



HAL
open science

Préparation stéréosélective de 2-alcynyldiols-1,3 ou 2-alcynylaminoalcools-1,3 : synthèse des hétérocycles condensés issus du 2- aminobenzonitrile

Ichrak El Haj Brahim

► **To cite this version:**

Ichrak El Haj Brahim. Préparation stéréosélective de 2-alcynyldiols-1,3 ou 2-alcynylaminoalcools-1,3 : synthèse des hétérocycles condensés issus du 2- aminobenzonitrile. Chimie organique. Sorbonne Université; Université de Carthage (Tunisie), 2023. Français. NNT : 2023SORUS495 . tel-04606500

HAL Id: tel-04606500

<https://theses.hal.science/tel-04606500>

Submitted on 10 Jun 2024

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.

**SORBONNE UNIVERSITÉ
UNIVERSITÉ DE CARTHAGE**

École Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre – ED406

Institut Parisien de Chimie Moléculaire / Equipe ROCS

**Préparation stéréosélective de 2-alcynyldiols-1,3 ou
2-alcynylaminoalcools-1,3**

**Synthèse des hétérocycles condensés issus du 2-
aminobenzonitrile**

Présentée par

Ichrak EL HAJ BRAHIM

Thèse de Doctorat de Chimie

Dirigée par le Pr. Franck FERREIRA et Pr. Raoudha ABDERRAHIM et supervisée par
Dr. Olivier JACKOWSKI

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2023

Devant un jury composé du:

Dr. Corinne GOSMINI	Ecole Polytechnique	Rapporteure
Dr. Patricia BUSCA	Université de Paris	Rapporteure
Dr. Laurence GRIMAUD	École Normale Supérieure de Paris	Présidente de jury
Pr. Wajda SMIRANI	Faculté des sciences de Bizerte	Examinatrice
Pr. Raoudha ABDERRAHIM	Faculté des sciences de Bizerte	Co-Directrice de thèse
Pr. Franck FERREIRA	Sorbonne Université	Directeur de thèse
Dr. Olivier JACKOWSKI	Sorbonne Université	Invité

*Les choses qui vous échappent ont plus
d'importance que les choses qu'on possède.*

-Somerset MAUGHAM-

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à adresser mes sincères remerciements aux membres du jury : **Dr. Corinne Gosmini, Dr. Patricia Busca, Dr. Laurence Grimaud** et **Pr. Wajda Smirani** pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers mes directeurs de thèse : le Professeur **Franck Ferreira** de Sorbonne Université (France) et la Professeure **Raoudha Abderrahim** de la Faculté des Sciences de Bizerte (Tunisie), ainsi qu'envers mon superviseur, **Olivier Jackowski** de Sorbonne Université (France). Merci de m'avoir offert cette opportunité et de m'avoir guidé avec tant de passion et de professionnalisme.

À l'équipe des ROCS, que je considère comme ma seconde famille : avec vous, j'ai vécu les moments les plus mémorables de ma vie. **Federico**, Fede ou bien BANKINI (Stronzo, my partner in crime), merci d'être un si bon ami raciste et d'être toujours à l'écoute. Chaque fois que je viens me plaindre, tu es le premier à être là (je plaisante, tu es la raison pour laquelle je suis toujours à bout). Je suis vraiment heureuse et chanceuse de t'avoir à mes côtés pendant cette aventure qu'est le doctorat. Je te souhaite tout le meilleur du monde. J'espère que tu trouveras le travail de tes rêves pour arrêter de te plaindre et pour vivre avec ta charmante copine, Zoe (on doit admettre qu'elle mérite mieux que toi). Je dois aussi dire que je suis vraiment triste que nous finissions notre doctorat car nous ne nous verrons probablement pas autant à l'avenir (à moins que tu ne m'invites en Italie et que tu prennes en charge le billet d'avion). **Mika**, (alors comment ça va, ça c'est ma France) c'est ainsi que nous commençons la journée ensemble. Je dois dire que tu es l'un des meilleurs Français que j'ai jamais rencontrés dans ma vie. Merci pour ton humour, ton soutien et aussi de m'avoir toujours poussé à ne pas craquer au labo. Merci pour toutes les soirées organisées chez toi avec Charlène. Je vous souhaite à tous les deux une vie merveilleuse remplie d'amour (pourquoi pas des enfants). Reste toujours fort et optimiste car dans la vie, rien ne mérite d'être pris trop à cœur. Tu es vraiment quelqu'un de bien. **Marco** ou Markito, je suis vraiment heureuse de t'avoir comme ami et partenaire de labo. Merci de m'avoir toujours aidé (surtout au début)... Attends, merci de m'avoir laissé t'embêter tous les jours avec ma musique (Eminem... pour toujours). Je n'oublierai pas toutes les fêtes que nous avons eues ensemble,

surtout celle chez toi, et tous les moments passés ensemble après le labo... Je te souhaite le meilleur, mon pote. **Lorenzo**, l'italien le plus calme de l'équipe ROCS (Ok, Ok je comprends que tu n'es pas calme), merci d'avoir été un bon partenaire au labo (dans cop1 aussi). J'ai vraiment apprécié travailler et discuter au labo et au bureau, sur tous les sujets. Sois prudent lorsque tu utilises du butyllithium (choisis le bon !). J'espère que tu publieras beaucoup (car moi, tu sais...). **Jassmin et Simona**, c'est vrai que nous ne sommes plus ensemble au labo ni à Paris d'ailleurs, mais nous restons toujours proches. Vous êtes celles que je peux appeler à n'importe quel moment et parler autant que je veux. Vous êtes toujours à mes côtés, à m'écouter et à me soutenir. Si je pouvais choisir une sœur, comme une vraie, je vous choiserais toutes les deux sans hésitation. Je vous aime énormément et je vous souhaite un avenir radieux. **Alessia**, je suis triste car nous ne sommes plus dans le même couloir, mais au moins dans la même tour. Tu essaies toujours de m'aider d'une manière ou d'une autre, je veux dire que tu es vraiment douée pour ça. Je te vois dans le futur avoir une belle vie remplie d'amour et de soutien. Continue ainsi et j'espère que nous resterons amis. **Gredy**, mon ami africain, oups désolé tu n'es pas Africain (Je sais, je sais)... Merci d'être toujours drôle et optimiste. J'espère que tu trouveras le travail de tes rêves (pas enseignant bien sûr, probablement oui !! qui sait). **Ruben**, le seul et unique ami espagnol que je connaisse... merci pour la musique de Bad Bunny tous les jours, c'est vraiment trop... je dois avouer qu'à la fin j'ai commencé à l'écouter aussi. Je suis très heureuse de te connaître et je te souhaite une belle vie avec Lora. **Arturo**, ou "Arturito" pour les intimes ! On ne se connaît pas depuis une éternité, mais je dois avouer que je suis vraiment ravie de te connaître. Ton sens de l'humour est unique en son genre. Et s'il te plaît, ne change jamais ! (ou peut-être juste un petit peu, pour les blagues, tu sais...) . **Fabio**, je n'oublierai jamais que tu me demandais du THF chaque matin à 8h. C'était une très belle période lorsque nous travaillions ensemble au laboratoire. Tu es un bon gars, parfois un peu raciste...mais c'est ok (Je plaisante, bien sûr). Je te souhaite bonne chance pour ton doctorat ! **Ting Ting**, merci d'être toi-même. Je suis tellement heureuse de t'avoir dans le groupe. J'ai appris beaucoup de choses sur la culture chinoise grâce à toi. J'espère que tu vis ta meilleure vie avec ta famille. **Anna**, ma chère amie, merci pour les moments que nous avons passés ensemble, que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur du labo. J'apprécie vraiment chaque instant partagé avec toi. Je te souhaite un bel avenir. **Amal**, mon amie marocaine. Je me souviens qu'à mes débuts au labo, tu essayais toujours de me faire sourire d'une manière ou d'une autre. J'ai énormément apprécié cela. Merci de m'avoir aidé et je souhaite que

tu réalises tes rêves Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées au labo, même si je n'ai pas passé beaucoup de temps avec (Shaghana, Aurélie, Valentin, Asia...).

Une gratitude particulière aux autres membres permanents de mon équipe : Alejandro (Merci d'être toujours à l'écoute et toujours disponible pour m'aider malgré tes engagements), Fabrice (Merci de répandre la joie avec ton sourire), Myriam (Merci pour les conversations que nous avons eues et surtout merci pour tes conseils), Julie (Merci de toujours me proposer de l'aide) et Alexandre (Merci d'être spontané et toujours amical). Merci d'avoir toujours été dans les meilleures dispositions pour me soutenir au cours de ces années, et pour votre bienveillance incessante.

À mes amis tunisiens, je voudrais commencer par **Chadliya** que j'ai rencontrée il y a quelques mois, mais je la considère vraiment comme une bonne amie. Merci pour les pauses café et les discussions quotidiennes. **Samar**, il n'y a pas de mots pour exprimer à quel point je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie. Tu es plus qu'une amie... tu fais partie de la famille. Je te souhaite une vie pleine d'amour et de paix avec ton mari et ta adorable fille. **Maroua et Omar**, le meilleur couple qui soit, tous les mots ne peuvent pas décrire à quel point je suis reconnaissant. Merci de m'avoir toujours aidé. Je ne peux pas oublier toutes les bonnes choses et le soutien que tu m'as apporté pour me sentir mieux. **Amdouni**, Comme les années passent vite ! Je me rappelle du début de l'université comme si c'était hier... Tu es quelqu'un de puissant et plein d'énergie. Tu es toujours à mes côtés, dans les bons comme dans les mauvais moments. J'espère que notre amitié durera éternellement.

Finalement, comme on garde toujours le meilleur pour la fin et avec beaucoup d'amour, je dédie cette thèse à ma famille. À ma chère mère, **Mahboub**a, dont le soutien, la foi et l'amour inconditionnels ont été mon phare dans l'obscurité des moments difficiles et la source d'inspiration constante tout au long de ce voyage intellectuel. À mon cher père, **Ezzedine**, pilier de force et de sagesse, qui m'a toujours enseigné l'importance de la persévérance et de la passion. À mes deux frères, **Majdeddine** et **Dhiya**, qui allient force et tendresse et qui ont été mes compagnons d'aventure et mes confidents tout au long de cette quête. Leur humour, leurs encouragements et leur foi en moi ont souvent allégé les moments les plus lourds. C'est avec une profonde gratitude que je pense à tout ce qu'ils ont apporté dans ma vie, et je leur dédie une part essentielle de ce travail.

Abréviations

Ac : acétyle

aq. : aqueux

Ar : aromatique

Bn : benzyle

Bz : benzoyle

cat. : catalytique

CCM : chromatographie sur couche mince

cHex : cyclohexyle

conv. : conversion

ee : excès énantiomérique

er : rapport énantiomérique

équiv. : équivalent

Et : éthyle

Me : méthyle

EWG : groupe électro-attracteur

GP : groupe partant

HRMS : spectrométrie de masse haute résolution

*t*Bu : tert-Butyle

LDA : diisopropylamidure de lithium

M : métal

mCPBA : acide méta-chloroperbenzoïque

Ph : phényle

pin : pinacol

Bpin : 4,4,5,5-Tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane

Pr : propyle

rd : rapport diastéréoisomérique

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

S_E2 : substitution électrophile d'ordre 2

S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2

t.a. : température ambiante

T : température

TBAF : fluorure de tétra(*n*butyl)ammonium

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

DCM : dichlorométhane

Sommaire

Introduction générale	15
PREMIERE PARTIE : Préparation stéréosélective de 2-alcynyldiols-1,3 ou 2-alcynylaminoalcools-1,3	19
Avant-propos.....	20
I. Rappel Bibliographique	22
I.1 Préparation des allénylboranes ou allénylboronates	22
I.1.1 Synthèse par des réaction de type S_{Ni}	23
I.1.2 Synthèse par des réaction de type $S_{N2'}$	25
I.1.3 Synthèse par des réaction de type $S_{N1'}$	30
I.1.4 Synthèse par transmétallation	32
I.1.5 Synthèse par hydroboration	35
I.2. Préparation des 1-silyl-1-allénylboranes	38
I.2.1 Préparation des 1-silyl-1-allénylboranes par déprotonation/ transmétallation	39
I.2.2 Préparation des 1-borylsilyl-1-silylboryl-allènes par des réactions de type S_{Ni}	41
I.3 Conclusion	42
I.4 Addition des allénylboranes sur des carbonyles par $S_{E2'}$	43
I.4.1 Réaction à partir des allénylboranes chiraux.....	44
I.4.1.1. Chiralité portée par le bore.....	44
I.4.1.2. Chiralité portée par le motif allénique.....	46
I.4.2 Réactions catalysées par les métaux en présence d'un ligand chiral	48
I.4.3 Réactions organocatalysées par des molécules organiques chirales	52
I.4.3.1. Organocatalyse à l'aide d'acide	53
I.4.3.2. Organocatalyse à l'aide de base de Lewis.....	56
II . Synthèse des 4-hydroxy et 4-amino-1-silyl-1-allénylboranes.....	59
II.1 Introduction	59
II.2 Préparation des substrats de départ	59
II.2.1 Préparation des époxydes acétyléniques	59
II.3 Étude de du réarrangement métallate-1,2.....	65
II.3.1 Étude des conditions de déprotonation	66

II.3.2 Etude de l'effet de température	70
II.3.3 Étude de la stœchiométrie.....	71
II.3.4 Etude des conditions d'hydrolyse	73
II.3.5 Etude de l'effet de solvant	75
II.3.6 Exemplification de la réaction	76
II.3.7 Diastéréosélectivité et stéréospécificité de la réaction.....	77
III . Réactivité des 4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilanes.....	79
III.1 Piégeage <i>in situ</i> des 4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilanes	79
III. 2 Optimisation des conditions réactionnelles	80
III.2.2 Exemplification de la réaction.....	82
III.2.3 Aspects mécanistique	84
IV. Conclusion et perspectives	85
V. Experimental part.....	88
V.1 General information	88
DEUXIEME PARTIE: Synthèse des hétérocycles condensés issus du 2-aminobenzonitrile.	107
Avant-propos.....	109
I. Synthèse des 1,2,4-triazoles.....	113
I.1 Travaux antérieurs	113
I.1.1 A partir des nitriles.....	114
I.1.2. A partir des amidines	117
I.1.3 A partir des hydrazones	119
I.1.4 A partir des hydrazides	122
I.1.5. A partir des Amidrazones.....	124
I.1.6. A partir des Imidates.....	126
I.2. Travaux personnels	129
I.2.1. Synthèse des 1,2,4-triazole	129
I.2.1.1 A partir d'amidrazones.....	129
I.2.1.1.1 Synthèse des amidrazones.....	130
I.2.1.1.2 Mise au point	130
I.2.1.1.3 Exemplification de la réaction.....	131
I.2.1.2 A partir d'imidates	133
I.2.1.2.1 Synthèse des imidates	134

I.2.1.2.2 Mise au point	134
I.2.1.2.3 Exemplification de la réaction.....	136
I.2.1.2.4 Caractérisations spectroscopiques des produits synthétisés RMN ¹ H, RMN ¹³ C.....	139
I.2.1.2.5 Mécanisme proposée.....	142
I.3 Conclusion.....	143
II. Synthèse et réactivité des dimères	144
II.1 Synthèse des dimères	144
II.1.1 Travaux antérieurs	145
II.1.2 Résultats et discussion	150
II.1.2.1 Mise au point	150
II.1.2.2 Exemplification.....	151
II.1.2.3 Mécanisme proposé.....	153
II.1.2.5 Conclusion.....	153
II.2 Réactivité des dimères	154
II.2.1 Travaux antérieurs	154
II.2.1.1 À partir des fonctions amides	155
II.2.1.2 À partir des fonctions amines	156
II.2.2 Résultats et discussion	159
II.2.2.1 Synthèse des dimères phosphorylés.....	159
II.2.2.1.1 Optimisation des conditions réactionnels	160
II.2.2.1.2 Exemplification.....	161
II.2.2.1.3 Mécanisme proposée.....	163
II.2.2.1.4 Caractérisations spectroscopiques des produits synthétisés	164
II.2.2.2 Synthèse des dimères à partir des dérivés carbonylés.....	165
II.2.3 Conclusion.....	166
III. Conclusion et perspectives	167
IV . Partie expérimentale	170
Références.....	193

Introduction générale

Cette thèse a été réalisée en cotutelle entre Sorbonne Université en France et l'Université de Carthage en Tunisie, portant sur deux thématiques indépendantes. Dans un premier volet, au sein de l'équipe ROCS (Réactivité Organométallique et Catalyse pour la Synthèse) à Paris, la synthèse et la réactivité des allénymétaux ont été étudiées. Parallèlement dans l'équipe PMLNH (Physique des Matériaux Lamellaires et Nanomatériaux Hybrides) à Bizerte, la synthèse d'hétérocycles condensés, notamment les triazoles et leurs dérivés a été abordées. Ces deux projets de recherche indépendants et distincts ont été réalisés en fonction de ma localisation durant ces trois années de doctorat.

L'équipe ROCS a récemment mis au point une nouvelle voie d'accès aux 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylboranes à partir des époxydes acétyléniques, comme illustré dans le **schéma 1**. Cette voie a impliqué la déprotonation de l'époxyde acétylénique (un seul exemple a été étudié) et la formation du borate complexe en présence d'un borosilane. Par la suite, un réarrangement métallate-1,2, suivant un mécanisme de type S_{Ni} , a pu conduire à la formation de l'allénylborane souhaité. Une attention particulière a été portée à la stéréosélectivité de cette transformation. De plus, il a été examiné leur réaction de type $S_{E2'}$ vis-à-vis des aldéhydes a été abordée afin d'évaluer le transfert de chiralité lors de cette condensation. Le projet de ma thèse est une extension de ces travaux, et nous envisageons deux approches complémentaires.

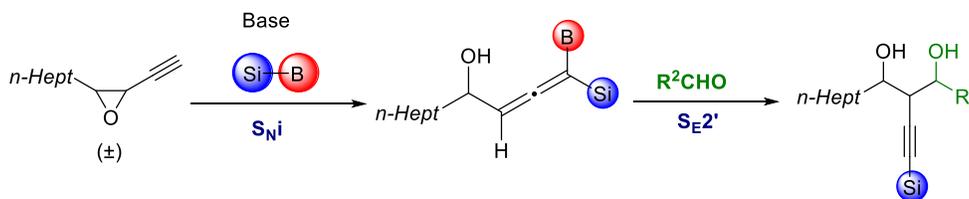


Schéma 1

La première approche consistera à exemplifier le travail précédent avec des époxydes acétyléniques et à étendre la méthodologie en réalisant la réaction stéréosélective des 4-hydroxy-1-allénylboranes avec des imines pour obtenir les 2-alcynylaminoalcools-1,3 (**Schéma 2**).

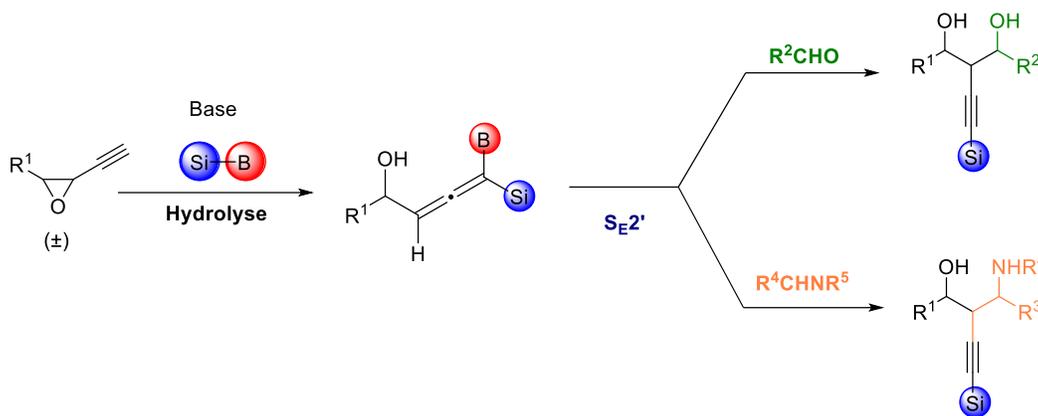


Schéma 2

Dans la seconde approche, nous commencerons par étudier la réaction de silylborylation diastéréosélective des aziridines acétyléniques afin d'obtenir les 4-amino-1-allénylboranes. Ensuite, nous envisagerons l'utilisation de ces derniers pour préparer stéréosélectivement les 2-alcynylaminoalcools-1,3 en les faisant réagir avec des aldéhydes ou avec des imines afin d'obtenir stéréosélectivement les 2-alcynyldiamines-1,3 (**Schéma 3**).

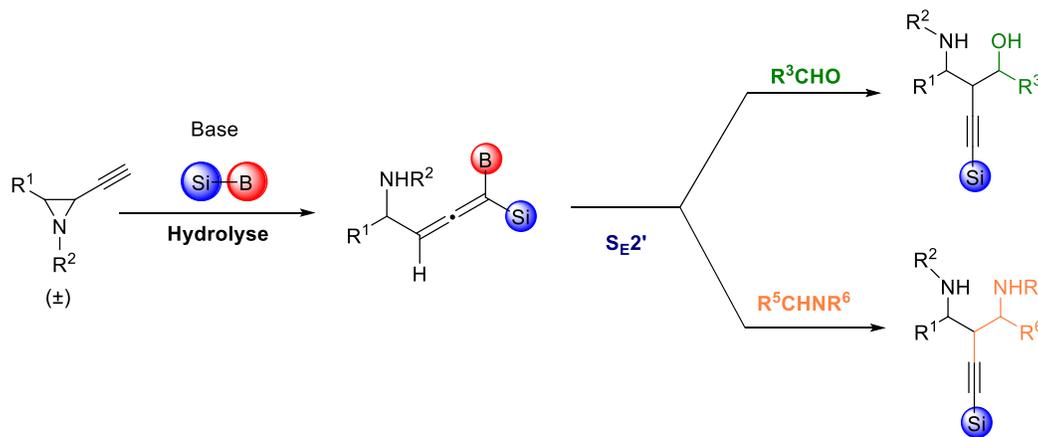


Schéma 3

La deuxième partie de cette thèse sera dédiée à la synthèse de composés hétérocycliques condensés, en utilisant l'antranilonitrile comme substrat de départ. Notre démarche initiale consistera à explorer la réactivité de l'antranilonitrile dans le but de développer une méthode simple pour la synthèse de 1,2,4-triazoles, tout en étudiant leur activité biologique. Parallèlement, dans le cadre de cette synthèse de composés hétérocycliques, nous examinerons également la synthèse de dimères. Ensuite, nous porterons une attention particulière à la réactivité des dimères en présence de dérivés phosphorés (**Schéma 3**).

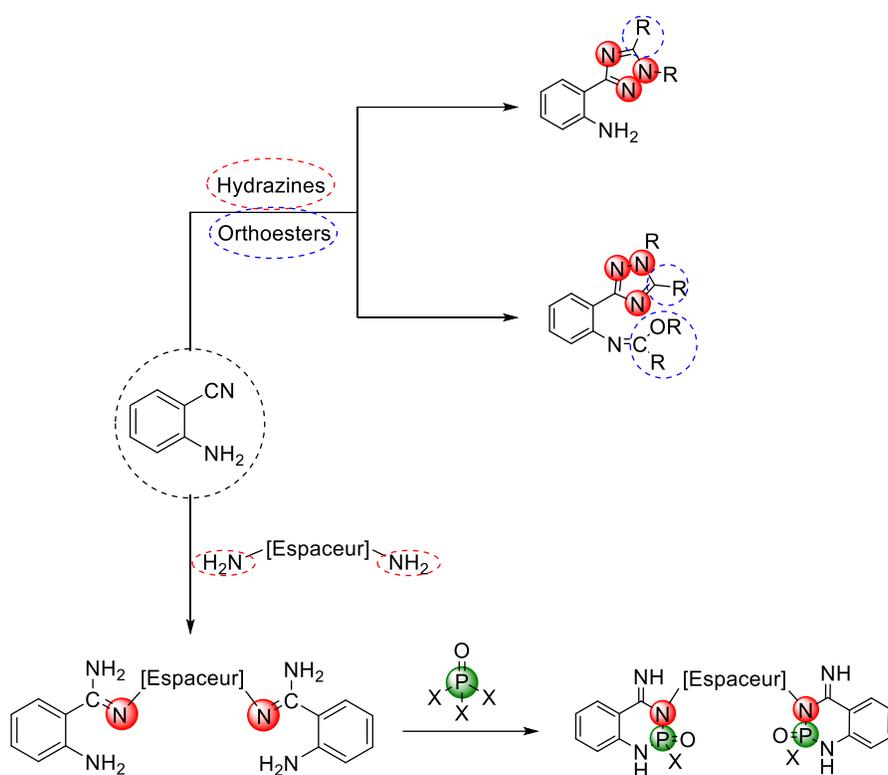


Schéma 4

PREMIERE PARTIE :
Préparation stéréosélective de
2-alcynyldiols-1,3 ou 2-
alcynylaminoalcools-1,3

Avant-propos

Les allénylmétaux^[1] sont des composés organométalliques qui jouent un rôle prépondérant dans la synthèse organique.^[2] La littérature regorge de nombreuses méthodes de synthèse, comme indiqué dans le **schéma 5**. Ces méthodes comprennent la métallation par la séquence déprotonation / transmétallation de composés propargyliques, où un proton en position propargylique est remplacé par un métal,^[3-5] la métallation d'allène,^[6] où le métal est directement introduit dans la molécule à la place d'un atome d'halogène, et l'hydrométallation,^[7,8] où une enyne est insérée dans une liaison hydrogène-métal. Les allénylmétaux peuvent également être préparés par substitution, à partir de substrat propargylique possédant un groupe partant.^[9,10] L'utilisation de ces allénylmétaux en synthèse ouvre la voie à la création de divers synthons. L'une des réactions les plus importantes des réactifs allénylmétalliques est leur addition de type S_E2' sur les aldéhydes pour former des alcools homopropargyliques. Cette transformation est particulièrement intéressante dans le contexte de la synthèse totale, car elle permet d'introduire le motif propargylique dans des molécules complexes.^[11]

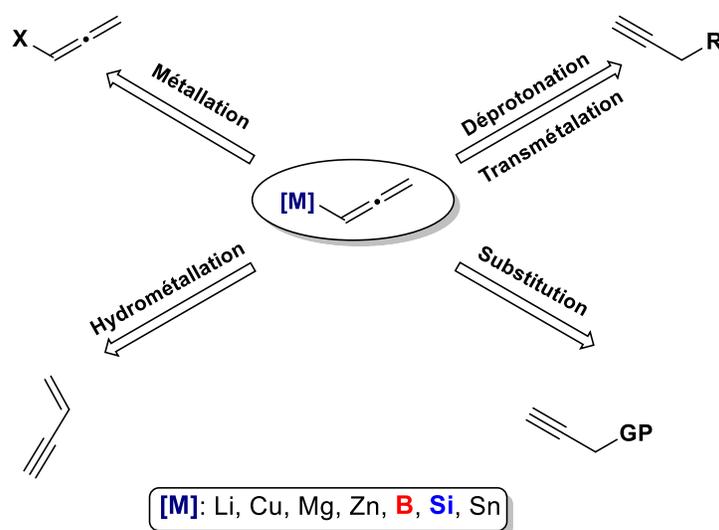


Schéma 5

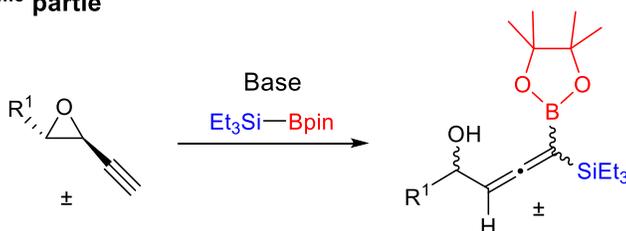
Dans cette étude, nous nous concentrerons plus spécifiquement sur les réactions à partir des motifs acétyléniques comportant un site électrophile en position propargylique.^[12] Parmi ces composés, les époxydes acétyléniques sont de bon candidats pour cette étude car ils offrent un accès rapide au motif allénique par substitution nucléophile avec ouverture de l'époxyde. Dans ce contexte, notre objectif principal sera la formation stéréosélective d'allénylboranes par ouverture d'époxydes acétyléniques, en apportant une attention particulière sur les mécanismes impliqués, mais également leur réactivité de type S_E2' sur les composés carbonylés.

Ainsi, cette première partie de la thèse est subdivisée en trois sous-sections (**Schéma 6**). Dans un premier temps, nous examinerons les diverses méthodes de synthèse des allénylboranes et des allénylboranes silylé telles qu'elles ont été documentées dans la littérature. Ensuite, nous nous pencherons sur la synthèse des 4-hydroxy-allénylboranes à partir des époxydes acétyléniques en présence d'un silylborane et d'une base. Enfin, nous procéderons à l'évaluation de leur réactivité vis à vis des aldéhydes et cétones.

1^{ère} partie

Rappels bibliographiques

2^{ème} partie



3^{ème} partie

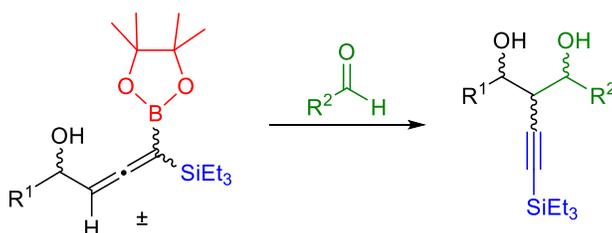


Schéma 6

I. Rappel Bibliographique

Les allénylboranes sont des réactifs essentiels en synthèse organique, permettant la préparation stéréosélective d'alcools et d'amines homopropargyliques^[13] Ces composés sont également largement utilisés dans la synthèse asymétrique de nombreux produits naturels.^[14] Plusieurs méthodes de synthèse sont décrites dans la littérature pour obtenir ces allénylboranes. On peut les obtenir en introduisant le motif allène sur un substrat contenant l'atome de bore, mais il est également possible de les préparer en formant simultanément la liaison carbone–bore et le motif allène. Notre intérêt se porte principalement sur cette dernière méthode, qui est directement liée à notre objectif de recherche, notamment en ce qui concerne la formation de liaisons C–B, concomitante ou non avec celle d'une liaison C–Si (**Schéma 7**).

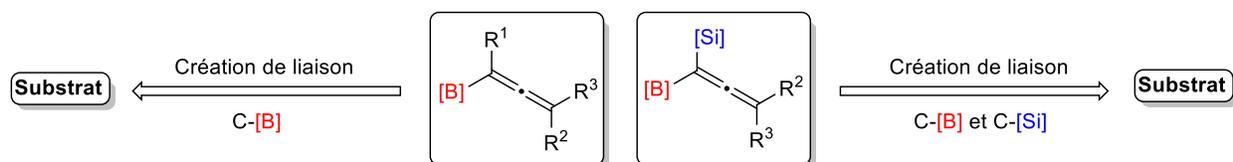


Schéma 7

I.1 Préparation des allénylboranes ou allénylboronates

Les organoborates sont des composés d'une grande utilité en synthèse organique en raison de leur caractère non toxique, de leur stabilité élevée et de leur compatibilité avec divers groupes fonctionnels. Cependant, bien que les aryl- et alkenylboronates aient été largement étudiés pour les réactions de couplage catalytique^[15] et puissent être aisément préparés à partir de substrats couramment disponibles tels que les alcènes ou les alcynes en utilisant la borylation déshydrogénative ou l'hydroboration, les composés allénylboronates sont restés relativement peu explorés en synthèse organique. Cette lacune s'explique en partie par le manque de méthodes de synthèse générales et simples permettant d'accéder aux allénylboronates. Leur synthèse à partir de substrats couramment disponibles n'a pas encore été suffisamment développée. De plus, la présence de chiralité axiale dans les allénylboronates peut ajouter une complexité supplémentaire

lors du développement de méthodes visant à obtenir des composés allénylboronates optiquement purs.

I.1.1 Synthèse par des réaction de type S_{Ni}

L'idée développée par le groupe de Zweifel^[16-19] dans les années 1970 consiste à préparer des allénylboranes **3** à partir du 3-chloroprop-1-yne **1** en utilisant des réarrangements de type métallate-1,2 *via* des ates-complexes du bore intermédiaires (**Schéma 8**). Cette méthode a ouvert la voie à de nombreuses applications dans la chimie organique et a contribué au développement de nouvelles réactions et de nouvelles voies de synthèse pour des composés organiques complexes.

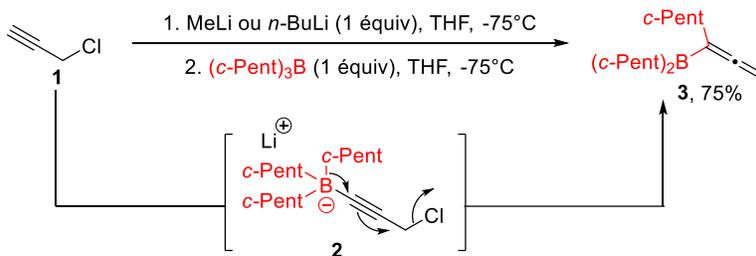


Schéma 8

Plus tard, la réaction a été étendue aux acétates propargyliques **4**, ce qui a permis d'accéder à des allénylboranes trisubstitués avec de bons rendements (**Schéma 8**).^[20] L'extension de la réaction aux acétates propargyliques offre une plus grande diversité de substrats pour la préparation des allénylboranes.

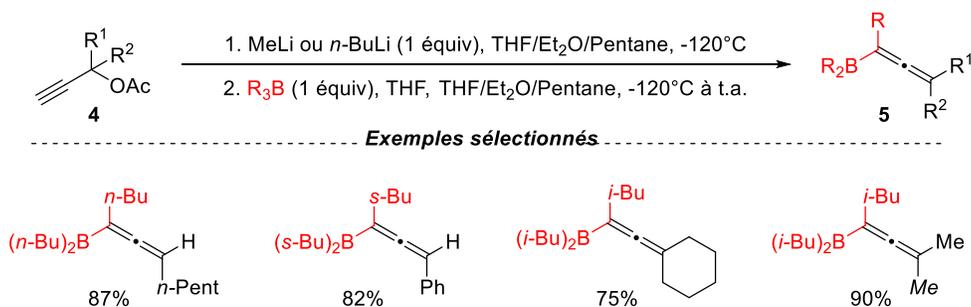


Schéma 9

Dans cette même étude, la protonation de ces allénylboranes peut être réalisée en ajoutant de l'eau, la réaction se déroulant selon un mécanisme S_E2' (**Schéma 10**). Cela conduit à la formation d'alcynes comme principaux produits, et cette transformation se produit avec un rendement élevé.

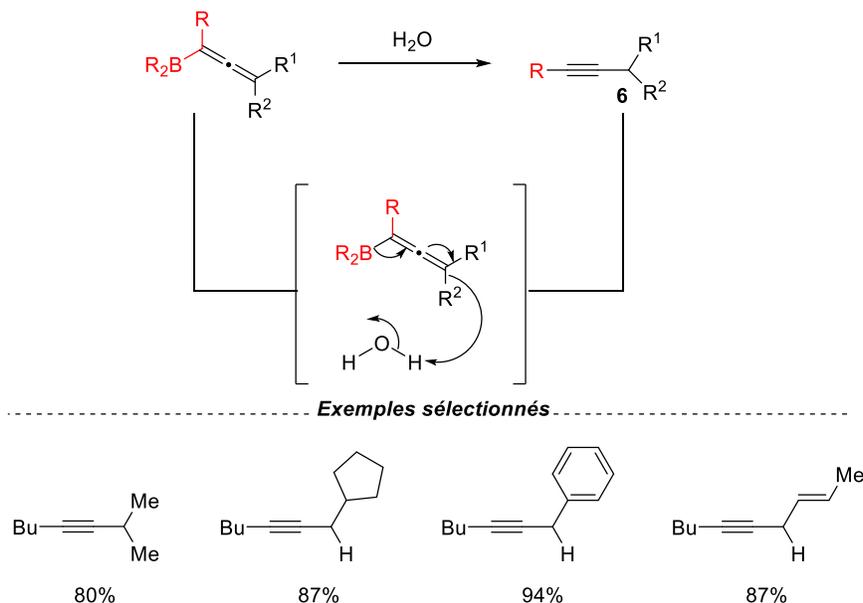


Schéma 10

En revanche, la protonation avec l'acide acétique n'implique pas de réarrangement entraîne une proto-déborylation directe sur l'atome de carbone relié au bore dans l'allénylborane, conduisant à la formation des allènes **7** correspondants comme principaux produits, avec un rendement élevé (**schéma 11**).

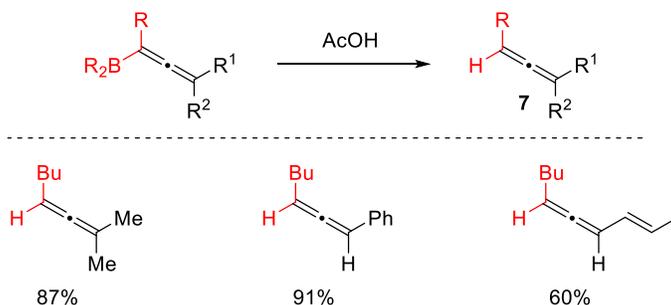


Schéma 11

Dans une perspective similaire, Vaultier^[21] a développé une procédure innovante en un seul pot où un allénylborane est piégé *in situ* avec un aldéhyde. Cette approche simplifie le processus de synthèse en évitant les étapes séparées de préparation des réactifs et de purification intermédiaire (**Schéma 12**).

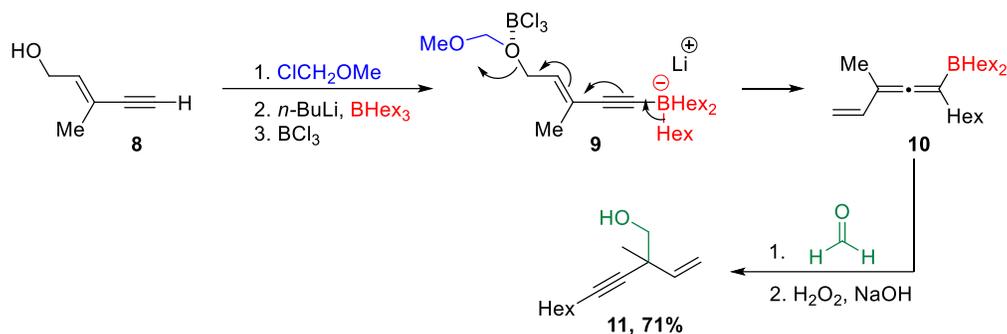


Schéma 12

Au cours de ce processus, le groupe hexyle du bore migre vers le carbone adjacent, tandis que le groupe méthoxyméthoxy est libéré grâce à l'activation par le trichlorure de bore (BCl_3), indispensable à la bonne conduite de la réaction. Il agit en tant qu'acide de Lewis et favorise ainsi le départ du groupe méthoxyméthoxy en se coordonnant à l'un des deux atomes d'oxygène. Cette coordination accroît la polarité de la liaison entre le carbone et l'oxygène, ce qui facilite ainsi sa rupture et favorise la libération du groupe partant. Ensuite, l'allénylborane, qui est non isolable, est immédiatement piégé *in situ* par réaction avec le formaldéhyde, suivie d'une oxydation par $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$.

I.1.2 Synthèse par des réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2'$

La borylcupration de carbonates propargyliques est une méthode de préparation efficace des allénylborates, qui a été développée par Sawamura.^[22] Cette méthode offre une approche pratique et fiable pour la synthèse de composés allényliques (**Schéma 13**).

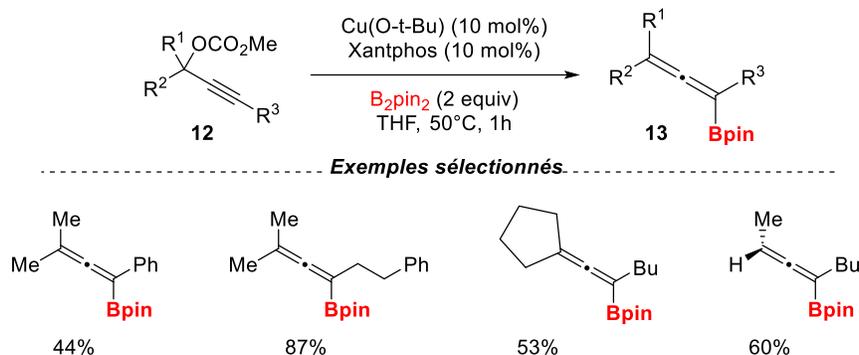


Schéma 13

Le mécanisme de cette réaction repose sur la formation d'une espèce catalytiquement active, $[\text{Cu}]\text{-B}(\text{pin})$, qui est obtenue par transmétallation *via* une métathèse sigma entre le bis-pinacolborane $\text{B}_2(\text{pin})_2$ et le complexe de cuivre $\text{Cu}(\text{O}t\text{Bu})$ (**Schéma 14**). La métathèse sigma est favorisée par l'oxophilie du bore, c'est-à-dire son affinité pour les espèces riches en électrons, $\text{O}t\text{Bu}$ ici. Grâce à cette réaction, il est possible d'obtenir des allénylboranes hautement fonctionnalisés avec de bons rendements. De plus, la réaction présente un excellent transfert de chiralité, ce qui signifie que l'information stéréochimique du substrats propargylique est conservée lors de la formation des allénylboranes. Ce transfert de chiralité est probablement dû à une substitution stéréosélective de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ *anti*.

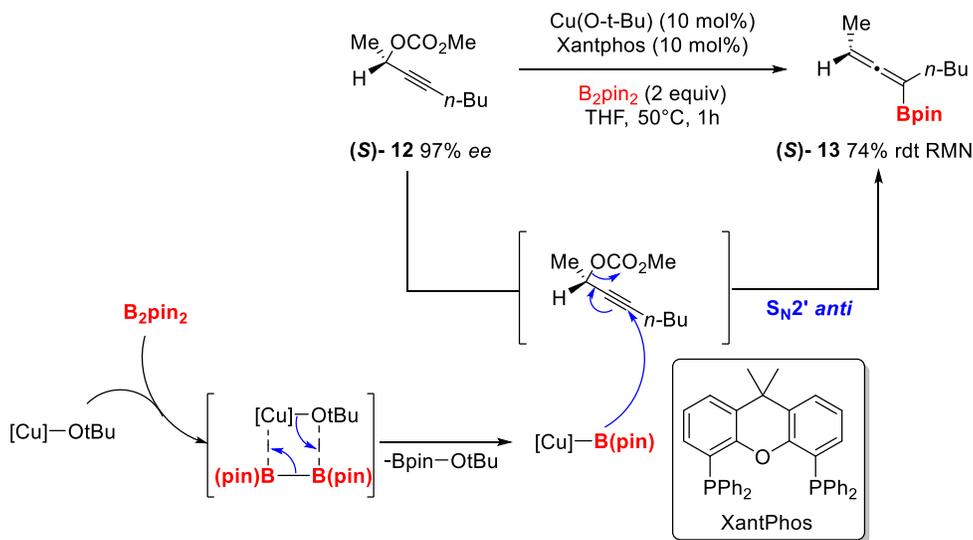


Schéma 14

L'équipe de Szabó^[23] a récemment mené des travaux similaires sur la borylation catalytique des carbonates propargyliques en utilisant un système bimétallique Pd/Cu. Dans ces réactions, un mécanisme S_N2' a été proposé pour la formation des allénylboronates stables, qui ont pu être isolés avec de bons rendements (**Schéma 15**).

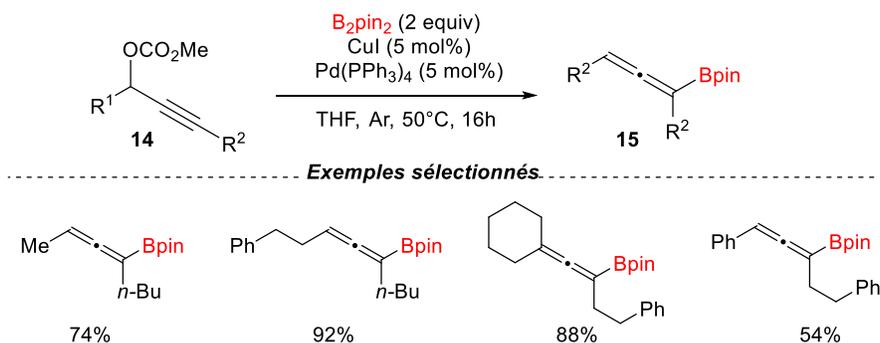


Schéma 15

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel pour la formation des allénylboranes **15** (**Schéma 16**). Tout d'abord, le substrat **A** se coordine avec le palladium (Pd^0), puis une addition oxydante du Pd permet la formation du complexe **B**. Ce dernier subit ensuite une transmétallation,^[24] du complexe Cu-Bpin pour donner naissance à l'intermédiaire palladé **C**. L'élimination réductrice entraîne alors la formation de l'allénylborane **D** et la régénération du (Pd^0). La formation du complexe Cu-Bpin se produit par réaction entre le co-catalyseur CuI et B_2pin_2 . Malgré cette réaction lente et réversible, la transmétallation ultérieure du Cu-Bpin en Pd-Bpin conduit à une consommation rapide du complexe Cu-Bpin, bloquant ainsi cette réversibilité. Par ailleurs, les petites quantités de OMe libérées améliorent sensiblement l'efficacité du co-catalyseur, devenu alors CuOMe, qui permet de reformer plus rapidement l'espèce Cu-Bpin.

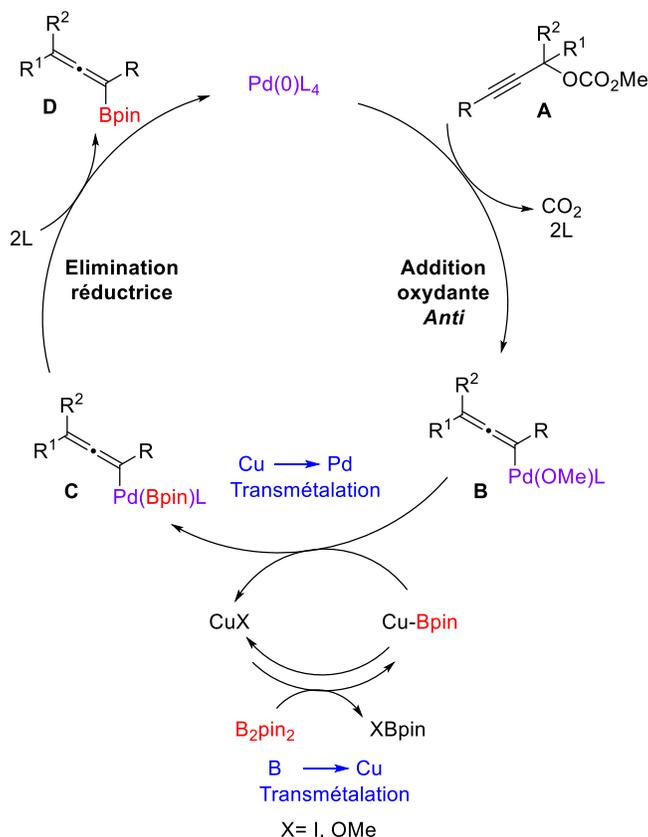


Schéma 16

L'analyse stéréochimique de la réaction a révélé que le remplacement du groupe partant carbonate dans le composé **16** se fait avec un niveau exceptionnellement élevé de transfert de chiralité. Lorsque le composé **16**^[25] avec 98% d'excès énantiomérique est soumis à la réaction avec B_2pin_2 en présence des catalyseurs $\text{Pd(PPh}_3)_4$ et CuI à température ambiante, le produit chiral désiré **17** est obtenu avec 90% d'excès énantiomérique (Schéma 17).

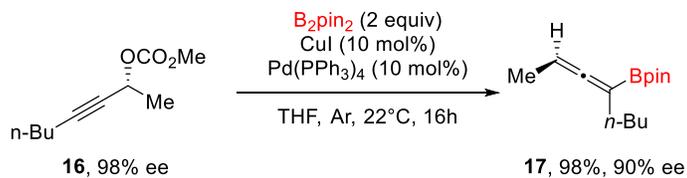


Schéma 17

Ce résultat met en évidence la remarquable fidélité stéréochimique de la réaction, où l'information chirale présente dans le substrat de départ est efficacement transférée au produit final.

Szabó a poursuivi les recherches sur la préparation stéréosélective d'allénylboranes en utilisant des réactions de type S_N2' .^[26] Il a ainsi développé une méthode permettant l'ouverture des époxydes ou des azirines propargyliques en utilisant un réactif de bore nucléophile (**Schéma 18**). Cette avancée a été obtenue en choisissant judicieusement le système catalytique, en mettant notamment l'accent sur la sélection du ligand phosphoré approprié.

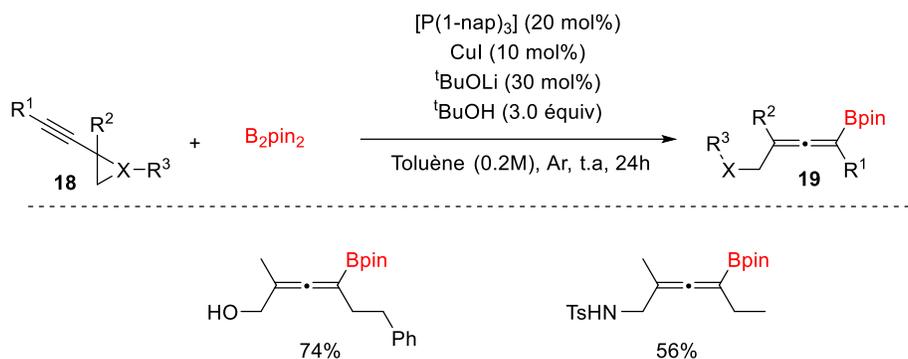


Schéma 18

En ce qui concerne le mécanisme de formation des composés **19** (**Schéma 19**), les auteurs avancent l'idée que l'iodure de cuivre (Cu-I), en présence de t-BuOM (M = K, Li) et de P(1-nap)₃ permet la formation du catalyseur **A** qui réagit ensuite avec le bis(pinacolato)dibore pour générer l'espèce cuproborylée **B**. Cette dernière est sélectivement insérée dans la triple liaison de l'époxyde ou aziridine acétylénique, conduisant à la formation de l'intermédiaire **C**. Par la suite, l'ouverture du cycle est réalisée par β -élimination et l'intermédiaire allénique **D** est alors formé. La présence de t-BuOH favorise la protonation de **D** pour donner l'allénylborane désiré tout en régénérant le catalyseur **A**.

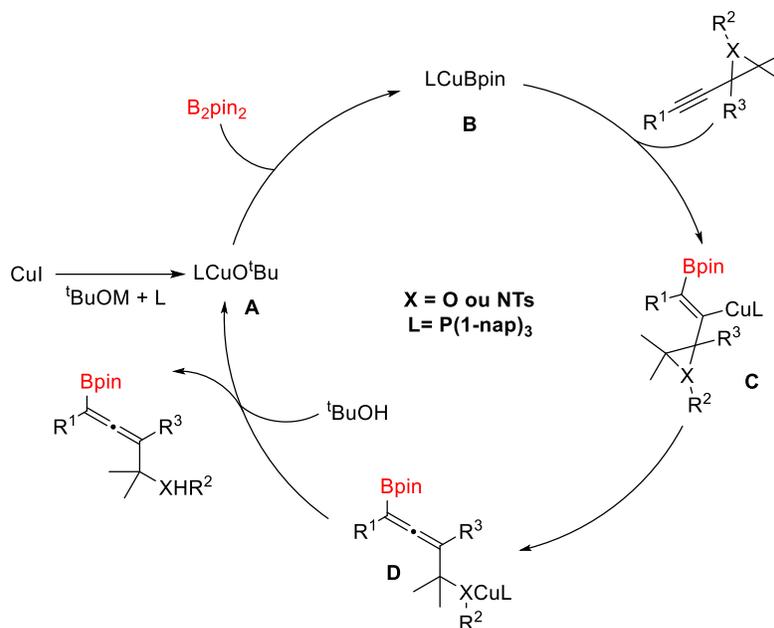


Schéma 19

La similitude entre la stéréochimie obtenue des réactions rapportées par Sawamura^[22] et l'étude présente suggère que le mécanisme sous-jacent des réactions est probablement cohérent. Des investigations supplémentaires sur les détails mécanistiques fourniraient des connaissances précieuses sur les facteurs régissant la stéréosélectivité de la réaction et contribueraient au développement de systèmes catalytiques plus efficaces et sélectifs pour la synthèse des allénylboronates chiraux.

I.1.3 Synthèse par des réaction de type S_N1'

Bien que les travaux d'Ito^[22] et de Szabó^[23] aient indépendamment démontré l'importance de la borylation des carbonates propargyliques catalysée par Cu ou le Pd/Cu pour la synthèse de boronates allényles, la borylation efficace des substrats substitués par des groupes aryles n'a pas encore été étudiée de manière satisfaisante. C'est dans ce contexte que le catalyseur Au/TiO₂ s'est révélé être particulièrement performant pour la synthèse de boronates allényles substitués par des groupes aryles et une méthode efficace de borylation des liaisons sp³ C-O à l'aide des catalyseurs à base d'or supportés a récemment été décrite.^[27] Les réactions à partir de carbonates propargyliques en présence d'Au/TiO₂ ont été réalisées dans des conditions douces, conduisant à l'introduction d'un groupe boryle en position γ et aboutissant ainsi exclusivement

aux boronates allényles correspondants **21** (schéma 20). Une caractéristique remarquable de cette réaction, catalysée par les nanoparticules d'or, réside dans sa capacité à être appliquée à un large éventail de substrats propargyliques. En effet, les réactions de carbonates propargyliques secondaires et tertiaires porteurs de substituants alkyles ont engendré les boronates allényles tri- et tétrasubstitués correspondants **21a** et **21b** avec des rendements élevés. De plus, la synthèse d'un dérivé 1-boryl-1-silyllallène **21c** a pu être obtenue par borylation d'un carbonate propargylique γ -silylé. Les substrats dotés d'un groupe aryle en position α ont donné lieu à des boronates allényles avec d'excellents rendements **21d**. De plus, les groupes aryles en positions α et γ ont démontré leur compatibilité en permettant la formation du boronate allényl bisarylique **21e**. La réaction du carbonate propargylique primaire s'est déroulée avec efficacité, offrant des boronates avec un allène terminal **21f**. En outre, le catalyseur Au/TiO₂ a été performant pour la borylation d'un carbonate propargylique porteur d'une liaison C–H terminale, ce qui a permis d'obtenir le boronate allényle **21g** avec un bon rendement.

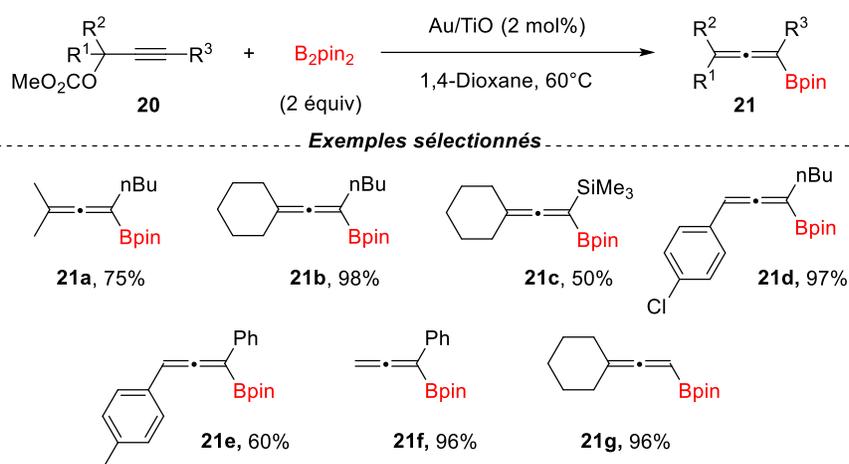


Schéma 20

Concernant le mécanisme réactionnel, les auteurs font l'hypothèse d'une voie de type S_N1', mécanisme cationique analogue à la S_N2' (Schéma 21). Dans un premier temps, le diborane **B** s'adsorbe à la surface des nanoparticules d'or (NPs). Cette interaction avec l'atome d'oxygène du boronate augmente la caractéristique acide de Lewis de l'atome de bore.^[28–33] Ensuite, le substrat acétylénique se coordine au bis-pinacoborate et à la surface de l'or. Cette coordination déclenche la rupture de la liaison C–O, générant ainsi un cation propargylique tout en formant

simultanément un boronate tétravalent toujours coordonné à Au/TiO₂.^[34–36] Parallèlement, le cation propagyle également coordonné à la surface d'or, se réarrange pour donner un cation allénique qui reste coordonné à la surface. L'addition du bore nucléophile contenu dans le boronate tétravalent,^[37–39] sur le cation allénique conduit à la formation de boronates allényliques.

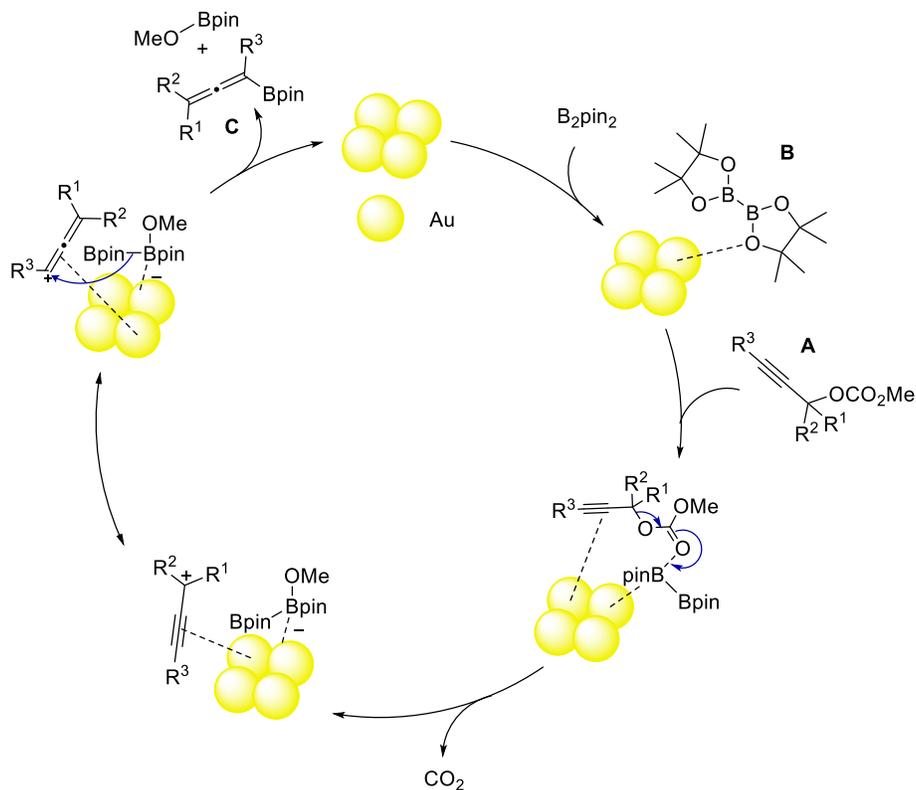


Schéma 21

I.1.4 Synthèse par transmétallation

La transmétallation est souvent utilisée pour transférer un groupe fonctionnel ou un ligand organique d'un métal à un autre. Par exemple, dans les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition, la transmétallation entre un complexe de métal de transition et un autre composé organométallique, permet ainsi le transfert d'un groupe organique carboné.

Ce processus de synthèse par transmétallation a été étudié par Yamamoto^[25-26] comme une voie d'accès à des allénylboranes chiraux avec un excès énantiomérique élevé (**Schéma 22**).

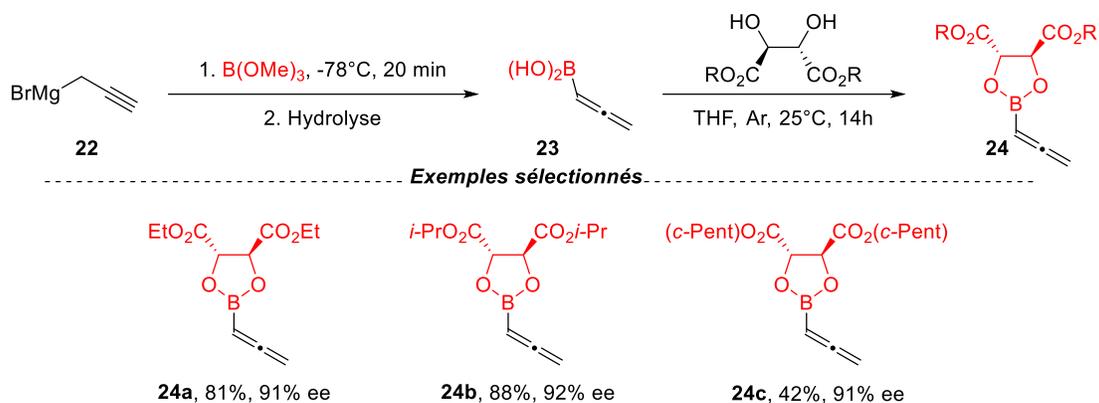


Schéma 22

Dans cette méthode, le bromure de propargylmagnésium **22** réagit avec le triméthylborate pour former l'allénylborane achiral **23**. Pour apporter la chiralité, un inducteur de chiralité est introduit sur le bore. L'utilisation de cet inducteur de chiralité approprié permet de contrôler la configuration spatiale de l'allénylborane chiral résultant. Grâce à cette approche, il est possible de préparer des allénylboranes chiraux **24** avec un excès énantiomérique élevé.

Dans le même contexte et développé par Brown et ses collaborateurs,^[42,43] plusieurs alcools homopropargyliques ont été synthétisés à partir de 9-allényl-9-BBN **25**^[44] et d'une variété d'aldéhydes et de cétones (**Schéma 23**). Ces réactions d'addition se déroulent rapidement et avec un degré élevé de régiosélectivité, conduisant à la formation d'esters boroniques. Ces esters peuvent ensuite être clivés par oxydation à l'aide de peroxyde d'hydrogène alcalin.

