jour
LDA	diisopropylamidure de lithium
M	molarité, $mol.L^{-1}$
m	massif, multiplet

Me	méthyle
Mes	mésityle
min	minute
mol	mole
mol%	pourcentage molaire
MS	tamis moléculaire
Ms	mésyle
N	normalité, $mol.L^{-1}$
NBS	*N*-bromosuccinimide
NCPP	nitrocyclopropanephosphonate
NCS	*N*-chlorosuccinimide
nd.	non déterminé
Nf	nonaflate
NR	pas de réaction (no reaction)
Ns	nosyle
pent.	pentyle
Ph	phényle
PIDA	phényliodonium diacétate
PIFA	iodosobenzène bis(trifluoroacétate)
PMB	*para*-méthoxybenzyle
PMP	*para*-méthoxyphényle
ppm	partie par million
pyr	pyridine
q	quadruplet
quant.	quantitatif
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
S_N	substitution nucléophile
steoch.	stoechiométrique
t	triplet
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAS	sulfate de tétrabutylammonium

TBHP	hydroperoxyde de *tert*-butyle
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
Temp.	température
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TIPSA	triisopropylsilylacétylène
TMS	triméthylsilyle
TMSA	triméthylsilylacétylène
TNM	tétranitrométhane
Ts	tosyle
VP	vinylphosphonate
vs.	*versus*
wt.	en masse (weight)

Introduction générale

Ce travail est dédié à l'étude de la synthèse et la réactivité d'aminophosphonates insaturés ainsi qu'à la synthèse d'hétérocycles phosphorylés. Les aminophosphonates sont connus pour être des analogues phosphorés d'acides aminés pouvant servir de synthons pour la synthèse de peptides afin d'en augmenter l'activité biologique.[1,2] Ce motif a ainsi attiré une grande attention pour son potentiel biologique intéressant,[3] et fait partie de nombreuses molécules présentant des activités thérapeutiques ou agrochimiques. Le plus connu des aminophosphonates est sans aucun doute le glyphosate **1**, la molécule active présente dans le désherbant Roundup®.[4] Au-delà du glyphosate et de son activité dans le domaine de l'agrochimie, d'autres aminophosphonates **2** possèdent une activité plus intéressante pour l'Homme et sont notamment utilisés comme agents neuroactifs.[5,6] Par ailleurs, les acides aminophosphoniques issus des aminophosphonates peuvent être utilisés pour former des peptides. C'est notamment le cas du déhydrophos **3**, un tripeptide naturel possédant une activité antibiotique,[7,8] et présentant un carbone hybridé sp^2 entre l'atome d'azote et l'atome de phosphore (*Schéma 1*). Très peu d'exemples de ce motif existent dans la nature et peu ont été rapportés en série carbonée.[9] Ainsi, les aminophosphonates peuvent être rencontrés sous différentes formes structurales et présentent un intérêt notoire d'un point de vue biologique.[10]

---

[1] Bajusz, S.; Rónai, A. Z.; Székely, J. I.; Turán, A.; Juhász, A.; Patthy, A.; Miglécz, E.; Berzétei, I. *FEBS Lett.* **1980**, *117*, 308–310.
[2] Rabasso, N.; Fadel, A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1811–1819.
[3] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity ;* Wiley: Chichester, UK, 2000.
[4] Gaertner, V. R. US3927080 (A), **1975**.
[5] Cheung, N. S.; O'Callaghan, D.; Ryan, M. C.; Dutton, R.; Wong, M. G.; Beart, P. M. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *313*, 159–162.
[6] Olesen, J.; Bendtsen, L.; Jensen, R.; Madsen, U. US6284794 (B1)., **2001**.
[7] Kuemin, M.; Donk, W. A. van der. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7694–7696.
[8] Circello, B. T.; Miller, C. G.; Lee, J.-H.; van der Donk, W. A.; Metcalf, W. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3357–3362.
[9] Ciufolini, M. A.; Lefranc, D. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 330–342.
[10] Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289.

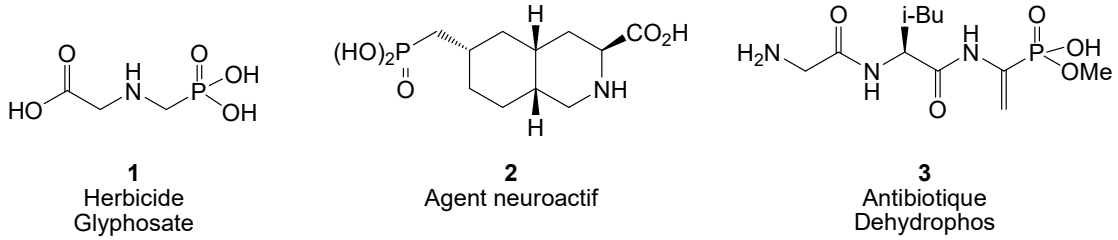


Schéma 1. Aminophosphonates possédant une activité biologique.

Les projets décrits dans ce manuscrit sont des projets de méthodologie de synthèse sur la formation d'hétérocycles phosphorylés et d'aminophosphonates insaturés. Notre étude a pour objectif de mettre au point de nouvelles voies d'accès à des motifs jusqu'à présent inconnus. Ces motifs pourront, par la suite, être utilisés comme blocs moléculaires pour la synthèse de molécules plus complexes où les fonctions phosphonates et amines pourront être fonctionnalisées.

En 2000, notre équipe s'est intéressée à la synthèse d'acides aminocyclopropanephosphoniques **7** et d'analogues biologiquement actifs.[11,12,13] Ces composés ont été préparés à partir d'acétals mixtes cyclopropaniques **4** selon la méthode décrite par Kabachnik et Fields permettant d'introduire sur le cyclopropane à la fois les fonctions aminée et phosphorylée en une étape (*Schéma 2*).

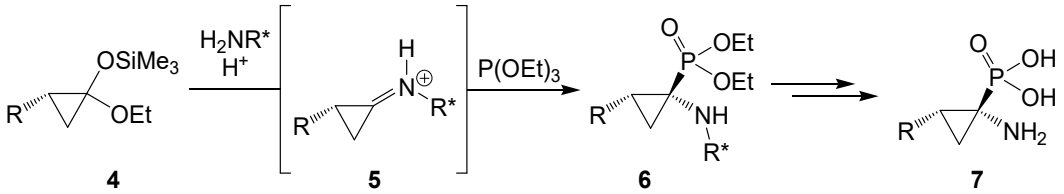


Schéma 2. Formation d'acides α-aminocyclopropanephosphoniques.

Durant ces trois années de travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de divers dérivés phosphorylés insaturés tout en gardant en mémoire les recherches précédentes réalisées au laboratoire. Nous avons donc commencé une étude pour la formation d'hétérocycles à cinq chainons. Dans la première partie de ce manuscrit, nous proposons de former des *N*-oxydes d'isoxazolines **10** par réaction de *O*-alkylation de nitroalcanes **8** sur des vinylphosphonates **9**. Une étude sera entreprise pour comprendre les paramètres qui gouvernent la réaction de

[11] Fadel, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4953–4955.
[12] Fadel, A.; Tesson, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2153–2159.
[13] Fadel, A.; Tesson, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2023–2031.

O-alkylation par rapport à la réaction de *C*-alkylation conduisant à la formation du cyclopropane **11** (*Schéma 3*).

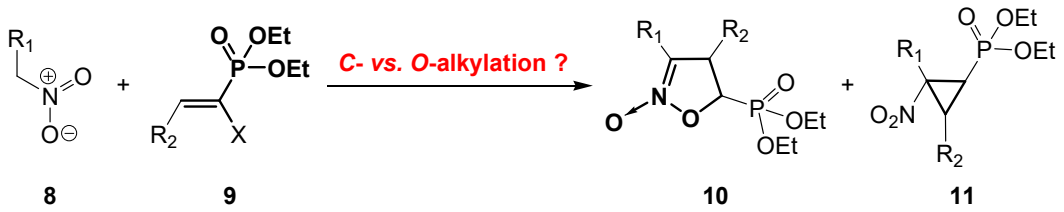


Schéma 3. Première partie : *C- vs. O*-alkylation.

Ces produits **11** seront ensuite réduits pour obtenir les isoxazolines **12** correspondantes (*Schéma 4*).

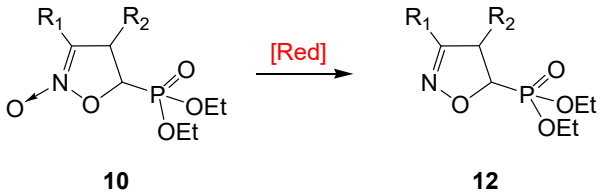


Schéma 4. Première partie : réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines.

Cette méthode en deux étapes pour la formation d'isoxazolines phosphonates **12** fera également l'objet d'une comparaison avec les méthodes déjà existantes pour la formation de ces composés en une étape. Nous verrons quels sont les avantages de notre stratégie en deux étapes par rapport à la formation directe d'isoxazolines phosphonates **12**.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous proposerons une étude pour la formation d'isoxazoles trisubstitués **16** présentant un haut degré de fonctionnalisation. Pour ce faire, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur des ynamido-phosphonates **15** sera étudiée. Auparavant notre équipe a travaillé sur les aminophosphonates et s'est également intéressée à la réactivité des ynamides. Dans ce contexte, nous proposons d'étudier la réactivité des ynamido-phosphonates **15**. Pour cela, il va falloir dans un premier temps préparer ces composés à partir d'un alcyne vrai **13** pour former l'alcynylphosphonate **14** qui, par un couplage cuprocatalysé, va conduire à l'ynamido-phosphonate **15** (*Schéma 5*).

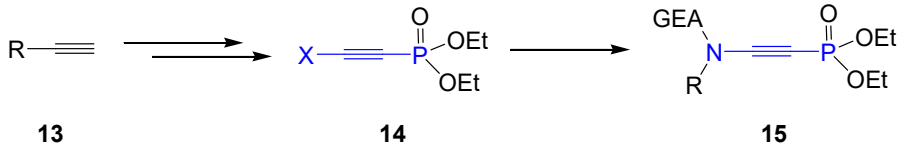


Schéma 5. Deuxième partie : formation d'ynamido-phosphonates **15**.

Les ynamido-phosphonates **15** vont être utilisés dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires pour former des isoxazoles substitués **16**, à la fois par un atome d'azote et une fonction phosphonate. L'utilisation d'oxyde de nitrile va permettre de former les isoxazoles souhaités, l'étude de la régiosélectivité de la réaction sera aussi réalisée. Les ynamido-phosphonates **15** vont ensuite être utilisés pour former de nouveaux β-amino vinylphosphonates **17** par addition de réactifs organométalliques. Ce travail va également permettre d'étudier la régio- et stéréosélectivité de l'addition de ces composés organométalliques sur la triple liaison. Dans une troisième partie, l'oxydation de la triple liaison des ynamido-phosphonates **15** va être entreprise pour conduire à la formation de motifs spiraniques **18** originaux. L'étude de cette réaction nous a permis de proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de ces composés spiraniques (*Schéma 6*).

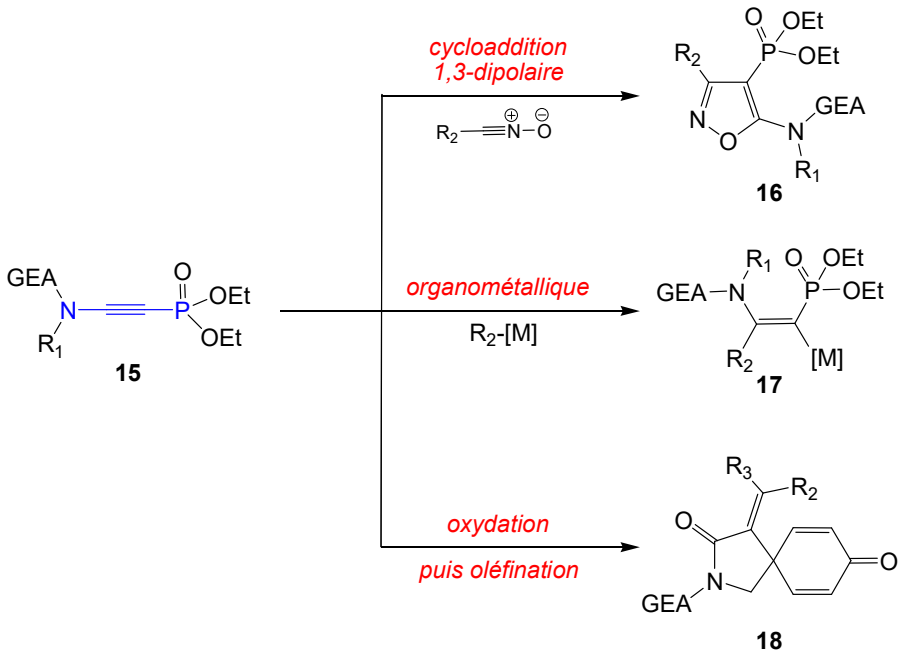


Schéma 6. Deuxième partie : étude de la réactivité des ynamido-phosphonates **15**.

Partie A - Formation des isoxazolines et de leurs dérivés *N*-oxydes

1. Les dérivés α-aminocyclopropane phosphonates (α-ACPP)

Les acides α-aminés **19** sont des molécules présentant de nombreux intérêts, notamment pour les chimistes, d'un point de vue synthétique, mais également pour les biologistes comme unités structurales des protéines et des enzymes. La modification structurale d'un acide aminé dans une protéine peut conduire à un changement d'activité de cette dernière allant jusqu'à inhiber totalement son action. Pour ces raisons, de nombreuses études ont été entreprises pour modifier ces protéines. Dans un premier temps, les modifications ont concerné les chaines latérales de ces acides aminés, puis, c'est la fonction acide carboxylique qui a été remplacée par différentes fonctions acides telles que les acides phosphoniques **20**, phosphiniques **21**, sulfoniques **22** et boroniques **23** (*Schéma 7*).[14,15]

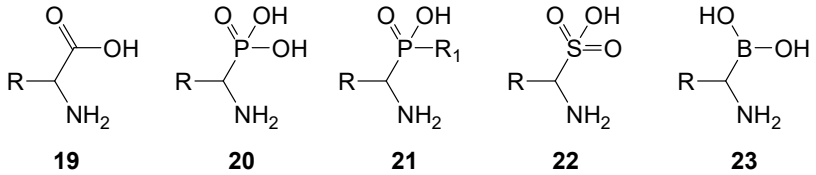


Schéma 7. Analogues d'acides aminés.

L'utilisation d'acides aminés stériquement contraints, comme les α-aminocyclopropanes **24** (ou ACC) et **7**, α-aminopyrrolidines **25**, α-aminotétrahydropyranes **26**, ou α-aminopipéridines **27**, favorise certaines conformations des protéines grâce aux restrictions de rotations induites par leurs structures (*Schéma 8*). Cependant, ces changements conformationnels doivent être suffisamment minimes afin de ne pas modifier les propriétés stériques et électroniques de la protéine. Le changement de conformation du peptide va ainsi modifier son interaction avec le

[14] Froestl, W.; Mickel, S. J.; Hall, R. G.; von Sprecher, G.; Strub, D.; Baumann, P. A.; Brugger, F.; Gentsch, C.; Jaekel, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3297–3312.
[15] Froestl, W.; Mickel, S. J.; von Sprecher, G.; Diel, P. J.; Hall, R. G.; Maier, L.; Strub, D.; Melillo, V.; Baumann, P. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3313–3331.

site actif visé. Ces contraintes modifient la réactivité des groupements fonctionnels de l'acide aminé rendant ainsi le peptide plus résistant aux coupures enzymatiques.[16]

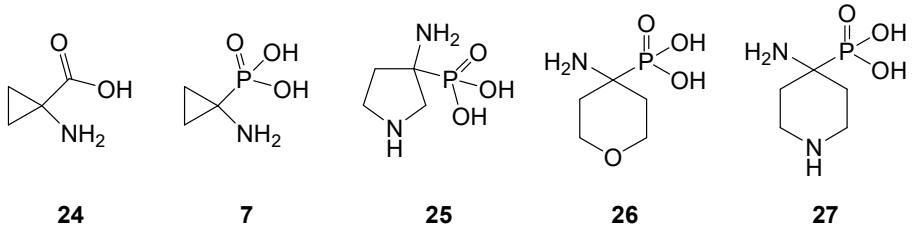


Schéma 8. Analogues contraints d'acides aminés.

Dans cet esprit, en 2011, notre équipe rapporte la synthèse d'un analogue phosphoré **29** de l'enképhaline **28**, un pentapeptide ayant des effets analgésiques par fixation de la fonction acide carboxylique *C*-terminale aux récepteurs opioïdes (*Schéma 9*).[2]

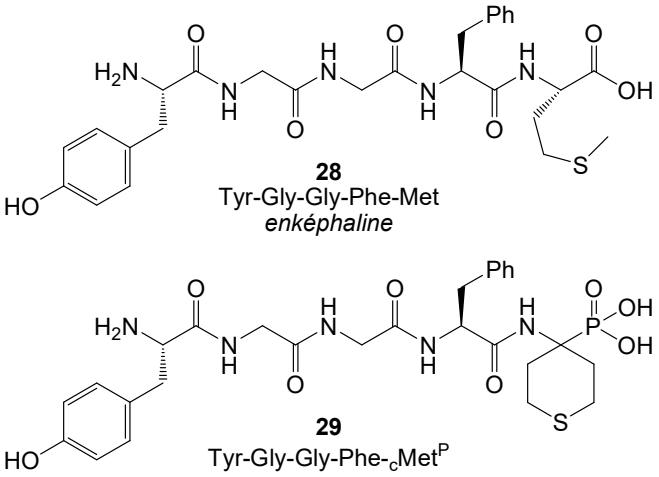


Schéma 9. Met-enképhaline et son analogue contraint phosphonique.

L'augmentation de l'acidité induite par la présence de l'acide phosphonique en position *C*-terminale, ainsi que la contrainte imposée par l'hétérocycle soufré, devraient modifier l'activité du pentapeptide vis-à-vis des récepteurs opioïdes.

A son tour, l'acide α-aminocyclopropane phosphonique **7** (ou α-ACPP) peut, par son acidité et la présence du cycle de petite taille, contraindre la structure tridimensionnelle de la protéine et ainsi en modifier l'activité. La modulation de ces différents paramètres nous a intéressée pour

[16] Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254.

la suite de notre étude. Pour cela, un examen de la littérature sur les méthodes classiques de formation des cyclopropanes phosphonates a été effectué.

La littérature rapporte la synthèse des α-aminocyclopropane phosphonates selon différentes approches. Les méthodes les plus couramment utilisées sont les réarrangements de Curtius et Hoffmann (voie a). Par ailleurs, des réactions de cyclodialkylation (voie b) sont aussi rapportées. Des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des dérivés diazoalcanes (voie c) ou encore des réactions de réduction des composés 1-nitrocyclopropane phosphonates (voie d) ont également été décrites (*Schéma 10*).[17]

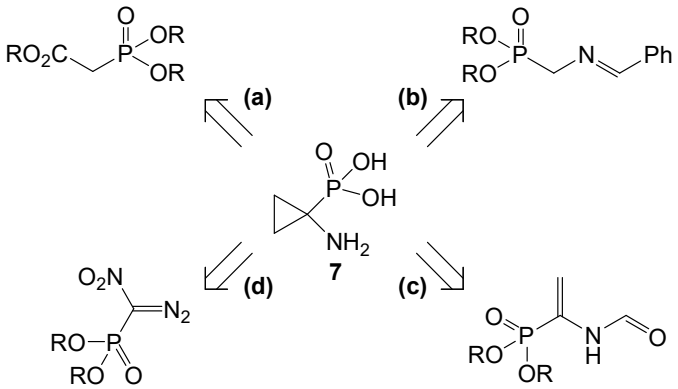


Schéma 10. Principales voies de formation d'acides α-aminocyclopropane phosphoniques.

1.1 Principales méthodes de formation des α-aminocyclopropane phosphonates

1.1.a Réarrangement de Curtius

Le réarrangement de Curtius permet d'introduire de manière efficace une amine à partir d'un acide carboxylique *via* un isocyanate. En 2000, Hercouet et collaborateurs ont utilisé cette stratégie pour décrire la synthèse d'acides α-aminocyclopropane phosphoniques en deux étapes. L'addition du *tert*-butoxy-carbonylméthylphosphonate de diéthyle **31** sur le sulfonate cyclique (*S*)-**30**, en présence d'hydrure de sodium, conduit à la formation du cyclopropane phosphonate **32** avec d'excellents excès énantiomériques et diastéréomériques. Ce dernier est hydrolysé en présence d'acide formique pour donner l'acide carboxylique **33** qui est ensuite transformé en chlorure d'acide **34**. Ce dernier, en présence d'azoture de sodium, conduit par réarrangement de Curtius à la formation d'un isocyanate qui est immédiatement piégé par

[17] Gulyukina, N. S.; Makukhin, N. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 633.

l'alcool benzylique pour former l'α-aminocyclopropane phosphonate **35**. L'acide aminophosphonique (*R*)-**36** est obtenu après hydrolyse acide et traitement en présence d'oxyde de propylène (*Schéma 11*).[18]

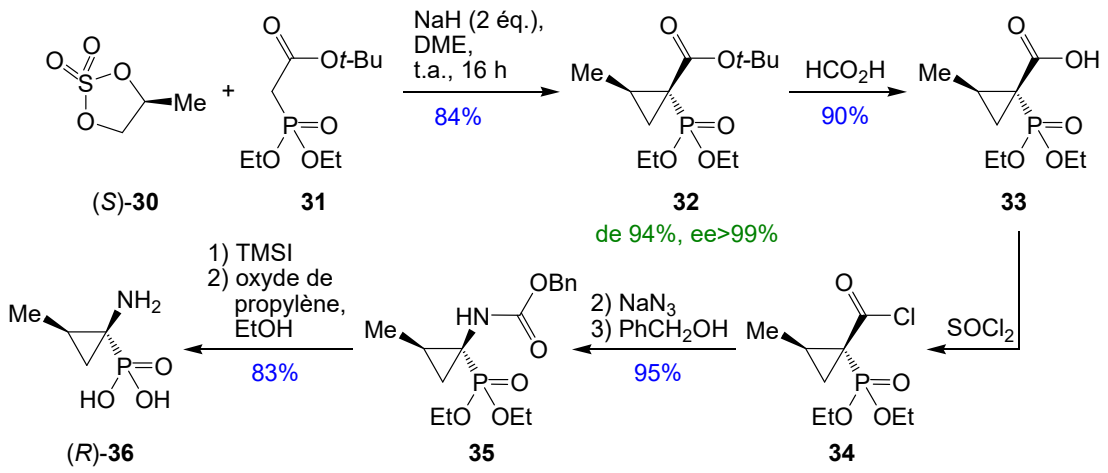


Schéma 11. Synthèse d'α-aminocyclopropane phosphonates par réarrangement de Curtius.

1.1.b Réarrangement de Hoffmann

Jaszay et collaborateurs rapportent, en 2001, la synthèse d'α-aminocyclopropane phophonates par réarrangement de Hoffmann à partir de l'amide **37**. La formation de l'amide **37** résulte de l'ouverture d'une lactone avec de l'ammoniaque, générant ainsi un alcool qui est alors protégé sous forme d'éther silylé. L'amide **37** est transformé en α-aminophosphonate protégé **38** par action du tétraacétate de plomb formant l'isocyanate intermédiaire immédiatement piégé par le *tert*-butanol. Le groupement TBS est enlevé en présence d'acide de Lewis pour donner l'alcool **39**. Enfin, les fonctions acide phosphonique et amine sont formées après hydrolyse acide et traitement à l'oxyde de propylène donnant ainsi l'acide α-aminophosphonique **40** attendu (*Schéma 12*).[19]

[18] Hercouet, A.; Le Corre, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 197–199.
[19] Jaszay, Z. M.; Keseru, G. M.; Clementis, G.; Petnehazy, I.; Kovats, K.; Toke, L. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 90–96.

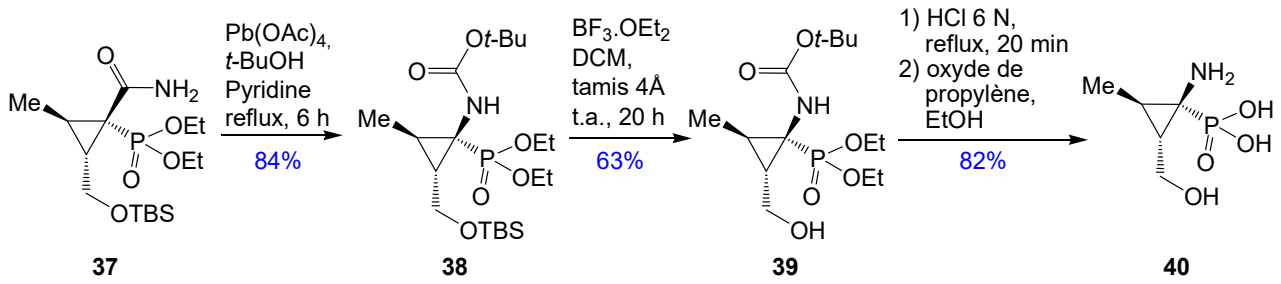


Schéma 12. Synthèse de l'acide α-aminocyclopropane phosphonique **40** par réarrangement de Hoffmann.

1.1.c Réaction de cyclodialkylation

En 2009, Sheng et collaborateurs rapportent la formation de cyclopropane phosphonates par condensation entre l'imine **41**, présentant un groupement phosphonate, et le (*E*)-1,4-dibromobut-2-ène **42** en milieu basique. Le dérivé α-iminocyclopropane phosphonate **43** est alors formé et directement hydrolysé en conditions acides pour régénérer l'amine libre donnant ainsi accès à l'acide α-aminocyclopropane phosphonate **44** sous forme racémique (*Schéma 13*).[20]

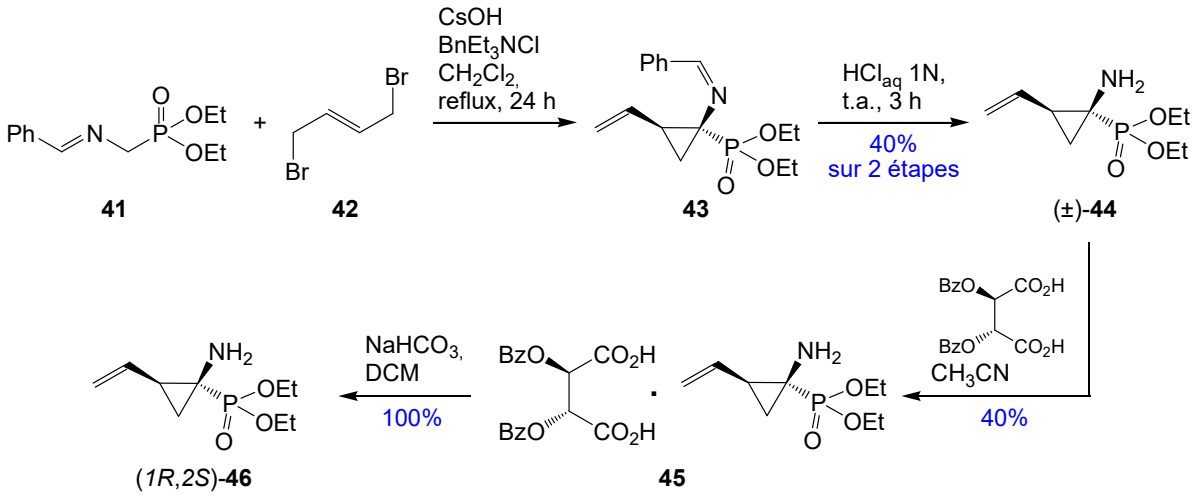


Schéma 13. Synthèse d'α-aminocyclopropane par réaction de dialkylation.

Pour obtenir le composé **46** énantiomériquement pur, les auteurs entreprennent un dédoublement de l'intermédiaire racémique (±)-**44** avec un dérivé de l'acide tartrique via l'intermédiaire **45**.

[20] Sheng, X. C.; Pyun, H.-J.; Chaudhary, K.; Wang, J.; Doerffler, E.; Fleury, M.; McMurtrie, D.; Chen, X.; Delaney IV, W. E.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3453–3457.

1.1.d Réduction des α-nitrocyclopropanes

En 2010, Chemagin et collaborateurs rapportent la synthèse d'acide α-nitrocyclopropane phosphonates **49** par réaction de cycloaddition (1+2) catalysée au rhodium(II) entre un alcène substitué **47** et l'α-nitro-α-diazométhylphosphonate d'éthyle **48**. L'α-nitrocyclopropane phosphonate **49** ainsi formé est ensuite réduit en amine **51**, en présence de zinc et d'acide acétique dans l'isopropanol, avec de bons rendements. L'ester phosphonique est ensuite clivé en présence de bromure de triméthylsilyle et traité par l'oxyde de propylène pour libérer le composé **52** attendu avec d'excellents rendements (*Schéma 14*).[21]

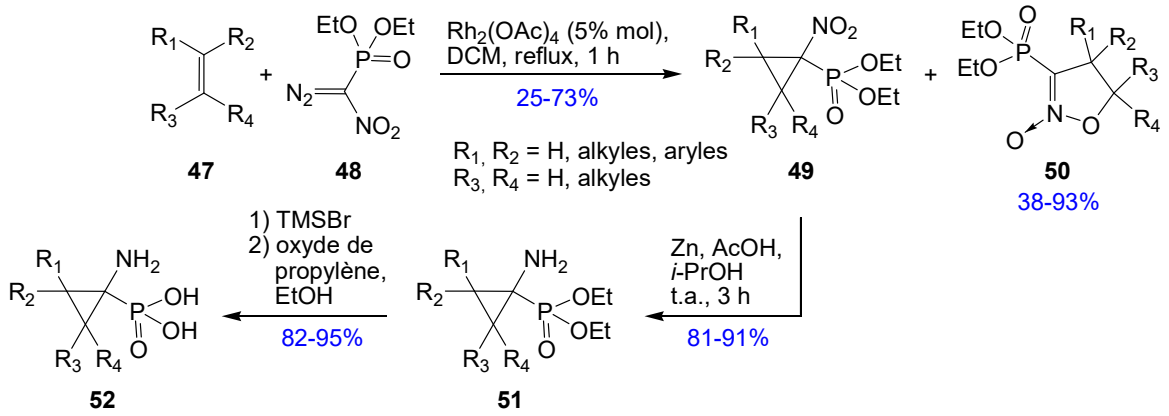


Schéma 14. Synthèse d'α-aminocyclopropanes par réaction de cyclopropanation.

Il est important de noter que le carbène, formé dans ces conditions à partir de **48**, peut réagir comme un dipôle-1,3 conduisant alors à la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines **50** avec d'excellents rendements. Ces produits deviennent notamment prédominants en présence de substituants encombrants et/ou riches en électrons sur l'alcène de départ **47**.[22] La formation de ces *N*-oxydes d'isoxazolines est notamment possible grâce à la nature ambidente du groupement nitro entraînant des réactions de *C*- ou *O*-alkylation.

1.1.e Cycloaddition 1,3-dipolaire avec des dérivés diazoalcanes

Goulioukina et collaborateurs rapportent en 2011 la synthèse du (3-formamido-4,5-dihydro-3H-pyrazol-3-yl)phosphonate de méthyle **54** menant, après thermolyse et départ d'une molécule de diazote, au cyclopropane **55** attendu. Le composé 4,5-dihydro-pyrazole **56** est

[21] Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 3379–3383.
[22] Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 259–266.

synthétisé à l'aide d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le diazométhane et le vinylphosphonate **53** (*Schéma 15*).[23]

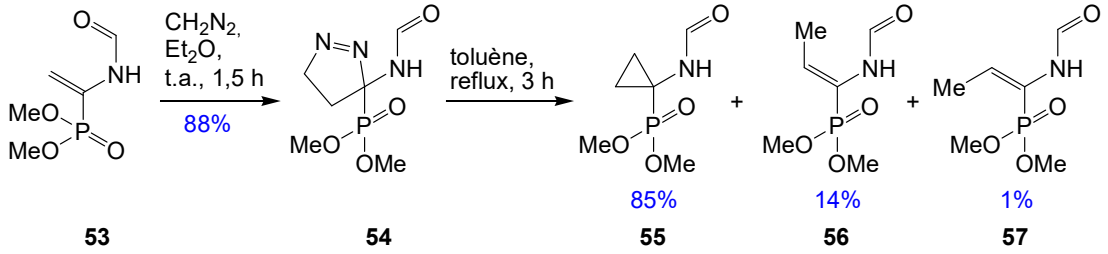


Schéma 15. Synthèse de l'α-aminocyclopropane **55** par cycloaddition 1,3-dipolaire.

Lors de la réaction de thermolyse, le dérivé **54** permet d'accéder au cyclopropane **55** avec un rendement de 85%. Cependant, il est également observé, par ouverture de cycle, la formation de produits secondaires vinylphosphonates (*E*)-**56** (14%) et (*Z*)-**57** (1%).

Les méthodes rapportées dans la littérature permettent la formation des α-ACPP par formation de la liaison C-N. Toutefois, aucune de ces méthodes ne montre la formation de tels motifs par création de liaison C-P. Notre laboratoire s'est intéressé à cette dernière stratégie pour former en une seule étape les liaisons carbone-azote et carbone-phosphore.

1.2 Méthodologie du laboratoire

En 1850, Strecker décrit l'addition de cyanure sur un ion iminium conduisant à la formation d'un α-aminonitrile. Ce dernier est ensuite hydrolysé en acide carboxylique pour former l'acide α-aminé correspondant. Cette stratégie est ensuite utilisée par Kabachnik[24] et Fields[25] qui rapportent, de façon indépendante, la synthèse d'acides α-aminophosphoniques selon ce procédé en remplaçant l'ion cyanure par un phosphite, permettant ainsi l'introduction de la fonction phosphonate. Cette dernière méthodologie a été utilisée au laboratoire pour la synthèse de l'α-ACPP **6** par introduction directe des fonctions amine et phosphonate à partir d'un acétal mixte cyclopropanique **4** selon une réaction de type Kabachnik-Fields. La réaction est initiée par la déprotection de la fonction acétal mixte du cyclopropane **4** pour former l'hémiacétal **58** correspondant. Ce dernier, mis en réaction avec la méthylbenzylamine, dans des conditions acides, permet la formation de l'ion iminium intermédiaire **5**. Celui-ci subit l'attaque du

[23] Goulioukina, N. S.; Makukhin, N. N.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9535–9540.
[24] Kabachnick, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nawk SSSR* **1952**, *83*, 689-692.
[25] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.

triéthylphosphite permettant ainsi la formation de la fonction α-aminophosphonate protégée **6** avec un rendement de 95%. Le produit obtenu est ensuite déprotégé par hydrogénolyse pour donner l'amine **59**. L'acide phosphonique est quant à lui formé par déprotection de la fonction phosphonate en conditions acides pour conduire au cyclopropane **7** (*Schéma 16*).[11]

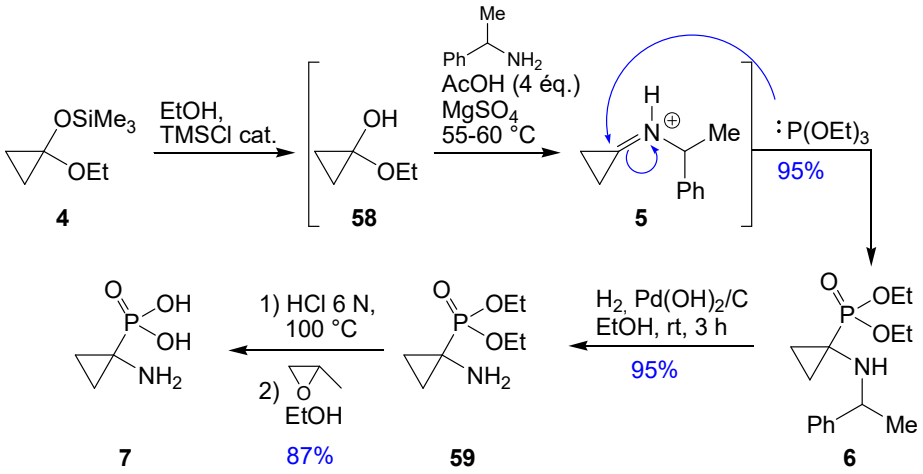


Schéma 16. Approche de type Kabachnick-Fields.

Cette approche a ensuite été étendue à la synthèse stéréosélective d'α-ACPPs substitués.[11,12,26]

1.3 Tests biologiques des α-ACPPs

L'aminocyclopropanecarboxylate oxydase est une enzyme que l'on retrouve chez les plantes et qui permet de transformer l'ACC **6** en éthylène, une phytohormone responsable de la croissance, la germination, des mécanismes de défense, etc. Cette oxydoréductase nécessite la présence de fer(II), de dioxygène et d'ascorbate pour transformer l'ACC **7** en éthylène. Pour que l'enzyme fonctionne, cette dernière a également besoin de dioxyde de carbone ou de bicarbonate (HCO_3^-) (*Schéma 17*).[27]

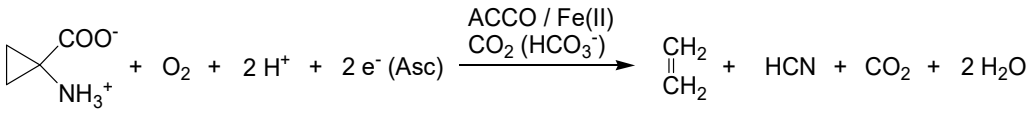


Schéma 17. Formation de l'éthylène par le traitement de l'ACC par l'ACC oxydase.

[26] Tesson, N.; Dorigneux, B.; Fadel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2267–2276.
[27] Brisson, L.; Bakkali-Taheri, N. E.; Giorgi, M.; Fadel, A.; Kaizer, J.; Réglier, M.; Tron, T.; Ajandouz, E. H.; Simaan, A. J. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *17*, 939–949.

En 2014, Simaan et collaborateurs ont montré, dans un système similaire, avec pour métal un atome de cuivre(II), que l'acide α-ACPP **7**, préparé au laboratoire, agit comme ligand bidentate du métal de l'enzyme. De plus, l'acide α-ACPP **7** se fixe aux sites de liaison de l'ACC **6** et du bicarbonate dans la poche active de l'enzyme. L'utilisation de l'acide α-ACPP **7** permet, après traitement par l'enzyme, de former l'éthylène.[28] Ces résultats montrent que les acides α-ACPPs **7** se sont révélés intéressants comme inhibiteurs de l'ACC oxydase, en tant qu'analogues de l'ACC **6**.

Les résultats ont montré que l'acide α-ACPP **7** se fixait aux mêmes sites de coordination que l'ACC dans la poche de la protéine. Ceci a mené notre équipe à s'intéresser à la synthèse des β-ACPPs. Ces derniers devraient aussi présenter des propriétés biologiques intéressantes.

2. Les dérivés β-aminocyclopropane phosphonates

Les acides β-aminocyclopropane phosphoniques (β-ACPP) ont attiré moins d'attention que leurs isomères α. De façon générale, les dérivés phosphorylés possèdent des propriétés antibactériennes,[29] antitumorales[30] et sont utilisés en agrochimie comme neuromodulateurs, régulateurs de croissance ou encore herbicides.[31] Cependant, une comparaison avec leurs analogues β-ACC est nécessaire pour comprendre leurs réactivités.

2.1. Les dérivés d'acides β-aminocyclopropane carboxyliques

2.1.a. Effet push-pull

Les β-aminocyclopropane carboxylates **60** (β-ACC) sont connus pour leurs instabilités conduisant à des produits d'ouverture de cycle. En effet, l'effet push-pull, induit par les effets électroattracteur du carboxylate et électrodonneur de l'atome d'azote, conduit à l'ouverture du

[28] Pap, J. S.; El Bakkali-Taheri, N.; Fadel, A.; Góger, S.; Bogáth, D.; Molnár, M.; Giorgi, M.; Speier, G.; Simaan, A. J.; Kaizer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2829–2838.
[29] Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature* **1978**, *272*, 56–58.
[30] Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M.-H.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J.-L.; Bakalara, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196–2211.
[31] Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215.

cyclopropane.[32,33] Dans certaines conditions réactionnelles, l'ion iminium intermédiaire **61** est ensuite hydrolysé donnant accès à l'aldéhyde **62** (*Schéma 18*).[34]

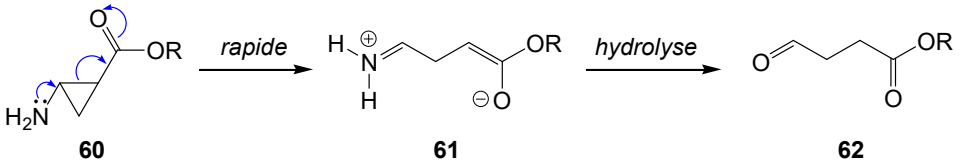


Schéma 18. Ouverture de cyclopropane par effet push-pull.

2.2. Introduction sur les β-aminocyclopropane phosphonates

Les acides β-ACPPs **63** sont des produits qui présentent moins d'intérêt que les isomères α. Pourtant, certains analogues ouverts de ces composés présentent des propriétés biologiques intéressantes. C'est le cas notamment du baclofène **65**, un dérivé aromatique halogéné du GABA **64**, qui agit comme myorelaxant au niveau de la moelle épinière. C'est également le cas du phaclofène **66**, un antagoniste du $GABA_B$, et de son analogue géométriquement contraint, l'acide β-amino-3-phénylcyclopropylphosphonique **67** (*Schéma 19*).[35]

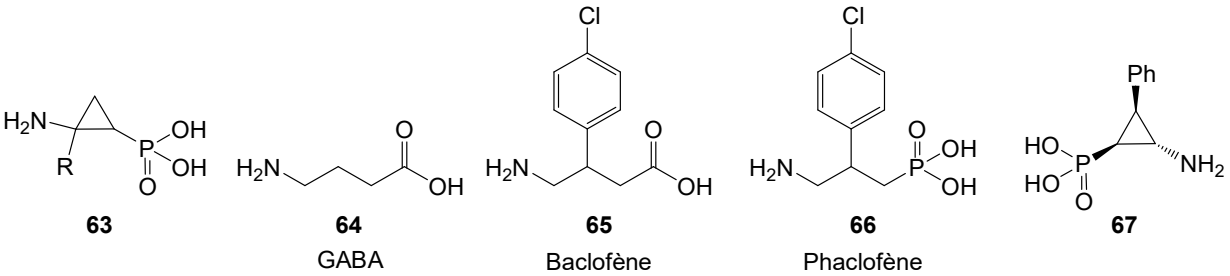


Schéma 19. Analogues du GABA **64**.

Différentes stratégies ont été envisagées pour la formation des β-ACPPs. L'examen de la littérature montre que des réactions de cyclopropanation énantiosélectives ont été effectuées en présence de catalyseurs chiraux. D'autres méthodes requièrent l'utilisation d'ylures de soufre, de chlorophosphoramides chiraux ou encore du bromoacétate d'éthyle pour la formation du motif cyclopropanique. Un réarrangement de Curtius est ensuite entrepris pour introduire la fonction amine. Ces différentes stratégies sont décrites ci-après.

[32] Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269.
[33] Keita, M.; De Bona, R.; Santos, M. D.; Lequin, O.; Ongeri, S.; Milcent, T.; Crousse, B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3308–3315.
[34] Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603–1624.
[35] Hanessian, S.; Cantin, L.-D.; Roy, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1103–1106.

2.3. Méthodes de formation des β-aminocyclopropane phosphonates

2.3.a Cyclopropanation

En 2013, Charrette et collaborateurs rapportent la synthèse d'un β-ACPP protégé par un groupement phtalimide par réaction de cyclopropanation en présence d'un catalyseur de rhodium. Le diazophosphonate **68**, réagit avec le vinylphtalimide **69,** en présence de dirhodium(II) **71** pour donner le β-ACPP **70** avec un excès énantiomérique de 93%, un rapport diastéréoisomérique *trans*:*cis* de 83:17 et un rendement de 89% (*Schéma 20*).[36]

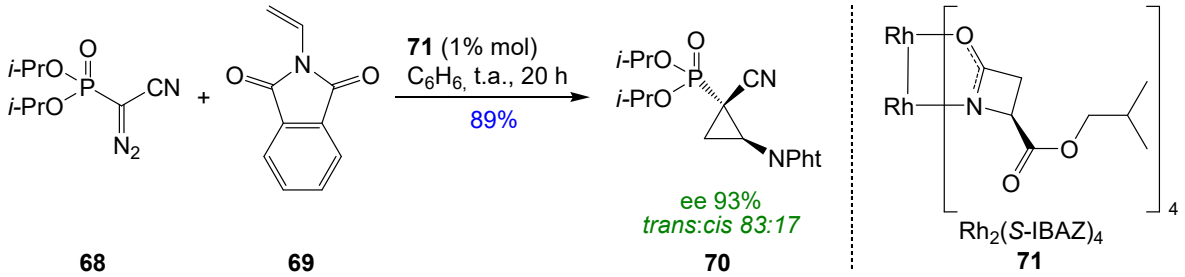


Schéma 20. Cyclopropanation énantiosélective de vinylphtalimide.

2.3.b Utilisation d'ylure de soufre et d'un sulfoxyde chiral

En 2002, Midura et collaborateurs rapportent la synthèse de l'acide β-ACPP *ent*-**67** par addition conjuguée d'un ylure de sulfonium **72** sur le vinylphosphonate chiral **73**. Après addition de Michael, il s'en suit une substitution nucléophile intramoléculaire permettant la génération du cyclopropane **74** avec un rendement de 91%. Cette étape voit l'apparition de trois nouveaux centres asymétriques. Cependant, grâce à l'induction asymétrique due au sulfoxyde chiral, seuls deux diastéréoisomères, séparables par chromatographie sur colonne, sont formés dans un rapport 8:1. Après coupure du sulfoxyde, l'ester éthylique est ensuite transestérifié en ester méthylique pour donner le composé **75**. Le réarrangement de Curtius à partir de l'acide carboxylique permet ensuite de former l'acide β-ACPP *ent*-**67** avec un rendement de 18% (*Schéma 21*).[37]

[36] Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463–1470.
[37] Midura, W. H.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3061–3065.

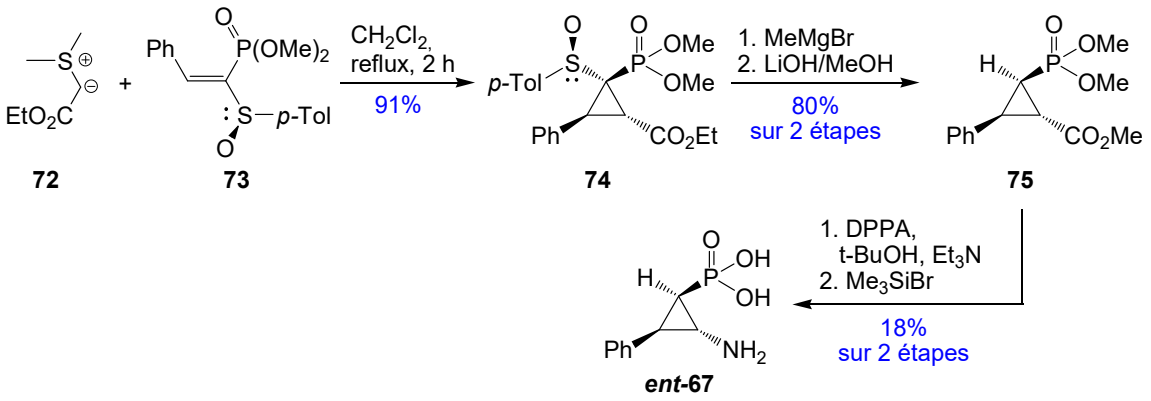


Schéma 21. Cyclopropanation énantiosélective par addition de Michael.

2.3.c Cyclopropanation avec α-phosphonamide chiral

En 1997, Hanessian et collaborateurs ont rapporté la seule synthèse connue à ce jour de l'acide β-amino-3-phénylcyclopropyl phosphonique **67** énantiomériquement pur. Cette molécule présente un intérêt biologique important notamment en tant qu'analogue du phaclofène **66** *(Schéma 19*), un antagoniste du $GABA_B$.

Le chlorophosphoramide cyclique énantiopur **76** est déprotoné permettant l'addition-1,4 sur l'ester α,β-insaturé **77** pour conduire à l'intermédiaire **78**. Le motif cyclopropanique est formé par réaction de substitution nucléophile intramoléculaire. Le phosphoramide **79** est ensuite transformé, en deux étapes, en phosphonate de méthyle **80**. Quelques étapes d'aménagements fonctionnels, dont un réarrangement de Curtius, permettent de passer de l'ester **80** au β-ACPP **81** qui, après hydrolyse, donne l'acide phosphonique **67** (*Schéma 22*).[35]

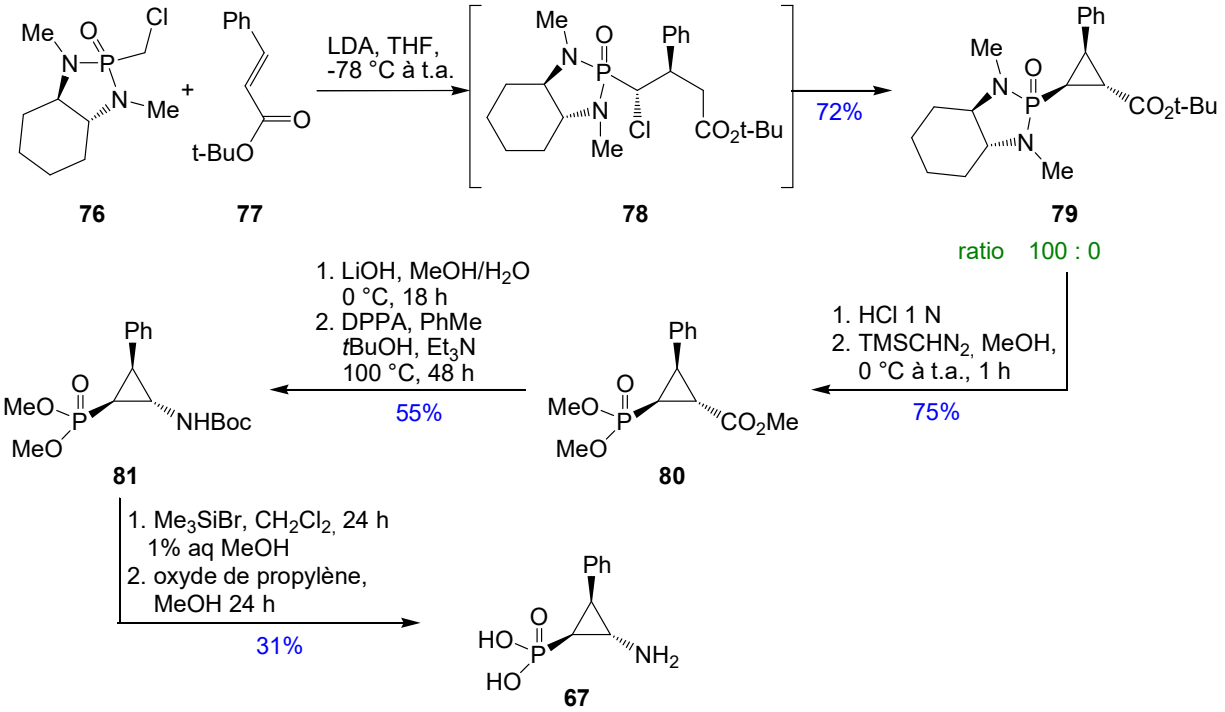


Schéma 22. Synthèse de β-ACPP par utilisation de phosphoramides chiraux.

Cette méthodologie peut alors être étendue à d'autres esters α,β-insaturés **77**. Cependant dans ce cas, il y a formation d'un mélange de diastéréoisomères **79a** et **79b** non séparables (*Schéma 23*).

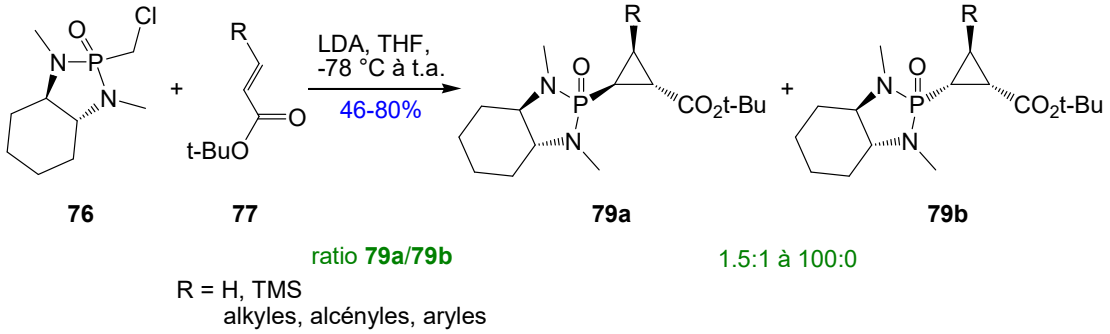


Schéma 23. Synthèse générale de phosphonamides cyclopropaniques.

Néanmoins, il faut noter que la stéréosélectivité de cette réaction augmente très fortement en faveur de l'isomère **79a** lorsque le groupement R est encombrant et/ou électroattracteur.

2.3.d Réarrangement de Curtius – Réactif de Yamada

Couthon et collaborateurs rapportent en 1999 la synthèse racémique du β-aminocyclopropane bisphosphonate d'éthyle **86**. Le vinyl bisphosphonate d'éthyle **82**, en conditions basiques, subit

l'attaque de l'énolate issu du bromoacétate d'éthyle **83**. La substitution nucléophile entre le carbanion, issu de l'addition de Michael, et le carbone portant l'atome de brome, permet la formation du cyclopropane **84** avec un rendement de 72%. L'ester est ensuite saponifié pour former l'acide carboxylique **85**. Ce dernier est mis en présence du réactif de Yamada pour permettre l'introduction de l'azoture, puis est transformé par réarrangement de Curtius en amine **86** avec un rendement de 65% (*Schéma 24*).[38]

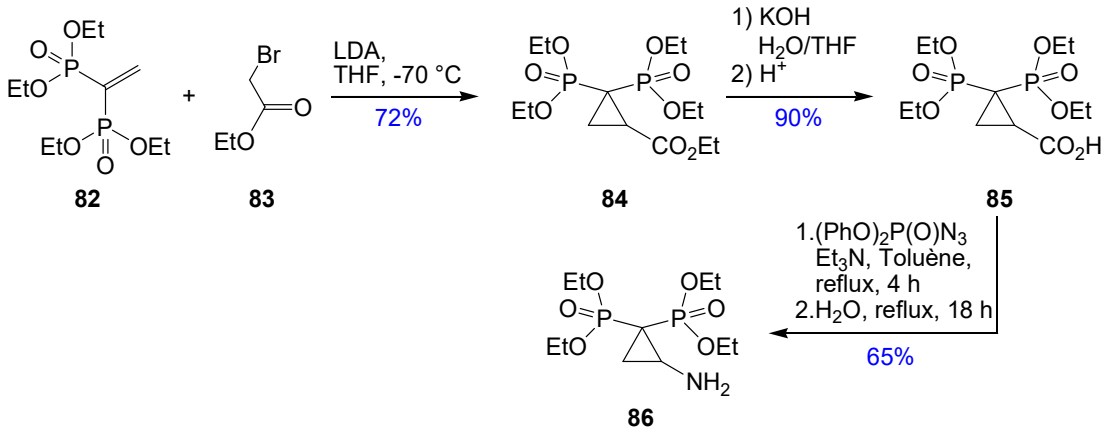


Schéma 24. Synthèse du β-aminocyclopropane biphosphonate **86**.

Après l'exposé de ces différentes méthodes de synthèse des β-ACPPs, nous allons détailler notre stratégie pour la formation de ces composés, en nous appuyant sur la synthèse des analogues carboxyliques β-ACCs.

2.4. Notre approche pour la synthèse de β-ACPPs

2.4.a Précédents dans la littérature

La synthèse du *trans*-β-nitrocyclopropane carboxylate **89** est réalisée par une réaction de double alkylation entre le 2,3-dibromopropionate de *tert*-butyle **87** et le nitrométhane **88a**, en présence de K_2CO_3, pour donner le produit attendu avec 59% de rendement (*Schéma 25*).[39]

[38] Couthon, H.; Gourvès, J.-P.; Guervenou, J.; Corbel, B.; Sturtz, G. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4251–4260.
[39] Larionov, O. V.; Savel'eva, T. F.; Kochetkov, K. A.; Ikonnokov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Khrustalev, V. N.; Belokon, Y. N.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 869–877.

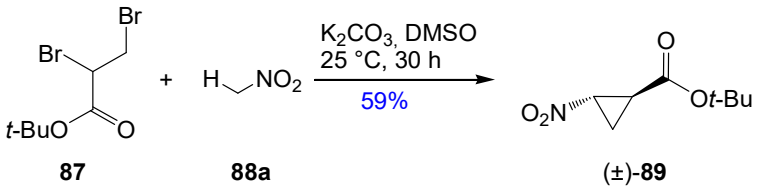


Schéma 25. Synthèse du β-nitrocyclopropane carboxylate **89** par réaction de double alkylation.

Cette méthodologie, simple et efficace, nous a semblé être l'approche idéale pour former les β-ACPPs, bien que le caractère électroattracteur du groupement phosphonate soit différent de celui du carboxylate.

2.4.b Méthode générale de formation du β-ACPP

Notre équipe s'est donc intéressée à la synthèse racémique du β-nitrocyclopropane phosphonate **93** (β-NCPP) à partir du 1,2-dibromoéthylphosphonate **91**.[40] Ce dernier est préalablement préparé à partir du vinylphosphonate **90** commercialement disponible. Le dibromophosphonate **92**, placé en conditions basiques, en présence de nitrométhane, conduit à la formation du produit attendu avec un très bon rendement de 93% (*Schéma 26*).[41]

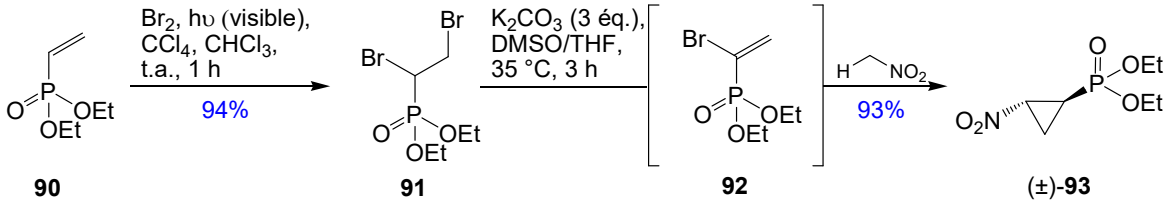


Schéma 26. Synthèse du β-nitrocyclopropane phosphonate **93** par réaction de double alkylation.

Il est à noter que la réaction commence par une déhydrobromination du réactif phosphorylé **91**, conduisant à l'α-bromovinylphophonate **92**. Celui-ci, en présence de nitrométhane, dans les conditions précédentes, permet d'obtenir le composé cyclopropanique **93**, de configuration *trans*, attendu avec un excellent rendement. Ces résultats nous permettent de conclure que la réaction de déhydrohalogénation est plus rapide que la réaction d'alkylation directe sur le dibromophosphonate **91**.

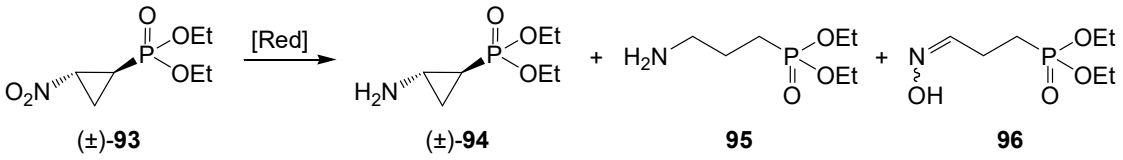
[40] Sainz-Diaz, C. I.; Galvez-Ruano, E.; Hernandez-Laguna, A.; Bellanato, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 74–83.
[41] Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6068–6071.

2.4.c Réduction de la fonction nitro

Comme décrit précédemment en version carboxylate (*Schéma 18, page 22*), la réduction de la fonction nitro des β-NCPPs pourrait poser problème en entraînant l'ouverture du cyclopropane.

De nombreuses stratégies connues ont été essayées pour réduire le groupement nitro comme par exemple l'utilisation de Zn/AcOH, Zn/$HCl_{(aq.)}$ ou encore $NiCl_2/NaBH_4$. Ces différentes méthodes ne permettent pas d'obtenir le composé attendu **94**. Ceci s'explique soit par un manque de réactivité, soit par la formation de nombreux composés indésirables. L'utilisation de nickel de Raney dans l'éthanol conduit à la formation d'un produit secondaire **95**, analogue du GABA phosphorylé, issu de l'ouverture du cycle, avec un rendement de 25%.

Par ailleurs, la réduction à l'aide d'hydroxyde de palladium sur charbon en présence de $NaBH_4$, ou de palladium sur charbon dans l'éthanol sous atmosphère d'hydrogène, conduit à l'ouverture de cycle **95** avec respectivement 60% et 45% de rendement. Dans ces conditions, il y a également la formation de l'oxime **96** avec respectivement 20% et 10% de rendement (*Schéma 27*).



	(±)-94	95	96
Nickel de Raney, EtOH	--	25%	--
20% wt. $Pd(OH)_2/C$, $NaBH_4$	--	60%	20%
H_2, 5% wt. Pd/C, EtOH	--	45%	10%

Schéma 27. Essais de réduction du β-NCPP **93**.

Pour limiter l'ouverture du cyclopropane, il est alors envisagé de protéger l'amine formée *in situ* sous forme d'amide ou de carbamate, comme c'est effectué sur l'analogue carboxylique.[42]

Cette stratégie a été appliquée avec succès au β-NCPP **93**. Dans une solution tampon pH=7, en présence de Boc_2O ou Bz_2O, le composé **93** conduit aux amines protégées **97** et **98** avec respectivement 90% et 69% de rendement. L'hydrolyse acide permet de déprotéger l'amine et l'ester phosphonique afin d'obtenir l'acide β-ACPP **94**. Il est important de noter ici qu'aucune

[42] Hanessian, S.; Kloss, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1261–1264.

ouverture du cyclopropane n'est observée contrairement à la version carboxylate (*Schéma 28*).[32,33,34]

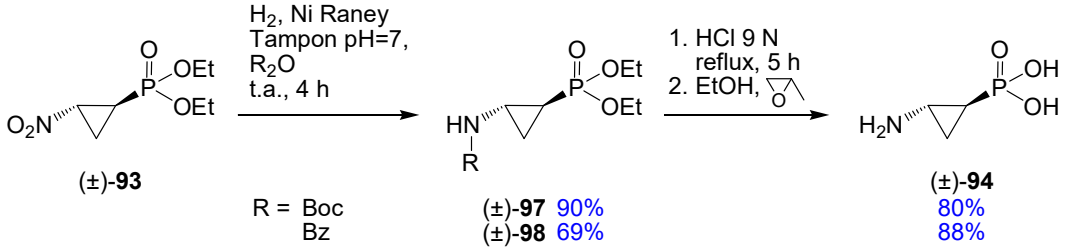
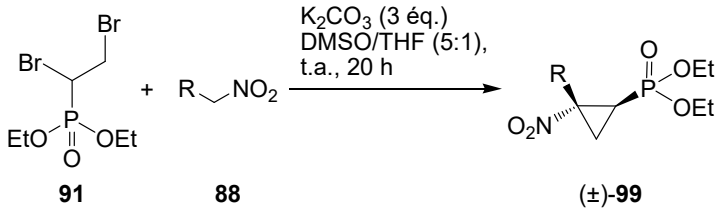


Schéma 28. Formation de l'acide β-ACPP **94** à partir du β-NCPP **93**.[41]

La suite de ces travaux consiste à substituer le cyclopropane en α de la fonction azotée. Pour cela, divers nitroalcanes ont été utilisés.

2.4.d Etendues et limites

Afin d'étudier les limites de la réaction de double alkylation du dibromophosphonate **91**, différents nitroalcanes **88b-e** ont été testés, pour substituer le carbone en position β, par rapport au phosphonate, et ainsi accéder à de nouveaux dérivés β-NCPPs **99b-e** (*Schéma 29*).[41]



88	R	99
b	Me	72%
c	Et	71%
d	CH_2OTBS	68%
e	CH_2OH	NR

Schéma 29. Préparation des β-NCPPs substitués **99**.

Les dérivés β-NCPPs **99** substitués par des chaines alkyles sont formés avec une sélectivité *trans* et de bons rendements (68 à 72%). Cependant, il faut noter qu'il n'y a pas de réaction lorsqu'un alcool libre est utilisé (**99e**, R = CH_2OH). La base réagit sûrement en premier avec l'alcool, formant ainsi l'alcoolate.

Ces composés sont ensuite réduits dans les conditions précédemment décrites (*Schéma 28*) en présence de Boc_2O comme agent acylant. Cependant, la réduction au nickel de Raney ne

conduit pas à la formation de l'amine protégée **100b** mais à la cétone **101** avec 75% de rendement. Cette dernière provient de l'hydrolyse de l'imine formée lors de l'ouverture du cyclopropane après la réduction de la fonction nitro. D'autres conditions de réduction ont été essayées comme l'utilisation de chlorure de nickel dans l'éthanol en présence de borohydrure de sodium et Boc_2O. Dans ces conditions, seule l'amine protégée issue de l'ouverture du cycle est observée donnant accès à un analogue protégé **102** du GABA (*Schéma 30*).

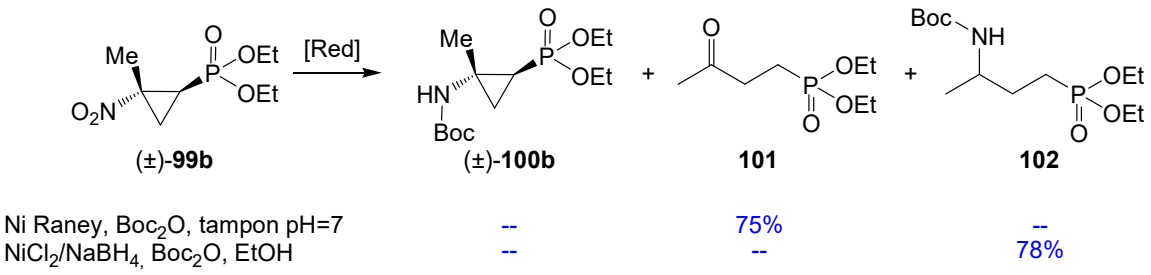


Schéma 30. Réduction de la fonction nitro des β-NCPPs substitués.

Seuls les produits d'ouverture sont observés dans ces conditions réactionnelles, il n'y a pas de formation du β-aminocyclopropane phosphonate protégé **100b** attendu.

Les fonctions phosphonates des β-NCPPs **99b** et **99c** sont également transformées en acides phosphoniques correspondants **103b** et **103c**, par action de l'iodure de triméthylsilane (*Schéma 31*).

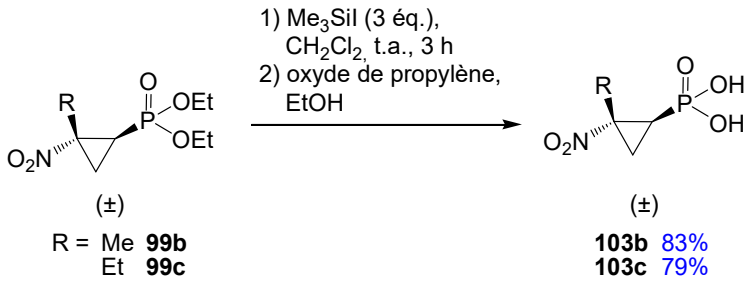


Schéma 31. Hydrolyse de l'ester phosphonique.

2.4.e Réaction de cyclisation avec le nitroacétate d'éthyle

J'ai entrepris la suite de cette étude. En effet, lors de l'exemplification de cette réaction, nous avons travaillé avec le nitroacétate d'éthyle **88f**. Dans ce cas, le β-NCPP **99f** attendu est formé avec un faible rendement malgré une conversion totale du composé phosphorylé de départ **91**. La RMN du ^{31}P permet d'observer la formation d'un second composé majoritaire par rapport

au cyclopropane **99f**. Le composé majoritaire ainsi formé est le *N*-oxyde d'isoxazoline **104f**, isolé avec un rendement de 67% (*Schéma 32*).

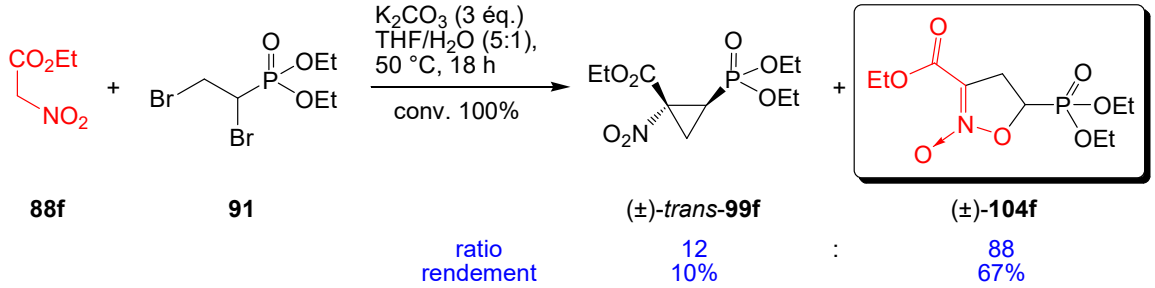


Schéma 32. Réaction avec le nitroacétate d'éthyle pour la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline.

Pour expliquer la formation de ces produits nous proposons les étapes suivantes : tout d'abord, le dibromophosphonate **91**, en milieu basique, élimine une molécule d'acide bromhydrique pour former l'intermédiaire clé α-bromovinylphosphonate **92**. Le nitronate, issu de **88f**, réagit avec cet intermédiaire **92** selon une addition de type Michael pour donner l'anion **105**. Après échanges de protons par le biais de réactions acido-basiques, le carbone en α du groupement nitro est déprotoné donnant accès à un nouvel anion **106** ou bien à l'ion nitronate **107**. Ainsi, l'anion **106**, par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire : *C*-alkylation, conduit au cyclopropane attendu **99**. D'autre part, la nature ambidente de l'ion nitronate **107**, fait apparaître l'atome d'oxygène du nitronate comme nucléophile. Dans le cas du nitroacétate d'éthyle **88f**, c'est cet atome d'oxygène qui va réaliser la substitution nucléophile intramoléculaire donnant accès aux *N*-oxydes d'isoxazolines **104** (*Schéma 33)*.

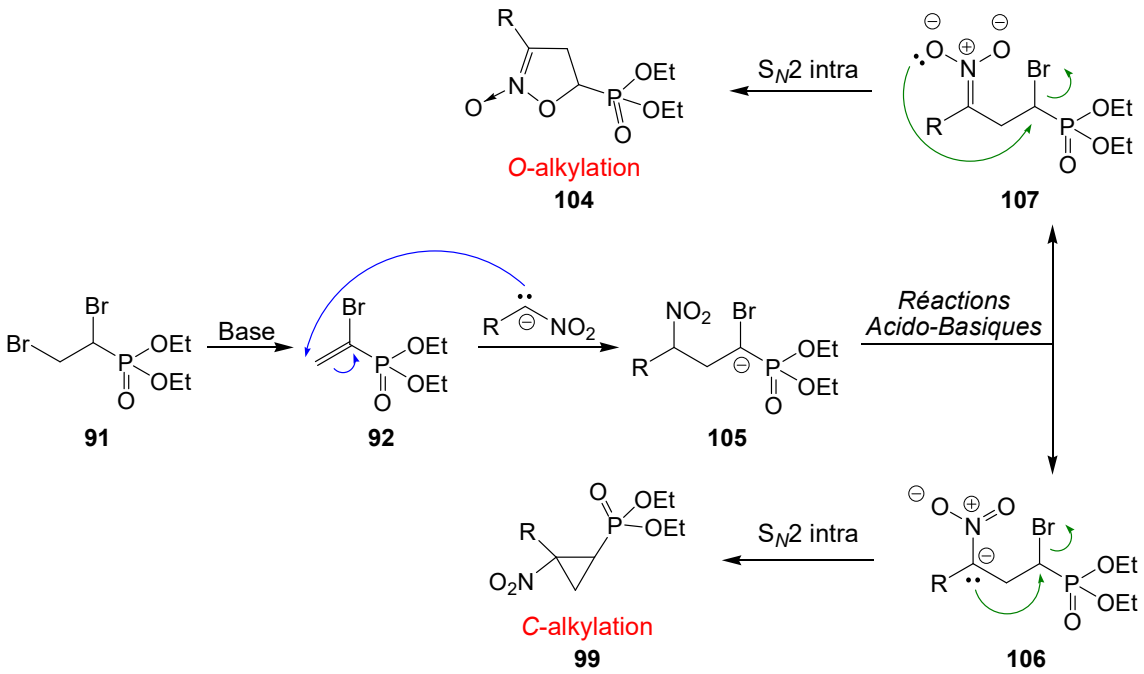


Schéma 33. Mécanisme de *C*- *vs.* *O*-alkylation.

La formation des *N*-oxydes d'isoxazolines, à partir d'ions nitronates, est bien documentée dans la littérature, nous allons ici faire un bref tour d'horizon des méthodes les plus utilisées.

3. Les *N*-oxydes d'isoxazolines

La formation des isoxazolines **109** a suscité un fort intérêt pour leurs propriétés biologiques dues à la présence de l'hétérocycle. Elles sont notamment connues pour leurs activités antibactériennes,[43] immunostimulantes,[44] contre le virus de la grippe,[45] le VIH,[46] ou encore la malaria.[47] Ce motif présente aussi un intérêt d'un point de vue synthétique comme précurseur d'iminoalcools, d'hydroxycétones ou encore d'aminoalcools.

[43] Pirrung, M. C.; Tumey, L. N.; Raetz, C. R. H.; Jackman, J. E.; Snehalatha, K.; McClerren, A. L.; Fierke, C. A.; Gantt, S. L.; Rusche, K. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4359–4370.

[44] Dickneite, G.; Schwab, W.; Schorlemmer, H. U.; Gebert, U.; Sedlacek, H. H. *Int. J. Immunopharmacol.* **1991**, *13*, 541–548.

[45] Kai, H.; Matsumoto, H.; Hattori, N.; Takase, A.; Fujiwara, T.; Sugimoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1997–2000.

[46] Ichiba, T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4149–4150.

[47] Cameron, A.; Read, J.; Tranter, R.; Winter, V. J.; Sessions, R. B.; Brady, R. L.; Vivas, L.; Easton, A.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Barros, D.; Lavandera, J. L.; Martin, J. J.; Risco, F.; García-Ochoa, S.; Gamo, F. J.; Sanz, L.; Leon, L.; Ruiz, J. R.; Gabarró, R.; Mallo, A.; Gómez de las Heras, F. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279,* 31429–31439.

Les *N*-oxydes d'isoxazolines **108**, sont des précurseurs pour la formation des isoxazolines **109**. Ils présentent également de nombreux intérêts biologiques comme composés actifs ou encore comme médicaments (*Schéma 34*).

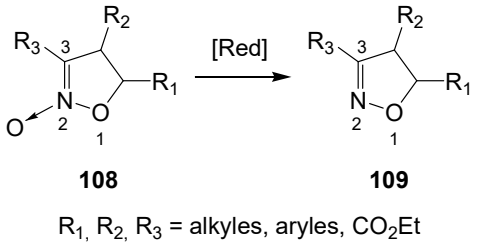


Schéma 34. Isoxazolines et dérivés *N*-oxydes.

De nombreuses stratégies pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines **108** ont été développées au cours du temps. Rosini décrit la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines **108** par réaction de double alkylation sur un α-bromoaldéhyde (voie a). Une seconde méthode consiste en une addition de Michael suivie d'une cyclisation (voie b). Une troisième stratégie repose sur l'oxydation du dérivé nitro en présence d'un métal pour former, à partir d'un alcène, le *N*-oxyde correspondant (voie c). Enfin, une autre approche nécessite d'utiliser un β-bromo-sulfonium et le nitroéthane pour donner, après condensation, le produit désiré (voie d). Toutes ces méthodes sont développées ci-après (*Schéma 35*).

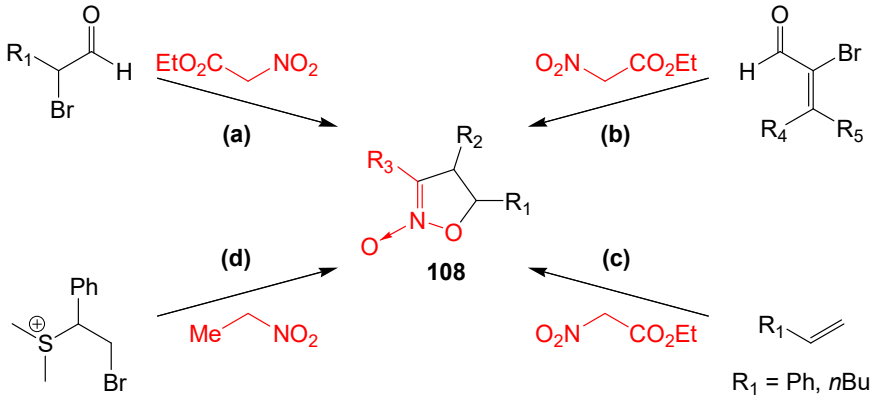


Schéma 35. Stratégies de formation des *N*-oxydes d'isoxazolines.

3.1. Méthodes générales de formation des *N*-oxydes d'isoxazolines

3.1.a Addition du nitroacétate d'éthyle puis cyclisation

En 1991, Rosini et collaborateurs rapportent la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines **112** en milieu basique par la condensation du nitroacétate d'éthyle **88f** sur un dérivé

α-bromoaldéhyde **110** suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire de l'intermédiaire **111**. L'excellente sélectivité observée lors de la réaction de substitution est en faveur du composé *trans*. Une fois l'alcool protégé sous forme d'éther silylé **113**, les dérivés *N*-oxydes sont réduits en isoxazolines **114** en présence de triméthylphosphite (*Schéma 36*).[48]

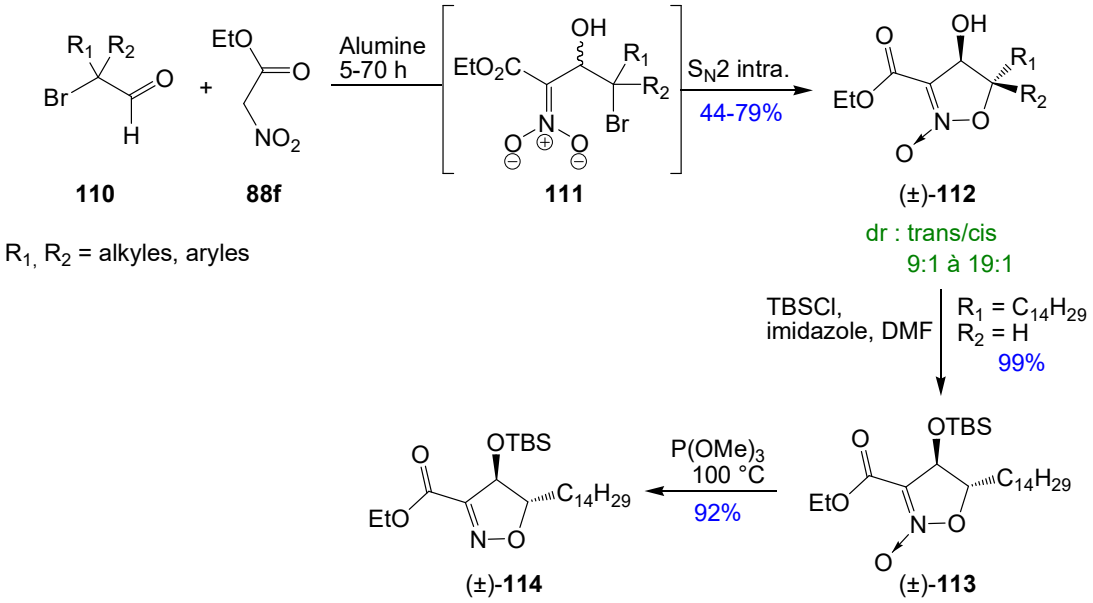


Schéma 36. Synthèse des *N*-oxydes par addition de nitronate sur des α-bromoaldéhydes.

La formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **112** repose sur une réaction ambidospécifique sur le carbone portant l'atome de brome favorisant ainsi la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline. Cependant, les auteurs ne décrivent pas la formation d'un produit issu de la réaction de *C*-alkylation.

En 1998, les auteurs rapportent une synthèse similaire en remplaçant l'atome de brome par un groupement mésylate permettant ainsi l'augmentation des rendements en présence d'imidazole dans le dichlorométhane à température ambiante.[49]

3.1.b Cyclisation par oxydation du nitroacétate d'éthyle

Rosini et collaborateurs décrivent en 1995 la synthèse des *N*-oxydes isoxazolines par l'utilisation de réactions tandem. L'addition de Michael du nitroacétate d'éthyle déprotoné **88f'** sur la cétone α,β-insaturée **115** conduit à la formation d'un intermédiaire α-bromé **116**. En

[48] Rosini, G.; Marotta, E.; Righi, P.; Seerden, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6258–6260.
[49] Marotta, E.; Baravelli, M.; Maini, L.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8235–8246.

présence de la base, l'ion nitronate **117** conduit, par réaction de substitution nucléophile intramoléculaire sur l'atome de carbone portant l'atome de brome, au *N*-oxyde d'isoxazoline **118** attendu avec d'excellents rendements (*Schéma 37*).[50]

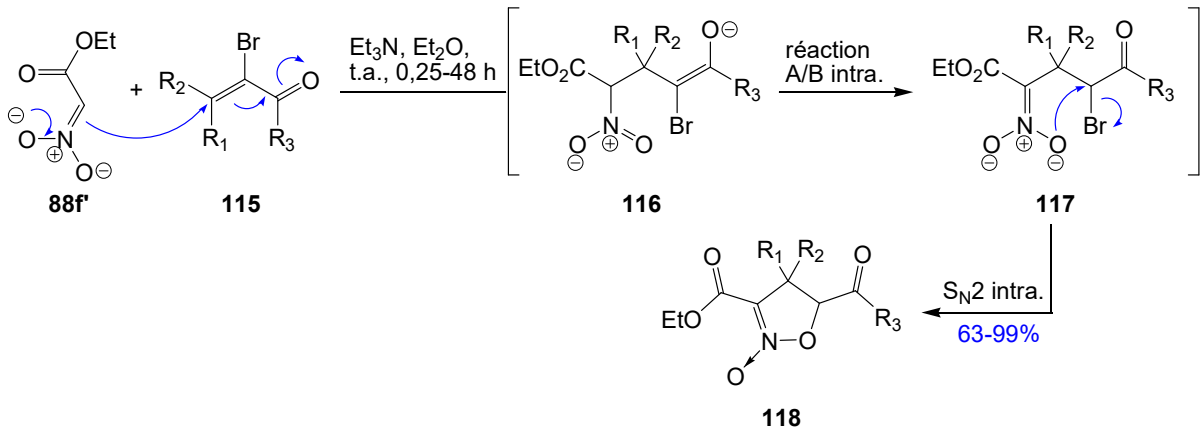


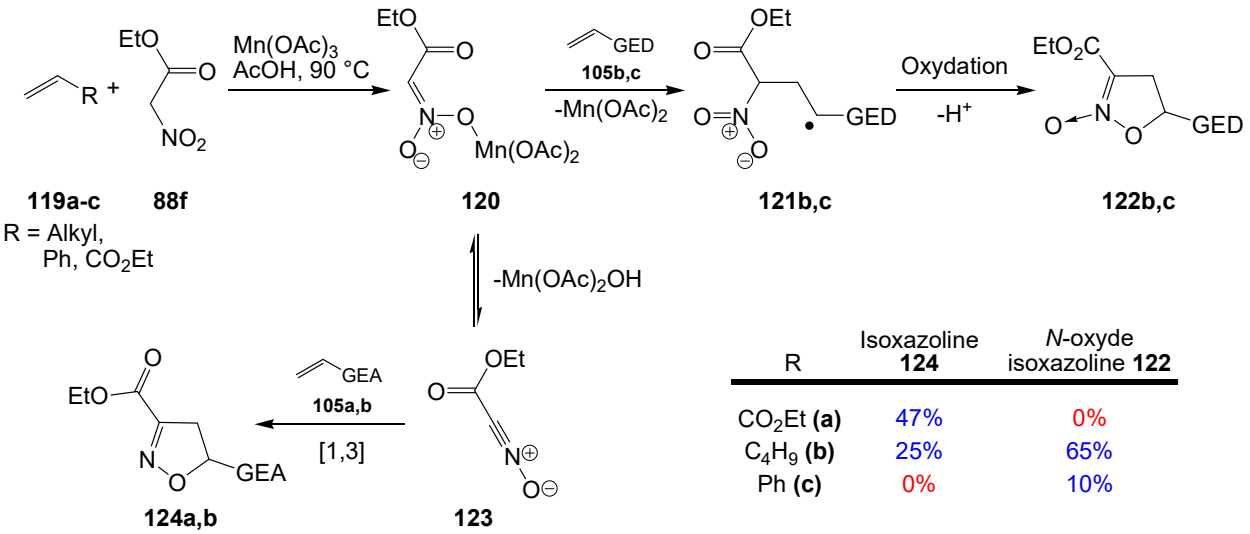
Schéma 37. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines par addition conjuguée/cyclisation.

