

Thèse de Doctorat

Khaoula JEBALI

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes et de l'Université de Tunis El Manar
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : Ecole Doctorale 3MPL et Ecole Doctorale MISTM

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique Fine

Unité de recherche : CEISAM-UMR 6230 et SOSAB

Soutenue le 29 avril 2016

Thèse N° :

Cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées : Synthèse et étude de la réactivité électrophile

JURY

Président :	Mohamed Lotfi EFRIT , Professeur, Université de Tunis El Manar	
Rapporteurs :	Jean-Pierre HURVOIS , Professeur, Université de Rennes 1 Hamed BEN AMMAR , Maître de Conférences, Université de Monastir	
Examineurs :	Monique MATHE-ALLAINMAT , Chargée de Recherches, Université de Nantes Jacques LEBRETON , Professeur, Université de Nantes Hassen AMRI , Professeur Emérite, Université de Tunis El Manar	
Directeurs de Thèse :	Jacques LEBRETON Professeur Université de Nantes	et Hassen AMRI Professeur Université de Tunis El Manar
Co-encadrant de Thèse :	Monique MATHE-ALLAINMAT , Chargée de Recherches, Université de Nantes	

Thèse de Doctorat

Khaoula JEBALI

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes et de l'Université de Tunis El Manar
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : *Ecole Doctorale 3MPL et Ecole Doctorale MISTM*

Discipline : *Chimie*

Spécialité : *Chimie Organique Fine*

Unité de recherche : *CEISAM-UMR 6230 et SOSAB*

Soutenue le 29 avril 2016

Thèse N° :

Cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées : Synthèse et étude de la réactivité électrophile

JURY

Président :	Mohamed Lotfi EFRIT , Professeur, Université de Tunis El Manar	
Rapporteurs :	Jean-Pierre HURVOIS , Professeur, Université de Rennes 1 Hamed BEN AMMAR , Maître de Conférences, Université de Monastir	
Examineurs :	Monique MATHE-ALLAINMAT , Chargée de Recherches, Université de Nantes Jacques LEBRETON , Professeur, Université de Nantes Hassen AMRI , Professeur Emérite, Université de Tunis El Manar	
Directeurs de Thèse :	Jacques LEBRETON Professeur Université de Nantes	et Hassen AMRI Professeur Université de Tunis El Manar
Co-encadrant de Thèse :	Monique MATHE-ALLAINMAT , Chargée de Recherches, Université de Nantes	

Remerciements

La thèse faisant objet de ce document a été réalisée dans le cadre d'une cotutelle établie entre l'Université de Nantes et l'Université de Tunis El Manar et financée par le ministère tunisien de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique et l'agence française pour la promotion de l'enseignement supérieur, l'accueil et la mobilité internationale Campus France dans le cadre du programme de bourse d'Excellence Eiffel.

Les travaux présentés ici ont été effectués au sein de l'UMR6230-Laboratoire CEISAM (Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse et Modélisation) de l'Université de Nantes dirigée par Bruno Bujoli, Directeur de Recherches, que je remercie pour m'avoir accueillie depuis 2013 au sein de cette unité.

Je remercie également Mohamed Lotfi Efrit, Professeur à l'Université de Tunis El Manar, d'avoir accepté de siéger dans ce jury en tant qu'examineur.

J'exprime toute ma reconnaissance à Jean-Pierre Hurvois, Professeur à l'Université de Rennes 1, et Hamed Ben Ammar, Maître de Conférences à l'Université de Monastir, d'avoir accepté d'être rapporteurs de thèse. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect et ma considération.

Mes remerciements vont également à Hassen Amri, Professeur à l'Université de Tunis El Manar, et directeur de cette thèse qui m'a accueilli dans son laboratoire (SOSAB : Synthèse Organique Sélective et Activité Biologique) en 2012, m'a initiée à la chimie organique et m'a encouragée à faire une thèse. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour son dévouement, sa disponibilité et ses encouragements.

Je voudrais remercier très sincèrement Jacques Lebreton, Professeur à l'Université de Nantes, mon co-directeur de thèse tant pour avoir accepté cette cotutelle, que pour son aide précieuse et son professionnalisme. Ses encouragements et ses conseils associés aux moyens matériels dont j'ai disposé m'ont permis de mener à bien ce projet.

Je remercie Monique Mathé-Allainmat, Chargée de Recherches à l'Université de Nantes, mon encadrante de thèse pour ses conseils quotidiens, sa vision enrichissante, sa disponibilité tout au long de ces trois années de thèse ainsi que sa rigueur lors de la rédaction. Nos discussions m'ont guidée dans la façon de mener à bien ce projet. Je te remercie également pour tous les repas de famille auxquels j'ai pu assister, à ma première fête de Noël et la Couscous Party.

Mes remerciements s'adressent aussi à toute l'équipe Symbiose. Les permanents : Didier, Muriel, Arnaud, Virginie, Fabrice et Sylvain. Les post-doctorants, doctorants et stagiaires : Romain, Clément, Pierre, Mathieu, Benoît, Maxime, Nicolas, Aboudramane, Guillermo, Thibaud, Ingrid et mes deux collègues de bureau : Elodie et Jean-Christophe. D'autres membres du CEISAM ont contribué à la réussite de cette thèse, d'une manière ou d'une autre, je pense notamment à Julie, Isabelle et Virginie (Merci pour vos sourires contagieux et vos encouragements les filles !!), Louis et Aurélien (Merci pour ta patience et pour les RX !!), Nathalie, Karine, Muriel et Fabienne et tout le personnel scientifique du CEISAM ainsi que les membres du laboratoire SOSAB.

Ces remerciements s'adressent aussi au Professeur Jean-Yves Le Questel, pour les calculs théoriques et pour sa disponibilité.

Bien qu'étant doctorante, on a aussi une vie en dehors du laboratoire, c'est pourquoi je tiens à remercier du plus profond de mon cœur ma très chère Lolo pour tout ce qu'on a partagé : les repas, les discussions, les pauses, les pleurs et les peurs, les fous-rires et les rêves. Merci pour ton soutien, tes encouragements et ta disponibilité. Des bisous aussi à Ludo, Romain et ma Fannynou chérie. Mon très cher Aymeric, je ne saurais jamais assez te remercier, tu as toujours su me soutenir, me remonter le moral et me redonner confiance en moi. J'espère pouvoir faire de même pour toi, une année difficile mais le meilleur est à venir. Un énorme merci pour tout !!!

Je ne peux clôturer ces remerciements sans mentionner mes parents et mon frère qui m'ont toujours encouragée dans mes choix et dans ma voie. Merci pour votre aide financière mais surtout pour votre soutien sans faille et vos encouragements continus. Grâce à vos sacrifices et votre présence, j'ai pu arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je

vous dois beaucoup et vous aurez toujours une place importante dans mon cœur et dans ma vie. Alors encore une fois merci et j'espère que vous êtes fiers de moi. Une pensée particulière à mes grands-parents (j'espère que là où vous êtes, vous êtes fiers de votre petite fille) et à tous les membres de ma famille.

Une page se tourne pour une autre qui commence, c'est peut être une chance...

