



**HAL**  
open science

# Contribution à l'étude de la réactivité des phosphonates et applications à la construction de nouveaux hétérocycles

Oumayma Bejaoui

► **To cite this version:**

Oumayma Bejaoui. Contribution à l'étude de la réactivité des phosphonates et applications à la construction de nouveaux hétérocycles. Chimie thérapeutique. Université Paris-Saclay; Université de Tunis El Manar, 2024. Français. NNT : 2024UPASF072 . tel-04867393

**HAL Id: tel-04867393**

**<https://theses.hal.science/tel-04867393v1>**

Submitted on 6 Jan 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Contribution à l'étude de la réactivité des phosphonates et application à la construction de nouveaux hétérocycles

*Contribution to the study of the reactivity of phosphonates  
and application to the construction of new heterocycles*

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

École doctorale n° 571 : Sciences chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et  
Biosystèmes (2MIB)  
Spécialité de doctorat : Chimie  
Graduate School : Chimie  
Référent : Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche **ILV** (Université Paris Saclay, UVSQ, CNRS) , sous la  
direction de **Damien PRIM**, Professeur et la co-direction de **Mohamed Lotfi EFRIT** ,  
Professeur

**Thèse soutenue à Versailles, le 28 novembre 2024, par**

**Oumayma BEJAOUI**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

<b>Hatem BENROMDHANE</b> Professeur, Université Tunis El Manar	Président
<b>Maité SYLLA</b> Professeur, CNAM	Rapporteuse & Examinatrice
<b>Soufiane TOUIL</b> Professeur, Université de Carthage	Rapporteur & Examineur
<b>Richard GIL</b> Maitre de conférence, Université Paris-Saclay	Examineur



**Titre :** Contribution à l'étude de la réactivité des phosphonates et application à la construction de nouveaux hétérocycles

**Mots clés :** Phosphore, Hétérocycles, Catalyse

**Résumé :** Les hétérocycles phosphonates constituent une classe de composés organiques d'intérêt croissant, notamment en chimie médicinale, en raison de leurs propriétés et de leur réactivité spécifiques. Ce travail de thèse a pour objectif de concevoir de nouvelles stratégies de synthèse simples et efficaces, permettant d'obtenir des hétérocycles phosphonates avec une grande diversité structurale. Nous avons d'abord préparé des allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés, utilisés pour concevoir des 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones avec un groupe phosphonométhyle en C-4, grâce à une cyclisation entre divers dérivés d'hydrazines et des  $\gamma$ -cétoesters préparés en "one-pot".

De plus, des dérivés de  $\delta$ -lactames et de glutarimides portant un groupement méthylphosphonate sur le carbone C-3 ont été produits à partir du même précurseur, formant des cétoesters et triesters phosphonates, suivis d'une amidation-hétérocyclisation activée par une base. Ces composés ont montré un potentiel thérapeutique contre l'hypertension. Enfin, nous avons développé une méthode innovante pour la synthèse de  $\delta$ -phosphinolactones, via la cyclisation d'acides H-phosphiniques, ouvrant la voie à une nouvelle famille d'hétérocycles et appelant des études de nouvelles propriétés biologiques.

**Title :** Contribution to the study of the reactivity of phosphonates and applications to the construction of new heterocycles.

**Keywords :** Phosphorus, Heterocycle, Catalysis

**Abstract :** Phosphonated heterocycles represent a class of organic compounds with increasing interest, particularly in medicinal chemistry, due to their specific properties and reactivity. This thesis aims to design new, simple, and efficient synthetic strategies for obtaining phosphonated heterocycles with a high degree of structural diversity. We first prepared  $\beta$ -ethoxycarbonyl allylphosphonates, used to design 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones with a phosphonomethyl group at C-4, through a cyclization of various hydrazine derivatives and  $\gamma$ -ketoesters prepared in a "one-pot" process.

Additionally,  $\delta$ -lactam and glutarimide derivatives bearing a methylphosphonate group on carbon C-3 were produced from the same precursor, forming phosphonated ketoesters and triesters, followed by base-catalyzed amidation-heterocyclization. These compounds exhibited therapeutic potential against hypertension. Finally, we developed an innovative method for synthesizing  $\delta$ -phosphinolactones through the cyclization of H-phosphinic acids, paving the way to a new family of P-based heterocycles and a forthcoming evaluation of biological properties.

*À la mémoire de mon père*

*« Par-delà les idées du bien et du mal,  
Il y a un champ. Je t'y retrouverai. »*

*Djalâl ad-Dîn Rûmî, XIII<sup>e</sup> siècle*

## *Remerciement*

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'une cotutelle établie entre l'Université de Tunis El Manar et l'Université Paris-Saclay, préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines.

Je souhaite tout d'abord exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury. Un merci tout particulier au **Pr. Soufiane TOUIL** et au **Pr. Maité SYLLA** pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je remercie également le **Pr. Hatem BENROMDHANE** et le **Dr. Richard GIL** pour avoir accepté d'examiner mon travail et de siéger dans ce jury de thèse.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude à mes deux directeurs de thèse, **M. Mohamed Lotfi EFRIT**, Professeur à la faculté des sciences de Tunis, et **M. Damien PRIM**, Professeur à l'Institut Lavoisier de Versailles. La réalisation de ce projet de thèse en cotutelle n'aurait pas été possible sans votre investissement, votre patience et votre dévouement constant. Vous m'avez permis de vivre cette aventure en toute autonomie grâce à la confiance et à la responsabilité que vous m'avez accordées, ce qui a grandement contribué à mon développement académique, professionnel et personnel. Votre bienveillance et votre soutien humain ont enrichi cette expérience de manière inestimable. Je me sens privilégiée d'avoir travaillé sous votre direction.

Je souhaite également exprimer ma profonde gratitude à **M. Xavier MOREAU**, Professeur à l'Université de Versailles Saint-Quentin, pour la confiance qu'il m'a accordée en m'intégrant dans son équipe de recherche. Il a su créer un environnement de travail stimulant et accueillant, où j'ai pu m'épanouir tant sur le plan académique que personnel. Sa bienveillance et sa disponibilité ont été précieuses durant cette aventure scientifique.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à **M. Abderrahmen ABDELLI**, Maître-assistant à la Faculté des Sciences de Gafsa, qui m'a initiée à la recherche et m'a accompagnée tout au long de mon parcours, du master à la thèse. Votre expertise, votre professionnalisme et votre dévouement ont été une source inestimable d'inspiration et d'apprentissage pour moi. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre grande disponibilité, votre volonté de partager vos connaissances, ainsi que pour l'investissement que

vous avez apporté à mon projet de thèse et la précieuse contribution que vous avez apportée à sa réussite.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers les membres de mon comité de suivi de thèse, **Pr. Sabine BERTEINA-RABOIN** et **Pr. Jean-Marc CAMPAGNE**. Vos commentaires constructifs et vos suggestions pertinentes m'ont aidée à améliorer mon travail de recherche et à élargir ma perspective sur le sujet.

Je remercie toute l'équipe de l'ILV pour leur accueil chaleureux. Un grand merci à Flavien pour son enthousiasme contagieux et sa précieuse formation en RMN, qui m'ont permis d'acquérir des compétences essentielles. Son expertise dans l'analyse de mes échantillons a été inestimable pour l'avancement de mes travaux. Je souhaite également remercier chaleureusement Mme Aurélie **DANOND** pour sa gentillesse et son soutien précieux en spectrométrie de masse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous mes collègues du laboratoire et du bureau à SOHES ainsi qu'à l'ILV, aux permanents, doctorant·es, post-doctorants, stagiaires. Chacun d'entre vous a, à sa manière, fait de cette aventure quelque chose d'unique et d'inoubliable, et je souhaite que personne ne soit oublié. Vos sourires, votre soutien, vos conseils, et les moments que nous avons partagés ont été une véritable bouffée d'air frais tout au long de ce parcours. Vous avez tous contribué à enrichir cette expérience, tant sur le plan académique que personnel. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce chemin.

Enfin, je tiens à remercier celles et ceux qui ont mis des paillettes dans ma vie : mon père, paix à son âme, et ma mère, qui m'ont soutenue à chaque étape de ce projet, ainsi que mon frère, mes sœurs, et tout particulièrement les petits, LouLou, Wawa et Zizou. Merci aussi à mes amis pour leur soutien. Un merci tout spécial à Muss, la plus belle rencontre qui ait croisé ma vie, pour son amour et son soutien inébranlable.



# Table des matières

Table des matières.....	iii
Liste des abréviations et acronymes.....	vii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
Chapitre I : Synthèse de 4,5-dihydropyridazinones phosphonométhylées.....	3
Introduction.....	4
I-Intérêts biologiques des 4,5-dihydropyridazinones.....	4
I-1-Activité cardiovasculaire.....	5
I-2-Activité analgésique et antiinflammatoire.....	6
I-3-Activité anticancéreuse.....	7
I-4-Activité antibactérienne.....	7
II-Méthodes de synthèse des 4,5-dihydropyridazinones.....	8
II-1-Cyclisation par condensation de $\gamma$ -cétoacides et de leurs dérivés.....	8
II-2-Cyclisation par des réactions de cycloaddition.....	10
III-Travail personnel : Synthèse de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones phosphonométhylés.....	13
III-1-Préparation de l'allylphosphonate 1.....	13
III-2- Préparation de $\gamma$ -cétoesters.....	19
III-3- Transformation des $\gamma$ -cétoesters en 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones.....	21
Conclusion.....	25
Chapitre II : Préparation et évaluation de $\delta$ -lactames et de glutarimides phosphonaté en tant qu'inhibiteurs de l'ECA-I.....	25
Introduction.....	26
I- Intérêt biologique des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés et de dérivés de glutarimides.....	26
I-1- Intérêt biologique des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés.....	26
I-2- Intérêt biologique des dérivés de glutarimides.....	28
II-Méthode de synthèse des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés et des dérivés de glutarimide :.....	32
II-1- Méthode de synthèse des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés.....	32
II-2- Méthode de synthèse des dérivés de glutarimides.....	38
III- Une nouvelle approche synthétique pour la préparation de nouvelles familles de $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés et de dérivés de glutarimide phosphonaté.....	44
III-1-Préparations des intermédiaires 1,5-dicarbonyles.....	44
III-2-Cyclisation de l'intermédiaires 1,5-cétoester.....	47
III-3-Cyclisation de l'intermédiaire 1,5-diester.....	51

IV- Evaluation de l'activité biologique des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés et de dérivés de glutarimide phosphonaté	54
Conclusion	56
Chapitre III : Synthèse de $\delta$ -phosphinolactones	57
Introduction	58
I- Activités biologiques et intérêts des $\delta$ -phosphinolactones et des $\delta$ -phosphinolactones	59
II-Méthode de synthèse des $\delta$ -phosphinolactones	64
II-1- Cyclisation par formation de liaison C-O	65
II-2-Cyclisation par extension de cycle	65
II-3-Cyclisation par métathèse des oléfines	66
II-4-Cyclisation par formation de liaison P-C	67
II-5-Cyclisation par réaction d'annulation	69
III- Travail personnel : vers une nouvelle approche synthétique pour la préparation d'une nouvelle famille de $\delta$ -phosphinolactones à partir des acides H-phosphiniques	70
III-1-Réactivité des acides H-phosphiniques	71
III-2-Méthodes de synthèse des acides H-phosphiniques	72
III-3-Travaux personnels : Préparation des précurseurs clés	76
III-4- Travaux personnels : Préparation des nouvelles $\delta$ -phosphinolactones	79
Conclusion	91
Chapitre IV : Travail expérimental	93
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	116

# Liste des abréviations et acronymes

## Unités

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

## Autres :

ACN :	acetonitrile
AcOH :	acide acétique
Ar :	aromatique
Acac :	acétylacétone
AgNTf <sub>2</sub> :	Silver bis (trifluoromethanesulfonyl)amide
AgTFA :	Silver trifluoroacetate
Atm :	atmosphère
Bu :	butyle
BOC :	ter-butoxycarbone
CCM :	chromatographie sur couche mince
Cat :	catalyseur
COSYMQ :	Correlation Spectroscopy with Multiple Quantum Coherence
Coll :	collaborateurs
CM :	Cross methathesis
Calcd :	calculated
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
Dippe :	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane

DCB :	dichlorobenzene
DMA :	N,N-Dimethylacetamide
DMEDA :	N,N-Dimethylethylenediamine
dtbpy :	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
DMSO:	diméthylsulfoxyde
DMF:	N,N-diméthylformamide
DCE :	dichloroéthane
DCM :	dichlorométhane
DHPB :	2,4-Dihydroxybenzophenone
DME :	dimethoxyethane
DIPEA :	diisopropylethylamine
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DCC :	dicyclocarbodiimide
dba :	dibenzylidèneacétone
dppf :	(diphénylphosphino)ferrocène
EDC :	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EWG :	electron withdrawing group
HRMS:	spectrométrie de masse à haute résolution
HMPA :	Hexaméthylphosphoramide
HoBt :	Hydroxybenzotriazole
i-Pr :	isopropyle
i-PrOH :	isopropanol
J :	constante de couplage
L :	ligand
NHC :	N-hétérocyclique carbène
NMP :	N-Méthyl-2-pyrrolidone
NBS :	N-Bromosuccinimide
PCy <sub>3</sub> :	tricyclohexylphosphine
PEG :	polyéthylène glycol
PivOH :	pivalic acid
Ph :	phényle
Rdt :	rendement
RMN :	résonance magnétique nucléaire
S <sub>N</sub> 2 :	substitution nucléophile d'ordre 2

t-Bu:	tert-butyle
THF :	tétrahydrofurane
TEA :	triéthylamine
TFA:	acide trifluoroacétique
t.a :	température ambiante
TLC :	Thin Layer Chromatography
TMEDA :	Tétraméthyléthylènediamine
$\Delta$ :	chauffage
$\mu$ W :	microwave



L'histoire du phosphore a connu un essor remarquable au cours du XXe siècle, avec des applications variées dans la biochimie, la synthèse organique, la chimie de coordination, la catalyse homogène, la chimie de l'état solide et les sciences des matériaux.<sup>1</sup> Malgré ces avancées, la chimie hétérocyclique du phosphore est restée peu explorée jusqu'aux années 1950, marquées par la découverte de la spectroscopie RMN du <sup>31</sup>P.<sup>2</sup>

Les composés organophosphorés attirent actuellement une attention croissante en raison de leurs applications étendues dans les molécules biologiquement actives<sup>3</sup>, les sciences des matériaux<sup>4</sup> et la chimie de catalyse<sup>5</sup>. Les hétérocycles substitués par des groupes phosphorés, combinant les avantages d'un fragment phosphoré et d'une structure hétérocyclique, représentent une classe cruciale de produits qui attirent l'intérêt des chercheurs industriels et médicaux.

D'autre part, l'incorporation d'un atome de phosphore dans la structure hétérocyclique confère aux P-hétérocycles une chimie distinctive, enrichissant ainsi le domaine des composés organiques phosphorés. Une analyse récente de 164 petites molécules approuvées par la FDA entre 2015 et 2020 révèle une prédominance significative des N-hétérocycles (88%), tandis que les P-hétérocycles ne représentent que 6%<sup>6</sup>. Face à ces faits, il est crucial de poursuivre des efforts approfondis pour développer des méthodologies synthétiques efficaces en vue de produire de nouvelles structures hétérocycliques phosphorées.

Les composés renfermant un groupe phosphonate revêtent une importance significative dans diverses fonctions cellulaires. Un grand nombre d'hétérocycles comportant un groupe phosphonate jouent des rôles clés en tant qu'antibiotiques et inhibiteurs d'enzymes au sein des processus biologiques. Ces composés démontrent une efficacité notable dans la modulation

---

<sup>1</sup> (a) Xie, C.; Smaligo, A. J.; Song, X.-R.; Kwon, O. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 4, 536–558; (b) Giusti, L.; Landaeta, V. R.; Vanni, M.; Kelly, J. A.; Wolf, R.; Caporali, M. *Coordination Chemistry Reviews*, **2021**, *441*, 213927; (c) Qu, G.; Xia, T.; Zhou, W.; Zhang, X.; Zhang, H.; Hu, L.; Shi, J.; Yu, X.; Jiang, G. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 4, 2288–2346; (d) Yu, H.; Yang, H.; Shi, E.; Tang, W. *Med. Drug Discov.*, **2020**, *8*, 100063.

<sup>2</sup> Gorenstein, D. G.; Luxon, B. A. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, **1999**, 1735–1744.

<sup>3</sup> A, George.; A. Veis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4670.

<sup>4</sup> (a) Han, X., Han, J., Liu, C., & Sun, J. *Advanced Functional Materials*, **2018**, 1803471; (b) Ren, X.; Lian, P.; Xie, D.; Yang, Y.; Mei, Y.; Huang, X.; Wang, Z.; Yin, X. *J. Mater. Sci.*, **2017**, *52*, 10364–10386.

<sup>5</sup> Mathey, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1578–1604.

<sup>6</sup> Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; A. T. Paul.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339–2381.

des réponses cellulaires, contribuant ainsi à la lutte contre les infections microbiennes et à la régulation des activités enzymatiques<sup>7</sup>.

Par ailleurs, certains de ces composés phosphonates servent d'analogues structuraux aux molécules biologiques telles que les acides nucléiques. Leur similitude structurale avec ces composés biologiques essentiels leur confère des propriétés intéressantes, les rendant utiles dans la recherche et le développement de médicaments. Ces analogues phosphonates peuvent interagir spécifiquement avec des cibles cellulaires, modulant ainsi les processus métaboliques et contribuant à la conception de médicaments innovants. Ainsi, les composés contenant un groupe phosphonate émergent comme des acteurs clés dans la conception de médicaments et la compréhension des mécanismes cellulaires<sup>8</sup>.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le contexte d'une cotutelle internationale entre le laboratoire « Selective Organic & Heterocyclic Synthesis -Biological Activity Evaluation (SOHES) de l'université de Tunis El Manar et l'institut Lavoisier de Versailles (ILV) de l'université de Versailles ST Quentin. L'expérience accumulée conjointement par les deux laboratoires au cours des dernières années dans le domaine de la synthèse a conduit à l'étude et aux développements de nouvelles architectures hétérocycliques. Dans cette optique, cette thèse vise à concevoir des nouvelles stratégies de synthèse simples et efficaces, permettant d'obtenir de nouveaux hétérocycles phosphonates avec une diversité structurale étendue. Ces avancées favoriseront des évaluations biologiques et des études sur les relations structure-activité, contribuant activement à la découverte de nouveaux agents thérapeutiques.

Les deux premiers chapitres de cette thèse sont dédiés à la conception de nouvelles familles de composés hétérocycliques phosphorées, en développant des molécules *N*-hétérocycliques munies d'un fragment phosphonate, visant ainsi à générer de nouvelles architectures hétérocycliques phosphonates présentant un potentiel d'activité biologique et thérapeutique.

Quant au troisième chapitre, il constitue une exploration de la synthèse de nouvelles architectures *P*-hétérocycliques, un domaine peu exploré mais prometteur, soutenu par la biocompatibilité des premiers exemples décrits.

---

<sup>7</sup> Pallitsch, K.; Kalina, T.; & Stanković, T. *Synlett*, **2019**, 30, 770-776.

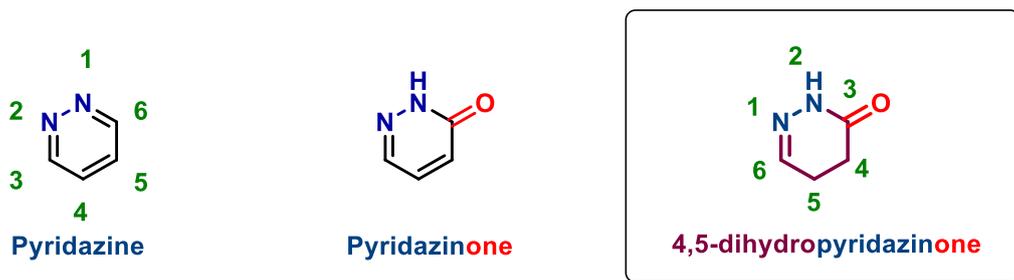
<sup>8</sup> Horsman, G. P.; Zechel, D. L. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 5704–5783.

**Chapitre I:  
Synthèse de 4,5-dihydropyridazinones  
phosphonométhylés**

## Introduction

Le développement des petites molécules en recherche scientifique, surtout en chimie médicinale, a connu une croissance notable. Ces structures, en particulier celles dérivées des *N*-hétérocycles forment une catégorie de molécules capables de se lier avec une grande affinité à de multiples récepteurs, leur conférant une large gamme d'activités biologiques. Cette capacité les rend particulièrement attractives pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. L'incorporation du motif phosphonate dans de nouvelles structures *N*-hétérocycliques est particulièrement attrayante en raison de la combinaison des propriétés biologiques et thérapeutiques des deux familles de composés organiques, représentant ainsi une avancée prometteuse pour la découverte de médicaments innovants.

Les pyridazinones, en tant que dérivés 3-oxo de la famille des pyridazines, ont suscité un intérêt particulier en raison de leur classification parmi les composés organiques les plus actifs, englobant un large spectre d'activités. Plus précisément, les dérivés 4,5-dihydropyridazinones au sein de cette famille ont fait l'objet de nombreux essais cliniques en tant qu'agents biologiquement actifs. Parallèlement, le concept (Diversity-Oriented Synthesis) (DOS) a été abondamment utilisé dans la synthèse de ces composés hautement actifs biologiquement, permettant ainsi de générer efficacement une diversité structurale ciblée. En conséquence, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées pour accéder aux composés 4,5-dihydropyridazinones, mettant en lumière l'efficacité de ces stratégies pour adapter leurs structures en vue d'optimiser leurs propriétés biologiques.



**Figure 1.** Le noyau pyridazine et ses dérivés.

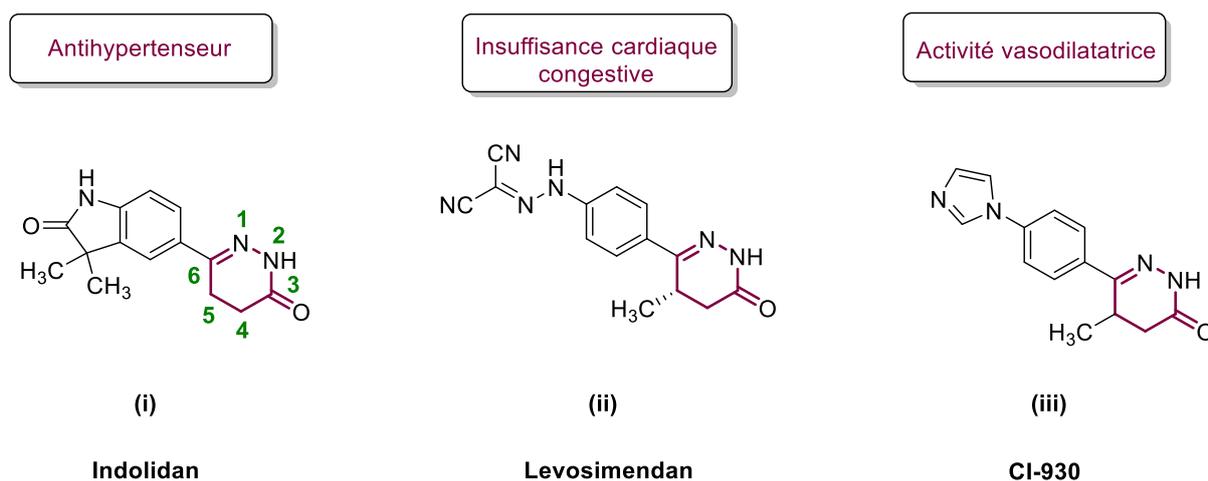
### I-Intérêts biologiques des 4,5-dihydropyridazinones

Au fil des recherches et des études, il est devenu de plus en plus évident que les 4,5-dihydropyridazinones ne sont pas seulement des molécules intrigantes sur le plan chimique,

mais qu'elles possèdent également des propriétés biologiques remarquables. Dans cette exploration, nous plongerons dans le monde de l'activité biologique des 4,5-dihydropyridazinones, en examinant comment ces composés interagissent avec les systèmes biologiques et quelles applications elles présentent.

### I-1-Activité cardiovasculaire :

À mesure que les maladies cardiovasculaires deviennent une préoccupation majeure pour la santé publique et s'imposent comme la principale cause de décès à l'échelle mondiale, les dérivés de la pyridazinone ont captivé l'attention des chercheurs en raison de leurs effets significatifs sur le système cardiovasculaire. Par exemple, une large gamme de 4,5-dihydropyridazinones se distingue par leurs propriétés thérapeutiques puissantes en tant que médicaments efficaces pour le traitement de différentes maladies cardiovasculaires<sup>9</sup>.

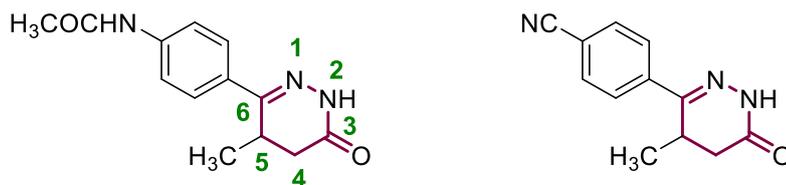


**Figure 2.** Structures chimiques de l'Indolidan, du Levosimendan et du CI-930.

De plus, de nombreuses études ont examiné l'impact de l'introduction de différents substitutions sur le squelette des 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones, en positions N-2, C6, C5 et C4, mettant en évidence une amélioration des effets cardiovasculaires de ce système cyclique. Par exemple, l'introduction d'un groupe phényle en position 6 du squelette des pyridazinones, associée à un groupe méthyle en position 5, a révélé une activité hypotensive puissante et de longue durée, en particulier lorsqu'elle comprenait des groupes acétamide et nitrile<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> Rubab, K.; Abbasi, M. A.; Rehman, A.; Siddiqui, S. Z.; Akhtar, M. N, *Trop J Pharm Res*, **2016**, *15*, 1515.

<sup>10</sup> Bansal, R.; Thota, S. *Med Chem Res*, **2012**, *22*, 2539.



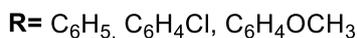
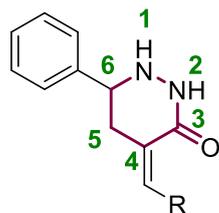
**Figure 3.** Structures chimiques des 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones comprenant des groupes acétamide et nitrile.

### I-2-Activités analgésiques et antiinflammatoires

Les pyridazinones sont renommées pour leur utilisation courante dans le développement de médicaments analgésiques avec des propriétés anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs), qui ont tendance à produire moins d'effets secondaires par rapport aux médicaments habituellement prescrits<sup>11</sup>. Ces composés agissent en inhibant les enzymes cyclooxygénases (COX) bloquant ainsi la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines pro-inflammatoires, responsables de la douleur et de l'inflammation. De même, leurs homologues, les 4,5-dihydropyridazinones, ont révélé un potentiel d'activité dans ce domaine, offrant ainsi des composés prometteurs pour le traitement de la douleur et quelques maladies inflammatoires. A titre d'illustration, Asif et coll.<sup>12</sup> ont décrit la synthèse de diverses 6-phényl-4-benzylidène tétrahydropyridazin-3(2H)-ones (**Figure 4**). Après des investigations approfondies, ils ont démontré l'efficacité de cette nouvelle famille de composés à réduire la production de médiateurs chimiques responsable de la douleur et de l'inflammation, tels que l'histamine, la bradykinine et les prostaglandines.

<sup>11</sup> (a) Abouzid K.; Khalil N. A.; Ahmed E. M., Zaitone S. A.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2013**, *61*, 222; (b) Öezadali K., Öezkanli F.; Jain S.; Roa P. P. N.; Velaezquez-Martinez C. A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 2912; (c) Abouzid K.; Bekhit S. A.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2008**, *16*, 5547; (c) Dogruer D. S.; Sahin M.; *Turk. J. Chem.*, **2003**, *27*, 727.

<sup>12</sup> Asif, M.; Singh, D.; Singh, A, *Global J. Pharmacol.*, **2011**, *5*, 18.

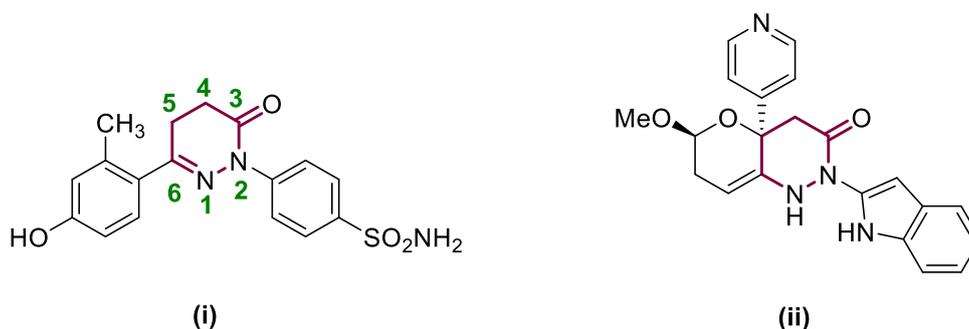


**Figure 4.** Structures chimiques des dérivés de 4,5-dihydropyridazinone analgésiques et antiinflammatoires.

### I-3-Activité anticancéreuse

De nombreux rapports disponibles dans la littérature indiquent les potentiels effets anticancéreux des dérivés de 4,5-dihydropyridazinones. Ahmad et coll.<sup>13</sup> ont synthétisé une série de 6-aryl-2-(*p*-sulfamylphenyl)-4,5-dihydropyridazine-3(2H)-one testés pour leur activité anticancéreuse. Dans ce contexte, le composé (**Figure 5i**) a montré une forte activité contre les lignées cellulaires *HL-60* (TB) (leucémie), *SR* (leucémie), *NCIH522* (cancer du poumon non à petites cellules) et *BT-549* (cancer du sein) en inhibant, à faible concentration, 50% du développement des cellules cancéreuses.

En 2010, Taleb et coll.<sup>14</sup> ont rapporté le développement d'un nouveau composé, le (4aR,6S)-2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-6-methoxy-4a-(pyridin-4-yl)-4,4a,6,7-tetrahydro-1H-pyrano[3,2-*c*]pyridazin-3(2H)-one (**Figure 5ii**). Ce dernier a démontré une bonne activité antiproliférative contre la lignée cellulaire *SK-BR-3* du cancer du sein.



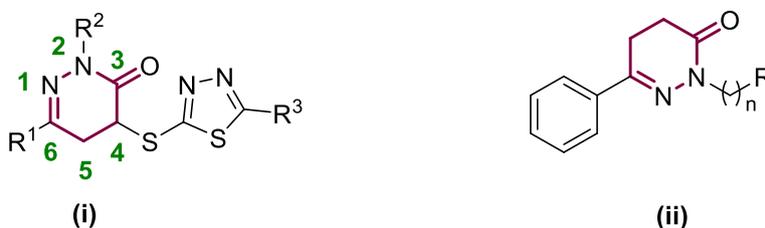
**Figure 5.** Dérivés de la 4,5-dihydropyridazinone doués d'activités anticancéreuses.

<sup>13</sup> Ahmad, S.; Rathish, I. G.; Bano, S.; Alam, M. S.; Javed, K.; *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **2010**, 25, 266.

<sup>14</sup> Al-Tel, T. H.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5724.

#### I-4-Activité antibactérienne

Poursuivant l'étude de l'effet de l'introduction de différents substituants sur le squelette de la 4,5-dihydropyridazinone sur son activité biologique, El Badry et coll.<sup>15</sup> ont évalué l'activité antimicrobienne d'une nouvelle série de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones dans lesquelles un groupe 1,3,4-thiadiazolyl-sulfanyl avait été introduit en position C4. Ils ont démontré que ces composés, en plus de leur activité puissante contre la souche *Bacillus subtilis*, ont révélé une activité très efficace, surpassant les médicaments de contrôle tel que l'ampicilline et la gentamicine, contre *Escherichia coli* et la *Streptococcus pneumoniae*. D'autres dérivés de la famille 4,5-dihydropyridazinone ont démontré une importante activité inhibitrice contre la *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose (**Figure 6**)<sup>16</sup>.



**Figure 6.** Dérivés de la 4,5-dihydropyridazinone testés comme antibactériens.

## II-Méthodes de synthèse des 4,5-dihydropyridazinones

Comme précédemment mentionné, le squelette des 4,5-dihydropyridazinones appartient à une famille biologiquement significative, tout en exhibant des propriétés pharmacologiques et biologiques distinctes. Cela en fait une plateforme de construction synthétique particulièrement attrayante pour la formulation de nouveaux composés hautement actifs. Les méthodes de synthèse de ces composés revêtent une importance cruciale en chimie organique, et leur évolution vers des produits plus fonctionnalisés continue d'alimenter la curiosité des chercheurs en quête de nouvelles avancées dans la création de voies d'accès novatrices.

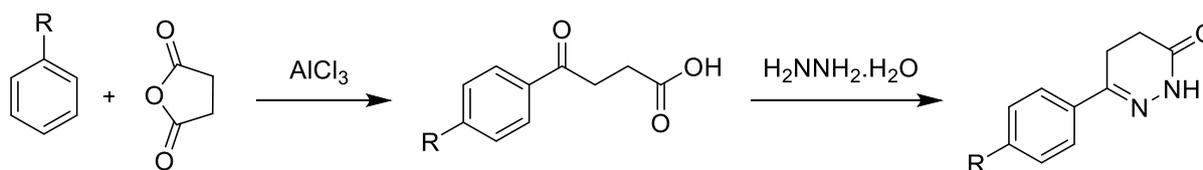
### II-1-Cyclisation par condensation de $\gamma$ -cétacides et de leurs dérivés

De manière conventionnelle, ces motifs structuraux sont généralement obtenus par la condensation d'acides  $\gamma$ -cétocarboxyliques substitués ou de leurs dérivés avec des hydrazines. Par exemple, pour synthétiser de manière simple et efficace des 6-phényl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones, des acides aroylpropioniques peuvent être utilisés comme motif

<sup>15</sup> El-Badry, Y. A.-M.; Sallam, M. S.; El-Hashash, M. A.-A, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 427.

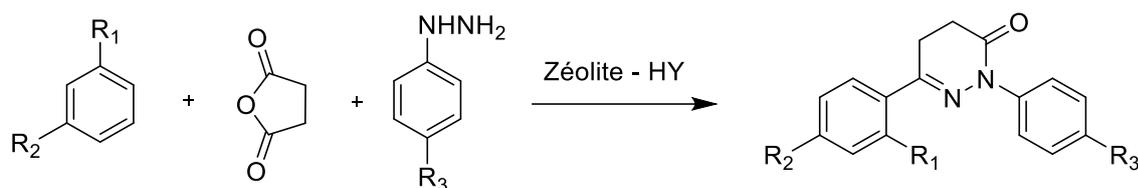
<sup>16</sup> M. Asif, M. Imran, *Anal.; Chem. Lett.*, **2020**, *10*, 414.

de départ. Cette méthode implique initialement une réaction d'acylation de Friedel-Crafts d'un hydrocarbure aromatique approprié avec de l'anhydride succinique en présence d' $\text{AlCl}_3$ , donnant ainsi naissance aux acides aroylpropioniques correspondants. Ensuite, ces derniers sont soumis à une hydrazinolyse en utilisant l'hydrazine monohydrate, ce qui conduit à la formation des 6-phényl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one recherchées (**Schéma 1**)<sup>17</sup>.



**Schéma 1.** Préparation de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones substituées.

Dans le contexte de la recherche continue visant à développer des méthodes de synthèse efficaces et respectueuses de l'environnement pour la création de composés hétérocycliques, Zare et coll.<sup>18</sup> ont élaboré des parcours de synthèse remarquables qui revêtent un vif intérêt pour la formation de squelettes 4,5-dihydropyridazinones, en utilisant systématiquement les intermédiaires  $\gamma$ -cétoacides. En plus de l'approche de synthèse multicomposante assistée par ultrasons avec l'utilisation de liquides ioniques, ils ont mis au point une méthode pratique en une seule étape, faisant appel à une catalyse hétérogène, des arènes, de l'anhydride succinique et des arylhydrazines<sup>19</sup>. Outre un rendement élevé et une réaction rapide, l'étude a également confirmé la capacité de la zéolite-HY à être réutilisée avec succès dans des réactions ultérieures sans compromettre les rendements (**Schéma 2**).



**Schéma 2.** Synthèse monotope de 4,5-dihydropyridazinones.

De nombreuses structures hétérocycliques fascinantes, peuvent être créées à partir des alcynes. Cela a inspiré Alex et coll.<sup>20</sup> à explorer la réaction entre l'acide 4-pentynoïque, qui

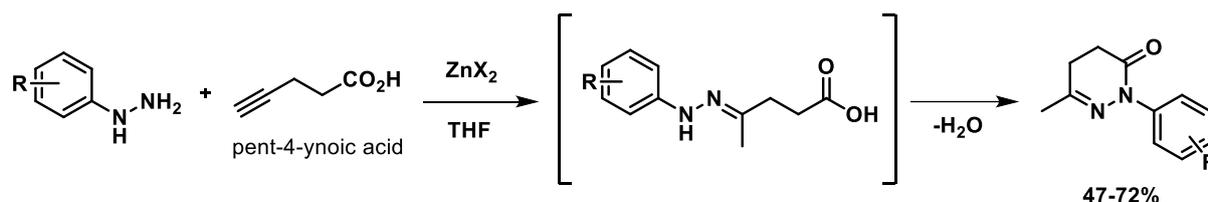
<sup>17</sup> Siddiqui, A. A.; Mishra, R.; Shaharyar, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2283.

<sup>18</sup> Zare, L.; Mahmoodi, N. O.; Yahyazadeh, A.; Nikpassand, M.; *Ultrason. Sonochem.*, **2012**, *19*, 740.

<sup>19</sup> Zare, L.; Mahmoodi, N.; Yahyazadeh, A.; Mamaghani, M.; Tabatabaieian, K.; *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 864.

<sup>20</sup> Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4607.

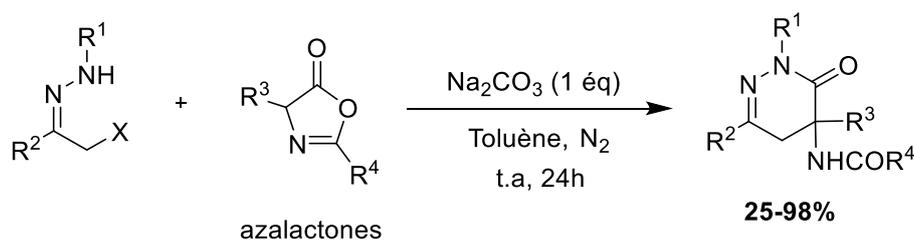
pourrait réagir de la même manière que les  $\gamma$ -cétoacides, et des arylhydrazines substituées. Grâce à des conditions optimisées en présence du chlorure de zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ), un réactif abordable et largement disponible, une séquence réactionnelle combinant l'hydrohydrazination en cascade et la condensation a été mise en œuvre pour produire les dérivés de 4,5-dihydropyridazinones correspondantes en une seule étape, avec des rendements satisfaisants (**Schéma 3**).



**Schéma 3.** Préparation de diverses pyridazinones substituées à partir des arylhydrazines et de l'acide 4-pentynoïque.

## II-2-Cyclisation par des réactions de cycloaddition

Yuan et coll.<sup>21</sup> ont développé une méthode de synthèse originale en utilisant des azalactones comme substrat de départ, comme synthon à deux carbones, réagissant avec des  $\alpha$ -halohydrazones dans du toluène comme solvant et du  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  comme base. Ce processus réactionnel de cycloaddition [4 + 2] sans catalyseur a permis d'accéder à une famille biologiquement prometteuse de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones en utilisant diverses azalactones substituées et des azoalcènes générés *in situ*, avec une étude de l'effet de la nature des substituants sur les rendements des produits (**Schéma 4**).