La réaction tandem pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines a été réalisée dans un milieu homogène par l'utilisation de triéthylamine dans l'éther. Toutefois, la réaction donne également de bons résultats en conditions hétérogènes, sans solvant, et avec pour base l'alumine. Néanmoins dans ce cas, les rendements sont plus faibles qu'en phase homogène. Il est à noter que lorsque la cétone α,β-insaturée **115** est disubstituée, aucune réaction n'est observée.

3.1.c Cyclisation par oxydation du nitroacétate d'éthyle

En 2008, Snider et Che décrivent la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines **122** par réaction entre le nitroacétate d'éthyle **88f** avec l'alcène **119a-c** en présence de triacétate de manganèse. La réaction du nitroacétate d'éthyle **88f** et de l'acétate de manganèse conduit à l'intermédiaire **120**. Celui-ci, en présence d'alcènes **119b,c**, et après élimination de $Mn(OAc)_2$, conduit par une réaction radicalaire aux intermédiaires **121b,c**. Ces derniers radicaux sont directement oxydés pour former les *N*-oxydes désirés **122b,c**. L'intermédiaire **120** peut également donner accès à l'oxyde de nitrile **123** qui réagit avec l'alcène **119a,b**, par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, pour donner l'isoxazoline **124a,b** (*Schéma 38*).[51]

[50] Galli, C.; Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6624–6626.
[51] Snider, B. B.; Che, Q. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7821–7827.



R	Isoxazoline **124**	*N*-oxyde isoxazoline **122**
CO_2Et **(a)**	47%	0%
C_4H_9 **(b)**	25%	65%
Ph **(c)**	0%	10%

Schéma 38. Synthèse de *N*-oxydes isoxazolines par cyclisation oxydante.

Par rapport à la réaction de déshydratation conduisant au composé **123**, la formation du radical **121** est plus rapide avec les alcènes enrichis en électrons. En effet, les auteurs montrent qu'avec l'utilisation d'un alcène enrichi comme le styrène, il y a uniquement formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **122c** attendu mais avec un faible rendement. A contrario, l'utilisation d'un alcène appauvri en électrons, tel qu'un acrylate, forme exclusivement l'isoxazoline **124a** correspondante. Un alcène substitué par une chaine alkyle donne un mélange en faveur de la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **122b**.

3.1.d Utilisation de bromo sulfoniums

En 1989, Chow et collaborateurs rapportent la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines et leur utilisation comme précurseur dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire pour former des composés bicycliques **127**. En effet, le nitroéthane **88b**, en conditions basiques, réagit avec l'α-bromo sulfonium **125** pour conduire, après condensation, à la formation du *N*-oxyde isoxazoline **126**. Ce dernier, en présence d'alcènes donne un hétéro-bicycle **127**. Il faut cependant noter que lors de la réaction de cycloaddition, il y a formation de 4 stéréoisomères. Les rendements de la réaction n'ont pas été déterminés (*Schéma 39*).[52]

[52] Chow, L. Y.; Yuan Shu, Y.; H. Bakker, B.; Somasekharen Pillay, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2245.

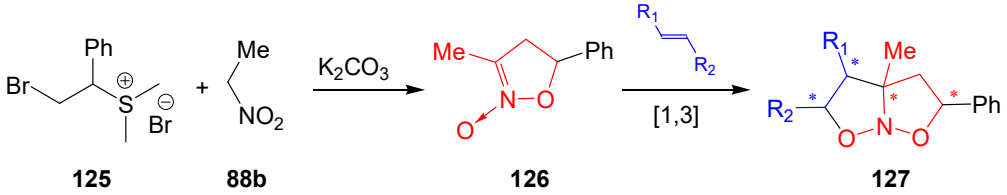


Schéma 39. Synthèse de *N*-oxydes par condensation en milieu basique.

L'étude de la littérature montre que le nitroacétate d'éthyle **88f** est un bon précurseur pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines. Nous avons ensuite orienté notre recherche bibliographique vers les *N*-oxydes d'isoxazolines portant un groupement électroattracteur ou un hétéroatome en position-5.

3.2. *N*-oxydes d'isoxazolines substitués par un groupement électroattracteur

Nous avons déjà vu la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines présentant une fonction cétone, en position-5 décrite par Rosini et collaborateurs.[49] D'autres méthodes rapportées, dans la littérature, décrivent la formation de ces composés présentant une fonction ester en position-5.

3.2.a Substitution en position-5 par un ester

3.2.a.i. Synthèse de N*-oxydes d'isoxazolines par addition de Michael*

La synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-5 a été décrite par Zhu et collaborateurs en 2008 en utilisant un sel de sulfonium **129**, portant une fonction ester, et un ester conjugué **128**. En effet, en conditions basiques, le sulfonium **129** déprotoné réagit avec l'ester α,β-insaturé **128** selon une addition de type Michael, suivie d'une cyclisation pour former le *N*-oxyde d'isoxazoline **130** (*Schéma 40*).[53]

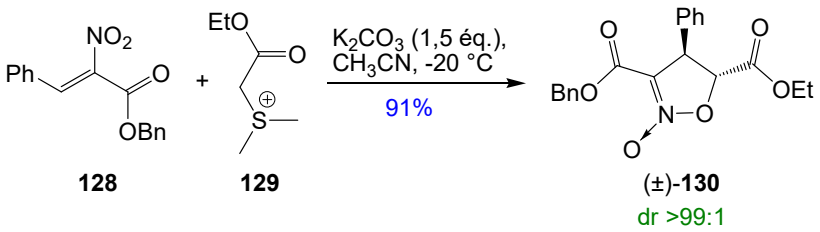


Schéma 40. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines à partir du sulfonium **129**.

[53] Zhu, C.-Y.; Sun, X.-L.; Deng, X.-M.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5583–5589.

Il est important de noter que dans ces conditions la sélectivité est excellente. En effet, seul le stéréoisomère *trans* est formé avec un excellent rendement de 91%. Par ailleurs, la base utilisée pour cette réaction influe beaucoup sur le rendement. Un rendement de 54% est obtenu lors de l'utilisation de *tert*-butylate de potassium. Néanmoins, l'utilisation d'une base organique ou minérale forme exclusivement du *N*-oxyde d'isoxazoline **130**. Dans ces conditions, les auteurs n'observent pas la formation du motif cyclopropane. Par la suite, le phényle est remplacé par différents groupements, électroattracteurs ou donneurs, pour conduire aux *N*-oxydes d'isoxazolines correspondants avec d'excellents rendements (79-99%).

A la suite de ces travaux, les auteurs développent une approche énantiosélective par utilisation de sels d'ammoniums chiraux, dérivés de la cinchonidine **131** et de la cinchonine **132** (*Schéma 41)*.

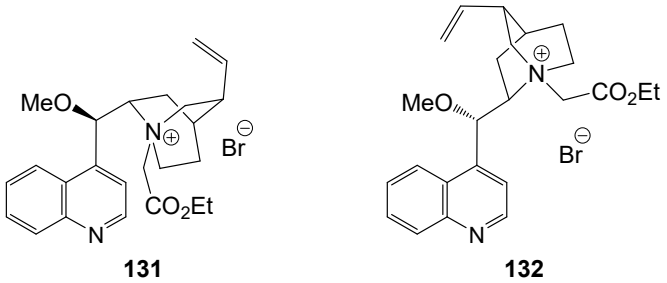


Schéma 41. Ammoniums chiraux issus de la cinchonidine et cinchonine.

Ainsi, en présence de carbonate de césium dans le THF et d'un ammonium chiral introduit en quantité stoechiométrique, le composé **130** *trans* est formé avec un rendement de 65%, un rapport diastéréoisomérique supérieur à 99%, et un excès énantiomérique également supérieur à 99%.[54] L'utilisation d'ammoniums chiraux a permis de mettre au point une synthèse efficace et énantiosélective pour la synthèse des *N*-oxydes d'isoxazolines.

Guo et collaborateurs rapportent en 2012 la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines **135** par réaction d'annélation (4+1) catalysée par la quinidine **136**, entre un alcène pauvre en électron **133** et l'α-chloro-β-cétoester **134** (*Schéma 42*).[55]

[54] Zhu, C.-Y.; Deng, X.-M.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 738–740.
[55] Guo, Z.-W.; Xie, J.-W.; Chen, C.; Zhu, W.-D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8471–8477.

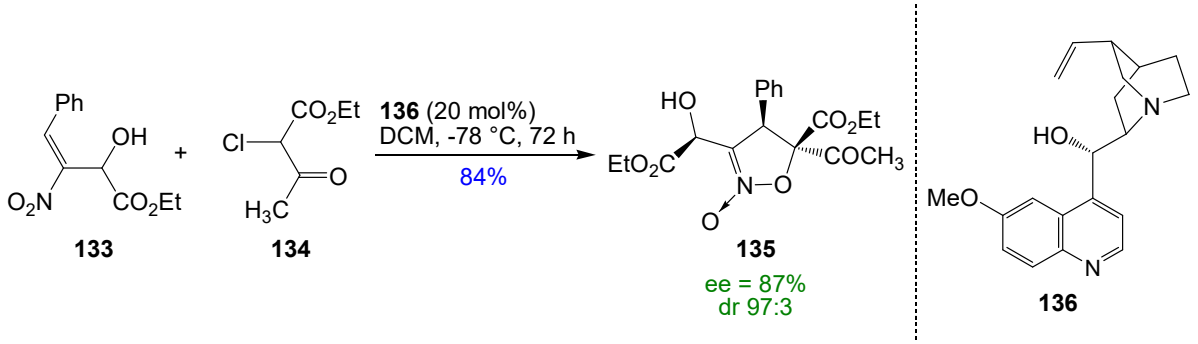


Schéma 42. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines par réaction d'annélation (4+1).

Cette réaction permet la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines avec de très bons rendements, mais surtout d'excellentes énantiosélectivité et diastéréosélectivité malgré la formation simultanée de trois centres asymétriques. De bons résultats sont également observés en partant d'une chlorobicétone à la place du β-cétoester **134**.

3.2.a.ii. Synthèse de N*-oxydes d'isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire*

En 2008, Shi et collaborateurs rapportent la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines **139** à partir d'un vinyl ester **138** et d'un nitroalcène conjugué **137**. L'addition d'une base chirale sur le nitroalcane conjugué permet de former l'intermédiaire **140**. Ce dernier, après cycloaddition dipolaire 1,3-dipolaire suivie de l'élimination de la base chirale, d'une molécule d'acide acétique, et d'une ouverture de cycle, donne le diène conjugué **141**. Une deuxième molécule de l'intermédiaire **140** réagit alors avec le diène **141** pour former l'ion nitronate **142**. Seul le *trans* *N*-oxyde d'isoxazoline **139** est formé par substitution nucléophile intramoléculaire de l'ion nitronate faisant partir un ion nitrite (*Schéma 43*).[56]

[56] Duan, H.; Sun, X.; Liao, W.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4113–4116.

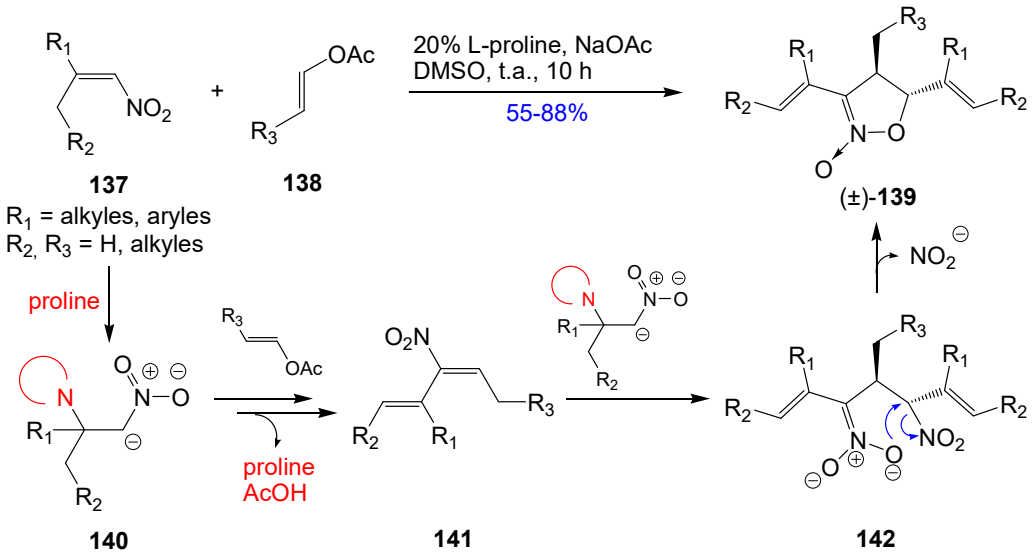


Schéma 43. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines à partir d'esters vinyliques **138**.

Cette approche permet de préparer les substrats désirés avec de bons rendements mais avec une mauvaise énantiosélectivité. En 2010, une nouvelle approche énantiosélective est décrite en utilisant un ion sulfonium chiral **145** et un alcène pauvre en électrons **143**. Ces derniers, mis en réaction en présence de benzaldéhyde **144** et d'un organocatalyseur, en conditions basiques, libèrent le *N*-oxyde d'isoxazoline *trans* **146** avec un rendement de 87% et un bon excès énantiomérique de 82% (*Schéma 44*).[57,58]

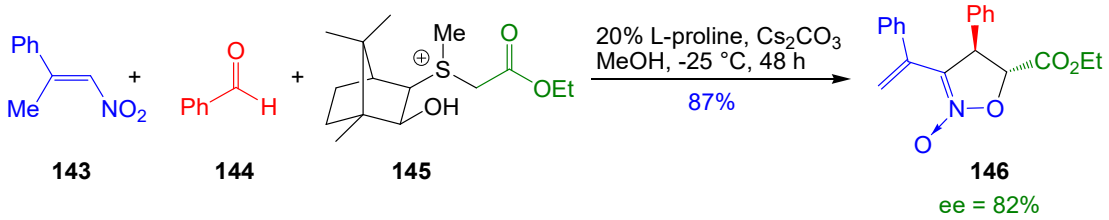


Schéma 44. Synthèse énantiosélective de *N*-oxydes d'isoxazolines par l'utilisation de sulfonium et amine chirale.

L'aldéhyde utilisé pour la réaction influe sur la réactivité. En effet, lorsqu'il est appauvri en électrons, il permet la formation du composé attendu avec de bons rendements mais induit des excès énantiomériques un peu plus faibles.

[57] Zhong, C.; Gautam, L. N. S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 8605–8609.
[58] Zhong, C.; Gautam, L. N. S.; Wang, D.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4402–4411.

3.2.a.iii. Synthèse de N*-oxydes d'isoxazolines catalysée par transfert de phase*

En 2011, une synthèse énantiosélective de *N*-oxydes d'isoxazolines **150** est réalisée à partir d'un nitroalcène pauvre en électrons **147** et un dérivé bromé du malonate d'éthyle **148**. Dans des conditions basiques, et en présence du catalyseur de transfert de phase **151**, l'énolate de **148**, généré *in situ*, réagit sur l'alcène **147** selon une addition de type Michael pour former le nitronate intermédiaire énantiopur **149** dont la stéréochimie est contrôlée. Dans ce cas, l'atome d'oxygène induit, par une réaction de *O*-alkylation intramoléculaire, la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **150** avec de très bons excès énantiomériques (*Schéma 45*).[59,60]

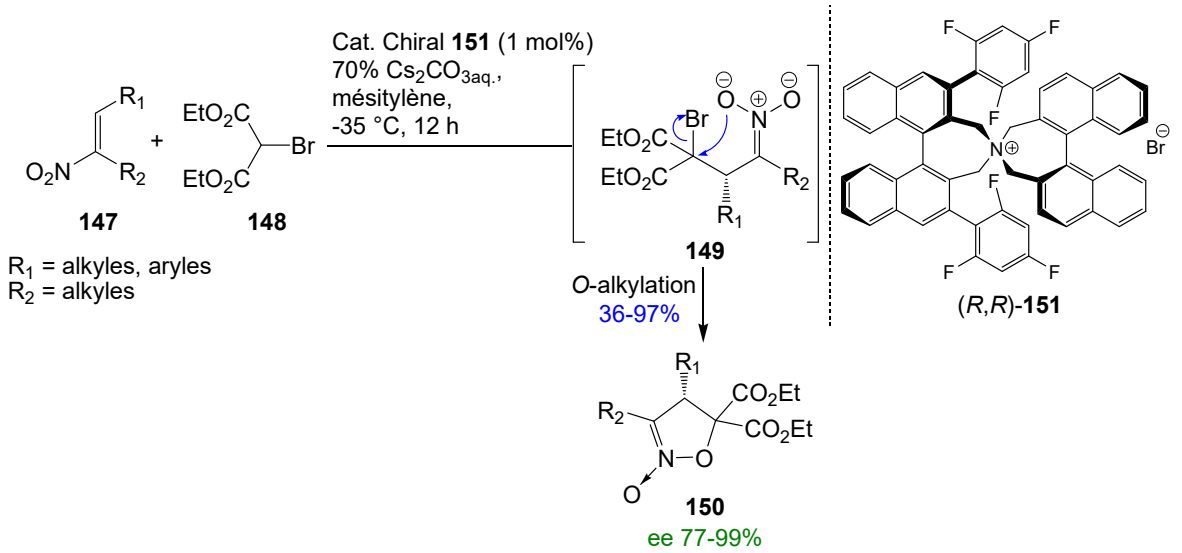


Schéma 45. Synthèse énantiosélective par catalyse par transfert de phase.

L'utilisation de chaines alkyles ou hétéroaromatiques en position R_1, tend à diminuer fortement le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction.

3.2.a.iv. Utilisation de nitronates silylés pour des cycloadditions 1,3-dipolaires

Dilman et collaborateurs développent, en 2003, la synthèse de *N*-oxydes isoxazolines **155**, substitués avec un groupement électroattracteur, par cycloaddition 1,3-dipolaire. Dans un premier temps, le 1-bromo-1-nitroéthane **152** est traité par TBSCl pour donner l'intermédiaire **153**. En présence d'acrylate de méthyle, ce dernier se comporte comme un

[59] Kano, T.; Yamamoto, A.; Song, S.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4358–4360.
[60] Kano, T.; Yamamoto, A.; Song, S.; Maruoka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 1057–1065.

dipôle-1,3 pour conduire à la formation lente du *N*-oxyde d'isoxazoline protégé **154**. Par élimination rapide de TBSBr, le *N*-oxyde d'isoxazoline **155** est formé avec un rendement de 67% (*Schéma 46*).[61]

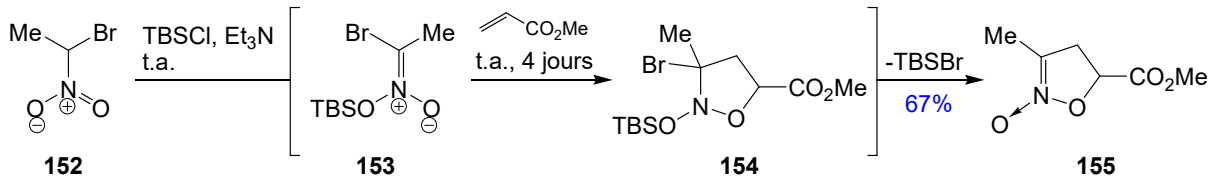


Schéma 46. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire.

D'autres groupements ont pu être introduits à la place de l'ester selon cette stratégie, notamment des cycles aromatiques ou hétéroaromatiques. En partant de l'éthyle vinyl éther, un alcène riche en électrons, le groupement éthoxy est introduit, donnant accès à un *N*-oxyde d'isoxazoline présentant un hétéroatome en position-5 du motif isoxazoline.

Dans la continuité de ces travaux, le remplacement de l'atome de brome sur le nitroalcane **152** par un atome de fluor, ainsi que l'utilisation de TMSCl, conduisent aussi aux *N*-oxydes d'isoxazolines correspondants. Cette stratégie nécessite cependant de chauffer pour permettre l'élimination de la molécule de TMSF.[62]

3.2.a.v. Formation de N*-oxydes d'isoxazolines par condensation de composés nitro sur des aldéhydes*

En 1980, Zen et Kaji rapportent la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines de configuration *trans* par la condensation de deux équivalents de nitroacétate de méthyle **157** sur un aldéhyde **156**. En présence de diéthylamine, l'énolate issu de **157** réagit sur l'aldéhyde **156** pour conduire au *N*-oxyde d'isoxazoline selon une réaction de Knoevenagel. Ces deux composés conduisent à la formation de l'alcool **158** qui est ensuite déshydraté pour donner l'accepteur de Michael **159**. Un deuxième équivalent de nitroacétate de méthyle s'additionne alors sur l'accepteur **159** précédemment formé pour donner le dinitro **160**. Cet intermédiaire subit alors une réaction de

[61] Kunetsky, R. A.; Dilman, A. D.; Ioffe, S. L.; Struchkova, M. I.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4907–4909.
[62] Kunetsky, R.; Dilman, A.; Struchkova, M.; Belyakov, P.; Tartakovsky, V.; Ioffe, S. *Synthesis* **2006**, 2265–2270.

O-alkylation, suivie de l'élimination d'un ion nitrite, pour donner le *N*-oxyde d'isoxazoline attendu **161** *(Schéma 47)*.[63]

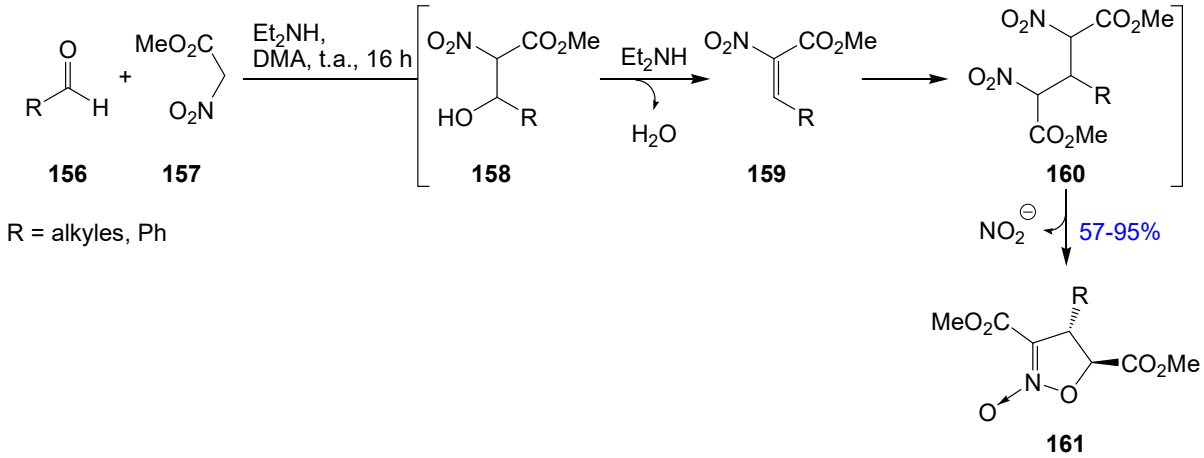


Schéma 47. Condensation du nitroacétate de méthyle par réaction de Knoevenagel.

En utilisant cette stratégie, Joshi et collaborateurs ont rapporté la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines avec de très bons rendements, en remplaçant la diéthylamine par une quantité catalytique de glycinate de zinc. Les auteurs ont montré que la nature du solvant de la réaction influe sur la sélectivité *cis*:*trans* du produit. En effet, l'utilisation du méthanol permet la formation d'un mélange de composés *cis* et *trans*, en proportions variables en fonction de la taille du groupement alkyle sur le nitroacétate d'alkyle. Plus le groupement alkyle est volumineux et plus la formation du composé *trans* est favorisée, tandis que l'utilisation du DMSO donne, dans chaque cas, exclusivement le composé *trans* désiré.[64]

En plus des groupements électroattracteurs en position-5, l'introduction d'un hétéroatome dans cette position a aussi été rapportée. Nous décrivons quelques exemples de la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines substitués par des hétéroatomes en position-5.

3.2.b Substitution de la position-5 par un hétéroatome

L'introduction d'hétéroatomes de caractère électrodonneur, en position-5 des *N*-oxydes d'isoxazolines a été rapportée.

[63] Kaji, E.; Zen, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 479–486.
[64] Chatterjee, A.; Jha, S. C.; Joshi, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5287–5289.

3.2.a.i. Cycloaddition sur des dérivés éthers d'énols

En 2001, Scheeren et collaborateurs décrivent la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-5 par un atome d'oxygène. L'utilisation d'un éther d'énol **162**, en présence d'un alcène conjugué **163** appauvri en électrons, dans l'acétone et sous forte pression (8 kbars), donne le *N*-oxyde d'isoxazoline **164**. Cependant, dans le chloroforme, sous une pression plus élevée (15 kbars), c'est l'adduit **165** qui est formé, par hétérocycloaddition (4+2). Ce dernier réagit *in situ* avec l'alcène le plus appauvri en électrons pour conduire, par cycloaddition 1,3-dipolaire, au composé nitrosoacétal bicyclique **166** (*Schéma 48*).[65]

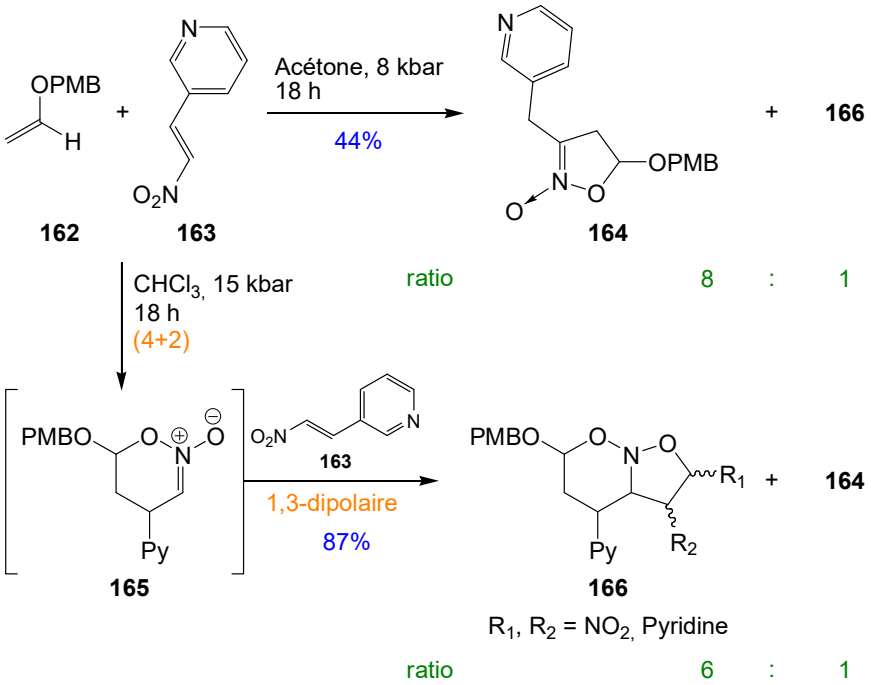


Schéma 48. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines sous pression.

Le contrôle des paramètres de solvant et de pression de la réaction permet d'influencer la formation du nitrosoacétal **166** ou du *N*-oxyde d'isoxazoline **164**.

3.2.a.ii. Réarrangement de nitrocyclopropanes par effet push-pull

Le dérivé dinitrobromé **167**, dans un milieu basique, subit une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire pour donner le composé β,β'-dinitrocyclopropane **168** intermédiaire. Ce dernier se réarrange spontanément, par un effet push-pull et réouverture de cycle, en *N*-oxyde d'isoxazoline **169**. En effet, la présence d'un groupement électrodonneur

[65] Kuster, G. J. T.; Steeghs, R. H. J.; Scheeren, H. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 553–560.

(OMe), en position β d'un groupement électroattracteur (NO_2), participe à l'ouverture du cycle en formant un ion oxonium zwitterionique intermédiaire **169** pour conduire après fermeture du cycle au *N*-oxyde d'isoxazoline **170** *(Schéma 49)*.[66]

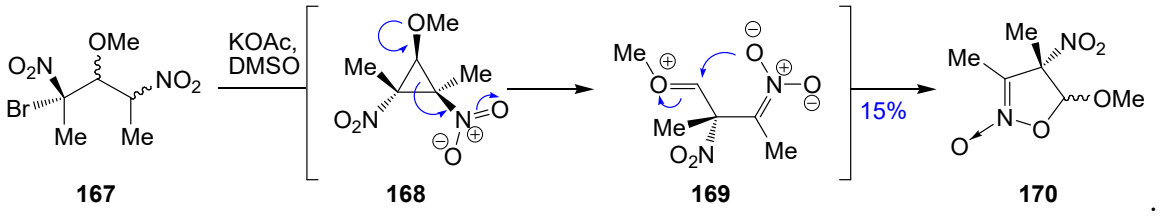


Schéma 49. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines par réarrangement de cyclopropane.

Le faible rendement de la réaction s'explique par l'instabilité du produit **170** obtenu. Ce dernier se décompose lors de l'étape de purification sur une colonne de gel de silice.

En 2013, Werz et collaborateurs rapportent également la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines **174** par un réarrangement à partir du β-nitrocyclopropane **173**. Ce dernier est formé par une réaction de cyclopropanation effectuée à partir d'un alcène électroenrichi **171** et du nitro-diazoacétate d'éthyle **172** en présence de catalyseur de rhodium(II) (*Schéma 50*).[67]

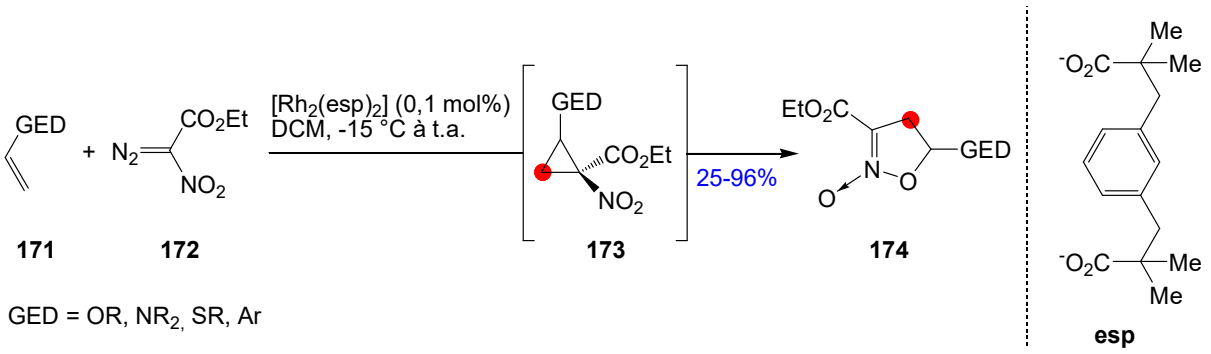


Schéma 50. Formation de *N*-oxydes d'isoxazolines par cyclopropanation suivie d'un réarrangement.

Ainsi, suivant ces conditions, des *N*-oxydes d'isoxazolines ont pu être préparés avec de bons rendements, portant en position-5 des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote. En plus, à partir du vinylphtalimide **69**, le *N*-oxyde d'isoxazoline **175** a pu être préparé avec un rendement plus faible de 51% (*Schéma 51*).

[66] Wade, P. A.; Castillo, C. E.; Paparoidamis, N. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 38–46.
[67] Schmidt, C. D.; Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098–6101.

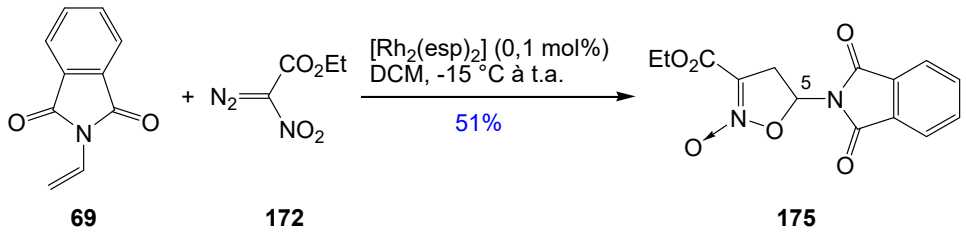


Schéma 51. Formation du *N*-oxyde d'isoxazoline substitué par un groupement phtalimide.

Ces travaux rappellent ceux réalisés par Chemagin et collaborateurs pour la formation d'α-ACPPs par utilisation du nitro diazophosphonate **48** (cf. *Schéma 14*, *page 18*) à la place du diazo **172**. Lors de cette réaction, à partir du carbène issu de **48**, le *N*-oxyde d'isoxazoline est observé comme produit majoritaire de la réaction.[22]

Toutes ces méthodes de formation décrivent la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines substitués par un groupement ester, ou bien par un hétéroatome ayant un caractère électrodonneur. Nous proposons d'étudier la formation de ces composés substitués par un hétéroatome présentant un caractère électroattracteur (*Schéma 52*).[68]

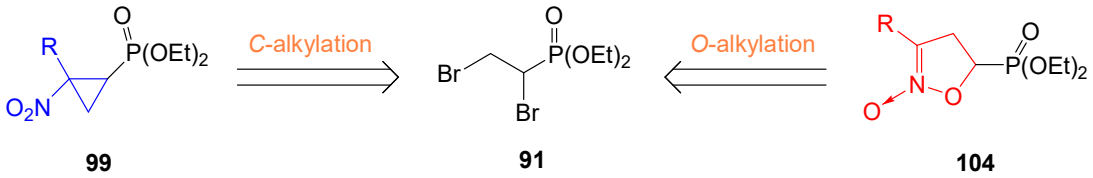


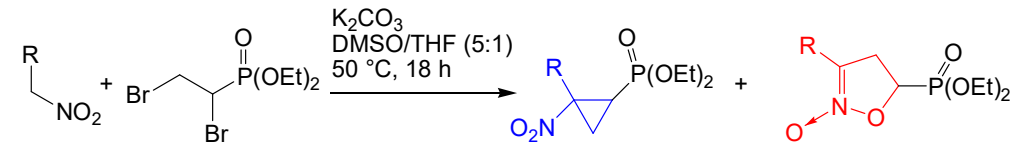
Schéma 52. Etude de la *C*- et *O*-alkylation.

3.3. Etude pour la formation exclusive des *N*-oxydes d'isoxazolines

3.3.a Utilisation de différents dérivés nitroalcanes

D'autres dérivés nitroalcanes ont été étudiés. Pour bien comprendre les paramètres qui favorisent la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines, aux dépens de la formation des dérivés cyclopropaniques, nous avons entrepris l'étude de cette réaction. En effet, le dérivé 1,2-dibromoéthylphosphonate **91** réagit avec différents composés nitro **88a-d**,**f-g**, dans des conditions basiques, pour donner soit le β-NCPP **99a-d**,**f-g**, soit le *N*-oxyde d'isoxazoline **104a-d**,**f-g** ou bien un mélange des deux (*Schéma 53*). Le rapport de formation de ces deux composés a été déterminé par RMN ^{31}P du mélange réactionnel brut.

[68] Perez, V.; Rabasso, N.; Fadel, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 320-324.



	R	β-NCPP **99**		*N*-oxyde isoxazoline **104**	rdt (%)
a	H	100	:	0	93
b	Me	100	:	0	72
c	Et	100	:	0	71
d	CH_2OTBS	100	:	0	68
f	CO_2Et	12	:	88	67[a]
g	Ph	0	:	100	68

[a] rendement isolé du *N*-oxyde d'isoxazoline

Schéma 53. Compétition entre *N*-oxyde d'isoxazoline et β-NCPP

L'utilisation de nitroalcanes, tels que le nitrométhane **88a**, nitroéthane **88b**, nitropropane **88c** ou encore l'alcool protégé **88d**, permet la formation exclusive du β-NCPP **99a-d** avec de très bons rendements. Cependant, dans les mêmes conditions réactionnelles, en présence de nitroacétate d'éthyle **88f**, un mélange de *N*-oxyde d'isoxazoline **104f** et β-NCPP **99f** est formé dans un rapport de 88:12 en faveur de la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline.

L'utilisation, dans les mêmes conditions, du 1-(nitrométhane)benzène **88g** (R = Ph) conduit à la formation exclusive du *N*-oxyde d'isoxazoline **104g** avec un rendement de 68%. Ces exemples montrent qu'il y a une certaine influence liée à la nature du groupement R, présent sur le dérivé nitro **88a-d**,**f-g**, conduisant à la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline.

Nous pouvons supposer dans ce cas que la conjugaison induite par la présence du noyau aromatique stabiliserait l'intermédiaire nitronate **107** (*Schéma 33, page 32*), issu de la déprotonation en α de la fonction nitro, favorisant ainsi la formation du produit de *O*-alkylation. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons remplacé le groupement phényle par un cyclohexyle, afin d'obtenir exclusivement le β-NCPP correspondant. Cependant, même dans ce cas, le 1-(nitrométhane)-cyclohexane **88h** conduit exclusivement à la formation inattendue du *N*-oxyde d'isoxazoline **104h** (*Schéma 54*).

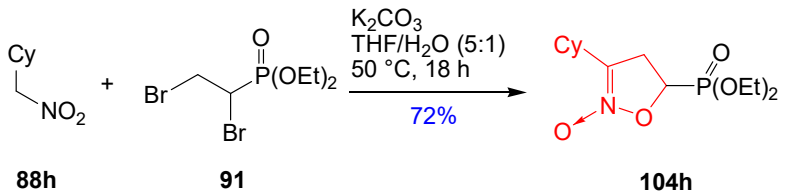


Schéma 54. Formation exclusive du cyclohexyl *N*-oxyde isoxazoline **104h**.

Cela tend à montrer que le contrôle de la *C*- ou la *O*-alkylation dépendrait d'un autre facteur que la conjugaison et la stabilisation du nitronate intermédiaire.

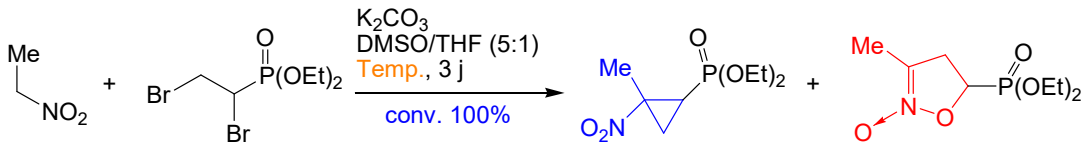
Une étude plus complète a été entreprise afin de comprendre les paramètres qui gouvernent la *C*-alkylation ou *O*-alkylation.

3.3.b Optimisation de la réaction pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines phosphonates

Pour réaliser cette étude d'optimisation, nous nous sommes intéressés aux nitroalcanes qui sont les cas les plus difficiles pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines. En effet, ces composés donnent, dans les conditions classiques de la réaction, exclusivement le β-NCPP **99a-d** (cf. *Schéma 52*, *page 46)*. Pour cette étude, nous avons fait varier la température, la nature de la base et du solvant, ainsi que le groupement sur le nitroalcane.

3.3.b.i. Effets de température

Dans un premier temps, nous avons fait réagir le nitroéthane **88b** et le 1,2-dibromophosphonate **91** en présence de carbonate de potassium dans un mélange DMSO/THF à température ambiante. Nous avons ensuite fait varier la température de la réaction afin de voir son influence sur le rapport de formation des *N*-oxydes d'isoxazolines/β-NCPP (*Schéma 55*).



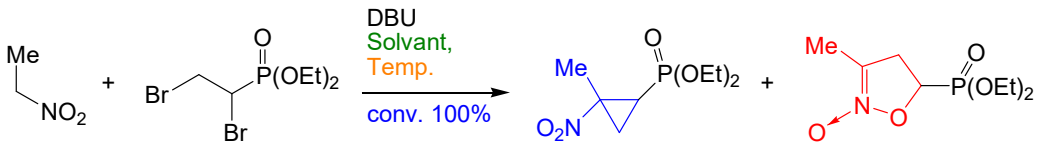
88b **91** **99b** **104b**

Temp. (°C)	β-NCPP **99b**		*N*-oxyde isoxazoline **104b**
20	90	:	10
60	100	:	0
120		Dégradation	

Schéma 55. Etude de l'effet de la température.

A 60 °C, dans les conditions normales de la réaction, le produit de la *C*-alkylation **99b**, est exclusivement formé. L'augmentation de la température de la réaction à 120 °C ne conduit qu'à la dégradation des réactifs engagés. Cependant, lorsque la réaction est effectuée à température ambiante, le produit majoritaire est toujours le β-NCPP **99b**, accompagné du produit de *O*-alkylation **104b**, dans un rapport 9:1.

D'autres essais ont été réalisés à 20 et 60°C en remplaçant cette fois-ci, le DMSO par d'autres solvants apolaires afin d'étudier les effets de solvants possibles, et K_2CO_3 par le DBU pour permettre une meilleure solubilité de la base dans les milieux organiques (*Schéma 56*).



88b **91** **99b** **104b**

Solvant	Temp. (°C)	β-NCPP **99b**		*N*-oxyde isoxazoline **104b**
THF	20	64	:	**36**
	60	84	:	16
Toluène	20	60	:	**40**
	60	88	:	12

Schéma 56. *C*- *vs.* *O*-alkylation en fonction de la température.

Ces résultats montrent l'influence de la température sur la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines. En effet, nous observons qu'à température ambiante, la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline augmente quel que soit le solvant utilisé pour la réaction. Cependant, il faut noter que l'utilisation de solvants tels que le THF et le toluène conduit à la formation de peu de

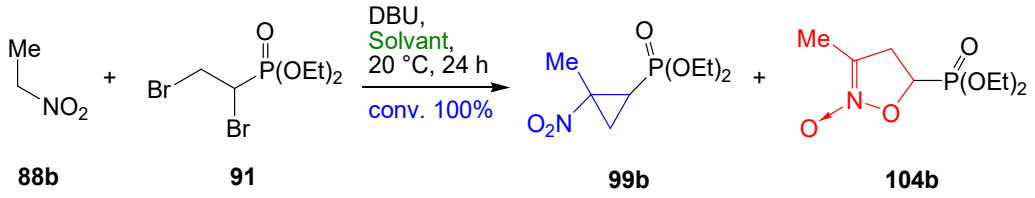
N-oxyde d'isoxazoline **104b** (12-16%) par rapport au β-NCPP **99b**. Ce dernier est formé exclusivement dans le DMSO (cf. *Schéma 53*).

Cependant, ce résultat est très encourageant puisqu'il nous permet de former le *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** à partir du nitroéthane. Il semble par ailleurs qu'au-delà de la température utilisée pour cette réaction, la base, organique ou minérale, joue un rôle important sur la sélectivité de la réaction.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la nature du solvant qui peut favoriser au mieux la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline.

3.3.b.ii. Effets de bases et solvants

Pour cette étude, nous avons fait réagir le nitroéthane **88b** et le 1,2-dibromophosphonate **91** en présence de différents solvants et de bases afin d'observer leurs influences sur la sélectivité de formation du β-NCPP **99b** ou du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b**. A la suite des résultats précédents, la réaction a été effectuée à température ambiante du fait que cette température peut favoriser la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline. Dans un premier temps, la réaction a été étudiée en présence de DBU comme base, dans différents types de solvants (*Schéma 57*).

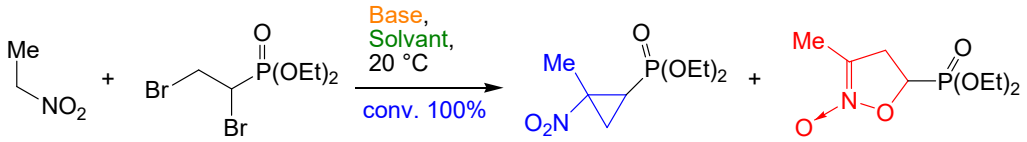


Solvant	β-NCPP **99b**		*N*-oxyde isoxazoline **104b**
DMSO	85	:	15
DMF	89	:	11
THF	64	:	**36**
Toluène	60	:	**40**

Schéma 57. *C*- *vs. O*-alkylation en fonction de la nature du solvant.

Des solvants polaires tels que le DMSO et le DMF favorisent la formation du β-NCPP **99b** avec des ratios d'environ 85:15 en faveur du cyclopropane. Les solvants peu polaires tels que le THF ou encore apolaire comme le toluène tendent à augmenter la proportion de *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** par rapport au β-NCPP **99b**. Ces résultats montrent bien que la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline est favorisée dans des solvants peu ou apolaires.

Dans la continuité de ces résultats, différentes bases ont été testées pour comprendre si leur force respective avait une influence sur la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b**. Pour des raisons de solubilité, nous avons orienté notre choix vers des bases organiques pour la suite de cette étude. Il est également important de noter qu'en présence de DBU la réaction s'avère plus rapide et elle est complète en 24h. En revanche, les autres bases utilisées comme la diisopropylamine, la triéthylamine, ou encore le *tert*-butylate de potassium, nécessitent 72 heures de réaction (*Schéma 58*).



88b **91** **99b** **104b**

Base	Solvant	β-NCPP **99b**		*N*-oxyde isoxazoline **104b**
DBU (24 h)	DMSO	85	:	15
	DMF	89	:	11
	THF	64	:	**36**
	Toluène	60	:	**40**
*t*BuOK (72 h)	DMSO	80	:	20
	DMF	68	:	32
	THF	0	:	**100**
	Toluène	0	:	**100**

Schéma 58. Effets des bases dans différents solvants pour la réaction de *C*- et *O*-alkylation.

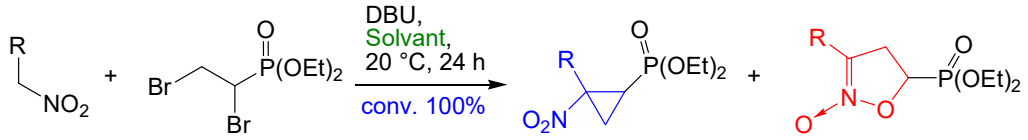
Dans ce tableau, nous constatons que la force de la base fait augmenter la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **99b**. En effet, dans les solvants polaires, comme le DMF, la proportion de *N*-oxyde d'isoxazoline formée est plus importante avec le ^{t}BuOK qu'avec le DBU. L'effet est d'autant plus probant dans les solvants peu polaires ou apolaires où, cette fois-ci, seul le *N*-oxyde d'isoxazoline est formé. Il semble que la force de la base utilisée favorise la formation d'un des deux isomères. Les bases fortes ($pKa_{(t\text{-BuOK})}$ = 29,4 dans le DMSO, $pKa_{(DBU)}$ = 12 dans le DMSO) favorisent la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines. Toutefois, cette réaction chauffée à 60°C, en présence de *tert*-butylate de potassium conduit à la formation de nombreux composés phosphorés. De même, la réaction effectuée à température ambiante avec le *tert*-butylate de potassium, n'est pas totale et de plus, elle est accompagnée de la formation de composés secondaires non identifiables.

D'autres bases organiques, telles que la triéthylamine, ou encore la diisopropylamine, ont été essayées, mais aucun des produits désirés n'est formé. Seul l'intermédiaire α-bromovinylphosphonate **92** est observé. L'éthylate de sodium dans l'éthanol donne les mêmes résultats que le *tert*-butylate de potassium, c'est-à-dire de nombreux composés phosphorés en plus des produits attendus.

Compte tenu de ces résultats, on peut conclure que la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline est favorisée en présence d'une base forte dans un solvant peu polaire et à température ambiante. Par conséquent, ces conditions ont donc été utilisées pour préparer des *N*-oxydes d'isoxazolines à partir d'autres nitroalcanes.

3.3.b.iii. Applications à différents réactifs nitroalcanes

Différents nitroalcanes ont été testés dans différents solvants afin d'étudier leur aptitude à former les *N*-oxydes d'isoxazolines **104a**,**f-g** ou β-NCPP **99a**,**f-g** correspondants. Les premiers essais de réaction des dérivés nitro sur le composé dibromophosphonate **91** ont été effectués en présence de DBU à température ambiante (*Schéma 59*).



88a,f-g **91** **99a,f-g** **104a,f-g**

Solvant		R	β-NCPP **99a,f-g**		*N*-oxyde isoxazoline **104a,f-g**
DMSO	**a**	H	100	:	0
	f	CO_2Et	40	:	60
	g	Ph	0	:	**100**
THF	**a**	H	100	:	0
	f	CO_2Et	38	:	62
	g	Ph	0	:	**100**
Toluène	**a**	H	100	:	0
	f	CO_2Et	43	:	57
	g	Ph	0	:	**100**

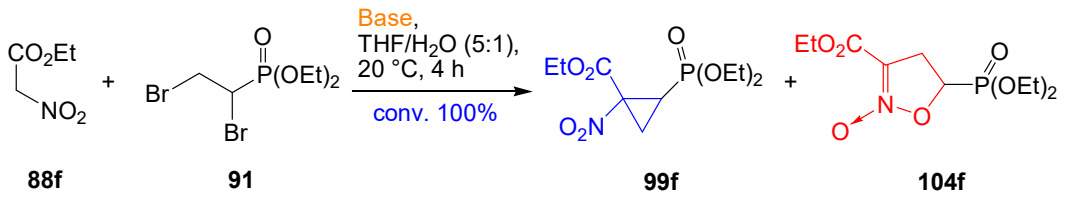
Schéma 59. Formation de β-NCPPs ou *N*-oxydes d'isoxazolines en fonction de différents dérivés nitro.

Quel que soit le solvant utilisé, le nitrométhane donne exclusivement le β-NCPP **99a**. A l'inverse, le 1-(nitrométhane)-benzène (R = Ph) donne exclusivement le *N*-oxyde d'isoxazoline **104g**. Le nitroacétate d'éhtyle **88f** donne quant à lui, un mélange des deux

produits dans un rapport 60:40 en faveur du *N*-oxyde d'isoxazoline **104f**. Il est important de rappeler que ce dérivé nitro **88f**, en présence d'une base minérale (K_2CO_3) dans un mélange DMSO/THF (5:1) à 50 °C, forme le composé *N*-oxyde d'isoxazoline majoritairement dans un rapport 88:12 (*Schéma 32*, *page 31*). Nous constatons donc que ces conditions induisent une perte de sélectivité. A ce stade de notre étude, nous pouvons conclure que d'autres paramètres gouvernent la réaction. Il est donc nécessaire de poursuivre notre étude afin d'arriver à former uniquement le *N*-oxyde d'isoxazoline, d'une part avec le nitroacétate d'éthyle et d'autre part avec n'importe quel nitroalcane.

3.3.b.iv. Variation de la base

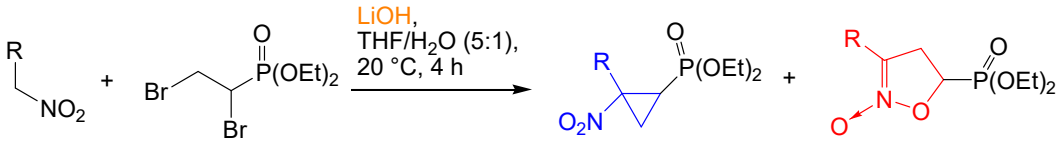
Nous constatons d'après les résultats précédents, que l'utilisation d'une base minérale (K_2CO_3) a permis de former, à partir du nitroacétate d'éthyle **88f**, le *N*-oxyde d'isoxazoline **104f** majoritairement (88:12) par rapport au β-NCPP **99f**. Egalement, l'utilisation d'une base forte, telle que le *tert*-butylate de potassium, en présence de nitroéthane **88b**, a favorisé la formation exclusive du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** au détriment de la formation de produits secondaires. Enfin, une réaction dans un solvant apolaire à température ambiante favorise également la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline. En tenant compte de ces résultats, une autre approche a été envisagée avec la lithine et la potasse en présence du 1,2-dibromophosphonate **91** et de nitroacétate d'éthyle **88f** afin de voir si le contre-ion (Li^+ ou K^+) joue un rôle dans la sélectivité de la *C*- ou *O*-alkylation. La réaction est effectuée dans un mélange THF/H_2O (5:1) dans lequel l'eau est utilisée pour solubiliser la base minérale (*Schéma 60*).



Base	β-NCPP **99f**		*N*-oxyde isoxazoline **104f**
LiOH	15	:	85
KOH	11	:	89

Schéma 60. Effet du contre-ion pour la réaction de *C*- ou *O*-alkylation.

Nous observons que le ratio pour la formation du β-NCPP **99f** et du *N*-oxyde d'isoxazoline **104f** reste environ le même quel que soit le contre-ion utilisé. Pour que l'étude soit complète, la réaction a donc été étendue à d'autres dérivés nitro *(Schéma 61)*.



88a-d, f-g,i-l **91** **99a-d, f-g,i-l** **104a-d, f-g,i-l**

	R	β-NCPP **99**		*N*-oxyde isoxazoline **104**	rdt (%)
a	H	Beaucoup de produits			-
b	CH_3	0	:	**100**	26
c	C_2H_5	0	:	**100**	26
d	CH_2OTBS	Dégradation			-
f	CO_2Et	15	:	85	61
g	Ph	0	:	**100**	-
i	$(CH_2)_2CO_2CH_3$	0	:	**100**	-
j	CH_2Ph	Beaucoup de produits			-
k	CH_2OBn	12	:	88	40
l	SO_2Ph	0	:	**100**	-

Schéma 61. Utilisation de lithine pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines.

En effet, l'utilisation dans ces conditions de nitroalcanes tels que le nitroéthane **88b** et le nitropropane **88c** permet d'obtenir pour la première fois les *N*-oxydes d'isoxazolines correspondants **104b** et **104c** avec cependant de faibles rendements. De la même manière, le 1-phényl-1-nitrométhane **88g** conduit à la formation exclusive du *N*-oxyde d'isoxazoline **104g** comme précédemment décrit (*Schéma 53*, *page 47*). Par ailleurs, l'utilisation du nitrométhane **88a** et du 1-nitro-2-phényléthane **88j** donnent de multiples composés phosphorylés. Le 4-nitrobutyrate de méthyle **88i** et le 1-(nitrométhylsulfonyl)benzène **88l** permettent de former les *N*-oxydes d'isoxazolines **104i** et **104l** avec des conversions incomplètes et la formation de nombreux produits organophosphorés non désirés. L'utilisation du nitroacétate d'éthyle **88f** ainsi que de l'éther benzylique du nitroéthanol **88k** permet la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines **104f** et **104k** majoritairement par rapport au β-NCPPs avec des rendements moyens respectifs de 61% et 40%. Dans ces cas précis, il n'y a plus de sélectivité totale pour la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline. Il est également important de noter que le fait de remplacer le groupement protecteur benzyle par un groupement TBS sur

l'alcool conduit à la dégradation de la molécule de départ, certainement due à une réaction d'élimination sur l'alcool protégé **88d**.

En conclusion, nous remarquons que le faible rendement de la réaction, la formation de sous-produits, une conversion non totale ainsi que la dégradation de certains composés posent problèmes pour cette transformation. Cependant, la véritable limitation concerne l'éther benzylique **88k** et le nitroacétate d'éthyle **88f**, qui dans ces conditions ne forment pas de façon sélective le *N*-oxyde d'isoxazoline. Par conséquent, d'autres voies d'accès avec certains paramètres capables de gouverner la *C*- *vs*. *O*-alkylation restent encore à déterminer pour former exclusivement les *N*-oxydes d'isoxazolines.

3.3.b.v. La théorie HSAB

En 1980, Guibé et collaborateurs rapportent que la réaction de *C*- et *O*-alkylation des énolates dépend du caractère électrophile de l'atome de carbone sur lequel va être réalisé la réaction de substitution nucléophile. Ils expliquent que la nature du groupement partant, lié à cet atome de carbone, va rendre ce dernier plus ou moins dur. Un atome de carbone dur favorise la formation du produit de *O*-alkylation alors qu'un atome de carbone mou favorise plutôt le produit de *C*-alkylation. Un groupement partant, tel qu'un atome d'halogène, rend le carbone mou, alors qu'un groupement partant tel qu'un groupement tosylate, rend le carbone dur, et ainsi favorise la réaction de *O*-alkylation.[69]

En s'appuyant sur cette théorie et en reprenant le mécanisme de la réaction pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines ou des β-NCPPs, nous nous sommes intéressés à modifier le composé organophosphoré de départ **91** afin de conduire au produit de *O*-alkylation exclusivement quel que soit le nitroalcane utilisé. Nous avons déjà montré que cette réaction est divisée en deux étapes. Tout d'abord il y a élimination d'une molécule d'acide bromhydrique pour former l'intermédiaire clé **92**. Cette réaction est suivie d'une addition de type Michael conduisant à l'ion **103** puis, par réaction acido-basique, aux nitronates **106** et **107** précurseurs pour la cyclisation. Il est donc nécessaire de modifier l'électrophilie du carbone en α de l'atome de phosphore sur le vinylphosphonate **92** afin de favoriser la réaction de *O*-alkylation (*Schéma 62*).

[69] Sarthou, P.; Bram, G.; Guibé, F. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 786–793.

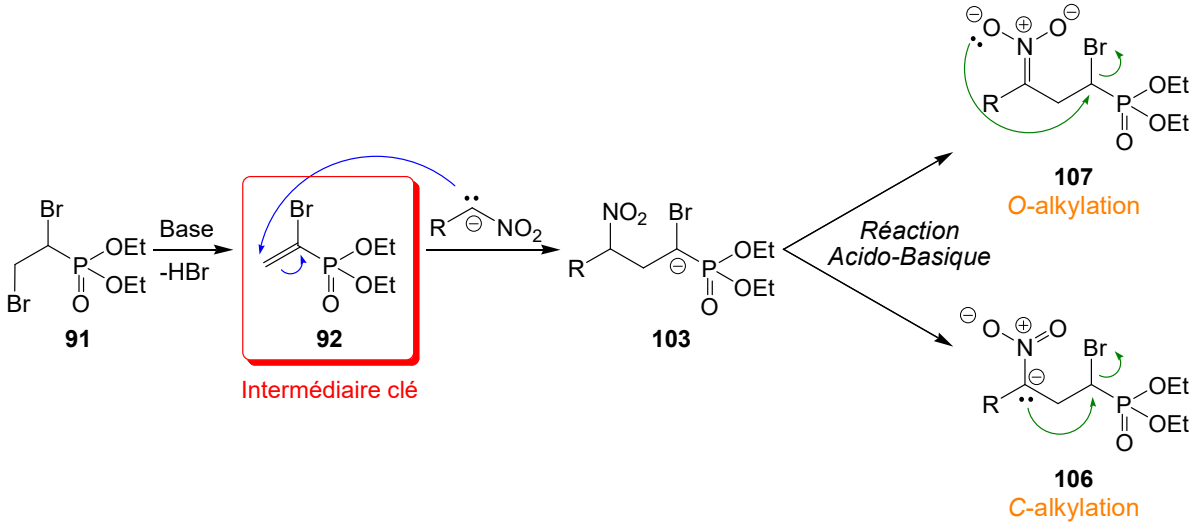


Schéma 62. Mécanisme pour la réaction de *C*- ou *O*-alkylation.

Remplacer l'atome de brome du vinylphosphonate **92** par un groupement tosylate sur **176** doit rendre l'atome de carbone en α de l'atome de phosphore plus dur et ainsi favoriser la réaction de *O*-alkylation exclusivement (*Schéma 63*).

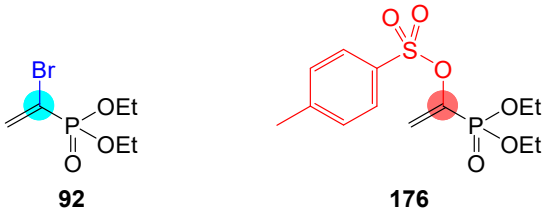


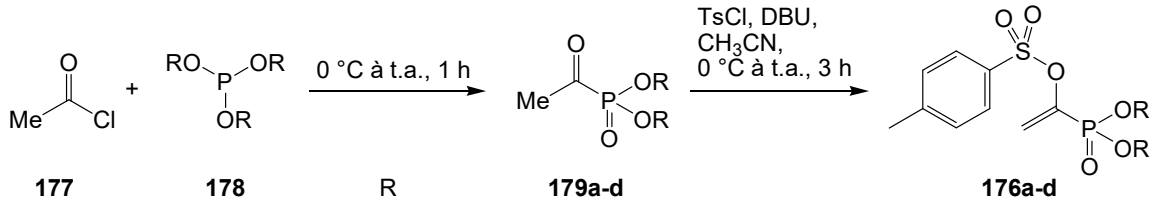
Schéma 63. α-bromo vinylphosphonate **92** et α-tosylate vinylphosphonate **176**.

3.3.b.vi. Synthèse de l'α-tosylate vinylphosphonate (α-TsVP)

La synthèse de différents α-TsVP **176a-d** passe par la formation d'α-cétophosphonates d'alkyles **179a-d** eux-mêmes synthétisés à partir du chlorure d'acide **177** et de trialkylphosphites **178a-d**. Différents phosphites, avec différentes demandes électroniques, ont été essayés de façon à renforcer la dureté du carbone en α et ainsi favoriser la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline. Ainsi, traités dans des conditions basiques, les acétophosphonates **179a,b** sont déprotonés pour donner les énolates correspondants qui sont immédiatement piégés par le chlorure de tosyle pour conduire aux α-TsVP **176a,b** souhaités.[70] Cependant, cette stratégie ne nous a pas permis de préparer les réactifs **176c,d** issus du

[70] Doğan, Ö.; Babiz, H.; G. Gözen, A.; Budak, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2485–248

triphénylphosphite **178c** ou du trichloroéthylphosphite **178d**. En effet, la faible nucléophilie de ces phosphites ne permet pas la formation des intermédiaires cétophosphonates **179c,d** correspondants (*Schéma 64*).



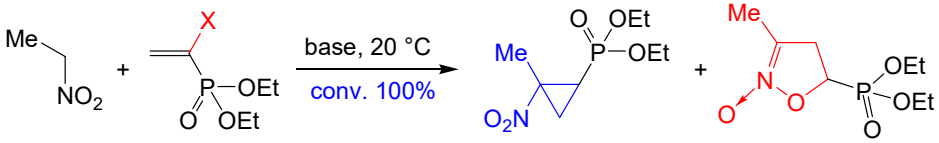
177	178	R	179a-d	176a-d
	a	Me	94%	53%
	b	Et	quant.	65%
	c	Ph	NR	-
	d	CH_2CCl_3	NR	-

Schéma 64. Synthèse de l'α-tosylate vinylphosphonate **176a-d**.

Il faut par ailleurs noter que la formation de l'α-TsVP **176b** peut être réalisée à l'échelle du gramme avec de bons rendements.

3.3.b.vii. Formation des N*-oxydes d'isoxazolines*

Une fois le TsVP **176b** en main, nous l'avons fait réagir avec un nitroalcane, dans des conditions basiques, afin d'observer si cette modification, au niveau du groupement partant, permet la formation exclusive du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b**. Des essais ont été réalisés avec différents dérivés nitros, en présence de bases minérales telles que Li_2CO_3 ou K_2CO_3 et dans différents solvants. Tous ces essais ne présentent aucun résultat remarquable, mais seulement la formation de nombreux composés phosphorylés ou encore aucune réactivité. Finalement, en s'appuyant sur nos résultats précédents issus de l'optimisation des conditions réactionnelles, le nitroéthane **88b** est mis en réaction en présence de DBU dans le dichlorométhane et à température ambiante pour donner exclusivement le *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** avec un excellent rendement de 85% (*Schéma 65*).[68]



88b	X	Base	99b		104b	rdt (%)
92	X = Br	LiOH	0	:	100	26
176b	X = OTs	DBU	0	:	100	85

Schéma 65. Synthèse du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b**.

L'utilisation précédente de la lithine, à partir de l'α-bromovinylphosphonate **92** et du nitroéthane **88b**, conduit exclusivement au *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** avec un faible rendement (26%).

Ces nouvelles conditions ont alors été appliquées au 4-nitrobutyrate de méthyle **88i** qui, à partir du 1,2-dibromoéthylphosphonate **91**, donnait un mélange de produits de *C*- et *O*-alkylation. Mis en réaction avec l'α-TsVP **176b** en présence de DBU, le 4-nitrobutyrate de méthyle **88i** donne exclusivement le *N*-oxyde d'isoxazoline **104i** avec un excellent rendement de 85% (*Schéma 66*).

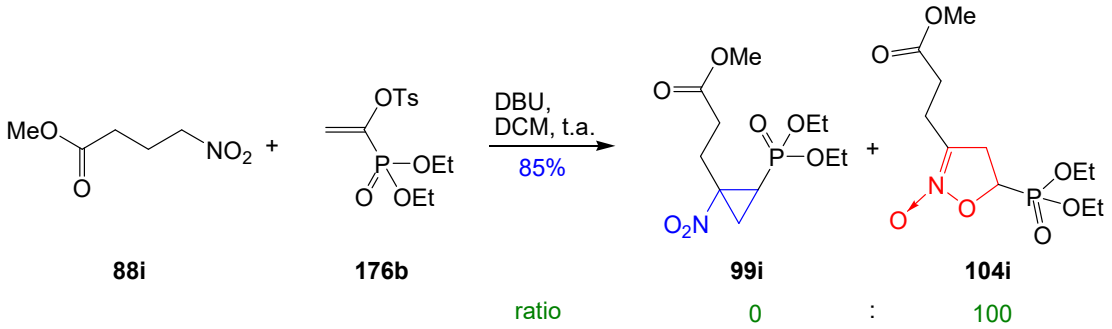
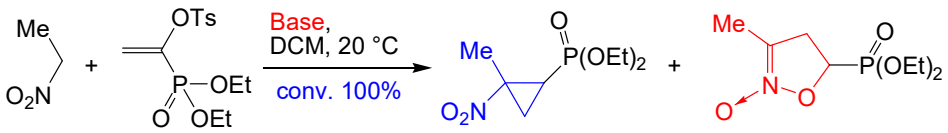


Schéma 66. Synthèse du *N*-oxyde d'isoxazoline **104i** à partir du 4-nitrobutyrate de méthyle **88i**.

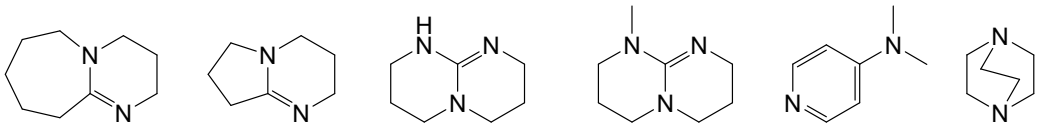
L'utilisation pour cette réaction d'autres solvants chlorés (chloroforme, tétrachlorure de carbone) n'a pas permis d'améliorer le rendement. Nous observons, avec le produit attendu, la formation du dérivé cyclopropanique ainsi que la formation d'autres composés phosphorylés. Par ailleurs, pour continuer notre optimisation des conditions opératoires, nous avons entrepris de remplacer le DBU par d'autres bases organiques azotées (*Schéma 67*).



88b **176b** **99b** **104b**

Base	β-NCPP **99b**		*N*-oxyde isoxazoline **104b**	rdt isolé (%)
DBU	0	:	**100**	89
DBN	0	:	**100**	nd.
DABCO		NR		-
DMAP		NR		-
Et_3N		NR		-
Guanidine **180**		addition de la base		-
Guanidine III^R **181**	32	:	68	62[a]

[a] rendement isolé du *N*-oxyde d'isoxazoline



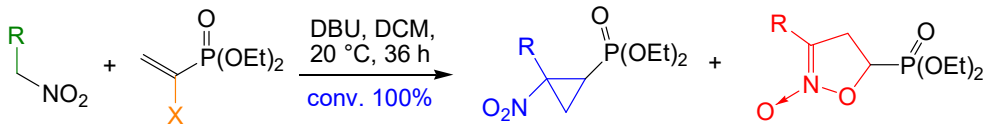
DBU DBN Guanidine **180** Guanidine III^R **181** DMAP DABCO

Schéma 67. Criblage de différentes bases pour la réaction de *O*-alkylation.

L'utilisation du DBU et du DBN comme base permet la formation exclusive du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** avec un excellent rendement dans le cas du DBU. Cependant, le DBN conduit également à la formation d'autres sous-produits organophosphorés observés par RMN ^{31}P du brut réactionnel. Les bases, telles que DABCO, DMAP ou encore triéthylamine, ne permettent pas de former les produits d'alkylation, seul le composé de départ est récupéré. La guanidine cyclique **180** tend à s'additionner sur l'α-TsVP **176b**. Pour éviter ce problème, une guanidine cyclique tertiaire **181** a été utilisée. La nouvelle guanidine **181** ne s'additionne pas sur l'α-TsVP **176b**, cependant dans ce cas, la réaction n'est plus sélective et il y a formation de 32% du β-NCPP **99b**. En conclusion, le DBU semble être la meilleure base pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines **104**.

3.3.b.viii. α-BrVP 92 vs. α-TsVP 176b

Afin de comparer l'apport du groupement tosylate sur l'ambidosélectivité de la réaction par rapport à l'atome de brome, nous avons repris les nitroalcanes **88a,b,f,i** que nous avons fait réagir dans les meilleures conditions de *O*-alkylation (DBU, DCM, t.a.) (*Schéma 68*).



88a,b,f,i X = Br : **92**
X = OTs : **176b**

99a,b,f,i **104a,b,f,i**

	R	X	β-NCPP **99**		*N*-oxyde isoxazoline **104**
a	H	Br	**100**	:	0
		OTs	**100**	:	0
b	CH_3	Br	30	:	70
		OTs	0	:	**100**
f	CO_2Et	Br	32	:	68
		OTs	0	:	**100**
i	$(CH_2)_2CO_2CH_3$	Br	32	:	68
		OTs	0	:	**100**

Schéma 68. *C*- *vs. O*-alkylation dépendant de la nature du groupement partant.

L'utilisation de nitroalcanes **88b** et **88i** ou du nitroacétate d'éthyle **88f** en présence du dérivé tosylé **176b** forment exclusivement du *N*-oxyde d'isoxazoline **104**, tandis que le dérivé bromé **92** donne, en plus du produit **104**, la formation du cyclopropane **99** en quantité minoritaire. Il est important de noter qu'en présence du nitrométhane **88a**, l'α-TsVP comme l'α-BrVP ne permettent pas d'obtenir le composé désiré **104a** mais uniquement le cyclopropane phosphonate **99a** issu de la réaction de *C*-alkylation. Ces résultats nous permettent d'établir des conditions générales pour la formation exclusive des *N*-oxydes d'isoxazolines indépendamment de la nature du groupement R en α du nitro.

3.3.b.ix. Etendue et limitations

Nous avons ensuite appliqué ces conditions à différents dérivés nitros **88** pour obtenir les *N*-oxydes d'isoxazolines correspondants **104** (*Schéma 69*).

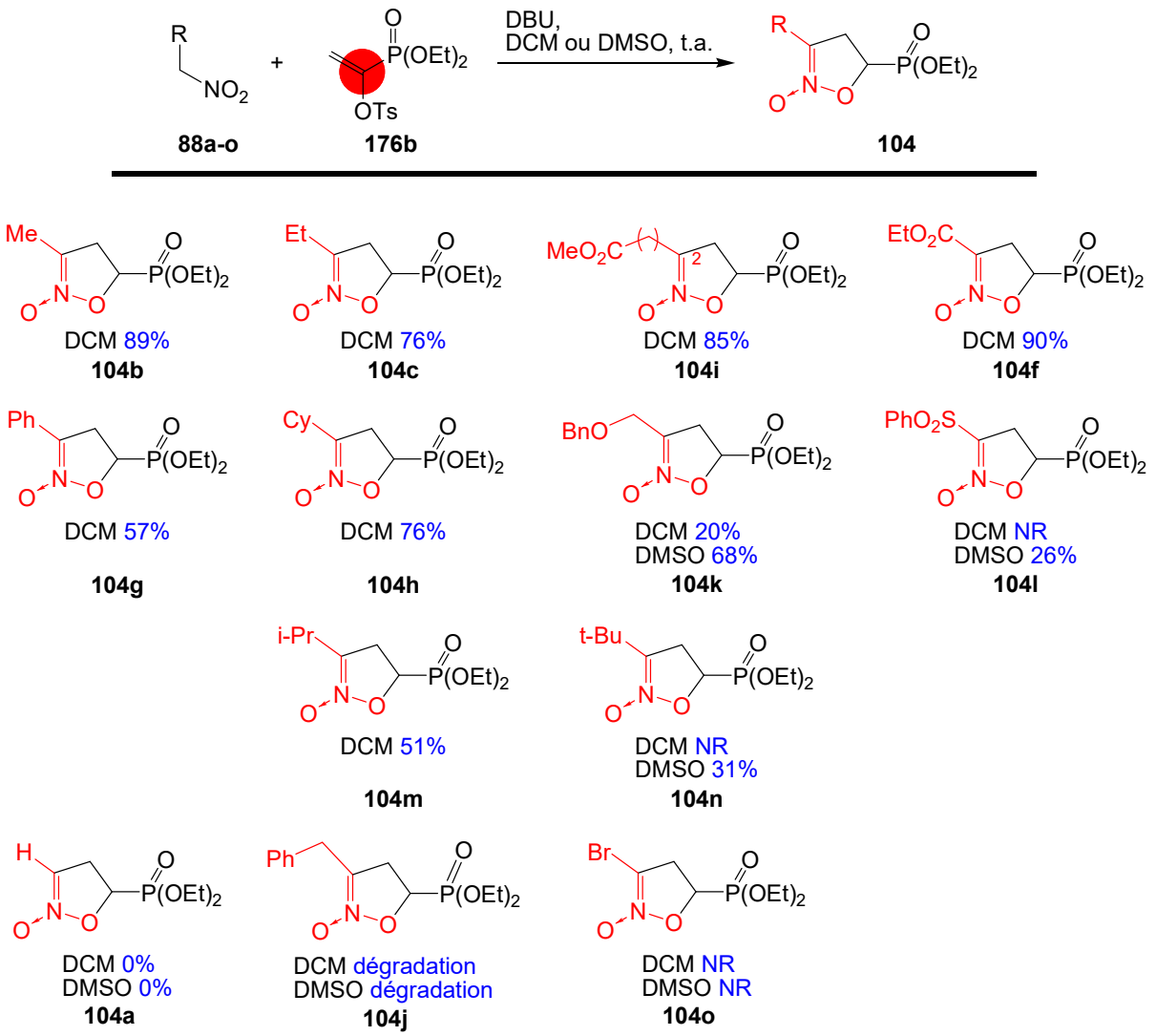


Schéma 69. Etendue et limitations de la réaction de *O*-alkylation.

Ainsi, de nombreux *N*-oxydes d'isoxazolines **104b,c,f-i,k-n** ont pu être formés avec des rendements moyens à excellents. L'introduction de chaines alkyles, non encombrantes, en position 3 est réalisée avec d'excellents rendements (76-90%). Des alkyles plus encombrants, comme un groupement cyclohexyle **104h** et isopropyle **104m**, ont également été préparés avec des rendements corrects respectifs de 76% et 51%. Cependant une diminution du rendement est observée, due à l'augmentation de la taille du groupement encombrant. A partir du *tert*-butylnitrométhane **88n** dans les conditions réactionnelles précédemment établies, le *N*-oxyde d'isoxazoline **104n** n'est pas formé. Des *N*-oxydes d'isoxazolines avec des groupements conjuguants tels qu'un ester **104f** ou un phényle **104g** ont été préparés avec de bons rendements. Cependant, dans certains cas, il a fallu remplacer le DCM par le DMSO pour

obtenir les composés désirés. C'est notamment le cas pour l'alcool protégé par un groupement benzyle **88k** qui, dans le DMSO, donne 68% de rendement de **104k** contre 20% dans le DCM. C'est aussi le cas pour les nitroalcanes avec une fonction sulfone **88l** et *tert*-butyle **88n** qui dans le DCM ne réagissent pas, alors que les produits attendus **104l** et **104n** sont formés avec de faibles rendements dans le DMSO. Pour une simplicité d'utilisation, les réactions ont préférentiellement été réalisées dans le DCM. Cependant, lorsque la réaction ne donne pas le produit attendu dans ce solvant, le DMSO est utilisé. Aucune explication ne permet de rationaliser ce résultat expérimental.

Certains composés ne permettent pas de former le *N*-oxyde d'isoxazoline désiré quel que soit le solvant utilisé (DCM ou DMSO). C'est notamment le cas du nitrométhane **88a** qui forme exclusivement le produit de *C*-alkylation quels que soient le vinylphosphonate utilisé et les conditions opératoires. Ce résultat semble être en accord avec les travaux décrits dans la littérature. Une recherche réalisée avec SciFinder montre que les *N*-oxydes d'isoxazolines substitués présentant des atomes d'hydrogènes en positions-3 et -4 sont très peu connus. Dilman et collaborateurs rapportent la synthèse du *N*-oxyde d'isoxazoline **182** par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène **119c** et un dérivé bromé **88o** suivie d'une élimination de TBSBr, avec un faible rendement de 17% (*Schéma 70*).[61]

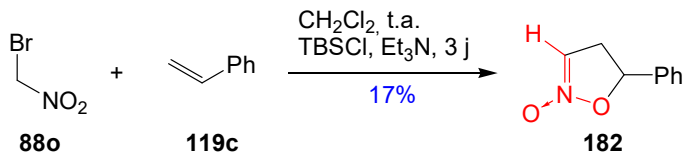


Schéma 70. Synthèse du *N*-oxyde d'isoxazoline **182** selon Dilman.

C'est également le cas pour la préparation du composé **104o** qui est substitué en position-3 par un atome de brome. Aucune réactivité n'est observée avec le dérivé nitro **88o** dans les différentes conditions réactionnelles. Par ailleurs, la réaction pour la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **104j** substitué par une chaine benzyle conduit uniquement à des produits de dégradation.

En conclusion et d'après les résultats de notre étude, nous sommes capables de former de manière sélective le produit de *C*-alkylation **99** ou bien de *O*-alkylation **104** (*Schéma 71*).

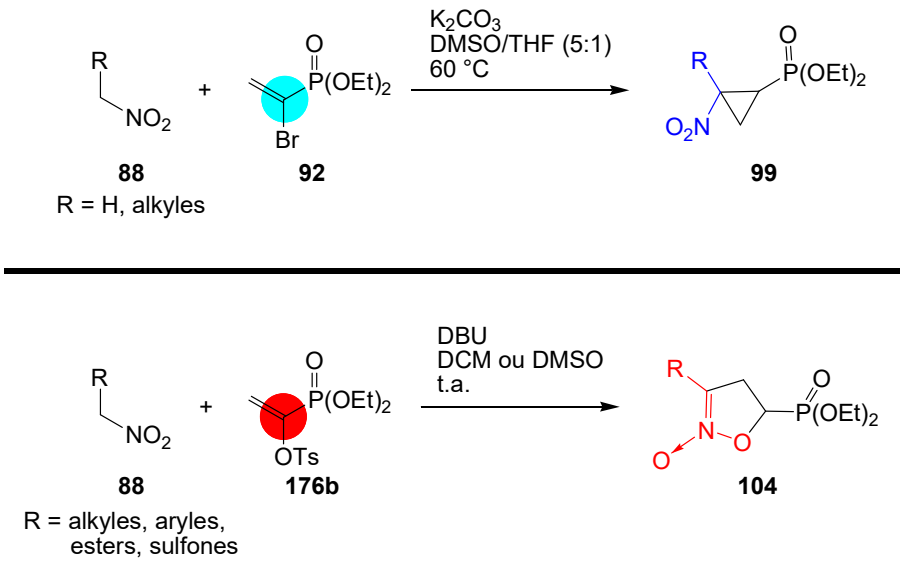


Schéma 71. Règles de *C*- et *O*-alkylations.

- Un vinylphosphonate présentant un carbone mou en α du phosphonate réagissant avec un nitroalcane, en présence d'une base minérale, dans un solvant polaire à 60 °C tend à former le cyclopropane phosphonate **99.**

- Un vinylphosphonate présentant un carbone dur en α du phosphonate réagissant avec un nitroalcane, dans un solvant polaire ou apolaire, à température ambiante, permet de former exclusivement le *N*-oxyde d'isoxazoline **104**.

La suite logique de ces travaux consiste à appliquer notre méthodologie pour former des *N*-oxydes d'isoxazolines **184** substitués en position-4. Cela nécessite donc de partir de vinylphosphonates trisubstitués **183** (*Schéma 72*).

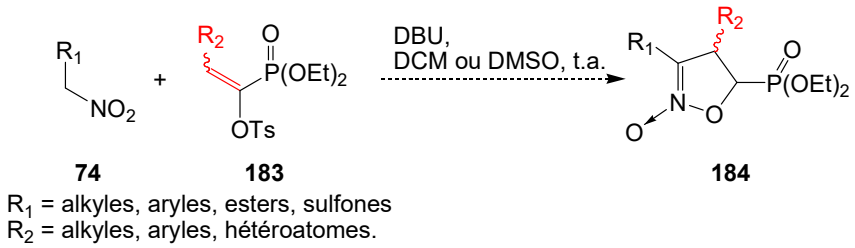


Schéma 72. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4.

Pour ce faire, il sera nécessaire de contrôler en même temps la stéréochimie relative des deux centres asymétriques formés sur le *N*-oxyde d'isoxazoline.

3.4. *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4

3.4.a Bibliographie

Quelques stratégies existent déjà pour la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines, substitués en position-4 par un groupement carboxylate. Par exemple, l'utilisation d'α-nitro-alcènes **147** en présence de malonate d'éthyle bromé **148** permet de former le *N*-oxyde **185** désiré,[59] ou encore l'utilisation d'ions sulfoniums **187** conduit, avec l'α-nitro-alcène **186**, au *N*-oxyde d'isoxazoline **185** (*Schéma 73*).[53]

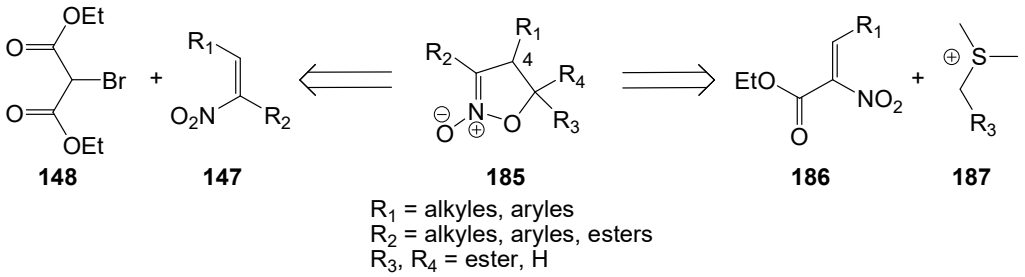


Schéma 73. Formation de *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4.

D'autres stratégies existent pour la formation de ces *N*-oxydes d'isoxazolines. Cependant, nous nous sommes seulement intéressés à l'addition de type Michael pour la formation de notre intermédiaire clé qui pourrait ensuite conduire par cyclisation, au *N*-oxyde d'isoxazoline souhaité.

3.4.a.i. Addition de type Michael sur des dérivés vinylphosphonates

Les vinylphosphonates sont des accepteurs de Michael, de ce fait, un nucléophile peut venir s'additionner en position 4 afin de créer une nouvelle liaison carbone-carbone. En 1984, Barbot et collaborateurs décrivent l'addition d'organocuprates sur des dérivés vinylphosphonates **188** pour former l'adduit de Michael **189** (*Schéma 74*).[71]

[71] Barbot, F.; Paraiso, E.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4369–4370.

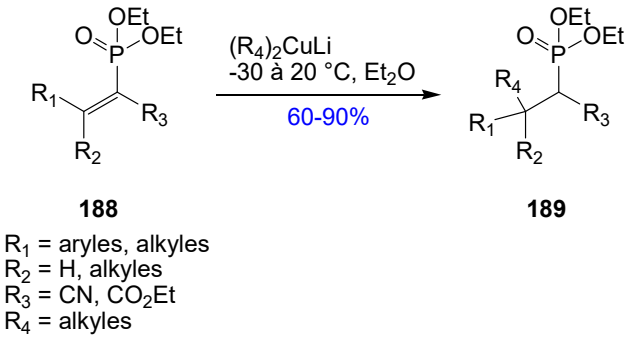


Schéma 74. Addition d'organocuprates sur un vinylphosphonate **189**.