Abréviations et acronymes

Abbréviations et acronymes

aq.	aqueux
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
A.L.	acide de Lewis
Add	addition
Ar	aryle
Ac	acétyle
B	base
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bmim	1-butyl-3-méthylimidazol-3-ium
Bn	benzyle
Bu	butyle
Cat.	catalytique
CAN	nitrate d'ammonium cérique
CI	chemical ionisation
CCM	chromatographie sur couche mince
COSY	correlation spectroscopy
CTAOH	hydroxyde de cétyltriméthylammonium
conc	concentré
DFT	density functional theory
DHP	dihydropyrane
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DPPE	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DCE	1,2-dichloroéthane
DIBAL	diisobutylaluminium
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DAST	trifluorure de soufre diéthylamine
Da	dalton
DMF	diméthylformamide
DRX	diffraction des rayons X
DCM	dichlorométhane
DMSO	diméthylsulfoxyde
éq., eq.	équivalent, equivalent
ESI	electrospray ionization
e.e	excès énantiomérique
E	électrophile
Eq.	équation
HMPA	hexaméthylphosphotriamide
Hz, MHz	hertz, mégahertz

HRMS	high resolution mass spectroscopy
HSTBA	hydrogénosulfate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
h	heure
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
IR	infra-rouge
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH	tétrahydruroaluminat de lithium
MEP	molecular electrostatic potential
min	minute
MEMCl	chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle
Mol%	pourcentage molaire
Maj/min	majoritaire, minoritaire
M	molaire
MS	mass spectrometry
mL	millilitre
mmol	millimole
mg	milligramme
mmHg	millimètre de mercure
Ms	mésyle
n.équ.	nombre d'équivalent
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucléophile
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
Py	pyridine
Pr	propyle
ppm	partie par million
Patm	pression atmosphérique
PE	petroleum ether
Quant	quantitative
RMSD	root mean square deviation
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
RCM	ring closing metathesis
RMN 2D	résonance magnétique nucléaire bidimensionnelle
SMD	solvent model density
sat.	saturée
S _N	substitution nucléophile
S _E	substitution électrophile
S _N 2	substitution nucléophile d'ordre 2
T °C	température en degré Celsius
TFA	acide trifluoroacétique
ta	température ambiante

Tos/Ts	tosyle
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TMSOTf	triméthylsilyle trifluorométhanesulfonate
TLC	thin layer chromatography
Tf	trifluorométhanesulfonate
THP	tétrahydropyrane
THF	tétrahydrofurane
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TMS	triméthylsilane
TCE	1,1,2,2-tétrachloroéthane
TIPS	triisopropylsilyl
t	temps de réaction
UV	ultra violet
Vs	potentiel électrostatique

Table des matières

Introduction	1
I.Etat de l'art	3
I.1.Applications des esters α,β -insaturés α -bromométhylés dans la synthèse de produits naturels.....	4
I.1.1.Les réactions de Reformatsky	4
I.1.1.a.Synthèse du KDN et de la méthylénolactocine	4
I.1.1.b.Synthèse du fragment C1-C11 de l'Antillatoxine	5
I.1.2.Réaction de Diels-Alder : application à la synthèse de la Spartéine	6
I.1.3.Réactions de substitution de type S_N2' et S_N2	7
I.1.3.a.Synthèses d'acides naturels de type itaconique.....	7
I.1.3.b.Synthèse de la Prasanthaline et de la Galbuline.....	9
I.1.3.c.Synthèse de l'anhydride Chaetomellique (A) et autres anhydrides maléiques	10
I.1.3.d.Synthèse des Maculalactones A-C et du Nostoclide I	11
I.1.3.e.Synthèse de la Schizostatine	12
I.2.Synthèse de cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées	13
I.2.1.Les cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées.....	14
I.2.1.a.Condensation aldolique avec les β -sélénoboroénolates.....	14
I.2.1.b.Condensation aldolique avec les énolates d'aluminium	14
I.2.1.c.Couplage en présence de bases nucléophiles	15
I.2.2.Cétones α,β -insaturées α -azotées	16
I.2.3.Cétones α,β -insaturées α ou β -alkoxylées	17
I.2.3.a.A partir d'esters propargyliques	17
I.2.3.b.Via la catalyse à l'or.....	17
I.2.4.Synthèse de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées	18
I.2.4.a.A partir d'adduits de Baylis-Hillman	18

I.3.Travaux antérieurs du laboratoire sur l'élaboration des esters conjugués α -bromométhylés	19
I.4.Synthèse d'une nouvelle cétone α,β -insaturée α -bromométhylée β -fonctionnalisée	22
I.4.1.Alkyltion de β -dicétones.....	23
I.4.2.Méthylénation de β -dicétones fonctionnelles en milieu hétérogène faiblement basique.....	25
II.Quelques aspects de la réactivité électrophile des cétones α,β-insaturées α-bromométhylées β-fonctionnalisées	32
II.1.Rappel bibliographique sur la réactivité des esters ou cétones conjugués α -bromométhylés	33
II.1.1.Réactivité vis-à-vis des amines.....	33
II.1.2.Réactivité vis-à-vis des alcools.....	34
II.1.3.Réactivité vis-à-vis des réactifs organosoufrés.....	35
II.1.4.Réactivité d' α -halométhyl(esters ou cétones) vis-à-vis d'alkylphosphites.....	36
II.1.5.Réactivité vis-à-vis d'autres carbanions stabilisés.....	38
II.1.6.Réactivité vis-à-vis d'autres nucléophiles	40
II.2.Travaux personnels : étude détaillée de la réactivité électrophile des cétones	43
II.2.1.Réactivité avec la pyrrolidine et l'aniline	44
II.2.2.Réactivité vis-à-vis d'alcools et de thiols aromatiques.....	45
II.2.3.Réactivité vis-à-vis des azotures.....	46
II.2.4.Réactivité vis-à-vis de la diéthylphosphite	50
II.2.5.Réactivité vis-à-vis de composés cyanés	51
II.2.5.a.Cas de l'anion cyanure.....	51
II.2.5.b.Cas du thiocyanate de potassium.....	54
II.2.6.Réactivité vis-à-vis de l'allyltriméthylsilane	54
II.3.Etude théorique de réactivité électrophile.....	58
II.3.1.Méthode adoptée.....	58
II.3.1.a.Simulation du solvant par le modèle SMD	59

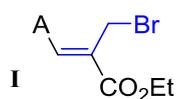
II.3.1.b.Les descripteurs théoriques utilisés	59
II.3.2.Résultats et discussion	60
II.3.2.a.Analyse de la structure DRX de 3a	60
II.3.2.b.Analyse des structures théoriques.....	61
II.3.2.c.Analyse du potentiel électrostatique moléculaire et des indices de Fukui.....	61
III.Réactivité des cétones α,β-insaturées α-bromométhylées vis-à-vis d'anions dérivés de nitroalcanes.....	64
III.1.Rappel bibliographique sur l'addition des nitroalcanes sur des systèmes conjugués	66
III.1.1.Utilisation de la catalyse basique	66
III.1.1.a.La catalyse <i>via</i> une base supportée.....	66
III.1.1.b.L'organocatalyse	67
III.1.2.Autres méthodes.....	68
III.1.2.a.La catalyse acide.....	68
III.1.2.b.Utilisation des liquides ioniques.....	69
III.1.3.Utilisation de bases avec les esters et les cétones α,β -insaturés α -bromométhylés.....	69
III.2.Aperçu bibliographique sur les applications des composés nitrés plurifonctionnalisés.....	71
III.2.1.Réaction d'Henry	72
III.2.2.La réduction du groupement nitro	72
III.2.3.Oxydation du groupement nitro	74
III.2.4.Elimination du groupement nitro	76
III.3.Travaux personnels : addition des anions de nitroalcanes sur la cétone α,β -insaturée α -bromométhylée 3b	77
III.3.1.Optimisation des conditions de réaction.....	78
III.3.2.Synthèse et application d'une série de diènes fonctionnalisés 14	79
III.3.2.a.Synthèse d'une série de (<i>E</i>)-1,3-butadiène-2,3-fonctionnalisés 14	79
III.3.2.b.Applications des (<i>E</i>)-1,3-butadiènes-2,3,4-substitués	81