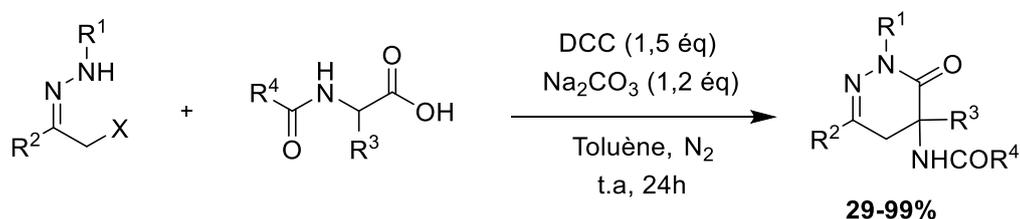


**Schéma 4.** Synthèse de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one multisubstitués.

La même équipe a poussé plus loin leur stratégie en développant un protocole « one pot » pour synthétiser les 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones en utilisant des azalactones ainsi que des azoalcènes générés *in situ*, issus respectivement d'acides aminés *N*-acylés et d' $\alpha$ -

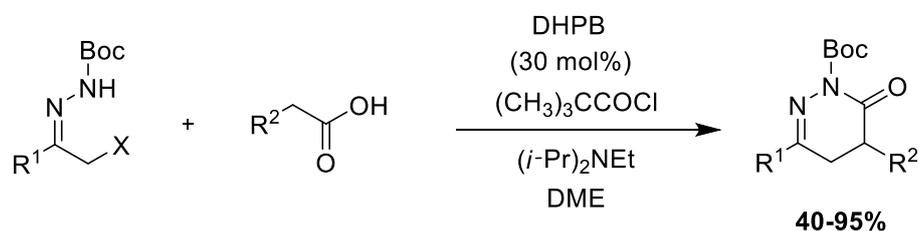
<sup>21</sup> Yuan, W.-C.; Quan, B.-X.; Zhao, J.-Q.; You, Y.; Wang, Z.-H.; Zhou, M.-Q. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 11812.

halogéno hydrazones. Cette approche peut être mise en œuvre à l'échelle du gramme sous des conditions standard (**Schéma 5**).



**Schéma 5.** Préparation de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones par réaction d'annulation [4+2] en une seule étape.

La première réaction de cycloaddition [4+2] catalysée par un organocatalyseur entre les 1,2-diaza-1,3-diéniques générés *in situ* et les acides acétiques aromatiques a été décrite par Li et coll.<sup>22</sup> Cette méthode offre une approche pratique pour la synthèse des 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones avec des rendements satisfaisants et une excellente tolérance aux groupes fonctionnels. De plus, il a été démontré qu'elle pouvait être efficacement adaptée à un processus asymétrique en utilisant un catalyseur chiral (**Schéma 6**).



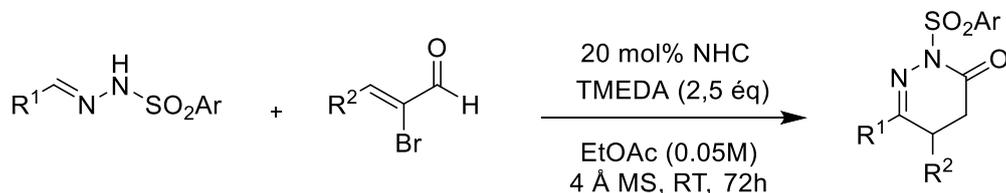
**Schéma 6.** Synthèse de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones par une réaction de cycloaddition [4+2].

Une méthode alternative fructueuse, reposant sur la catalyse asymétrique, a été décrite par Mondal et coll.<sup>23</sup>. Cette approche permet d'accéder à une gamme de 4,5-dihydropyridazinones qui se caractérisent par la présence d'un centre stéréogénique en C5. Les étapes clés de cette réaction englobent l'umpolung d'une aryldène hydrazone, suivie d'une addition 1,4 sélective sur un acylazolium  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé lié à un NHC. Par la suite, un transfert intramoléculaire de protons et une cyclisation conduisent à la formation des pyridazinones correspondantes. Cette méthode peut accueillir un large éventail de groupes fonctionnels sur les substrats bromoénal et hydrazone, et tous les produits associés sont obtenus avec des rendements allant de bons à excellents. De manière significative, les molécules chirales de

<sup>22</sup> Li, X.; Gai, K.; Yuan, Z.; Wu, J.; Lin, A.; Yao, H.; *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 3479.

<sup>23</sup> Mondal, B.; Maiti, R.; Yang, X.; Xu, J.; Tian, W.; Yan, J.-L.; Li, X.; Chi, Y. R. *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 8778.

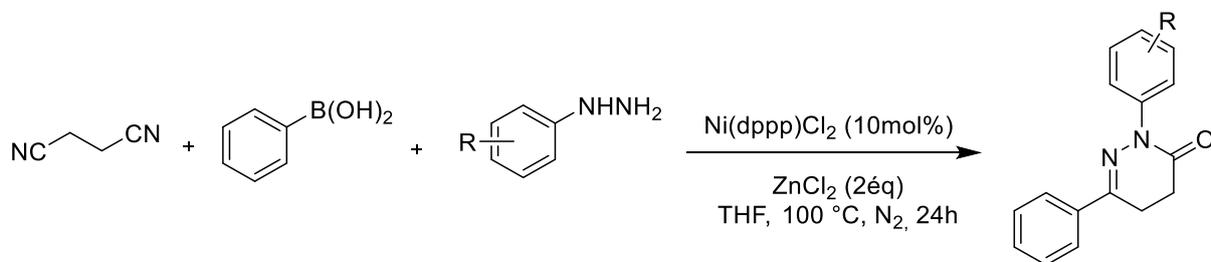
4,5-dihydropyridazinone engendrées par le biais de cette réaction catalytique peuvent être aisément converties en principes actifs de médicaments commercialisés et en d'autres molécules bioactives. (**Schéma 7**).



**Schéma 7.** Préparation de 6-aryl-4,5-dihydropyridazinones par annulation formelle [3 + 3].

D'autres méthodes de synthèse novatrices pour créer le squelette des 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones en utilisant des précurseurs, autres que les  $\gamma$ -cétoacides et les hydrazones, ont été également rapportées dans la littérature.

Parmi ces méthodes récentes, Chen et coll.<sup>24</sup> ont introduit une approche de synthèse simple et rapide reposant sur une séquence réactionnelle catalysée par le nickel. Cette séquence inclut une addition, une condensation, et une annulation des dinitriles et des acides boroniques avec des hydrochlorures d'hydrazine. Une caractéristique notable de cette transformation est sa rentabilité en termes d'étapes de réaction, tout en montrant une grande tolérance envers une variété de groupes fonctionnels. (**Schéma 8**).



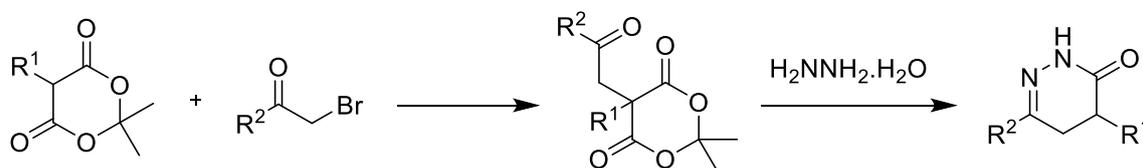
**Schéma 8.** Réaction multicomposant catalysée par le nickel pour accéder aux 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones.

Toth et coll.<sup>25</sup> ont investigué une autre méthode intéressante pour la synthèse et l'utilisation de dérivés monosubstitués de l'acide Meldrum dans la formation de dérivés de 4,5-dihydropyridazinone. Malgré les rendements élevés obtenus des produits, cette méthode implique l'utilisation d'hydrazines non substituées, ce qui conduit à la formation de produits

<sup>24</sup> Chen, L.; Lv, N.; Zhen, Q.; Chen, Z.; Ge, J.; Chen, J.; *Org. Chem. Front.*, **2022**, *9*, 1955.

<sup>25</sup> Tóth, G.; Molnár, S.; Tamás, T.; Borbély, I.; *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 3513.

moins fonctionnalisés. De plus, elle requiert une quantité significative d'hydrazine pour parvenir au produit recherché, ce qui présente des inconvénients pratiques (**Schéma 9**).

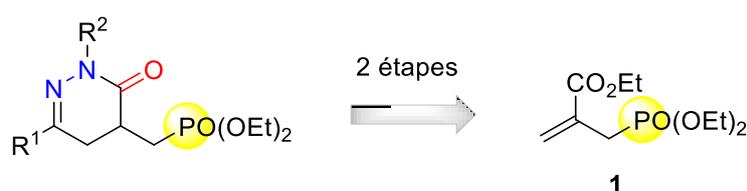


**Schéma 9.** Préparation de 4,6-disubstitués 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one à partir de l'acide de Meldrum.

### III-Travail personnel : Synthèse de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones phosphonométhylées

Comme exploré dans la première section de ce chapitre, les dérivés 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones présentent un fort potentiel dans les domaines de la chimie médicinale et de la recherche biologique. Le développement de méthodes de synthèse novatrices pour produire de nouveaux dérivés prometteurs de cette famille constitue un défi stimulant pour les chimistes et revêt un intérêt considérable.

Dans le cadre de notre recherche visant à développer la synthèse de nouveaux aza-hétérocycles à partir de l'allylphosphonate **1**<sup>26</sup>, nous avons envisagé la préparation d'une nouvelle famille de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones 2,6-disubstituées, intégrant un groupe phosphonométhyle en position 4 (**Figure 7**). Cette famille de composés est relativement peu documentée dans la littérature scientifique. Notre méthode pourrait ouvrir la voie à une plus grande diversité de composés au sein de cette famille d'hétérocycles.



**Figure 7.** Stratégie de synthèse 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones phosphonométhylés.

#### III-1-Préparation de l'allylphosphonate **1**

Notre intérêt pour l'allylphosphonate **1** découle de sa capacité à participer à une variété de réactions chimiques grâce à la présence du motif acrylique, ainsi que du groupe phosphonate. Cette combinaison offre ainsi la possibilité de créer une diversité d'activités

<sup>26</sup> (a) Abdelli, A.; Gharsa, H.; Jmaï, M.; Gaucher, A.; Efrif, M. L.; M'rabet, H.; Prim, D. *Tetrahedron lett*, **2020**, *61*, 151958; (b) Abdelli, A.; Efrif, M. L.; Gaucher, A.; M'rabet, H.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5397.

biologiques au sein des produits que nous synthétisons. Cet intérêt a incité notre équipe à l'inclure parmi les accepteurs de Michael employés dans nos travaux de synthèse hétérocyclique, ce qui a conduit à la formation de nombreux hétérocycles phosphonates ainsi que des P-hétérocycles fonctionnalisés<sup>27</sup>.

Les méthodes rapportées dans la littérature pour la préparation des allylphosphonates peuvent être classées en deux catégories. La première catégorie repose sur des stratégies de synthèse qui utilisent des substrats de départ contenant des phosphonates (**Schéma 10**). La deuxième consiste à introduire le groupe phosphonate à la dernière étape de la synthèse en utilisant les adduits de Baylis-Hillman comme précurseurs (**Schéma 11**).

### III-1-1-A partir de substrats phosphorés

Janecki et Bodalski<sup>28</sup> ont décrit une séquence réactionnelle en deux étapes en utilisant une variation de la réaction de condensation de Stobbe. Cette séquence implique la réaction de l'éthyl 3-(diéthoxyphosphoryl)propanoate avec un composé carbonylé en présence d'une base forte. Le substrat phosphonaté est directement mis en réaction avec de l'hydrure de sodium ou du diisopropylamide de lithium dans du THF, suivie de l'ajout des aldéhydes aliphatiques et aromatiques spécifiques. Ensuite, le monoester phosphonique obtenu est transformé en un diester par traitement séquentiel avec du thionylchlorure et de l'éthanol. Les allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés souhaités sont obtenus avec succès et avec des rendements satisfaisants (**Schéma 10i**).

Davidson et Kenyon ont décrit une approche synthétique alternative en faisant appel à la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Ils ont constaté que lorsque l'anion préformé du bis (diéthoxyphosphinyl)méthane était exposé au pyruvate d'éthyle en présence de NaH, la réaction conduit à la formation du vinylphosphonate correspondant. Ensuite, une isomérisation spontanée catalysée par l'éthanolate de sodium sous reflux d'éthanol abouti à la formation de l'allylphosphonate  $\beta$ -éthoxycarbonylé (**Schéma 10ii**)<sup>29</sup>.

En employant des réactifs de départ facilement disponibles, comme les malonates, Bentley et coll.<sup>30</sup> ont élaboré un processus en trois étapes permettant la création de notre

---

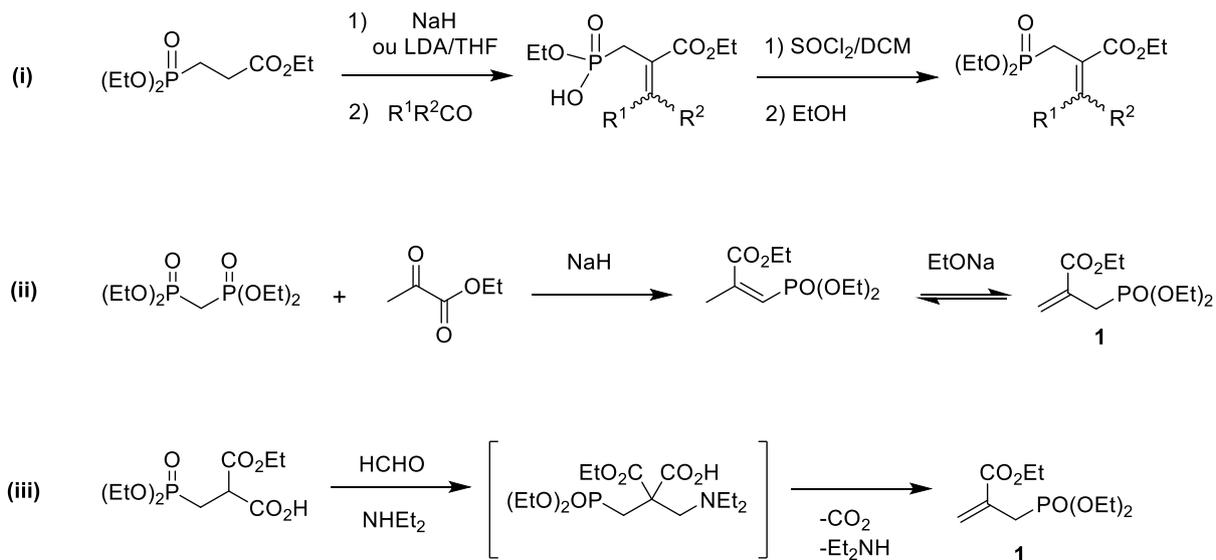
<sup>27</sup> (a) Boufroua, H.; Abdelli, A.; Bourdreux, F.; Gaucher, G.; Clavier, G.; Efrif, M. L.; M'rabet, H.; Prim, D. *RSC Adv.* **2017**, 7, 18211; (b) Abdelli, A.; Bourdreux, F.; Gaucher, A.; Efrif, M. L.; M'rabet, H.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 379; (c) Abdelli, A.; Gaucher, A.; Efrif, M. L.; M'rabet, H.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1679.

<sup>28</sup> Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis*, **1989**, 7, 506.

<sup>29</sup> Davidson, R. M.; Kenyon, G. L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1030.

<sup>30</sup> Bentley, R. L. Dingwall, J. G. *Synthesis*, **1985**, 5, 552.

intermédiaire précieux, l'allylphosphonate **1**. Dans un premier temps, le monoester malonique comprenant le groupe phosphonate est obtenu par la réaction entre le malonate de diéthyle, le triéthylphosphite et un excès de paraformaldéhyde. Ensuite, l'addition de diéthylamine et du formaldéhyde déclenche une condensation de type Mannich. Le produit résultant a subi spontanément une élimination du dioxyde de carbone et de la diéthylamine, aboutissant ainsi à la formation de l'allylphosphonate **1** recherché (**Schéma 10iii**).



**Schéma 10.** Méthodes de préparation de l'allylphosphonate à partir des substrats phosphonates.

### III-1-2-A partir des adduits de Baylis-Hillman

Selon la littérature, il est possible d'employer avec efficacité les alcools et les acétates de Baylis-Hillman dans la synthèse des allylphosphonates  $\beta$ -alkoxycarbonylés.

Janecki et Bodalski ont montré que l'action de la diéthoxychlorophosphine sur une série d'alcools de Baylis-Hillman conduit aux allylphosphonates correspondants avec de bons rendements. Avec cette méthode, un allyloxyméthylphosphonate intermédiaire se forme et subit un réarrangement pour donner l'allylphosphonate recherché (**Schéma 11i**)<sup>31</sup>.

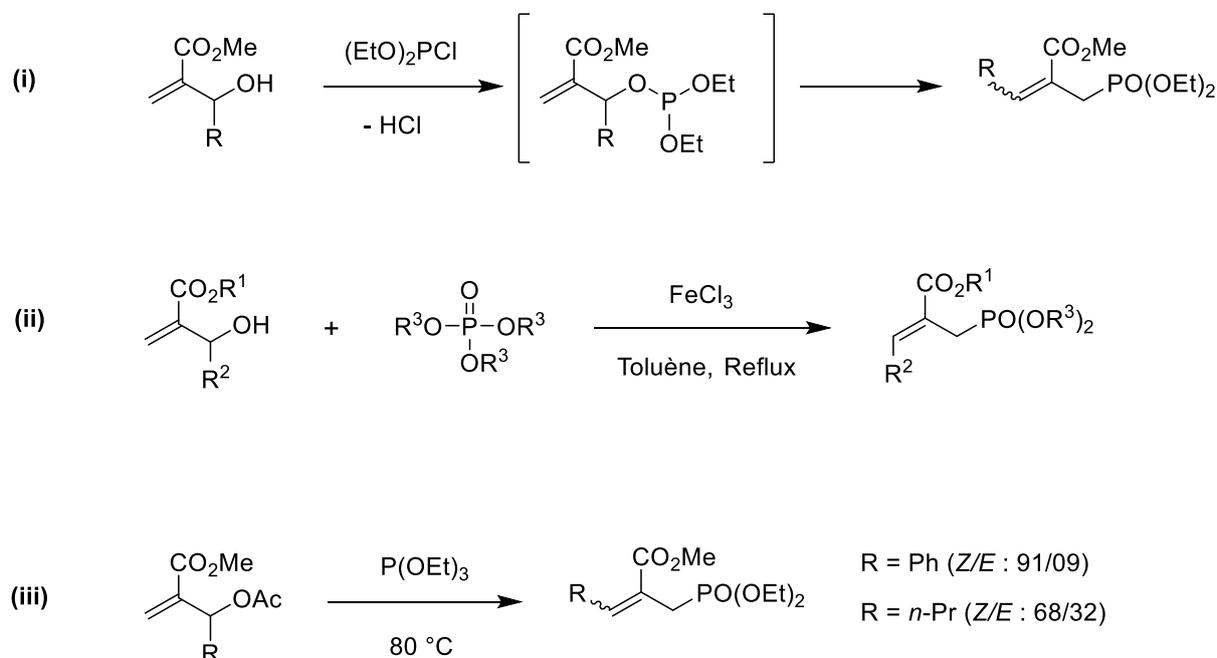
Das et coll.<sup>32</sup> ont également transformé des alcools de Baylis-Hillman en allylphosphonates par traitement avec du FeCl<sub>3</sub> et du triéthylphosphite. Le procédé est très rentable et conduit exclusivement aux (Z)-allylphosphonates (**Schéma 11ii**).

De leur côté, Basaviah et Pandiaraju ont rapporté une méthode pour la préparation

<sup>31</sup> Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis*, **1990**, 799.

<sup>32</sup> Das, B.; Bhunia, N.; Damodar, K. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2479.

d'allylphosphonates substitués en faisant réagir l'acétate de Baylis-Hillman avec le triéthylphosphite. Dans cette réaction, le mécanisme proposé implique une réaction de type SN2', et la stéréochimie du produit final est fortement influencée par la nature du substituant (R) (Schéma 11iii)<sup>33</sup>.



**Schéma 11.** Préparation des allylphosphonates β- alkoxy-carbonylés à partir d'alcools et d'acétates de Baylis-Hillman.

### III-1-3-Travaux personnels

Dans le but de préparer l'allylphosphonate **1**, nous avons choisi de synthétiser d'abord l'α-hydroxyméthylacrylate d'éthyle et de le transformer par la suite en phosphonate recherché via la réaction de Michaelis-Arbuzov.

#### III-1-3-a-Synthèse de l'α-hydroxyméthylacrylate d'éthyle

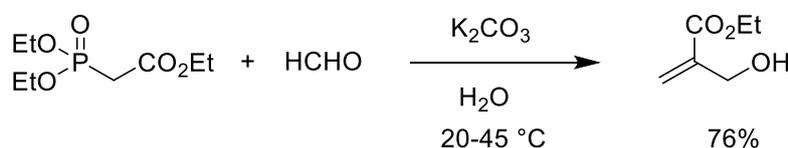
L'α-hydroxyméthylacrylate d'éthyle peut être préparé selon la réaction de Baylis-Hillman en faisant réagir l'acrylate d'éthyle avec une solution aqueuse de formaldéhyde, en présence d'une amine tertiaire (Et<sub>3</sub>N, DABCO)<sup>34</sup>. L'étude du mécanisme de la formation de cet alcool en utilisant la méthode de Baylis-Hillman a montré que plusieurs réactions secondaires se produisent<sup>35</sup>. Pour obtenir l'α-hydroxyméthylacrylate d'éthyle avec un bon rendement, nous avons utilisé plutôt la réaction de Wittig–Horner<sup>36</sup>.

<sup>33</sup> Basaviah, D.; Pandiaraju, S.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2261.

<sup>34</sup> Basaviah, D.; Veeraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78.

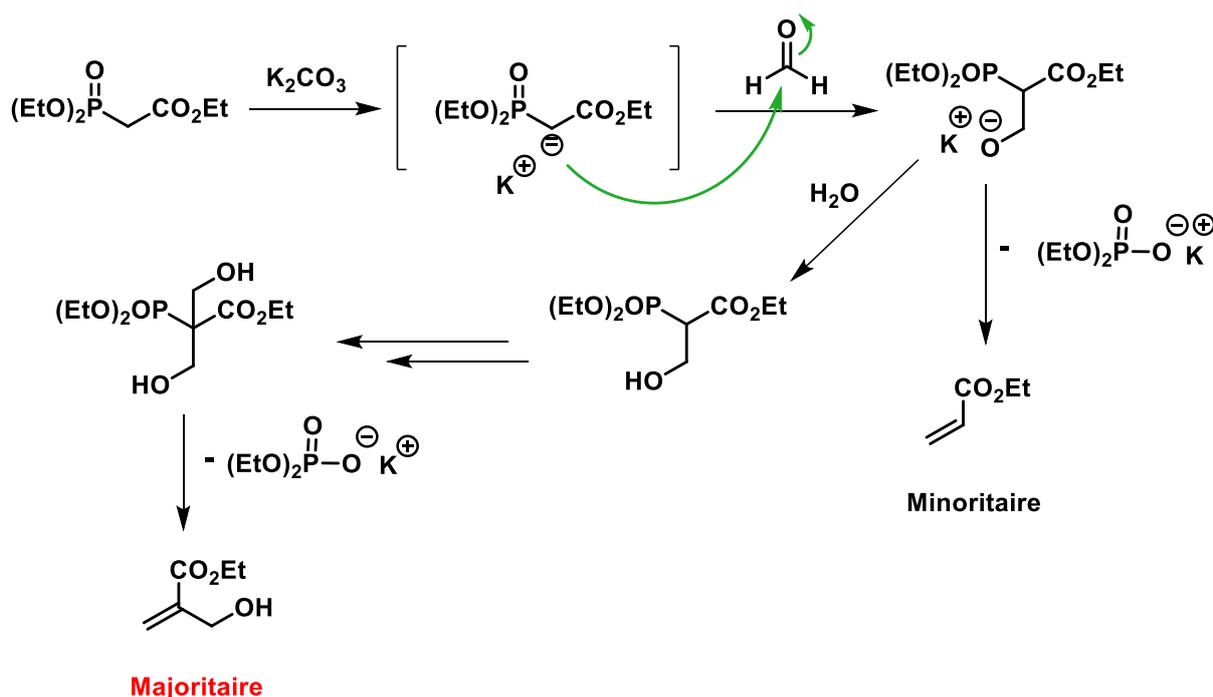
<sup>35</sup> Colletti, R. F.; Halley, R. J.; Mathias, L. *J. Macromolecules* **1991**, *24*, 2043-2047.

En effet, nous avons fait réagir le phosphonoacétate de triéthyle avec une solution aqueuse de formaldéhyde, en présence de carbonate de potassium. L'acrylate d'éthyle  $\alpha$ -hydroxyméthylé a été obtenu avec un rendement de 76% (**Schéma 16**).



**Schéma 12.** Préparation de l'alcool allylique

D'un point de vue mécanistique, il s'agit d'une réaction de bis-hydroxyméthylation qui conduit à la création d'un carbone quaternaire. L'élimination du phosphate de potassium conduit à la formation de l'alcool recherché. Il est également possible d'observer la présence minoritaire de l'acrylate d'éthyle. (**Figure 8**).

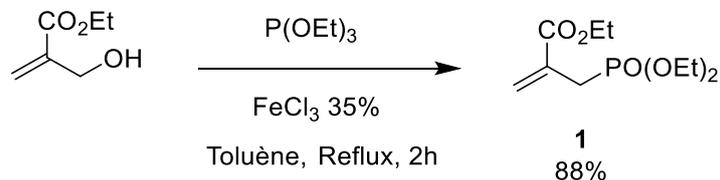


**Figure 8.** Mécanisme de la formation de l' $\alpha$ -hydroxyméthylacrylate d'éthyle.

### III-1-3-b-Préparation de l'allylphosphonate 1

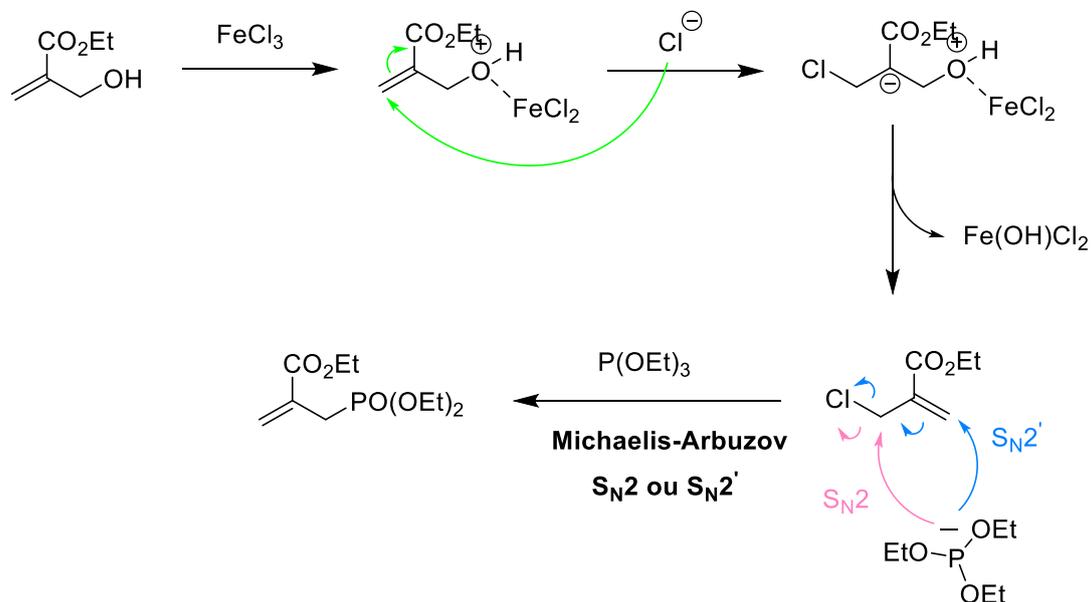
Pour transformer l'alcool obtenu en phosphonate recherché, nous avons adopté la méthode décrite par Das et coll.<sup>32</sup>. En effet, nous avons chauffé à reflux du toluène l'alcool

allylique avec le triéthylphosphite, en présence de  $\text{FeCl}_3$ . L'allylphosphonate **1** a été obtenu avec un très bon rendement (**Schéma 13**).



**Schéma 13.** Transformation de l'alcool allylique en son analogue phosphonaté.

Sur le plan mécanistique, un chlorure d'allyle est formé par réaction entre le  $\text{FeCl}_3$  et l'alcool allylique. L'action du triéthylphosphite sur le composé chloré conduit selon un processus de Michaelis-Arbuzov à l'allylphosphonate **1**. En raison de la particularité de l'acrylate  $\alpha$ -chlorométhylé, il n'est pas possible de déterminer de manière définitive si le mécanisme implique une réaction de substitution nucléophile de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2'$ . Cela s'explique par le fait que les deux processus aboutissent, après réarrangement, au même allylphosphonate. (**Figure 9**).



**Figure 9.** Mécanisme plausible de la formation de l'allylphosphonate **1**.

Le spectre de RMN du proton de l'allylphosphonate **1** présente deux doublets relatifs aux protons éthyléniques l'un vers 5,69 ppm et l'autre vers 6,18 ppm. Le spectre présente

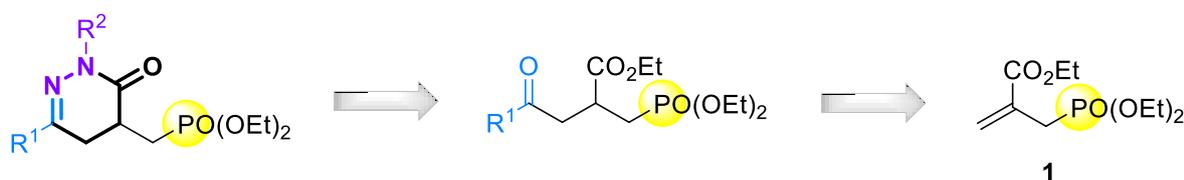
également un autre doublet vers 2,78 ppm attribuable aux protons du carbone allylique traduisant leur couplage avec le phosphore avec une constante de couplage  $^2J_{\text{H-P}} = 24$  Hz.

L'étude du spectre de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de l'allylphosphonate **1** permet de souligner principalement que le carbone allylique apparaît blindé comparé à son déplacement chimique dans l'acrylate  $\alpha$ -hydroxyméthylé et il résonne sous forme d'un doublet avec une constante de couplage  $^1J_{\text{C-P}} = 138,7$  Hz.

La RMN du  $^{31}\text{P}$  confirme bien la formation de l'allylphosphonate **1** et vérifie sa pureté. En effet, le spectre de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  présente un seul singulet vers 25,57 ppm.

### III-2- Préparation de $\gamma$ -cétoesters

Notre méthode de synthèse repose sur l'emploi de fragments  $\gamma$ -cétoesters, une catégorie de composés 1,4-dicarbonylés, pour parvenir à créer le squelette de la 4,5-dihydropyridazinone à partir de l'allylphosphonate **1**.

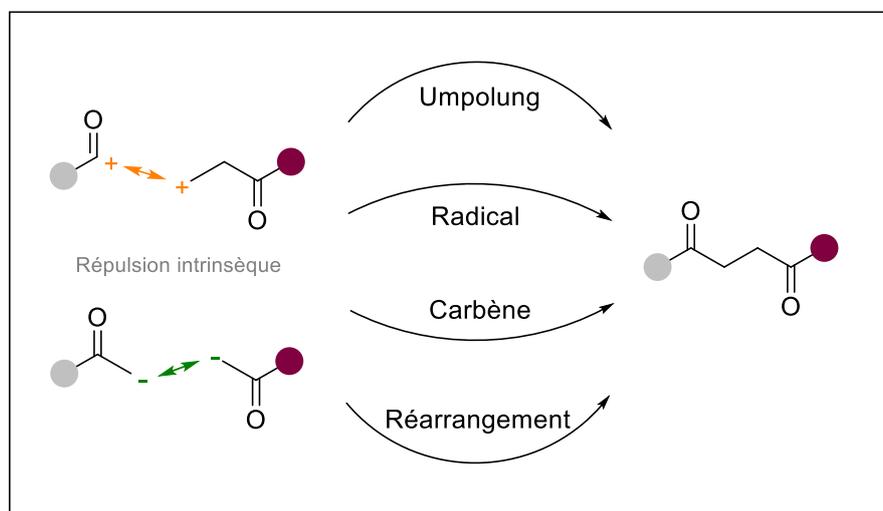


**Figure 10.** Stratégie de synthèse pour accéder au squelette pyridazinone à partir de l'allylphosphonate **1**.

#### III-2-1-Préparation des $\gamma$ -cétoesters

Les composés  $\gamma$ -cétoesters ou 1,4-dicarbonylés sont particulièrement intéressants à synthétiser, car contrairement aux fragments 1,n-dioxygénés qui contiennent un nombre n impair d'atomes de carbones, pour lesquels les méthodes de formation semblent efficaces grâce à leur polarité naturelle, la synthèse de fragments abritant des groupes 1,4-dicarbonyle présente un défi distinct en raison de l'incompatibilité intrinsèque de la polarité des carbonyles.

Pour résoudre ce défi, au fil des années, plusieurs réactions ont été développées dans le but de permettre l'accès à ces motifs, notamment les réactions de Stetter<sup>37</sup>, les couplages énoles oxydatifs<sup>38</sup> et le réarrangement de Claisen en cascade<sup>39</sup>. Toutes ces méthodes se distinguent par leur capacité à engendrer des composés 1,4-dicarbonyle polyfonctionnels.



**Figure 11.** Méthodes de synthèse des composés 1,4-dicarbonylés.

### III-2-2-Préparation des $\gamma$ -cétoesters phosphonatéés

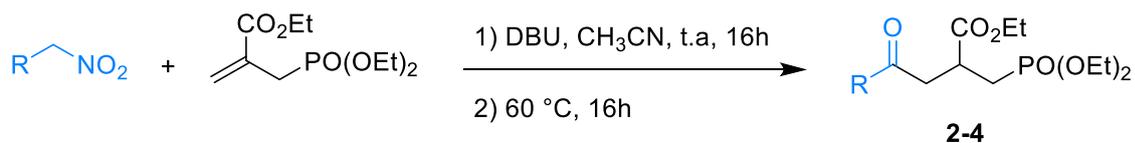
Pour la synthèse des  $\gamma$ -cétoesters contenant un groupe phosphonométhyle, qui sont les intermédiaires clés de notre stratégie, nous avons mis en œuvre une approche "one pot" inspirée du travail de Ballini et coll.<sup>40</sup>. En réalisant l'addition conjuguée de quelques nitroalcane sur l'allylphosphonate **1** en présence de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), nous avons pu accéder aux  $\gamma$ -cétoesters recherchés en combinant une addition de type Michael et la réaction de Nef au sein d'une séquence réactionnelle unique. Cette approche a été appliquée sur les dérivés de nitro-éthane, -propane et -méthylbenzène, permettant ainsi l'obtention des  $\gamma$ -cétoesters phosphonatéés **2-4** avec des rendements satisfaisants (**Schéma 14**).

<sup>37</sup> (a) Stetter, H.; Schreckenber, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81; (b) F. Bellina.; R. Rossi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7213–7256; (c) Wang, C.-M.; Song, D.; Xia, P.-J.; Wang, J.; Xiang, H.-Y.; Yang, H, *Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 271–274; (d) Biju, A.; Yetra, S.; Patra, A, *Synthesis*, **2015**, *47*, 1357–1378.

<sup>38</sup> Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605.

<sup>39</sup> Bao, R.; Valverde, S.; Herradón, B, *Synlett*, **1992**, *3*, 217–219.

<sup>40</sup> (a) R. Ballini, L. Barboni, G. Bosica, D. Fiorini, *Synthesis*, **2002**, *18*, 2725–2728; (b) R. Ballini, L. Barboni, G. Bosica, D. Fiorini, M. V. Gil, *Synlett*, **2002**, *10*, 1706–1708.

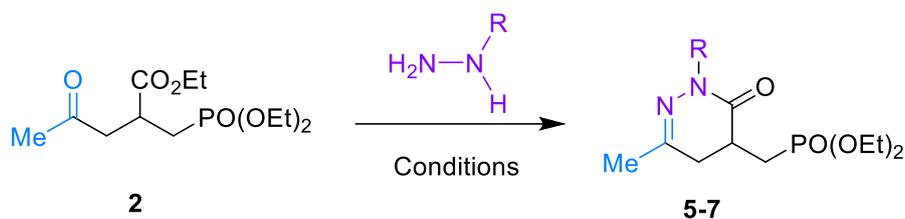


2 R = Me 90%  
3 R = Et 87%  
4 R = Ph 82%

**Schéma 14.** Synthèse de  $\gamma$ -cétosters **2-4**.

### III-3- Transformation des $\gamma$ -cétosters en 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones

Nous avons ensuite examiné la transformation des  $\gamma$ -cétosters **2-4** en pyridazinones phosphonométhylés. Pour cela, nous avons commencé notre étude en utilisant le  $\gamma$ -cétostère **2** comme produit de départ modèle en réaction avec quelques dérivés d'hydrazine (**Schéma 15**). Nous présentons dans le tableau 1 les principaux résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles.



**Schéma 15.** Préparation des 4,5-dihydropyridazinones **5-7**.

**Tableau 1.** Préparation des 4,5-dihydropyridazin-3-ones **5-7** à partir du cétoester **2**.

Entrée	R	Conditions	Temps de réaction (h)	Produit	Rendement (%)
1	H	EtOH, t.a	48	<b>5</b>	--
2	H	EtOH, Reflux	8	<b>5</b>	88
3	H	EtOH, AcOH (5%), Reflux	5	<b>5</b>	86
4	Me	EtOH, AcOH (5%), Reflux	5	<b>6</b>	85
5	Ph	EtOH, AcOH (5%), Reflux	48	<b>7</b>	32
6	Ph	Toluène, AcOH (5%), Reflux	3	<b>7</b>	81
7	H	Toluène, AcOH (5%), Reflux	3	<b>5</b>	88
8	Me	Toluène, AcOH (5%), Reflux	3	<b>6</b>	86

Tout d'abord, nous avons remarqué que la réaction du  $\gamma$ -cétoester **2** avec l'hydrazine monohydrate ne progresse pas à température ambiante même après 48 heures (Entrée 1). Par conséquent, le chauffage de la réaction à reflux de l'éthanol s'est avéré nécessaire pour la formation du 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one **5** avec un rendement de 88 % (Entrée 2).

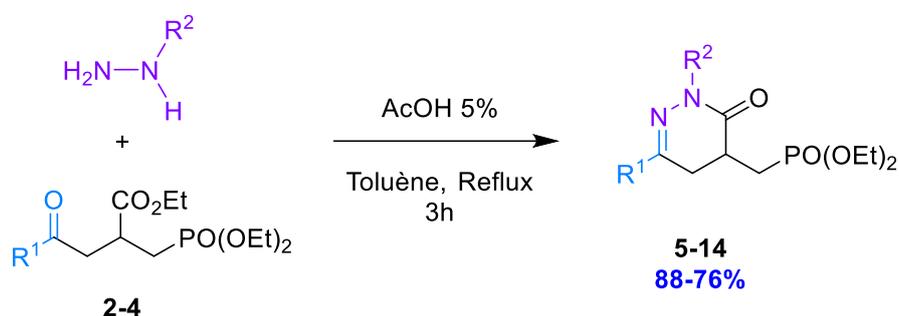
L'ajout d'une quantité catalytique d'acide acétique a permis la transformation complète du  $\gamma$ -cétoester **2** en seulement 5 heures, et la pyridazinone a été obtenue avec un bon rendement (Entrée 3).

Cependant, l'utilisation de ces mêmes conditions réactionnelles avec la méthylhydrazine a conduit à la formation exclusive de la pyridazinone **6** avec un rendement de 85 % sans aucune trace du deuxième régioisomère initialement prévisible. En revanche, l'action de la phénylhydrazine a conduit à l'obtention de la pyridazinone **7** avec un faible rendement, ainsi qu'un faible taux de conversion du cétoester **2** a été observé (Entrées 4 et 5).