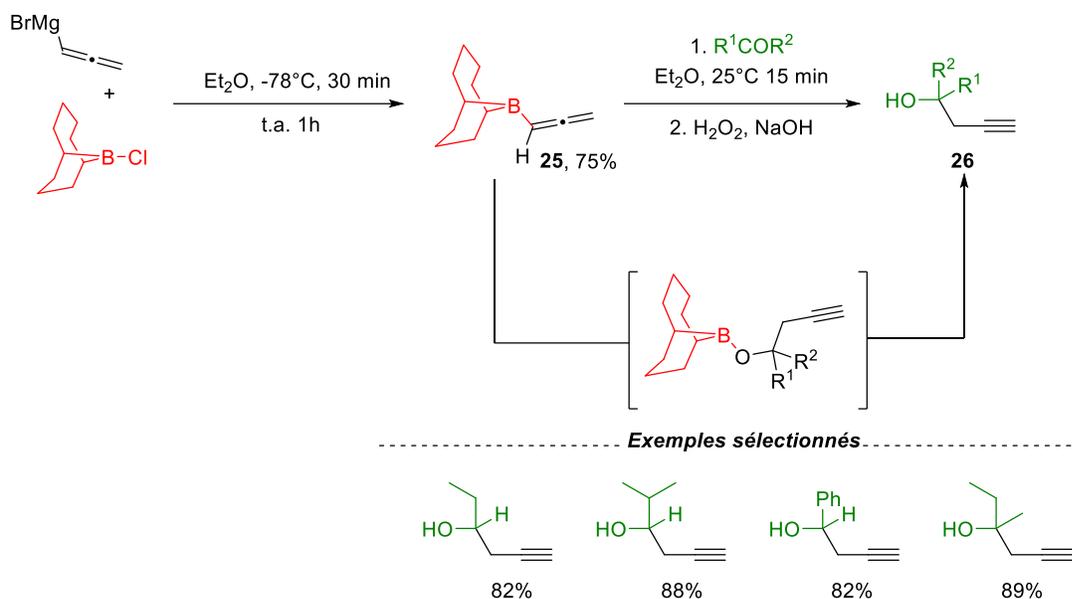


Schéma 23

Guillemin et son équipe^[45] ont réussi à synthétiser l'allényldibromoborane avec un rendement de 34 % en faisant réagir le tribromure de bore avec l'allényltributylétain à -80°C . De manière similaire, l'allényldiméthylborane a été préparé avec un rendement de 84 % à partir du bromure de diméthylboron (**Schéma 24**).

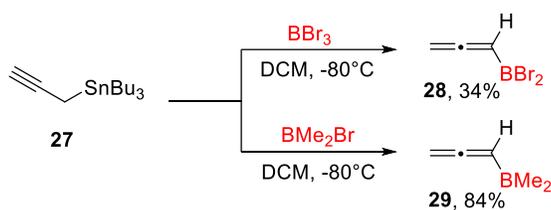


Schéma 24

La synthèse par transmétallation se révèle ainsi hautement performante pour la préparation des allénylboranes en ce qui concerne le rendement obtenu et l'énantiosélectivité, notamment lorsque le bore est associé à un auxiliaire chiral. Cependant, cette méthode présente des limitations, principalement pour la préparation d'allénylboranes substitués.

I.1.5 Synthèse par hydroboration

L'hydroboration-1,4 d'ényne est une méthode originale et efficace pour obtenir des allénylboranes,^[46] dont une utilité prometteuse réside dans la synthèse d'alcools homopropargyliques. Cette hydroboration d'ényne est réalisée tout d'abord de manière racémique avec du catécholborane **31** en présence d'un catalyseur de Pd(0) comportant des ligands phosphines monodentates (**Schéma 25**).

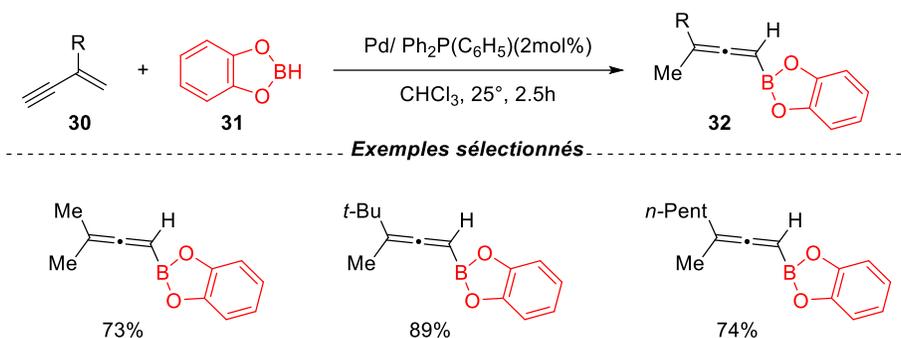


Schéma 25

Dans le but d'obtenir des produits chiraux non racémiques, une approche utilisant des catalyseurs chiraux à base de métaux de transition a été explorée, notamment en utilisant le palladium ou le cuivre comme catalyseur en présence de (*S*)-MeO-MOP. En 1993, Hayashi^[47] a mené des études approfondies sur cette méthode. Malheureusement, les résultats obtenus ont montré que l'allénylborane **33**, n'a pu être isolé qu'avec un rendement de seulement 18% et un excès énantiomérique de 37%. Ces valeurs indiquent clairement la nécessité d'améliorations supplémentaires pour augmenter à la fois le rendement global de la réaction et l'énantiopureté du produit final (**Schéma 26**).

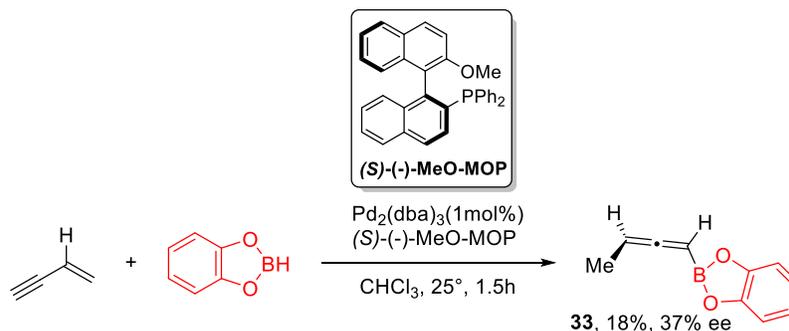


Schéma 26

Selon les auteurs, le mécanisme de formation de l'allénylborane est proposé comme suit : la coordination du ligand phosphine peut contrôler la sélectivité de la formation de l'allénylborane. L'intermédiaire clé dans cette réaction est un complexe de palladium (II) comprenant à la fois un ligand phosphine monodenté et un ligand 1,3-ényne se coordonnant de manière bidentée à l'ényne par sa partie alcyne et sa partie alcène, ce qui permet la formation de l'allénylborane par insertion migratoire 1,5 et élimination réductrice (**Schéma 27**).

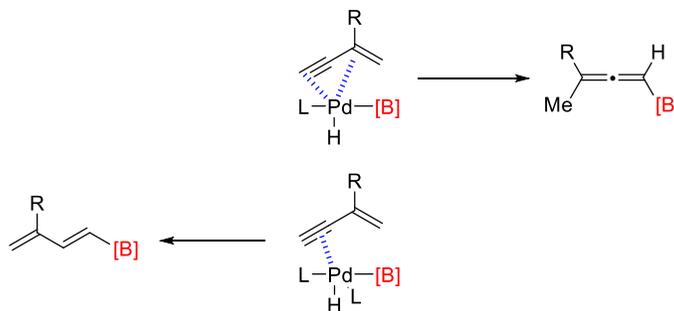


Schéma 27

En revanche, l'intermédiaire, dans lequel deux atomes de phosphore sont coordonnés au Pd, ne peut fournir qu'un seul site de coordination pour l'ényne, la partie alcène, ce qui conduit par insertion migratoire 1,2 et élimination réductrice à la formation du 1,3-(E)-diénylborane plutôt que de l'allénylborane.

Depuis lors, plusieurs groupes de recherche ont décrit la préparation d'allénylboranes par hydroboration stéréosélective des énynes. En s'inspirant des travaux de Buchwald^[48] sur la préparation des allényles cuivres, trois équipes ont rapporté, lors du premier trimestre 2018, la synthèse d'allénylboranes énantioenrichis (**Schéma 28**). Engle^[49] et Hoveyda^[50] ont utilisé une source de cuivre (II) pour former l'allénylcuivre par une réaction d'hydrocupration, alors que Ge^[51] a réalisé cette transformation en utilisant une catalyse au cuivre (I). Ensuite, cet allénylcuivre réagit avec le HBpin pour donner des allénylboranes énantioenrichis.

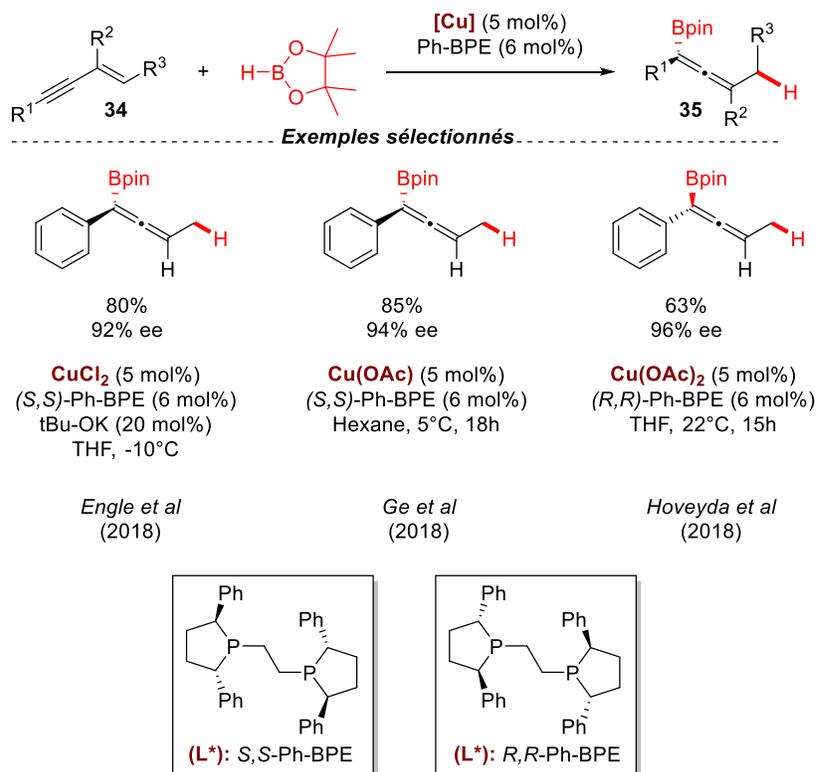


Schéma 28

Ge a proposé un mécanisme détaillé d'hydrométallation utilisant un catalyseur Cu(I)-H pour la réaction d'hydroboration asymétrique (**Schéma 29**). L'interaction entre le complexe Cu(OAc) et HBpin en présence d'un ligand chiral L*, génère une espèce chirale et asymétrique L*Cu(I)-H, notée **A**. L'hydro-cupration 2,1 de l'unité alcène présente dans le 1,3-ényne dans le complexe **A** conduit à la formation de l'intermédiaire cuivreux propargylique **B** de manière énantiosélective. Ce dernier subit alors une isomérisation pour donner naissance à l'espèce allénylique cuivre **C** par un réarrangement métallotropique 1,3 tout en conservant l'information stéréogénique. L'intermédiaire **C** réagit ensuite avec le pinacolborane, ce qui entraîne la libération du produit allénylboronate tout en régénérant le catalyseur actif L*Cu(I)-H.

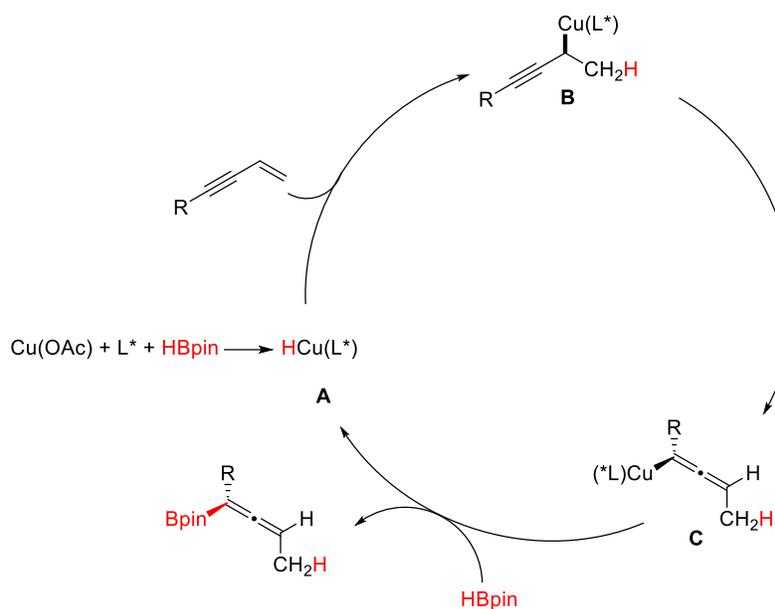


Schéma 29

Lors de leurs études, Engel et Hoveyda ont montré que cette transformation fonctionnait aussi bien avec une source de cuivre (I) que de cuivre (II), suggérant que l'espèce réactive est bien le cuivre (I) par réduction du cuivre (II) initial.

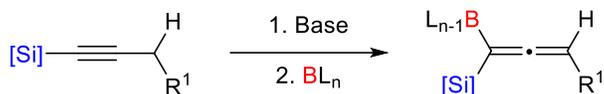
Ces avancées récentes dans la préparation d'allénylboranes énantiométriques ouvrent de nouvelles perspectives pour la synthèse de molécules chirales complexes. La sélectivité élevée obtenue grâce à l'utilisation de catalyseurs au cuivre et de ligands chiraux offre de nouvelles opportunités pour la conception de réactions chimiques sélectives et efficaces.

I.2. Préparation des 1-silyl-1-allénylboranes

La synthèse des allènes bismétalés revêt une grande importance pour les chimistes organiciens, car ils offrent de nouvelles voies pour la découverte, la synthèse et l'application de molécules complexes et fonctionnelles.^[52] Cependant, leur disponibilité est limitée en raison de la difficulté à contrôler ces réactions. La plupart des composés organométalliques impliqués (C–Li, C–Mg, C–Zn, etc.) sont instables et ne peuvent être isolés facilement. Afin de surmonter ce problème, certaines équipes de recherche ont exploré la préparation d'allènes *gem*-bismétalés contenant des liaisons C–B et C–Si, qui sont connus pour leur plus grande stabilité. Dans notre

étude bibliographique, nous nous concentrerons plus spécifiquement sur la préparation de ce type d'allènes, qui sont directement liés à notre objectif de synthétiser des 1-silyl-1-allénylboranes.

Dans ce contexte, deux méthodes sont décrites pour la préparation des allènes *gem*-silylés et borylés. La première méthode implique la séquence déprotonation / transmétallation à partir des composés propargyliques contenant déjà un atome de silicium (**Schéma 30**).



Transmétallation

Schéma 30

La deuxième méthode repose sur un réarrangement de type métallate-1,2 à partir d'électrophiles propargyliques. Au cours de ce processus, il y a la création des deux liaisons C–Si et C–B, à l'inverse de la première approche qui repose sur la seule formation la liaison C-B, la liaison C–Si étant déjà installée (**Schéma 31**).



Réarrangement métallate-1,2 (S_Ni)

Schéma 31

Ces deux stratégies offrent des options intéressantes pour la préparation des allènes bismétalés et ouvrent la voie à la synthèse de composés organométalliques complexes et potentiellement utiles en chimie organique.

1.2.1 Préparation des 1-silyl-1-allénylboranes par déprotonation/ transmétallation

En 1985, le groupe de Wang^{[53] [54]} a rapporté la méthode de préparation des allénylboranes à partir du triméthyl(hex-1-yn-1-yl) silane. Cette méthode implique la déprotonation en position propargylique à l'aide d'une base lithiée, suivie d'une transmétallation avec en présence de B-MeO-9-BBN pour former le 1-borylsilyl-1-allénylsilaneallénylborane. Ce

composé, le 1-boryl-1-allénysilane, présente une certaine instabilité et n'est pas isolable dans sa forme pure en raison de son équilibre métallotropique avec sa forme propargylique (**Schéma 32**).

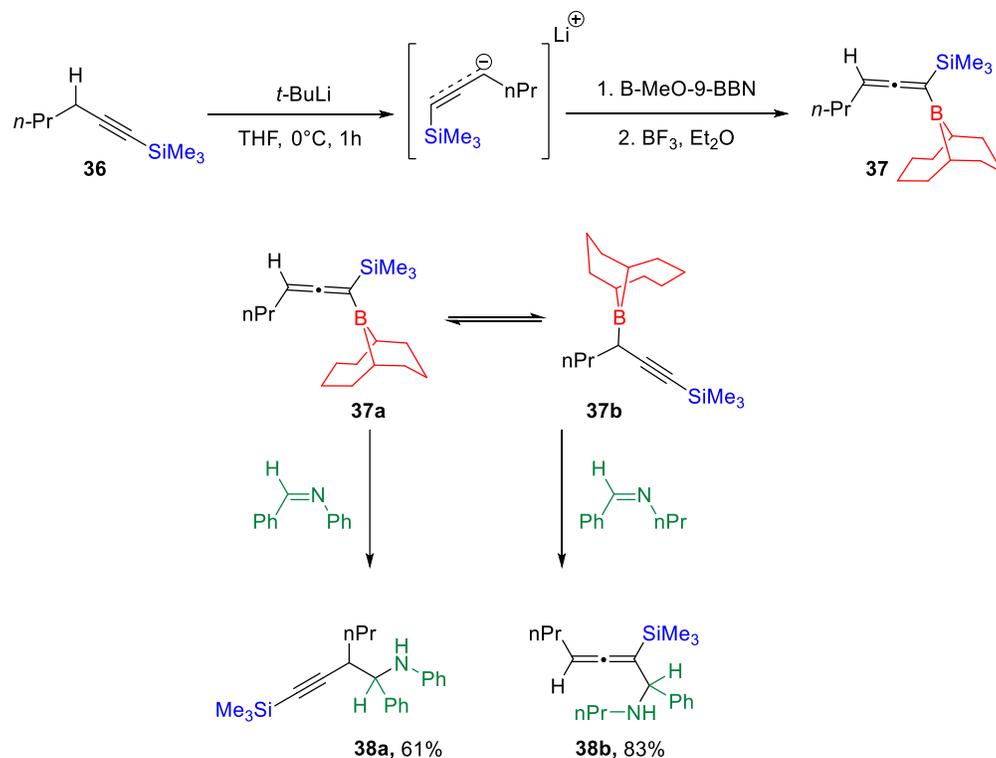


Schéma 32

Les auteurs ont étudié la réaction de condensation des organoboranes **37a** ou **37b** avec des imines pour la synthèse sélective des amines homopropargyliques **38a** ou alléniques **38b**, respectivement. Ils ont constaté que la structure de l'imine avait une influence significative sur le type d'organoborane **37** réactif. Lorsque l'imine était dérivée d'amines aliphatiques, le propargylborane **37b** était l'espèce la plus réactive, conduisant à la formation préférentielle de l'amine allénique **38b**. En revanche, l'utilisation d'une imine issue de l'aniline favorisait la formation de l'amine homopropargylique **38a** par réaction préférentielle avec de l'allène **37a**.

La deuxième méthode décrite dans la littérature pour la synthèse des 1-borylsilyl-1-allénysilanes allénylboranes est basée sur une réaction de type S_{Ni} .

I.2.2 Préparation des 1-borylsilyl-1-silylboryl-allènes par des réactions de type S_Ni

Le groupe de recherche dirigé par Hiyama^[55] a mis au point une nouvelle méthode permettant d'accéder à des composés 1-borylsilyl-1-allénysilanes allénylboranes (**Schéma 33**). Cette méthode implique une réaction de *gem*-silyloration à partir des chlorures, des acétates ou des mésylates propargyliques racémiques. Les dérivés propargyliques en position acétylénique ont été déprotonés, puis condensés sur le borosilane, formant ainsi un ate-complexe du bore. Par la suite, un réarrangement métallate-1,2 conduit à la formation des 1-silyl-1-allénylboranes.

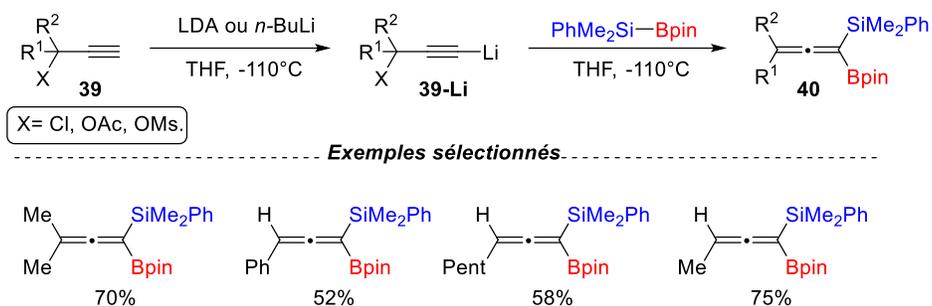


Schéma 33

Le procédé a également été appliqué sur des électrophiles propargyliques énantiométriques **41**. Les 1-boryl-1-allénylsilanes associés **43**, ont été synthétisés avec une efficace conservation de la chiralité. Il convient de souligner l'emploi du chlorure de triméthylsilane dans les conditions réactionnelles. Sa présence a été justifiée comme un activateur du groupe partant en se comportant en tant qu'acide de Lewis, ce qui a pour effet d'accélérer la réaction (**Schéma 34**).

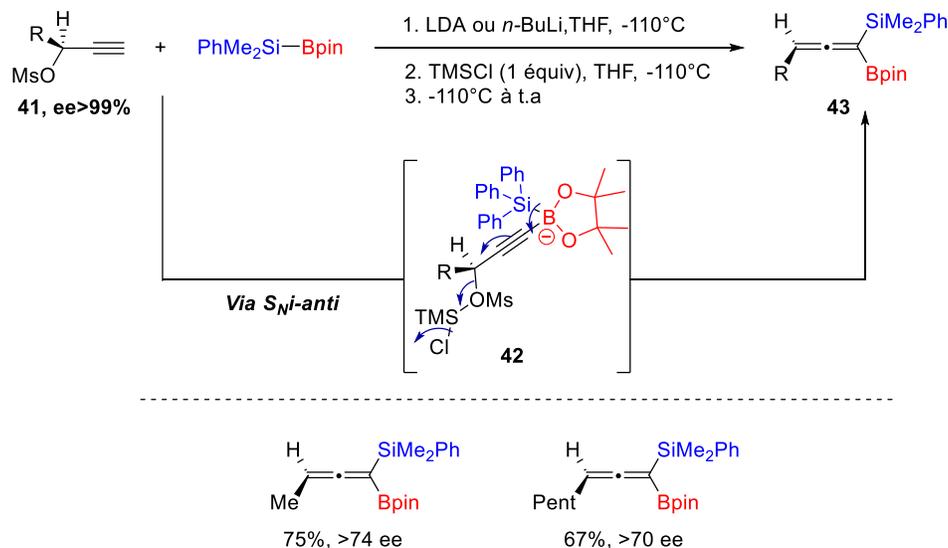


Schéma 34

Jusqu'à présent, aucune autre étude utilisant cette stratégie basée sur un mécanisme de type S_{Ni} n'a été rapportée dans la littérature, malgré les résultats prometteurs obtenus.

I.3 Conclusion

Cette revue bibliographique, bien qu'elle ne soit pas exhaustive, s'est focalisée sur la synthèse d'allénylboranes avec l'introduction d'une liaison carbone-bore. Cette exploration a révélé que bien que plusieurs méthodes de synthèse pour ces composés soient décrites, un nombre restreint de recherches se concentre sur la préparation des 1-borylsilyl-1-allénysilanes allénylboranes. Généralement, ces méthodes utilisent des substrats contenant déjà un atome métallique, principalement issus des alcynes silylés, qui sont engagés dans une séquence de déprotonation puis transmétallation sur l'atome de bore. Les réactions impliquant l'introduction simultanée des deux métaux sur le même carbone sont quant à elles encore peu documentées, avec un seul exemple signalé jusqu'à présent pour la formation de 1-boryl-1-allénysilanes à partir de mésylates propargyliques selon un mécanisme de type S_{Ni} .^[56] Ainsi, la synthèse des 4-hydroxy-1-borylsilyl-1-allénysilanes allénylboranes demeure encore aujourd'hui un défi pour les chimistes organiciens. Dans cette optique, nous envisageons de mettre en œuvre cette synthèse en nous inspirant des précédents travaux de la littérature et en adoptant une approche stratégique basée sur un mécanisme de type S_{Ni} . Cette stratégie implique l'utilisation d'époxydes acétyléniques en présence de réactifs borosilanes pour parvenir à la formation souhaitée.

I.4 Addition des allénylboranes sur des carbonyles par S_E2'

Au cours des années récentes, la propargylation des dérivés carbonyles a attiré l'attention de multiples équipes de recherche.^[57-60] Cette réaction a suscité un intérêt marqué en raison de son potentiel pour la création d'alcools homopropargyliques, des précurseurs vitaux dans la synthèse de composés bioactifs, tels que les polykétides^[61] (**Figure 1**).

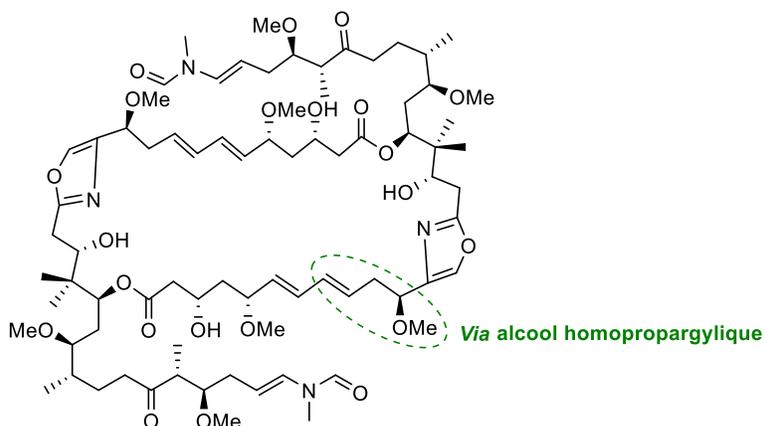


Figure 1

L'inconvénient majeur des allènes de réactifs organométalliques est qu'ils peuvent potentiellement être en équilibre métallotropique entre les formes propargyliques et alléniques. La régiosélectivité de cette réaction, c'est-à-dire la formation du produit de propargylation par rapport au produit d'allénylation, dépend du métal utilisé ($[M] = \text{Li, Mg, Al, Zn, Ti, Sn, Si, B}$), du substrat et des conditions de réaction (**Schéma 35**). Toutefois, l'emploi d'allénylboranes permet de limiter grandement cet équilibre métallotropique.

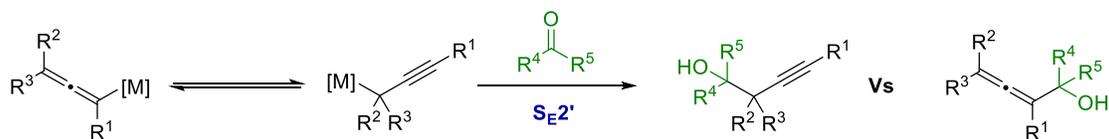


Schéma 35

Nous prévoyons donc d'utiliser nos allénylboranes dans des réactions de ce type en attendant une réactivité prépondérante *via* un mécanisme S_E2' (**Schéma 36**).

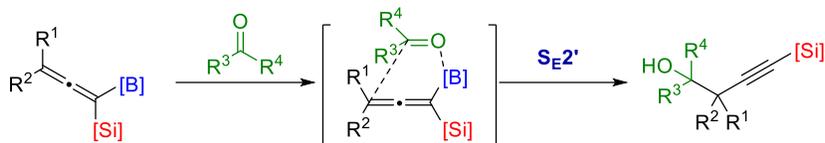


Schéma 36

Ainsi, avant nos résultats, nous présenterons donc un bref rappel bibliographique sur la condensation stéréosélective des allénylboranes avec des composés carbonylés. L'addition d'allénylboranes à des aldéhydes ou des cétones *via* un mécanisme de type S_E2' a initialement été rapportée sans contrôle de la stéréosélectivité. Par la suite, l'introduction d'un centre stéréogène lors de cette condensation est devenue un domaine de recherche important. Deux approches distinctes ont été développées pour ce faire : l'utilisation d'allénylboranes chiraux d'une part, et l'application de catalyseurs chiraux organiques ou métalliques (Cu, Zn, Ag) d'autre part. Nous examinerons successivement ces deux approches.

1.4.1 Réaction à partir des allénylboranes chiraux

Les allénylboranes peuvent exhiber deux types de chiralité : soit la chiralité est présente sur l'atome de bore, soit elle est portée par le motif allénique (chiralité axiale).

1.4.1.1. Chiralité portée par le bore

En 1982, Yamamoto^[62] et ses collaborateurs ont rapporté la première propargylation asymétrique et énantiosélective d'un composé carbonylé en utilisant un allénylborane énantioenrichi. Pour cela, les auteurs ont tout d'abord fait réagir l'acide allénylboronique avec les esters diéthyles (DET) ou diisopropyles tartriques (DIPT) dans du THF anhydre pour obtenir les esters allénylboroniques chiraux correspondants. Ces derniers ont ensuite réagi avec des aldéhydes pour produire des alcools propargyliques optiquement actifs (**Schéma 37**).

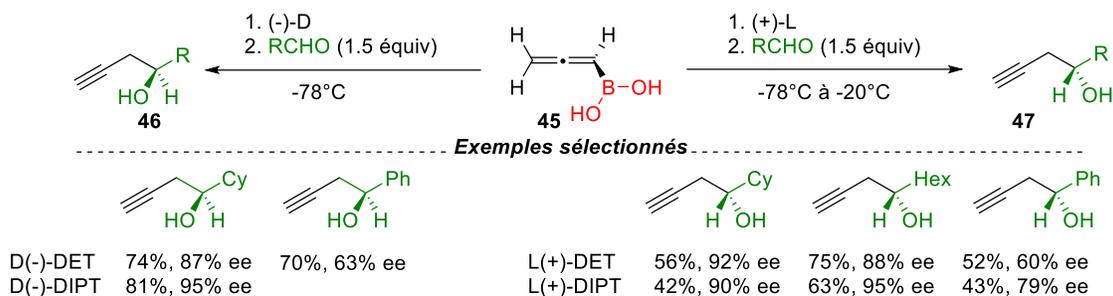


Schéma 37

Corey^[63] a également employé avec succès cette stratégie (**Schéma 38**). Comme décrit précédemment dans le chapitre concernant la préparation des allénylboranes chiraux, l'utilisation du piégeage *in situ* par condensation sur des aldéhydes selon un mécanisme S_E2' a permis d'obtenir des alcools homopropargyliques avec des puretés énantiomériques élevées.

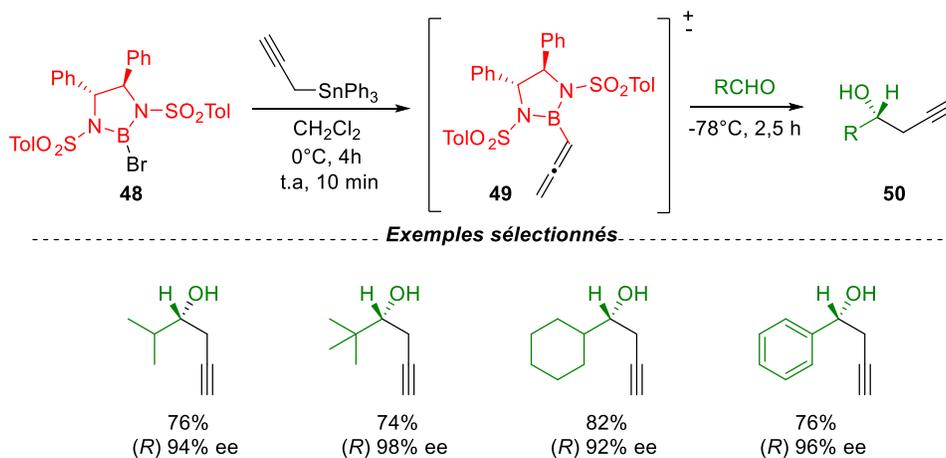


Schéma 38

L'autre stratégie pour introduire de manière stéréosélective un groupe propargylique consiste à utiliser des allénylboranes dont la chiralité est portée par le motif allénique.

1.4.1.2. Chiralité portée par le motif allénique

En 1993, Hayashi^[47] a signalé l'exploitation réussie de l'hydroboration catalytique pour réaliser une synthèse asymétrique des allénylboranes à chiralité axiale, ainsi que leurs réactions ultérieures avec des aldéhydes. La configuration stéréochimique résultant de la réaction S_E2' de l'allénylborane avec l'aldéhyde a été étudiée en utilisant le (1,2-butadiényl)-1,3,2-benzodioxaborolane comme substrat, en réagissant avec le benzaldéhyde à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dans le chloroforme. Un rendement de 57 % en isomère *syn* (34% d'excès énantiomérique) et en isomère *anti* (37% d'excès énantiomérique) a été observé (**Schéma 39**). Il est important de noter que le transfert de la chiralité axiale à la chiralité centrée lors de la création de la liaison C–C est effectué très efficacement.

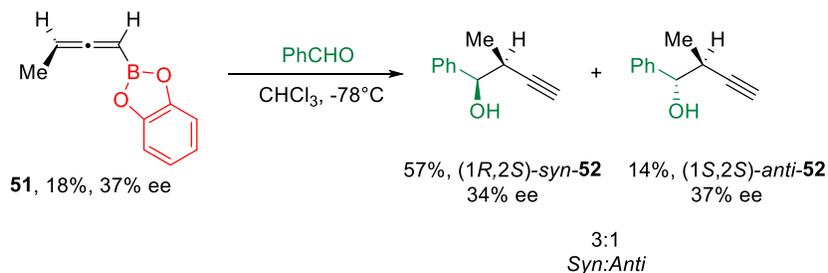


Schéma 39

Dans un contexte similaire, Hiyama^[64] a exploré la réactivité des 1-borsilyl-1-borsilylallènes, obtenus par *gem*-silylborylation d'un mésylate optiquement actif, en présence d'aldéhydes. Les allénylboranes ont été soumis à une réaction avec du cyclohexane carboxaldéhyde dans du toluène à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, donnant ainsi naissance aux alcools homopropargyliques avec une diastéréosélectivité *anti* élevée et un transfert total de l'information stéréogénique. Ces derniers ont été déterminés après désilylation (**Schéma 40**). Il convient de souligner qu'aucune altération de la pureté optique n'a été observée lors de la réaction en utilisant les réactifs (**R**)-53b, confirmant que cette réaction de propargylation est parfaitement stéréocontrôlée *via* un mécanisme S_E2' .

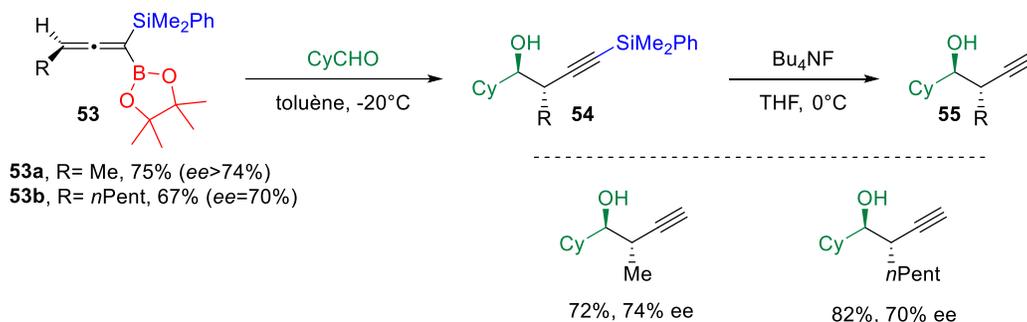


Schéma 40

Au cours des premières années de la dernière décennie, Ito^[65] a également exploré le transfert de chiralité 1,3 des allénylboranes lors de leur condensation avec des aldéhydes. Dans chaque cas, des excès énantiomériques comparables à ceux des substrats de départ ont été obtenus pour la formation des alcools homopropargyliques, confirmant ainsi un transfert de chiralité remarquable (Schéma 41). Cependant, la diastéréosélectivité de la réaction dépend de la nature de l'aldéhyde : avec l'isopropylaldéhyde, le produit *anti* prédomine, tandis qu'avec les aldéhydes aromatiques, les produits *syn* deviennent majoritaires. Dans les deux cas, les auteurs ont proposé un mécanisme de type S_E2' .

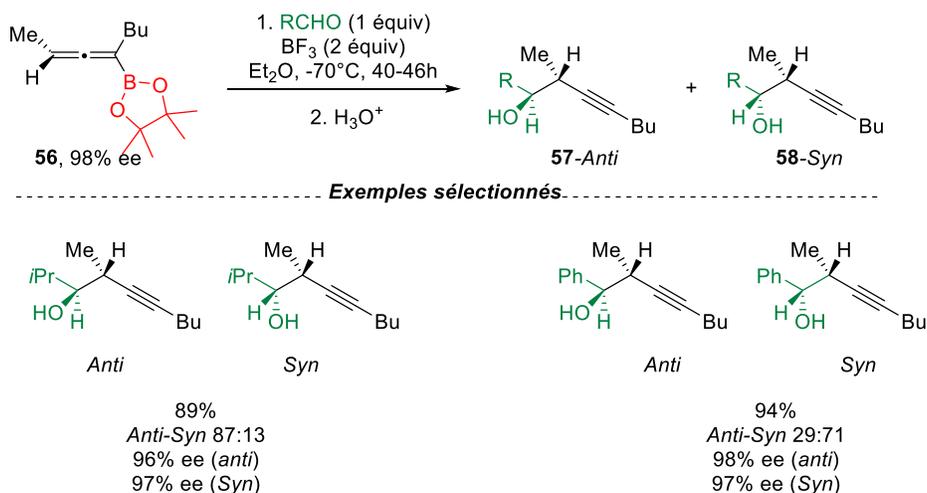


Schéma 41

D'autres approches ont été développées pour la synthèse des alcools homopropargyliques, notamment l'utilisation de catalyse métallique en présence de ligands chiraux, en partant d'aldéhydes prochiraux et d'allénylboranes achiraux.

I.4.2 Réactions catalysées par les métaux en présence d'un ligand chiral

Récemment, Fandrick^[66,67] a décrit l'emploi de l'échange B / Zn à partir de l'allénylborane suivi de la condensation de l'allénylzinc intermédiaire formé avec des aldéhydes.^[68] Dans leurs travaux, les auteurs ont suggéré que la régiosélectivité de cette réaction dépendait à la fois de la concentration en diéthylzinc et du choix du solvant. Ils ont souligné que l'équilibre métallotropique en zinc était décrit comme bimoléculaire, ce qui influençait la sélectivité de la réaction (**Schéma 42**). En présence de 7 mol% de diéthylzinc dans le THF, l'échange favorise la formation rapide de la forme allénylzinc, qui réagit plus rapidement avec l'aldéhyde que ne s'effectue l'isomérisation (**Voie a**) pour donner majoritairement l'alcool homopropargylique (**62/63** 30 :70). En revanche, dans le toluène, l'échange favorise la formation préférentielle du propargylzinc, qui se condense sur l'aldéhyde (**Voie b**) pour conduire au α -hydroxyallène (**62/63** 93:7). Cependant, en augmentant le diéthylzinc (13 mol%) dans le toluène, l'isomérisation vers la formation de l'allénylzinc est favorisée, ce qui conduit à une plus grande proportion de l'alcool homopropargylique après condensation avec l'aldéhyde (**62/63** 54:46). Cette méthode a été généralisée avec une variété d'aldéhydes et de cétones avec succès, produisant différents alcools homopropargyliques dans le THF avec d'excellents rendements allant jusqu'à 99% (11 exemples). De même, dans le toluène, une série d' α -hydroxyallènes a été obtenue avec d'excellents rendements allant jusqu'à 97% (12 exemples).

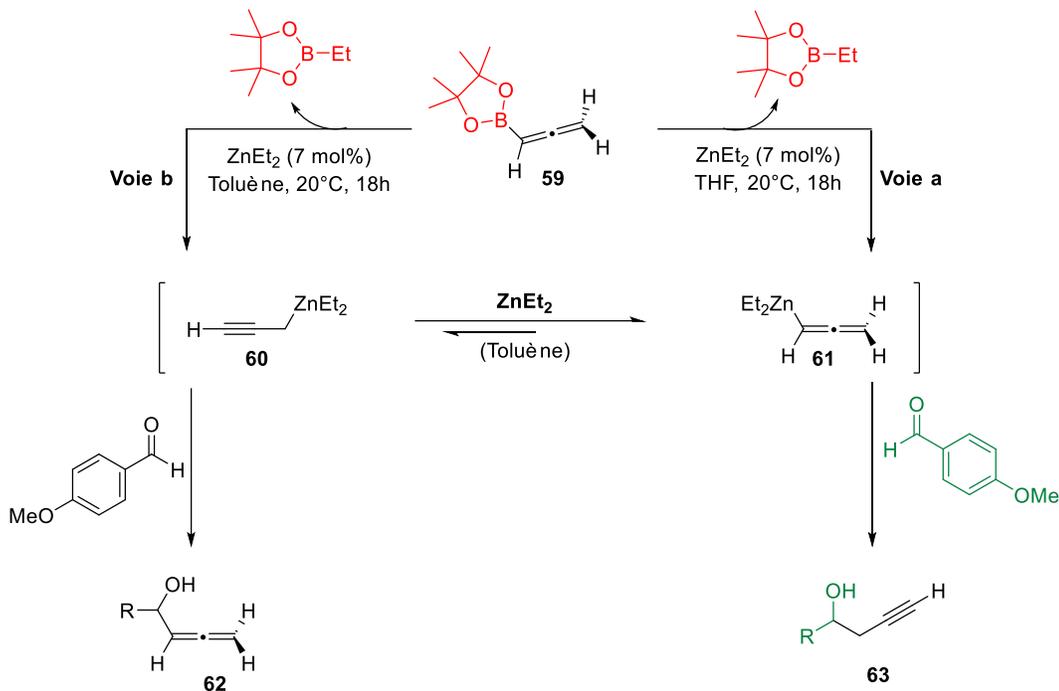


Schéma 42

En présence de la proline comme catalyseur, Fandrick^[66] et ses collaborateurs ont réalisé une avancée significative en développant une méthode de propargylation stéréosélective des trifluorométhylcétones en présence de diéthylzinc. Cette réaction présente un intérêt particulier car les trifluorométhylcétones sont des composés synthétiquement précieux, largement utilisés dans la chimie médicinale et la synthèse de produits pharmaceutiques (**Schéma 43**).

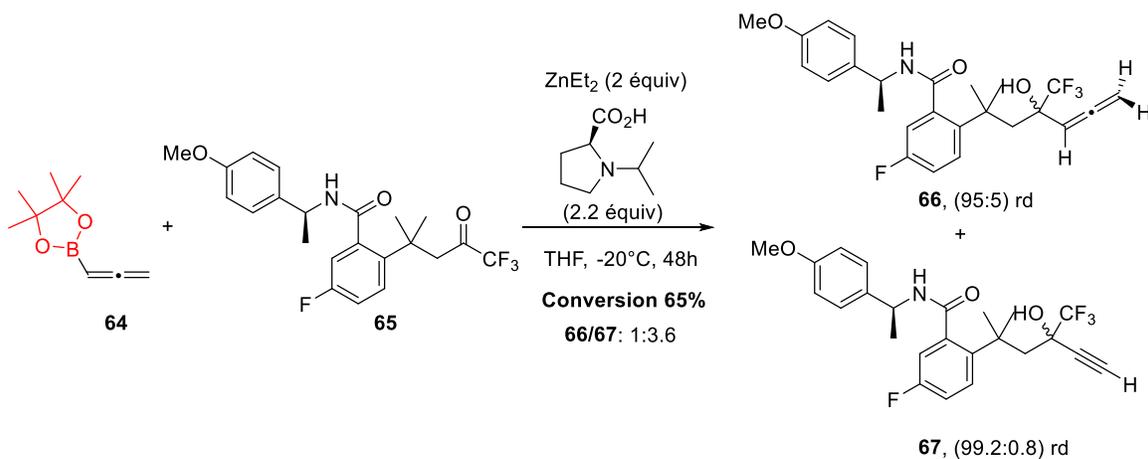


Schéma 43

En 2015, Kobayashi^[69] a développé une variante de la propargylation sélective des cétones en utilisant le di-bis(triméthylsilyl)amidure de zinc ($\text{Zn}(\text{HMDS})_2$) comme source de zinc. Cette méthode permet d'introduire de manière sélective un groupe propargylique sur les cétones, offrant ainsi une voie synthétique efficace pour la construction de motifs propargyliques dans des composés organiques. Une application stéréosélective a également été rapportée en utilisant le ligand inda-box, qui agit comme source de chiralité (**Schéma 44**).

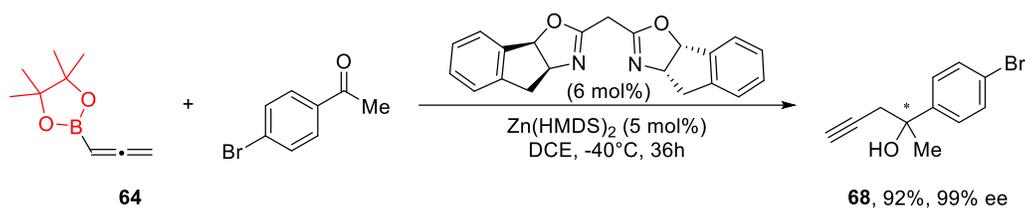


Schéma 44

L'utilisation de l'argent en présence du ligand diphosphine (*R,R*)-Walphos a également été rapportée (**Schéma 45**).^[70] Ce ligand joue un rôle essentiel dans la stéréosélectivité et la régiosélectivité de la réaction, en favorisant la formation du produit de propargylation. En l'absence de ce ligand, le produit d'allénylation prédomine. Cependant, les mécanismes exacts par lesquels le ligand influence la régiosélectivité ne sont pas encore clairement compris.

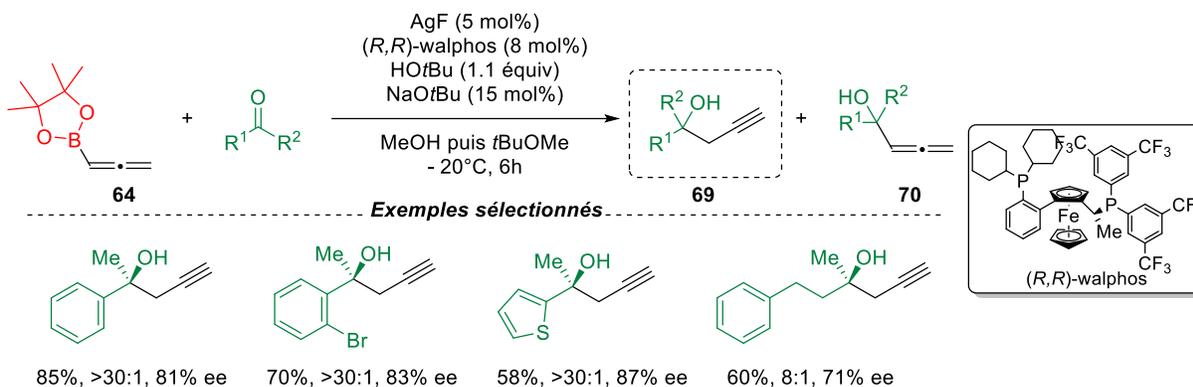


Schéma 45

Enfin, au cours de la dernière décennie, deux catalyses utilisant du cuivre (I) ont été rapportées dans la littérature. En 2010,^[71] l'utilisation du ligand diphosphine en présence de

cuivre acétate (CuOAc) et d'isopropylate de lithium (LiOiPr) a permis la synthèse énantiosélective d'alcools homopropargyliques avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés. Cette approche catalytique a démontré son efficacité pour la préparation de ces composés précieux, en fournissant des produits de haute qualité avec un contrôle stéréochimique adéquat (**Schéma 46**).

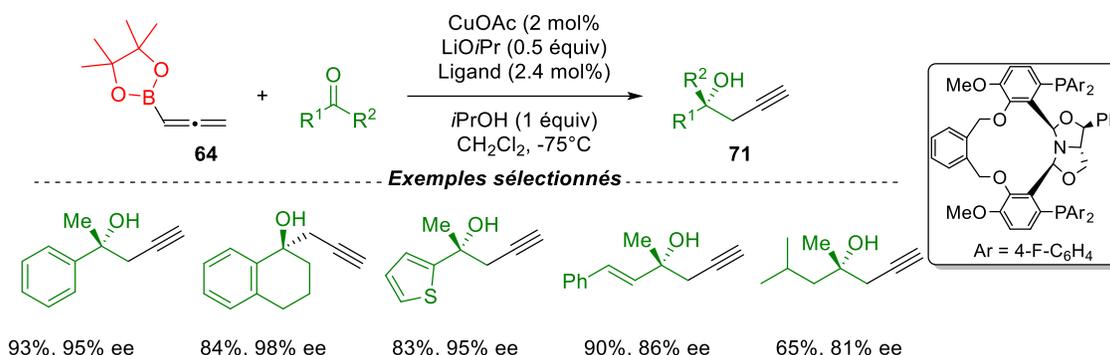


Schéma 46

Il a également été rapporté^[72] l'utilisation du mésityle cuivre en présence du ligand spiranique chiral pour l'ouverture diastéréosélective d'aldoses non protégés à partir du réactif allénique. Cependant, l'ajout de l'ester triméthoxyboronique a été nécessaire pour favoriser la forme aldéhydique réactive en équilibre avec la forme héli-acétale non réactive et majoritaire. La sélectivité en position anomérique est contrôlée par le ligand, ce qui permet d'obtenir des produits avec une diastéréosélectivité élevée dans cette réaction. Cette approche offre une méthode efficace pour la synthèse sélective d'aldoses non protégés, en exploitant les propriétés chélatantes du cuivre et du ligand chiral (**Schéma 47**).

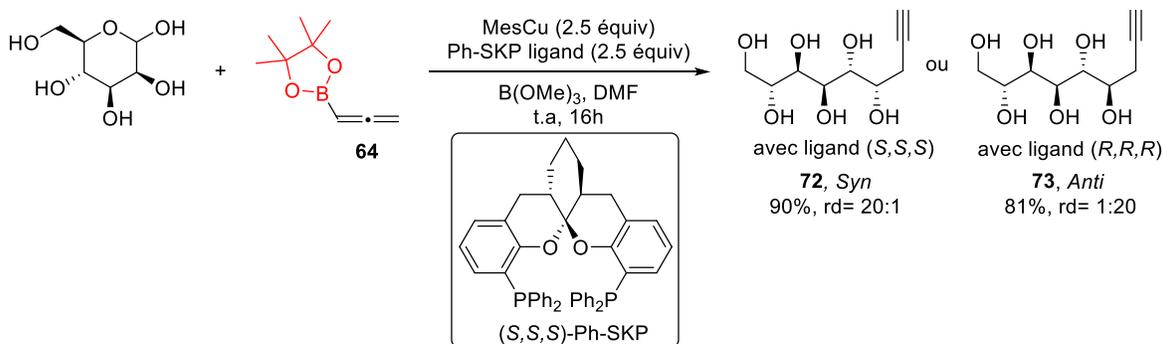


Schéma 47

Dans les deux cas la transmétallation est amorcée par un alkylate de cuivre qui est généré *in situ*, menant à la formation de l'allénylcuivre correspondant, noté **B**. La création de la liaison C–C s'effectue à travers un état de transition à six chaînons, désigné **C**, qui aboutit à la formation d'un nouvel alkylate de cuivre, **D**. Ce dernier peut alors participer à une autre transmétallation avec l'ester allénylboronique. Par la suite, l'ester boronique **E** est libéré. Son hydrolyse ultérieure permet d'obtenir le produit de propargylation désiré.

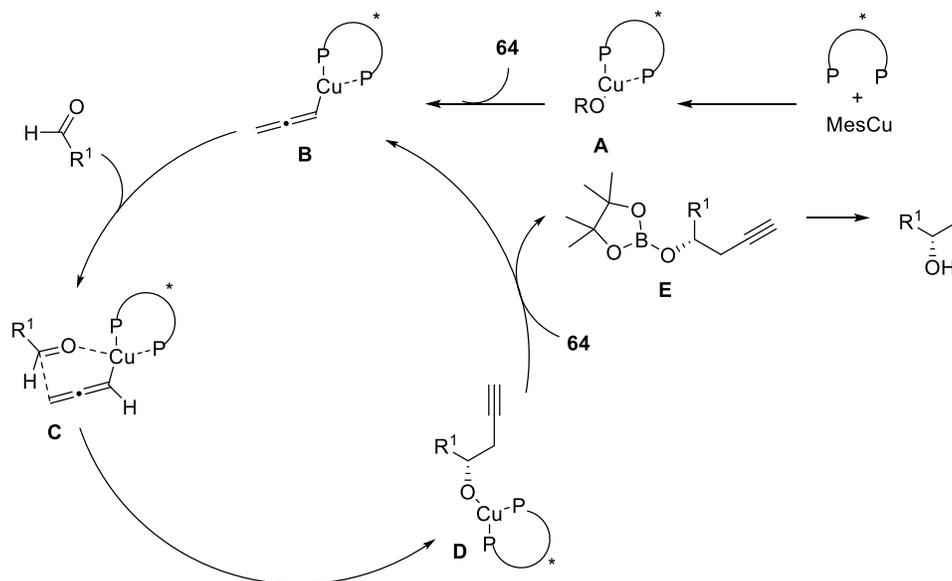


Schéma 48

La propargylation sélective a été réalisée avec succès en utilisant une catalyse métallique avec un ligand chiral, bien que cela soit limité aux allénylboranes non substitués. Parallèlement à ces études, l'activation des allénylboranes par organocatalyse a également permis la synthèse d'alcools homopropargyliques. Ces avancées démontrent la diversité des méthodes de synthèse disponibles pour obtenir ces composés précieux.

I.4.3 Réactions organocatalysées par des molécules organiques chirales

Au cours des deux dernières décennies, avec le développement croissant de l'organocatalyse, de nombreuses études ont été menées pour réaliser la propargylation des composés carbonylés en utilisant soit une base de Lewis, soit un acide de Lewis comme catalyseur.

Ces deux approches offrent des alternatives intéressantes à la catalyse métallique, permettant une synthèse plus douce et respectueuse de l'environnement, ouvrant ainsi la voie à la préparation efficace d'alcools homopropargyliques et d'autres produits dérivés. Ces recherches dans le domaine de l'organocatalyse contribuent à l'expansion des outils disponibles pour la synthèse de composés carbonylés fonctionnalisés.

1.4.3.1. Organocatalyse à l'aide d'acide

Les réactions d'allylboration catalysées par un acide de Brønsted ont suscité un intérêt considérable au sein de la communauté des chimistes de synthèse.^[73,74] En 2004, Akiyama^[75] et Terada^[76] ont indépendamment signalé l'utilité des acides phosphoriques chiraux dérivés de BINOL-AP en tant que catalyseurs chiraux. Par la suite, ces AP chiraux sont devenus une alternative importante aux catalyseurs métalliques pour les réactions de formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Cependant, malgré leurs avantages, cette méthodologie reste encore relativement peu développée pour la propargylation des aldéhydes.

Dans ce contexte, Antilla et Houk^[77] ont réalisé une avancée significative en développant la première méthode de synthèse des alcools homopropargyliques chiraux par un processus catalytique hautement énantiosélectif. Cette méthode implique la propargylation des aldéhydes en présence d'un acide phosphorique chiral **74** et de l'allénylborane (**Schéma 49**). Grâce à cette approche catalytique, ils ont pu obtenir des alcools homopropargyliques chiraux avec une excellente sélectivité énantiomérique.

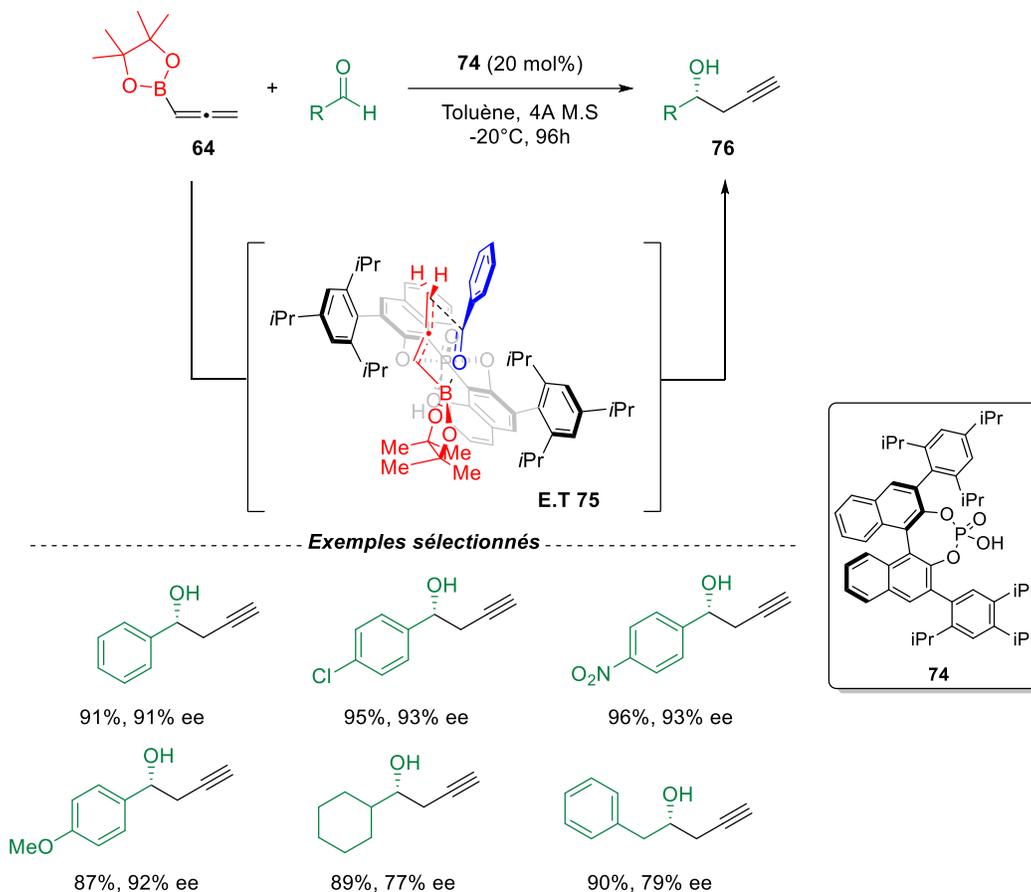


Schéma 49

Selon le mécanisme proposé par les auteurs, dans l'état de transition une liaison hydrogène entre l'acide phosphorique et l'oxygène en position pseudo-équatoriale du boronate **64** oriente l'allényl borane. Cette interaction permet de réduire les interférences stériques entre les groupements *i*-propyles et les méthyles de la structure pinacol, ce qui induirait une torsion déstabilisante de l'état de transition. Par la suite, la coordination de l'aldéhyde au bore s'effectue en présentant sa face-*Si*, conduisant à la formation de l'état de transition **E.T 75**.

En parallèle, Chen et Roush^[78] ont étudié la sélectivité de la propargylation en utilisant des acides phosphoriques chiraux (**R**)-**74** et (**S**)-**74** en conjonction avec l'allénylborane chiral énantioenrichi **77**. Ils ont observé que la formation des alcools homopropargyliques correspondants se réalisait avec de bons rendements et une excellente sélectivité énantiomérique. De plus, la diastéréosélectivité dépendait de la configuration de l'acide phosphorique utilisé : avec l'acide phosphorique (**S**)-**74**, le produit *anti* était obtenu lors de la propargylation des aldéhydes, tandis qu'avec l'acide phosphorique (**R**)-**74**, le produit *syn* était obtenu dans tous les cas (**Schéma 50**).