III.3.3.Synthèse et applications d'une nouvelle série de cétones α,β -insaturées γ' -nitrées 13	82
III.3.3.a.Synthèse d'une nouvelle série de cétones α,β -insaturées γ' -nitrées 13	82
III.3.3.b.Application des cétones α,β -insaturées γ' -nitrées 13a-i	83
III.3.3.c.Application de la réaction de métathèse cyclisante sur le composé 13i	86
IV.Développement d'une approche simple et efficace vers des dérivés pyrrolo[2,1-<i>a</i>]isoquinoléines et analogues	88
IV.1.Intérêts biologiques des pyrrolo[2,1- <i>a</i>]isoquinoléines.....	88
IV.2.Méthodes de synthèse des dérivés pyrrolo[2,1- <i>a</i>]isoquinoléines	89
IV.3.Travaux personnels.....	94
IV.3.1.Optimisation des conditions de formation des lactames	94
IV.3.2.Autres applications des pyrrol-2-ones.....	109
IV.3.2.a.Réaction de Friedel-Crafts intermoléculaire	109
IV.3.2.b.Cyclisation en présence d'une pentynamine	111
IV.3.2.c.Vers la synthèse d'un analogue alkylé de la Crispine	112
Conclusions et perspectives	116
Références bibliographiques	119
Experimental part	127

Introduction

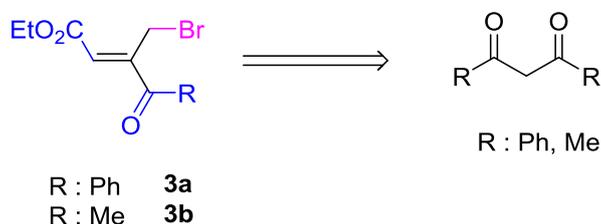
Introduction

Depuis quelques années, plusieurs équipes de recherche ont orienté leurs activités vers la synthèse et l'étude de réactivité d'esters vinyliques bromométhylés de type **I**, vu leur emploi direct dans la synthèse multi-étapes de molécules naturelles et/ou d'analogues pouvant être doués d'activités biologiques notables. Nous citons à titre d'exemple des produits naturels à chaînes grasses tels que les acides cériporiques et tensyuiques ou à structures hétérocycliques comme la méthylénolactocine ou la maculalactone.

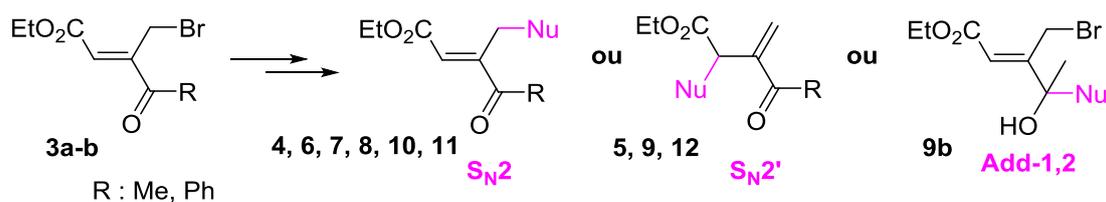


A : H, alkyle, aryle, CO₂Et

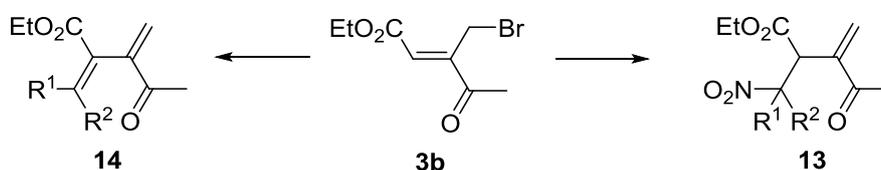
De par leur rareté, les analogues cétoniques n'ont fait, à notre connaissance, l'objet d'aucune étude. En conséquence, nous avons envisagé, dans ce travail, d'enrichir cette thématique en proposant, dans le premier chapitre, une nouvelle méthodologie d'accès à des analogues cétoniques α,β -insaturés α -bromométhylés β -fonctionnalisés **3a-b**.



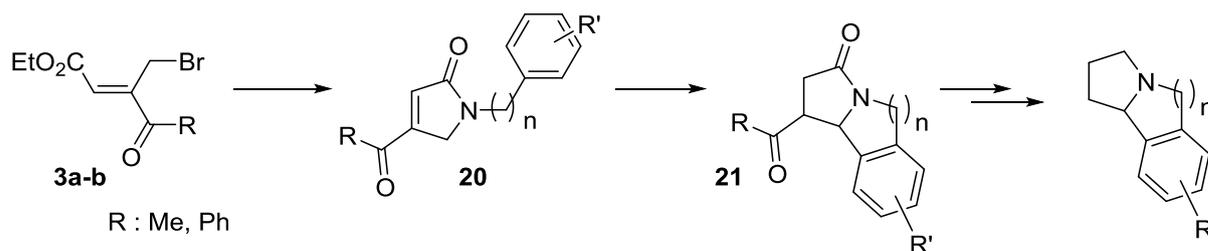
Afin de valoriser les cétones **3a** et **3b**, isolées pour la première fois, et les comparer à leurs analogues esters, nous proposons, dans le deuxième chapitre de cette thèse, une étude fondamentale de leur réactivité électrophile vis-à-vis de nucléophiles classiques. Selon les conditions, nous découvrirons que ces synthons peuvent être le siège de réactions de type S_N2, S_N2', addition-1,2 ou encore de réactivités inattendues.



Ces quelques aspects de réactivité nous ont encouragés à examiner le comportement des cétones **3a-b** vis-à-vis de carbanions issus des nitroalcanes. Selon les conditions opératoires, l'addition de ces nucléophiles aux cétones synthétisées, a conduit à la formation de deux nouvelles familles de composés plurifonctionnalisés : des cétones α,β -insaturées γ' -nitrées **13** et des 1,3-diènes 2,3-fonctionnalisés **14**. L'obtention des dérivés nitrés n'est pas une finalité en soi, puisque, d'une part, la réduction du groupe nitro pourrait conduire à la formation de composés hétérocycliques originaux. D'autre part, son élimination pourrait générer un nouvel accepteur pouvant être exploité dans diverses réactions.



Intéressés par la chimie des hétérocycles azotés, nous avons consacré le dernier chapitre de cette thèse à la mise au point d'une approche simple et efficace pour synthétiser d'une part, une série de pyrrol-2(5*H*)-ones fonctionnalisées et d'autre part des dérivés pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines et pyrrolo[2,1-*a*]benzazépines. A partir de ces composés, un analogue benzylique d'un produit naturel, à propriétés antitumorales, connu sous le nom de (\pm)-Cripsine A, a été obtenu.



Note : Pour des raisons pratiques, nous avons attribué aux molécules relatives à la littérature la numérotation (**SXa**, **SXb**, etc) pour Schéma X (molécule a, b, etc). Les molécules synthétisées porteront la numérotation classique (1, 2, 3, etc).