Il est important de noter ici que les auteurs décrivent l'addition d'un organocuprate sur un dérivé α,α-diméthylvinylphosphonate avec de bons rendements. La présence d'un alcène tétrasubstitué ne pose aucun problème quant à l'addition d'un nucléophile sur la double liaison.

Dans la même optique, en 1987, Chiefari et collaborateurs rapportent l'addition de Michael du cyanure de potassium sur un vinylphosphonate trisubstitué pour préparer un dérivé du phaclofène **66**.[72]

L'addition de Michael peut aussi se faire en conditions catalytiques. Unaleroglu et Tasgin montrent qu'en présence de triflate de scandium (10 mol%), un dérivé hétéroaromatique **191** peut s'additionner selon une attaque de type 1,4 sur un accepteur de Michael **190** pour donner le produit **192** (*Schéma 75*).[73]

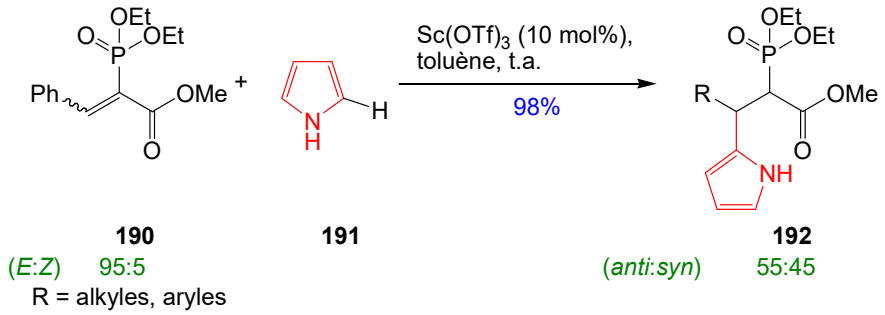


Schéma 75. Addition de dérivés hétéroaromatiques sur des vinyles mixtes.

Dans ces conditions acides, le dérivé hétéroaromatique s'additionne par sa position 2 et non par l'atome d'azote comme cela aurait été possible en conditions basiques.

[72] Chiefari, J.; Galanopoulos, S.; Janowski, W. K.; Kerr, D. I. B.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1511–1518.
[73] Tasgin, D. I.; Unaleroglu, C. *Synthesis* **2013**, *45*, 193–198.

La synthèse similaire d'addition de pyrroles sur un accepteur de Michael en présence de gadolinium(III) a été rapportée par Unaleroglu et Yazici. La coordination des deux fonctions esters **193**, reliées à l'alcène avec le triflate de gadolinium, appauvrissent la double liaison carbone-carbone et la rendent plus active aux attaques nucléophiles. Le pyrrole **191**, nucléophile par sa position-2, s'additionne sur l'alcène activé pour donner l'intermédiaire **194**. Ce dernier, après libération du gadolinium et réaromatisation du pyrrole, fournit le produit d'addition **195** (*Schéma 76*).[74]

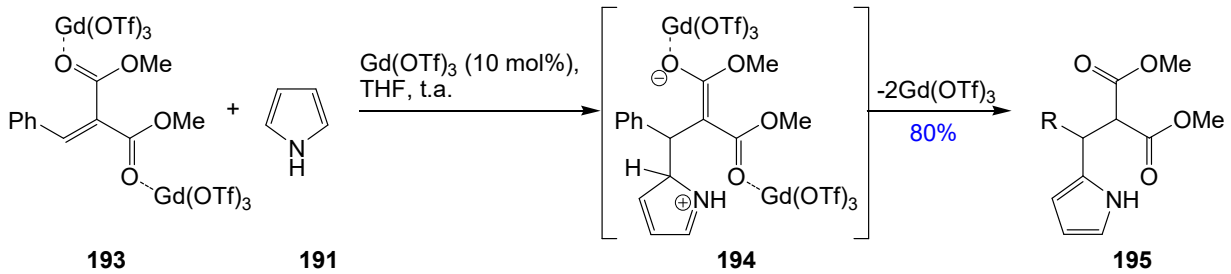


Schéma 76. Mécanisme d'addition du pyrrole en présence de gadolinium(III).

L'utilisation de sels d'argent en quantités catalytiques est rapportée en 2015 pour la réaction d'addition de type Michael sur des dérivés vinylbisphosphonates **197**. Kimura et collaborateurs expliquent que l'utilisation d'acétate d'argent, en présence du férocène **199** utilisé en quantité catalytique, conduit à l'addition de l'imine **196** sur l'accepteur **197** pour former le composé **198**. Ce dernier est obtenu avec une bonne diastéréosélectivité et un excellent excès énantiomérique (*Schéma 77*).[75]

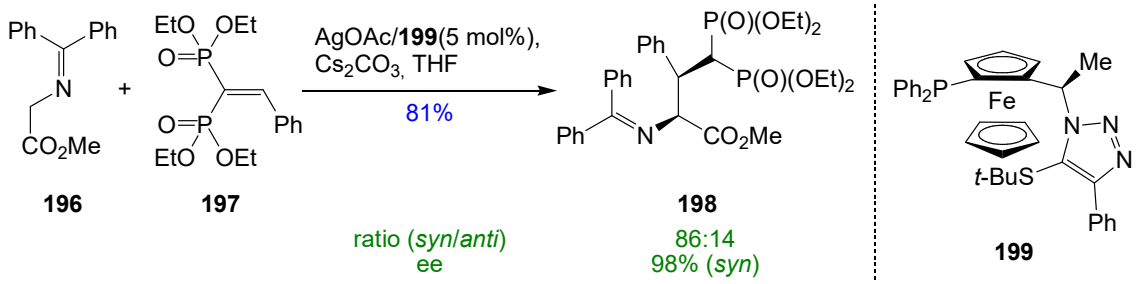


Schéma 77. Utilisation de sels d'argent pour l'addition d'arylimine **196** sur le vinylbisphosphonate **197**.

[74] Unaleroglu, C.; Yazici, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5608–5613.
[75] Kimura, M.; Tada, A.; Tokoro, Y.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2251–2253.

De plus, l'utilisation de carbamates (H_2NBoc), en présence d'une base, a été rapportée pour s'additionner sur un vinylphosphonate et donner les β-aminophosphonates protégés avec des rendements allant de 36 à 86%.[76]

3.4.a.i. Addition de type Michael de nitronates sur des dérivés vinylphosphonates

En 2006, Krawczyk et collaborateurs rapportent l'addition de nitrométhane et nitroéthane sur un vinylphosphonate trisubstitué. Le vinylphosphonate **200** réagit en présence d'une base directement avec le nitroalcane, utilisé comme réactif et solvant, pour conduire au composé **201** avec de bons rendements (*Schéma 78*).[77]

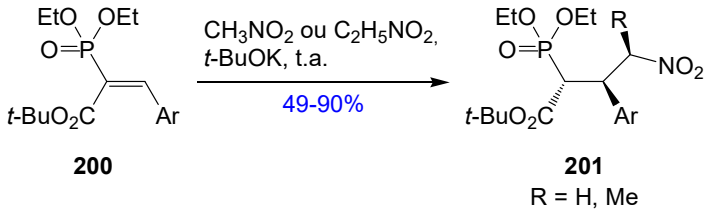


Schéma 78. Addition de Michael de nitroalcanes sur un vinylphosphonate **200**.

Il faut noter que dans le cas du nitroéthane, seul le stéréoisomère 1,2-*anti*, 2,3-*syn* est formé.

Dans la continuité de ces résultats, en 2016, Pevzner décrit l'addition de nitrométhane **88a** sur des vinylphosphonates substitués par des noyaux hétéroaromatiques **202** en présence de fluorure de potassium en quantité catalytique conduisant au produit d'addition **203** (*Schéma 79*).[78]

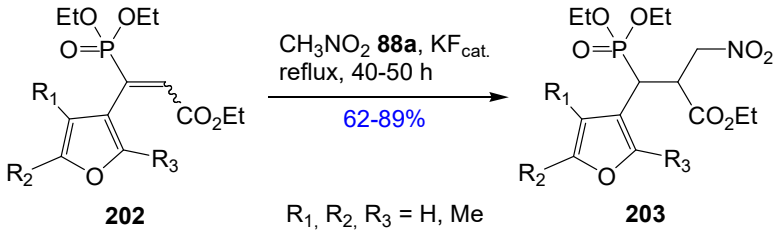


Schéma 79. Addition de nitrométhane sur l'accepteur de Michael **202**.

[76] Wąsek, T.; Olczak, J.; Janecki, T. *Synlett* **2006**, 1507–1510.
[77] Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9135–9145.
[78] Pevzner, L. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1624–1629.

Tous ces exemples montrent que les vinylphosphonates tri- et tétrasubstitués sont de bons accepteurs de Michael, ce qui devrait nous permettre de préparer des *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4.

Dans notre cas, il faut dans un premier temps pouvoir réaliser l'addition conjuguée sur l'α-TsVP puis, qu'il y ait la réaction de *O*-alkylation intramoléculaire pour induire la formation du *N*-oxyde d'isoxazoline.

3.4.b Application de notre stratégie

La préparation des α-TsVP substitués **206** a été effectuée suivant la même stratégie que celle utilisée pour l'obtention des α-TsVP non substitués **176**.

En effet, l'utilisation du chlorure de l'acide propanoïque **204**, en présence de triéthylphosphite **178b**, donne accès à l'α-cétophosphonate **205**. Celui-ci réagit avec le chlorure de tosyle en présence de DBU pour conduire au dérivé α-TsVP **206**, substitué par un groupement méthyle, avec un faible rendement de 32%. On observe la formation d'un seul composé de stéréochimie (*E*) confirmée par la constante de couplage $^3J_{P,H}$ *cis* du composé **206** ($^3J_{P,H}$ = 9,4 Hz)[79] (*Schéma 80*).

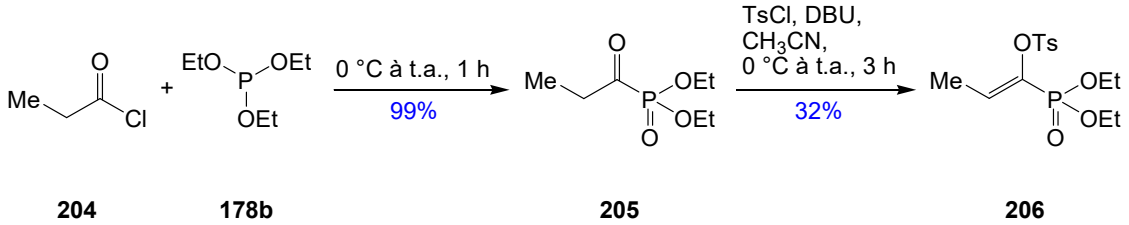
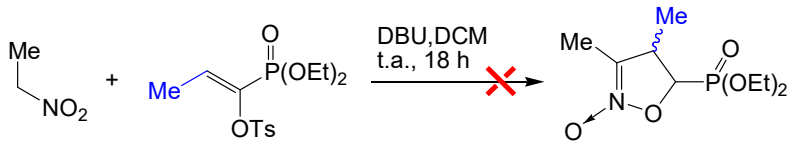


Schéma 80. Synthèse de l'α-TsVP substitué **206**.

Ce dérivé α-TsVP **206** est mis en réaction avec le nitroéthane **88b** dans les conditions de réactions mises au point précédemment. Cependant, aucune formation du *N*-oxyde d'isoxazoline **207** substitué en position-4 n'est observée. Seul le composé de départ est récupéré (*Schéma 81*).

[79] Adler, P.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4437–4456.

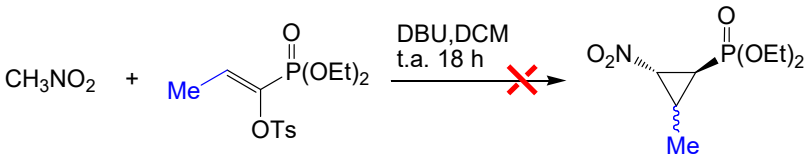


88b **206** **207**

Schéma 81. Substitution en position-4 par un groupement méthyle.

Pour confirmer ce manque de réactivité des nitroalcanes sur les vinylphosphonates trisubstitués, nous avons essayé cette même réaction avec le nitroacétate d'éthyle **88f** et le nitrobutyrate de méthyle **88i**. Comme précédemment ces derniers ne réagissent pas dans ces conditions.

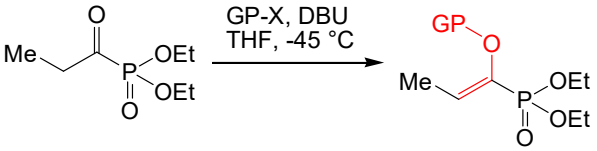
Dans les mêmes conditions, la réactivité du nitrométhane **88a**, vis-à-vis de l'α-TsVP **206**, est également étudiée en vue d'obtenir le cyclopropane phosphonate trisubstitué **208** (*Schéma 82*).



88a **206** **208**

Schéma 82. Essai de formation du cyclopropane **208** trisubstitué.

Toutefois, dans ces conditions, le cyclopropane phosphonate attendu **208** n'est pas formé. Quels que soient les nitroalcanes utilisés, aucune réactivité n'est observée avec cet α-TsVP **206** substitué en position β. L'addition de Michael sur ce vinylphosphonate **206** n'a pas lieu. Le manque de réactivité de ces nouveaux α-TsVP **206** peut s'expliquer par un encombrement stérique plus important sur la position β mais aussi par une électrophilie moins importante sur cet atome de carbone. Pour remédier à ce problème, le groupement tosylate a été remplacé par différents groupements électroattracteurs (*Schéma 83*).



205 **209-211**

GP-X	rdt	(*Z*:*E*)
$ClP(O)(OEt)_2$ (**212**)	60% (**209**)	100:0
TFAA (**213**)	NR (**210**)	-
NfF (**214**)	43% (**211**)	100:0

Schéma 83. Substitution par différents groupements électroattracteurs.

Les vinylphosphonates **209-211** ont été préparés par traitement du cétophosphonate **203** en milieu basique et piégeage par un électrophile à basse température. En présence de

chlorophosphate d'éthyle **212** ou de fluorure de nonaflyle **214**, les produits désirés **209** et **211** sont obtenus avec respectivement 60% et 43% de rendement. L'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique **213** n'a pas permis de former l'α-TsVP **210** correspondant.

La réaction pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4 est de nouveau essayée en présence de ces deux nouveaux vinylphosphonates **209** et **211** (*Schéma 84*).

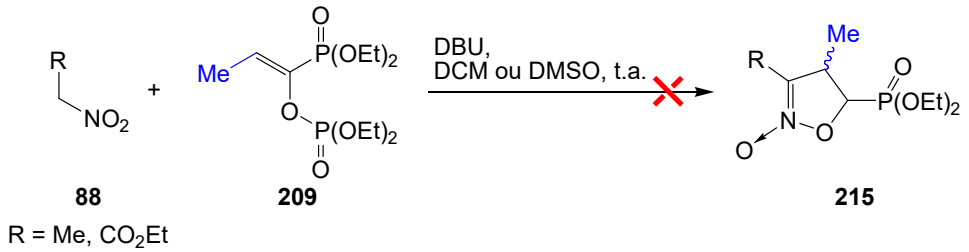


Schéma 84. Utilisation de l'α-phosphate VP **209**.

La réaction du nitroéthane **88b** ou du nitroacétate d'éthyle **88f**, avec l'α-phosphate VP **209**, dans le DCM ou le DMSO, ne permet pas de former le *N*-oxyde d'isoxazoline **215** attendu. Le composé de départ est retrouvé inchangé. L'utilisation de DCE comme solvant afin de pouvoir chauffer à 50 °C, n'a pas permis la cyclisation, ni l'addition de Michael. Nous nous sommes alors intéressés à l'α-nonaflyle vinylphosphonate **211** qui doit permettre d'augmenter le caractère accepteur de Michael du vinylphosphonate tout en augmentant le caractère dur du carbone en α du phosphonate (*Schéma 85*).

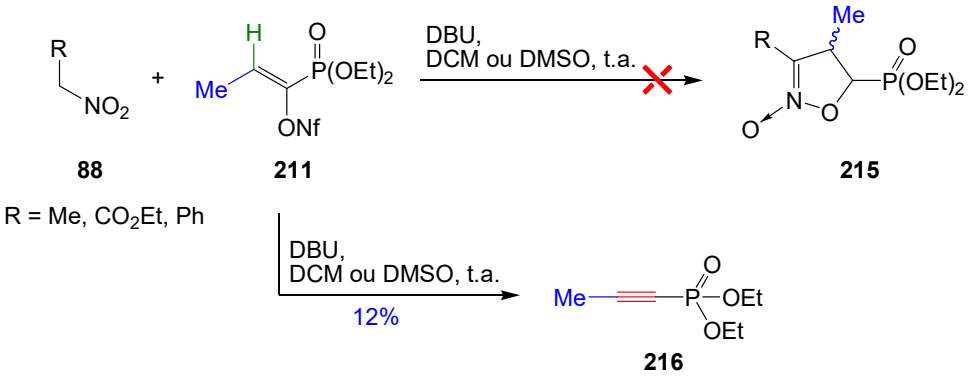


Schéma 85. Utilisation de l'α-nonaflate VP **211**.

Le dérivé nonaflate **211** est mis en réaction avec différents composés nitro **88**, en milieu basique, dans le DCM ou DMSO dans le but de former les *N*-oxydes d'isoxazolines

correspondants **215**. Cependant, dans ces conditions, aucune formation des produits désirés n'est observée, seul l'alcynylphosphonate **216** est formé. En vue d'éviter cette réaction parasite d'élimination, le proton vinylique est remplacé par un groupement méthyle. Le dérivé β,β-diméthyle-α-nonaflate VP **218** est formé par action du fluorure de nonaflyle sur le cétophosphonate **217**, en conditions basiques, avec un rendement de 63%. Ce composé est ensuite traité par le nitroacétate d'éthyle **88f**. Dans ces conditions, le *N*-oxyde d'isoxazoline **219** n'est pas formé (*Schéma 86*).

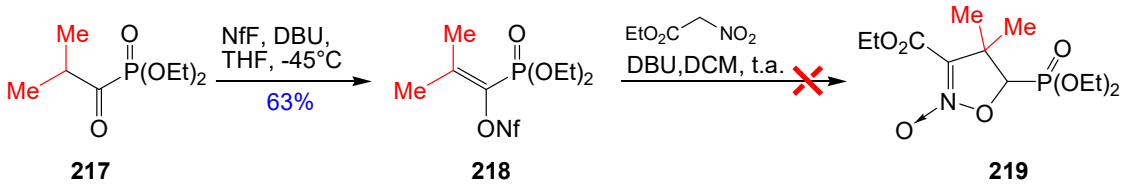


Schéma 86. Utilisation de l'α-nonaflate VP diméthylé **218**.

Cependant, dans ce cas, l'encombrement en position β augmente et l'électrophilie diminue légèrement.

En conclusion, malgré tous nos efforts pour obtenir les *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position 4, nous n'avons jamais réussi à les former. Face à ces résultats, nous n'avons pas poursuivi notre étude pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position 4. Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse asymétrique des *N*-oxydes d'isoxazolines.

3.5. Synthèse énantiosélective des *N*-oxydes d'isoxazolines

3.5.a Bibliographie

L'énantiosélectivité de la réaction de formation de *N*-oxydes d'isoxazolines a également été étudiée. De nombreuses stratégies de synthèse présentées dans la littérature proposent l'utilisation de bases chirales.

En 2008, Zhu et collaborateurs ont rapporté la synthèse énantiosélective de *N*-oxydes d'isoxazolines **130** par utilisation de sels de sulfoniums chiraux **129** pour induire l'énantiosélectivité. Les *N*-oxydes d'isoxazolines sont formés avec des excès diastéréoisomériques et énantiomériques supérieurs à 99% (cf. *Schéma 40*, *page 37 représenté ci-dessous*).[54]

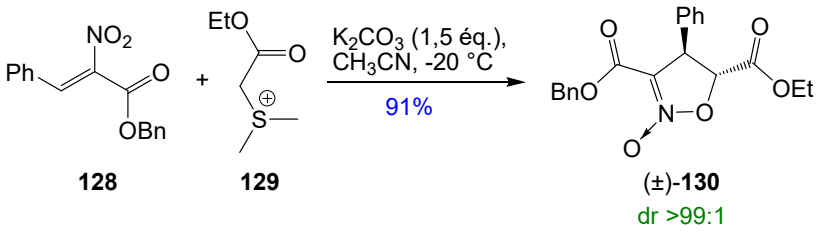


Schéma 40. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines en présence d'un ion sulfonium.

Zhong et collaborateurs rapportent la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines **146** en version asymétrique induites par des sulfoniums chiraux **145** pour obtenir de bonnes énantiosélectivités (ee = 82%) (cf. *Schéma 44*, *page 40 représenté ci-dessous*).[57]

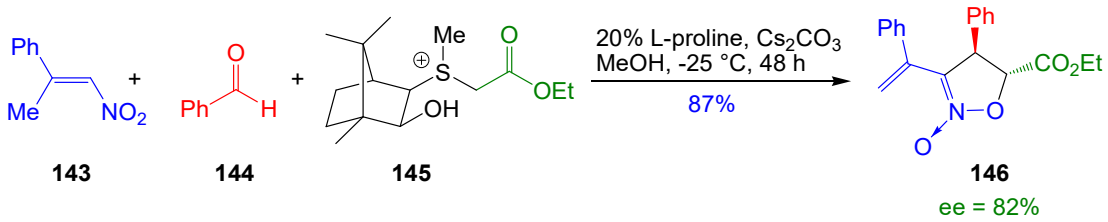


Schéma 44. Synthèse énantiosélective de *N*-oxydes d'isoxazolines par l'utilisation de sulfonium et amine chiraux.

Dans le même esprit, Guo et collaborateurs décrivent la synthèse asymétrique de *N*-oxydes d'isoxazolines **135** par réaction d'annélation (4+1) catalysée par la quinidine. Dans ces conditions, les *N*-oxydes d'isoxazolines sont formés avec de bons excès énantiomériques de 87% (cf. *Schéma 42*, *page 39 représenté ci-dessous*).[55]

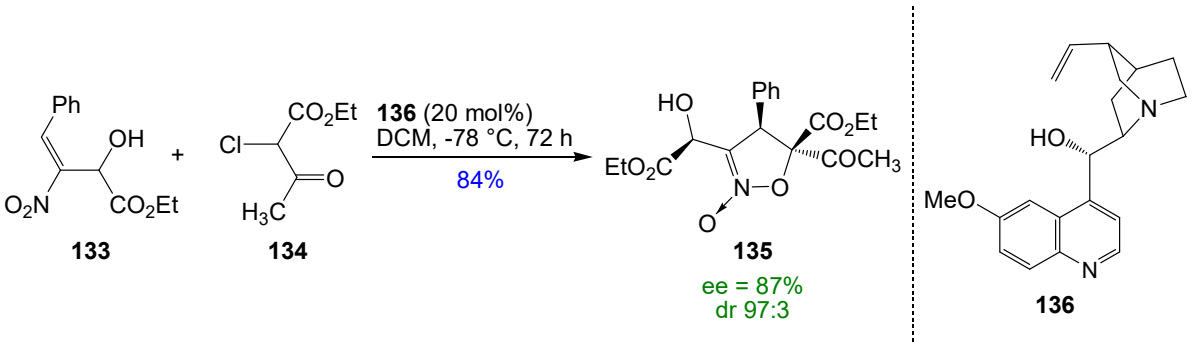


Schéma 42. Synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolines par réaction d'annélation (4+1).

Une autre réaction d'annélation (4+1) en version asymétrique, décrite par Zhong et collaborateurs en 2010, a été effectuée en présence d'un catalyseur dérivé de la proline **223**. L'α-iodoaldéhyde **220** et l'α-nitro vinylester **221** donnent, dans des conditions basiques, en

présence du catalyseur chiral **223** énantiomériquement pur, un mélange de *N*-oxydes d'isoxazolines **222** *cis* et *trans* avec de très bons rendements et excès énantiomériques (*Schéma 87*).[80]

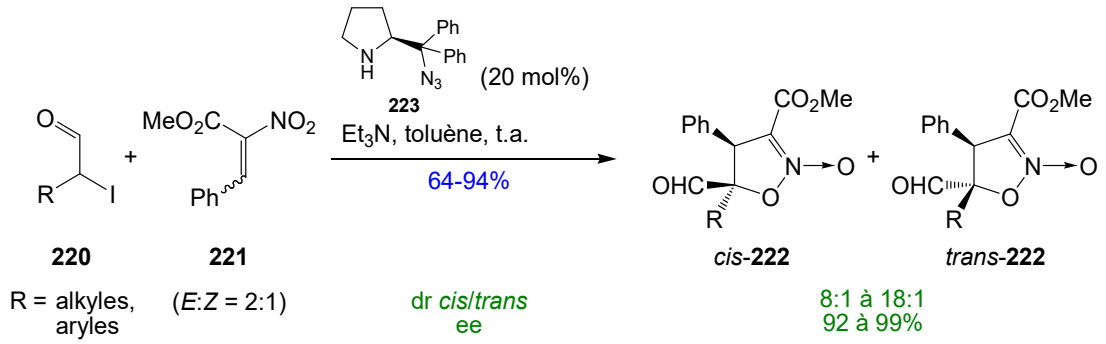


Schéma 87. Annélation (4+1) énantiosélective catalysée par un dérivé de proline **223**.

Il est important de noter que l'utilisation d'aldéhydes électroenrichis donne un excellent contrôle de la diastéréo- et énantiosélectivité. L'utilisation d'alcènes électroenrichis ou appauvris ne diminue pas l'énantiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction.

Egalement, une synthèse énantiosélective des *N*-oxydes d'isoxazolines par catalyse par transfert de phase entre un dérivé bromé malonate d'éthyle et un composé α-nitroalcène a été rapportée par Maruoka et collaborateurs. Le catalyseur chiral **151** utilisé, induit une excellente énantiosélectivité de 77 à 99% (cf. *Schéma 45*, *page 41 représenté ci-dessous*).[59,60]

[80] Shi, Z.; Tan, B.; Leong, W. W. Y.; Zeng, X.; Lu, M.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5402–5405.

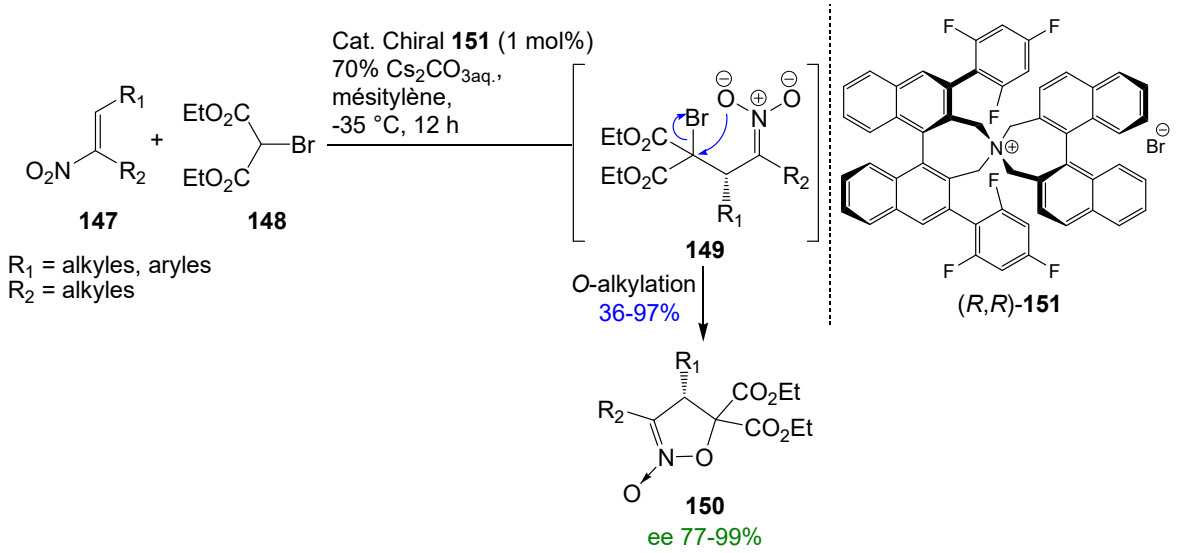


Schéma 45. Synthèse énantiosélective par catalyse par transfert de phase.

3.5.b Stratégies du laboratoire

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à deux stratégies distinctes pour former des *N*-oxydes d'isoxazolines **104** à savoir l'utilisation de phosphonates chiraux cycliques **224** ou bien de bases chirales, dérivés de quinines **225**, en présence de notre α-TsVP **176b** (*Schéma 88*).

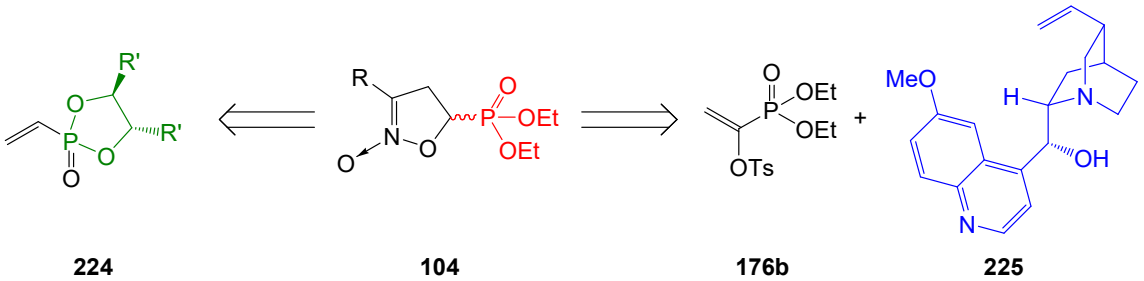


Schéma 88. Stratégies pour introduire la chiralité.

3.5.b.i. Utilisation de phosphonates chiraux cycliques

L'utilisation de phosphonates chiraux devrait induire de la chiralité par encombrement stérique lors de la cyclisation. Pour ce faire, il a fallu préparer le vinylphosphonate chiral **224**. En effet, le trichlorure de phosphoryle **226** mis en réaction avec le diol énantiopur **227**, en présence de pyridine, donnent le chlorophosphate chiral **228** avec un excellent rendement de 93%. Le chlorophosphate, traité avec le bromure de vinylmagnésien, ne permet pas d'isoler le vinylphosphonate **224** souhaité (*Schéma 89*).

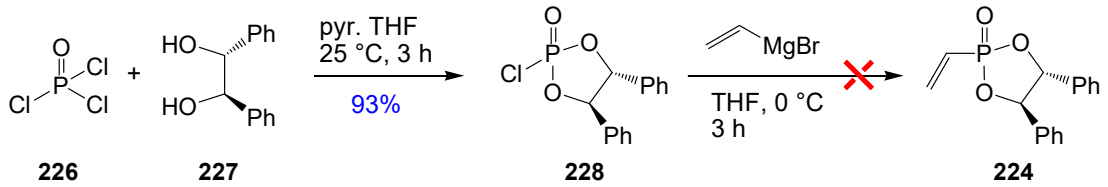


Schéma 89. Synthèse du phosphonate chiral **224**.

Le vinylphosphonate **224** n'est pas stable et se dégrade lors de sa purification sur colonne chromatographique de gel de silice. Suite à ces résultats, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de bases chirales pour réaliser ces réactions énantiosélectives.

3.5.b.ii. Utilisation de bases chirales

L'autre approche envisagée pour la formation des *N*-oxydes d'isoxazolines énantiopurs repose sur l'utilisation d'une base chirale azotée **229** qui, par formation de liaisons hydrogènes avec le nitronate, devrait permettre l'induction asymétrique (*Schéma 90*).

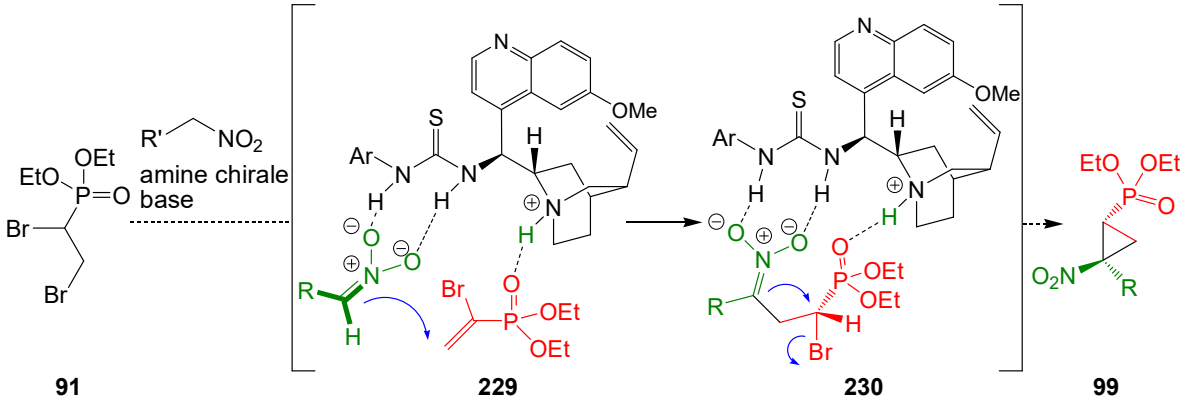


Schéma 90. Modèle de base chirale pour l'induction asymétrique.

En 2013, Miao et collaborateurs rapportent l'addition diastéréo- et énantiosélective du nitroacétate d'éthyle sur une *N*-phosphoryle imine par utilisation d'une thiourée dérivée de la cinchonine.[81] En nous basant sur ces travaux, nous avons utilisé des dérivés de la quinine pour réaliser l'induction asymétrique sur nos composés. Le nitroéthane **88b** est mis en réaction avec l'α-TsVP **176b** en présence d'une base chirale pendant 36 heures pour tenter de former le *N*-oxyde d'isoxazoline **104b** énantiopur. Différentes bases chirales dérivées de la quinine ont été essayées (*Schéma 91*).

[81] Fan, W.; Kong, S.; Cai, Y.; Wu, G.; Miao, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3223–3229.

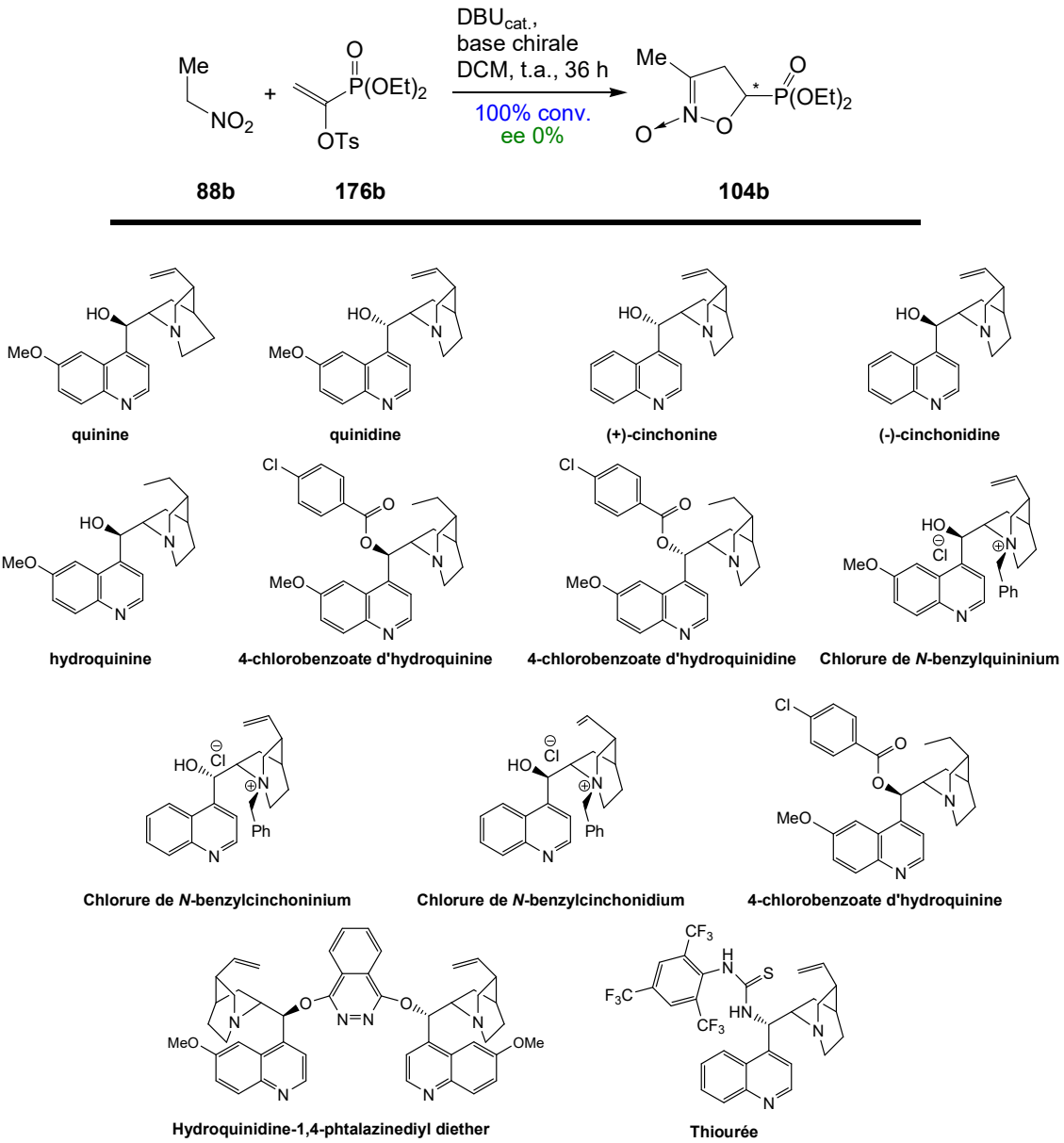


Schéma 91. Essais de synthèse asymétrique du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b**.

Cependant, quelle que soit la base chirale utilisée nous n'avons pas réussi à convertir les composés de départ en *N*-oxydes d'isoxazolines **104b**. Il semble que ces bases chirales ne soient pas suffisamment basiques pour permettre la formation du nitronate. L'addition d'une quantité catalytique de DBU permet de convertir l'intégralité des réactifs en produit attendu **104b**. Toutefois, dans ce cas, aucune énantiosélectivité n'est observée. En effet, ici le DBU ajouté en quantité catalytique permet de réaliser la réaction de formation du *N*-oxyde d'isoxazoline sans aucune participation de différentes bases chirales utilisées.

Compte tenu de ces résultats, nous n'avons pas poussé plus loin cette étude sur la synthèse des *N*-oxydes d'isoxazolines énantiomériquement purs.

Les *N*-oxydes d'isoxazolines que nous avons synthétisés, peuvent être utilisés comme des précurseurs pour la formation d'autres composés telles que les isoxazolines intéressantes à plus d'un titre. Par conséquent, la suite de notre étude consiste donc à réaliser la préparation de ces dernières par une simple réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines.

4. Réduction en isoxazolines

Les isoxazolines sont des motifs que l'on retrouve dans de nombreuses molécules naturelles présentant des intérêts biologiques important comme antitumoraux.[82] Ce motif est présent, par exemple, dans l'acivicine **231**, issue de la fermentation de *Streptomyces sviceus*, qui présente une activité contre le développement des cellules cancéreuses.[83] On trouve également cette structure dans la (+)-calafianine **232**, un dérivé bromé spiroisoxazoline isolé à partir de l'éponge marine *Aplysina gerardogreeni* (*Schéma 92*).[84]

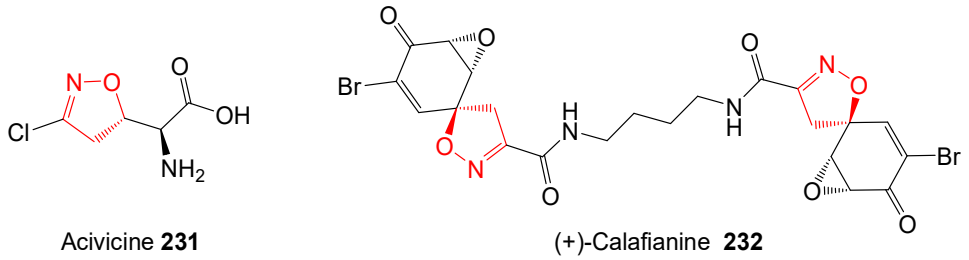


Schéma 92. Le motif isoxazoline dans les molécules naturelles.

4.1. Méthodes générales de formation des isoxazolines

La synthèse des isoxazolines **233** est largement rapportée dans la littérature.[85,86] Leur préparation passe principalement selon trois voies d'accès (*Schéma 93*)[87,88] :

[82] Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 121–133.
[83] O'Dwyer, P. J.; Alonso, M. T.; Leyland-Jones, B. *J. Clin. Oncol.* **1984**, *2*, 1064–1071.
[84] Encarnación, R. D.; Sandoval, E.; Malmstrøm, J.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 874–875.
[85] Grundmann, C. *Synthesis* **1970**, 344–359
[86] Namboothiri, I. N. N.; Rastogi, N. In *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I*; Hassner, A., Ed.; Topics in Heterocyclic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 2008; 123–144.
[87] Norman, A. L.; Shurrush, K. A.; Calleroz, A. T.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*,6849–6851.
[88] Li, W.; Jia, P.; Han, B.; Li, D.; Yu, W. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3274–3280.

- des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire par action d'un oxyde de nitrile **234**, généré *in situ*, sur une oléfine **235** (voie a) ;
- oxydation d'oximes **236** pour conduire, en présence d'alcènes, aux isoxazolines attendues (voie b) ;
- réduction de la fonction *N*-oxyde des *N*-oxydes d'isoxazolines **237** (voie c).

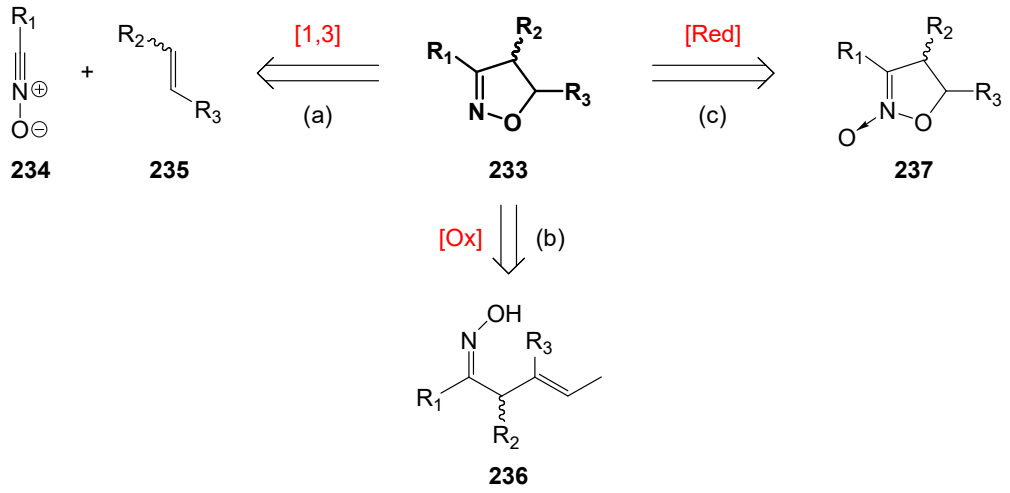


Schéma 93. Méthodes générales de formation des isoxazolines.

4.2. Principales méthodes de formation des isoxazolines phosphonates

4.2.a Cycloaddition 1,3-dipolaire pour la formation d'isoxazolines phosphonates

La cycloaddition 1,3-dipolaire est largement rapportée dans la littérature pour la formation des isoxazolines à partir d'oxydes de nitriles.

La formation d'oxydes de nitriles **234**, nécessaire à cette voie a (*schéma 93*), est bien développée dans la littérature. La méthode la plus utilisée, décrite en 1980 par Liu et collaborateurs, est issue de la chloration d'une oxime qui, en conditions basiques, élimine une molécule de chlorure d'hydrogène pour générer l'oxyde de nitrile attendu.[89] D'autres méthodes consistent à utiliser des agents de déshydratation tels que le phényle isocyanate en présence de nitroalcanes[90] ou l'oxydation d'oximes.

[89] Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916–3918.
[90] Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.

En 1999, Lee et collaborateurs proposent la synthèse d'isoxazolines, selon les conditions de Mukaiyama,[90] issu de la réaction entre un nitroalcane **238** et une oléfine en présence de l'isocyanate **239**. En réaction avec le vinylphosphonate **90**, l'oxyde de nitrile, généré *in situ*, conduit par une cycloaddition 1,3-dipolaire, de manière régiosélective, à l'isoxazoline **240** avec un bon rendement (*Schéma 94*).[91]

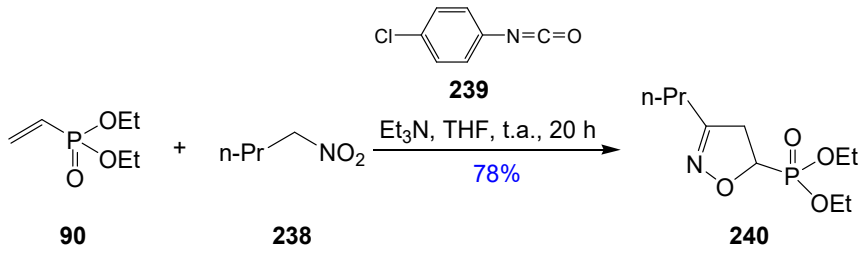


Schéma 94. Synthèse de l'isoxazoline phosphonate **240** par déshydratation de nitroalcanes.

Cette stratégie est tout aussi efficace pour former des isoxazolines phosphonates à partir d'allylphosphonates, d'homoallylphosphonates ou bien encore de propargylphosphonates.

De nombreuses stratégies de formation d'isoxazolines utilisent des chlorooximes. Ye et collaborateurs décrivent la synthèse d'isoxazolines phosphonates selon cette stratégie. Le chlorooxime **241**, en présence de triéthylamine, permet de former l'oxyde de nitrile intermédiaire qui, en présence du vinylphosphonate **90**, conduit à la formation de l'isoxazoline **242** (*Schéma 95*).[92]

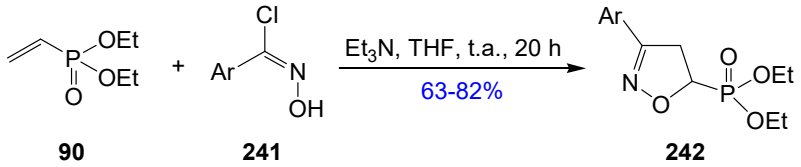


Schéma 95. Synthèse d'isoxazolines phosphonates **242** par déhydrohalogénation de chlorooxime.

Cette réaction s'effectue avec de bons rendements quelle que soit la nature du groupement aryle sur l'oxyde de nitrile. Il est également important de noter que dans ces conditions réactionnelles, seul le régioisomère **242** est formé, l'autre isomère n'étant jamais observé. Ce résultat intéressant montre la formation de ces composés de manière très sélective.

[91] Lee, S. Y.; Lee, B. S.; Lee, C.-W.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3621–3626.
[92] Ye, Y.; Zheng, Y.; Xu, G.-Y.; Liu, L.-Z. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 254–257.

Dans la continuité de ces travaux, les auteurs rapportent la synthèse d'isoxazolines à partir de différents vinylphosphonates (*Schéma 96*).

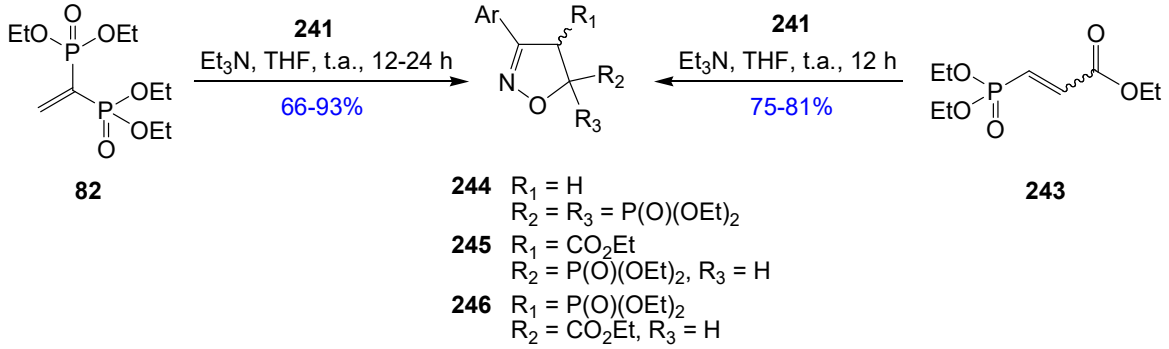


Schéma 96. Synthèse d'isoxazolines trisubstituées.

L'utilisation du vinyl bisphosphonate **82**, dans les conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire, conduit à l'isoxazoline **244**, substituée par deux groupements phosphonates en position-5, comme seul régioisomère avec de bons rendements.[93] L'utilisation du vinylphosphonate **243** très appauvri en électrons conduit à la formation de l'isoxazoline **245** attendue.[94] Cependant, dans ce cas, deux régioisomères sont obtenus, l'un avec la fonction phosphonate en position-5 **245**, et l'autre avec l'ester dans cette même position **246** (avec des rendements de **245/246** = 41-59/17-40%).

4.2.b Addition conjuguée sur des nitroalcènes conjugués

Les isoxazolines peuvent également être synthétisées par addition conjuguée d'un bisphosphonate sur un dérivé nitroalcène. L'utilisation de chlorure de triméthylsilyle permet de former l'isoxazoline attendue **253.** En milieu basique, le bisphosphonate **247** est déprotoné, le nucléophile ainsi formé permet de réaliser une addition de Michael sur l'alcène **248** pour donner l'anion **249**. Ce dernier subit alors une réaction acido-basique intramoléculaire pour générer le nouvel anion **250**. Traité par le chlorure de triméthylsilyle, le bisphosphonate **251** et le dérivé nitro silylé **252** sont formés après réarrangement. Ces derniers réagissent ensemble pour conduire à la formation de l'isoxazoline **253** (*Schéma 97*).[95,96]

[93] Ye, Y.; Xu, G.-Y.; Zheng, Y.; Liu, L.-Z. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 309–311.
[94] Ye, Y.; Zhu, X.; Zhang, C.; Luo, Y.; Liu, L.; Zhao, Y. *J. Chem. Res.* **2007**, 19–21.
[95] Yuan, C.; Li, C. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *78*, 47–53.
[96] Yuan, C.; Li, C. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 339–347.

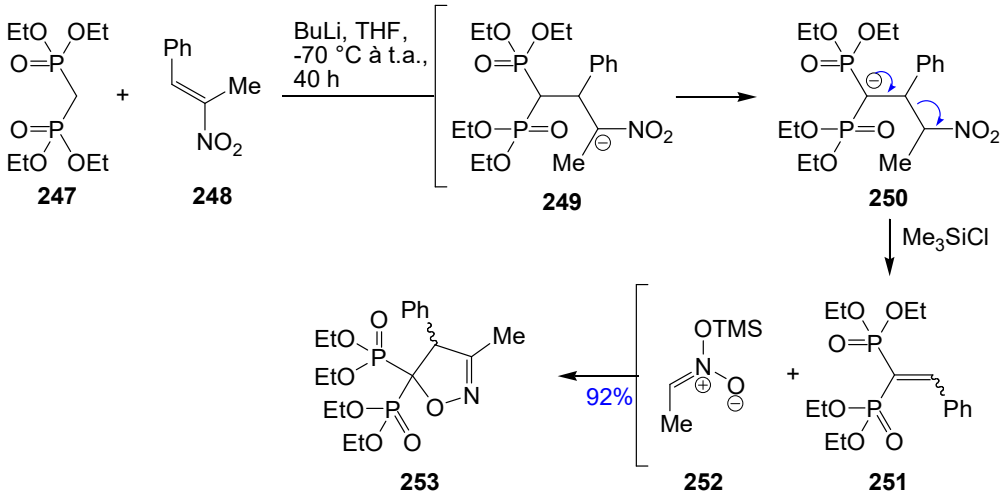


Schéma 97. Synthèse d'isoxazolines par addition conjuguée.

Cette stratégie permet d'obtenir de façon efficace et en une étape, des isoxazolines tétrasubstituées avec de bons rendements.

4.2.c Oxydation d'oximes et cycloaddition

Récemment, la synthèse d'isoxazolines **255** à partir du vinyl bisphosphonate **82** et des oximes **254**, a été rapportée en présence de (diacétoxyiodo)benzène et d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (*Schéma 98*).[97]

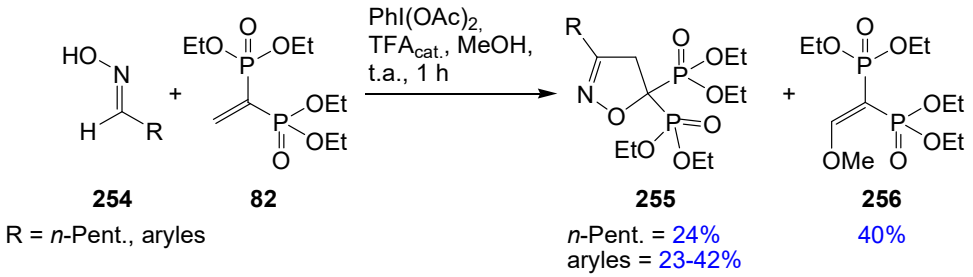


Schéma 98. Synthèse d'isoxazolines par oxydation d'oximes.

Effectuée dans ces conditions, l'oxydation de l'oxime en oxyde de nitrile, en présence de vinyl bisphosphonate **82**, conduit à la formation exclusive du régioisomère **255** mais avec de faibles rendements. Toutefois, une réaction compétitive d'addition du méthanol sur le bisphosphonate **82** conduit à la formation d'un éther d'énol **256** non désiré avec un rendement de 40%.

[97] Ferrer-Casal, M.; Barboza, A.; Szajnman, S.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2013**, *45*, 2397–2404.

4.2.d Méthode directe pour la formation d'isoxazolines

La synthèse directe de l'isoxazoline **257**, par action du nitroacétate d'éthyle **88f** sur différentes oléfines en conditions basiques, a été rapportée par Machetti et collaborateurs. Le dérivé nitro, en conditions basiques, génère *in situ* l'oxyde de nitrile par élimination d'une molécule d'eau, pour donner, par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur l'oléfine **119**, l'isoxazoline **257** attendue (*Schéma 99*).[98,99,100,101,102]

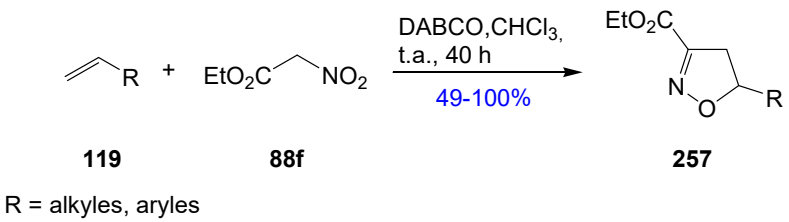
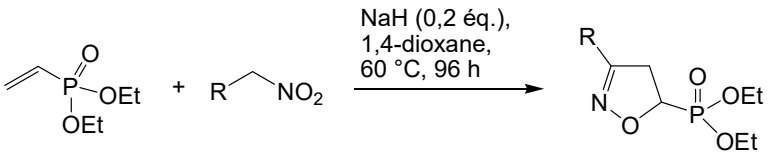


Schéma 99. Synthèse directe d'isoxazolines.

Nous avons alors appliqué ces conditions réactionnelles, en utilisant le vinylphosphonate **90** et en le faisant réagir avec différents dérivés nitro, en milieu basique, pour former l'isoxazoline souhaitée. Différentes bases telles que la triéthylamine ou l'hydrure de sodium dans différents solvants organiques, ou encore la soude dans l'eau, ont été essayées. Après optimisation des conditions réactionnelles, l'isoxazoline phosphonate **258** est formée avec 96% de rendement en présence du vinylphosphonate **90** et du nitroacétate d'éthyle **88f**. Dans ce cas, l'hydrure de sodium en quantité catalytique est utilisé en chauffant à 60 °C dans le 1,4-dioxane (*Schéma 100*).[68]

[98] Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852–4860.
[99] Machetti, F.; Cecchi, L.; Trogu, E.; De Sarlo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4352–4359.
[100] Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 7903–7912.
[101] Trogu, E.; Vinattieri, C.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 2081–2093.
[102] Guideri, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 665–677.



	R	rdt
f	CO_2Et	96%
g	Ph	32%
b	Me	NR
h	Cy	NR
i	$(CH_2)_2CO_2Me$	NR

Schéma 100. Synthèse d'isoxazolines à partir du vinylphosphonate **90**.

En effet, dans les mêmes conditions de réaction, seuls les nitro **88f** (R = CO_2Et) et **88g** (R = Ph) conduisent à la formation des isoxazolines **258f** et **258g**. Cependant, avec le dérivé **88g** (R = Ph), une chute de réactivité est observée donnant un rendement de 32%. De plus, l'utilisation de dérivés nitroalcanes, tels que le nitroéthane **88b**, le (nitrométhane)cyclohexane **88h** ou encore le nitrobutyrate de méthyle **88i**, ne permettent pas de former les isoxazolines correspondantes, le composé de départ **90** est récupéré.

4.3. Synthèse d'isoxazoline : une stratégie en deux étapes

4.3.a Réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines

La réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines **104** pour former des isoxazolines **258** a été effectuée avec le triméthylphosphite selon la méthode utilisée par Rosini et collaborateurs.[48,49,68] Nous avons réduit les *N*-oxydes d'isoxazolines **104** précédemment préparés pour obtenir les isoxazolines **258** (*Schéma 101*).

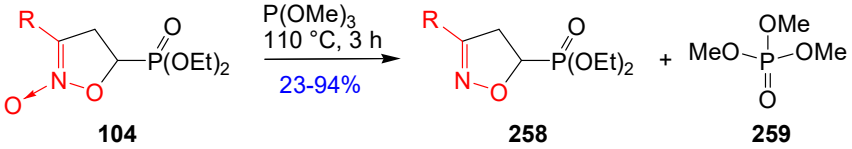


Schéma 101. Réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines en isoxazolines.

Ainsi, la réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines **104** en présence de triméthylphosphite au reflux pendant 3 heures, permet d'obtenir les isoxazolines **258** correspondantes. Le phosphate de méthyle **259** formé durant la réaction est éliminé par évaporation sous pression réduite. Une simple purification par chromatographie sur colonne de gel de silice permet d'obtenir les

composés désirés **258** avec de bons rendements (23 à 94%). Tous les *N*-oxydes d'isoxazolines précédemment préparés ont ainsi pu être réduits en isoxazolines (*Schéma 102*).

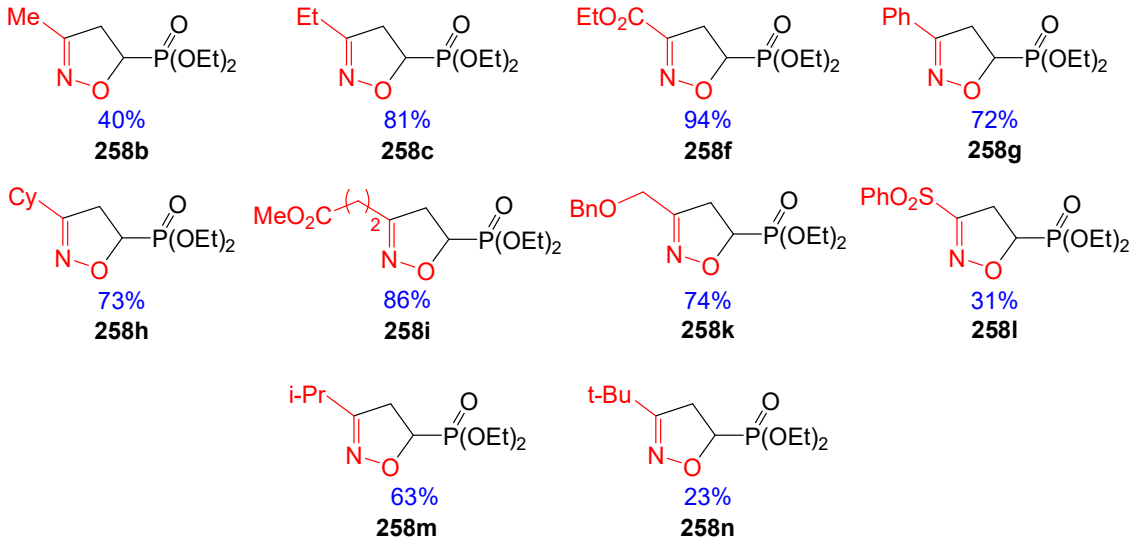
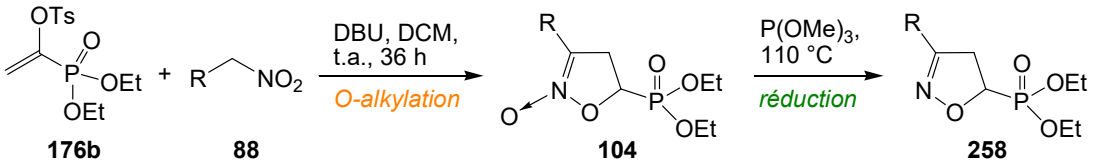


Schéma 102. Exemplification de la réduction.

Dans certains cas, de faibles rendements sont observés. C'est notamment le cas pour les isoxazolines substituées par les groupements méthyle **258b**, *tert*-butyle **258n**, et sulfone **258l**. Ces faibles rendements proviennent de l'instabilité des *N*-oxydes d'isoxazolines qui se dégradent lors de la réaction.

4.3.b Stratégie en 2 étapes pour la formation d'isoxazolines phosphonates

Notre stratégie pour l'obtention des isoxazolines phosphonates consiste à utiliser les composés nitro **88**, en présence de vinylphosphonates α-tosylés **176b** pour former les *N*-oxydes d'isoxazolines **104** correspondants. Ces derniers sont réduits en présence de triméthylphosphite pour donner les isoxazolines **258** (*Schéma 103*).



	R	rdt *O*-alkylation	rdt réduction	rdt / 2 étapes
b	CH_3	89%	40%	36%
c	C_2H_5	76%	81%	62%
f	CO_2Et	90%	94%	85%
i	$(CH_2)_2CO_2CH_3$	85%	86%	73%
g	Ph	57%	72%	41%
h	Cy	71%	73%	52%
m	*i*-Pr	51%	63%	32%
n	*t*-Bu	31%	23%	7%
k	CH_2OBn	68%	74%	50%
l	SO_2Ph	26%	31%	8%

Schéma 103. Stratégie en deux étapes pour la formation d'isoxazolines.

Ainsi, nous avons pu former en deux étapes les isoxazolines avec des rendements allant de 7% à 85%. Certains rendements sont faibles pour les groupements alkyles encombrants et la sulfone. Par conséquent, cette stratégie nous permet d'obtenir une large variété d'isoxazolines **258**, même celles qui ne sont pas accessibles par la méthode directe de formation en milieu basique (*Schéma 100, page 83*).

La formation des *N*-oxydes d'isoxazolines suivie de la réduction de ces derniers en isoxazolines semble être une alternative plus efficace pour obtenir les isoxazolines phosphonates.

5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons montré que le nitroalcane dans un milieu basique réagit sur des vinylphosphonates par une addition de type Michael de l'ion nitronate intermédiaire, pour donner sélectivement soit par une *C*-alkylation (X = Br, R = H, alkyles) les cyclopropanes phosphonates, soit par une *O*-alkylation (X = OTs, R = alkyle, aryle, CO_2Et, SO_2Ph) les *N*-oxydes d'isoxazolines (*Schéma 104*).

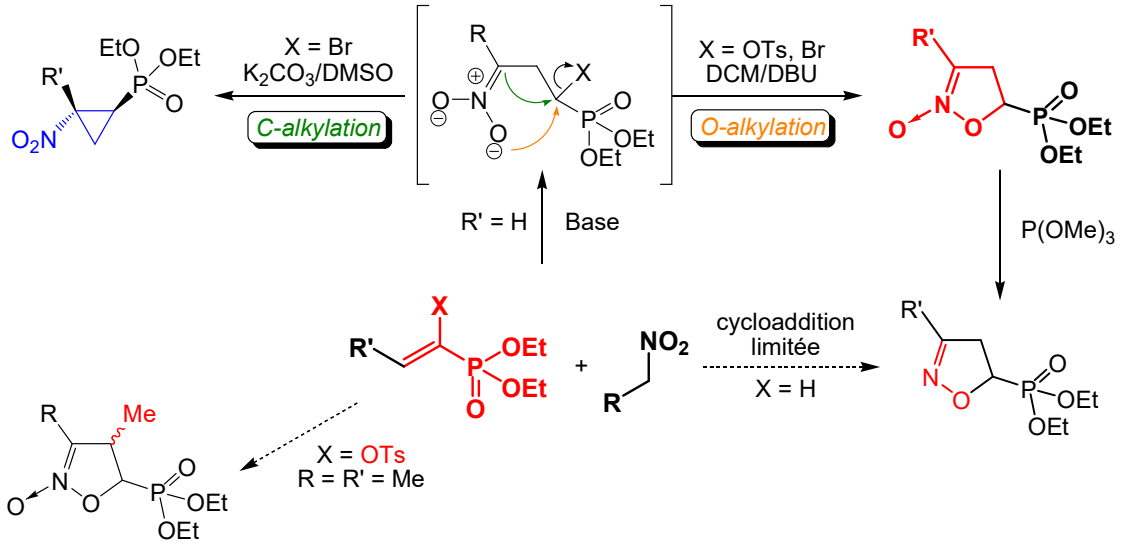


Schéma 104. Additions de composés nitro sur différents vinylphosphonates.

D'autres part, nous avons aussi montré que la réduction des *N*-oxydes d'isoxazolines en isoxazolines phosphonates s'effectue, avec de bons rendements. Cette méthode en deux étapes (*O*-alkylation + réduction) constitue une voie d'accès efficace pour former des isoxazolines phosphonates, supérieure à la cyclisation directe de vinylphosphonate (X = H) avec les nitrooxydes, qui elle reste très limitée.

Nous avons pu montrer que l'extension de cette réaction à d'autres vinylphosphonates β-substitués n'a pas permis d'obtenir les *N*-oxydes d'isoxazolines substitués en position-4.

Dans cette étude, nous avons montré la formation d'isoxazolines à partir de vinylphosphonates. La suite de nos travaux est axée sur la formation d'isoxazoles **259** trisubstitués par cycloaddition 1,3-dipolaire d'ynamido-phosphonates **260** (*Schéma 105*). Ce sont ces travaux que nous allons maintenant décrire dans la seconde partie de ce manuscrit.

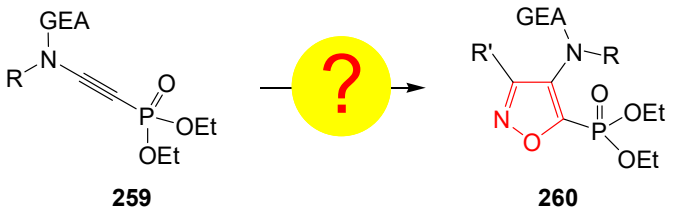


Schéma 105. Synthèse d'isoxazoles à partir d'ynamido-phosphonates **259**.

Partie B – Synthèse et réactivité des ynamido-phosphonates

1. Les ynamides

1.1. Généralités sur les ynamides

Depuis quelques années, les ynamides **261** attirent l'attention des chimistes du point de vue de leur synthèse mais également pour leur grande réactivité. Ces synthons, possédant une triple liaison carbone-carbone directement liée à un atome d'azote, présentent un grand intérêt comme précurseurs pour la formation de molécules plus complexes. Les ynamides **261** peuvent être utilisés comme précurseurs dans des réactions de cycloadditions, de métathèse cyclisante, de cycloisomérisation, d'oxydation, de réduction, d'addition et bien d'autres encore.[103] Ces composés sont substitués sur l'atome d'azote par un groupement électroattracteur pour former des fonctions amide, sulfonamide, carbamate ou encore phosphoramide. Sur l'autre carbone de la triple liaison, différents substituants peuvent être introduits (aryles, alkyles, hétéroaromatiques, etc.). Bien qu'il puisse y avoir des hétéroatomes directement liés à la triple liaison, la majorité des exemples présentent la triple liaison substituée par un atome de carbone (*Schéma 106*).

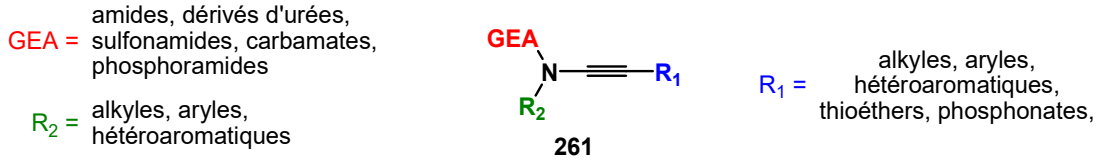


Schéma 10. Le motif ynamide.

Différentes voies d'accès ont été envisagées pour la formation de ces composés. En effet, ces derniers peuvent être formés à partir d'ynamides non substitués **262** ou par formation de la liaison carbone-azote à partir d'alcynes spécifiques **263** (*Schéma 107*).

[103] Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.

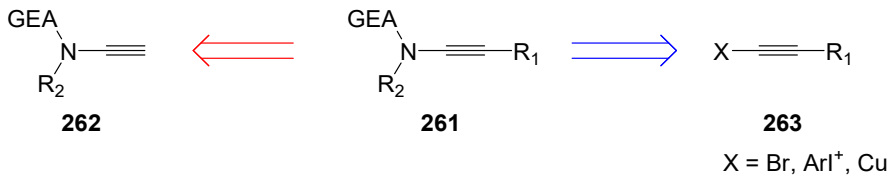


Schéma 107. Approches possibles pour la formation d'ynamides substitués **261**.

L'introduction des différents groupements R_1 peut se faire par déprotonation de la position terminale de l'ynamide **262**, suivie de l'attaque de l'ynamidure ainsi formé sur un électrophile. A noter que la synthèse des ynamides s'appuie, principalement, sur des réactions d'amination très efficaces.[103,104,105]

L'utilisation d'alcynyl-iodoniums en présence d'un amide permet de former efficacement les ynamides **261** (voie (*a*)). D'autres méthodes très efficaces, et plus pratiques d'utilisation, sont également rapportées dans la littérature, elles nécessitent souvent une catalyse au cuivre. L'étude de la littérature montre l'utilisation de cuivre(I) (voie *(b)*), ou bien de cuivre(II) (voie *(c)*), en présence d'un bromoalcyne, pour permettre la réaction d'amination par couplage cuprocatalysé. Une alternative à l'utilisation des bromoalcynes a été développée et nécessite de réaliser, en conditions oxydantes, un couplage cuprocatalysé en présence de cuivre(II), d'un alcyne vrai et un amide (voie (*d*)). Au-delà de l'utilisation des alcynes dans ces réactions de couplage, il est possible de partir de *gem*-dihalogénoalcènes (voie *(e)*). Enfin, une dernière voie est rapportée dans la littérature et décrit l'utilisation d'alcynyl cuivreux en présence d'amide pour la formation des ynamides (voie *(f)*) (*Schéma 108*).

[104] Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, *45*, 17–26.
[105] DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.

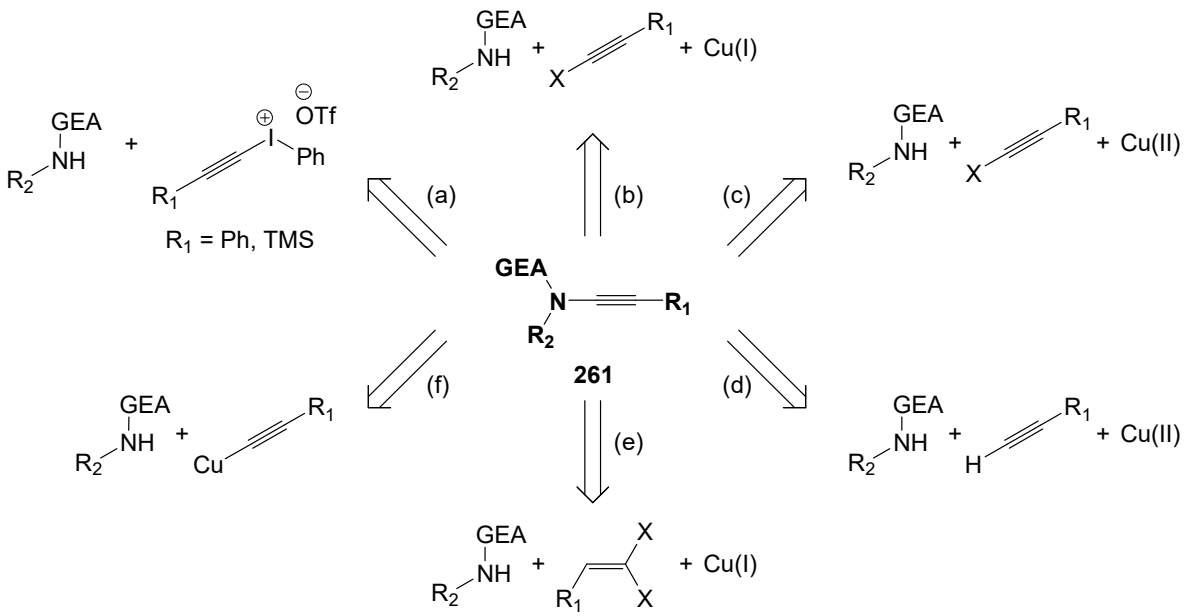


Schéma 108. Principales voies d'accès au motif ynamide.

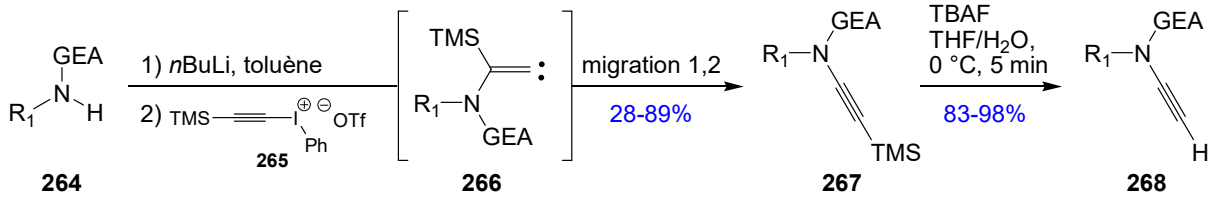
Toutes ces méthodes ont fait l'objet de nombreuses revues,[103,104,105] nous allons donc nous concentrer sur les principales méthodes de formation des ynamides qui nous seront utiles dans le cadre de notre projet. Enfin, nous nous intéresserons à l'utilisation de ces composés comme précurseurs de molécules plus complexes.

1.2. Principales méthodes de formations des ynamides

1.2.a Addition d'amides sur des triflates d'alcynyl-iodonium

L'utilisation de dérivés de l'iode hypervalent pour la formation d'ynamides a connu un grand essor à la fin des années 90. Witulski et Stengel rapportent la synthèse d'ynamides **267** à partir du sel d'alcynyl-iodonium **265** en présence d'amide **264** et en milieu basique. L'attaque nucléophile de l'atome d'azote sur le sel alcynyl-iodonium conduit à la formation de l'intermédiaire carbénoïde **266** qui, après migration 1,2 du groupement TMS, donne l'ynamide **267**. Ce dernier, en présence de TBAF, est désilylé pour conduire à l'ynamide libre **268** (*Schéma 109*).[106]

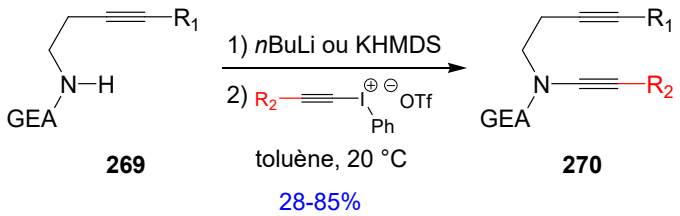
[106] Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489–492.



GEA = sulfonamide, amide
R_1 = *n*Bu, Bn, alcényles

Schéma 109. Formation d'ynamides par utilisation de triflates d'alcynyl-iodoniums.

Cette méthode robuste présente des intérêts quant à sa compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels (amides, sulfonamides, carbamates). Le groupement électroattracteur, porté par l'atome d'azote, joue ici deux rôles dans la synthèse de ces composés. Dans un premier temps, il sert de groupement protecteur de la fonction amine. Dans un second temps, il permet de faire varier la capacité électronique de l'atome d'azote. Cependant, le rendement de la réaction chute lors de l'utilisation d'amides encombrés. L'encombrement stérique rend l'attaque nucléophile de l'atome d'azote, sur le sel d'iodonium, plus difficile conduisant ainsi à des rendements plus faibles. L'extension de cette méthode permet aussi de s'affranchir de la présence du groupement TMS qui est remplacé par un noyau aromatique conduisant aux ynamides **270** (*Schéma 110*).[107,108,109,110]



R_1 = H, TMS, alkyles, aryles, esters
R_2 = H, TMS, Ph

Schéma 110. Synthèse d'ynamides en présence d'iode hypervalent.

1.2.b Utilisation d'énamides *gem*-dihalogénoalcènes

L'utilisation d'énamides *gem*-dihalogénés est une méthode simple et efficace pour former rapidement des ynamides à partir de dérivés du formamide. Cette méthode a été largement décrite dans la littérature.[104,105] L'amide **271**, en présence de tétrachlorure de carbone et de triphénylphosphine donne l'énamide *gem*-dichloré **272** avec d'excellents rendements.[111] Ce

[107] Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426–2430.
[108] Witulski, B.; Gößmann, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1879–1880.
[109] Witulski, B.; Gößmann, M. *Synlett* **2000**, 1793–1797.
[110] Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* 3281–3284.
[111] Brückner, D. *Synlett* **2000**, 1402–1404.

composé **272**, dont la synthèse est peu coûteuse et peut être aisément réalisée à l'échelle du gramme, est le point de départ pour la formation des ynamides. Saá et collaborateurs rapportent une première voie de synthèse, pour la formation des ynamides, reposant sur la génération *in-situ* d'un organozincique suivie d'un couplage de Negishi pour donner les ynamides **273**.[112] Une autre voie, rapportée par la même équipe en 2007, décrit la formation d'ynamides **274** substitués sur la triple liaison par différentes fonctions chimiques.[113] Une dernière méthode reposant sur un couplage de type Suzuki-Myaura est décrite par Cossy, Meyer et collaborateurs. Cette formation d'ynamides, substitués par des groupement aryles, repose sur le couplage pallado-catalysé entre un acide boronique et l'énamide dichloré pour former un intermédiaire chloré insaturé **275** isolable. Traité en conditions basiques, ce dernier, après réaction de déhydrohalogénation, donne l'ynamide **276** attendu (*Schéma 111*).[114]

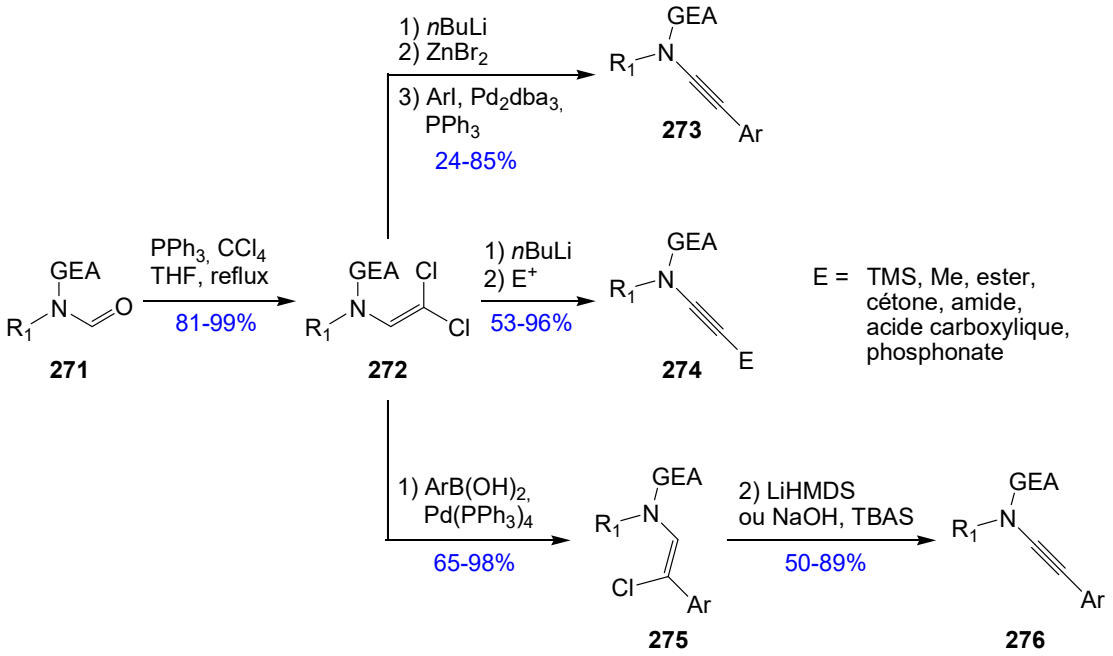


Schéma 111. Formation d'ynamides par utilisation d'alcènes *gem*-dihalogénés **272**.

Nous allons décrire ensuite les différentes méthodes de couplage pour la création directe de la liaison azote-carbone entre un amide et une triple liaison carbone-carbone.

[112] Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, 783–786.
[113] Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963–1965.
[114] Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 905–910.

1.2.c Utilisation de cuivre(I)

1.2.c.i. Formation d'ynamides à partir de bromoalcyne

L'utilisation de couplages cuprocatalysés pour la formation des ynamides a connu un essor grandissant depuis le début des années 2000. Hsung et collaborateurs rapportent l'utilisation catalytique de cuivre(I) en présence de *N,N'*-diméthyléthylènediamine (DMEDA) au reflux du toluène en milieu basique. Dans ces conditions, le bromoalcyne **277** réagit avec un amide **264** pour conduire, avec des rendements bons à modérés, à l'ynamide **278** attendu. Cette méthode robuste tolère de nombreuses fonctions chimiques telles que des lactames, des carbamates ou encore des oxazolidinones chirales. Par ailleurs, les auteurs expliquent que la même réaction de couplage à partir d'iodoalcyne tend à donner l'ynamide mais également un produit d'homocouplage de l'alcyne. Ainsi, l'utilisation de bromoalcyne **277** diminue cette réaction compétitive d'homocouplage et permet de former les ynamides souhaités (*Schéma 112*).[115]

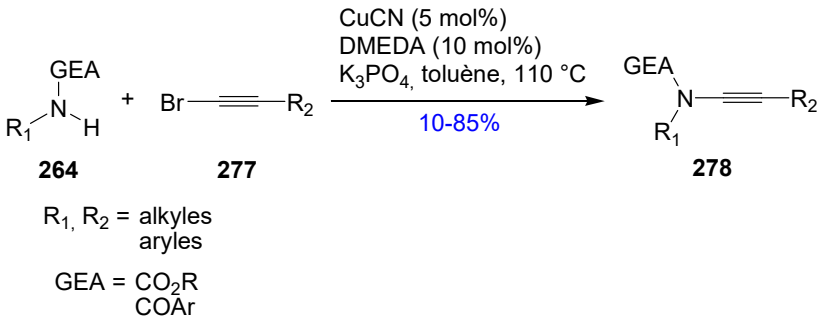


Schéma 112. Formation d'ynamides **278** à partir de bromoalcynes **277**.

Cette méthode présente cependant quelques inconvénients. La réaction se faisant au reflux du toluène, des problèmes de stabilité des produits et des réactifs sont observés. Bien que la réaction donne de bons résultats à partir des oxazolidinones, l'utilisation d'amides secondaires non cycliques, de carbamates ou dérivés d'urée diminue le rendement de la réaction. De plus, les sulfonamides ne réagissent pas dans ces conditions.

Pour pallier ces problèmes, une méthode, rapportée en 2003 par Danheiser et Dunetz, décrit la synthèse d'ynamides par utilisation stoechiométrique de cuivre(I). L'iodure de cuivre en présence de KHMDS et de pyridine permet, à température ambiante, de donner les produits désirés quelle que soit la nature des groupements attracteurs portés par l'atome d'azote. Ainsi,

[115] Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368–2369.

les ynamides issus des dérivés d'urée, de sulfonamides, ou encore de carbamates sont formés avec des rendements compris entre 40 et 82%.[116]

Dans un premier temps, nous allons nous concentrer sur l'utilisation du cuivre(I) pour ensuite passer à l'utilisation du cuivre(II) qui devrait nous permettre de synthétiser les ynamido-phosphonates souhaités.