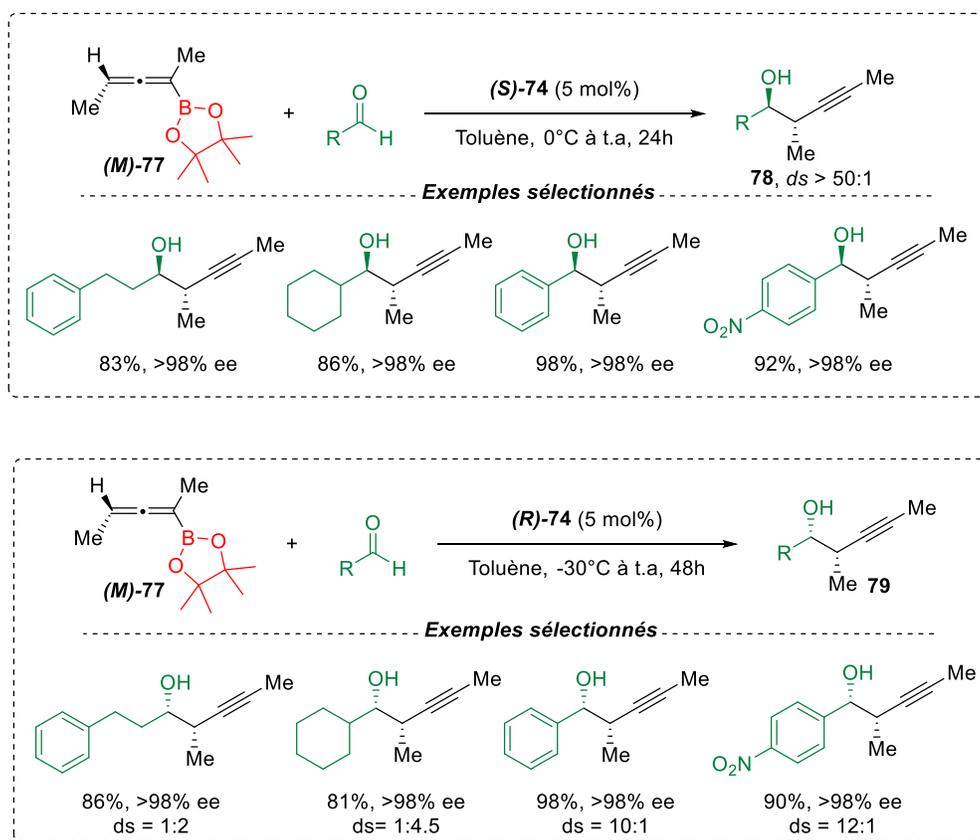


Schéma 50

Il est important de noter que la réaction de **77** avec les aldéhydes en présence de (**S**)-**74** s'est déroulée à une vitesse plus élevée que la réaction avec la paire (**R**)-**74**. Ces différences de vitesse constituent la base d'une possible résolution cinétique d'un allénylboronate racémique, tel que **77**, dans des réactions catalysées par des acides phosphoriques chiraux tels que **74**, et cela éliminerait le besoin de synthétiser des réactifs allénylboranes énantio-purs pour les utiliser dans

les réactions d'allénylboration des aldéhydes. Ainsi, un seul énantiomère du catalyseur acide phosphorique pourrait être en mesure de sélectionner l'énantiomère d'allénylboronate le plus réactif à partir d'un mélange racémique et de diriger son addition à l'aldéhyde avec une diastéréosélectivité élevée. Suite à ces résultats, ils ont réalisé un dédoublement cinétique de l'allénylborane chiral racémique (**Schéma 51**).^[79]

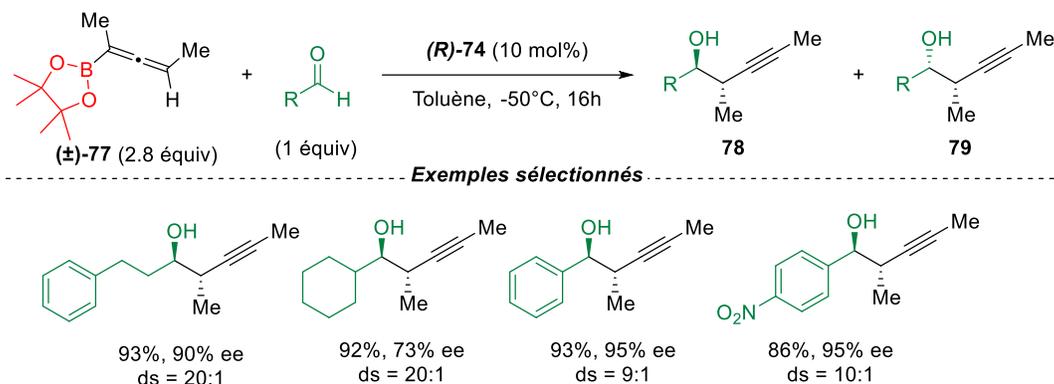


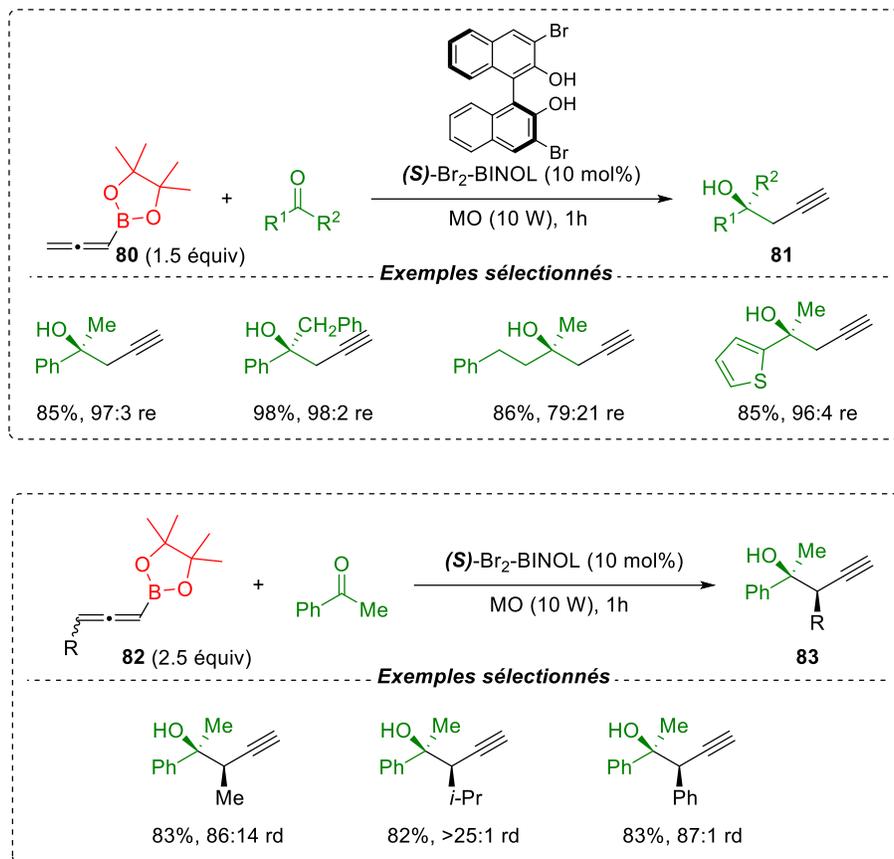
Schéma 51

Une autre approche d'activation en organocatalyse consiste à utiliser des bases de Lewis.

1.4.3.2. Organocatalyse à l'aide de base de Lewis

Les diols chiraux, utilisés en tant que bases de Lewis et en quantités catalytiques, ont la capacité d'activer les esters boroniques achiraux ou chiraux racémiques, les rendant ainsi nucléophiles chiraux.^[80,81] Cette activation est particulièrement efficace avec les bisphénols chiraux.^[82-84]

Dans ce contexte, Schaus^[85] a démontré que le 3,3-dibromo-BINOL pouvait être utilisé comme un promoteur efficace pour la propargylation stéréosélective des cétones. Sous les conditions catalytiques optimales, les allénylboronates achiraux ont réagi avec les cétones pour former les produits correspondants avec de bons rendements et des énantiosélectivités élevées (ee jusqu'à 98%). Dans le cas des allénylboranes racémiques, il a été observé la formation préférentielle des produits **86a-syn** avec d'excellentes diastéréosélectivités (rd > 86:14) ainsi que de bons excès énantiomériques pour les diastéréoisomères majoritaires (ee > 86%) (**Schéma 52**).



Sch\u00e9ma 52

Les auteurs avancent l'id\u00e9e de la formation de deux interm\u00e9diaires diast\u00e9rom\u00e8res en pr\u00e9sence du diol chirale, qui agit en tant que base de Lewis. Ces interm\u00e9diaires r\u00e9agissent \u00e0 des vitesses diff\u00e9rentes, permettant ainsi un d\u00e9doublement cin\u00e9tique. Ils proposent un mod\u00e8le dans lequel les groupes m\u00e9thyles de l'ac\u00e9toph\u00e9none et de l'all\u00e9nylboronate sont antip\u00e9riplanaires dans l'\u00e9tat de transition **84a**.^[86] \u00c0 l'inverse, la formation minoritaire du diast\u00e9roisom\u00e8re **83-anti** s'explique par la pr\u00e9sence d'une interaction gauche d\u00e9favorable entre le m\u00e9thyle et le ph\u00e9nyle de l'ac\u00e9toph\u00e9none avec le groupe m\u00e9thyle de l'all\u00e8ne dans l'\u00e9tat de transition **84b** (Sch\u00e9ma 53).

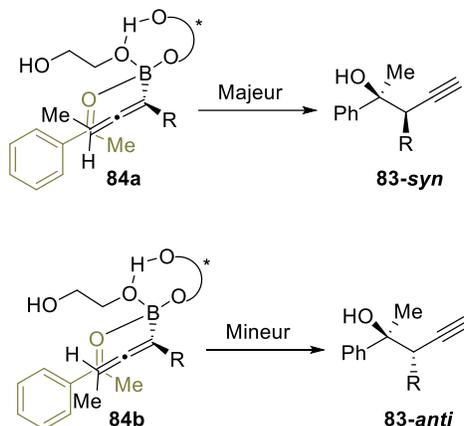


Schéma 53

Ainsi, la propargylation des aldéhydes à partir des allénylboranes est une réaction bien décrite, dont le mécanisme S_E2' est bien établi. Ce mécanisme implique une transition cyclique à six chaînons où la face d'attaque de l'allénylborane et la face d'approche de l'aldéhyde sont fixées simultanément. L'énantiosélectivité du produit est donc régulée par la pureté chirale de l'allénylborane ou par la présence de ligands chiraux dans le milieu réactionnel. Dans le cas des allénylboranes substitués, l'utilisation de ligands chiraux peut permettre de modifier la diastéréosélectivité observée, généralement en faveur du produit *anti*. Cependant, l'énantiosélectivité reste principalement contrôlée par l'allénylborane énantiomériquement enrichi. Cela met en évidence l'importance de la pureté chirale de l'allénylborane dans la régulation de l'énantiosélectivité, tandis que les ligands chiraux peuvent moduler la diastéréosélectivité.

Ces travaux antérieurs nous permettent de considérer la possibilité d'une réaction de 1-silyl-1-allénylboranes *via* un mécanisme S_E2' , conduisant à la formation prédominante du produit *anti*. Cette réaction constituera l'objectif principal de notre deuxième partie de recherche (Schéma 54).

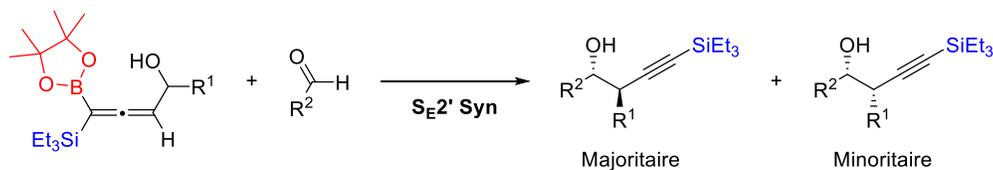


Schéma 54

II . Synthèse des 4-hydroxy et 4-amino-1-silyl-1-allénylboranes

II.1 Introduction

L'objectif principal de cette étude est de développer une nouvelle méthode stéréosélective, s'inscrivant dans la continuité des travaux du Dr Ishak, permettant d'obtenir des 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylboranes à partir d'époxydes acétyléniques. La séquence réactionnelle proposée implique tout d'abord la déprotonation des époxydes en position acétylénique, suivie d'une transmétallation avec un réactif silyboré. L'idée sous-jacente était que le complexe de bore formé réagirait spontanément par un réarrangement métallate-1,2, entraînant la migration du groupe silylé et l'ouverture du cycle (**Schéma 55**).

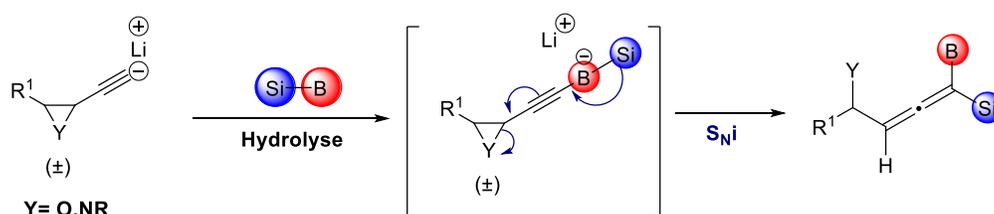


Schéma 55

II.2 Préparation des substrats de départ

Afin d'exemplifier la méthode de synthèse mise au point au laboratoire, plusieurs époxydes acétyléniques *trans* ont tout d'abord été préparés.

II.2.1 Préparation des époxydes acétyléniques

Pour obtenir les époxydes acétyléniques de configuration *trans*, nous avons employé deux voies de synthèse. Dans les deux voies de synthèse, ces époxydes ont été obtenus sous forme racémique par époxydation des énynes (*E*) correspondantes, elles-mêmes préparées par couplage du (*E*)-dichloroéthylène commercial avec un réactif de Grignard (**Schéma 56**).

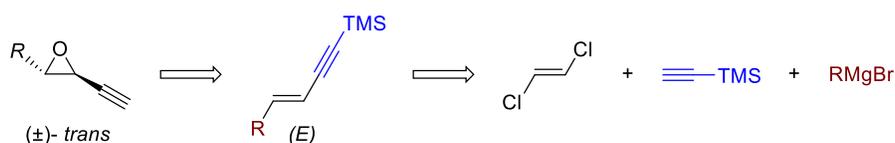
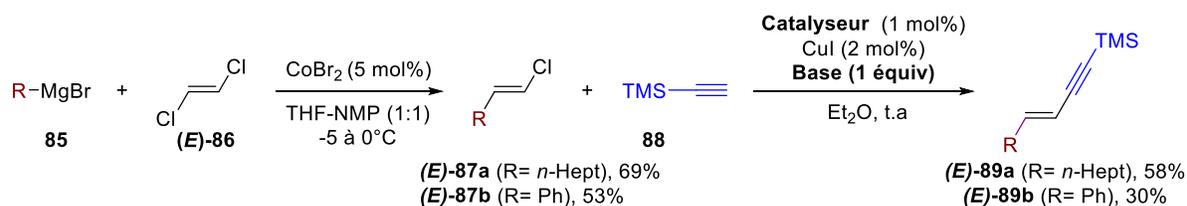


Schéma 56

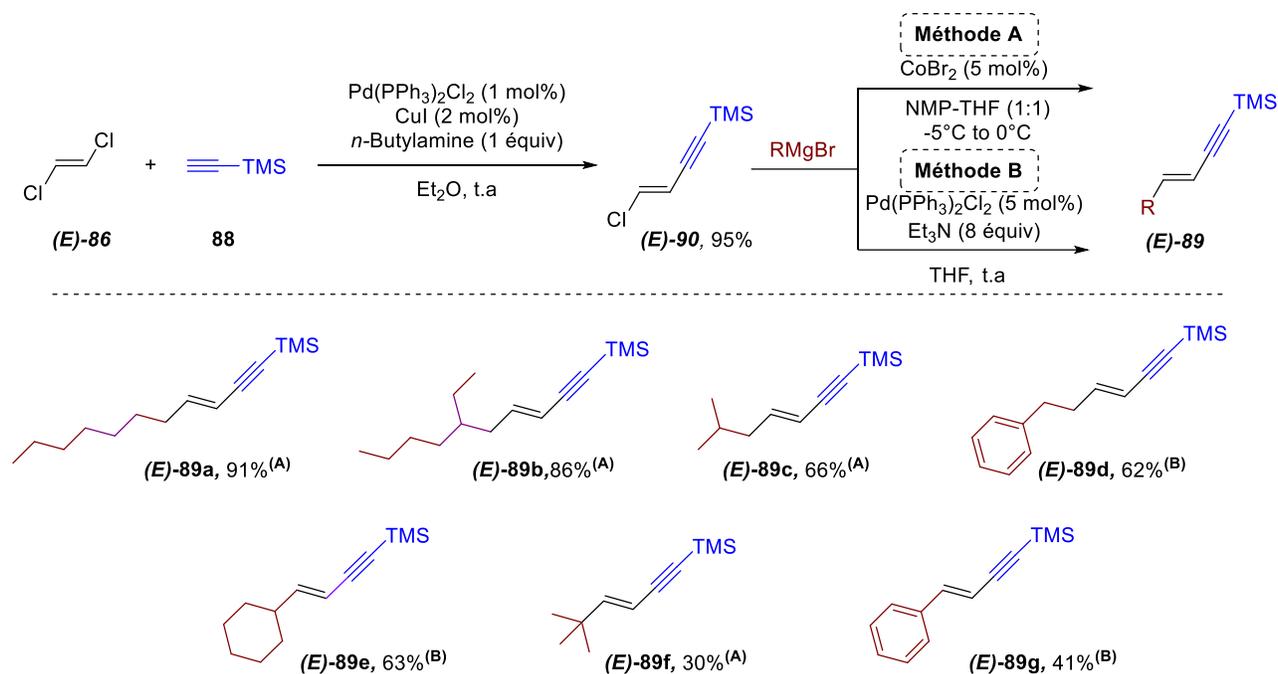
Dans un premier temps, la synthèse des enynes a été envisagée en utilisant un couplage catalysé par 5 mol% de CoBr_2 dans un mélange 1/1 de THF et de NMP à une température comprise entre -5°C et 0°C .^[87] Dans ces conditions, le couplage avec *n*-HeptMgCl a permis d'obtenir le chlorure vinylique **87**, sous la forme d'un unique isomère (*E*), avec un bon rendement de 69%. Un couplage de Sonogashira entre le chlorure vinylique **87** et le triméthylsilylacétylène **88** commercial a ensuite été envisagé (**Tableau 1**). En présence de 2 mol% de CuI dans Et_2O à température ambiante, avec 1 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ et d'un équivalent de *n*-butylamine ou de diisopropylamine, quasiment aucune réaction n'a été observée (entrées 1 et 2). L'utilisation de pipéridine s'est avérée légèrement plus efficace en conduisant à l'enyne **89a** avec un faible rendement de 15% (entrée 3). Enfin, en utilisant 1 mol% de $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, un rendement bien meilleur de 58% a été atteint (entrée 4). Cependant, les mêmes conditions de couplage appliquées au chlorure vinylique **87b**, préparé avec 53% de rendement par couplage cobalto-catalysé du (*E*)-dichloroéthylène avec PhMgCl , n'ont permis d'obtenir l'enyne **89b** qu'avec un rendement de seulement 30% (entrée 5).



Entrée	Substrat	catalyseur	Base	89 (%)
1		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Butylamine	0
2	87a	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Diisopropylamine	5
3		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Piperidine	19
4		Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	Piperidine	58
5	87b	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	Piperidine	30

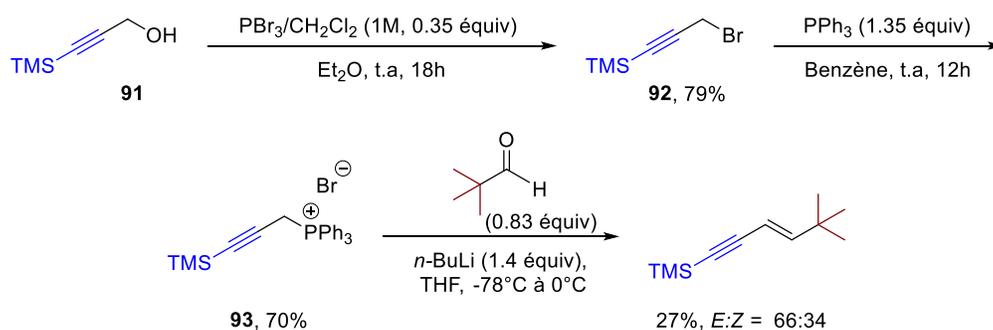
Tableau 1

Cette séquence réactionnelle conduisant à des rendements faibles sur les deux étapes ($\leq 40\%$), une autre approche, commençant par le couplage de Sonogashira entre le (*E*)-dichloroéthylène et le triméthylsilylacétylène, a été explorée (**Schéma 57**). Ce couplage a été conduit avec 1 mol% de Pd(PPh₃)Cl₂ dans Et₂O à température ambiante en présence d'un équivalent de *n*-butylamine et de 2 mol% de CuI, et a permis d'obtenir la (*E*)-chloroényne **90**, sous forme d'un unique isomère, avec un excellent rendement isolé de 95%. Le même couplage cobalto-catalysé que précédemment appliqué à la (*E*)-chloroényne **87** s'est avéré efficace pour accéder aux énynes (*E*)-**89** avec de bons rendements sur les deux étapes (**Schéma 57, Méthode A**). Dans d'autres cas, de meilleurs rendements ont été obtenus à l'aide d'un couplage de Kumada–Corriu réalisé avec 5 mol% de Pd(PPh₃)Cl₂ en présence d'un excès de triéthylamine dans le THF à température ambiante (**Schéma 57, Méthode B**).



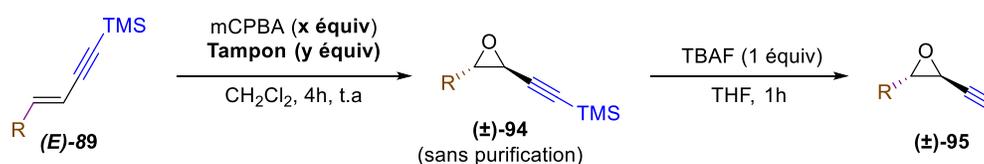
Sch\u00e9ma 57

L'\u00e9nyne d\u00e9riv\u00e9e de *t*-BuMgBr n'a cependant pas pu \u00eatre pr\u00e9par\u00e9e de fa\u00e7on satisfaisante par cette s\u00e9quence r\u00e9actionnelle. Une autre voie de synth\u00e8se a donc \u00e9t\u00e9 envisag\u00e9e (**Sch\u00e9ma 58**). Cette autre voie de synth\u00e8se commence par l'activation du 3-(trim\u00e9thylsilyl)prop-2-ynol **91** commercial avec PBr₃ dans Et₂O \u00e0 temp\u00e9rature. Le (3-bromoprop-1-yn-1-yl)trim\u00e9thylsilane **92**, obtenu avec 79% de rendement, a ensuite \u00e9t\u00e9 transform\u00e9 en sel de phosphonium **93** par r\u00e9action avec PPh₃. Ce sel de phosphonium, obtenu avec 70% de rendement, a finalement \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 dans une r\u00e9action de Wittig avec le pivalald\u00e9hyde. Malheureusement, cette derni\u00e8re r\u00e9action n'a conduit \u00e0 l'enyne attendue qu'avec un faible rendement de 27% et une mauvaise s\u00e9lectivit\u00e9 *E*:*Z* de 66:34.



Sch\u00e9ma 58

Les ényne ainsi préparées ont ensuite été époxydées. L'époxydation a été étudiée sur l'ényne avec le substituant *n*-heptyle et a tout d'abord été réalisée avec un équivalent de mCPBA pendant 4 h dans CH₂Cl₂ à température ambiante (**Tableau 2**). Cependant, dans ces conditions aucune époxydation n'a été observée (entrée 1). Nous avons alors fait varier le nombre d'équivalents de mCPBA et utilisé un milieu tamponné dans le but de neutraliser l'acidité générée au cours de la réaction. Avec deux équivalents de mCPBA et dix équivalents de NaH₂PO₄, encore une fois, seule l'enyne de départ a été détectée (entrée 2). Dans les mêmes conditions opératoires, seul un plus large excès de mCPBA a permis d'observer la formation de l'époxyde. Avec trois et quatre équivalents de mCPBA, l'époxyde souhaité a toutefois été obtenu avec des rendement modestes de 22% et 50%, respectivement (entrées 3 et 4). Deux essais ont également été réalisés en remplaçant NaH₂PO₄ par Na₂HPO₄ (entrée 5) ou en utilisant un mélange 1/1 de NaH₂PO₄ et NaHCO₃ (Entrée 6). Malheureusement, dans ces conditions avec quatre équivalents de mCPBA la réaction n'a conduit qu'à une conversion partielle avec une importante dégradation. L'emploi de Na₂HPO₄ apparaît donc nécessaire à l'obtention de l'époxyde ce qui est peut-être à mettre en rapport avec son pK_a proche de la neutralité (pK_a = 7,21)



Entrée	Substrat	mCPBA (x équiv)	Tampon (y équiv)	Rdt (%) ^a
1		1	NaH ₂ PO ₄ (-)	0
2		2	NaH ₂ PO ₄ (10)	0
3		3	NaH ₂ PO ₄ (10)	22
4	<i>n</i> -Hept	4	NaH ₂ PO ₄ (20)	50
5		4	Na ₂ HPO ₄ (20)	0
6		4	NaH ₂ PO ₄ :NaHCO ₃ (20)	0

(a) Rendement déterminée par RMN ¹H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le biphenyl comme étalon interne.

Tableau 2

Finalement, pour accéder aux époxydes acétyléniques nécessaires à notre étude, nous avons entrepris la désilylation de la position acétylénique (**Schéma 59**). Cette réaction a été réalisée sans purification de l'époxyde silylé précédent. Elle a été conduite avec un équivalent de TBAF dans le THF à température ambiante et a permis d'obtenir l'époxyde acétylénique *trans* recherché, sous forme racémique, avec un rendement isolé correct de 50% sur deux étapes. La même séquence réactionnelle époxydation/désilylation a ensuite été appliquée aux autres énynes pour donner les époxydes désilylés avec des rendements isolés variant de 8% à 56% sur les deux étapes.

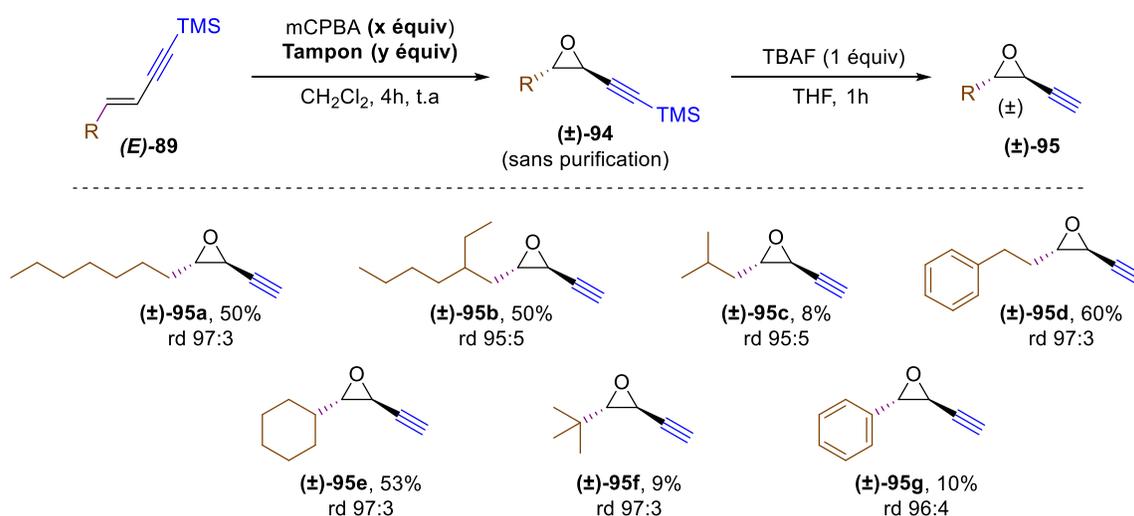
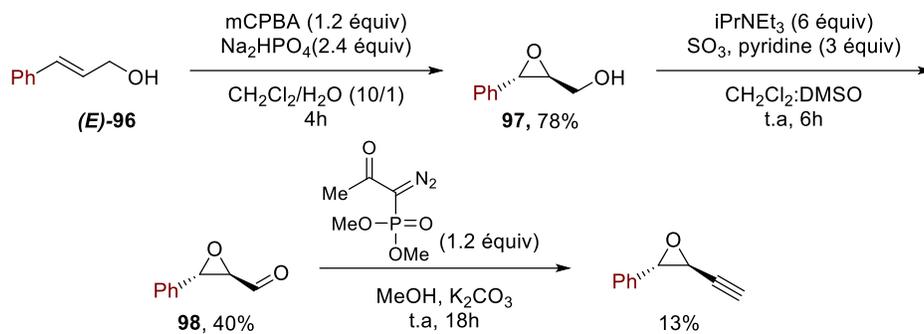


Schéma 59

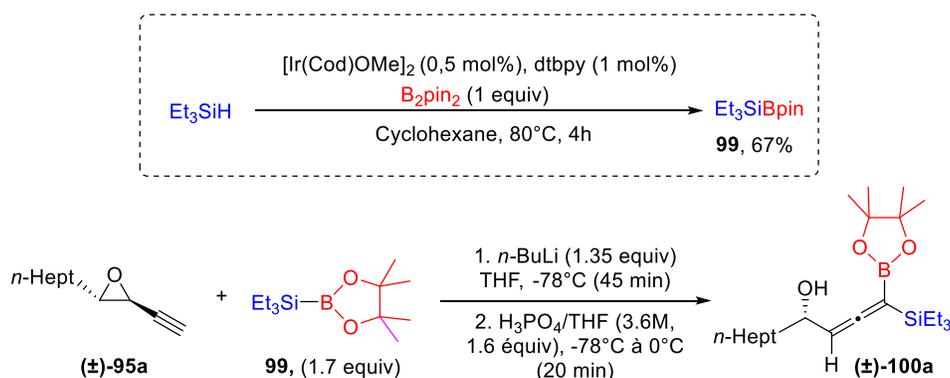
Les rendements particulièrement faibles obtenus avec certaines énynes nous ont conduits à envisager une autre voie d'accès aux époxydes acétyléniques désilylés. Nous avons en particulier étudié la possibilité d'obtenir l'époxyde avec le substituant phényle en utilisant la méthode décrite par Patrick Pale et ces collaborateurs^[88] (**Schéma 60**). Dans un premier temps, l'époxydation de l'alcool cinnamylique (*E*)-96 a été effectuée dans des conditions comparables à celles que nous avons précédemment utilisées. Cette méthode a permis d'obtenir l'époxyde 97 avec un rendement isolé satisfaisant de 78%. La suite de la synthèse s'est cependant avérée moins intéressante en termes de rendement puisque l'oxydation ménagée de la fonction alcool suivie de l'homologation de Seyfert–Gilbert n'ont permis d'obtenir l'époxyde 98 qu'avec un rendement de seulement 5% sur ces deux étapes.



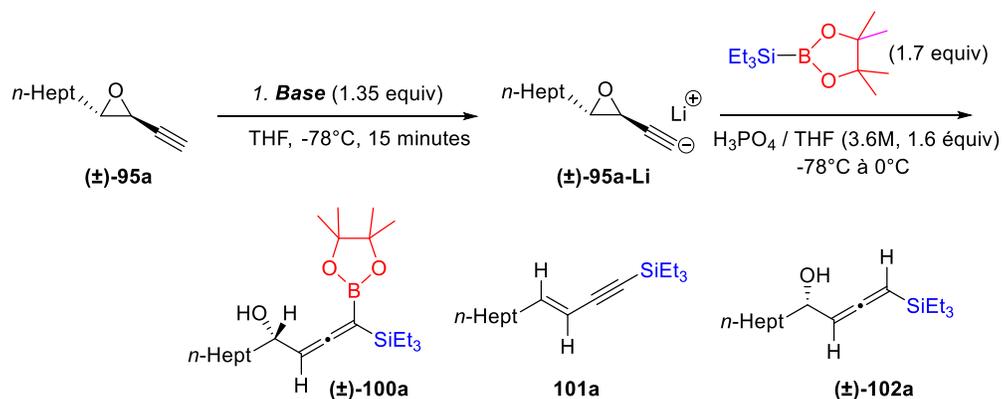
Sch\u00e9ma 60

II.3 \u00c9tude de du r\u00e9arrangement m\u00e9tallate-1,2

Apr\u00e8s avoir synth\u00e9tis\u00e9 les \u00e9poxydes ac\u00e9tyl\u00e9niques, nous avons entrepris d'exemplifier leur r\u00e9action d'ouverture avec un silylborane dans les conditions exp\u00e9rimentales \u00e9tablies au laboratoire lors d'une th\u00e8se pr\u00e9c\u00e9dente. Au laboratoire, la synth\u00e8se du 4-hydroxy- silyl-1-all\u00e9nylborane **100a** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e avec un rendement de 88% \u00e0 partir de l'\u00e9poxyde **95a** avec 1,35 \u00e9quivalent de *n*-BuLi et 1,7 \u00e9quivalents de Et₃SiBpin **99** pendant 45 min dans le THF \u00e0 -78 \u00b0C (Sch\u00e9ma 61). L'\u00e9tude a tout d'abord d\u00e9montr\u00e9 l'importance d'utiliser Et₃SiBpin, facilement pr\u00e9par\u00e9 avec 67% de rendement, en adaptant une proc\u00e9dure d\u00e9velopp\u00e9e par Hartwig.^[89] Des probl\u00e8mes de reproductibilit\u00e9 des r\u00e9sultats avaient en effet \u00e9t\u00e9 mis en \u00e9vidence lorsque que Me₂PhSiBpin, r\u00e9actif commercial, est employ\u00e9. L'\u00e9tude a aussi mis en \u00e9vidence l'instabilit\u00e9 du 4-hydroxy- silyl-1-all\u00e9nylborane **100a** en particulier lors de l'hydrolyse qui doit imp\u00e9rativement \u00eatre effectu\u00e9e \u00e0 -78 \u00b0C avec 1,6 \u00e9quivalents de H₃PO₄ \u00e0 3,6 M dans le THF pour obtenir un bon rendement (88%).



Sch\u00e9ma 61



Entr\u00e9e	Base	100a (%) ^c	101a (%) ^c	102a (%) ^c
1	<i>n</i> -BuLi / hexanes (1,6 M)	–	20	
2	<i>n</i> -BuLi / heptane (2,5 M)		60	
3	<i>n</i>-BuLi / pentane (3,2 M)^a	75	15	
4	<i>t</i> -BuLi / pentane (1,7 M)	–	40	
5	LDA/ pentane (1,6 M) ^b	–	25	
6	LDA/ hexanes (2 M)	–	30	
7	MeLi / Et₂O (1,5 M)	82	13	
8	MeLi / DME (3,2 M)	5	20	15

(a) Dilution \u00e0 partir d'une solution de *n*-BuLi \u00e0 11 M dans le pentane.

(b) Pr\u00e9par\u00e9 \u00e0 partir de *n*-BuLi (1,6 M dans hexanes).

(c) Rendement d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H \u00e0 300 MHz sur le brut r\u00e9actionnel avec le biph\u00e9nyle comme \u00e9talon interne.

Tableau 3

Comme le montre le tableau, le choix de la base a une importance capitale sur le d\u00e9roulement de la r\u00e9action. De mani\u00e8re int\u00e9ressante, seul *n*-BuLi \u00e0 une concentration de 3,2 M dans le pentane et MeLi \u00e0 une concentration de 1,5 M dans Et₂O ont en effet permis d'obtenir le 4-hydroxy-1-boryl-1-all\u00e9nylsilane **100** avec des rendements satisfaisants (entr\u00e9es 3 et 7). Les autres bases conduisent soit \u00e0 l'\u00e9nyne **101** seule soit \u00e0 l'\u00e9nyne accompagn\u00e9e du produit de proto-d\u00e9borylation de **102**. Nous avons pu d\u00e9montrer sans ambigu\u00eft\u00e9 que l'\u00e9nyne **101** est issue de la d\u00e9gradation du

4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilane. Elle a en effet été obtenue lors de la tentative de purification du 4-hydroxy-

1-boryl-1-allénysilane par chromatographe sur colonne de silice (SiO_2) ou d'alumine neutre (Al_2O_3) comme les spectres de RMN ^1H à 400 MHz avant et après chromatographie de la **Figure 2**. Au cours de notre étude, nous avons également pu mettre en évidence une dégradation spontanée du 4-hydroxy- silyl-1-allénylborane en ényne; après 1 h de conservation à température ambiante ou 12 h à -5°C , l'ényne devient majoritaire dans le mélange.

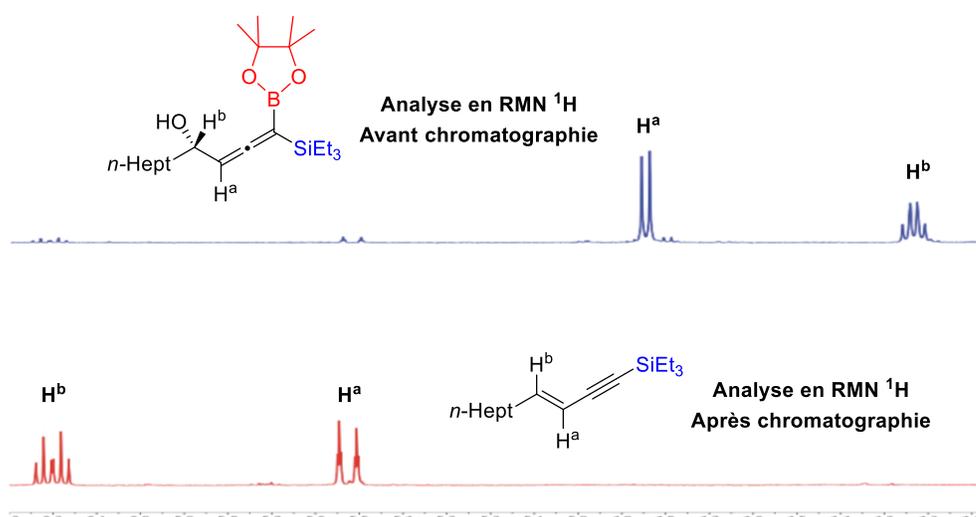


Figure 2

La présence d'eau conduit également à une dégradation du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100** en ényne (**Schéma 63**). Cette dégradation peut être expliquée par l'addition nucléophile d'une molécule d'eau sur le 4-hydroxy-1- silyl-1-allénylborane **100** pour former un ate-complexe de bore lequel éliminerait une molécule d'eau selon un processus de type $\text{E2}'$.

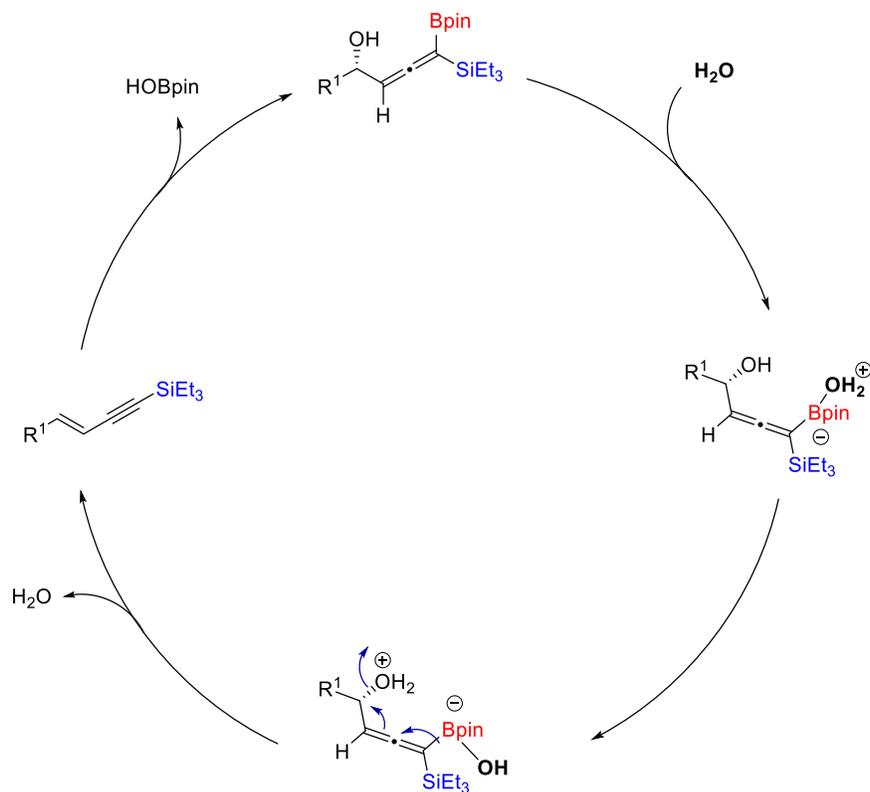


Schéma 63

Au-delà de l'obtention de l'ényne, les très modestes rendements obtenus avec les autres bases suggèrent une déprotonation peu efficace. L'état d'agrégation des espèces organométalliques en solution peut peut-être expliquer ce résultat.^[90] De telles bases peuvent en effet se présenter en solution sous forme de tétramères ou d'hexamères voire d'oligomères supérieurs. Un état d'agrégation important affaiblit la capacité de déprotonation des bases les rendant moins efficaces pour arracher le proton acétylénique dans notre cas. Ces états d'agrégation dépendent de divers facteurs comme de la nature de la base elle-même, de la nature du solvant, de la concentration mais également de la présence de sels inorganiques tel $LiOH$.

Les conditions de déprotonation mises au point ont ensuite été testées dans une réaction monotope. En additionnant 1,35 équivalent de *n*-BuLi à 3,2 M dans le pentane à une solution de l'époxyde **95a** et de 1,70 équivalents de Et₃Bpin dans le THF à -78 °C et, après 45 minutes, en hydrolysant avec 1,6 équivalents de H₃PO₄ à 3,6 M dans le THF, des résultats similaires ont été obtenus (**Schéma 64**). Pour sa facilité de mise en œuvre, nous avons conservé cette réaction monotope pour la suite de notre étude.

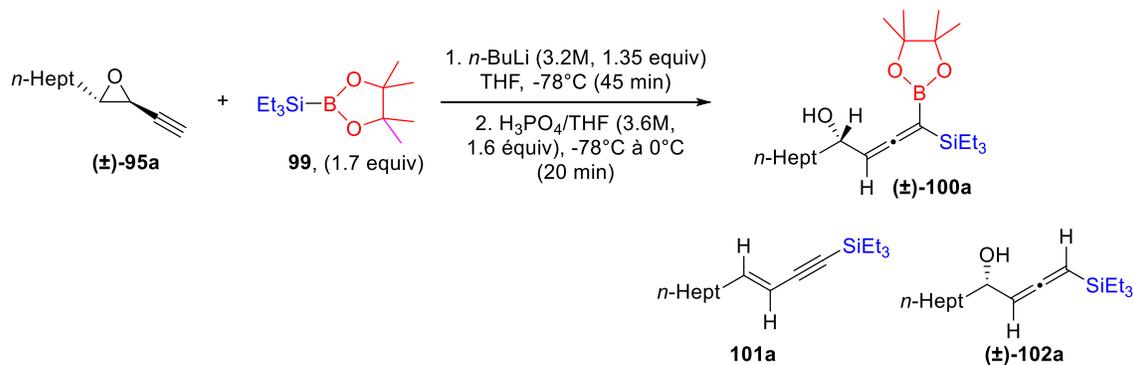
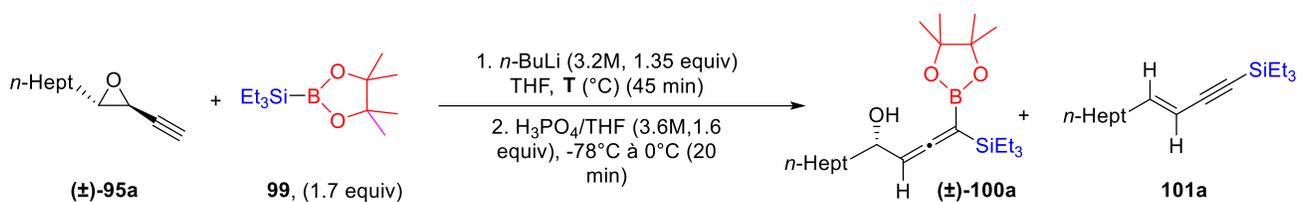


Schéma 64

II.3.2 Etude de l'effet de température

L'impact de la température sur le déroulement de la réaction a ensuite été étudié (**Tableau 4**). Dans tous les cas, l'hydrolyse a été effectuée de -78 °C à 0 °C avec 1,6 équivalents d'une solution 3,6 M de H₃PO₄ dans le THF. Comme nous l'avons vu, avec 1,35 équivalent de *n*-BuLi à 3,2 M dans le pentane et 1,7 équivalents de Et₃NBpin, à une température de -78 °C la réaction se révèle très efficace permettant d'obtenir le 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** avec un rendement de 75%. Dans ces conditions, l'ényne est également obtenue avec un rendement de 15% (entrée 1). En réalisant la réaction dans les mêmes conditions à -40 °C, une dégradation importante a été observée conduisant à l'ényne, comme unique produit, avec un rendement de 80% (entrée 2). Une augmentation graduelle de la température de -78 °C à -40 °C (entrée 3) ou à 0 °C (entrée 4) a mis en évidence une augmentation de la proportion d'ényne au détriment de 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a**, confirmant ainsi la dégradation de ce dernier avec une élévation de la température.



Entrée	T ($^{\circ}\text{C}$)	100a (%)	101a (%)
1	-78	75	15
2	-40	-	80
3	$-78 \rightarrow -40$	27	68
4	$-78 \rightarrow 0$	15	80

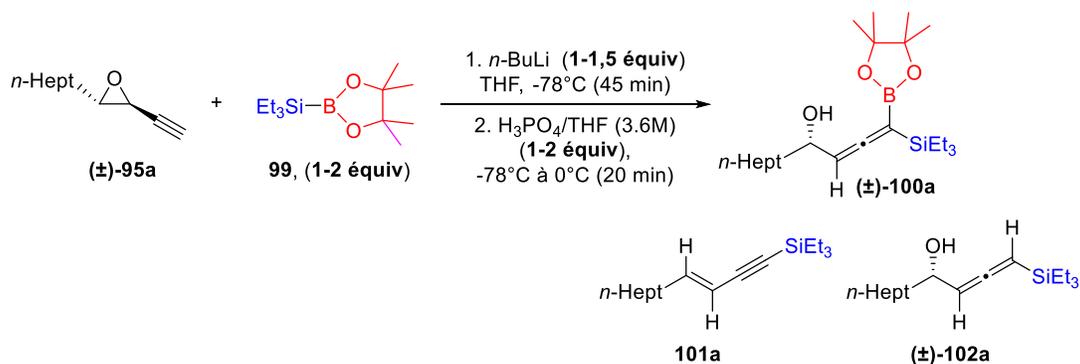
(a) Rendement déterminée par RMN ^1H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le biphenyle comme étalon interne.

Tableau 4

Cette étude a montré qu'il est impératif de maintenir la température de réaction à -78°C afin de prévenir la dégradation du 4-hydroxy-1-silyl-1-alkénylborane.

II.3.3 Étude de la stœchiométrie

Une optimisation de la stœchiométrie des réactifs et du temps de réaction a ensuite été entreprise (**Tableau 5**). Dans tous les essais, $n\text{-BuLi}$ à 3,2 M dans le pentane a été utilisé et la déprotonation conduite pendant 45 min à -78°C dans le THF. Une légère diminution du rendement a tout d'abord été observée lorsque la quantité de base a été réduite de 1,35 équivalent à un équivalent (entrées 2 vs. 1).



Entrée	<i>n</i> -BuLi (équivalent)	Et ₃ SiBpin (équivalent)	H ₃ PO ₄ (équivalent)	100a (%)	101a (%)	102a (%)
1	1.35	1.7	1.6	75	15	-
2	1	1.7	1.6	70	20	-
3	1	1	1	-	50	26
4	1	2	1	82	13	-
5	1	2	2	10	80	5

^(a) Rendement déterminée par RMN ¹H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le biphenyl comme étalon interne.

Tableau 5

Après plusieurs essais en modifiant la stœchiométrie des réactifs, les meilleurs résultats ont été obtenus avec un équivalent de *n*-BuLi à 3,2 M dans le pentane, deux équivalents de Et₃SiBpin et un équivalent de H₃PO₄ (entrée 4). L'impact bénéfique observé en employant un excès de silylborane Et₃SiBpin peut être expliqué en invoquant la transmétallation de l'alcoolate de lithium, généré initialement, en alcoolate de bore (**Schéma 65**). Du fait d'une liaison O–B significativement plus courte que la liaison O–Li (1,36–1,47 Å vs 1,92–2,00 Å), cet alcoolate de bore doit être plus stable que son analogue lithié et donc moins enclin à se dégrader. La formation de cet alcoolate de bore pourrait aussi expliquer le résultat obtenu avec un seul équivalent de Et₃SiBpin (entrée 3). Dans ce cas, l'alcoolate de lithium, moins stable que son analogue boré, ne pouvant être transmétallé conduirait à l'ényne par dégradation. Dans ce cas, la réaction conduit également à 26% du produit issu de la proto-déborylation, produit dont il est difficile de rationaliser la formation.

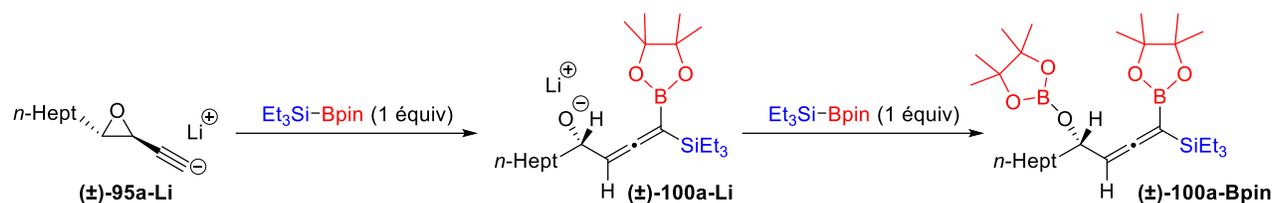
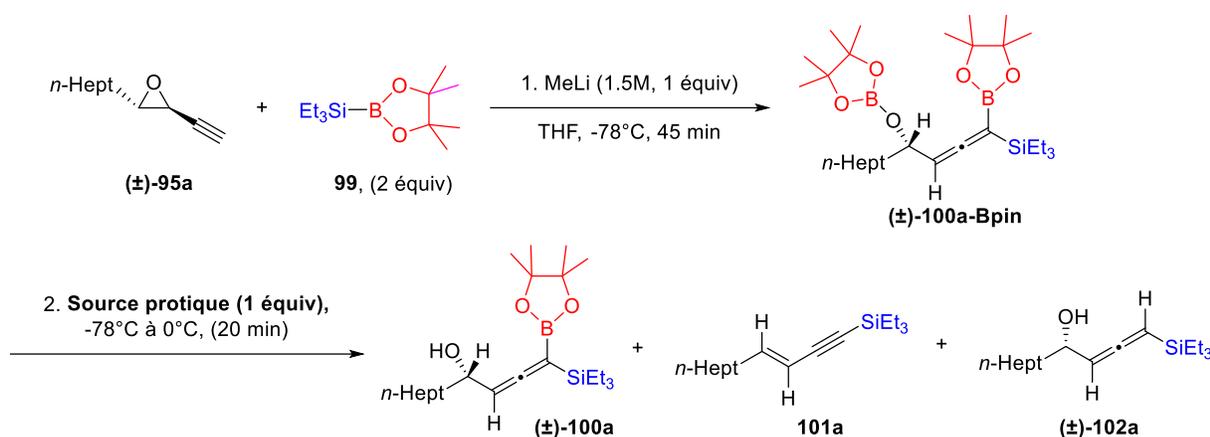


Schéma 65

Cette étude a également montré l'influence de la quantité de H₃PO₄ utilisé comme source protique lors de l'hydrolyse, un rapport 1/1 de *n*-BuLi et de H₃PO₄ apparaissant optimal (entrées 4 vs 5).

II.3.4 Etude des conditions d'hydrolyse

L'influence de la source protique utilisée lors de l'étape d'hydrolyse sur la réaction a également été étudiée. Dans tous les essais, l'époxyde a été déprotoné en position acétylénique en utilisant un équivalent de MeLi à 1,5 M dans Et₂O en présence de deux équivalents de Et₃SiBpin pendant 45 min à -78 °C dans le THF. L'étape d'hydrolyse a ensuite été réalisée en testant plusieurs sources protiques de -78°C à 0 °C ; à chaque fois un équivalent de cette source a été utilisée afin de maintenir un rapport 1/1 avec la base que l'étude précédente avait montrée comme étant le rapport optimal (**Tableau 6**).



Entrée	Source protique	Conversion(%)	100a (%)	101a (%)	102a(%)
1	H ₃ PO ₄ /THF (3,6M)	95	75	15	–
2	NaH ₂ PO ₄ (Solide)	95	traces	50	45
3	Na ₂ HPO ₄ (Solide)	95	traces	46	49
4	H ₂ SO ₄ /THF (3,6M)	95	–	47	48
5	HCl/Et ₂ O (4M)	95	19	57	–
6	AcOH glacial	95	82	13	–

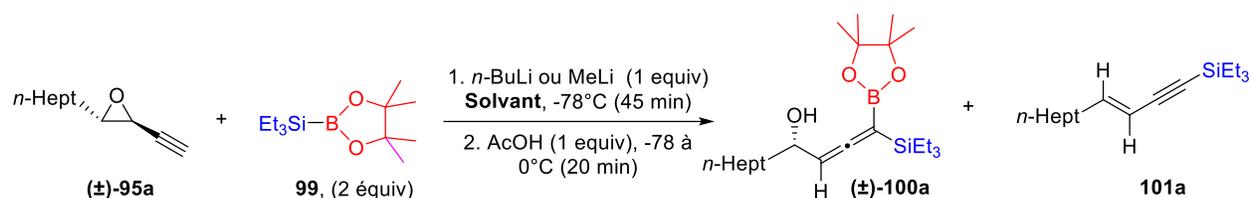
(a) Rendement déterminée par RMN ¹H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le biphenyl comme étalon interne.

Tableau 6

L'utilisation de NaH₂PO₄ ou Na₂HPO₄ comme sources acides protiques n'a pas permis d'accéder au produit souhaité qui n'a été observé qu'à l'état de traces (entrées 2 et 3). Cela pourrait s'expliquer par un acide de moins en fort de H₃PO₄ (pK_a = 2,12) à NaH₂PO₄ (pK_a = 7,21) et Na₂HPO₄ (pK_a = 12,67). En revanche, l'hydrolyse réalisée avec une solution à 3,6 M de H₂SO₄ dans le THF, a conduit à 47% de l'ényne accompagnée de 48% de produit de proto-déborylation (entrée 4). L'emploi d'une solution à 4 M de HCl dans Et₂O ne s'est pas révélé plus concluant en conduisant à 57% d'ényne et seulement 19% du produit (entrée 5). Finalement les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'acide acétique glacial qui a permis de légèrement améliorer le rendement en ényne à 82% (entrée 6).

II.3.5 Etude de l'effet de solvant

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude approfondie de l'impact des solvants sur la réaction (**Tableau 7**). Nous avons effectué des expériences en utilisant divers solvants autres que le THF. Un mélange équilibré de THF et d'éther diéthylique (Et₂O) dans un rapport de 1:1 nous a fourni une conversion de 55% (Entrée 2). L'éther diéthylique (Et₂O) a généré une conversion de 45% (Entrée 3), tandis que le méthyl tert-butyl éther (MTBE) a produit une conversion de 60% (Entrée 4). De plus, le pentane a été testé, aboutissant à une conversion de 30% (Entrée 5). Cette exploration visait à évaluer comment ces solvants alternatifs pourraient influencer la cinétique et la sélectivité de la réaction.



Entrée	Solvant	100a (%) ^a	101a (%) ^a
1	THF	82	13
2	THF:Et ₂ O	38	17
3	Et ₂ O	29	16
4	MTBE ^(b)	40	20
5	Pentane	27	3

(a) Rendement déterminée par RMN ¹H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le biphenyl comme étalon interne.

(b) 4h de réaction au lieu de 45 minutes

Tableau 7

Le choix du solvant a un impact significatif sur la conversion de la réaction. Le THF s'est avéré être le meilleur solvant, offrant la conversion la plus élevée parmi les options testées.

Dans cette étude, nous avons mis au point des conditions reproductibles pour la préparation stéréosélective et stéréospécifique du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane (\pm)-103a. L'époxyde acétylénique (\pm)-98a a été efficacement déprotoné en utilisant soit *n*-BuLi (3.2M) soit MeLi (1.5M) en conditions cryogéniques, en présence de deux équivalents de silylborane. Cette étape a conduit à la formation d'alcoolate de lithium. Ensuite, en présence d'un équivalent d'acide acétique, nous avons obtenu le produit désiré.

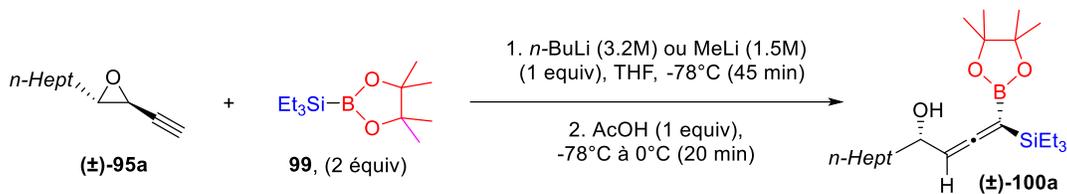


Schéma 66

II.3.6 Exemplification de la réaction

Les conditions optimales mises au point ont ensuite été appliquées aux autres époxydes acétyléniques **95** (Schéma 67). Avec des époxydes portant des substituants primaires ou secondaires, les 4-hydroxy-1-1-1-allénylsilanes **100** ont été obtenus, sous la forme d'un diastéréoisomère très majoritaire (dr \geq 94:6), avec de bons rendements variant de 66% à 86%. Ces conditions se sont en revanche avérées inopérantes avec les époxydes **95** substitués par un groupe *tert*-butyle ou phényle pour lesquels aucune réaction n'a été observée. À ce stade, la configuration des produits a été attribuée sur la base d'une substitution S_Ni suivant un processus *anti*^[55] et a été confirmée par la suite (voir chapitre III.2.3).

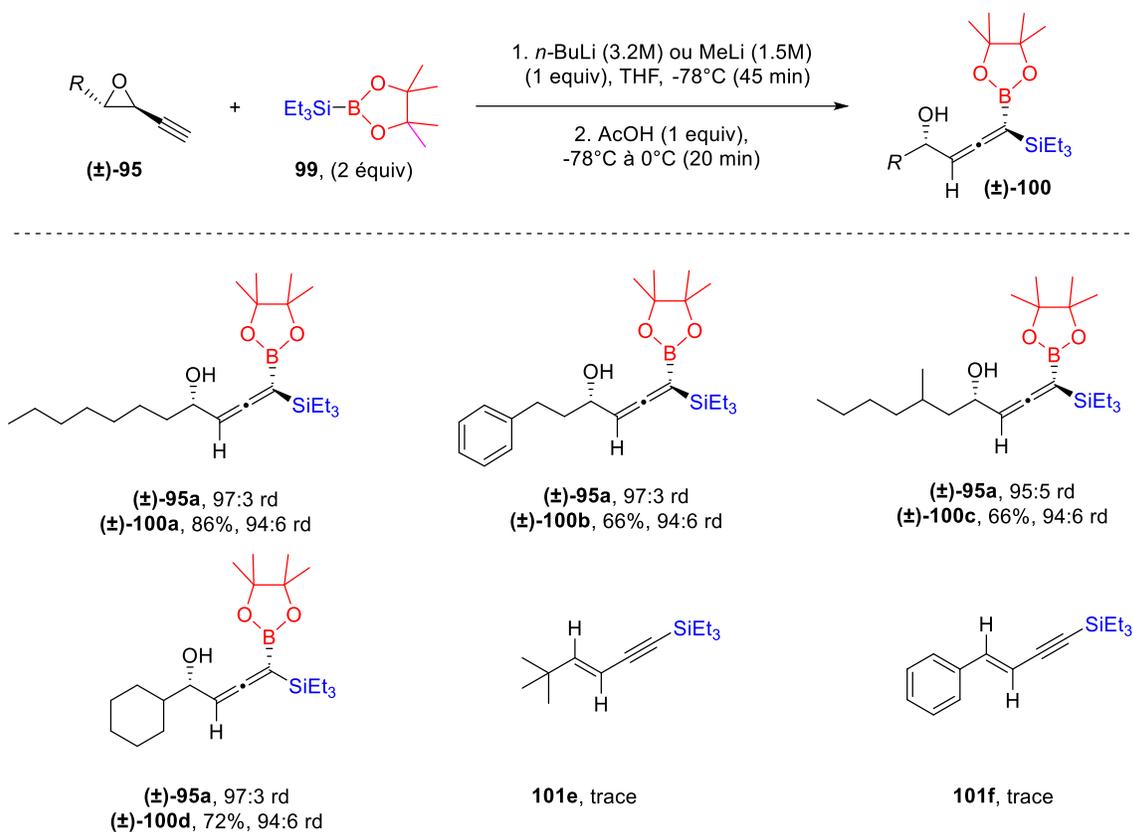


Schéma 67

II.3.7 Diastéréosélectivité et stéréospécificité de la réaction

L'analyse en RMN ^1H à 400 MHz des bruts de réaction ont montré que les 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylboranes **100** sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères dans des rapports comparables aux rapports *trans:cis* des époxydes de départ. Par ailleurs, dans le cadre d'une thèse précédente, il a été montré que l'époxyde **95-cis** (*trans:cis* = 13:87) conduit majoritairement, avec un rendement modéré de 40% et un rapport diastéréomérique de 11:89, au 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylboranes, isomère minoritaire obtenu à partir de l'époxyde **95-trans** (**Figure 3**). Ces résultats suggèrent une réaction stéréospécifique et diastéréosélective procédant *via* un même mécanisme S_{Ni} *anti*, quelle que soit la stéréochimie de l'époxyde de départ.