Chapitre 1
Etat de l'art

I. Etat de l'art

Les molécules biologiquement actives occupent une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés dans les domaines pharmaceutique, agroalimentaire ou cosmétique. Les origines de ces molécules peuvent être naturelle, semi-synthétique ou purement synthétique. Pour les approches synthétiques, le développement de méthodes de synthèse rapides, simples et peu coûteuses mettant en œuvre des réactifs facilement accessibles reste fondamental.

C'est pourquoi, nous nous intéresserons dans ce chapitre à l'utilisation des esters α,β -insaturés α -bromométhylés **F1a** (Figure 1) comme accepteurs de Michael plurifonctionnalisés en synthèse totale de produits naturels. Ainsi, nous montrerons que ces composés constituent des synthons clés pour la préparation de certaines classes de composés naturels ou pour l'élaboration de dérivés de produits naturels. La préparation simple de ces esters α,β -insaturés α -bromométhylés, ainsi que leur richesse structurale a permis de les exploiter dans de nombreuses stratégies de synthèse *via* des réactions classiques de substitution, d'allylation, d'oléfination ou encore de Diels-Alder.

De manière surprenante les synthons cétoniques de structure générale **F1b** (Figure 1), analogues des esters α,β -insaturés **F1a**, n'ont, à ce jour, fait l'objet que de très peu d'études dans la littérature. C'est pourquoi, dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons souhaité enrichir la gamme de ces composés bromoallyliques fonctionnalisés, en cherchant une nouvelle méthode de synthèse de cétones de type **F1c**. La seconde partie de ce chapitre sera ainsi consacrée à une étude bibliographique concernant la préparation de cétones α,β -insaturées fonctionnalisées ou non en position α et/ou β . Finalement, nous décrirons la mise au point de nos cétones clés **F1c**, qui feront l'objet d'une étude de réactivité développée dans les chapitres suivants.

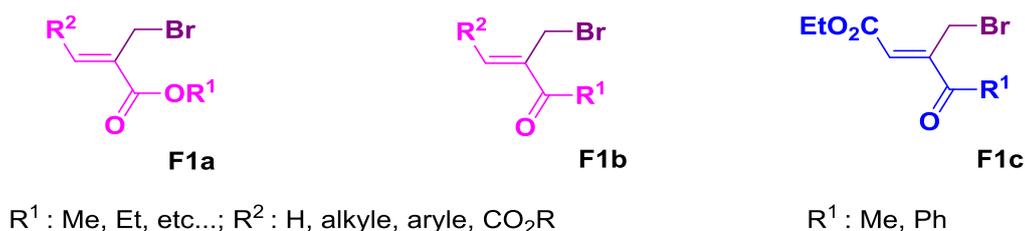


Figure 1 : Cétones et esters α,β -insaturés α -bromométhylés.

I.1.Applications des esters α,β -insaturés α -bromométhylés dans la synthèse de produits naturels

Nous présentons dans cette partie une étude bibliographique non exhaustive en sélectionnant des travaux de la littérature mettant en jeu des motifs de type bromométhylacrylate **F1a** (Figure 1) dans des réactions spécifiques telles que des substitutions nucléophiles de type S_N2 , S_N2' , addition-1,2 ou encore des réactions de type Reformatsky et Diels-Alder permettant, dans de nombreux cas, un accès facile et rapide à une large gamme de produits naturels.

I.1.1. Les réactions de Reformatsky

Les bromométhylacrylates **F1a** peuvent être considérés comme des bromures allyliques fonctionnalisés et seront engagés dans des réactions de type Reformatsky pour construire des motifs complexes, comme le montre les exemples suivants.

I.1.1.a. Synthèse du KDN et de la méthylénolactocine

Suite à leurs travaux portant sur les allylations initiées par l'indium dans l'eau, Chan et Li¹ ont publié en 1992 un travail portant sur une synthèse efficace de l'acide 3-désoxy-D-glycéro-D-galacto-nonulosonique (KDN). Ce dérivé naturel de l'acide sialique, isolé en 1986 et considéré comme structure de base dans la synthèse de glycolipides, présente des activités immunorégulatrices, anti-métastatiques et anti-Alzheimer mais a été aussi reconnu récemment comme marqueur de tumeurs.¹ Dans cette synthèse, le D-(+)-mannose **S1a** est couplé au bromure allylique **S1b** via une réaction de type Reformatsky. Une ozonolyse est ensuite réalisée dans le méthanol à basse température permettant l'obtention d'un cétoester intermédiaire qui subit une cyclisation en milieu basique conduisant à la formation du KDN, **S1c** (Schéma 1).

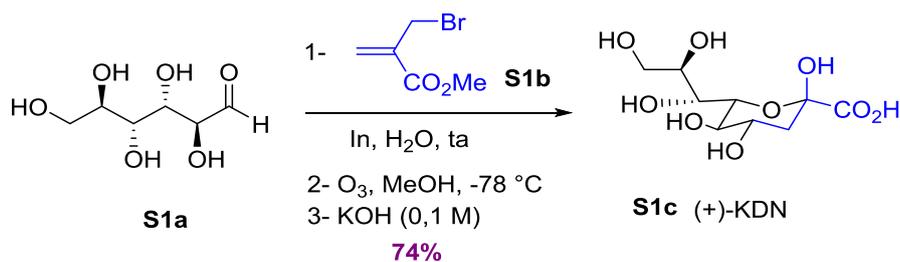


Schéma 1 : Synthèse du (+)-KDN selon Chan et Li.

Dans le même ordre d'idée et plus récemment, Loh et ses collaborateurs² ont montré que l' α -bromométhylfumarate de diméthyle, impliqué dans la réaction de Reformatsky, en présence de l'hexanal conduit à un mélange du composé lactonique **S2a** et de l'alcool homoallylique **S2b** correspondants. Après un simple traitement en milieu acide, la (\pm)-méthylénolactocine **S2c** est isolée, respectivement, avec des rendements de 70 et 55% à partir de **S2a** et **S2b**. Cette dernière est connue pour ses activités anti-tumorales potentielles (Schéma 2).

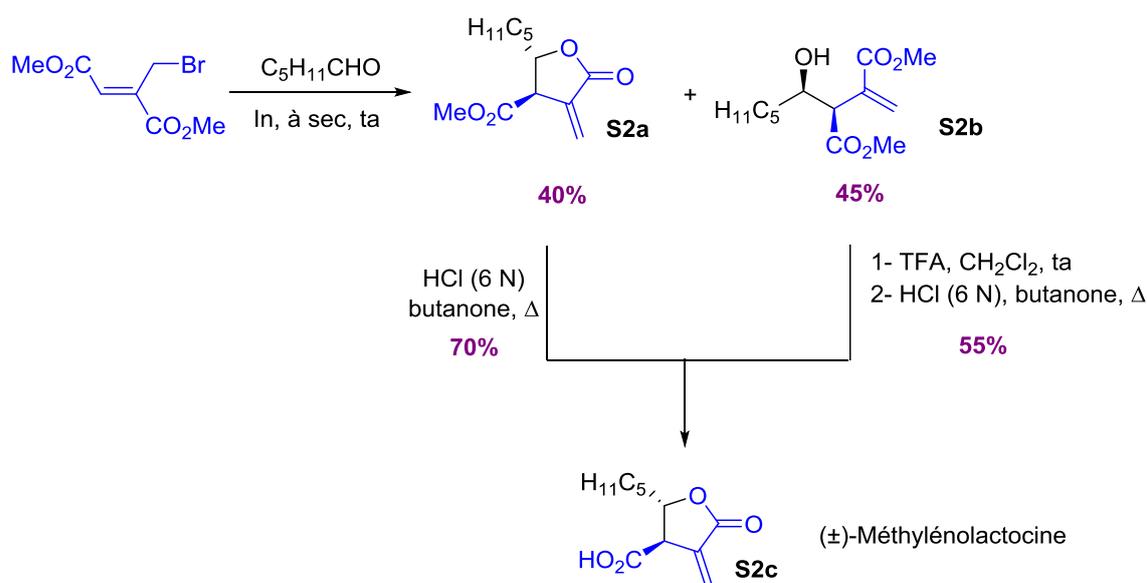


Schéma 2 : Synthèse de la (\pm)-Méthylénolactocine selon Loh.