1.2.c.ii. Formation d'ynamides à partir de *gem*-dibromoalcènes

Une autre stratégie pour la formation des ynamides réside dans l'utilisation de *gem*-dibromoalcènes. En 2009, Evano et collaborateurs décrivent une réaction d'amination par couplage cuprocatalysé entre un amide **264** et un *gem*-dibromoalcène **279** pour former l'ynamide **278**. Cette méthode présente de nombreux avantages. En effet, cette réaction facilement applicable à grande échelle, est également compatible avec de nombreuses fonctions chimiques telles que les amides, sulfonamides, carbamates ou encore urées.[117] Cependant, le choix de la base utilisée lors de cette réaction de couplage est important. En effet, l'utilisation de phosphate de potassium (K_3PO_4), à la place de carbonate de césium (Cs_2CO_3), tend à donner le produit d'hydroamination **282** formé par addition du lactame **280** sur l'ynamide **281** (*Schéma 113*).[118,119]

[116] Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011–4014.
[117] Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.
[118] Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454–4457.
[119] Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933–7947.

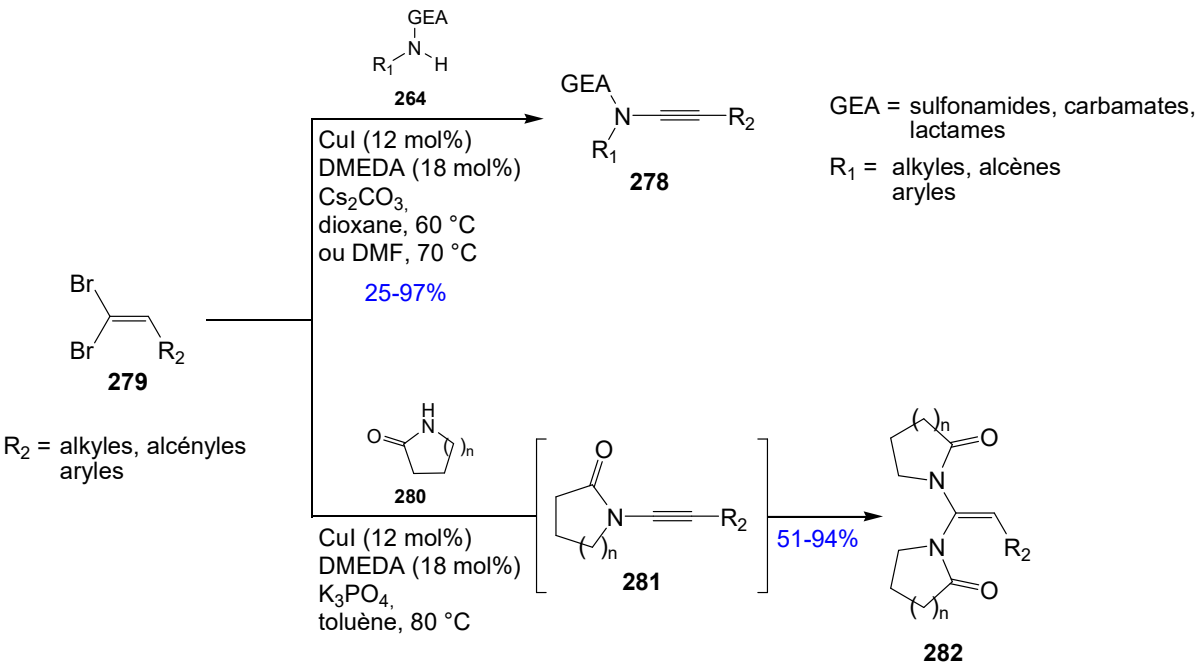


Schéma 113. Synthèse d'ynamides **278** à partir de *gem*-dibromoalcènes **279**.

Toutes ces méthodes utilisant le cuivre(I) présentent un large éventail de substrats pour la formation des ynamides. Cependant, chacune d'elles présente quelques inconvénients pouvant poser problème pour la suite de notre étude. En effet, ces méthodologies ne permettent pas l'introduction de substituants en position R_2 autres que des groupements alkyles, aryles ou encore alcényles. De plus, dans certains cas, chauffer à 110 °C peut poser problème pour la stabilité des produits et des réactifs.

1.2.d Utilisation de Cuivre au degré d'oxydation (II)

L'utilisation du cuivre(II) pour la formation d'ynamides a aussi été rapportée de nombreuses fois dans la littérature. Nous allons nous intéresser à certaines méthodes pour la formation de ces ynamides.

1.2.d.i. Formation d'ynamides à partir d'alcynes vrais

Une synthèse cuprocatalysée d'ynamides **285** à partir d'alcynes vrais **283**, en présence de cuivre(II) a été rapportée par Stahl et collaborateurs. L'utilisation d'amides ou de composés azotés hétéroaromatiques **284**, en conditions oxydantes et à température peu élevée, permet d'obtenir les produits attendus avec de bons rendements (*Schéma 114*).[120]

[120] Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.

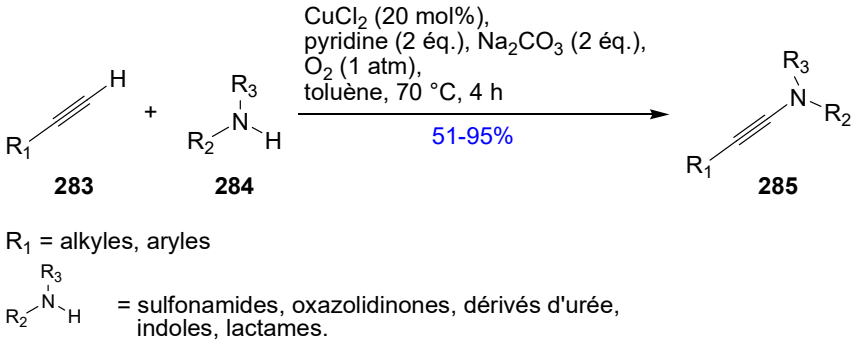


Schéma 114. Synthèse d'ynamides **285** en conditions oxydantes.

Cette méthode présente certains avantages. Il n'est pas nécessaire de prévoir la formation d'un halogénoalcyne pour permettre le couplage. De plus, elle est également compatible avec de nombreux substituants qu'ils soient portés par l'atome d'azote ou directement placés sur l'alcyne. Cependant, cette voie d'accès aux ynamides nécessite l'utilisation de cinq équivalents d'amide **284** ainsi qu'une addition lente de l'alcyne dans le but de limiter la formation du produit d'homocouplage.

1.2.d.ii. Formation d'ynamides à partir de bromoalcynes

Hsung et collaborateurs proposent une nouvelle méthode pour la formation d'ynamides **285**. Cette fois-ci, du cuivre(II) est utilisé en présence d'amides **284** et du bromoalcyne **286** (*Schéma 115*).[121] Cette approche de seconde génération a été développée afin de pallier les problèmes liés à la limitation de la diversité des substrats de la réaction lorsque du cuivre(I) est utilisé (*Schéma 112*, *page 92*).

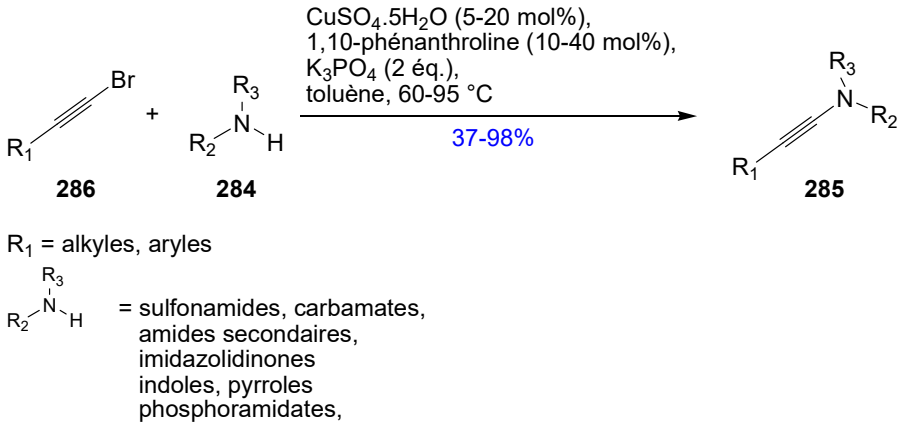


Schéma 115. Synthèse d'ynamides **285** à partir de bromoalcynes **286**.

Grâce à ces nouvelles conditions de réactions, les ynamides **285** formés présentent une grande diversité structurale et ainsi des lactames, carbamates, amides secondaires, sulfonamides sont

[121] Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.

obtenus. Egalement, des cycles azotés hétéroaromatiques ainsi que des phosphoramidates ont pu être introduits sur la triple liaison. Il est cependant important de noter que la qualité du phosphate de potassium utilisé dans cette réaction est très importante. La présence d'eau dans ce dernier entraine une diminution du rendement de la réaction. Par ailleurs, il faut noter que par cette réaction de couplage, le cuivre(II) peut être remplacé par le fer(III).[122]

De nombreuses autres méthodes ont été décrites dans la littérature. Devant la grande diversité de substrats utilisables pour la synthèse des ynamides selon le protocole développé par Hsung, nous nous sommes intéressés à cette méthode afin de préparer nos ynamido-phosphonates.

1.3. Formation d'ynamides spécifiques

Les ynamido-phosphonates **287** présentent un intérêt lié à leur structure atypique comportant deux hétéroatomes de part et d'autre de la triple liaison.[113,123] Cette particularité confère à cette dernière une demande électronique spécifique. L'atome d'azote enrichit la triple liaison à l'aide de son doublet non liant, alors que le phosphonate, appauvrit cette dernière. A ce jour, d'autres ynamides **288** atypiques ont été rapportés notamment certains substitués par un atome de soufre présentant dans ce cas deux atomes électrodonneurs (*Schéma 116*).[123]

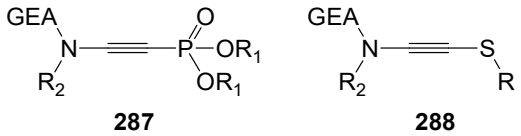


Schéma 116. Ynamido-phosphonates **287** et thio-ynamides **288**.

1.3.a Formation des ynamido-phosphonates

La formation des ynamides est largement rapportée notamment lorsque l'alcyne est substitué par des groupements alkyles et aryles. Cependant, à ce jour, très peu de méthodes décrivent la préparation d'ynamido-phosphonates. Saá et collaborateurs présentent, en 2007, la première synthèse d'ynamido-phosphonates **290**, à partir du β,β-dichloro énamide **289** et de chlorophosphate d'éthyle en conditions basiques, avec 73% de rendement (*Schéma 117*).[113]

[122] Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
[123] Gillie, A. D.; Jannapu Reddy, R.; Davies, P. W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 226–239.

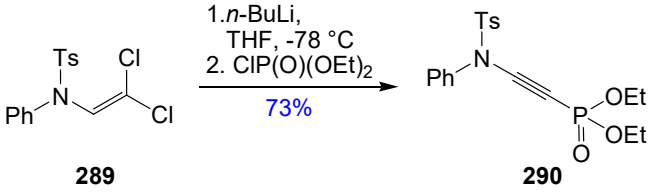


Schéma 117. Première synthèse d'ynamido-phosphonates **290**.

De façon plus générale, les auteurs décrivent la synthèse d'ynamides présentant un groupement électrophile sur la triple liaison de l'ynamide. De cette manière, ils introduisent différentes fonctions chimiques électro attractrices telles qu'un ester, une cétone, un amide, ou encore une fonction acide carboxylique avec de bons rendements (53-96%). Egalement, le phényle présent sur l'atome d'azote peut être remplacé par différents groupements aryles ou alkyles pour donner les produits désirés avec de bons rendements (77-86%).

Le mécanisme de formation des ynamides à partir d'énamides *gem*-dihalogénés **291** est proposé par Brückner en 2006. Dans un premier temps, l'énamide dichloré **291**, en présence de *n*-butyllithium, est déprotoné conduisant au produit lithié **292**. Celui-ci élimine une molécule de chlorure de lithium pour former le chloro-ynamide **293**. Après un échange halogène-métal entre le chlore et le *n*-BuLi, l'intermédiaire **293** réagit avec l'eau pour donner l'ynamide **294** attendu (*Schéma 118*).[124]

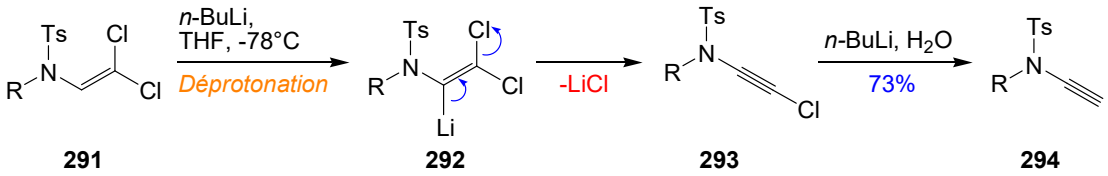


Schéma 118. Mécanisme proposé pour la formation d'ynamides **294** à partir d'ènamides *gem*-dichlorés **291**.

Récemment, Davies et collaborateurs ont proposé la synthèse d'ynamido-phosphonates, selon la stratégie décrite précédemment par l'équipe de Saá.[123] Ces ynamido-phosphonates sont ensuite utilisés dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires en présence de catalyseur d'or. A ce jour, les deux exemples de formation d'ynamido-phosphonates présents dans la littérature sont basés sur la création de la liaison carbone-phosphore. Nous nous proposons d'étudier la formation de ces ynamido-phosphonates par création, en dernier lieu, de la liaison carbone-azote.

[124] Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809–3814.

1.3.b Synthèse de thio-ynamides

Anderson et collaborateurs proposent une synthèse de thio-ynamides à partir d'énamides 1,2-dichlorés **297**. Pour cela, ils utilisent le trichloroéthylène **295** qui, en conditions basiques, donne le dichloroéthylène **296**. L'addition d'amide sur cet intermédiaire conduit à la formation de l'énamide **297**. Ce dernier, en présence de deux équivalents de phényllithium, élimine une molécule de chlorure d'hydrogène. Traité avec un électrophile, ici le disulfide **298**, conduit au thio-ynamide **299** avec un excellent rendement de 81% (*Schéma 119*).[125]

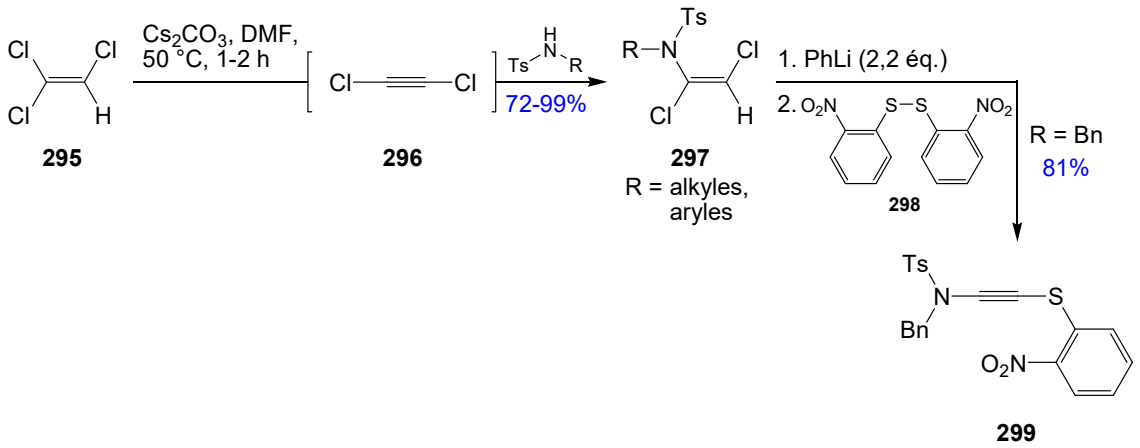


Schéma 119. Synthèse du thio-ynamide **299** en présence de disulfide **298**.

Cette stratégie permet l'utilisation de nombreuses fonctions azotées telles que des sulfonamides, des oxazolidinones, voire même des composés hétéroaromatiques (indoles, imidazoles, benzotriazoles). Egalement, en utilisant des conditions de transfert de phase ou en utilisant de l'hydrure de sodium comme base, des groupements comme les *tert*-butylcarbamates, des urées ou des hydrazides ont pu être utilisés. Il faut noter que la formation de l'ynamide **299**, en présence du tolyl sulfonamide benzylé, a été réalisée sur grande échelle avec un excellent rendement.

En parallèle de ces travaux, Davies et collaborateurs présentent la synthèse de thio-ynamides **300** et **302** selon la stratégie décrite pour la formation des ynamido-phosphonates. Pour ce faire, ils utilisent le dérivé *gem*-dichloré **291** en présence de *S*-phényle benzènesulfonothioate **301** pour former l'ynamide **302**, ou en présence de soufre suivi de l'addition d'iodométhane, en conditions basiques pour conduire à l'ynamide **300** (*Schéma 120*).[123]

[125] Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.

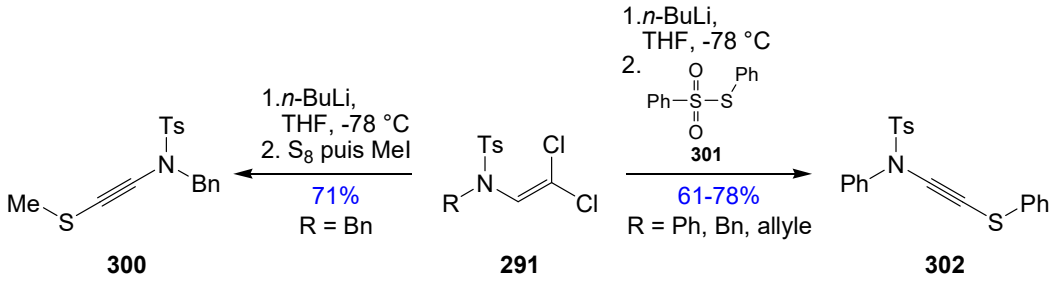


Schéma 120. Synthèse de thio-ynamides à partir d'énamides *gem*-dichlorés **291**.

Les thio-ynamides et les ynamido-phosphonates sont les seuls exemples rapportés à ce jour avec un autre hétéroélément présent de l'autre côté de la triple liaison.

Au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse des ynamido-phosphonates **287** pour ensuite les utiliser dans des réactions de cycloadditions pour obtenir des isoxazoles. Pour cela, nous envisageons de former ces ynamido-phosphonates **287** par création de la liaison carbone-azote.

1.4. Notre approche pour la synthèse d'ynamido-phosphonates

Pour synthétiser les ynamido-phosphonates **303**, nous envisageons une autre stratégie consistant à créer la liaison carbone-azote en dernier par couplage cuprocatalysé. L'utilisation du bromo éthynylphosphonate **305** et d'un sulfonamide **304**, selon le protocole décrit par Hsung et collaborateurs,[121] devrait conduire à la formation du produit souhaité. Ce dérivé bromé est préalablement formé à partir de l'éthynylphosphonate **306**. Lui-même est issu de l'addition d'un alcyne vrai **307** déprotoné sur le chlorophosphate d'éthyle **212** (*Schéma 121*).

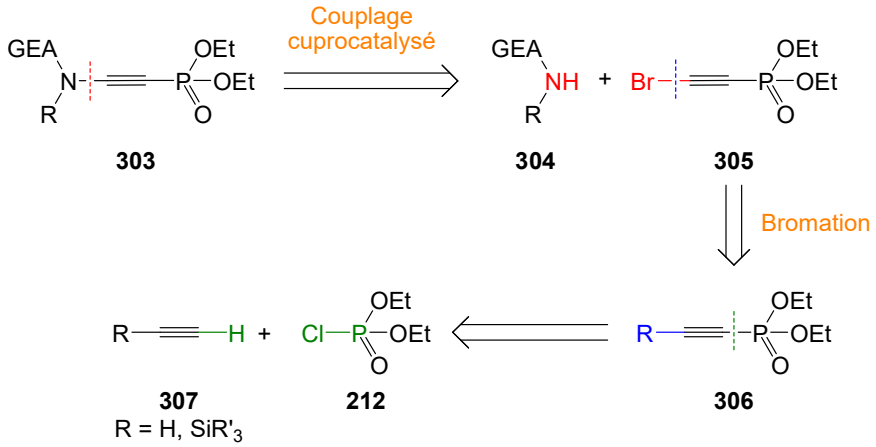


Schéma 121. Nouvelle stratégie pour la préparation d'ynamido-phosphonates **303**.

Cette nouvelle approche nécessite de préparer dans un premier temps le bromoéthynyl phosphonate **305** puis de réaliser le couplage cuprocatalysé pour obtenir les produits désirés.

1.4.a Synthèse de l'éthynyl phosphonate

1.4.a.i. Bibliographie

Pour commencer, il est nécessaire de préparer l'éthynylphosphonate (R = H) **312**. En 1997, Mortier et collaborateurs rapportent la synthèse de l'éthynylphosphonate **312** par condensation d'un alcyne borane **309** et du chlorophosphate d'éthyle **212**. Le chlorure de bis-(diisopropylamino)borane **308** est traité en présence d'acétylénure de lithium pour donner le bis-(diisopropylamino)borane acétylène **309** avec 86% de rendement. Ce dernier est ensuite déprotoné, en présence de butyllithium, pour former l'alcynure **310**. Piégé avec du chlorophosphate d'éthyle, le lithien **310** donne le composé phosphoré **311**. L'hydrolyse acide de ce produit conduit à la formation du diéthyle éthynylphosphonate **312** avec un rendement de 72% (*Schéma 122*).[126]

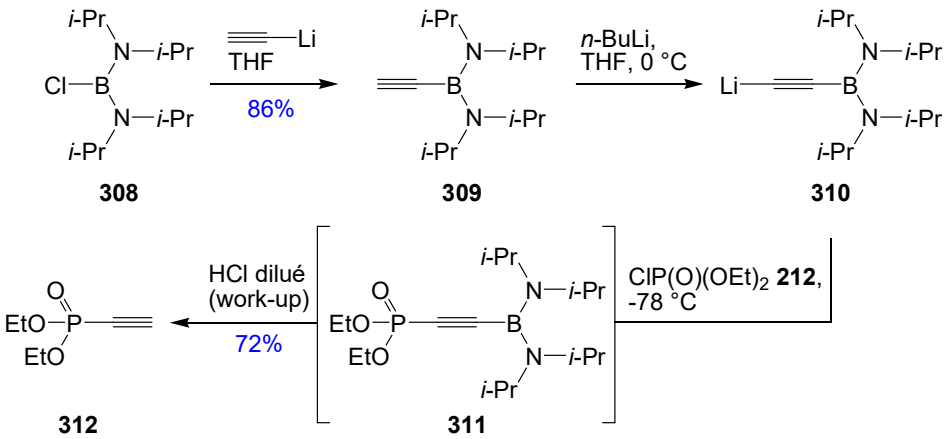


Schéma 122. Synthèse d'éthynylphosphonate **312** par utilisation de borane.

Ces conditions réactionnelles ont permis d'introduire différentes fonctions chimiques sur l'alcyne (cétone, ester, amide, allyle, alkyle, benzyle) en faisant varier la nature de l'électrophile lors de l'addition du lithien.

Une autre méthode pour la formation de l'éthynylphosphonate passe par l'utilisation de dérivés phosphonates du sélénium. Midura et Mikolajczyk décrivent la synthèse de l'éthynylphosphonate **312** en partant du phosphonate **313**. Sur ce dernier est ajouté un atome de sélénium par réaction de S_N2 pour donner le séléno-sulfoxyde phosphoré **314**. Chauffé dans le benzène, l'élimination d'acide sulfénique conduit au séléno-vinylphosphonate **315**. Ce dernier est alors oxydé en présence d'eau oxygénée, ou avec le periodate de sodium, pour donner le sélénoxyde **316** avec un rendement quantitatif dans les deux cas. Finalement, en

[126] Blanchard, C.; Vaultier, M.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8863–8866.

chauffant au reflux du benzène, la *syn*-élimination du sélénoxyde **316** permet d'obtenir l'éthynylphosphonate **312** avec 93% de rendement (*Schéma 123*).[127]

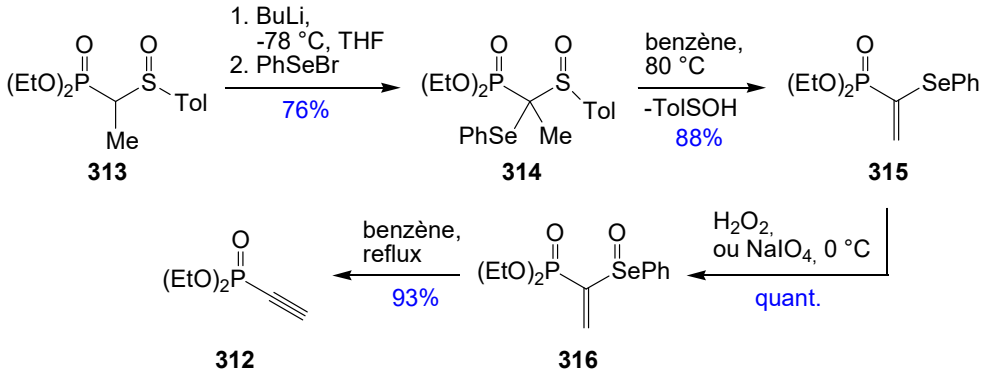


Schéma 123. Formation de l'éthynylphosphonate **312** par élimination de sélénoxyde.

L'élimination de l'acide sulfénique lors du passage de la molécule **314** à **315** est relativement facile et ne nécessite pas un chauffage très important. Cette méthode bien qu'efficace nécessite de nombreuses étapes pour la formation de l'éthynylphosphonate **312**. De plus, elle utilise des réactifs toxiques et reste peu adaptable à large échelle. Elle ne peut donc pas être utilisée dans le cadre de notre projet.

Nous nous sommes tournés vers une méthode plus simple pour obtenir notre alcyne phosphonate.

1.4.a.ii. Le bromure d'éthynylmagnésien

La méthode la plus directe, pour la formation de l'éthynylphosphonate **312**, consiste à faire attaquer un halogénure d'éthynylmagnésium sur un chlorophosphate pour créer la nouvelle liaison carbone-phosphore.[128,129,130] Nous avons donc fait réagir le chlorure d'éthynylmagnésium **317** sur le chlorophosphate d'éthyle **212**, dans le THF à -78 °C, afin d'obtenir l'éthynylphosphonate **312** correspondant (*Schéma 124*).

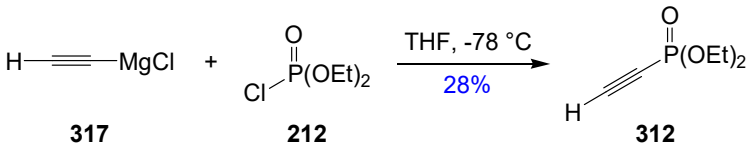


Schéma 124. Addition du chlorure d'éthynylmagnésium **317** sur le chlorophosphate **212**.

[127] Midura, W. H.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2871–2874.
[128] Da Costa, D.; Roland, A.; Dousson, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 194–196.
[129] Wanat, P.; Walczak, S.; Wojtczak, B. A.; Nowakowska, M.; Jemielity, J.; Kowalska, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3062–3065.
[130] McAllister, T. E.; Webb, M. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4043–4049.

Bien que la réaction puisse être réalisée à l'échelle du gramme, et permette en une seule étape d'obtenir le produit désiré, le rendement très faible de la réaction nous a incité à chercher une alternative à cette synthèse. Il est connu dans la littérature que cette stratégie pour la formation de l'éthynylphosphonate **312** présente des rendements similaires avoisinant les 30%.[129] Ce faible rendement peut s'expliquer notamment par la réaction acido-basique du magnésien sur l'intermédiaire **312** conduisant ainsi à l'alcynure **318**. Ce dernier s'additionne avec une molécule de chlorophosphate d'éthyle pour donner l'éthynyl bis-phosphonate **319** (*Schéma 125*).

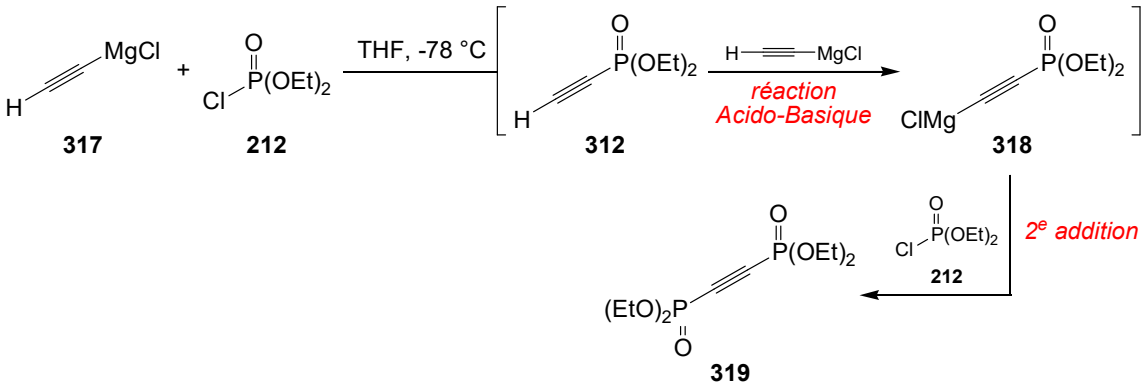


Schéma 125. Réaction parasite lors de la formation de l'éthynylphosphonate **312**

Bien que le rendement de la réaction soit faible et qu'une autre stratégie soit envisagée, l'étape de bromation a tout de même été testée. Pour ce faire, l'éthynylphosphonate **312** est transformé en bromoalcyne phosphonate **305** en présence de *N*-bromosuccinimide et de nitrate d'argent, en quantité catalytique, dans l'acétone à température ambiante (*Schéma 126*).[131]

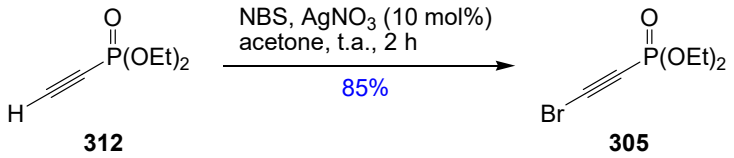


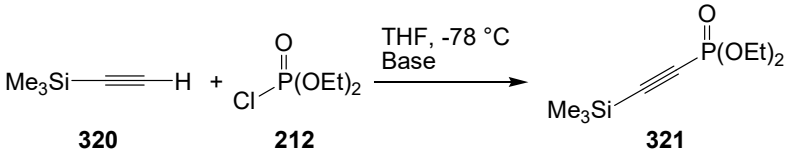
Schéma 126. Formation du bromoalcyne phosphonate **305**.

Le produit bromé est obtenu avec un excellent rendement de 85%. A partir de ce résultat, il nous a fallu trouver une nouvelle voie d'accès à l'éthynylphosphonate **312** afin de pouvoir en synthétiser une grande quantité nécessaire pour la réalisation de notre projet.

[131] Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727–729.

1.4.a.iii. Utilisation du triméthylsilylacétylène

L'inconvénient lors de la préparation de l'éthynylphosphonate **312** réside dans la réaction parasite de formation de l'alcyne bis-phosphonate **319**. Cependant, une méthode simple pour empêcher cette réaction parasite consiste à utiliser comme substrat de départ le triméthylsilylacétylène (TMSA) commercialement disponible. La protection de l'acétylène par un groupement silylé devrait empêcher la seconde addition du chlorophosphate lors de la formation de l'éthynylphosphonate **321**. Il suffit de déprotéger l'éthynylphosphonate **321** pour réaliser ensuite l'étape de bromation. Le TMSA **320** est alors déprotoné et l'alcynure ainsi généré est mis en présence du chlorophosphate d'éthyle **212** pour donner accès au triméthylsilylacétylène phosphonate d'éthyle **321** (*Schéma 127*).



Base	rdt
EtMgBr *n*-BuLi	multiple produits organophosphorés 28%

Schéma 127. Utilisation du TMSA **320** pour la formation de l'alcynylphosphonate **321**.

L'utilisation du bromure de méthylmagnésium conduit à la formation de produits secondaires. Cependant, l'utilisation du butyllithium conduit à la formation du produit désiré avec un faible rendement de 28% après purification par chromatographie sur gel de silice. En 2002, Mignani et collaborateurs décrivent une synthèse directe de l'éthynylphosphonate **312** non protégé en traitant le TMSA **320**, en milieu basique, avec le chlorophosphate d'éthyle **212** (*Schéma 128*).[132]

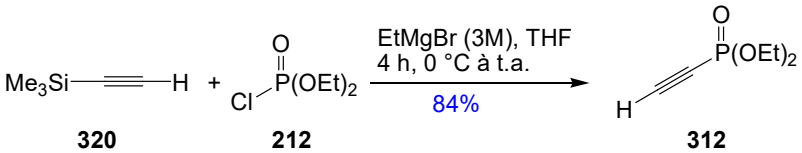


Schéma 128. Formation de l'éthynylphosphonate **312** à partir du TMSA.

Les auteurs montrent que dans ces conditions, le groupement TMS est coupé lors du traitement de la réaction et seul le produit déprotégé est formé avec un très bon rendement de 84%. Quelques années auparavant, Dutremez et collaborateurs montrent que le

[132] Vuilhorgne, M.; Malpart, J.; Mutti, S.; Mignani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 159–162.

triméthylsilylacétylène phosphonate **321** peut être formé, par réaction de type Michaelis-Arbuzov, à partir du triéthylphosphite **178b** et du chloro-TMSA **322**, selon la méthode proposée par Burt et Simpson.[133] Cependant, le triméthylsilylacétylène phosphonate **321** n'est pas isolé. Il est déprotégé lors du traitement par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10% pour conduire à l'éthynylphosphonate **312** avec un excellent rendement de 81% (*Schéma 129*).[134]

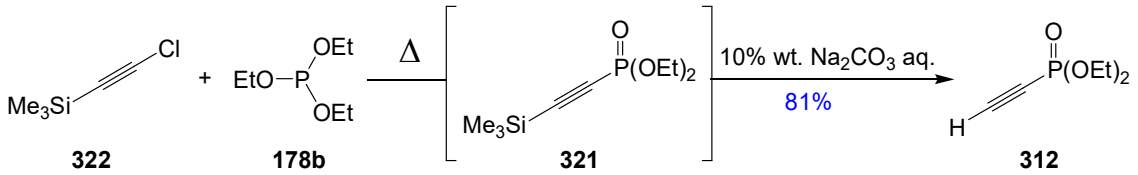


Schéma 129. Synthèse d'éthynylphosphonate **312** à partir du chloro-TMSA **322**.

Pour revenir à nos propres résultats, malgré le faible rendement de 28% lors de la formation du triméhtylsilylacétylène phosphonate **321**, nous avons étudié la bromation directe du phosphonate **321** pour obtenir le composé attendu **305**. Ainsi, le produit protégé **321** est directement engagé dans l'étape de bromation selon les conditions réactionnelles précédemment utilisées. Le bromophosphonate **305** est alors obtenu avec un bon rendement de 74% (*Schéma 130*).

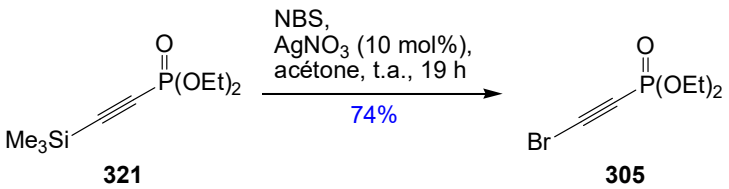


Schéma 130. Synthèse du bromophosphonate **305** à partir de l'alcyne **321**.

Devant ce résultat encourageant, nous nous sommes penchés sur une synthèse efficace du triméhtylsilylacétylène phosphonate **321** qui reste encore l'étape limitante de notre méthodologie.

En s'inspirant des travaux de Dutremez, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un chlorophosphite pour remplacer le chlorophosphate d'éthyle **212**.[134]

[133] Burt, D. W.; Simpson, P. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2273–2276.
[134] Dutremez, S. G.; Guerin, C.; Henner, B. J. L.; Tomberli, V. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *160*, 251–269.

1.4.a.iv. Utilisation du triméthylsilylacétylène et chlorophosphite d'éthyle

Cette nouvelle stratégie repose sur l'utilisation du TMSA **320**, et du chlorophosphite d'éthyle **322**, pour donner l'alcyne phosphite **323**. Ce dernier est ensuite oxydé en phosphonate **321** puis bromé pour obtenir le bromoalcyne phosphonate **305** (*Schéma 131*).

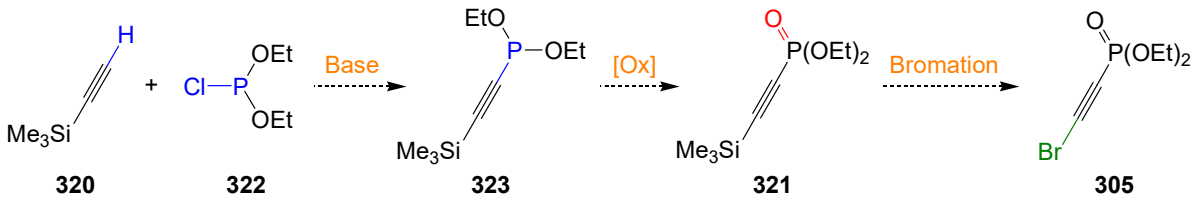


Schéma 131. Nouvelle approche pour la formation du bromoalcyne phosphonate **305**.

Pour commencer, nous nous sommes intéressés à la formation du triméthylsilylacétylène phosphite **323**. Ce dernier est préparé à partir du TMSA **320** qui, traité avec le chlorophosphite d'éthyle **322** dans le THF à -78 °C, donne le produit attendu **323** (*Schéma 132*).

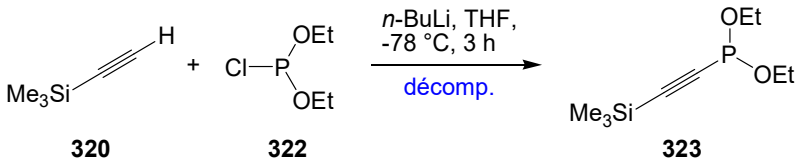


Schéma 132. Formation de l'alcyne phosphite **323**.

La formation d'un nouveau produit est observée sur CCM. De plus, l'analyse RMN ^{31}P du brut réactionnel confirme bien la formation d'un nouveau phosphite (δ = 128,7 ppm) qui pourrait correspondre au produit **323** attendu. Cependant, le produit se dégrade lors de sa purification par chromatographie sur gel de silice.

La présence de chlorophosphite n'étant pas gênante pour la suite de la synthèse du bromoalcyne **305**, nous avons testé la formation de ce dernier sans aucune purification du phosphite **323**. Le TMSA **320** est traité dans les conditions précédentes pour former l'intermédiaire phosphite **323**. Ce dernier est ensuite oxydé en présence d'hydro-peroxyde de *tert*-butanol à température ambiante pendant 18 h pour conduire à la formation du phosphonate **321**. Cet alcyne phosphonate silylé **321** est ensuite mis en réaction dans les conditions classiques de bromation ($AgNO_3$ cat., NBS, acétone) en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent pour former le dérivé bromé **305** avec un excellent rendement de 61% sur trois étapes (*Schéma 133*).

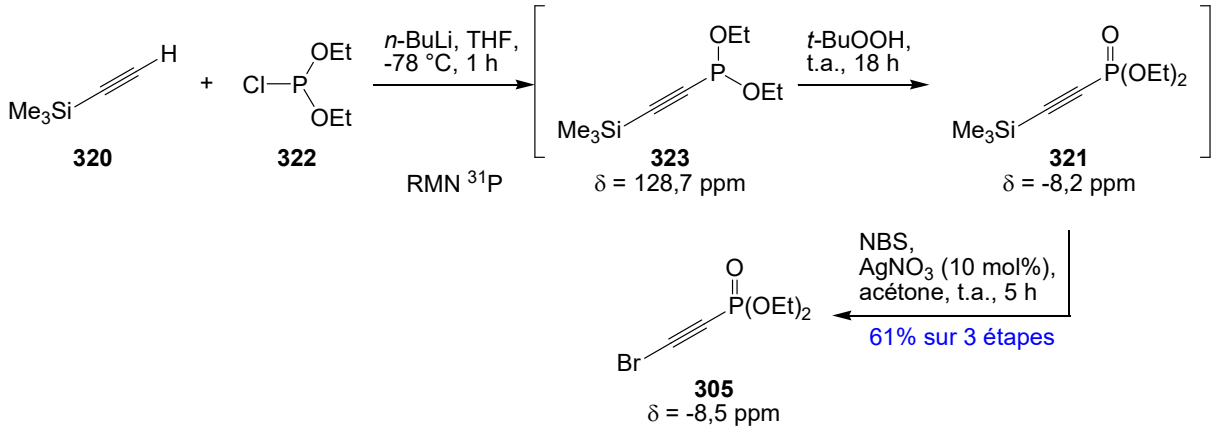
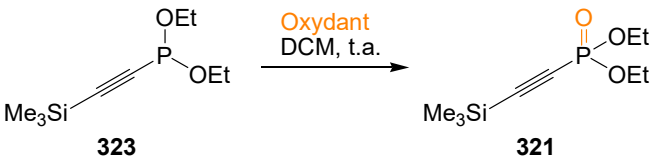


Schéma 133. Première voie de synthèse du bromoalcyne **305**.

Le phosphite **323** étant sensible à la purification sur gel de silice et le brut réactionnel étant suffisamment propre, ce dernier est directement engagé dans l'étape d'oxydation. Le produit d'oxydation **321** étant lui aussi délicat à isoler, il est directement engagé dans l'étape de bromation pour donner le composé attendu **305** qui est stable lors de la purification sur silice. Cette séquence en trois étapes ne nécessite donc qu'une seule étape de purification sur silice. Cette voie de synthèse nous permet de former de grandes quantités de bromoalcyne (environ 3 g.) nécessaire pour la suite de notre synthèse.

Cependant, des problèmes de reproductibilité sont apparus et les rendements ont diminué jusqu'à atteindre 30%. Après de nombreux tests, nous nous sommes aperçus que la diminution de ce rendement était liée à l'utilisation d'un nouveau lot d'hydro-peroxyde de *tert*-butanol. Pour pallier ce problème, nous avons donc essayé de réaliser l'étape d'oxydation à l'aide d'autres réactifs. Nous avons testé le peroxyde d'hydrogène, le dioxyde de manganèse(IV), l'oxone ou encore placé le milieu réactionnel sous atmosphère de dioxygène, pour oxyder le phosphite **323** en phosphonate **321** (*Schéma 134*).



Oxydant	Résultat
H_2O_2	rendements faibles (rdt < 30%)
atm. O_2	pas d'oxydation, nombreux produits organophosphorés
MnO_2	Conv. < 22% après 24 h.
Oxone	nombreux produits organophosphorés

Schéma 134. Conditions d'oxydation pour la formation de l'éthynylphosphonate **321**.

L'utilisation de peroxyde d'hydrogène donne de mauvais rendements (<30%) pour la formation du phosphonate **321**. L'utilisation de dioxygène ne permet pas d'oxyder l'éthynylphosphite **323**, mais conduit à la formation de nombreux produits organophosphorés. Bien que l'on observe la formation du phosphonate **321** en faible quantité par utilisation de l'oxone, il y a aussi formation de nombreux produits organophosphorés. Par ailleurs, l'utilisation de dioxyde de manganèse(IV) permet de former de façon propre le composé attendu, cependant, la réaction est très lente et seuls 22% du phosphite sont convertis après 24 h de réaction.

En parallèle de ces travaux, nous nous sommes intéressés à la modulation de la fonction phosphonate afin d'étudier les effets électroniques que cette dernière peut avoir sur la triple liaison lors, notamment, des réactions de cycloadditions. Pour cela, nous avons essayé de synthétiser l'éthynylthio-phosphonate **324**. En s'inspirant des travaux de Prishchenko et collaborateurs,[135] le triméthylsilyle phosphite **323**, porté au reflux de l'éther diéthylique en présence de soufre moléculaire, conduit au thiophosphonate **324** désiré avec un très bon rendement de 80%. Ce dernier est engagé dans l'étape de bromation afin de former le bromoalcyne soufré attendu **325**. Cependant, dans ces conditions réactionnelles, aucune bromation du composé n'est observée, seule la transformation du thiophosphonate **324** en phosphonate **321** a lieu (*Schéma 135*).

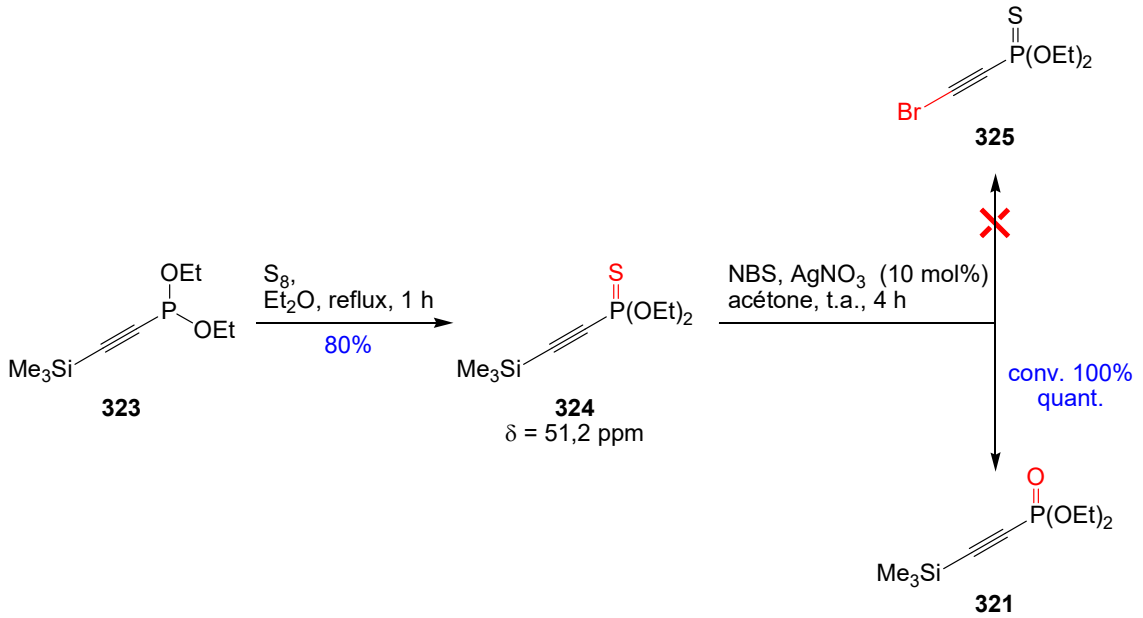


Schéma 135. Synthèse de bromoalcyne thiophosphonate **325**.

[135] Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Petrosyan, V. S. *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 352–372.

Bien que l'utilisation du thio-phosphonate semble intéressante d'un point de vue électronique pour les réactions de cycloaddition, le bromo éthynylthio-phosphonate **325** n'a pas été formé.

Devant ces différents problèmes de réactivité et surtout de reproductibilité, nous avons dû nous tourner vers une dernière stratégie a priori plus coûteuse.

1.4.a.v. Utilisation du triisopropylsilylacétylène et du chlorophosphite d'éthyle

Pour s'affranchir des différentes contraintes précédentes, nous sommes partis du triisopropylacétylène **326** (TIPSA) commercialement disponible mais plus coûteux que son homologue TMS. Pour cette nouvelle étude, nous avons repris nos travaux du début en faisant réagir le TIPSA **326** avec le chlorophosphate d'éthyle **212**. La présence du TIPS sur la triple liaison devrait alors conférer aux différents intermédiaires une meilleure stabilité et ainsi donner de meilleurs rendements et faciliter les étapes de purification. La suite de la synthèse impliquerait alors une déprotection pour libérer l'éthynylphosphonate **312** qui serait ensuite bromé afin de conduire au bromoalcyne **305** attendu (*Schéma 136*).

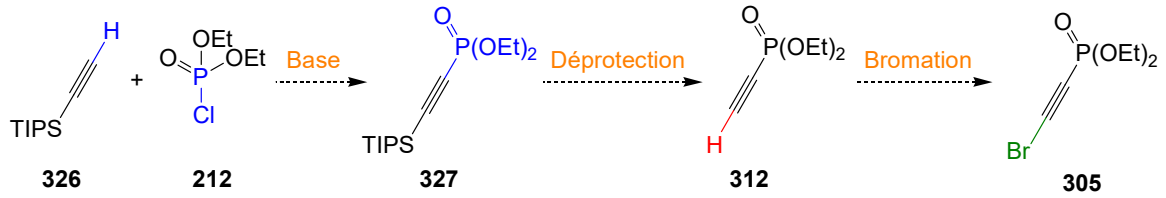


Schéma 136. Nouvelle stratégie pour la formation du bromo éthynylphosphonate **305**.

Le TIPSA **326** est alors engagé en présence de chlorophosphate d'éthyle **212** en conditions basiques dans le THF à -78 °C, pour donner quantitativement le TIPS-éthynylphosphonate **327** (*Schéma 137*).

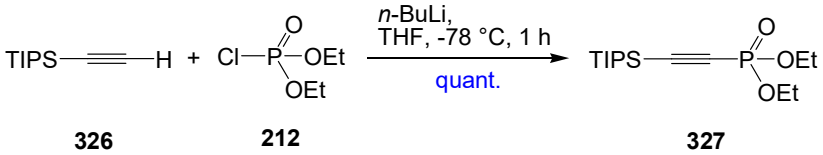


Schéma 137. Synthèse du TIPS-éthynylphosphonate **327**.

Cette réaction permet d'obtenir le composé attendu **327** suffisamment propre pour être directement engagé dans l'étape de déprotection. Précédemment, nous avons procédé à l'étape de bromation par action du NBS catalysée par le nitrate d'argent directement à partir de l'alcyne silylé **321**. Cependant, lorsqu'un TMS est remplacé par un TIPS, cette bromation directe ne peut plus avoir lieu. Il est alors nécessaire de déprotéger l'alcyne en premier puis, dans un

second temps, de réaliser la bromation en présence de nitrate d'argent. En 2006, Kim et collaborateurs rapportent, en une seule étape, la synthèse d'un bromoalcyne **329** à partir d'un alcyne protégé par un groupement TIPS **328**. Pour cela, ils utilisent deux stratégies distinctes. Une première méthode consiste à utiliser du fluorure de tétrabutylammonium avec quatre équivalents de NBS et du nitrate d'argent. La seconde stratégie repose sur l'utilisation du fluorure d'argent en quantité stoechiométrique, en présence d'un équivalent de NBS. Ces deux méthodes fonctionnent avec d'excellents rendements (*Schéma 138*).[136]

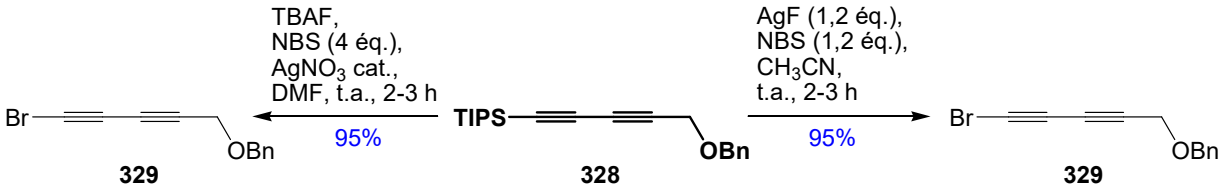


Schéma 138. Deux voies d'accès au bromoalcyne **329** à partir du produit protégé **328**.

Il est cependant important de noter certains points. Dans la première voie d'accès au bromoalcyne **329**, les quatre équivalents de NBS sont indispensables pour la formation du dérivé bromé. En effet, avec seulement un équivalent, la réaction s'arrête à la simple déprotection. De plus, l'utilisation du nitrate d'argent en quantité catalytique n'est pas nécessaire. En effet, la réaction donne de bons résultats sans utiliser ce dernier. Dans la seconde approche, seulement un équivalent de NBS est utilisé. Cependant, c'est également le cas pour le fluorure d'argent. Cette stratégie a également été utilisée avec des alcynes substitués par des groupements aryles, ou alcools et phénols protégés par un groupement TIPS. En s'inspirant des travaux de Guillemin et collaborateurs,[137] la réaction de déprotection/bromation, en une étape, nécessitant deux équivalents de fluorure d'argent a été testée. Le triisopropylacétylène phosphonate **327** brut est mis en réaction avec deux équivalents de fluorure d'argent et de NBS, dans l'acétonitrile à température ambiante, pendant 2,5 heures, pour conduire au produit bromé **305** attendu avec un excellent rendement de 80% *(Schéma 139*).

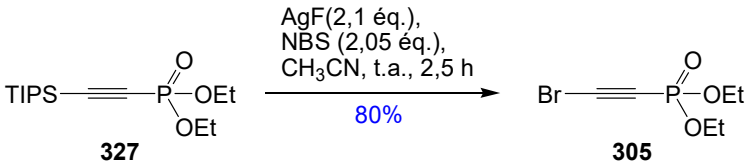


Schéma 139. Formation du bromoalcyne **305** en une étape.

[136] Lee, T.; Kang, H. R.; Kim, S.; Kim, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4081–4085.
[137] Kerisit, N.; Toupet, L.; Larini, P.; Perrin, L.; Guillemin, J.-C.; Trolez, Y. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 6042–6047.

Le dérivé bromé **305** est formé avec un très bon rendement de 80%. Cette stratégie présente néanmoins un inconvénient économique majeur. En effet, l'utilisation de deux équivalents de fluorure d'argent rend cette réaction très couteuse lors du passage à l'échelle du gramme. Nous nous sommes alors intéressés aux différents rôles que chaque partenaire pouvait avoir dans cette réaction. Après analyse des conditions réactionnelles, il apparait que les ions fluorures assurent la coupure de la liaison carbone-silicium. Ensuite, le NBS et l'argent permettent la réaction de bromation. Afin d'éviter l'utilisation de AgF en quantité stoechiométrique, nous avons alors cherché une source alternative d'ions fluorures. La bromation quant à elle aura lieu dans les conditions classiques (NBS, $AgNO_3$ $_{cat.}$). Pour cela, on se propose pour former le bromophosphonate **327** d'utiliser le fluorure de césium en quantité stoechiométrique suivi de la réaction de bromation pour former le bromo éthynylphosphonate **305** attendu (*Schéma 140*).

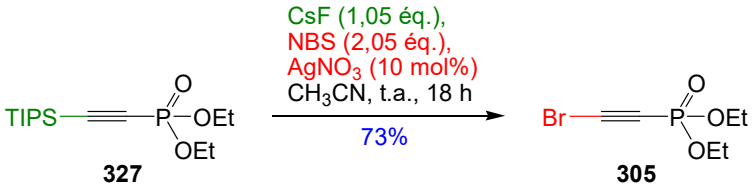
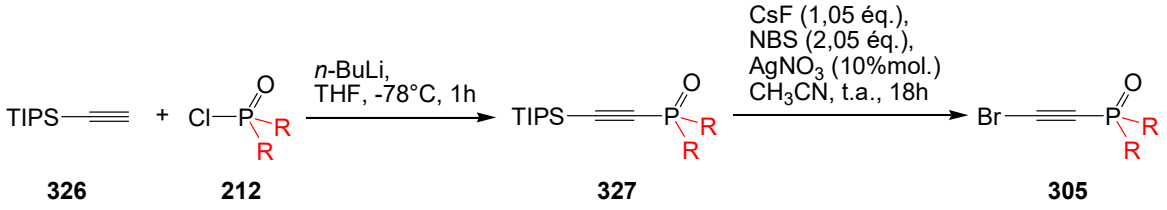


Schéma 140. Déprotection et bromation de l'alcyne phosphonate **327**.

Le produit attendu est formé avec un rendement de 73%. Différents solvants comme l'acétone, l'éthanol, ainsi que différentes sources d'ions fluorures, tels que le fluorure de sodium ou de potassium ont été testés. Cependant, le fluorure de césium dans l'acétonitrile est le système présentant le meilleur résultat pour cette réaction. Il faut noter que dans les mêmes conditions réactionnelles, Kim et collaborateurs n'ont pu observer la formation du dérivé bromé **305** à partir de l'alcyne protégé **327**. Dans leur cas, seul le composé de départ est récupéré.[136]

La formation de ce dérivé bromé **305** a été réalisée sans purification de l'intermédiaire **327** et est obtenu avec 65% de rendement sur deux étapes dans le meilleur des cas. La réaction est reproductible avec des rendements variant entre 50 et 55%. Afin de moduler les propriétés électroniques de l'alcyne, nous avons ensuite voulu introduire différents groupements phosphorylés sur la triple liaison. Les dérivés phosphorylés **212a-d** sont alors mis en réaction avec le TIPSA **320** pour former les intermédiaires **327a-d**. Ceux-ci sont directement engagés dans l'étape de bromation pour donner les bromoalcynes **305a-d** correspondants (*Schéma 141*).



	R	Rdt sur 2 étapes
a	OEt	55%
b	OPh	65% (non isolé)*
c	OCH_2CCl_3	21% (non isolé)*
d	Ph	48%

* ratio déterminé par RMN ^{31}P

Schéma 141. Etendue et limitations pour la formation de bromo éthynylphosphorylés **305**.

Les dérivés bromés sont obtenus avec de bons rendements compris entre 48% et 65% sur deux étapes. Cependant, dans le cas de le chaîne trichloroéthanol et phénol, les produits sont formés avec des rendements de 21% et 65% sans qu'il soit possible de les isoler par chromatographie sur gel de silice.

Cette stratégie nous a permis d'obtenir les dérivés bromés, avec de bons rendements, nécessaires pour la formation des ynamido-phosphonates par couplage cuprocatalysé.

1.4.b Couplage cuprocatalysé pour la formation des ynamides

1.4.b.i. Formation des ynamido-phosphonates d'éthyle

Pour former les ynamido-phosphonates attendus, nous avons utilisé la méthode robuste précédemment décrite par Hsung et collaborateurs (*schéma 115*, *page 95*)[121] et utilisée avec succès au laboratoire sur d'autres substrats.[138] Les conditions de la réaction ont donc été appliquées à notre dérivé phosphonate **305**. Ce dernier est alors mis en réaction avec un sulfonamide **331**, préalablement préparé, en présence d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre, de 1,10-phénanthroline, de phosphate de potassium dans le toluène à 70 °C (*Schéma 142*).

[138] Gomes, F.; Fadel, A.; Rabasso, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5439–5444.

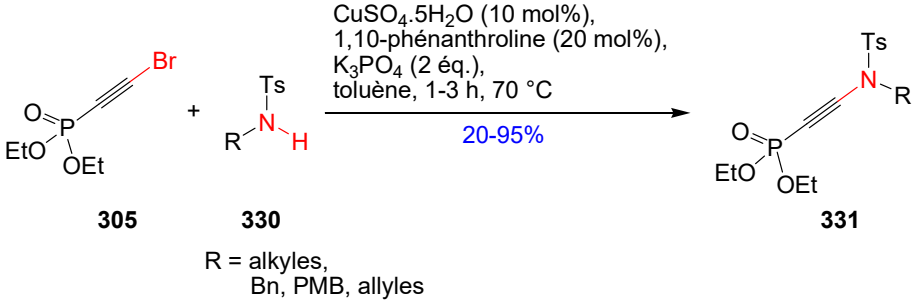


Schéma 142. Synthèse d'ynamido-phosphonates **331**.

Cette stratégie permet de former de façon simple et efficace différents ynamido-phosphonates **331** avec des rendements moyens à excellents.

1.4.b.ii. Etendue et limitations de la réaction

1.4.b.ii.1. Formation d'ynamide à partir de tosyle amines

Cette méthode nous a ainsi permis de préparer un grand nombre d'ynamido-phosphonates **331** en partant d'un sulfonamide **330**, du bromo éthynylphosphonate **305** et de cuivre(II). L'utilisation des groupements benzyle, *ortho*-bromobenzyle et *para*-méthoxybenzyle permettent d'obtenir les ynamido-phosphonates correspondants **331a**, **331h** et **331b** avec d'excellents rendements (90% à 95%). L'utilisation de groupements *para*-méthoxy-homo-benzyles non substitués et *gem*-diméthylés a également permis de préparer les ynamido-phosphonates correspondants **331f** et **331e** avec de bons rendements (79% et 76%). Des chaines alkyles introduites sur l'atome d'azote : méthyle **331l** (60%) et isobutyle **331j** (49%), mais aussi des chaines plus encombrantes, telles qu'un isopropyle **331k** (54%), le 1-méhyl-1-phénylméthane **331g** (68%), le cycle ponté **331o** (64%) ou encore un bicycle **331n** (20%), ont permis de former les ynamido-phosphonates. Dans ce dernier exemple, bien que le rendement de la réaction soit faible, une conversion totale du composé de départ est observée. De même, l'ynamido-phosphonate **331m** issu du couplage avec le *tert*-butyl tosylamide, très encombré, a été préparé avec un rendement de 25% mais avec une faible conversion de 36% du produit de départ. Il faut tout de même noter que pour ce dernier exemple nous n'avons pas réussi à reproduire ce résultat. Des ynamides avec d'autres fonctions chimiques plus complexes ont aussi pu être formés. C'est le cas pour les fonctions acétal **331c** (84%), méthionine protégée **331p** (23%), phénol **331i** (31%) ou encore allyle **331d** (64%). Le faible rendement lié à la présence de la méthionine peut provenir de l'encombrement stérique

en position α. Egalement, le faible rendement dans le cas du phénol peut résider dans la compétition entre la formation de l'ynamide et l'ynol[119,139] (*Schéma 143*).[140]

[139] Marzo, L.; Parra, A.; Frías, M.; Alemán, J.; García Ruano, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4405–4409.
[140] Perez, V.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Synthesis* **2017**, DOI : 10.155/s-0036-1589042

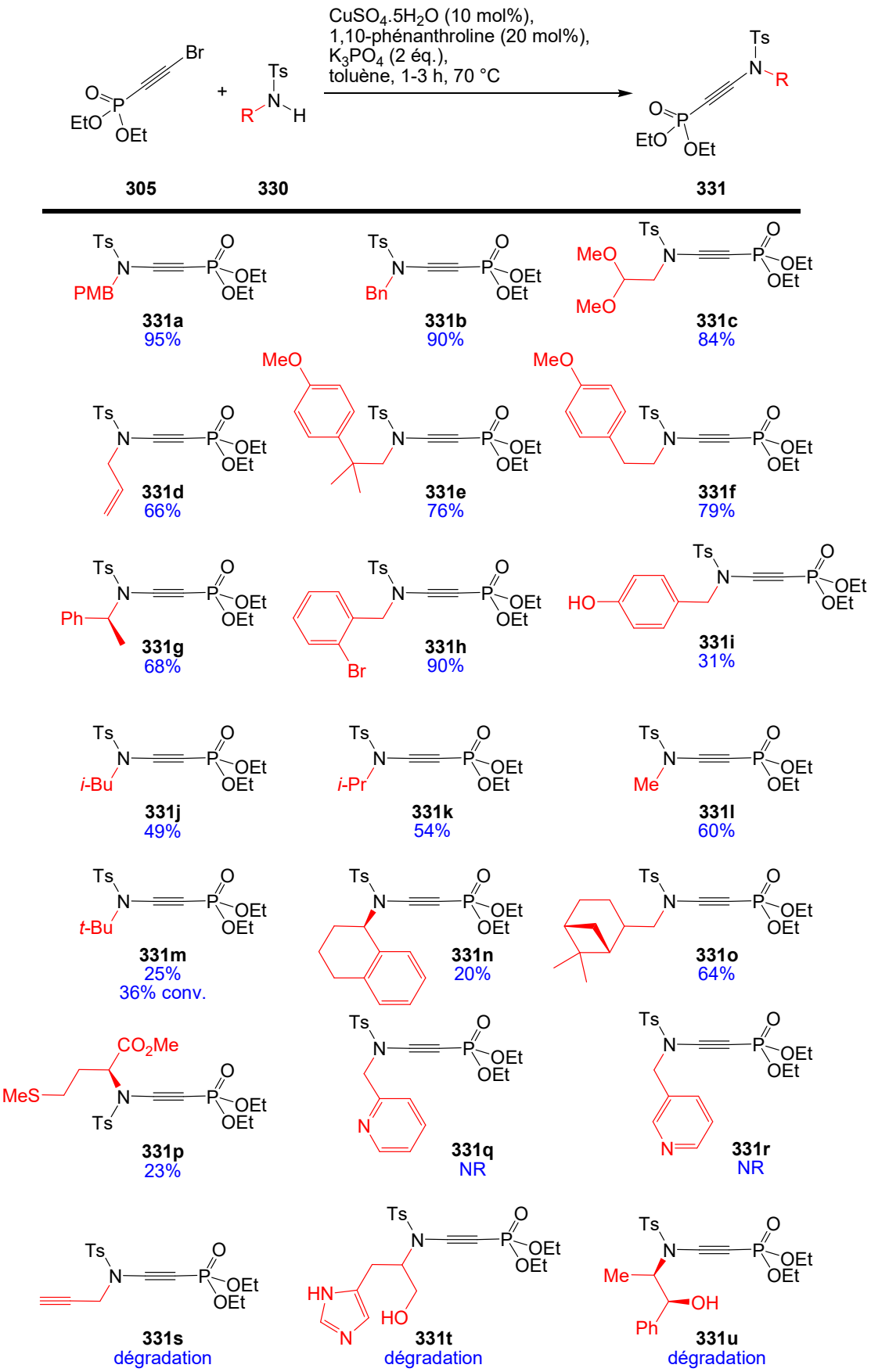


Schéma 143. Etendue et limitations de la formation des ynamido-phosphonates.

Il est important de retenir que les ynamides benzylés **331b** et *para*-méthoxybenzylés **331a** peuvent être préparés à l'échelle du gramme avec des rendements similaires (environ 90%). Par ailleurs, l'encombrement stérique des sulfonamides (le *tert*-butyle **331m**, le bicycle **331n** et la méthionine **331p**) tendent à diminuer le rendement de la réaction. Pour le couplage avec le groupement allyl **331d**, Hsung et collaborateurs rapportent qu'en chauffant, leurs ynamides peuvent être sujet à un réarrangement de type aza-Claisen impliquant une baisse du rendement de la réaction.[141] Ce réarrangement n'est pas observé lors de la formation de l'ynamido-phosphonate **331d**. En RMN du ^{31}P, seule la formation de l'ynamido-phosphonate **331d** est observée. Cependant, dans le cas du sulfonamide propargylique, l'ynamide **331s** n'est pas formé. Différents produits organophosphorés, non isolables, sont obtenus pouvant-être dûs à ce réarrangement. L'utilisation de phénol libre conduit à l'ynamide correspondant **331i**, avec un faible rendement de 31% mais une conversion de 62% du bromoalcyne de départ. Le pKa du phénol (pKa ≈ 18,0 dans le DMSO)[142] et du sulfonamide (pKa ≈ 16,1 dans le DMSO)[143] sont suffisamment proche pour qu'une réaction compétitive entre ces deux nucléophiles puissent être envisagée. Par ailleurs, l'utilisation d'un dérivé de l'éphédrine **331u** présentant une fonction alcool libre et un encombrement stérique semble interférer dans la réaction de couplage. Egalement, l'utilisation d'un dérivé imidazolique **331t** peut poser problème lors du couplage cuprocatalysé. Dans ces deux cas, l'utilisation de ces réactifs forment chacun majoritairement un produit secondaire inconnu. L'utilisation de tosylamides substitués par une pyridine ne permet pas la formation des ynamides **331q** et **331r** correspondants. On observe la dégradation du composé de départ.

L'utilisation de cette méthode nous a permis de former des ynamido-phosphonates **331a-p**, avec de bons rendements, et une grande diversité de chaines latérales sur l'atome d'azote.

1.4.b.ii.2. Différents sulfonamides

Dans l'optique d'obtenir une plus grande diversité d'ynamido-phosphonates, nous avons remplacé le groupement tosyle sur l'atome d'azote par d'autres sulfonyles. Les différents sulfonamides **332** ont été placés dans les conditions de couplages précédentes, en présence du bromo éthynylphosphonate **305**, pour donner les ynamido-phosphonates **333** correspondants (*Schéma 144*).

[141] DeKorver, K. A.; North, T. D.; Hsung, R. P. *Synlett* **2010**, 2397–2402.
[142] Bordwell, F. G.; McCallum, R. J.; Olmstead, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1424–1427.
[143] Bordwell, F. G.; Fried, H. E.; Hughes, D. L.; Lynch, T. Y.; Satish, A. V.; Whang, Y. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3330–3336.

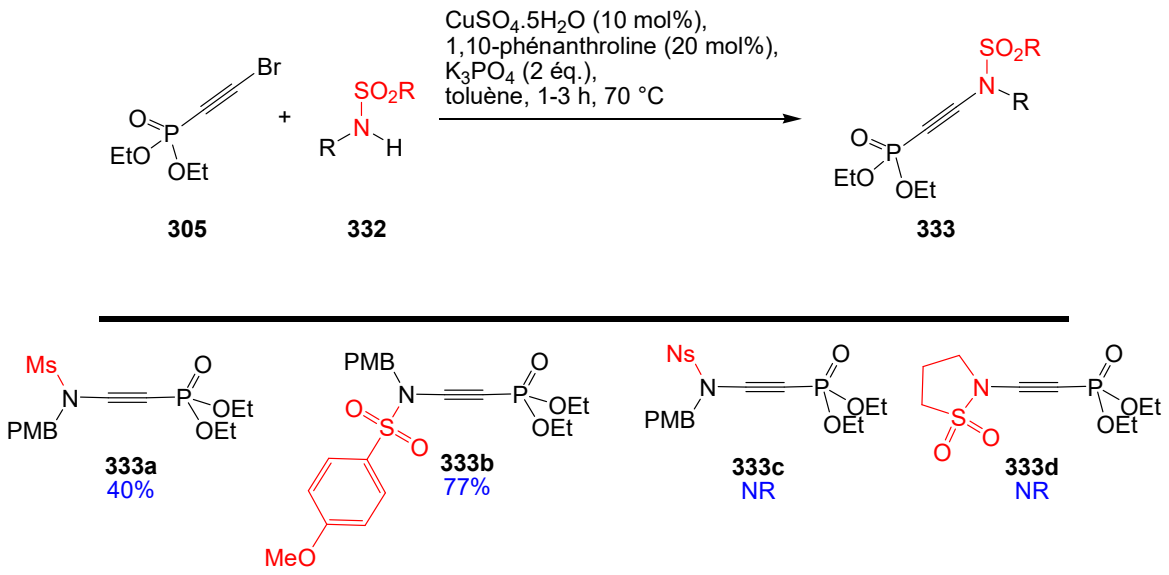


Schéma 144. Utilisation de différents sulfonamides.

Le mésyle et *para*-méthoxyphénylsulfonyle conduisent à la formation des ynamides **333a** et **333b** avec des rendements respectifs de 40 et 77%. En revanche, l'utilisation d'un groupement nosyl ne permet pas de préparer l'ynamido-phosphonate **333c**. Dans ce cas, seul le bromo éthynylphosphonate **305** de départ est retrouvé. Cela peut s'expliquer par la présence d'un groupement fortement électroattracteur qui désactive le pouvoir nucléophile de l'atome d'azote, l'empêchant ainsi de réaliser la réaction de couplage. Par ailleurs, de façon inattendue, aucune réaction n'est observée lors de l'utilisation du sulfonamide cyclique pour la formation de l'ynamide **333d**, le composé bromo éthynylphosphonate **305** est récupéré.

1.4.b.ii.3. Différents groupements électroattracteurs sur l'amide

Toujours dans notre volonté d'étendre la réaction, nous avons voulu remplacer le groupement électroattracteur tosyle par d'autres groupements électroattracteurs connus pour conduire à la formation d'ynamides (amides, carbamates). Différents dérivés d'amides **334** en présence du bromo éthynylphosphonate **305** ont été placés en réaction pour conduire aux ynamido-phosphonates correspondants **335** (*Schéma 145*).

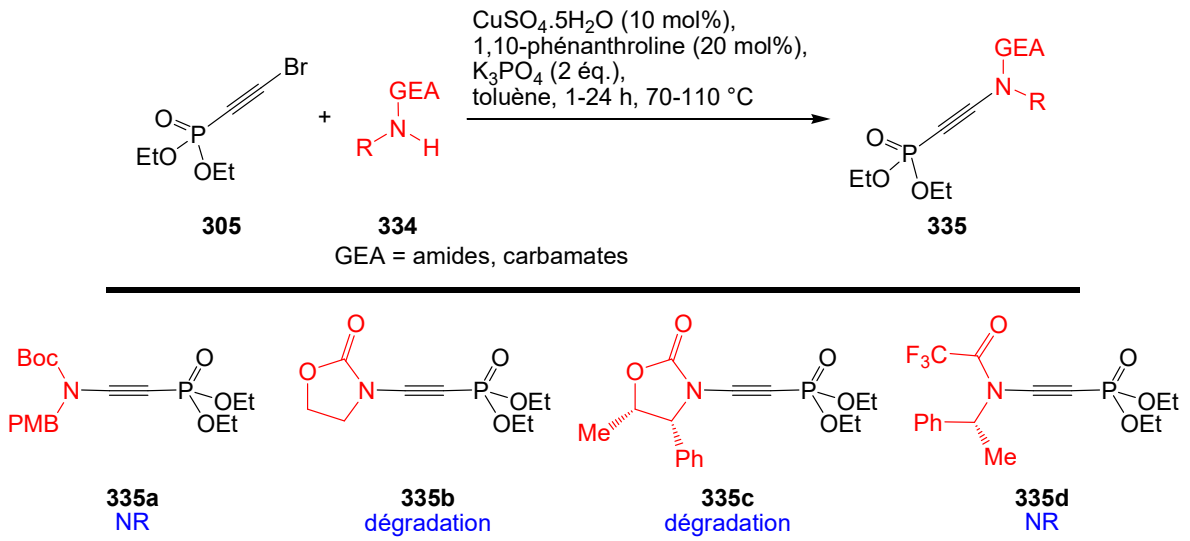


Schéma 145. Essais de formation des ynamido-phosphonates **335a-d**.

La réaction de couplage effectuée avec différentes bases (K_2CO_3, K_3PO_4) à différentes températures (70, 90 et 110 °C) n'a pas permis d'obtenir les ynamido-phosphonates attendus. Dans le cas où des groupements Boc **334a** et trifluoroacétamide **334d** sont utilisés, seul le produit d'homocouplage du bromoalcyne **305** est obtenu avec le composé de départ **305**. Pour la chaine trifluoroacétamide, comme dans le cas du groupement nosyle, la faible nucléophilie de l'atome d'azote ne permet pas le couplage. Par ailleurs, à partir des deux oxazolidinones, les ynamido-phosphonates **335b** et **335c** ne sont pas obtenus. Cependant, il y a formation de produits secondaires non identifiables dans chaque cas.

Hsung et collaborateurs décrivent la formation d'ynamines par couplage entre un atome d'azote présent dans un cycle hétéroaromatique (indole, pyrrole) et un bromoalcyne.[121] Nous avons donc tenté le couplage direct entre l'indole **336** sur le bromoalcyne **305** pour former l'ynamino-phosphonate **337** (*Schéma 146*).

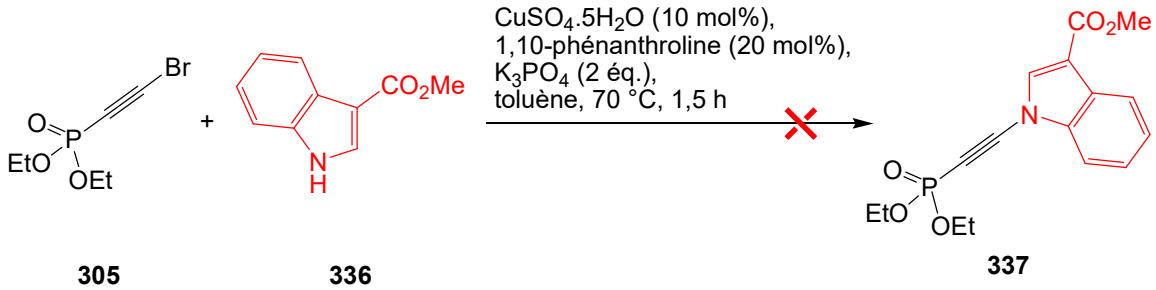


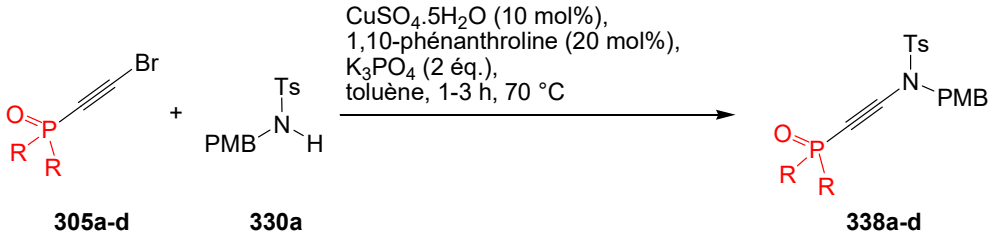
Schéma 146. Couplage cuprocatalysé avec un dérivé indolique.

Dans ce cas, la dégradation du bromoalcyne **305** est observée et conduit à la formation de nombreux produits organophosphorés sans que l'ynamino-phosphonate **337** ne soit formé.

Ces quelques exemples montrent les limitations de cette approche pour la formation des ynamido-phosphonates diversement substitués sur l'atome d'azote. D'autres modulations peuvent être réalisées pour modifier les propriétés électroniques de cette triple liaison, notamment au niveau de l'atome de phosphore.

1.4.b.ii.4. Utilisation de différentes fonctions phosphorylées

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'utilisation de différents bromoalcynes phosphorylés afin de remplacer le groupement phosphonate d'éthyle par d'autres groupements phosphorylés. Ces modifications vont permettre de modifier la demande électronique de l'ynamide **338**. Pour cela, le couplage cuprocatalysé des dérivés phosphorylés **305a-d** a été effectué en présence du sulfonamide **330a** pour conduire, aux ynamides **338a-d** (*Schéma 147*).



		R	rdt
phosphonate	**a**	OEt	95%
	b	OPh	NR
	c	OCH_2CCl_3	NR
oxyde de phosphine	**d**	Ph	85%

Schéma 147. Formation de différents ynamides phosphorylés.

Dans le cas du phosphonate d'éthyle **305a**, l'ynamido-phosphonate **338a** est formé avec un rendement de 95%. Cependant, en présence de chaines phosphonates plus intéressantes, comme un phosphonate de phényle **338b** ou un phosphonate de trichloroéthyle **338c**, aucune réaction n'est observée. On récupère dans ce cas les réactifs de départ. D'un autre côté, l'utilisation cette fois-ci de l'oxyde de phosphine **338d** permet d'obtenir le produit attendu avec un très bon rendement de 85%.

D'autres sulfonamides **330a,d,m,v** ont été utilisés en présence du bromo oxyde de phosphine **305d**, et à chaque fois les ynamides **339a,d,k,v** correspondants sont obtenus avec des rendements convenables (*Schéma 148*).

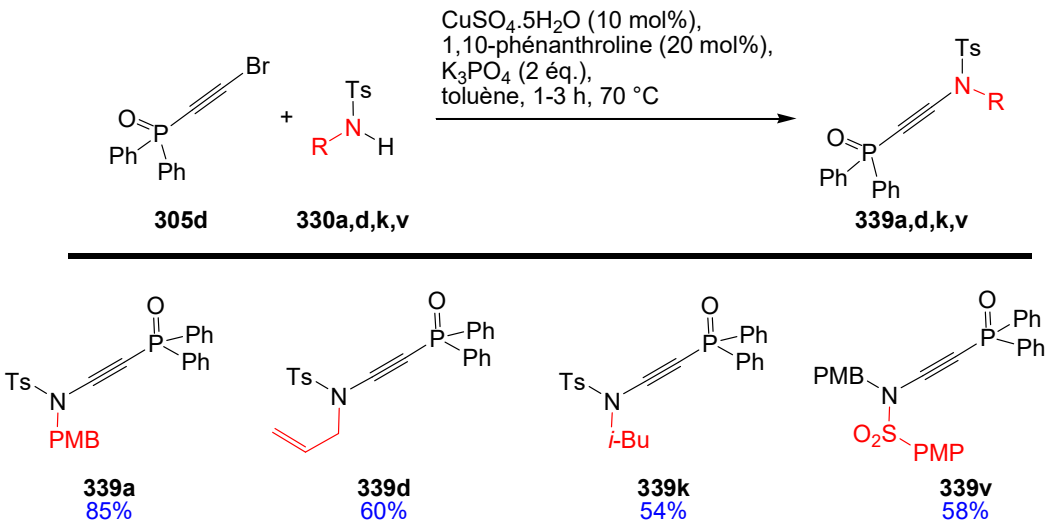


Schéma 148. Préparation d'oxydes d'ynamido-phosphines **339**.

Différents substituants (PMB (**339a**), allyle (**339d**) ou encore SO_2PMP (**339v**)) ont pu être introduits sur l'atome d'azote avec des rendements moyens à excellents. Par ailleurs, le sulfonamide **330k** possédant un léger encombrement stérique (*i*-Bu) a pu être transformé en ynamide **339k** avec un bon rendement de 54%. On peut conclure que l'utilisation d'oxyde de phosphine donne les mêmes résultats que l'utilisation du groupement phosphonate d'éthyle.

En conclusion, nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès aux ynamido-phosphonates par couplage cuprocatalysé entre un sulfonamide et un bromoalcyne. A ce jour, cette méthode possède néanmoins quelques limites, notamment dans la nature du groupement électroattracteur porté par l'atome d'azote. Egalement l'utilisation de groupements encombrants sur l'atome d'azote tendent à diminuer le rendement de formation des ynamides correspondants. Par ailleurs, il est possible de former des ynamides à partir d'alcynyl phosphonates et d'alcynyl oxydes de phosphines. De plus, dans de nombreux exemples, on peut observer la formation, en proportions variables, du produit d'homocouplage de l'alcyne. Il faut cependant retenir que cette méthode nous a permis de synthétiser une grande variété d'ynamido-phosphorylés avec de bons rendements.

Nous allons maintenant nous intéresser à la réactivité de ces composés vis-à-vis de réactions de cycloadditions, d'additions nucléophiles ou encore d'oxydations.

2. Formation d'isoxazoles à partir d'ynamido-phosphonates

Les isoxazoles sont des molécules constituées d'un cycle hétéroaromatique à cinq chainons avec un atome d'azote et un atome d'oxygène liés par une simple liaison. Ces motifs sont présents dans de nombreuses molécules naturelles. On peut notamment trouver ce squelette dans l'acide iboténique **340**, un acide α-aminé simple, qui est biosynthétisé dans les champignons *Amanita muscaria* (amanite tue-mouche) et *Amanita pantherina* (amanite panthère), et qui possède des propriétés neurotoxiques. Cet acide, par décarboxylation, donne accès au muscimol **341**. Ce dernier est un alcaloïde naturel agissant principalement comme agoniste par fixation sur les récepteurs du $GABA_A$ et possédant des propriétés hallucinogènes (*Schéma 149*).[144]

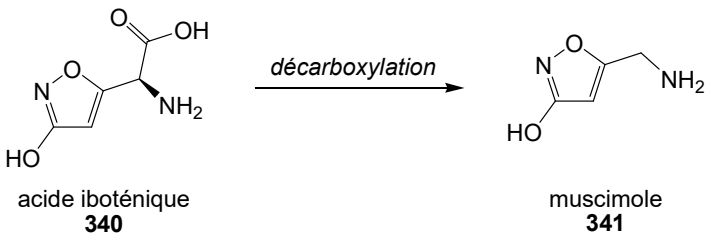


Schéma 149. Molécules naturelles présentant un motif isoxazole.

Le motif isoxazole présente un grand intérêt d'un point de vue biologique. Il est souvent incorporé dans de nombreuses molécules d'intérêts pharmaceutiques[145] comme par exemple dans des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens,[146] inhibiteurs de protéines kinases,[147] ou encore possédant des propriétés anti apoptotiques.[148]

2.1. Méthodes de formations des isoxazoles phosphonates

Les différentes méthodes de synthèse de ces isoxazoles ont très largement été rapportées dans la littérature.[149,145] Nous allons nous intéresser aux méthodes de formation des isoxazoles substitués par un groupement phosphonate en position-4 **342** ou position-5 **343** (*Schéma 150*).