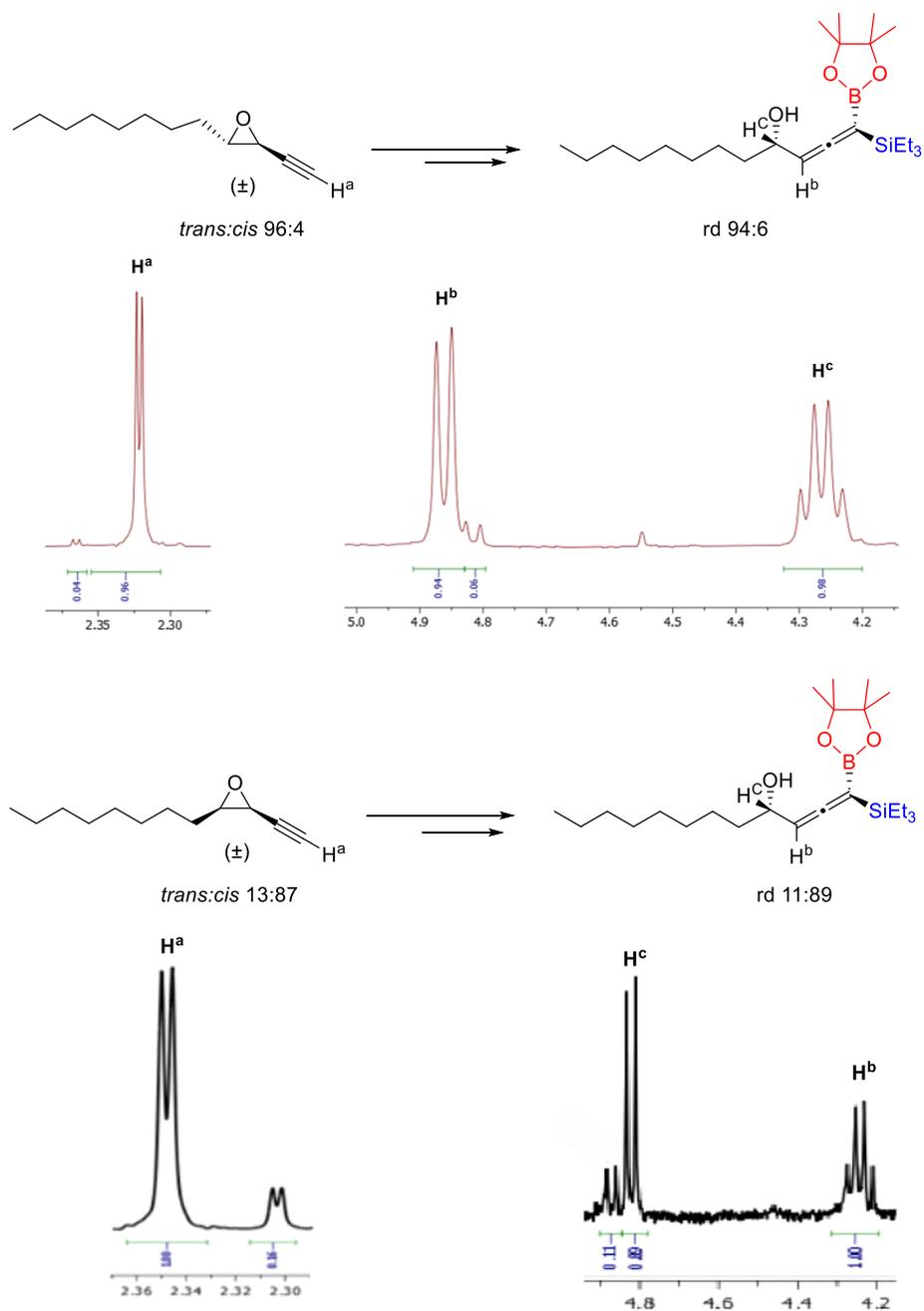


Figure 3

III . Réactivité des 4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilanes

Les 4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilanes préparés ont ensuite été engagés dans des réactions de piégeage avec des électrophiles dans le but d'accéder à des motifs fonctionnalisés avec un bon transfert de chiralité. En particulier, le piégeage par des aldéhydes était envisagé pour la mise au point d'une synthèse stéréosélective des 2-alcynyldiols-1,3 à partir des époxydes acétyléniques (**Schéma 68**).

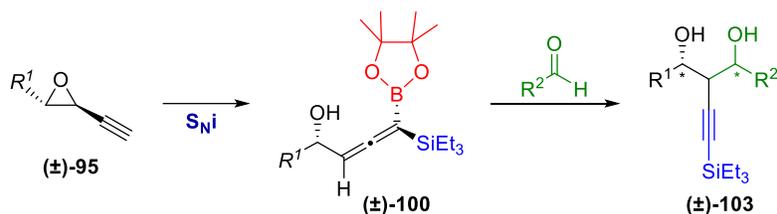


Schéma 68

III.1 Piégeage *in situ* des 4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilanes

L'instabilité des 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane excluait que ceux-ci soient purifiés préalablement au piégeage. Des conditions de piégeage *in situ* des alcoolates de lithium ont donc tout d'abord été envisagées. L'étude a été menée sur l'époxyde acétylénique *trans*-**95a**. Après déprotonation et réaction de S_{Ni} dans les conditions optimales précédemment établies, deux équivalents de benzaldéhyde ont été ajoutés à l'alcoolate de lithium intermédiaire **100a**-Li. Le mélange réactionnel a ensuite été réchauffé à température ambiante et agité pendant 24 h. Après neutralisation du milieu réactionnel avec NaHCO₃, aucune trace du 2-alcynyldiol-1,3 attendu n'a alors été observée. L'analyse par RMN ¹H du brut de réaction a en effet révélé l'obtention d'un mélange d'alcool homopropargylique **104a** (provenant de l'hydrolyse de l'alcoolate de lithium **103a**-Li selon un mécanisme S_{N2'}),^[91] d'alcool allénique **102a** (provenant de la proto-déborylation de l'alcoolate de lithium **100a**-Li) et d'ényne (provenant de la dégradation de l'alcoolate de lithium **100a**-Li), en proportions quasi-égales.

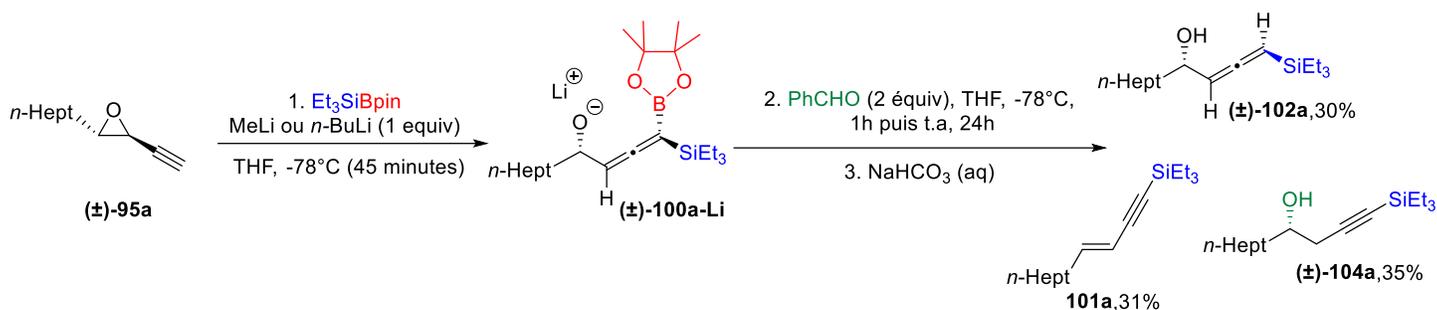
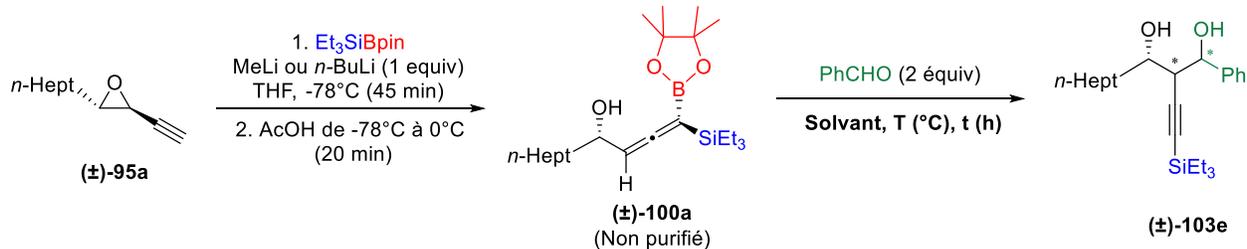


Schéma 69

Ce résultat décevant peut être expliqué par la probable coordination du THF sur les centres métalliques de l'alcoolate de lithium **100a-Li**, inhibant ainsi la réaction d'addition nucléophile de ce dernier sur l'aldéhyde.

III. 2 Optimisation des conditions réactionnelles

L'approche par piégeage *in situ* s'étant avérée infructueuse, la réaction à partir du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100** a été envisagée avec l'espoir de pouvoir conduire le piégeage dans des solvants moins coordonnants que le THF. Une optimisation des conditions opératoires a donc été menée en utilisant le benzaldéhyde comme électrophile (**Tableau 8**).



Entrée	Solvant	T($^\circ\text{C}$)	t(h)	103a (%)	rd
1	THF	25	48	54	53:47 ^d
2	Et ₂ O	25	6	55	55:45 ^d
3	Toluène	25	48	77	56:44 ^d
4	Benzène	25	48	78	60:40 ^d
5	Pentane	25	4	72	50:50 ^e
6	DCM	25	48	54 ^c	77:23 ^d
7	Chloroforme	25	4	69 (30%) ^g	80:20 ^e
8	Chloroforme	0	24	80	82:18 ^e
9	Chloroforme	-20	48	42 ^f	85:15 ^e

^a Durée requise pour la consommation du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** en CCM.

^b Rendement isolé en 2-alcynyldiol-1,3 **103e**.

^c Dégradation importante

^d Rapport diastéréomérique mesuré par RMN ^1H à 400 MHz sur le brut réactionnel.

^e Rapport diastéréomérique mesuré par RMN ^1H à 400 MHz sur le 2-alcynyldiol-1,3 isolé.

^f Importante dégradation en ényne.

^g Rendement observé durant le deuxième essai

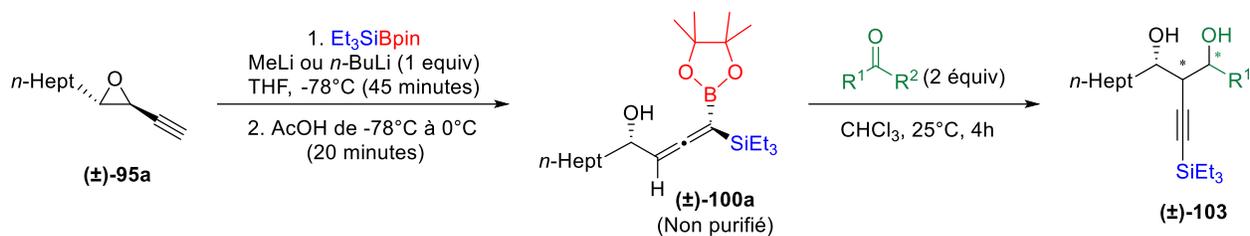
Tableau 8

Quand la réaction a été réalisée à température ambiante dans des solvants coordinants comme le THF ou Et₂O (entrées 1 et 2) ou des solvant apolaires comme le toluène, le benzène ou le pentane (entrées 3–5), le 2-alcynyldiol-1,3 **103e** attendu a été obtenu avec des rendements inférieurs à 78% et une mauvaise diastéréosélectivité (rd \leq 60:40). Bien que tout le 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane intermédiaire ait été consommé en CCM, une importante dégradation a été constatée dans ces cinq solvants. L'utilisation de CH₂Cl₂ à température ambiante a permis d'améliorer significativement le rapport diastéréoisomérique à 77:23 (entrée 6). Le meilleur résultat a finalement été obtenu dans CHCl₃, solvant avec lequel une conversion excellente de

93% a été atteinte en 4 h à température ambiante, permettant d'isoler le 2-alcynyldiol-1,3 **103e** avec un rendement de 69% et un rapport diastéréoisomérique satisfaisant de 80:20 (entrée 7). En conduisant la réaction à 0 °C pendant 24 h, un rendement meilleur de 80% et une diastéréosélectivité très légèrement améliorée (rd = 82:18) ont été atteints (entrée 8). Quant à un abaissement de la température à -20 °C, malgré une amélioration légère du rapport diastéréoisomérique à 85:15, il a conduit à une réduction significative du rendement en raison d'une importante dégradation du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** en ényne (entrée 9).

III.2.2 Exemplification de la réaction

Les meilleures optimales identifiées (4 h à température ambiante dans CHCl₃) ont ensuite été appliquées à d'autres dérivés carbonylés utilisés comme électrophiles (**Tableau 9**). Avec des aldéhydes aliphatiques primaires et secondaires, les 2-alcynyldiols-1,3 correspondants ont été isolés avec des rendements comparables à celui obtenu avec le benzaldéhyde (entrées 1 vs 2 et 3). Les diastéréosélectivités sont cependant meilleures, avec en particulier un rapport diastéréoisomérique de 96:4 atteint avec le cyclohexanecarboxaldéhyde. En revanche, avec le pivaldéhyde seule la formation de l'ényne a été observée (entrée 7). L'important encombrement stérique de cet aldéhyde, en ralentissant la réaction d'addition nucléophile du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane, doit probablement favoriser la formation de l'ényne par dégradation de ce dernier. La réaction s'est également avérée quelque peu décevante avec les aldéhydes α,β -insaturés qui conduisent aux 2-alcynyldiols-1,3 avec des rapports diastéréoisomériques significativement moins bons d'environ 65:35 (entrées 5 et 6). Contrairement au benzaldéhyde, le 2-naphtaldéhyde a, quant à lui, principalement conduit à la dégradation du 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane en ényne (entrée 7). Finalement, à l'instar du pivaldéhyde, en raison d'un encombrement stérique trop important, aucune des deux cétones testées n'a permis d'accéder aux 2-alcynyldiols-1,3 correspondants, seule la dégradation en ényne ayant été observée (Entrée 8 et 9).



Entrée	R^1	R^2	$\text{Rdt}(\%)^a$	rd^b
1	Ph	H	69	80:20
2	Cy	H	62	96:4
3	Me	H	66	83:17
4	(<i>E</i>)- $\text{CH}=\text{CH}_2$	H	59	64:36
5	(<i>E</i>)- $\text{Ph-CH}=\text{CH}$	H	70	65:35
6	2-naphtyl	H	23 ^c	60:40
7	<i>t</i> -Bu	H	0 ^c	-
8	Me	Me	0 ^c	-
9	Ph	Ph	0 ^c	-

^a Rendement isolé après chromatographie sur silice.

^b Rapport diastéréomérique identifié par RMN ^1H à 400 MHz.

^c Dégradation en ényne

Tableau 9

La configuration relative *anti,syn* du 2-alcynyldiol-1,3 **103** majoritairement obtenu à partir du cyclohexanecarboxaldéhyde a été déterminée de manière univoque par diffraction des rayons X des cristaux obtenus par cristallisation lente dans un mélange de CH_2Cl_2 et de pentane à température ambiante. Par analogie, cette configuration relative a ensuite été attribuée à tous les autres 2-alcynyldiols-1,3 majoritaires. La configuration des isomères minoritaires n'a en revanche pas été déterminée (Schéma 70).

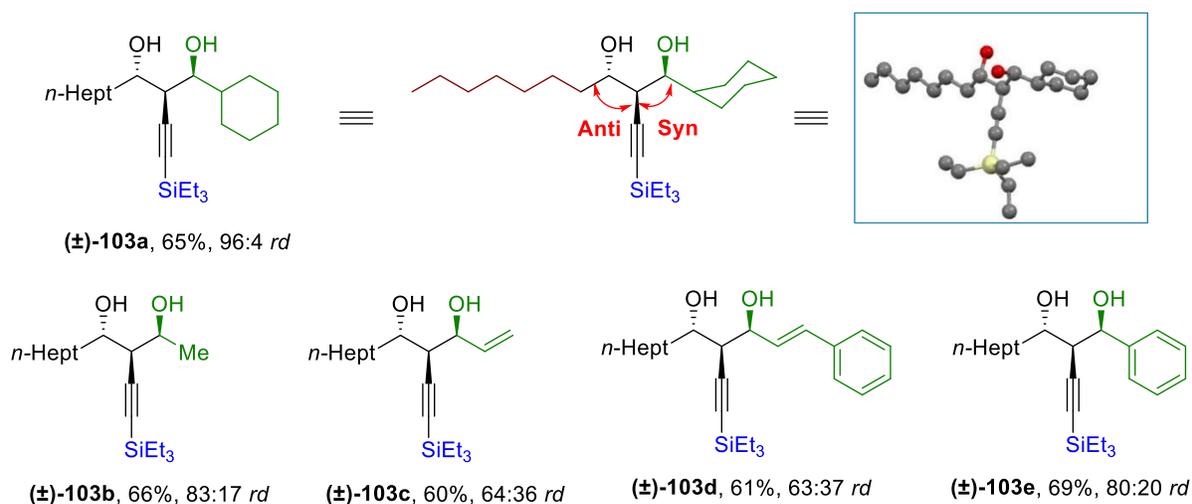


Schéma 70

III.2.3 Aspects mécanistique

La configuration relative *anti,syn* des 2-alcynyl-1,3-diols a pu être expliquée par une réaction de type S_E2' suivant un modèle d'état de transition de type Houk selon une approche décrite par Yamamoto (**Schéma 71**). Parmi les deux configurations possibles des 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylboranes **100**, seule la configuration relative (S^*, aS^*) permet d'expliquer la formation des 2-alcynyl-1,3-diols *anti,syn* racémiques *via* ce modèle. Dans l'approche décrite par Yamamoto, afin de minimiser les interactions stériques, le substituant R^2 de l'aldéhyde et la chaîne carbonée du 4-hydroxy-1-boryl-1-allénylsilane adoptent une configuration *anti*. Selon le modèle de Houk, le groupement le plus électrodonneur de la chaîne carbonée (*a priori* le groupe R^1) se dispose, quant à lui, de façon à renforcer la densité électronique de l'allène par recouvrement entre l'orbitale moléculaire σ de la liaison $C-R^1$ et l'orbitale moléculaire π de l'allène qui interagit avec l'orbitale moléculaire π^* de l'aldéhyde. Ce modèle d'état de transition impose donc une configuration relative (S^*, aS^*) pour le 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane, configuration relative en parfait accord avec un réarrangement métallate-1,2 (S_{Ni}) *anti* rapporté dans la littérature.^[55]

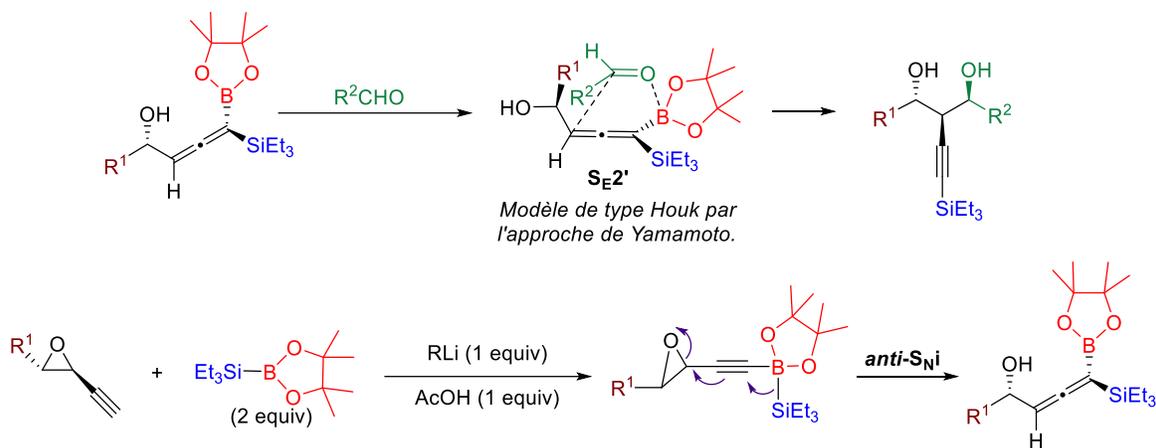


Schéma 71

IV. Conclusion et perspectives

Durant cette partie de la thèse, nous avons donc développé une séquence réactionnelle permettant d'accéder aux 2-alcynyldiol-1,3 à partir des époxydes acétyléniques (**Schéma 72**). Cette séquence comprend tout d'abord la *gem*-silaboration stéréospécifique des époxydes acétyléniques, selon un mécanisme de type S_{Ni} *anti*, conduisant aux 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane correspondants de configuration relative (S^*,aS^*) avec une excellente diastéréosélectivité ($\geq 94:6$). Nous avons mis en évidence la grande instabilité de ces composés, en particulier en présence d'une source protique. Nous avons toutefois pu les engager dans une réaction d'addition nucléophile sur des aldéhydes peu encombrés, selon un mécanisme de type $S_{E2'}$ suivant un modèle d'état de transition de type Yamamoto/Houk, pour donner des 2-alcynyldiol-1,3 *anti,syn* avec une diastéréosélectivité pouvant atteindre 96:4. À notre connaissance, la synthèse de ces composés n'a pas encore été rapportée dans la littérature.

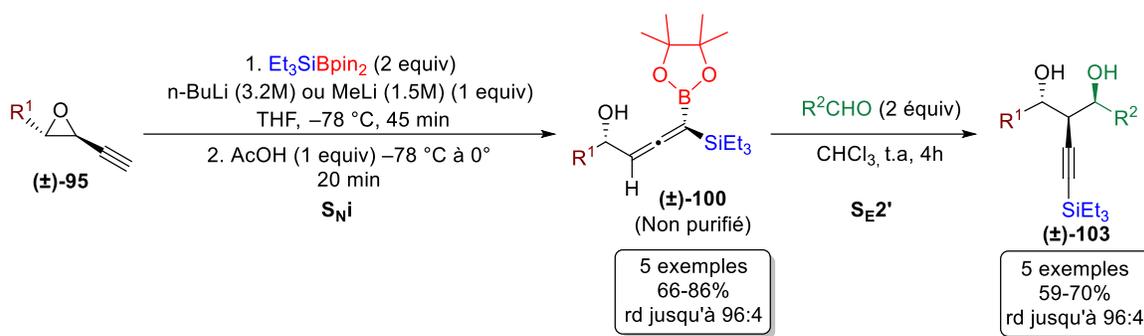


Schéma 72

L'application de cette réaction aux époxydes acétyléniques énantiométriques, dont une synthèse est envisageable à partir d'acroléines substituées en position β ,^[92] devrait permettre d'accéder aux 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylboranes et aux 2-alcynediols-1,3 *anti,syn* énantiométriques (**Schéma 73**).

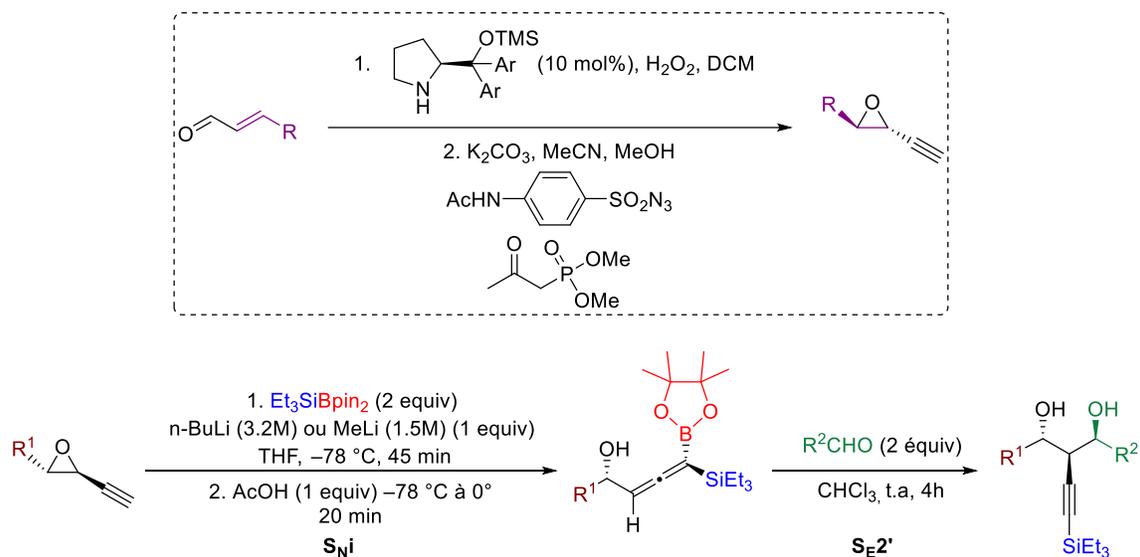


Schéma 73

La méthode pourrait par la suite être étendue à l'emploi d'autres électrophiles comme les imines mais également appliquée aux aziridines acétyléniques^[93] qui sont facilement accessibles sous forme énantioenrichie (**Schéma 74**).

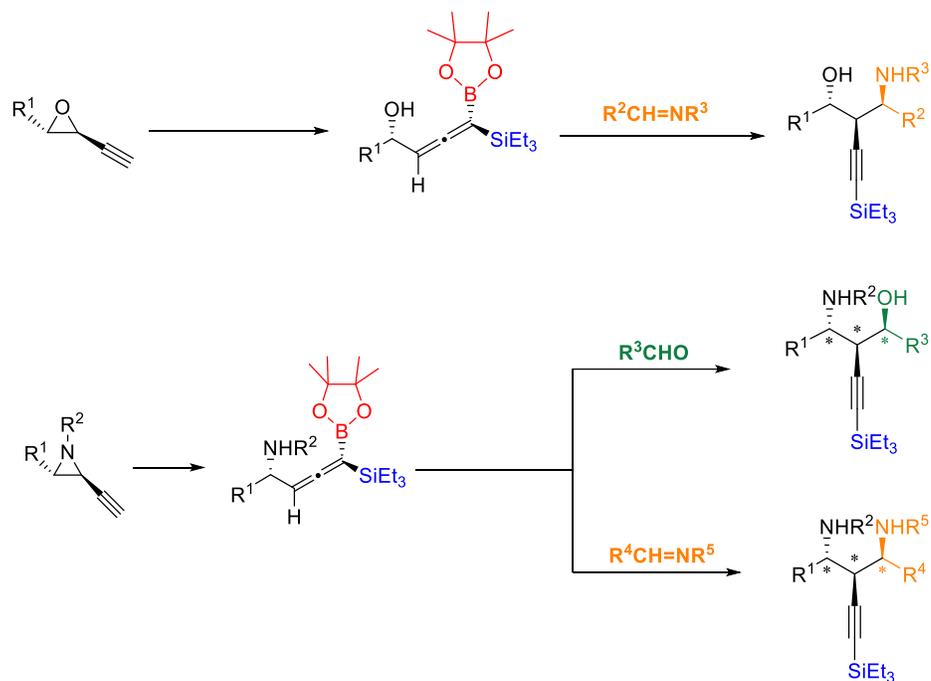


Schéma 74

V. Experimental part

V.1 General information

All reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise stated. Reactions were run in flask or Schlenk tubes with magnetic stirrings. Glassware was dried under vacuum or taken directly from the oven and let cool under vacuum prior to use.

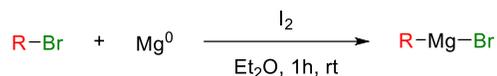
Reagents and solvents were purchased from commercial sources and generally used without purification. Et₂O and CH₂Cl₂ were dried on a Mbraun purification system MB SPS-800. THF from the MB SPS-800 was distilled over sodium and benzophenone under nitrogen flow prior to utilization.

NMR spectra (¹H, ¹³C) were recorded on a Bruker AM 300 MHz or a Bruker AVANCE 400 MHz spectrometer. NMR experiments were carried out at room temperature in CDCl₃. Chemical shifts are given in parts per million (ppm) using the CDCl₃ residual non-deuterated signals as reference (δ ¹H = 7.26 ppm; δ ¹³C = 77.16 ppm). The terms m, s, d, t and q represent multiplet, singlet, doublet, triplet and quartet, respectively. The term (br.) is used when the peak is broad, and the correct multiplicity cannot be assigned unambiguously. Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). For previously unknown compounds, a combination of ¹H, ¹³C and 2D experiment was used.

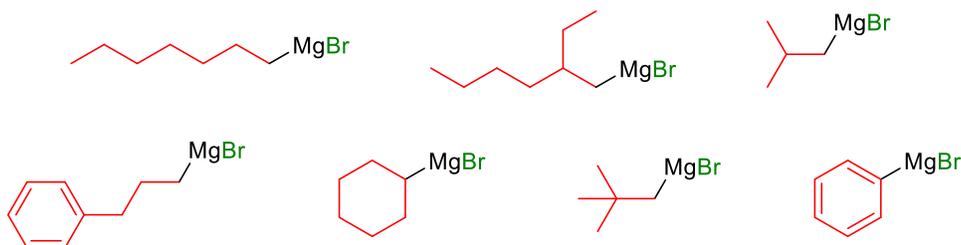
IR spectra were recorded with a Tensor 27 (ATR diamond) Bruker spectrometer and reported as characteristic bands (cm⁻¹). High-resolution mass spectra (ESI-MS, APCI-MS) were acquired using an LTQ-Orbitrap XL from Thermo Scientific (Thermo Fisher Scientific, Courtaboeuf, France) operated in positive ionization mode. TLC were performed on Merck 60 F254 silica gel and revealed with either an ultra-violet lamp (λ = 254 nm) or a specific color reagent (potassium permanganate, p-anisaldehyde, etc.). A silica gel Merck Geduran(R) SI 60 (40-63 μ m) was used for flash column chromatography along with the indicated solvents

Preparation of starting materials

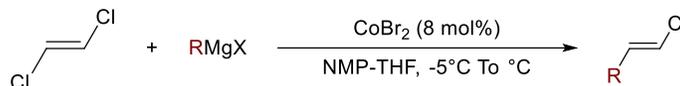
Preparation of the Grignard reagents



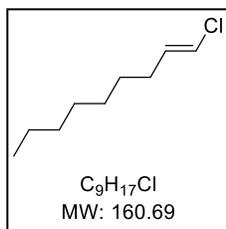
Under argon atmosphere, in a dried three neck flask equipped with a stirring bar and a condenser, magnesium (1,670 g, 69 mmol) and iodine (10 mg, 3.9 mmoles) were heated with heat gun till the violet vapor filled the flask. After letting the magnesium stirring under iodine atmosphere for several minutes, the bromide derivative in solution in Et₂O (2.5 M, 2.5 mL, 6.25 mmol) was added in one portion to the magnesium. After starting the reaction and the solvent began boiling, the rest of the chloride derivative solution (2.5 M, 15.5 mL, 38.75 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 1 h at room temperature. The concentration of the resulting Grignard reagent solution was determined by menthol/1,10-phenanthroline titration.



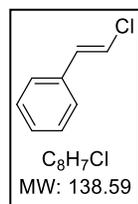
Preparation of the (E)-(2-chlorovinyl)



General procedure GP1: Following reported procedure,^[87] to a solution of (*E*)-1,2-dichloroethene (5 mmol, 0.4 mL) and 8 mol% of CoBr₂ in a 1/1 mixture of THF-NMP (10 mL) were added dropwise within 5 min 7.5 mmol of RMgBr in solution in Et₂O keeping the temperature between -5° and 0°C. Stirring was continued for 15 min and the reaction mixture was hydrolyzed with aqueous 2 M HCl (10 mL). The layer was separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O twice (15 mL). The combined organic phases were washed with water then brine (15 mL), and dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by flash column chromatography over silica gel eluting with pentane afforded the corresponding enyne as a yellow oil.

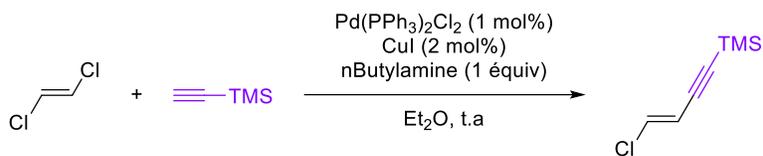
(E)-1-chloronon-1-ene

Prepared in 65% yield according to **GP1** with *n*-HeptMgBr (1.9 M) . ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.00–5.84 (m, 2H), 2.13–2.03 (m, 2H), 1.50–1.23 (m, 10H), 0.97–0.90 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 141.4, 82.0, 34.6, 31.7, 29.1, 29.0, 27.9, 22.6, 14.0.

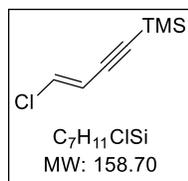
(E)-(2-chlorovinyl)benzene

Prepared in 53% yield according to **GP1** with PhMgBr (2 M). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38-7.26 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 13.7, 0.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 134.8, 133.2, 128.7, 128.1, 126.1, 118.7.

Preparation of the (*E*)-(4-chlorobut-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane

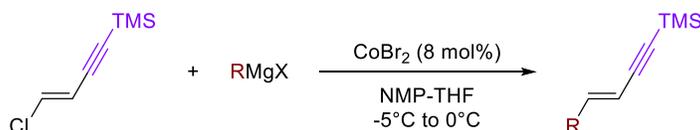


Under argon atmosphere at room temperature, to a degassed solution of trimethylsilylacetylene (2.80 mL, 20 mmol), (*E*)-1,2-dichloroethene (2.70 mL, 35 mmol) and *n*-butylamine (2.00 mL, 20 mmol) in Et₂O (40 mL) was added a degassed solution of CuI (76 mg, 0.4 mmol) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0.20 mmol) in Et₂O (40 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature, and then a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. The layer was separated and the aqueous layer was extracted with pentane twice (25 mL). The combined organic layers were washed with water then brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by flash column chromatography over silica gel eluting with pentane afforded the desired compound in 95% yield (3.02 g, 19 mmol) as a yellow oil.

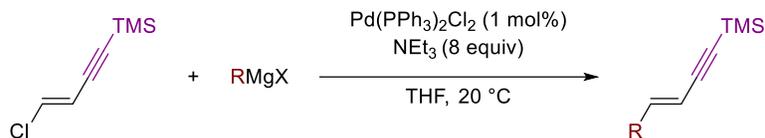


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 0.21 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.50, 113.91, 99.61, 97.61, -0.30.

Synthesis of (*E*)-enynes

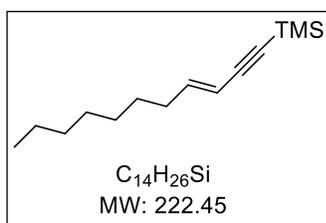


General procedure GP2: GP1 was followed using as starting material (*E*)-(4-chlorobut-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane (2 g, 12.6 mmol).



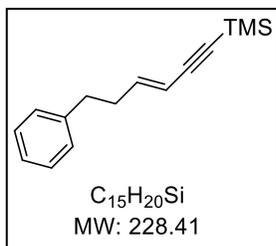
General procedure GP3: Following reported procedure,^[94] to a solution of PdCl₂(PPh₃)₂ (0.63 mmol, 441 mg), (*E*)-(4-chlorobut-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane (2 g, 12.6 mmol) and Et₃N (10.2 mL) in 38 mL of anhydrous THF at 20 °C was added dropwise RMgBr (2 equiv) in solution in Et₂O. After stirring at room temperature for 20 min, the reaction was hydrolyzed at 0 °C with aqueous 1 M HCl (15 mL) and extracted with Et₂O. The organic extract was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. Purification by flash column chromatography over silica gel eluting with pentane to afford the desired compound as a pale yellow oil.

(*E*)-Trimethyl(undec-3-en-1-yn-1-yl)silane

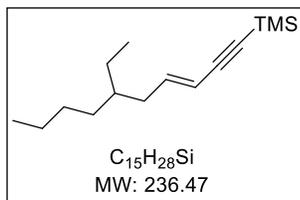


Prepared in 91% yield according to **GP2** with *n*-HeptMgBr (2 M). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 5.51 (dt, *J* = 15.9, 1.6 Hz, 1H), 2.11 (qd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 1.46 – 1.17 (m, 10H), 0.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.26, 109.59, 104.21, 92.38, 33.08, 31.79, 29.11, 29.07, 28.63, 22.64, 14.06, -0.02.

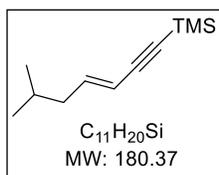
(*E*)-Trimethyl(6-phenylhex-3-en-1-yn-1-yl)silane



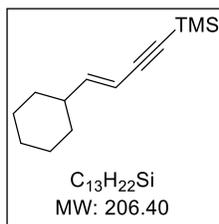
Prepared in 82% yield according to **GP3** with Ph(CH₂)₂MgBr (2.2 M). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.05 (m, 5H), 6.29 (dt, *J* = 16.1, 6.9 Hz, 1H), 5.60 (dt, *J* = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 2.60 – 2.35 (m, 2H), 0.23 (d, *J* = 1.1 Hz, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.9, 141.2, 128.4, 128.4, 128.3, 126.1, 110.4, 103.9, 93.1, 35.0, 34.8, -0.02.

(E)-(6-ethyldec-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane

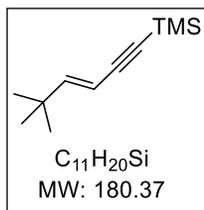
Prepared in 89% yield according to **GP2** with (2-ethylhex-1-yl)magnesium bromide (2.3 M). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (dt, *J* = 16.0, 7.4 Hz, 1H), 5.52 (dt, *J* = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 2.09 (ddt, *J* = 7.3, 5.9, 1.3 Hz, 2H), 1.43 – 1.15 (m, 9H), 0.99 – 0.79 (m, 8H), 0.20 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 110.6, 104.2, 92.3, 39.0, 36.9, 32.7, 29.0, 25.8, 23.0, 14.1, 10.9, -0.02.

(E)-Trimethyl(6-methylhept-3-en-1-yn-1-yl)silane

Prepared in 66% yield according to **GP2** with *i*-BuMgBr (1.5 M). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (dt, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.49 (dt, *J* = 15.8, 1.5 Hz, 1H), 1.99 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 1.65 (dq, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.19 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 103.6, 103.5, 95.9, 40.7, 28.6, 22.0, -0.02.

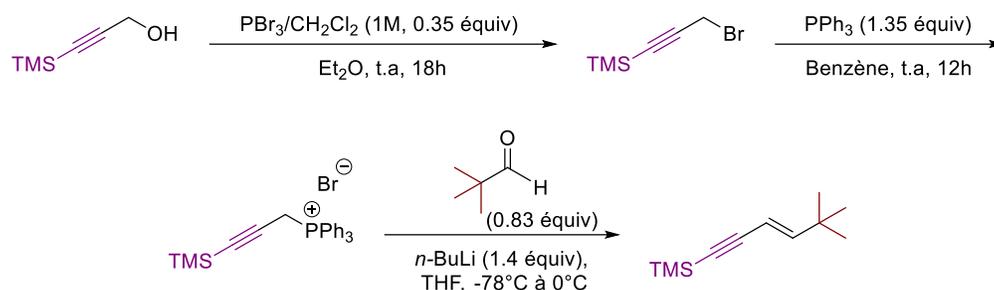
(E)-(4-cyclohexylbut-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane

Prepared in 63% yield according to **GP2** with CyMgBr (2.2M). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (dd, *J* = 16.1, 7.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 16.0, 1.4 Hz, 1H), 2.15 – 1.87 (m, 1H), 1.89 – 1.52 (m, 5H), 1.40 – 0.98 (m, 6H), 0.20 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 107.3, 104.4, 92.7, 41.3, 32.2, 26.0, 25.8, -0.02.

(E)-(5,5-dimethylhex-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane

Prepared in 30% yield according to **GP2** with *t*-BuMgBr (1.5M). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.21 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 105.1, 104.4, 88.0, 85.9, 34.0, 28.9, -0.02.

Alternatively, the title compound could be prepared as below:



Synthesis of 3-bromo-1-trimethylsilylprop-1-yne (Step 1). Following the reported procedure,^[95] under argon atmosphere, a solution of 3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol (2.289 g, 17.85 mmol) in dry Et₂O (17.5 mL) was added dropwise at room temperature a 1 M solution of PBr₃ (6.75 mL, 6.75 mmol) in CH₂Cl₂. The mixture was stirred overnight at room temperature and a saturated aqueous NaHCO₃ solution (40 mL) was slowly introduced. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 22 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and then carefully concentrated under vacuum to afford the desired compound in 79% yield (3.412 g, 17.85 mmol) as a yellow oil, which was used in the next step without further purification. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 3.73 (s, 2H), 0.18 (s, 9H).

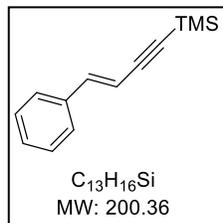
Synthesis of phosphonium salt (Step 2). To solution of the crude bromide derivative (2 g, 10 mmol) in benzene (10 mL) was added Ph₃P (3.6 g, 13.5 mmol) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 12 h. The precipitate was isolated through filtration, washed with hexanes and dried under vacuum to afford the desired pure compound in 70% yield as a white (?) solid. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.04–7.60 (m, 15H), 5.30 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 0.18 (s, 9H).

Synthesis of (5,5-dimethylhex-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane (Step 3). Under argon atmosphere, to a suspension of the phosphonium salt (4 g, 8.82 mmol) in THF (42 mL) was carefully added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 4.11 mL, 10.29 mmol) at –78°C. The resulting red mixture was stirred at –78°C for 5 min then at 0 °C for an additional 45 min at which time pivaldehyde (633.17 mg, 7.35 mmol) was gradually introduced. The resulting yellow mixture was stirred at 20 °C for an additional 20 min before being gently warmed to room temperature and

concentrated under vacuum. The residue was filtered through silica gel using hexane as solvent. The filtrate was concentrated under vacuum to afford a mixture of (*E*) and (*Z*) diastereoisomers of the desired compound in 27% yield as colorless oil (364 mg, 2 mmol, *E*:*Z* ratio = 66:34).

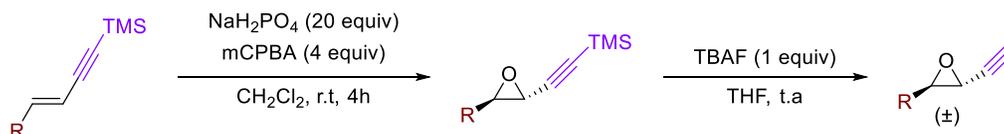
Minor (*Z*)-product: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.84 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.21 (s, 9H).

(*E*)-Trimethyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)silane



Prepared in 41% yield according to **GP2** with PhMgBr (2.1 M). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64–7.20 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 0.27 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 142.4, 136.2, 128.8, 128.7, 126.3, 108.1, 104.4, 96.9, -0.02 .

Synthesis of desilylated acetylenic epoxides

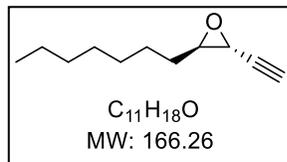


General procedure GP4: To a CH_2Cl_2 solution of enyne (1 equiv) and NaH_2PO_4 (20 equiv), was added mCPBA (75% balance with benzoic acid, 4 equiv) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 6 h and hydrolyzed with a saturated aqueous K_2CO_3 solution (20 mL). The solution was washed with a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (20 mL) and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under vacuum.

The crude product was dissolved in THF (20 mL) and TBAF (1 M in THF, 1 equiv) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h at which time a 2/1 mixture of a saturated aqueous NH_4Cl solution and 30% aqueous NH_3 (15 mL) and Et_2O (15 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with Et_2O (10 mL). The combined organic layers were washed with water and with brine (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The desired product was purified

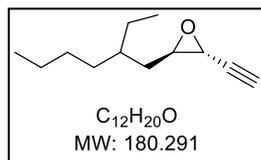
by flash column chromatography over silica gel eluting with a solvent 9:1 pentane CH_2Cl_2 mixture, giving the desired product as a colorless oil.

(2*R**,3*R**)-2-Ethynyl-3-heptyloxirane



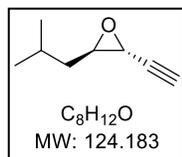
Prepared in 50% yield (560.29 mg, 3.37 mmol, *trans:cis* = 96:4) according to **GP4** with enyne **89a** (1.5 g, 6.74 mmol), NaH_2PO_4 (16.17 g, 134.8 mmol) and mCPBA (4.652 g, 26.95 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.12–3.06 (m, 2H), 2.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 1.59–1.19 (m, 12H), 0.93–0.83 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 80.6, 71.7, 60.4, 44.8, 31.7, 31.6, 29.2, 29.1, 25.6, 22.6, 14.0.

(2*R**,3*R**)-2-(2-Ethylhexyl)-3-ethynylloxirane



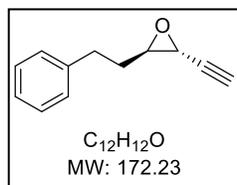
Prepared in 49% yield (560.08 mg, 3.1 mmol, *trans:cis* = 92:8) according to **GP4** with enyne **89b** (1.5 g, 6.34 mmol), NaH_2PO_4 (15.21 g, 126.8 mmol) and mCPBA (4.376 g, 25.36 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.11 (tdd, J = 5.7, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.73–1.18 (m, 12H), 0.90 (dtd, J = 9.6, 7.1, 1.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 80.6, 71.7, 59.4, 45.1, 37.1, 35.6, 33.0, 32.8, 28.8, 26.3, 23.0, 14.1, 10.8.

(2*R**,3*R**)-2-Ethynyl-3-isobutyloxirane

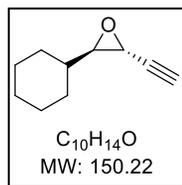


Prepared in 8% yield (82.55 mg, 0.66 mmol, *trans:cis* = 80:20) according to **GP4** with enyne **89c** (1.5 g, 8.31 mmol), NaH_2PO_4 (19.94 g, 166.2 mmol) and mCPBA (5.734 g, 33.24 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.17–3.04 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.94–1.79 (m, 1H), 1.66–1.39 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 80.6, 59.4, 56.9, 45.0, 44.5, 26.2, 22.5, 22.3.

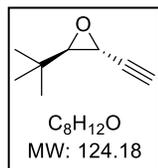
(2*R**,3*R**)-2-Ethynyl-3-phenethylloxirane



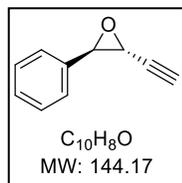
Prepared in 56% yield (632.7 mg, 3.67 mmol, *trans:cis* = 96:4) according to **GP4** with enyne **89d** (1.5 g, 6.56 mmol), NaH_2PO_4 (15.74 g, 131.2 mmol) and mCPBA (4.52 g, 26.24 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.17 (m, 5H), 3.17 (ddd, J = 6.2, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.92–2.70 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.91 (tt, J = 8.1, 5.8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 133.0, 129.72, 129.74, 128.9, 128.6, 127.7, 125.6, 79.9, 72.3, 59.8, 48.9.

(2*R,3*R**)-2-Cyclohexyl-3-ethynyloxirane**

Prepared in 50% yield (545.29 mg, 3.63 mmol, *trans:cis* = 92:8) according to **GP4** with enyne **89e** (1.5 g, 7.26 mmoles), NaH₂PO₄ (17.42 g, 145.2 mmol) and mCPBA (5.01 g, 29.04 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.14 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.85–1.56 (m, 5H), 1.32–0.98 (m, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 89.3, 69.1, 58.8, 47.6, 33.1, 30.9, 26.8, 26.5, 26.3.

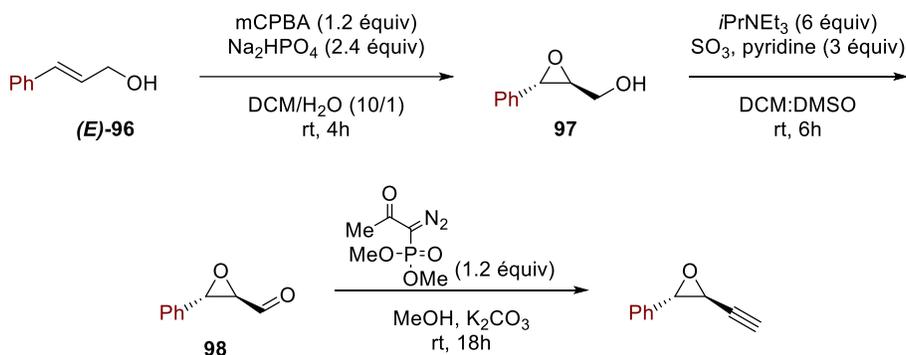
(2*R,3*R**)-2-(tert-Butyl)-3-ethynyloxirane**

Prepared in 9% yield (92.87 mg, 0.74 mmol, *trans:cis* = 90:10) according to **GP4** with enyne **89f** (1.5 g, 8.31 mmoles), NaH₂PO₄ (19.94 g, 166.2 mmol) and mCPBA (5.73 g, 33.24 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.19 (dd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H). NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 81.1, 71.7, 68.4, 42.3, 31.0, 25.6.

(2*R,3*R**)-2-Ethynyl-3-phenyloxirane**

Prepared in 10% yield (107.8 mg, 0.748 mmol, *trans:cis* = 97:3) according to **GP4** with enyne **89g** (1.5 g, 7.48 mmoles), NaH₂PO₄ (17.94 g, 149.6 mmol) and mCPBA (5.16 g, 29.92 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44–7.28 (m, 5H), 4.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 135.4, 133.0, 129.7, 128.9, 128.6, 125.6, 79.9, 72.3, 59.8, 48.9.

Alternatively, the title compound could be prepared as below:



Synthesis of ((2*S*,3*S*)-3-phenyloxiran-2-yl)methanol (step1): The (*E*)-3-phenylprop-2-en-1-ol **96** (4.98g, 37 mmol) was dissolved in DCM (185 mL) at room temperature. Water (18.5 mL), solid Na₂HPO₄ (12.6 g, 88.8 mmol) and mCPBA (77%, 10 g, 44.4 mmol) were successively added and the mixture was vigorously stirred for 4 h. A saturated solution of Na₂SO₃ (50 mL) was added and the phases was separated. The organic phase was washed with NaHCO₃ (2 × 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuum to give pure epoxide **97** as yellow oil (4.5 g, 81% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.18 (m, 5H), 3.98 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz), 3.16 (d, *J* = 3.9, 2.4 Hz, 1H).

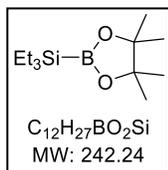
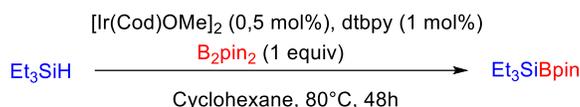
Synthesis of (2*R*,3*S*)-3-phenyloxirane-2-carbaldehyde (step 2): compound **97** (3.75 g, 25 mmol) was dissolved in dry DCM (250 mL) under nitrogen, Hünigs base (14.3 mL, 150 mmol) was added and the solution was cooled to -5 °C. A solution of SO₃·pyridine (11.93 g, 75 mmol) in dry DMSO (45 mL) was slowly added. The cooling bath was removed and stirring was continued for 2 h. A saturated solution of NH₄Cl (50 mL) was added and the phases was separated. The organic phase was washed with sat. NaHSO₄ (50 mL) then with sat. NaHCO₃ (2 × 50 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration, the crude mixture containing **98** (peak of aldehyde was observed in ¹H NMR at 9.08 ppm in CDCl₃) was directly used in the next step.

Synthesis of dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate: dimethyl acetylmethylphosphonate (3.32 g, 20 mmol) was dissolved in toluene (50 mL, 0.4 M) and cooled to 0 °C. Sodium hydride (0.58 g, 24 mmol, 1.2 equiv.) was added slowly in portions while stirring vigorously. Once addition of sodium hydride was complete, the mixture was warmed to room temperature for 15 minutes. The mixture was then cooled to 0 °C and a solution of tosyl azide in THF (from previous step) was added dropwise. Once addition was completed, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 hours. The mixture was diluted with Et₂O (50 mL) and filtered over a pad of Celite. The resulting oil was purified by column chromatography (1:1 Et₂O:EtOAc) yielding a yellow liquid (3.28 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Synthesis of (2*S*,3*S*)-2-ethynyl-3-phenyloxirane (step 3): crude **98** was dissolved in MeOH (120 mL) and the solution was cooled to -5 °C. A solution of diazo compound (5.76 g, 30 mmol) in

MeOH (30 mL) was added, followed by solid K_2CO_3 (6.9 g, 50 mmol). The cooling bath was removed and stirring was continued overnight. Methanol was evaporated under vacuum and the residue was extracted with EtOAc (2×100 mL). The organic phases were combined and washed with brine (50 mL). After drying over Na_2SO_4 , the solution was filtered and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 95:5) to give compound **99g** as colorless oil (1.33 g, 37% yield over two steps). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 129.0, 128.8, 125.7, 80.0, 72.4, 59.9, 49.0.

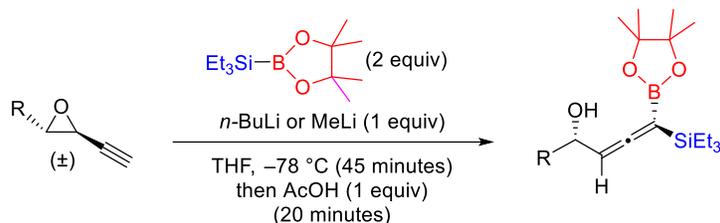
Synthesis of triethyl(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane



In a 150 mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer bar, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (84.5 mg, 0.128 mmol), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridyl (dtbpy) (69.5 mg, 0.258 mmol), bis(pinacolato)diboron (6.65 g, 25.65 mmol) and Et_3SiH (16.5 mL, 103 mmol) were solubilized in cyclohexane (50 mL). The resulted dark brown solution was heated at 80°C for 4 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel eluting with a pentane-EtOAc gradient (20:1 to 10:1) to afford the desired compound in 67% yield (4.287 g, 17.69 mmol) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.18 (s, 12H), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.54 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 82.6, 24.8, 8.1, 2.9.

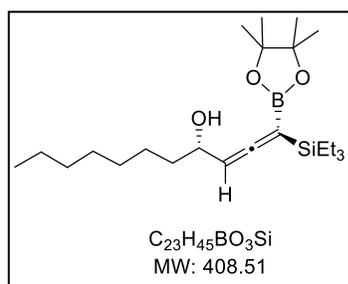
Study of the reaction

Synthesis of 4-hydroxy-1-boryl -1-allenylsilanes

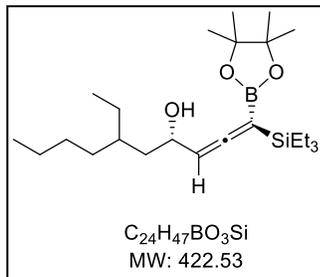


General procedure GP5: Under argon atmosphere, to a solution of desilylated acetylenic epoxides in THF and Et_3SiBpin (2 equiv), $n\text{-BuLi}$ (1 equiv, 3.2 M in pentane) or MeLi (1 equiv, 1.6 M in Et_2O) was added at $-80\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 45 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ at which time Et_2O (5 mL) was added followed by glacial AcOH (1 equiv). The resulting mixture was gently warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ over a 20 min-period. It was then filtered through cotton and concentrated under vacuum to afford the desired compound as a pale yellow oil, which was immediately used without purification.

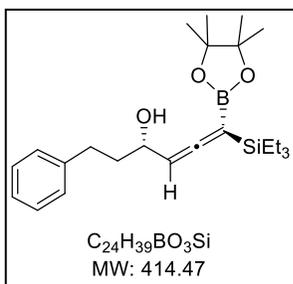
(2a*S**,4*S**)-1-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(triethylsilyl)undeca-1,2-dien-4-ol



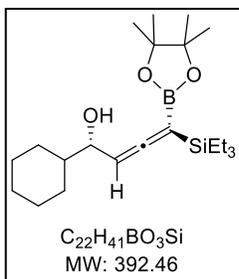
Prepared in 86% yield (175.66 mg, 0.43 mmol, dr = 94:6) according to **GP5** with desilylated acetylenic epoxide **95a** (83.13 mg, 0.5 mmol), Et_3SiBpin (242.24 mg, 1 mmol) and MeLi (0.31 mL, 0.5 mmol). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 0.42- 1.53 (m, 41H), 1.57- 1.74 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

(2*S,4*aS**)-6-Ethyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(triethylsilyl)deca-1,2-dien-4-ol.**

Prepared in 66% yield (139.43 mg, 0.33 mmol, dr = 94:6) according to **GP5** with desilylated acetylenic epoxide **95b** (90.14 mg, 0.5 mmol), $Et_3SiBpin$ (242.24 mg, 1 mmol) and MeLi (0.31 mL, 0.5 mmol) 1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 4.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.48 (q, $J = 6.6$ Hz 1H), 1.93–0.37 (m, 44H).

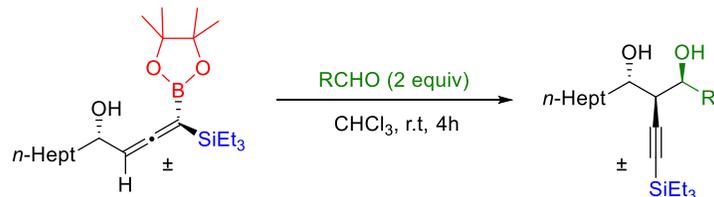
(3*S,5*aS**)-1-Phenyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-(triethylsilyl)hexa-4,5-dien-3-ol.**

Prepared in 66% yield (136.77 mg, 0.33 mmol, dr = 94:6) according to **GP5** with desilylated acetylenic epoxide **95d** (86.11 mg, 0.5 mmol), $Et_3SiBpin$ (242.24 mg, 1 mmol) and MeLi (0.31 mL, 0.5 mmol) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34–7.13 (m, 5H), 4.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.88–2.62 (m, 2H), 1.98–1.71 (m, 2H), 1.25 (s, 12H), 1.04–0.90 (m, 9H), 0.78–0.50 (m, 6H).

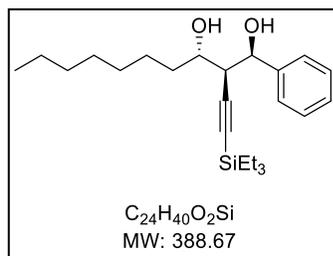
(1*S,3*aS**)-1-Cyclohexyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(triethylsilyl)buta-2,3-dien-1-ol**

Prepared in 72% yield (141.28 mg, 0.36 mmol, dr = 94:6) according to **GP5** with desilylated acetylenic epoxide **95e** (75.11 mg, 0.5 mmol), $Et_3SiBpin$ (242.24 mg, 1 mmol) and MeLi (0.31 mL, 0.5 mmol). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.96 (t, 6.2 Hz, 1H), 2.01 – 0.37 (m, 38H).

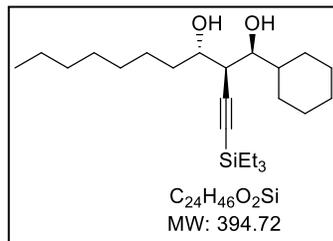
Synthesis of 2-alkynyl-1,3-diols



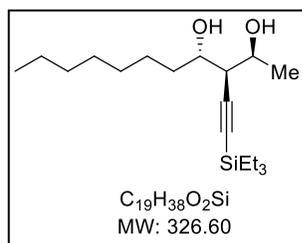
General procedure GP6: The aldehyde (2 equiv) was added to a solution of the crude 4-hydroxy-1-boryl-1-allénysilane in CHCl₃ (2 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 4 h and then hydrolyzed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. CH₂Cl₂ was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash column chromatography over silica gel eluting with a pentane:Et₂O gradient (100:0 to 40:60) to afford the desired compound.

(1*R,2*S**,3*S**)-1-Phenyl-2-((triethylsilyl)ethynyl)decane-1,3-diol**

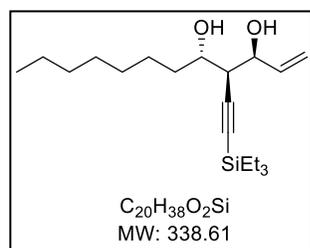
Prepared in 69% yield (115.31 mg, 0.29 mmol, dr = 80:20) as a pale yellow oil according to **GP6** with 4-hydroxy-1-silyl-1-allénysilborane **100a** (175.66 mg, 0.43 mmol) and benzaldehyde (91.26 mg, 0.86 mmol). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.51–7.20 (m, 5H), 4.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.06–2.91 (bs, 2H of which OH), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.00–1.76 (m, 1H), 1.68–1.20 (m, 11H), 1.02–0.36 (m, 12H), 0.52–0.41 (m, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 142.2, 128.01, 127.97, 127.1, 104.3, 88.0, 77.9, 74.7, 47.2, 35.5, 31.9, 29.6, 29.2, 24.7, 22.7, 14.1, 7.3, 4.3. **HRMS [MNa⁺]:** calculated for [C₂₄H₄₀O₂Si + Na]⁺: 411.2695; Found 411.2689. **IR:** 3358 cm⁻¹ (O-H), 2853–2953 cm⁻¹ (C-H), 2168 cm⁻¹ (C≡C), 1736 cm⁻¹ (C=C aromatic), 1549 cm⁻¹ (C=C).

(1S*,2S*,3S*)-1-Cyclohexyl-2-((triethylsilyl)ethynyl)decane-1,3-diol

Prepared in 62% yield (87.1 mg, 0.22 mmol, dr = 96:4) as a pale yellow oil according to **GP6** with 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** (145.02 mg, 0.355 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (79.64 mg, 0.71 mmol). **¹H NMR (400 MHz, C₆D₆):** δ 3.97 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.7 Hz, OH), 2.06–1.92 (m, 1H), 1.82–1.53 (m, 7H), 1.53–1.20 (m, 16H), 1.10–1.03 (m, 9H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.64–0.55 (m, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆):** δ 106.1, 86.6, 73.4, 71.4, 43.9, 42.8, 35.8, 32.0, 29.8, 29.4, 29.1, 26.5, 26.2, 26.1, 25.9, 22.8, 14.0, 7.5, 4.6. **HRMS [MNa⁺]:** calculated for [C₂₄H₄₆O₂Si + Na]⁺: 417,3165; Found 417.3159. **IR:** 3344 cm⁻¹ (O-H), 2920–2851 cm⁻¹ (C-H), 2170 cm⁻¹.

(2S*,3R*,4S*)-3-((Triethylsilyl)ethynyl)undecane-2,4-diol

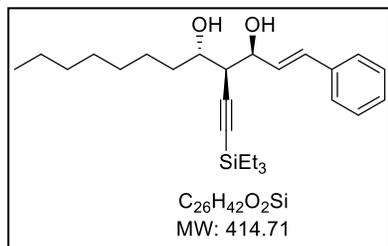
Prepared in 66% yield (60.2 mg, 0.185 mmol, dr = 83:17) as a pale yellow oil according to **GP6** with 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** (114.38 mg, 0.28 mmol) and acetaldehyde (62.81 mg, 0.56 mmol). **¹H NMR (400 MHz, C₆D₆):** δ 4.17 (qd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 2.95–2.36 (m, 2H of which OH), 2.46 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 1.99–1.87 (m, 1H), 1.46–1.22 (m, 14H), 1.11–0.95 (m, 9H), 0.95–0.85 (m, 3H), 0.58 (qd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆):** δ 106.0, 86.5, 71.5, 66.5, 47.0, 35.9, 31.9, 29.7, 29.4, 25.4, 22.7, 20.8, 14.0, 7.5, 4.6., **HRMS [MH⁺]:** calculated for [C₁₉H₃₈O₂Si + Na]⁺: 349.2539; Found 349.2533. **IR:** 3345 cm⁻¹ (O-H), 2955–2857 cm⁻¹ (C-H), 2168 cm⁻¹ (C≡C).