1.1.1.b. Synthèse du fragment C1-C11 de l'Antillatoxine

L'Antillatoxine, un lipopeptide cyclique naturel à 15 chaînons, isolé d'une cyanobactérie marine *Lyngbya Majuscula*, est connue pour être un des composés à fort caractère ichtyotoxique. Le travail rapporté par Loh en 1998, porte sur la synthèse du fragment C1-C11 de l'Antillatoxine.³ Leur stratégie de synthèse débute par une réaction d'allylation avec un bromométhylacrylate de méthyle et l'aldéhyde **S3a** en présence d'indium et de triflate de lanthanide formant ainsi l'alcool homoallylique correspondant. Une fois l'alcool protégé, la fonction ester subit une séquence réactionnelle de réduction-bromation pour donner le bromure allylique **S3b** qui est ensuite transformé en acide carboxylique **S3c**. Ce dernier est finalement couplé à un fragment amide pour conduire au produit naturel cyclique l'Antillatoxine (Schéma 3).

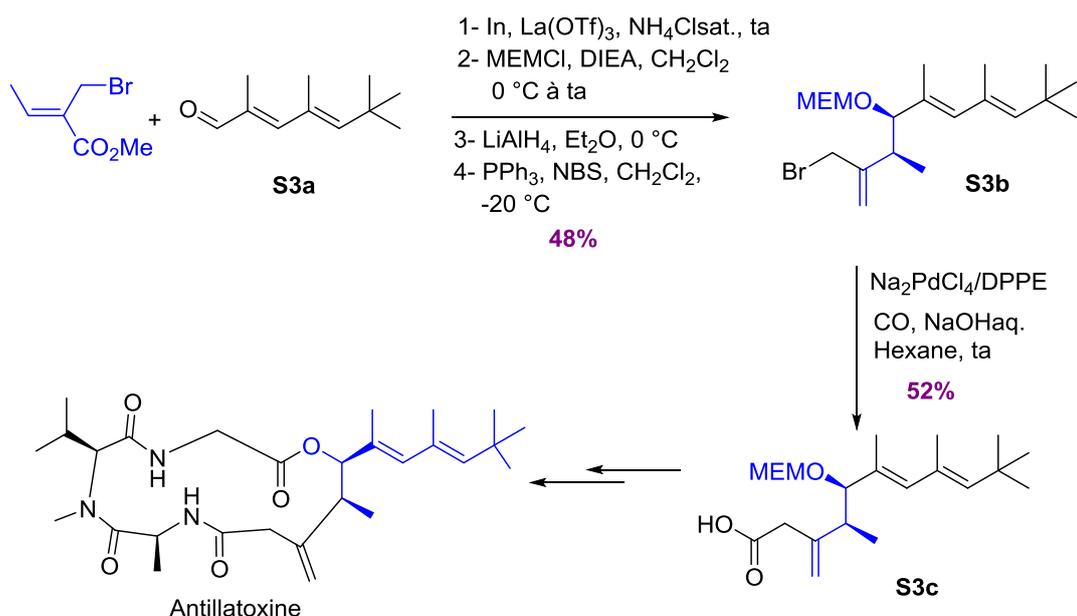


Schéma 3 : Synthèse du fragment C1-C11 de l'Antillatoxine selon Loh.

I.1.2. Réaction de Diels-Alder : application à la synthèse de la Spartéine

Vu son caractère pauvre en électrons, le bromométhylfumarate de diméthyle peut être considéré comme un diénophile. C'est pourquoi il a été engagé dans des réactions de type Diels-Alder avec différents diènes comme nous le montre la synthèse de la spartéine. Cet alcaloïde, connu comme un agent antiarythmique pouvant être extrait de l'arbuste *genêt à balais*, est aussi utilisé en chimie organique comme base et ligand chiral. Sa synthèse, décrite par Fleming,⁴ commence par une réaction de condensation de Diels-Alder puis une cyclisation conduisant à la formation de deux isomères cyclopropaniques **S4a** (Schéma 4). Sans séparation préalable, ces composés sont ensuite engagés dans une réaction de coupure réductrice menant ainsi, après oxydation, à un mélange de diesters **S4c** non isolés. L'optimisation de la coupure oxydante conduira à la dicétone attendue qui, après addition de l'hydroxylamine fournit la bis-oxime correspondante **S4d**. Suite à un réarrangement de Beckmann conduisant au dilactame **S4e**, une réduction des groupements esters et amides a permis, en présence de la triphénylphosphine, d'isoler la Spartéine racémique attendue en 12 étapes avec un rendement global de 8%.

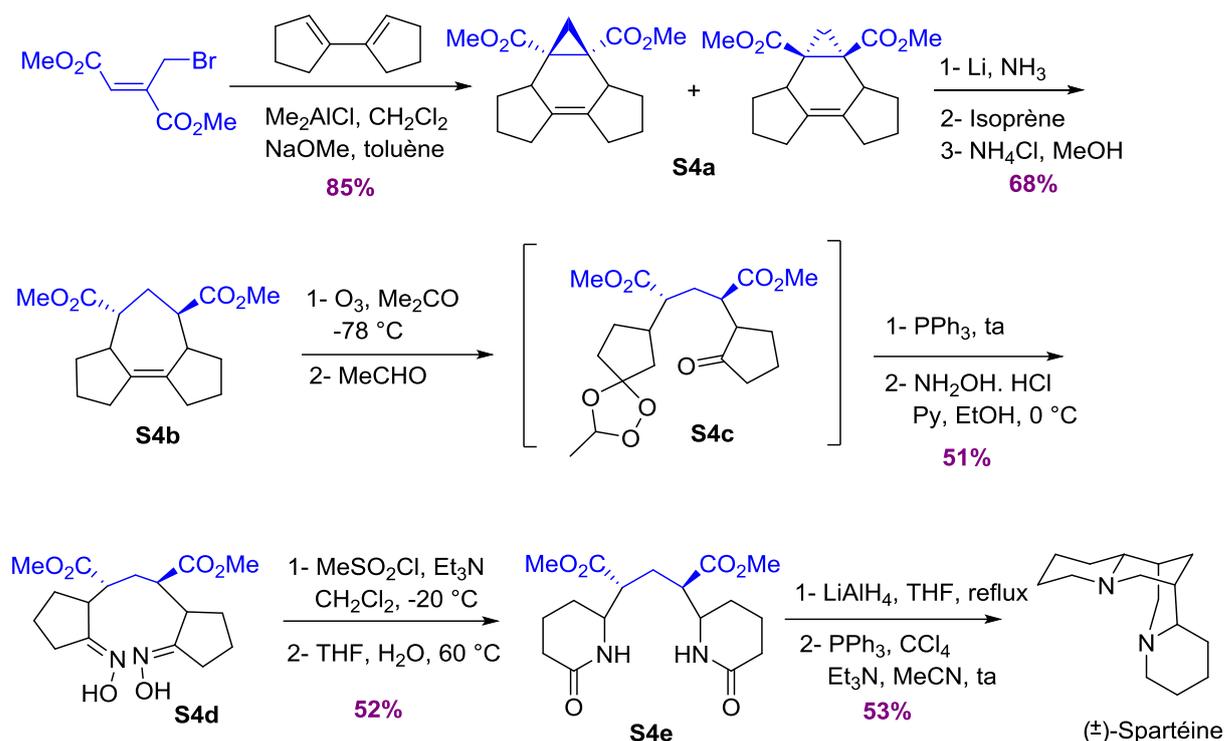


Schéma 4 : Synthèse de la (±)-Spartéine selon Fleming.