---

[144] Madsen, U.; Brehm, L.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 359–364.
[145] Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583–2614.
[146] Kankala, S.; Kankala, R. K.; Gundepaka, P.; Thota, N.; Nerella, S.; Gangula, M. R.; Guguloth, H.; Kagga, M.; Vadde, R.; Vasam, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1306–1309.
[147] Peifer, C.; Abadleh, M.; Bischof, J.; Hauser, D.; Schattel, V.; Hirner, H.; Knippschild, U.; Laufer, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7618–7630.
[148] Simoni, D.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Rizzi, M.; Grisolia, G.; Eleopra, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Pipitone, M. R.; Bongiorno, M. R.; Aricò, M.; Invidiata, F. P.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4796–4803.
[149] Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925–958.

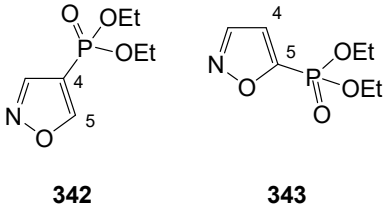


Schéma 150. Isoxazoles phosphonates.

Quelques méthodes sont rapportées pour la synthèse de ces cycles hétéroaromatiques présentant un groupement phosphonate **345**. La méthode la plus utilisée pour la formation de ces produits est la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un oxyde de nitrile (voie a). D'autres méthodes ont été décrites comme l'utilisation de vinylphosphonates en présence de tétranitrométhane par réaction d'hétérocyclisation (voie b), cyclisation d'alcools allyliques (voie c) ou bien d'oximes (voie d) (*Schéma 151*).

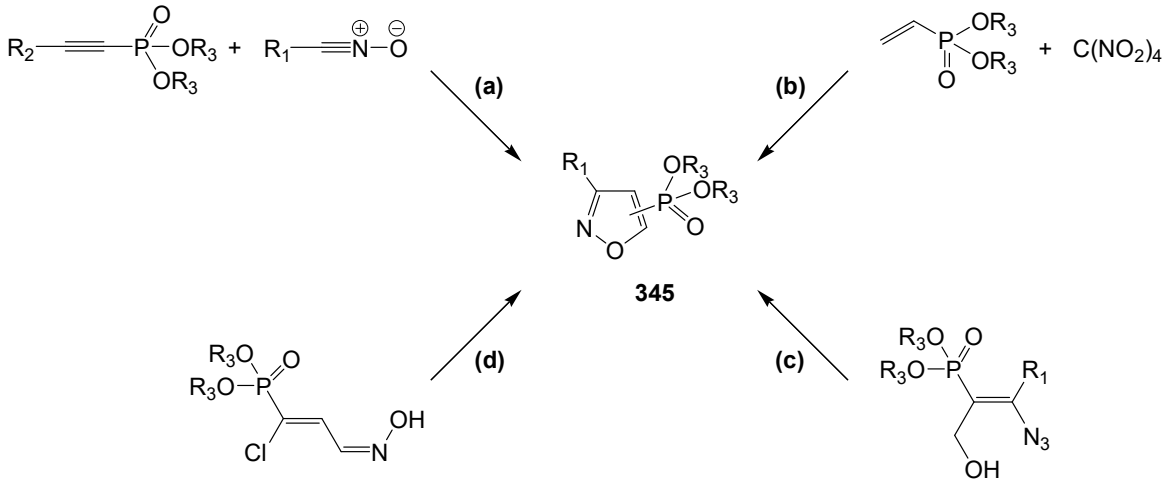


Schéma 151. Méthodes usuelles de formation des isoxazoles phosphonates.

2.1.a Cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcyne

En 1980, Balthazor et collaborateurs rapportent la première cycloaddition 1,3-dipolaire à partir d'un alcyne **346**, substitué par un groupement phosphinate, et un chlorooxime **347**. Ce dernier, en milieu basique, génère *in situ* l'oxyde de nitrile qui réagit par une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'éthynylphosphinate pour former l'isoxazole **348** (*Schéma 152*).[150]

[150] Balthazor, T. M.; Flores, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 529–531.

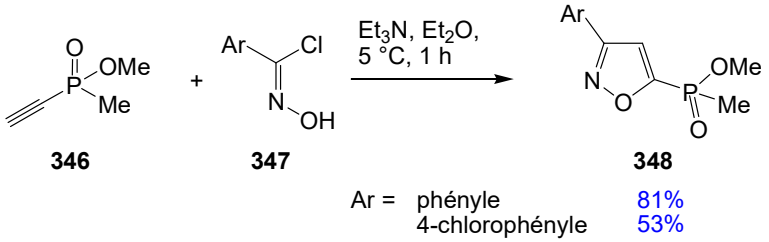


Schéma 152. Synthèse d'isoxazoles-5-phosphinates.

Dans ces conditions, la réaction permet d'obtenir l'isoxazole substitué en position-5 avec de bons rendements et une régiosélectivité totale. D'un autre côté, la formation de l'autre régioisomère a été effectuée par cycloaddition 1,3-dipolaire à partir du β-amino vinylphosphinate **349** et de l'oxyde de nitrile **350**. Le traitement acide de la réaction permet d'obtenir, après élimination d'une molécule de diéthylamine, uniquement l'isoxazole-4-phosphinate **351** avec un rendement de 50% (*Schéma 153*).

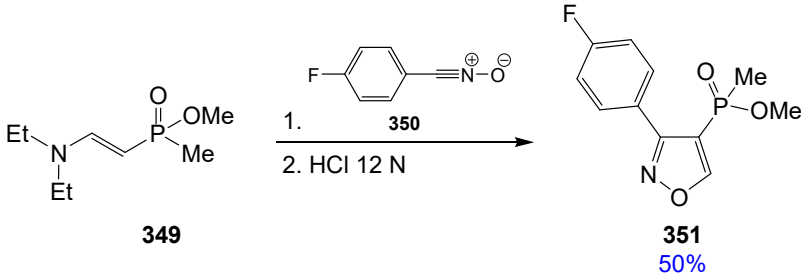


Schéma 153. Synthèse d'isoxazoles-4-phosphinates.

Plus tard, Shen et collaborateurs décrivent la formation d'isoxazoles phosphonates **353**, par réaction de cycloaddition1,3-dipolaire, entre un alcyne phosphonate **352** et un oxyde de nitrile généré *in situ* à partir du chlorooxime **347** (*Schéma 154*).[151]

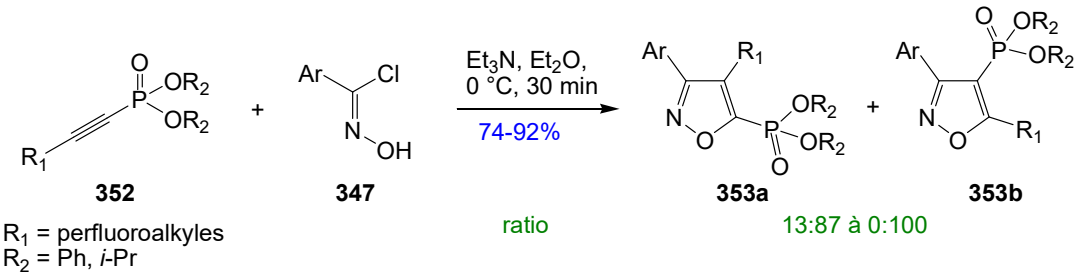


Schéma 154. Synthèse d'isoxazoles phosphonates par cycloaddition 1,3-dipolaire.

Dans cette réaction, les isoxazoles sont formés avec de très bons rendements. Cependant, dans certains cas (Ar = 4-ClC_6H_4 ou 4-FC_6H_4 ; R_1 = CF_3 et R_2 = *i*-Pr), les deux

[151] Shen, Y.; Zheng, J.; Xin, Y.; Lin, Y.; Qi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 997–999.

régioisomères **353a** et **353b** sont formés toutefois avec l'isoxazole-4-phosphonate **353b** en produit majoritaire. Ainsi, la présence d'un groupement encombrant sur le phosphonate semble jouer un rôle dans la sélectivité de la réaction. Bien que la réaction n'ait toujours pas une sélectivité totale, elle reste néanmoins très régiosélective.

Récemment, une synthèse d'isoxazole phosphonate **355** substitué en position-5 a été rapportée par Fokin et collaborateurs. En milieu basique, le chlorooxime **347a** forme l'oxyde de nitrile **354** qui réagit avec le bromo éthynylphosphonate **305a** et d'un complexe de ruthénium(II) dans le dioxane ou le THF (*Schéma 155*).[152]

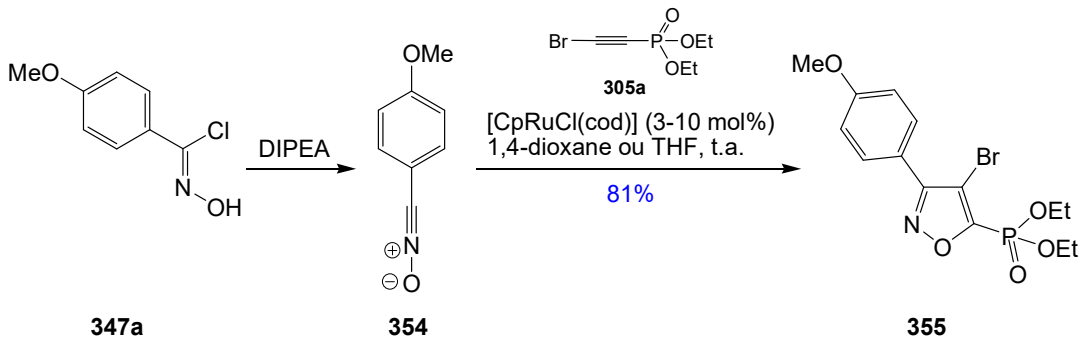
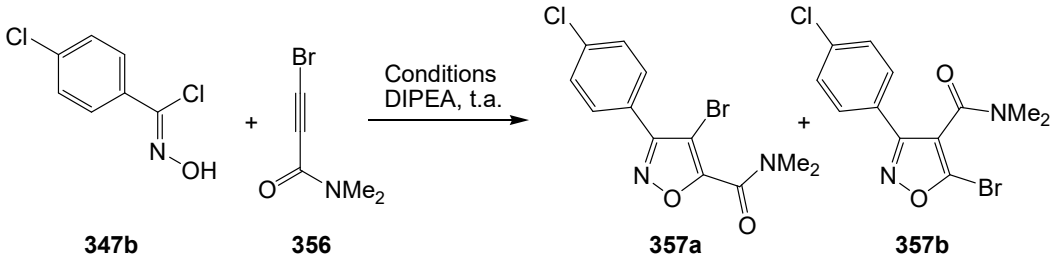


Schéma 155. Synthèse d'isoxazoles phosphonates catalysée par un complexe ruthénium(II).

Dans cette réaction, seul le régioisomère **355** est formé. De manière plus générale, l'utilisation de bromo alcynes présentant une fonction électroattractrice sur la triple liaison (phosphonate, esters, amides, cétones) conduit, dans ces conditions réactionnelles, à ce régioisomère où la fonction électroattractrice est en position-5 et l'atome d'halogène en position-4. Cependant, la présence du catalyseur de ruthénium est primordiale pour la réaction. En effet, les auteurs ont montré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du chlorooxime **347b** avec le bromo alcyne **356**, sans le catalyseur au ruthénium, conduit à un mélange de deux isoxazoles **357a** et **357b** avec inversion de la régiosélectivité (*Schéma 156*).

[152] Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 11101–11110.



Conditions	rdt	ratio **357a**/**357b**
[CpRuCl(cod)] (3 mol%), THF	78%	>20:1
1,4-dioxane	35%	20:80

Schéma 156. Régiosélectivité de la réaction.

En effet, sans le catalyseur au ruthénium, la réaction effectuée dans le 1,4-dioxane conduit au mélange de régioisomères **357a** et **357b** avec un faible rendement de 35% et un ratio de 1:4 en faveur de l'autre régioisomère **357b**. L'utilisation du catalyseur de ruthénium(II) inverse la sélectivité de la réaction et permet d'augmenter de façon significative le rendement. Les auteurs expliquent cette sélectivité par la coordination directe du bromoalcyne et de l'oxyde de nitrile avec le métal. L'atome d'oxygène, de l'oxyde de nitrile, et le carbone de l'alcyne, en α de la fonction amide, sont ensuite liés entre eux pour donner accès à un intermédiaire métallacycle qui permet de conduire au composé final.

Vereshchagina et collaborateurs décrivent la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'alcynyl bisphosphonate **358** et le chlorooxime **347c** conduisant à l'isoxazole **359** avec un excellent rendement de 80%. La présence du catalyseur de ruthénium(II) n'est donc pas nécessaire pour que la réaction de cycloaddition ait lieu et que l'isoxazole soit formé avec un bon rendement (*Schéma 157*).[153]

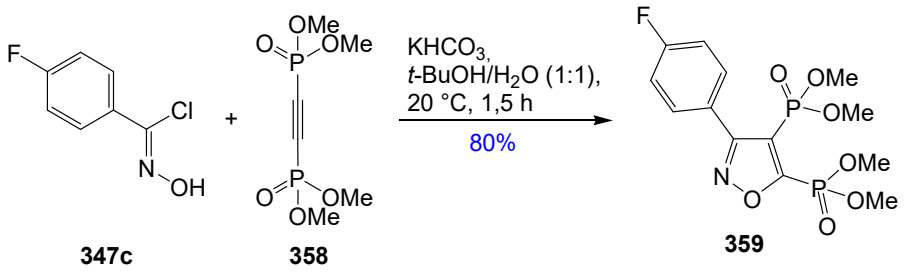


Schéma 157. Synthèse d'isoxazole bisphosphonate **359**.

[153] Vereshchagina, Y. A.; Alimova, A. Z.; Sharova, E. V.; Artyushin, O. I.; Chachkov, D. V.; Ishmaeva, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1369–1372.

Toutefois, on observe qu'ici la réaction est réalisée en présence d'un alcyne très appauvri en électrons. Une triple liaison pauvre en électrons semble faciliter la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour la formation des isoxazoles.

Pour résumer, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire permet d'obtenir simplement et de manière efficace les isoxazoles désirés. Cependant, dans certains cas, la régiosélectivité de la réaction n'est pas totale et la formation de deux régioisomères peut être observée.

2.1.b Réaction d'hétérocyclisation à partir de vinylphosphonate

Une autre voie de synthèse propose d'utiliser une oléfine appauvrie en électrons qui par hétérocyclisation conduit à la formation de l'isoxazole souhaité. Averina et collaborateurs présentent la synthèse d'isoxazole-5-phosphonates **361**, dans des conditions basiques, à partir de vinylphosphonate **90** et du tétranitrométhane **360** (TNM) (*Schema 158*).[154]

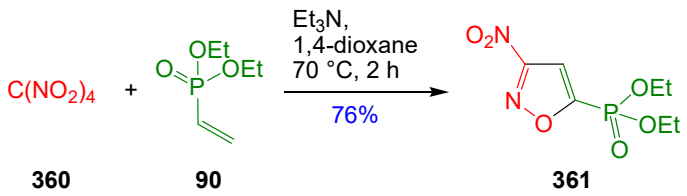


Schéma 158. Synthèse d'isoxazoles **361** à partir du vinylphosphonate **90**.

Cette méthode a permis d'introduire, à la place de la fonction phosphonate, différentes fonctions chimiques telles qu'une cétone, un aldéhyde, un ester, un amide, une sulfone ou encore une fonction nitro. Le mécanisme de la réaction passe par la formation d'un complexe TNM-Et_3N **362**. Ce dernier, en éliminant une molécule de triéthylamine, forme un ester nitronique **363** qui réagit avec l'oléfine **90**, par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, pour donner l'intermédiaire **364**. L'élimination des ions nitronate et nitronium en présence de triéthylamine conduit à la formation de l'isoxazoline **366**. Cette dernière, par réaction de nitration sur le carbone en α du groupement électroattracteur permet d'obtenir l'intermédiaire dinitro **367**, qui par élimination d'acide nitreux conduit à l'isoxazole **361** souhaité (*Schéma 159*).

[154] Volkova, Y. A.; Averina, E. B.; Grishin, Y. K.; Bruheim, P.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3047–3052.

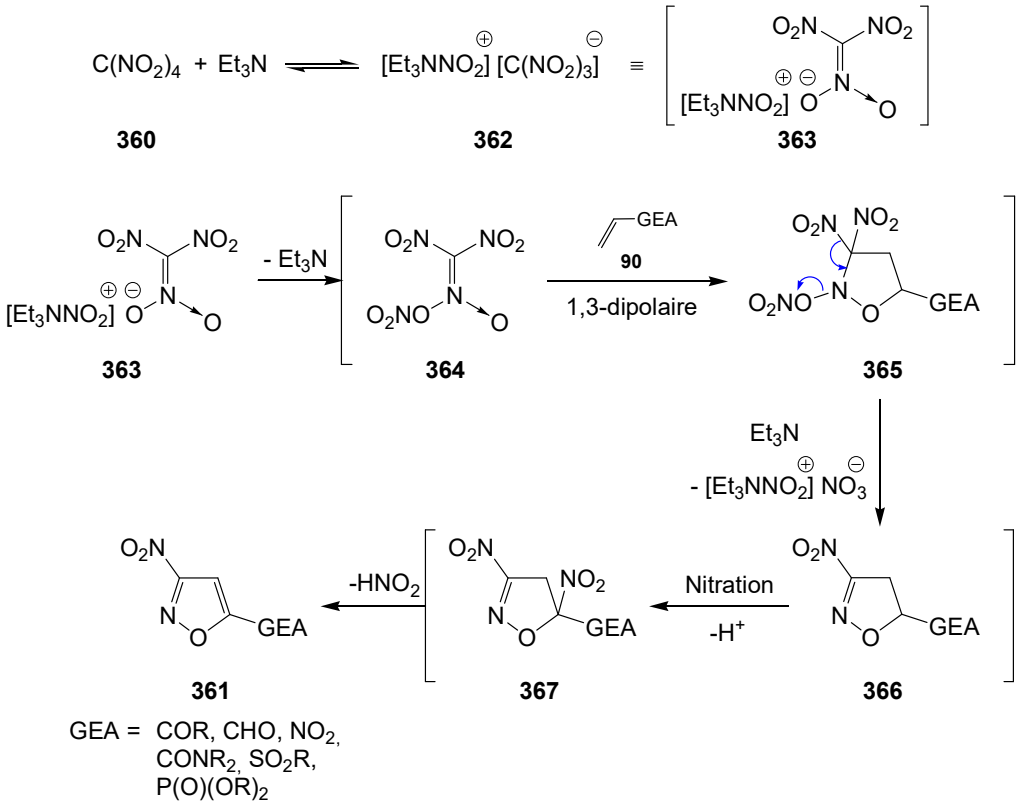


Schéma 159. Mécanisme proposé pour la formation de l'isoxazole **361**.

L'intérêt majeur de cette réaction réside dans la grande variété de substrats utilisés et notamment dans l'introduction de différents hétéroatomes (azote, soufre, phosphore) en position-5 de l'isoxazole. Il est important de noter tout de même qu'en présence de certains substrats, une addition de type Michael se produit, formant ainsi le produit d'addition plutôt que celui issu de la cyclisation. C'est le cas, par exemple, de la sulfone **368** qui réagit avec le TNM **360** pour conduire à 25% de formation de l'isoxazole **369** attendu et 20% du produit d'addition conjuguée **370** (*Schéma 160*).

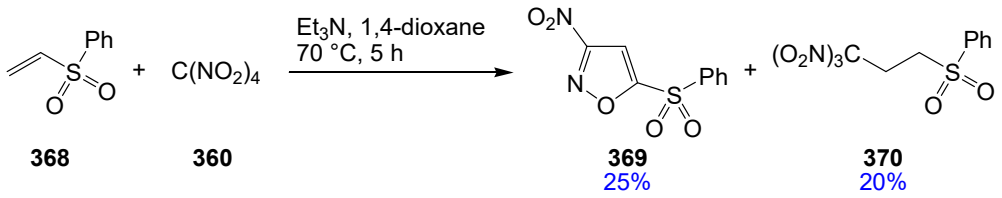


Schéma 160. Addition *vs.* cyclisation.

En version phosphonate, aucun produit d'addition n'est observé, seul l'isoxazole est formé.

2.1.c Réaction de cyclisation à partir d'azido-vinyles

Une méthode originale a été décrite par Brel pour la formation d'isoxazoles phosphonates substitués en position-4 à partir d'allènes. En effet, l'allénylphosphonate **371** réagit avec

l'azoture de sodium pour donner le diène conjugué **372**. Ce dernier est oxydé par le dioxyde de manganèse à température ambiante pour conduire à la formation de l'isoxazole **373**. Cependant, en présence de chlorooxime **347**, l'intermédiaire **372** conduit dans un premier temps à l'azido-isoxazoline **374** qui cyclise par oxydation avec le dioxyde de manganèse pour donner l'isoxazole **375** (*Schéma 161*).[155]

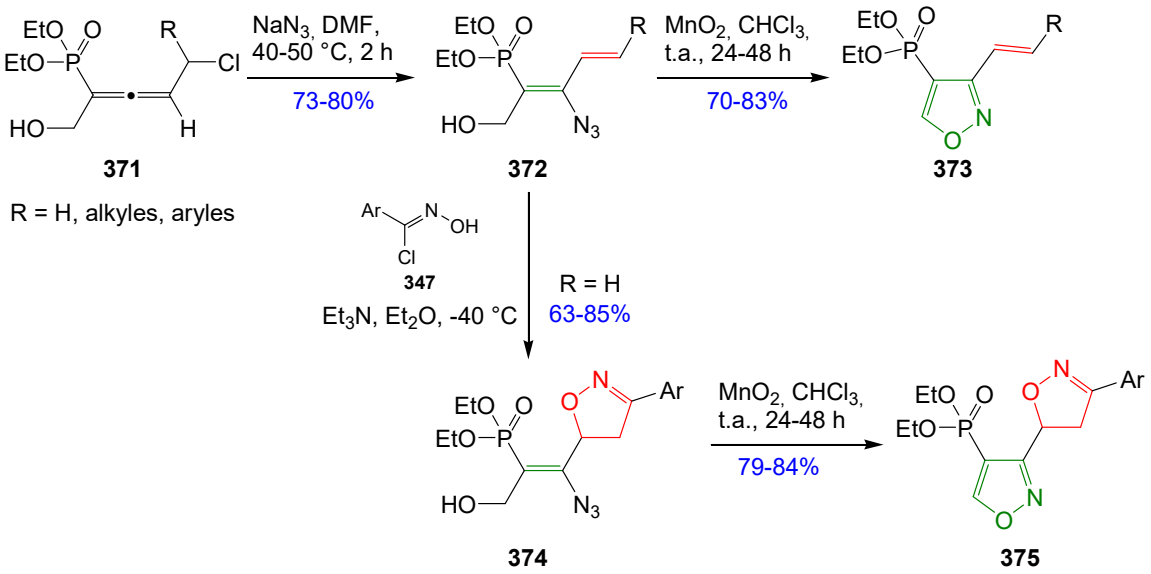


Schéma 161. Synthèse d'isoxazoles en présence de dioxyde de manganèse.

L'utilisation du chlorooxime **347** sur le dérivé **372** conduit à la formation de l'isoxazoline **374** par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Il est important de noter que cette réaction est totalement régiosélective. En effet, seule la double liaison disubstituée par la chaine latérale (R = alkyles, aryles) a réagi. Aucune formation d'isoxazoline sur l'alcène tétrasubstitué n'est observée. Ce résultat montre que la nature de l'oléfine est importante pour cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

2.1.d Réaction de cyclisation à partir d'oximes.

L'utilisation d'α-chlorooximes peut conduire à la formation d'isoxazoles en milieu basique. En effet, l'oxime β-phosphorylée **374**, formée à partir du β-chloroaldéhyde **373**, subit en milieu basique, *via* l'oxyde de nitrile correspondant, une réaction intramoléculaire sur l'alcène. Cette cyclisation conduit à la formation d'isoxazole phosphorylé **375** comme rapporté par Liu et collaborateurs (*Schéma 162*).[156]

[155] Brel, V. K. *Synthesis* **2009**, 3405–3410.
[156] Qian, D.-Q.; Liu, Y.-X.; Cao, R.-Z.; Liu, L.-Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *158*, 179–186.

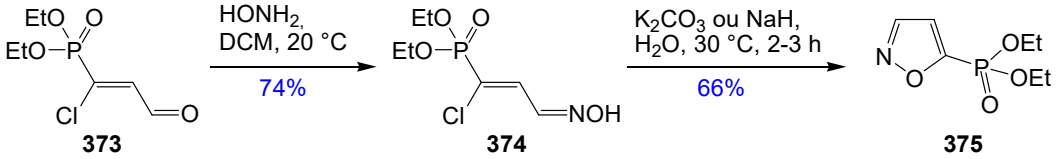


Schéma 162. Préparation de l'isoxazole monosubstitué **375**.

Les auteurs ont également utilisé cette méthode pour la formation de composés de type pyrazoles et pyrimidines.

Dans le cadre de notre projet, nous allons utiliser la méthode la plus décrite, reposant sur une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, pour former l'isoxazole à partir d'une triple liaison carbone-carbone. De ce fait, nous avons voulu voir si des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires en présence d'ynamides étaient connues dans la littérature.

2.2. Cycloadditions 1,3-dipolaires sur des ynamides

La formation d'isoxazoles à partir d'ynamides est peu rapportée dans la littérature. En 2007, Hsung et collaborateurs décrivent la synthèse d'isoxazoles **377** substitués par un atome d'azote en position-5, en faisant réagir le chlorooxime **347d** et l'ynamide **376** en présence de cuivre(I) et d'ascorbate de sodium. L'oxyde de nitrile **379** généré *in situ* réagit avec l'ynamide **378**. Cependant, le passage par un alcynyl cuivreux **378** limite la réaction aux ynamides non substitués (*Schéma 163*).[157]

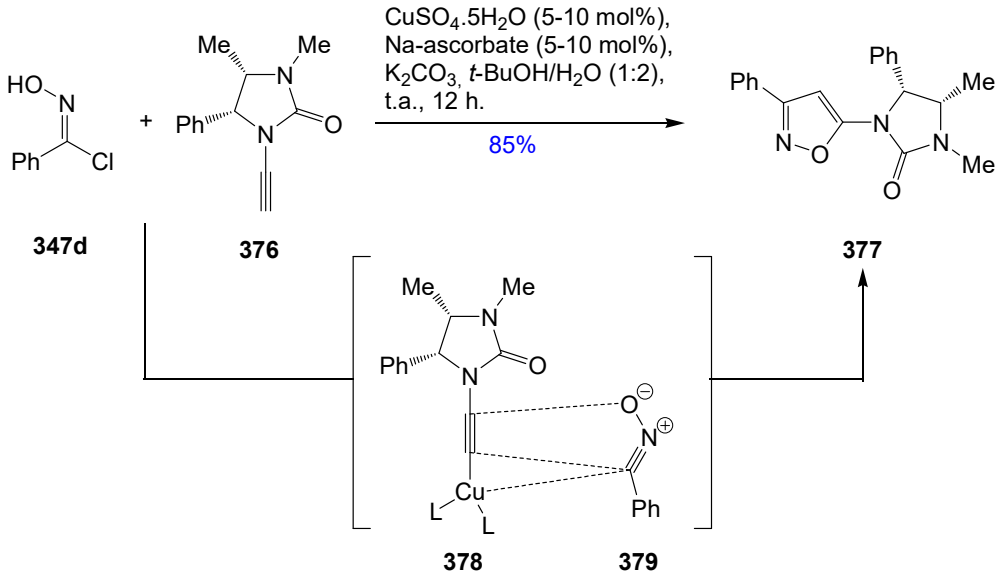


Schéma 163. Synthèse de l'isoxazole **377** à partir de l'ynamide **376**.

[157] Li, H.; You, L.; Zhang, X.; L. Johnson, W.; Figueroa, R.; Hsung, R. *Heterocycles* **2007**, *74*, 553-568.

A partir d'une grande variété d'ynamides, des isoxazoles sont obtenus avec de bons rendements dans la majorité des cas. De plus, la réaction est très régiosélective, seul le régioisomère conduisant au 5-amidoisoxazole est formé. Par ailleurs, dans les mêmes conditions réactionnelles, l'utilisation d'ynamides substitués par une fonction allyle sur l'atome d'azote **380** a conduit chimio-sélectivement à la formation de l'isoxazole **381** sans toucher à l'alcène (*Schéma 164*).

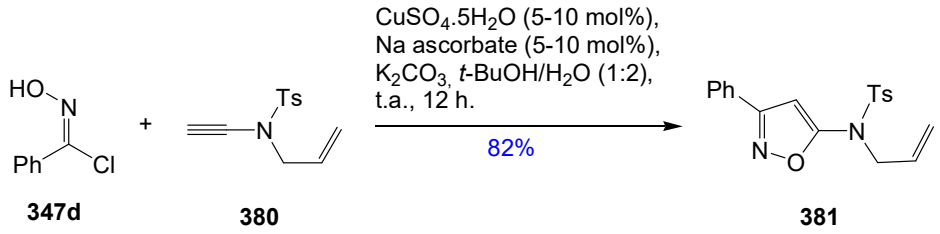


Schéma 164. Réactivité de l'allyl-ynamide **380**

Cet exemple montre la chimiosélectivité de la réaction dans laquelle le cuivre favorise la cycloaddition 1,3-dipolaire sur la triple liaison plutôt que sur la double liaison.

Un peu plus tard, Fokin et Grecian ont présenté la synthèse d'un isoxazole trisubstitué **383** à partir de l'ynamide **82** et du chlorooxime **347d** en présence d'un catalyseur de ruthénium(II) (*Schéma 165*).[158]

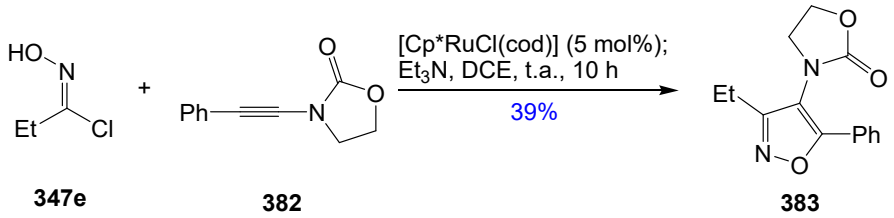


Schéma 165. Synthèse d'isoxazole en présence de ruthénium(II).

Le régioisomère **383**, dans lequel l'atome d'azote est en position-4, est formé avec une régiosélectivité totale. Les auteurs expliquent que dans le cas des alcynes disubstitués, l'atome de carbone le plus déficient en électrons de la triple liaison va être majoritairement positionné en C_4 sur l'isoxazole **384**. Toutefois, si l'alcyne présente un donneur de liaison hydrogène **387**, alors c'est l'atome de carbone de la triple liaison portant ce groupement qui va se positionner en C_4, formant un seul et unique régioisomère **385** (*Schéma 166*).

[158] Grecian, S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8285–8287.

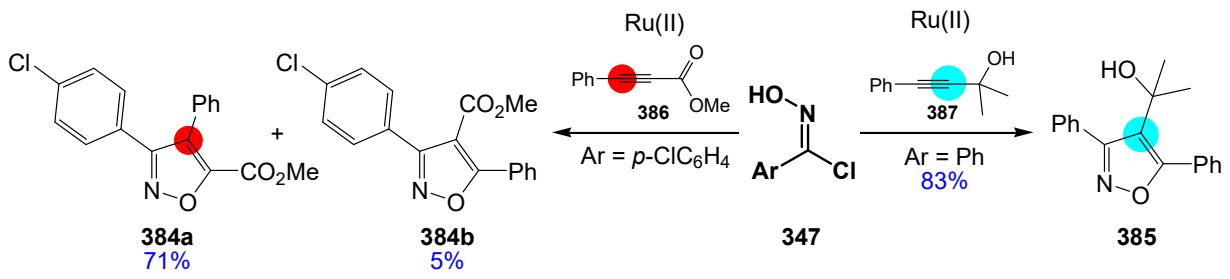


Schéma 166. Régiosélectivité de la réaction.

Ces différents exemples présentent la formation d'isoxazoles à partir d'ynamides en présence de catalyseurs métalliques. Le principal avantage de ces différentes réactions reste la haute régiosélectivité conduisant à un seul de deux régioisomères possibles dans chaque cas. Toutefois, Hsung et collaborateurs décrivent une méthode utilisant uniquement des ynamides monosubstitués. La méthode développée par Fokin autorise l'utilisation d'ynamides disubstitués, mais présente cependant un rendement plus faible.

Au laboratoire, nous avons tenu compte de ces travaux pour former nos isoxazoles à partir des ynamido-phosphonates précédemment préparés. Pour cela, nous proposons d'utiliser la méthode la plus rapportée dans la littérature et qui nécessite de partir de chlorooximes traités en milieu basique. Compte tenu de la présence des groupements sulfonamides et phosphonates, et afin d'éviter toute complexation non souhaitée avec le métal, la réaction sera réalisée sans catalyseur métallique.

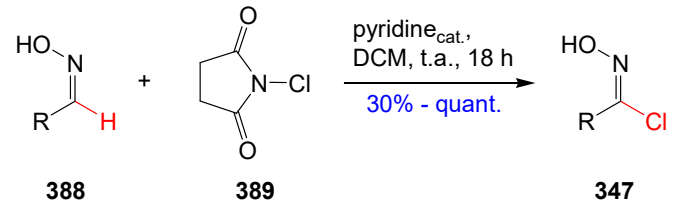
2.3. Cycloadditions sur des dérivés ynamido-phosphonates

2.3.a Formation d'isoxazoles trisubstitués

Nous allons utiliser des chlorooximes qui, par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les ynamides préalablement formés, vont conduire aux isoxazoles attendus. Pour cela, nous avons synthétisé dans un premier temps les chlorooximes **347** à partir d'oximes **388** préalablement préparées, ou commercialement disponibles. De nombreuses méthodes sont décrites dans la littérature pour la préparation efficace des chlorooximes. Par exemple, nous avons essayé l'utilisation de *N*-chlorosuccinimide **389** (NCS) dans le DMF selon la méthode de Hughes et collaborateurs.[159] Cependant, dans ce cas, nous avons eu des difficultés pour nous affranchir de la présence du DMF en fin de réaction. Nous nous sommes donc tournés vers une alternative

[159] Vo, Q. V.; Trenerry, C.; Rochfort, S.; Wadeson, J.; Leyton, C.; Hughes, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5945–5954.

qui est basée sur l'utilisation d'une quantité catalytique de pyridine dans le DCM (plus volatile) pour donner les chlorooximes **347** souhaités (*Schéma 167*).[160]



347	R	Rdt.
a	*p*-$MeOC_6H_4$	quant.
d	Ph	95%
f	CH_2CH_2Ph	73%
g	CH=CHPh	65%
h	Mes	30%
j	Pent.	64%
k	2-Pyridinyl	quant.
o	*p*-$NO_2C_6H_4$	quant.
p	Me	80%

Schéma 167. Synthèse des chlorooximes **347**.

Ces chlorooximes, purifiés par chromatographie sur silice, sont rapidement engagés en réaction avec les ynamido-phosphonates. La réaction permet d'obtenir de manière efficace les produits désirés lorsque ceux-ci sont substitués par des chaines alkyles ou de noyaux aromatiques.

La synthèse d'isoxazoles a été effectuée par Gupte et collaborateurs par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un chlorooxime en chauffant les différents partenaires dans le toluène pour obtenir des molécules complexes.[161,162] En suivant ces conditions, nous avons réalisé un premier essai de synthèse des isoxazoles **391a**, en faisant réagir l'ynamide **331b**, le phényle chlorooxime **347d**, et la triéthylamine dans le toluène à 80 °C. Dans ces conditions réactionnelles, deux régiosisomères **390** et **391a** peuvent être formés (*Schéma 168*).

[160] Coffman, K. C.; Palazzo, T. A.; Hartley, T. P.; Fettinger, J. C.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2062–2065

[161] Jadhav, R. D.; Kadam, K. S.; Kandre, S.; Guha, T.; Reddy, M. M. K.; Brahma, M. K.; Deshmukh, N. J.; Dixit, A.; Doshi, L.; Potdar, N.; Enose, A. A.; Vishwakarma, R. A.; Sivaramakrishnan, H.; Srinivasan, S.; Nemmani, K. V. S.; Gupte, A.; Gangopadhyay, A. K.; Sharma, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 324–342.

[162] Kandre, S.; Bhagat, P. R.; Kumar Reddy, M. M.; Dalal, R.; Dixit, A.; Deshmukh, N. J.; Anthony, J.; Bose, J.; Anupindi, R.; Sharma, R.; Gupte, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 203–215.

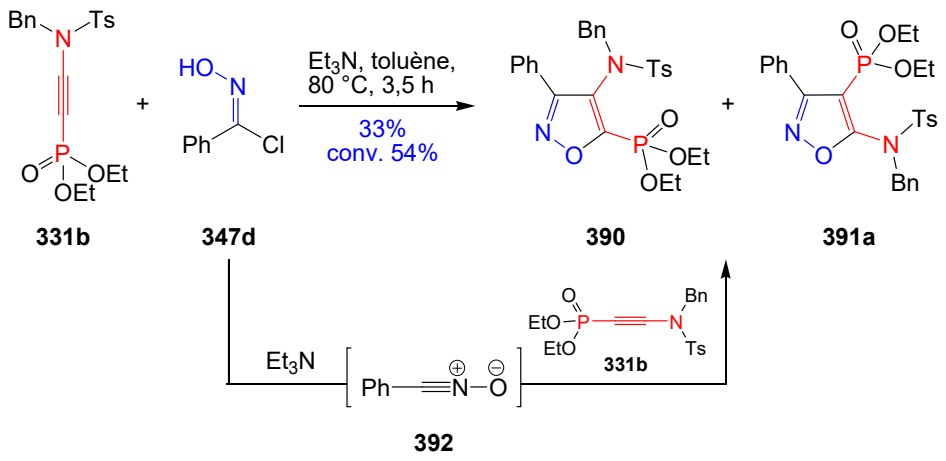


Schéma 168. Cycloaddition 1,3-dipolaire sur un dérivé ynamido-phosphonate.

L'étude de la littérature montre que la différence de déplacement chimique de l'atome de carbone portant l'atome de phosphore permet de déterminer quel régioisomère est formé. Ce carbone est facilement identifiable grâce à sa constante de couplage $J_{C,P}$ = 220 Hz. Dans le cas de l'isoxazole **393**, le phosphore est porté par l'atome de carbone-4. Ce dernier possède alors un déplacement chimique d'environ 100-110 ppm. Cependant, lorsque c'est l'atome de carbone-5 qui porte l'atome de phosphore, ce qui est le cas pour l'isoxazole **394**, son déplacement chimique est de l'ordre de 155-165 ppm (*Schéma 169*).[152,153,154,155]

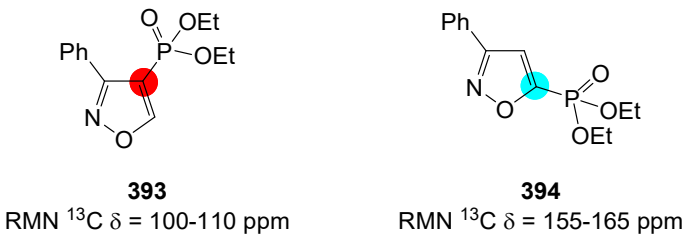


Schéma 169. Détermination de la régiosélectivité par RMN ^{13}C.

L'isoxazole **391a** est formé avec un faible rendement de 33% et une conversion moyenne de 54%. L'étude RMN ^{31}P du brut réactionnel présente deux signaux, le premier à δ = 6,7 ppm correspondant à l'isoxazole **391a** et un second à δ = 8,3 ppm associé à un autre produit inconnu à ce jour, mais dont les signaux caractéristiques ne montrent pas la présence d'un motif isoxazole. On peut donc en déduire qu'il n'y a formation que d'un seul régioisomère. Le faible rendement de la réaction peut s'expliquer de différentes façons. Un seul équivalent de chlorooxime **347d** a été introduit pour la formation de l'isoxazole **391a** ; or il est connu que les

oxydes de nitriles **392** peuvent dimériser en formant des *N*-oxydes d'isoxazoles **395** (*Schéma 170*).[163]

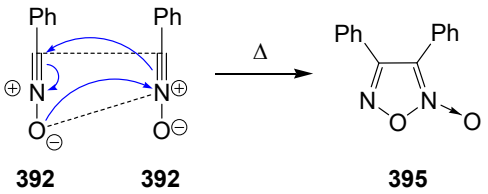


Schéma 170. Dimérisation de l'oxyde de nitrile.

Etant donné le faible rendement de cette réaction dû à la réaction secondaire de dimérisation, nous avons utilisé le chlorooxime **347d** et la triéthylamine en excès par rapport à l'ynamido-phosphonate **331a** et augmenté le temps de la réaction pour favoriser la formation de l'isoxazole **391b** (*Schéma 171*).

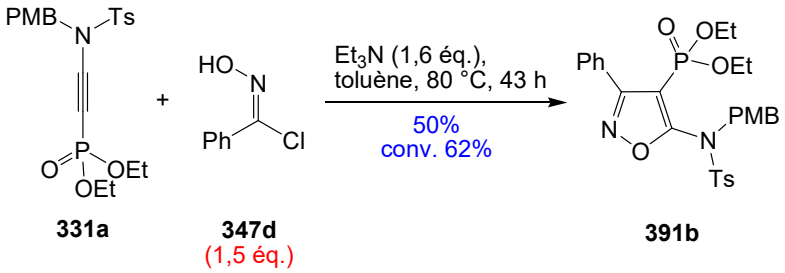


Schéma 171. Augmentation du nombre d'équivalents de chlorooxime et du temps de réaction.

Ces résultats montrent que l'augmentation du nombre d'équivalents et du temps de réaction permet d'augmenter le rendement. Cependant, une fois encore, la conversion n'est pas totale.

Nous proposons également de modifier le mode opératoire de la réaction afin de minimiser la formation du *N*-oxyde d'isoxazole **395**. En effet, précédemment, la triéthylamine était additionnée en dix minutes, sur le milieu réactionnel comportant l'ynamido-phosphonate **331a** et le chlorooxime **347d**. Nous avons inversé l'ordre d'addition de ces réactifs de sorte que l'ynamido-phosphonate soit toujours en excès par rapport à la quantité d'oxyde de nitrile formé *in situ*. Pour cela, l'ynamido-phosphonate n'étant pas sensible au milieu basique, nous l'avons placé en présence de triéthylamine dans le toluène à 80 °C. Le chlorooxime est ensuite additionné au goutte à goutte pendant 3 heures, à l'aide d'un pousse seringue, dans le milieu réactionnel puis la réaction est laissée sous agitation à 80 °C pendant 40 heures. Cette addition très lente permet de minimiser la présence d'oxyde de nitrile dans le milieu, le forçant à réagir

[163] Grundmann, C. *Synthesis* **1970**, 344–359.

avec l'ynamido-phosphonate **331a**. Un nouvel essai a donc été réalisé en présence du chlorooxime **347d** et de l'ynamide **331a** (*Schéma 172*).

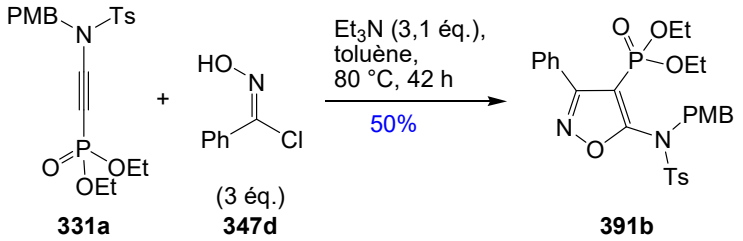


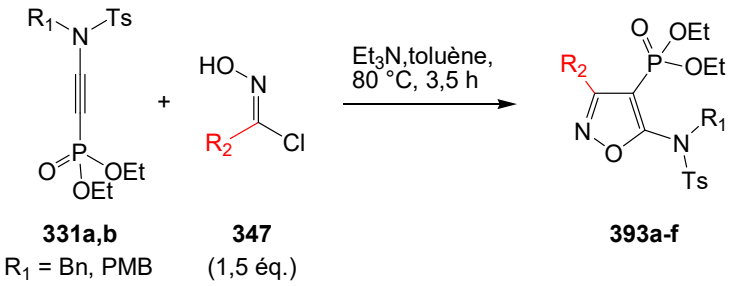
Schéma 172. Augmentation du temps d'addition.

Cependant, malgré ces différentes modulations, la réaction n'est toujours pas totale et une petite quantité d'ynamido-phosphonate **331a** reste présente en fin de réaction. Le recours à des temps de réaction trop longs conduit à la formation de nombreux produits secondaires visibles sur plaque CCM.

Bien que la réaction présente des problèmes de conversion, l'utilisation d'autres chlorooximes peut avoir des conséquences sur la réactivité avec l'ynamido-phosphonate **331a**.

2.3.b Etendue et limitations de la réaction

Dans un premier temps, il a été intéressant de faire varier la nature de la chaine latérale présente sur le chlorooxime pour comprendre quels effets pouvaient avoir ces substituants sur la formation des isoxazoles. Pour cela, nous avons utilisé différents chlorooximes **347**, qui en présence de l'ynamido-phosphonate **331a,b** conduisent aux isoxazoles **393** (*Schéma 173*).



R_1	**347**	R_2	**393**	Rdt.
Bn	**d**	Ph	**a**	53% (conv. 60%)
PMB	**a**	*p*-$MeOC_6H_4$	**b**	52% (conv. 70%)
PMB	**o**	*p*-$NO_2C_6H_4$	**c**	50%
PMB	**q**	Furyl	**d**	dégradation
PMB	**k**	2-Pyridinyl	**e**	NR
Bn	**f**	CH_2CH_2Ph	**f**	76%

Schéma 173. Synthèse d'isoxazoles phosphonates.

Les isoxazoles **393a** (R_2 = Ph), **393b** (R_2 = *p*MeO-C_6H_4) et **393c** (R_2 = *p*NO_2-C_6H_4) sont formés avec de bons rendements. L'utilisation du chlorooxime riche en électrons (**393b**) par rapport à un chlorooxime pauvre en électrons (**393a**) ne semble pas augmenter le rendement de la réaction. Egalement, l'utilisation d'une chaine alkyle présentant en bout de chaine un noyau aromatique permet de former avec un très bon rendement l'isoxazole souhaité **393f**. Cependant, en présence de dérivés hétéroaromatiques (furane ou pyridine), les isoxazoles n'ont pas pu être obtenus. Les dérivés de la pyridine ne permettent pas la formation de l'isoxazole, l'ynamido-phosphonate **331a** de départ n'a pas réagi. Par ailleurs, le chlorooxime issu du furane entraine la dégradation totale de l'ynamido-phosphonate **331a**.

Dans la continuité de cette étude, nous avons tenté d'introduire des chaines alkyles sur l'isoxazole **395** (*Schéma 174*).

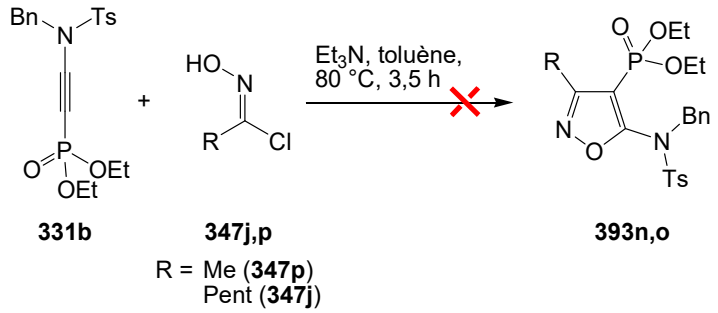


Schéma 174. Utilisation de chlorooximes alkyles.

Les alkyles chlorooximes **394** (R = méthyle, pentyle) avec l'ynamido-phosphonate **331b** ne permettent pas d'obtenir les produits de cycloadditions **395** désirés. Dans chaque cas, l'ynamide **331b** de départ est récupéré. Il est alors possible de postuler que la réaction de dimérisation de l'oxyde de nitrile est plus rapide que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'ynamide **331b**.

La suite de notre étude consiste à faire varier les différents groupements fonctionnels présents sur l'atome d'azote de l'ynamido-phosphonate. Notamment, il est intéressant d'étudier la réactivité de l'ynamido-phosphonate **331d** présentant sur l'atome d'azote une chaine allyle. En effet, cette dernière est également un bon partenaire pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Ce test peut nous permettre de comprendre la réactivité de la triple liaison vis-à-vis du dipôle. Pour cela, l'ynamide **331d** est mis en réaction avec le chlorooxime **347d** dans le toluène à 80 °C pour former l'isoxazole **396** (*Schéma 175*).

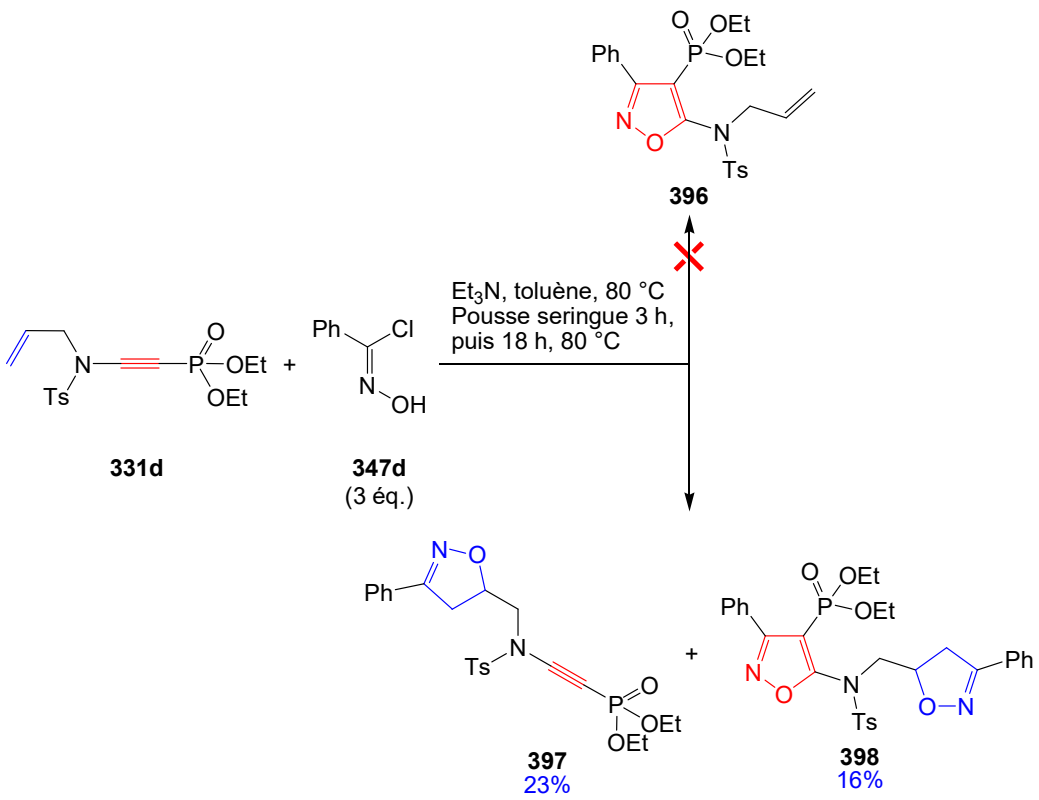


Schéma 175. Cas du *N*-allyl ynamido-phosphonate **331d**.

Nous constatons que la réaction de cycloaddition s'effectue de préférence sur la double liaison du groupement allyle conduisant à l'isoxazoline **397**. Puis, l'excès de chlorooxime restant réagit sur l'ynamide **397** pour conduire à la formation du produit de diaddition **398**. Cet exemple montre que la triple liaison présente une réactivité modérée comparée à une double liaison dans une réaction de cycloaddition.

2.3.c Exemplification

L'application de cette méthode à d'autres substrats a permis d'obtenir des isoxazoles avec différents types de sulfonamides (tosyle **331**, mésyle **333a**) en position-4. La variation du groupement R sur le chlorooxime permet aussi de faire varier la structure des isoxazoles formés (*Schéma 176*).

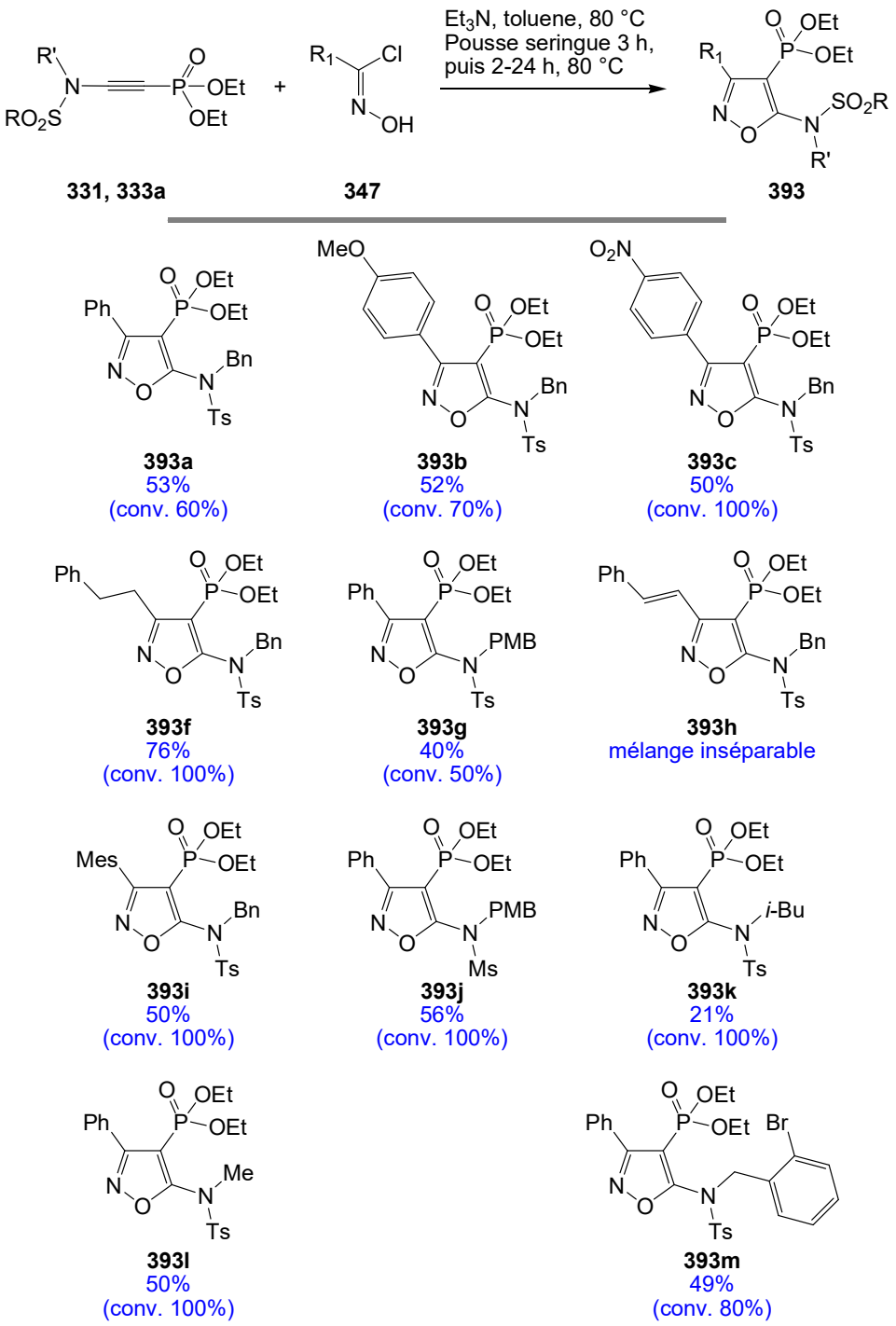


Schéma 176. Exemplification pour la formation d'isoxazoles.

Des rendements moyens sont observés dans chaque cas pour la formation des isoxazoles. Cela s'explique par la faible réactivité de la triple liaison induisant la dimérisation de l'oxyde de nitrile ; ceci conduit souvent à des conversions non totales. Malgré tous nos efforts, l'isoxazole **393h** n'a pas pu être isolé sous forme pure, celui-ci est toujours contaminé par la présence d'un sous-produit dont la structure reste indéterminée à ce jour.

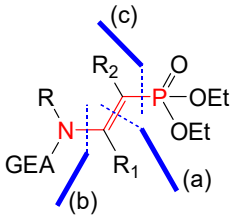
En conclusion, ces résultats encourageant présentent la formation d'amido-isoxazoles phosphonates par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur des ynamido-phosphonates sans l'aide de catalyseurs métalliques. Il est également très important de noter que la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est totale.

Pour aller plus loin, à partir de ces isoxazoles, nous avons tenté d'obtenir les acides phosphoniques correspondants. Cela nécessite alors l'hydrolyse de la fonction phosphonate et la double déprotection de l'atome d'azote. Cependant, quelles que soient les conditions opératoires utilisées, nous n'avons pas réussi à obtenir les produits attendus. En effet, la liaison N-O du motif isoxazole est clivée dans les conditions opératoires utilisées.

Par la suite, toujours à partir des ynamido-phosphonates précédemment préparés, nous nous sommes intéressés à la formation de composés β-amino vinylphosphonates, pour les utiliser lors de réactions de cycloadditions notamment.

3. Formation de β-amino vinylphosphonates

Une des principales thématiques de recherche au laboratoire est orientée sur la synthèse d'amino vinylphosphonates (AVPs) qui peuvent être préparés selon plusieurs méthodes. Ces différentes méthodes de la formation des β-AVPs **399** ont été largement rapportées dans la littérature.[79] Ils peuvent être formés à partir de trois déconnections possibles. La voie de synthèse la plus décrite concerne la création de la liaison carbone-carbone (voie a). Une deuxième voie consiste à créer la liaison carbone-azote (voie b) notamment par réaction d'hydroamination d'alcynylphosphonates. La dernière possibilité repose sur la formation de la liaison carbone-phosphore (voie c) (*Schéma 177*).



399

Schéma 177. Déconnections possibles pour la formation de β-AVPs.

3.1. Formation d'AVPs au laboratoire

La synthèse d'AVPs a été très étudiée au laboratoire et de nombreux AVPs, isomères α et β, ont été préparés. Notre équipe a rapporté la synthèse d'α-AVPs **403** par réduction chimio- et stéréosélective d'α-amino-allénylphosphonates **402** (α-AAP).[164] Ces derniers sont formés par réarrangement sigmatropique [2,3] d'ynamido-alcools **400** en présence de chlorophosphite d'éthyle (*Schéma 178*).[138]

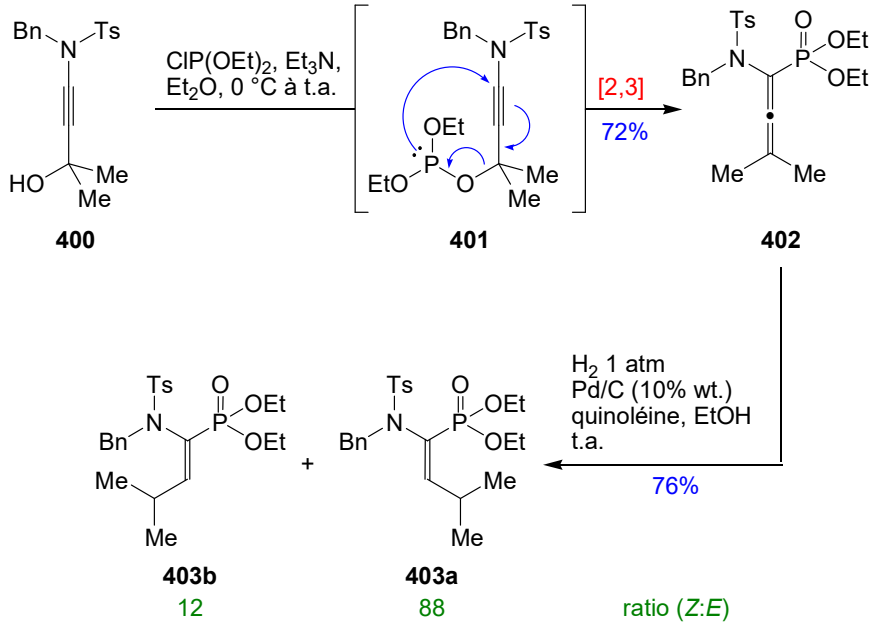


Schéma 178. Préparation des α-AVPs par hydrogénation d'α-AAPs.

Lors de la première étape de la réaction, l'ynamido-alcool **400** réagit en présence de chlorophosphite d'éthyle pour former l'intermédiaire **401** qui subit spontanément le réarrangement sigmatropique [2,3] pour conduire à la formation de l'α-AAP **402**. Ce dernier, en présence de palladium sur charbon, empoisonné avec de la quinoléine, donne sous atmosphère de dihydrogène un mélange de stréréoisomères (*E*)-**403a** majoritaire et (*Z*)-**403b** avec un bon rendement de 76%. En variant la nature de l'encombrement des groupements présents sur l'atome d'azote, sur le phosphonate ou sur l'allène, il est possible de faire varier la proportion des stéréoisomères (*Z*) et (*E*) de l'α-AVP formé.

Egalement, une méthode a été mise au point au laboratoire pour la synthèse de dérivés β-AVPs **406**. Cette dernière passe par une réaction de *syn* hydrophosphonylation sur des

[164] Adler, P.; Gomes, F.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7546–7555.

ynamides **404** pour créer la liaison carbone-phosphore (voie c, *Schéma 174*). Cette réaction est catalysée par le bromure de nickel(II) (*Schéma 179*).[165]

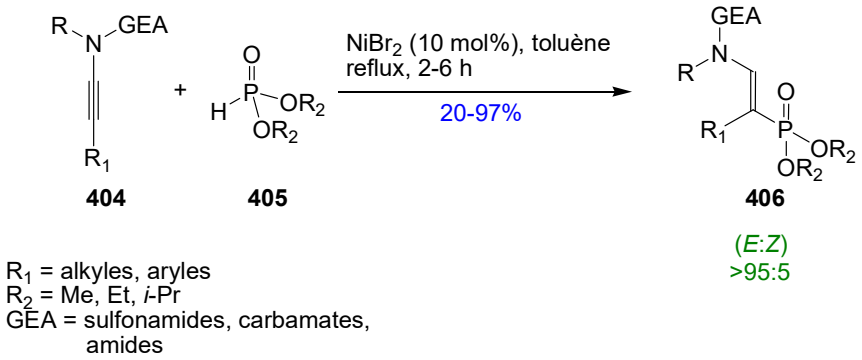


Schéma 179. Synthèse de β-AVPs par réaction d'hydrophosphonylation.

Il faut noter que la formation des β-AVPs **406** est totalement régio- et stéréosélective. Toutefois, le rendement de la réaction chute considérablement lors de l'utilisation d'ynamides substitués par des groupements alkyles. Cela peut être expliqué par l'instabilité du composé de départ dans les conditions réactionnelles.

Toutefois, d'après notre étude sur la synthèse de AVPs, il reste des régio- et stéréoisomères qui ne sont pas accessibles par les méthodologies précédentes. Ainsi, la synthèse de β-AVPs substitués par un groupement alkyle ou aryle en α de l'atome d'azote reste toujours un défi.

3.2. Réaction de carbométallation

Les réactions de carbométallation, et plus particulièrement les réactions de carbocupration, sur des triples liaisons substituées par des hétéroatomes ont été décrites dans la littérature.[166] Notre étude bibliographique sera donc orientée sur les réactions de carbocupration sur les ynamides et les alcynes phosphonates.

3.2.a Carbométallation d'ynamides

La formation d'énamides à partir d'ynamides, par des dérivés métalliques, a été rapportée dans la littérature pour introduire diverses chaines sur la triple liaison. En effet, les ynamides **407** réagissent avec des organocuivreux ou des cupromagnésiens pour conduire au produit de *syn*-addition **408** intermédiaire. Celui-ci a ensuite pu être piégé par un électrophile pour conduire à l'énamide **409** désiré (*Schéma 180*).[167]

[165] Fadel, A.; Legrand, F.; Evano, G.; Rabasso, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 263–267.
[166] Basheer, A.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*.
[167] Chechik-Lankin, H.; Livshin, S.; Marek, I. *Synlett* **2005**, 2098–2100.

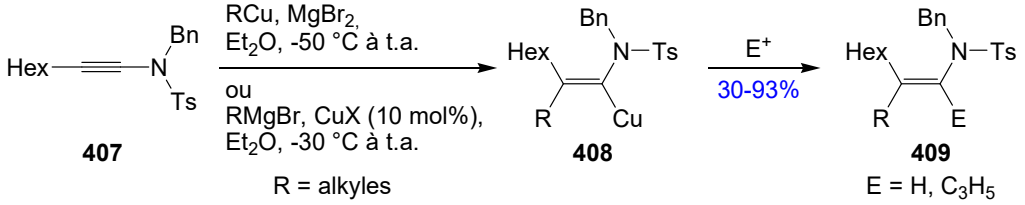


Schéma 180. Carbométallation d'ynamides pour la formation d'énamides.

Les énamides **409** sont obtenus sous forme d'un seul régioisomère et avec des rendements moyens à excellents. Les auteurs expliquent ce phénomène par la chélation du métal avec le groupement sulfonyle dans un solvant apolaire. Ceci est le principal facteur de la formation d'un unique régioisomère.

Oshima et collaborateurs rapportent la synthèse de nitriles **412** par carbomagnésiation de l'ynamide **410** suivie d'un réarrangement d'aza-Claisen. L'ynamide **410** est engagé en réaction de carbomagnésiation pour conduire à l'intermédiaire organométallique **411**. Ce dernier, chauffé à 80 °C, conduit au produit **412**, par un réarrangement sigmatropique [3,3], avec un rendement de 47% (*Schéma 181*).[168,]

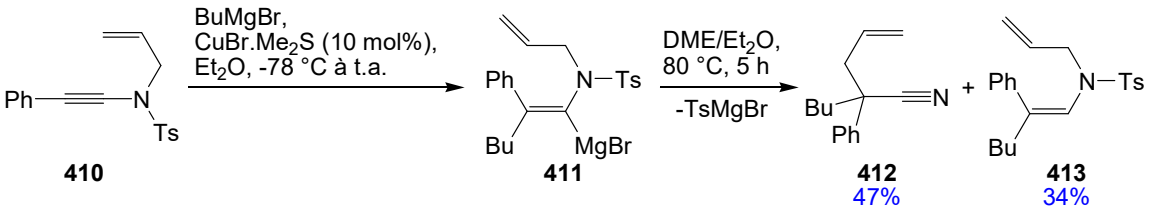


Schéma 181. Carbomagnésiation du *N*-allyl-ynamides **410**.

Le rendement moyen de la réaction de formation du nitrile **412** s'explique par la présence de l'énamide **413** issue de l'hydrolyse de l'intermédiaire **411**. Cependant, une fois de plus, la réaction reste hautement régio- et stéréosélective.

Des réactions de silylcupration, décrites par les mêmes auteurs, sur des ynamides a permis d'obtenir des vinylphosphonates avec un atome de silicium en β de l'atome d'azote.[169] Cependant, la réaction n'est plus totalement régio- et stéréosélective, une faible quantité de l'autre régioisomère est formée. De plus, l'isomère β est obtenu sous forme d'un mélange de stéréoisomère *E et Z* avec l'isomère *E* très majoritaire.

[168] Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2006**, *36*, 32–33.
[169] Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 373–379.

Egalement, Lam et collaborateurs présentent la formation d'énamides **415** à partir d'ynamides **414** par utilisation d'organozinciques en présence d'une quantité catalytique de rhodium (*Schéma 182)*. Cette stratégie permet de synthétiser de nouveaux énamides tétrasubstitués. Pour ce faire, l'énamide oganozincique, issu de la carbozincation, est piégé par un électrophile tel que le bromure d'allyle ou le chlorure de benzoyle. L'organozincique intermédiaire peut faire l'objet d'un couplage de Negishi, en présence d'une quantité catalytique de palladium, pour former des énamides conjugués à des groupements aryles, hétéroaromatiques ou encore des alcènes.[170,171]

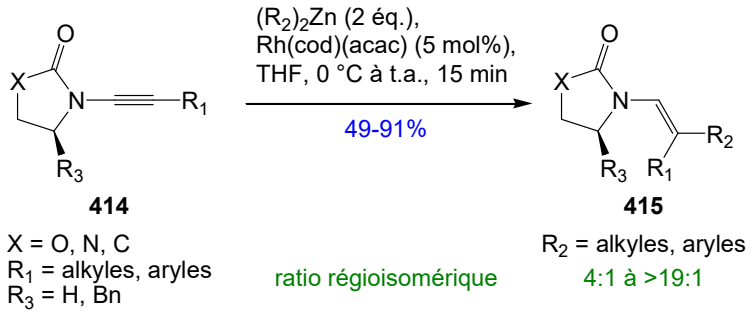


Schéma 182. Carbozincation d'ynamides catalysée au rhodium(II)

Toutes ces méthodes présentent la formation d'énamides à partir d'ynamides, par réaction de carbométallation avec différents métaux, de manière stéréo- et régiosélective. D'autres alcynes substitués par des hétéroatomes ont également été étudiés.

3.2.b Carbométallation d'alcynes phosphonates

L'utilisation d'alcynylphosphonates pour des réactions de carbocupration ont également été étudiés pour former les vinylphosphonates (VP) correspondants. L'utilisation d'organocuprates **417** en présence d'alcynylphosphonates **416** a permis de former l'intermédiaire cuivré **418** qui est ensuite piégé par un électrophile pour former le VP **419**. Différents électrophiles ont pu être utilisés comme le diiode, le bromure d'allyle, iodure de méthyle ou encore le bromure de phénylsélénium. Cependant, l'utilisation de l'alcynyl-phosphonate substitué par un groupement *tert*-butyle conduit à l'intermédiaire *anti*-**420** qui, par la suite, est piégé pour donner l'isomère *anti*-**421** (*Schéma 183*).[172]

[170] Gourdet, B.; Rudkin, M. E.; Watts, C. A.; Lam, H. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849–7858.
[171] Gourdet, B.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
[172] Gil, J. M.; Oh, D. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2950–2953

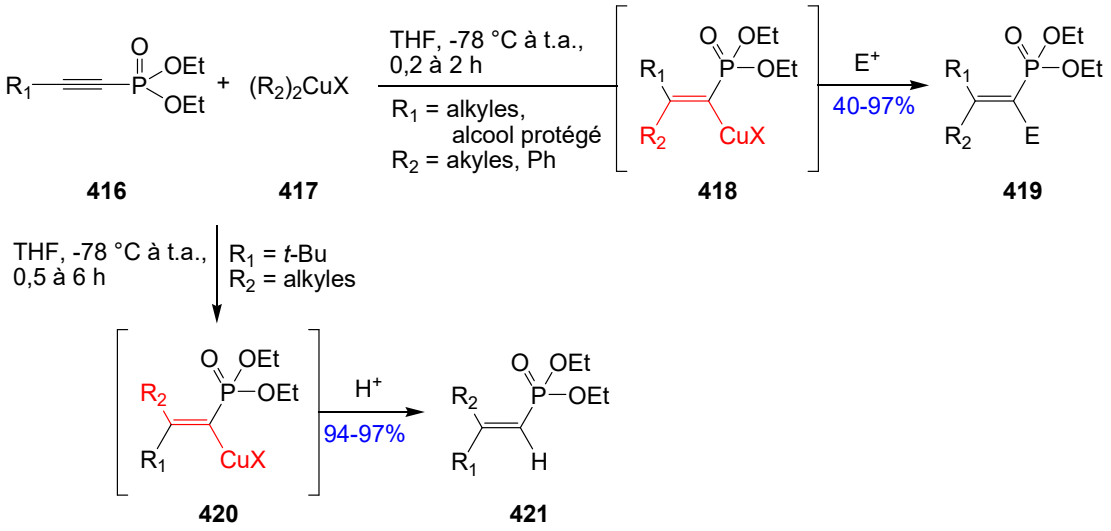


Schéma 183. Carbocupration d'alcynylphosphonates.

Cette stratégie permet de former de façon rapide et efficace des VPs tri- et tétrasubstitués avec de bons rendements. L'utilisation d'un alcynylphosphonate substitué par un groupement phényle conduit à la formation du composé *syn* à basse température (-10 °C). Lorsque la température remonte à l'ambiante, un mélange des deux isomères est formé avec le produit *anti* favorisé. Bien qu'il puisse y avoir formation de deux stéréoisomères, la réaction est dans chaque cas régiosélective. L'atome de cuivre se positionne toujours en α de l'atome de phosphore.

Cette réaction a également été rapportée à partir d'alcynylphosphines[173] et d'oxydes d'alcynylphosphines.[174] Dans chacun de ces cas, la réaction décrite est stéréo- et régiosélective. Une fois encore, l'atome de cuivre vient se placer en α de l'atome de phosphore.

L'examen de la littérature montre que les réactions de carbocupration sur des dérivés ynamides et alcynylphosphonates sont totalement régiosélectives. En effet, l'atome de cuivre se fixe toujours sur le carbone en α de l'hétéroatome. Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes intéressés à cette réaction à partir des ynamido-phosphonates précédemment préparés. En effet, la triple liaison étant substituée à la fois par une fonction sulfonamide et une fonction phosphonate, il est intéressant d'étudier la régiosélectivité de la réaction de carbocupration dans ce cas.

[173] Kanemura, S.; Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2031–2033.
[174] Huang, X.; Wu, Z. *Synthesis* **2004**, 2445–2448.

3.3. Carbocupration d'ynamido-phosphonates

Nous avons donc entrepris d'additionner des composés organocuprates sur les ynamido-phosphonates pour former des β-AVPs. A ce stade, il n'est cependant pas possible de prévoir de quel côté va s'additionner l'organométallique. Afin d'avoir un premier élément de réponse, un premier organocuprate, préparé à partir d'un organomagnésien **422**, a été utilisé. L'organocuprate ainsi généré est mis en réaction avec l'ynamido-phosphonate **331a** pour donner les β-AVPs **423** et **424**. Cependant, dans ces conditions réactionnelles et quel que soit le magnésien utilisé, il n'y a pas de formation des produits attendus, l'ynamido-phosphonate ne réagit pas (*Schéma 184*).

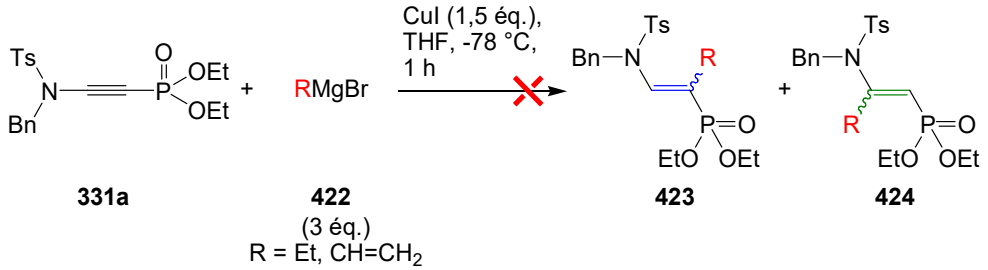


Schéma 184. Carbocupration à partir d'un organomagnésien.

Devant le manque de réactivité de ces organocuprates, nous avons cette fois-ci remplacé l'organomagnésien par un lithien, afin d'accroitre la réactivité de l'organocuprate. Cette fois-ci, nous sommes partis du butyllithium commercialement disponible qui, par action de l'iodure de cuivre, forme le cuprolithien correspondant. Ce dernier traité à -55 °C en présence de l'ynamido-phosphonate **331a**, a permis d'obtenir le β-AVP **425** avec 71% de rendement (*Schéma 185*).

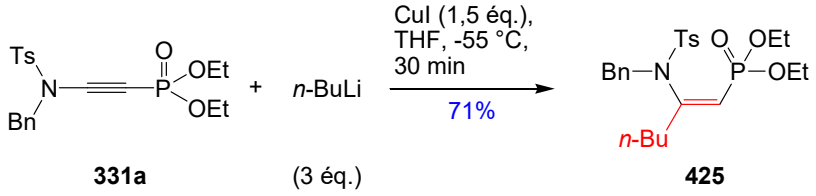


Schéma 185. Carbocupration à partir d'un organolithien.

Bien qu'il y ait une compétition pour la formation des deux régioisomères, lié à la complexation possible du cuivre au phosphonate ou au sulfonamide, la réaction est totalement stéréo- et régiosélective. En effet, seul le régioisomère **425**, où la chaine butyle est introduite en β de l'atome de phosphore, est formé traduisant une complexation du cuivre avec le phosphonate. La régiosélectivité de la réaction est déterminé par étude en RMN du ^{13}C, grâce au déplacement

chimique et à la multiplicité du signal (δ = 115,28 ppm, doublet, $J_{C\text{-}P}$ = 192Hz) pour le carbone portant l'atome de phosphore. De plus, seul le stéréoisomère (*Z*) est obtenu, ce dernier provenant de la réaction de *cis*-carbocupration sur la triple liaison. La stéréochimie de la double liaison a pu être déterminée grâce à la constante de couplage entre l'atome de carbone inséré et l'atome de phosphore $^3J_{C\text{-}P}$ = 15 Hz.[79] Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes demandés si l'addition de la chaine butyle ne provenait pas directement de l'addition de type Michael du butyllithium sur la triple liaison. Nous avons donc réalisé la même expérience sans l'iodure de cuivre (*Schéma 186*).

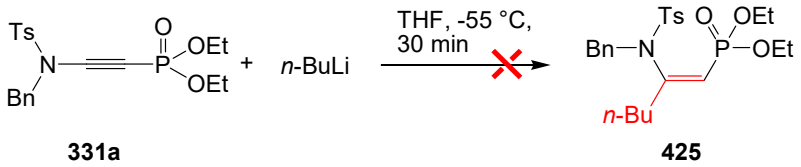
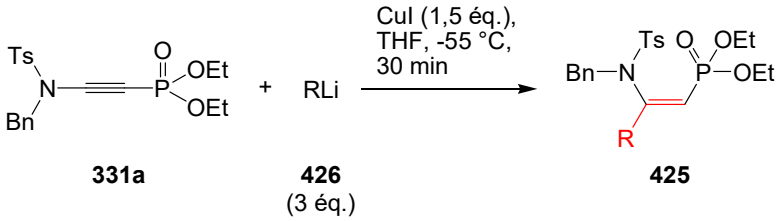


Schéma 186. Addition d'un organolithien sur l'ynamido-phosphonate **331a**.

Dans ces conditions, seule la dégradation du composé de départ est observée, sans aucune formation du β-AVP **425** attendu. Ce résultat nous permet donc de supposer que l'addition se fait par une étape de carbométallation, où l'atome de cuivre vient se positionner en α de l'atome de phosphore. Il est donc intéressant de constater que la régiosélectivité de la réaction de carbocupration des ynamido-phosphonates est gouvernée par la présence du groupement phosphonate. L'influence de ce dernier est supérieure à celle du sulfonamide.[167]

A partir de ces résultats, différents groupements alkyles issus de composés organolithiens **426**, commercialement disponibles, ont pu être introduits sur l'ynamido-phosphonate **331a** pour donner le VP **425** avec de bons rendements (*Schéma 187*).



	R	rdt
a	*n*-Bu	71%
b	Me	75%
c	$TMSCH_2$	18%
d	*t*-Bu	multiples produits
e	Ph	NR

Schéma 187. Etendue et limitations de la réaction.

Les β-AVPs **425a** et **425b** sont formés avec de bons rendements dans le cas des chaines *n*-butyle et méthyle. Dans le cas de la chaine silylée, le β-AVP **425c** est obtenu avec un faible rendement, dû probablement à la dégradation du composé final. Cependant, encore une fois, la réaction est régio- et stéréosélective. L'exemple de la chaine *tert*-butyle montre la formation de nombreux produits organophosphorés et une conversion non totale. Dans ces conditions, il est possible que l'organocuprate *tert*-butyle ne soit pas formé et que le *tert*-BuLi réagisse en tant que base forte. Finalement, aucune réactivité n'est observée pour la formation du β-AVP **425e** à partir du dérivé phényle, l'ynamido-phosphonate **331a** de départ est récupéré.

Une fois ces différents organolithiens testés, il nous a fallu trouver de nouveaux réactifs dans le but d'étudier l'étendue de la réaction. Pour cela, nous avons utilisé la réaction d'échange halogène/métal pour préparer les lithiens. Le bromure de benzyle **427** mis en réaction avec du lithium ou du *tert*-butyllithium, conduit, par un échange halogène/métal, à l'organolithien **428**. Ce dernier, réagit en présence de cuivre pour conduire au cuprate **429**, qui s'additionne ensuite sur l'ynamido-phosphonate **331a** pour donner le β-AVP **425f** souhaité (*Schéma 188*).

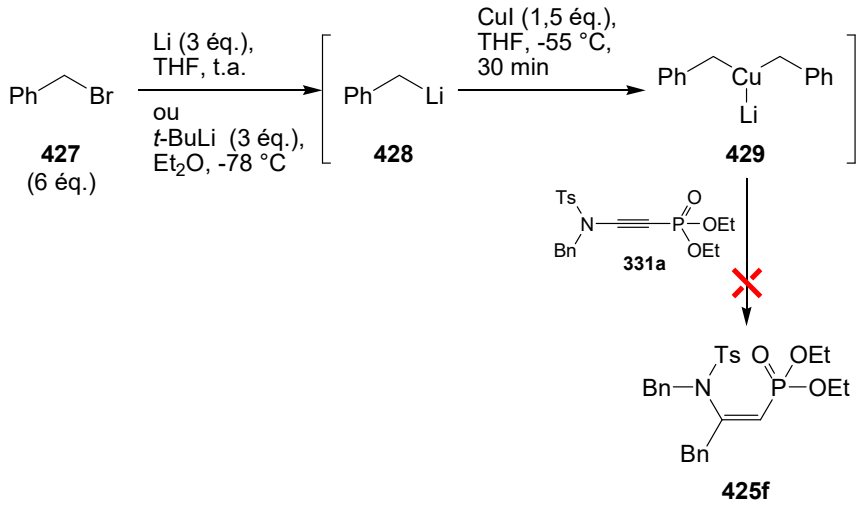


Schéma 188. Synthèse du β-AVP **425f** à partir de dérivés halogénés.

Dans ces conditions réactionnelles, aucune formation du β-AVP **425f** n'est observée, l'ynamido-phosphonate **331a** de départ est récupéré. Il est difficile de comprendre, dans ces conditions, quelles sont les paramètres qui ont empêché la formation du β-AVP **425f**. Pour comprendre cela, nous sommes repartis du 1-bromobutane, pour former dans les mêmes conditions réactionnelles le butyllithium. Ce dernier conduit à la formation du β-AVP **425a** déjà connu. Cela devrait nous permettre de savoir si c'est l'addition du cuprate de benzyle ou la formation de ce dernier qui pose problème lors de la formation du β-AVP **425f**. Cependant,

une fois encore, le β-AVP **425a** n'est pas formé. Cela montre que le problème semble venir de la formation du cuprate plutôt que de la réaction de carbocupration elle-même.

La formation de ces espèces organométalliques requiert un savoir-faire particulier que nous n'avons pas encore acquis. Nous avons donc continué l'étude de la réactivité des ynamido-phosphonates, le temps pour nous de nous familiariser avec la synthèse de ces organocuprates.

Pour conclure, l'addition d'organocuprates sur les ynamido-phosphonates a permis d'obtenir de manière régio- et stéréosélective des β-AVPs trisubstitués de configuration (*Z*). Cependant, bien que la réaction donne les produits attendus avec de bons rendements, le nombre d'exemples reste limité. Cette étude nécessite plus de travail pour pouvoir étendre la méthode à de nombreux autres substrats.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'oxydation de la triple liaison de l'ynamido-phosphonates **331a** dans le but d'obtenir le motif spirodiénone lactame.

4. Des ynamido-phosphonates aux spirodiénones lactames

Depuis plusieurs années, les composés spiraniques suscitent un grand intérêt chez les chimistes.[175,176,177] Le motif spirodiénone est présent dans de nombreuses molécules naturelles possédant des activités biologiques. Nous allons nous intéresser plus précisément au motif azaspirodiénone comportant un hétérocyle à 5 chainons. Seules deux molécules naturelles de ce type ont été décrites, dans la littérature à ce jour. La (+)-démécolcinone **430**, dérivée de la colchicine, est une spirodiénone amine possédant des propriétés cytotoxiques.[178] L'autre exemple concerne l'annosqualine **431**, isolée par Wu et collaborateurs, qui est un alcaloïde extrait des tiges de l'*annona squamosa* et qui posséde un motif spirodiénone lactame (*Schéma 189*).[179]

[175] Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 779–828.
[176] Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060–1074.
[177] Reddy, C. R.; Prajapti, S. K.; Warudikar, K.; Ranjan, R.; Rao, B. B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3130–3151.
[178] Alali, F. Q.; El-Elimat, T.; Li, C.; Qandil, A.; Alkofahi, A.; Tawaha, K.; Burgess, J. P.; Nakanishi, Y.; Kroll, D. J.; Navarro, H. A.; Falkinham, J. O.; Wani, M. C.; Oberlies, N. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 173–178.
[179] Yang, Y.-L.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1392–1399.