(3S*,4S*,5S*)-4-((Triethylsilyl)ethynyl)dodec-1-ene-3,5-diol

Prepared in 60% yield (97.4 mg, 0.287 mmol, dr = 64:36) as a pale yellow oil according to **GP6** with 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** (198.94 mg, 0.487 mmol) and acrolein (54.37 mg, 0.97 mmol). **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆):** δ 6.28–5.89 (m, 1H), 5.16 (ddt, *J* = 10.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (ddt, *J* = 17.1, 11.6, 1.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.91 (dt, *J* = 6.6, 5.3 Hz, 1H), 3.35–2.54 (m, 3H), 2.07–1.88 (m, 1H), 1.55–? (m, 1H), 1.33–? (m,

10H), 1.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.62–0.52 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 138.6, 115.0, 105.3, 86.8, 71.9, 71.6, 45.9, 35.8, 31.9, 29.7, 29.3, 25.2, 22.7, 14.0, 7.4, 4.5. HRMS [MH^+]: calculated for $[\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$: 339,2719; Found 339.2713. IR: 3347 cm^{-1} (O–H), $2956\text{--}2857\text{ cm}^{-1}$ (C–H), 2175 cm^{-1} (C \equiv C), 1460 cm^{-1} (C=C).

(*E*,3*S,4*S**,5*S**)-1-Phenyl-4-((triethylsilyl)ethynyl)dodec-1-ene-3,5-diol**



Prepared in 61% yield (122 mg, 0.295 mmol, dr = 63:37) as a pale yellow oil according to **GP6** with 4-hydroxy-1-silyl-1-allénylborane **100a** (171.57 mg, 0.42 mmol) and (*E*)-cinnamaldehyde (111.01 mg, 0.84 mmol). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 7.4–6.96 (m, 5H), 6.87–6.67 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 15.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.03 (td, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.16–1.89 (m, 1H), 1.79–1.16 (m, 11H), 1.07–0.95 (m, 9H), 0.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.55 (dq, $J = 16.0, 7.9$ Hz, 6H, H). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 137.0, 131.0, 129.9, 128.5, 127.4, 126.6, 105.5, 87.0, 71.9, 71.8, 46.3, 35.9, 31.9, 29.8, 29.4, 25.3, 22.7, 14.0, 7.5, 4.5. HRMS [MH^+]: calculated for $[\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$: 437,2852; Found 437.2846. IR: 3372 cm^{-1} (O–H), $2876\text{--}2957\text{ cm}^{-1}$ (C–H), 2175 cm^{-1} (C \equiv C), 1736 cm^{-1} (C=C aromatic), 1549 cm^{-1} (C=C).

DEUXIEME PARTIE:
Synthèse des hétérocycles condensés
issus du 2-aminobenzonitrile.

Avant-propos

Les composés hétérocycliques issus du 2-aminobenzonitrile occupent une place importante dans le domaine de la chimie organique, en raison de leur remarquable diversité structurale et de leurs multiples applications dans divers secteurs (**Schéma 74**).^[96-98] Leur omniprésence est manifeste, que ce soit dans la nature, où ils constituent une composante essentielle de nombreuses molécules biologiques, ou en laboratoire, où ils sont synthétisés pour donner naissance à une vaste gamme de produits, comprenant notamment des médicaments (quinoline et dimère),^[97,99] des ligands pour la coordination de métaux de transition (oxaline),^[100] des colorants (triazoles).^[101]

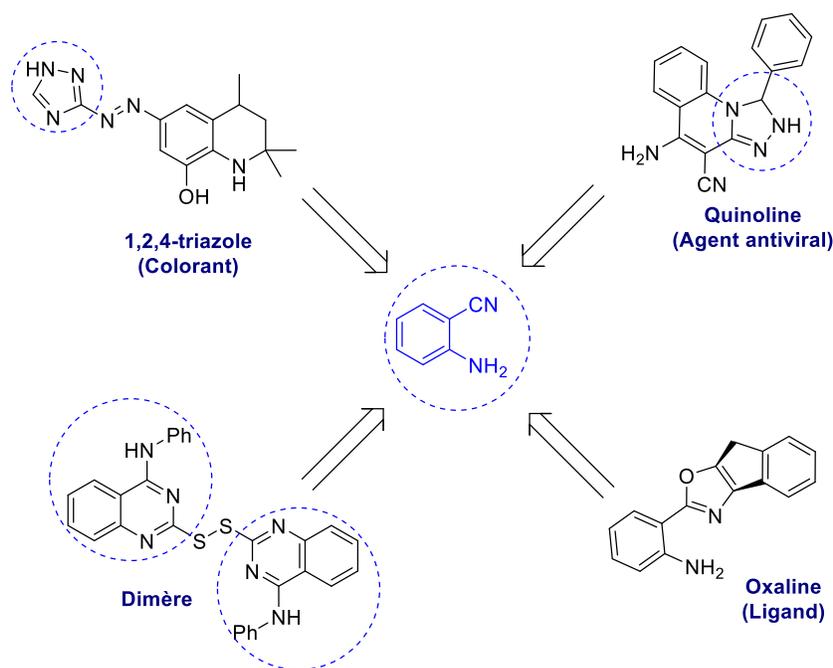


Schéma 74

Parmi ces composés, les molécules à base d'azote à cinq chaînons, notamment les 1,2,4-triazoles et leurs dérivés, présentent un grand potentiel d'activité biologique pour le traitement de divers troubles chez les organismes vivants.^[102] Le 1,2,4-triazole et ses hybrides ont démontré des applications prometteuses dans des domaines tels que l'agriculture, la médecine, la biologie, la nano-chimie et les sciences des matériaux. Ces composés sont présents dans des médicaments

agissant comme des agents antiviraux,^[103] antifongiques,^[104] antibactériens,^[105] anti-inflammatoires,^[106] anticonvulsivants,^[107] anti-Alzheimer^[108] anticancéreux^[109] et antituberculeuse^[110] démontrant ainsi leur importance dans de nombreuses sphères scientifiques et industrielles (**Schéma 75**).

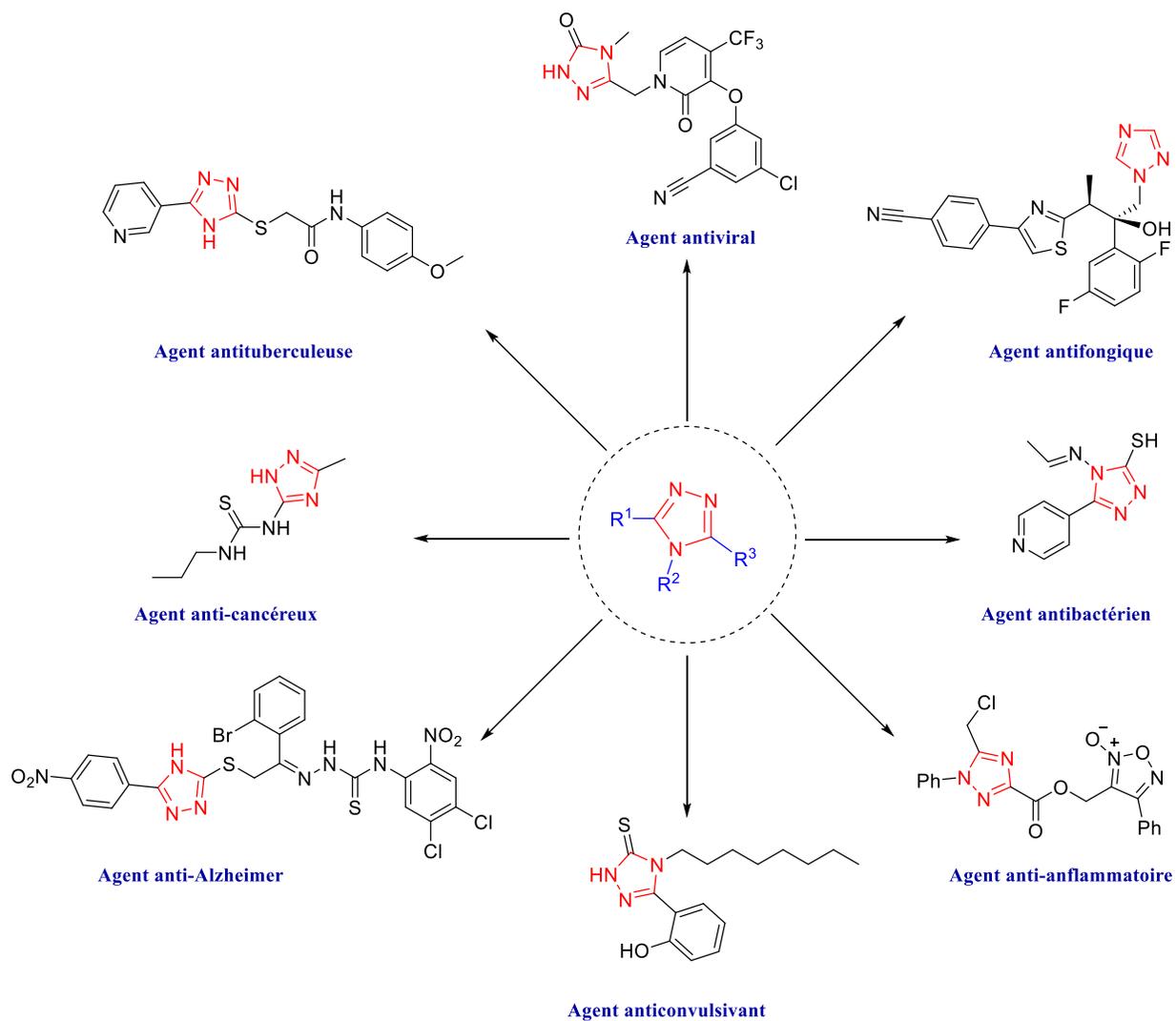


Schéma 75

Parmi ces composés hétérocycliques, les dimères et leurs dérivés se distinguent et suscitent une attention particulière en raison de leurs propriétés uniques. Ils constituent une catégorie de composés qui a captivé l'intérêt des chimistes en raison de leurs propriétés biologiques^[111] et pharmacologiques^[112] exceptionnelles. Plus précisément, ils sont reconnus pour leur potentiel cytotoxique,^[113] leurs propriétés anticancéreuses, antimicrobiennes, antibactériennes et antitumorales bien établies.^[114] De plus, il convient de noter que ces dimères ont également la capacité de former des complexes avec des métaux de transition^[115-118] et des lanthanides^[119] (**Schéma 76**).

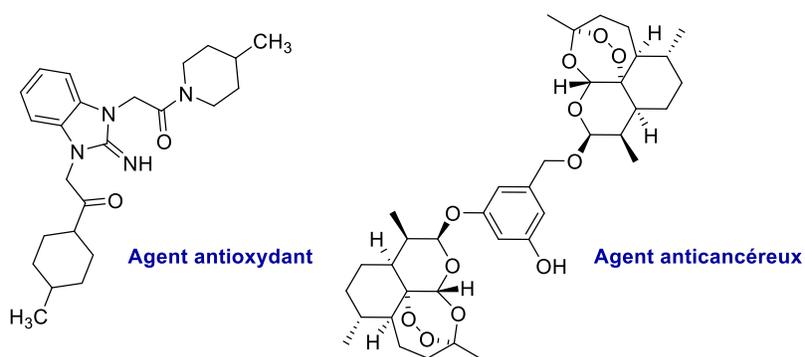


Schéma 76

L'intérêt croissant pour les composés hétérocycliques nous amène à consacrer la deuxième partie de cette thèse à leur étude détaillée. Nous nous intéresserons spécifiquement à la synthèse des dérivés de 1,2,4-triazoles à partir de l'antranilonitrile en utilisant divers réactifs, tels que l'hydrazine et les orthoesters. Dans la continuité, nous nous attèlerons à la synthèse des dimères iminiques en utilisant l'antranilonitrile et différentes diamines. Enfin, nous étudierons leur réactivité vis-à-vis des électrophiles, notamment les dérivés phosphorés, et évaluerons leur potentiel en tant que molécules bioactives (**Schéma 77**).

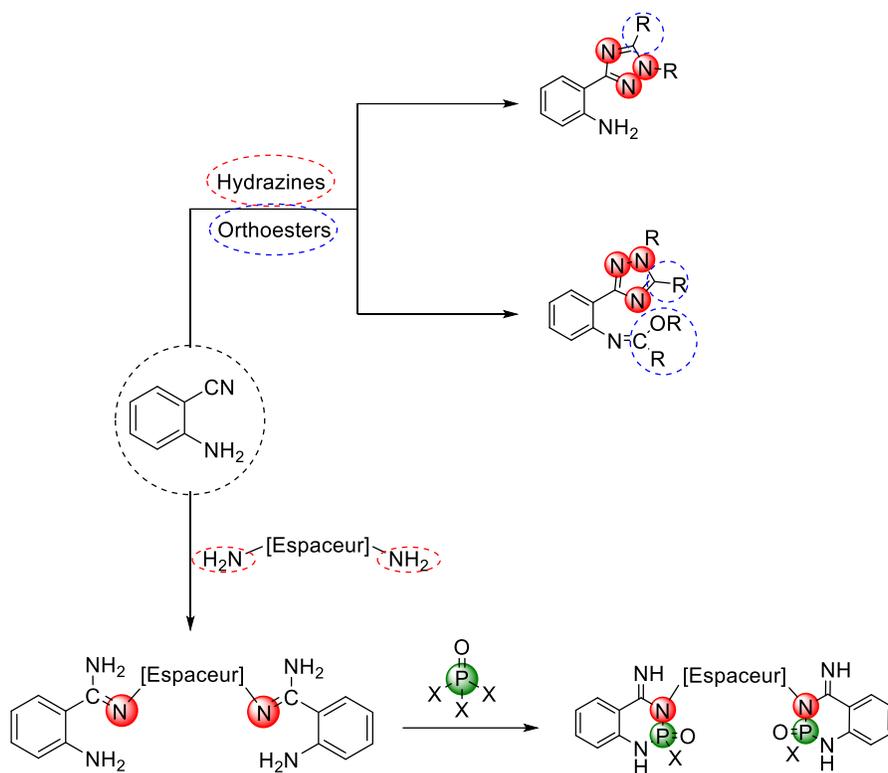


Schéma 77

I. Synthèse des 1,2,4-triazoles

I.1 Travaux antérieurs

Au cours des dernières décennies, la chimie des 1,2,4-triazoles et de leurs dérivés hétérocycliques fusionnés a suscité un intérêt croissant en raison de son importance à la fois sur le plan synthétique et dans le domaine de la biologie. Ces composés, sont réputés pour leurs diverses propriétés bioactives, tels qu'antibiotiques,^[120] antifongiques,^[121] antihypertensifs,^[122] antidouleurs^[123] et antiasthmatiques.^[124] Certains 1,2,4-triazoles sont même utilisés comme principes actifs dans des médicaments. Par exemple, le déférasirox,^[125] commercialisé sous le nom d'Exjade par Novartis, est employé pour traiter les surcharges en fer(III) dans le sang. Un autre médicament, le triazolam,^[126] vendu par Pfizer sous le nom d'Halcion jusqu'en 2005, possède des propriétés hypnotiques, sédatives et myorelaxantes, utiles dans le traitement de l'insomnie chronique ou sévère. Cependant, en raison de ses risques, il a été retiré du marché français en 2005. Un dérivé structurel du triazolam, l'estazolam,^[127] avec des propriétés similaires, est commercialisé par Takeda sous le nom de Nuctalon. Enfin, l'alprazolam,^[128] mieux connu sous le nom de Xanax et commercialisé par Pfizer, est utilisé pour traiter les troubles anxieux sévères, les troubles liés à l'anxiété et les symptômes du sevrage liés à l'alcoolisme (**Schéma 78**).

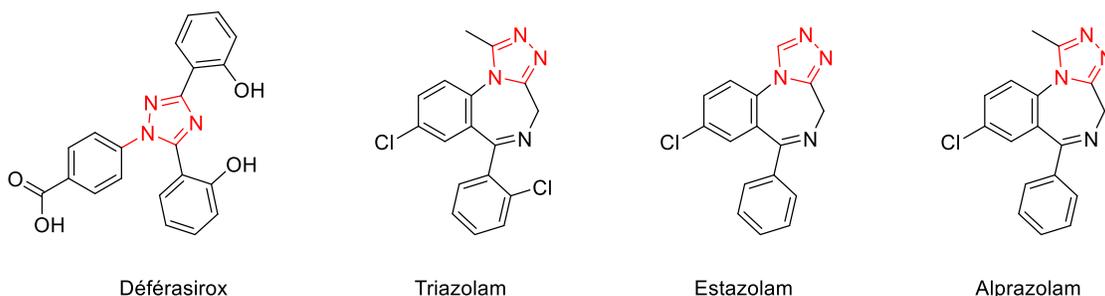


Schéma 78

Avant de détailler nos travaux, nous commencerons par un bref aperçu des études antérieures parues dans la littérature concernant la synthèse des 1,2,4-triazoles.

I.1.1 A partir des nitriles

En 2014, Ma et son groupe^[129] ont formulé la synthèse de 1,2,4-triazoles via une méthode de double addition cyclique utilisant des catalyseurs au cuivre. La séquence de synthèse impliquait la réaction de deux équivalents de nitrile aryle et un équivalent d'une amine pour former des 1,2,4-triazoles **105** en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ à 120 °C dans un micro-ondes pendant 30 minutes (**Schéma 79**). D'une manière intéressante, le nitrile aryle a été employé à la fois comme solvant et comme réactif. Cette méthode présente l'avantage de former simultanément des liaisons C–N et N–N au cours d'une seule réaction. Une gamme d'arylamines et d'arylamines alkylées a été utilisée pour produire les 1,2,4-triazoles substitués correspondants avec des rendements allant de faibles à modérés. Le produit attendu n'a pas été détecté lorsque des nitriles alkylés ont été employés, ce qui souligne l'importance du nitrile aromatique dans cette transformation.

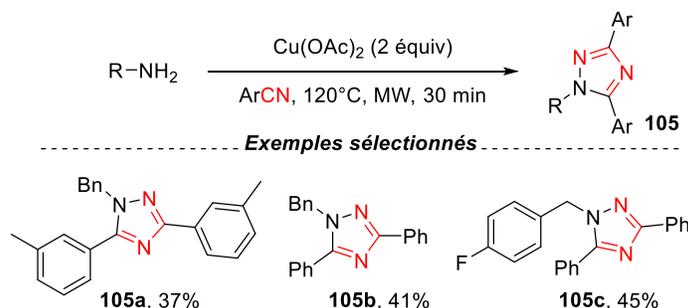


Schéma 79

Les auteurs ont proposé un mécanisme pour la formation des 1,2,4-triazoles (**Schéma 80**). Tout d'abord, l'addition directe d'un nitrile avec une amine sous la médiation de Cu^{2+} peut conduire à la formation de l'intermédiaire amidine **A**. Ensuite, une addition subséquente d'une autre molécule de nitrile coordonnée au cuivre donne **B**. L'intermédiaire **B** formé réagirait avec $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ pour produire l'intermédiaire métallacyclique **C** en libérant une molécule supplémentaire d'acide acétique (HOAc). Après cela, une élimination réductrice subséquente permet l'obtention du produit 1,2,4-triazole **D**.

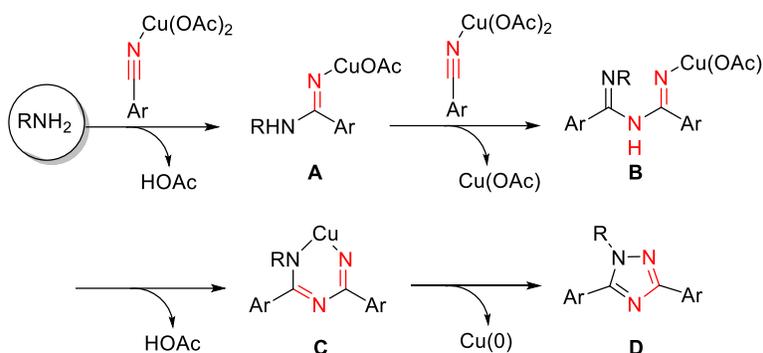


Schéma 79

Dans le même contexte, Hao Xu et al.^[130] ont développé une autre méthode simple pour la synthèse de 1,2,4-triazoles substitués en une seule étape, en utilisant une catalyse au cuivre. Cette méthode implique des réactions de deux nitriles avec de l'hydroxylamine pour former les 1,2,4-triazoles souhaités. Le protocole utilise des nitriles simples et facilement disponibles ainsi que de l'hydroxylamine chlorhydrate comme substrats de départ, et du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur (**Schéma 80**).

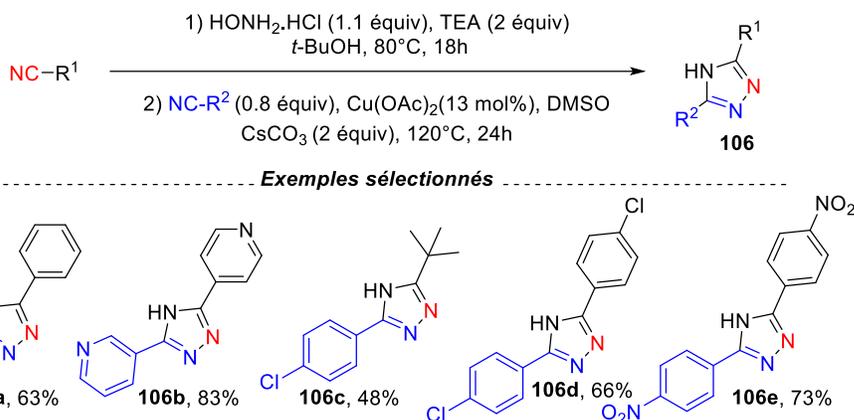


Schéma 80

Les auteurs ont proposé un mécanisme possible pour la synthèse des 1,2,4-triazoles (**Schéma 81**). Tout d'abord, l'addition nucléophile intermoléculaire du groupe amino de l'hydroxylamine sur le groupe cyano de $\text{R}^1\text{-CN}$ en présence de TEA conduit à l'amidoxime **A**, puis le couplage de **A** avec le complexe cuivre de $\text{R}^2\text{-CN}$ forme l'intermédiaire **C**. Enfin, la déshydratation intramoléculaire/cyclisation de **C** conduit au produit cible souhaité, libérant le catalyseur $\text{Cu}(\text{II})$.

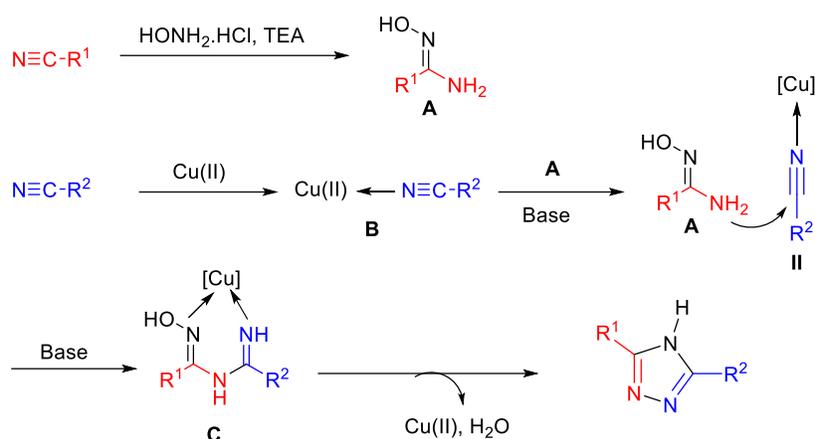


Schéma 81

En 2019, István E. Markó^[131] a développé une stratégie concise et pratique pour la synthèse de 3-amino-1,2,4-triazoles **107** (Schéma 82). Cette méthodologie repose sur une réaction en une seule étape catalysée par le chlorure de fer (III) entre un aminonitrile et divers nitriles alkylés et arylés. La triméthylphosphine est utilisée comme ligand, sans aucun autre additif.

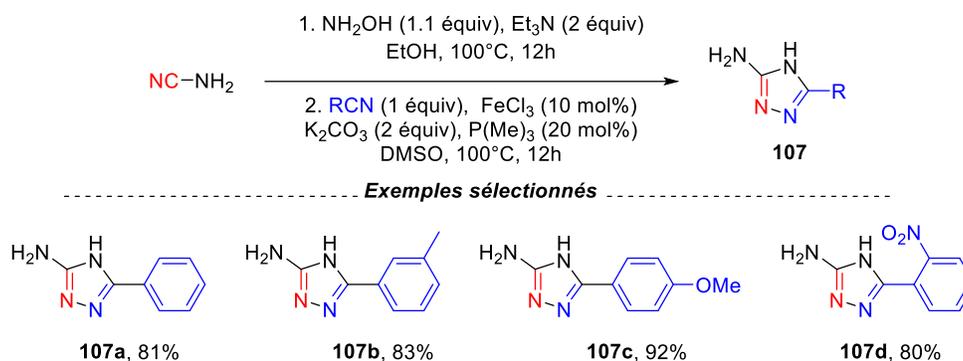


Schéma 82

I.1.2. A partir des amidines

L'utilisation des amidines comme catalyseurs organiques et ligands a été courante pour établir des liaisons azote-carbone, exploitant la réactivité nucléophile de leurs atomes d'azote. Castanedo et ses collaborateurs,^[132] en 2011, ont mis au point une procédure en une étape pour obtenir des 1,3,5-trisubstitués-1,2,4-triazoles **110**, avec des rendement pouvant atteindre 90%. Ce procédé commence par la génération d'une N-acyl-amide **109** *in situ*, issue d'un acide carboxylique et d'une amidine **108**. Puis, l'amidine réagit avec de l'hydrazine monosubstituée, conduisant à la cyclisation en triazole trisubstitué. Cette méthode présentait l'avantage d'une grande régiosélectivité et d'une bonne tolérance aux groupes fonctionnels.

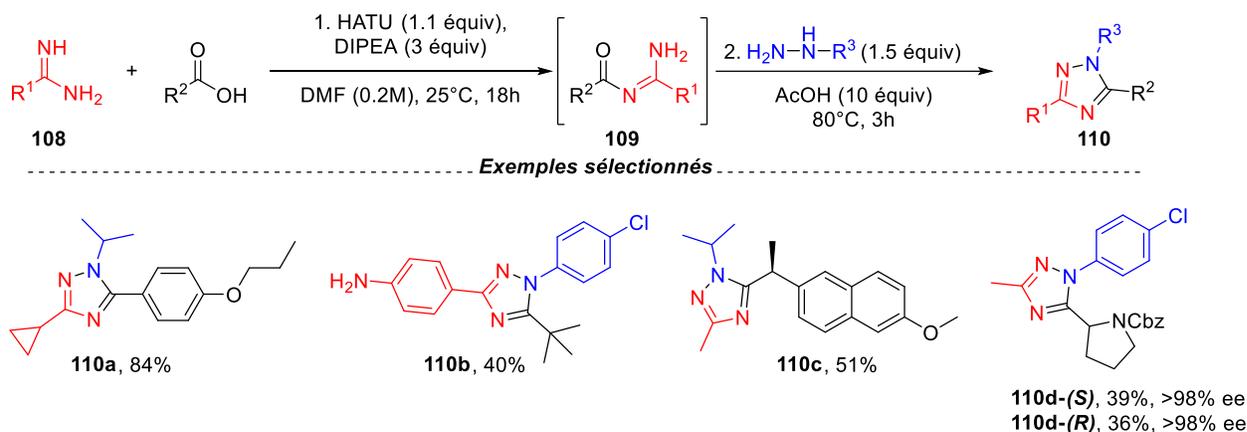


Schéma 83

L'application d'un protocole en une seule étape développée par Steven T. Staben et Nicole Blaquier^[133] s'est avérée très fructueuse. En effet, la réaction de couplage du monoxyde de carbone avec l'acetamidine **108**, suivie de l'ajout d'hydrazine et d'acide acétique au mélange réactionnel brut, a permis d'obtenir des dérivés de 1,2,4-triazoles **111** avec un bon rendement (**Schéma 84**). Des investigations plus poussées ont révélé que cette méthode présente une large applicabilité sur divers substrats.

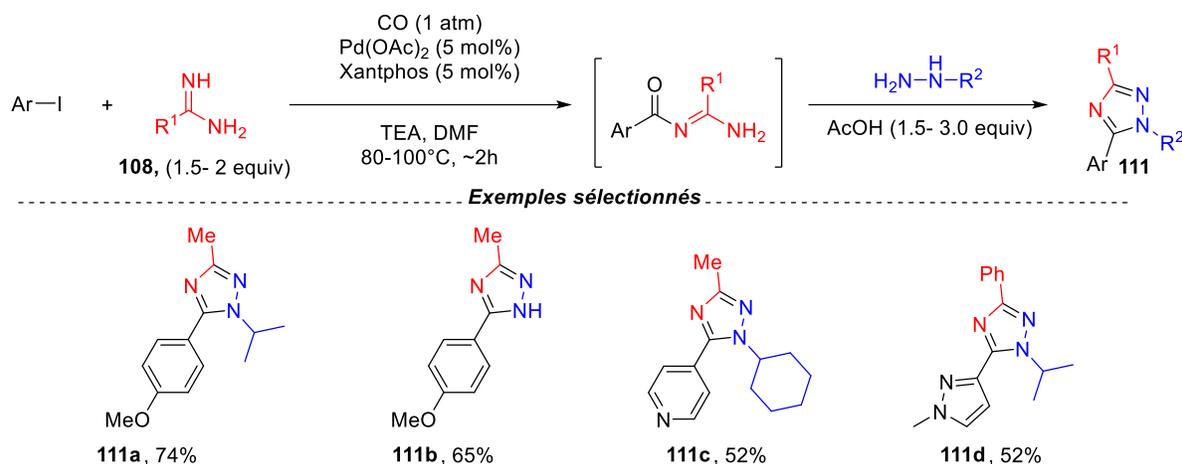


Schéma 84

Les auteurs ont aussi démontré l'utilité de cette méthode à travers la synthèse d'une molécule d'intérêt pharmaceutique selon un procédé en une seule étape. Le Déférrasirox **111e** est un principe actif pharmaceutique présent dans l'Exjade, un traitement important de chélation des métaux pour les patients souffrant d'une surcharge chronique en fer^[134-136] (**Schéma 85**).

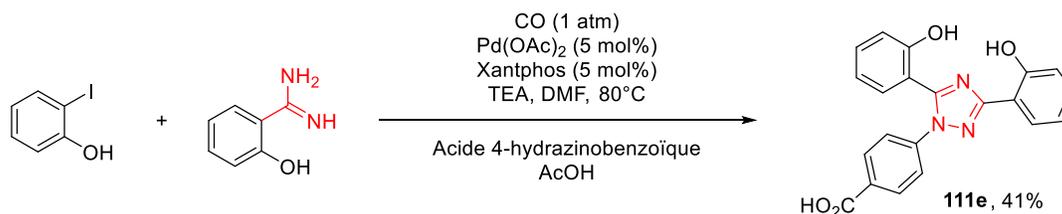
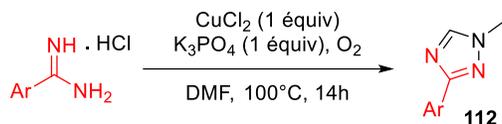
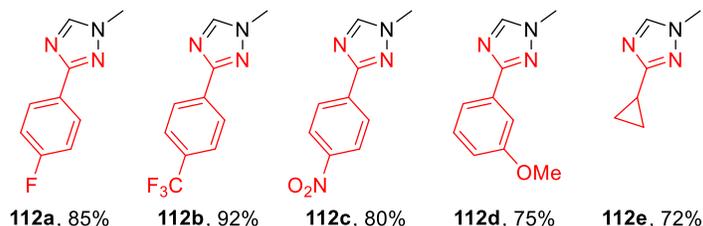


Schéma 85

En 2015, Huang^[137] a décrit une synthèse efficace de 1,2,4-triazoles-1,3-disubstitués **112** catalysée par CuCl₂. Les triazoles ont été préparés avec un rendement élevé en utilisant K₃PO₄ comme base, O₂ comme oxydant dans le DMF. Les atomes d'azote de l'amidine et les groupes méthyle du DMF^[138] ont été incorporés dans le triazole (**Schéma 86**).



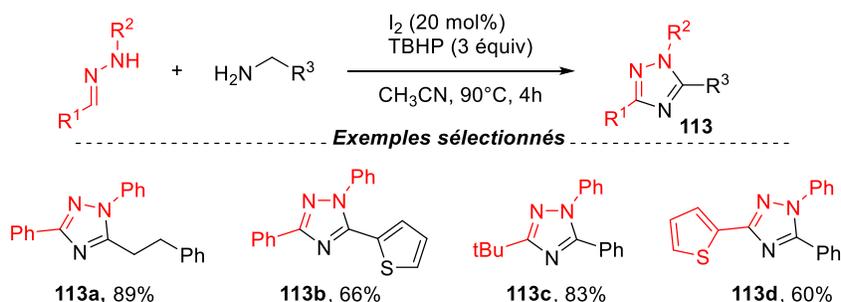
Exemples s\u00e9lectionn\u00e9s



Sch\u00e9ma 86

I.1.3 A partir des hydrazones

Les hydrazones \u00e9taient fr\u00e9quemment utilis\u00e9es comme pr\u00e9curseurs d'h\u00e9t\u00e9rocycles azot\u00e9s dans la plupart des proc\u00e9d\u00e9s de production de 1,2,4-triazoles. Elles \u00e9taient capables de r\u00e9agir avec diff\u00e9rentes amines pour la synth\u00e8se de triazoles. En 2016, Chen et al.^[139] ont d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thode de synth\u00e8se dans laquelle les hydrazones pouvaient \u00eatre facilement converties en 1,2,4-triazoles **113** en combinant des amines avec I₂/TBHP, avec un rendement \u00e9lev\u00e9. Un large \u00e9ventail de groupes fonctionnels a \u00e9t\u00e9 bien tol\u00e9r\u00e9 dans les fragments d'hydrazone et d'amine pour la synth\u00e8se de plusieurs compos\u00e9s (**Sch\u00e9ma 87**).



Sch\u00e9ma 87

En 2019, Guru et al.^[140] ont développé une méthode catalytique sans métal pour la déshydrogénation en utilisant le tris(pentafluorophényl)borane ($B(C_6F_5)_3$) comme catalyseur. Le $B(C_6F_5)_3$ a été utilisé pour activer l'hydrazine, favorisant une attaque nucléophile en séquence, comprenant l'amination, la cyclisation intramoléculaire et la déshydrogénation, aboutissant à la formation de 1,2,4-triazole 3,4,5-trisubstitué **114** (Schéma 88). Cette méthode se distingue par son caractère respectueux de l'environnement, l'absence d'oxydant, des conditions réactionnelles douces et une sélectivité remarquable, offrant ainsi une plateforme prometteuse pour des conversions chimiques catalytiques sans recourir à des métaux de transition.

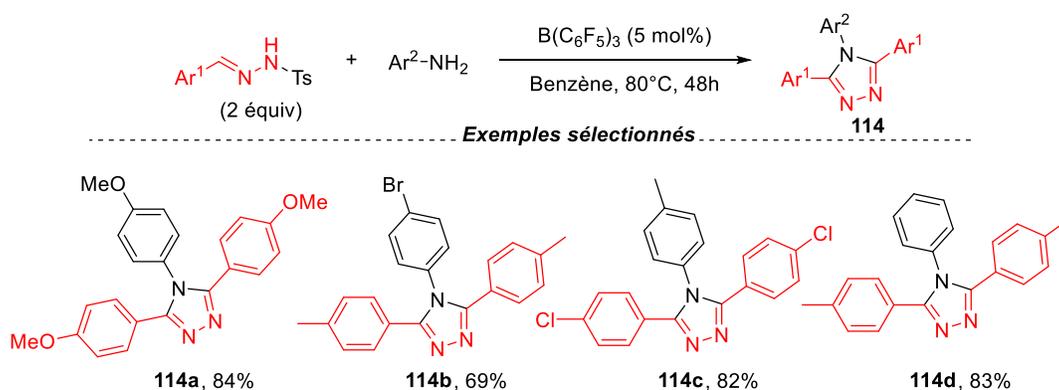
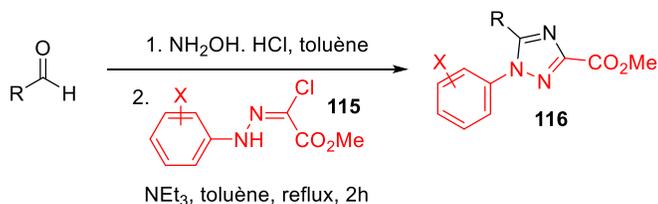


Schéma 88

En 2011, Wang et al.^[141] ont développé une méthode de préparation de 1,2,4-triazole 1,3,5-trisubstitué **116** à partir de chlorhydrate d'hydrazonoyl **115** et d'un aldéhyde. En présence de triéthylamine, des cycles aromatiques avec divers substituants étaient adaptés à cette méthode en tant que source de nitroimide 1,3-dipolaire. Dans cette réaction en une seule étape, l'aldéhyde était d'abord converti en une oxime intermédiaire en réagissant avec de l'hydroxylamine. L'oxime résultante et l'acide hydrazyle chlorhydrique ont réagi par cycloaddition 1,3-dipolaire pour obtenir du 1,2,4-triazole 3,5-disubstitué. Cette méthode pouvait être appliquée à une série d'aldéhydes, y compris des aldéhydes aliphatiques, cycliques aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques (Schéma 89).



Exemples sélectionnés

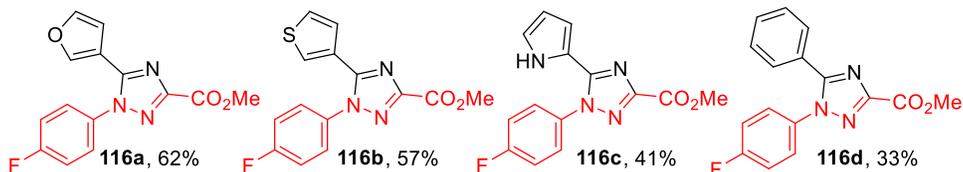
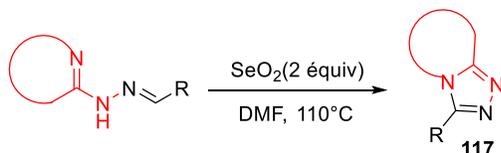


Schéma 89

En 2015, Zheng et al.^[142] ont rapporté une méthode efficace pour la synthèse de 1,2,4-triazoles **117** par cyclisation oxydante d'hydrazones en utilisant le dioxyde de sélénium (SeO_2). Une série de 1,2,4-triazoles fusionnés a été construite par cyclisation intramoléculaire oxydante entre les hydrazones hétérocycliques et le dioxyde de sélénium (**Schéma 90**).



Exemples sélectionnés

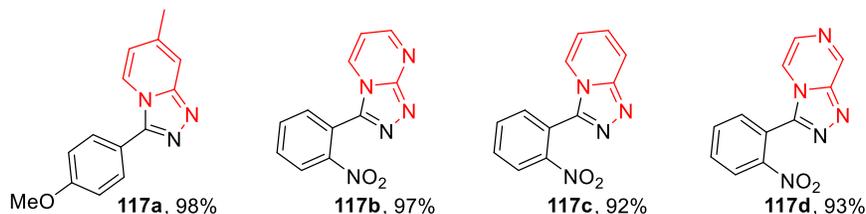


Schéma 90

I.1.4 A partir des hydrazides

Dans la recherche de nouveaux agents antimicrobiens, de récents travaux ont permis de synthétiser une série inédite de dérivés de triazole (**Schéma 91**).^[143] La première étape de cette synthèse consiste à préparer l'hydrazine-1-carbothioamide **119** à partir de l'acétohydrazide et de l'isothiocyanatobenzène **118** par reflux dans de l'éthanol. Par la suite, le composé **119** est soumis à un reflux en présence d'hydroxyde de potassium, conduisant à la formation du 1,2,4-triazole-thiol **120**. Ce dernier réagit avec des dérivés de N-(benzothiazol-2-yl)-2-chloroacétamide **121** en acétone pour donner les dérivés de 1,2,4-triazole **122**. Le composé **122b** a montré une activité antimicrobienne, tandis que le composé **122a** a révélé des propriétés antioxydantes.

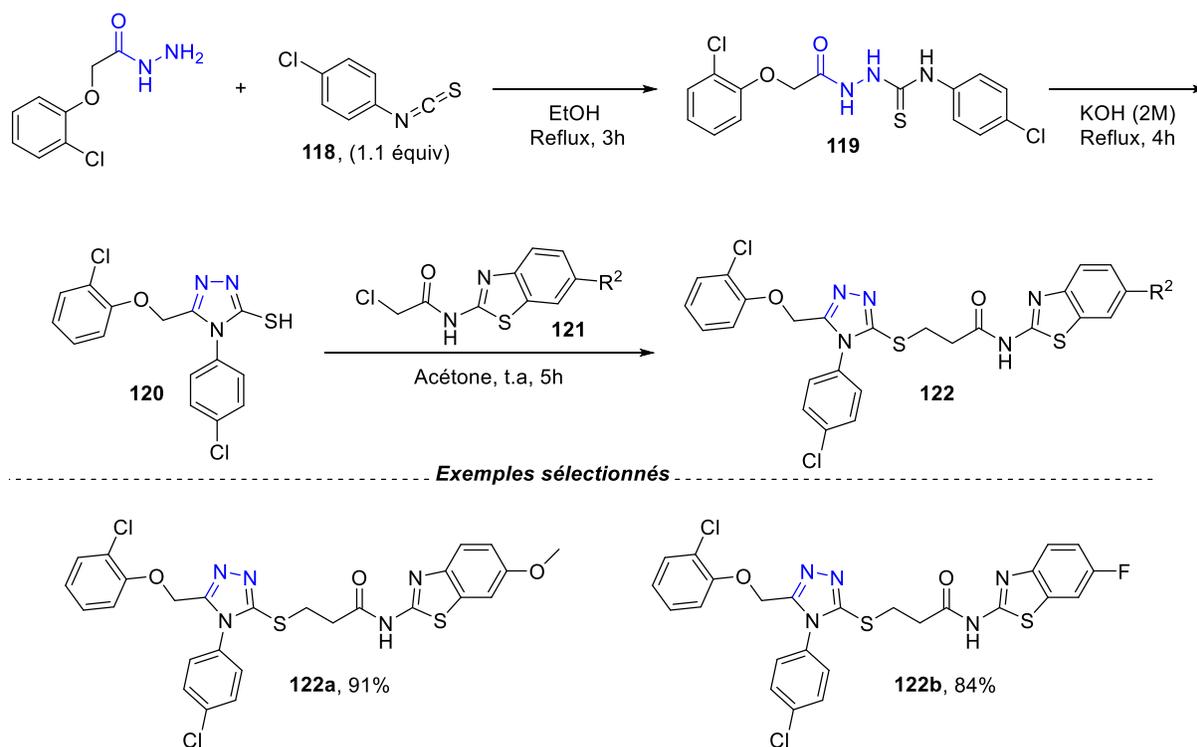
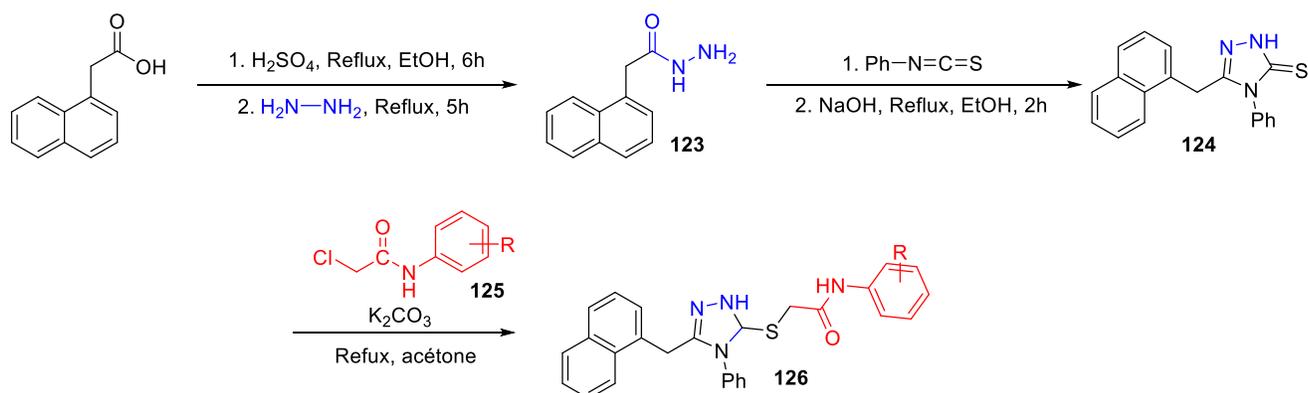


Schéma 91

Récemment, Luc Van Meervelt et ses collaborateurs^[144] ont réussi à synthétiser avec succès une série de composés qui renferment le noyau hétérocyclique 1,2,4-triazole **126**, en utilisant une méthode simple et efficace (**Schéma 92**). Le processus de synthèse a débuté par la réaction de l'acide 2-(naphtalén-1-yl)acétique dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique, suivie par l'ajout de l'hydrazine pour fournir l'acétohydrazide **123**. La méthode employée pour obtenir des 1,2,4-triazol-3-thiols **124** a impliqué la

réaction d'hydrazide **123** avec des isothiocyanates d'aryle en reflux dans l'éthanol, ce qui a donné lieu aux dérivés correspondants de thiosemicarbazide. Par la suite, le thiosemicarbazide a subi un reflux en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium pour fournir le composé **124**. Les N-aryl-2-chloroacétamides **125** ont été synthétisés avec un rendement élevé par acylation d'anilines substituées à l'aide du chloroacétyle de chlorure dans l'acide acétique, conformément aux descriptions présentes dans la littérature.^[15-16] Enfin, le traitement du composé **127** avec les N-aryl-2-chloroacétamides **125** en présence de carbonate de potassium permet d'obtenir les dérivés de 1,2,4-triazole substitués **126** souhaités.



Exemples sélectionnés

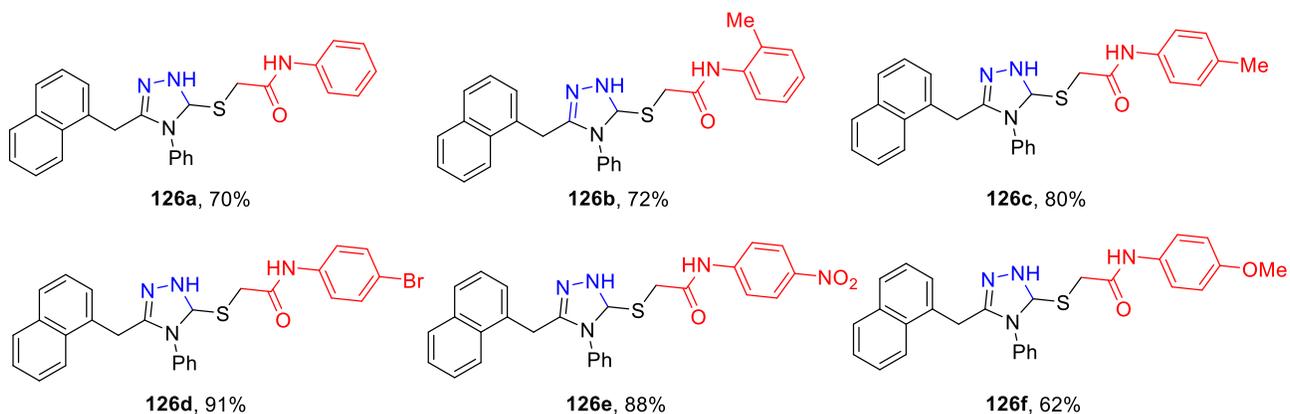


Schéma 92

L'étude menée par Anna et al.^[146] décrit la synthèse des dérivés de 1,2,4-triazole-3-thiones **132** (Schéma 93). Les dérivés de la thiosemicarbazide ont été synthétisés par l'interaction de la 3-hydroxy-2-naphtoïde hydrazide **127** et des isothiocyanates correspondants. Les thiones **129** ont été synthétisées par cyclisation alcaline des thiosemicarbazides **128** correspondants en milieu alcalin. L'évaluation antimicrobienne a mis en évidence une forte activité antibactérienne contre les bactéries de type Gram-positif.

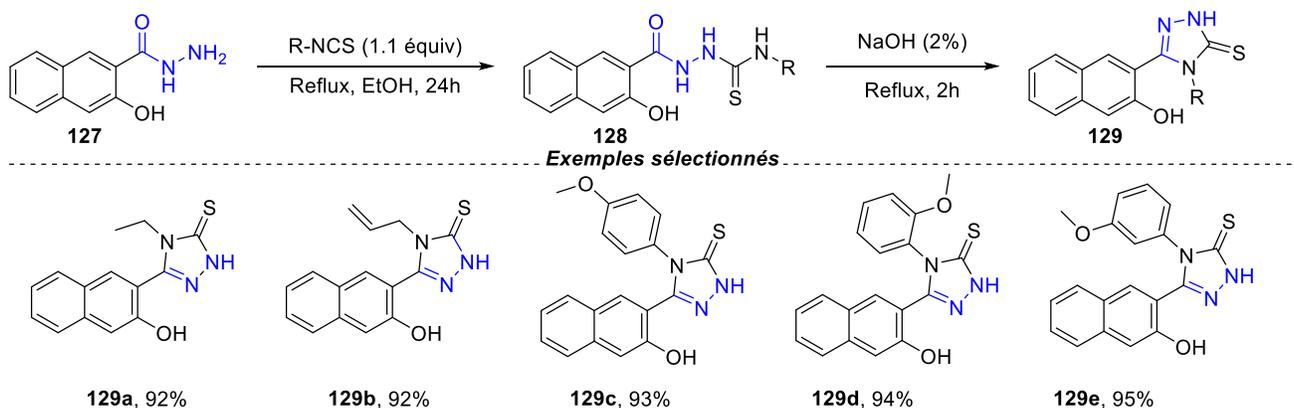


Schéma 93

I.1.5. A partir des Amidrazones

En 1993, Meanwell et ses collègues^[147] ont élaboré une méthode visant à synthétiser le 1,2,4-triazole **131**, un inhibiteur puissant de l'agrégation induite par l'ADP des plaquettes humaines. Cette méthode implique le couplage de l'acide carboxylique **130** avec l'amidrazone appropriée, suivi d'une cyclisation dans le toluène au reflux pour obtenir le composé cible avec un rendement global de 71% (Schéma 94).

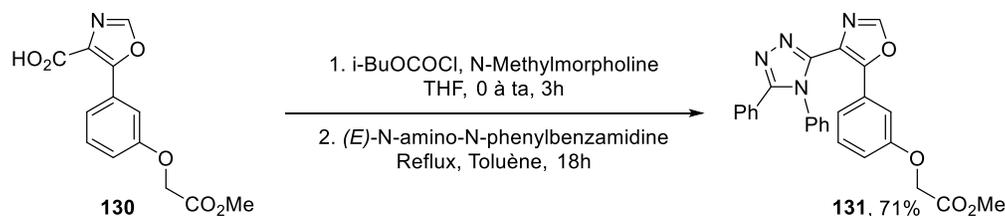


Schéma 94

Modzelewska-Banachiewicz et ses collaborateurs^[148] ont présenté une étude portant sur la synthèse et l'activité biologique de dérivés d'acide 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)propénoïque **133**. Ces composés ont été obtenus en synthétisant des amidrazones **132** substituées en position N³, par condensation avec l'anhydride maléique, et ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 72% après des étapes de précipitation et de recristallisation. Cette méthodologie a permis d'obtenir de meilleurs rendements en raison de l'absence de voies concurrentes (**Schéma 95**).

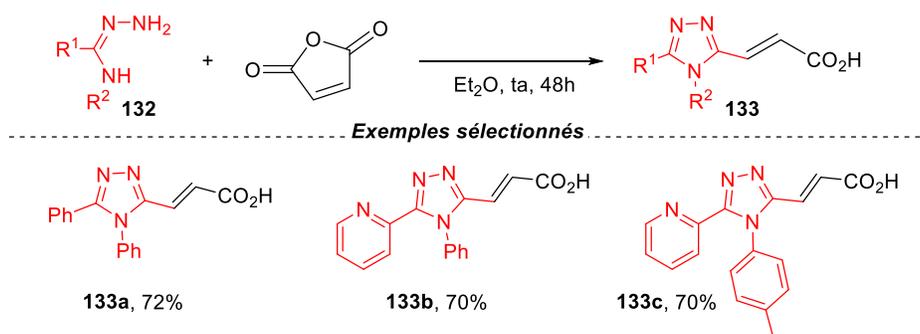


Schéma 95

D'autre part, Siddaiah et al.^[149] ont rapporté la préparation de dérivés de 1,2,4-triazole **135** à 80 °C en conditions sans solvant en utilisant HClO₄-SiO₂ comme catalyseur (**Schéma 96**). Les avantages étaient que les substituants sur l'amidrazone **134** et l'anhydride étaient bien tolérés dans des conditions optimisées, et que le catalyseur HClO₄-SiO₂ pouvait être recyclé continuellement au moins trois fois.

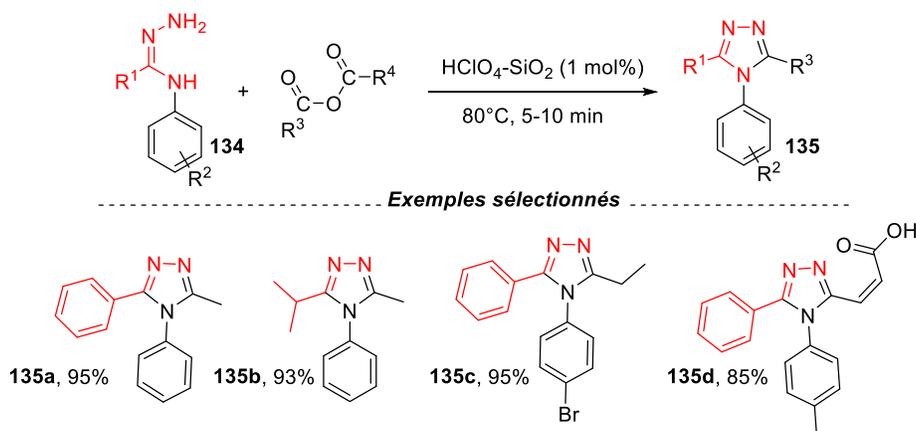


Schéma 96

Price et ses collègues^[150] ont développée une méthode de synthèse dans le but d'améliorer la préparation des 1,2,4-triazoles **137** substitués en position 4 avec des groupes pipéridine ou tropane (**Schéma 97**). Grâce à leurs efforts d'optimisation minutieux, ils ont démontré que l'utilisation du pentachlorure de phosphore pour l'étape de chloruration permettait d'obtenir la meilleure cohérence et les meilleurs rendements. Le reflux ultérieur de l'amidrazone **136** dans le toluène avec 5 % d'acide p-toluène sulfonique a conduit aux produits désirés avec de bons rendements, allant de 50 % à 65 %. Le précurseur d'hydrazide choisi était exclusivement l'hydrazide d'acide acétique, introduisant ainsi un substituant méthyle en position 3 du cycle triazole. Cette méthode a permis la synthèse du UK-427,857 (MARAVIROC),^[151] un puissant antagoniste du récepteur CCR5 développé par les laboratoires Pfizer pour le traitement de l'infection par le VIH, ainsi que le développement d'analogues de ce composé.

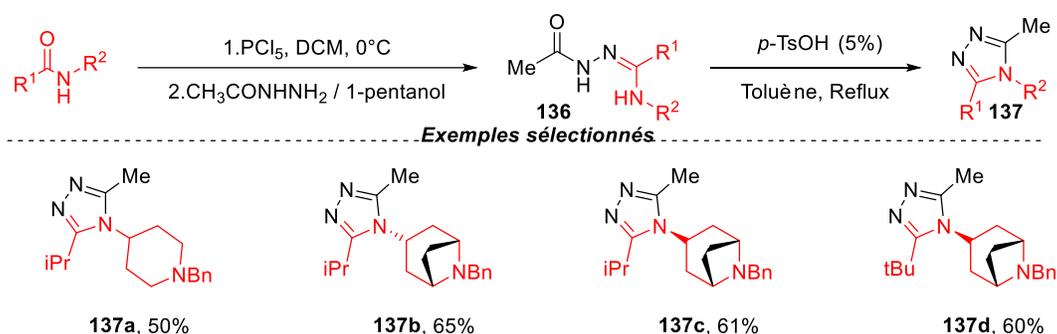


Schéma 97

I.1.6. A partir des Imidates

La réaction entre les hydrazines et les imidates pour former des 1,2,4-triazoles a été largement étudiée dans les premières applications synthétiques des imidates.^[152] Schmidt et Qian^[153] ont utilisé des sels de 2-hydrazinopyridine pour le couplage avec l'hydrochlorure d'éthyl benzimidate **138** afin d'obtenir les [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridines correspondantes **139** (**Schéma 98**). L'acétate de sodium a été utilisé comme promoteur pour éliminer l'HCl *in situ*. Des groupes donneurs et accepteurs d'électrons sur l'imidate se sont révélés être des substrats appropriés conduisant à des réactions propres. Cependant, des substrats moins réactifs nécessitaient un ajout d'acide acétique. La position de substitution de l'hydrazinopyridine a influencé significativement

la vitesse de réaction. Le 3-bromohydrazinopyridine a réagi rapidement contrairement à un isomère substitué en position 5 en raison d'une possible répulsion stérique pour la cyclisation dans ce dernier cas.

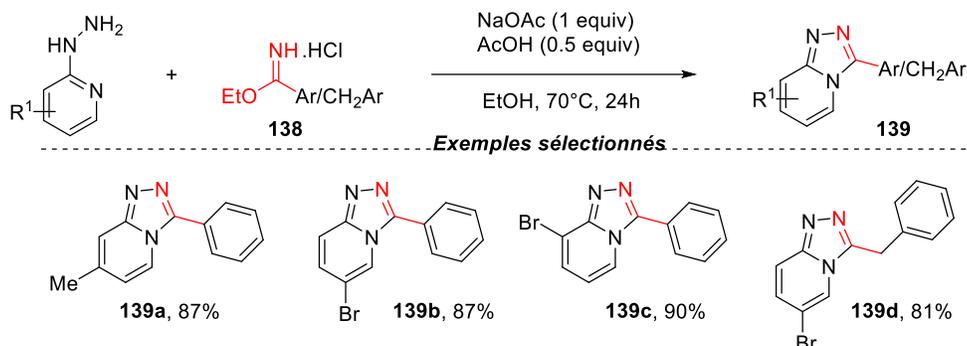


Schéma 98

Ashton et son équipe^[154] ont proposé une approche alternative pour la synthèse de potentiels antagonistes de l'angiotensine II (**Schéma 99**). L'hydrochlorure d'imidate **140** a été condensé avec les hydrazides pour former les adduits **141**. Par la suite, ces adduits ont été transformés en triazoles **142** par chauffage en présence d'une amine primaire.

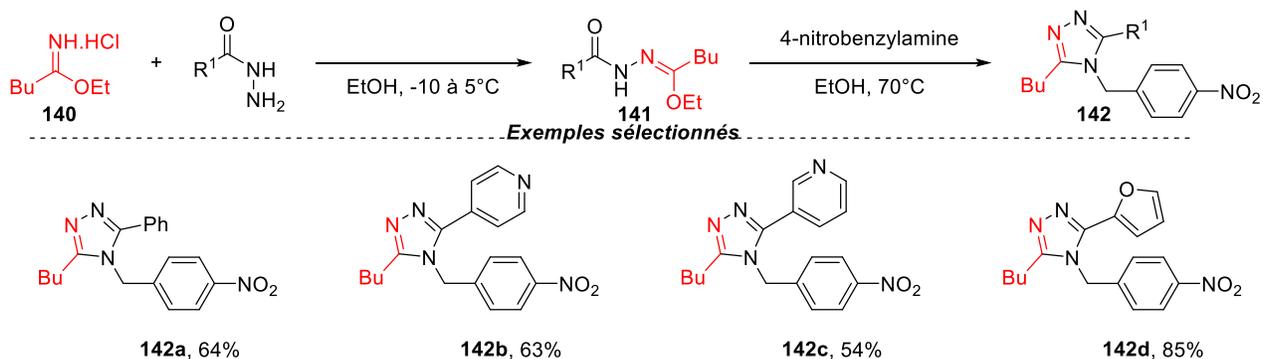


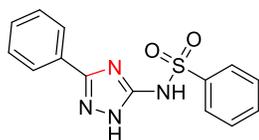
Schéma 99

Le groupe de Balti^[155] a rapporté la synthèse de triazole sulfonamides **144** par condensation de N-sulfonamide imidates **143** et d'hydrazines. Le partenaire précédent a été rapidement obtenu à partir d'imidates et d'isocyanates sulfonyles, ce qui a généré efficacement les triazole sulfonamides correspondants avec d'excellents rendements (**Schéma 100**). Il est à noter que la méthylhydrazine a donné deux produits

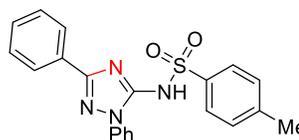
144c avec une sélectivité de 3:1, car les deux atomes d'azote varient légèrement en préférence stérique pour la réaction au centre carbonyle de l'imine.



Exemples sélectionnés



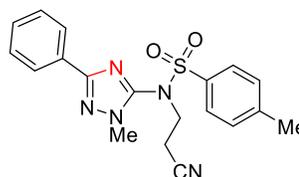
144a, 90%



144b, 88%



144c, 96% (75,25)



144d, 85%

Schéma 100

Dans cette section, nous avons mis en lumière l'étendue des recherches sur la synthèse des dérivés des 1,2,4-triazoles et leurs multiples applications dans divers domaines. Face à cela, notre objectif est d'élaborer une nouvelle approche simplifiée pour leur synthèse, afin d'explorer davantage leur potentiel biologique.