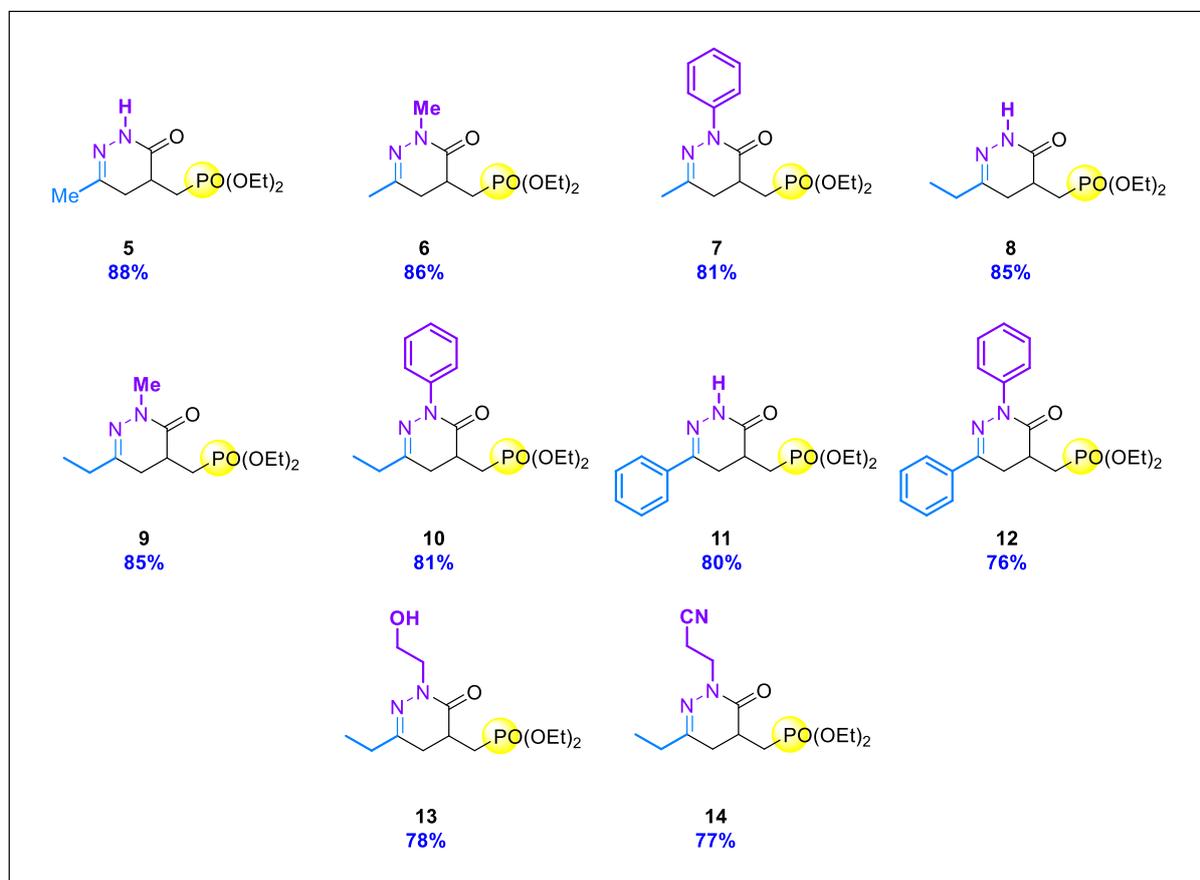
De manière intéressante, le remplacement de l'éthanol par du toluène s'est avéré bénéfique pour la réaction entre la phénylhydrazine et le  $\gamma$ -cétoester **2**. Dans ces conditions, le  $\gamma$ -cétoester a été complètement transformé en 4,5-dihydropyridazin-3-one **7** avec un rendement de 81 % (Entrée 6). De plus, l'utilisation de ces mêmes conditions réactionnelles a

conduit à la formation des pyridazinones **5** et **3** avec des rendements meilleurs et en seulement 3 heures de temps de réaction (Entrées 7 et 8).

D'après cette étude d'optimisation, la combinaison toluène-AcOH s'est avérée être la plus adaptée pour transformer le cétoester **2** en pyridazinones recherchées. Ainsi, les cétoesters **2-4** ont été mis en réaction avec quelques dérivés d'hydrazine en utilisant les conditions réactionnelles optimisées, ce qui a permis d'obtenir une nouvelle série de 4-phosphonométhyl-4,5-dihydropyridazin-3-ones **5-14** avec de bons rendements (**Schéma 16**, **figure 12**).



**Schéma 16.** Transformation des  $\gamma$ -cétoester en présence de différents dérivés d'hydrazines.



**Figure 12.** Les 4-phosphonométhyl-4,5-dihydropyridazin-3-ones diversement substituées **5-14**, synthétisées.

Il est important de noter qu'une grande quantité excessive d'hydrazine, une condition souvent utilisée dans de telles condensations, n'était pas nécessaire et l'utilisation de 1,2 équivalents d'hydrazines était plus que suffisante.

Les données de RMN et de HRMS sont cohérentes avec les structures des produits obtenus. Les spectres de RMN du  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  présentent chacun un seul signal autour de 29,29 à 29,90 ppm, indiquant ainsi la pureté des produits. Les spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  révèlent des doublets autour de 23,05 à 27,35 ppm, mettant en évidence le couplage entre le phosphore et le carbone en position  $\alpha$ , avec une constante de couplage  $^1J_{\text{C-P}}$  de 143,2 à 159,7 Hz.

Bien que les 2-hydroxy- et les 2-cyanoéthylhydrazines aient conduit à la formation des 4,5-dihydropyridazin-3-ones **13** et **14** avec des rendements satisfaisants, la réaction d'autres dérivés d'hydrazine fonctionnalisés, tels que la 4-nitrophényl- ou la 3,5-dichlorophénylhydrazine, avec les cétoesters **2** et **3** n'a pas permis d'obtenir les pyridazinones recherchées. Nous avons observé la formation de plusieurs sous-produits, y compris des hydrazones acycliques résultant d'une dégradation partielle lors de la purification. Nous avons également remarqué qu'avec ces conditions réactionnelles, les dérivés d'hydrazide tels que les 2-phénylacétohydrazides ou les benzènesulfonohydrazides n'ont pas conduit aux 4,5-dihydropyridazin-3-ones attendus. Nos observations peuvent être expliquées par l'effet du substituant pauvre en électrons, qui réduit la nucléophilie de l'atome d'azote voisin, empêchant ainsi le processus de cyclisation.

## Conclusion

Nous avons décrit dans ce chapitre une approche synthétique pour la préparation d'une nouvelle famille de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones contenant un groupe phosphonométhyle en position C-4. La méthode de synthèse était basée sur la préparation de  $\gamma$ -cétoesters intermédiaires à partir de nitroalcanes et de l'allylphosphonate **1**. L'action de diverses hydrazines sur les  $\gamma$ -cétoesters a permis l'obtention d'une famille de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones phosphonatées et diversement substituées en positions N-2 et C-6.

L'utilisation du même allylphosphonate **1** en synthèse d'autres familles d'aza-hétérocycles à six chaînons, fera l'objet du deuxième chapitre.

**Chapitre II :**  
**Préparation et évaluation**  
**de  $\delta$ -lactames et de glutarimides**  
**phosphonatés en tant qu'inhibiteurs**  
**de l'ECA-I**

## Introduction

Dans ce chapitre, nous avons particulièrement porté notre attention sur les  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés et les dérivés de glutarimides, qui sont bien connus pour leur capacité à agir comme agents cardiotoniques efficaces pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, tout en exhibant d'autres variétés d'effets pharmacologiques. Leur potentiel a incité la communauté scientifique à développer davantage des voies de synthèse novatrices, permettant ainsi d'adapter leur synthèse en fonction de différentes fonctionnalités pour moduler leurs activités biologiques. Nous approfondirons l'importance de ces deux familles d'hétérocycles en ce qui concerne leurs activités biologiques, ainsi que les méthodes de synthèse les plus pertinentes documentées dans la littérature.

### I- Intérêt biologique des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés et de dérivés de glutarimides

L'étude des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés et des dérivés de glutarimide suscite un intérêt croissant dans le domaine de la chimie et de la biologie en raison de leurs activités biologiques prometteuses. Ces composés, caractérisés par leurs structures moléculaires uniques, ont récemment émergé comme des candidats potentiels pour une gamme diversifiée d'applications biologiques, notamment en tant qu'agents thérapeutiques, antimicrobiens, et modulateurs de cibles biologiques spécifiques. Dans cette section, nous explorerons en détail les activités biologiques fascinantes associées aux  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés et aux dérivés de glutarimide, mettant en lumière leur importance croissante en chimie médicinale.

#### I-1- Intérêt biologique des $\delta$ -lactames $\gamma,\delta$ -insaturés

Le motif 3,4-dihydropyridin-2-one, également connu sous le nom de  $\delta$ -lactame  $\gamma,\delta$ -insaturé, se trouve dans de nombreux produits naturels tel que l'homoclausenamide (**Figure 13i**). Ce composé est isolé de l'extrait de feuilles de *Clausena lansium* (Wampi), un arbre fruitier produisant des agrumes originaire de l'Asie du sud-est<sup>41</sup>. En médecine populaire, les fruits et les feuilles de cet arbre sont utilisés comme médicament indigène pour le traitement de la grippe, des troubles gastro-intestinaux et des maladies dermatologiques<sup>42</sup>.

---

<sup>41</sup>(a) Yang, L.; Zheng, Q.-Y.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T. Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2461-2464; (b) Yang, M.-H.; Chen, Y.-Y.; Huang, L. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 445-450; (c) Huang, C. J. *Acta Phytotax. Sinica*, **1959**, *8*, 83.

<sup>42</sup>(a) Li, F.; Song, L.; Yang, X.; Huang, Z.; Mou, X.; Syed, A.; Bahkali, A. H.; Zheng, L. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2020**, *203*, 111748; (b) Peng, W.-W.; Fu, X.-X.; Xiong, Z.-H.; Wu, H.-L.; Chang, J.-W.; Huo, G.-H.; Li, B.-T. *Biochem. Syst. Ecol.* **2020**, *90*, 104046.

La quête d'agents inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha réductase a suscité un grand enthousiasme en raison de leur possible utilisation dans le traitement de l'acné. En effet, pendant la puberté, l'activité accrue de l'enzyme 5-alpha réductase entraîne une production excessive de sébum, ce qui donne à la peau un aspect luisant et favorise l'apparition de l'acné. Une étude menée par Wikel et coll.<sup>43</sup> a révélé que deux composés contenant la structure  $\delta$ -lactame  $\gamma,\delta$ -insaturé sont particulièrement efficaces en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha réductase (**Figure 13ii**). Cette découverte ouvre des perspectives prometteuses pour le développement de traitements contre l'acné en ciblant cette enzyme.

Les inhibiteurs visant à entraver l'activité du récepteur kinase 2 couplé aux protéines G (GRK2) représentent des objectifs thérapeutiques prometteurs dans la gestion des affections cardio-vasculaires<sup>44</sup>. Étant donné que l'augmentation de l'activité de GRK2 est un facteur contribuant à ces affections, de nombreuses recherches sont actuellement concentrées sur la création de composés spécifiques destinés à inhiber GRK2. Dans ce contexte, plusieurs études suggèrent que certains  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés (**Figure 13iii**) pourraient jouer un rôle significatif dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque en tant qu'inhibiteurs potentiels de GRK2<sup>45</sup>.

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), qui se caractérise par l'élargissement de la prostate entraînant une obstruction urinaire, est une affection courante chez les hommes de plus de 50 ans. Des recherches récentes en pharmacologie ont révélé que les antagonistes sélectifs des récepteurs  $\alpha_{1a}$  incorporant des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés (**Figure 13iv**) agissent en détendant la tension adrénergique de la prostate et de l'urètre. Ils présentent un meilleur indice thérapeutique et sont moins susceptibles de provoquer des effets secondaires cardiovasculaires par rapport aux antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$  utilisés pour traiter l'HBP, avec le risque d'effets secondaires hypotensifs<sup>46</sup>.

---

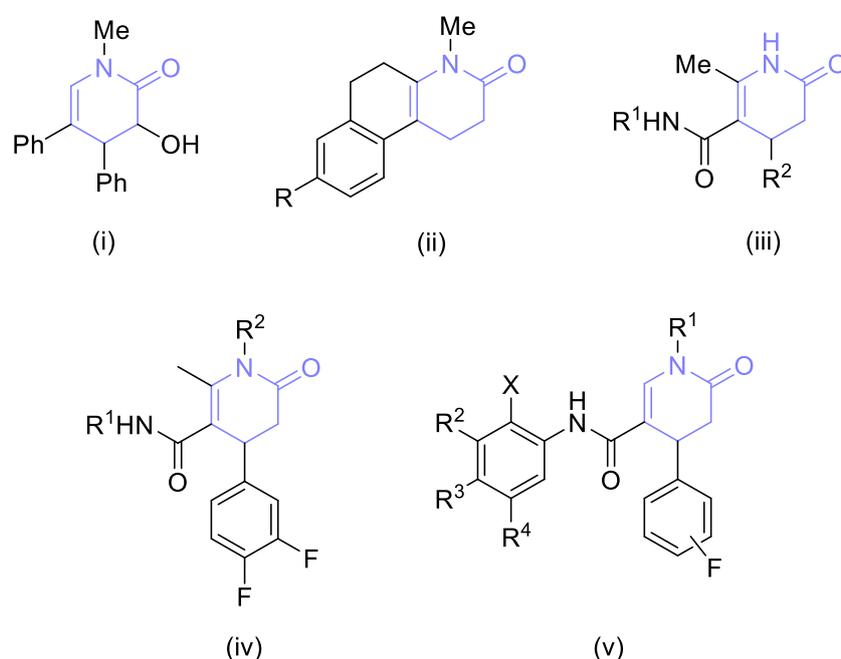
<sup>43</sup> Wikel, J. H.; Bemis, K. J.; Audia, J. E.; McQuaid, L. A.; Jones, C. D.; Pennington, P. A.; Lawhorn, D. E.; Hirsch, K. R.; Stamm, N. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1157-1162.

<sup>44</sup> Eckhart, A. D.; Ozaki, T.; Tevaearai, H.; Rockman, H. A.; Koch, W. J. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 749-758.

<sup>45</sup> (a) Homan, K. T.; Larimore, K. M.; Elkins, J. M.; Szklarz, M.; Knapp, S.; Tesmer, J. J. G. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 310-319; (b) Goodman, K. B.; Cui, H.; Dowdell, S. E.; Gaitanopoulos, D. E.; Ivy, R. L.; Sehon, C. A.; Stavenger, R. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Xu, W.; Ye, G.; Semus, S. F.; Evans, C.; Fries, H. E.; Jolivet, L. G.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Jung, D. K.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R.; Doe, C. P.; Hu, E.; Lee, D. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6-9.

<sup>46</sup> Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Selnick, H. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Reiss, D. R.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Pettibone, D. J.; Olah, T.; Forray, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1625-1628.

Le récepteur P2X7 est présent dans le système nerveux central et périphérique, et il pourrait jouer un rôle dans le développement et la progression de plusieurs maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson<sup>47</sup>. Dans le but d'identifier et de caractériser des antagonistes puissants et sélectifs du P2X7, Lopez-Tapia et coll.<sup>48</sup> ont découvert de nouveaux pharmacophores basés sur des dérivés  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés, qui représentent une nouvelle classe d'inhibiteurs puissants (**Figure 13v**). Ces découvertes mettent en lumière l'importance significative des substituants dans leur efficacité thérapeutique et leurs propriétés physicochimiques.



**Figure 13.** Produits naturels et principes actifs comportant un motif  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés.

### I-2- Intérêt biologique des dérivés de glutarimides

Les dérivés de glutarimide appartiennent à une catégorie de composés chimiques qui suscitent un vif intérêt en raison de leurs multiples activités biologiques. Leur structure

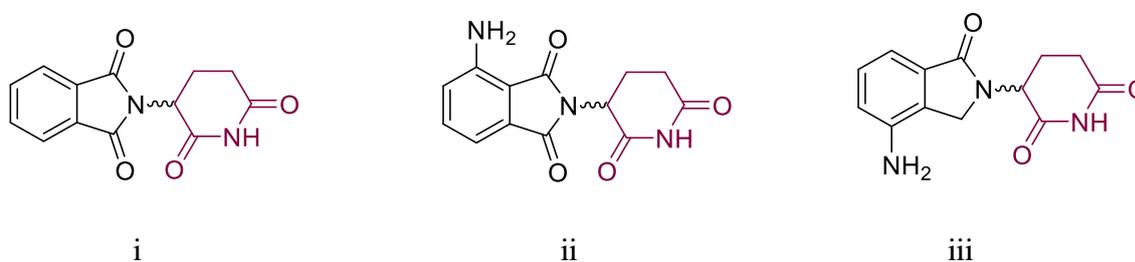
<sup>47</sup> Martin, E.; Kanellopoulos, J.; Fontaine, B.; Delatour, B.; Delarasse, C. *Med. Sci.* **2018**, *35*, 97-122.

<sup>48</sup> (a) Lopez-Tapia, F.; Walker, K. A. M.; Brotherton-Pleiss, C.; Caroon, J.; Nitzan, D.; Lowrie, L.; Gleason, S.; Zhao, S.-H.; Berger, J.; Cockayne, D.; Phippard, D.; Suttman, R.; Fitch, W. L.; Bourdet, D.; Rege, P.; Huang, X.; Broadbent, S.; Dvorak, C.; Zhu, J.; Wagner, P.; Padilla, F.; Loe, B.; Jahangir, A.; Alker, A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8413–8426; (b) Huang, X.; Broadbent, S.; Dvorak, C.; Zhao, S.-H. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 612-616.

fondamentale se caractérise par un noyau glutarimide, un cycle à cinq atomes de carbone comprenant un atome d'azote et deux groupes carbonyle. Cette architecture confère aux glutarimides des propriétés chimiques et biologiques spécifiques, les rendant pertinents dans divers domaines.

### I-2-1-Activité cytotoxique et antitumorale

Certains glutarimides ont montré des activités cytotoxiques en interférant avec la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Par exemple, la thalidomide (**Figure 14i**) a été approuvée en tant que médicament pour le traitement de certains cancers (myélome multiple récemment diagnostiqué) ainsi que pour les complications résultant de la lèpre. Par la suite, des analogues de la thalidomide avec une puissance accrue, tels que la 3-aminothalidomide (pomalidomide, Pomalyst) (**Figure 14ii**) et le glutarimide  $\alpha$ -(3-aminophthalimidé) (lénalidomide, Revlimid) (**Figure 14iii**), ont été développés. Le lénalidomide a été utilisé pour le traitement du myélome multiple, tandis que le pomalidomide a été récemment approuvé par l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pour le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire<sup>49</sup>.



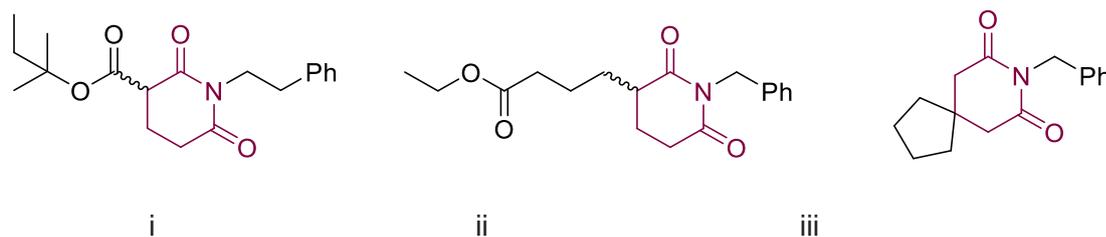
**Figure 14.** Structures chimiques du thalidomide, pomalidomide et lénalidomide.

### I-2-2-Activités antivirales

L'ampleur de la diffusion mondiale des infections virales a été spécifiquement mise en évidence lors de crises sanitaires majeures comme la grippe pandémique de 1918 (également appelée grippe espagnole), l'épidémie de VIH/sida, les flambées de grippe aviaire et porcine, ainsi que plus récemment durant la pandémie de COVID-19. Pour contrer cette propagation, plusieurs recherches ont été menées, dont des études approfondies sur les propriétés des

<sup>49</sup> Popović-Djordjević, J. B.; Klaus, A. S.; Žižak, Ž. S.; Matic, I. Z.; & Drakulić, B. J. *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2015**, *31*, 915–923.

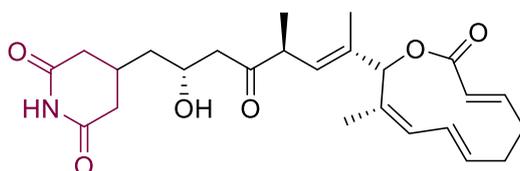




**Figure 16.** Analogues de glutarimides présentant un potentiel d'activité antibactérienne.

#### I-2-4-Activités antifongiques

En plus de son activité antitumorale robuste, le Lactimidomycin LTM (**Figure 17**), un antibiotique macrolide insaturé composé de 12 chaînons, se distingue par une chaîne latérale de glutarimide d'origine biosynthétique rare<sup>52</sup>. Découvert pour la première fois en 1992, ce composé présente également une remarquable efficacité antifongique en ciblant des processus spécifiques au sein des cellules fongiques. Cette action perturbe leur fonctionnement habituel, aboutissant à l'inhibition de leur croissance. Significativement, cette inhibition est réalisée tout en minimisant les risques de dommages aux cellules humaines ou animales, ce qui ouvre la voie à des traitements des infections fongiques sans causer de préjudices excessifs aux cellules hôtes.



**Figure 17.** Structure chimique du Lactimidomycin.

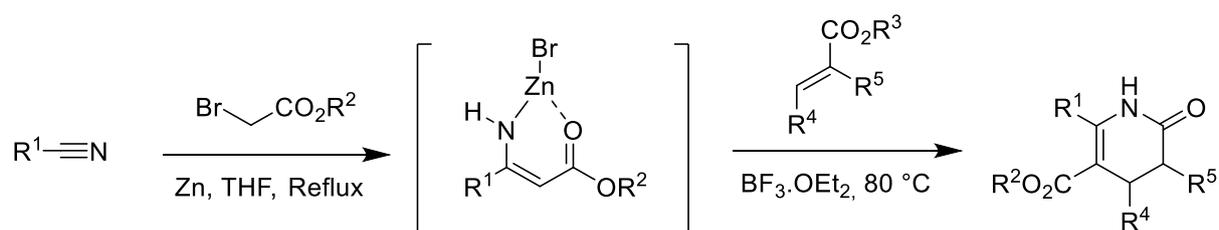
#### I-2-5-Activités sédatives et hypnotiques

Outre l'alonimide (**figure 18i**), un composé dérivé du spiro-glutarimide fusionné à la tétralone, qui est principalement reconnu pour son action sédative et hypnotique, le glutéthimide (**figure 18ii**), un dérivé du glutarimide, a été autrefois employé en tant que sédatif et hypnotique pour traiter principalement l'insomnie. Toutefois, sa popularité a décliné au fil du temps en raison de son potentiel hautement addictif, conduisant à une tolérance, ainsi

<sup>52</sup> Ju, J.; Rajski, S. R.; Lim, S.-K.; Seo, J.-W.; Peters, N. R.; Hoffmann, F. M.; Shen, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1370–1371.

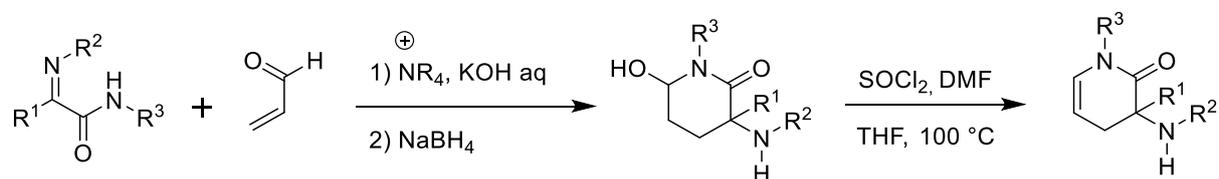


Cette approche débute par une réaction de couplage de Blaise, suivie d'une étape d'addition de Michael. Ils ont exploré une variété de substrats, tels que des nitriles, des esters bromoacétiques et des esters acryliques, afin d'évaluer l'étendue d'application de cette méthode. Il est devenu évident que l'incorporation d'un acide de Lewis en tant que catalyseur était essentielle pour la réaction. Ensuite, ils ont examiné les possibilités et les limitations de cette méthode, mettant en évidence la dépendance de la formation des produits et ses rendements vis-à-vis des substituants présents sur les différents substrats (**Schéma 17**).



**Schéma 17.** Préparation de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés en utilisant des nitriles et des esters acycliques comme précurseurs.

Yoshida et coll.<sup>55</sup> ont développé une méthode innovante, mettant en jeu une réaction en cascade d'umpolling. Dans cette procédure, les  $\alpha$ -iminoamides réagissent avec l'acroléine par une addition de Michael pour former des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés. Cette réaction se déroule en milieu basique en présence d'un catalyseur de transfert de phase, suivie de l'addition de  $\text{NaBH}_4$  pour créer des hémiaminals cycliques. A la fin, ces composés sont soumis à un traitement au chlorure de thionyle afin de produire des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés qui possèdent simultanément une fonction amine et un groupe alkyle en position  $\alpha$  (**Schéma 18**).



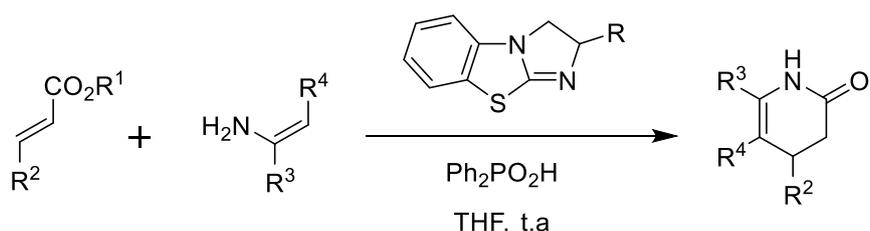
**Schéma 18.** Conversion d'hémiaminals en  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés.

Récemment, Zhang et coll.<sup>56</sup> ont rapporté une réaction de cycloaddition [3+3] entre des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés spécifiques et des énamines dans le but de synthétiser des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -

<sup>55</sup> Yoshida, Y.; Hiroshige, T.; Omori, K.; Mino, T.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7362–7371.

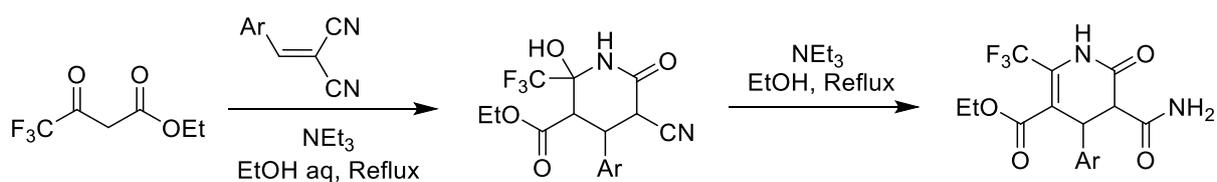
<sup>56</sup> Zhang, Y-C.; Geng, R. L.; Song, J.; Gong, L-Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2261–2265.

insaturés. Cette réaction d'assemblage a été exécutée dans du THF, avec une catalyse coopérative faisant intervenir à la fois de l'isothiouurée et un acide de Brønsted. La combinaison de ces catalyseurs s'est avérée très efficace, améliorant ainsi la performance de la réaction en augmentant la réactivité des substrats. Leur méthode a abouti aux produits attendus avec des rendements élevés et s'est révélée très tolérante à une large variété de composants réactionnels (**Schéma 19**).



**Schéma 19.** Cycloaddition de type [ 3+3 ] entre des dérivés acryliques et quelques énamines.

Dans une autre étude menée par Li et coll.<sup>57</sup>, une nouvelle famille de dérivés de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés a été obtenue par la réaction de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate d'éthyle avec quelques dérivé d'arylidène malononitrile en tant qu'accepteurs de Michael. Cette réaction a été réalisée en faisant chauffer une solution d'éthanol en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine. Ces produits, diversement substitués, ont été obtenus avec des rendements allant de modérés à bons, dépendant de la nature électronique des substituants (**Schéma 20**).



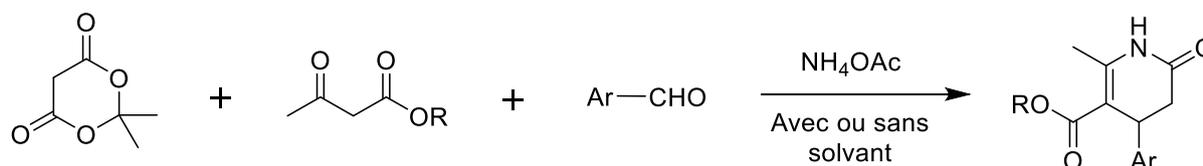
**Schéma 20.** Synthèse de  $\delta$ -lactames à partir du 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate avec des arylidènes malononitriles.

### II-1-b-Réactions multicomposants

La méthode la plus couramment utilisée pour la synthèse des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés impliquait la réaction à plusieurs composants et est basée sur une approche de type Hantzsch, utilisant l'acide de Meldrum comme deuxième composant dicarbone. Cette réaction, avec ou

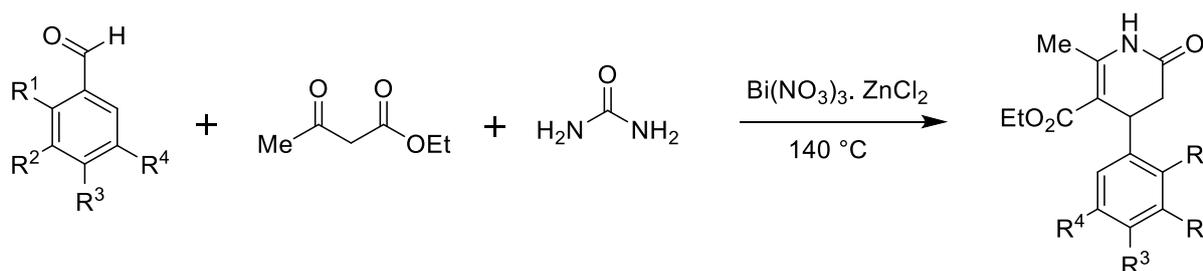
<sup>57</sup> Li, X.; Song, L.; Xing, C.; Zhao, J.; Zhu, S. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2255–2263.

sans solvant<sup>58</sup>, implique la condensation de Knoevenagel entre l'acide de Meldrum et l'aldéhyde aromatique correspondant et la réaction entre le  $\beta$ -céto-ester et l'ammoniac. Ensuite, une réaction d'addition de type Michael entre les deux intermédiaires formées précédemment conduit à la formation des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés (**Schéma 21**).



**Schéma 21.** Réactions multicomposant impliquant l'acide de Meldrum, des  $\beta$ -céto-esters et des aldéhydes aromatiques.

Singh et coll.<sup>59</sup> ont développé une méthode pour synthétiser une série de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés en se basant sur la réaction de Biginelli. Cette approche implique la réaction entre un aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée. Le catalyseur utilisé dans cette réaction est le nitrate de bismuth, avec le  $ZnCl_2$  en tant que cocatalyseur. Cette méthode, qui ne nécessite pas l'utilisation de solvants, est simple, directe et économique. Elle présente une grande tolérance aux groupes fonctionnels et ne perturbe pas les fonctionnalités sensibles tels que les groupes nitro et cyanure. De plus, un avantage supplémentaire de cette méthodologie réside dans le fait que le mélange catalytique reste biocompatible (**Schéma 22**).

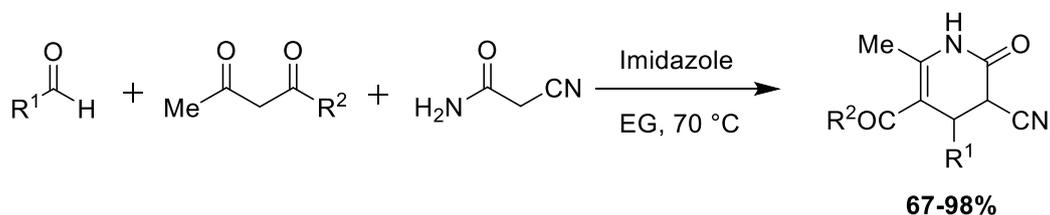


**Schéma 22.** Synthèse de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés par la réaction de Biginelli.

<sup>58</sup> (a) Suarez, M.; Verdecia, Y.; Estael, O.; Salfrán, E.; Morán, L.; Martín, N.; Martínez, R.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2, 2–11; (b) Rodríguez, H.; Suarez, M.; Pérez, R.; Petit, A.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3709–3712; (c) Světlík, J.; Goljer, I.; Tureček, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1, 1315–1318.

<sup>59</sup> Singh, J.; Koul, S.; Pannu, A. P. S.; Sharma, R. L.; Razdan, T. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 349–357.

Un autre procédé innovant a été élaboré par Liu et coll.<sup>60</sup> pour synthétiser efficacement des dérivés de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés précieux. Cette méthode repose sur la réaction entre un aldéhyde, du cyanoacétamide et des composés 1,3-dicarbonyle. Dans cette réaction, l'imidazole et l'éthylène glycol (EG) ont été identifiés comme la combinaison optimale de base et de solvant, offrant ainsi les meilleures conditions réactionnelles. La formation du  $\delta$ -lactame se fait *via* la séquence impliquant une condensation de Knoevenagel, l'addition de Michael et enfin la cyclisation intramoléculaire. Les rendements obtenus lors de ces réactions ont été généralement bons à excellents, avec des performances qui dépendent de la nature électronique des substituants présents dans les réactifs (**Schéma 23**).

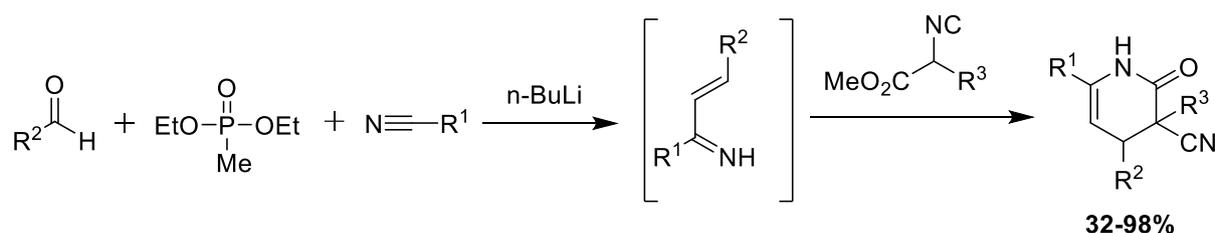


**Schéma 23.** Préparation de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés  $\alpha$ -cyanés.

Dans leur quête de nouvelles approches multicomposants visant à produire des hétérocycles contenant des substituants isocyaniques inédits et offrant de vastes perspectives de différenciation ultérieure, Paravidino et coll.<sup>61</sup> ont mis au jour une réaction en quatre composants novatrice. Dans cette réaction, un phosphonate, des nitriles, des aldéhydes et des isocynoacétates se combinent pour former des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés fonctionnalisés. Au départ, un 1-azadiène est généré, puis capturé par un isocynoacétate, qui joue le rôle du quatrième composant. Cette combinaison en une seule étape de différents aldéhydes, tout en variant les composants nitrile et isocynoacétate, a conduit à l'obtention des produits attendus avec des rendements allant de modérés à bons (**Schéma 24**).

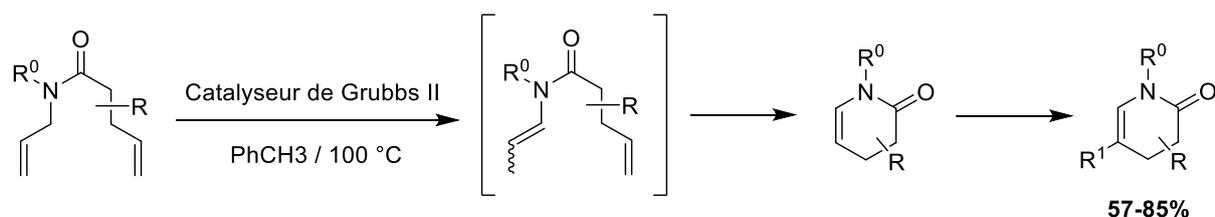
<sup>60</sup> Liu, Z.; Tan, L.; Wu, Q.; Lin, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2343-2348.

<sup>61</sup> Paravidino, M.; Bon, R. S.; Scheffelaar, R.; Vugts, D. J.; Znabet, A.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5369-5372.



**Schéma 24.** Réaction multicomposant de phosphonate, des dérivés d'aldéhydes, des nitriles et des isocynoacétates.

Comme évoqué précédemment, au fil des dernières années, diverses méthodes de synthèse ont été utilisées pour créer des dérivés de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés. Bien que les approches les plus couramment citées soient la réaction à plusieurs composants et l'utilisation d'accepteurs de Michael comme substrats de départ, d'autres méthodes de synthèse non conventionnelles ont également été mises au point. À titre d'exemple, Si et coll.<sup>62</sup> ont mis au point une méthode efficace pour la préparation de nouveaux dérivés de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés en utilisant une réaction en tandem d'isomérisation d'oléfines suivie d'une métathèse de fermeture de cycle. Cette réaction implique la réaction d'amides préalablement préparés avec un catalyseur de Grubbs de deuxième génération dans le toluène, tout en chauffant à 100°C. Les  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés attendus ont été obtenus avec des bons rendements, même après iodation et fonctionnalisations ultérieures (**Schéma 25**).



**Schéma 25.** Synthèse de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés par métathèse de fermeture de cycle.

L'utilisation de sources d'énergie non conventionnelles telles que les micro-ondes (MW)<sup>63</sup>, l'infrarouge<sup>64</sup> et l'ultrason<sup>65</sup> a également été explorée pour améliorer la synthèse de cette catégorie d'hétérocycles, dans le but d'accroître l'efficacité et de contribuer au

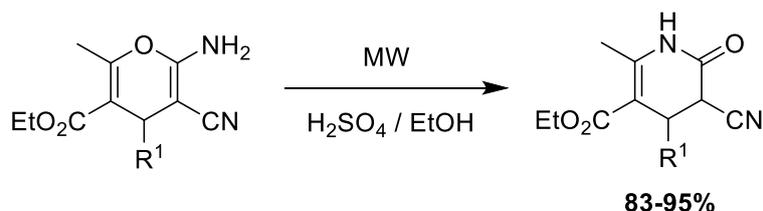
<sup>62</sup> Si, C.; Fales, K. R.; Boyer, R. D.; George Njoroge, F, *Tetrahedron Lett*, **2014**, *55*, 5529–5532.

<sup>63</sup> Rodríguez, H.; Suarez, M.; Pérez, R.; Petit, A.; Loupy, A, *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 3709–3712.

<sup>64</sup> Noguez, M. O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J. O.; Arroyo, G. A.; Pérez, F. J.; Suárez, M.; Miranda, R, *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641–2649.

<sup>65</sup> Ruiz, E.; Rodríguez, H.; Coro, J.; Salfrán, E.; Suárez, M.; Martínez-Alvarez, R.; Martín, N. *Ultrasound Sonochem.* **2011**, *18*, 32–36.

développement de procédures plus respectueuses de l'environnement. En 2013, Hernandez et coll.<sup>66</sup> ont décrit une réaction d'oxydation des dérivés de 4H-pyrane dans l'éthanol, en utilisant de l'acide sulfurique comme catalyseur et les micro-ondes comme source d'irradiation. Ils ont obtenu efficacement des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés multisubstitués avec des rendements élevés (**Schéma 26**).



**Schéma 26.** Préparation de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés par oxydation des dérivés de 4H-pyrane.