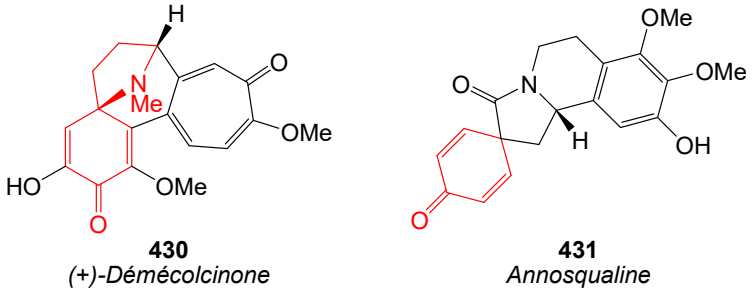


Schéma 189. Composés naturels présentant le motif azaspirodiénone.

Le motif azaspirodiénone est présent dans des molécules naturelles dans lesquelles le lactame est de taille supérieure à 5 chainons. Cependant notre intérêt se portera seulement sur les γ-lactames.

Actuellement, aucune synthèse totale de la (+)-démécolcinone **430** n'a été décrite. Concernant l'annosqualine **431**, une seule synthèse totale a été rapportée par Honda et collaborateurs. Elle repose sur une étape clé de désaromatisation oxydante d'un phénol pour former le motif spirodiénone.[180,181] Nous allons nous intéresser ici aux méthodes de formation du motif azaspirodiénone à partir d'alcynes.

4.1. Etude Bibliographique

4.1.a Préparation de 1-azaspirodiénone lactames à partir d'alcynes

Liang, Liu et collaborateurs ont récemment rapporté la synthèse de motifs spirodiénones par cyclisation radicalaire d'alcynes. En présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP), de chlorure de cuivre(I), d'oxyde de manganèse et d'eau, le radical CF_3 est généré *in situ* à partir de triflinate de sodium. Ce dernier s'additionne sur l'alcyne **432** pour conduire au radical vinylique **433** intermédiaire. Une réaction de cyclisation radicalaire permet d'obtenir le spirodiénone **434** avec des rendements moyens (*Schéma 190*).[182]

[180] Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301–7306.
[181] Honda, T. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1773–1783.
[182] Hua, H.-L.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Li, Y.-X.; Song, B.; Gao, P.; Song, X.-R.; Guo, D.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 1468–1473.

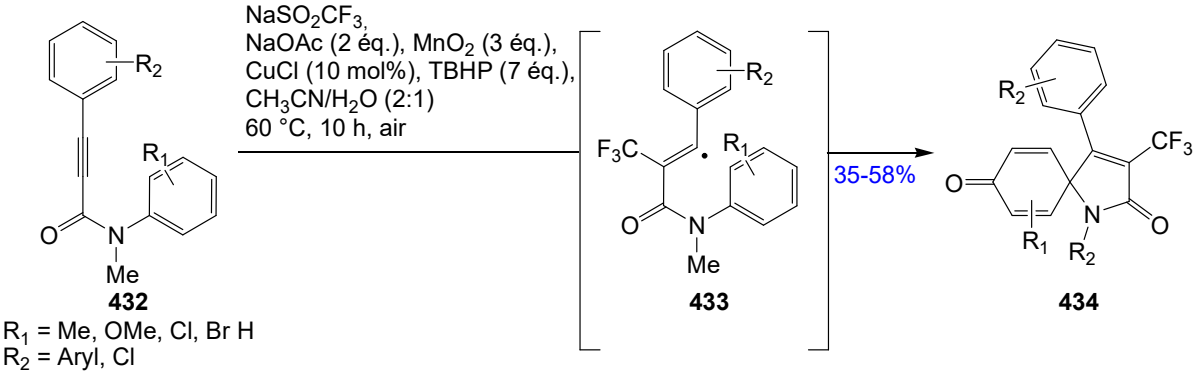


Schéma 190. Préparation de spirodiénones par cyclisation radicalaire en présence de cuivre.

De plus, cette stratégie a aussi permis de former des motifs spirodiénones lactones. Dans ce cas, les rendements de la réaction sont plus faibles et les conversions non totales. Liang et collaborateurs ont rapporté une synthèse similaire utilisant cette fois-ci le radical issu d'un phosphite **436** qui vient s'additionner sur l'alcyne **435** pour former le radical vinylique. La cyclisation *ipso* conduit ensuite au spirodiénone **437** (*Schéma 191*).[183]

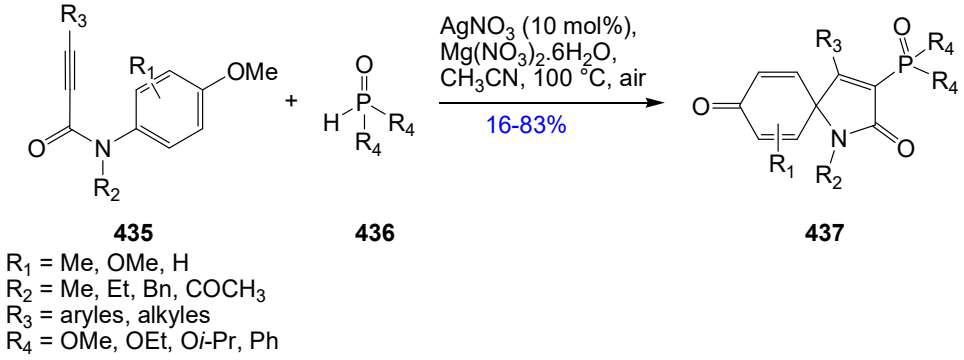


Schéma 191. Synthèse de phosphonospirodiénone lactame.

On observe cette fois-ci la formation du motif azaspirodiénone avec de meilleurs rendements que lors de l'utilisation du radical CF_3. Récemment, Liang et collaborateurs ont présenté la formation du motif spirodiénone lactame **440** en partant de l'alcyne **438** en présence de phosphite **439** pour générer le radical nécessaire à la cyclisation (*Schéma 192*).[184]

[183] Wang, L.-J.; Wang, A.-Q.; Xia, Y.; Wu, X.-X.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13998–14001.

[184] Zhou, Z.-Z.; Zheng, L.; Yan, X.-B.; Jin, D.-P.; He, Y.-T.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4507–4510.

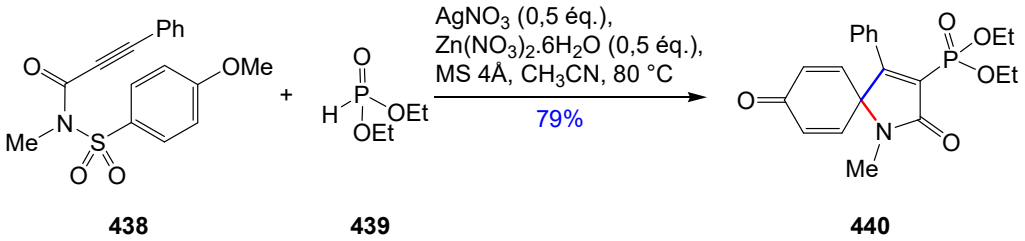


Schéma 192. Synthèse de phosphonospirodiénone lactame en présence d'argent et de zinc

Cette réaction présente deux cyclisations désaromatisantes. La première concerne la création de la liaison carbone-carbone, par cyclisation 6-*exo*-trig, entre le carbone vinylique et le carbone spiranique (liaison bleue). Il y a ensuite réaromatisation par désulfonylation générant le radical sur l'atome d'azote. Ce dernier, par cyclisation de type 5-*exo*-trig, conduit à la création de la liaison azote-carbone spiranique (liaison rouge). Les auteurs utilisent du nitrate de zinc dans cette réaction afin de diminuer la quantité de nitrate d'argent introduit.[185,186]

En 2014, Song, Li et collaborateurs rapportent la synthèse de composés similaires en absence de métal. L'hydroperoxyde de *tert*-butyle réagit avec l'aldéhyde **442** pour conduire au radical **441**. Ce dernier s'additionne sur l'alcyne **443** de la même façon que décrit précédemment pour permettre la cyclisation et former le motif spirodiénone lactame **445** (*Schéma 193*).

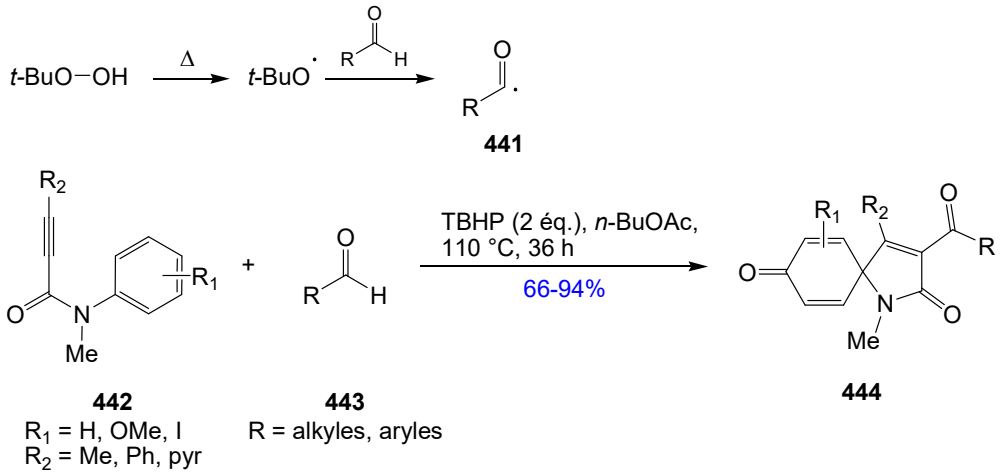


Schéma 193. Spirocyclisation à partir d'alcyne en absence de métal.

Toutes ces méthodes permettent de former le motif 1-azaspirodiénone lactame à partir d'alcynes directement liés à un groupement électroattracteur. Cependant, ces dernières sont limitées par

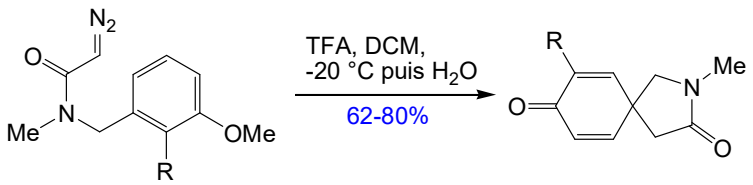
[185] Zhou, Z.-Z.; Jin, D.-P.; Li, L.-H.; He, Y.-T.; Zhou, P.-X.; Yan, X.-B.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5616–5619.

[186] Hua, H.-L.; Zhang, B.-S.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Wu, X.-X.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 216–219.

le rendement ou la diversité structurale. De plus, aucune de ces méthodes n'est réalisée en présence d'alcyne enrichis en électrons.

4.1.b Préparation de 2-azaspirodiénone lactames

Quelques méthodes rapportent la synthèse des motifs 2-azaspirodiénone lactames. La première synthèse rapportée dans la littérature date de 1988, qui décrit la formation de spirodiénone lactame **446** par cyclisation ionique catalysée par un acide de Brønsted. Le diazoacétamide **445**, en présence d'acide trifluoroacétique, forme instantanément le spirodiénone **446**. (*Schéma 194*).[187]



445
R = H, OMe, OTBS

446

Schéma 194. Synthèse du 2-azaspirodiénone lactame **446**.

Cette méthode permet d'obtenir rapidement le motif 2-azaspirodiénone lactame avec de très bons rendements. Plus récemment, Procter et collaborateurs ont présenté une méthode de préparation du motif 2-azaspirodiénone lactame par l'utilisation du réactif de Pummerer comme espèce électrophile.[188]

L'utilisation de l'iode hypervalent a été rapporté de nombreuses fois, pour former le motif spiranique à partir de composés phénoliques. Le réactif iodé, en présence du phénol **447** permet de générer un site électrophile sur le cycle aromatique. Ce dernier est ensuite attaqué par un partenaire nucléophile pour former le lactame **448** avec des rendements moyens (*Schéma 195*).[189]

[187] Rishton, G. M.; Schwanz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2643–2646.
[188] Ovens, C.; Martin, N. G.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1441–1444.
[189] Winkler, M.; Maynadier, M.; Wein, S.; Lespinasse, M.-A.; Boumis, G.; Miele, A. E.; Vial, H.; Wong, Y.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2064–2077.

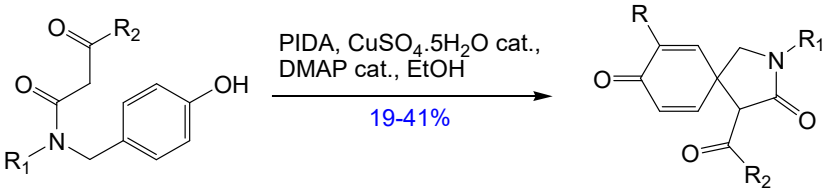


Schéma 195. Cyclisation en présence d'iode hypervalent.

L'utilisation de l'iode hypervalent semble être moins efficace quant à la formation de la liaison carbone-carbone pour la cyclisation. Zhang et collaborateurs ont décrit en 2009 l'utilisation de PIDA en présence de cuivre(II) pour former le motif spirodiénone lactame.[190] Les auteurs expliquent que l'utilisation de cuivre est nécessaire pour permettre la formation du motif spirodiénone lactame, cependant son rôle reste encore indéterminé. D'autres méthodes nécessitant l'utilisation de métaux de transition ont été mises au point pour la formation du motif 2-azaspirodiénone lactame.

Au laboratoire, l'utilisation d'α-amino allénylphosphonates (α-AAPs) a été rapportée pour la création du motif 2-azaspirodiénone lactame en conditions oxydantes.

4.2. Précédents au laboratoire

Notre équipe a récemment rapporté la synthèse du motif spirodiénone lactame à partir des α-AAPs **450**. Le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) est connu pour permettre la coupure du groupement PMB porté par un atome d'azote.[191] Ainsi, l'α-APP **450**, en présence de CAN, doit conduire au sulfonamide déprotégé **449**. Cependant, celui-ci n'est pas observé, et seul le motif spirodiénone lactame **451** est formé avec un excellent rendement de 80% (*Schéma 196*).[192,193]

[190] Liang, J.; Chen, J.; Du, F.; Zeng, X.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2820–2823.
[191] Kong, W.; Merino, E.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5078–5082.
[192] Adler, P.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3612–3615.
[193] Adler P. Thèse de doctorat n° 2016SACL209, Université Paris-Saclay, **2016**, *Réactivité des α-amino allénylphosphonates : des amino vinylphosphonates aux spirodiénones lactames*

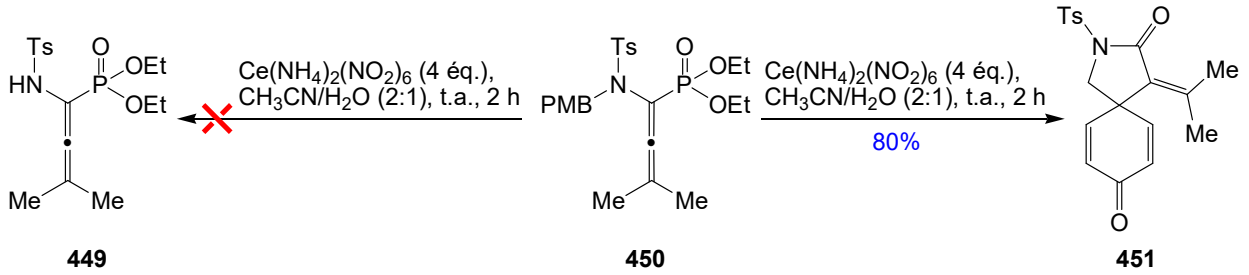


Schéma 196. Préparation du motif spirodiénone lactame.

Une étude mécanistique a été entreprise pour comprendre les paramètres qui régissent la formation de ce composé original. Il faut retenir de cette étude que le motif α-AAP est primordial pour la réaction. La présence du carbone hybridé *sp*, du groupement phosphonate ainsi que l'atome d'azote directement lié à la fonction allène sont nécessaires pour la préparation du spirodiénone lactame. L'oxydation du PMB par le CAN permet de former le carbocation **452**. Puis, par une réaction de cyclisation de type 5-*endo*-dig, l'iminium intermédiaire **453** est formé. En effet, l'addition nucléophile d'une molécule d'eau, utilisée comme co-solvant dans cette réaction, sur cet ion iminium **453** donne l'oxonium **454**. Une réaction de prototropie transforme la fonction phosphonate en groupement partant **455** conduisant, par élimination du phosphite, au spirodiénone lactame **451** (*Schéma 197*).

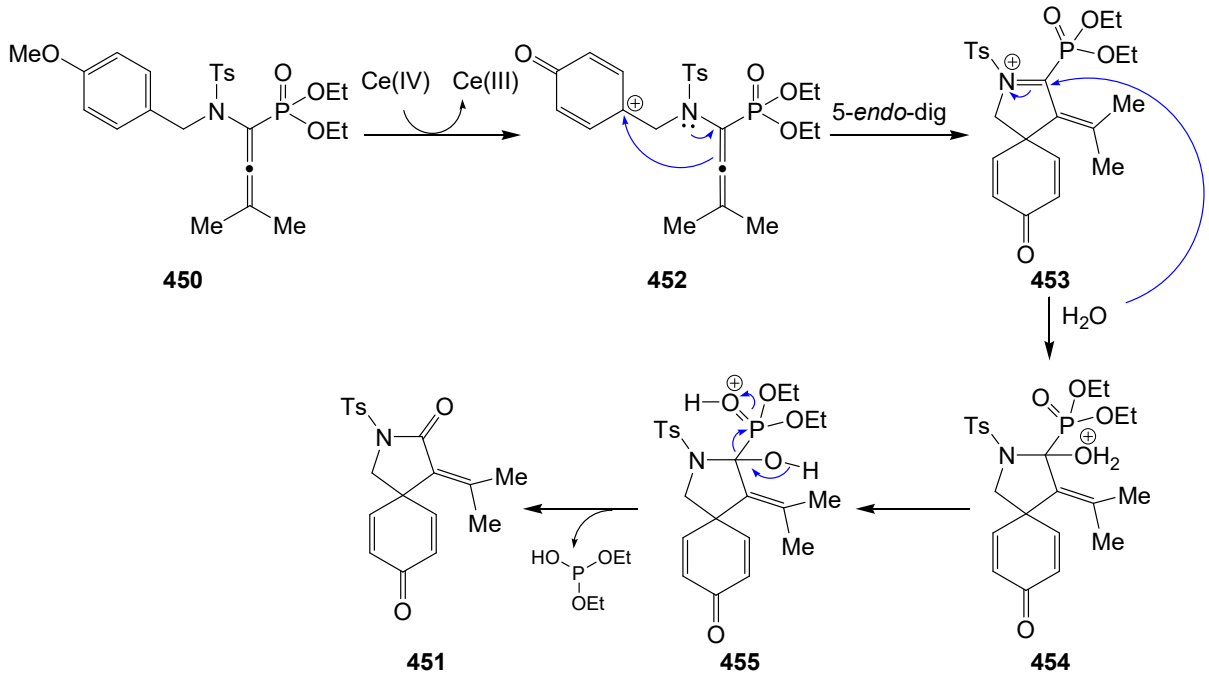


Schéma 197. Mécanisme proposé pour la préparation des spirodiénones lactames.

Bien que la réaction de formation du motif spirodiénone lactame à partir des α-AAPs présente de bons résultats, la formation du motif spirodiénone lactame **457** non substitué sur l'alcène, à partir de l'α-AAP **456**, n'est pas possible en appliquant cette méthodologie (*Schéma 198*).

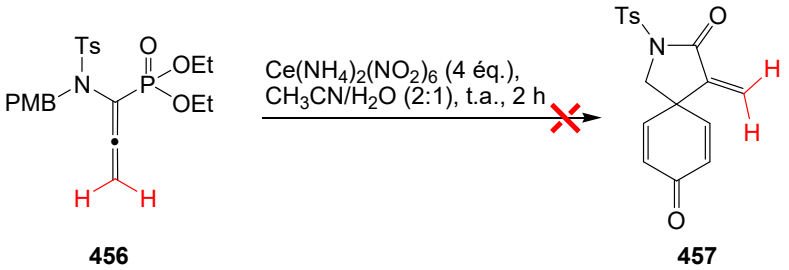


Schéma 198. Synthèse du spirodiénone lactame **457**.

Pour réaliser la synthèse de ce composé **457** nous proposons de partir des ynamido-phosphonates précédemment préparés.

4.3. Une alternative aux α-AAPs

Les ynamido-phosphonates présentent quelques similarités avec les α-AAPs. En effet, l'atome d'azote directement lié à un atome de carbone insaturé est présent dans l'ynamide. De même, on retrouve en position β de l'atome d'azote, un atome de carbone hybridé *sp* et le groupement protecteur PMB est présent sur l'atome d'azote dans les deux cas. La fonction phosphonate est également présente. Cependant, ici, elle ne se situe pas du même côté de l'insaturation (*Schéma 199*).

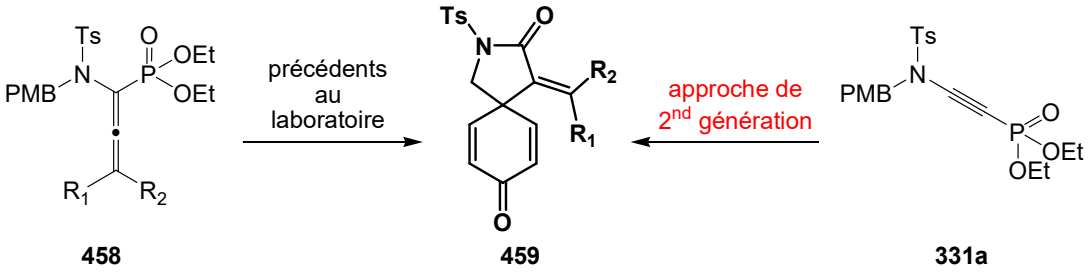


Schéma 199. Deux approches pour la synthèse des spirodiénones lactames.

Ces similitudes entre les deux motifs laissent à penser que l'utilisation des ynamido-phosphonates **331a** peut conduire à la formation du motif spirodiénone lactame par oxydation par le CAN.

De ce fait, une réaction de cyclisation de l'ynamide **331a** devrait conduire à la formation du motif phosphonospirodiénone lactame **460** qui subirait ensuite une oléfination de type

Horner-Wadsworth-Emmons pour donner accès à des molécules **457** jusqu'ici inaccessibles (*Schéma 200*).

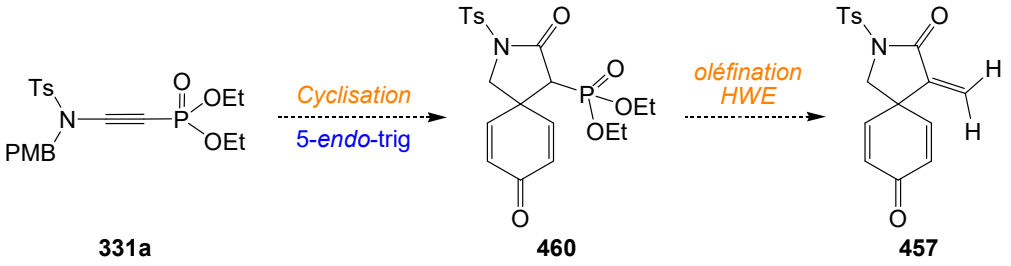


Schéma 200. Nouvelle stratégie de formation du spirodiénone lactame **457**.

Si cette stratégie en deux étapes s'avère efficace pour former **457**, alors il sera possible d'envisager la préparation de nombreux autres spirodiénones lactames grâce aux nombreux dérivés carbonylés disponibles pour cette réaction d'oléfination.

Les conditions opératoires, précédemment mises au point sur les α-AAP **458**, ont donc été utilisées pour la formation du motif spiranique à partir de l'ynamido-phosphonate **331a**.

4.4. Phosphonospirodiénone lactame

4.4.a Stratégie du laboratoire appliquée aux ynamido-phosphonates

Les ynamides sont connus pour former facilement l'amide issu de l'hydratation de la triple liaison.[194,195,196] L'ynamide **331a** est mis en présence de CAN, à température ambiante, dans l'acétonitrile sans eau. Contrairement aux conditions utilisées dans le cas des α-AAPs où l'eau était introduite pour solubiliser le CAN et former le lactame, ici la réaction a lieu en milieu anhydre pour limiter la réaction d'hydratation de l'ynamide. Cependant, dans ces conditions les 4 équivalents de CAN sont difficilement solubles dans l'acétronitrile (*Schéma 201*).

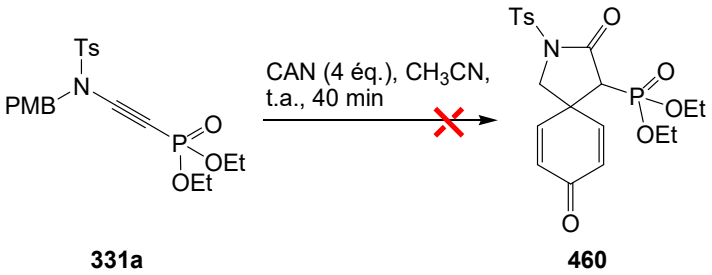


Schéma 201. Synthèse de phosphonospirodiénone lactame.

[194] Xu, S.; Liu, J.; Hu, D.; Bi, X. *Green Chem.* **2014**, *17*, 184–187.
[195] Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 866–867.
[196] Huang, H.; Tang, L.; Xi, Y.; He, G.; Zhu, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1873–1876.

L'utilisation de quatre équivalents de CAN n'a pas permis d'obtenir le composé **460** désiré. Dans ces conditions, on observe la formation de nombreux composés organophosphorés. Afin de limiter les réactions parasites, un seul équivalent de CAN est utilisé à température ambiante (*Schéma 202*).

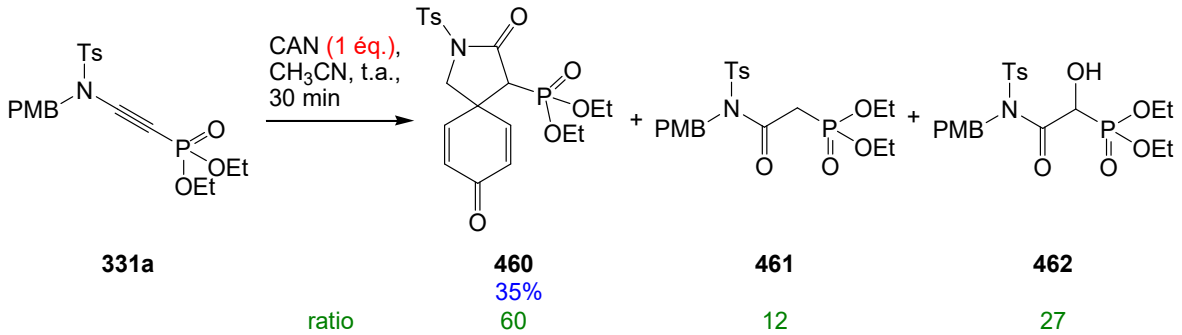


Schéma 202. Formation du motif spirodiénone.

L'utilisation d'un seul équivalent de CAN a permis de former majoritairement le spirodiénone lactame phosphonate **460**. Cependant, la réaction n'est pas totale et on observe la formation d'autres composés **461** et **462** qui sont des produits issus de l'hydratation de la triple liaison. Le ratio de formation de ces composés a été déterminé par RMN ^{31}P du brut réactionnel. Ces résultats encourageants, malgré la formation de composés non souhaités, nous ont poussé à optimiser les conditions réactionnelles dans le but de former exclusivement le spirodiénone lactame **460**. Cependant, il nous a fallu dans un premier temps comprendre les raisons qui ont conduit à la formation de ces produits secondaires afin de limiter la formation.

De par leur particularité structurale, les ynamides **463** sont des réactifs très sensibles à la réaction d'hydratation et forment facilement les amides **465**. La protonation de la triple liaison forme un intermédiaire iminium **464** très électrophile qui peut réagir très rapidement avec une molécule d'eau pour former l'amide **465** (*Schéma 203*).[105]

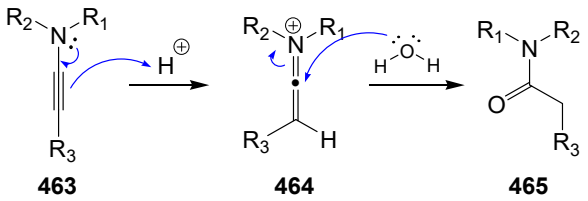


Schéma 203. Hydratation de la triple liaison

Récemment, les travaux de Bi et collaborateurs rapportent l'utilisation d'acide acétique en présence d'eau pour former le produit d'hydratation **467** à partir de l'ynamide **466** (*Schéma 204*).[194]

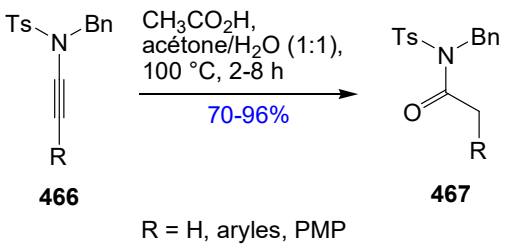


Schéma 204. Hydratation d'ynamides en conditions acides.

En 2012, Thibaudeau et collaborateurs rapportent l'hydratation des ynamides en présence de super-acides.[197] Une année plus tard, c'est au tour de Sahoo et collaborateurs de décrire l'hydratation de l'ynamide en présence de complexes métalliques.[198] Dans ces deux derniers cas, l'hydratation, conduisant à la formation d'un produit secondaire, est issue d'une réaction parasite revenant très chère pour obtenir à la fin une fonction chimique aussi simple.

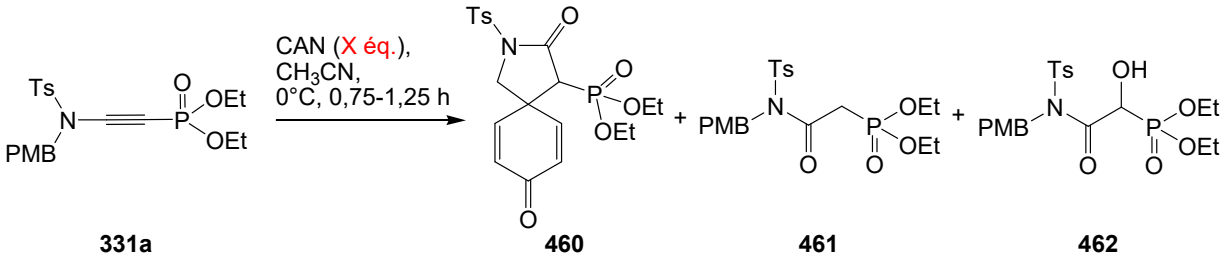
La facilité d'hydratation de cette triple liaison explique la formation des composés **461** et **462** lors de la réaction d'oxydation de la triple liaison par le CAN. Une activation par le cérium peut conduire à la formation d'un intermédiaire qui, après hydrolyse, conduit à la formation de **461**. Afin de limiter la formation des produits secondaires, différentes conditions réactionnelles ont été testées.

4.4.b Optimisation

4.4.b.i. Nombre d'équivalents de CAN

La réaction a été testée à basse température (0 °C) afin de voir si ce paramètre pouvait limiter la formation des produits secondaires et ainsi augmenter le rendement en spirodiénone lactame **460**. Par ailleurs, nous avons aussi fait varier le nombre d'équivalents de CAN pour obtenir une conversion totale du composé de départ et également pour voir si la formation de ces composés secondaires est liée à la quantité de CAN introduite (*Schéma 205*).

[197] Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Evano, G.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5196–5198.
[198] Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 9428–9433.



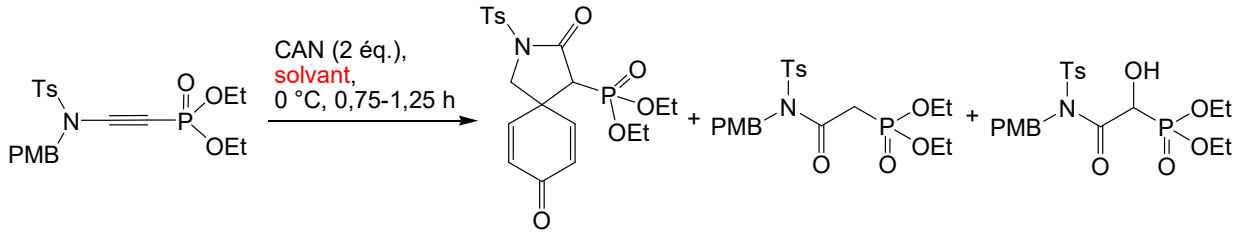
CAN (X éq.)	ratio (rdt)				
1 éq.	54	:	0	:	47
2 éq.	57 (14%)	:	15	:	28
3 éq.	56 (30%)	:	12	:	31
4 éq.	53 (23%)	:	18	:	28

Schéma 205. Influence du nombre d'équivalents de CAN.

Le rendement de formation du composé spirodiénone **460** reste faible dans chaque cas. Lors de l'utilisation d'un seul équivalent de CAN, le produit spiranique est obtenu majoritairement sans formation de l'amide **461**. Cependant, on observe une conversion non totale de l'ynamide de départ (environ 80%) et la formation de nombreux autres produits organophosphorés inconnus. Avec 4 équivalents de CAN à 0 °C, le produit attendu ainsi que les produits d'hydratation de la triple liaison ont été obtenus. Par comparaison, à température ambiante, 4 équivalents de CAN ont formé de nombreux produits organophosphorés. Dans ce cas, diminuer la température semble limiter la dégradation de l'ynamido-phosphonate **331a** de départ. Par ailleurs, bien que le composé **460** ne soit pas formé exclusivement, le rapport de formation des trois produits reste identique dans chaque cas en faveur du spirodiénone lactame. De plus, on observe la formation dans des proportions variables d'un autre composé organophosphoré inconnu non isolable (RMN ^{31}P, $\delta = 4{,}1$ ppm). Ces résultats nous montrent que le nombre d'équivalents de CAN n'influe pas sur la formation sélective du composé spirodiénone **460**.

4.4.b.ii. Effets de solvants

Dans la suite de l'optimisation de la réaction, différents solvants ont été testés afin de pouvoir augmenter le rendement de formation du spirodiénone lactame **460** (*Schéma 206*).



Solvant	460	:	461	:	462
	ratio (rdt)				
CH_3CN	57 (14%)	:	15	:	28
DCM	0	:	0	:	100
CH_3NO_2	60 (58%)	:	0	:	40
$PhNO_2$	53	:	0	:	47
DMF	36	:	31	:	33
DMSO	56	:	19	:	25
CH_3CN/H_2O (2:1)	39	:	39	:	22
CH_3CN/H_2O (9:1)	54	:	9	:	37
CF_3CH_2OH	51	:	0	:	49
THF			dégradation		
MeOH			dégradation		
HFIP			nombreux produits organophosphorés		

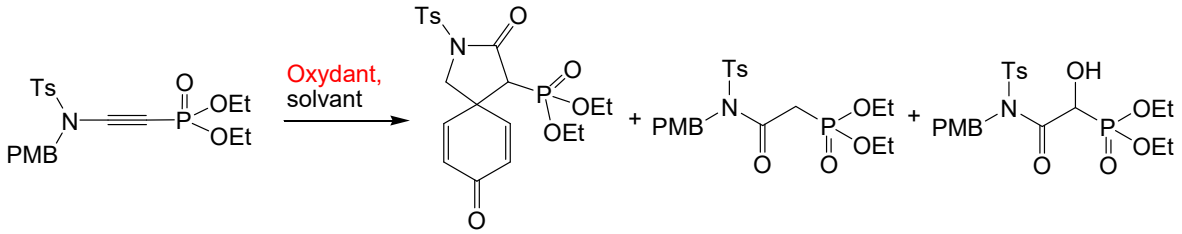
Schéma 206. Influence du solvant pour la formation du motif spirodiénone

Quel que soit le solvant utilisé, il n'a pas été possible de former exclusivement le phosphono spirodiénone lactame **460**. L'utilisation de deux équivalents de CAN dans différents solvants a permis de mettre en évidence que certains solvants semblent être plus adaptés pour la formation du produit attendu. Dans l'acétonitrile, le spirodiénone lactame **460** est obtenu majoritairement mais le rendement de la réaction reste relativement faible. Certains solvants comme le méthanol, le THF ou encore HFIP n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu. Dans ce cas, nous pouvons constater la dégradation du produit ou la formation de nombreux produits organophosphorés. Dans le dichlorométhane, c'est le produit de sur-oxydation **462** qui est formé exclusivement. Cependant, la réaction est très lente, seulement 33% de l'ynamide de départ est converti après 24 h de réaction. L'utilisation de DMF conduit à un mélange des trois composés en proportions équivalentes alors que le DMSO tend à favoriser la formation du spirodiénone lactame **460** au détriment de l'amide **461**. L'utilisation d'un mélange acétonitrile/eau (2:1) conduit à un mélange des produits avec des proportions relativement proches. Cependant, dans ce cas, l'amide **461** est formé en plus grande quantité que dans d'autres solvants (39%). Ce résultat s'explique facilement par la réactivité spécifique des ynamides évoquée précédemment en présence d'eau. Toutefois, lorsque nous utilisons un milieu réactionnel moins concentré en eau (CH_3CN/H_2O (9:1)), nous observons une diminution de la proportion de l'amide **461** en faveur des deux autres produits. Malgré ces résultats, quelques solvants semblent favoriser la formation de deux produits sur les trois. Les dérivés

nitro, tels que le nitrométhane ou nitrobenzène, ou encore le trifluoroéthanol, tendent à former uniquement les produits **460** et **462**. Dans le cas du trifluoroéthanol, une proportion équivalente des deux composés est formée, alors que l'utilisation du nitrométhane et du nitrobenzène forme majoritairement le spirodiénone lactame **460**. Dans le cas du nitrobenzène, la formation majoritaire du lactame est faible alors qu'en présence de nitrométhane, on observe un rapport 60/40 en faveur du motif spirodiénone avec un rendement de 58% pour ce dernier. Lorsque la réaction est effectuée sur une grande quantité de substrat, le rendement en produit **460** chute considérablement. Par ailleurs, en plus des composés **460**, **461** et **462**, nous observons toujours la formation de nombreux composés phosphorés en plus faibles quantités. Cependant, une fois encore, en présence de nitrométhane, la réaction est propre et peu de composés phosphorés non souhaités sont formés. Bien que le rendement de la réaction ne soit pas excellent, le nitrométhane semble être le meilleur solvant pour la réaction et ainsi favoriser la formation du spirodiénone lactame **460**. Egalement, ces produits présentent des polarités radicalement différentes facilitant leur purification. D'autres études sont nécessaires afin d'augmenter le rendement de la réaction ou le rapport en faveur du produit de cyclisation **460**. Il est tout de même encourageant de voir que dans certains solvants, nous pouvons supprimer la formation d'un des deux produits non désirés.

4.4.b.iii. Optimisation de l'oxydant

D'autres oxydants ont été testés à la place du CAN dans différentes conditions réactionnelles afin de former le motif spirodiénone lactame **460** souhaité (*Schéma 207*).



331a **460** **461** **462**

Oxydant	Solvant	ratio (rdt)				
CAN (2 éq.)	CH_3CN	57 (14%)	:	15	:	28
$K_2S_2O_8$	CH_3CN	0	:	100 (>80%)	:	0
$K_2S_2O_8$	CH_3NO_2			NR		
PIDA	CF_3CH_2OH			dégradation		
PIDA	THF	0	:	100 (37%)	:	0
PIFA	CF_3CH_2OH			dégradation		
PIFA	THF	0	:	100 (29%)	:	0
DDQ	CH_3CN			nombreux produits organophosphorés		
$Ce(SO_4)_2$ cat./$BaBr_2O_6$ stoech.	CH_3CN/H_2O (7:3)	0	:	100	:	0
$Ce(SO_4)_2$ cat./$BaBr_2O_6$ stoech.	CH_3CN			NR		

Schéma 207. Optimisation de la réaction d'oxydation.

Dans aucun cas, la formation du composé souhaité n'est observée. Seul l'amide est formé dans ces conditions réactionnelles avec des rendements relativement faibles sauf dans le cas de l'utilisation du persulfate de potassium dans l'acétonitrile. L'utilisation de réactif d'iode hypervalent en tant qu'oxydant est très connu dans la littérature pour former le motif cyclohexadiénone à partir de dérivé du phénol.[199,200,201] Cependant, dans le THF, à température ambiante, seul l'amide est formé avec de faibles rendements. Dans le trifluoroéthanol à 0 °C, la dégradation du composé de départ est observée. Le DDQ mène à la formation de nombreux produits organophosphorés. Un système utilisant du cérium en quantité catalytique en présence d'un co-oxydant a été essayé. Le bromate de barium est présent pour réoxyder le cérium(III) en cérium(IV), afin que ce dernier, présent en faible quantité, puisse venir oxyder la triple liaison et permettre la cyclisation. Cependant, dans un milieu acétonitrile/eau (7:3), seul l'amide **461** est formé. La réaction a alors été réalisée en absence d'eau, mais cette fois-ci, aucune réaction n'est observée.

Malgré tous ces efforts, aucune de ces conditions réactionnelles nous a permis de former le composé spirodiénone lactame **460** de manière sélective. Les meilleurs résultats ont été obtenus

[199] Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178.
[200] Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665.
[201] Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.

en présence de CAN dans le nitrométhane. Malgré cela, les rendements de la réaction restent faibles et des produits secondaires sont observés.

4.4.b.iv. Mécanisme proposé

Compte-tenu de ces résultats et de la réactivité générale des ynamides **468** vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles (**469**),[103,104,105] nous proposons le mécanisme suivant. L'ynamido-phosphonate **331a** est oxydé sur la triple liaison pour former le radical-cation **470**. Ce dernier par réaction de cyclisation 5-*exo*-trig radicalaire forme le nouveau radical-cation spiranique **471**. Lors du work-up de la réaction et par échange de ligand entre l'intermédiaire clé et le CAN, le spirodiénone lactame **460** est formé (*Schéma 208*).[202,203,204]

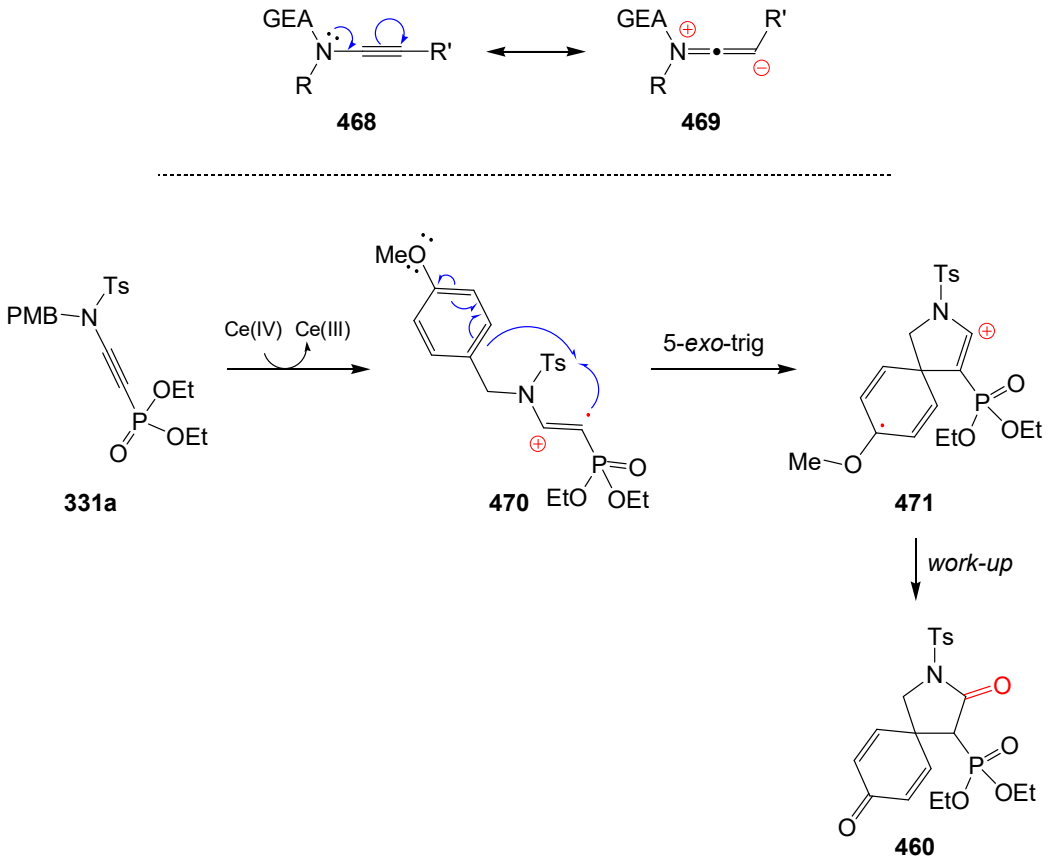


Schéma 208. Mécanisme proposé.

Ce mécanisme permet également d'expliquer la formation de l'amide **461**. En effet, lors de l'étape d'oxydation, la formation du radical-cation **470** à partir de la triple liaison peut conduire

[202] Nair, V.; Balagopal, L.; Sheeba, V.; Panicker, S. B.; Rath, N. P. *Chem. Commun.* **2001**, 1682–1683.
[203] Nair, V.; Balagopal, L.; Rajan, R.; Mathew, J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 21–30.
[204] Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891.

à la formation du spirodiénone lactame **460** mais aussi à l'amide **461** et l'hydroxy amide **462**. Pour expliquer la formation de l'amide **461**, on peut envisager deux possibilités :

i) le CAN commercial étant légèrement hydraté, introduit en large excès, permet donc avec l'eau résiduelle la formation de l'amide,

ii) les ions nitrates qui s'additionnent sur le radical-cation **470**.

A ce stade de notre étude, la formation de l'hydroxy amide **462** reste difficile à expliquer. Des études sont en cours au laboratoire afin de comprendre comment il a été formé et comment limiter sa formation (*Schéma 209*).

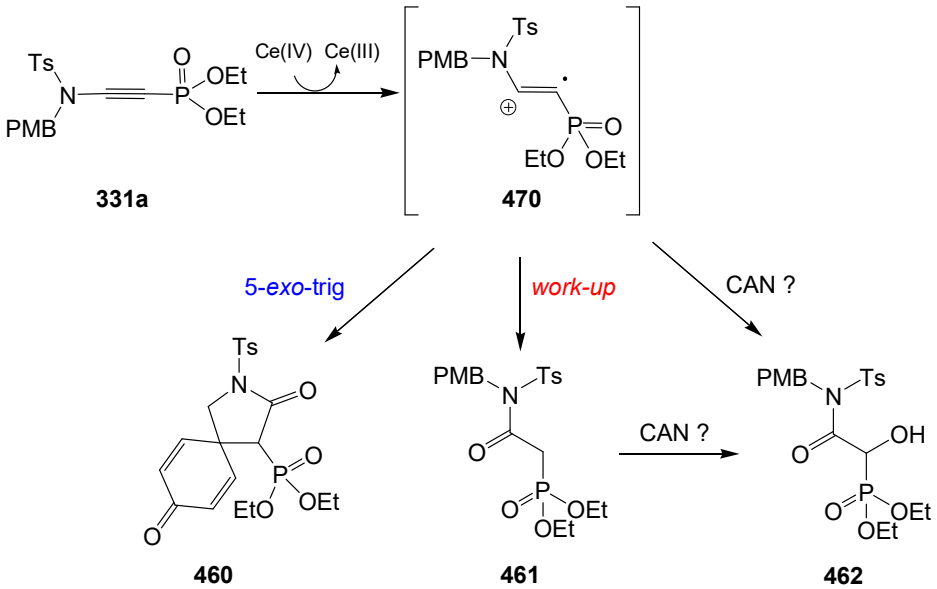


Schéma 209. Formation de spirodiénone **460** et des produits secondaires **461** et **462**.

Il faut noter que la cyclisation 5-*exo*-trig semble être, dans le nitrométhane, plus rapide que la réaction d'hydratation. Bien que le rendement de la réaction soit faible, le composé phosphonospirodiénone lactame **460** a été isolé. D'autres études sont en cours afin d'optimiser les paramètres de la réaction et de synthétiser ce produit avec de meilleurs rendements. Pour cela, nous envisageons dans un premier temps d'augmenter la nucléophilie du groupement *para*-méthoxybenzyle. En partant de la 2,4,6-triméthoxybenzylamine **472** nous pourrions préparer l'ynamide correspondant **473**. Si le mécanisme que nous proposons est bon, alors l'ynamide **473**, dans les conditions de cyclisation, devrait donner accès au phosphonospirodiénone lactame **474** plus facilement (*Schéma 210*).

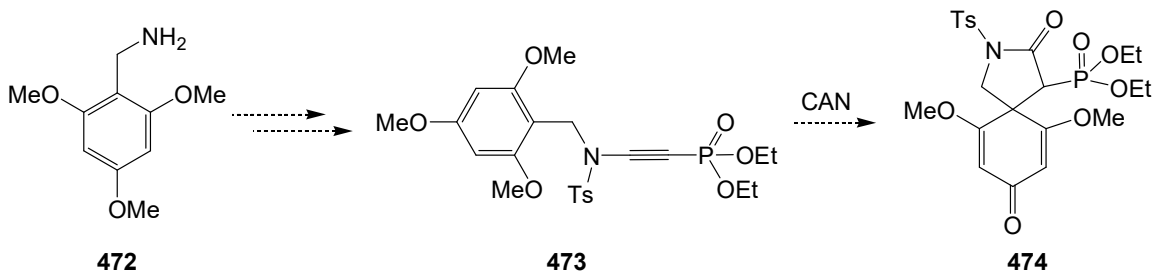


Schéma 210. Alternative envisagée pour la préparation des spirodiénone lactames.

Une autre alternative que nous souhaitons étudier est l'oxydation de la triple liaison par électrochimie. Cette dernière méthodologie nous permettra d'éviter la présence des ions nitrates. Notamment, on peut envisager utiliser des médiateurs telles que des amines tertiaires.[205]

Une fois ce composé phosphonospirodiénone lactame **460** en main, nous allons pouvoir étudier les réactions d'oléfinations de type Horner-Wadsworth-Emmons pour former les composés spirodiénone lactames **459** et notamment le composé **457** ($R_1 = R_2 = H$) qui, jusqu'à présent, reste inaccessible par la méthodologie utilisant les α-AAPs (*Schéma 211*).

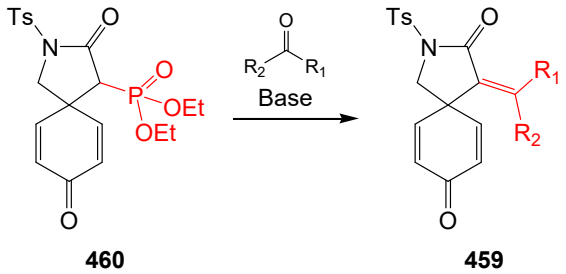


Schéma 211. Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons à partir des phosphonospirodiénones lactames

Cette stratégie devrait nous permettre d'accéder à de nouveaux motifs spirodiénones lactames qui vont pouvoir à leur tour être utilisés dans la synthèse de molécules plus complexes.

5. Conclusion

La synthèse et la réactivité des ynamido-phosphonates ont présenté un grand nombre de défis. Dans un premier temps, différentes voies ont été tentées pour obtenir le bromoalcyne phosphonate **305a**. Finalement, l'utilisation du TIPS acétylène a présenté les meilleurs résultats

[205] Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.-H.; Chen, J.; Starr, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7448–7451.

pour la formation du bromoalcyne **305a**. Engagé dans un couplage cuprocatalysé, en présence de sulfonamides, le bromo éthynylphosphonate a permis d'obtenir des ynamido-phosphonates **331-333**. Par la suite, la réactivité de ces composés atypiques a été étudiée. Notamment, des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires ont permis de former des isoxazoles **391** hautement fonctionnalisés. Egalement, l'addition d'organocuprates par réaction de carbométallation sur la triple liaison a conduit à la formation de β-amino vinylphosphonates **425**. Enfin, placé en conditions oxydantes, l'ynamido-phosphonate permet de former le spirodiénone lactame **460** (*Schéma 212*).

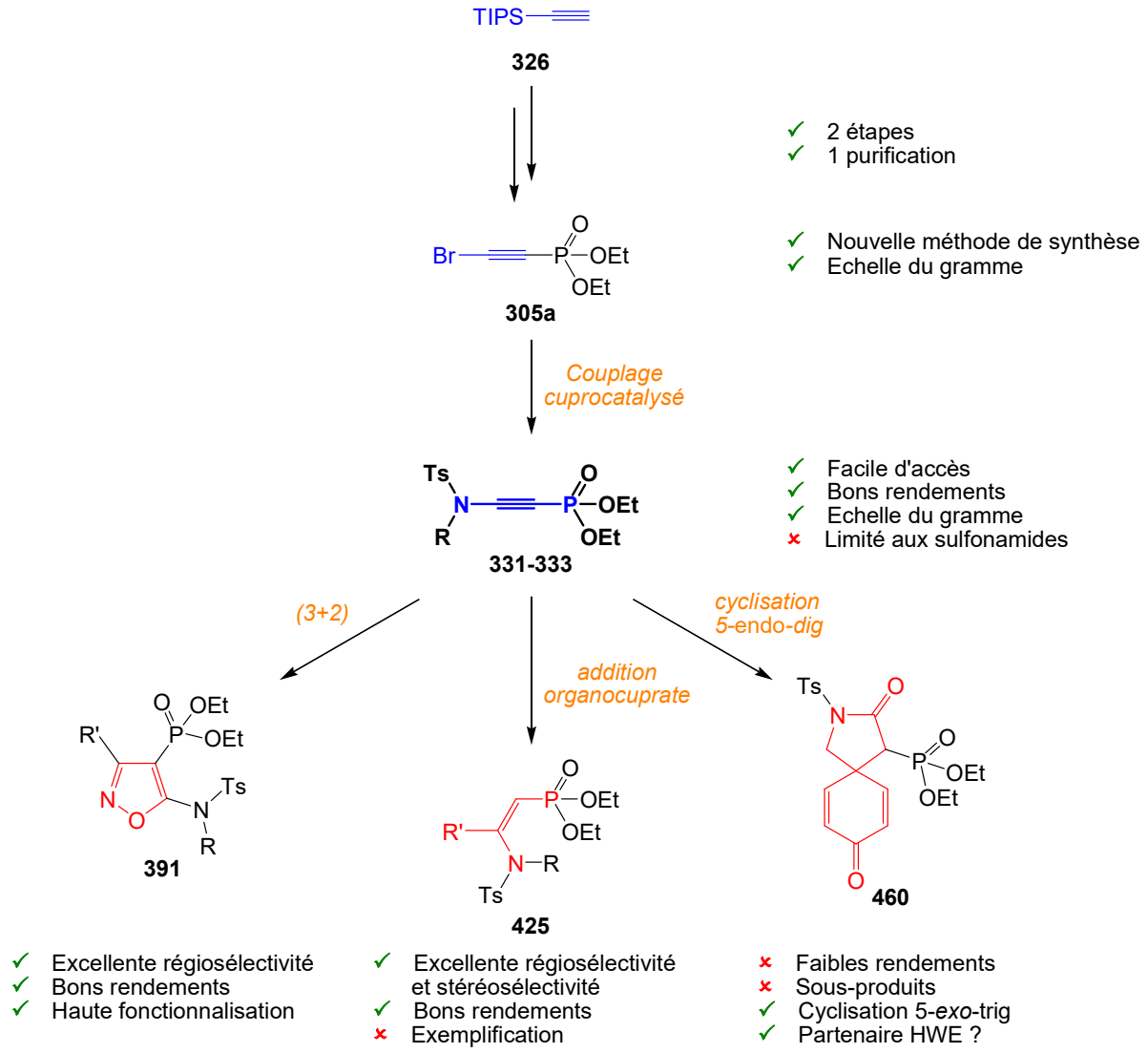


Schéma 212. Synthèse et réactivité des ynamido-phosphonates.

La formation du motif phosphonospirodiénone lactame **460** ainsi que celle des β-amino vinylphosphonates **425** nécessitent encore des études afin de pouvoir préparer ces composés sélectivement.

Le phosphonospirodiénone lactame **460** va ensuite pouvoir être engagé dans des réactions d'oléfination de type Horner-Wadsworth-Emmons pour former de nouveaux spirodiénone lactames. Les β-amino vinylphosphonates **425** seront engagés dans des réactions de cycloadditions.

Conclusion générale

Ces travaux doctoraux nous ont permis d'étudier la synthèse et la réactivité des vinylphosphonates et des ynamido-phosphonates. Ces composés se sont révélés être de bons précurseurs pour la synthèse de molécules cycliques plus complexes, que ce soit par addition de type Michael pour les vinylphosphonates ou par oxydation et réaction de cycloaddition pour les ynamido-phosphonates.

Notre premier objectif a été l'étude de la *C*- *vs*. *O*-alkylation de composés nitroalcanes en vue de former des *N*-oxydes d'isoxazolines. Pour ce faire, nous avons utilisé des dérivés vinylphosphonates substitués par un groupement tosylate. Pour la synthèse de ces composés α-tosylates vinylphosphonates de départ, l'utilisation d'un phosphite **178** en présence d'un chlorure d'acide **177** a permis d'obtenir facilement le cétophosphonate **179** intermédiaire. Ce dernier traité en condition basique avec le chlorure de tosyle a conduit de manière efficace au composé désiré **176** (*Schéma 213*).

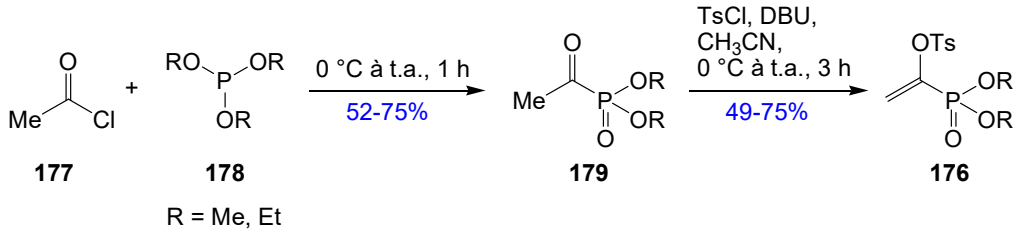


Schéma 213. Synthèse de l'α-tosylate vinylphosphonate.

Ces composés se sont révélés être de bons précurseurs pour former de manière efficace et rapide des isoxazolines phosphonates en deux étapes. Le dérivé α-tosylate vinylphosphonate **176b** a été mis en réaction avec différents nitroalcanes **88**, en condition basique et à température ambiante, pour donner le *N*-oxyde d'isoxazoline **104**. Ce dernier, a ensuite pu être réduit afin d'obtenir les isoxazolines phosphonates attendues **258** (*Schéma 214*).

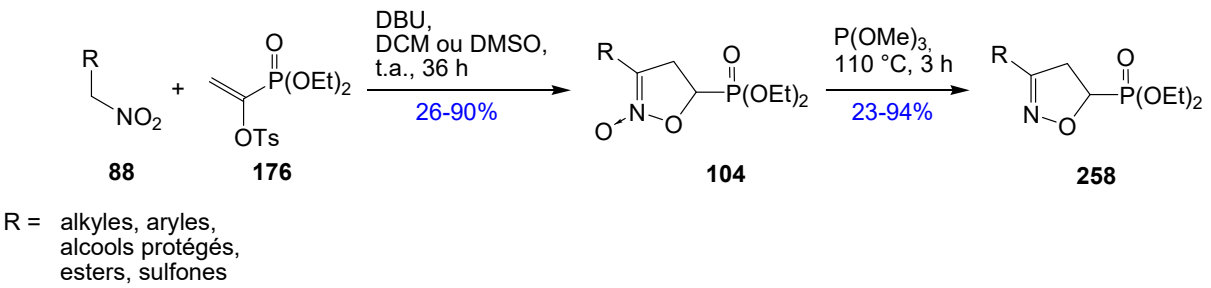


Schéma 214. Synthèse en deux étapes d'isoxazolines phosphonates.

L'un des principaux défis de cette stratégie réside dans la compétition entre la *C*- et *O*-alkylation du nitronate pour former respectivement le β-nitrocyclopropane phosphonate et le *N*-oxyde d'isoxazoline. Des conditions de réactions ont ainsi été trouvées pour former de manière sélective le produit de *C*- ou *O*-alkylation à partir des mêmes substrats (*Schéma 215*).

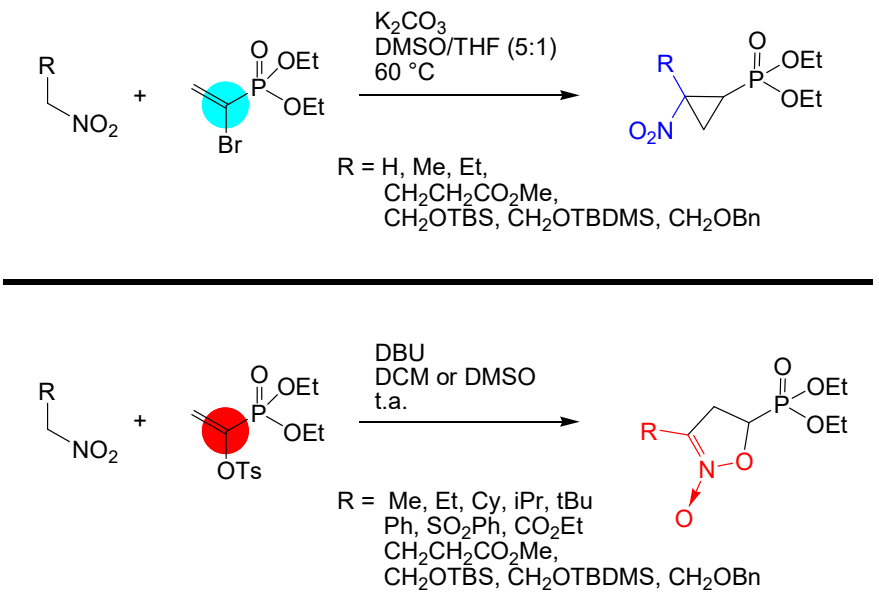


Schéma 215. Conditions réactionnelles pour la *C*- et *O*-alkylation.

Dans l'étude de la réactivité des dérivés phosphonates insaturés, nous nous sommes également intéressés à la synthèse et la réactivité des ynamido-phosphonates. Ces composés ont pu être synthétisés par réaction de couplage cuprocatalysé, largement rapportée dans la littérature.

Avant tout, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse pour la formation du dérivé éthynylphosphonate nécessaire au couplage cuprocatalysé pour la formation des ynamido-phosphonates. Cette synthèse repose sur l'addition nucléophile de l'anion, issu du TIPS-acétylène **326**, sur un chlorophosphate pour conduire à l'éthynylphosphonate intermédiaire **327**. Une nouvelle approche pour la bromation de cet intermédiaire **327** a été mise au point, par utilisation de fluorure de césium en quantité stoechiométrique ainsi que de NBS

et d'une quantité catalytique de nitrate d'argent. Ceci a permis de former de manière efficace le bromo éthynylphosphonate **305**. Ce dernier est traité dans les conditions de couplage cuprocatalysé en présence de sulfonamides pour conduire aux ynamido-phosphonates **331** souhaités. (*Schéma 216*).

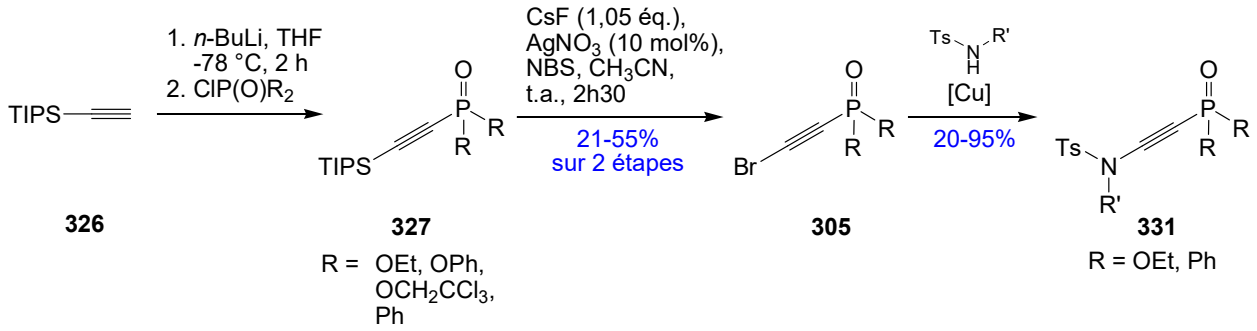


Schéma 216. Synthèse des ynamides phosphorylés.

Cette stratégie nous a permis de former un large éventail d'ynamido-phosphonates. Cependant, à ce jour, cette approche reste limitée à la formation de *N*-sulfonyl ynamido-phosphonates. Des travaux sont en cours au laboratoire afin de pouvoir préparer des ynamido-phosphonates issus de carbamates et d'amides.

La suite de notre travail a consisté à étudier la réactivité des composés présentant une triple liaison reliée à deux hétéroatomes possédant des effets électroniques différents. Dans ces conditions, il s'est révélé intéressant d'étudier la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour la formation d'isoxazoles. Pour cela, les ynamido-phosphonates **331**, en conditions basiques, ont été mis en réaction en présence de chlorooximes **347** pour former, de manière hautement régiosélective, les 4-phosphono-isoxazoles **393** (*Schéma 217*).

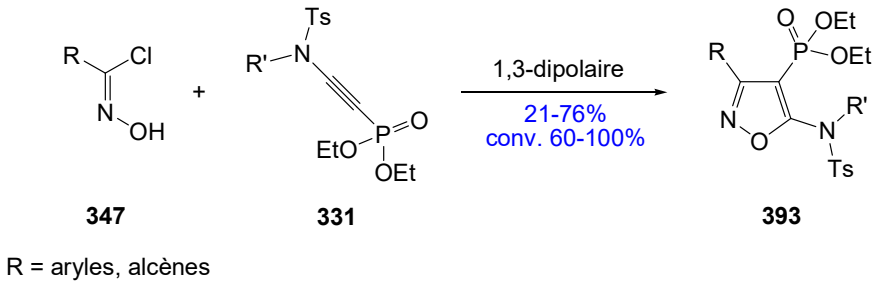


Schéma 217. Synthèse de 4-phosphono isoxazoles par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Cette réaction a permis d'obtenir, sous forme d'un seul régioisomère, les isoxazoles **393**.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'addition d'organocuprates sur les ynamido-phosphonates formés dans l'objectif de former de nouveaux

β-amino vinylphosphonates. Pour cela, l'ynamido-phosphonate **331b** a été mis en réaction en présence de dérivé lithiés et de cuivre(I), générant *in situ* l'organocuprate, permettant de former les β-amino vinylphosphonates **425** de configuration (*Z*) dans lesquels le groupement R provenant du cuprate est introduit en α de l'atome d'azote (*Schéma 218*).

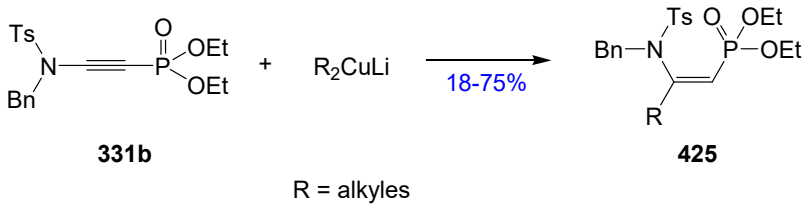


Schéma 218. Organocupration d'ynamido-phosphonates.

Cette réaction totalement régio- et stéréosélective permet de former de manière efficace de nouveaux β-amino vinylphosphonates. Cependant, l'étendue de cette réaction reste encore limitée pour le moment. D'autres études sont nécessaires afin d'améliorer cette dernière notamment au niveau de la formation des lithiens précurseurs des organocuprates.

Enfin, une dernière réactivité des ynamido-phosphonates a été étudiée et fait intervenir la formation de composés spirodiénone lactame. Une première méthode a été mise au point au sein de notre équipe et implique l'oxydation de motif α-amino allénylphosphonates. Devant les limitations de cette stratégie, nous avons mis au point une nouvelle méthologie permettant d'accéder à ces composés à partir d'ynamido-phosphonates. L'oxydation de la triple liaison de l'ynamido-phosphonate **331a** en présence de CAN a permis d'obtenir le composé phosphonospirodiénone lactame **460**. Ce dernier par oléfination de type Horner-Wadworth-Emmons peut conduire, en présence d'un dérivé carbonylé, aux spirodiénones lactames **459** non obtenus lors de la première approche à partir des allénylphosphonates (*Schéma 219*)

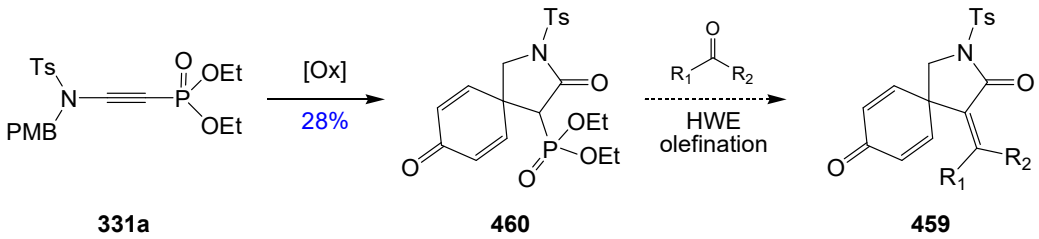


Schéma 219. Synthèse de spirodiénone lactames.

Bien que cette oxydation présente un faible rendement, cette dernière fait toujours l'objet d'une étude approfondie afin d'augmenter de manière significative le rendement. Une étude

mécanistique a également été entreprise pour comprendre les paramètres qui gouvernent la formation de cycle spiranique. La formation de ce composé a également été pensé selon une méthode électrochimique, une fois encore pour comprendre les paramètres qui gouvernent cette réaction. Une fois ce composé en main, la réaction de type Horner-Wadworth-Emmons permettra d'accéder aux spirodiénones souhaités.

Partie expérimentale

Généralités

Sauf mention du contraire, toutes les manipulations sont faites sous atmosphère d'argon. Les solvants (THF, toluène, dichlorométhane, éther) sont fraîchement distillés. Le THF et l'éther sont distillés sur sodium-benzophénone. Le dichlorométhane et le toluène sont distillés sur hydrure de calcium.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice Merck 60F254. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice Davisil® LC60A (40-63 µm ; pH = 7) en utilisant un appareil de purification automatisée CombiFlash ISCO Teledyne.

Les spectres RMN ^{1}H ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker DPX 250 (250 MHz), DRX 300 (300 MHz), AvanceI 360 (360 MHz), AvanceI 400 (400 MHz), AVI 400 (400 MHz) et AVIII 500 (500 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm (partie par million) par rapport au signal du solvant protoné résiduel utilisé comme référence interne (chloroforme : 7.26 ppm pour le proton). La multiplicité des signaux est décrite par les abréviations suivantes : s, d, t, q, m, dd, dt, dq, qui signifient respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, doublet de doublet, doublet de triplet, doublet de quadruplet.

Les spectres de RMN ^{13}C ont été réalisés sur des spectromètres Bruker DPX 250 (62.9 MHz), DRX 300 (75 MHz), AvanceI 360 (91 MHz), AvanceI 400 (100.6 MHz), AVI 400 (100.6 MHz) et AVIII 500 (126 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm (partie par million) par rapport au signal du solvant utilisé comme référence interne (chloroforme : 77.16 ppm pour le carbone).

Les spectres de RMN ^{31}P ont été réalisés sur des spectromètres Bruker DPX 250 (101.25 MHz), DRX 300 (121.5 MHz), AVI 400 (162 MHz) et AVIII 500 (202 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm (partie par million).

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été enregistrés sur un appareil MicroTOFq par le service de spectrométrie de masse de l'institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO).

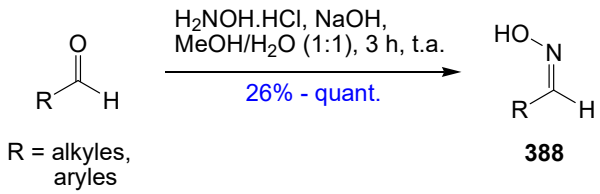
Les points de fusion (Pf) ont été déterminés à l'aide d'un microscope à point de fusion.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à température ambiante avec une cuve de 1 dm sur des polarimètres Jasco P-1010, pour la raie D du sodium. Les concentrations *c* sont exprimées en grammes pour 100 mL.

Le nom des molécules a été attribué en utilisant le logiciel ChemDraw. La numérotation des atomes ne tient pas compte des noms obtenus.

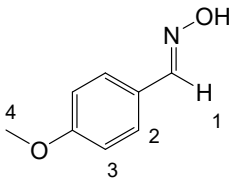
Partie A - Formation des isoxazolines et de leurs dérivés *N*-oxydes

1. Méthode de formation des oximes



A une solution d'aldéhyde (49 mmol) dans 104 mL d'un mélange H_2O/MeOH (1:1) ont ajoutés l'hydroxyamine.HCl (1,05 éq.) puis de l'hydroxyde de sodium (1,05 éq.). Le milieu réactionnel est agité à t.a. pendant 3 h. Une fois la réaction complète, le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire à l'oxime **388**.

- **4-méthoxybenzyloxime 388a**[206]

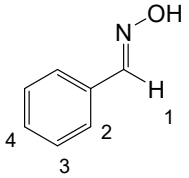


Préparé selon la méthode générale à partir du 4-méthoxybenzaldéhyde (36,7 mmol).
solide blanc (5,30 g)
Rendement 96%
R$_f$ = 0.23 (AcOEt/EP = 20:80)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H, H_1), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_2), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_3), 3.86 (d, J = 5.5 Hz, 3H, H_4).

[206] Di Nunno, L.; Vitale, P.; Scilimati, A.; Simone, L.; Capitelli, F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12388–12395.

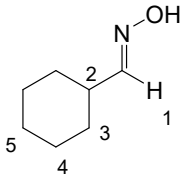
➢ Benzyloxime 388d[89]



Préparé selon la méthode générale à partir du benzaldéhyde.
solide jaune (5,60 g)
Rendement 95%
R$_f$ = 0.77 (AcOEt/EP = 30:70)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H, H_1), 7.60 (m, 2H, H_2), 7.50 – 7.30 (m, 3H, H_3, H_4).

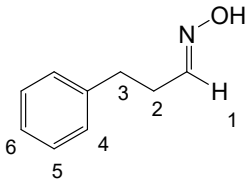
➢ Cyclohexyl-méthyloxime 388e[207]



Préparé selon la méthode générale à partir du cyclohexylcarboxaldéhyde (24,8 mmol).
huile incolore (3,00 g)
Rendement 96%
R$_f$ = 0.77 (AcOEt/EP = 30:70)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H_1), 2.29 – 2.14 (m, 1H, H_2), 1.93 – 1.63 (m, 5H, H_3, H_4, H_5), 1.41 – 1.12 (m, 5H, H_3, H_4, H_5).

➢ 3-Phénylpropyloxime 388f[208]



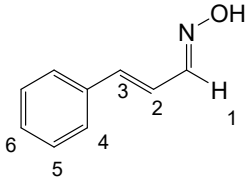
Préparé selon la méthode générale à partir du 3-phénylpropanal (14,9 mmol).
solide blanc (2,20 g)
Rendement quantitatif
R$_f$ = 0.55 (AcOEt/EP = 50:50)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H_1), 7.40 – 7.20 (m, 5H, H_4, H_5, H_6), 2.89 – 2.81 (m, 2H, H_2), 2.79 – 2.71 (m, 2H, H_3).

---

[207] Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2966–2969.
[208] Vo, Q. V.; Trenerry, C.; Rochfort, S.; Wadeson, J.; Leyton, C.; Hughes, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5945–5954.

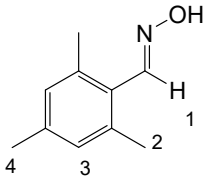
➢ Oxime du cinnamaldéhyde 388g[209]



Préparé selon la méthode générale à partir du cinnamaldéhyde (11,4 mmol).
solide beige (1,60 g)
Rendement 97%
R$_f$ = 0.57 (AcOEt/EP = 30:70)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s. large, 1H, H_{OH}), 7.98 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 1H, H_1), 7.57 – 7.47 (m, 2H, H_4), 7.43 – 7.29 (m, 3H, H_5, H_6), 6.91 – 6.84 (m, 2H, H_2, H_3).

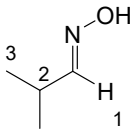
➢ 2,4,6-Triméthylbenzyloxime 388h[92]



Préparé selon la méthode générale à partir du 2,4,6-triméthylbenzaldéhyde (6,8 mmol).
solide blanc (283 mg)
Rendement 26%
R$_f$ = 0.78 (AcOEt/EP = 20:80)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H, H_1), 6.91 (s, 2H, H_3), 2.40 (s, 6H, H_2), 2.31 (s, 3H, H_4).

➢ 2-Méthylpropyloxime 388i[209]

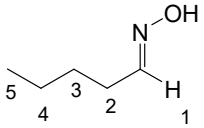


Préparé selon la méthode générale à partir du 2-méthylpropanal (69,0 mmol).
solide jaune (2,6 g)
Rendement 43%
R$_f$ = 0.53 (AcOEt/EP = 20:80)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s. large, 1H, H_{OH}), 7.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H_1), 2.64 – 2.43 (m, 1H, H_2), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 6H, H_3)

[209] L. McIntosh, M.; R. Naffziger, M.; O. Ashburn, B.; N. Zakharov, L.; G. Carter, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9204–9213.

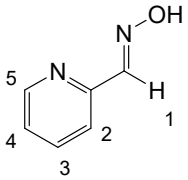
➢ Hexyloxime 388j[210]



Préparé selon la méthode générale à partir de l'hexanal (15,0 mmol).
solide incolore (1,40 g)
Rendement 81%
R$_f$ = 0.54 (AcOEt/EP = 30:70)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s. large, 1H, H_{OH}), 7.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H_1), 2.53 – 2.29 (m, 2H, H_2), 2.22 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H, H_2), 1.50 (m, 2H, H_3), 1.32 (m, 2H, H_4), 0.92 (m, 3H, H_5).

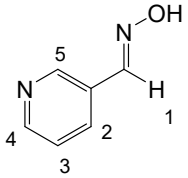
➢ 2-Pyridine oxime 388k[211]



Préparé selon la méthode générale à partir du picolinaldéhyde (26,3 mmol).
solide jaune pâle (2,50 g)
Rendement 80%
R$_f$ = 0.37 (AcOEt/EP = 60:40)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 11.69 (s, 1H, H_{OH}), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H_2), 8.08 (s, 1H, H_1), 7.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_3, H_5), 7.45 – 7.27 (m, 1H, H_4).

➢ 3-Pyridine oxime 388l[212]

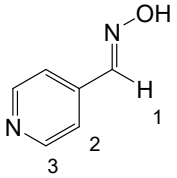


Préparé selon la méthode générale à partir du nicotinaldehyde (28,5 mmol).
solide blanc (2,90 g)
Rendement 84%
R$_f$ = 0.22 (AcOEt/EP = 60:40)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 11.55 (s, 1H, H_{OH}), 8.77 (s, 1H, H_5), 8.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_2), 8.21 (s, 1H, H_1), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_4), 7.44 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H_3).

[210] Kidway, M.; Bhardwaj, S. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2655–2662.
[211] Yu, J.; Lu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7397–7401.
[212] Aakeröy, C. B.; Sinha, A. S.; Epa, K. N.; Spartz, C. L.; Desper, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11289–11291.

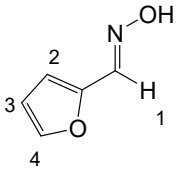
➢ 4-Pyridine oxime 388m[212]



Préparé selon la méthode générale à partir du isonicotinaldehyde (4,7 mmol).
solide blanc (410 mg)
Rendement 72%
R$_f$ = 0.47 (AcOEt/EP = 50:50)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H, H_3), 8.16 (s, 1H, H_1), 7.57 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 2H, H_2).

➢ 2-Furane oxime 388n[211]



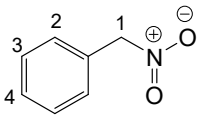
Préparé selon la méthode générale à partir du fuRfural (52,0 mmol).
huile marron (5,20 g)
Rendement 90%
R$_f$ = 0.37 (AcOEt/EP = 80:20)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H, H_1), 7.56 – 7.49 (m, 1H, H_2), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H_4), 6.50 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H_3).

2. Méthode Générale de formation des nitroalcanes[213]

A une solution d'oxime (9,9 mmol), dans 1,2 mL d'acide acétique glacial, chauffée à 80°C, est ajouté au goutte à goutte un mélange d'acide peracétique (1,4 éq.) et de acétate de sodium trihydraté (0,09 éq.), préalablement mélangés. Dû à l'endotermicité de la réaction, le milieu réactionnel est maintenu à 80°C pendant 3 heures. Une fois la réaction revenue à l'ambiante, 10 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au nitroalcane **88**.

➢ 1-(Nitrométhyl)benzène 88g[214]

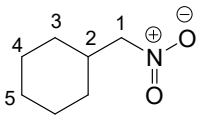


Préparé à partir de la benzyloxime (9,90 mmol).
huile jaune (1,30 g)
Rendement 96%

R$_f$ = 0.7 (Et_2O/EP = 50:50)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 – 7.39 (m, 5H, H_2, H_3, H_4), 5.47 (s, 1H, H_1).

➢ (Nitrométhyl)cyclohexane 88h[215]



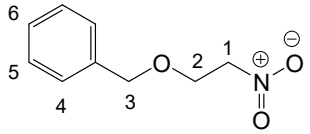
Préparé à partir de la cyclohexyl-méthyloxime (23,4 mmol).
Chromatographie sur gel de silice neutre Et_2O/EP = 8/2
huile jaune (1,45 g)

Rendement 45%
R$_f$ = 0.85 (Et_2O/EP = 30:70)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_1), 2.30 – 2.06 (m, 1H, H_2), 1.90 – 1.61 (m, 4H, H_3), 1.44 – 0.94 (m, 6H, H_4, H_5).

[213] Stiefel, F. J. United States Patent: 5072056 - Synthesis of 2-phenyl-1,3-propanediol. 5072056, December 10, 1991.
[214] Manna, M. S.; Mukherjee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 130–133.
[215] Sarkar, R.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6160–6163.

➢ 1-((2-Nitroéthoxy)méthyl)benzène 88k[216]

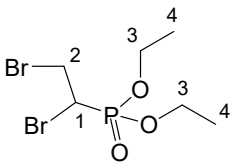


A une solution de nitroéthanol **88e** (4,2 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane, refroidie à 0 °C, sont ajoutés successivement le trichloroacetimidate (1,5 éq.) dans 6,8 mL de pentane et l'acide triflique (0,1 éq.). Le milieu est alors laissé revenir progressivement à température ambiante et l'agitation est poursuivie 3 jours à l'ambiante. Le milieu est alors dilué avec 15 mL de dichlorométhane et une solution aqueuse à 3% en poids de soude est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par flash chromatographie sur gel de silice neutre pour conduire au nitroalcane **88k**.
Flash chromatographie AcOEt/EP = 0/10 à 4/6
huile jaune (254 mg)
Rendement 33%
R$_f$ = 0.70 (Et_2O/EP, 50:50)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.29 (m, 5H, H_4, H_5, H_6), 4.60 (s, 2H, H_3), 4.57 (dd, J = 5.4, 4.7 Hz, 2H, H_1), 4.05 – 3.97 (m, 2H, H_2).

[216] Gefflaut, T.; Martin, C.; Delor, S.; Besse, P.; Veschambre, H.; Bolte, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2296–2301.