I.2. Travaux personnels

I.2.1. Synthèse des 1,2,4-triazole

Dans cette partie, nous nous concentrerons sur la synthèse des 1,2,4-triazoles issue de l'antranilonitrile. Pour cela, nous envisageons d'adopter deux approches synthétiques, mais basées sur les mêmes substrats, tels que les hydrazines et les orthoesters.

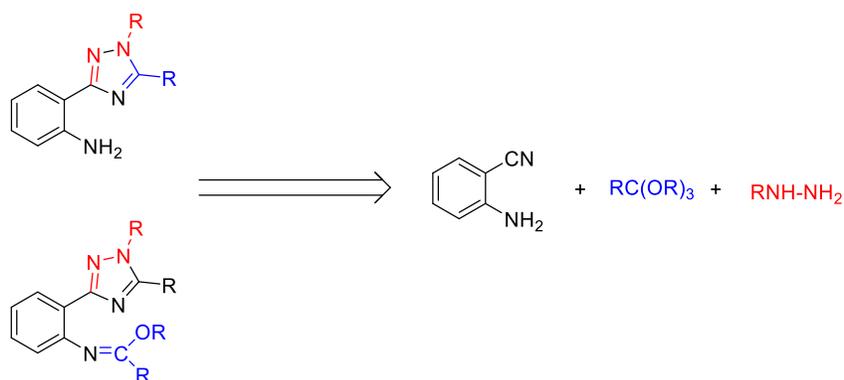


Schéma 100

I.2.1.1 A partir d'amidrazones

Les amidrazones,^[156] caractérisées par la structure $R^1NC(R^2)=N-NHR^3$, se distinguent par leur capacité à former facilement des liaisons C-N simples et C=N doubles. Cette caractéristique les rend particulièrement précieuses dans la création d'hétérocycles. Même si l'atome d'azote à l'extrémité du groupe hydrazone des amidrazones (C=N-NH₂) demeure le site nucléophile prédominant, les deux autres atomes d'azote ont aussi la capacité d'agir en tant que nucléophiles. Cela enrichit les possibilités de réactions de cyclisation, diversifiant ainsi les structures hétérocycliques que l'on peut obtenir à partir de tels précurseurs.

1.2.1.1.1 Synthèse des amidrazones

Les 2-Aminobenzamidrazones, qui sont les substrats de départ de cette partie de travail, ont été préparées selon une stratégie développée au sein de notre laboratoire par M. Smadhi et al.^[157] Cette méthode implique la condensation de l'hydrazine avec le 2-aminobenzonitrile en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique dans l'éthanol sous reflux pendant 12 heures. Plusieurs hydrazines ont été explorées. En premier lieu, l'hydrazine monohydrate a conduit à l'amidrazone **145a** avec un rendement remarquable de 93%. Ensuite, le cyclobutylméthylhydrazine a donné lieu à l'amidrazone **145b** avec un rendement de 79%. Lorsque l'hydrazine phényl a été employée, elle a produit l'amidrazone **145c** avec un rendement de 90%. Cependant, une légère baisse du rendement a été notée avec le 4-(trifluorométhyl)phénylhydrazine, lequel a abouti au composé souhaité **145d** avec un rendement de 78% (**Schéma 101**).

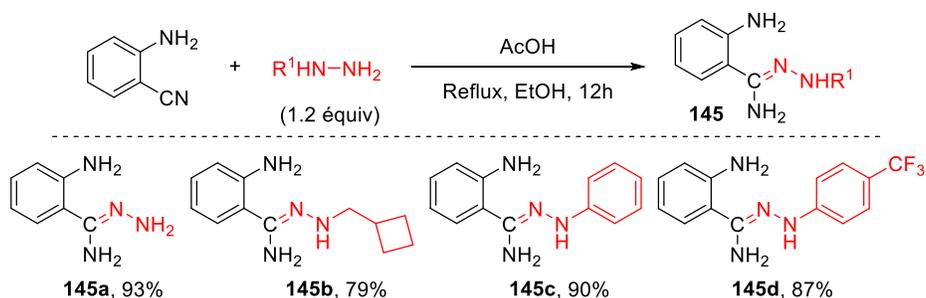


Schéma 101

1.2.1.1.2 Mise au point

Suite à la synthèse des substrats initiaux, les amidrazones, nous avons procédé à la synthèse des dérivés de 1,2,4-triazoles. Notre objectif principal était de mettre en place une méthode de synthèse simple, s'appuyant sur une réaction des amidrazones avec des orthoesters, utilisés à la fois comme réactifs et solvants en présence d'acide acétique. Dans un premier temps, nous avons fait réagir l'amidrazone **145a** sous reflux d'orthoformiate d'éthyle. Afin de surveiller la progression de la réaction et de déterminer le temps nécessaire à la formation du triazole, nous avons utilisé la RMN ¹H comme outil de suivi (**Tableau 10**). À partir des données de RMN ¹H, après 12 heures de réaction, une conversion partielle du substrat de départ a été notée à 40 % (Entrée 1). La conversion a presque doublé, atteignant 75 %, après 19 heures de reflux (Entrée

2). Finalement, au bout de 24 heures, nous avons observé une conversion totale du substrat en produit souhaité avec un rendement de 82% (Entrée 3).



Entrée	t (h)	Conversion (%)	Rdt (%)
1	12	40	-
2	19	75	-
3	24	100	82 ^(b)

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le mésithylène comme étalon interne.

(b) Rendement isolé après chromatographie sur silice.

Tableau 10

La méthode initiale de synthèse des dérivés de 1,2,4-triazoles à partir d'amidrazones en utilisant des orthoesters s'est révélée prometteuse. Suite aux résultats positifs de cette approche, il serait judicieux de généraliser cette méthode à d'autres substrats.

1.2.1.1.3 Exemplification de la réaction

Les conditions optimales ont été appliquées à différents orthoesters. Nous avons d'abord commencé avec les amidrazones dont R¹ est un groupement H ou alkyle. Lors de la réaction de l'amidrazone **145a** avec l'orthoformiate de triméthyle, un rendement de 90% a été obtenu **146a**. De la même manière, avec l'orthoacétate de triméthyle, le rendement a atteint 87% pour **146b**. Une légère baisse a été remarquée avec l'orthopropionate de triméthyle, donnant un rendement de 82% pour **146c**. Cependant, pour l'orthobenzoate de triméthyle, un rendement de 74% a été observé pour **146d**, probablement due à l'encombrement stérique du groupement phényle. Concernant l'amidrazone **145b**, nous avons opté pour la même démarche déjà éprouvée. L'amidrazone **145b** a été mise en réaction avec les orthoesters que nous avons préalablement testés. Avec l'orthoformiate de triméthyle, nous avons observé un rendement de 79% pour **146e**. Lorsque nous avons utilisé l'orthoacétate de triméthyle et l'orthopropionate de triméthyle, les

rendements ont été respectivement de 77% et 75% (**146f** et **146g**). Toutefois, en employant l'ortho-benzoate de triméthyle, nous avons noté une légère diminution du rendement (**146h**, 66%) (**Schéma102**).

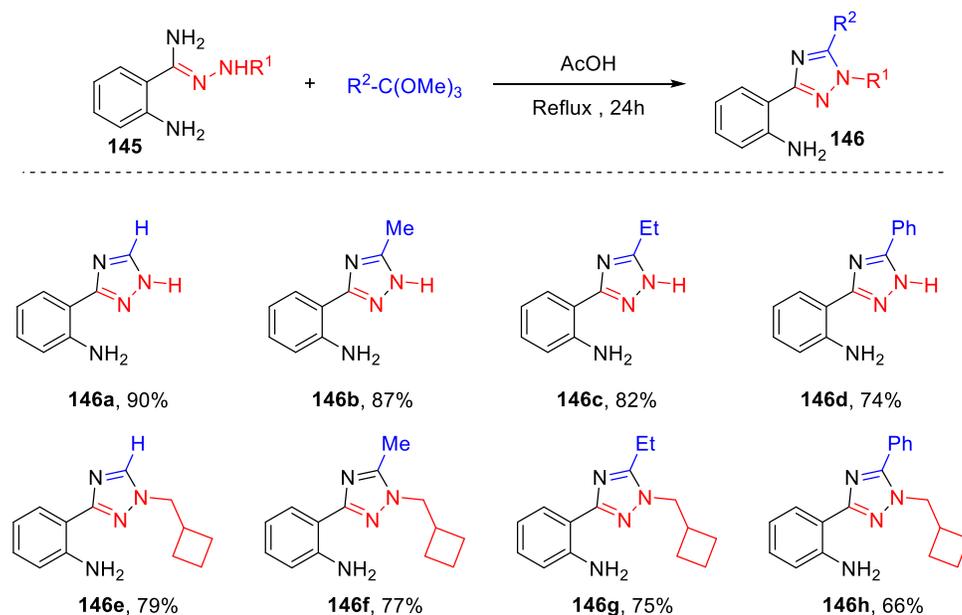


Schéma 102

Par la suite, nous nous sommes penchés sur les amidrazones présentant un groupement aryle (R^1) afin d'examiner leur réactivité en présence des orthoesters. Avec l'orthoformiate de triméthyle, nous avons obtenu un rendement de 69% **146i**. En utilisant l'orthoacétate de triméthyle et l'orthopropionate de triméthyle, les rendements se sont élevés respectivement à 66% et 65% (**146j** et **146k**). Cependant, en réagissant avec l'ortho-benzoate de triméthyle, le rendement a nettement chuté, atteignant seulement 29%, **146l**. De plus, l'introduction d'un groupement électroattracteur, en l'occurrence le $-\text{CF}_3$, en position para, a entraîné une diminution significative du rendement. En comparaison avec les tests précédents réalisés avec les orthoesters, nous avons observé une baisse de 20%. Cette modification structurale a conduit à la formation de triazoles avec des rendements allant de moyens à faibles (de 19% jusqu'à 46%) (**Schéma 103**)

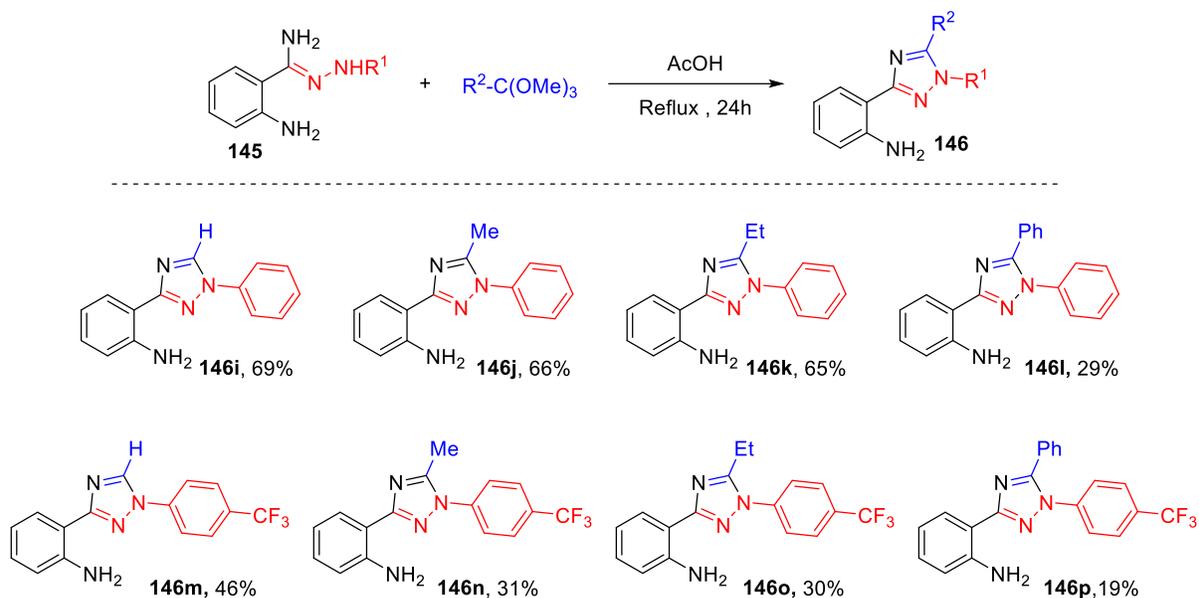


Schéma 103

Nous avons réussi à concevoir et à généraliser une méthode efficace pour la synthèse des 1,2,4-triazoles dérivé de l'antranilonitrile. En exploitant les amidrazones comme principaux précurseurs et en les faisant réagir avec une gamme variée d'orthoesters, nous avons établi une méthode simple et solide. Par ailleurs, notre deuxième stratégie a consisté à transformer le groupement amine de l'antranilonitrile en le convertissant en imidate, avant de procéder à la synthèse des 1,2,4-triazoles.

1.2.1.2 A partir d'imidates

Les imidates,^[158] contrairement aux amides correspondants, sont reconnus pour être une source puissante d'électrophiles et de nucléophiles. Leur fonctionnalité offre de nombreuses possibilités de transformations de groupes fonctionnels, telles que la synthèse d'esters, d'orthoesters, d'amidines, etc. De plus, ces motifs jouent un rôle important dans la synthèse de diverses classes de molécules hétérocycliques fonctionnalisées, notamment des hétérocycles saturés et insaturés, offrant ainsi une voie précieuse pour l'accès à une gamme étendue de composés structurellement diversifiés.

1.2.1.2.1 Synthèse des imidates

Pour la préparation des imidates, notre approche s'est appuyée sur la réaction entre le 2-aminobenzonitrile et un orthoester. Dans le but d'obtenir les 2-cyanobenzimidates, une condensation entre le 2-aminobenzonitrile et l'orthoester a été réalisée en présence de quelque goutte d'acide acétique. En procédant à cette condensation à reflux durant 12 heures, nous avons réussi à synthétiser le 2-cyanobenzimidate **147a** avec un rendement impressionnant de 95%. Par la suite, nous avons obtenu des rendements similaires en utilisant l'orthoacétate et l'orthopropionate de triméthyle. Ces réactifs ont permis d'obtenir respectivement les imidates **147b** et **147c**, chacun avec un rendement remarquable de 94%. Finalement, en utilisant l'orthobenzoate de triméthyle comme réactif, nous avons pu synthétiser l'imidate **147d** avec un rendement tout aussi impressionnant de 87% (**Schéma 104**).

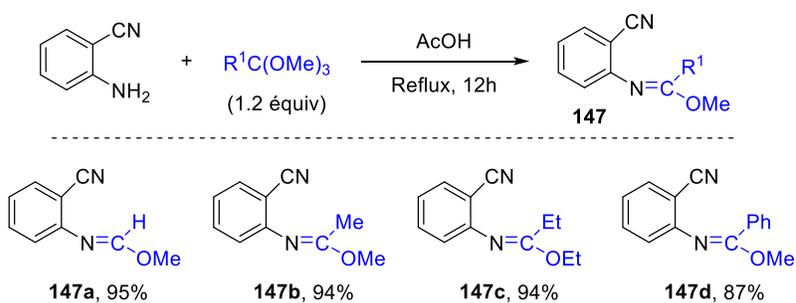
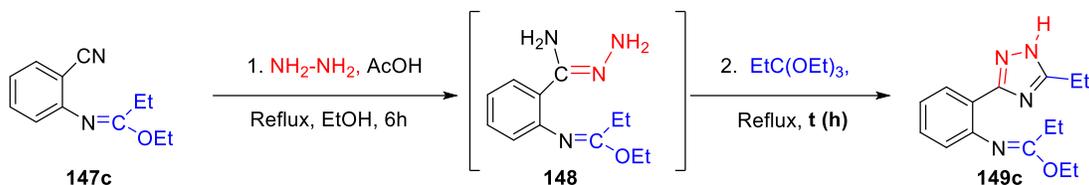


Schéma 104

1.2.1.2.2 Mise au point

Après avoir mené à bien la synthèse des imidates, nous avons orienté nos efforts vers la synthèse des 1,2,4-triazoles. Pour ce faire, nous avons introduit un léger excès d'hydrazine monohydratée (1,2 équivalent) au 2-cyanobenzimidate **147c** sous reflux d'éthanol pendant 6 heures (**Tableau 11**). Cette réaction a été catalysée par l'ajout de quelques gouttes d'acide acétique, favorisant ainsi la formation de l'intermédiaire **148**. Subséquemment, cet intermédiaire (non isolé) a été mis en réaction avec un léger excès d'orthopropionate de triéthyle (1,1 équivalent) pour poursuivre la synthèse. Après 6 heures, une conversion de 45% a été atteinte (Entrée 1). Au terme de 10 heures de reflux avec l'orthoester, une conversion complète a été confirmée, conduisant à l'obtention des 1,2,4-triazoles **149c** (Entrée 2). Lorsque la durée de la

réaction est prolongée de 6 heures supplémentaires, l'apparition d'un nouveau composé **150** a été mise en évidence (**Entrée 3**).



Entrée	t (h)	Conversion %	Rdt (%) ^(b)
1	6	45	-
2	10	100 ^(a)	77 ^(c)
3	16	100 ^(b)	77 ^(c)

(a) Conversion déterminée par RMN ¹H à 300 MHz sur le brut réactionnel avec le mésitylène comme étalon interne.

(b) Conversion de 1,2,4-triazole en triazoloquinazoline.

(c) Rendement isolé après chromatographie sur silice.

Tableau 11

L'analyse des spectres RMN ¹H et ¹³C a révélé la disparition des pics caractéristiques des imidates ainsi que la disparition du groupement méthoxy. Ces observations peuvent confirmer une deuxième cyclisation et suggèrent la formation de 1,2,4-triazoloquinazolines (**Schéma 105**).

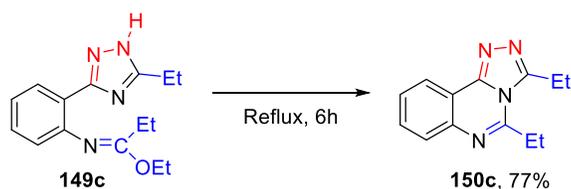


Schéma 105

Ces résultats sont encourageants compte tenu de l'intérêt du composé obtenu. En effet, en explorant la littérature. Les 1,2,4-triazoloquinazolines ont suscité une attention significative en raison de leur spectre étendu d'activités pharmacologiques. Historiquement, elles ont été identifiées comme des inhibiteurs potentiels de l'hypertension^[159] et ont montré des propriétés

anti-inflammatoires remarquables.^[160] D'un point de vue agronomique, certains dérivés de ces molécules ont prouvé leur efficacité contre les maladies des plantes induites par des agents pathogènes fongiques. Par ailleurs, les dérivés chlorés de ces composés ont démontré une affinité notable pour les récepteurs de l'adénosine,^[161] élargissant ainsi leur potentiel d'application. De plus, certaines études ont mis en évidence le potentiel des triazoloquinazolines dérivées de N-cyanoimidocarbonates comme inhibiteurs robustes de la protéine kinase^[162] (**Schéma 106**).

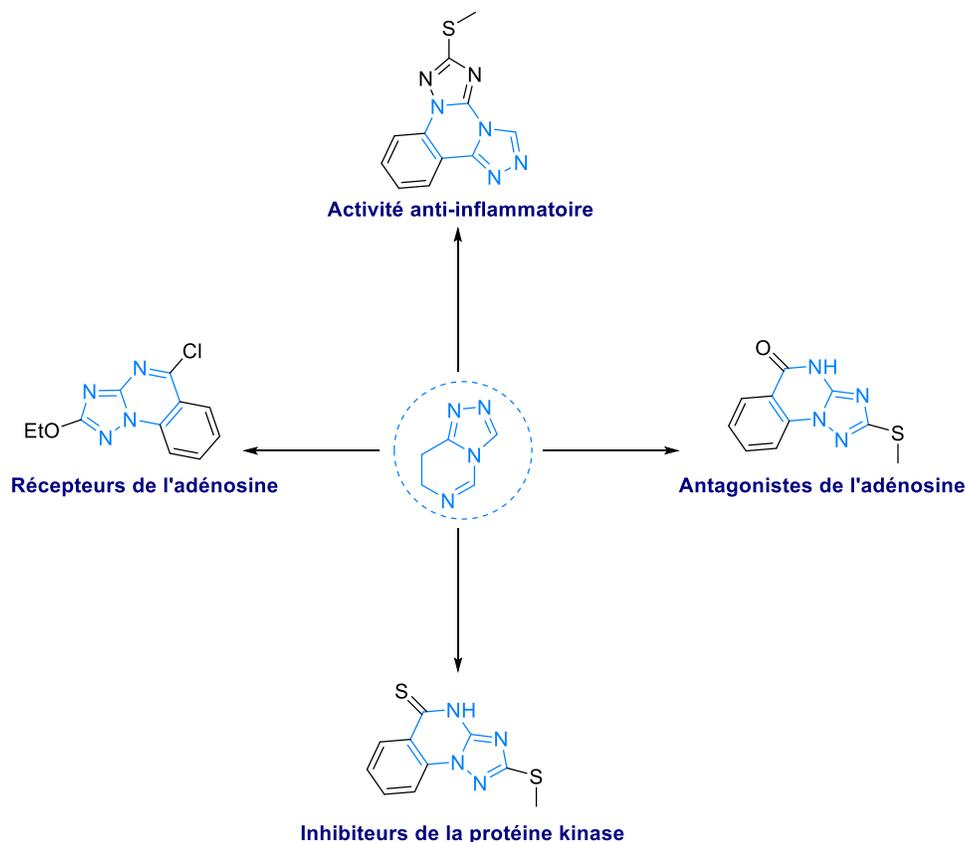


Schéma 106

1.2.1.2.3 Exemplification de la réaction

Après avoir établi la réaction, nous avons procédé à sa généralisation avec d'autres hydrazines et orthoesters, en comparant cette méthode avec celle précédemment utilisée. Dans un premier temps, nous avons fait réagir l'imidate **147a** soit avec de l'hydrazine monohydratée, soit avec de la (cyclobutylmethyl)hydrazine. Par la suite, l'orthoformate de triméthyle a été ajouté, produisant les 1,2,4-triazoles **149a** et **149e** avec des rendements entre 79% et 71%. Une deuxième essai a

été effectué avec le deuxième imidate **147b** en faisant toujours les réagir avec soit l'hydrazine monohydrate soit (cyclobutylmethyl)hydrazine pour synthétiser les 1,2,4-triazole **149b** et **149f** après avoir rajouter le orthoacetate de triméthyl. Concernant l'imidate **147c**, nous avons suivi une démarche analogue. En ajoutant l'orthopropionate de triéthyle on a obtenu les 1,2,4-triazoles **149c** et **149g** avec des rendement similaires au précédent de 77% et 56% respectivement. Le rendement a été légèrement diminué lors d'une réaction de l'imidate **147d** avec les deux hydrazine utilisé précédemment suivie de l'ajout de l'orthobenzoate de triméthyle pour fournir les 1,2,4-triazoles désiré **149d** avec des rendement de 61% dans le cas de l'hydrazine monohydrate et 53% dans le cas de (cyclobutylmethyl)hydrazine **149h**.

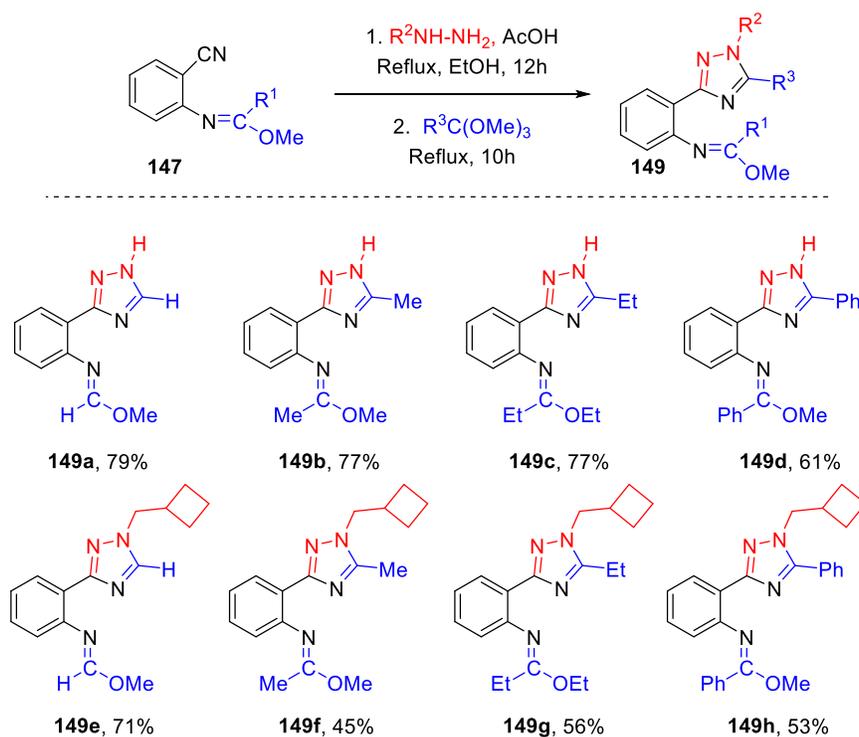


Schéma 107

Lors de l'utilisation de l'hydrazine monohydratée, nous avons réussi à synthétiser une série de 1,2,4-triazoloquinazolines avec un rendement quantitatif comparable à celui des 1,2,4-triazoles (Schéma 108).

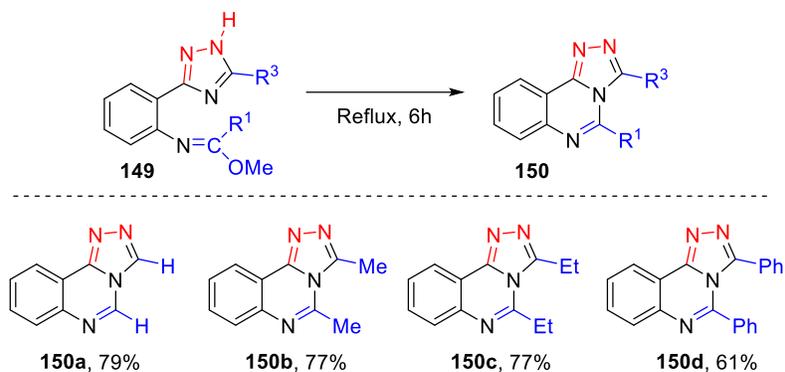


Schéma 108

Ensuite, nous avons procédé à la synthèse de dérivés de 1,2,4-triazoles en utilisant des hydrazines où R^2 est un groupement aryle, tout en suivant la méthode précédemment utilisée. La réaction des imidates déjà synthétisé (**147a**, **147b**, **147c** et **147d**) avec la phénylhydrazine, suivie de la réaction avec les orthoesters correspondants, nous a permis d'obtenir des dérivés de 1,2,4-triazoles avec des rendements faibles à moyens (30 à 55%). En remplaçant la phénylhydrazine par la 4-(trifluorométhyl)phénylhydrazine, le rendement a considérablement diminué, compris entre 19 et 23% (**Schéma 109**).

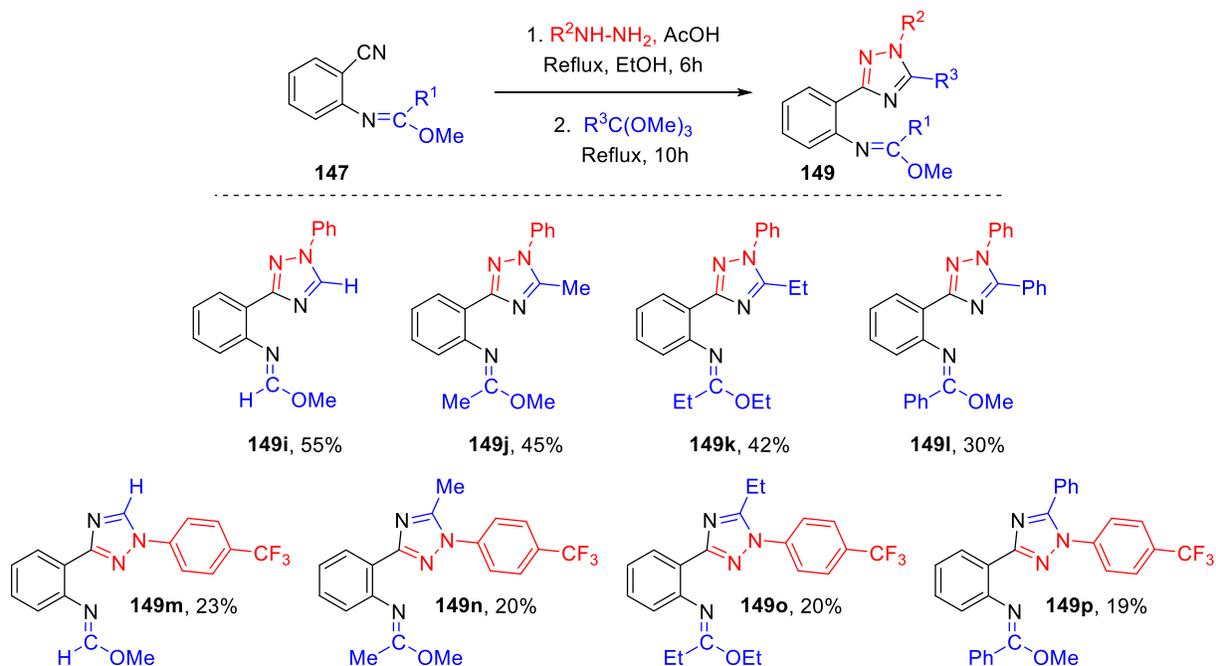


Schéma 108

En comparant cette méthode à celle précédemment mise en œuvre, il est clair que chacune offre des avantages distincts. Si les rendements obtenus par notre méthode actuelle sont un légèrement inférieurs, elle a cependant l'atout majeur de permettre la synthèse d'une toute nouvelle famille de composés hétérocycliques. Cette innovation n'est pas seulement une avancée sur le plan technique ; elle suggère que les molécules ainsi générées pourraient avoir des applications distinctes de celles produites par la méthode antérieure. Cette diversification moléculaire élargit considérablement le champ des possibilités en termes d'applications et d'explorations futures. En d'autres termes, bien que l'efficacité en termes de rendement puisse être quelque peu compromise, la richesse et la variété des composés accessibles offrent une valeur ajoutée significative. De plus, cette perspective ouvre de nouvelles avenues de recherche et d'innovation, soulignant l'importance de l'exploration continue et de l'optimisation de cette approche. En effet, au-delà des simples rendements, c'est tout le potentiel d'innovation et la promesse d'avancées révolutionnaires qui se dessinent à travers cette méthode. Il est donc impératif de ne pas s'arrêter aux chiffres de rendement mais de voir plus loin, vers les potentialités encore inexplorées et les innovations à venir.

1.2.1.2.4 Caractérisations spectroscopiques des produits synthétisés RMN ¹H, RMN ¹³C

La confirmation de la formation des triazoles a été établie grâce à l'analyse approfondie de leurs spectres RMN ¹H et RMN ¹³C. Dans le spectre RMN ¹H des différents composés synthétisés, plusieurs caractéristiques significatives ont été identifiées. Tout d'abord, la cyclisation des composés **147c** en **149k** a été manifeste par la disparition du pic correspondant à l'hydrogène du motif N-NHR³ et NH₂. À la place, on observe la présence de pics correspondants au groupement introduit par l'orthoester. Ces pics se traduisent par trois quadruplets à environ 1,26 ppm, 2,14 ppm et 4,29 ppm, ainsi que trois triplets à environ 0,90 ppm, 1,10 ppm et 1,36 ppm lorsque R² est un groupement phényl (**Figure 4**). Cette observation met en évidence le succès de la cyclisation du composé **147c** en **149k** et confirme la formation des triazoles, en montrant les changements caractéristiques dans les spectres RMN ¹H liés à cette transformation chimique.

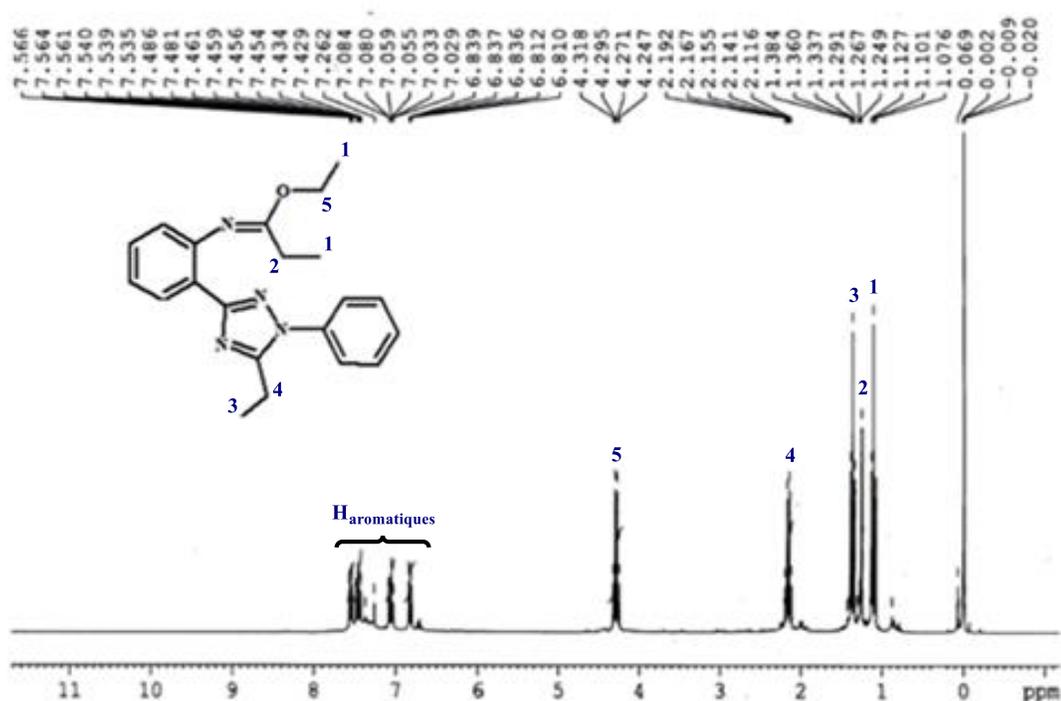


Figure 4

En parallèle, dans le spectre RMN ^{13}C , on observe distinctement l'apparition de pics caractéristiques. En particulier, le pic correspondant à la liaison C=N du cycle de triazole se situe vers 152 ppm, tandis qu'un autre pic attribué à l'imidate est détecté aux alentours de 165,4 ppm (**figure 5**). Ces changements significatifs dans le spectre RMN ^{13}C fournissent une confirmation indéniable du succès de la réaction de formation des triazoles. De plus, ils mettent clairement en évidence la présence des motifs structuraux attendus au sein des composés synthétisés, renforçant ainsi la preuve de la formation des triazoles souhaités.

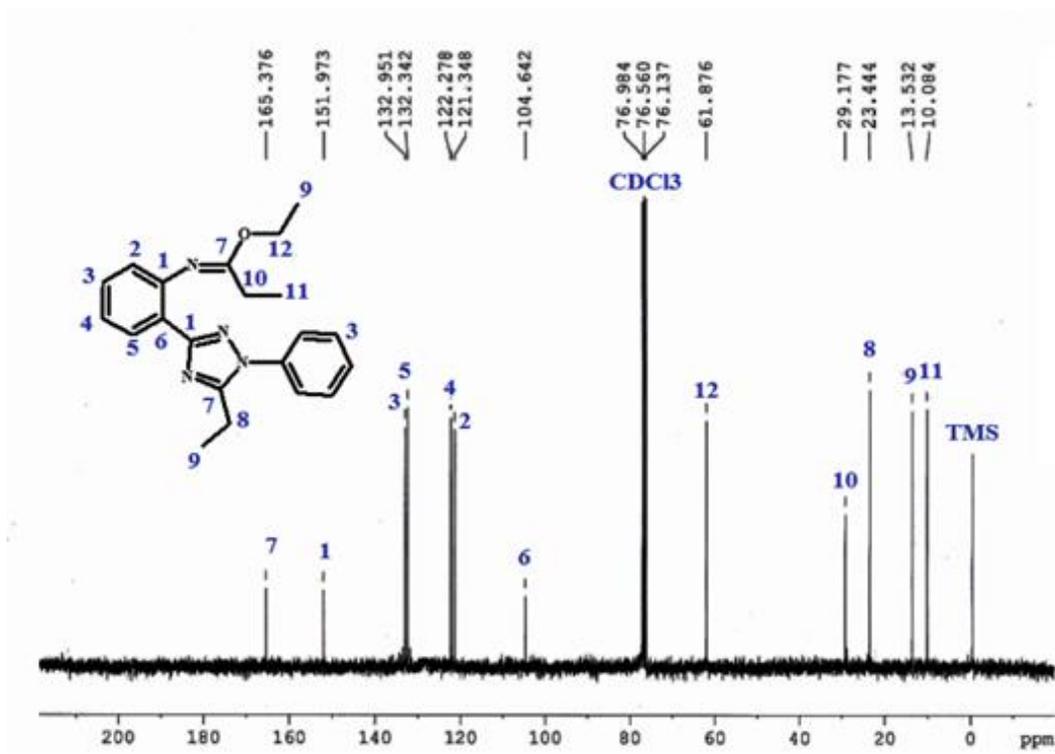


Figure 5

I.2.1.2.5 Mécanisme proposée

D'un point de vue mécanistique, la réaction commence par une attaque nucléophile de la fonction NH_2 de l'antranilonitrile sur l'orthoester protoné. Cette réaction conduit à la formation d'un intermédiaire instable, qui subit ensuite un réarrangement spontané pour donner l'imidate. Ensuite une attaque nucléophile est effectuée par l'azote de l'hydrazine sur le groupement CN (protoné) de la molécule de départ, ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire **148**. Ce dernier subit ensuite une autre attaque nucléophile de l'azote du motif NH_2 sur un équivalent d'orthoester, entraînant le départ de deux moles de l'alcool. Cela conduit à la formation de notre 1,2,4-triazole désiré.

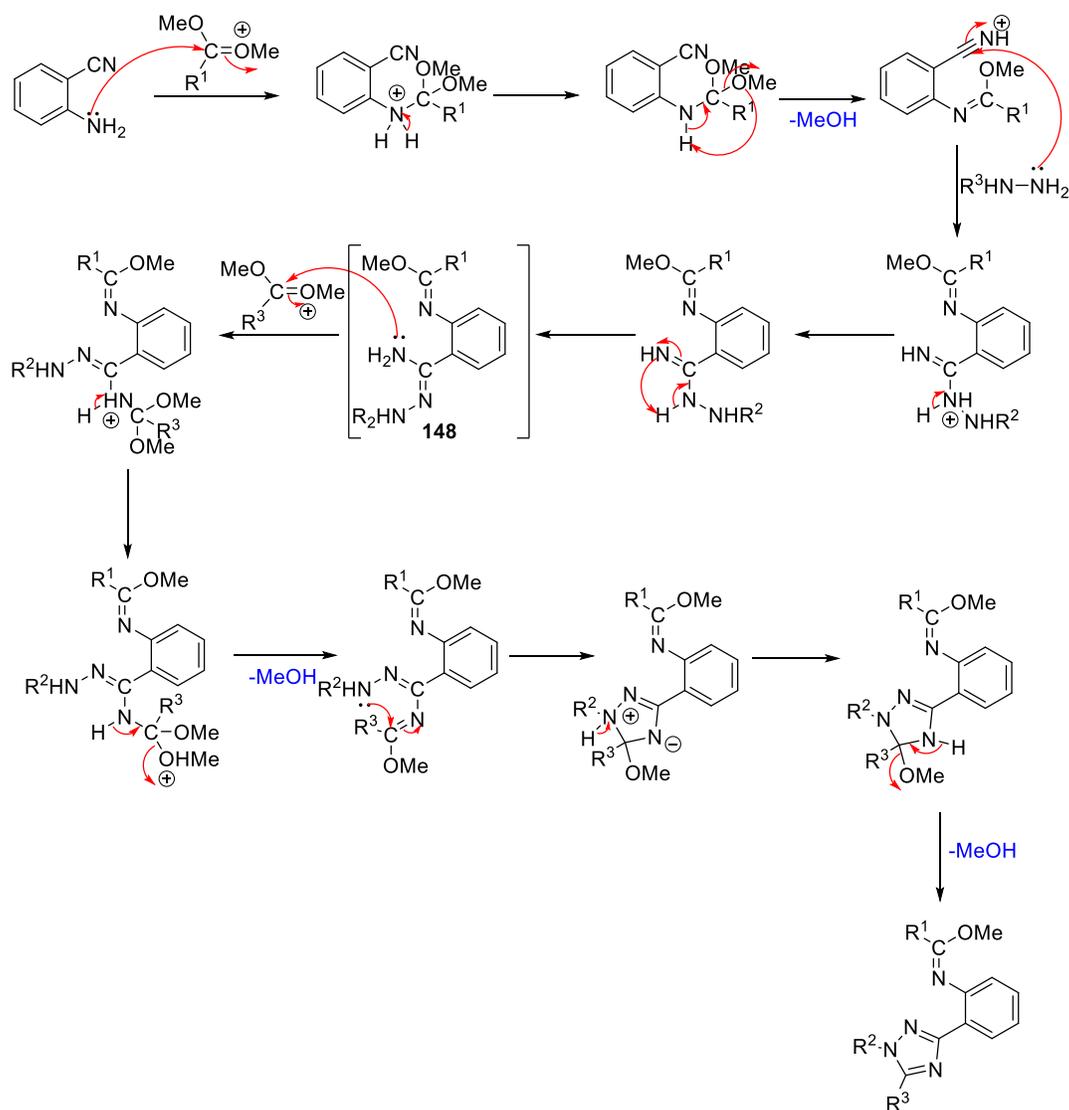


Schéma 109

I.3 Conclusion

Dans cette partie, nous avons élaboré une nouvelle méthode de synthèse des 1,2,4-triazoles à partir du 2-aminobenzonitrile. Cette approche comprend deux méthodes distinctes : la première fait appel à l'amidrazone et s'est avérée plus efficace en termes de rendement. Toutefois, la seconde, basée sur la formation de l'imidate, présente un intérêt particulier. Bien qu'elle puisse être légèrement moins efficace en termes de rendement, elle nous offre une voie potentielle pour la synthèse des quinazolo-1,2,4-triazoles, notamment lors de l'utilisation d'hydrazine monohydratée. Actuellement, des tests sont en cours pour évaluer l'activité biologique de ces composés (**Schéma 110**).

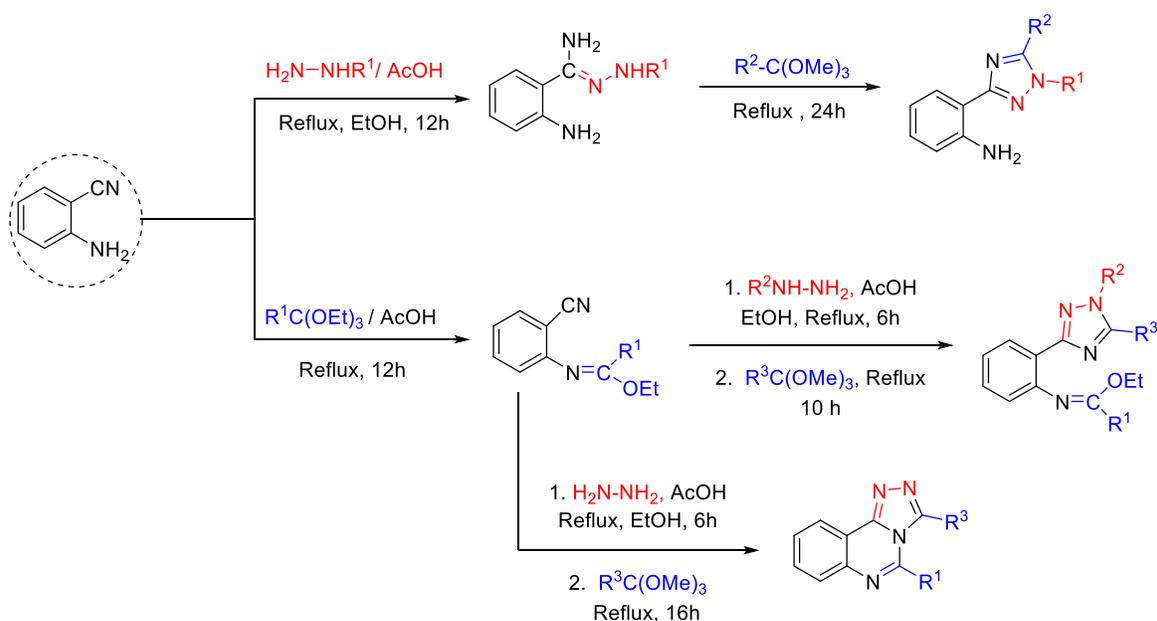


Schéma 110

Dans la deuxième partie de notre étude, nous aborderons la synthèse d'une autre catégorie de composés hétérocycliques issus de l'antranilonitrile.

II. Synthèse et réactivité des dimères

II.1 Synthèse des dimères

Les dimères jouent un rôle important en chimie organique en raison de leur capacité à offrir une diversité structurale et des propriétés uniques. Ils sont formés par la liaison de deux unités monomères identiques par une liaison chimique, grâce à des processus réactionnels tels que la condensation,^[163] la polymérisation ou la réaction de couplage.^[164] Les dimères présentent souvent des caractéristiques physiques et chimiques distinctes de celles de leurs monomères constitutifs,^[165] ce qui les rend particulièrement intéressants dans différents domaines de la chimie, notamment la chimie supramoléculaire, la chimie des matériaux et la chimie médicinale.

En chimie supramoléculaire,^[166] les dimères peuvent former des assemblages moléculaires spécifiques, engendrant des structures supramoléculaires complexes grâce à des interactions non covalentes telles que les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques ou les interactions de Van der Waals. Ces interactions permettent la formation de structures tridimensionnelles stables, telles que des cages, des chaînes ou des réseaux, qui présentent des propriétés de reconnaissance moléculaire et d'auto-assemblage.

En chimie médicinale, les dimères peuvent être utilisés pour développer de nouveaux agents thérapeutiques.^[167] Par exemple, la formation de dimères de médicaments peut améliorer leur efficacité et leur sélectivité en ciblant spécifiquement certaines protéines ou récepteurs biologiques.

La littérature regorge de nombreux exemples importants de dimères en chimie organique. Parmi eux, on peut citer les dimères de Schiff,^[168] les dimères de quinazoline,^[169] les dimères de benzimidazole,^[170,171] les dimères de benzène, les dimères de pyridine,^[171] pour n'en nommer que quelques-uns. Chaque type de dimère présente des propriétés spécifiques et trouve des applications variées.

II.1.1 Travaux antérieurs

La synthèse du dimère offre une méthode efficace pour la préparation des bases de Schiff en introduisant des groupes fonctionnels spécifiques. Cette approche permet d'obtenir une grande diversité de composés avec des propriétés variées, ce qui en fait une méthode précieuse dans la chimie organique et la chimie de coordination.

Dans ce contexte, la réaction de condensation réalisée par Nermi et coll.^[172] consiste à condenser un équivalent de 4,4'-diaminodiphénylméthane avec deux équivalents de différents groupes carbonyle. les groupes carbonyle des composés réagissent avec les groupes amine du 4,4'-diaminodiphénylméthane pour former des liaisons Schiff **151** (Schéma 111).

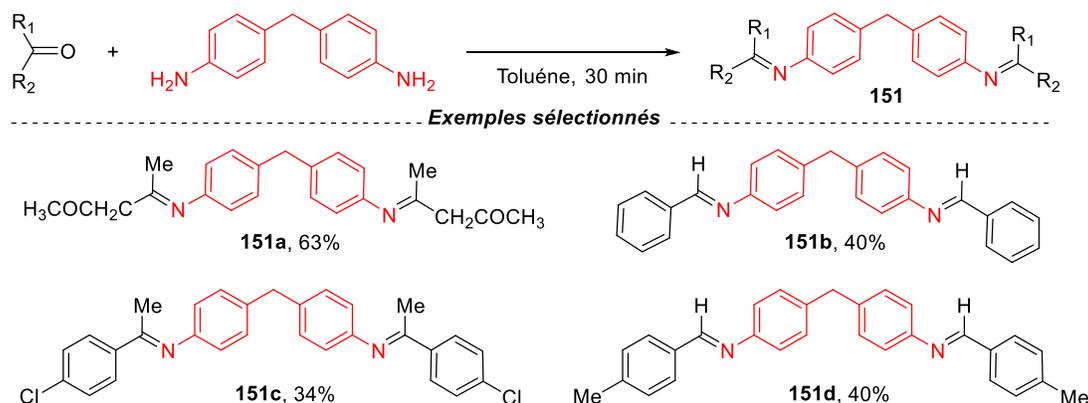


Schéma 111

En 2015, l'équipe de recherche dirigée par Rafey Radfars^[168] a réalisé une avancée significative en matière de synthèse chimique en réussissant à créer deux nouvelles bases de Schiff symétriques **152** et **153**. Pour ce faire, ils ont utilisé une méthode de condensation impliquant l'éthylènediamine et deux équivalents de 2-hydroxybenzaldéhyde ou de 2,4-diméthoxybenzaldéhyde (Schéma 112).

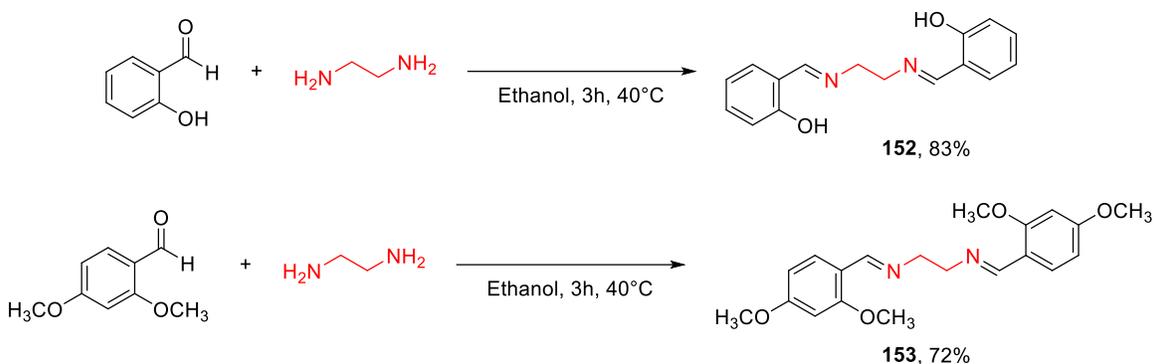


Schéma 112

Dans le même contexte, Kothayer et ses collègues^[169] ont développé une nouvelle méthode de synthèse des dimères de quinazoline. Ils ont utilisé de la diéthylènediamine en présence d'acide acétique sous reflux d'éthanol pendant 18 heures pour former le composé **154**. Ensuite, en faisant réagir ce composé avec l'aldéhyde approprié, ils ont obtenu le composé désiré **155** (Schéma 113). Malgré les rendements non optimaux obtenus par cette méthode, les dimères de quinazolines obtenus par cette approche ouvrent la voie à des perspectives prometteuses en tant que nouvelle classe potentielle d'inhibiteurs de Kv1.

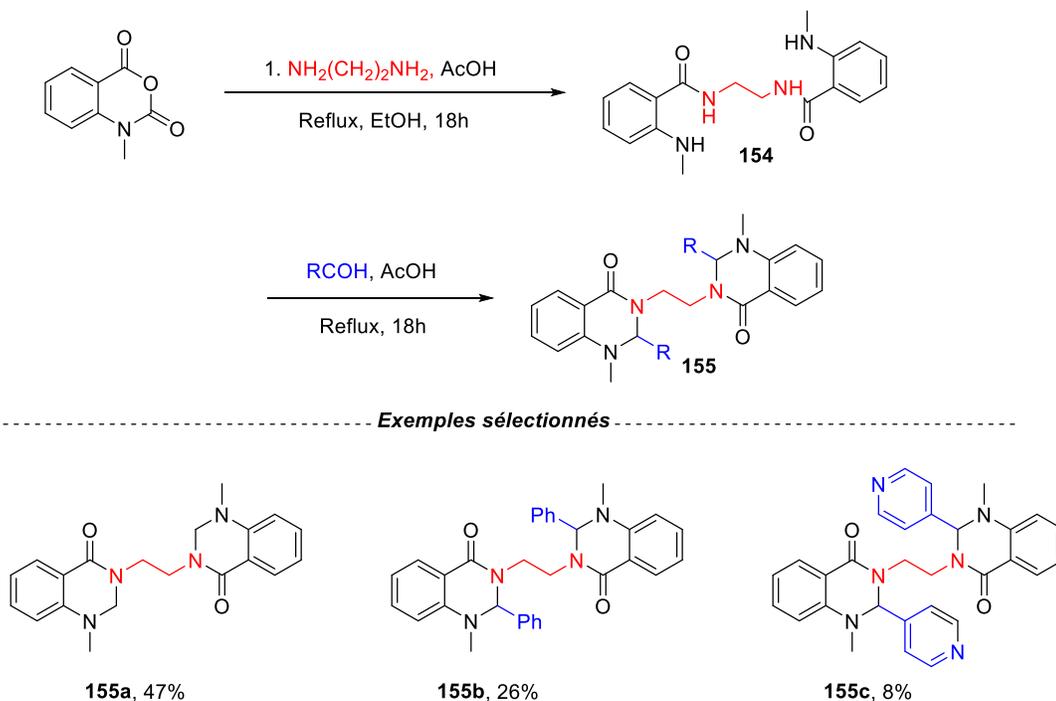


Schéma 113

Une étude menée par Liu et ses collègues^[173] a réussi à synthétiser le dimère benzimidazolique. Le processus de synthèse commence par une réaction de substitution nucléophile entre la 4-nitro-1,2-phénylènediamine et le chlorure de téréphtaloyle dans la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Ce réactif est utilisé comme solvant dans lequel la réaction a lieu. Le produit intermédiaire **156** ainsi obtenu est ensuite transformé en 2,2'-p-phénylène-bis(5-nitrobenzimidazole) **157** par un simple chauffage progressif à une température de 180 °C. Par la suite, ce produit est réduit en utilisant de l'hydrazine et du palladium sur charbon activé (Pd/C), ce qui donne le 2,2'-p-phénylène-bis(5-aminobenzimidazole) **158**.

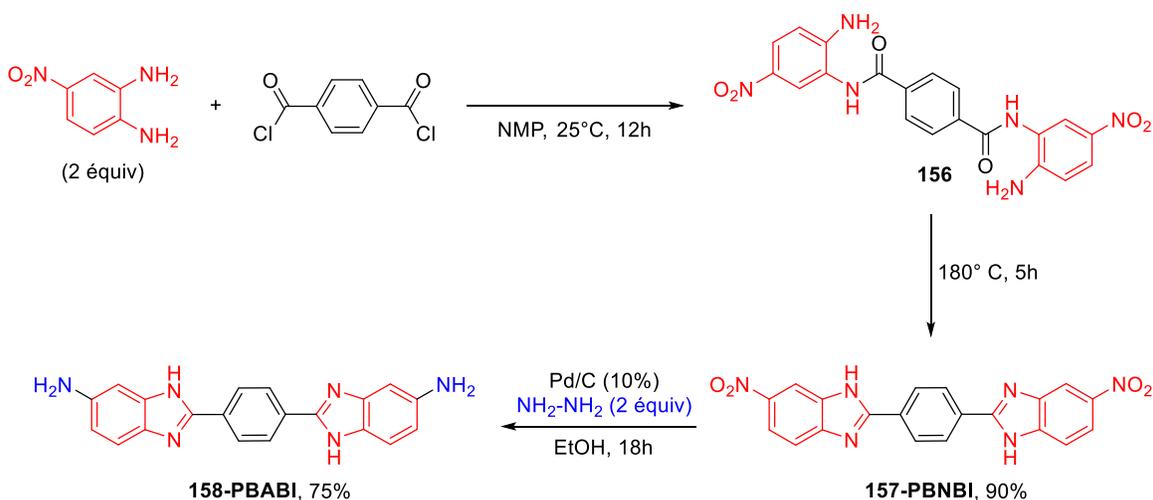
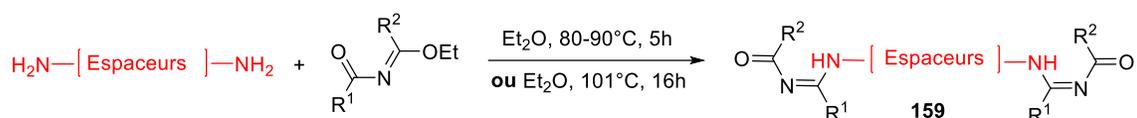


Schéma 114

Cette séquence réactionnelle permet d'accéder efficacement au dimère benzimidazolique souhaité à partir de la 4-nitro-1,2-phénylènediamine et du chlorure de téréphtaloyle. Les étapes de substitution nucléophile et de réduction sont essentielles pour obtenir les produits intermédiaires nécessaires à la formation du dimère final.

Dans le cadre de la diversité structurale des dimères, l'utilisation de diamines avec des espaces aliphatiques ou aromatiques différents joue un rôle important. Dans cette optique, la synthèse des bis(N-acylamidines) **159** à partir de diamines présentant des structures différentes a été étudiée comme voie de synthèse pour explorer une nouvelle famille de ligands utiles en chimie supramoléculaire^[174]. Des rendements satisfaisants ont été obtenus avec les deux diamines dans des conditions réactionnelles variées. Cependant, l'utilisation des diamines aromatiques, qui sont moins réactives par rapport à la diamine aliphatique, a entraîné un temps de réaction trois fois plus long.



Exemples sélectionnés

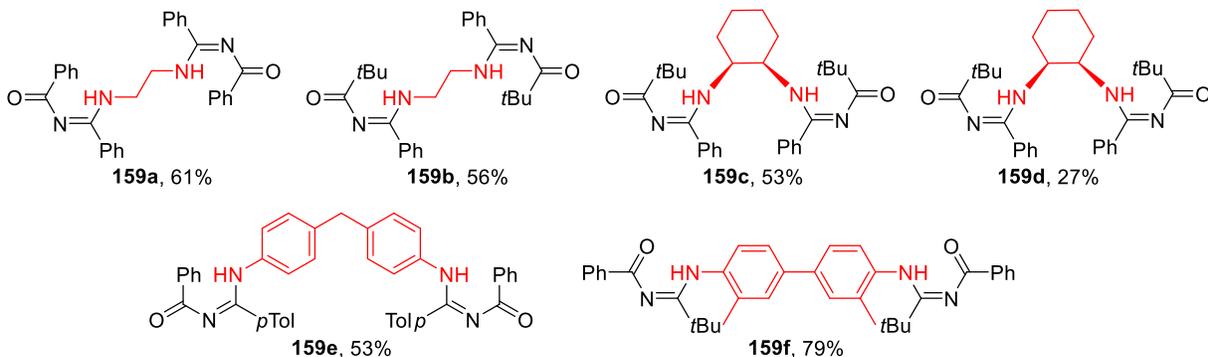
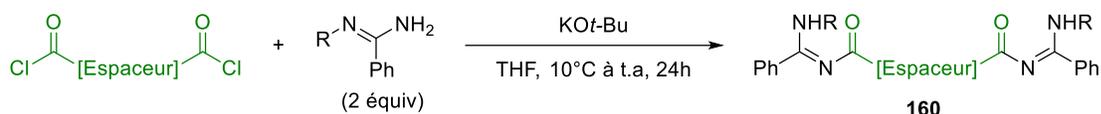


Schéma 115

D'autres réactifs tels que les chlorures d'acyles ont également été utilisés dans des réactions de dimérisation similaires. Lors de l'acylation, les auteurs ont employé différents types de bis(chlorures d'acyles) pour former les bis(N-acylamidines) à partir des amidines (**Schéma 116**). Suite à la déprotonation des amidines avec du *t*-butoxyde de potassium et à l'introduction des dichlorures d'acyle dans le THF, il a été observé un rendement particulièrement faible pour les produits **160a**.



Exemples sélectionnés

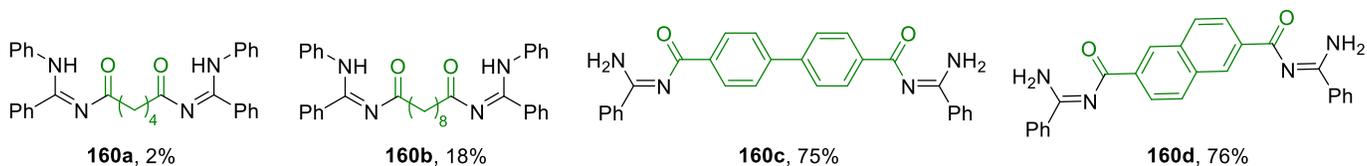


Schéma 116

Ces recherches permettent de diversifier la chimie supramoléculaire en proposant de nouveaux ligands. L'utilisation de diamines avec des espaceurs variés offre la possibilité de moduler les propriétés et les interactions des dimères formés. De plus, l'exploration de différentes conditions réactionnelles et de réactifs permet d'optimiser les rendements et d'adapter la synthèse aux différents types de diamines et de bis(chlorures d'acyles) utilisés.

Notre équipe a rapporté une synthèse prometteuse pour la formation de dimères de quinazoline **161** en utilisant deux voies simples et efficaces avec des rendements satisfaisants. La première voie de synthèse implique la réaction de deux équivalents de 2-aminobenzonitrile, un équivalent d'éthylènediamine et un équivalent d'orthoester en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. Cette réaction est effectuée sous reflux d'éthanol pendant 24 heures. La deuxième voie de synthèse repose sur la condensation de deux équivalents d'imidate, qui sont obtenus à partir de la réaction entre le 2-aminobenzonitrile et l'orthoester, avec l'éthylènediamine. Dans cette méthode, les deux imidates réagissent avec l'éthylènediamine pour former les dimères de quinazoline désirés (**Schéma 117**).