I.1.3. Réactions de substitution de type S_N2' et S_N2

Le caractère accepteur de ces motifs esters α,β -insaturés α -bromométhylés et notamment des dérivés fumarates a été largement exploité comme le montre les exemples suivants.

I.1.3.a. Synthèses d'acides naturels de type itaconique

La dégradation sélective de la lignine (10-25% de la biomasse lignocellulosique, polymère complexe aromatique) par le champignon *Seriprosia subvermispora* sécrète des acides alkylitaconiques aussi appelés acides cériporiques. Ils permettent la pénétration des enzymes lignocellulosiques au sein de la structure, tout en protégeant la cellulose de la dépolymérisation. L'équipe de Watnabe a synthétisé en 2007⁵ et 2012⁶ une série de ces acides à partir du bromométhylfumarate de diméthyle. Ainsi, en une seule étape, *via* une réaction de S_N2' (addition-1,4 et élimination) avec des organocuprates générés *in situ* à partir des dérivés de Grignard correspondants, ils accèdent aux esters hydrolysés en diacides **S5a** et **S5b** (Schéma 5).

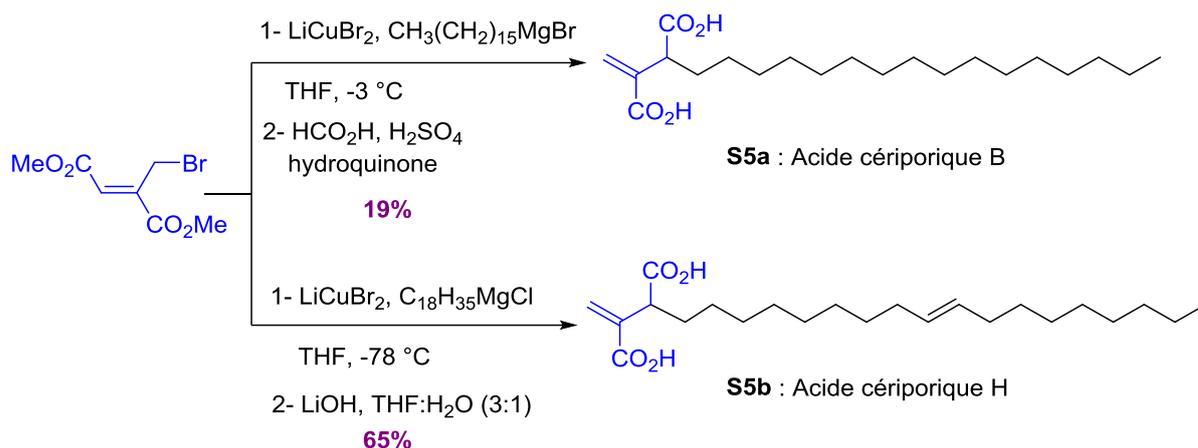


Schéma 5 : Synthèse des acides cériporiques B et H selon Watnabe.

Les acides tensyuiques A-F ont été isolés en 2007 par l'équipe d'Omura à partir d'un bouillon de culture de l'*Aspergillus niger* FKI-2342.⁷ Leur structure appartient à la famille des acides itaconiques. La même équipe a réussi à montrer que ces composés possèdent des activités biologiques importantes notamment des activités anti-microbiennes et anti-cancéreuses. L'acide tensyuique C, quant à lui, a été identifié comme étant un agent antibiotique contre la bactérie *Bacillus Subtilis*. Malheureusement, les études biologiques portant sur ces composés ont été interrompues faute de quantités suffisantes isolées de la source naturelle. C'est pourquoi Omura et ses collaborateurs⁸ ont établi, en 2008, les premières synthèses totales des acides tensyuiques B, C et E à partir du bromométhylfumarate de diméthyle. Le schéma 6 nous montre ici aussi que l'addition de l'organomagnésien adéquat **S6a** sur le fumarate permet d'obtenir selon une réaction de type S_N2' suivie d'une déprotection, l'intermédiaire clé **S6b**. Une double oxydation de Parikh-Pinnick conduit à l'acide **S6c**. Une protection orthogonale sous forme d'acyle hydrazine permettra après des déprotections successives des fonctions acides d'isoler l'acide tensyuique E avec un rendement global de 14% pour 9 étapes, de même pour les acides tensyuiques B et C (*Schéma 6*).

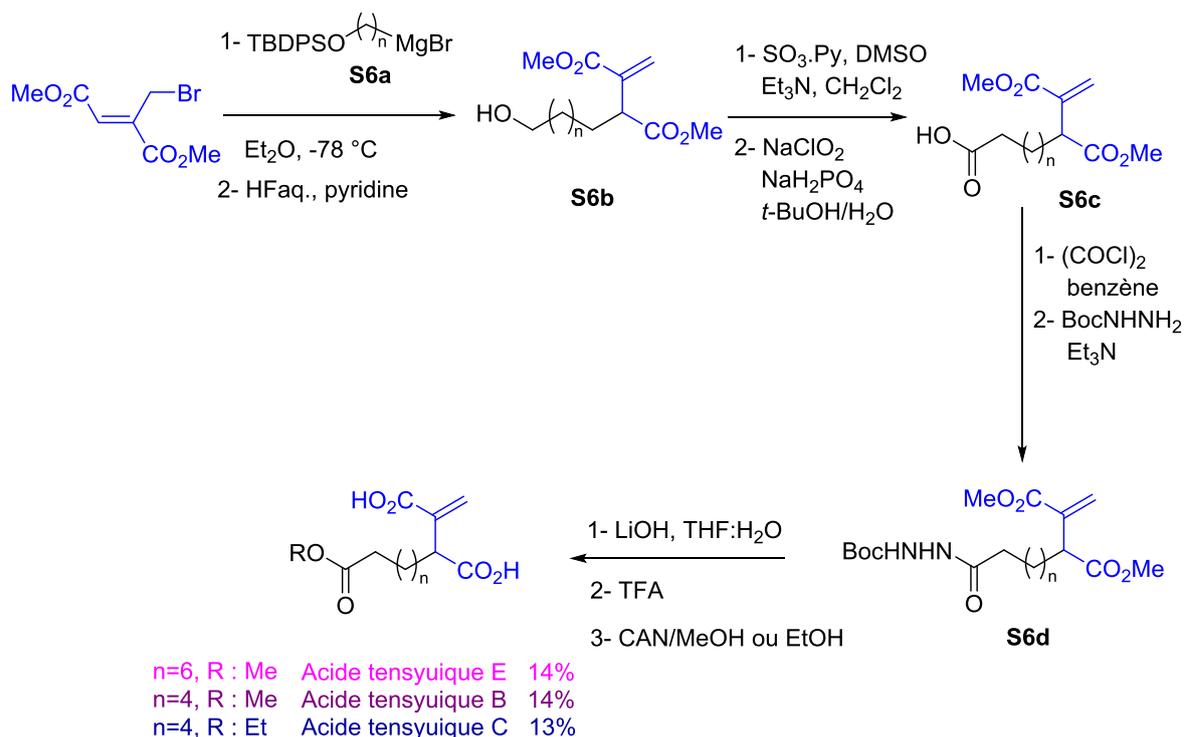


Schéma 6 : Synthèse des acides tensyuiques B, C et E selon Omura.