3. Formation du 1,2-dibromoéthylphosphonate de diéthyle 91[217]



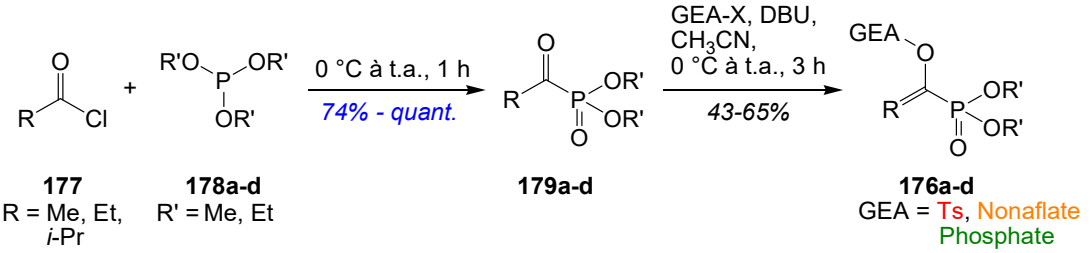
A une solution de vinylphosphonate de diéthyle **90** (3 mL ;17,1 mmol) dans 26 mL de chloroforme est ajoutée une solution de dibrome (865 µL ; 1,0 éq.) dans 4 mL de tétrachlorure de carbone. Le milieu est agité à t.a. sous radiation lumineuse blanc (lampe de chevet). Après 24 h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite pour conduire au composé 1,2-dibromoéthylphosphonate (5,20 g).
huile jaune pâle
Rendement brut 94%
$\mathbf{R_f}$ = 0.63 (AcOEt/EP = 80:20)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 – 4.15 (m, 4H, H_3), 4.15 – 3.97 (m, 2H, H_2), 3.71 – 3.59 (m, 1H, H_1), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_4).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 15.8.

[217] Doğan, Ö.; Babiz, H.; Gözen, A. G.; Budak, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2485–2489.

4. Méthode Générale de formation des dérivés α-Tosylate vinylphosphonate



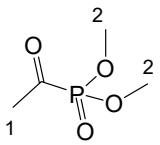
4.1. Synthèse des dérivés α-cétophosphonates

Le trialkylphosphite **178**, utilisé comme solvant, est additionné au goutte à goutte pendant 1 h sur le chlorure d'acide **177** (1,0 éq.) refroidi à 0 °C. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité à t.a. pendant 1 h. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite pour conduire, sans purification, au composé 1-oxoéthylphosphonate **179**.

4.2. Synthèse des dérivés α-Tosylate vinylphosphonates

A une solution de 1-oxoéthylphosphonate de dialkyle **179** (6,10 mmol) dans 30 mL d'acétonitrile (30 mL), refroidi à 0 °C, sont ajoutés le chlorure de tosyle (1,5 éq.) puis le DBU (1,5 éq.). Le milieu est agité à 0 °C pendant 50 minutes. Une fois la réaction complète, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie de silice neutre pour conduire au composé α-tosylate vinylphosphonate **176**.

➢ 1-Oxoéthylphosphonate de diméthyle 179a[218]

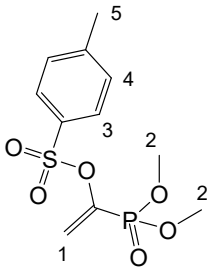


Préparé à partir du triméthylphosphite **178a** (49,2 mmol) et du chlorure d'éthanoyle pour conduire au composé 1-oxoéthylphosphonate de diméthyle **179a**.
huile incolore (7,0 g)
Rendement 94%

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (d, J = 10.6 Hz, 6H, H_2), 2.47 (d, J = 1.8 Hz, 3H, H_1).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) δ 0.15.

➢ 1-(Diméthoxyphosphono)vinyl 4-méthylbenzenesulfonate 176a[219]



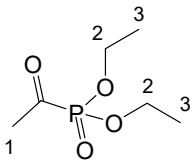
Préparé à partir du cétophosphonate de méthyle **179a** (3,98 mmol), pour conduire au composé 1-(diméthoxyphosphono)vinyl 4-méthylbenzènesulfonate **176a**.
Flash chromatographie : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile jaune (642 mg)
Rendement 53%

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_3), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_4), 6.09 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H, H_1), 6.00 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H, H_1), 3.71 (s, 3H, H_2), 3.66 (s, 3H, H_2), 2.49 (s, 3H, H_5).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61.

[218] Migianu, E.; Guénin, E.; Lecouvey, M. *Synlett* **2005**, *2005*, 425–428.
[219] Fang, Y.; Zhang, L.; Li, J.; Jin, X.; Yuan, M.; Li, R.; Wu, R.; Fang, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 798–801.

➢ 1-Oxoéthylphosphonate de diéthyle 179b[220]

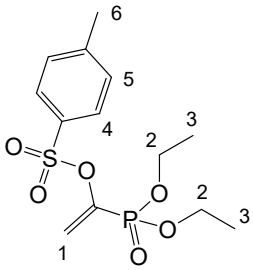


Préparé à partir du triéthylphosphite **178b** (49,2 mmol) et du chlorure d'éthanoyle pour conduire au composé 1-oxoéthylphosphonate de diéthyle **179b**.
Huile incolore (9,0 g)
Rendement quantitatif

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 (m, 4H, H_2), 2.50 (d, J = 5.1 Hz, 3H, H_1), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 9H, H_3).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ –2.90.

➢ 1-(Diéthoxyphosphono)vinyl 4-méthylbenzènesulfonate 176b[217]



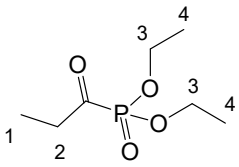
Préparé à partir du cétophosphonate d'éthyle **179b** (6,10 mmol), pour conduire au composé 1-(diéthoxyphosphono)vinyl 4-méthylbenzènesulfonate **176b**.
Flash chromatographie : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile jaune (1,0 g)
Rendement 49%
R$_f$ = 0.6 (AcOEt/EP = 80/20)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 6.18 – 5.90 (m, 2H, H_1), 4.28 – 3.86 (m, 4H, H_2), 2.48 (s, 3H, H_6), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_3).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72.

[220] Huang, Y.; Berthiol, F.; Stegink, B.; Pollard, M. M.; Minnaard, A. J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1423–1430.

➢ 1-Oxopropylphosphonate de diéthyle 205[221]

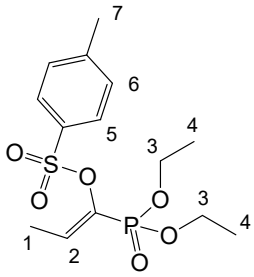


Préparé à partir du chlorophosphate d'éthyle **178b** (40,1 mmol) et du chlorure de propanoyle, pour conduire au composé 1-oxopropylphosphonate de diéthyle **205**.
Huile incolore (7,73 g)
Rendement 99%

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 – 4.16 (m, 4H, H_3), 2.88 (qd, J = 7.2, 1.2 Hz, 2H, H_2), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_4), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_1).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ –2.59.

➢ (*E*)-1-(Diéthoxyphosphono)prop-1-ényl 4-méthylbenzènesulfonate 206



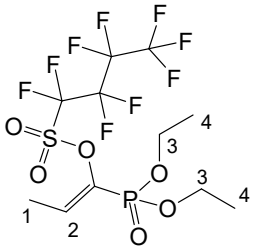
Préparé à partir du cétophosphonate d'éthyle **205** (5,59 mmol), pour conduire au composé (*E*)-1-(diéthoxyphosphono)prop-1-ényl 4-méthylbenzènesulfonate **206**.
Chromatographie sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 100/0
huile jaune (633 mg)
Rendement 32%
R$_f$ = 0.58 (AcOEt/EP = 80/20)
Formation d'un unique stéréoisomère (*E*).

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_5), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_6), 6.73 (dd, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.10 (m, 4H, H_3), 2.52 (s, 3H, H_7), 1.95 (dd, J = 7.1, 2.9 Hz, 3H, H_1), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_4).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75.

[221] Hudson, H. R.; Volckman, J. F. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2010**, *54*, 9–14.

➢ (*E*)-1-(Diéthoxyphosphono)prop-1-ényl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate 211[222]



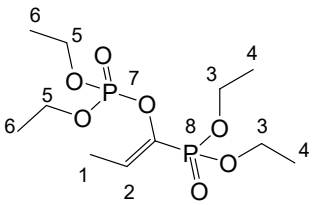
Préparé à partir du cétophosphonate d'éthyle **205** (0,74 mmol) et du fluorure de nonaflyle pour conduire au (*E*)-1-(diéthoxyphosphono)prop-1-ényl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate **211**.
Chromatographie sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 7/3
huile incolore (153 mg)
Rendement 43%
R$_f$ = 0.65 (AcOEt/EP = 100/0)
Formation d'un unique stéréoisomère (*E*).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (dq, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 1H, H_2), 4.36 – 3.97 (m, 4H, H_3), 2.09 – 1.90 (m, 3H, H_1), 1.37 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H_4).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 4.76.

RMN ^{19}F (235 MHz, $CDCl_3$) δ -80.64 (t, *J* = 9.3 Hz), -108.93 (t, *J* = 13.8 Hz), -120.86 (s), 25.87 (t, *J* = 13.2 Hz).

➢ 1-(Diéthoxyphosphono)prop-1-ényl phosphate de diéthyle 209[223]



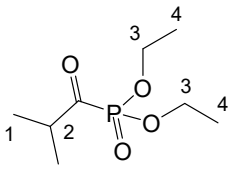
A une solution du cétophosphonate d'éthyle **205** (400 µL ; 1,9 mmol) et de chlorophosphate d'éthyle **212** (302 µL ; 1,1 éq.) dans le tétrahydrofurane (12 mL) refoidie à -45 °C, est ajouté le DBU (312 µL ; 1,1 éq.). Après 3 heures d'agitation à -45 °C, une solution tampon pH=4 est ajoutée. Le milieu est ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice neutre (AcOEt/EP = 100/0) pour conduire au 1-(diéthoxyphosphono)prop-1-ényl phosphate de diéthyle **209**.
huile jaune (378 mg)
Rendement 60%
R$_f$ = 0.19 (AcOEt/EP = 100/0)
Formation d'un unique stéréoisomère (*E*).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 – 6.04 (m, 1H, H_2), 4.27 – 4.10 (m, 8H, H_3, H_5), 1.95 – 1.89 (m, 3H, H_1), 1.44 – 1.33 (m, 12H, H_4, H_6).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 6.8 Hz, P_8), -6.57 (d, *J* = 6.8 Hz, P_7).

[222] Okauchi, T.; Yano, T.; Fukamachi, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5337–5340.
[223] Ahlbrecht, H.; König, B.; Simon, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1191–1194.

2-Méthyl-1-oxopropylphosphonate de diéthyle 217[224]

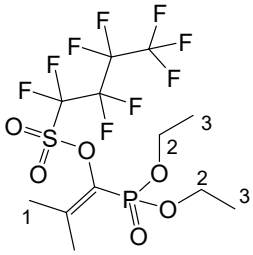


Préparé à partir du triéthylphosphite **178b** (9,55 mmol) et du chlorure de 2-méthylpropanoyle pour conduire au composé 2-méthyl-1-oxopropylphosphonate de diéthyle **217**.
Huile incolore (1,074 g)
Rendement 74%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 – 4.10 (m, 4H, H_3), 3.22 – 3.12 (m, 1H, H_2), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_4), 1.18 (d, J = 7.9 Hz, 6H, H_1).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ –2.74.

1-(diéthoxyphosphono)-2-méthylprop-1-ényl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (218)[222]



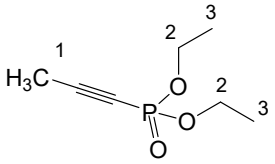
Préparé à partir du cétophosphonate d'éthyle (1,6 mmol) **217** et du fluorure de nonaflyle pour conduire au 1-(diéthoxyphosphono)-2-méthylprop-1-ényl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate **218**.
huile incolore (486 mg)
Chromatographie de gel de silice neutre : AcOEt/EP = 7/3
Rendement 63%
$\mathbf{R}_f$ = 0.74 (AcOEt/EP = 100/0)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 – 4.05 (m, 4H, H_2), 2.25 (d, J = 2.8 Hz, 3H, H_1), 2.05 (t, J = 3.1 Hz, 3H, H_1), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_3).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 5.47.

[224] Berlin, K. D.; Hellwege, D. M.; Nagabhushanam, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1265–1267.

➢ Prop-1-ynylphosphonate de diéthyle 216[225]



A une solution d'α-nonaflate β-méthylvinylphosphonate de diéthyle **211** (0,10 mmol) dans le dichlorométhane (0,60 mL) sont ajoutés à t.a. le DBU (22 µL) puis le nitroéhtane (14 µL) Le milieu réactionnel est agité à t.a. pendant 14 h. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice neutre (AcOEt/EP = 6/4) pour conduire au produit secondaire prop-1-ynylphosphonate de diéthyle **216**.

huile jaune (2 mg)

Rendement 12%

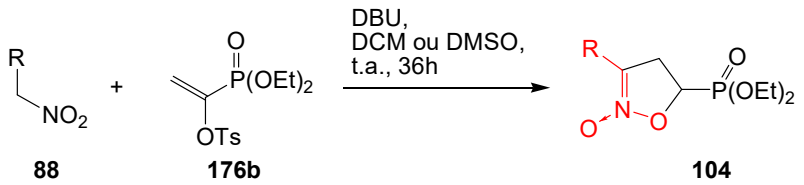
R$_f$ = 0.28 (AcOEt/EP = 60/40)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.27 – 4.09 (m, 4H, H_2), 2.03 (d, J = 4.6 Hz, 3H, H_1), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_3).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ -6.3.

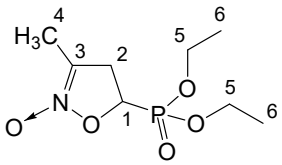
[225] Midura, W. H.; Krysiak, J. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12217–12229.

5. Méthode générale de formation des *N*-oxydes d'isoxazolines



A une solution de 1-bromovinylphosphonate **92** ou α-tosylate vinylphosphonate **176b** (3 mmol) dans 18 mL de dichlorométhane sont additionnés successivement, à t.a., le DBU (1,5 éq.) et une solution de nitroalcane **88** (2 éq.) dans 2 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à t.a. pendant 36 h. Une fois la réaction complète, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice neutre (AcOEt/EP) pour conduire au 5-phosphono *N*-oxyde d'isoxazoline **104**.

➢ [(3-Méthyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104b



Préparé dans le CH_2Cl_2 à t.a. (36 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitroéthane **88b**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (635 mg)

Rendement 89%
R$_f$ = 0.17 (AcOEt/EP = 20/80)

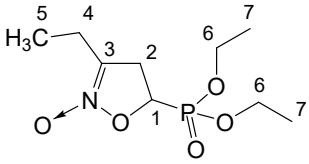
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.70 (ddd, J = 10.6, 8.6, 2.6 Hz, 1H, H_1), 4.30–4.05 (m, 4H, H_5), 3.37 (dddq, J = 20.5, 17.4, 8.6, 1.7 Hz, 1H, H_2), 3.29 (dddq, J = 16.9, 17.4, 10.6, 1.5 Hz, 1H, H_2), 1.96 (dd, J = 1.5, 1.7 Hz, 3H, H_4), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_6).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 110.5 (d, $^3J_{P-C}$ = 2.2 Hz, C_3), 67.7 (d, $^1J_{P-C}$ = 171.3 Hz, C_1), 63.8 (d, $^2J_{P-C}$ = 7.2 Hz, C_5), 63.3 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.6 Hz, C_5), 35.8 (C_2), 16.4 (d, $3J_{P-C}$ = 3.8 Hz, C_6), 16.3 (d, $^3J_{P-C}$ = 3.8 Hz, C_6), 11.6 (C_4).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_8H_{16}NO_5P$ + Na : 260.0658 ; trouvée : 260.0673.

➢ [(3-Méthyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104c



Préparé dans le CH_2Cl_2 à t.a. (36 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitropropane **88c**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 7/3 à 10/0
huile incolore (575 mg)

Rendement 76%
R$_f$ = 0.17 (AcOEt/EP = 20/80)

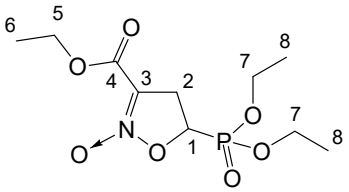
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (ddd, J = 10.5, 8.4, 2.8 Hz, 1H, H_1), 4.37–4.15 (m, 4H, H_6), 3.50–3.20 (m, 2H, H_2), 2.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H_4), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H_7), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H, , H_5).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 114.8 (d, $^3J_{P–C}$ = 2.2 Hz, C_3), 67.9 (d, $^1J_{P–C}$ = 170.8 Hz, C_1), 63.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.1 Hz, C_6), 63.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_6), 34.3 (C_2), 19.6 (C_4), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 3.8 Hz, C_7), 16.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 3.8 Hz, C_7), 9.6 (C_5).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_9H_{18}NO_5P$ + Na : 274.0815 ; trouvée : 274.0819.

➢ [(3-Ethoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104f



Préparé dans le CH_2Cl_2 à t.a. (36 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitroacétate d'éthyle **88f**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (800 mg)
Rendement 90%

R$_f$ = 0.38 (AcOEt/EP = 50:50)

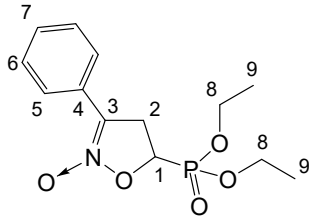
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (ddd, J = 10.4, 8.9, 2.2 Hz, 1H, H_1), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 4.35–4.16 (m, 4H, H_7), 3.70 (ddd, J = 20.4, 17.2, 8.9 Hz, 1H, H_2), 3.62 (ddd, J = 17.2, 17.2, 10.4 Hz, 1H, H_2), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_8), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_6).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4 (C_4), 106.1 (d, $^3J_{P–C}$ = 3.1 Hz, C_3), 68.8 (d, $^1J_{P–C}$ = 171.7 Hz, C_1), 64.0 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.8 Hz, C_7), 63.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_7), 62.1 (C_5), 32.5 (C_2), 16.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.3 Hz, C_8), 14.1 (C_6).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 15.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{10}H_{18}NO_7P$ + Na : 318.0713 ; trouvée : 318.0708.

➢ [(3-Phényl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104g



Préparé dans le CH_2Cl_2 à t.a. (36 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitrométhylbenzène **88g**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (735 mg)
Rendement 82%
$\mathbf{R}_f$ = 0.43 (AcOEt/EP = 50:50)

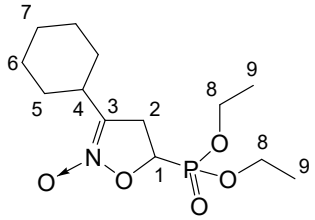
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93–7.84 (m, 2H, H_5), 7.52–7.35 (m, 3H, H_6, H_7), 4.89 (ddd, J = 10.5, 8.6, 2.7 Hz, 1H, H_1), 4.35–4.18 (m, 4H, H_8), 3.85 (ddd, J = 20.3, 16.5, 8.7 Hz, 1H, H_2), 3.76 (ddd, J = 16.8, 16.5, 10.4 Hz, 1H, H_2), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_9), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 129.7 (C_7), 128.7 (2C, C_5), 126.0 (2C, C_6), 125.9 (C_4), 112.2 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 2.5 Hz, C_3), 68.0 (d, $^1J_{P\text{–}C}$ = 170.4 Hz, C_1), 63.8 (d, $^2J_{P\text{–}C}$ = 7.2 Hz, C_8), 63.4 (d, $^2J_{P\text{–}C}$ = 6.6 Hz, C_8), 34.1 (C_2), 16.4 (d, $^3J_{P\text{–}C}$ = 5.2 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 16.4.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{13}H_{18}NO_5P$ + Na : 322.0815 ; trouvée : 322.0807.

➢ [(3-Cyclohexyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104h



Préparé avec le carbonate de potassium dans le mélange THF/H_2O (5:1) à 50 °C (30 h) à partir du dibromoéthylphosphonate **91** et du nitrométhylcyclohexane **88h**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (705 mg)
Rendement 77%

R$_f$ = 0.60 (AcOEt/EP = 50:50)

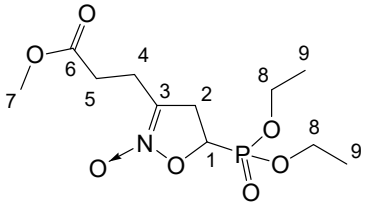
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (ddd, J = 10.4, 8.4, 2.9 Hz, 1H, H_1), 4.34–4.12 (m, 4H, H_8), 3.37 (ddd, $J_{P–H}$ = 20.2, J_{AB} = 17.5, J =8.4 Hz, 1H, H_2), 3.30 (ddd, $J_{P–H}$ = 17.1, J_{AB} = 17.6, J =10.6 Hz, 1H, H_2), 2.65 (t, J = 12.0 Hz, 1H, H_4), 1.94–1.60 (m, 6H, H_6, H_7), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_9), 1.32–1.10 (m, 4H, H_5).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 117.3 (C_3), 68.1 (d, $^1J_{P–C}$ = 170.7 Hz, C_1), 63.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_8), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_8), 36.0 (C_2), 33.0 (C_4), 28.9 (C_5), 28.6 (C_5), 25.6 (3C, C_6, C_7), 16.6 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.9 Hz, C_9), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.4 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.8.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{13}H_{24}NO_5P$ + Na : 328.1284 ; trouvée : 328.1279.

- **[3-(2-Méthoxycarbonyléthyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104i**



Préparé dans le CH_2Cl_2 à t.a. (36 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du 4-nitrobutanoate de méthylé **88i**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (788 mg)
Rendement 85%

$\mathbf{R_f}$ = 0.14 (AcOEt/EP = 80:20)

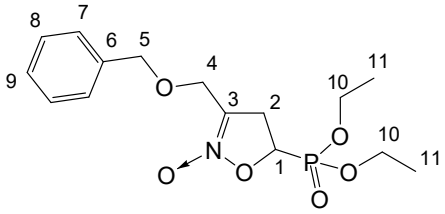
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.66 (ddd, J = 9.6, 9.5, 2.5 Hz, 1H, H_1), 4.26–4.02 (m, 4H, H_8), 3.61 (s, 3H, H_7), 3.45–3.20 (m, 2H, H_2), 2.70–2.45 (m, 4H, , H_4, H_5), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_9).

RMN ^{13}C (74.5 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (C_6), 112.9 (C_3), 68.2 (d, $^1J_{P–C}$ = 171.2 Hz, C_1), 63.8 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_8), 63.3 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_8), 51.9 (C_7), 34.9 (C_2), 28.6 (C_5), 21.3 (C_4), 16.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 2.3 Hz, C_9), 16.3 (d, $^3J_{P–C}$ = 1.7 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.3.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{11}H_{20}NO_7P$ + Na : 332.0870 ; trouvée : 332.0869.

- **[(3-Benzyloxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104k**



Préparé dans le DMSO à t.a. (4 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du 2-benzyloxy-1-nitroéthane **88k**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (700 mg)

Rendement 68%
R$_f$ = 0.13 (AcOEt/EP = 60:40)

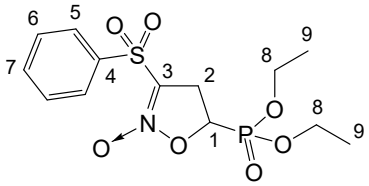
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45–7.28 (m, 5H, H_7, H_8, H_9), 4.70 (ddd, J = 10.5, 8.8, 2.4 Hz, 1H, H_1), 4.57 ($\Delta\nu_{AB}$ = 24.1 Hz, J_{AB} = 11.6 Hz, 2H, H_4), 4.40–4.28 (m, 2H, H_5), 4.29–4.12 (m, 4H, H_{10}), 3.60–3.25 (m, 2H, H_2), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 137.1 (C_6), 128.6 (2C, C_8), 128.3 (C_9), 128.0 (2C, C_7), 111.8 (C_3), 73.4 (C_5), 68.7 (d, $^1J_{P–C}$ = 171.9 Hz, C_1), 64.0 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.4 Hz, C_{10}), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.4 Hz, C_{10}), 63.4 (C_4), 33.5 (C_2), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.6 Hz, C_{11}).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.3.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{15}H_{22}NO_6P$ + H: 344.1258 ; trouvée : 344.1243.

- **[(3-Phénylsulfonyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104l**



Préparé dans le DMSO à t.a. (8 jours) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitrophénylsulfonylméthane **88l**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile jaune (285 mg)
Rendement 26%

$\mathbf{R_f}$ = 0.25 (AcOEt/EP = 60:40)

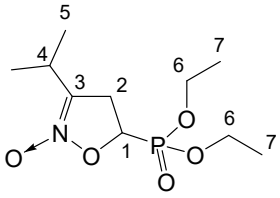
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10–7.95 (m, 2H, H_5), 7.80–7.68 (m, 1H, H_7), 7.68–7.54 (m, 2H, H_6), 4.87 (ddd, J = 9.5, 9.4, 2.0 Hz, 1H, H_1), 4.30–4.05 (m, 4H, H_8), 3.88–3.70 (m, 2H, H_2), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 137.4 (C_4), 135.3 (C_7), 129.5 (2C, C_5), 128.8 (2C, C_6), 115.2 (C_3), 69.7 (d, $^1J_{P–C}$ = 171.0 Hz, C_1), 64.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.4 Hz, C_8), 64.1 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.5 Hz, C_8), 32.7 (C_2), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.6 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{13}H_{18}NO_7PS$ + Na : 386.0434; trouvée : 386.0422.

➢ [(3-*iso*-Propyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104m



Préparé dans le CH_2Cl_2 à t.a. (36 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitroisopropylméthane **88m**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 8/2 à 10/0
huile jaune (405 mg)
Rendement 51%

R$_f$ = 0.15 (AcOEt/EP = 80:20)

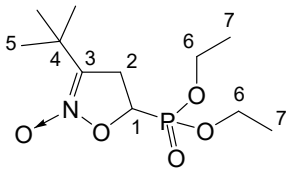
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.68 (ddd, J = 10.3, 8.3, 2.6 Hz, 1H, H_1), 4.35–4.05 (m, 4H, H_6), 3.45–3.15 (m, 2H, H_2), 2.87 (hept., J = 6.9 Hz, 1H, H_4), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_7), 1.12 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H_5).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 118.0 (C_3), 68.0 (d, $^1J_{P–C}$ = 170.7 Hz, C_1), 63.8 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_6), 63.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_6), 32.4 (C_2), 26.5 (C_4), 18.7 (C_5), 18.4 (C_5), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 3.2 Hz, C_7), 16.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.4 Hz, C_7).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 16.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{10}H_{20}NO_5P$ + Na : 288.0971; trouvée : 288.0976.

➢ [(3-*tert*-Butyl)-4,5-dihydroisoxazol-2-oxide-5-yl]phosphonate de diéthyle 104n



Préparé dans le DMSO à t.a. (24 h) à partir de l'α-tosylate vinylphosphonate **176b** et du nitro*tert*-butylméthane **88n**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (44 mg)

Rendement 31%
R$_f$ = 0.24 (AcOEt/EP = 80:20)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.68 (ddd, J = 9.9, 8.2, 2.8 Hz, 1H, H_1), 4.35–4.10 (m, 4H, H_6), 3.56–3.26 (m, 2H, H_2), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_7), 1.26 (s, 9H, H_5).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 118.8 (C_3), 67.6 (d, $^1J_{P–C}$ = 170.3 Hz, C_1), 63.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_6), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_6), 34.7 (C_2), 32.1 (C_4), 25.9 (C_5), 16.6 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.4 Hz, C_7), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 3.8 Hz, C_7).

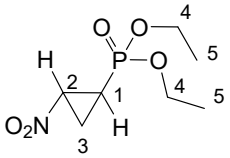
RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 17.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{11}H_{22}NO_5P$ + H : 280.1308; trouvée : 280.1298.

6. Méthode générale de formation des cyclopropanes phosphonates

A une solution de 1,2-dibromoéthylphosphonate **91** (3 mmol) dans le diméthylsulfoxyde est additionné le carbonate de potassium (3 éq.). Une solution de nitroalcane (2 éq.) dans 3 mL de tétrahydrofurane est ensuite additionnée au goutte à goutte. Le mélange est agité à t.a. ou chauffé pendant 1 à 5 h. Une fois la réaction complète, 10 mL d'eau sont ajoutés puis la solution aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (4 x 50 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies puis lavées avec de l'eau (2 x 2 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le produit brut. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur silice neutre pour conduire au 2-nitrocyclopropylphosphonate **99**.

➢ ***trans-rac*-2-Nitrocyclopropan-1-ylphosphonate de diéthyle 99a**



Préparé dans un mélange DMSO/THF (5:1) à t.a. (5 h) à partir du 1,2-dibromophosphonate **91** et du nitrométhane **88a**.
Chromatographie flash : MeOH/Et_2O = 1/99 à 4/96
huile incolore (550 mg)

Rendement 82%
R$_f$ = 0.62 (MeOH/Et_2O = 10:90)

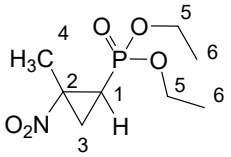
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.56 (dddd, J = 11.0, 7.3, 7.3, 3.8 Hz, 1H, H_2), 4.16 (qd, J = 7.0, $^3J_{P\text{-}H}$ = 2.5 Hz, 2H, H_4), 4.12 (qd, J = 7.0, $^3J_{P\text{-}H}$ = 2.5 Hz, 2H, H_4), 2.11 (dddd, J = 11.2, 7.8, 3.8, 1.8 Hz, 1H, H_3), 1.98 (dddd, J = 15.5, 12.5, 5.5, 3.8 Hz, 1H, H_3), 1.62 (dddd, J = 18.5, 7.5, 7.3, 5.5 Hz, 1H, H_1), 1.35 (td, J = 7.0, 1.0 Hz, 6H, H_5).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 63.0 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 6.2 Hz, C_4), 56.7 (C_2), 17.4 (d, $^1J_{P\text{-}C}$ = 192.1 Hz, C_1), 16.5 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 5.8 Hz, C_5), 14.2 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 5.0 Hz, C_3).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 20.8.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_7H_{14}NO_5P$ + Na : 246.0502 ; trouvée : 246.0493.

➢ *trans-rac*-2-Méthyl-2-nitrocyclopropan-1-ylphosphonate de diéthyle 99b



Préparé dans un mélange DMSO/THF (5:1) à t.a. (20 h) à partir du 1,2-dibromophosphonate **91** et du nitroéthane **88b**.
Chromatographie flash : MeOH/Et_2O = 1/99 à 4/96
huile incolore (515 mg)

Rendement 72%
R$_f$ = 0.62 (MeOH/Et_2O = 10:90)

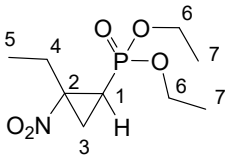
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.20–4.00 (m, 4H, H_5), 2.21 (dd, J = 7.3, 11.5 Hz, 1H, H_3), 2.10 (ddd, J = 12.5, 11.5, 4.8 Hz, 1H, H_3), 1.93 (s, 3H, H_4), 1.50 (ddd, J = 19.0, 7.5, 4.5 Hz, 1H, H_1), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_6), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_6).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 63.3 (C_2), 62.7 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 5.8 Hz, C_5), 62.4 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 6.2 Hz, C_5), 22.4 (d, $^1J_{P\text{-}C}$ = 191.3 Hz, C_1), 21.05 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 5.0 Hz, C_3), 16.5 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 2.3 Hz, C_6), 16.4 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 2.5 Hz, C_6), 15.4 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 2.0 Hz, C_4).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 21.3.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_8H_{16}NO_5P$ + Na : 260.0658 ; trouvée : 260.0657.

➢ *trans-rac*-2-Ethyl-2-nitrocyclopropan-1-ylphosphonate de diéthyle 99c



Préparé dans un mélange DMSO/THF (5:1) à t.a. (24 h) à partir du 1,2-dibromophosphonate **91** et du nitropropane **88c**.
Chromatographie flash : MeOH/Et_2O = 1/99 à 4/96
huile incolore (463 mg)

Rendement 71%
R$_f$ = 0.59 (MeOH/Et_2O = 10:90)

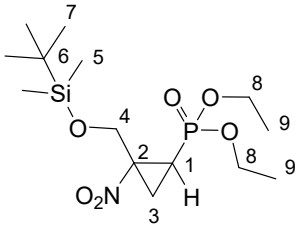
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 4.20-4.00 (m, 4H, H_6), 2.55-2.37 (m, 1H, H_3), 2.37-2.23 (m, 1H, H_3), 2.23-2.10 (m, 2H, H_4), 1.56-1.47 (m, 1H, H_1), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_7), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_7), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 69.2 (C_2), 62.7 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 5.9 Hz, C_6), 62.5 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 6.5 Hz, C_6), 22.4 (d, $^1J_{P\text{-}C}$ = 192.0 Hz, C_1), 22.3 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 2.3 Hz, C_4), 19.3 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 4.7 Hz, C_3), 16.4 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 5.2 Hz, C_7), 16.3 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 5.7 Hz, C_4), 10.6 (C_5).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 21.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_9H_{18}NO_5P$ + Na : 274.0815 ; trouvée : 274.0810.

- ***trans-rac*-2-[(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-méthyl]-2-nitrocyclopropan-1-ylphosphonate de diéthyle 99d**



Préparé dans un mélange DMSO/THF (5:1) à t.a. (20 h) à partir du 1,2-dibromophosphonate **91** et du nitroalcane **88d**.
Chromatographie flash : MeOH/Et_2O = 1/99 à 4/96
huile incolore (750 mg)
Rendement 68%
R$_f$ = 0.50 (AcOEt/EP/CH_2Cl_2 = 50:45:5)

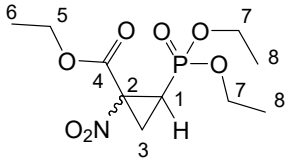
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 ($\Delta\nu_{AB}$ = 27.8 Hz, J_{AB} = 12.2 Hz, 2H, H_4), 4.12 (m, 4H, H_8), 2.22 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1H, H_1), 2.07 (ddd, $^3J_{P\text{-}H\ trans}$ = 13.1, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H, H_3), 1.59 (ddd, $^3J_{P\text{-}H\ cis}$ = 19.3, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H, H_3), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9), 0.86 (s, 9H, H_7), 0.09 (s, 3H, H_5), 0.08 (s, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 69.3 (C_2), 62.7 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 4.1 Hz, C_8), 60.6 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 2.8 Hz, C_4), 25.9 (C_7), 20.7 (d, $^1J_{P\text{-}C}$ = 190.7 Hz, C_1), 18.5 (C_6), 17.7 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 4.5 Hz, C_3), 16.5 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 5.4 Hz, C_9), 16.4 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 6.2 Hz, C_9), -5,35 (C_5), -5.4 (C_5).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 20.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{14}H_{30}NO_6PSi$ + Na : 390.1472 ; trouvée : 390.1460.

➢ *cis*/*trans*-2-Ethoxycarbonyl-2-nitrocyclopropylphosphonates de diéthyle 99f



Préparé dans un mélange DMSO/THF (5:1) à t.a. (24 h) à partir du 1,2-dibromophosphonate **91** et le nitroacétate d'éthyle **88f**, le β-nitrocyclopropane phosphonate **99f** est obtenu sous forme d'un mélange inséparable des isomères *cis*/*trans* (5:2).

Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (85 mg)
Rendement 10%
$\mathbf{R}_f$ = 0.77 (AcOEt/EP = 60:40)

- Donnée pour l'isomère majoritaire :

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 4.23–4.00 (m, 4H, H_7), 2.55 (ddd, J = 11.7, 9.4, 1.0 Hz, 1H, H_1), 2.15–1.90 (m, 2H, H_3), 1.45–1.25 (m, 9H, H_6, H_8).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 161.2 (C_4), 69.1 (C_2), 63.4 (C_5), 63.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 5.3 Hz, C_7), 62.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 5.8 Hz, C_7), 22.3 (d, $^1J_{P–C}$ = 190.3 Hz, C_1), 18.8 (d, $^2J_{P–C}$ = 4.0 Hz, C_3), 16.3 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.4 Hz, C_8), 16.2 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.4 Hz, C_8), 13.8 (C_6).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 17.9.

- Donnée pour l'isomère minoritaire :

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 4.23–4.00 (m, 4H, H_7), 2.40–1.80 (m, 3H, H_1, H_3), 1.45–1.25 (m, 9H, H_6, H_8).

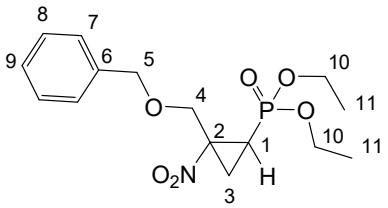
RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6 (C_4), 69.6 (C_2), 64.0 (C_5), 63.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 5.9 Hz, C_7), 63.0 (d, $^2J_{P–C}$ = 5.8 Hz, C_7), 22.0 (d, $^1J_{P–C}$ = 190.3 Hz, C_1), 18.8 (d, $^3J_{P–C}$ = 3.8 Hz, C_3), 16.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.3 Hz, C_8), 16.3 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.2 Hz, C_8), 13.9 (C_6).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 17.5.

- Réalisé sur un mélange des deux isomères :

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{10}H_{18}NO_7P$ + Na : 318.0713 ; trouvée : 318.0733.

- ***trans-rac*-2-(Benzyloxy-méthyl)-2-nitrocyclopropan-1-ylphosphonate de diéthyle 99k**



Préparé dans un mélange DMSO/THF (5:1) à 50 °C. (16 h) à partir du 1,2-dibromophosphonate **91** et du 2-benzyloxy-1-nitroéthane **88k**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (690 mg)

Rendement 67%
R$_f$ = 0.37 (AcOEt/EP = 60:40)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45–7.10 (m, 5H, H_7, H_8, H_9), 4.75–4.70 (m, 2H, H_5), 4.33 ($\Delta\nu_{AB}$ = 27.0 Hz, J_{AB} = 11.6 Hz, 2H, H_4), 4.20–3.95 (m, 4H, H_{10}), 2.32 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H, H_1), 2.13 (ddd, $^3J_{P\text{-}H\ trans}$ = 13.8, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H, H_3), 1.67 (ddd, $^3J_{P\text{-}H\ cis}$ = 19.2, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H, H_3), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}).

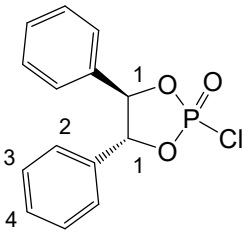
RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 137.7 (C_6), 128.4 (2C, C_7), 127.9 (3C, C_8, C_9), 73.6 (C_5), 67.5 (C_4), 66.8 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 1.7 Hz, C_2), 63.0 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 3.9 Hz, C_{10}), 62.6 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 6.4 Hz, C_{10}), 20.8 (d, $^1J_{P\text{-}C}$ = 191.2 Hz, C_1), 18.6 (d, $^2J_{P\text{-}C}$ = 5.2 Hz, C_3), 16.5 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 6.4 Hz, C_{11}), 16.3 (d, $^3J_{P\text{-}C}$ = 6.4 Hz, C_{11}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 20.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{15}H_{22}NO_6P$ + Na : 366.1077 ; trouvée : 366.1069.

7. Synthèse asymétrique des *N*-oxydes d'isoxazolines

➢ (4*R*,5*R*)-2-Chloro-4,5-diphenyl-1,3,2-dioxaphospholane 2-oxide 228[226]



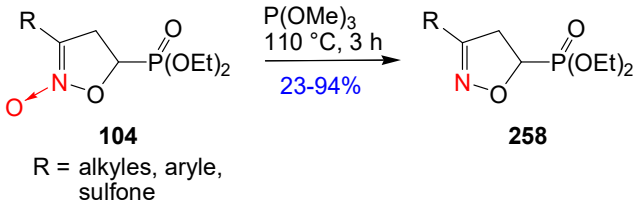
A une solution de (1*R*,2*R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diol **227** (4,7 mmol) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée, sous argon, goutte à goutte, une solution de trichlorure de phosphoryle **226** (1 éq.) et de pyridine (2 éq.) dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité à t.a. pendant 3 h. Le mélange est ensuite filtré sur fritté porosité 3, rincé avec de l'éther diéthylique puis concentré sous pression réduite pour conduire au chlorophosphate **228**.
solide blanc (1,270 g)
Rendement 93%

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$), δ 7.35–7.43 (m, 5H, H_2, H_3, H_4), 7.21–7.31 (m, 5H, H, H_2, H_3, H_4), 5.47 (s, 1H, H_1), 5.35 (s, 1H, H_1)

RMN ^{31}P (121,25 MHz, $CDCl_3$) δ 16.0

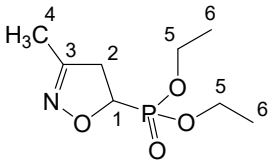
[226] Cullis, P. M.; Lowe, G. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1981**, 2317–2321.

8. Méthode Générale de formation des isoxazolines à partir des *N*-oxydes d'isoxazolines 258



Une solution de 5-phosphono-*N*-oxyde d'isoxazoline **104** (0,5 mmol) dans le triméthylphosphite (3 mL) est chauffée à 110 °C sous argon pendant 3 h. Une fois la réaction complète, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par flash chromatographie sur gel de silice neutre (AcOEt/EP) pour conduire au 5-phosphono-isoxazoline **258**.

➢ 3-Méthyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)phosphonate de diéthyle 258b



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104b**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (44 mg)
Rendement 40%

R$_f$ = 0.33 (AcOEt/EP = 100/0)

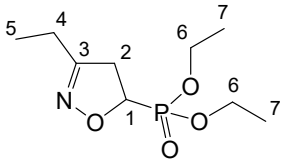
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.62 (ddd, J = 11.4, 10.1, 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.35–4.04 (m, 4H, H_5), 3.28–3.11 (m, 2H, H_2), 1.97 (s, 3H, H_3), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_6).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 (d, $^3J_{P-C}$ = 5.0 Hz, C_3), 74.1 (d, $^1J_{P-C}$ = 169.1 Hz, C_1), 63.4 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.8 Hz, C_5), 63.0 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.6 Hz, C_5), 41.2 (C_2), 16.4 (d, $^3J_{P-C}$ = 5.3 Hz, C_6), 12.6 (C_4).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 18.9.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_8H_{16}NO_4P$ + Na : 244.0709 ; trouvée : 244.0706.

➢ (3-Ethyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)phosphonate de diéthyle 258c



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104c**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (95 mg)
Rendement 81%

R$_f$ = 0.08 (AcOEt/EP = 60/40)

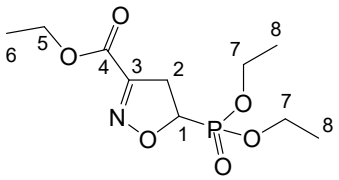
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.68 (ddd, J = 11.7, 10.0, 2.2 Hz, 1H, H_1), 4.36–4.10 (m, 4H, H_6), 3.40–3.10 (m, 2H, H_2), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H_4), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_7), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_7), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7 (C_3), 74.0 (d, $^1J_{P–C}$ = 168.5 Hz, C_1), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_6), 63.1 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_6), 39.7 (C_2), 20.9 (C_4), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.5 Hz, C_7), 10.9 (C_5).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 19.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_9H_{18}NO_4P$ + Na : 258.0709 ; trouvée : 258.0706.

➢ [(3-Ethoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258f



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104f**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (131 mg)
Rendement 94%
R$_f$ = 0.48 (Et_2O/CH_2Cl_2 = 50/50)

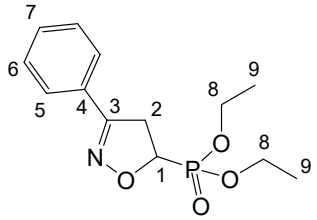
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (dd, J = 11.5, 11.3 Hz, 1H, H_1), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 4.28–4.10 (m, 4H, H_7), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_2), 3.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_2), 1.42–1.25 (m, 9H, H_6, H_8).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C_4), 151.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.2 Hz, C_3), 77.2 (d, $^1J_{P–C}$ = 169.6 Hz, C_1), 63.4 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.7 Hz, C_7), 62.3 (C_6), 36.4 (C_2), 16.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.3 Hz, C_8), 14.0 (C_6).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 16.8.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{10}H_{18}NO_6P$ + Na : 302.0764 ; trouvée : 302.0773.

➢ [(3-Phényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258g



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104g**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (102 mg)
Rendement 72%
R$_f$ = 0.50 (Et_2O/CH_2Cl_2 = 50/50)

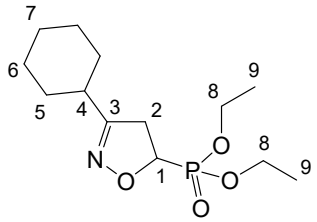
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80–7.60 (m, 2H, H_5), 7.55–7.36 (m, 3H, H_6, H_7), 4.89 (ddd, J = 11.8, 10.2, 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.42–4.12 (m, 4H, H_8), 3.73 (ddd, J = 24.0, 17.0, 10.2 Hz, 1H, H_2), 3.66 (ddd, J = 22.6, 17.2, 11.8 Hz, 1H, H_2), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_9), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.4 Hz, C_3), 130.5 (C_7), 128.8 (2C, C_6), 128.6 (C_4), 127.0 (2C, C_5), 75.2 (d, $^1J_{P–C}$ = 168.2 Hz, C_1), 63.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.4 Hz, C_8), 63.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.4 Hz, C_8), 37.7 (C_2), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.52 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 18.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{13}H_{18}NO_4P$ + Na : 306.0866 ; trouvée : 306.0861.

➢ [(3-Cyclohexyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258h



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104h**.
Chromatographie de gel de silice neutre : Et_2O/CH_2Cl_2 = 5/5
huile incolore (106 mg)
Rendement 73%
R$_f$ = 0.34 (Et_2O/CH_2Cl_2 = 50/50)

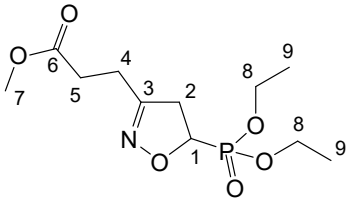
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (ddd, J = 11.4, 10.0, 2.5 Hz, 1H, H_1), 4.34–4.10 (m, 4H, H_8), 3.27 (ddd, $^3J_{P-H}$ = 23.9, J_{AB} =17.3, J = 10.0 Hz, 1H, H_2), 3.19 (ddd, $^3J_{P-H}$ = 22.9, J_{AB} =17.3, J = 11.4 Hz, 1H, H_2), 2.54–2.35 (m, 1H, H_4), 2.00–1.60 (m, 6H, H_5, H_7), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_9), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_9), 1.40–1.18 (m, 4H, H_6).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (C_3), 73.8 (d, $^1J_{P–C}$ = 168.4 Hz, C_1), 68.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_8), 63.1 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_8), 38.3 (C_2), 37.1 (C_4), 30.5 (C_5), 25.9 (C_7), 25.8 (C_6), 16.6 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.6 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 19.1.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{13}H_{24}NO_4P$ + Na : 312.1335 ; trouvée : 312.1327.

- **[3-(2-Méthoxycarbonyléthyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258i**



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104i**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (126 mg)
Rendement 86%
R$_f$ = 0.42 (AcOEt/EP = 100/0)

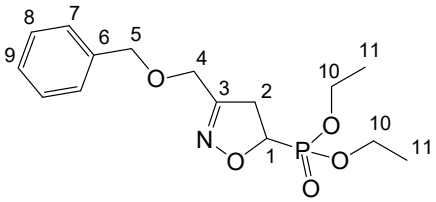
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.68 (ddd, J = 12.2, 10.4, 2.0 Hz, 1H, H_1), 4.30–4.10 (m, 4H, H_8), 3.69 (s, 3H, H_7), 3.37–3.15 (m, 2H, H_2), 2.66 (m, 4H, H_4, H_5), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_9).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (C_6), 157.3 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.9 Hz, C_3), 74.3 (d, $^1J_{P–C}$ = 169.0 Hz, C_1), 63.6 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.9 Hz, C_8), 63.1 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.5 Hz, C_8), 52.0 (C_7), 40.2 (C_2), 30.4 (C_4), 22.9 (C_5), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.5 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 18.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{11}H_{20}NO_6P$ + Na : 316.0920 ; trouvée : 316.0941.

- **[(3-Benzyloxyméthyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258k**



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104k**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (121 mg)
Rendement 74%
R$_f$ = 0.35 (AcOEt/EP = 80/20)

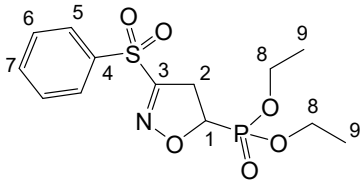
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60–7.10 (m, 5H, H_7, H_8, H_9), 4.71 (ddd, J = 11.6, 10.3, 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.52 ($\Delta\nu_{AB}$ = 19.6 Hz, J_{AB} = 11.6 Hz, 2H, H_4), 4.29 (m, 2H, H_5), 4.26–4.06 (m, 4H, H_{10}), 3.50–3.20 (m, 2H, H_2), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.0 Hz, C_3), 137.1 (C_6), 128.5 (2C, C_7), 128.1 (C_8), 127.9 (2C, C_9), 74.5 (d, $^1J_{P–C}$ = 169.1 Hz, C_1), 72.7 (C_4), 63.9 (C_5), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_{10}), 63.1 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_{10}), 38.1 (C_2), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.3 Hz, C_{11}).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 18.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{15}H_{22}NO_5P$ + H : 328.1308 ; trouvée : 328.1310.

➢ [(3-Phénylsulfonyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258l



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104l**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 7/3
huile incolore (54 mg)
Rendement 31%
R$_f$ = 0.32 (AcOEt/EP = 80/20)

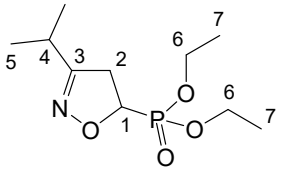
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10–7.94 (m, 2H, H_5), 7.80–7.70 (m, 1H, H_7), 7.68–7.58 (m, 2H, H_6), 4.95 (dd, J = 11.7, 10.6, Hz, 1H, H_1), 4.30–4.08 (m, 4H, H_8), 3.78–3.50 (m, 2H, H_2), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_9), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_9).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_3), 137.4 (C_4), 135.2 (C_7), 129.7 (C_5), 129.1 (C_6), 78.2 (d, $^1J_{P–C}$ = 169.1 Hz, C_1), 63.9 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_8), 63.8 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_8), 35.8 (C_2), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.2 Hz, C_9).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 15.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{13}H_{18}NO_6PS$ + Na : 370.0665 ; trouvée : 370.0651.

➢ (3-*iso*-Propyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)phosphonate de diéthyle 258m



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104m**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (80 mg)
Rendement 63%
R$_f$ = 0.45 (AcOEt/EP = 80/20)

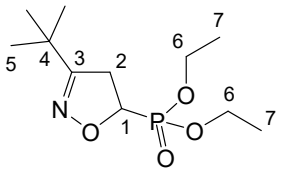
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65 (ddd, J = 11.5, 9.8, 2.2 Hz, 1H, H_1), 4.30–4.10 (m, 4H, H_6), 3.37– 3.10 (m, 2H, H_2), 2.73 (septuplet, J = 6.8 Hz, 1H, H_4), 1.33 (t, J = 6.5 Hz, 3H, H_7), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_7), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5), 1.165 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2 (d, $^3J_{P–C}$ = 6.0 Hz, C_3), 74.0 (d, $^1J_{P–C}$ = 168.1 Hz, C_1), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.1 Hz, C_6), 63.1 (d, $^2J_{P–C}$ = 6.6 Hz, C_6), 37.8 (C_2), 27.7 (C_4), 20.1 (C_5), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.2 Hz, C_7).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 19.1.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{10}H_{20}NO_4P$ + H : 250.1203 ; trouvée : 250.102.

- **(3-*tert*-Butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)phosphonate de diéthyle 258n**



Préparé à partir du *N*-oxyde d'isoxazoline **104n**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile incolore (31 mg)
Rendement 23%
R$_f$ = 0.25 (AcOEt/EP = 80/20)

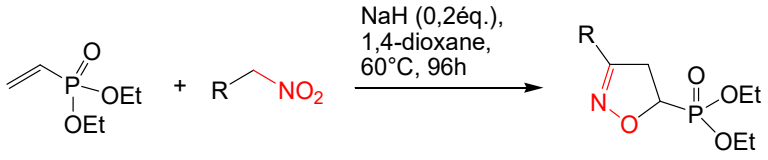
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.68 (ddd, J = 11.1, 10.0, 2.5 Hz, 1H, H_1), 4.35–4.05 (m, 4H, H_6), 3.46–3.10 (m, 2H, H_2), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_7), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_7), 1.22 (s, 9H, H_5).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7 (d, $^3J_{P–C}$ = 4.6 Hz, C_3), 74.4 (d, $^1J_{P–C}$ = 167.9 Hz, C_1), 63.5 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_6), 63.2 (d, $^2J_{P–C}$ = 7.2 Hz, C_6), 37.3 (C_2), 33.1 (C_4), 28.2 (C_5), 16.5 (d, $^3J_{P–C}$ = 5.2 Hz, C_7).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 19.1.

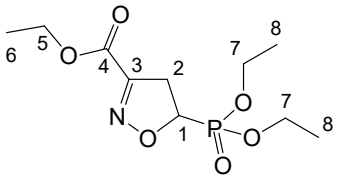
HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{11}H_{22}NO_4P$ + Na : 286.1179 ; trouvée : 286.1176.

9. Méthode de formation des isoxazolines à partir du vinylphosphonate 90



A une solution de vinylphosphonate **90** (3 mmol) dans 10 mL de 1,4-dioxane sont ajoutés, sous argon, l'hydrure de sodium (0.2 éq.) puis le nitroalcane **88** (2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 60 °C pendant 96 h. Une fois la réaction complète, de l'eau (6 mL) est ajoutée au milieu réactionnel puis ce dernier est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies. Ces dernières sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par flash chromatographie sur gel de silice neutre (AcOEt/EP) pour conduire au 5-phosphono-isoxazoline **258**.

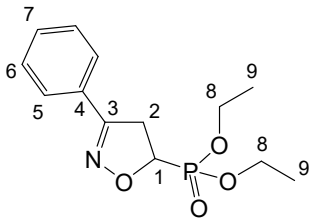
➢ [(3-Ethoxycarbonyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258f



Préparé à partir vinylphosphonate **90** et du nitroacétate d'éthyle **88f**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (830 mg)
Rendement 96%

Analyses RMN et HRMS : Cf. page 207

➢ [(3-Phényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]phosphonate de diéthyle 258g

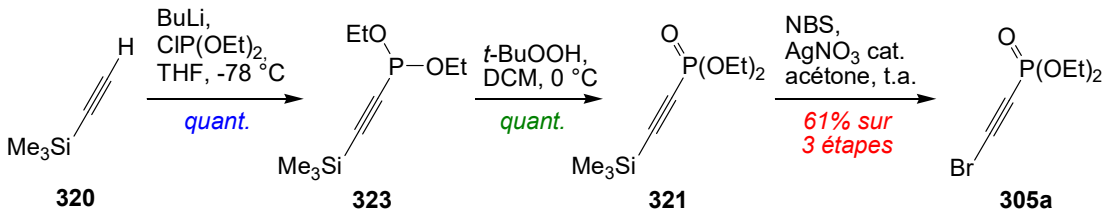


Préparé à partir vinylphosphonate **90** et du 1-(Nitrométhyl)benzène **88g**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (272 mg)
Rendement 32%

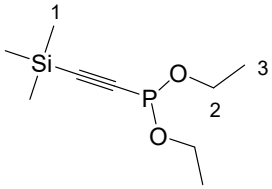
Analyses RMN et HRMS : Cf. page 207

Partie B – Synthèse et réactivité des ynamido-phosphonates.

1. Méthodes de formation du bromo éthynylphosphonate



➢ **Triméthylsilyl-éthynylphosphite 323**

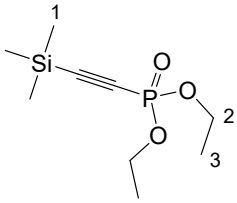


A une solution de triméthylsilylacétylène **320** (3 mL, 21,3 mmol) dans 14 mL de tétrahydrofurane refroidi à -78 °Cn est ajoutée une solution de *n*-BuLi à 1,46 M dans l'hexane (16 mL, 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à -78 °C, le chlorophosphite de diéthyle (2,68 mL ; 1,1 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78 °C pendant 2 heures puis neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite avec le chloroforme (3 x 30 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre puis concentrées sous pression. Le résidu triméthylsilyl-éthynylphosphite **323** est directement converti en triméthylsilyle-éthynylphosphonate **321** sans purification.
huile incolore
Rendement brut quantitatif

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.01 – 3.96 (m, 4H, H_2), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H_3), 0.23 (s, 9H, H_1).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 128.7.

➢ Triméthylsilyl-éthynylphosphonate 321

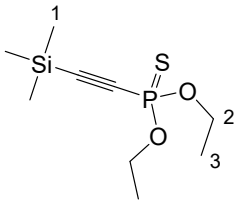


A une solution de triméthylsilyl-éthynylphosphite **323** (3 mL, 21,2 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane refroidi à 0 °C est ajoutée une solution d'hydroperoxyde de *tert*-butanol 5-6 M dans le décane (4,5 mL ; 1 éq.). Après 18 heures d'agitation à t.a., le milieu réactionnel est versé dans un bain eau/glace puis extrait avec le dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre puis concentrées sous pression réduite. Le résidu triméthylsilyl-éthynylphosphite **321** est directement converti en bromo-éthynylphosphonate **305a** sans purification.
huile incolore
Rendement brut quantitatif

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 – 4.10 (m, 4H, H_2), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H_3), 0.26 (s, 9H, H_1).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -8.2.

➢ 2-(Triméthylsilyl)éthynylphosphonothionate de diéthyle 324

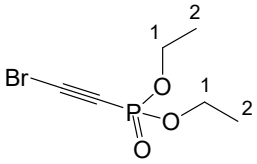


A une solution de triméthylsilyl-éthynylphosphite **323** (100 mg ; 0.46 mmol) dans 160 µL d'éther diéthylique est ajouté du soufre moléculaire (22 mg ; 1,5 éq.). Le milieu est agité au reflux pendant 50 min. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et filtré sur silice. Le résidu 2-(triméthylsilyl)éthynylphosphonothionate de diéthyle **324** est directement engagé dans l'étape de bromation sans purification.
huile incolore (92 mg)
Rendement brut 80%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 – 4.11 (m, 4H, H_2), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_3), 0.29 (s, 9H, H_1).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 51.23.

➢ **Bromo-éthynylphosphonate 305a**



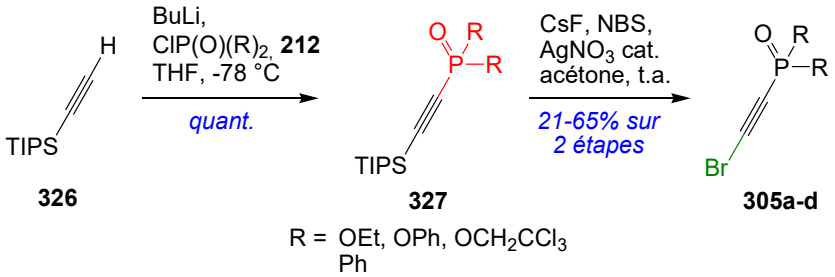
A une solution de triméthylsilyl-éthynylphosphonate **321** (21,2 mmol) dans 130 mL d'acétone sont ajoutés successivement le *N*-bromosuccinimide (4,15 g ; 1,1 éq.) et le nitrate d'argent (355 mg ; 0,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures à température ambiante. Le mélange orange est ensuite filtré sur Célite® puis concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans un mélange Et_2O/EP (1:1) et filtré sur Célite®. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et cette opération est répétée une nouvelle fois. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur gel de silice pour conduire au bromo-éthynylphosphonate **305a**.

Chromatographie sur gel de silice neutre 70-200 µm : AcOEt/EP = 1/9 à 3/7
huile incolore (3,1 g)
Rendement sur 3 étapes : 61%
$\mathbf{R_f}$ = 0.19 (AcOEt/EP = 20:80)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 – 4.04 (m, 4H, H_1), 1.49 – 1.30 (m, 6H, H_2).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -8.5.
Les données caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature[227]

2. Procédure générale de formation des composés bromo-éthynylphosphorylés 305



2.1. Synthèse des bromo-éthynylphosphonate

A une solution de triisopropylacétylène **326** (3 mL, 13,5 mmol) dans 12 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidi à -78 °C est ajoutée une solution de *n*-BuLi à 1,4 M dans l'hexane (10,6 mL ; 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à -78 °C, le dérivé chlorophosphorylé (2,15 mL ; 1,1 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78 °C pendant 20 minutes puis neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite

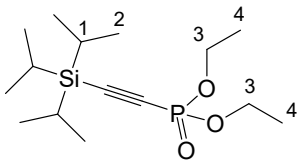
[227] Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 11101–11110.

à l'éther diéthylique. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre et filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner une suspension blanche. Cette dernière est ensuite diluée dans l'éther diéthylique et filtrée sur coton. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour conduire au produit triisopropylsilyl-éthynylphosphorylé **327** qui est directement converti en bromo-éthynylphosphorylé **305** sans purification.

2.2. Synthèse des bromo-éthynylphosphonate

A une solution de triisopropyl-éthynylphosphorylé **327** (4,22 g ; 13,3 mmol) dans 132 mL d'acétonitrile est ajouté le fluorure de césium (2,11 g ; 1,05 éq.). Après 10 minutes d'agitation à t.a., le *N*-bromosuccinimide (4,72 g ; 2 éq.) et le nitrate d'argent (225 mg ; 0,1 éq.) sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante. La solution orange est ensuite filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le mélange résultant est repris dans un mélange Et_2O/EP (1:1) et filtré sur Célite®. Le résidu est évaporé sous pression réduite et cette opération est répétée une nouvelle fois. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur gel de silice pour conduire au bromo-éthynylphosphorylé **305**

➤ **2-Triisopropyle-éthynylphosphonate 327a**[228]



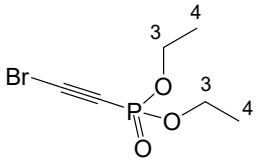
Préparé selon la méthode générale à partir du chlorophosphate d'éthyle **272**.
Rendement brut 98%
huile incolore (4,22g)

R$_f$ = 0.42 (AcOEt/EP = 20/80)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 – 4.05 (m, 4H, H_3), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_4), 1.11 (br. s, 21H, H_1, H_2).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -8.5.

➤ **2-Bromo-éthynylphosphonate de diéthyle 305a**

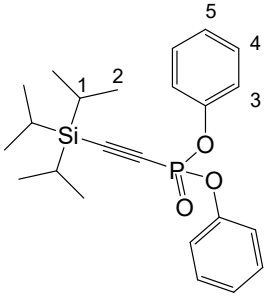


Préparé selon la méthode générale à partir du TIPS-éthynylphosphonate de diéthyle **237a** pour conduire au bromo-éthynylphosphonate **305a**
Chromatographie sur gel de silice neutre 70-200 µm : AcOEt/EP = 5/5
huile incolore (494 mg)

Rendement 73%
Rendement sur 2 étapes 55%
Spectres RMN : Cf. page 215

[228] Chen, C. C.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12923–12926.

➢ 2-(Triisopropylsilyl)éthynylphosphonate de diphényle 327b

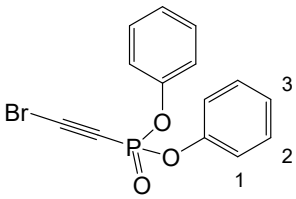


Préparé selon la méthode générale à partir du chlorophosphate de phényle **212b** (1,24 mmol) pour conduire au 2-(triisopropylsilyl)éthynylphosphonate de diphényle **327b** qui est directement engagé dans l'étape de bromation.
huile incolore (463 mg)
Rendement brut quantitatif
R$_f$ = 0.92 (AcOEt/EP = 10/90)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 – 7.69 (m, 4H, H_3), 7.69 – 7.37 (m, 6H, H_4, H_5), 1.28 – 0.90 (m, 21H, H_1, H_2).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -17.7.

➢ 2-Bromo-éthynylphosphonate de diphényle 305b

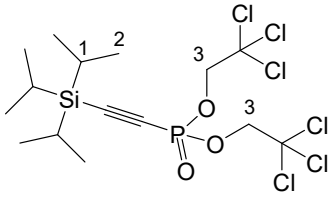


Préparé selon la méthode générale à partir du TIPS-éthynylphosphonate de diphényle **327b** (1,12 mmol).
Chromatographie sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8
huile incolore (245 mg)
Rendement sur 2 étapes : 65%
R$_f$ = 0.19 (AcOEt/EP, 20:80)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 4H, H_1), 7.32 – 7.18 (m, 6H, H_2, H_3).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -17.7.

➢ Bis(2,2,2-trichloroéthyl) 2-(triisopropylsilyl)éthynylphosphonate 327c



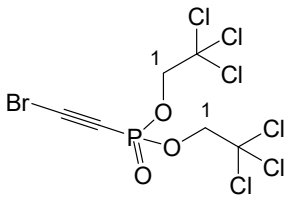
Préparé selon la méthode générale à partir du chlorophosphate de trichloroéthanol **212c** pour conduire au triisopropylesilyl-éthynylphosphonate **327c** directement engagé dans l'étape de bromation.
huile incolore (708 mg)

Rendement brut quantitatif
R$_f$ = 0.22 (AcOEt/EP = 0/100)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.69 (d, J = 6.8 Hz, 4H, H_3), 1.21 – 0.98 (m, 21H, H_1, H_2).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.87.

➢ Bis(2,2,2-trichloroethyl) 2-bromoethynylphosphonate 305c



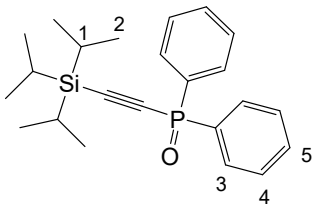
Préparé selon la méthode générale à partir du bis(2,2,2-trichloroéthyl) 2-(triisopropylsilyl)éthynylphosphonate **327c** (1,52 mmol).
Flash chromatographie sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 10/0
solide blanc (210 mg)
Rendement sur 2 étapes : 35%

R$_f$ = 0.47 (AcOEt/EP = 20/80)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 4H, H_1).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.9.

➢ Oxyde de diphényle 2-(triisopropylsilyl)éthynylphosphine 327d



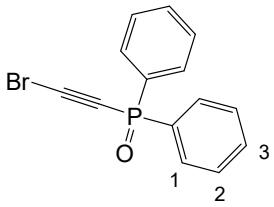
Préparé selon la méthode générale à partir du chloro oxyde de phénylphosphine **212d** (1,24 mmol) pour conduire à l'oxyde de diphényle 2-(triisopropylsilyl)éthynylphosphine **327d** directement engagé dans l'étape de bromation
huile incolore (424 mg)

Rendement brut quantitatif
R$_f$ = 0.45 (AcOEt/EP = 50/50)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 – 7.70 (m, 4H, H_3), 7.64 – 7.36 (m, 6H, H_5, H_6), 1.23 – 0.81 (m, 21H, H_1, H_2).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.9.
Les données caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature[228]

➢ Oxyde de diphényle 2-bromo-éthynylphosphine 305d



Préparé selon la méthode générale à partir de l'oxyde de diphényle 2-(triisopropylsilyl)éthynylphosphine **327d** (1,12 mmol).
Flash chromatographie sur gel de silice neutre: AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile incolore (162 mg)
Rendement sur 2 étapes : 48%

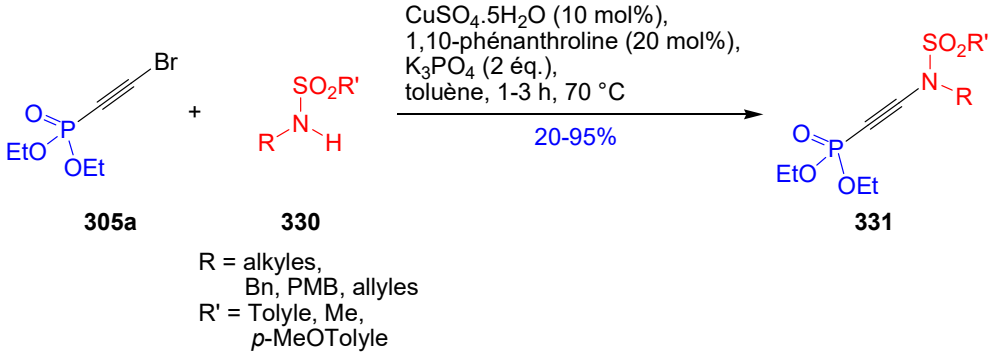
R$_f$ = 0.26 (AcOEt/EP = 50/50)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 – 7.76 (m, 4H, H_1), 7.68 – 7.45 (m, 6H, H_2, H_3).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80.
Les données caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature[229]

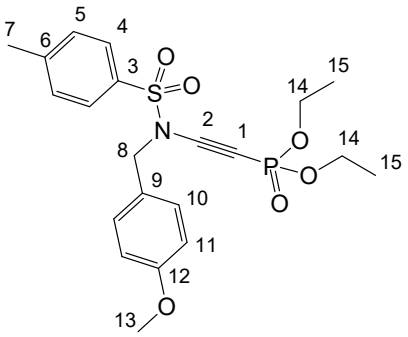
[229] Padovan, P.; Tartaggia, S.; Lorenzon, S.; Rosso, E.; Zonta, C.; Lucchi, O. D.; Fabris, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1973–1976.

3. Méthode générale de formation des ynamido-phosphonates 331-333



Le sulfonamide **330** (0,67 mmol), le sulfate de cuivre pentahydraté (0.1 éq.), la 1,10-phénantroline (0,2 éq.) et le phosphate de potassium tribasique (2 éq.) sont chauffés à 70 °C dans 1,9 mL de toluène sous atmosphère inerte. Une solution de bromo-éthynylphosphonate **305a** (1,25 éq.) dans 1,9 mL de toluène anhydre est ajoutée au goutte à goutte. Après 1,5h d'agition à 70 °C, le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à t.a. puis filtré sur Célite® et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie pour conduire au *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331-333**.

➢ **((*N*-(4-Méthoxybenzyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331a**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 5/5 à 7/3
Solide jaune (677 mg)
Rendement 91%
R$_f$ = 0.19 (AcOEt/EP = 50:50)
P$_f$ = 66-68 °C

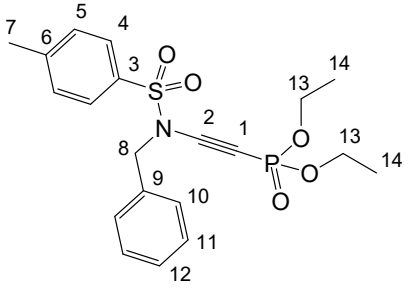
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_5), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 4.53 (s, 2H, H_8), 4.09 – 3.92 (m, 4H, H_{14}), 3.82 (s, 3H, H_{13}), 2.49 (s, 3H, H_7), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0 (C_{12}), 145.5 (C_3), 134.3 (C_6) ; 130.4, 130.0; 127.6 (C_4, C_5, C_{10}), 125.2 (C_6,), 114.0 (C_{11}), 91.7 (d, J = 60.7 Hz, C_2), 62.9 (d, J = 5.4 Hz, C_{14}), 62.2 (d, J = 309.5 Hz, C_1), 55.2 (C_{13}), 54.8 (C_8), 21.6 (C_7), 15.9 (d, J = 7.1 Hz, C_{15}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.2.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{21}H_{26}NO_6PS$ + Na : 452.1291 ; trouvée : 452.1284.

➢ ((*N*-Benzyl-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331b



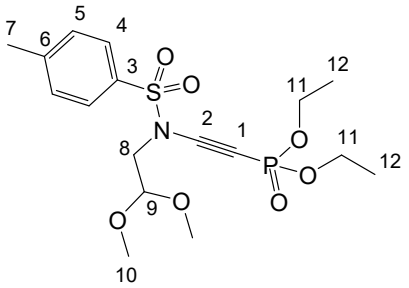
Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 5/5 à 7/3
Solide jaune (1.31 g)
Rendement 90%
R$_f$ = 0.24 (AcOEt/EP, 50:50)
P$_f$ = 52-54 °C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.42 – 7.17 (m, 7H, H_5, H_{10}, H_{11}, H_{12}), 4.58 (s, 2H, H_8), 4.11 – 3.85 (m, 4H, H_{13}), 2.48 (s, 3H, H_7), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{14}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 145.6 (C_3), 134.5 (C_6), 133.5 (C_9) ; 130.0, 128.9, 128.8, 127.8 (C_4, C_5, C_{10}, C_{11}, C_{12}) ; 91.7 (d, J = 60.8 Hz, C_2), 63.0 (d, J = 5.4 Hz, C_{13}), 62.2 (d, J = 271.7 Hz, C_1), 55.2 (C_8), 21.7 (C_7), 16.0 (d, J = 7.1 Hz, C_{14}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.3.
Les données caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature[230]

➢ (*N*-(2,2-Diméthoxyéthyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynylphosphonate de diéthyle 331c



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 5/5
huile jaune (235 mg)
Rendement 64%
R$_f$ = 0.16 (AcOEt/EP = 50/50)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_5), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H, H_9), 4.15 – 3.89 (m, 4H, H_{11}), 3.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H, H_8), 3.23 (s, 6H, H_{10}), 2.36 (s, 3H, H_7), 1.26 (q, J = 7.2 Hz, 6H, H_{12}).

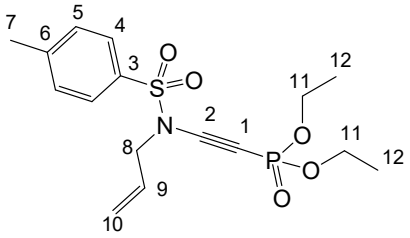
RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.7 (C_3), 134.0 (C_6), 129.9 (C_4), 127.8 (C_5), 101.5 (C_9), 91.8 (d, J = 61.0 Hz, C_2), 63.0 (d, J = 5.5 Hz, C_{11}), 60.8 (d, J = 310.9 Hz, C_1), 54.3 (2C, C_{10}), 51.8 (C_8), 21.6 (C_7), 16.0 (d, J = 7.0 Hz, C_{12}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.1.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{17}H_{26}NO_7PS$ + Na : 442.1060, trouvée : 442.1045.

[230] Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963–1965.

➢ ((*N*-Allyl-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331d



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 10/0
huile jaune (92 mg)
Rendement 66%
R$_f$ = 0.23 (AcOEt/EP = 50/50)

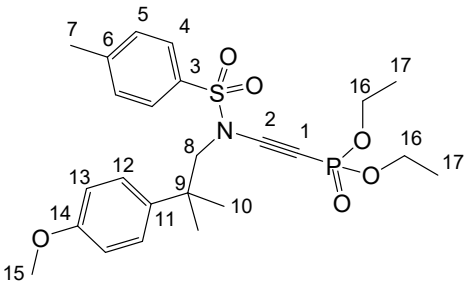
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_5), 5.69 (ddt, J = 16.4, 10.0, 6.3 Hz, 1H, H_9), 5.27 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H, H_{10}), 5.22 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H_{10}), 4.18 – 4.05 (m, 4H, H_{11}), 4.03 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 2H, H_8), 2.45 (s, 3H, H_7), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_{12}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.7 (C_3), 134.3 (C_6), 130.1 (C_4), 129.7 (C_9), 127.8 (C_4), 121.1 (C_{10}), 91.3 (d, J = 61.2 Hz, C_2), 63.1 (d, J = 5.5 Hz, C_{11}), 61.7 (d, J = 311.3 Hz, C_1), 53.9 (d, J = 3.6 Hz, C_8), 21.7 (C_7), 16.1 (d, J = 7.1 Hz, C_{12}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.1.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{16}H_{22}NO_5PS$ + H : 372.1023 ; trouvée : 372.1029.

- **((*N*-(2-(4-Méthoxyphenyl)-2-méthylpropyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331e**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 8/2
huile jaune (252 mg)
Rendement 76%
$\mathbf{R_f}$ = 0.24 (AcOEt/EP = 50/50)

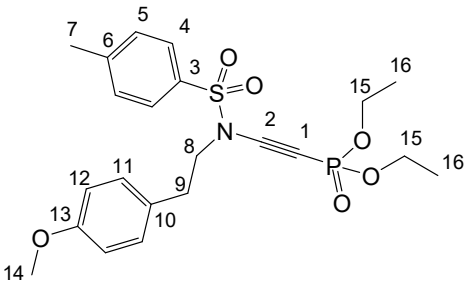
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_4), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_5), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{13}), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{12}), 4.06 – 3.83 (m, 4H, H_{16}), 3.74 (s, 3H, H_{15}), 3.45 (s, 2H, H_8), 2.39 (s, 3H, H_7), 1.40 (s, 6H, H_{10}), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{17}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 158.3 (C_{14}), 145.5 (C_3), 137.2 (C_6), 133.9 (C_{11}) ; 129.9, 127.8, 127.2, 113.7 (C_4, C_5, C_{12}, C_{13}); 93.0 (d, J = 61.0 Hz, C_2), 62.9 (d, J = 5.7 Hz, C_{16}), 61.9 (d, J = 308.8 Hz, C_1), 55.1 (C_{15}), 38.9 (C_8), 26.4 (C_{10}), 21.6 (C_7), 16.0 (d, J = 7.2 Hz, C_{17}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.2.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{24}H_{32}NO_6PS$ + H : 494.1761 ; trouvée : 494.1754.

- **((*N*-(4-Méthoxyphénéthyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331f**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 8/2
huile jaune (228 mg)
Rendement 73%
R$_f$ = 0.36 (AcOEt/EP = 50/50)

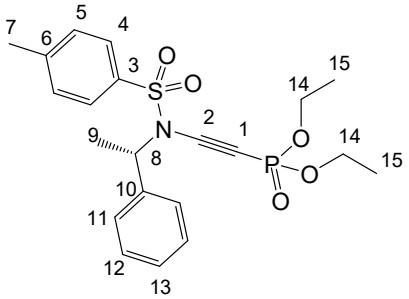
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{11}), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 4.25 – 4.06 (m, 4H, H_{15}), 3.81 (s, 3H, H_{14}), 3.66 – 3.56 (m, 2H, H_8), 2.96 – 2.85 (m, 2H, H_9), 2.48 (s, 3H, H_7), 1.45 – 1.34 (m, 6H, H_{16}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (C_{13}), 145.5 (C_3), 134.1 (C_6), 130.0 (C_4), 129.8 (C_{11}), 128.5 (C_{10}), 127.6 (C_5), 114.0 (C_{12}), 91.4 (d, J = 61.0 Hz, C_2), 63.1 (d, J = 5.4 Hz, C_{15}), 62.08 (d, J = 311.4 Hz, C_1), 55.2 (C_{14}), 52.6 (C_8), 33.4 (C_9), 21.6 (C_7), 16.1 (d, J = 7.1 Hz, C_{16}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{22}H_{28}NO_6PS$ + H : 466.1448 ; trouvée : 466.1438.

- **(*S*)-((4-Méthyl-*N*-(1-phényléthyl)phénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331g**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (198 mg)
Rendement 68%
$\mathbf{R_f}$ = 0.38 (AcOEt/EP = 50/50)
$[\alpha]_D^{20}$ = +65.0 (*c* 0.95; $CHCl_3$)

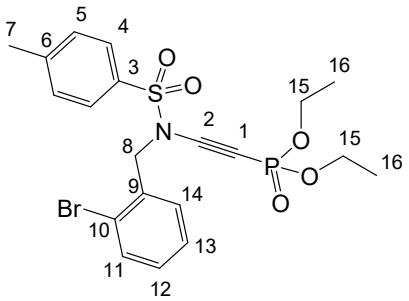
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.28 – 7.17 (m, 7H, H_5, H_{11}, H_{12}, H_{13}), 5.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_8), 4.14 – 3.93 (m, 4H, H_{14}), 2.41 (s, 3H, H_7), 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_9), 1.36 – 1.22 (m, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.4 (C_3), 138.6 (C_{10}), 134.7 (C_6) ; 129.8, 128.6, 128.4, 127.6, 126.8 (C_4, C_5, C_{11}, C_{12}, C_{13}), 90.1 (d, *J* = 60.9 Hz, C_2), 64.2 (d, *J* = 312.2 Hz, C_1), 63.3 – 62.4 (m, C_{14}), 59.6 (C_8), 21.6 (C_7), 19.5 (C_9), 16.0 (d, *J* = 7.6 Hz, C_{15}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.1.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{21}H_{26}NO_5PS$ + H : 436.1342 ; trouvée : 436.1330.

- **((*N*-(2-bromobenzyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331h**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (301 mg)
Rendement 90%
R$_f$ = 0.39 (AcOEt/EP = 50/50)

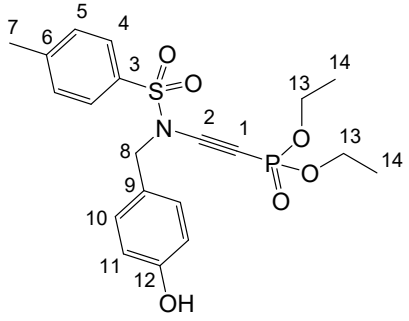
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_{14}), 7.35 – 7.02 (m, 5H, H_5, H_{11}, H_{12}, H_{13}), 4.62 (s, 2H, H_8), 3.98 – 3.81 (m, 4H, H_{15}), 2.38 (s, 3H, H_7), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{16}).

RMN ^{13}C (69.96 MHz, $CDCl_3$) δ 145.7 (C_3), 133.7 (C_9), 132.9 (C_{12}), 132.3 (C_6), 130.5 (C_{14}), 130.1 (C_{13}), 130.0 (C_{11}), 127.6 (C_5), 123.8 (C_{10}), 91.1 (d, J = 60.5 Hz, C_2), 62.9 (d, J = 5.5 Hz, C_{15}), 61.9 (d, J = 310.2 Hz, C_1), 54.6 (C_8), 21.5 (C_7), 15.8 (d, J = 7.2 Hz, C_{16}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{20}H_{22}BrNO_5PS$ + H : 500.0291 ; trouvée : 500.0283.

➢ 2-(*N*-(4-Hydroxybenzyl)-*N*-tosylamino)éthynylphosphonate de diéthyle 331i

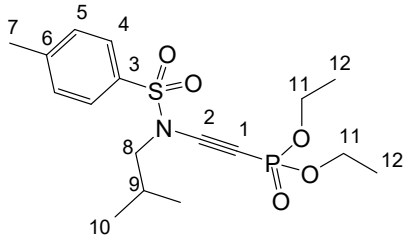


Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie sur gel de silice : CH_2Cl_2/MeOH = 97/3
solide beige (45 mg)
Rendement 31%
R$_f$ = 0.19 (CH_2Cl_2/MeOH = 97/3)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H_4), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_5), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{10}), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 4.55 (s, 2H, H_8), 4.30 – 3.95 (m, 4H, H_{13}), 2.49 (s, 3H, H_7), 1.48 – 1.21 (m, 6H, H_{14}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.36.

➢ ((*N-iso*-Butyl-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331j



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (164 mg)
Rendement 49%
R$_f$ = 0.53 (AcOEt/EP = 60/40)

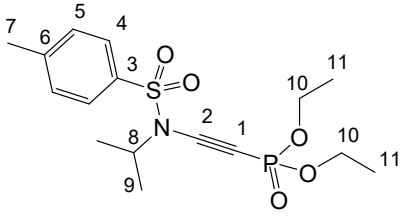
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_4), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 4.06 - 4.24 (m, 4H, H_{11}), 3.19 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_8), 2.49 (s, 3H, H_7), 1.98 – 2.14 (m, 1H, H_9), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_{12}), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H_{10}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.4 (C_3), 133.9 (C_6), 129.9 (C_5), 127.4 (C_4), 91.8 (d, J = 61.2 Hz, C_2), 62.8 (d, J = 5.4 Hz, C_{11}), 61.0 (d, J = 312.5 Hz, C_1), 58.1 (C_8), 27.2 (C_7), 21.4 (C_9), 19.3 (C_{10}), 15.8 (d, J = 7.1 Hz, C_{12}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.1.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{17}H_{26}NO_5PS$ + H : 388.1342, trouvée : 388.1336.