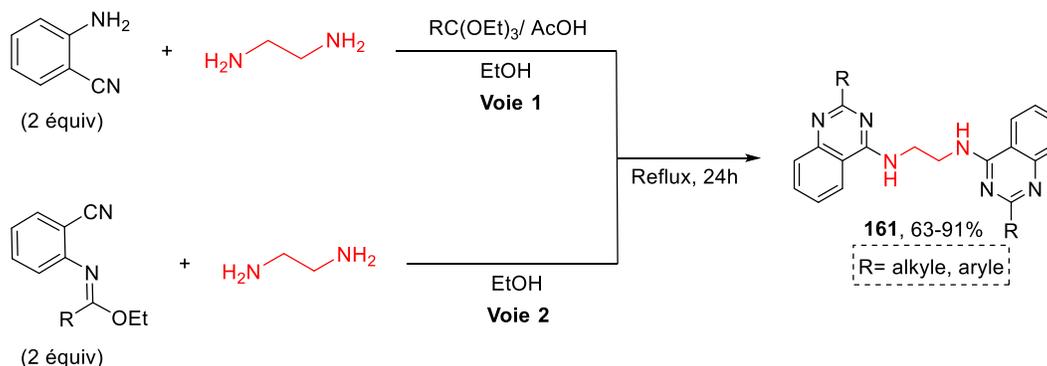


Schéma 117

Peu importe la méthode de synthèse adoptée, que ce soit en domino (voie 1) ou séquentiel (voie 2), nous avons observé de bons rendements pour les deux. Cependant, la deuxième voie se démarque par sa capacité à produire des dimères de quinazolines **161** dissymétriques via une réaction de condensation directe entre deux iminoethers distincts en utilisant de l'éthylène diamine.

II.1.2 Résultats et discussion

II.1.2.1 Mise au point

La méthode que nous avons développée pour la synthèse de nos dimères se distingue par sa simplicité, son efficacité et sa capacité à produire des rendements élevés.

Pour débiter, nous avons opté pour l'utilisation de l'éthylène diamine en tant que diamine pour mener nos études préliminaires (**Schéma 118**). Malheureusement, la tentative de réaliser la réaction de dimérisation à température ambiante s'est soldée par un échec. Après 60 heures d'agitation à température ambiante, nous avons obtenu un rendement de seulement 9% en produit monomère **163**.

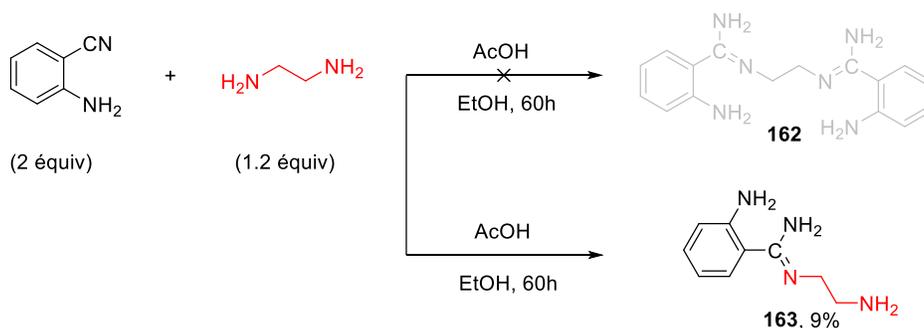


Schéma 118

Dans le but d'activer la réaction et de réduire le temps de réaction, nous avons choisi d'utiliser un procédé de synthèse sous reflux. Dans le but d'améliorer le rendement réactionnel, nous avons entrepris des essais supplémentaires (**Schéma 119**). Tout d'abord, nous avons utilisé 1,2 équivalents de diamine en présence de 2 équivalents d'antranilonitrile, en effectuant la réaction sous reflux dans de l'éthanol. Bien que cette approche ait conduit à la formation des dimères souhaités **162**, les rendements obtenus est 67%.

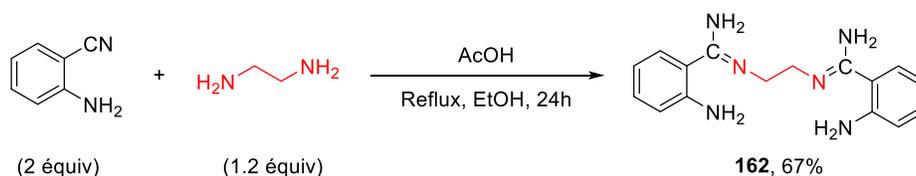


Schéma 119

Dans nos efforts pour optimiser la réaction, nous avons envisagé d'augmenter la quantité de diamine utilisée. Ainsi, nous avons réalisé des essais en utilisant 1,4 équivalents de diamine, tout en maintenant les autres conditions inchangées. Malheureusement, malgré cette modification, le rendement maximal obtenu restait plafonné à 67 %.

II.1.2.2 Exemplification

Un autre essai a été effectué en utilisant 1,2 équivalents de diaminodiphénylméthane en présence de 2 équivalents d'anthranilonitrile, sous reflux d'éthanol absolu (**Schéma 120**). Malheureusement, aucune amélioration du rendement n'a été observée par rapport au résultat obtenu avec l'éthylène diamine. Toutefois, cette fois-ci, une prolongation du temps de réaction jusqu'à 48 heures a été nécessaire pour obtenir une conversion totale en produit souhaité **163**.

Cette observation peut s'expliquer par la réactivité moins importante du diaminodiphénylméthane, car le doublet libre de l'amine est conjugué avec le noyau aromatique. Cette conjugaison peut entraîner une diminution de la réactivité et donc nécessiter un temps de réaction plus long pour atteindre une conversion totale. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte la réactivité spécifique des différentes diamines utilisées dans la réaction de dimérisation. Ils mettent en évidence les défis associés à l'utilisation de composés avec des structures aromatiques dans la formation des dimères et soulignent la nécessité de trouver des moyens d'améliorer la réactivité et le rendement dans de tels cas.

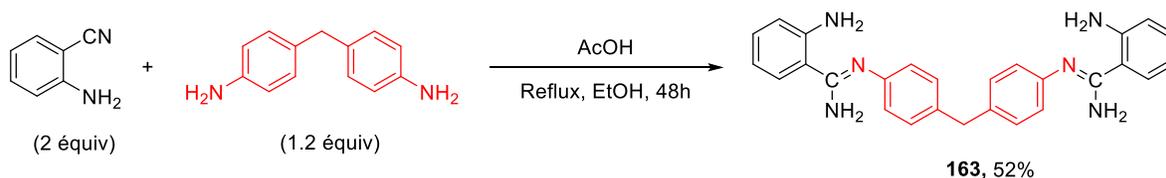


Schéma 120

Un troisième essai a été effectué en utilisant 1,2 équivalent de *o*-phénylènediamine en présence de deux équivalents de 2-aminobenzonitrile, sous reflux d'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique (**Schéma 121**). Cette fois, le temps de réaction s'est avéré plus long, s'étendant sur 60 heures. Malgré cette prolongation, une perte de rendement a été constatée par rapport à celle obtenue avec le

diaminodiphénylméthane. L'encombrement stérique potentiellement plus important de l'*o*-phénylènediamine, comparé à celui du diaminodiphénylméthane, pourrait entraver sa réactivité, expliquant à la fois le temps de réaction prolongé et la baisse de rendement

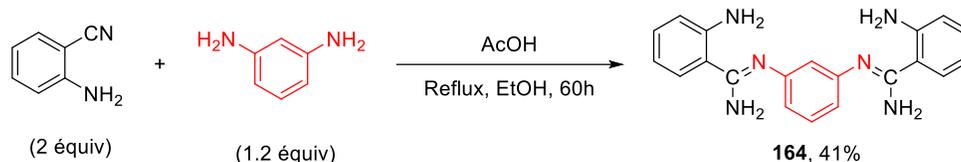


Schéma 121

Dans les trois cas, il n'était pas possible de déterminer la configuration des dimères. Des essais de cristallisation sont actuellement en cours dans le but d'obtenir des cristaux pouvant être analysés par diffraction des rayons X.

L'analyse du spectre de RMN ^{13}C du composé **162** ne montre aucun dédoublement des signaux, ce qui indique que le produit souhaité est présent sous forme d'un seul isomère. De plus, on observe la disparition du pic de CN vers 118 ppm et la présence des signaux caractéristiques de tous les atomes de carbone, en particulier les deux signaux attribuables aux carbones du $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ à 50.6 ppm, correspondant aux deux CH_2 non équivalents de l'éthylène diamine.

Pour les dimères **163** et **164**, les spectres de RMN ^{13}C de ces composés révèlent les signaux caractéristiques de la moitié des atomes de carbone. Cette observation est attribuée à la présence d'un plan de symétrie dans la structure de ces dimères, comme illustré dans la **figure 6**

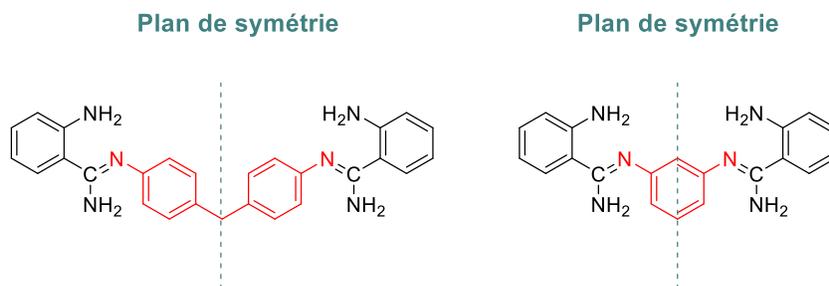


Figure 6

De plus, les spectres ont révélé un déplacement du pic caractéristique du carbone fonctionnel du groupement nitrile vers les champs forts. Ce phénomène peut s'expliquer par le blindage observé suite à l'introduction du groupement amino sur la liaison nitrrique $\text{C}\equiv\text{N}$.

II.1.2.3 Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé implique une attaque nucléophile de l'amine primaire de l'éthane-1,2-diamine sur le carbone électrophile de la fonction CN protonée du 2-aminobenzonitrile, formant ainsi l'imine **A**. Ensuite, cet imine **A** subit un réarrangement pour former le monomère **B**, qui est plus stable. Ce dernier subit ensuite une deuxième attaque sur le deuxième équivalent du 2-aminobenzonitrile pour former le dimère final, après avoir subi un autre réarrangement.

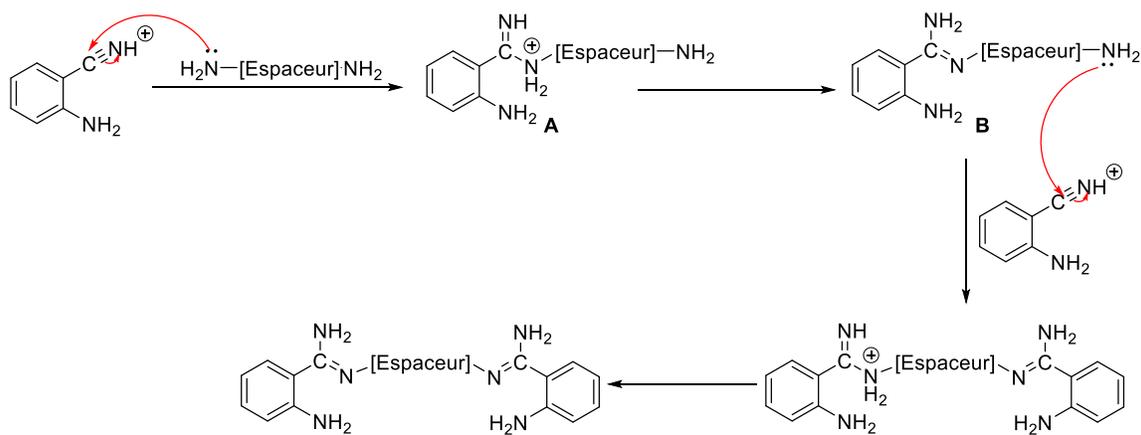
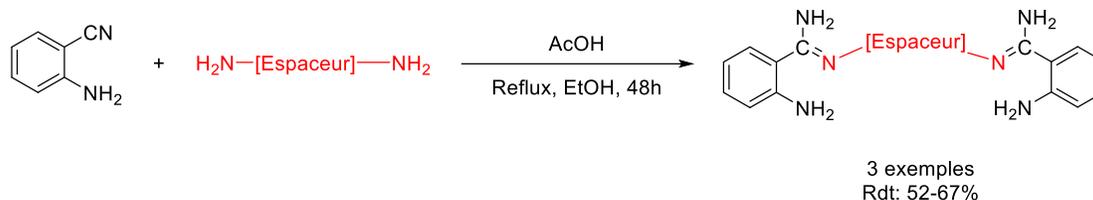


Schéma 122

II.1.2.5 Conclusion

Nous avons réussi à développer une nouvelle voie de synthèse pour la préparation des nouveaux dimères en utilisant une combinaison d'antranilonitrile et d'une diamine primaire. Les diamines utilisées comprenaient des espaceurs plus ou moins rigides tels que le 4,4'-diaminodiphénylméthane, l'*o*-phénylènediamine ou l'éthylène diamine. Des études supplémentaires seront nécessaires pour approfondir notre compréhension et pour élargir la gamme des espaceurs utilisés. Cependant, cette avancée représente une étape prometteuse vers la création de nouveaux dimères (Schéma 123).

*Schéma 123*

Afin d'élargir les applications et les propriétés des dimères synthétisés, nous envisageons d'examiner leur réactivité avec des dérivés phosphorés en vue de former des dérivés de diazaphosphorine.

II.2 Réactivité des dimères

Ces dernières décennies, la synthèse des diaza et triaza-phosphorines et de leurs dérivés a connu un développement croissant. Ces hétérocycles phosphoazotés constituent une classe importante de composés qui ont suscité un vif intérêt dans la synthèse de composés hétérocycliques. Les chimistes se sont fortement intéressés à ces composés en raison de leurs multiples applications dans des domaines très variés tels que la pharmacie,^[175] la biologie^[176] et l'électronique.^[177]

Différentes méthodes ont été rapportées pour la synthèse des hétérocycles phosphorés. En raison de l'intérêt considérable porté à ces composés, nous avons été encouragés à poursuivre nos recherches sur les dimères préalablement préparés afin d'accéder aux hétérocycles condensés. Dans cette partie, nous présenterons tout d'abord un bref aperçu bibliographique sur la synthèse des composés phosphoazotés, puis nous exposerons les résultats obtenus en utilisant des réactifs phosphorés sur les dimères.

II.2.1 Travaux antérieurs

Divers substrats ont été utilisés pour la synthèse des composés phosphoazotés, comme l'indiquent les données de la littérature. Cependant, après une recherche bibliographique approfondie, aucune étude spécifique concernant nos composés n'a été identifiée. Ainsi, il n'existe pas de travaux antérieurs portant spécifiquement sur la synthèse des composés auxquels nous nous intéressons. Cela souligne le caractère novateur de notre recherche et l'importance de nos travaux pour combler cette lacune dans la littérature scientifique.

II.2.1.1 À partir des fonctions amides

Une méthode très originale a été développée par Silvia S. Halacheva^[178] pour synthétiser un composé d'intérêt à partir de l'hydrazide d'acide téréphtalique. Dans cette méthode, deux équivalents de dichlorure phénylphosphonique ont été utilisés en présence de NaH, dans un mélange de solvants THF-DMF. Cette réaction a donné naissance à un intermédiaire **165**, qui a subi une conversion spontanée conduisant à la formation de bis-oxadiazaphosphole **166**. Par la suite, ce composé a été soumis à l'action de l'acide amino phosphonique **167** en présence de pyridine, donnant ainsi un seul diastéréomère de composé **168** avec un excellent rendement.

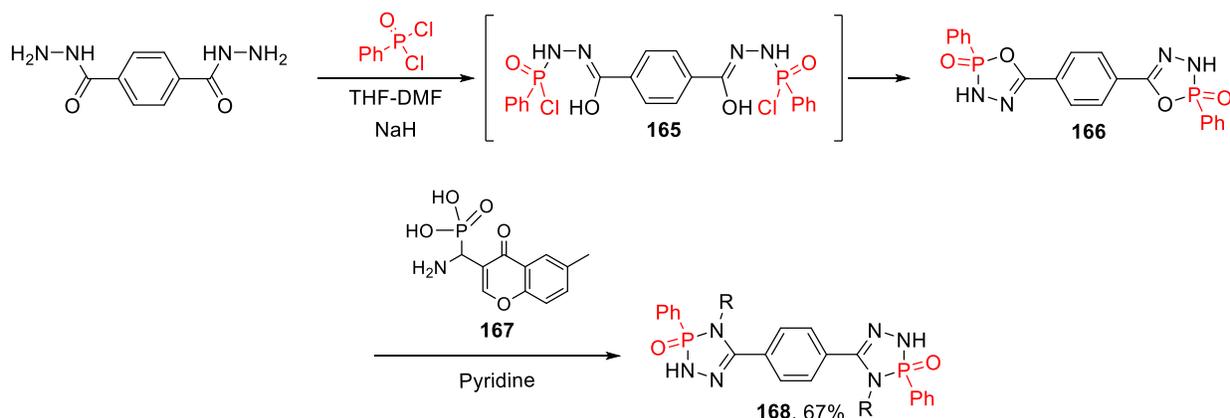


Schéma 124

Chen et son équipe^[179] ont développé une réaction entre le 2-amino-N-propylbenzamide et le trichlorure de phosphore dans le benzène, ce qui conduit à la formation des dérivés du benzodiazaphosphorine-4-one-2-oxyde **169** (Schéma 125).

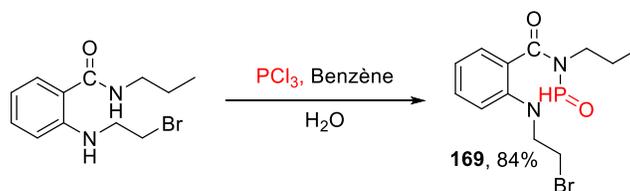


Schéma 125

Malgré les bons rendements obtenus avec cette réaction pour la formation des composés **172**, il existe d'autres méthodes de synthèse. L'approche la plus simple repose sur l'utilisation de diamines en tant que substrats de départ. Dans cette section, nous allons nous concentrer plus particulièrement sur les méthodes de synthèse à partir de ces dérivés, qui constitueront l'objet central de cette partie.

II.2.1.2 À partir des fonctions amines

La réaction de condensation de la diamine avec du bis-(2-chloroéthyl)amino-dichlorophosphoramidique en présence de triméthylamine a conduit à la formation d'isoquinobenzodiazaphosphorine-6-oxyde **170** avec un rendement satisfaisant^[180] (**Schéma 126**). Le composé diazaphosphorine ainsi synthétisé a montré une activité antitumorale significative contre le carcinome d'ascite Ehrlich, qui est une tumeur d'ascite chez la souris. Ces résultats suggèrent que cette nouvelle classe de composés présente un potentiel prometteur en tant qu'agents antitumoraux et mérite d'être étudiée plus en détail pour son application éventuelle dans le traitement du cancer. Ces découvertes pourraient ouvrir de nouvelles perspectives dans la recherche de thérapies anticancéreuses efficaces et novatrices.

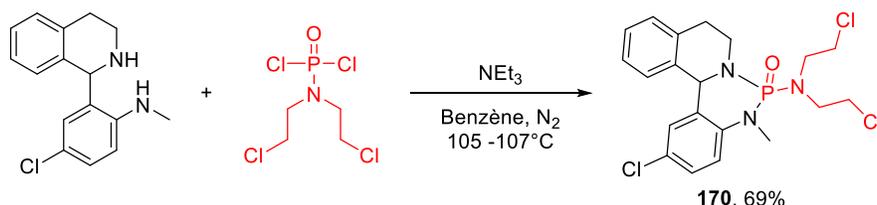
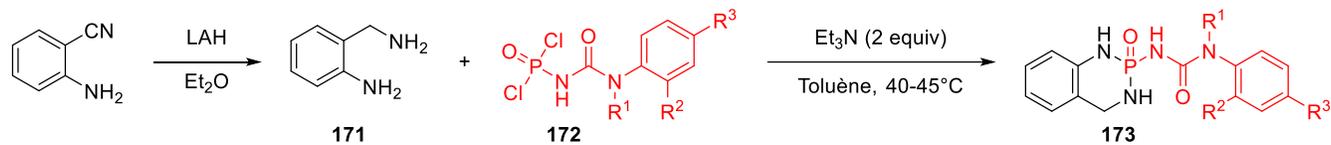


Schéma 126

Dans le cadre de recherches similaires, l'équipe de Reddy^[181] a également effectué des études parallèles. Dans leur étude, les auteurs décrivent la formation des dérivés des 1,3,2-benzodiazaphosphorine **173** à partir réaction de condensation d'une diamine sur un dérivé phosphoré **172** (**Schéma 127**). Mécanistiquement, cette voie de synthèse passe par des étapes réactionnelles identiques à celles citées précédemment.



Exemples sélectionnés

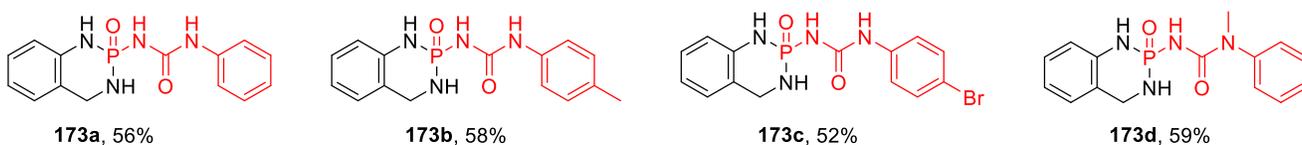
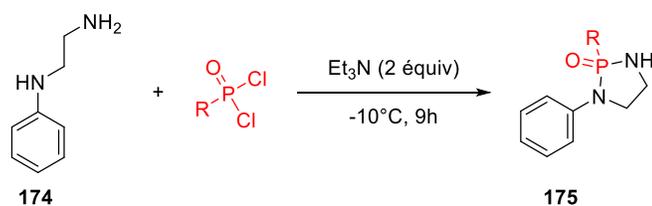


Schéma 127

L'utilisation d'amines aliphatiques **174** dans la synthèse de ces composés témoigne de l'exploration de nouvelles voies de réaction pour accéder à des structures phosphozotées variées **175**.^[182] Cette diversification des approches de synthèse peut permettre d'obtenir des composés aux propriétés pharmacologiques différenciées, ouvrant ainsi la voie à des applications potentielles dans le domaine médical et pharmaceutique.



Exemples sélectionnés

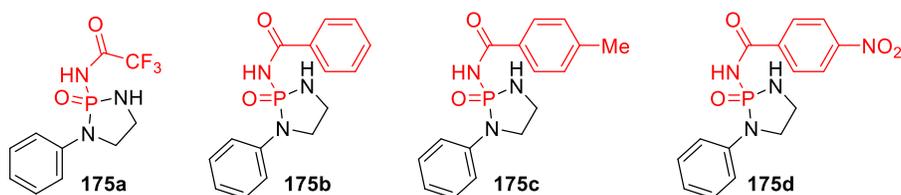
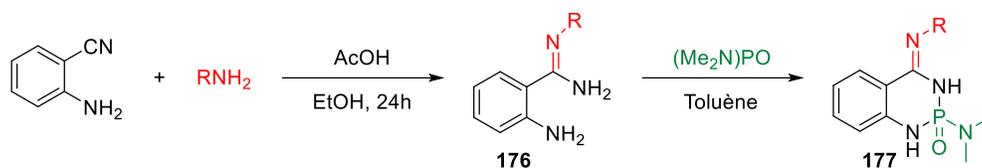


Schéma 128

La synthèse de dérivés de 1,3,2-diazaphosphorine-2-oxyde **177** via la réaction des amidines **176** et de l'hexaméthylphosphorotriamide en toluène sous reflux a été établie par S. Hichri^[183] comme une méthode à la fois simple et efficace (**Schéma 129**).



-----Exemples sélectionnés-----

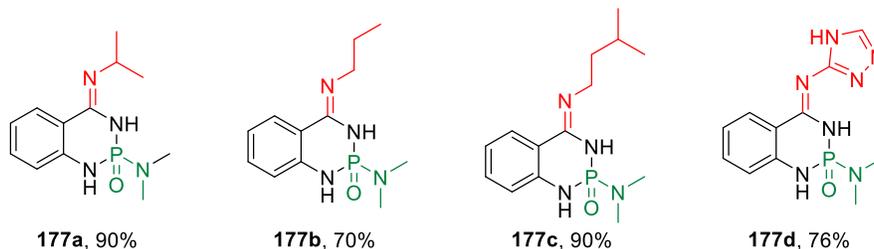


Schéma 129

En utilisant la même approche, nous avons soumis nos dimères précédemment synthétisés à une réaction avec des dérivés phosphorés tels que l'hexaméthylphosphorotriamide et le trichlorure de phosphoryle. Ces composés appartiennent à une nouvelle catégorie d'hétérocycles condensés et pourraient avoir des applications potentielles dans les secteurs médical et agricole.

Sur ce même principe, nous avons traité nos dimères iminiques **165**, **166** et **167** avec l'hexaméthylphosphorotriamide et le trichlorure de phosphoryle en vue d'accéder aux dimères diazaphosphorine-2-oxydes, qui constituent une nouvelle famille d'hétérocycles condensés et qui peuvent présenter des applications intéressantes dans le domaine médical ou agricole.

II.2.2 Résultats et discussion

En raison de l'immense intérêt porté aux dimères et de leurs diverses applications dans différents domaines, nous avons été motivés à poursuivre l'étude de leur réactivité. Notre objectif était de synthétiser des hétérocycles condensés en exploitant les sites nucléophiles de ces dimères. Ces sites réactifs sont propices à réagir avec des substrats électrophiles tels que le trichlorure de phosphoryle ou bien l'hexaméthylphosphorotriamide, permettant ainsi de produire des diazaphosphorine-2-oxydes condensées.

II.2.2.1 Synthèse des dimères phosphorylés

En général, les composés contenant de l'azote ont la capacité de réagir avec l'hexaméthylphosphoramidate (HMPA) pour produire des molécules utiles, notamment des composés hétérocycliques. Le HMPA, en tant que ligand organique, est largement utilisé dans la synthèse de matériaux hybrides^[184] et comme solvant dans diverses réactions en raison de sa polarité et de sa nature basique.^[185]

Grâce à la présence de groupes $(-N(Me)_2)_3$, le HMPA possède un caractère basique qui lui permet de réagir avec des substrats nucléophiles, conduisant ainsi à la formation de produits organophosphorés. Cette propriété réactive du HMPA en fait un outil précieux en synthèse organique, ouvrant de nouvelles voies pour la création de composés chimiques intéressants et complexes.

En effet, nos dimères, synthétisés précédemment, présentent une aptitude particulière à réagir avec des entités bi-électrophiles. Cette réactivité spécifique permet la formation de hétérocycles condensés, ouvrant ainsi la voie à la création de nouvelles molécules complexes et potentiellement utiles dans divers domaines de recherche. Ces réactions offrent des opportunités passionnantes pour la conception et la synthèse de composés chimiques innovants aux propriétés variées et prometteuses.

Ces dimères renfermant deux types de groupements amine, à savoir le NH_2 attaché directement au cycle aromatique et le NH_2 iminique, offrent une grande diversité de réactivité vis-à-vis de divers bi-électrophiles, conduisant ainsi à la formation de N-hétérocycles condensés. Les réactions de cyclisation impliquant des molécules contenant le motif diamine suivent généralement un processus en deux étapes, avec un intermédiaire correspondant à l'addition de l'une des fonctions amines sur le bi-électrophile. Cependant, pour comprendre pleinement le mécanisme réactionnel de ces dimères, il est essentiel d'étudier l'implication de chacune des fonctions amines secondaires présentes dans ces molécules. En analysant les réactions et les

produits formés, on peut déterminer comment chaque fonction amine contribue à la formation des hétérocycles condensés et à la diversité des produits obtenus. Cette compréhension approfondie du mécanisme réactionnel est essentielle pour orienter la conception et la synthèse de nouveaux composés chimiques (**Figure 7**).

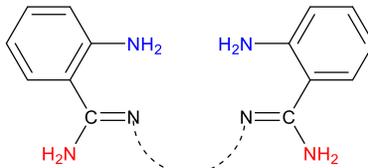
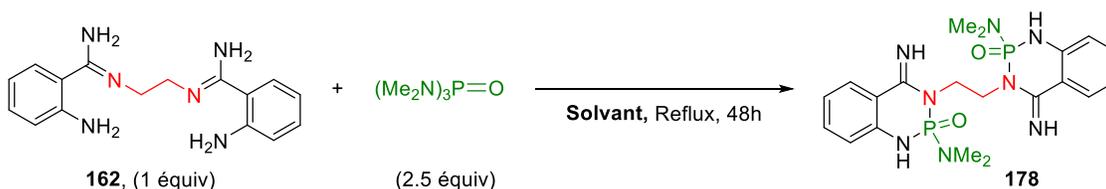


Figure 7

II.2.2.1.1 Optimisation des conditions réactionnels

Pour débiter nos études, nous avons réalisé des essais préliminaires en utilisant différents solvants afin de déterminer les conditions optimales pour obtenir les dimères diazaphosphinine 2-oxyde **178** souhaités avec de bons rendements (**Tableau 12**). Nous avons constaté que l'action de 2.5 équivalents d'hexaméthylphosphorotriamide sur un équivalent de dimère, sous reflux pendant 48 heures, a conduit directement au produit cyclique correspondant. Cette réaction s'est avérée efficace pour obtenir le composé cyclique souhaité sans nécessiter d'étapes de post-traitement complexes. Ces résultats préliminaires sont encourageants et nous permettent de poursuivre nos investigations sur la réactivité de ces dimères et leurs applications potentielles dans la synthèse de composés hétérocycliques. En ajustant les conditions réactionnelles, nous visons à optimiser davantage les rendements et à élargir la gamme de produits obtenus pour exploiter pleinement leur potentiel dans la chimie des hétérocycles



Entrée	Solvant	Rdt%
1	cyclohexane	55
2	Benzène	57
3	Toluène	79
4	Dioxane	69
5	THF	44

Tableau 12

Le composé **178** a été synthétisé avec des rendements satisfaisants en utilisant soit le toluène, soit le dioxane comme solvant pour la réaction. Cependant, nous avons remarqué que le rendement diminuait légèrement lorsque le cyclohexane, le benzène ou le THF étaient utilisés comme solvants. Cette diminution peut être attribuée à leur basse température d'ébullition, qui est d'environ 80 °C, et qui influence indirectement la cinétique de la réaction. Par conséquent, le toluène a été choisi comme solvant optimal pour cette réaction et les études ultérieures. Dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons envisagé d'augmenter le nombre d'équivalents du réactif phosphorylé. Cependant, en utilisant 2.8 équivalents de HMPA, le rendement se limite à 79%.

II.2.2.1.2 Exemplification

Dans le cadre de notre étude visant à explorer la réactivité des dimères synthétisé et à illustrer nos recherches, nous avons entrepris une première réaction en utilisant des dérivés phosphorés, notamment l'hexaméthylphosphoramide et le trichlorure de phosphoryle.

Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité du dimère **162** en le faisant réagir avec l'hexaméthylphosphoramide, ce qui a abouti la formation du composé **178a** à un rendement de 79%. Ensuite, lors de la réaction avec le trichlorure de phosphoryle sous reflux, un rendement très satisfaisant de 81%, en réduisant également le temps de la réaction de 48 heures à 30 heures. Ces ajustements ont permis d'optimiser la réaction et d'obtenir le produit désiré dans des conditions plus favorables. Un dernier essai a été réalisé en utilisant un équivalent d'hexaméthylphosphoramide, suivi de l'addition d'un équivalent de trichlorure de phosphoryle après 10 heures de réaction, ce qui a permis de synthétiser le dimère souhaité **178c** avec un bon rendement de 72%.

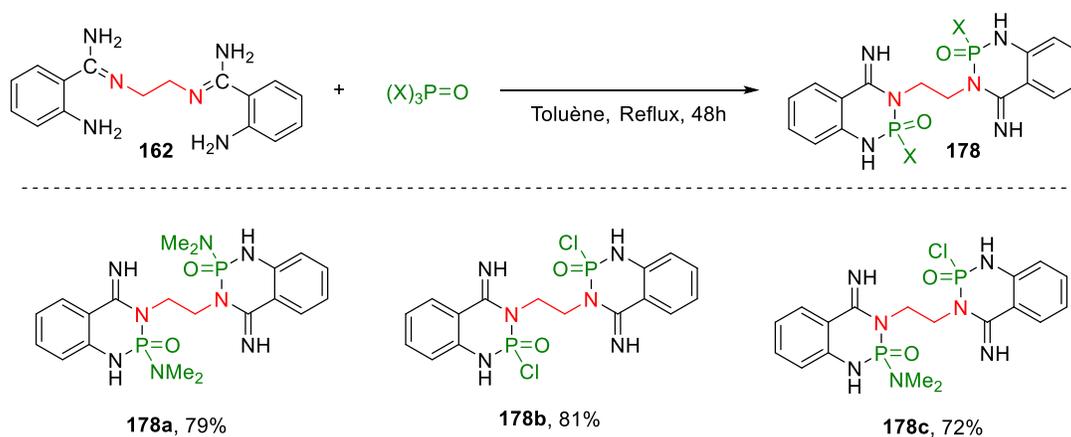


Schéma 130

Une deuxième tentative a été effectuée en utilisant le dimère **163** synthétisé précédemment, en suivant la même démarche que celle appliquée auparavant. Des rendements satisfaisants ont été obtenus, variant entre 65% et 73% (**Schéma 131**).

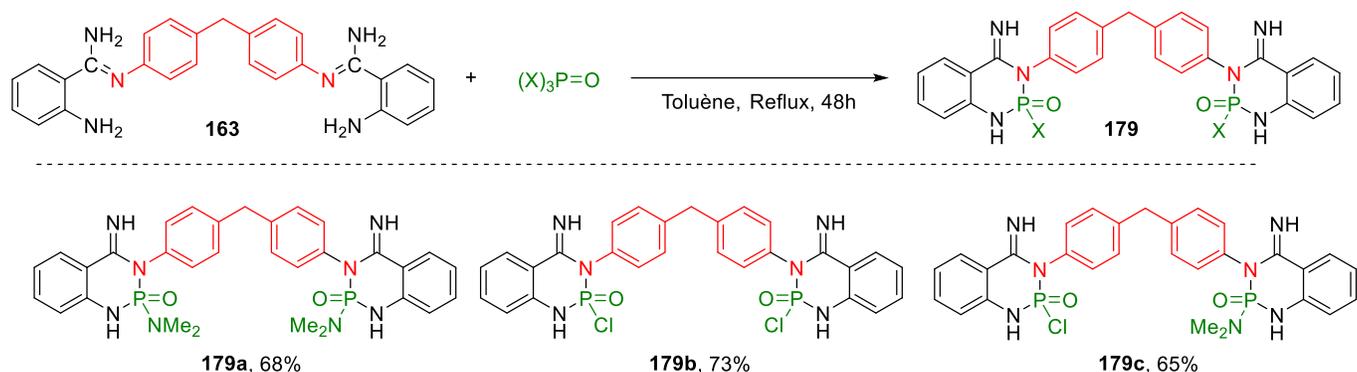


Schéma 131

Nous avons également entrepris d'étudier la réactivité du dimère **164** en suivant la même démarche que précédemment adoptée. Nous avons obtenu des rendements satisfaisants, se situant dans une plage de 52% à 60%. Ces résultats démontrent l'efficacité et la reproductibilité de la méthode utilisée pour la formation des dimères diazaphosphorylés.

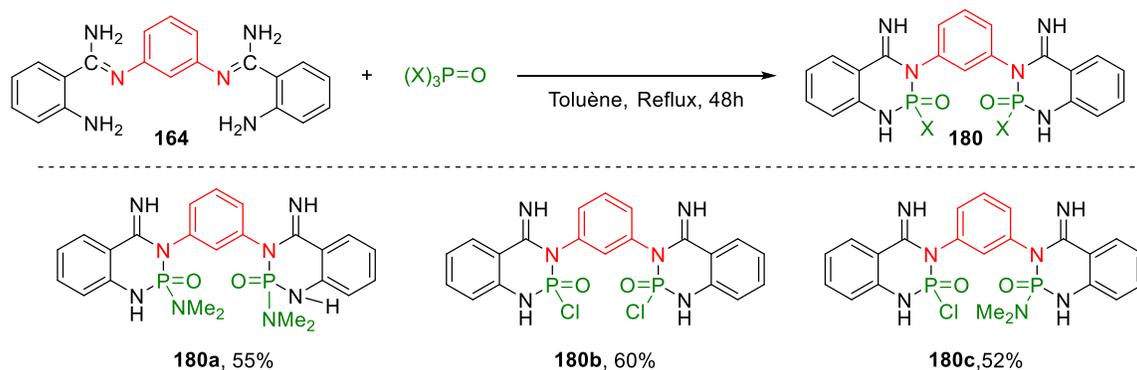


Schéma 132

II.2.2.1.3 Mécanisme proposée

Nous envisageons que la réaction peut suivre deux voies différentes **(a)** ou **(b)**, quelle que soit le dimère utilisé (**Schéma 133**). Le groupement phosphorylé peut d'abord se fixer sur l'un des deux azotes disponibles, donnant ainsi naissance à deux intermédiaires différents, notés **A** et **B**. Par la suite, ces intermédiaires se cyclisent pour former le dimère diazaphosphorine-2-oxyde **A1** ou **B1**. Il est important de noter que les intermédiaires réactionnels issus des voies **(a)** et **(b)** n'ont pas été isolés, suggérant que la réaction de cyclisation est probablement plus rapide lorsque la réaction est réalisée à chaud.

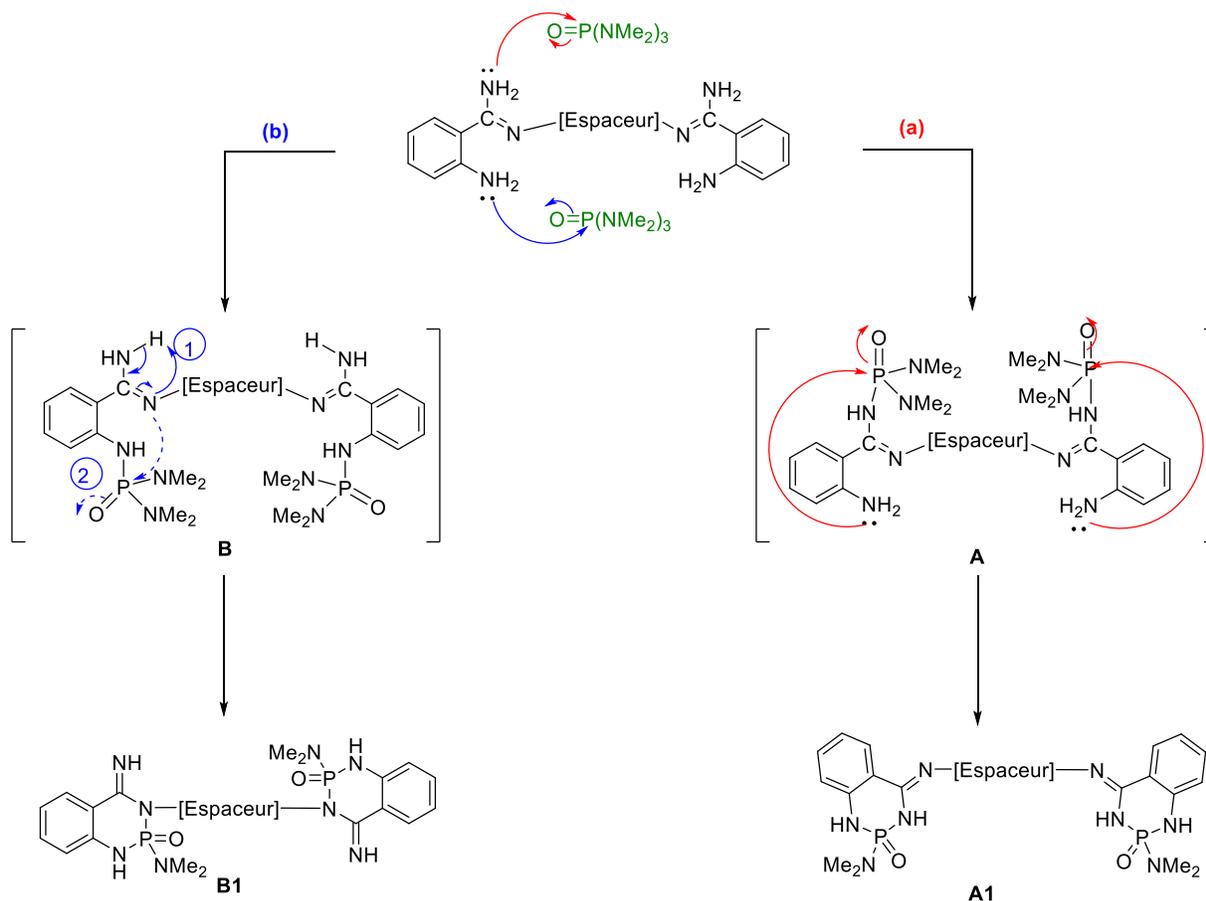


Schéma 133

La voie la plus probable pour la formation des dimères diazaphosphorine-2-oxydes est la voie **(b)** du Schéma **133**. Cette voie semble être privilégiée car elle implique l'azote de l'amine lié au noyau aromatique, qui est plus nucléophile (moins encombrant). En comparaison, l'azote plus éloigné du cycle aromatique pourrait être moins réactif en raison d'un potentiel d'encombrement stérique.

II.2.2.1.4 Caractérisations spectroscopiques des produits synthétisés

La présence du motif $\text{PO}(\text{NMe}_2)_3$ se manifeste sur les spectres IR des cycles produits **178a** de deux manières principales. Tout d'abord, une nouvelle bande d'absorption apparaît, se situant dans la plage de 1264 cm^{-1} à 1278 cm^{-1} , correspondant au vibrateur $\text{P}=\text{O}$. De plus, les bandes relatives au vibrateur $\text{C}=\text{N}$ intracyclique montrent un déplacement vers les basses fréquences.

L'analyse du spectre RMN ^1H des composés **178a** révèle que la formation du cycle phosphoazoté induit la disparition des absorptions attribuables aux motifs NH_2 des dimères formés précédemment. Ces conclusions, obtenues à partir de la RMN ^1H , ont également été corroborées par la RMN ^{13}C , où l'on observe la présence de signaux dans la plage de 37 ppm caractéristique du motif $\text{N}-\text{C}$ introduit par l'hexaméthylphosphorotriamide dans le cas des dimères synthétisé.

En outre, les données de RMN ^{31}P des composés **179a** et **179c** permettent de mettre en évidence non seulement l'introduction du groupement phosphorylé, mais également sa fixation au niveau de l'azote de manière prédominante. L'observation d'un pic unique à environ 25,8 ppm, correspondant au motif $\text{P}=\text{O}$ du groupement phosphorylé, est notable dans le spectre du dimère symétrique. De plus, deux pics distincts sont présents : l'un vers -1,5 ppm, attribuable au $\text{P}=\text{O}$ du groupement POCl_3 , et l'autre vers 25,8 ppm, correspondant au motif $\text{P}=\text{O}$ du HMPA. Ces valeurs de déplacement chimique pour ces groupements renforcent notre certitude quant à la formation du composé cyclique souhaité (**Figure 8**).

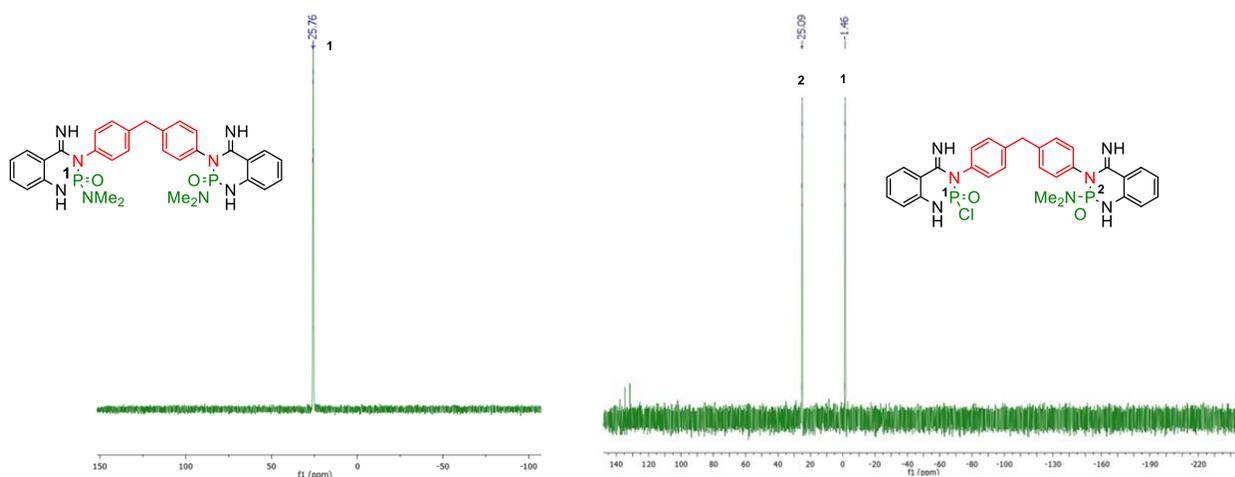


Figure 8

II.2.2.2 Synthèse des dimères à partir des dérivés carbonylés

Dans l'objectif de diversifier nos recherches, nous avons décidé d'entreprendre une deuxième étude en utilisant cette fois des dérivés carbonylés comme des aldéhydes et cétones, tout en maintenant le même protocole qui avait été précédemment optimisé. Au départ, nous avons effectué un essai avec l'acétaldéhyde, qui, après 48 heures de reflux dans le toluène, a produit le dimère **181a** avec un rendement de 61%. Ensuite, la réaction du dimère **162** avec le cyclohexanecarboxaldéhyde a conduit au composé **181b** avec un rendement de 59%. Cependant, lorsque le benzaldéhyde a été utilisée, le produit désiré **181c** n'a été obtenu qu'avec un rendement de seulement 15%, même après avoir prolongé la réaction à 72 heures. Lors de l'incorporation des cétones dans nos études, les rendements ont varié. En utilisant l'acétone, nous avons obtenu un rendement partiellement moyen de 46% (**181d**). Cependant, en recourant à la benzophénone, le rendement a drastiquement chuté, ne produisant que des traces du produit désiré, avec un rendement de 9%. Ce faible rendement avec la benzophénone pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique. En effet, la structure plus volumineuse de la benzophénone pourrait rendre la molécule moins réactive, limitant ainsi sa participation efficace à la réaction.

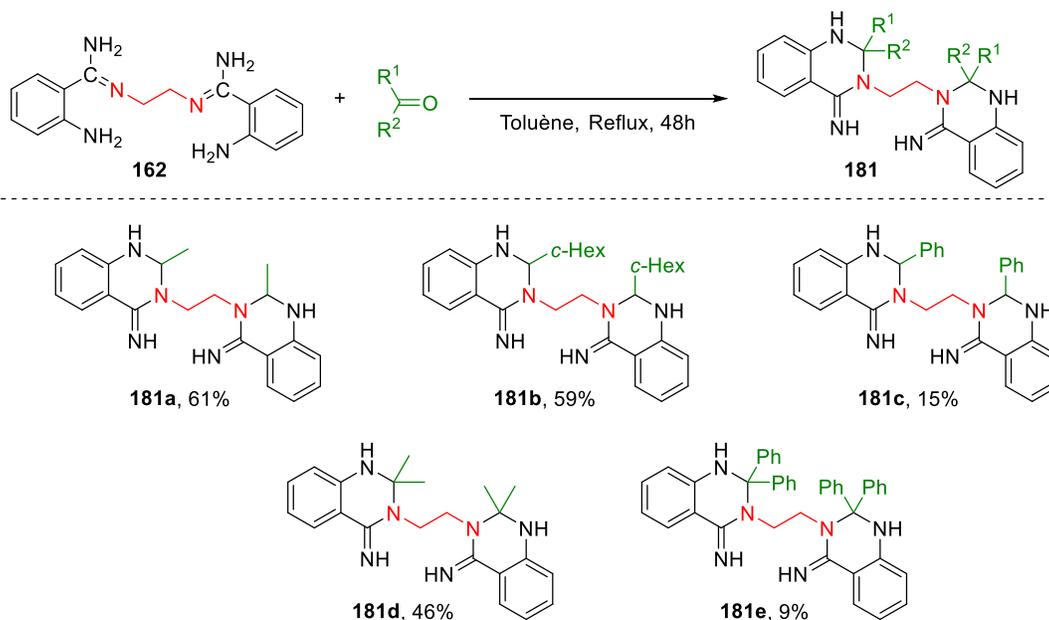


Schéma 134

II.2.3 Conclusion

Dans cette partie, la réactivité des dimères iminiques **162**, **163** et **164** a été étudiée. Ceci nous a permis de synthétiser une nouvelle famille de dimères hétérocycliques phosphorés dans un premier temps. Ensuite, nous avons également étudié la réactivité des dimères iminiques vis-à-vis des aldéhydes et cétones. Des résultats prometteurs ont été obtenus. Tous ces dimères ne sont pas décrits dans la littérature et ils ont été synthétisés avec des rendements allant de bons à excellents.

III. Conclusion et perspectives

Dans cette partie, nous avons élaboré dans un premier temps une nouvelle méthode de synthèse des 1,2,4-triazoles à partir du 2-aminobenzonitrile. Cette approche comprend deux méthodes distinctes : la première fait appel à l'amidrazone et s'est avérée plus efficace en termes de rendement. Toutefois, la seconde, basée sur la formation de l'imidate, présente un intérêt particulier. Bien qu'elle puisse être légèrement moins efficace en termes de rendement, elle nous offre une voie potentielle pour la synthèse des quinazolo-1,2,4-triazoles, notamment lors de l'utilisation d'hydrazine monohydratée. Actuellement, des tests sont en cours pour évaluer l'activité biologique de ces composés (**Schéma 135**).

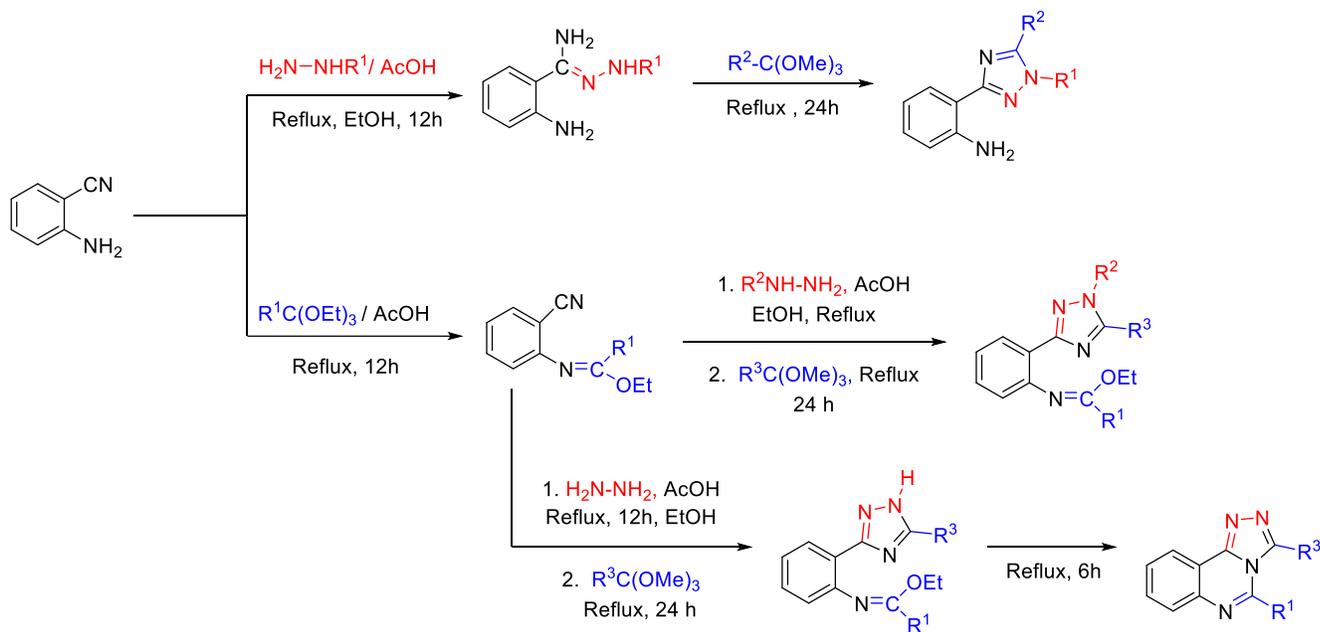
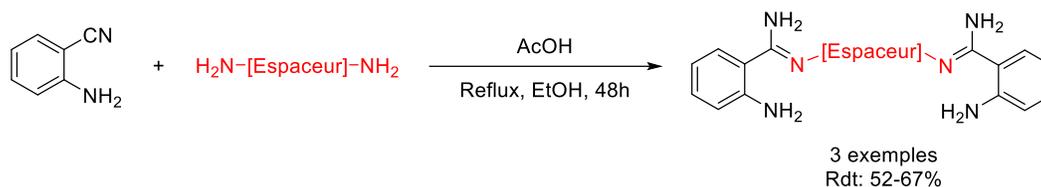


Schéma 135

La deuxième partie de notre étude a été consacrée à la synthèse de dimères à partir du 2-aminobenzonitrile en utilisant différentes diamines en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial (**Schéma 136**).

Cette méthode novatrice nous a ouvert les portes vers la création de la toute première gamme de dimères,



arborant deux variétés d'espaceurs, chacun caractérisé par une rigidité variable.

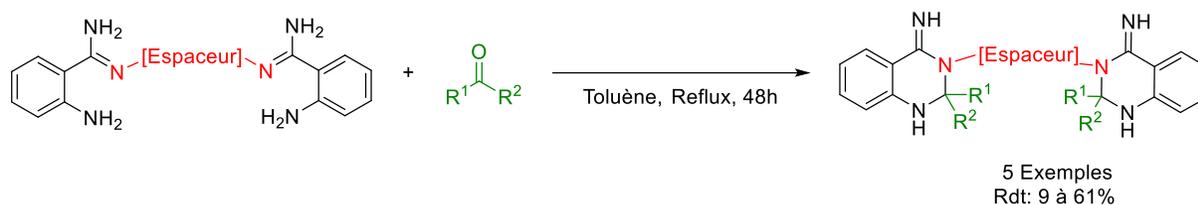
Schéma 136

Par la suite, la création des dimères phosphoazotés a été accomplie en condensant les réactifs phosphorés avec les dimères iminiques obtenus précédemment (**Schéma 137**).



Schéma 137

Enfin, l'évaluation de la réactivité des dimères obtenus précédemment a été réalisée en procédant à la condensation avec les dérivés carbonylés (**Schéma 138**).

*Schéma 138*

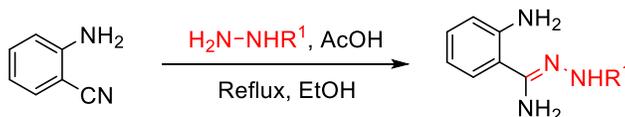
Inspirés par les vastes activités biologiques rapportées dans la littérature pour les hétérocycles phosphorés, notamment leur potentiel antitumoral, anticancéreux et leur remarquable activité antioxydante, nous avons décidé d'explorer les propriétés biologiques des composés hétérocycliques que nous avons synthétisés. Des études sont actuellement en cours pour évaluer ces activités et analyser leurs résultats.

Concernant les perspectives de cette recherche, nous envisageons d'étudier la réactivité du 2-aminobenzonitrile en présence de dichlorure d'acyl, dans le but de créer une nouvelle série de dimères. Actuellement, des études approfondies sur cette réaction sont en cours (**Schéma 139**).

*Schéma 139*

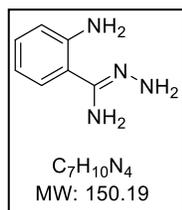
IV . Partie expérimentale

■ Synthesis of amidrazones



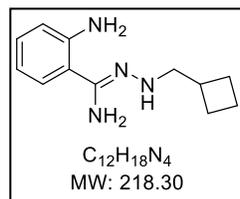
General procedure GP1: Heating under reflux of ethanol a mixture of aminobenzonitrile (5 mmol, 590.7 mg) and hydrazine (6 mmol) in the presence of a catalytic amount of glacial acetic acid for 12 hours. The solvent was evaporated under the vacuum pump, and the resulting obtained was chromatographed on a silica gel column using a mixture of ethyl acetate and petroleum ether (4:6) as eluent.

2-aminobenzohydrazoneamide

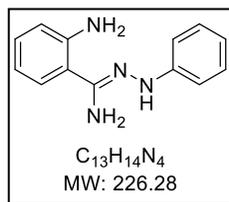


Prepared in 93% yield (4.65 mmol, 698.38 mg) as a yellow powder according to **GP1** with monohydrate hydrazine (300.36 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.28–6.34 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (s, 2H). **¹³C NMR (75MHz, CDCl₃):** δ 149.8, 147.3, 134.0, 132.3, 117.9, 117.7, 115.2. **IR (neat):** ν (cm⁻¹): 3460, 3320–3400, 3234. **M.p** = 130 °C.

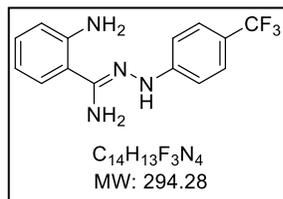
2-amino-N'-(cyclobutylmethyl)benzohydrazoneamide



Prepared in 79% yield (3.95 mmol, 862.285 mg) as a yellow oil according to **GP1** with (Cyclobutylmethyl)hydrazine (600.96 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.18 – 6.66 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 – 1.67 (m, 7H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 149.1, 144.2, 129.6, 122.6, 124.9, 119.0, 118.7, 110.5, 51.1, 34.1, 28.1, 15.7.

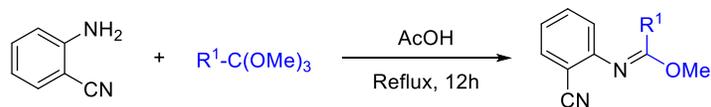
2-amino-N'-phenylbenzohydrazonamide

Prepared in 90% yield (4.5 mmol, 1.01g) as a yellow oil according to **GP1** with phenylhydrazine (648.84 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-6.40 (m, 9H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (s, 2H). ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 151.4, 146.8, 145.7, 134.6, 132.0, 133.5, 129.3, 129.1, 128.50, 119.8, 119.4, 118.2, 115.4. IR (neat): ν (cm^{-1}) 3465, 3325–3400.

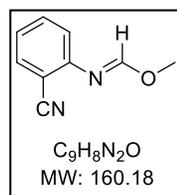
2-amino-N'-(4-(trifluoromethyl)phenyl)benzohydrazonamide

Prepared in 87% yield (4.35 mmol, 1.28 g) as a dark yellow oil according to **GP1** with 4-(Trifluoromethyl)phenylhydrazine (1.05 g). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 6.54 (m, 8H), 5.89 (br, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 145.9, 129.7, 127.5, 127.1, 126.8, 126.4, 124.9, 123.4, 123.2, 122.7, 119.2, 118.7, 110.5.

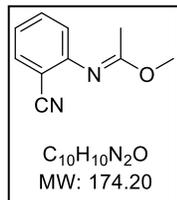
- Synthesis of imidates



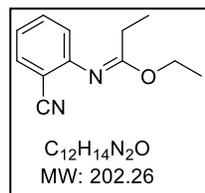
General procedure GP2: A mixture of aminobenzonitrile (5 mmol, 590.7 mg), orthoester (6.5 mmol) and a few drops of acetic acid are added. The reaction mixture is then refluxed with orthoester for 12 hours. The solvent is removed under vacuum and the desired product was purified by passing it through a silica gel column chromatography using a solvent mixture of pentane and ethyl acetate (in a ratio of 10:1), resulting in the isolation of the desired product.

Methyl N-(2-cyanophenyl)formimidate

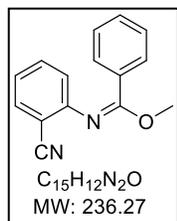
Prepared in 95% yield (4.75 mmol, 780.85 mg) as a colorless liquid according to **GP2** from trimethyl orthoformate (689.78 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H) ,7.16-7.78 (m, 4H), 3.91 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9, 148.8, 133.4, 132.5, 123.2, 118.5, 115.2, 105.9, 59.8, 20.7, 14.8. IR (neat): ν (cm^{-1}) 2220.

Methyl N-(2-cyanophenyl)acetimidate

Prepared in 94% yield (4.7 mmol, 818.74 mg) as a pale-yellow oil according to **GP2** from trimethyl orthoacetate (1.054 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.38 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.8, 148.8, 133.3, 132.4, 123.0, 118.5, 115.1, 105.8, 59.6, 20.6. IR (neat): ν (cm^{-1}) 3267, 2199, 1616 cm^{-1} .

Ethyl N-(2-cyanophenyl)propionimidate

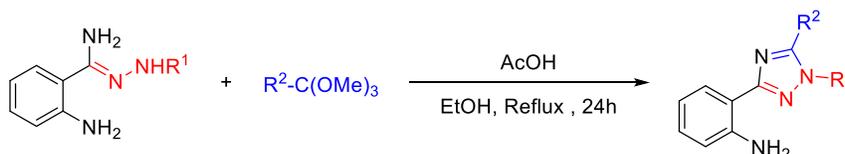
Prepared in 94% yield (4.7 mmol, 950.62 mg) as a pale-yellow oil according to **GP2** from triethyl orthopropionate (1.145 g). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-6.84 (m, 4H), 3.96 (qd, $J= 6.8$ Hz, 2H), 2.17 (qd, $J= 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J= 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J= 7.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 167.9, 166.5, 163.7, 150.6, 133.7, 122.6, 115.9, 110.6, 104.9, 53.2, 23.1, 10.2. IR (neat): ν (cm^{-1}) 2224, 1661 cm^{-1} .

Methyl N-(2-cyanophenyl)benzimidate

Prepared in 87% yield (4.35 mmol, 1.02 g) as a colorless oil according to **GP2** from trimethyl orthobenzoate (1.184 g). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 – 6.82 (m, 9H), 3.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.4, 147.5, 133.9, 132.9, 131.8, 131.2, 129.7, 128.4, 128.6, 126.4, 126.6, 121.0, 115.2, 102.3, 55.0.