## II-2- Méthode de synthèse des dérivés de glutarimides

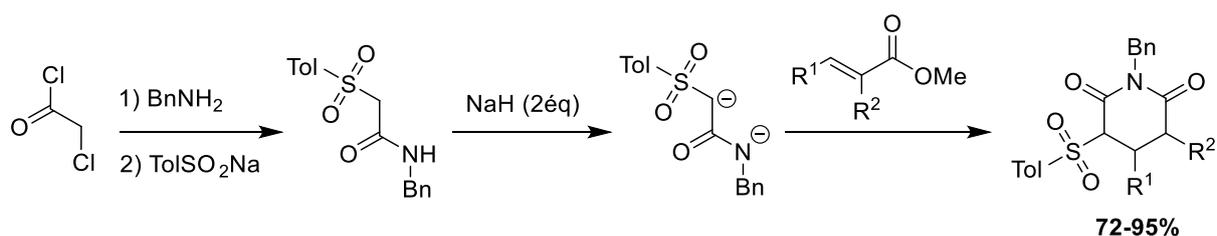
Tout comme pour les lactames, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées pour préparer des dérivés de glutarimides. Ces méthodes impliquent des réactions de cycloadditions ainsi que des réactions multicomposants, et elles utilisent une variété de réactifs, tels que les adduits de Baylis-Hillman. Dans cette section, nous explorerons en détail ces différentes approches, mettant en évidence les avantages qu'elles offrent pour rendre ces squelettes disponibles au sein des catalogues de molécules à fort potentiel.

### II-2-a-Cyclisation par des réactions de cycloaddition

Chang et coll.<sup>67</sup> ont élaboré une méthode de synthèse pour obtenir une famille de *N*-benzyl-3-toluenesulfonyl glutarimides substituées. Cette stratégie implique l'utilisation du *N*-Benzyl  $\alpha$ -sulfonylacétamide, formés en traitant du chlorure de chloroacétyle avec de la benzylamine et du *p*-toluènesulfinate de sodium. Après la réaction de l'acétamide avec deux équivalents d'hydrure de sodium, un dianion résultant réagit avec divers acrylates de méthyle substitués pour produire les glutarimides correspondante par une addition-1,4 suivie d'une cyclisation intramoléculaire (**Schéma 27**).

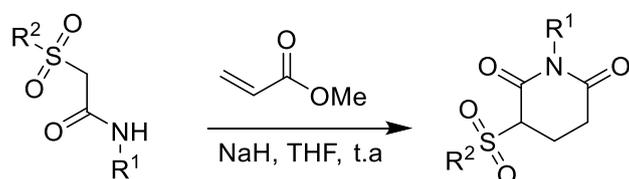
<sup>66</sup> Hernández, F.; Sánchez, A.; Rendón-Vallejo, P.; Millán-Pacheco, C.; Alcaraz, Y.; Delgado, F.; Vázquez, M.A.; Estrada-Soto, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 669–676.

<sup>67</sup> Chang, M.-Y.; Chang, B.-R.; Tai, H.-M.; Chang, N.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 10273–10276.



**Schéma 27.** Préparation de *N*-benzyl-3-toluènesulfonyl glutarimides.

Le même groupe a poussé plus loin ses recherches concernant les conditions et le mécanisme de la réaction précédente. Leurs conclusions indiquent que la nature des substituants R1 et R2, qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques, sur les sulfonamide, ainsi que le taux d'addition et la concentration de l'acrylate de méthyle, ont une incidence sur l'orientation de la réaction de cycloaddition, entraînant la formation de deux produits différents à six chaînons. Par conséquent, en ajustant les paramètres de la réaction, il est possible de contrôler de manière efficace la cycloaddition pour obtenir le squelette de glutarimides souhaité majoritairement, chacun présentant un potentiel d'activités biologiques diverses<sup>68</sup> (**Schéma 28**).

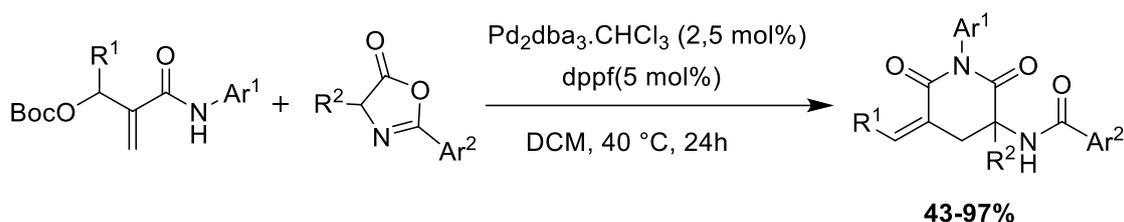


**Schéma 28.** Cycloaddition de sulfonamide sur l'acrylate de méthyle.

Une cycloaddition [4+2] catalysée par le palladium entre quelques amidocarbonates allyliques et d'oxazol-5-(4H)-ones s'est déroulée de manière efficace dans des conditions réactionnelles douces, conduisant à la formation de divers dérivés de glutarimide avec des rendements modérés à excellents. La réaction a eu lieu *via* un aza-1,4-dipôle résultant de la déprotonation *in situ* des carbonates allyliques à liaison amide<sup>69</sup> (**Schéma 29**).

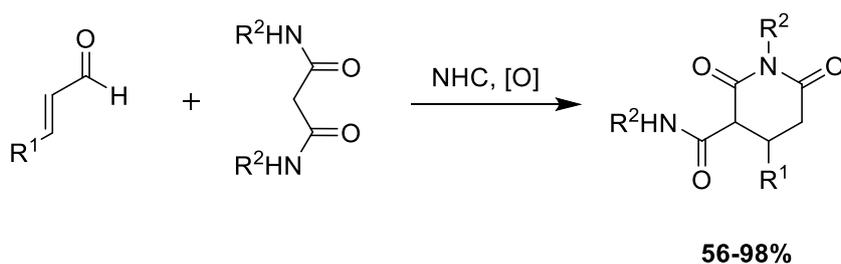
<sup>68</sup> Chang, M.-Y.; Chen, S.-T.; & Chang, N.-C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5075–5080.

<sup>69</sup> Wang, L.; Liu, M.; Lu, M.; Wang, B.; Han, Q.; Jin, J.; Yu, S.; Wu, Y.; Guo, H. *Org. Chem. Front.*, **2023**, 10, 813-818.



**Schéma 29.** Cycloaddition [4+2] entre des amidocarbonates allyliques et des oxazol-5-(4H)-ones.

La synthèse de glutarimides 3,4-disubstitués en ayant recours à une catalyse oxydative relativement méconnue du carbène N-hétérocyclique a été rapportée par Porey et coll.<sup>70</sup>. Cette réaction implique une annulation de type [3+3] entre quelques énals disponibles et de dérivés du malonamide (**Schéma 30**). Cette approche permet d'obtenir des glutarimides 3,4-disubstitués au cours d'une seule réaction chimique.



**Schéma 30.** Préparation des dérivés de glutarimides 3,4-disubstitués par catalyse oxydative.

### II-2-b-A partir d'adduits de Baylis-Hillman

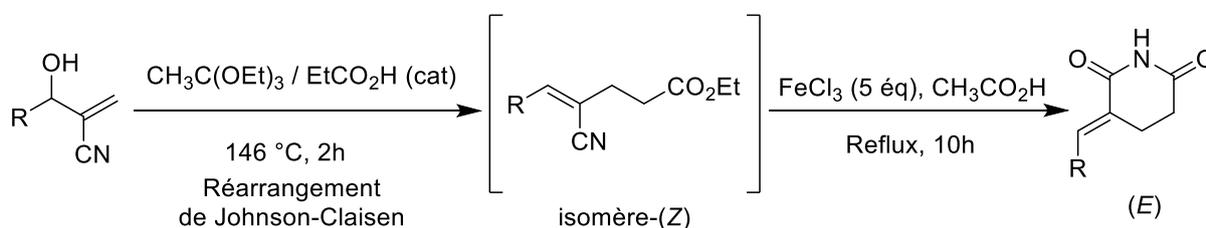
Les adduits Baylis-Hillman sont devenus des précurseurs précieux en chimie organique pour la préparation de composés hautement fonctionnalisés grâce à leur caractère électrophile intéressant.

À titre d'exemple, mentionnons le travail de D. Basavaiah et coll.<sup>71</sup> qui ont mis en lumière la transformation de l'alcool de Baylis-Hillman en une nouvelle famille de glutarimides substitués par des groupes aryl- et alkyl-ylènes en position 3. Dans une première étape, ils ont traité l'alcool avec de l'orthoacétate de triéthyle en présence de l'acide

<sup>70</sup> Porey, A.; Santra, S.; Guin, J. J. *Org. Chem.* **2019**, *84*, 5313–5327.

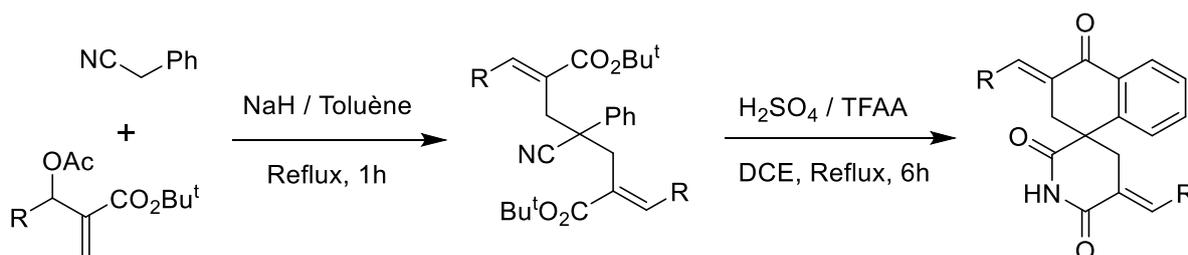
<sup>71</sup> Basavaiah, D.; Lenin, D. V.; & Devendar, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3538–3542.

propanoïque comme catalyseur. Ensuite, ils ont ajouté le  $\text{FeCl}_3$  dans de l'acide acétique pour réaliser une hydrolyse sélective du groupe nitrile pour obtenir les glutarimides recherchés (**Schéma 31**).



**Schéma 31.** Synthèse de glutarimides à partir de l'alcool de Baylis-Hillman.

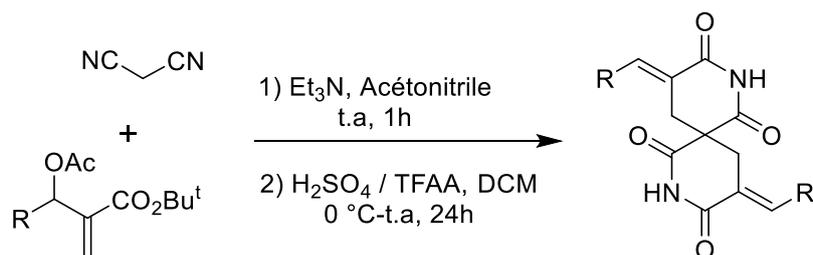
Dans le but de promouvoir davantage le développement de la chimie de Baylis-Hillman en tant que ressource précieuse pour la synthèse de diverses structures moléculaires hétérocycliques, le même groupe de chercheurs a élaboré une méthode pratique pour la création de spiro-glutarimides. La première étape consiste à effectuer une bisalkylation du cyanure de benzyle en utilisant des tert-butyl 3-acétoxy-3-aryl-2-méthylènepropanoates. Ensuite, une approche de biscyclisation est mise en œuvre, impliquant la formation successive de liaisons C-C et C-N grâce à une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire, suivie de l'hydrolyse du groupe nitrile, ce qui conduit à la formation du noyau de glutarimide<sup>72</sup> (**Schéma 32**).



**Schéma 32.** Préparation de spiro-glutarimides à partir des adduits de Baylis-Hillman.

Ces travaux ont décrit également la synthèse de dérivés spiro-bisglutarimides en une seule étape par bisalkylation du malononitrile, suivie d'une hydrolyse du groupe nitrile et d'une cyclisation subséquente<sup>72</sup> (**Schéma 33**).

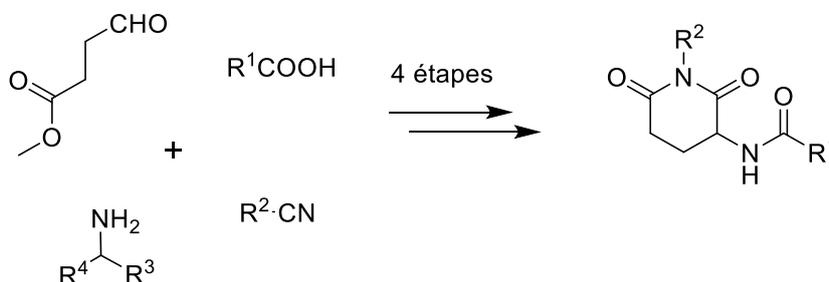
<sup>72</sup> Basavaiah, D.; Reddy, R. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1034–1039.



**Schéma 33.** Synthèse de spiro-bisglutarimide en utilisant une réaction « one pot ».

### II-2-c-Par des réactions multicomposants

Konstantinidou et coll.<sup>73</sup> ont décrit une nouvelle approche multicomposante pour la préparation de dérivés de glutarimide. Ils ont fait réagir le 4-oxobutanoate de méthyle avec des acides carboxyliques et des amines primaires en présence d'isonitriles. Le processus de synthèse global a été conçu comme une méthode en quatre étapes, commençant par une réaction d'Ugi à quatre composants pour former un intermédiaire bisamide. Suite à l'hydrolyse des esters en milieu basique, une cyclisation intramoléculaire s'est déroulée, favorisant ainsi la création de divers 3-amidoglutarimides (**Schéma 34**).



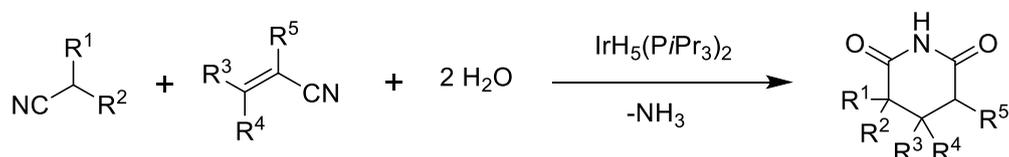
**Schéma 34.** Préparation de glutarimides via la réaction d'Ugi.

Une étude de recherche menée par Takaya et coll.<sup>74</sup> présente une nouvelle réaction monotope à trois composants en présence du polyhydrure d'iridium [IrH<sub>5</sub>(PiPr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Le complexe d'iridium, ayant des propriétés amphiphiles, déclenche initialement la réaction en activant les liaisons C-H des nitriles utilisés, créant ainsi des espèces carbanions qui sont utilisées pour la réaction d'addition de Michael sur les acrylonitriles employés. Ensuite, il active la triple liaison CN, ce qui facilite le processus d'hydratation-amidation, conduisant

<sup>73</sup> Konstantinidou, M.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Thuscik, J.; Doemling, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6714–6719.

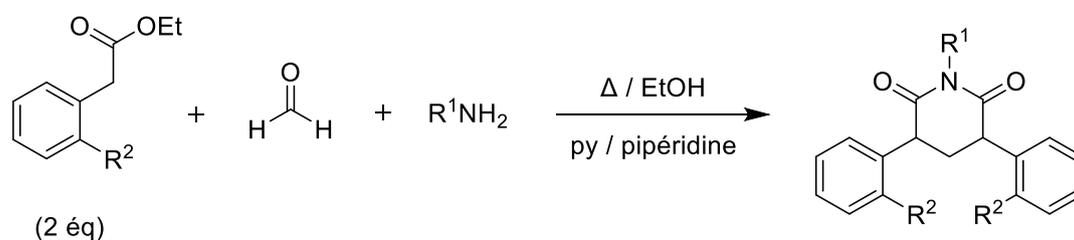
<sup>74</sup> Takaya, H.; Yoshida, K.; Isozaki, K.; Terai, H.; Murahashi, S.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3302 – 3304.

ainsi à la formation des glutarimides par cyclisation intramoléculaire (**Schéma 35**). Cette approche a permis la formation d'une large variété de dérivés de glutarimides avec de bons rendements.



**Schéma 35.** Préparation des dérivés de glutarimide diversement substitués en utilisant un complexe d'iridium.

Babu et coll.<sup>75</sup> ont démontré la possibilité de synthétiser des 3,6-diarylgutarimides en une seule étape en combinant des éthyl-2-arylacétates, du formaldéhyde et des amines aliphatiques ou aromatiques en utilisant une combinaison pyridine-pipéridine comme catalyseur. Les dérivés de glutarimides ont été obtenus avec des rendements satisfaisants, sans formation de produits secondaires (**Schéma 36**). Leurs recherches approfondies ont mis en évidence comment la nature électronique et la position des substitutions influencent l'activité anticonvulsante puissante des composés synthétisés.



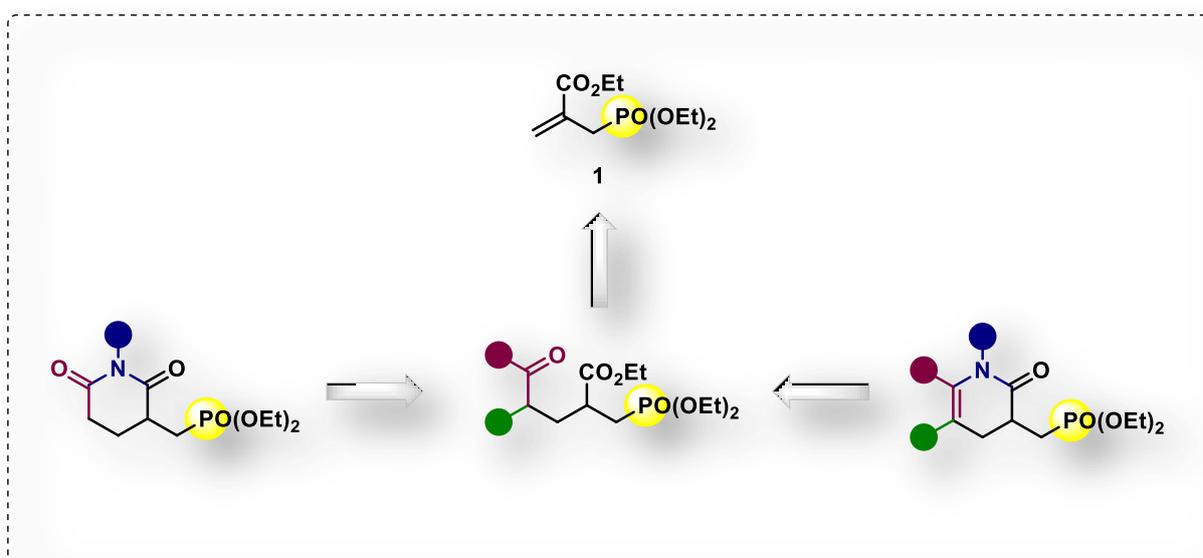
**Schéma 36.** Synthèse des 3,6-diarylgutarimides en une seule étape.

Comme nous l'avons exploré dans la première section de ce chapitre, il est évident qu'il existe encore un besoin de développement supplémentaire en ce qui concerne la synthèse des  $\delta$ -lactames et des dérivés de glutarimides. Cette piste de recherche requiert des études approfondies visant à découvrir de nouvelles méthodes de synthèse dans le but de produire de nouveaux agents thérapeutiques et biologiques potentiellement en demande.

<sup>75</sup> Babu, M.; Pitchumani, K.; Ramesh, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 1263–1266.

III- Travaux personnels : Nouvelle approche synthétique pour la préparation de nouvelles familles de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés et de dérivés de glutarimide phosphonaté

Dans la continuité de notre axe de recherche, qui se concentre sur l'incorporation du groupe phosphonate dans la conception de nouvelles architectures hétérocycliques en vue de créer des petites molécules dotées d'une activité biologique significative, nous avons élaboré une stratégie de synthèse à partir du même précurseur initial, l'allylphosphonate **1**, en minimisant le nombre d'étapes. Le développement de ce substrat de départ vers les squelettes  $\delta$ -lactames et glutarimides peut être réalisé à travers des intermédiaires 1,5-dicarbonyles, qui, par une simple cyclisation, conduisent à la formation des nouveaux squelettes hétérocycliques recherchés. Ces squelettes se caractériseront par la présence d'un atome de carbone stéréogène en position C3, associé à un groupe phosphonométhyle (**Figure 19**).



**Figure 19.** Stratégie de synthèse des nouveaux  $\delta$ -lactames et dérivés de glutarimides phosphonaté à partir d'intermédiaires 1,5-dicarbonylés.

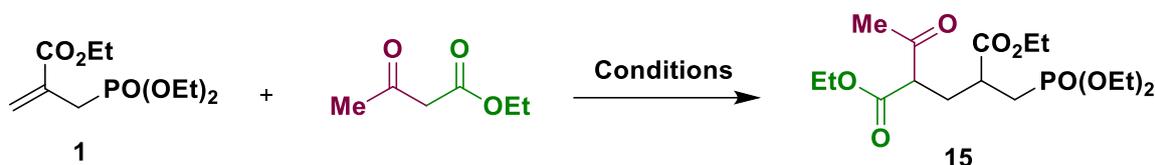
III-1-Préparation des intermédiaires 1,5-dicarbonylés

Les composés 1,5-dicarbonylés revêtent une importance cruciale dans les stratégies de synthèse hétérocycliques. Ces composés se présentent comme des briques moléculaires de base pour la création de structures complexes et diversifiées pour la construction des liaisons, telles que la formation de liaisons  $\alpha$ -carbone-carbone ( $\alpha$  - alkylation et arylation), les halogénations de carbone  $\alpha$  et l'oxydation du carbone  $\alpha$ , etc. Cette capacité de participer

activement à une diversité de méthodes de synthèse, facilite efficacement la formation de composés hétérocycliques qui sont des motifs structuraux essentiels dans de nombreuses molécules biologiquement actives, médicaments, et matériaux avancés<sup>76</sup>. Cet aspect a suscité un intérêt remarquable, conduisant ainsi au développement de plusieurs stratégies de synthèse permettant l'accès à ces composés clés<sup>77</sup>.

Dans le but de générer ces intermédiaires cruciaux, à savoir le 1,5-cétoester et le 1,5-diesters intermédiaires correspondants, nous avons commencé par réaliser une addition conjuguée de l'acétoacétate d'éthyle et du malonate de diéthyle sur notre précurseur de base, l'allylphosphonate **1**.

La réaction d'addition conjuguée de composés 1,3-dicarbonylés peut être réalisée en utilisant diverses bases<sup>78</sup> et catalyseurs<sup>79</sup>. Pour cela, nous avons commencé par optimiser les conditions réactionnelles d'addition conjuguée de l'acétoacétate d'éthyle sur l'allylphosphonate **1** en utilisant quelques bases dans le THF (**Schéma 37**) (**Tableau 2**).



**Schéma 37.** Préparation du cétoester.

---

<sup>76</sup> (a) Chamakh, A.; Amri, H. *Tetrahedron Lett*, **1998**, 39, 375-378; (b) W. M. Owton.; P. T. Gallagher.; M. Brunavs, *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 351.

<sup>77</sup> (a) Cai, S.; Lin, Z.; Lu, M.; Liu, B.; Gao, J.; Huang, M.; Gan, Z. *New J. Chem.*, **2020**, **44**, 16031-16035; (b) Gudimani, P.; Shastri, S. L.; Pawar, V.; Shastri, L. A.; Sungar, V. A. *Chemical Data Collections*, **2021**, 33, 100692.

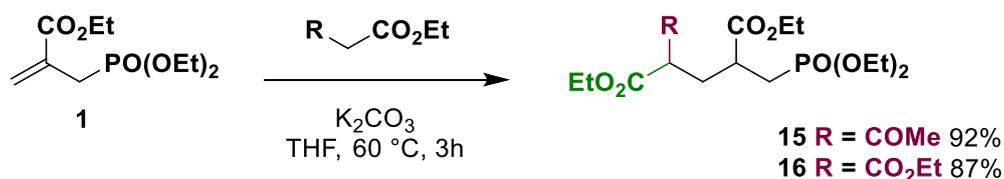
<sup>78</sup> Kim, J. N.; Im, Y. J.; Kim, J. M. *Tetrahedron Lett*, **2002**, 43, 6597-6600.

<sup>79</sup> Gowrisankar, S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett*, **2008**, 49, 6241-6244.

**Tableau 2.** Optimisation des conditions réactionnelles de l'addition de Michael.

Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, t.a., 48h	--
2	<i>t</i> -BuOK, THF, t.a., 48h	--
3	NaH, THF, t.a., 48h	--
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, 40 °C, 16h	78
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, 60 °C, 3h	92
6	<i>t</i> -BuOK, THF, 60 °C, 3h	37
7	NaH, THF, 60 °C, 3h	39

Nous avons remarqué que la réaction ne se produit pas à température ambiante, quelle que soit la nature de la base utilisée (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOK ou NaH) (Entrées 1-3). Le chauffage de la réaction à 60°C en présence de *t*-BuOK ou de NaH a conduit au cétdiester **15** avec des rendements de 37% et 39% respectivement (Entrée 6 et 7), en raison de la formation de plusieurs produits secondaires. Cependant, dans ces conditions, l'utilisation de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a permis d'obtenir avec succès l'adduit de Michael **15** avec un rendement de 92% et la possibilité de préparer le triester **16** avec un rendement de 87% en utilisant le malonate de diéthyle (Schéma 38).



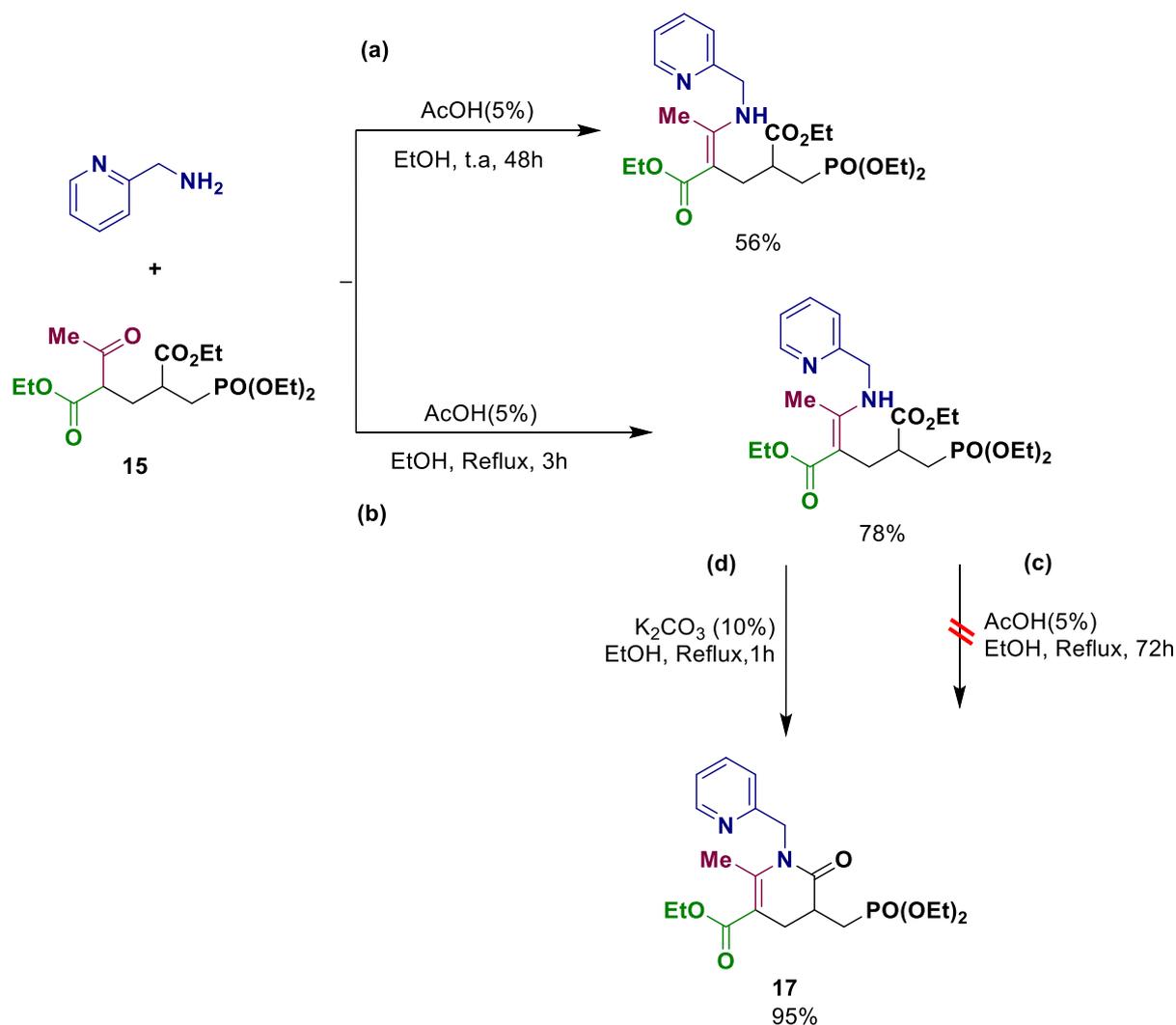
**Schéma 38.** Synthèse des intermédiaires cétdiester et triester par addition de Michael.

Le cétdiester **15** a été obtenu sous forme d'un mélange de deux tautomères en raison de l'existence d'un équilibre céto-énol, comme le révèle la spectroscopie RMN du <sup>31</sup>P. En effet, le spectre RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} présente deux signaux à 27,95 et 28 ppm correspondant à la forme céto, ainsi que deux autres signaux autour de 28,51 et 28,86 ppm, témoignant de la présence de la forme énol.

### III-2-Cyclisation de l'intermédiaires 1,5-cétoester

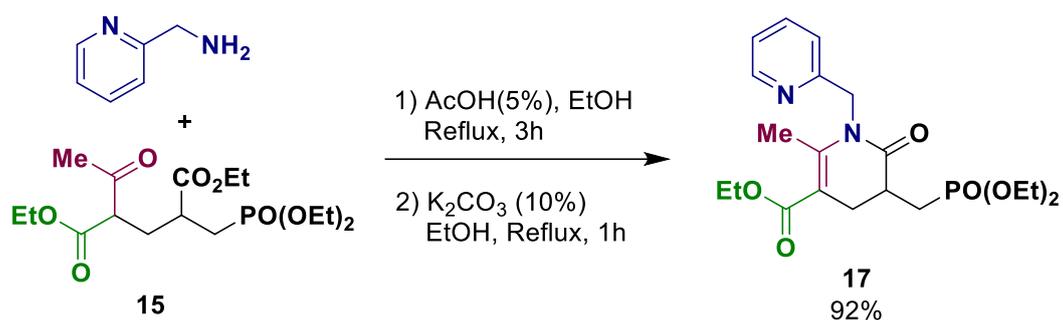
L'étape suivante concerne la transformation du cétoester **15** en  $\delta$ -lactames. (**Schéma 39**). Nous avons d'abord examiné l'action de la 2-picolylamine dans l'éthanol en présence d'acide acétique en tant que catalyseur à température ambiante (**a**). Le cétoester ne réagit pas complètement, même après 48 heures, et la réaction a conduit à la formation d'une énamine avec un rendement de 56%, résultant de la condensation de l'amine sur le groupe cétone du composé **15**. Lorsque nous avons chauffé la réaction dans l'éthanol, cela a entraîné une conversion complète du cétoester **15** en 3 heures, et nous avons obtenu à nouveau l'énamine avec un rendement de 78%, sans qu'aucune trace du lactame recherché ne soit détectée (**b**).

En chauffant l'énamine obtenue dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de  $K_2CO_3$ , on a obtenu le  $\delta$ -lactame  $\gamma,\delta$ -insaturé **17** avec un rendement de 95% (**d**). L'utilisation de  $K_2CO_3$  était essentielle pour transformer l'énamine, formée *in situ*, en  $\delta$ -lactame **17**. Nous avons remarqué que l'utilisation de bases de type amine telles que  $Et_3N$ , le DBU et la pyrrolidine n'entraînait pas la cyclisation de l'énamine intermédiaire.



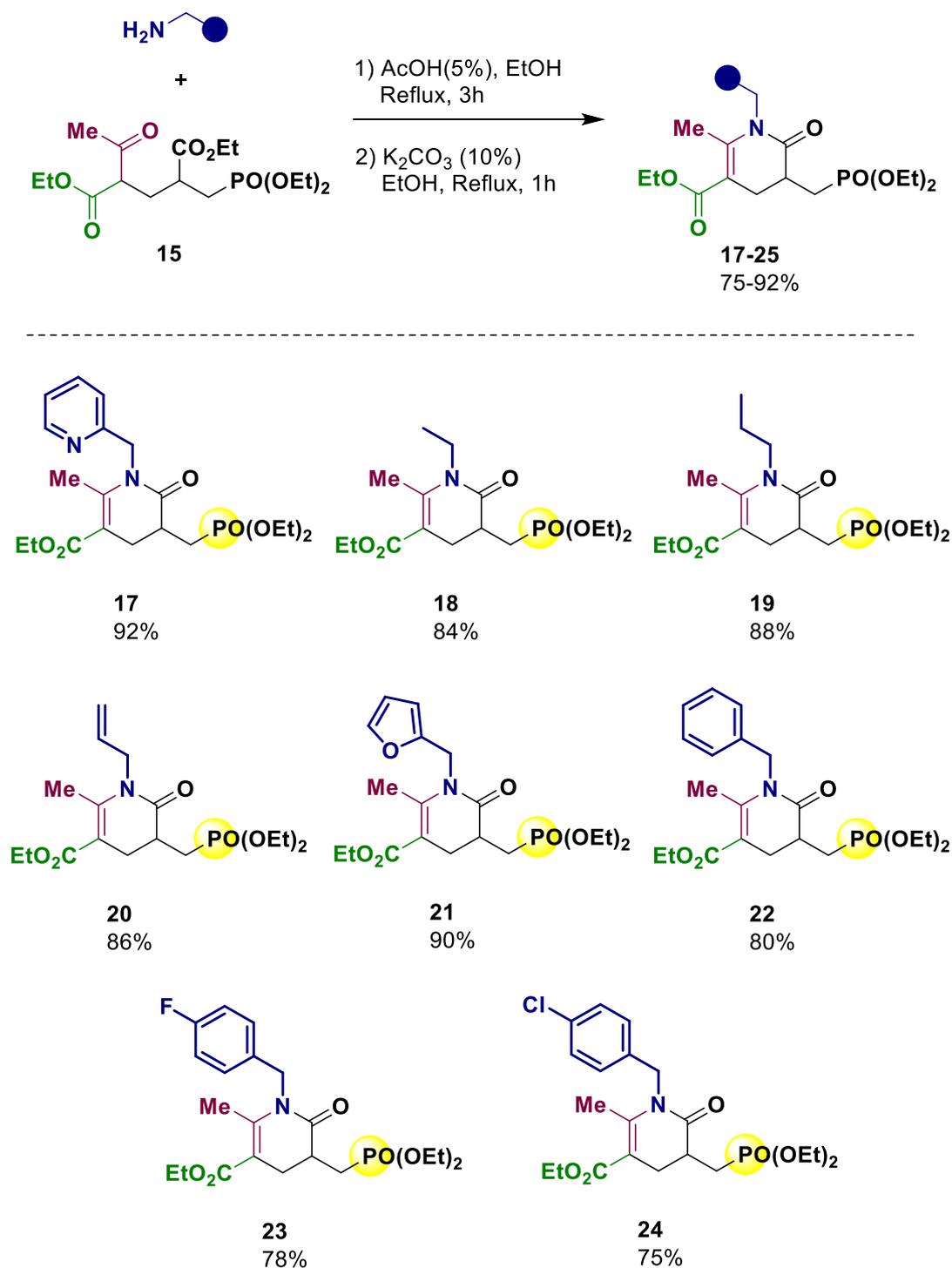
**Schéma 39.** Essais réalisés pour transformer le cétydiester **15** en  $\delta$ -lactame **17**.

En tenant compte de ces résultats, nous avons procédé à la réaction du cétydiester **15** avec la 2-picolylamine en présence d'acide acétique, suivi de l'addition de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  lors de la deuxième étape. Cette séquence réactionnelle a permis d'obtenir le  $\delta$ -lactame **17** attendu avec un rendement de 92%, sans isolement de l'énamine intermédiaire (**Schéma 40**).



**Schéma 40.** Transformation du cétdiester en  $\delta$ -lactame  $\gamma,\delta$ -insaturé correspondant.

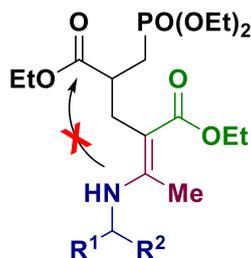
En utilisant ces conditions opératoires, la réaction du cétdiester **15** avec quelques amines primaires a donné naissance à une nouvelle famille de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés phosphonaté avec de bons rendements (**Schéma 41**).



**Schéma 41.** Nouvelle famille de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés phosphonatés.

Nous avons également constaté que la réaction de l'isopropylamine ou de la cyclohexylamine avec le cétoester **15** conduit uniquement aux énamines correspondantes et ne permet pas la formation des  $\delta$ -lactames attendus, même en utilisant un excès de  $K_2CO_3$  et en prolongeant le temps de réaction à 72 heures. Ceci est dû à la présence d'un substituant sur le

carbone  $\alpha$  de l'azote dans l'énamine engendrant ainsi une gêne stérique qui bloque la formation de lactame (**Schéma 42**). Nous avons également observé que dans ces conditions, le cétoester **15** ne réagit pas en présence d'amines aromatiques telles que l'aniline et le p-anisidine.



**Schéma 42.** Absence de cyclisation de l'énamine intermédiaire en présence d'un substituant sur le carbone  $\alpha$  de l'azote.

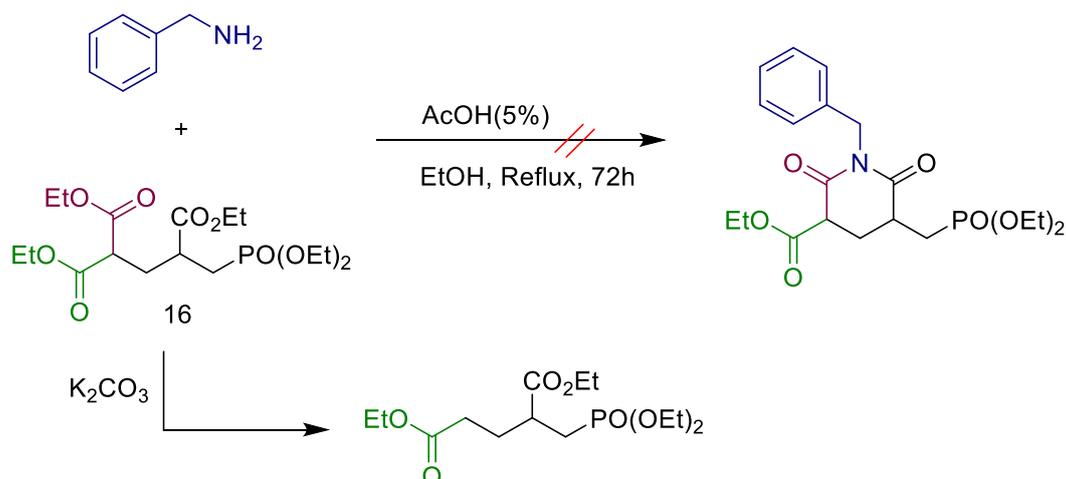
### III-3-Cyclisation de l'intermédiaire 1,5-diester

Nous avons envisagé de préparer de nouveaux dérivés de glutarimide en examinant la réactivité du triester **16** vis-à-vis de la benzylamine.

D'abord, nous avons constaté que l'utilisation des conditions de synthèse des  $\delta$ -lactames ne peut pas fonctionner. En effet, la réaction du triester **16** avec la benzylamine sous reflux d'éthanol en présence d'acide acétique n'a pas avancé, même après 72 heures. Lorsque nous avons ajouté du  $K_2CO_3$  à une étape ultérieure, cela a entraîné une décarboxylation, produisant ainsi un 1,5-diester qui ne réagissait pas avec la benzylamine. Une telle rupture de liaison carbone-carbone  $\beta$ -dicarbonyle en milieu basique a été rapportée dans la littérature<sup>80</sup>. L'utilisation d'acides de Lewis tels que  $ZnCl_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$  et  $BF_3$  n'a pas conduit au glutarimide souhaité (**Schéma 43**).