1.1.3.b. Synthèse de la Prasanthaline et de la Galbuline

En 2007, Argade a publié la synthèse de deux produits naturels, la Galbuline issue de l'*Himantandra baccata* Bail et la Prasanthaline de la *Jatropha gossypifolia* Linn, deux plantes ayant des effets antidiabétique, anti-inflammatoire et analgésique.⁹ Ces composés ont été synthétisés à partir du bromométhylfumarate de diméthyle *via* la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2'$ en utilisant les réactifs de Wittig adéquats (Schéma 7). Les alcènes obtenus sont ensuite soumis à des couplages de Heck. Une suite réactionnelle de 5 étapes mise au point par Charlton en 2001¹⁰ a permis d'obtenir la Galbuline à partir du motif **S7a**.

Par ailleurs, l'intermédiaire diester insaturé a été engagé dans une réaction de couplage de Heck menant ainsi à la formation du diester **S7b**. Ce dernier a alors été soumis à une suite réactionnelle réduction-acétylation des groupements alcools.¹¹ La Prasanthaline désirée a été ainsi obtenue avec un très bon rendement.

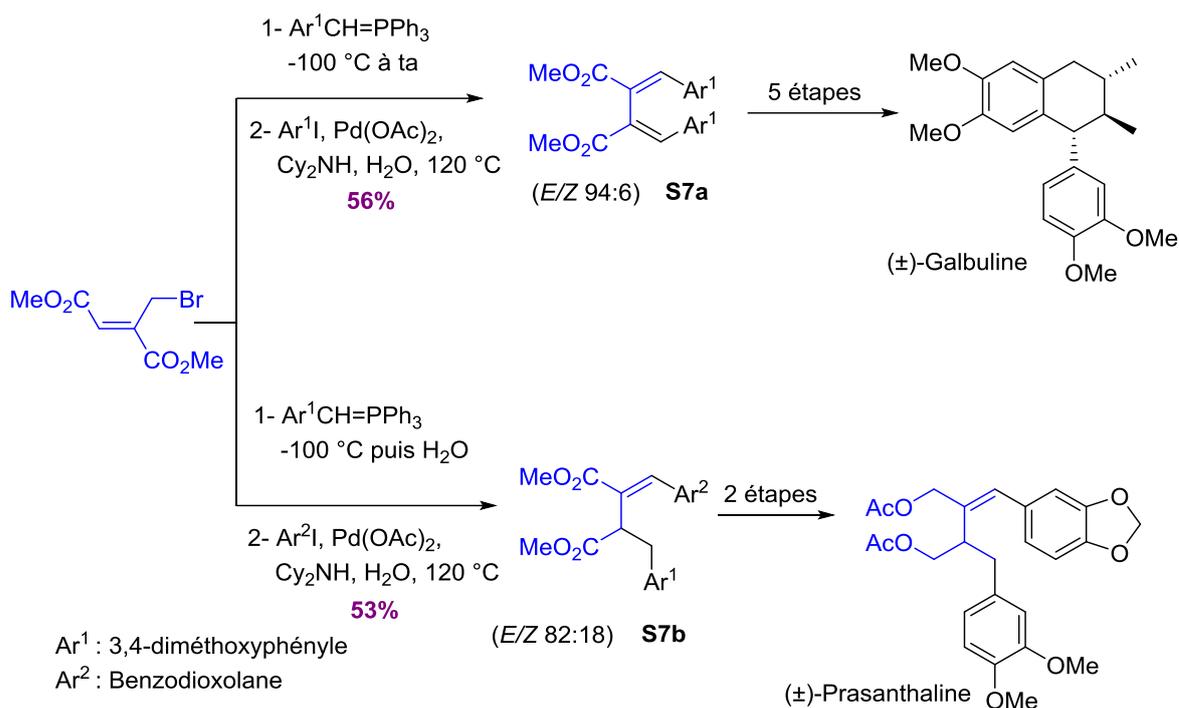


Schéma 7 : Synthèse de la (±)-Galbuline et de la (±)-Prasanthaline selon Argade.

1.1.3.c. Synthèse de l'anhydride Chaetomellique (A) et autres anhydrides maléiques

L'anhydride Chaetomellique A a été isolé, en 1993,¹² de la *Chaetomella acutiseta* et est connu pour son rôle puissant et spécifique d'inhibiteur de la protéine RAS-farnésyltransférase. Sa synthèse est relativement simple et rapide à partir du bromométhylfumarate de diméthyle.¹³ Une substitution nucléophile de type S_N2' avec l'organomagnésien approprié, permet d'obtenir le dérivé éthylénique avec un rendement de 60%. Ce dernier est ensuite transformé en diacide carboxylique **S8a** dans des conditions assez dures. L'anhydride **S8b** est ensuite isolé quantitativement après déshydratation et isomérisation en présence d'anhydride acétique (*Schéma 8*).

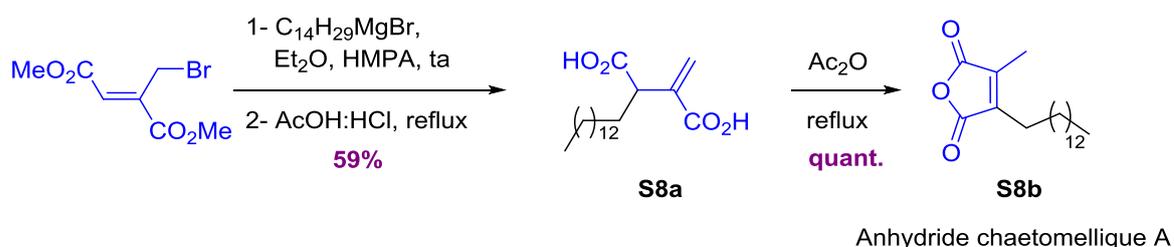


Schéma 8 : Synthèse de l'anhydride chaetomellique A selon Argade.

Dans un autre travail, l'équipe d'Argade a développé la synthèse d'une série d'anhydrides maléiques isolés de sources naturelles et présentant des activités biologiques intéressantes.¹⁴ Ces synthèses ont été réalisées à partir du bromométhylfumarate de diméthyle. Ici encore, l'addition du magnésien adéquat sur le diester conduit au produit S_N2' attendu. L'aménagement de la double liaison a été envisagé suite à une bromation à l'aide de Br₂ pour conduire au dérivé dibromé **S9a**. Après cyclisation, l'intermédiaire anhydride monobromé **S9b** subit une suite de réactions spécifiques conduisant à l'anhydride **S9c** avec des rendements respectifs de 37 et 40% en 7 étapes (Schéma 9).