((*N-iso*-Propyl-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331k



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 9/1
huile jaune (188 mg)
Rendement 54%
R$_f$ = 0.32 (AcOEt/EP = 50/50)

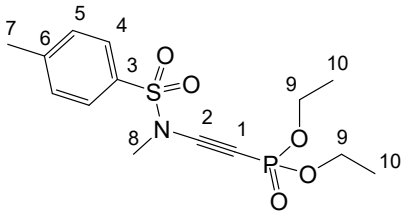
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_4), 7.30 – 7.13 (m, 2H, H_5), 4.07 – 3.88 (m, 5H, H_8, H_{10}), 2.31 (s, 3H, H_7), 1.26 – 1.15 (m, 6H, H_{10}), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H_{11}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.5 (C_3), 135.0 (C_6), 130.1 (C_5), 127.3 (C_4), 89.4 (d, J = 61.3 Hz, C_2), 63.5 (d, J = 311.3 Hz, C_1), 63.0 (d, J = 5.8 Hz, C_{10}), 53.3 (C_8), 21.5 (C_7), 20.7 (C_9), 16.0 (d, J = 7.2 Hz, C_{11}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -4.9.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{16}H_{24}NO_5PS$ + H : 374.1186, trouvée : 374.1185.

➢ **((*N*, 4-diméthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331l**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (172 mg)
Rendement 74%
R$_f$ = 0.18 (AcOEt/EP = 50/50)

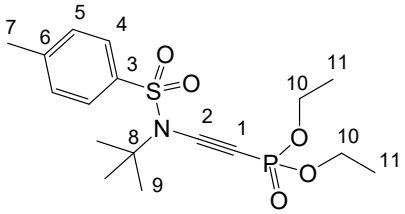
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_4), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_5), 4.19 – 3.94 (m, 4H, H_9), 3.07 (s, 3H, H_8), 2.41 (s, 3H, H_7), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{10}).

RMN ^{13}C (75.25 MHz, $CDCl_3$) δ 145.8 (C_3), 133.0 (C_6), 130.1 (C_5), 127.7 (C_4), 92.7 (d, J = 61.2 Hz, C_2), 63.1 (d, J = 5.5 Hz, C_9), 59.8 (d, J = 312.2 Hz, C_1), 38.3 (C_8), 21.6 (C_7), 16.0 (d, J = 7.1 Hz, C_{10}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{14}H_{20}NO_5PS$ + H : 346.0873, trouvée : 346.0862.

- **((*N*-(*tert*-Butyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331m**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (65 mg)
Rendement 25%
Conversion 36%

R$_f$ = 0.42 (AcOEt/EP = 50/50)

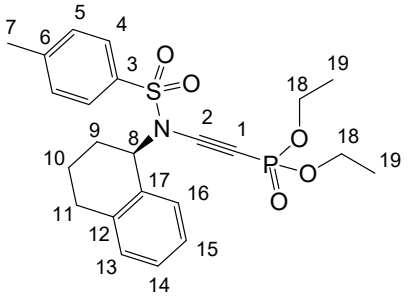
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 4.24 – 4.03 (m, 4H, H_{10}), 2.47 (s, 3H, H_7), 1.48 (s, 9H, H_9), 1.42 – 1.34 (m, 6H, H_{11}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1 (C_3), 136.8 (C_6), 129.8 (C_5), 127.6 (C_4), 92.2 (d, J = 61.3 Hz, C_2), 63.6 (d, J = 325.6 Hz, C_1), 62.9 (C_{10}), 29.1 (C_9), 17.0 (C_{11}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -4.3.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{17}H_{26}NO_5PS$ + H : 388.1342, trouvée : 388.1335.

- **((*N*-((1*R*)-Décahydronaphthalen-1-yl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331n**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (64 mg)
Rendement 20%
R$_f$ = 0.45 (AcOEt/EP = 50/50)
[α]D^{20} = +5.2 (*c* 0.95; $CHCl_3$)

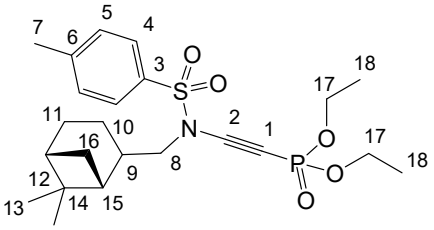
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_5), 7.21 – 6.92 (m, 3H, H_{13}, H_{14}, H_{15}), 6.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{16}), 5.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_8), 4.31 – 4.02 (m, 1H, H_4), 3.86 – 3.64 (m, 4H, H_{18}), 2.82 – 2.58 (m, 2H, H_9), 2.46 (s, 3H, H_7), 2.04 – 1.57 (m, 3H, H_{10}, H_{11}), 1.26 – 1.03 (m, 6H, H_{19}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 145.6 (C_3), 138.6 (C_6), 135.0 (C_{17}), 131.9 (C_{12}) ; 130.2, 129.2, 128.2, 128.0, 127.6, 126.2 (C_4, C_5, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16},), 90.5 (d, *J* = 60.6 Hz, C_2), 64.1 (d, *J* = 5.2 Hz, C_{18}), 63.6 (d, *J* = 308.2 Hz, C_1), 60.1 (C_8), 29.4 (C_{11}), 28.6 (C_9), 21.6 (C_7), 20.2 (C_{10}), 15.8 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{19}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.4.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{23}H_{28}NO_5PS$ + H : 462.1499, trouvée : 462.1499.

- **((*N*-(((1*R*,5*R*)-6,6-Diméthylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)méthyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 331o**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 8/2
huile jaune (202 mg)
Rendement 64%
R$_f$ = 0.44 (AcOEt/EP = 50/50)

[α]D^{20} = -18.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

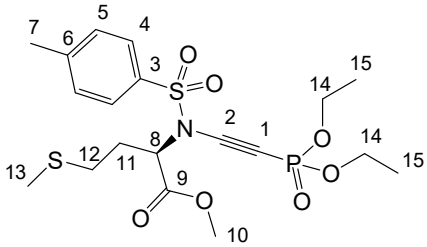
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_5), 4.17 – 3.90 (m, 4H, H_{17}), 3.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_8), 2.38 (s, 3H, H_7), 2.31 - 2.22(m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 1.91 – 1.67 (m, 5H), 1.33 – 1.28 (m, 7H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.5 (C_3), 134.1 (C_6), 130.0 (C_4), 127.5 (C_5), 91.8 (d, *J* = 61.2 Hz, C_2), 62.9 (d, *J* = 5.2 Hz, C_{17}), 61.4 (d, *J* = 312.2 Hz, C_1), 55.9 (C_8) ; 42.6, 40.9, 39.0, 38.4, 32.6, 27.4 (C_7), 25.5; 22.8, 21.5 ; 16.0 (d, *J* = 7.3 Hz, C_{18}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -4.9.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{23}H_{34}NO_6PS$ + H : 468.1968, trouvée : 468.1952.

➢ ***N*-((Diéthoxyphosphoryl)éthynyl)-*N*-tosyl-*D*-méthioninate de méthyle 331p**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 6/4
solide orange (106 mg)
Rendement 23%
R$_f$ = 0.19 (AcOEt/EP = 50/50)

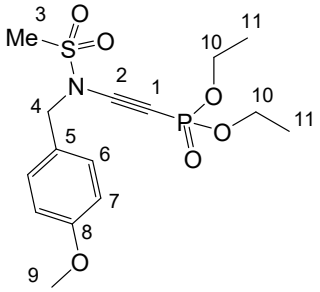
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 4.80 – 4.62 (m, 1H, H_8), 4.15 – 3.97 (m, 4H, H_{14}), 3.55 (s, 3H, H_{10}), 2.57 – 2.45 (m, 1H, H_{11}), 2.41 (s, 3H, H_7), 2.31 – 2.05 (m, 3H, H_{11}, H_{12}), 2.09 (s, 3H, H_{13}), 1.35 – 1.20 (m, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8 (C_9), 145.9 (C_3), 133.9 (C_6), 129.8 (C_4), 128.1 (C_5), 88.7 (d, J = 60.5 Hz, C_2), 64.4 (d, J = 308.1 Hz, C_1), 63.1 (d, J = 5.6 Hz, C_{14}), 59.5 (C_8), 52.7 (C_{10}), 29.9 (C_{12}), 29.1 (C_{11}), 21.7 (C_7), 16.0 (d, J = 7.0 Hz, C_{15}), 15.1 (C_{13}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{19}H_{28}NO_7PS_2$ + H : 478.1118, trouvée : 478.1116.

➢ ((*N*-(4-Méthoxybenzyl)méthylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 333a



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 4/6 à 10/0
huile jaune (595 mg)
Rendement 40%
R$_f$ = 0.26 (AcOEt/EP = 80/20)

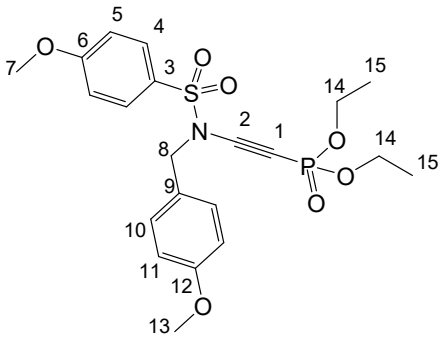
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 4.55 (s, 2H, H_4), 4.20-3.80 (m, 4H, H_{10}), 3.72 (s, 3H, H_9), 2.88 (s, 3H, H_3), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{11}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2 (C_8), 130.5 (C_5), 125. (C_8), 114.3 (C_7), 91.1 (d, J = 60.6 Hz, C_2), 63.1 (d, J = 5.5 Hz, C_{10}), 62.3 (d, J = 309.8 Hz, C_1), 55.25 (C_9), 55.2 (C_4), 40.1 (C_3), 16.0 (t, J = 7.1 Hz, C_{11}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.3.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{15}H_{22}NO_6PS$ + H : 376.0978 ; trouvée : 376.0964.

- **((4-Méthoxy-*N*-(4-méthoxybenzyl)phénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 333b**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 8/2
huile jaune (242 mg)
Rendement 77%
R$_f$ = 0.22 (AcOEt/EP = 50/50)

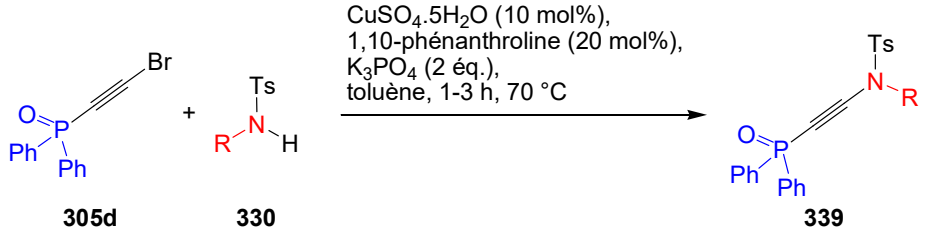
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_4), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_5), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{10}), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{11}), 4.52 (s, 2H, H_8), 4.08 - 3.93 (m, 4H, H_{14}), 3.91 (s, 3H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_{13}), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0 (C_6), 159.7 (C_{12}), 130.1 (C_4), 129.7 (C_{10}), 128.2 (C_3), 125.0 (C_9), 114.3 (C_{11}), 113.7 (C_5), 91.8 (d, J = 60.6 Hz, C_2), 62.7 (d, J = 5.8 Hz, C_{14}), 61.9 (d, J = 309.3 Hz, C_1), 55.6 (C_{13}), 55.0 (C_7), 54.5 (C_8), 15.7 (d, J = 7.4 Hz, C_{15}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.1.

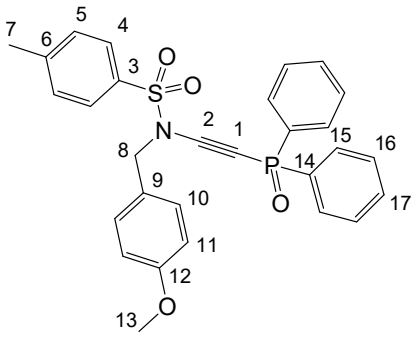
HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{21}H_{26}NO_7PS$ + H : 468.1240 ; trouvée : 468.1230.

4. Méthode générale de formation des oxydes d'ynamido-phosphonines 339



Le sulfonamide **330** (0,67 mmol), le sulfate de cuivre pentahydraté (0.1 éq.), la 1,10-phénantroline (0,2 éq.) et le phosphate de potassium tribasique (2 éq.) sont chauffés à 70 °C dans 1,9 mL de toluène sous atmosphère inerte. Une solution d'oxyde de bromo-éthynylphosphine **305d** (1,25 éq.) dans 1,9 mL de toluène anhydre est ajoutée au goutte à goutte. Après 1,5 h d'agition à 70 °C, le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à t.a. puis filtré sur Célite® et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie pour conduire au *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **339**.

- ***N*-((Diphénylphosphoryl)éthynyl)-*N*-(4-méthoxybenzyl)-4-méthylbenzènesulfonamide 339a**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 2/8 à 8/2
huile jaune (227 mg)
Rendement 85%
$\mathbf{R_f}$ = 0.17 (AcOEt/EP = 50/50)

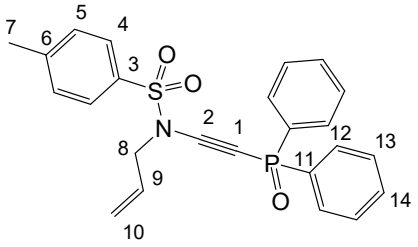
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.60 (m, 6H, H_4, H_{15}), 7.49 – 7.43 (m, 2H, H_5), 7.43 – 7.34 (m, 4H, H_{16}), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{17}), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{10}), 4.49 (s, 2H, H_8), 3.73 (s, 3H, H_{13}), 2.39 (s, 3H, H_7).

RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9 (C_6), 145.5 (C_3), 133.3 (d, J = 121.0 Hz, C_{14}) ; 132.0, 130.9, 130.7, 130.6, 130.0, 128.5, 128.3, 127.7 (C_5, C_4, C_{11}, C_{15}, C_{16} C_{17}) C_4, 125.1 (C_9), 114.1 (C_{11}), 97.3 (d, J = 36.1 Hz, C_2), 67.0 (d, J = 179.0 Hz, C_1), 55.2 (C_8), 54.8 (C_{13}), 21.6 (C_7).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 8.4.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{29}H_{26}NO_4PS$ + Na : 538.1212 ; trouvée : 452.1284.

➢ *N*-Allyl-*N*-((diphénylphosphoryl)éthynyl)-4-méthylbenzènesulfonamide 339d



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 7/3
huile jaune (51 mg)
Rendement 60%
R$_f$ = 0.23 (AcOEt/EP = 50/50)

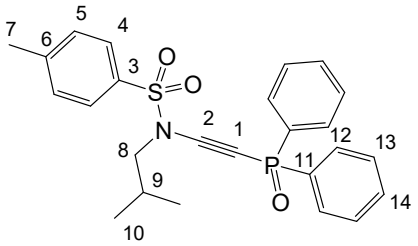
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 – 7.75 (m, 4H, H_{12}), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_4), 7.59 – 7.38 (m, 6H, H_{13}, H_{14}), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 5.72 (ddt, J = 12.8, 10.1, 6.4 Hz, 1H, H_9), 5.40 – 5.10 (m, 2H, H_{10}), 4.05 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_8), 2.42 (s, 3H, H_7).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 145.7 (C_3), 134.15 (C_6), 133.4 (d, J = 117.8 Hz, C_{11}). ; 132.1, 131.0, 130.8, 130.1, 129.8, 128.6, 128.5, 127.8 (C_4, C_5, C_{12}, C_{13}, C_{14}) ; 121.3 (C_{10}), 97.2 (d, J = 36.0 Hz, C_2), 66.3 (d, J = 179.2 Hz, C_1), 54.0 (C_8), 21.7 (C_7).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 8.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{24}H_{22}NO_3PS$ + Na : 458.0950 ; trouvée : 458.0952.

➢ *N*-((Diphénylphosphoryl)éthynyl)-*N*-isobutyl-4-méthylbenzènesulfonamide 339k



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 1/9 à 6/4
huile jaune (163 mg)
Rendement 70%
R$_f$ = 0.26 (AcOEt/EP = 50/50)

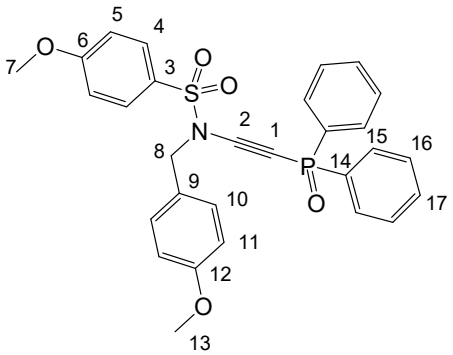
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 – 7.67 (m, 4H, H_{12}), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.53 – 7.33 (m, 6H, H_{13}, H_{14}), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_5), 3.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_8), 2.34 (s, 3H, H_7), 2.05 – 1.85 (m, 1H, H_9), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H_{10}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 145.1 (C_3), 133.5 (d, J = 122.6 Hz, C_{11}), 133.4 (C_6) ; 132.9, 130.8, 130.6, 129.9, 128.5, 128.3, 127.5 (C_4, C_5, C_{12}, C_{13}, C_{14}) ; 97.7 (d, J = 36.1 Hz; C_2), 65.8 (d, J = 179.0 Hz, C_1), 58.3 (C_8), 27.3 (C_9), 21.5 (C_7), 19.5 (C_{10}).

RMN ^{31}P (101. 25 MHz, $CDCl_3$) δ 8.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{25}H_{26}NO_3PS$ + H : 452.1444 ; trouvée : 452.1427.

- ***N*-((Diphénylphosphoryl)éthynyl)-*N*-(4-méthoxybenzyl)-4-méthoxybenzènesulfonamide 339v**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash sur gel de silice neutre : AcOEt/EP = 5/5 à 7/3
huile jaune (75 mg)
Rendement 51%
R$_f$ = 0.21 (AcOEt/EP = 50/50)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.56 (m, 6H, H_4, H_{15}, H_{16}, H_{17}), 7.56 – 7.29 (m, 6H, H_{15}, H_{16}, H_{17}), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_5), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{10}), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{11}), 4.49 (s, 2H, H_8), 3.82 (s, 3H, H_7), 3.74 (s, 3H, H_{13}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 164.13 (C_6), 159.92 (C_{12}), 150.26 (C_3), 135.96 (C_9), 133.36 (d, J = 122.6 Hz, C_4), 131.93 (s) ; 131.89, 130.89, 130.72, 130.55, 129.99, 128.54, 128.32 (C_4, C_{10}, C_{11}, C_{15}, C_{16}, C_{17}) ; 114.56 (C_5), 114.08 (C_{11}), 97.67 (d, J = 36.3 Hz, C_2), 67.05 (d, J = 179.5 Hz, C_1), 55.72 (C_7), 55.20 (C_{13}), 54.74 (C_8).

RMN ^{31}P (101. 25 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5.

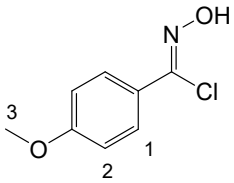
HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{29}H_{26}NO_5PS$ + H : 532.1342 ; trouvée : 532.1327.

5. Méthodes de formation des chlorooximes

Méthode A : A une solution d'oxime **388** (22,0 mmol) dans le *N*,*N*-diméthylformamide (22 mL) est ajouté à t.a. le *N*-chlorosuccinimide (1,05 éq.) par portion. Après 5 h, le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau/glace. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite pour conduire au chlorooxime **347** avant d'être directement engagé en réaction de cycloaddition.

Méthode B : A une solution d'oxime **388** (6,62 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à t.a. sont ajoutés le *N*-chlorosuccinimide (1,1 éq.) puis la pyridine (0,1 éq.). Le mélange est agité pendant 18 h à t.a. puis neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur silice neutre (AcOEt/EP) pour conduire au chlorooxime **347** avant d'être directement engagé en réaction de cycloaddition.

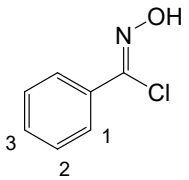
➢ 4-Méthoxybenzyl chlorooxime 347a



Préparé selon la méthode A à partir de l'oxime **388a** (13,2 mmol).
Solide blanc (2,4 g)
Rendement quantitatif

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_1), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_2), 3.88 (s, 3H, H_3).

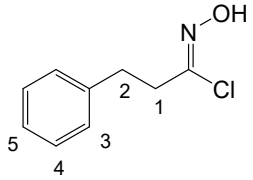
➢ Benzylchlorooxime 347d[92]



Préparé selon la méthode A à partir de l'oxime **388d** (22,0 mmol).
solide jaune (3,2 g)
Rendement 95%
$\mathbf{R_f}$ = 0.85 (AcOEt/EP = 20/80)

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s. large, 1H, H_{OH}), 7.93 – 7.82 (m, 2H, H_1), 7.48 – 7.43 (m, 3H, H_2, H_3).

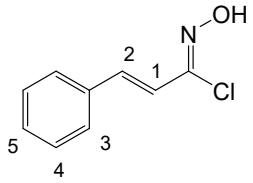
➢ 3-Phénylpropylchlorooxime 347f[208]



Préparé selon la méthode A à partir du 3-phénylpropanal **388f** (14,9 mmol).
Solide blanc (2,0 g)
Rendement 73%
R$_f$ = 0.60 (AcOEt/EP, 50:50)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.13 (m, 5H, H_3, H_4, H_5), 2.99 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 2H).

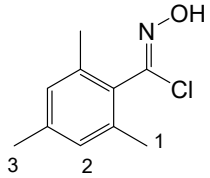
➢ Chlorooxime de cinnamaldéhyde 347g[209]



Préparé selon la méthode B à partir de l'oxime de cinnamaldéhyde **388g** (4.1 mmol).
Filtration sur silice : AcOEt/EP = 10/90
solide blanc (480 mg)
Rendement 65%
R$_f$ = 0.48 (AcOEt/EP = 10/90)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s.large, 1H, H_{OH}), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H, H_3), 7.42 – 7.35 (m, 3H, H_4, H_5), 7.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 15.7 Hz, 1H).

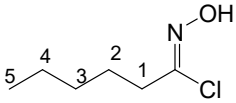
➢ 2,4,6-Triméthylbenzylchlorooxime 347h[92]



Préparé selon la méthode B à partir du 2,4,6-triméthylbenzyloxime **388h** (1,7 mmol).
Filtration sur silice : AcOEt/EP = 10/90
solide blanc (130 mg)
Rendement 30%
R$_f$ = 0.78 (AcOEt/EP = 20/80)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H, H_{OH}), 6.55 – 6.20 (m, 2H, H_3), 3.95 (m, 9H, H_1, H_3).

➢ Chlorooxime d'hexanal 347j[233]

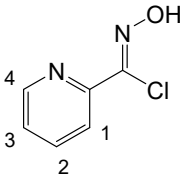


Préparé selon la méthode B à partir de l'oxime d'hexanal **388j** (5,2 mmol) directement engagé sans filtration.
huile bleu (500 mg)

Rendement 64%
R$_f$ = 0.78 (AcOEt/EP = 40/60)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H, H_{OH}), 2.54 (dd, J = 15.7, 8.5 Hz, 2H, H_1), 1.67 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H, H_2), 1.34 (dd, J = 7.2, 3.7 Hz, 4H, H_3, H_4), 0.92 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 3H, H_5).

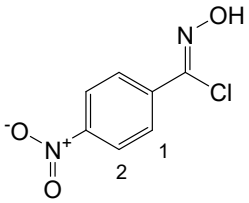
➢ 2-Pyridine chlorooxime 347k[231]



Préparé selon la méthode A à partir du 2-pyridine oxime **388k** (4,9 mmol).
solide jaune pâle (764 mg)
Rendement quantitatif
R$_f$ = 0.37 (AcOEt/EP = 60/40)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 8.10 – 7.90 (m, 2H, H_2, H_3), 7.58 – 7.48 (m, 1H, H_4).

➢ 4-Nitrobenzyl chlorooxime 347o[232]

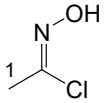


Préparé selon la méthode A à partir de l'oxime **388o** (12,0 mmol).
Solide blanc (2,4 g)
Rendement quantitatif

RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_2), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_1).

[231] Vallin, K. S. A.; Wensbo Posaric, D.; Hameršak, Z.; Svensson, M. A.; Minidis, A. B. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9328–9336.
[232] Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benltifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773–4785.

➢ Chlorooxime d'éthanal 347p[233]



Préparé selon la méthode B à partir de l'oxime d'éthanal **388p** (8,2 mmol) directement engagé sans filtration.
huile bleu (612 mg)

Rendement 80%

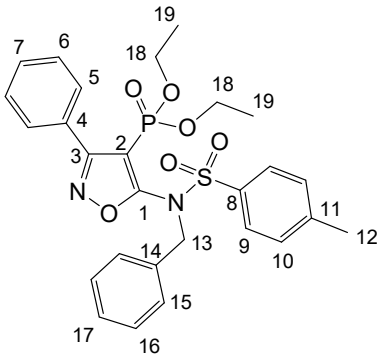
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H, H_{OH}), 2.29 (s, 3H, H_1).

[233] Das, N. B.; Torssell, K. B. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2247–2253.

6. Méthode générale de formation des isoxazoles phosphonates

A une solution de *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate (0,38 mmol) dans 300 µL de toluène fraichement distillé, est ajoutée la triéthylamine (2,1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C et une solution de chlorooxime **347** (2 éq.) dans 300 µL de toluène distillé est ajoutée au pousse seringue pendant 3 h. A la fin de l'addition le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à 80 °C. Le milieu est ensuite dilué dans l'acétate d'éthyle puis neutralisé avec une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 10 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie de silice neutre pour conduire aux isoxazoles phosphonates **393**.

- **(5-(*N*-Benzyl-4-méthylphénylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 391b/393a**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 3/7 à 6/4
huile jaune (108 mg)
Rendement 53%
Conversion 60%
$\mathbf{R_f}$ = 0.43 (AcOEt/EP = 50/50)

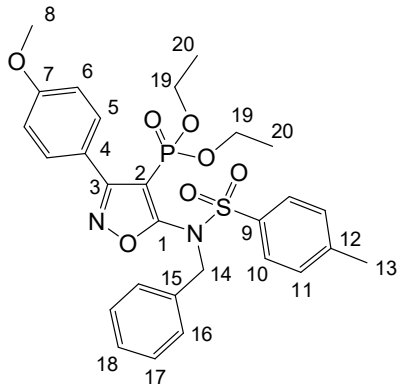
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.73 (m, 4H, H_9, H_5), 7.48 – 7.38 (m, 3H, H_6, H_7), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{10}), 7.24 – 7.14 (m, 5H, H_{15}, H_{16}, H_{17}), 4.81 (s, 2H, H_{13}), 4.04 – 3.82 (m, 4H, H_{18}), 2.44 (s, 3H, H_{12}), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{19}).

RMN ^{13}C (75.25 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0 (d, J = 18.6 Hz, C_1), 165.1 (d, J = 12.0 Hz, C_3), 144.7 (C_8) ; 135.4, 133.7, 130.3 (C_4, C_{11}, C_{14}) ; 129.9, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2 (C_5, C_6, C_7, C_9, C_{10}, C_{15}, C_{16}, C_{17}) ; 103.1 (d, J = 217.6 Hz, C_2), 62.8 (d, J = 5.6 Hz, C_{18}), 54.5 (C_{13}), 21.7 (C_{12}), 16.0 (d, J = 6.6 Hz, C_{19}).

RMN ^{31}P (101. 5 MHz, $CDCl_3$) δ 6.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{27}H_{29}N_2O_6PS$ + H : 541.1544; trouvée : 541.1557.

- **5-(*N*-Benzyl-4-méthylphénylsulfonamido)-3-(4-méhoxyphényl)isoxazol-4-ylphosphonate de diéthyle 393b**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331a** et le chlorooxime **347a**.
Chromatographie : AcOEt/EP 2/8 à 6/4
huile incolore (81 mg)
Rendement 52%
Conversion 70%
$\mathbf{R}_f$ = 0.41 (AcOEt/EP = 50/50)

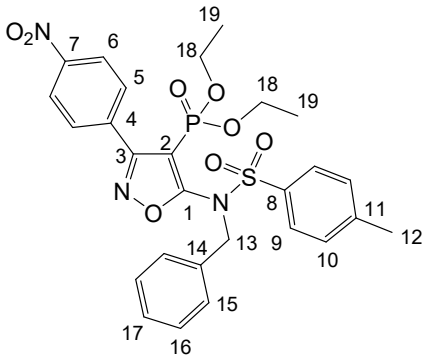
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.74 (m, 4H, H_{10}, H_5), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{11}), 7.20 (s, 5H, H_{16}, H_{17}, H_{18}), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 4.79 (s, 2H, H_{14}), 4.06 – 3.86 (m, 4H, H_{19}), 3.84 (d, J = 5.3 Hz, 3H, H_8), 2.45 (s, 3H, H_{13}), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{20}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9 (d, J = 18.6 Hz, C_1), 164.7 (d, J = 11.9 Hz, C_1), 161.2 (C_7), 144.7 (C_9), 135.5 (C_{12}), 133.7 (C_{15}) ; 130.3, 129.9, 129.1, 128.4, 128.2, 120.7 (C, C_6, C_{10}, C_{11}, C_{16}, C_{17}, C_{18}) ; 113.8 (C_4), 102.9 (d, J = 217.3 Hz, C_2), 62.7 (d, J = 5.5 Hz, C_{19}), 55.3 (C_8), 54.5 (C_{14}), 21.6 (C_{13}), 16.0 (d, J = 6.5 Hz, C_{20}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.9.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{28}H_{31}N_2O_7PS$ + H : 571.1662; trouvée : 571.1658.

- **5-(*N*-Benzyl-4-méthylphénylsulfonamido)-3-(4-nitrophényl)isoxazol-4-ylphosphonate de diéthyle 393c**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le chlorooxime **347o**.
Chromatographie de gel de silice : AcOEt/EP = 2/8
huile jaune (29 mg)
Rendement 52%
Conversion 100%
R$_f$ = 0.56 (AcOEt/EP = 50/50)

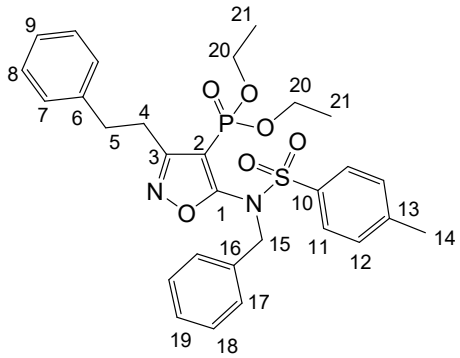
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_6), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_5), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_9), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{10}), 7.22 (s, 5H, H_{15}, H_{16}, H_{17}), 4.81 (s, 2H, H_{13}), 4.10 – 3.90 (m, 4H, H_{18}), 2.49 (s, 3H, H_{12}), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_{19}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5 (d, J = 18.1 Hz, C_1), 163.4 (d, J = 11.9 Hz, C_3), 149.0 (C_7), 145.1 (C_8), 135.3 (C_{11}), 134.7(C_4), 133.6 (C_{14}) ; 130.2, 130.1, 129.1, 128.6, 128.5, 128.3, 123.5 (C_5, C_6, C_9, C_{10}, C_{15}, C_{16}, C_{17}) ; 103.7 (d, J = 218.3 Hz, C_2), 63.2 (d, J = 6.0 Hz, C_{18}), 54.6 (C_{13}), 21.8 (C_{12}), 16.2 (d, J = 6.4 Hz, C_{19}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{27}H_{28}N_3O_8PS$ + H : 586.1407; trouvée : 586.1391.

- **(5-(*N*-Benzyl-4-méthylphénylsulfonamido)-3-phényléthylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 393f**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le chlorooxime **347f**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 7/3 à 10/0
solide jaune (762 mg)
Rendement 76%
Conversion 100%
R$_f$ = 0.42 (AcOEt/EP = 40/60)
Pf = 60-62 °C

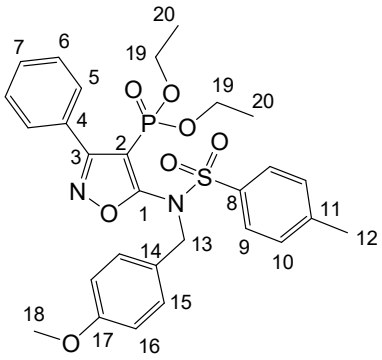
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 7.37 – 7.07 (m, 12H, H_7, H_8, H_9, H_{12}, H_{17}, H_{18}), 4.79 (s, 2H, H_{15}), 4.20 – 3.96 (m, 4H, H_{20}), 3.05 (s, 4H, H_4, H_5), 2.46 (s, 3H, H_{14}), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{21}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7 (d, J = 19.4 Hz, C_1), 164.9 (d, J = 12.8 Hz, C_3), 144.3 (C_{10}), 140.3 (C_{16}), 135.0 (C_{13}), 133.4 (C_6) ; 129.5, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 125.8 (C_7, C_8, C_9, C_{11}, C_{12}, C_{17}, C_{18}, C_{19}) ; 102.9 (d, J = 218.4 Hz, C_2), 62.2 (d, J = 5.2 Hz, C_{20}), 53.9 (C_{15}), 32.7, 28.3 (C_4), 21.2 (C_5), 15.9 (d, J = 6.4 Hz, C_{21}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 7.2.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{29}H_{33}N_2O_6PS$ + H : 569.1870; trouvée : 583.2015.

- **(5-(*N*-(4-Méthoxybenzyl)-4-méthylphénylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 393g**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331a** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie de gel de silice : AcOEt/EP = 3/7
huile jaune (73 mg)
Rendement 40%
Conversion 50%
$\mathbf{R_f}$ = 0.34 (AcOEt/EP = 50/50)

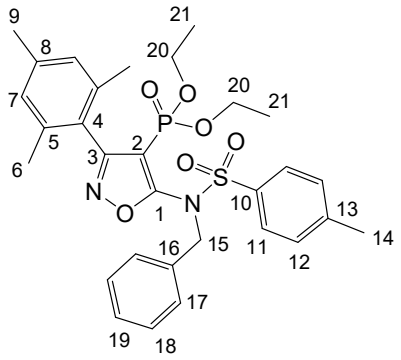
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.75 (m, 4H, H_9, H_5), 7.47 – 7.39 (m, 3H, H_6, H_7), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{10}), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{15}), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{16}), 4.74 (s, 2H, H_{13}), 4.05 – 3.81 (m, 4H, H_{19}), 3.70 (s, 3H, H_{18}), 2.44 (s, 3H, H_{12}), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{20}).

RMN ^{13}C (75.25 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0 (d, J = 18.5 Hz, C_1), 165.1 (d, J = 12.0 Hz, C_3), 159.5 (C_{17}), 144.7 (C_8) ;135.5, 130.5 (C_4, C_{11}) ; 130.3, 129.9, 128.9, 128.3, 128.2 (C_6, C_7, C_9, C_{10}, C_{15}) ; 125.6 (C_{14}), 113.7 (C_{16}), 103.3 (d, J = 218.1 Hz, C_2), 62.8 (d, J = 5.6 Hz, C_{19}), 55.2 (C_{18}), 54.0 (C_{13}), 21.7 (C_{12}), 16.0 (d, J = 6.6 Hz, C_{20}).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 6.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{28}H_{31}N_2O_7PS$ + H : 571.1650; trouvée : 571.1662.

- **(5-(*N*-(4-Méthoxybenzyl)-4-méthylphénylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 393i**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le chlorooxime **347h**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 5/5 à 10/0
huile jaune (35 mg)
Rendement 50%
Conversion 100%
$\mathbf{R}_f$ = 0.63 (AcOEt/EP = 60/40)

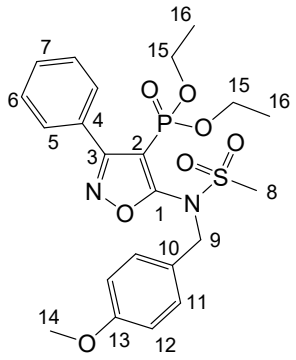
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{12}), 7.24 – 7.07 (m, 5H, H_{17}, H_{18}, H_{19}), 6.87 (s, 2H, H_7), 4.88 (s, 2H, H_{15}), 4.08 – 3.79 (m, 4H, H_{20}), 2.49 (s, 3H, H_{14}), 2.30 (s, 3H, H_9), 1.97 (s, 6H, H_6), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{21}), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{21}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0 (d, J = 20.1 Hz, C_1), 164.8 (d, J = 11.8 Hz, C_3), 144.8 (C_{10}) ; 139.2, 137.6, 135.9, 133.6 (C_4, C_5, C_8, C_{13}) ; 130.0, 129.4, 128.5, 128.3, 127.9 (C_7, C_{11}, C_{12}, C_{17}, C_{18}, C_{19}) ; 125.1 (C_{16}) , 105.5 (d, J = 224.2 Hz, C_2), 62.7 (d, J = 5.8 Hz, C_{20}), 54.6 (C_{15}), 21.8 (C_{14}), 21.3 (C_9), 19.8 (C_6), 16.1 (d, J = 6.6 Hz, C_{21}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.2.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{30}H_{35}N_2O_6PS$: 583.2026; trouvée : 583.2015.

- **(5-(*N*-(4-Méthoxybenzyl)méthylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 393j**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **333a** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie de gel de silice : AcOEt/EP = 4/6
huile jaune (52 mg)
Rendement 50%
Conversion 100%
R$_f$ = 0.54 (AcOEt/EP = 70/30)

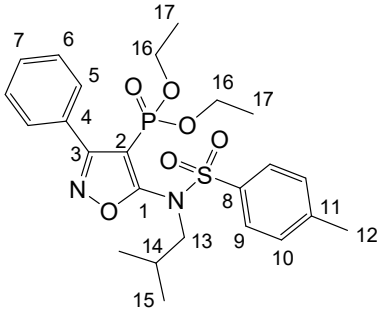
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.70 (m, 2H, H_5), 7.54 – 7.39 (m, 3H, H_6, H_7), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{11}), 4.94 (s, 2H, H_9), 4.10 – 3.88 (m, 4H, H_{15}), 3.77 (s, 3H, H_{14}), 3.12 (s, 3H, H_8), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_{16}).

RMN ^{13}C (75.25 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0 (d, J = 19.7 Hz, C_1), 165.1 (d, J = 11.6 Hz, C_3), 159.8 (C_{13}) ; 130.5, 130.3, 128.9, 128.3 (C_5, C_6, C_7, C_{11}, C_{12}) ; 114.2 (C_{10}), 101.2 (d, J = 217.4 Hz, C_2), 62.9 (d, J = 5.5 Hz, C_{15}), 55.2 (C_8, C_{14}), 42.0 (C_9), 16.0 (d, J = 6.8 Hz, C_{16}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.8.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{22}H_{27}N_2O_7PS$ + Na : 517.1169; trouvée : 517.1175.

- **(5-(*N-iso*-Butyl-4-méthylphénylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 393k**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331j** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 2/8 à 7/3
huile jaune (30 mg)
Rendement 21%
Conversion 100%
$\mathbf{R_f}$ = 0.56 (AcOEt/EP = 50/50)

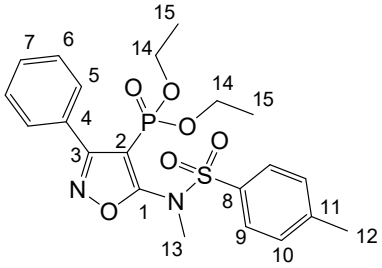
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 – 7.77 (m, 4H, H_9, H_5), 7.52 – 7.42 (m, 3H, H_6, H_7), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{10}), 4.18 – 4.00 (m, 4H, H_{16}), 3.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{13}), 2.45 (s, 3H, H_{12}), 1.76 – 1.58 (m, 1H, H_{14}), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{17}), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2 (d, J = 18.5 Hz, C_1), 165.5 (d, J = 12.2 Hz, C_3), 144.7 (C_8), 135.6 (C_{11}), 130.3 (C_4) ; 129.9, 129.1, 128.4, 128.3 (C_5, C_6, C_7, C_{10}, C_{11}) ; 102.8 (d, J = 220.5 Hz, C_2), 62.9 (d, J = 5.4 Hz, C_{16}), 58.2 (C_{13}), 27.5 (C_{14}), 21.7 (C_{12}), 20.0 (C_{15}), 16.1 (d, J = 6.5 Hz, C_{17}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 7.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{28}H_{31}N_2O_7PS$ + H : 571.1662; trouvée : 571.1658.

➢ 5-(*N*-Méthyl-*N*-tosylamino)-3-phénylisoxazol-4-yl-4-phosphonate de diéthyle 393l



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331l** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie de gel de silice : AcOEt/EP = 3/7
huile jaune (115 mg)
Rendement 50%
Conversion 100%
$\mathbf{R}_f$ = 0.28 (AcOEt/EP = 50/50)

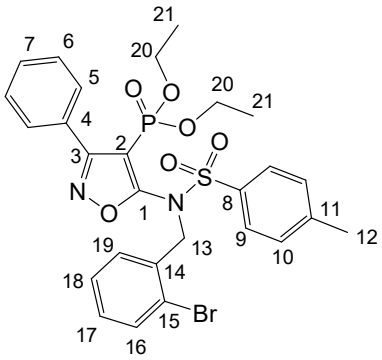
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.74 (m, 4H, H_9, H_5), 7.50 – 7.40 (m, 3H, H_6, H_7), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 4.16 – 3.98 (m, 4H, H_{14}), 3.25 (s, 3H, H_{13}), 2.43 (s, 3H, H_{12}), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (75.25 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1 (d, J = 18.7 Hz, C_1), 165.4 (d, J = 11.9 Hz, C_3), 144.9 (C_8), 134.5 (C_{11}), 130.3 (C_4) ; 130.0, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3 (C_5, C_6, C_7, C_9, C_{10},) ; 101.5 (d, J = 219.5 Hz, C_2), 63.0 (d, J = 5.9 Hz, C_{14}), 37.9 (C_{13}), 21.6 (C_{12}), 16.0 (d, J = 6.8 Hz, C_{15}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.8.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{21}H_{25}N_2O_6PS$ + H : 465.1243; trouvée : 465.1221.

- **(5-(*N*-(2-Bromobenzyl)-4-méthylphénylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 393m**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331h** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie de gel de silice : AcOEt/EP = 2/8
huile jaune (135 mg)
Rendement 49%
Conversion 80%
R$_f$ = 0.53 (AcOEt/EP = 50/50)

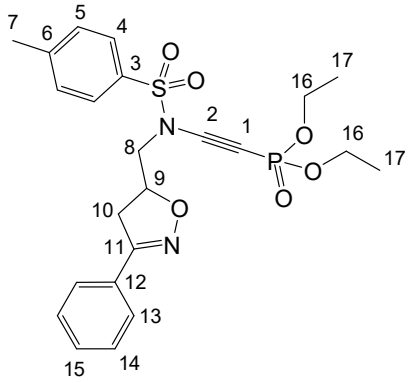
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.76 (m, 4H, H_9, H_5), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{16}), 7.51 – 7.41 (m, 4H, H_6, H_7, H_{19}), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{10}), 7.20 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_{17}), 7.09 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{18}), 5.02 (s, 2H, H_{13}), 4.09 – 3.92 (m, 4H, H_{20}), 2.45 (s, 3H, H_{12}), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{21}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (d, J = 19.0 Hz, C_1), 165.2 (d, J = 11.8 Hz, C_3), 144.7 (C_8), 135.5 (C_1), 133.7 (C_4), 132.7 (C_{15}) ; 131.1, 130.2, 129.8, 129.6, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.4, 123.7 (C_5, C_6, C_7, C_9, C_{10}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}) ; 102.9 (d, J = 219.1 Hz, C_2), 62.8 (d, J = 5.5 Hz, C_{20}), 54.6 (C_{13}), 21.6 (C_{12}), 16.0 (d, J = 6.5 Hz, C_{21}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.7.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{27}H_{28}BrN_2O_6PS$ + H : 619.0662; trouvée : 619.0655.

- **((4-Méthyl-*N*-((3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)phénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle 397**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331d** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 3/7 à 5/5
huile jaune (43 mg)
Rendement 23%
$\mathbf{R}_f$ = 0.29 (AcOEt/EP = 80/20)

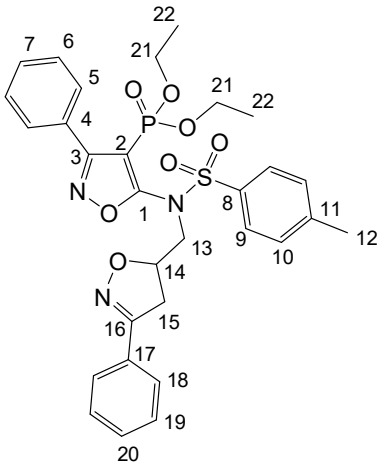
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.68 – 7.62 (m, 2H, H_5), 7.45 – 7.35 (m, 5H, H_{13}, H_{14}, H_{15}), 4.99 (dq, J = 10.7, 6.2 Hz, 1H, H_9), 4.19 – 4.05 (m, 4H, H_{16}), 3.67 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H, H_{10}), 3.57 – 3.42 (m, 2H, H_8), 3.26 (dd, J = 17.1, 6.3 Hz, 1H, H_{10}), 2.46 (s, 3H, H_7), 1.35 (td, J = 7.1 Hz, 3H, H_{17}), 1.34 (td, J = 7.1 Hz, 3H, H_{17}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (C_{11}), 146.0 (C_3), 133.7 (C_6), 130.5 (C_{12}) ; 130.2, 128.8, 127.9, 126.8 (C_4, C_5, C_{13}, C_{14}, C_{15}) ; 91.2 (d, J = 60.4 Hz, C_2), 61.8 (d, J = 319.6 Hz, C_1), 63.2 (d, J = 5.2 Hz, C_{16}), 53.2 (C_8), 38.2 (C_{10}), 21.7 (C_7), 16.1 (d, J = 7.1 Hz, C_{17}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ -5.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{23}H_{27}N_2O_6PS$ + Na : 513.1220; trouvée : 513.1195.

- **(5-(4-Méthyl-*N*-((3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)phénylsulfonamido)-3-phénylisoxazol-4-yl)phosphonate de diéthyle 398**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331d** et le chlorooxime **347d**.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 2/8
huile jaune (135 mg)
Rendement 49%
Conversion 80%
$\mathbf{R_f}$ = 0.53 (AcOEt/EP = 50/50)

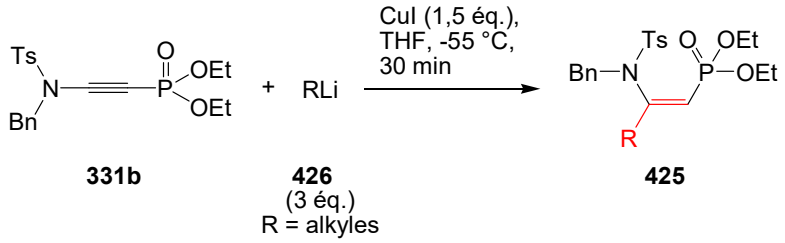
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H, H_5), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_9), 7.67 – 7.57 (m, 2H, H_{10}), 7.55 – 7.45 (m, 3H, H_6, H_7), 7.45 – 7.31 (m, 5H, H_{18}, H_{19}, H_{20}), 4.96 – 4.82 (m, 1H, H_{14}), 4.17 – 3.96 (m, 4H, H_{21}), 3.90 (d, J = 5.7 Hz, 2H, H_{13}), 3.54 – 3.31 (m, 2H, H_{15}), 2.45 (s, 3H, H_{12}), 1.18 – 1.05 (m, 6H, H_{22}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0 (d, J = 19.2 Hz, C_1), 165.4 (d, J = 11.2 Hz, C_3), 157.1 (C_{16}), 145.1 (C_8), 135.0 (C_{11}), 130.3 (C_4), 130.3 (C_{17}) ; 130.1, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 128.4, 128.1, 126.8 (C_5, C_6, C_7, C_9, C_{10}, C_{18}, C_{19}, C_{20}) ; 103.5 (d, J = 218.2 Hz, C_2), 78.7 (C_{14}), 63.0 (d, J = 5.6 Hz, C_{21}), 62.8 (d, J = 5.6 Hz, C_{21}), 52.2 (C_{13}), 38.1 (C_{15}), 21.7 (C_{12}), 16.0 (d, J = 3.3 Hz, C_{22}), 16.0 (d, J = 4.0 Hz, C_{22}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 6.5.

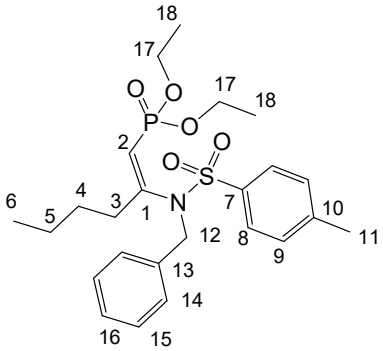
HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{30}H_{32}N_3O_7PS$ + Na : 632.1591, trouvée : 632.1569.

7. Méthode générale de formation des β-amino vinylphosphonates 425



A une solution d'iodure de cuivre(I) (0,35 mmol,1,5 éq.) dans 2 mL de tétrahydrofurane refroidi à -55 °C, est ajoutée une solution d'organolithien (3 éq.) au goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 15 minutes à -55 °C. Une solution de *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** dans 2 mL de tétrahydrofurane est ensuite additionnée à -55°C. Le milieu est agité pendant 10 minutes à -55°C puis neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sur Na_2SO_4 anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur silice neutre pour conduire aux β-amino vinylphosphonates **425**.

➢ **(*Z*)-1-(*N*-Benzyl-*N*-tosylamino)hex-1-en-2-ylphosphonate de diéthyle 425a**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le *n*-BuLi 1,6 M dans le THF.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 2/8 à 10/0
huile incolore (80 mg)
Rendement 71%
R$_f$ = 0.63 (AcOEt/EP = 70/30)

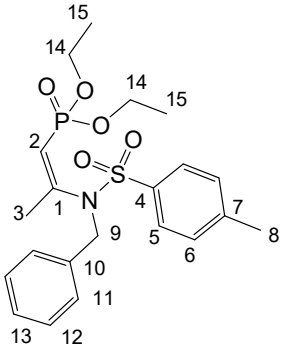
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H_8), 7.32 – 7.26 (m, 4H, H_9, H_{14}), 7.24 – 7.21 (m, 3H, H_{15}, H_{16}), 5.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_1), 4.66 (s, 2H, H_{12}), 4.12 – 4.01 (m, 4H, H_{17}), 2.42 (s, 3H, H_{11}), 2.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H_3), 1.34 – 1.30 (m, 6H, H_{17}), 1.21 – 1.07 (m, 4H, H_4, H_5), 0.74 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_6).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 156.81 (d, J = 2.1 Hz, C_1), 143.1 (C_7), 137.09 (C_{13}), 135.4 (C_{10}) ; 129.9, 129.4, 128.3, 128.2, 127.91(C_8, C_9, C_{14}, C_{15}, C_{16}), 115.28 (d, J = 192.5 Hz, C_2), 61.79 (d, J = 5.9 Hz, C_{17}), 53.90 (C_{12}), 37.39 (d, J = 15.6 Hz, C_3), 29.1 (C4), 21.9 (5), 21.53 (C_{11}), 16.35 (d, J = 6.3 Hz, C_{18}), 13.72 (C_6).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 13.09.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{24}H_{34}NO_5PS$ + H : 480.1968, trouvée : 480.1963.

➢ (*Z*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-tosylamino)prop-1-énylphosphonate de diéthyle 425b



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le MeLi 1,6 M dans Et_2O.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 2/8 à 10/0
huile incolore (79 mg)
Rendement 75%
$\mathbf{R_f}$ = 0.44 (AcOEt/EP = 60/40)

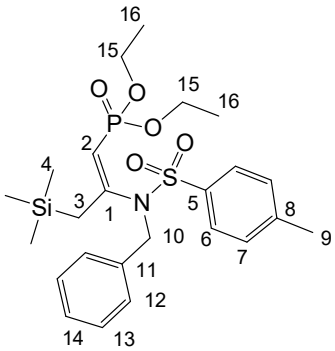
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_5), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 4H, H_6, H_{11}), 7.23 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 3H, H_{12}, H_{13}), 5.50 (dd, J = 9.7, 1.1 Hz, 1H, H_2), 4.61 (s, 2H, H_9), 4.19 – 3.91 (m, 4H, H_{14}), 2.42 (s, 3H, H_8), 1.80 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H_3), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 151.93 (t, J = 1.7 Hz, C_1), 143.74 (C_4), 136.73 (C_{10}), 135.42 (C_7) ; 129.58, 129.41, 128.32, 128.28, 127.90 (C_5, C_6, C_{11}, C_{12}, C_{13}) ; 117.75 (d, J = 191.6 Hz, C_2), 61.78 (d, J = 5.8 Hz, C_{14}), 53.56 (C_9), 25.12 (d, J = 18.0 Hz, C_3), 21.54 (C_8), 16.35 (d, J = 6.5 Hz, C_{15}).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 11.87.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{23}H_{28}NO_5PS$ + Na : 460.1318, trouvée : 460.1315.

- **(*Z*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-tosylamino)-3-(triméthylsilyl)prop-1-énylphosphonate de diéthyle 425c**



Préparé à partir du *N*-sulfonyl ynamido-phosphonate **331b** et le triméthylsilylméthyllithium 1,0 M dans le pentane.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 2/8 à 10/0
huile incolore (22 mg)
Rendement 18%
$\mathbf{R}_f$ = 0.65 (AcOEt/EP = 60/40)

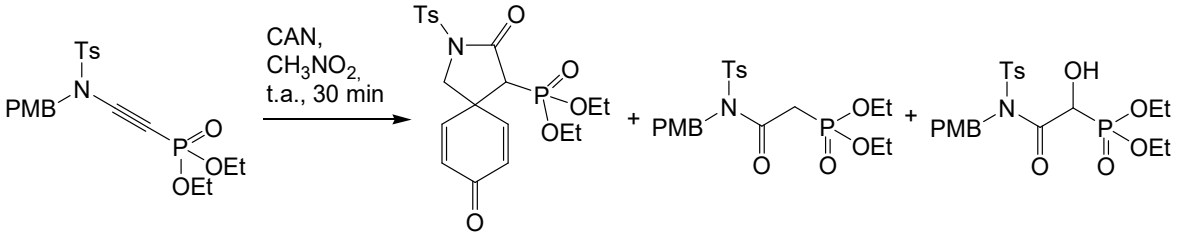
RMN ^{1}H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_6), 7.39 – 7.20 (m, 7H, H_7, H_{12}, H_{13}, H_{14}), 5.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_2), 4.61 (s, 2H, H_{10}), 4.1 – 4.0 (m, 4H, H_{15}), 2.43 (s, 3H, H_9), 1.78 (s, 3H, H_3), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 7H, H_{16}), 0.01 (s, 9H, H_4).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 155.66 (C_1), 143.63 (C_5), 136.72 (C_{10}), 135.41 (C_{11}) ; 129.61 , 129.39, 128.66, 128.19, 127.75 (C_6, C_7 C_{12} C_{13} C_{14}), 115.25 (d, *J* = 193.3 Hz, C_2), 61.61 (d, *J* = 5.4 Hz, C_{15}), 54.04 (C_{10}), 28.27 (d, *J* = 18.1 Hz, C_3), 21.55 (C_9), 16.36 (d, *J* = 6.4 Hz, C_{16}), -0.87 (C_4).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 8.0.

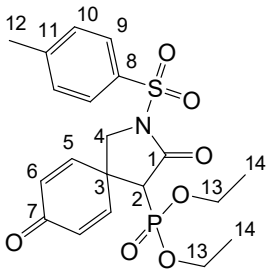
HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calc. pour $C_{24}H_{36}NO_5PSSi$ + H : 510.1894, trouvée : 510.1888.

8. Méthode de formation des phosphonospirodiénone lactames



A une solution de ((*N*-(4-méthoxybenzyl)-4-méthylphénylsulfonamido)éthynyl)phosphonate de diéthyle **331a** (620 mg ; 1.38 mmol) dans le nitrométhane (35 mL) refroidi à 0 °C est ajouté le CAN (1,51 g ; 2 éq.). Le milieu est agité à 0 °C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite®, puis ensuite dilué avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice neutre.

➢ 2-(Aza-spirodiénone lactame)-3-phosphonate de diéthyle 461



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 6/4 à 9/1
huile incolore (175 mg)
Rendement 18%
R$_f$ = 0.32 (AcOEt/EP = 90/10)

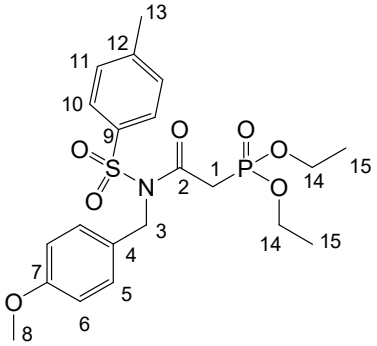
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_9), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{10}), 7.13 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H, H_5), 6.75 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H, H_5), 6.51 – 6.29 (m, 2H, H_6), 4.10 – 3.92 (m, 5H, H_4, H_{13}), 3.92 – 3.70 (m, 1H, H_4), 3.15 (d, J = 23.1 Hz, 1H, H_2), 2.47 (s, 3H, H_{12}), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{14}).

RMN ^{13}C (75.25 MHz, $CDCl_3$) δ 184.51 (C_7), 166.03 (C_1), 147.06 (d, J = 6.4 Hz, C_6), 146.00 (C_8), 145.67 (d, J = 4.3 Hz, C_6), 134.18 (C_{11}), 130.48 (d, J = 8.5 Hz, C_5), 129.93 (C_9), 128.26 (C_{10}), 63.98 (d, J = 6.5 Hz, C_{13}), 62.91 (d, J = 6.9 Hz, C_{13}), 53.42 (d, J = 6.7 Hz, C_4), 51.38 (d, J = 143.7 Hz, C_2), 42.91 (C_3), 21.73 (C_{12}), 16.15 (dd, J = 10.7, 6.1 Hz, C_{14}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 15.4.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{20}H_{24}NO_7PS$ + Na : 476.0903, trouvée : 476.0888.

➢ **(*N*-(4-Méthoxybenzyl)-*N*-tosylcarbamoyl)méthylphosphonate de diéthyle 462**



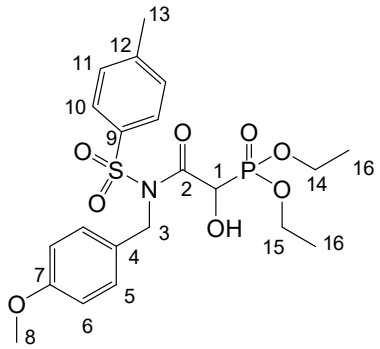
Préparé selon la méthode générale d'oxydation au CAN dans CH_3CN.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 6/4 à 9/1
huile incolore (103 mg)
Rendement 15%
R$_f$ = 0.71 (AcOEt/EP = 90/10)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.40 – 7.25 (m, 4H, H_6, H_{11}), 6.94 – 6.82 (m, 2H, H_5), 5.10 (s, 2H, H_3), 4.15 – 3.94 (m, 4H, H_{14}), 3.82 (d, J = 2.6 Hz, 3H, H_8), 3.31 (d, J = 21.6 Hz, 2H, H_1), 2.45 (s, 3H, H_{13}), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{15}).

RMN ^{13}C (62.96 MHz, $CDCl_3$) δ 165.69 – 165.28 (m, C_2), 159.25 (C_7), 144.97 (C_9), 136.15 (C_{12}) ; 129.68 , 129.28 (C_{10}, C_{11}), 128.35 – 128.23 (C_4), 128.15 (C_5), 114.04 (C_6), 62.79 (d, J = 6.2 Hz, C_{14}), 55.30 (8), 49.25 (C_3), 36.18 (d, J = 135.7 Hz, C_1), 21.58 (C_{13}), 16.20 (d, J = 6.0 Hz, C_{15}).

RMN ^{31}P (101.25 MHz, $CDCl_3$) δ 18.96.

- **(*N*-(4-Méthoxybenzyl)-*N*-tosylcarbamoyl)(hydroxy)méthylphosphonate de diéthyle 463**



Préparé selon la méthode générale.
Chromatographie flash : AcOEt/EP = 6/4 à 9/1
huile incolore (103 mg)
Rendement 15%
R$_f$ = 0.58 (AcOEt/EP = 90/10)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{11}), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_5), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_6), 5.16 (s, 2H, H_3), 4.07 – 4.21 (m, 2H, H_{14}), 3.97 – 3.85 (m, 1H, H_{15}), 3.85 – 3.71 (m, 4H, H_8, H_{15}), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H_1), 2.42 (s, 3H, H_{13}), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{16}), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{16}).

RMN ^{13}C (90.56 MHz, $CDCl_3$) δ 170.09 (C_2), 159.2 (C_7), 145.26 (C_9), 135.31 (C_{12}), 129.53 (C_4) ; 128.77, 128.67, 127.42 (C_5, C_{10}, C_{11}) ; 114.2 (C_6), 69.46 (d, J = 147.8 Hz, C_1), 63.91 (t, J = 6.4 Hz, C_{14}, C_{15}), 55.30 (C_8), 49.05 (C_3), 21.64 (C_{13}), 16.25 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, C_{16}).

RMN ^{31}P (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ calc. pour $C_{21}H_{28}NO_8PS$ + Na : 508.1165, trouvée : 508.1183.

Références Bibliographiques

1. Bajusz, S.; Rónai, A. Z.; Székely, J. I.; Turán, A.; Juhász, A.; Patthy, A.; Miglécz, E.; Berzétei, I. *FEBS Lett.* **1980**, *117*, 308–310.
2. Rabasso, N.; Fadel, A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1811–1819.
3. Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity ;* Wiley: Chichester, UK, 2000.
4. Gaertner, V. R. US3927080 (A), **1975**.
5. Cheung, N. S.; O'Callaghan, D.; Ryan, M. C.; Dutton, R.; Wong, M. G.; Beart, P. M. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *313*, 159–162.
6. Olesen, J.; Bendtsen, L.; Jensen, R.; Madsen, U. US6284794 (B1)., **2001**.
7. Kuemin, M.; Donk, W. A. van der. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7694–7696.
8. Circello, B. T.; Miller, C. G.; Lee, J.-H.; van der Donk, W. A.; Metcalf, W. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3357–3362.
9. Ciufolini, M. A.; Lefranc, D. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 330–342.
10. Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289.
11. Fadel, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4953–4955.
12. Fadel, A.; Tesson, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2153–2159.
13. Fadel, A.; Tesson, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2023–2031.
14. Froestl, W.; Mickel, S. J.; Hall, R. G.; von Sprecher, G.; Strub, D.; Baumann, P. A.; Brugger, F.; Gentsch, C.; Jaekel, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3297–3312.
15. Froestl, W.; Mickel, S. J.; von Sprecher, G.; Diel, P. J.; Hall, R. G.; Maier, L.; Strub, D.; Melillo, V.; Baumann, P. A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3313–3331.
16. Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254.
17. Gulyukina, N. S.; Makukhin, N. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 633.
18. Hercouet, A.; Le Corre, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 197–199.
19. Jaszay, Z. M.; Keseru, G. M.; Clementis, G.; Petnehazy, I.; Kovats, K.; Toke, L. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 90–96.
20. Sheng, X. C.; Pyun, H.-J.; Chaudhary, K.; Wang, J.; Doerffler, E.; Fleury, M.; McMurtrie, D.; Chen, X.; Delaney IV, W. E.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3453–3457.
21. Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 3379–3383.
22. Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 259–266.
23. Goulioukina, N. S.; Makukhin, N. N.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9535–9540.
24. Kabachnick, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nawk SSSR* **1952**, *83*, 689-692.
25. Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.
26. Tesson, N.; Dorigneux, B.; Fadel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2267–2276.
27. Brisson, L.; Bakkali-Taheri, N. E.; Giorgi, M.; Fadel, A.; Kaizer, J.; Réglier, M.; Tron, T.; Ajandouz, E. H.; Simaan, A. J. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *17*, 939–949.
28. Pap, J. S.; El Bakkali-Tahéri, N.; Fadel, A.; Góger, S.; Bogáth, D.; Molnár, M.; Giorgi, M.; Speier, G.; Simaan, A. J.; Kaizer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2829–2838.
29. Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature* **1978**, *272*, 56–58.
30. Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M.-H.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J.-L.; Bakalara, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196–2211.

31. Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215.
32. Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269.
33. Keita, M.; De Bona, R.; Santos, M. D.; Lequin, O.; Ongeri, S.; Milcent, T.; Crousse, B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3308–3315.
34. Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603–1624.
35. Hanessian, S.; Cantin, L.-D.; Roy, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1103–1106.
36. Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463–1470.
37. Midura, W. H.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3061–3065.
38. Couthon, H.; Gourvès, J.-P.; Guervenou, J.; Corbel, B.; Sturtz, G. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4251–4260.
39. Larionov, O. V.; Savel'eva, T. F.; Kochetkov, K. A.; Ikonnokov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Khrustalev, V. N.; Belokon, Y. N.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 869–877.
40. Sainz-Diaz, C. I.; Galvez-Ruano, E.; Hernandez-Laguna, A.; Bellanato, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 74–83.
41. Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6068–6071.
42. Hanessian, S.; Kloss, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1261–1264.
43. Pirrung, M. C.; Tumey, L. N.; Raetz, C. R. H.; Jackman, J. E.; Snehalatha, K.; McClerren, A. L.; Fierke, C. A.; Gantt, S. L.; Rusche, K. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4359–4370.
44. Dickneite, G.; Schwab, W.; Schorlemmer, H. U.; Gebert, U.; Sedlacek, H. H. *Int. J. Immunopharmacol.* **1991**, *13*, 541–548.
45. Kai, H.; Matsumoto, H.; Hattori, N.; Takase, A.; Fujiwara, T.; Sugimoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1997–2000.
46. Ichiba, T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4149–4150.
47. Cameron, A.; Read, J.; Tranter, R.; Winter, V. J.; Sessions, R. B.; Brady, R. L.; Vivas, L.; Easton, A.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Barros, D.; Lavandera, J. L.; Martin, J. J.; Risco, F.; García-Ochoa, S.; Gamo, F. J.; Sanz, L.; Leon, L.; Ruiz, J. R.; Gabarró, R.; Mallo, A.; Gómez de las Heras, F. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279,* 31429–31439.
48. Rosini, G.; Marotta, E.; Righi, P.; Seerden, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6258–6260.
49. Marotta, E.; Baravelli, M.; Maini, L.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8235–8246.
50. Galli, C.; Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6624–6626.
51. Snider, B. B.; Che, Q. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7821–7827.
52. Chow, L. Y.; Yuan Shu, Y.; H. Bakker, B.; Somasekharen Pillay, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2245.
53. Zhu, C.-Y.; Sun, X.-L.; Deng, X.-M.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5583–5589.
54. Zhu, C.-Y.; Deng, X.-M.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 738–740.
55. Guo, Z.-W.; Xie, J.-W.; Chen, C.; Zhu, W.-D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8471–8477.
56. Duan, H.; Sun, X.; Liao, W.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4113–4116.
57. Zhong, C.; Gautam, L. N. S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 8605–8609.
58. Zhong, C.; Gautam, L. N. S.; Wang, D.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4402–4411.
59. Kano, T.; Yamamoto, A.; Song, S.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4358–4360.

60. Kano, T.; Yamamoto, A.; Song, S.; Maruoka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 1057–1065.
61. Kunetsky, R. A.; Dilman, A. D.; Ioffe, S. L.; Struchkova, M. I.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4907–4909.
62. Kunetsky, R.; Dilman, A.; Struchkova, M.; Belyakov, P.; Tartakovsky, V.; Ioffe, S. *Synthesis* **2006**, 2265–2270.
63. Kaji, E.; Zen, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 479–486.
64. Chatterjee, A.; Jha, S. C.; Joshi, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5287–5289.
65. Kuster, G. J. T.; Steeghs, R. H. J.; Scheeren, H. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 553–560.
66. Wade, P. A.; Castillo, C. E.; Paparoidamis, N. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 38–46.
67. Schmidt, C. D.; Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098–6101.
68. Perez, V.; Rabasso, N.; Fadel, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 320-324.
69. Sarthou, P.; Bram, G.; Guibé, F. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 786–793.
70. Doğan, Ö.; Babiz, H.; G. Gözen, A.; Budak, S. *Eur. J. Med. Chem*. **2011**, *46*, 2485–248
71. Barbot, F.; Paraiso, E.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4369–4370.
72. Chiefari, J.; Galanopoulos, S.; Janowski, W. K.; Kerr, D. I. B.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1511–1518.
73. Tasgin, D. I.; Unaleroglu, C. *Synthesis* **2013**, *45*, 193–198.
74. Unaleroglu, C.; Yazici, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5608–5613.
75. Kimura, M.; Tada, A.; Tokoro, Y.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2251–2253.
76. Wąsek, T.; Olczak, J.; Janecki, T. *Synlett* **2006**, 1507–1510.
77. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9135–9145.
78. Pevzner, L. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1624–1629.
79. Adler, P.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4437–4456.
80. Shi, Z.; Tan, B.; Leong, W. W. Y.; Zeng, X.; Lu, M.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5402–5405.
81. Fan, W.; Kong, S.; Cai, Y.; Wu, G.; Miao, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3223–3229.
82. Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 121–133.
83. O'Dwyer, P. J.; Alonso, M. T.; Leyland-Jones, B. *J. Clin. Oncol.* **1984**, *2*, 1064–1071.
84. Encarnación, R. D.; Sandoval, E.; Malmstrøm, J.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 874–875.
85. Grundmann, C. *Synthesis* **1970**, 344–359
86. Namboothiri, I. N. N.; Rastogi, N. In *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I*; Hassner, A., Ed.; Topics in Heterocyclic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 2008; 123–144.
87. Norman, A. L.; Shurrush, K. A.; Calleroz, A. T.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*,6849–6851.
88. Li, W.; Jia, P.; Han, B.; Li, D.; Yu, W. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3274–3280.
89. Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916–3918.
90. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.
91. Lee, S. Y.; Lee, B. S.; Lee, C.-W.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3621–3626.
92. Ye, Y.; Zheng, Y.; Xu, G.-Y.; Liu, L.-Z. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 254–257.
93. Ye, Y.; Xu, G.-Y.; Zheng, Y.; Liu, L.-Z. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 309–311.
94. Ye, Y.; Zhu, X.; Zhang, C.; Luo, Y.; Liu, L.; Zhao, Y. *J. Chem. Res.* **2007**, 19–21.
95. Yuan, C.; Li, C. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *78*, 47–53.
96. Yuan, C.; Li, C. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 339–347.

97. Ferrer-Casal, M.; Barboza, A.; Szajnman, S.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2013**, *45*, 2397–2404.
98. Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852–4860.
99. Machetti, F.; Cecchi, L.; Trogu, E.; De Sarlo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4352–4359.
100. Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 7903–7912.
101. Trogu, E.; Vinattieri, C.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 2081–2093.
102. Guideri, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 665–677.
103. Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.
104. Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, *45*, 17–26.
105. DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.
106. Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489–492.
107. Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426–2430.
108. Witulski, B.; Gößmann, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1879–1880.
109. Witulski, B.; Gößmann, M. *Synlett* **2000**, 1793–1797.
110. Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* 3281–3284.
111. Brückner, D. *Synlett* **2000**, 1402–1404.
112. Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, 783–786.
113. Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963–1965.
114. Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 905–910.
115. Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368–2369.
116. Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011–4014.
117. Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.
118. Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454–4457.
119. Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933–7947.
120. Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
121. Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.
122. Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
123. Gillie, A. D.; Jannapu Reddy, R.; Davies, P. W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 226–239.
124. Brückner, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809–3814.
125. Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
126. Blanchard, C.; Vaultier, M.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8863–8866.
127. Midura, W. H.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2871–2874.
128. Da Costa, D.; Roland, A.; Dousson, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 194–196.
129. Wanat, P.; Walczak, S.; Wojtczak, B. A.; Nowakowska, M.; Jemielity, J.; Kowalska, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3062–3065.
130. McAllister, T. E.; Webb, M. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4043–4049.
131. Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727–729.
132. Vuilhorgne, M.; Malpart, J.; Mutti, S.; Mignani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 159–162.
133. Burt, D. W.; Simpson, P. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2273–2276.
134. Dutremez, S. G.; Guerin, C.; Henner, B. J. L.; Tomberli, V. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *160*, 251–269.

135. Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Petrosyan, V. S. *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 352–372.
136. Lee, T.; Kang, H. R.; Kim, S.; Kim, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4081–4085.
137. Kerisit, N.; Toupet, L.; Larini, P.; Perrin, L.; Guillemin, J.-C.; Trolez, Y. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 6042–6047.
138. Gomes, F.; Fadel, A.; Rabasso, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5439–5444.
139. Marzo, L.; Parra, A.; Frías, M.; Alemán, J.; García Ruano, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4405–4409.
140. Perez, V.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Synthesis* **2017**, DOI : 10.155/s-0036-1589042
141. DeKorver, K. A.; North, T. D.; Hsung, R. P. *Synlett* **2010**, 2397–2402.
142. Bordwell, F. G.; McCallum, R. J.; Olmstead, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1424–1427.
143. Bordwell, F. G.; Fried, H. E.; Hughes, D. L.; Lynch, T. Y.; Satish, A. V.; Whang, Y. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3330–3336.
144. Madsen, U.; Brehm, L.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 359–364.
145. Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583–2614.
146. Kankala, S.; Kankala, R. K.; Gundepaka, P.; Thota, N.; Nerella, S.; Gangula, M. R.; Guguloth, H.; Kagga, M.; Vadde, R.; Vasam, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1306–1309.
147. Peifer, C.; Abadleh, M.; Bischof, J.; Hauser, D.; Schattel, V.; Hirner, H.; Knippschild, U.; Laufer, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7618–7630.
148. Simoni, D.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Rizzi, M.; Grisolia, G.; Eleopra, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Pipitone, M. R.; Bongiorno, M. R.; Aricò, M.; Invidiata, F. P.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4796–4803.
149. Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925–958.
150. Balthazor, T. M.; Flores, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 529–531.
151. Shen, Y.; Zheng, J.; Xin, Y.; Lin, Y.; Qi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 997–999.
152. Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 11101–11110.
153. Vereshchagina, Y. A.; Alimova, A. Z.; Sharova, E. V.; Artyushin, O. I.; Chachkov, D. V.; Ishmaeva, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1369–1372.
154. Volkova, Y. A.; Averina, E. B.; Grishin, Y. K.; Bruheim, P.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3047–3052.
155. Brel, V. K. *Synthesis* **2009**, 3405–3410.
156. Qian, D.-Q.; Liu, Y.-X.; Cao, R.-Z.; Liu, L.-Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *158*, 179–186.
157. Li, H.; You, L.; Zhang, X.; L. Johnson, W.; Figueroa, R.; Hsung, R. *Heterocycles* **2007**, *74*, 553-568.
158. Grecian, S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8285–8287.
159. Vo, Q. V.; Trenerry, C.; Rochfort, S.; Wadeson, J.; Leyton, C.; Hughes, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5945–5954.
160. Coffman, K. C.; Palazzo, T. A.; Hartley, T. P.; Fettinger, J. C.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2062–2065
161. Jadhav, R. D.; Kadam, K. S.; Kandre, S.; Guha, T.; Reddy, M. M. K.; Brahma, M. K.; Deshmukh, N. J.; Dixit, A.; Doshi, L.; Potdar, N.; Enose, A. A.; Vishwakarma, R. A.; Sivaramakrishnan, H.; Srinivasan, S.; Nemmani, K. V. S.; Gupte, A.; Gangopadhyay, A. K.; Sharma, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 324–342.
162. Kandre, S.; Bhagat, P. R.; Kumar Reddy, M. M.; Dalal, R.; Dixit, A.; Deshmukh, N. J.; Anthony, J.; Bose, J.; Anupindi, R.; Sharma, R.; Gupte, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 203–215.

163. Grundmann, C. *Synthesis* **1970**, 344–359.
164. Adler, P.; Gomes, F.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7546–7555.
165. Fadel, A.; Legrand, F.; Evano, G.; Rabasso, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 263–267.
166. Basheer, A.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*.
167. Chechik-Lankin, H.; Livshin, S.; Marek, I. *Synlett* **2005**, 2098–2100.
168. Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2006**, *36*, 32–33.
169. Yasui, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 373–379.
170. Gourdet, B.; Rudkin, M. E.; Watts, C. A.; Lam, H. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849–7858.
171. Gourdet, B.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
172. Gil, J. M.; Oh, D. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2950–2953
173. Kanemura, S.; Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2031–2033.
174. Huang, X.; Wu, Z. *Synthesis* **2004**, 2445–2448.
175. Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 779–828.
176. Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060–1074.
177. Reddy, C. R.; Prajapti, S. K.; Warudikar, K.; Ranjan, R.; Rao, B. B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3130–3151.
178. Alali, F. Q.; El-Elimat, T.; Li, C.; Qandil, A.; Alkofahi, A.; Tawaha, K.; Burgess, J. P.; Nakanishi, Y.; Kroll, D. J.; Navarro, H. A.; Falkinham, J. O.; Wani, M. C.; Oberlies, N. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 173–178.
179. Yang, Y.-L.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1392–1399.
180. Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301–7306.
181. Honda, T. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1773–1783.
182. Hua, H.-L.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Li, Y.-X.; Song, B.; Gao, P.; Song, X.-R.; Guo, D.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 1468–1473.
183. Wang, L.-J.; Wang, A.-Q.; Xia, Y.; Wu, X.-X.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13998–14001.
184. Zhou, Z.-Z.; Zheng, L.; Yan, X.-B.; Jin, D.-P.; He, Y.-T.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4507–4510.
185. Zhou, Z.-Z.; Jin, D.-P.; Li, L.-H.; He, Y.-T.; Zhou, P.-X.; Yan, X.-B.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5616–5619.
186. Hua, H.-L.; Zhang, B.-S.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Wu, X.-X.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 216–219.
187. Rishton, G. M.; Schwanz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2643–2646.
188. Ovens, C.; Martin, N. G.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1441–1444.
189. Winkler, M.; Maynadier, M.; Wein, S.; Lespinasse, M.-A.; Boumis, G.; Miele, A. E.; Vial, H.; Wong, Y.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2064–2077.
190. Liang, J.; Chen, J.; Du, F.; Zeng, X.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2820–2823.
191. Kong, W.; Merino, E.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5078–5082.
192. Adler, P.; Fadel, A.; Rabasso, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3612–3615.
193. Adler P. Thèse de doctorat n° 2016SACL209, Université Paris-Saclay, **2016**, *Réactivité des α-amino allénylphosphonates : des amino vinylphosphonates aux spirodiénones lactames*
194. Xu, S.; Liu, J.; Hu, D.; Bi, X. *Green Chem.* **2014**, *17*, 184–187.
195. Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 866–867.
196. Huang, H.; Tang, L.; Xi, Y.; He, G.; Zhu, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1873–1876.
197. Compain, G.; Jouvin, K.; Martin-Mingot, A.; Evano, G.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5196–5198.
198. Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 9428–9433.

199. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178.
200. Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656–3665.
201. Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.
202. Nair, V.; Balagopal, L.; Sheeba, V.; Panicker, S. B.; Rath, N. P. *Chem. Commun.* **2001**, 1682–1683.
203. Nair, V.; Balagopal, L.; Rajan, R.; Mathew, J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 21–30.
204. Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891.
205. Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.-H.; Chen, J.; Starr, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7448–7451.
206. Di Nunno, L.; Vitale, P.; Scilimati, A.; Simone, L.; Capitelli, F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12388–12395.
207. Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2966–2969.
208. Vo, Q. V.; Trenerry, C.; Rochfort, S.; Wadeson, J.; Leyton, C.; Hughes, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5945–5954.
209. L. McIntosh, M.; R. Naffziger, M.; O. Ashburn, B.; N. Zakharov, L.; G. Carter, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9204–9213.
210. Kidway, M.; Bhardwaj, S. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2655–2662.
211. Yu, J.; Lu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7397–7401.
212. Aakeröy, C. B.; Sinha, A. S.; Epa, K. N.; Spartz, C. L.; Desper, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11289–11291.
213. Stiefel, F. J. United States Patent: 5072056 - Synthesis of 2-phenyl-1,3-propanediol. 5072056, December 10, 1991.
214. Manna, M. S.; Mukherjee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 130–133.
215. Sarkar, R.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6160–6163.
216. Gefflaut, T.; Martin, C.; Delor, S.; Besse, P.; Veschambre, H.; Bolte, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2296–2301.
217. Doğan, Ö.; Babiz, H.; Gözen, A. G.; Budak, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2485–2489.
218. Migianu, E.; Guénin, E.; Lecouvey, M. *Synlett* **2005**, *2005*, 425–428.
219. Fang, Y.; Zhang, L.; Li, J.; Jin, X.; Yuan, M.; Li, R.; Wu, R.; Fang, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 798–801.
220. Huang, Y.; Berthiol, F.; Stegink, B.; Pollard, M. M.; Minnaard, A. J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1423–1430.
221. Hudson, H. R.; Volckman, J. F. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2010**, *54*, 9–14.
222. Okauchi, T.; Yano, T.; Fukamachi, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5337–5340.
223. Ahlbrecht, H.; König, B.; Simon, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1191–1194.
224. Berlin, K. D.; Hellwege, D. M.; Nagabhushanam, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1265–1267.
225. Midura, W. H.; Krysiak, J. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12217–12229.
226. Cullis, P. M.; Lowe, G. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1981**, 2317–2321.
227. Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 11101–11110.
228. Chen, C. C.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12923–12926.
229. Padovan, P.; Tartaggia, S.; Lorenzon, S.; Rosso, E.; Zonta, C.; Lucchi, O. D.; Fabris, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1973–1976.
230. Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963–1965.
231. Vallin, K. S. A.; Wensbo Posaric, D.; Hameršak, Z.; Svensson, M. A.; Minidis, A. B. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9328–9336.
232. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benltifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773–4785.

233. Das, N. B.; Torssell, K. B. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2247–2253.

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Titre : Synthèses sélectives d'isoxazolines et isoxazoles phosphonates : Compétition de *C*- *vs.* *O*-alkylation et cycloadditions d'ynamido-phosphonates

Mots clés : méthodologie, aminophosphonates, alkylation, cycloaddition, cyclisation, oxydation

Résumé : En raison de la vaste gamme d'activités biologiques qu'ils possèdent, les aminophosphonates cycliques ont attiré l'attention des chimistes et des biologistes. La synthèse d'hétérocycles substitués par un atome de phosphore a largement été rapportée dans la littérature.
Dans ce contexte, le premier défi a été de proposer une nouvelle voie d'accès au motif 5-phosphono-isoxazoline. Une méthodologie a été développée, reposant sur la formation de *N*-oxydes d'isoxazolines par réaction de *O*-alkylation d'un ion nitronate sur un composé α-substitué vinylphosphonate, suivie d'une réduction pour former les composés attendus. La réaction de *O*-alkylation a notamment fait l'objet d'une étude approfondie pour conduire de manière exclusive au *N*-oxyde d'isoxazoline.
Bien que les ynamides aient été largement décrits dans la littérature, la synthèse et la réactivité des ynamido-phosphonates ont quant à elles très peu été étudiées. Le deuxième défi a consisté à trouver une nouvelle approche de formation des ynamido-phosphonates par couplage cupro-catalysé à partir d'un bromoalcynylphosphonate préalablement synthétisé.
Ensuite, la réactivité de ces ynamido-phosphonates a été étudiée dans le but de former des isoxazoles substitués par un atome de phosphore et d'azote. Des réactions de cycloaddition [1,3]-dipolaire sur ces ynamides ont été entreprises. Enfin, l'oxydation de ces ynamides a permis d'accéder à de nouveaux motifs phosphonospirodiénones lactames.

Title: Selective synthesis of isoxazoline- and isoxazole-phosphonates: Competition of *C*- *vs.* *O*-alkylation and cycloadditions of ynamido-phosphonates

Keywords: methodology, aminophosphonates, alkylation, cycloaddition, cyclization, oxidation

Abstract: Due to the wide range of biological activities that they show, cyclic aminophosphonates have attracted attention of the chemists and biologists. Hence, the synthesis of heterocycles substituted with a phosphorus atom has been reported in the literature.
In this context, our first challenge was to propose a new route to access the 5-phosphono isoxazoline motif. A methodology was developed based on the formation of isoxazoline *N*-oxide through an *O*-alkylation reaction of a nitronate anion to α-substituted vinylphosphonate, followed by a reduction to form the expected product. The *O*-alkylation reaction was investigated to give exclusively the isoxazoline *N*-oxide.
Although the chemistry of ynamides have been widely reported in the literature, the synthesis and reactivity of ynamido-phosphonates is less documented. Our second challenge consisted to find a new approach to synthesize ynamido-phosphonates using a copper catalyzed coupling reaction with a bromoalkynylphospnates previously formed.
Next, the reactivity of these compounds was studied. In order to form isoxazoles substituted with a phosphorus and nitrogen atom, [1,3]-dipolar cycloaddition reactions have been studied with these ynamido-phosphonates. Finally, the oxidation of these ynamido-phosphonates was studied and it gave us access to new phosphonospirodienone lactams.