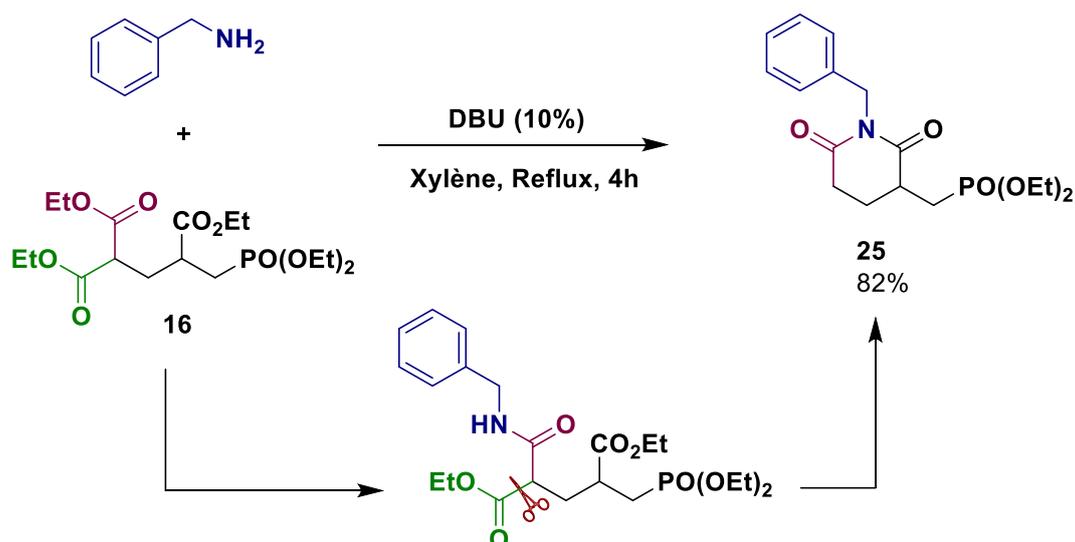
---

<sup>80</sup> (a) M. Jukic, D. Sterk, Z. Casar, *Curr. Organ. Synth.* **2012**, 9, 488; b) G.-X. Cai, J. Wen, T.-T. Lai, X. Dan, C.-H. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 1, 2390.



**Schéma 43.** Décarboxylation du composé triester en milieu acide.

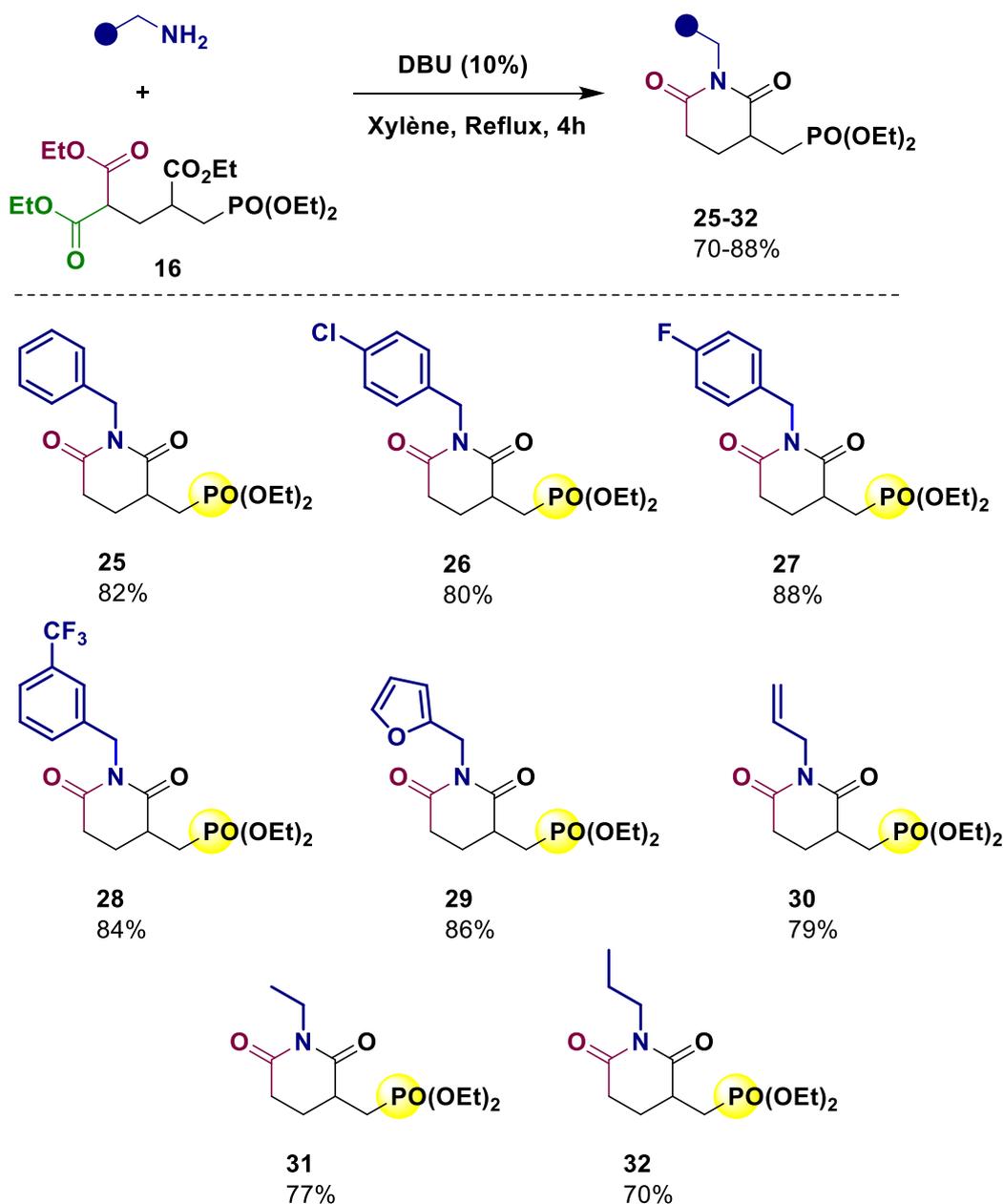
Après, nous avons chauffé la réaction sous reflux de xylène pendant 2,5 heures ce qui a entraîné une conversion totale du triester **16** en un amide acyclique rapidement dégradable. Ensuite, nous avons effectué la réaction dans les mêmes conditions et nous avons ajouté la DBU (10 %) à la solution après 2,5 heures de chauffage sous reflux de xylène. La réaction a conduit à la formation du glutarimide **25** avec un rendement de 82%. Ce résultat indique que le processus démarre en initiant la création d'un amide intermédiaire, lequel, en présence de DBU, subit une cyclisation pour former un glutarimide décarboxylé **25** (Schéma 44).



**Schéma 44.** Synthèse du glutarimide correspondant par cyclisation de l'amide acyclique formé *in situ*.

Nous avons constaté que la dééthoxycarbonylation ne pouvait pas être évitée même en réduisant la quantité de base. En effet, l'utilisation de 10% en mole de DBU était essentielle pour convertir l'amide intermédiaire en glutarimide. Même après 48 heures de reflux, l'utilisation de 5 mol% de DBU n'a pas conduit à une conversion complète de l'amide acyclique en glutarimide.

En utilisant ces conditions, la réaction du triester **16** et des amines primaires sous reflux de xylène, suivie de l'ajout de DBU, engendre une nouvelle série de glutarimides phosphonométhylés **25-32** avec des rendements satisfaisants (**Schéma 45**).



**Schéma 45.** Synthèse d'une nouvelle famille de glutarimides phosphonaté.

IV- Evaluation de l'activité biologique des  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés et de dérivés de glutarimide phosphonaté (en collaboration avec l'équipe du Dr.Hajer Bougatef<sup>81</sup>)

L'hypertension est un facteur de risque potentiel pour les maladies cardiovasculaires et constitue la principale cause de mortalité dans le monde<sup>82</sup>. L'enzyme de conversion de

<sup>81</sup> A. Abdelli.; O. Bejaoui.; H. Bougatef.; S. Ouni.; A. Sila.; H. M'Rabet.; X. Moreau.; M. L. Efrit.; D. Prim. *J Heterocyclic Chem.* **2022**, 1–10.

l'angiotensine-I (ECA) joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle<sup>83</sup>. En effet, l'ECA peut (i) augmenter la pression artérielle en convertissant l'angiotensine I en angiotensine II (un puissant vasoconstricteur) ; (ii) catalyser la dégradation de la bradykinine (un peptide vasodilatateur). Par conséquent, l'inhibition de l'ECA est considérée comme une approche thérapeutique efficace pour le traitement de l'hypertension, et des inhibiteurs de l'ECA commerciaux tels que le captopril, le lisinopril et l'énalapril sont utilisés comme médicaments antihypertenseurs en clinique<sup>84</sup>.

L'activité inhibitrice *in vitro* de l'ECA de trois  $\delta$ -lactames et de trois dérivés de glutarimide a été mesurée à l'aide d'une méthode colorimétrique développée par Nakamura et coll.<sup>85</sup>. Le protocole est basé sur l'hydrolyse du substrat synthétique Hippuryl-L-histidyl-L-leucine (HHL) par l'ECA pour former de l'acide hippurique (HA). La quantité d'HA libérée est directement proportionnelle à l'activité de l'ECA. Le **captopril** ( $IC_{50} = 0,07\text{mg/mL}$ ), un médicament spécialement développé pour le traitement de l'hypertension, a été utilisé comme référence pour comparer l'activité inhibitrice des  $\delta$ -lactames et des dérivés de glutarimide testés. Les expériences menées à différentes concentrations ont révélé que les  $\delta$ -lactames (**17**, **20** et **22**) et les glutarimides (**25**, **26** et **30**) présentaient une inhibition dose-dépendante de l'activité de l'ECA. Les valeurs de  $CI_{50}$  des  $\delta$ -lactames et des glutarimides actifs sont fournies dans le **Tableau 3**.

Pour les  $\delta$ -lactames testés, l'évaluation des valeurs de  $CI_{50}$  a révélé que l'activité d'inhibition de l'ECA dépend de la nature du substituant sur l'atome d'azote du cycle lactame. En effet, le  $\delta$ -lactame **17**, portant un groupe (pyridin-2-ylméthyl), est le meilleur inhibiteur de l'ECA de sa famille avec un  $CI_{50}$  de 0,19 mg/ml, tandis que la présence d'un groupe allyle ou benzyle entraîne une légère réduction de l'activité d'inhibition de l'ECA (**20**,  $CI_{50} = 0,27$  mg/ml et **22**,  $CI_{50} = 0,25$  mg/ml). Les valeurs de  $CI_{50}$  ont également révélé que le glutarimide **26**, portant un groupe (4-chlorobenzyle) sur l'azote, est le meilleur inhibiteur de l'ECA avec le  $CI_{50}$  le plus bas (0,02 mg/ml). Cette activité a été préservée lorsque l'azote a été substitué par un groupe benzyle, comme dans le glutarimide **25** ( $CI_{50} = 0,03$  mg/ml).

---

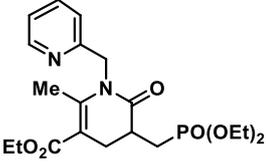
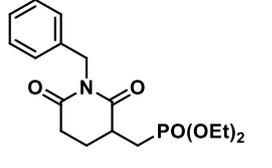
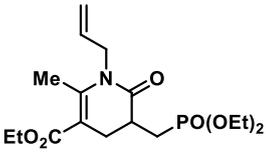
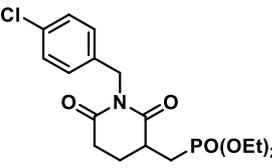
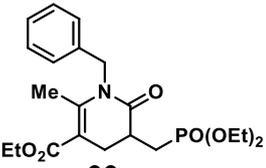
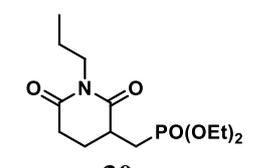
<sup>82</sup> S. Oparil.; M. C. Acelayado.; G. L. Bakris, D. R. Berlowitz.; R. Cífkova.; A. F. Dominiczak, G. Grassi.; J. Jordan, N. R. Poulter.; A. Rodgers.; P. K. Whelton, *Nat. Rev. Dis. Primers*, **2018**, *4*, 18014.

<sup>83</sup> C.-L. Jao.; S.-L. Huang.; K.-C. Hsu, *BioMedicine*, **2012**, *2*, 130.

<sup>84</sup> L. Paiva.; E. Lima.; A. I. Neto.; J. Baptista, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, *131*, 503.

<sup>85</sup> Y. Nakamura.; N. Yamamoto.; K. Sakai.; A. Okubo.; S. Yamazaki.; T. Takano. *J. Dairy Sci.* **1995**, *78*, 777.

Tableau 3<sup>86</sup> :

Lactames	IC <sub>50</sub> (mg/mL)	Glutarimides	IC <sub>50</sub> (mg/mL)
 <p><b>17</b></p>	0,19	 <p><b>25</b></p>	0,03
 <p><b>20</b></p>	0,27	 <p><b>26</b></p>	0,02
 <p><b>22</b></p>	0,25	 <p><b>30</b></p>	-- <sup>a</sup>

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> valeur non détectée

## Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser de nouvelles familles de dérivés phosphonaté de  $\gamma,\delta$ -insaturés  $\delta$ -lactames et de glutarimides portant un groupement méthylphosphonate sur le carbone C3. La voie de synthèse est basée sur la préparation d'intermédiaires de cétoesters et de triesters phosphonaté à partir du précurseur d'allylphosphonate. La construction des squelettes  $\delta$ -lactame et glutarimide a été réalisée en utilisant diverses amines primaires impliquant un processus d'amidation-hétérocyclisation intramoléculaire activé par une base. Certains dérivés synthétisés de  $\delta$ -lactames et de glutarimides se sont avérés prometteurs pour le traitement de l'hypertension. L'analyse de leurs valeurs de IC<sub>50</sub> a révélé que l'activité inhibitrice in vitro de l'ECA dépend du type de substituant sur l'atome d'azote des hétérocycles synthétisés.

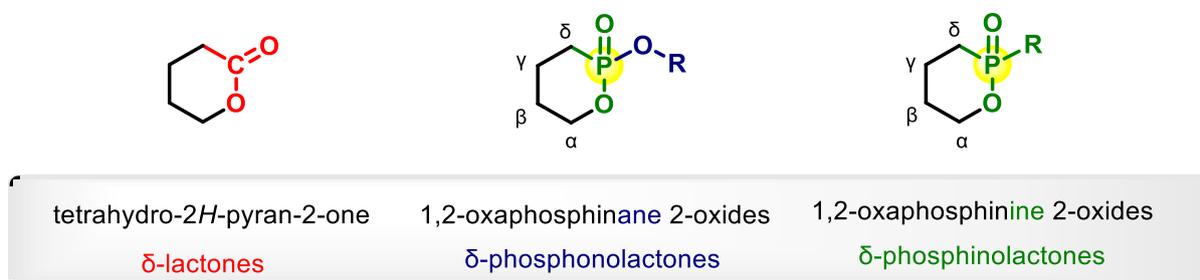
<sup>86</sup> A. Selmi.; R. Aydi.; O. Kammoun.; H. Bougatef.; A. Bougatef.; N. Miled.; O. A. Alghamdi.; M. Kammoun, *J. Mol. Struct.* **2021**, 1235, 130230.

# **Chapitre III :**

## **Synthèse de $\delta$ -phosphinolactones**

## Introduction

Malgré la longue histoire des molécules organophosphorées, leurs méthodes de synthèse largement développées et leurs activités biologiques qui les ont qualifiées de candidats potentiels pour des applications en sciences de la vie, les membres de cette vaste famille incorporant un atome de phosphore au sein d'un hétérocyclique restent sous étudiée. Cependant, au cours des dernières décennies, les hétérocycles comprenant un atome d'oxygène et un atome de phosphore voisins, les 1,2-oxaphosphahétérocycles, ont commencé à susciter un intérêt croissant. Parmi ces derniers figurent en particulier les 1,2-oxaphosphinane 2-oxides et les 1,2-oxaphosphinine 2-oxides, également connus sous les noms de  $\delta$ -phosphonolactones ( $\delta$ -phostones) et de  $\delta$ -phosphinolactones ( $\delta$ -phostines) (**Figure 20**). Ces deux familles de composés présentent une excellente biocompatibilité<sup>87</sup>. Cette propriété rend les analogues phosphorés de  $\delta$ -lactones, particulièrement prometteurs dans la conception et le développement de candidats médicaments, et contribue au regain d'intérêt de ces hétérocycles. Dans ce chapitre, les 1,2-oxaphosphinane 2-oxides et les 1,2-oxaphosphinine 2-oxides seront mentionnés sous le terme de  $\delta$ -phosphonolactones et de  $\delta$ -phosphinolactones.



**Figure 20.** Les analogues phosphorés des  $\delta$ -lactones.

Plusieurs études récentes et revues de la littérature confirment l'intérêt de la communauté scientifique pour les  $\delta$ -phosphonolactones, les  $\delta$ -phosphinolactones et leurs dérivés benzo-condensés ainsi que leurs activités potentielles sur le plan biologique et thérapeutique<sup>88</sup>. Ces activités potentielles ont motivé le développement de méthodes de synthèse efficaces,

<sup>87</sup> Volle, J.-N.; Guillon, R.; Bancel, F.; Bekro, Y.-A.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2016**, *118*, 129.

<sup>88</sup> (a) B, Li.; B, Zhou.; H, Lu.; L, Ma.; A, Y, Peng.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 1955; (b) Hernandez-Guerra, D.; Kennedy, A. R.; Leon, E. I.; Martin, A.; Perez-Martin, I.; Rodriguez, M. S.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4861; (c) Fagadar-Cosma, E.; Laichici, M.; Fagadar-Cosma, G.; Vlascici, D. *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 1031.

sélectives de ces composés phosphorés. Dans ce contexte, il faut pourtant distinguer les  $\delta$ -phosphonolactones des  $\delta$ -phosphinolactones. En effet, le développement d'outils méthodologiques de synthèse des  $\delta$ -phosphonolactones connaît une croissance pérenne depuis plusieurs années<sup>89</sup>. Par contre, les analogues  $\delta$ -phosphinolactones restent moins étudiées. Notre étude bibliographique sur ce sujet, indique qu'il existe un nombre plus limité de stratégies de synthèse visant l'élaboration des  $\delta$ -phosphinolactones. En dépit des premiers exemples d'activités biologiques prometteuses dans la série des  $\delta$ -phosphinolactones, le manque de diversité des outils de synthèse ralentit probablement le développement, l'étude des propriétés et des activités biologiques de cette famille de composés hétérocycliques. Par conséquent, la conception de nouvelles voies d'accès à ces cibles, plus durables et vertueuses vis-à-vis des enjeux environnementaux modernes, représente un défi pour les chimistes. Ce chapitre résumera tout d'abord les activités biologiques des  $\delta$ -phosphono- et  $\delta$ -phosphinolactones. Une seconde partie traitera des principales méthodes de synthèses de ces hétérocycles décrites dans la littérature. Enfin, mes travaux de recherche personnels dans ce domaine seront détaillés.

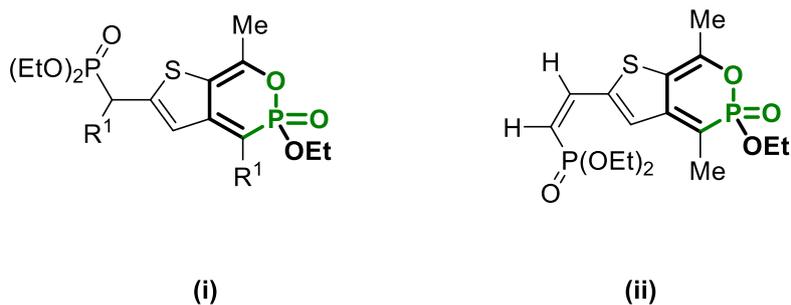
#### I- Activités biologiques et intérêts des $\delta$ -phosphonolactones et des $\delta$ -phosphinolactones

Dans le cadre d'une étude visant à évaluer l'activité anti-inflammatoire des O,P-hétérocycles, Abdou et coll.<sup>90</sup> ont décrit la synthèse de nouvelles  $\delta$ -phosphonolactones associées à un thiophène condensé et à un bras porteur d'un motif phosphonate (**Figure 21**). Leurs recherches démontrent que ces nouvelles molécules se sont avérées prometteuses lorsqu'elles ont été testées en tant qu'agents anti-inflammatoires contre l'inflammation induite par injection sous-cutanée de carraghénane chez les rats.

---

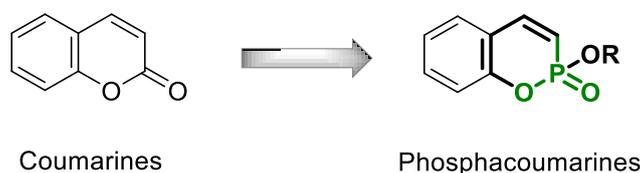
<sup>89</sup> Ceradini, D.; Shubin, K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 1167.

<sup>90</sup> Abdou, W.M.; Kamel, A.A.; Shaddy, A.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5217.



**Figure 21.** Dérivés de  $\delta$ -phosphinolactones doués d'activités anti-inflammatoires.

Les coumarines sont des hétérocycles condensés, appartenant à la famille des benzopyrones. Ces molécules ont suscité un intérêt considérable en raison de leurs diverses activités biologiques. Ces activités englobent des effets antitumoraux, des propriétés anti-VIH, antioxydantes, vasorelaxantes, antimicrobiennes, une inhibition de la sérine protéase, et autres propriétés anticancéreuses<sup>91</sup>. L'incorporation dans ce motif d'un atome de phosphore donne lieu à des phosphacoumarines (**Figure 22**). L'exploration des propriétés des phosphacoumarines a été réalisée et suggère des activités biologiques similaires à celles des coumarines.

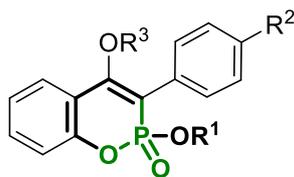


**Figure 22.** Les phosphacoumarines, des analogues phosphonatéés des coumarines.

L'activité inhibitrice de l'enzyme SHP-1, une tyrosine phosphatase (PTP) qui joue un rôle crucial dans la régulation de la signalisation cellulaire a été étudiée par Zhao et coll.<sup>92</sup>. La SHP-1 a été impliquée dans plusieurs maladies, notamment certains cancers et troubles auto-immunes. Les dérivés de phosphacoumarine développés par Zhao (**Figure 24**) ont montré une bonne activité inhibitrice de la SHP-1, fournissant ainsi des structures prometteuses pour la conception et le développement ultérieurs de nouveaux inhibiteurs de PTP (**Figure 23**).

<sup>91</sup> (a) Rostom, B.; Karaky, R.; Kassab, I.; Sylla-Iyarreta Veitia, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2022**, 922, 174867; (b) Rawat, A.; A. Reddy, A.V.B. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 5, 100038.

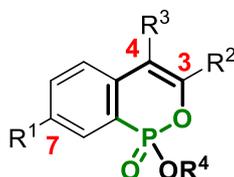
<sup>92</sup> Li, X.; Zhang, D.; Pang, H.; Shen, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4919.



**Figure 23.** Phosphacoumarines inhibiteurs de l'enzyme SHP-1.

La carboxyl-esterase, plus couramment désignée sous le terme CEase, joue un rôle crucial dans la dégradation des esters carboxyliques. Ces derniers participent de manière significative à divers processus biologiques<sup>93</sup>. Par exemple, l'inhibition sélective de la carboxyl-estérase (CEase) revêt une importance considérable dans divers contextes, notamment dans la modulation du métabolisme des médicaments. En ciblant spécifiquement cette enzyme, il devient possible de réguler la durée d'action des principes actifs dans l'organisme, tout en offrant une opportunité d'explorer leurs mécanismes d'action et d'évaluer leur efficacité<sup>94</sup>.

Dans le cadre d'une étude menée par Li et coll.<sup>2a</sup>, quarante-cinq phosphaisocoumarines ont été synthétisées et évaluées *in vitro* en tant qu'inhibiteurs de la CEase pancréatique porcine (**Figure 24**). Les résultats indiquent que les phosphaisocoumarines synthétisées pourraient représenter des cibles prometteuses dans le domaine des nouveaux inhibiteurs de la CEase. L'étude des corrélations structure-activité de ces phosphaisocoumarines, a révélé que la présence d'un substituent halogène, d'un groupe phényléthynyle ou benzoylméthyle en position 4, d'un groupe aryle en position 3, et l'absence de substituent en position 7 favorisent l'inhibition de la CEase. La décoration optimale de la plateforme moléculaire « phosphaisocoumarine » est donc un enjeu et requiert le développement de voies d'accès robustes et modulables.

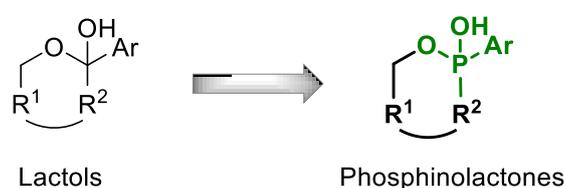


**Figure 24.** Phosphaisocoumarines inhibiteurs de la CEase pancréatique porcine.

<sup>93</sup> Mohd. Johan, U.U.; Abd. Rahman, R.N.Z.R.; Kamarudin, N.H.A.; Ali, M. S. M. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2021**, 205, 111882.

<sup>94</sup> Lan, L.; Ren, X.; Yang, J.; Liu, D.; Zhang, C. *Bioorganic Chemistry*, **2019**, 94, 103388.

Le motif phosphinolactone peut être considéré comme isostérique du groupe lactol en raison de leurs caractéristiques similaires en termes de taille, de forme et de distribution des charges (**Figure 25**). Cette similitude permet leur interchangeabilité dans certaines situations sans altérer de manière significative leurs propriétés chimiques ou physiques. Ce fragment agit également comme un excellent accepteur de liaison hydrogène et un agent de complexation métallique et offre un squelette prometteur pour la conception de médicaments innovants<sup>95</sup>.



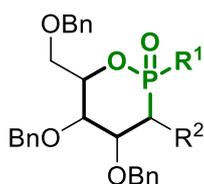
**Figure 25.** La similarité isostérique entre la phosphinolactone et le groupe lactol.

Indépendamment de la nature de la liaison phosphoryle (P=O), ces composés présentent une basicité élevée de Lewis/Brönsted. De manière similaire aux observations faites avec les dérivés de glycopyranoside, les cycles à six chaînons contenant du phosphore démontrent des interactions stéréoélectroniques dépendantes de la présence de l'atome de phosphore d'une part et sont étroitement liées à l'effet anomérique d'autre part. Cette caractéristique suggère la capacité des phosphinosucres à imiter l'état de transition intervenant dans les réactions d'hydrolyse catalysées par les glycosidases. De plus, une caractéristique remarquable des oxaphosphinanes est leur résistance accrue à l'ouverture/fermeture du cycle entre les formes en « chaîne ouverte » et « cyclique-pyranose ». Bien que des modifications des groupes lactol aient déjà été explorées dans les C-glycosides comme l'incorporation d'atome d'azote et de soufre (aza- ou thio-sucres), conduisant à des composés d'intérêt thérapeutique, les analogues phosphorés se distinguent de la famille des  $\delta$ -phostones par la présence d'une liaison P-C exocyclique. Cette particularité structurale confère une stabilité accrue aux molécules de cette série.

<sup>95</sup> Volle, J.-N.; Filippini, D.; Krawczyk, B.; Kaloyanov, N.; Van der Lee, A.; Maurice, T.; Virieux, D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1438.

Les gliomes malins résultent d'une prolifération anormale des cellules gliales du cerveau, dont la fonction principale est de soutenir et de protéger les cellules nerveuses<sup>96</sup>. En raison de leur capacité à envahir les tissus environnants et à se propager dans d'autres zones du cerveau, ces tumeurs sont parmi les cancers cérébraux primaires les plus courants et les plus agressifs. Les glioblastomes, représentant entre 60 et 70% de tous les gliomes malins primaires diagnostiqués, se caractérisent par une croissance agressive, une progression rapide et une résistance aux traitements disponibles<sup>97</sup>. Les molécules actuellement en essai clinique pour les gliomes de haut grade sont issues de composés existants sélectionnés pour d'autres types de cancers. Malgré leur efficacité, ces agents entraînent divers effets secondaires, tels que des hémorragies intracrâniennes<sup>98</sup>.

Dans ce contexte, Pirat et coll.<sup>99</sup> ont entrepris le développement d'une nouvelle thérapie antigliome en utilisant de nouveaux dérivés de  $\delta$ -phostine, évalués pour leur activité antiproliférative sur des lignées cellulaires de glioblastome couramment étudiées, telles que la lignée C6. L'évaluation de vingt-six composés a révélé que la plupart de ces  $\delta$ -phostines sont des agents antigliomes efficaces, présentant simultanément une faible toxicité pour les cellules gliales. La possibilité de modifier facilement les groupes substituants au niveau du phosphore et du carbone C-2 des phostines ouvre la voie à un développement ultérieur de cette famille en vue d'une utilisation thérapeutique (**Figure 26**).



**Figure 26.** Des dérivés de phostines à activité antiproliférative.

Dans une étude plus récente, Pirat et coll.<sup>100</sup> ont développé une nouvelle famille de phostines, conçue pour mimer les C-glycosides (**Figure 27**). Plusieurs propriétés de ces

<sup>96</sup> Ji, X.; Ding, W.; Wang, J.; Zhou, B.; Li, Y.; Jiang, W.; Pan, H.; Gu, J.; Sun, X. *Cancer/Radiothérapie*, **2023**, 27, 425.

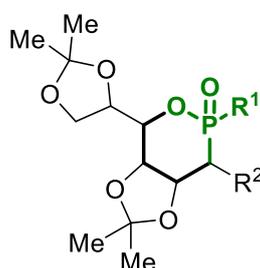
<sup>97</sup> (a) Fisher, J. P.; Adamson, D. C. *Biomedicines*, **2021**, 9, 324; (b) Mesti, T.; Ocvirk, J. *Radiol Oncol.* **2016**, 50, 129-138.

<sup>98</sup> Fraum, T. J.; Kreisl, T. N.; Sul, J.; Fine, H. A.; Iwamoto, F. M. *J. Neurooncol.* **2011**, 105, 287-289.

<sup>99</sup> Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M.-H.; Bakalara, N. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 2196.

<sup>100</sup> Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Decoux, M.; Loiseau, S.; Rolland, M.; Lecouvey, M.; Hugnot, J.-P.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Pirat, J.-L.; Bakalara, N. *Med. Chem.*, **2014**, 57, 20, 8293.

composés ont été évalués, notamment leur activité antiproliférative qui présente la capacité à inhiber la croissance des cellules cancéreuses. L'étude a identifié dix composés d'une nouvelle famille de P-Glycosides, qui ont montré des effets inhibiteurs notables. Ces phosphines ont été efficace non seulement contre la prolifération des cellules de glioblastome et des cellules souches de glioblastome, mais elles ont également démontré une inhibition de la croissance de cellules provenant d'autres types de cancers, tels que le cancer de la peau (lignées *MDAMB435* et *A431*), le cancer du sein (ligne *MDAMB231*), et le cancer du foie (ligne *HuH7*).



**Figure 27.** Des analogues phosphinés du C-glycoside inhibant la migration et l'invasion des lignes cancéreuses.

## II-Méthode de synthèse des $\delta$ -phosphinolactones

Comme précédemment détaillé, en dépit de la similarité de structure entre les  $\delta$ -phosphinolactones et les  $\delta$ -phosphonolactones, leurs réponses biologiques demeurent distinctes, voir incomparables. Ces distinctions s'étendent également aux stratégies de synthèse utilisées pour construire ces architectures moléculaires. En effet, si la synthèse des  $\delta$ -phosphonolactones, et des benzo- $\delta$ -phosphonolactones est abondamment documentée<sup>101</sup>, les méthodes d'accès aux  $\delta$ -phosphinolactones, restent plus rarement décrites

Les stratégies de synthèse des  $\delta$ -phosphinolactones rapportées dans la littérature reposent principalement sur la construction de l'hétérocycle phosphoré. Nous détaillerons davantage ces stratégies de synthèse dans la section suivante de ce chapitre. Parmi les méthodologies les plus séduisantes figurent la cyclisation par formation de liaison C-O ou C-P, l'extension de cycle, la métathèse des oléfines et la réaction d'annulation (**Figure 28**).

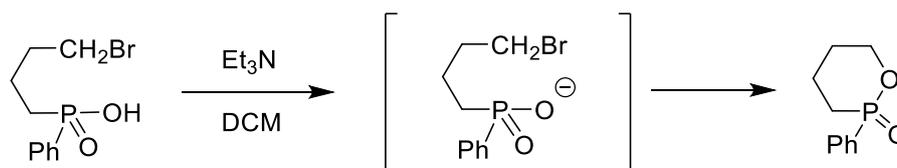
<sup>101</sup> (a) Son, J.-Y.; Kim, H.; Jeon, W. H.; Baek, Y.; Seo, B.; Um, K.; Lee, K.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 3194; (b) Fu, Z. C.; Sun, S. M.; Yang, A. J.; Sun, F.; Xu, J. X. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 13124; (c) Estruch-Blasco, M.; Felipe-Blanco, D.; Bosque, I.; Gonzalez-Gomez, J. C. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 14473.



**Figure 28.** Méthode de synthèse des  $\delta$ -phosphinolactones.

### II-1- Cyclisation par formation de liaison C-O

Dans une étude réalisée par Chaudhry et coll.<sup>102</sup> qui vise à examiner la vitesse de formation des phosphonates à cinq et six chaînons par une réaction d'estérification, la synthèse d'un O,P-hétérocycle est décrite à partir des acides bromoalkylphosphiniques en présence de triéthylamine. La cyclisation implique l'attaque nucléophile de l'anion oxygène d'un acide bromophosphinique en milieu basique (Schéma 46).



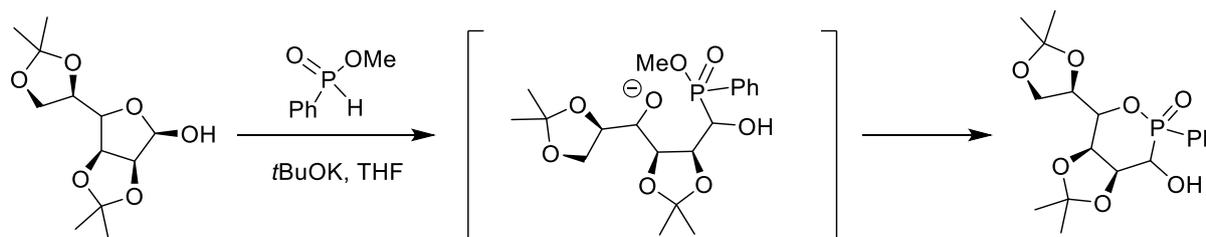
**Schéma 46.** Cyclisation de l'acide bromoalkylphosphinique.

### II-2-Cyclisation par extension de cycle

L'équipe de Pirat a conçu une séquence réactionnelle en deux étapes pour synthétiser un premier exemple d'aryl-phosphinosucre, une famille de composés encore peu explorée. Leur démarche s'appuie sur l'utilisation de D-mannose comme substrat. Le D-mannose protégé réagit avec du méthylphénylphosphinate en présence de tert-butoxyde de potassium. L'ajout

<sup>102</sup> Chaudhry, A.; Harger, M. J. P.; Shuff, P.; Thompson, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 83-84.

de cette base a renforcé la nucléophilie de l'hydrogénophosphate en éliminant son proton acide, facilitant également la déprotonation de l'intermédiaire ouvert formé *in situ*, autorisant ainsi une transestérification intramoléculaire spontanée (Schéma 47). Cette méthode ne se limite pas à la simple combinaison de C-arylglycosides et de phosphonosucres au sein d'une même molécule. Elle a permis de créer le tout premier exemple d'arylphosphinosucre, et peut également être mise en œuvre à une échelle de production plus importante<sup>103</sup>.



**Schéma 47.** La synthèse du premier exemple d'arylphosphinosucre.

### II-3-Cyclisation par métathèse des oléfines

La métathèse des oléfines par fermeture de cycle (RCM) est une réaction puissante et couramment utilisée pour construire des systèmes cycliques de tailles variées, y compris la formation de O,P-hétérocycles<sup>104</sup>.

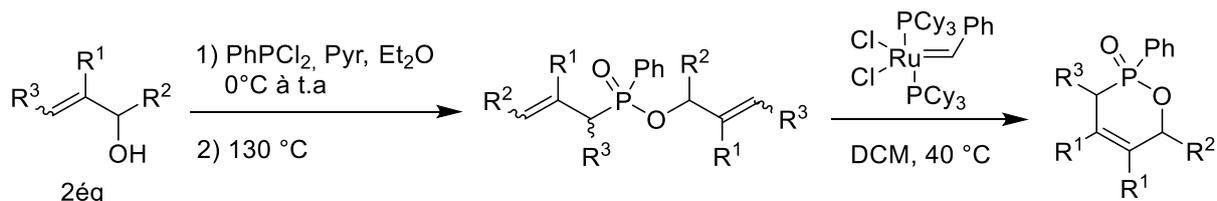
En 1998, les premiers exemples de RCM sur des substrats phosphonaté ont été réalisés par Hanson et coll.<sup>105</sup> en utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération, ce qui a permis d'obtenir des phosphonates allyliques cycliques. Dans la continuité de ces travaux, Gouverneur et coll.<sup>106</sup> ont entrepris des recherches supplémentaires pour explorer la synthèse de divers O,P-hétérocycles en appliquant la même stratégie de métathèse. Les deux groupes concluent à une méthode très efficace mais mentionnent également une incidence prépondérante de la contrainte stérique et des effets électroniques des substituants des oléfines sur la vitesse de la réaction de métathèse et la sélectivité de la première étape (Schéma 48).

<sup>103</sup> Cristau, H.-J.; Monbrun, J.; Schleiss, J.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 3741.

<sup>104</sup> (a) Abdelli, A.; Bourdreux, F.; Gaucher, A.; Efrat, M. L.; M'rabet, H.; Prim, D. *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 379; (b) Fourgeaud, P.; Midrier, C.; Vors, J.-P.; Volle, J.-N.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 758.

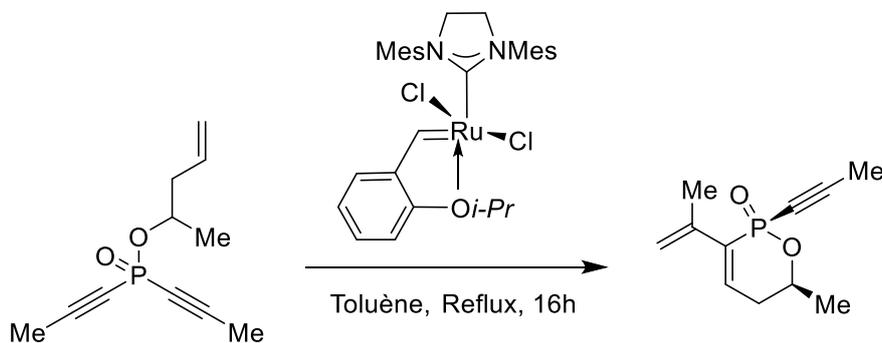
<sup>105</sup> Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 3939.

<sup>106</sup> Hetherington, L.; Greedy, B.; Gouverneur, V. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2053.



**Schéma 48.** Transformation des diènes en présence du catalyseur Grubbs de première génération.

De manière complémentaire et très élégante, Gouverneur et coll.<sup>107</sup> ont rapporté la synthèse de  $\delta$ -phosphinolactones par réaction de métathèse diastéréosélective (Schéma 49). Cette approche implique la synthèse préalable d'enediynes phosphinates, possédant deux substituants alcynes diastéréotopiques. Ainsi qu'un groupe alcoxy secondaire agissant comme inducteur de stéréochimie. L'utilisation du catalyseur Hoveyda-Grubbs II, permet une transformation diastéréosélective avec de bons rendements. Dans ce contexte, ces hétérocycles présentent le centre P-stéréogène souhaité et substitué par un groupe alcynyle exocyclique, ainsi que plusieurs groupements fonctionnels transformables ultérieurement.