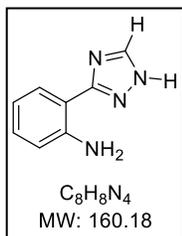
- Synthesis of 1.2.4-triazoles

- First approach



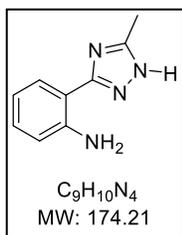
General procedure GP3: The reaction mixture, consisting of aminobenzamidrazone (3 mmol), orthoester (3.6 mmol) and 3 drops of glacial acetic acid, is refluxed for 24 hours. At the end of the reaction, the solvent as well as the excess orthoester are removed under vacuum. The obtained product is subsequently purified through column chromatography using silica gel and eluted with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (7:3). This process yields the corresponding triazole compound.

2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

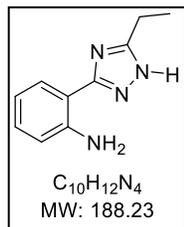


Prepared in 90% yield (2.7 mmol, 432.48 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145a** (540.68 mg) and trimethyl orthoformate (382.032 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 7.48 – 6.54 (m, 4H), 5.37 (br, 1H), 4.50 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.7, 136.3, 129.2, 126.5, 125.3, 120.3, 119.2, 111.3. IR (neat): ν (cm^{-1}) 3258, 3386, 3276, 1635.

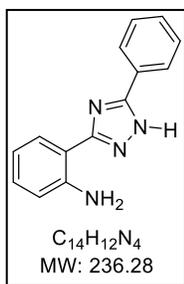
2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline



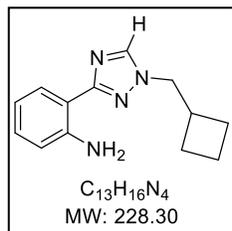
Prepared in 87% yield (2.61 mmol, 454.68 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145a** (540.68 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 6.61 (m, 4H), 5.52 (br, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 149.8, 147.9, 129.6, 125.1, 120.6, 119.2, 111.1, 14.9. IR (neat): ν (cm^{-1}) 3255, 3389, 3277, 1645.

2-(5-ethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

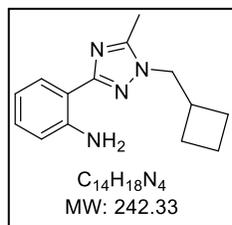
Prepared in 82% yield (2.46 mmol, 463.04 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145a** (540.68 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 6.63 (m, 4H), 5.71 (br, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (qd, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=7.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 148.9, 147.9, 129.6, 125.1, 120.6, 119.2, 111.1, 17.9, 10.2. **IR (neat):** ν (cm^{-1}) 3258, 3386, 3276, 1635.

2-(5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

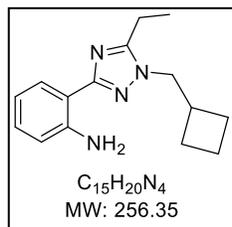
Prepared in 74% yield (2.22 mmol, 524.54) as a yellow oil according to **GP3** from **145a** (540.68 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 6.61 (m, 9H), 5.76 (br, 1H), 4.57 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 147.9, 146.4, 130.0, 129.6, 129.3, 128.7, 126.4, 126.8, 125.3, 125.8, 120.6, 119.2, 111.1.

2-(1-(cyclobutylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

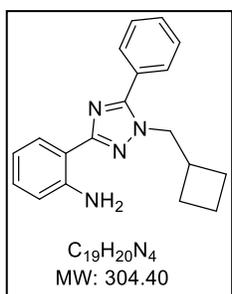
Prepared in 79% yield (2.37 mmol, 541.07 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145b** (654.9 mg) and trimethyl orthoformate (382.032 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 6.67 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.65 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24 – 1.70 (m, 7H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 148.2, 142.5, 129.3, 125.5, 120.3, 119.58, 111.5, 50.3, 33.2, 28.3, 28.5, 15.7.

2-(1-(cyclobutylmethyl)-5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

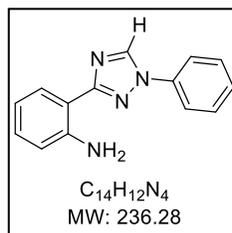
Prepared in 77% yield (2.31 mmol, 559.78 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145b** (654.9 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 6.70 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 3.65 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 1.71 (m, 7H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 153.9, 148.1, 129.9, 125.3, 120.5, 119.6, 111.9, 47.1, 33.0, 28.4, 28.5, 15.7, 13.4.

2-(1-(cyclobutylmethyl)-5-ethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

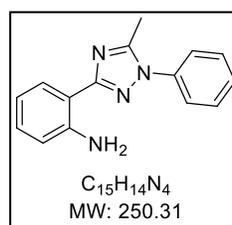
Prepared in 75% yield (2.25 mmol, 576.78 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145b** (654.9 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 6.71 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (qd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 – 1.72 (m, 7H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 154.2, 148.1, 129.9, 125.3, 120.5, 119.6, 111.9, 48.4, 33.0, 28.5, 21.8, 15.7, 12.4.

2-(1-(cyclobutylmethyl)-5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

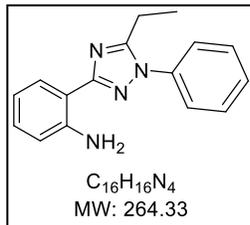
Prepared in 66% (1.98 mmol, 602.71 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145b** (654.9 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 6.53 (m, 9H), 4.55 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17–1.60 (m, 7H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 152.4, 148.0, 129.9, 129.6, 129.2, 129.0, 126.8, 126.6, 125.3, 120.5, 119.6, 111.9, 50.1, 33.0, 28.3, 28.5, 15.7, 12.5.

2-(1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

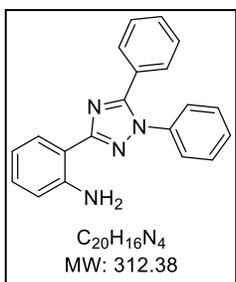
Prepared in 79% yield (2.37 mmol, 559.98 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145c** (678.84 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 6.65 (m, 9H), 7.34 (s, 1H), 4.54 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 148.2, 138.6, 137.1, 130.1, 129.3, 128.0, 125.5, 121.2, 121.0, 119.6, 111.5.

2-(5-methyl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

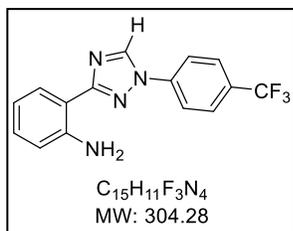
Prepared in 66% yield (1.98 mmol, 495.61 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145c** (678.84 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 6.14 (m, 9H), 4.46 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 148.7, 148.1, 136.4, 130.0, 129.7, 128.9, 125.3, 124.6, 120.5, 119.6, 111.9, 14.5.

2-(5-ethyl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

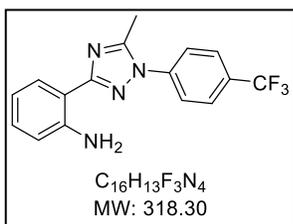
Prepared in 65% yield (1.95 mmol, 551.44 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145c** (678.84 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 6.69 (m, 9H), 4.56 (s, 2H), 2.58 (qd, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 153.1, 148.1, 136.6, 129.9, 129.5, 129.0, 125.3, 124.2, 120.5, 119.6, 111.9, 24.6, 12.4.

2-(1,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

Prepared in 29% yield (0.87 mmol, 271.77 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145c** (678.84 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 5.94 (m, 14H), 4.55 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 152.9, 148.1, 137.4, 130.4, 129.9, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 127.0, 125.3, 123.5, 120.5, 119.6, 111.9.

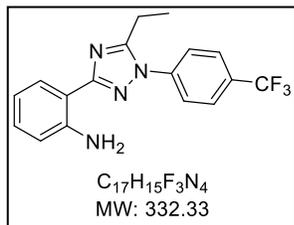
2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

Prepared in 46% yield (1.38 mmol, 419.9 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145d** (882.84 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 6.66 (m, 8H), 7.40 (s, 1H), 4.55 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 148.2, 140.5, 138.6, 129.7, 129.3, 128.2, 127.9, 126.2, 125.8, 122.4, 122.3, 121.0, 119.2, 111.5.

2-(5-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

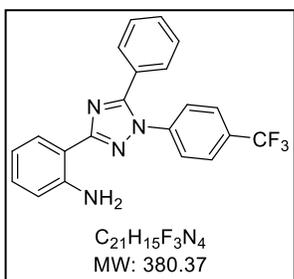
Prepared in 31% yield (0.93 mmol, 296.01 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145d** (882.84 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 6.61 (m, 8H), 4.56 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 148.7, 148.1, 138.6, 130.2, 129.9, 129.8, 126.2, 125.9, 125.8, 123.7, 123.6, 122.7, 120.5, 119.2, 111.9, 14.5.

2-(5-ethyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline



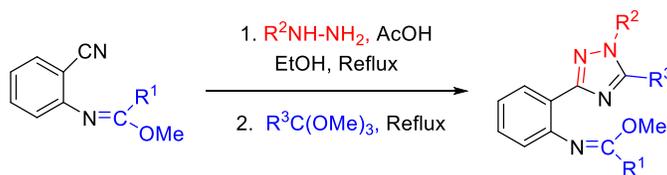
Prepared in 30% yield (0.9 mmol, 299.09 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145d** (882.84 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 6.60 (m, 8H), 4.56 (s, 2H), 2.58 (qd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 153.1, 148.1, 139.1, 129.9, 129.7, 128.9, 128.6, 126.3, 126.2, 125.3, 124.2, 124.1, 122.71, 120.52, 119.2, 111.94, 24.61, 12.36.

2-(5-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

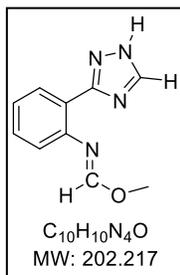


Prepared in 19% yield (0.57 mmol, 216.81 mg) as a yellow oil according to **GP3** from **145d** (882.84 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 – 6.49 (m, 13H), 4.56 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 152.9, 148.1, 140.5, 130.4, 129.9, 129.7, 129.5, 128.9, 128.6, 127.5, 127.0, 126.9, 126.8, 125.3, 124.9, 124.8, 122.7, 120.5, 119.6, 111.9.

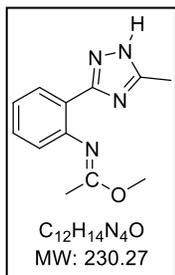
- **Second approach**



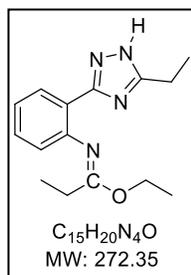
General procedure GP4: Under ethanol reflux, a mixture of 2-cyanobenzimidates (3 mmol), hydrazine (3.6 mmol) and 3 drops of glacial acetic acid was placed. After 6 hours, 3.6 mmol of orthoester is added. At the end of the reaction, the solvent and excess orthoester are removed under vacuum. The obtained product is subsequently purified through column chromatography using silica gel and eluted with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (7:3). This process yields the corresponding triazole compound.

Methyl N-(2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)formimidate

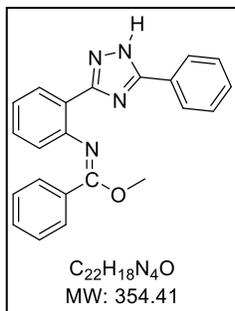
Prepared in 79% yield (2.37 mmol, 578.99 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147a** (480.54 mg), monohydrate hydrazine (180.2 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), δ 7.99 (br, 1H), 7.73 – 7.28 (m, 4H), 3.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 153.1, 151.1, 136.3, 129.8, 127.3, 125.0, 124.8, 120.9, 53.0.

Methyl N-(2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)acetimidate

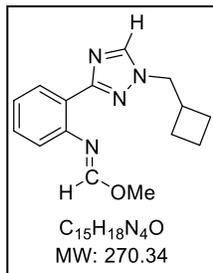
Prepared in 77% yield (2.31 mmol, 531.92 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147b** (522.6 mg) monohydrate hydrazine (180.2 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.21 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 154.3, 153.5, 147.6, 128.9, 127.9, 124.5, 123.8, 122.6, 54.6, 17.0, 14.9.

Ethyl N-(2-(5-ethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)propionimidate

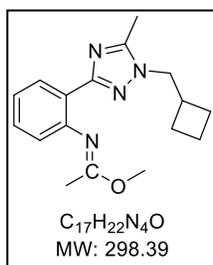
Prepared in 77% yield (2.31 mmol, 629.12 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147c** (606.78 mg), monohydrate hydrazine (180.2 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 – 7.32 (m, 4H), 3.96 (qd, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.29 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 156.2, 153.9, 147.5, 129.1, 128.4, 124.7, 124.2, 122.4, 64.7, 26.1, 17.9, 14.7, 10.1, 7.7.

Methyl (E)-N-(2-(5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)propionimidate

Prepared in 61% yield (1.83 mmol, 648.57 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147d** (708.81 mg), monohydrate hydrazine (180.2 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 6.86 (m, 14H), 3.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 151.3, 148.8, 147.4, 133.9, 131.1, 130.0, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 128.7, 128.4, 127.5, 127.3, 126.6, 126.4, 125.8, 124.0, 123.0, 122.6, 54.9.

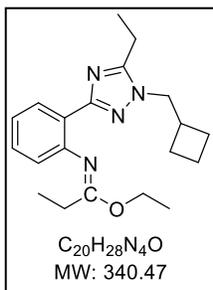
Methyl N-(2-(1-(cyclobutylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)formimidate

Prepared in 71% yield (2.31 mmol, 624.48 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147a** (480.54 mg), (cyclobutylmethyl)hydrazine (623.16 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 7.68 – 7.33 (m, 4H), 3.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.28 – 1.64 (m, 7H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 159.6, 151.7, 142.5, 130.1, 127.6, 127.1, 125.4, 125.1, 122.0, 52.9, 50.3, 33.2, 28.5, 15.7.

Methyl N-(2-(1-(cyclobutylmethyl)-5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)acetimidate

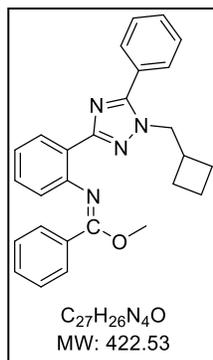
Prepared in 45% yield (1.35 mmol, 402.82 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147b** (522.6 mg), (cyclobutylmethyl)hydrazine (623.16 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 – 7.25 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 – 1.71 (m, 7H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 154.1, 153.9, 148.2, 129.3, 127.6, 124.7, 124.3, 123.6, 54.6, 47.1, 33.0, 28.5, 17.0, 15.7,

13.4.

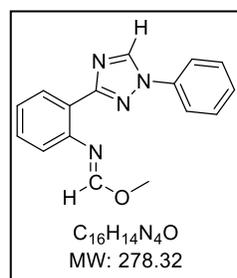
Methyl N-(2-(1-(cyclobutylmethyl)-5-ethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)propionimidate

Prepared in 56% yield as a yellow oil according to **GP4** from **147c** (606.78 mg), (cyclobutylmethyl)hydrazine (623.16 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.35 (m, 4H), 3.96 (qd, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.28 – 1.65 (m, 7H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 156.2, 153.2, 148.1, 129.4, 128.1, 125.1, 124.5, 123.4, 64.7,

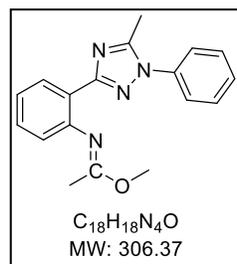
48.4, 33.0, 28.5, 26.1, 21.8, 15.7, 14.7, 12.4, 7.7.

Methyl N-(2-(1-(cyclobutylmethyl)-5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)benzimidate

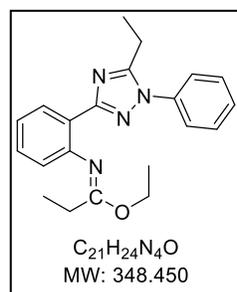
Prepared in 53% yield (1.59 mmol, 671.82 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147d** (708.81 mg), (cyclobutylmethyl)hydrazine (623.16 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.23 (m, 14H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15 – 1.69 (m, 7H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 152.7, 152.4, 148.0, 133.9, 131.1, 130.0, 129.7, 129.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.4, 127.0, 126.6, 124.2, 123.8, 55.1, 50.1, 33.0, 28.5, 15.7.

Methyl N-(2-(1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)formimidate

Prepared in 55% yield (1.65 mmol, 459.22 mmol) as a yellow oil according to **GP4** from **147a** (480.54 mg), phenylhydrazine (389.3 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.81 – 7.04 (m, 9H), 3.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 152.7, 152.4, 148.0, 133.9, 131.1, 130.0, 129.7, 129.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.4, 127.0, 126.6, 124.2, 123.8, 55.0, 50.1, 33.0, 28.5, 15.7.

Methyl N-(2-(5-methyl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)acetimidate

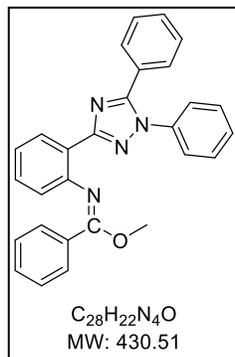
Prepared in 45% yield (1.35 mmol, 413.59 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147b** (522.6 mg), phenylhydrazine (389.3 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 – 7.10 (m, 9H), 3.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 156.3, 148.7, 148.2, 136.4, 129.7, 129.3, 128.9, 127.6, 124.7, 124.6, 124.3, 123.6, 54.6, 17.0, 14.5.

Ethyl N-(2-(5-ethyl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)propionimidate

Prepared in 42% yield (1.26 mmol, 439.55 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147c** (606.78 mg), phenylhydrazine (389.3 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 – 6.35 (m, 9H), 4.29 (qd, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.14 (qd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (qd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4, 152.0, 133.0, 132.3, 122.3,

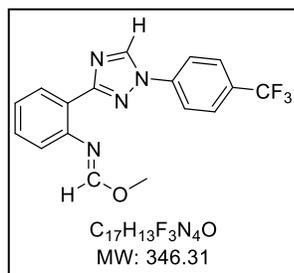
121.3, 104.6, 77.0, 76.6, 76.1, 61.9, 29.2, 23.5, 13.5, 10.1. **HRMS:** m/z calculated for C₂₁H₂₄N₄O [M+H]⁺ 348.195 found 348.189.

Methyl (E)-N-(2-(1,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)benzimidate



Prepared in 30% yield (0.9 mmol, 387.45 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147d** (708.81 mg), phenylhydrazine (389.3 mg) and triethyl orthobenzoate (655.99 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.67 – 6.74 (m, 19H), 3.71 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 159.3, 153.8, 152.9, 148.0, 137.4, 133.9, 131.1, 130.4, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 128.9, 128.4, 127.0, 124.2, 123.8, 123.5, 55.0.

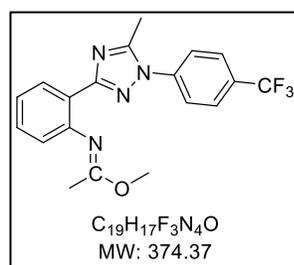
Methyl N-(2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)formimidate



Prepared in 23% yield (0.69 mmol, 238.95 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147a** (480.54 mg), trifluoromethyl phenylhydrazine (634.1 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.70 (s, 1H), 7.81 – 7.04 (m, 8H), 3.64 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 163.6, 159.4, 151.7, 140.5, 138.6, 130.1, 129.7, 127.9, 127.5, 126.2, 126.0, 125.9, 125.8, 122.7, 122.4,

119.2, 53.0.

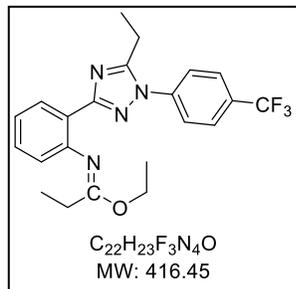
Methyl N-(2-(5-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)acetimidate



Prepared in 20% yield (0.6 mmol, 224.62 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147b** (522.6 mg), trifluoromethyl phenylhydrazine (634.1 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.02 – 7.25 (m, 8H), 3.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 159.5, 156.3, 148.7, 148.2, 138.6,

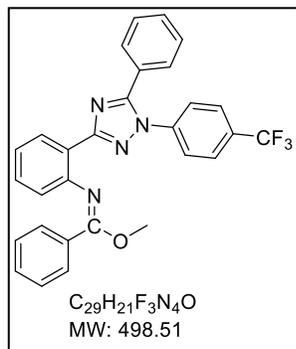
130.2, 129.8, 129.5, 127.6, 125.9, 125.6, 124.7, 124.3, 123.7, 123.5, 119.2, 54.6, 17.0, 14.5.

Ethyl N-(2-(5-ethyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)propionimide



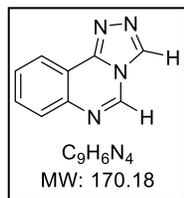
Prepared in 20% yield (0.6 mmol, 249.89 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147c** (606.78 mg), trifluoromethyl phenylhydrazine (634.1 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.15 (m, 8H), 4.29 (qd, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 (qd, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (qd, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 155.2, 153.1, 148.1, 139.1, 129.7, 129.6, 128.9, 128.6, 126.2, 126.2, 124.5, 124.2, 123.4, 122.7, 119.2, 64.7, 26.1, 24.6, 14.7, 12.4, 7.71.

Methyl N-(2-(5-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)benzimidate



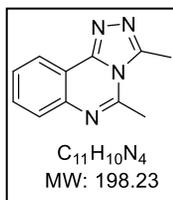
Prepared in 19% yield (0.57 mmol, 284.15 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **147d** (708.81 mg), trifluoromethyl phenylhydrazine (634.1 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.14 (m, 18H), 3.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 153.8, 152.9, 148.0, 140.5, 133.9, 131.1, 130.4, 129.9, 129.7, 128.96, 128.94, 128.6, 127.8, 127.5, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 126.6, 126.2, 125.0, 124.8, 124.2, 123.8, 122.7, 122.3, 119.2, 55.0.

[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazoline



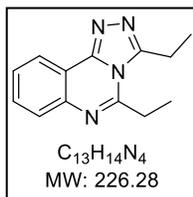
Prepared in 79% yield (2.37 mmol, 578.99 mg) as a yellow oil according to **GP4** from **149a** (480.54 mg), monohydrate hydrazine (180.21 mg) and trimethyl orthoformate (382.03 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.10 – 7.46 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6, 146.56, 140.4, 138.6, 131.5, 128.1, 127.6, 122.8, 113.9.

3,5-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazoline



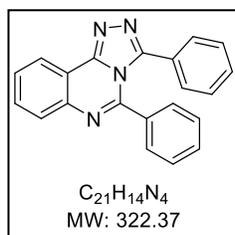
Prepared in 77% yield (2.31 mmol, 457.91 mg) as a yellow powder according to **GP4** from **149b** (522.6 mg) monohydrate hydrazine (180.21 mg) and trimethyl orthoacetate (432.54 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 – 7.38 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 151.4, 149.6, 149.2, 132.8, 128.9, 127.9, 122.8, 115.3, 22.4, 15.2. IR (neat): ν (cm⁻¹) 1621, 1577. M.P: 118 °C.

3,5-diethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazoline



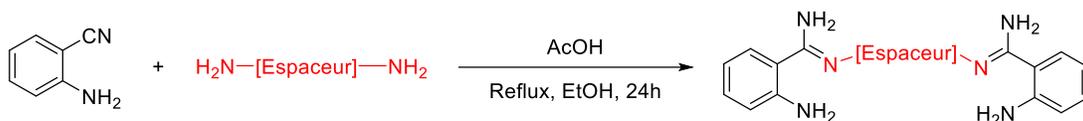
Prepared in 77% yield (2.31 mmol, 522.7 mg) as a yellow powder according to **GP4** from **149c** (606.78 mg), monohydrate hydrazine (180.21 mg) and triethyl orthopropionate (634.5 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 7.40 (m, 4H), 3.25 (qd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (qd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 151.4, 149.6, 149.2, 132.8, 128.9, 127.9, 122.7, 115.7, 27.1, 20.7, 12.4, 11.8. M.P : 120°C.

3,5-diphenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazoline



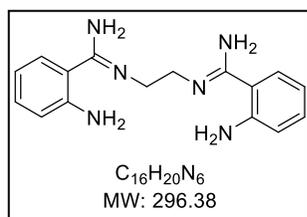
Prepared in 61% yield (1.83 mmol, 589.93 mg) as a yellow powder according to **GP4** from **149d** (708.81 mg), monohydrate hydrazine (180.21 mg) and trimethyl orthobenzoate (655.99 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 – 7.23 (m, 14H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 147.8, 145.8, 145.1, 135.2, 132.23, 132.21, 130.6, 129.9, 129.7, 129.7, 129.5, 128.6, 128.2, 127.2, 127.2, 125.6, 125.6, 122.6, 122.5, 116.5.

- Synthesis of dimers



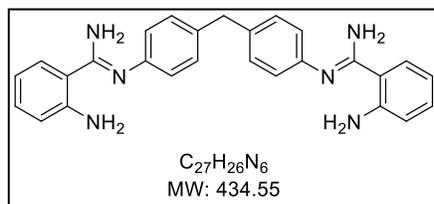
General procedure GP5: To a solution of 2-aminobenzonitrile (2 equiv, 9.6 mmol, 1.13 g) in absolute ethanol (20 mL), a diamine (1.2 equiv, 4.8 mmol) was added. The solution was then stirred under reflux for 24-48 hours and concentrated under reduced pressure. The obtained product is subsequently purified through column chromatography using silica gel and eluted with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (7:3). This process yields the corresponding dimer compound.

N',N'''-(ethane-1,2-diyl)bis(2-aminobenzimidamide)



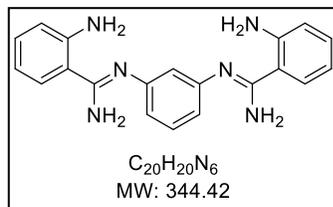
Prepared in 67% yield (3.2 mmol, 953.15 mg) as a yellow oil according to **GP5** from ethylenediamine (288.48 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.67 (br, 4H), 7.35 – 6.49 (m, 8H), 4.54 (br, 4H), 3.59 (s, 4H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 169.4, 168.5, 147.5, 147.5, 130.4, 130.40, 126.3, 126.3, 119.6, 119.6, 118.7, 118.7, 113.4, 113.4, 50.5, 50.6. **IR (neat): ν (cm⁻¹)** 3435, 3292, 3101, 3061, 2937.

N',N'''-(methylenebis(4,1-phenylene))bis(2-aminobenzimidamide)



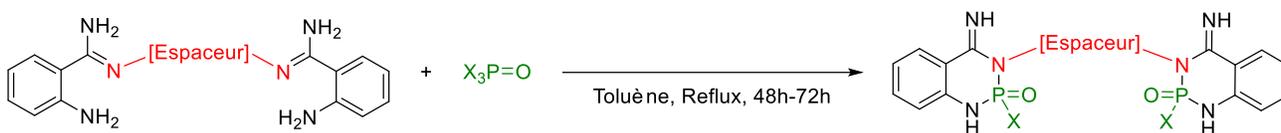
Prepared in 52% yield (2.49 mmol, 1.084 g) as a yellow oil according to **GP5** from 4,4'-Diaminodiphenylmethane (951.64 mg). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.71 (br, 4H), 7.43 – 6.58 (m, 16H), 4.61 (br, 4H), 3.22 (s, 2H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 167.7, 148.5, 148.5, 148.3, 136.6, 130.9, 129.0, 126.6, 121.3, 119.9, 118.4, 112.9, 42.2. **IR (neat): ν (cm⁻¹)** 3287, 3204, 3061, 3034.

N',N'''-(1,3-phenylene)bis(2-aminobenzimidamide)



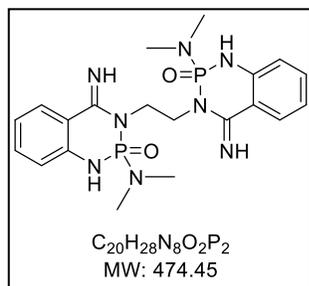
Prepared in 41% yield (1.96 mmol, 677.8 mg) as a yellow oil according to **GP5** from *m*-Phenylenediamine (519.07 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.8 (br, 4H), 7.42 – 6.51 (m, 12H), 4.69 (br, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 150.7, 148.5, 130.9, 129.5, 126.6, 120.1, 119.9, 114.4, 112.9. IR (neat): ν (cm^{-1}) 3433, 3327, 3271, 3107, 3067.

■ Synthesis of diazaophosphoryl dimers



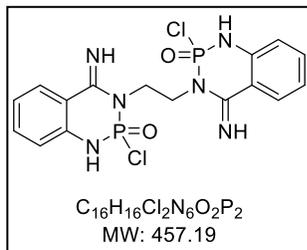
General procedure GP6: To a solution of dimer (2 mmol) in 20 mL of anhydrous toluene, under a nitrogen atmosphere, either hexamethylphosphorotriamide (HMPA) or Phosphorus oxychloride ($POCl_3$) (5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred and refluxed for 48 hours. After the reaction, the solvent was removed under vacuum, yielding a viscous liquid. This product was further purified by column chromatography using a solvent mixture of ether and ethyl acetate (1/2).

3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-(dimethylamino)-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2] diazaphosphinine 2-oxide)



Prepared in 79% yield (1.58 mmol, 749.63 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **162** (296.38 mmol) and HMPA (896 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (br, 2H), 7.45 – 6.13 (m, 8H), 6.73 (br, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.65 (s, 6H), 2.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.5, 161.4, 145.5, 145.3, 131.8, 131.7, 126.2, 126.2, 125.4, 118.2, 118.1, 117.91, 117.8, 42.8, 42.7, 37.1, 36.9. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ 25.7. IR (neat) ν (cm^{-1}): 1643, 1275.

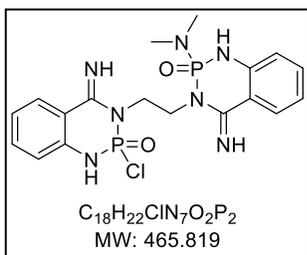
3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-chloro-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide)



Prepared in 81% yield (1.62 mmol, 740.64 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **162** (296.38 mmol) and phosphoryl chloride (766.65 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (br, 2H), 7.48 – 7.16 (m, 8H), 3.64 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 171.5, 144.2, 144.1, 135.2, 135.1, 127.3, 127.0, 126.9, 119.1, 118.9, 118.0,

117.9, 47.2, 47.1, 47.1. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ -1.49. IR (neat) ν (cm^{-1}): 1643, 1275.

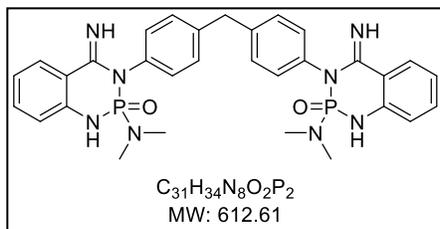
2-chloro-3-(2-(2-(dimethylamino)-4-imino-2-oxido-1-hydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinin-3(4H)-yl)ethyl)-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide



Prepared in 72% yield (1.44 mmol, 670.78 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **162** (296.38 mmol), phosphoryl chloride (2.5 mmol, 383.32 mg) and HMDA (2.5 mmol, 448 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (br, 1H), 7.45 – 6.21 (m, 8H), 5.97 (br, 1H), 3.76 (t, J = 7 MHz, 2H), 3.45 (t, J = 7 MHz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 171.5, 145.5, 145.4, 135.2, 135.1, 131.8, 131.7, 127.2, 127.0, 126.4, 126.2, 118.9, 118.1, 47.3, 47.1, 42.9, 42.8, ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ -1.46, 25.1. IR (neat) ν (cm^{-1}): 1643, 1275.

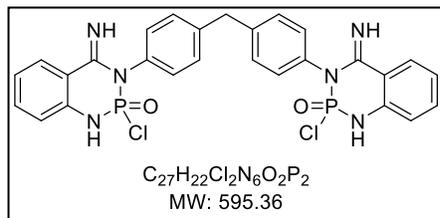
3,3'-(methylenebis(4,1-phenylene))bis(2-(dimethylamino)-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide)



Prepared in 68% yield (1.36 mmol, 833.14 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **163** (869.1 mg) and hexamethylphosphorotriamide (896 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (br, 2H), 7.48 – 6.44 (m, 16H), 3.65 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.60 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)

δ 159.1, 145.1, 145.1, 139.0, 134.7, 132.3, 127.4, 126.9, 125.2, 118.6, 117.0, 42.2, 37.0. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ 25.6. IR (neat) ν (cm^{-1}): 1633, 1252.

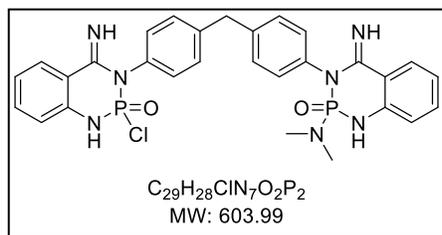
3,3'-(methylenebis(4,1-phenylene))bis(2-chloro-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide)



Prepared in 73% (1.46 mmol, 869.22 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **163** (869.1 mg) and phosphoryl chloride (766.65 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 – 6.27 (m, 16H), 7.49 (br, 2H), 5.78 (br, 2H), 3.70 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 144.1, 143.9, 141.7, 140.3, 135.4, 135.3, 132.6, 130.2, 127.6, 127.5, 119.9, 118.4, 42.2. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ -1.4. IR (neat) ν (cm $^{-1}$): 1633, 1252.

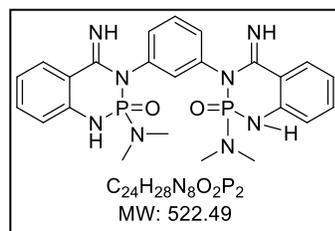
2-chloro-3-(4-(4-(2-(dimethylamino)-4-imino-2-oxido-1-hydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinin-3(4H)-yl)benzyl)phenyl)-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide



Prepared in 65% yield (1.3 mmol, 785.18 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **163** (869.1 mg), phosphoryl chloride (2.5 mmol, 383.32 mg) and hexamethylphosphorotriamide (2.5 mmol, 448 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 6.16 (m, 16H), 7.14 (br, 2H), 6.12 (br, 2H), 3.68 (s, 2H),

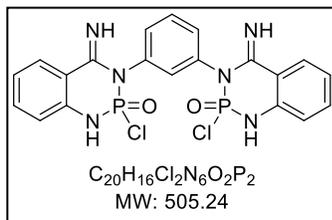
2.61 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 159.0, 145.0, 144.9, 144.0, 140.4, 140.4, 140.2, 135.3, 134.7, 134.7, 132.6, 132.7, 132.3, 130.3, 130.3, 127.6, 127.4, 127.5, 126.9, 126.1, 126.1, 119.8, 118.7, 118.2, 117.0, 42.2, 37.0, 37.1. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ -1.5, 25.1. IR (neat) ν (cm $^{-1}$): 1643, 1275.

3,3'-(1,3-phenylene)bis(2-(dimethylamino)-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide)



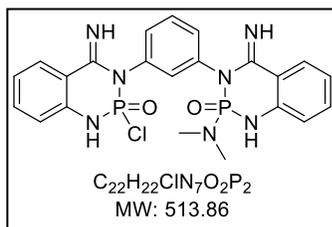
Prepared in 55% yield (1.1 mmol, 574.73 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **164** (688.84 mg) and HMDA (896 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 – 6.08 (m, 12H), 6.66 (br, 2H), 4.67 (br, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 145.0, 144.2, 132.3, 130.5, 127.6, 126.9, 125.2, 118.7, 117.0, 114.9, 37.0. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ 25.7. IR (neat) ν (cm $^{-1}$): 1633, 1252.

3,3'-(1,3-phenylene)bis(2-chloro-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide)



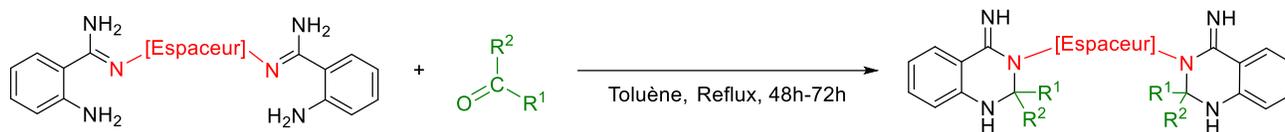
Prepared in 60% yield (1.2 mmol, 606.288 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **164** (688.84 mg) and phosphoryl chloride (766.65 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 – 5.98 (m, 12H), 6.11 (br, 2H). NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 144.1, 143.9, 138.7, 135.3, 133.4, 127.6, 122.2, 119.8, 118.2. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ -1.4. IR (neat) ν (cm⁻¹): 1633, 1252.

2-chloro-3-(3-(2-(dimethylamino)-4-imino-2-oxido-1-hydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinin-3(4H)-yl)phenyl)-4-imino-1,3,4-trihydrobenzo[d][1,3,2]diazaphosphinine 2-oxide



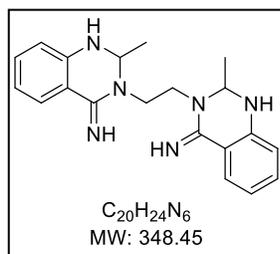
Prepared in 52% yield (1.04 mmol, 534.41 mg) as a yellow oil according to **GP6** from **164** (688.84 mg), phosphoryl chloride (2.5 mmol, 383.32 mg) and HMPA (2.5 mmol, 448 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (br, 1H), 7.48 – 5.96 (m, 12H), 6.05 (br, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 159.0, 146.2, 145.0, 144.0, 141.9, 135.3, 133.5, 132.3, 127.7, 126.9, 126.4, 126.1, 122.8, 119.8, 118.6, 118.2, 117.0, 113.6, 37.0. ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$) δ -1.3, 25.1. IR (neat) ν (cm⁻¹): 1643, 1275.

■ Synthesis of diazaophosphoryl dimers



General procedure GP7: In a nitrogen-purged environment, 2 mmol of dimer were dissolved in 20 mL of anhydrous toluene. Subsequently, 5 mmol of ketone or aldehyde was added to the solution. The reaction mixture was stirred and refluxed for 48-72 hours. Following completion of the reaction, the solvent was removed under vacuum, resulting in the formation of a viscous liquid. This product was then subjected to further purification via column chromatography, using a solvent mixture of ether and ethyl acetate (1:2 ratio)

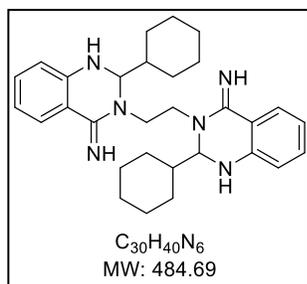
3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-methyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-imine)



Prepared in 61% yield (1.22 mmol, 425.1 mg) as a yellow oil according to **GP7** from **162** (296.38 mmol) and acetaldehyde (220.24 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 6.40 (m, 8H), 6.61 (br, 2H), 4.61 (qd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 1.53 (d, $J = 6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7, 145.2, 132.7, 126.0, 120.2, 118.4, 109.2, 44.6,

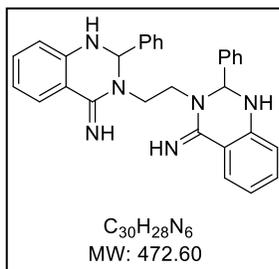
21.1. **HRMS:** m/z calculated for $C_{20}H_{24}N_6$ $[M+H]^+$ 348.213 found 348.211

3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-cyclohexyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-imine)



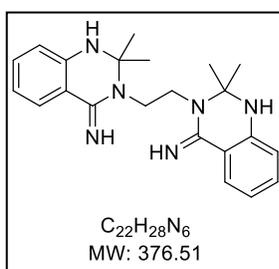
Prepared in 59% (1.18 mmol, 571.93 mg) as a yellow oil according to **GP7** from **162** (296.38 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (560.84 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 6.52 (m, 8H), 6.12 (br, 2H), 5.89 (br, 2H), 3.94 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 1.77–1.13 (m, 22H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 144.5, 133.3, 125.3, 122.6, 119.0, 109.7, 72.5, 44.4, 38.8, 29.8, 25.9, 25.6. **HRMS:** m/z

calculated for $C_{30}H_{40}N_6$ $[M+H]^+$ 484.334 found 484.331

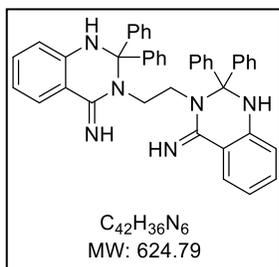
3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-imine)

Prepared in 15% yield (0.3 mmol, 141.78 mg) as a yellow oil according to **GP7** from **162** (296.38 mmol) and benzaldehyde (530.6 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 6.39 (m, 18H), 6.28 (br, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.25 (br, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6, 144.4, 139.5, 133.6, 129.0, 128.6, 128.3, 125.1, 123.7, 119.4, 110.9, 69.5,

46.4. **HRMS**: m/z calculated for $C_{30}H_{28}N_6$ $[M+H]^+$ 472.241 found 472.240.

3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2,2-dimethyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-imine)

Prepared in 49% yield (0.98 mmol, 368.97 mg) as a yellow oil according to **GP7** from **162** (296.38 mmol) and acetone (290.4 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (br, 2H), 7.20–6.51 (m, 8H), 5.65 (br, 2H), 3.71 (s, 4H), 1.52 (s, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146.0, 144.2, 132.3, 128.0, 121.2, 119.7, 110.7, 45.4, 25.1. **HRMS**: m/z calculated for $C_{22}H_{28}N_6$ $[M+H]^+$ 376.243 found 376.24.

3,3'-(ethane-1,2-diyl)bis(2,2-diphenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-imine)

Prepared in 9% yield (0.18 mmol, 112.46 mg) as a yellow oil according to **GP7** from **162** (296.38 mmol) and benzophenone (911.1 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (br, 2H), 7.51 – 6.97 (m, 28H), 5.78 (br, 2H), 3.58 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.3, 143.7, 141.3, 133.9, 128.7, 128.4, 127.8, 126.3, 124.2, 120.3, 109.1, 49.8. **HRMS**: m/z

calculated for $C_{42}H_{36}N_6$ $[M+H]^+$ 624.306 found 624.304.

Références

- [1] J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3186.
- [2] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387–1416.
- [3] J.-F. Poisson, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6553–6560.
- [4] J.-F. Poisson, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4639–4640.
- [5] C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, J. Louvel, A. Pérez-Luna, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1147–1153.
- [6] A. Maercker, A. Tatai, B. Grebe, U. Girreser, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *642*, 1–8.
- [7] T. Kusumoto, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1405–1408.
- [8] T. Kusumoto, K. Ando, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1280–1290.
- [9] I. Fleming, N. K. Terrett, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 99–118.
- [10] I. Fleming, K. Takaki, A. P. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1987**, *0*, 2269–2273.
- [11] M. J. C. Buckle, I. Fleming, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2383–2386.
- [12] M. E. Maier, *Synlett* **1995**, *1995*, 13–26.
- [13] M. Chen, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10947–10952.
- [14] Nobuo. Ikeda, Isao. Arai, Hisashi. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483–486.
- [15] Norio. Miyaura, Akira. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [16] George. Zweifel, Henri. Arzoumanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5086–5088.
- [17] G. Zweifel, A. Horng, J. T. Snow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1427–1429.
- [18] G. Zweifel, A. Horng, J. E. Plamondon, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 316–317.
- [19] G. Zweifel, A. Horng, *Synthesis* **1973**, *1973*, 672–674.
- [20] M. M. Midland, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2650–2651.
- [21] D. Carrié, B. Carboni, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8209–8212.
- [22] H. Ito, Y. Sasaki, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15774–15775.
- [23] T. S. N. Zhao, Y. Yang, T. Lessing, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7563–7566.
- [24] D. S. Laitar, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196–17197.

- [25] K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- [26] J. Zhao, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1502–1506.
- [27] H. Miura, Y. Hachiya, H. Nishio, Y. Fukuta, T. Toyomasu, K. Kobayashi, Y. Masaki, T. Shishido, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 758–766.
- [28] S. H. Yu, M. J. Ferguson, R. McDonald, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12808–12809.
- [29] R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910–8911.
- [30] V. Rauniar, H. Zhai, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481–8490.
- [31] V. Rauniar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518–4519.
- [32] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586–11587.
- [33] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- [34] M. Yamanaka, S. Kato, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6287–6293.
- [35] H. Ohmiya, U. Yokobori, Y. Makida, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2895–2897.
- [36] N. Yoshikai, S.-L. Zhang, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12862–12863.
- [37] A. Bonet, C. Pubill-Ulldemolins, C. Bo, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7158–7161.
- [38] J. Cid, H. Gulyás, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3558–3570.
- [39] J. Hu, G. Wang, S. Li, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15227–15231.
- [40] R. Haruta, M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667–7669.
- [41] Nobuo. Ikeda, Isao. Arai, Hisashi. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483–486.
- [42] H. C. Brown, U. R. Khire, G. Narla, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 544–549.
- [43] H. C. Brown, U. R. Khire, U. S. Racherla, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 15–18.
- [44] H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499–504.
- [45] J.-C. Guillemin, K. Malagu, *Organometallics* **1999**, *18*, 5259–5263.
- [46] Y. Matsumoto, M. Naito, T. Hayashi, *Organometallics* **1992**, *11*, 2732–2734.
- [47] Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1468.
- [48] Y. Yang, I. B. Perry, G. Lu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2016**, *353*, 144–150.

- [49] D.-W. Gao, Y. Xiao, M. Liu, Z. Liu, M. K. Karunananda, J. S. Chen, K. M. Engle, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3650–3654.
- [50] Y. Huang, J. Del Pozo, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2643–2655.
- [51] H. L. Sang, S. Yu, S. Ge, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1284–1287.
- [52] Y. Yamamoto, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Ito, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 886–891.
- [53] K. K. Wang, S. S. Nikam, C. D. Ho, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5376–5377.
- [54] S. S. Nikam, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2193–2195.
- [55] M. Shimizu, T. Kurahashi, H. Kitagawa, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 225–227.
- [56] C. Jarava-Barrera, A. Parra, L. Amenós, A. Arroyo, M. Tortosa, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 17478–17481.
- [57] J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31–48.
- [58] C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914–1937.
- [59] T. Thaima, F. Zamani, C. J. T. Hyland, S. G. Pyne, *Synthesis* **2017**, *49*, 1461–1480.
- [60] H. M. Wisniewska, E. R. Jarvo, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11629–11636.
- [61] K. K. Pulukuri, T. K. Chakraborty, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2858–2861.
- [62] R. Haruta, M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667–7669.
- [63] E. J. Corey, C. M. Yu, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878–879.
- [64] M. Shimizu, T. Kurahashi, H. Kitagawa, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 225–227.
- [65] Y. Sasaki, M. Sawamura, H. Ito, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1044–1046.
- [66] D. R. Fandrick, J. T. Reeves, J. M. Bakonyi, P. R. Nyalapatla, Z. Tan, O. Niemeier, D. Akalay, K. R. Fandrick, W. Wohlleben, S. Ollenberger, J. J. Song, X. Sun, B. Qu, N. Haddad, S. Sanyal, S. Shen, S. Ma, D. Byrne, A. Chitroda, V. Fuchs, B. A. Narayanan, N. Grinberg, H. Lee, N. Yee, M. Brenner, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3592–3615.
- [67] D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, C. S. Johnson, H. Lee, J. J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88–91.
- [68] D. R. Fandrick, J. Saha, K. R. Fandrick, S. Sanyal, J. Ogikubo, H. Lee, F. Roschangar, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5616–5619.
- [69] Y. Yamashita, Y. Cui, P. Xie, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6042–6045.
- [70] B. L. Kohn, N. Ichiishi, E. R. Jarvo, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4510–4513.

- [71] S.-L. Shi, L.-W. Xu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6638–6639.
- [72] X.-F. Wei, Y. Shimizu, M. Kanai, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 21–26.
- [73] V. Rauniyar, H. Zhai, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481–8490.
- [74] P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884–11886.
- [75] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [76] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.
- [77] P. Jain, H. Wang, K. N. Houk, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391–1394.
- [78] M. Chen, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10947–10952.
- [79] A. S. Tsai, M. Chen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1568–1571.
- [80] T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3244–3245.
- [81] T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4908–4909.
- [82] D. V. Gribkov, K. C. Hultsch, F. Hampel, *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 4796–4810.
- [83] D. J. Cram, R. C. Helgeson, S. C. Peacock, L. J. Kaplan, L. A. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J. M. Mayer, Y. Chao, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930–1946.
- [84] P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253–2256.
- [85] D. S. Barnett, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4020–4023.
- [86] L.-N. Guo, H. Gao, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 9829–9834.
- [87] G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6159–6162.
- [88] R. P. Fuentespina, J. A. Garcia De La Cruz, G. Durin, V. Mamane, J.-M. Weibel, P. Pale, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1416–1424.
- [89] T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2008**, *27*, 6013–6019.
- [90] T. ‘Li’ Rathman, J. A. Schwindeman, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1192–1210.
- [91] M. M. Midland, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2650–2651.
- [92] H. Jiang, N. Holub, M. W. Paixão, C. Tiberi, A. Falcicchio, K. A. Jørgensen, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 9638–9641.
- [93] V. N. Bochatay, Y. Sanogo, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, A. Pérez-Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2809–2814.
- [94] P. Ramiandrasoa, B. Bréhon, A. Thivet, M. Alami*, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2447–2450.

- [95] F. Bodinier, Y. Sanogo, J. Ardisson, M.-I. Lannou, G. Sorin, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 3603–3606.
- [96] H. Kaur Gulati, S. Choudhary, N. Kumar, A. Ahmed, K. Bhagat, J. Vir Singh, A. Singh, A. Kumar, P. M. Singh Bedi, H. Singh, D. Mukherjee, *Bioorganic Chem.* **2022**, 118, 105479.
- [97] N. Chirra, G. Udigala, E. O. Sinegubova, D. Nagineni, R. K. Bollikanda, Y. L. Esaulkova, A. A. Muryleva, V. V. ZarubaeV, S. Kantevari, *J. Heterocycl. Chem.* **2023**, 60, 1416–1426.
- [98] T. Chen, Y. Zhang, Y. Xu, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, 10, 10699–10711.
- [99] N. H. Metwally, F. M. Abdelrazek, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2481–2487.
- [100] E. Wolińska, P. Rozbicki, D. Branowska, *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2022**, 153, 245–256.
- [101] O. N. Lygo, V. O. Shvydkii, E. N. Khodot, V. A. Ogurtsov, L. N. Kurkovskaya, I. I. Levina, T. D. Nekipelova, *High Energy Chem.* **2014**, 48, 260–265.
- [102] J. Iqbal, A. Ur-Rehman, M. A. Abbasi, S. Z. Siddiqui, H. Khalid, S. J. Lalloo, N. Joondan, A. B. Taupass, S. Rasool, S. A. A. Shah, *Turk. J. Chem.* **2018**, 42, 1459–1478.
- [103] S. A. El-Sebaey, *ChemistrySelect* **2020**, 5, 11654–11680.
- [104] S. Bretagne, *Antibiotiques* **2009**, 11, 133–141.
- [105] F. Gao, T. Wang, J. Xiao, G. Huang, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 173, 274–281.
- [106] S.-M. Li, J.-Y. Chou, S.-E. Tsai, C.-C. Tseng, C.-Y. Chung, W.-Z. Zeng, Y.-P. Hu, N. Uramaru, G.-J. Huang, F.-F. Wong, *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 257, 115496.
- [107] B. Kaproń, J. J. Łuszczki, A. Siwek, T. Karcz, G. Nowak, M. Zagaja, M. Andres-Mach, A. Stasiłowicz, J. Cielecka-Piontek, J. Kocki, T. Plech, *Bioorganic Chem.* **2020**, 94, 103355.
- [108] F. Rahim, H. Ullah, M. Taha, R. Hussain, M. Sarfraz, R. Iqbal, N. Iqbal, S. Khan, S. A. Ali Shah, M. A. Albalawi, M. A. Abdelaziz, F. S. Alatawi, A. Alasmari, M. I. Sakran, N. Zidan, I. Jafri, K. M. Khan, *Molecules* **2023**, 28, 21.
- [109] H. A. M. El-Sherief, B. G. M. Youssif, S. N. A. Bukhari, M. Abdel-Aziz, H. M. Abdel-Rahman, *Bioorganic Chem.* **2018**, 76, 314–325.
- [110] R. Mali, R. Somani, M. Toraskar, K. Mali, N. PP, S. PY, *Int. J. ChemTech Res.* **2009**, 1, 168–173.
- [111] G. W. Lee, N. Singh, D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1952–1956.
- [112] G. I, M. A, M. B, W. D, *J. Cancer Res. Ther.* **2013**, 1, 87–91.
- [113] B. K. Ponou, R. B. Teponno, M. Ricciutelli, L. Quassinti, M. Bramucci, G. Lupidi, L. Barboni, L. A. Tapondjou, *Phytochemistry* **2010**, 71, 2108–2115.

- [114] D. Slade, A. M. Galal, W. Gul, M. M. Radwan, S. A. Ahmed, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, S. A. Ross, M. A. ElSohly, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7949–7957.
- [115] G. M. Lee, V. K. Appukuttan, H. Suh, C.-S. Ha, I. Kim, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1608–1615.
- [116] J. Joseph, A. Suman, K. Nagashri, R. S. Joseyphus, N. Balakrishnan, *J. Mol. Struct.* **2017**, *1137*, 17–26.
- [117] K.-A. Green, P. T. Maragh, K. Abdur-Rashid, A. J. Lough, T. P. Dasgupta, *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *449*, 38–43.
- [118] A. M. Mansour, *Inorganica Chim. Acta* **2013**, *408*, 186–192.
- [119] G. Muller, J.-C. G. Bünzli, K. J. Schenk, C. Piguet, G. Hopfgartner, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2642–2651.
- [120] U. Battaglia, C. J. Moody, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1938–1939.
- [121] Y. Kaku, A. Tsuruoka, H. Kakinuma, I. Tsukada, M. Yanagisawa, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1998**, *46*, 1125–1129.
- [122] Y. A. Al-Soud, M. Heydel, R. W. Hartmann, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6372–6375.
- [123] Q. Zhang, S. M. Keenan, Y. Peng, A. C. Nair, S. J. Yu, R. D. Howells, W. J. Welsh, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4044–4047.
- [124] Y. Naito, F. Akahoshi, S. Takeda, T. Okada, M. Kajii, H. Nishimura, M. Sugiura, C. Fukaya, Y. Kagitani, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3019–3029.
- [125] S. Steinhauser, U. Heinz, M. Bartholomä, T. Weyhermüller, H. Nick, K. Hegetschweiler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 4177–4192.
- [126] W. Veldkamp, R. N. Straw, C. M. Metzler, H. V. Demissianos, *J. Clin. Pharmacol.* **1974**, *14*, 102–111.
- [127] Estazolam, VIDAL, **2018**.
- [128] R. A. Lahti, M. Gall, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1064–1067.
- [129] J. Kuang, B. Chen, S. Ma, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 186–189.
- [130] H. Xu, S. Ma, Y. Xu, L. Bian, T. Ding, X. Fang, W. Zhang, Y. Ren, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1789–1794.
- [131] T. Rohand, V. N. Mkpenie, M. El Haddad, I. E. Markó, *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 690–695.
- [132] G. M. Castanedo, P. S. Seng, N. Blaquiere, S. Trapp, S. T. Staben, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1177–1179.
- [133] S. T. Staben, N. Blaquiere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 325–328.

- [134] U. Heinz, K. Hegetschweiler, P. Acklin, B. Faller, R. Lattmann, H. P. Schnebli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2568–2570.
- [135] U. Heinz, K. Hegetschweiler, P. Acklin, B. Faller, R. Lattmann, H. P. Schnebli, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2733–2736.
- [136] H. Nick, P. Acklin, R. Lattmann, P. Buehlmayer, S. Hauffe, J. Schupp, D. Alberti, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1065–1076.
- [137] H. Huang, W. Guo, W. Wu, C.-J. Li, H. Jiang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2894–2897.
- [138] S. Ding, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9226–9237.
- [139] Z. Chen, H. Li, W. Dong, M. Miao, H. Ren, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1334–1337.
- [140] M. M. Guru, S. De, S. Dutta, D. Koley, B. Maji, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7964–7974.
- [141] W.-C. Tseng, L.-Y. Wang, T.-S. Wu, F. F. Wong, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5339–5345.
- [142] H. Zheng, K. Wang, W. Zhang, R. Liu, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2849–2856.
- [143] S. Dawbaa, D. Nuha, A. E. Evren, M. Y. Cankiliç, L. Yurttaş, G. Turan, *J. Mol. Struct.* **2023**, *1282*, 135213.
- [144] T. D. Le, T. C. Nguyen, T. M. N. Bui, T. K. D. Hoang, Q. T. Vu, C. T. Pham, C. P. Dinh, J. A. Alhaji, L. Van Meervelt, *J. Mol. Struct.* **2023**, *1284*, 135321.
- [145] C. Nguyen Tien, D. Tran Thi Cam, H. Bui Manh, D. Nguyen Dang, *J. Chem.* **2016**, *2016*, 1–6.
- [146] Ł. Popiołek, K. Paruch, P. Patrejko, A. Biernasiuk, M. Wujec, *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 1945–1951.
- [147] N. A. Meanwell, J. L. Romine, M. J. Rosenfeld, S. W. Martin, A. K. Trehan, J. J. K. Wright, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, C. L. Brassard, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3884–3903.
- [148] B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Banachiewicz, A. Chodkowska, E. Jagiełło-Wójtowicz, L. Mazur, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 873–877.
- [149] V. Siddaiah, G. M. Basha, R. Srinuvasarao, S. K. Yadav, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1511–1520.
- [150] D. A. Price, S. Gayton, M. D. Selby, J. Ahman, S. Haycock-Lewandowski, *Synlett* **2005**, 1133–1134.
- [151] D. A. Price, S. Gayton, M. D. Selby, J. Ahman, S. Haycock-Lewandowski, B. L. Stammen, A. Warren, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5005–5007.
- [152] R. Roger, D. G. Neilson, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179–211.
- [153] A. S. Krylov, A. A. Petrosian, J. L. Piterskaya, N. I. Svintsitskaya, A. V. Dogadina, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1563–1568.

- [154] W. T. Ashton, C. L. Cantone, L. L. Chang, S. M. Hutchins, R. A. Strelitz, M. MacCoss, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, K. A. Faust, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 591–609.
- [155] M. Balti, M. Hachicha, M. Lotfi El Efrif, H. Mrabet, *HETEROCYCLES* **2015**, *91*, 1645.
- [156] D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie, L. R. Newlands, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 151–170.
- [157] M. Smadhi, R. Abderrahim, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 2229–2232.
- [158] R. Thakur, Y. Jaiswal, A. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9829–9843.
- [159] B. Maggio, G. Daidone, D. Raffa, S. Plescia, L. Mantione, V. M. C. Cutuli, N. G. Mangano, A. Caruso, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 737–742.
- [160] M. A. Hussein, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1876–1886.
- [161] R. Al-Salahi, D. Geffken, *HETEROCYCLES* **2010**, *81*, 1843.
- [162] R. Al-Salahi, M. Marzouk, M. A. Al-Omar, A. E.-G. E. Amr, S. W. Ng, E. R. T. Tiekink, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2013**, *69*, o434–o434.
- [163] G.-R. Li, J. Liu, Q. Pan, Z.-B. Song, F.-L. Luo, S.-R. Wang, X.-L. Zhang, X. Zhou, *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 2200–2208.
- [164] J. Liu, Q. Zhang, Q. Xia, J. Dong, Q. Xu, *Polym. Degrad. Stab.* **2012**, *97*, 987–994.
- [165] D. Slade, A. M. Galal, W. Gul, M. M. Radwan, S. A. Ahmed, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, S. A. Ross, M. A. ElSohly, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7949–7957.
- [166] J.-M. Lehn, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1993**, *69*, 1–17.
- [167] K. M. Amin, H. H. Georgey, F. M. Awadallah, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1042–1053.
- [168] R. Radfard, A. Abedi, **2015**.
- [169] A. M. Emam, S. Peigneur, A.-S. Depuydt, S. M. Ibrahim, E. Lopes Pinheiro-Junior, M. El-Sadek, L. Hendrickx, J. Tytgat, H. Kothayer, *Bioorganic Chem.* **2021**, *115*, 105264.
- [170] A. K. Jain, A. Paul, B. Maji, K. Muniyappa, S. Bhattacharya, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2981–2993.
- [171] O. Hübner, J. Thusek, H.-J. Himmel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218042.
- [172] N. Biricik, C. Kayan, *Asian J. Chem.* **2007**, *19*, 2369–2373.
- [173] J. Liu, Q. Zhang, Q. Xia, J. Dong, Q. Xu, *Polym. Degrad. Stab.* **2012**, *97*, 987–994.
- [174] J. I. Clodt, C. Wigbers, R. Reiermann, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3197–3209.
- [175] M. Laroche, *Rev. Rhum.* **2001**, *68*, 387–391.

-
- [176] J. Parrish, L. Tong, M. Wang, X. Chen, E. B. Lansdon, C. Cannizzaro, X. Zheng, M. C. Desai, L. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1493–1497.
- [177] X.-N. Xia, Y.-B. Lu, X. Zhou, Y.-Q. Xiong, X.-H. Zhang, W.-J. Xu, *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *102*, 3842–3847.
- [178] T. E. Ali, S. S. Halacheva, *Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 117–122.
- [179] J. Huang, R. Chen, *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 97–101.
- [180] E. O. J. Bull, M. S. R. Naidu, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *162*, 231–243.
- [181] L. N. Rao, C. D. Reddy, B. S. Reddy, *IJC-B Vol40B09 Sept. 2001* **2001**.
- [182] K. Gholivand, M. Pourayoubi, Z. Shariatnia, *Polyhedron* **2007**, *26*, 837–844.
- [183] S. Hichri, R. Abderrahim, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 29–35.
- [184] Z. Karimi, A. R. Mahjoub, *J. Surf. Interfaces Mater.* **2013**, *1*, 155–162.
- [185] J. P. Idoux, J. T. Gupton, C. Colon, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 907–914.