**Schéma 49.** Synthèse sélective de dérivés de  $\delta$ -phosphinolactone par métathèse ényne diastéréosélective.

#### II-4-Cyclisation par formation de liaison P-C

Parmi les stratégies alternatives, figurent la formation métallo-assistée de liaison P-C en version intramoléculaire. Ces stratégies requièrent la préparation d'acides phosphiniques caractérisés par la présence d'une liaison P-H. L'étape clé de cyclisation est alors promue par des systèmes catalytiques à base de Pd ou Mn. Deux approches sont décrites pour contrôler la sélectivité du site de la cyclisation. En effet, la première consiste à utiliser une liaison carbone- halogène pour fixer le métal sur une position privilégiée par une addition oxydante.

<sup>107</sup> J. S. Harvey.; G. T. Giuffredi.; V. Gouverneur. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1236.

La seconde est gouvernée par la topologie du substrat pour induire une activation C-H sélective. Ces deux approches sont exemplifiées ci-après (Schéma 57).

#### II-4-a- A partir de liaison P-H

Les travaux de Xu et coll.<sup>108</sup> ont montré qu'il était possible de construire l'hétérocycle à partir d'un précurseur comprenant un acide phosphinique et une aromatique bromé (Schéma 57). Dans ce cas, la liaison P-C est construite par un processus Pd-catalysé. La présence d'un atome de brome en position ortho de la chaîne carbonée portant le motif phosphinique permet une addition oxydante sélective préalable à la réaction d'arylation de l'atome de phosphore. Cette réaction s'inscrit dans le contexte plus large des réactions d'halogénures d'aryles avec des nucléophiles non organométallique<sup>109</sup> et la création de liaison C-nucléophiles par voie Pd-catalysée. Cette stratégie est parfaitement adaptée à la formation de  $\delta$ -phosphinolactones condensées.

Une extension de ce travail permet d'appliquer des conditions identiques à des atomes de brome vinyliques. Basée sur une approche similaire, à l'aide de systèmes catalytiques identiques, il devient possible de construire des  $\delta$ -phosphinolactones monocycliques. Bien que les rendements obtenus restent modestes et dépendants des substituants, cette méthode est très élégante<sup>110</sup>.

#### II-4-b-Activation de liaison C-H

Montchamp et coll.<sup>111</sup> ont décrit très récemment une évolution des précédentes méthodologies basée sur une activation C-H à la place de l'activation par addition oxydante de la liaison Csp<sup>2</sup>-Br. Dans cette étude, Montchamp démontre l'efficacité d'un système catalytique basé sur le couple Mn(II)/Mn(IV) dans lequel Mn(OAc)<sub>2</sub> est utilisé en quantité catalytique et 2eq de l'oxydant MnO<sub>2</sub>. Cette combinaison catalytique s'est révélée plus efficace et moins coûteuse que le traditionnel Mn(III) stœchiométrique utilisé dans la littérature. L'arylation directe des H-phosphinates se décompose donc en une activation C-H suivie d'une formation de liaison C-P intramoléculaire. Le système catalytique utilisé s'est

---

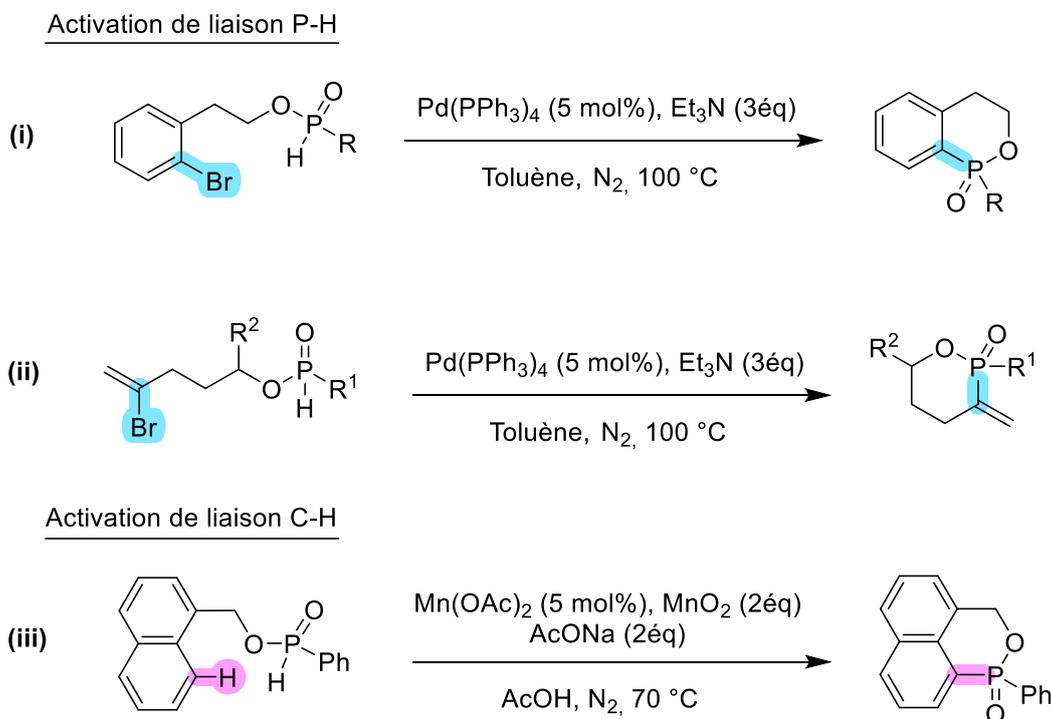
<sup>108</sup> Y. Xu.; J. Zhang. *Tetrahedron Lett*, **1985**, 26, 4771-4774.

<sup>109</sup> Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2041-2075.

<sup>110</sup> Y. Y. Xu.; Z. Li. *Tetrahedron Lett*, **1986**, 27, 3017.

<sup>111</sup> Berger, O.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem*, **2019**, 84, 9239.

révélé efficace, généralisable à des substrats diversement substitués et donnant accès à des  $\delta$ -phosphinolactones avec de bons rendements (Schéma 50).

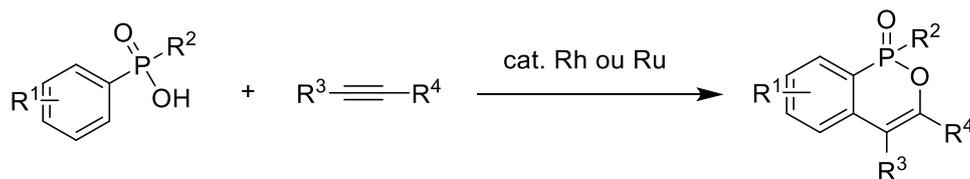


**Schéma 50.** Élaboration de divers dérivés de  $\delta$ -phosphinolactone par le biais de la cyclisation d'esters H-phosphiniques.

### II-5-Cyclisation par réaction d'annulation

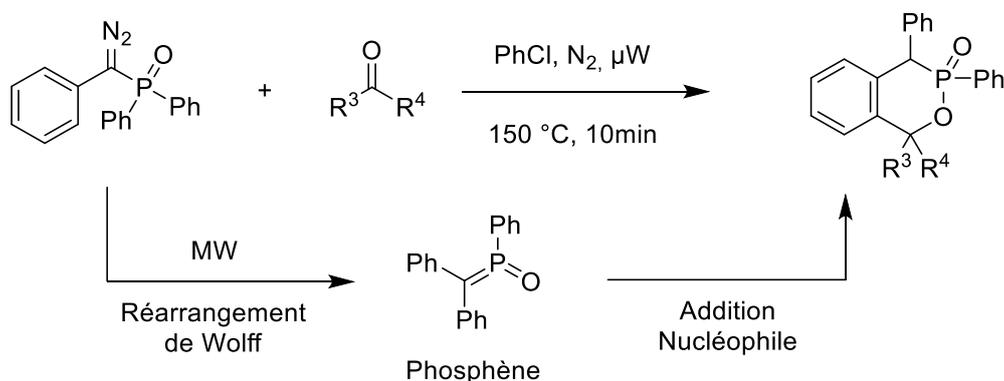
En plus de l'utilisation de la catalyse au rhodium, Lee et coll.<sup>112</sup> ont montré que la cyclisation, provoquée par activation de la liaison C–H des acides phosphiniques avec des alcynes, peut également être réalisée en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium. Cette approche vise à synthétiser des phosphaisocoumarines, les analogues phosphorés d'isocoumarine, présentant un intérêt biologiques significatif. Les deux méthodes de synthèse ont démontré une tolérance à une large gamme de substrats, y compris divers groupes fonctionnels, et ont engendré les benzo- $\delta$ -phosphinolactones souhaités avec des rendements allant de bons à excellents (schéma 51).

<sup>112</sup> (a) Y. Park.; J. Seo.; S. Park, E. J. Yoo.; P. H. Lee. *Chem. – Eur. J.*, **2013**, 19, 16461–16468.; (b) Y. Park.; I. Jeon.; S. Shin.; J. Min.; P. H. Lee. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 20, 10209–10220.



**Schéma 51.** Activation des liaisons C-H catalysée par le rhodium des monoesters d'acide phosphonique en vue de la synthèse de phosphaisocoumarines.

Récemment, Xu et coll.<sup>113</sup> ont mis au point une méthode de synthèse de nouveaux O,P-hétérocycliques basée sur l'annulation sélective de phosphènes et de groupes carbonyles (schéma 52). Cette approche sous irradiation micro-ondes (MW) s'est avérée efficace pour la construction de benzo- $\delta$ -phosphinolactones. Des (diazo(aryl)méthyl)(diaryl)phosphine oxides subissent un réarrangement de Wolff pour générer *in-situ* des diaryl(aryl)phosphènes. Ces derniers réagissent ensuite avec des aldéhydes ou des cétones pour produire les cibles. Les auteurs précisent que les rendements sont de modérés à bons, et que leur méthode est adaptable à une montée en échelle.



**Schéma 52.** Réaction d'annulation sélective [4+2] exploitant les phosphènes pour la conception de structures novatrices.

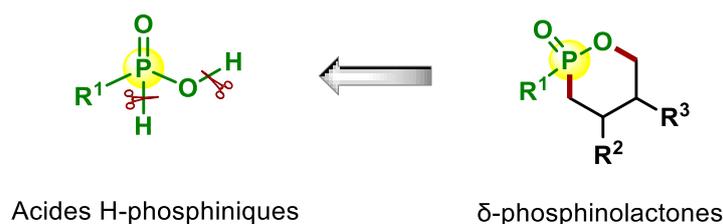
### III- Travaux personnels : vers une nouvelle approche synthétique pour la préparation d'une nouvelle famille de $\delta$ -phosphinolactones à partir des acides H-phosphoniques

Notre démarche vise à développer une nouvelle méthode de synthèse de  $\delta$ -phosphinolactones. A cet effet, nous avons élaboré une stratégie novatrice qui cible non seulement la création du squelette des  $\delta$ -phosphinolactones, mais elle permet également

<sup>113</sup> Luo, Y.; Fu, Z.; Fu, X.; Du, C.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 9526.

l'accès à leurs dérivés benzo-condensés, qui présentent un fort potentiel sur les plans biologique et thérapeutique.

Notre approche est basée sur les acides H-phosphiniques. En effet, nous envisageons de mettre à profit la présence simultanée de deux motifs P-OH et P-H (**Figure 29**). A partir de ces groupements fonctionnels, nous avons envisagé la construction de l'hétérocycle, par rupture des liaisons P-H d'une part et O-H d'autre part pour construire deux nouvelles liaisons P-C et O-C respectivement. La synthèse de l'hétérocycle peut s'envisager en une seule étape à partir de l'acide phosphinique par création concomitante de ces deux liaisons ou de manière séquentielle en deux étapes. Notre stratégie implique donc la préparation préalable d'acides arylphosphiniques ( $R^1 = \text{aryl}$ ). La section suivante dresse le bilan de la littérature des méthodes d'accès aux acides H-phosphiniques puis décrit nos propres travaux avant de détailler la synthèse des hétérocycles.

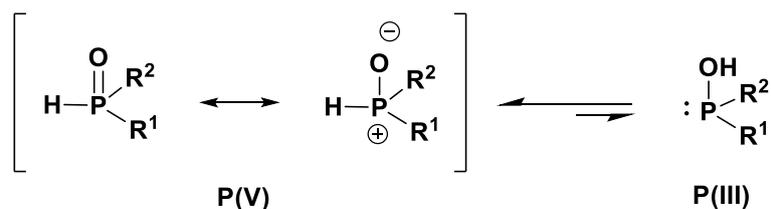


**Figure 29.** Les acides H-phosphiniques comme précurseurs prometteurs pour la synthèse des  $\delta$ -phosphinolactones.

### III-1-Réactivité des acides H-phosphiniques

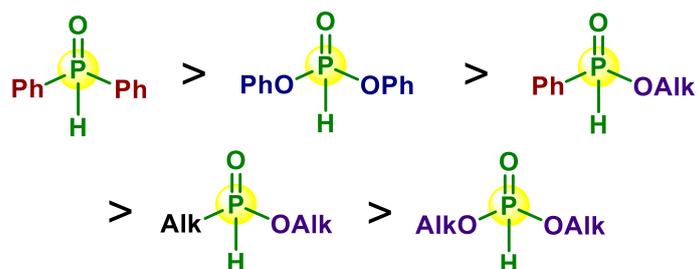
Les acides H-phosphiniques font partie des phosphinylidènes. Ces derniers existent sous deux formes tautomériques, impliquant une prototropie du phosphore à l'oxygène. En solution, ce groupe existe sous forme d'un équilibre entre deux structures tautomères distinctes (**Figure 30**): l'une où le phosphore est tétracoordonné en P(V) et l'autre où il est tricoordonné en P(III). La forme pentavalente du phosphore<sup>114</sup> est privilégiée.

<sup>114</sup> Janesko, B. G.; Fisher, H. C.; Bridle, M. J.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10025.



**Figure 30.** Tautomérie prototropique du groupe phosphinylidène.

Par ailleurs, l'impact des substituants R1 et R2 sur la tautomérie joue un rôle crucial dans la réactivité du phosphinylidène. En effet, les phosphinylidènes substitués par des groupes aromatiques sont plus réactifs que ceux substitués par des groupes alkyles en raison de leur taux de tautomérisation plus rapide (**Figure 31**). Cette différence se manifeste notamment dans des réactions telles que l'addition des phosphinylidènes aux hydrocarbures insaturés non activés.



**Figure 31.** Évaluation comparative de la propension à la tautomérie du phosphinylidène.

Selon l'approche que nous avons envisagée, les acides aryl H-phosphiniques sont des précurseurs clés dans la création de liaisons carbone-phosphore au sein de composés organiques<sup>115</sup>. La présence et la réactivité de la liaison P-H ouvre la voie à une diversité de stratégies synthétiques permettant d'atteindre des architectures P-hétérocycliques de différentes tailles<sup>116</sup>. Dans cette perspective, la prochaine section résume les principales méthodes de synthèse des acides aryl phosphiniques et se limite à celles qui semblent les plus efficaces.

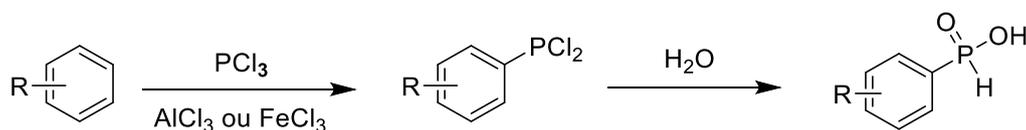
### III-2-Méthodes de synthèse des acides H-phosphiniques

Les premières stratégies de synthèse décrivant la préparation des acides monoarylposphiniques impliquent généralement la synthèse préalable de la

<sup>115</sup> (a) Kloda, M.; Ondrušová, S.; Lang, K.; & Demel, J. *Coord. Chem. Rev.*, 2021, 433, 213748; (b) Sevrain, C. M.; Berchel, M.; Couthon, H.; Jaffrès, P.-A. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, 13, 2186.

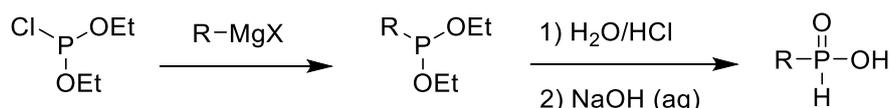
<sup>116</sup> Abdou, M. M.; El-Saeed, R. A. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 90, 103039.

dichlorophosphine correspondante suivie d'une hydrolyse aqueuse (schéma 53). Bien que d'un abord simple, l'hydrolyse des dichlorophosphine ne suit pas entièrement l'équation mentionnée ci-dessous. Ces procédés nécessitent une étape de purification ultérieure et conduisent à des rendements modérés<sup>117</sup>.



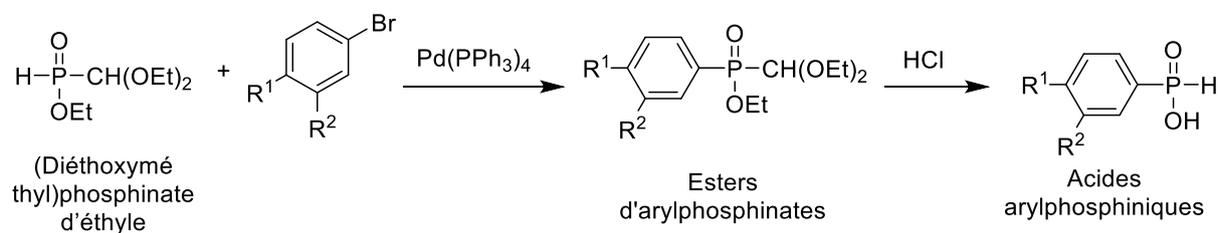
**Schéma 53.** Préparation des acides monoarylpshiniques.

Une première amélioration est décrite par Sander et coll.<sup>118</sup> qui utilise des réactifs de Grignard pour introduire un motif aryle sur le chlorophosphite de diéthyle (schéma 54). Cette approche conduit à la formation de diesters phosphonés qui, fournissent les acides H-phosphiniques correspondants après hydrolyse en milieu acide et neutralisation.



**Schéma 54.** La synthèse des acides H-phosphiniques par voie organomagnésienne.

Plus récemment, Une installation du groupe P-H sur le noyau aromatique a été mis au point par Stuart et coll.<sup>119</sup> mettent au point une séquence réactionnelle d'arylation Pd-catalysée à partir de diéthoxyméthylphosphinate d'éthyle (schéma 55). En présence d'un système catalytique à base de Pd(0), l'utilisation de bromures d'aryle permet l'installation de motifs aryles sur l'atome de phosphore. Cette réaction génère les esters d'arylpshinate qui après hydrolyse en milieu acide se transforme en acides arylphosphiniques.



**Schéma 55.** Synthèses des acides arylphosphiniques à partir de la réaction du diéthoxyméthylphosphinate d'éthyle avec les bromures d'aryle.

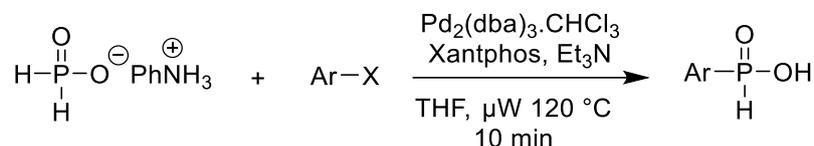
<sup>117</sup> A.W. Frank. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 389.

<sup>118</sup> Sander, M. *Chemische Berichte*, **1960**, *93*, 1220.

<sup>119</sup> Bennett, S. N. L.; Hall, R. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1145.



L'utilisation des micro-ondes (MW) comme méthode d'activation non conventionnelle combinée à des transformations chimiques sans solvant, gagne en popularité pour sa rapidité de mise en œuvre et ses rendements améliorés. En chimie verte, l'activation par MW présente de nombreux avantages permettant d'étendre son utilisation dans le domaine de la découverte de médicaments par exemple. L'utilisation de MW permet parfois d'éviter des conditions réactionnelles sévères et la décomposition des réactifs sensibles, de favoriser ainsi la formation de produits sous des conditions parfois plus douces et avec un rendement accru<sup>121</sup>. Dans cette perspective, s'appuyant sur les travaux antérieurs de Jiang et de son équipe<sup>122</sup> qui ont initié les travaux dans le domaine des réactions de couplage pallado-catalysé entre les dérivés d'H-phosphonate et d'H-phosphinate avec des triflates d'aryles, Kalek et coll<sup>123</sup> ont décrit des nouvelles versions efficaces de ces couplages pour synthétiser les acides monoarylpshiniques. Cette approche repose sur le couplage croisé assisté par micro-ondes du phosphinate d'anilinium et des halogénures d'aryle, en présence d'une combinaison catalytique Pd(0)/Xantphos/ Et<sub>3</sub>N dans le THF (Schéma 58). Un large éventail de groupes fonctionnels sont tolérés avec ces conditions réactionnelles, conduisant à l'obtention des acides aryl phosphiniques avec des rendements satisfaisants.



**Schéma 58.** Synthèse des acides phosphiniques par couplage croisé catalysé au palladium sous activation micro-ondes.

Une alternative utilisant du cuivre a été développée par Zhao et coll.<sup>124</sup>. L'approche de Zhao conduit également à la synthèse de l'acide monoarylpshinique par la formation de la liaison C-P promue par du cuivre. La réaction entre le phosphinate d'ammonium et l'iodobenzène, en présence d'une combinaison CuI/Proline en présence de la 4-

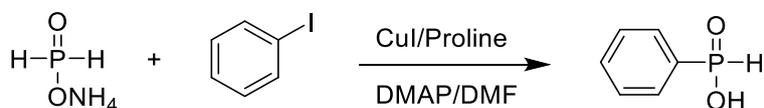
<sup>121</sup> (a) Grewal, A. S.; Kumar, K.; Redhu, S.; Bhardwaj, S. *Int. Res J Pharm. App Sci.*, **2013**, 3, 278-285; (b) Panda, J.; Kumar, A.; Patra, C. N.; Sahoo, B. M.; & Banik, B. K. *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design*, **2020**, 861-918; (c) Garella, D.; Borretto, E.; Di Stilo, A.; Martina, K.; Cravotto, G.; Cintas, P. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, 4, 1323-1343; (d) Varma, R. S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 1565-1571.

<sup>122</sup> Jiang, W.; Allan, G.; Fiordeliso, J. J.; Linton, O.; Tannenbaum, P.; Xu, J.; Zhu, P.; Gunnet, J.; Demarest, K.; Lundeen S.; Sui Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6726.

<sup>123</sup> Kalek, M.; Stawinski, J. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10406.

<sup>124</sup> (a) Huang, C.; Tang, X.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5020; (b) Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3636.

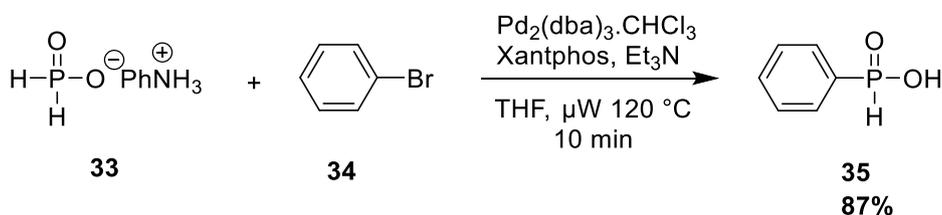
diméthylaminopyridine (DMAP) comme base dans le DMF, a conduit à l'obtention de l'acide H-phosphinique ciblé avec un bon rendement (Schéma 59).



**Schéma 59.** P-arylation catalysée par le cuivre.

### III-3-Travaux personnels : Préparation des précurseurs clés

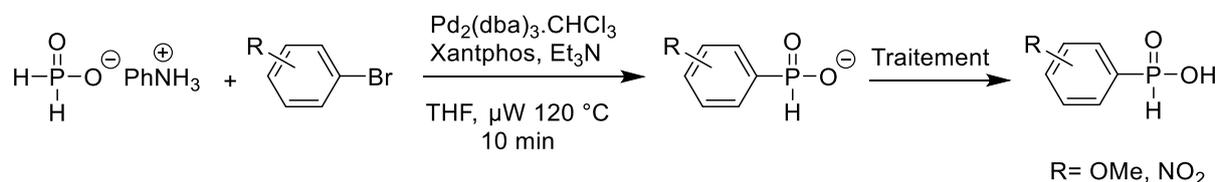
Dans le cadre de l'élaboration d'une nouvelle approche des squelettes  $\delta$ -phosphinolactones à partir d'acides phosphiniques, notre équipe a entrepris des essais préliminaires en suivant tout d'abord le protocole décrit par Kalek et coll<sup>37</sup> pour la synthèse d'acides arylphosphiniques (Schéma 60). Cette première étape, fondée sur un couplage croisé catalysé par le palladium sous activation MW, s'est révélée prometteuse conduisant à la formation de l'acide phénylphosphinique non substitué **35** avec un rendement satisfaisant. Le choix de ce protocole s'est avéré approprié pour notre projet : en effet, le sel d'anilinium **33** est un réactif à coût abordable, il est hautement cristallin, possède un point de fusion élevé et est non hygroscopique.



**Schéma 60.** Synthèse de l'acide phénylphosphinique.

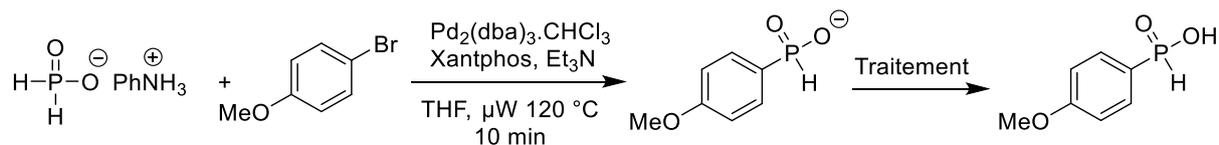
Pour élargir la gamme des précurseurs arylphosphiniques essentiels dans le cadre de notre stratégie, nous avons reproduit ce protocole expérimental en utilisant différents bromures aromatiques fonctionnalisés. Nous avons engagé l'anilinium hypophosphite dans des réactions de couplage avec des bromures d'aryle en présence de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  en tant que catalyseur, de Xantphos comme ligand et de triéthylamine comme base dans du THF (Schéma 61). Bien que facile à mettre en œuvre, cette procédure présente le désavantage de conduire à l'obtention de sous-produits. Le suivi méticuleux de la procédure ainsi que du traitement préconisé, la répétition des essais, conduit invariablement à la formation des produits attendus, accompagnée de produits secondaires non identifiables. L'analyse des

spectres RMN du  $^1\text{H}$  des bruts réactionnels a révèlé que plusieurs comprennent un motif P-H. Un phénomène similaire a été observé par Kalek et son équipe, mais contrairement à leur expérience, nous n'avons pas réussi à isoler les produits recherchés purs. La purification des produits cibles s'est avérée très délicate conduisant à des dégradations importantes. En effet, lors de son passage sur colonne chromatographique, l'acide monoarylphosphinique n'est pas isolé. L'analyse de chaque fraction ne permet plus d'identifier les signaux caractéristiques des cibles en RMN  $^{31}\text{P}$ . Nous avons attribué ces dégradations aux propriétés acides du gel de silice. Ces résultats ont mis en évidence l'influence significative de l'introduction de substituants sur le groupe aryle lors de l'étape d'arylation de l'atome de phosphore. Dans le contexte de notre projet, cette première étape et l'obtention de cibles décorées par des substituants variés nécessite donc une optimisation plus approfondie.



**Schéma 61.** Préparation des acides phosphiniques à partir des bromures aromatiques fonctionnalisés.

Face à ces premiers résultats décevants, l'objectif a été d'explorer différents systèmes catalytiques afin de minimiser la production des sous-produits. Une quantité moindre ou l'absence de sous-produits aurait simplifié grandement l'étape de purification. Plusieurs autres systèmes catalytiques à base de palladium, notamment  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{dppf}$ <sup>37</sup> et  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  ont été testés. L'activation MW ainsi que le chauffage classique dans l'acétonitrile ont été comparés<sup>34</sup>. Malgré l'observation des signaux caractéristiques de l'acide phénylphosphinique substitué dans le mélange réactionnel, les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  des bruts réactionnels montrent la présence de produits et sous-produits multiples. Ces résultats nous ont conduit à envisager que le traitement lui-même pourrait être à l'origine des produits secondaires indésirables. Nous avons donc entrepris une optimisation minutieuse de l'étape de traitement d'une réaction de couplages modèle pour obtenir l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique (Schéma 62).



**Schéma 62.** Préparation de l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique.

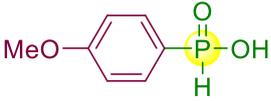
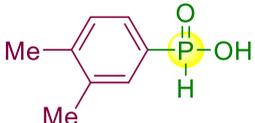
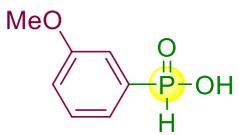
En suivant le traitement réactionnel décrit par Kalek et coll.<sup>37</sup>, à savoir le Traitement A (tableau 4), nous observons la formation de l'acide phosphinique désiré, caractérisé par la présence d'un doublet correspondant au proton couplé avec l'atome de phosphore vers 7,65 ppm avec un signal en phosphore vers 16,61 ppm mais également la présence persistante des signaux provenant d'autres produits que nous ne sommes pas parvenus à séparer ou à identifier. La séquence de traitement d'une réaction de couplage débute par l'évaporation du solvant de la réaction. Les différentes étapes des traitements A et B sont rassemblées et comparées chronologiquement dans le tableau 4. A la différence du traitement A, le traitement B, se caractérise par l'addition d'eau et une extraction par du l'éther diéthylique. A ce stade, la base conjuguée de l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique est soluble en milieu aqueux. L'extraction par l'éther diéthylique permet d'éliminer toute trace de molécules solubles en milieu organique. La neutralisation de la phase aqueuse suivie d'une nouvelle extraction permet d'isoler l'acide arylphosphinique recherché sans sous-produit. Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$  confirme l'obtention des cibles avec un excellent degré de pureté, ne nécessitant pas de purification ultérieure.

**Tableau 4.**

Traitement A	Traitement B
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Evaporation du solvant de la réaction de couplage</li> <li>- ajout d'une solution aqueuse de NaOH (1M)</li> <li>- Extraction avec l'éther diéthylique</li> <li>-Acidification de la solution avec HCl (1M) et saturation avec NaCl</li> <li>-Extraction à l'aide de l'acétate d'éthyle (x3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaporation du solvant de la réaction de couplage</li> <li>-Ajout de l'eau+Et<sub>2</sub>O, extraction</li> <li>-Acidification avec HCl (1M) jusqu'à pH acide</li> <li>-Extraction avec l'acétate d'éthyle (x3)</li> </ul>

Ce protocole a été étendu avec succès à une série d'acides arylphosphiniques, décrits dans le tableau 5.

**Tableau 5 :**

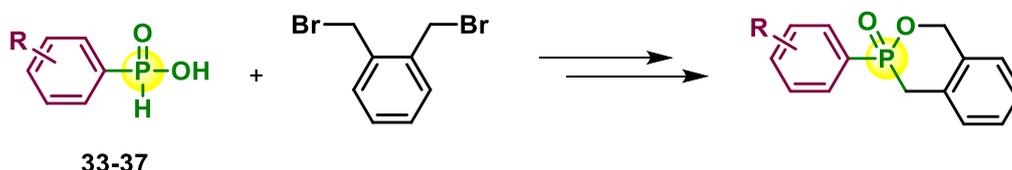
Entrée	Acides phosphiniques	Rdt %	$^{31}\text{P}$ (ppm)
1	 <b>33</b>	82%	16,6
2	 <b>34</b>	75%	18,4
3	 <b>35</b>	60%	14,4
4	 <b>36</b>	83%	20,4
5	 <b>37</b>	70%	14,3

#### III-4- Travaux personnels : Préparation des nouvelles $\delta$ -phosphinolactones

Nous avons envisagé la construction du squelette  $\delta$ -phosphinolactone à partir de l'acide phosphinique et d'un biselectrophile (Schéma 63). Nous nous sommes appuyés sur une stratégie de « *catalyst-free* » cyclisation, en nous inspirant du travail de Keglevich et coll.<sup>125</sup>

<sup>125</sup> Bálint, E.; Jablonkai, E.; Bálint, M.; Keglevich, G. *Heteroatom Chemistry*, **2010**, 21.

L'idée initiale était de construire un motif phosphinolactone en apportant quatre atomes de carbones au fragment P-O de l'acide phosphinique précurseur. Nous avons choisi le 1,2-bis(bromométhyl)benzène qui présente une double réactivité électrophile et un motif aromatique rigide. Le set de conditions réactionnelles sera complété d'une base.



**Schéma 63.** Création du squelette de benzo- $\delta$ -phosphinolactone à partir de 1,2-bis(bromométhyl)benzène.

Dans le cadre des travaux préliminaires, notre équipe a mené une réaction modèle impliquant l'acide phénylphosphinique et le 1,2-bis(bromométhyl)benzène en quantités équimolaires, en présence de 3 équivalents de triéthylamine sous irradiation micro-ondes à 80 °C (Schéma 64). Ces essais préliminaires ont permis de confirmer plusieurs points qui sont à l'origine de mon projet doctoral. La stratégie envisagée permet effectivement l'accès aux phosphinolactones cibles. La formation de la benzo- $\delta$ -phosphinolactone recherchée s'accompagne d'un produit acyclique qui résulte de la construction de la liaison O-C uniquement<sup>126</sup>.

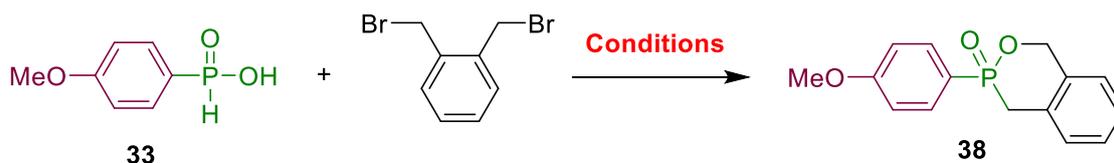


**Schéma 64.** Formation du  $\delta$ -phosphinolactone recherché, accompagné du produit acyclique.

Dans ce contexte, une exploration plus approfondie de cette voie réactionnelle est souhaitable pour optimiser les conditions réactionnelles, améliorer la sélectivité et notre compréhension de la séquence de formation des liaisons O-C et C-P ainsi que diversifier les acides phosphiniques substrats pour aboutir à des phosphinolactones fonctionnalisées.

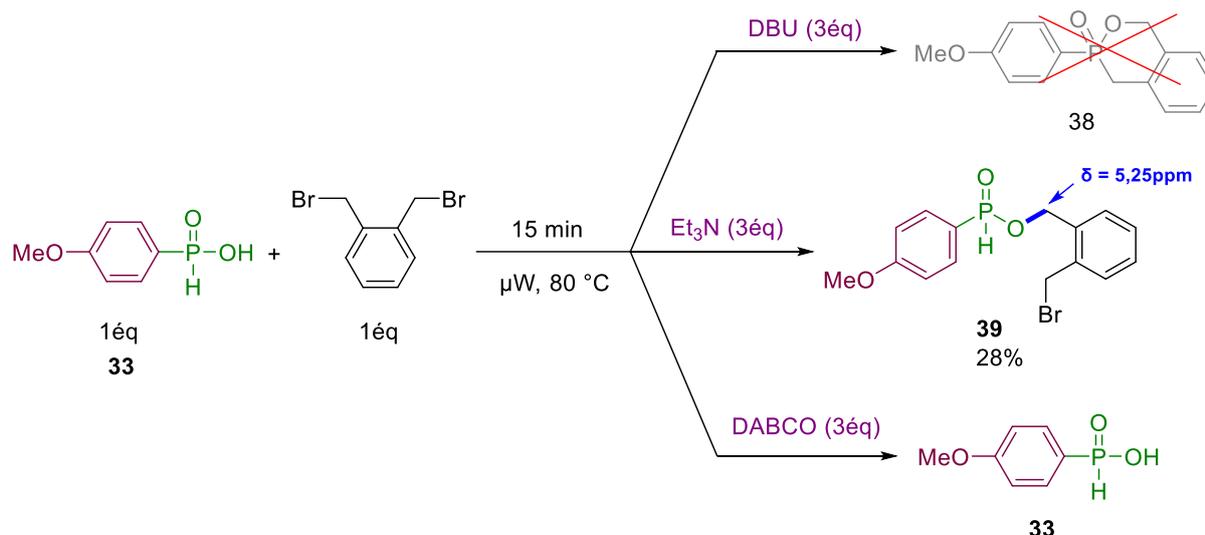
<sup>126</sup> Azzouni, S.; Gaucher, A.; Hassen, S.; Y, Arfaoui.; J. Marrot, D, Prim.; M. L, Efrit. *Chemistry Africa*, **2024**, *7*, 1187–1199.

Avec l'objectif d'optimiser la formation de la phosphinolactone, une réaction modèle impliquant l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique et le 1,2-bis(bromométhyl)benzène a été minutieusement explorée. Ainsi, le nombre d'équivalents respectifs des réactifs et la base sont les paramètres que nous avons examinés. Les résultats obtenus ont révélé l'impact des modulations de ces paramètres sur le ratio phosphinolactone/ ester phosphinique et l'optimisation du processus.



**Schéma 65.** Réaction modèle avec l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique.

En présence de 3 équivalents de DBU, nous avons observé une décomposition complète de l'acide phosphinique dans la réaction, confirmée par la disparition du signal de l'atome de phosphore vers 16,61 ppm sur le spectre du RMN  $^{31}\text{P}$ . A l'inverse, l'utilisation du 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) comme base ne permet pas de convertir l'acide phosphinique. Les signaux caractéristiques de l'acide phosphinique précurseur sont détectés en fin de réaction. En revanche, l'ajout de 3 équivalents de triéthylamine a entraîné l'estérification de l'acide phosphinique. L'obtention de ce produit acyclique **39** a été confirmée par la présence de signaux caractéristiques en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ . En RMN  $^1\text{H}$  l'apparition d'un multiplet à 5,26 ppm comptant pour les deux protons benzyliques confirme la formation de la nouvelle liaison C-O. De plus, les protons de deuxième site benzylique apparaissent sous forme d'un singulet, ce qui confirme que le produit acyclique n'est pas sous sa forme dimère. Le spectre montre également la présence du doublet caractéristique du proton couplé avec l'atome de phosphore  $J_{\text{P-H}}$  de l'ordre de 566 Hz (Schéma 66). En RMN  $^{31}\text{P}$ , l'apparition d'un nouveau signal à 26,15 ppm, confirme la formation de la molécule **39**.

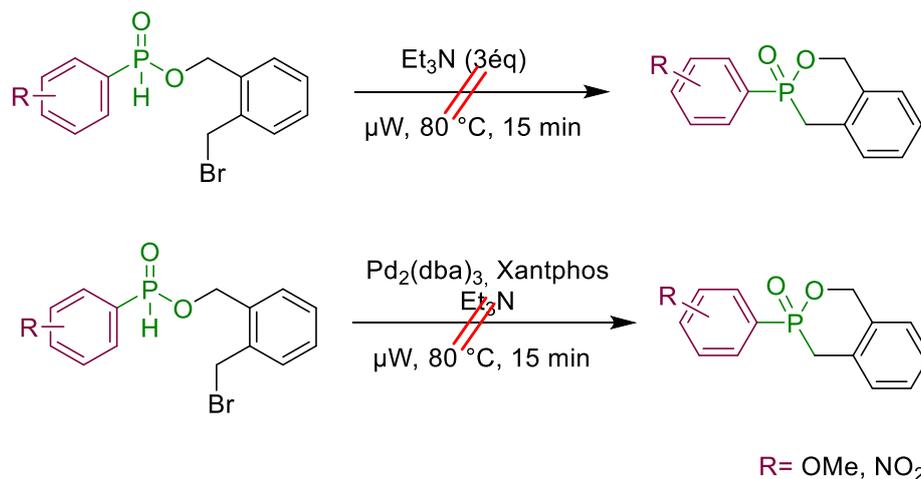


**Schéma 66.** Estérification de l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique.

Un second produit non identifiable a été repéré, avec un signal de résonance du phosphore à 27,25 ppm. Cependant, il n'a pas été possible de le séparer par chromatographie sur colonne, et il pourrait potentiellement correspondre à la  $\delta$ -phosphinolactone recherchée.

Une hypothèse plausible, serait que **39** soit l'intermédiaire clé de la formation de la phosphinolactone **38**. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons cherché à transformer 2-(bromométhyl)benzyl phénylphosphinate **39** synthétisé précédemment en  $\delta$ -phosphinolactone. Les premiers essais ont consisté à utiliser un nombre croissant d'équivalent de base sous irradiation MW dans les mêmes conditions que précédemment. Dans ces conditions, l'ajout successif de un à trois équivalents de d'Et<sub>3</sub>N n'a pas conduit au produit cyclique attendu. De manière inattendue, le réactif acyclique **39** est retrouvé intact à l'issue de l'expérience (Schéma 74). **39** n'est donc pas l'intermédiaire dans la synthèse de la  $\delta$ -phosphinolactone dans les conditions basiques de la transformation.

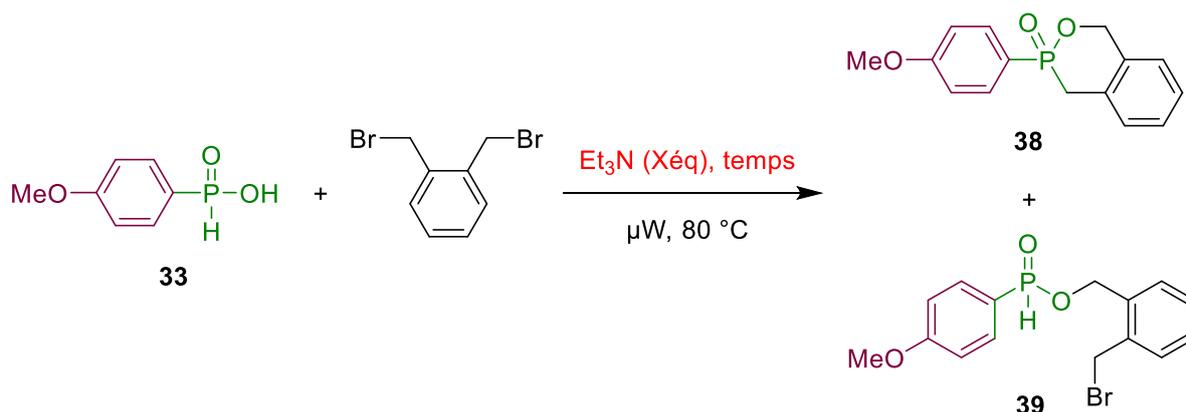
Dès lors, nous avons cherché à vérifier si la formation de la liaison C-P pouvait être réalisée en utilisant une méthodologie métallo-catalysée. L'utilisation du système catalytique Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xantphos en présence de triéthylamine a malheureusement entraîné la dégradation du réactif acyclique sans produire le  $\delta$ -phostine recherché.



**Schéma 67.** Essais de formation des  $\delta$ -phosphinolactones à partir des produits acycliques.

Ces résultats semblent être indépendants de la nature et des effets électroniques des substituants présents sur l'intermédiaire acyclique. En effet, un résultat similaire est obtenu lorsque R = OMe et lorsque R = NO<sub>2</sub>. Dans chaque cas, l'intermédiaire acyclique n'est pas transformé que ce soit en condition basique ou métallo-assistée.

L'objectif suivant sera d'optimiser les conditions réactionnelles pour orienter la réaction vers le produit cyclique, résultant de la formation de deux liaisons C-O et C-P (Schéma 68). Le tableau 6 rassemble les ajustements des paramètres suivants : nombre d'équivalents respectifs des réactifs et base, temps et séquence d'activation MW.



**Schéma 68.** Optimisation des conditions réactionnelles pour obtenir le  $\delta$ -phosphinolactone.

Tableau 6 :

Entrée	33 ( $\text{éq}$ )	1,2-bis(bromométhyl)- benzène ( $\text{éq}$ )	$\text{Et}_3\text{N}$ ( $\text{éq}$ )	Temps (min)	38 Rdt%	39 Rdt%
1	1	1	3	15	0%	28%
2	1	1	6	15	0%	30%
3	1	1	3 + 3	15 + 15	0%	37%
4	1	2	3 + 3	15 + 15	44%	18%
5	1	3	3 + 3	15 + 15	60%	0%
6	1	3	3	15	8%	15%
7	1	3	3	30	7%	16%
8	1	3	3 + 3	15 + 30	traces	0%

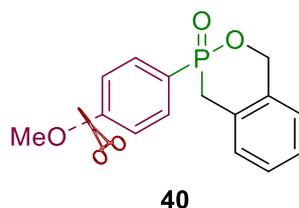
L'entrée 1 consiste en notre première réaction à partir des conditions opératoires de base. Dans ces conditions, seul **39** est obtenu et isolé avec 28% de rendement. L'augmentation du nombre d'équivalents de base à 6 équivalents (entrée 2) pour le même temps réactionnel de 15 minutes conduit au produit acyclique **39** en quantité quasiment également de 30%. Aucune trace du produit cyclique **38** n'est détectée. De plus nous observons la formation d'un produit supplémentaire caractérisé par un signal vers 27,25 ppm en RMN  $^{31}\text{P}$  dont les signaux diffèrent du produit acyclique mais ne permettent pas de l'identifier. De manière inattendue, l'ajout séquentiel de 2x3 équivalents de base pour des temps de chauffages de 2x15 minutes successives conduit à une augmentation légère du rendement en produit acyclique **39** à 37% (entrée 3). Dans ces mêmes conditions séquentielles, mais en utilisant 2 équivalents de réactif bromé (entrée 4), nous observons, la formation du produit cyclique espéré **38** avec un signal en phosphore vers 35,04 ppm accompagné du produit acyclique **39** avec des rendements de 44 et 18% respectivement.

Lorsque 3 équivalents de réactif dibromé sont utilisés dans ces conditions, seule la  $\delta$ -phosphinolactone **38** est isolée avec un rendement de 60% (entrée 5). Ni l'acide phosphinique 33, ni le produit acyclique **39** ni le produit secondaire ne sont retrouvés à l'issue de la réaction.

Les entrées 6 et 7 du tableau montrent la particularité inattendue de la séquence réactionnelle. En effet, l'utilisation de 3 équivalents de réactif dibromé combinés à 3 équivalents de  $\text{Et}_3\text{N}$  pour 15 ou 30 minutes de chauffage unique conduisent à des rendements plus faibles des deux produits **38** et **39**.

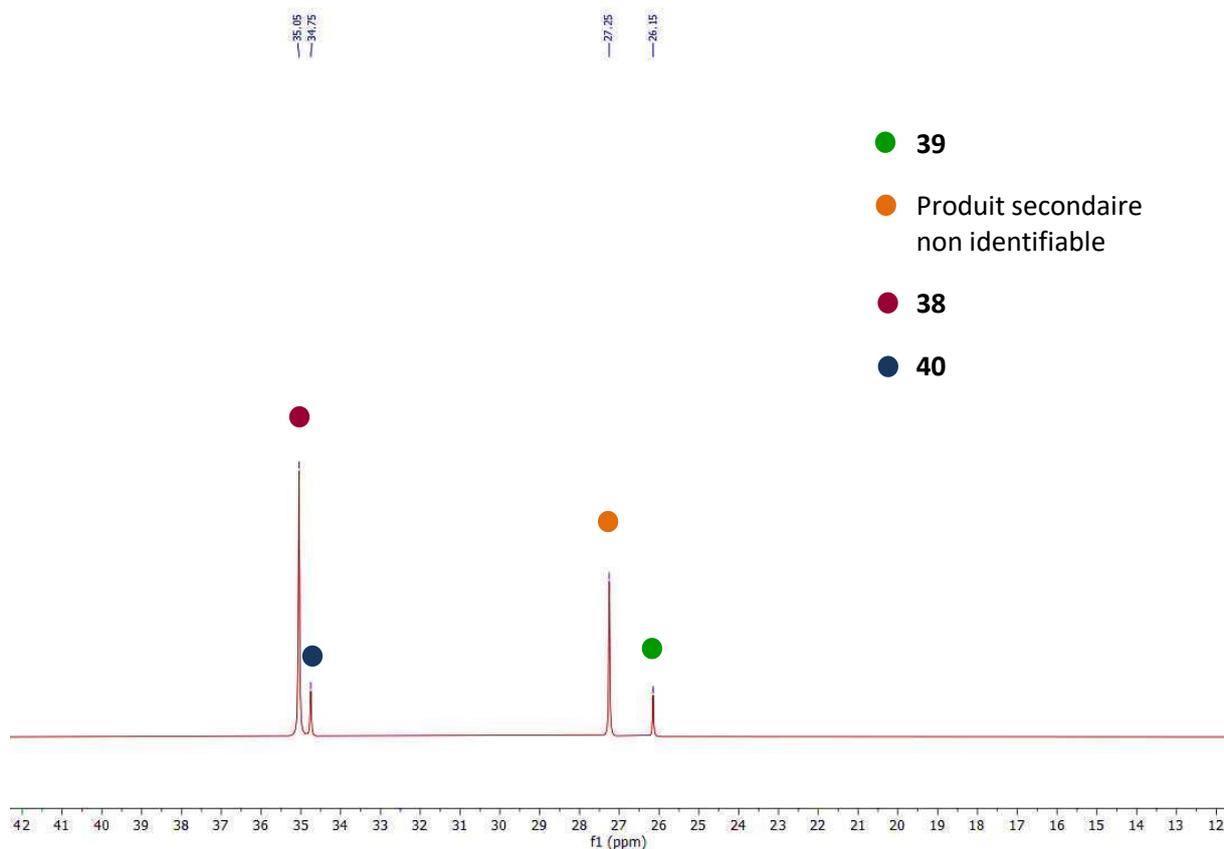
De plus, l'extension du temps de chauffage à 30 minutes (entrée 8) conduit à une disparition quasi complète des produits **38** et **39**. Dans ce cas ni l'acide phosphinique ni le produit secondaire ne sont retrouvés. Cette dernière entrée montre que les réactifs et produits de cette étude semble sensibles aux temps de réaction prolongés dans les conditions testées. L'entrée 5 représente le meilleur compromis obtenu avec une conversion maximale du réactif, l'absence des produits acyclique **39** et secondaire et un rendement isolé de la cible **38** maximal de 60%.

Cas particulier de l'acide phosphinique méthoxylé **33**. De manière inattendue, lorsque l'acide phosphinique **33** est soumis aux conditions opératoires de l'entrée 4, la  $\delta$ -phosphinolactone méthoxylée **38** correspondante est obtenue mais en mélange avec 3 autres produits. Comme le montre le spectre  $^{31}\text{P}$  suivant (figure 32), la  $\delta$ -phosphinolactone **40** est obtenue caractérisée par un  $\delta = 34,75$  ppm (**Figure 32**). Cette réaction a été répétée plusieurs fois de manière à éliminer un artefact de synthèse.



**Figure 32.** 3-phényl-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxyde isolé.

La  $\delta$ -phosphinolactone **38**, le produit intermédiaire acyclique correspondant **39**, ainsi que le produit secondaire sont tous les trois présents ( $\delta = 35,05, 26,15$  et  $27,25$  ppm). L'analyse du spectre montre également la présence d'un quatrième produit, dont les caractéristiques RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  sont identiques à celle de la  $\delta$ -phosphinolactone **40** (**Figure 33**).



**Figure 33.** RMN du phosphore de la formation des  $\delta$ - phosphinolactone

L'analyse du spectre RMN multi-quantas de ce produit **40** a confirmé l'absence de substituant sur le cycle aromatique. En effet, le signal maximum du quantas 1Q-4Q présente un signal des *quantas* 4 en ligne, correspondant à quatre protons couplés successivement, ainsi qu'un signal en double ligne du quantas 5, représentant cinq protons couplés successivement (**Figure 34**). De même, le signal maximum du quantas 1Q-5Q montre un signal en ligne du quantas 5, indiquant cinq protons couplés successivement, sans aucun signal visible du quantas 4, filtré par la séquence. Ces deux expériences dans lesquelles la séquence initiale a été modifiée pour inclure un découplage du phosphore confirment la perte du groupe méthoxy et donc la présence du motif benzène non substitué dans la molécule (**Figure 35**). Si le produit **40** issu de la cyclisation du composé **33** est caractérisé sans ambiguïté, sa formation dans ces conditions reste inexplicquée.

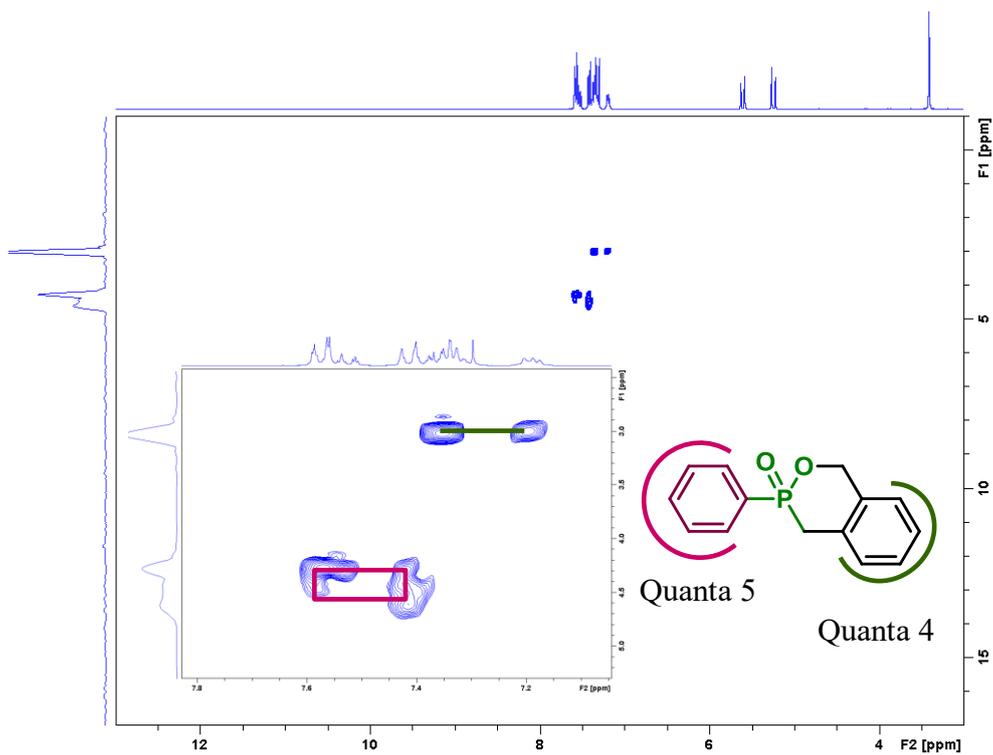


Figure 34. COSYMQ{31P} Quanta 4

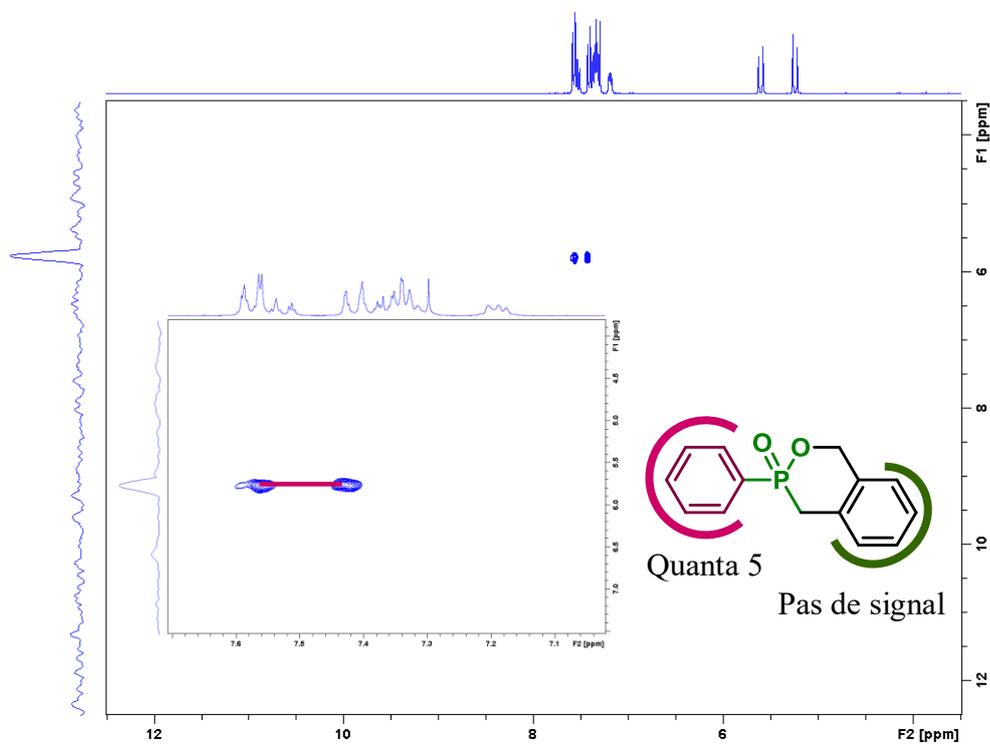
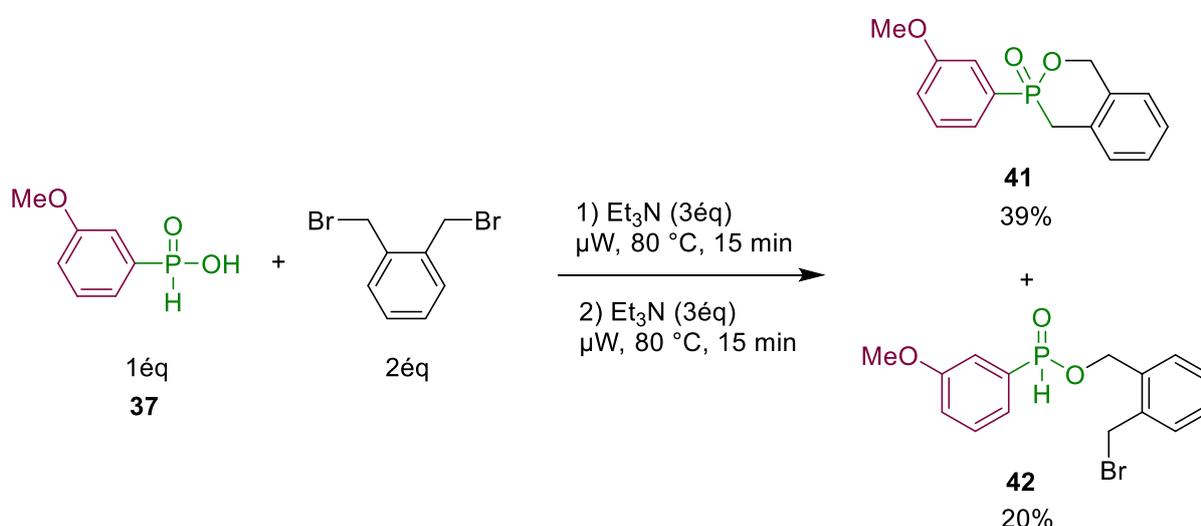


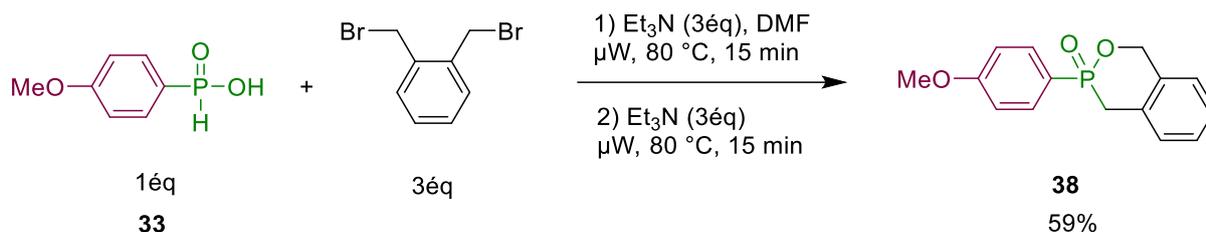
Figure 35. COSYMQ{31P} Quanta 5

Si l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique **33**, a conduit à un mélange de quatre produits dans les conditions opératoires montré précédemment (entrée 4), nous nous sommes interrogés sur le rôle de la fonction méthoxy sur le précurseur. Ainsi l'acide phosphinique **37** présentant le substituent méthoxy en position *mé*ta a été placé dans les mêmes conditions réactionnelles. En présence de 2 équivalents de 1,2-bis(bromométhyl)benzène dans les conditions réactionnelles séquentielles précédentes, nous avons observé la formation de la  $\delta$ -phosphinolactone **41** ciblée, accompagnée uniquement du produit acyclique **42** sans avoir le phénomène de « déméthoxylation » qui s'est produit précédemment en position *para* (Schéma 69).



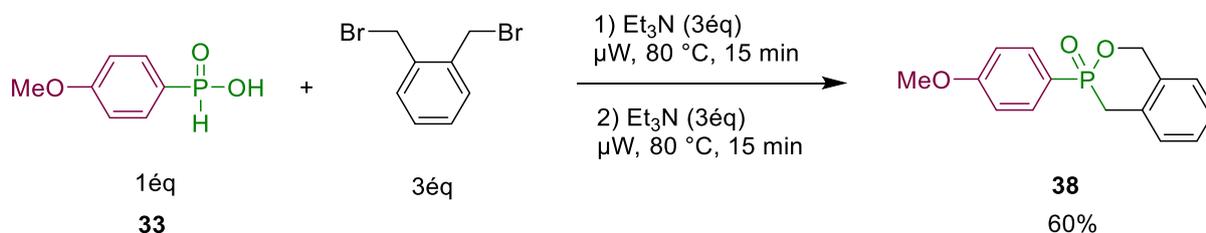
**Schéma 69.** Réaction de l'acide (3-méthoxyphényl)phosphinique avec le 1,2-bis(bromométhyl)benzène.

Réaction sans solvant *vs* en présence de solvant. L'étude de l'impact de la présence de solvant sur la première étape de la séquence réactionnelle a également été débutée. Bien qu'incomplète, l'utilisation de DMF dans la première partie de la séquence n'a eu aucun effet sur le rendement de la  $\delta$ -phosphinolactone **38** (Schéma 70). Ce résultat est préliminaire et devra être complété sur la séquence entière et/ou par l'utilisation de solvants différents pour finaliser l'optimisation de cette transformation.



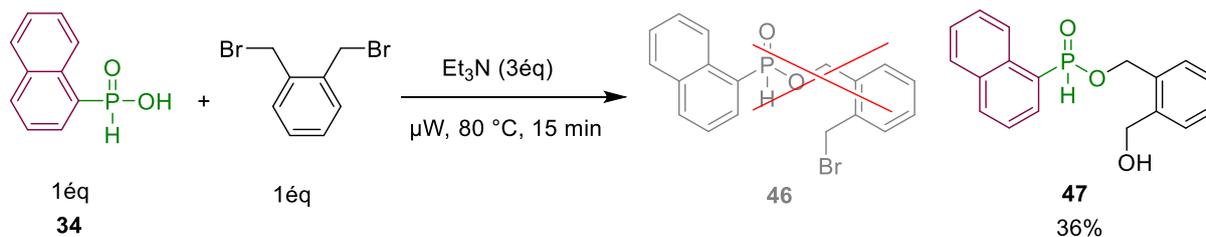
**Schéma 70.** Effet du solvant sur la réaction de cyclisation.

En faisant réagir l'acide (4-méthoxyphényl)phosphinique avec 3 équivalents de 1,2-bis(bromométhyl)benzène et 3 équivalents de triéthylamine pendant 15 minutes, suivi d'un deuxième ajout de 3 équivalents de triéthylamine et la poursuite de la réaction pendant encore 15 minutes, nous avons favorisé la formation prédominante du produit cyclique (Schéma 71).



**Schéma 71.** Condition optimale pour obtenir majoritairement le 3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide.

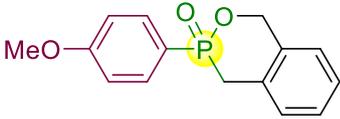
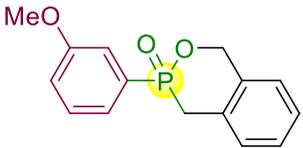
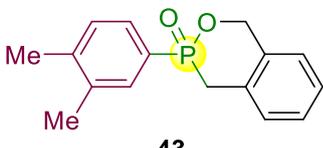
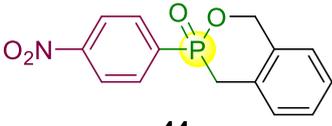
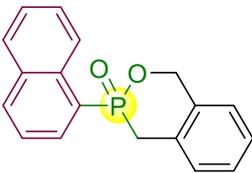
Enfin, la séquence réactionnelle mise au point précédemment a été appliquée à l'acide (1-naphtylméthyl)phosphinique **34**. Ce dernier réagit avec le 1,2-bis(bromométhyl)benzène en présence de triéthylamine. De manière similaire, avec 3 éq de  $\text{Et}_3\text{N}$ , seul un produit acyclique est formé. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  montre qu'il ne s'agit pas de l'intermédiaire monobromé attendu **46**. En lieu et place nous isolons le 2-(hydroxyméthyl)benzyl naphthalen-1-ylphosphinate **47**, avec un rendement de 28% (Schéma 72). Ce dernier est complètement caractérisé (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ , HRMS). Le signal du phosphore était situé à environ 27,08 ppm en RMN  $^{31}\text{P}$ .



**Schéma 72.** 2-(hydroxyméthyl)benzyl naphthalen-1-ylphosphate obtenu.

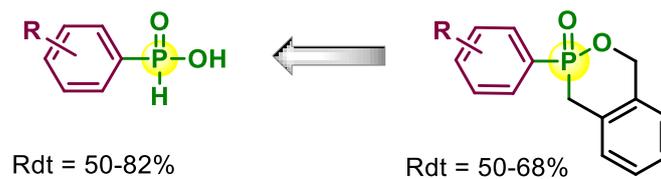
Les conditions réactionnelles optimisées permettent un accès à une série de  $\delta$ -phosphinolactone inédites 38-45. L'approche séquentielle mise au point permet un accès à des structures décorées par des substituants variés portés par le motif aromatique de l'acide phosphinique précurseur. Le tableau 7 rassemble les structures des  $\delta$ -phosphinolactones obtenues dans ce travail.

Tableau 7 : Synthèse d'une nouvelle famille de  $\delta$ -phosphinolactones.

Entrée	$\delta$ - phosphinolactone	Rdt %	$^{31}\text{P}$
1	 38	60	34,56
2	 41	50	34,84
3	 43	68	34,86
4	 44	50	31,97
5	 45	52	35,19

## Conclusion

Nous avons développé une stratégie novatrice pour la synthèse d'une nouvelle famille de  $\delta$ -phosphinolactones, utilisant les acides H-phosphiniques comme substrats clés. Cette approche se décompose en deux étapes majeures : la première a nécessité une optimisation approfondie pour obtenir de manière sélective les acides phosphiniques essentiels à la phase suivante de la synthèse ; la deuxième, axée sur la cyclisation pour former les squelettes  $\delta$ -phosphinolactones, a été minutieusement étudiée. Plusieurs paramètres ont fait l'objet d'une optimisation pour favoriser la formation du produit cyclique. La séquence réactionnelle a néanmoins permis de préparer cinq acides phosphiniques et cinq nouveaux dérivés de  $\delta$ -phosphinolactones.



**Figure 36.** Synthèse de cinq nouveaux dérivés de  $\delta$ -phosphinolactones à partir de cinq acides H-phosphiniques.

Les produits secondaires ont été identifiés. Cependant, des observations inattendues ont émergé de ce travail, notamment la réaction de « démethoxylation » observée lorsque l'acide H-phosphinique est substitué par un groupe MeO en position *para*.

Le mécanisme complet reste à élucider. Cette étude ouvre la voie à de nouvelles méthodes de synthèse de dérivés de  $\delta$ -phosphinolactones et offre des perspectives prometteuses pour le développement de composés potentiellement biologiquement actifs.

# **Chapitre IV:**

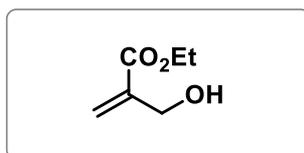
## **Partie expérimentale**

## I- General Methods

All starting materials were obtained from commercial suppliers and used without purification. NMR spectra were recorded on a 300 and 200 MHz Bruker spectrometers. Chemical shifts were reported in ppm relative to the residual solvent peak (7.27 ppm for  $\text{CHCl}_3$ ) for  $^1\text{H}$  spectra, (77.00 ppm for  $\text{CDCl}_3$ ) for  $^{13}\text{C}$  spectra and referenced to  $\text{H}_3\text{PO}_4$  for  $^{31}\text{P}$  spectra. High resolution mass spectroscopy data were recorded on an Autospec Ultima (Waters/Micromass) device with a resolution of 5000 RP at 5%. Allylphosphonate **8** was prepared according to reference [127]. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel 60 F254. Column chromatography separations were performed using silica gel (0.040-0.060 mm).

## II- Preparation of allylphosphonate 1

### II-1- a-Synthesis of Ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate



To a solution of paraformaldehyde (0.8 mol) in 55 mL of distilled water, was added 2 mL of phosphoric acid (1N). The mixture was heated at 90 ° C for 1 hour to form a clear aqueous formaldehyde solution. The solution was cooled to room temperature. Triethyl phosphonoacetate (0.2 mol) was added and the solution was stirred at room temperature. A solution of potassium carbonate (30.35 g) in water (30 mL) was added. The temperature reaches 35–40°C and must be maintained at this level for 5 minutes then the mixture must be cooled rapidly to room temperature using an ice bath while diethyl ether (100 mL) and brine (75 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted Three times with 50 mL of diethyl ether. The combined organic phases were washed with distilled water (two 50 mL portions). The organic phase was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , diethyl ether was evaporated and the remaining oil was distilled under reduced pressure.

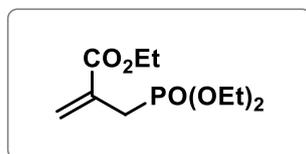
### II-1-b-Analytical Data

Yield = 73 %; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.31 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 3H); 3.98 (s, 1H); 4.21 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 2H); 4.30 (s, 2H); 5.87 (d, 1H); 6.25 (d, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.43

<sup>127</sup> Mrabet, H.; Zantour, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 25–33.

MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.26 (CH<sub>3</sub>), 60.88 (CH<sub>2</sub>-OH), 61.53 (CH<sub>2</sub>-O), 125.52 (H<sub>2</sub>C=), 138.75 (C-C(O)), 166.16 (C(O))

### II-2-a-Synthesis of allylphosphonate 1

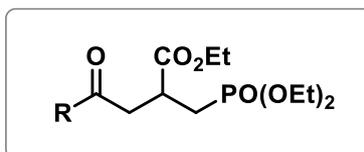


Anhydrous FeCl<sub>3</sub> (0.35 mmol) and trialkyl phosphite 2 (1.2 mmol) were added to a stirring solution of ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate (1 mmol) in toluene (10 mL). The mixture was heated under reflux for 1–1.5 h. The reaction was monitored by thin-layer chromatography (TLC). After completion, the solvent was removed under vacuum, and water (10 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The extract was washed with water (3 × 10 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc, 4:1) to obtain pure allylphosphonates **1**. The spectral (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, and MS) and analytical data of all compounds are given.

### II-2-b-Analytical Data

Yield = 85 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6 Hz, 3H); 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6 Hz, 6H); 2.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub> = 21 Hz, 2H); 4.10 (m, 4H); 4.23 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6 Hz, 2H); 5.86 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-H</sub> = 6 Hz, 1H); 6.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-H</sub> = 3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.23 (CH<sub>3</sub>), 16.41 (CH<sub>3</sub>), 28.55 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 140.3 Hz), 61.14 (CH<sub>2</sub>-O), 62.02 (CH<sub>2</sub>-O), 128.31 (H<sub>2</sub>C=), 131.83 (C-C(O)), 165.95 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.90; HRMS (ESI): m/z calculated for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 285.2364, found 285.2301

### III-Synthesis of phosphonomethyl γ-ketoesters 2-3-4

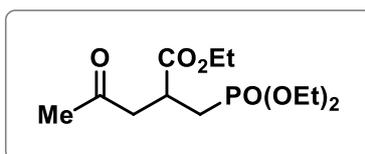


To a solution of nitroalkane (5 mmol) and allylphosphonate **1** (5 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added DBU (10 mmol) and the solution stirred for 16 hours at room temperature.

The mixture was then heated at 50 °C for 16 hours. After cooling to room temperature, 10 mL of water was added and the solution was extracted with ethyl acetate (15 mL × 3). The recombined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

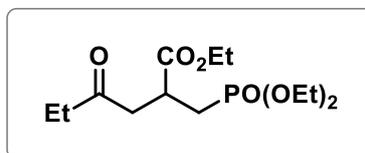
### Analytical Data

#### Ethyl 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-4-oxopentanoate 2



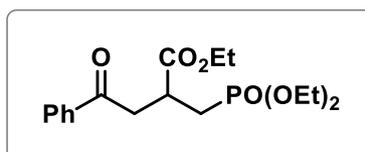
Yield = 90%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.16-1.27 (m, 9H); 1.78-2.50 (m, 5H); 2.86-3.06 (m, 3H); 3.78-4.30 (m, 6H), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 205.7; 173.2; 61.4; 60.7; 43.8; 34.5; 29.5; 26.1 (<sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 141.7 Hz); 15.9; 13.6; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.67; HRMS (ESI): m/z calculated for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 295.1311; found: 295.1318

#### Ethyl 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-4-oxohexanoate 3



Yield = 87%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6Hz, 3H); 1.23-1.35 (m, 9H); 1.89-2.07 (m, 1H); 2.17-2.32 (m, 1H); 2.46 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6Hz, 2H); 2.74-3.21 (m, 3H); 4.04-4.22 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 209.0; 173.6; 61.9; 61.1; 43.05; 35.9; 35.1; 26.7 (<sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 142.5 Hz); 16.4; 14.1; 7.7; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.81; HRMS (ESI): m/z calculated for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 309.1467; found: 309.1464

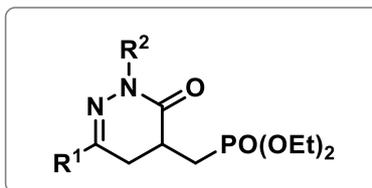
#### Ethyl 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-4-oxo-4-phenylbutanoate 4



Yield = 82%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18-1.32 (m, 9H); 2.07-2.33 (m, 2H); 2.23-3.67 (m, 3H); 4.00-4.20 (m, 6H); 7.39-7.55 (m, 3H); 7.92-7.94 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 197.6, 173.8, 136.45, 133.25, 128.6, 128.0, 61.8, 61.1, 39.7, 35.2, 26.7 (<sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 141.7 Hz); 16.3, 14.0; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.56; HRMS (ESI): m/z calculated for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 357.1467; found: 357.1472

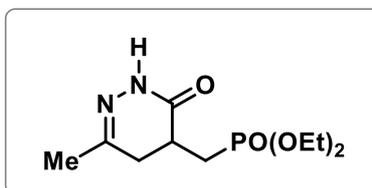
#### IV-Synthesis of 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones 12-21



To a solution of  $\gamma$ -ketoester (1 mmol) and hydrazine (1.2 mmol) in 10 mL of toluene was added AcOH (2.85  $\mu$ L) and the mixture was heated under reflux for 3 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed using rotary evaporator and the crude material was purified by silica gel column chromatography using the mixture ethyl acetate-methanol (9.5:0.5) as eluent.

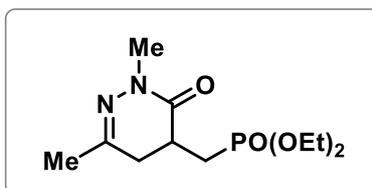
#### Analytical Data

##### Diethyl ((6-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonated 5



Yield = 88%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6Hz, 6H); 1.50-1.75 (m, 2H); 2.01 (s, 3H); 2.29-2.45 (m, 1H); 2.55-2.70 (m, 1H); 2.72-2.88 (m, 1H); 3.99-4.17 (m, 4H); 9.13 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 168.4, 153.5, 61.95, 31.7, 31.1, 24.9 (<sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 144Hz); 23.0, 16.3; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.38; HRMS (ESI): m/z calculated for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 263.1161; found 263.1159

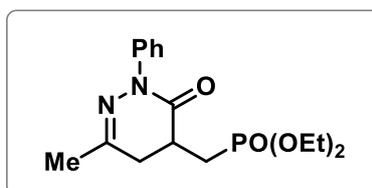
##### Diethyl ((2,6-dimethyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 6



Yield = 86%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.51-1.65 (m, 1H); 1.98 (s, 3H); 2.28-2.38 (m, 1H); 2.50-2.64 (m, 2H); 2.73-2.83 (m, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.94-4.12 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.4, 153.4, 61.8, 36.4, 31.9, 31.5, 25.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 143.2\text{Hz}$ ); 23.0, 16.3;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.4; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.1317; found 277.1324

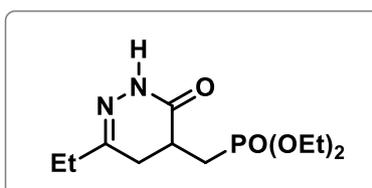
**Diethyl ((6-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate**

7

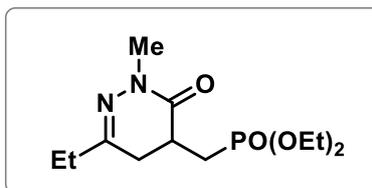


Yield = 81%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.08 (s, 3H); 2.46-2.71 (m, 2H); 2.77-2.95 (m, 2H); 3.97-4.15 (m, 4H); 7.14-7.40 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.1, 154.4, 141.15, 128.5, 126.65, 124.95, 61.95, 32.55, 31.9, 25.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 143.2\text{Hz}$ ); 23.35, 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.34; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 339.1474; found 339.1485

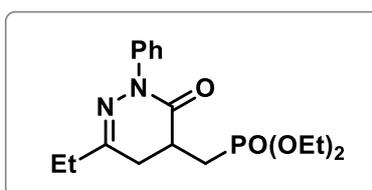
**Diethyl ((6-ethyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 8**



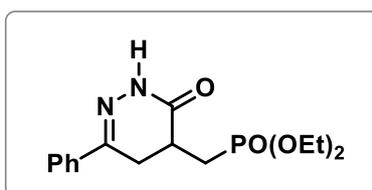
Yield = 85%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.06 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 3H); 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.52-1.62 (m, 1H); 2.21-2.38 (m, 3H); 2.52-2.71 (m, 2H); 2.79-2.86 (m, 1H); 3.93-4.18 (m, 4H); 8.64 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 167.6; 156.6; 61.05; 30.4; 29.4; 28.9; 23.9 ( $^1J_{\text{P-C}} = 144\text{Hz}$ ); 15.5 ; 9.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.33; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.1317; found: 277.1317

**Diethyl ((6-ethyl-2-methyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 9**

Yield = 85%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 8\text{Hz}$ , 3H); 1.33 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 8\text{Hz}$ , 6H); 1.60-1.76 (m, 2H); 2.35 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 8\text{Hz}$ , 2H); 2.60-2.69 (m, 2H); 2.82-2.91 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 4.06-4.15 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.55; 157.6; 61.9; 36.6; 31.75; 31.7; 30.45; 30.1; 25.3 ( $^1J_{\text{P-C}} = 145.5\text{Hz}$ ); 16.45; 10.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.29; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1474; found: 291.1474

**Diethyl ((6-ethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate****10**

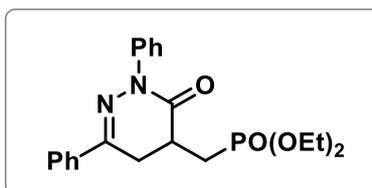
Yield = 81%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 3H); 1.26 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.61-1.81 (m, 1H); 2.37 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 2H); 2.39-2.51 (m, 1H); 2.55-2.69 (m, 1H); 2.71-2.83 (m, 1H); 2.85-2.93 (m, 1H); 4.00-4.11 (m, 4H); 7.12-7.43 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.3, 158.5, 141.2, 128.5, 126.5, 124.7, 62.0, 32.7, 30.4, 30.3, 25.2 ( $^1J_{\text{P-C}} = 144\text{Hz}$ ); 16.4, 10.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.41; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.1630; found: 353.1623

**Diethyl ((3-oxo-6-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 11**

Yield = 80%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.68-1.75 (m, 1H); 2.58-2.76 (m, 3H); 3.37-3.50 (m, 1H); 4.04-4.08 (m, 4H); 7.20-7.40 (m, 3H); 7.67-

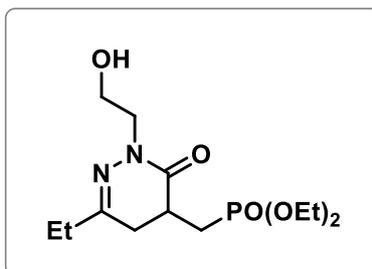
7.68 (m, 2H); 9.06 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 168.7, 151.4, 135.4, 130.0, 128.7, 126.0, 62.1, 31.6, 28.3, 25.0 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144\text{Hz}$ ); 16.5;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.38; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 325.1317; found 325.1317

**Diethyl ((3-oxo-2,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 12**



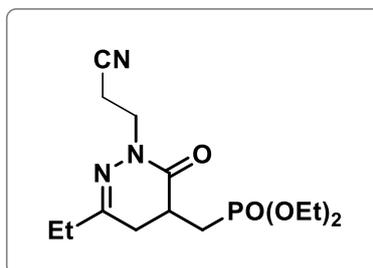
Yield = 76%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.35 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.83-1.95 (m, 1H); 2.69-3.11 (m, 3H); 3.60-3.67 (m, 1H); 4.08-4.22 (m, 4H); 7.26-7.33 (m, 2H); 7.39-7.47 (m, 4H); 7.56-7.61 (m, 2H); 7.83-7.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.95; 135.3; 130.2; 129.5; 129.25; 128.7; 128.6; 126.8; 126.3; 124.9; 122.1; 118.1; 114.5; 112.5; 62.1; 32.9; 31.0; 27.35 ( $^1J_{\text{P-C}} = 159.7\text{Hz}$ ); 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.90; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 401.1630; found: 401.1623.

**Diethyl ((6-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 13**



Yield = 78%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.06 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 3H); 1.26 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.57-1.71 (m, 2H); 2.30 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 2H); 2.35-2.59 (m, 2H); 2.75-2.82 (m, 1H); 3.72-3.80 (m, 2H); 3.81-3.86 (m, 2H); 3.97-4.11 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 167.2, 157.95, 61.8, 60.9, 50.5, 31.7, 30.3, 30.0, 25.2 ( $^1J_{\text{P-C}} = 143.2\text{Hz}$ ); 16.3, 10.1;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.38; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 321.1579; found: 321.1583

**Diethyl ((2-(2-cyanoethyl)-6-ethyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)phosphonate 14**



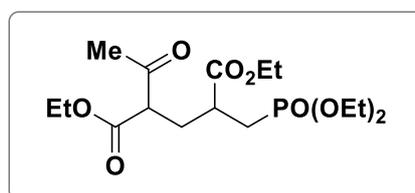
Yield = 77%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.07 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 3H); 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6\text{Hz}$ , 6H); 1.52-1.70 (m, 1H); 2.21-2.89 (m, 8H); 3.81-4.18 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.8; 158.7; 117.5; 61.9; 43.8; 31.8; 30.5; 30.05; 25.1 ( $^1J_{\text{P-C}} = 144\text{Hz}$ ); 16.4; 16.3; 10.1;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.51; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 330.1565; found: 330.1583

**V -Synthesis of ketodiester 15 and triester 16**

To a solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 mmol) and ethyl acetoacetate or diethyl malonate (5 mmol) in dry, THF (10 ml) was added allylphosphonate **1** (5 mmol) and the solution was heated at 60 °C for 3h. The mixture was hydrolyzed with 15 mL of an aqueous solution of ammonium chloride and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL  $\times$  3). The recombined organic phases were dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

**Analytical Data**

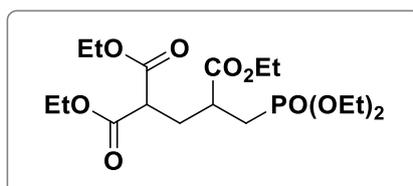
**Diethyl 2-acetyl-4-[(diethoxyphosphoryl)methyl] pentanedioate 15**



Yield = 92%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13–1.30 (m, 12H); 1.76–2.05 (m, 2H); 2.06–2.31 (m, 5H); 2.53–2.75 (m, 1H); 3.47–3.51 (m, 1H); 3.97–4.18 (m, 8H); 12.86 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.8$ ; 201.6; 174.4; 174.3; 173.9; 173.6; 173.5; 173.5; 173.4; 172.65; 168.7; 168.7; 97.1; 97.05; 77.6; 77.1; 76.7; 61.8; 61.7; 61.7; 61.6; 61.5; 61.45;

60.9; 57.2; 56.6; 38.0; 37.95; 37.9; 37.8; 31.1; 31.05; 30.9; 30.9; 30.8,29.5; 28.8; 28.2 ( $^1J_{P-C} = 141,7$  Hz); 28.0, 18.8; 16.3; 16.2; 14.05; 14.0; 13.9;  $^{31}P$  NMR (121 MHz,  $CDCl_3$ ): 28.86; 28.51; 28.00; 27.95; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{16}H_{30}O_8P$   $[M + H]^+$ : 381.1678; found 381.1677.

### Triethyl 4-(diethoxyphosphoryl)butane-1,1,3-tricarboxylate **16**



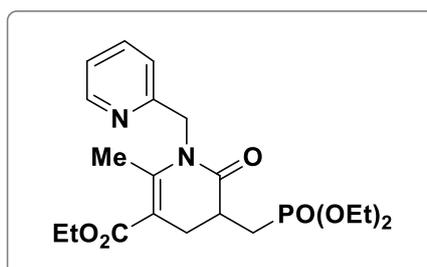
Yield = 87%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.23–1.24 (m, 15H); 2.20–2.27 (m, 4H); 2.75–2.82 (m, 1H); 3.39–3.44 (m, 1H); 4.04–4.26 (m, 10H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 173.5; 168.7; 168.6; 61.8; 61.6; 61.6; 61.0; 49.7; 38.0; 31.95; 28.1 ( $^1J_{P-C} = 141.7$  Hz); 16.4; 14.1; 14.1; 14.0;  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 27.78; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{17}H_{32}O_9P$   $[M + H]^+$ : 411.1784; found 411.1778.

### VI-Synthesis of $\delta$ -lactames **17–24**

To a solution of ketodiester **15** (0.5 mmol) and amine (0.5 mmol) in 5 ml of EtOH was added AcOH (1.4  $\mu$ l) and the mixture was heated under reflux of solvent for 3 h. After cooling to room temperature,  $K_2CO_3$  (0.05 mmol) was added in one portion and the reaction was heated under solvent reflux for 1 h. After cooling, the solvent was removed, and the crude material was purified by flash chromatography using the mixture ethyl acetate/methanol (9:1) as eluent.

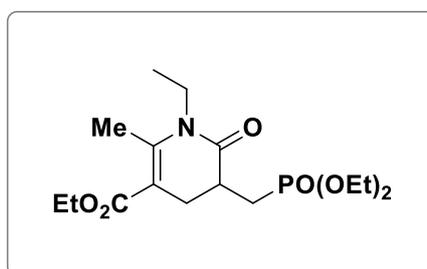
### Analytical Data

#### Ethyl 5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-methyl-6-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **17**



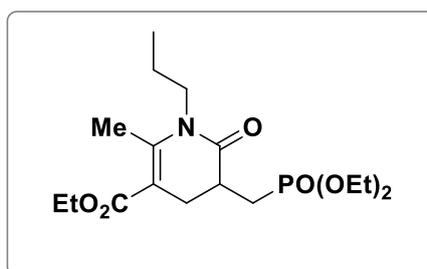
Yield = 92%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.18–1.29 (m, 9H); 1.60–1.80 (m, 1H); 2.26–2.36 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.55–2.68 (m, 1H); 2.76–2.90 (m, 1H); 3.09–3.16 (m, 1H); 3.97–4.17 (m, 6H); 5.05 (AB,  $^2J_{\text{H-H}} = 15$  Hz, 2H); 7.04–7.15 (m, 2H); 7.58–7.64 (m, 1H); 8.45–8.47 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.3$ ; 15.45; 15.5; 24.5 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz); 26.5; 34.5; 46.8; 59.4; 60.7; 107.7; 119.8; 121.3; 135.9; 147.2; 148.5; 155.9; 166.2; 170.9;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.28; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 425.1842; found 425.1832.

**Ethyl 5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-1-ethyl-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 18**



Yield = 84%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 9$  Hz, 3H); 1.20–1.29 (m, 9H); 1.56–1.83 (m, 2H); 2.10–2.22 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.53–2.71 (m, 2H); 3.01–3.08 (m, 1H); 3.57–3.84 (m, 2H); 3.96–4.19 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.05$ ; 167.3; 147.7; 108.6; 77.5; 77.0; 76.6; 61.8; 60.2; 37.7; 35.3; 27.45; 25.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz); 16.40; 15.90; 14.39; 14.24;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.50; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 362.1733; found 362.1738.

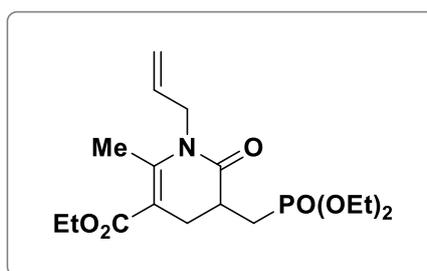
**Ethyl 5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-methyl-6-oxo-1-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 19**



Yield = 88%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 9$  Hz, 3H); 1.15–1.28 (m, 9H); 1.36–1.54 (m, 2H); 1.56–1.74 (m, 1H); 2.11–2.22 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.52–2.72

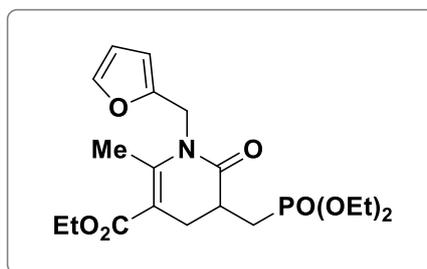
(m, 2H); 3.01–3.08 (m, 1H); 3.38–3.50 (m, 1H); 3.70–3.80 (m, 1H); 3.96–4.17 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.5; 167.2; 147.9; 108.8; 61.7; 60.2; 44.1; 35.4; 27.4; 25.35 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144.8$  Hz); 22.4; 16.4; 16.0; 14.2; 11.0;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.48; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 376.1889; found 376.1890.

**Ethyl 1-allyl-5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 20**



Yield = 86%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.16–1.29 (m, 9H); 1.58–1.73 (m, 1H); 2.14–2.27 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.53–2.78 (m, 2H); 3.05–3.12 (m, 1H); 3.96–4.19 (m, 6H); 4.23–4.44 (m, 2H); 4.95–5.09 (m, 2H); 5.68–5.80 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.3; 167.1; 148.0; 133.25; 115.8; 108.4; 77.6; 77.2; 76.7; 61.5; 60.2; 44.5; 35.3; 27.4; 25.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144.2$  Hz); 16.3; 15.85; 14.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.23; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 374.1733; found 374.1746.

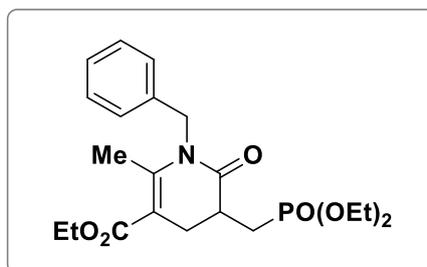
**Ethyl 5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-1-(furan-2-ylmethyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 21**



Yield = 90%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.22–1.29 (m, 9H); 1.59–1.73 (m, 1H); 2.14–2.25 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.54–2.64 (m, 1H); 2.66–2.78 (m, 1H); 3.03–3.10 (m, 1H); 3.99–4.15 (m, 6H); 4.82 (AB,  $^2J_{\text{H-H}} = 15$  Hz, 2H); 6.12–6.24 (m, 2H); 7.24 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2; 16.2; 16.4; 25.4 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz); 27.4; 35.4; 39.25; 60.3; 61.55; 107.8; 108.9; 110.4; 141.95; 147.65; 150.6; 167.1; 171.6;  $^{31}\text{P}$  NMR (121

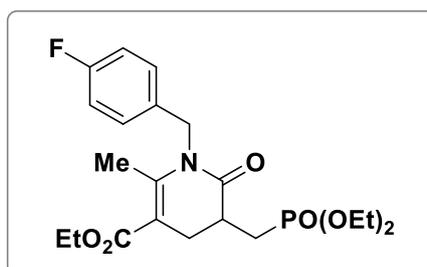
MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.26; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup>: 414.1689; found 414.1685.

**Ethyl 1-benzyl-5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 22**



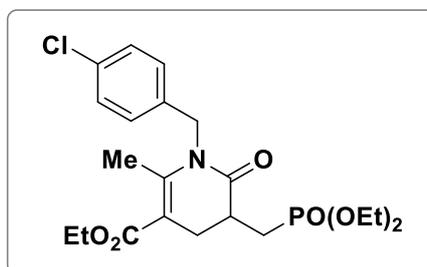
Yield = 80%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.15–1.29 (m, 9H); 1.62–1.78 (m, 1H); 2.23–2.34 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.57–2.70 (m, 1H); 2.69–2.87 (m, 1H); 3.09–3.16 (m, 1H); 3.96–4.19 (m, 6H); 4.93 (AB, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 18 Hz, 2H); 7.02–7.26 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.2; 16.3; 16.4; 25.5 (<sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 143.2 Hz); 27.5; 35.55; 45.7; 60.3; 61.6; 109.0; 126.05; 127.2; 128.8; 137.4; 148.05; 167.1; 171.7; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.29; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>P [M + H]<sup>+</sup>: 424.1889; found 424.1904.

**Ethyl 5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-1-(4-fluorobenzyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 23**



Yield = 78%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19–1.30 (m, 9H); 1.61–1.79 (m, 1H); 2.14–2.31 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.56–2.68 (m, 1H); 2.71–2.86 (m, 1H); 3.08–3.15 (m, 1H); 3.97–4.18 (m, 6H); 4.89 (AB, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 18 Hz, 2H); 6.90–7.04 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.2; 16.3; 16.4; 25.5 (<sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 144 Hz); 27.45; 35.5; 45.1; 60.4; 61.75; 109.3; 115.7 (<sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.7 Hz); 127.85 (<sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz); 133.1 (<sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 3 Hz); 147.7; 162.0 (<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 244.5 Hz); 167.0; 171.8; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.28; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>FP [M + H]<sup>+</sup>: 442.1795; found 442.1801.

**Ethyl 1-(4-chlorobenzyl)-5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate 24**



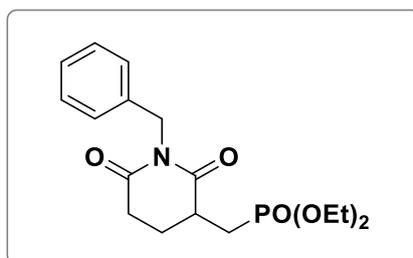
Yield = 75%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.16–1.30 (m, 9H); 1.64–1.78 (m, 1H); 2.21–2.32 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.55–2.68 (m, 1H); 2.71–2.87 (m, 1H); 3.09–3.16 (m, 1H); 3.97–4.18 (m, 6H); 4.88 (AB,  $^2J_{\text{H-H}} = 15$  Hz, 2H); 6.97–7.23 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.0$ ; 166.05; 146.6; 134.95; 132.1; 128.0; 126.6; 108.4; 76.5; 76.1; 75.65; 60.7; 59.4; 44.2; 34.55; 26.5; 23.5 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz); 15.5; 15.4; 13.25;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.15; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{P}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 458.1499; found 458.1516.

### VII-Synthesis of glutarimides 25–32

A solution of triester **16** (0.5 mmol) and amine (0.5 mmol) in 2 ml of xylene was heated under reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, DBU (0.05 mmol) was added in one portion and the reaction was heated under reflux for 1.5 h. After cooling, the solvent was removed and the crude material was purified by flash chromatography using the mixture ethyl acetate/methanol (9.5:0.5) as eluent.

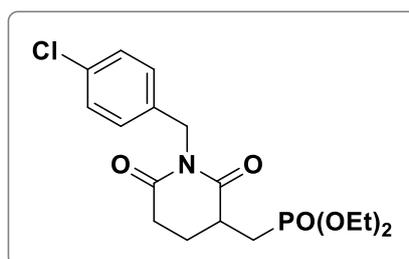
### Analytical Data

#### Diethyl ([1-benzyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl]methyl)phosphonate 18



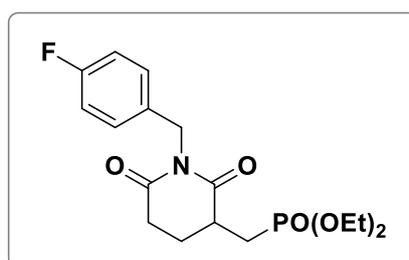
Yield = 82%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.65–1.80 (m, 2H); 2.30–2.36(m, 1H); 2.56–2.81 (m, 4H); 3.94–4.12 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 7.13–7.28 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5, 171.8, 137.15, 128.7, 128.4, 127.4, 61.9, 43.4, 38.2, 32.7, 26.3$  ( $^1J_{\text{C-P}} = 143.2$  Hz), 23.5, 16.3;  $^{31}\text{P}$  NMR (121MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.34, HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 354.1470; found 354.1476.

**Diethyl ((1-(4-chlorobenzyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)methyl)phosphonate 19**

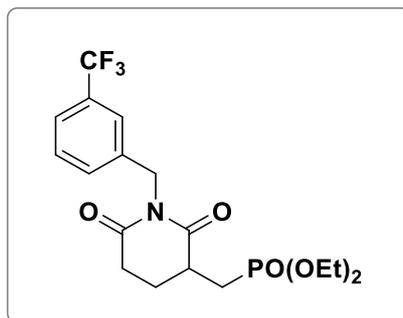


Yield = 80%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.65–1.81 (m, 2H); 2.28–2.37 (m, 1H); 2.54–2.82 (m, 4H); 3.94–4.12 (m, 4H); 4.83 (s, 2H); 7.15–7.24 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5, 171.8, 135.6, 133.4, 130.35, 128.5, 62.05, 42.8, 38.1, 32.65, 26.3$  ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz), 23.5, 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.25, HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 388.1081; found 388.1073.

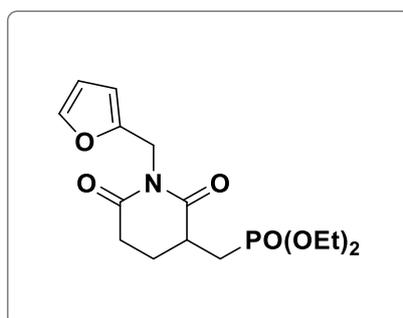
**Diethyl ((1-(4-fluorobenzyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)methyl)phosphonate 20**



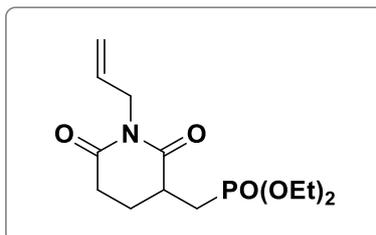
Yield = 88%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.64–1.81 (m, 2H); 2.26–2.36 (m, 1H); 2.51–2.82 (m, 4H); 3.96–4.12 (m, 4H); 4.82 (s, 2H); 6.84–6.94 (m, 2H); 7.21–7.30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5, 171.8, 162.1$  ( $^1J_{\text{C-F}} = 243.7$  Hz), 133.0 ( $^4J_{\text{C-F}} = 1.5$  Hz), 130.75 ( $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 115.1 ( $^2J_{\text{C-F}} = 21.75$  Hz), 61.8, 42.7, 38.1, 32.6, 26.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 143.2$  Hz), 23.5, 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121.44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.29, HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FNO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 372.1376; found 372.1364.

**Diethyl ((2,6-dioxo-1-(3-[trifluoromethyl]benzyl)piperidin-3-yl)methyl)phosphonate 21**

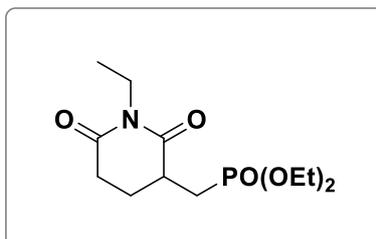
Yield = 84%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.67–1.83 (m, 2H); 2.30–2.39 (m, 1H); 2.54–2.84 (m, 4H); 3.95–4.13 (m, 4H); 4.91 (s, 2H); 7.20–7.54 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5, 171.8, 138.0, 132.3, 130.8$  ( $^1J_{\text{C-F}} = 32.2$  Hz); 128.9, 125.7, 124.4; 122.2, 62.0, 43.0, 38.2, 32.6, 26.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 143.2$  Hz), 23.5, 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.13, HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 422.1344; found 422.1341.

**Diethyl ((1-(furan-2-ylmethyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)methyl)phosphonate 22**

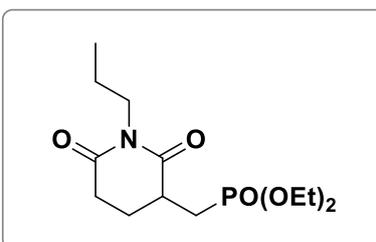
Yield = 86%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.67–1.82 (m, 2H); 2.30–2.39 (m, 1H); 2.53–2.84 (m, 4H); 3.95–4.13 (m, 4H); 4.09 (s, 2H); 6.20–6.22 (m, 2H); 7.20–7.24 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.2, 171.5, 150.3, 141.95,$  110.3, 108.8, 62.0, 38.0, 36.9, 32.6, 26.3 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz), 23.5, 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.32, HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 344.1263; found 344.1264.

**Diethyl ([1-allyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl]methyl)phosphonate 23**

Yield = 79%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.67–1.82 (m, 2H); 2.25–2.39 (m, 1H); 2.52–2.83 (m, 4H); 3.96–4.14 (m, 4H); 4.31 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 2H); 5.05–5.13 (m, 2H); 5.65–5.78 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.2, 171.5, 132.1, 117.5, 61.7, 42.3, 38.1, 32.6, 26.3$  ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz), 23.7, 16.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.37, HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 304.1314; found 304.1318.

**Diethyl ([1-ethyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl]methyl)phosphonate 24**

Yield = 77%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 3H); 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.64–1.82 (m, 2H); 2.26–2.36 (m, 1H); 2.55–2.77 (m, 4H); 3.75 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 2H); 3.95–4.16 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.3, 171.65, 61.8, 38.05, 35.4, 32.6, 26.4$  ( $^1J_{\text{C-P}} = 143.2$  Hz), 23.7, 16.3, 13.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.51, HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 292.1314; found 292.1316.

**Diethyl ([2,6-dioxo-1-propylpiperidin-3-yl]methyl)phosphonate 25**

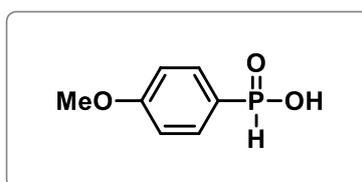
Yield = 70%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 3H); 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 6H); 1.44 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6$  Hz, 2H); 1.64–1.81 (m, 2H); 2.26–2.36 (m, 1H); 2.49–2.79 (m, 4H); 3.60–3.72 (m, 2H); 3.97–4.15 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$ , 170.9, 60.85, 40.85, 37.1, 31.7, 25.5 ( $^1J_{\text{C-P}} = 144$  Hz), 22.7, 20.2, 15.4, 10.25.;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.54, HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{P}$  [M + H] $^+$ : 306.1470; found 306.1471.

### VIII- Synthesis of monoarylphosphinic acids

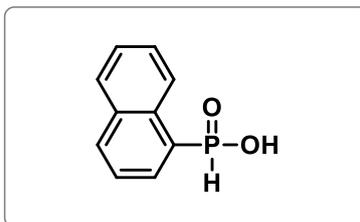
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (0.05–2.5 mol %), Xantphos (0.1–5 mol %) and anilinium phosphinate (199 mg, 1.25 mmol) were placed in the microwave tube. The tube was sealed with a lid and filled with  $\text{N}_2$ , by applying three cycles of vacuum, followed by  $\text{N}_2$ . THF was introduced via the septum (5 mL), followed by aryl halide (0.7 mmol) and triethylamine (432 mL, 316 mg, 3.125 mmol). The tube was then heated in the microwave oven for 10 min at 120° C. After cooling, the solvent was evaporated. The residue was treated with a mixture of water (20 mL) and ether (20 mL), followed by extraction. The combined aqueous extracts were acidified with concentrated aqueous HCl (11 mL) and extracted three times with ethyl acetate (20 mL each). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was then evaporated, and the product was dried under high vacuum.

### Analytical Data

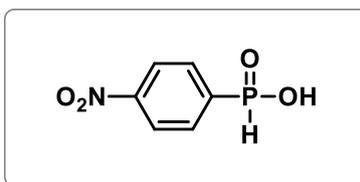
#### 4-Methoxy-Phenylphosphinic acid 33



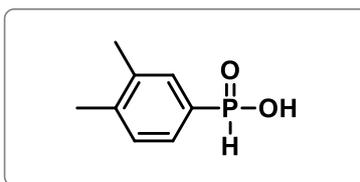
Yield = 82%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO): 7.69 (m, 2 H), 7.56 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}} = 567$  Hz), 6.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO): 162.3, 132.2, 124.7 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 135$  Hz), 114.2, 55.3;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, DMSO): 16.61. The characterization data is in accordance with reported literature values<sup>119</sup>.

**Naphthalen-1-ylphosphinic acid 34**

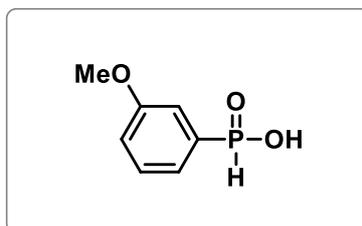
Yield = 75%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO): 8.16 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.83 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}}=549$  Hz) 7.59 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO): 133.0 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.4$  Hz), 131.7 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=10$  Hz), 132.6, 130.4 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=13.7$  Hz), 130.3 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=126$  Hz), 128.9, 127.2, 126.6, 125.3, 125.0 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=15.7$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, DMSO): 18.4. The characterization data is in accordance with reported literature values<sup>122</sup>.

**4-Nitrophenylphosphinic acid 35**

Yield = 60%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO): 8.31 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}}=561$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO): 147.8, 131.6 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=125$  Hz), 130.5 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=12$  Hz), 125.2 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=15$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, DMSO): 14.39. The characterization data is in accordance with reported literature values<sup>122</sup>.

**(3,4-dimethylphenyl)phosphinic acid 36**

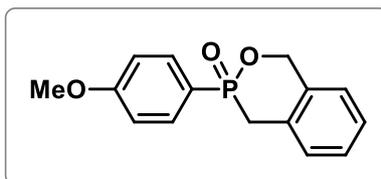
Yield = 83%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO): 7.56 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}}=566$  Hz), 7.48 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO): 138.3 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14$  Hz), 137.35, 132.8 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13$  Hz), 130.8 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=136$  Hz), 129.1 (d,  $J_{\text{C-C}}=15$  Hz), 128.8 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=14$  Hz), 20.1, 19.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, DMSO): 20.4. The characterization data is in accordance with reported literature values<sup>119</sup>.

**3-Methoxyphenylphosphinic acid 37**

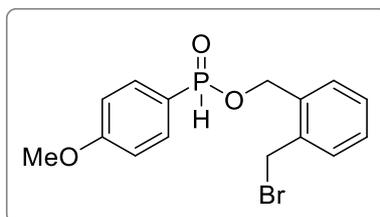
Yield = 70%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO): 7.54 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}}=548$  Hz), 7.46 (m, 1H) 7.27, (m, 1H) 7.21 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO): 159.1, 135.4 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 127$  Hz), 130.1 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 15.2$  Hz), 122.1 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 11.3$  Hz), 118.1, 114.8 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 13.5$  Hz), 55.3;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, DMSO): 14.29. The characterization data is in accordance with reported literature values<sup>122</sup>.

**IX-Synthesis of  $\delta$ -phosphinolactones**

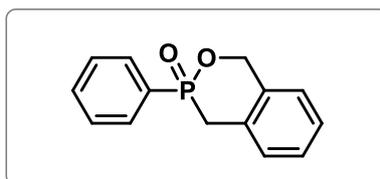
To aryl-H-phosphinic acid (2.0 mmol) was added 1,2-bis(bromomethyl)benzene (6.0 mmol) and triethylamine, (3.0 mmol) the resulting mixture was irradiated in a closed vial in the microwave reactor at 80°C for 15 min, followed by a second addition of triethylamine (3.0 mmol) and continuing the reaction for another 15 minutes. The reaction mixture was passed through a thin (ca. 1–1.5 cm) layer of silica gel using ethyl acetate as the eluent.

**Analytical Data****3-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 38**

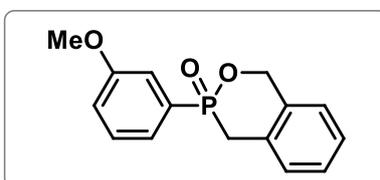
Yield = 60%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.38 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.0, 134.9, 133.5 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 12$  Hz), 131.2 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 7.5$  Hz), 130.1 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5.25$  Hz), 128.9, 127.6, 127.3, 126.2, 114.0 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 14.25$  Hz), 68.8, 55.3, 32.5 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 83.25$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 35.05; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 275.0837; found: 275.0825.

**2-(bromomethyl)benzyl (4-methoxyphenyl)phosphinate 39**

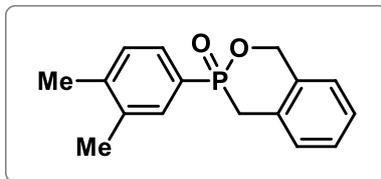
Yield = 92%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}}=567$  Hz), 7.32 (m, 4H), 6.93 (m, 2H), 5.14 (m, 4H), 3.79 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 163.55, 134.5, 134.4, 133.0 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=13.5$  Hz), 129.9, 129.55, 129.1, 128.9, 120.6 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138$  Hz), 114.4, 64.5, 55.45, 31.2 ;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 26.15 ; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 355.0027; found: 255.0017.

**3-phenyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 40**

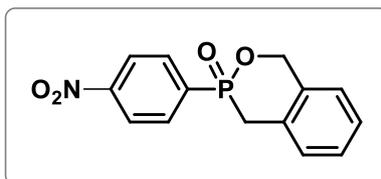
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.45 (m, 3H), 7.27 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.31 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 134.8 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9$  Hz) 132.6, 131.5, 130.95, 130.85, 130.1, 124.0, 128.5, 127.4, 126.2, 68.9, 32.2 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=82.5$  Hz) ;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 34.75; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 245.0731; found: 245.0728. The characterization data is in accordance with reported literature values<sup>125</sup>.

**3-(3-methoxyphenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 41**

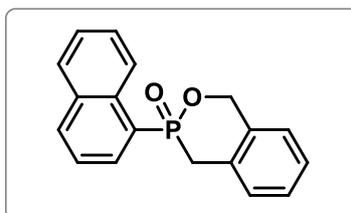
Yield = 50%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.3 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 159.4, 134.7, 132.3 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.75$  Hz), 130.9, 130.0, 129.8, 129.0, 127.4, 126.3, 123.6, 119.2, 115.75, 69.0, 55.3, 32.1 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=81.75$  Hz) ;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 34.84. HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,0811; found: 278,0804.

**3-(3,4-dimethylphenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 43**

Yield = 68%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.38 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 5.6 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 141.9, 137.0 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 13.5$  Hz), 134.8 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 7.5$  Hz), 132.5 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 10.5$  Hz), 131.1 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 7.5$  Hz), 130.1 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 9.75$  Hz), 129.75 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 14.25$  Hz), 129.0, 128.9, 128.5, 127.25, 126.2, 68.8, 32.3 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 82.5$  Hz), 20.0, 19.6;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 34.86 ; HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 273,1011; found: 273,1010.

**3-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 44**

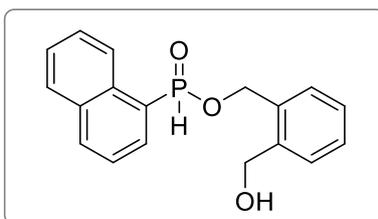
Yield = 50%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.19 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.41 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 150.3, 138.2 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 135.75$  Hz), 134.5, 132.8 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 11.25$  Hz), 130.05, 130.0, 129.4, 127.8, 126.5, 123.3 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 13.5$  Hz), 69.5, 32.0 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 83.25$  Hz) ;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 31.97. HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 290.0582; found: 290.0574.

**3-(naphthalen-1-yl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 45**

Yield = 52%; Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.53 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 3.46 (m,

2H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 134.0 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 9$  Hz), 133.75, 133.6, 133.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.25$ ), 132.75 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 12$  Hz), 130.55 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 6.75$ ), 130.3 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 5.25$ ) , 129.0, 128.8, 128.0, 127.7, 127.3, 126.5, 126.2, 124.5 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 14.25$  Hz), 68.7, 32.3 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 83.25$ ) ;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 35.19. HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 290.0888; found: 295.0880.

**.2-(hydroxymethyl)benzyl naphthalen-1-ylphosphate 47**



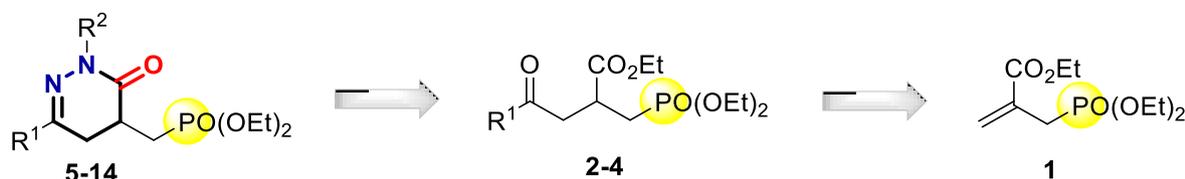
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.39 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.96 (d, 1H,  $J_{\text{H-P}} = 570$  Hz), 7.96 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.36 (m, 4H), 5.33 (m, 2H), 4.79 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 136.5, 134.2, 134.1, 133.4, 132.7, 132.6, 132.4 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 14.25$  Hz), 130.75, 130.25, 129.5, 129.15, 127.9, 126.85, 126.3, 124.8, 124.65, 64.7, 62.5;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 27.08. HRMS (ESI): m/z calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 313.0994; found: 313.1002.

# **CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES**

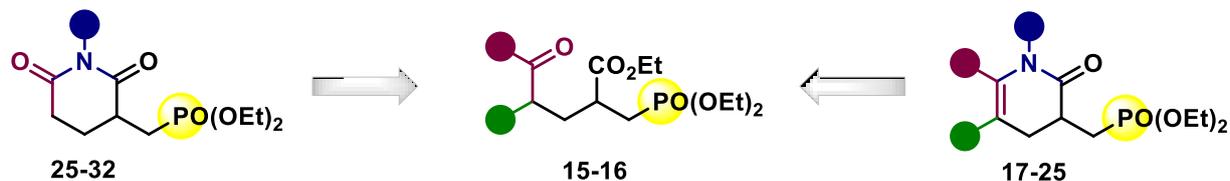
## CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES

L'objectif de cette thèse était de développer de nouvelles méthodes de synthèse simples et efficaces pour former de nouvelles familles de composés hétérocycliques phosphonates, visant ainsi à diversifier la structure des composés phosphorés. Ce travail pourra à l'avenir être complété par l'exploration des réponses biologiques et thérapeutiques prometteuses des nouvelles familles de composés ainsi synthétisées.

Dans le premier chapitre, nous avons présenté une approche synthétique pour la préparation d'une nouvelle famille de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones, comportant un groupe phosphonométhyle en position C-4. La méthode impliquait la création d'intermédiaires  $\gamma$ -cétoesters à partir de nitroalcanes et de l'allylphosphonate **1**, suivie de l'action de diverses hydrazines sur les  $\gamma$ -cétoesters pour obtenir dix nouveaux dérivés phosphonates de 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones, avec des substituants variés en positions N-2 et C-6.



Dans le deuxième chapitre, partant du même composé-clé, nous avons réussi à synthétiser de nouvelles séries de dérivés phosphonates de  $\delta$ -lactames  $\gamma,\delta$ -insaturés et de glutarimides. Ces dérivés sont caractérisés par la présence du groupe phosphonométhyle au niveau du carbone C-3. La création des squelettes  $\delta$ -lactame et glutarimide a été réalisée par un processus d'amidation-hétérocyclisation intramoléculaire des cétoesters et de triesters intermédiaires préalablement préparés.

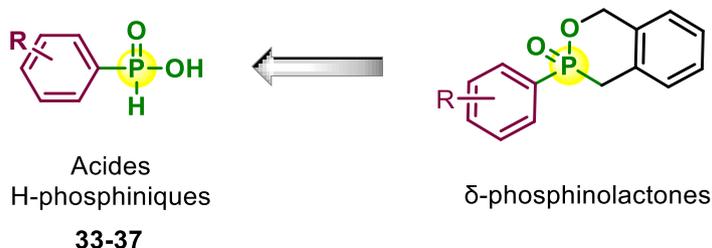


Dans la seconde partie de cette étude, nous avons évalué l'activité biologique de certains  $\delta$ -lactames et glutarimides synthétisés. Cinq composés ont présenté une activité inhibitrice puissante comparable au **Captopril**, médicament standard utilisé dans les tests *in vitro*.

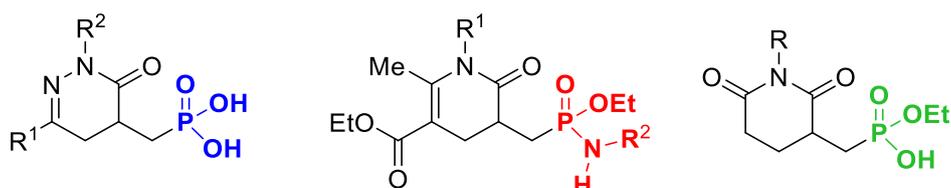
Dans le troisième chapitre, nous nous sommes focalisés sur la mise au point d'une approche novatrice visant à synthétiser une nouvelle catégorie de composés P-hétérocycliques, à savoir les  $\delta$ -phosphinolactones, en utilisant les acides H-phosphiniques

## CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES

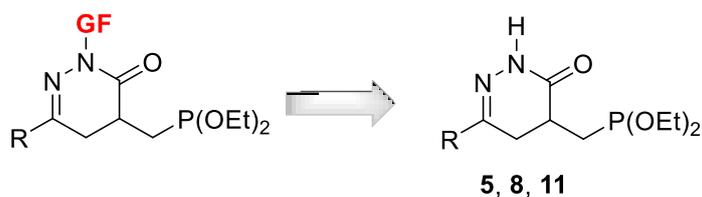
comme substrats clés. Grâce au développement et à l'optimisation des étapes de synthèse, nous avons réussi à isoler les dérivés souhaités de  $\delta$ -phosphinolactones. De manière significative, notre méthode se distingue par son caractère plus respectueux de l'environnement, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour la conception de composés biologiquement actifs.



En termes de perspectives, nous envisageons de convertir le groupe phosphonate présent dans les hétérocycles obtenus en acide phosphonique ou en phosphoramidates, puis d'étudier leurs activités biologiques ultérieurement.



Une perspective intéressante serait d'examiner l'incorporation de groupes fonctionnels au niveau de l'azote N-2 des pyridazinones **5**, **8** et **11**, ce qui permettrait d'obtenir de nouveaux analogues fonctionnalisés.



Le développement de nouvelles méthodes de synthèse de N,P-hétérocycles à partir d'amides H-phosphiniques constituera également une extension possible de nos travaux.