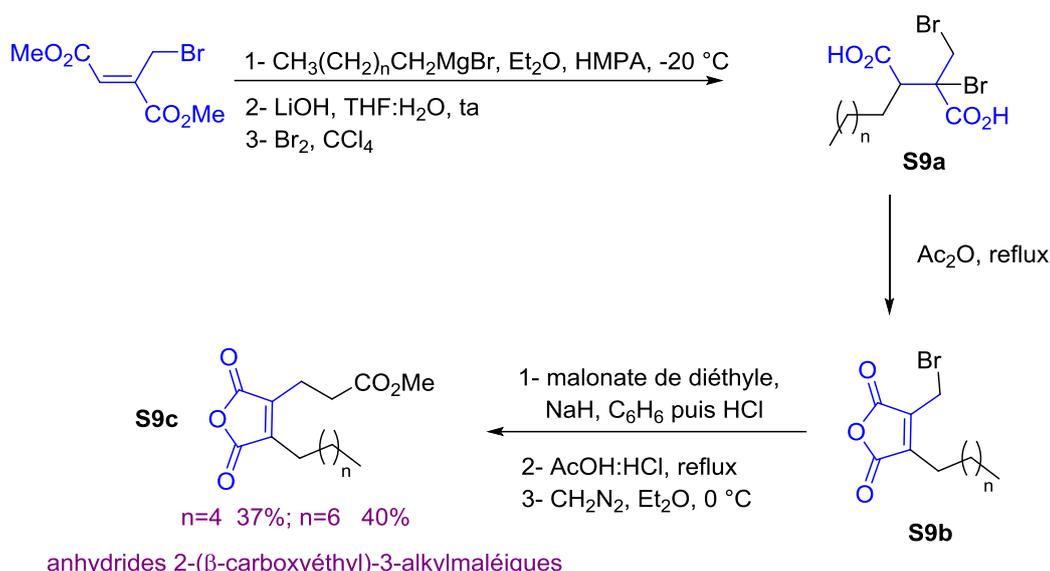


Schéma 9 : Synthèse de deux anhydrides maléiques selon Argade.

1.1.3.d. Synthèse des Maculalactones A-C et du Nostoclide I

Quelques années plus tard, la même équipe a publié la synthèse des Maculalactones A-C et celle du Nostoclide I.¹⁵ Ces dérivés buténolides ont été isolés d'une cyanobactérie marine *Kyrtuthrix Maculaus*.¹⁶ Leurs synthèses à partir du bromométhylfumarate de diméthyle suivent une voie réactionnelle commune en 6 étapes pour conduire aux lactones α,β-insaturées **S10a** en utilisant les réactifs de Grignard appropriés. La lactone **S10a** (**R** = **Bn**) est ensuite engagée dans une réaction de condensation type Knoevenagel conduisant ainsi à la formation de la Maculalactone B avec un rendement global de 20%. Cette dernière est ensuite transformée en Maculalactone A par une simple hydrogénation en présence de Pd/C avec 15% de rendement global et en Maculalactone C par conversion photochimique avec 10 % de rendement. Le Nostoclide I, issu d'une espèce de lichens

nommée *Peltigera Canina*,¹⁷ a été obtenu à partir de l'intermédiaire **S10a** (**R** = *i*-Pr) avec un rendement global de 11% pour 9 étapes (*Schéma 10*).

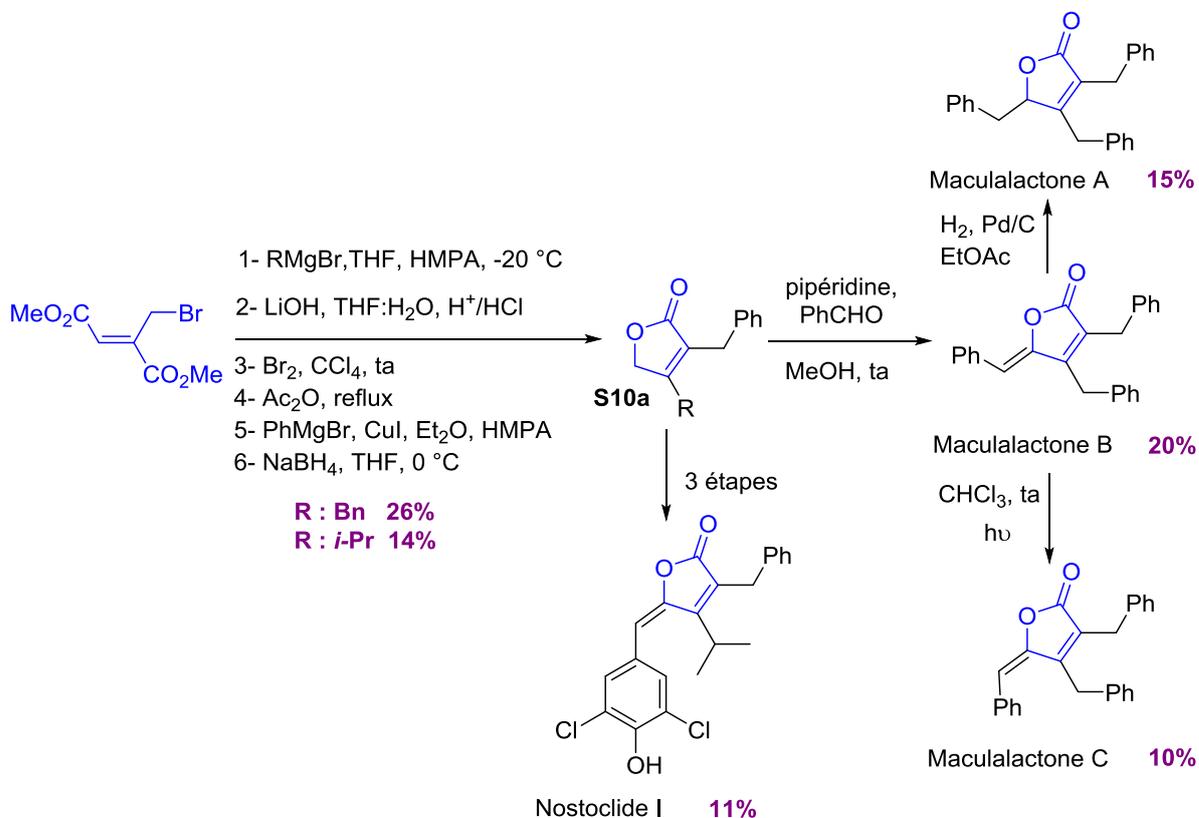


Schéma 10 : Synthèse du Nostoclides I et des Maculalactones A-C selon Argade.

1.1.3.e. Synthèse de la Schizostatine

La Schizostatine est connue comme un inhibiteur puissant et sélectif de la *squalene synthase*. Sa structure a été définie pour la première fois en utilisant des méthodes spectroscopiques (RMN, IR, MS). En 1996, l'équipe de Kogen¹⁸ au Japon a réussi à synthétiser ce ditérpénoïde comportant un fragment acide fumarique. Leur stratégie de synthèse, basée sur l'utilisation de chlorure de farnésyle qui est traité avec deux équivalents de biphénylure de lithium et d'iodure de barium dans le THF à température ambiante, conduit à la formation de l'organobarium correspondant **S11a**. Le bromométhylfumarate de diméthyle est ensuite réduit en utilisant du DIBAL-H pour donner le diol protégé par la suite sous sa forme éther O-THP, **S11b**. Ce dernier sera couplé à l'organobarium synthétisé auparavant *via* une S_N2. Le diéther **S11c** est déprotégé en utilisant le pyridinium *p*-toluène sulfonate dans le méthanol. Le diol obtenu est ensuite ré-oxydé *via* une séquence Swern-Pinnick conduisant à la formation du produit attendu (*Schéma 11*).

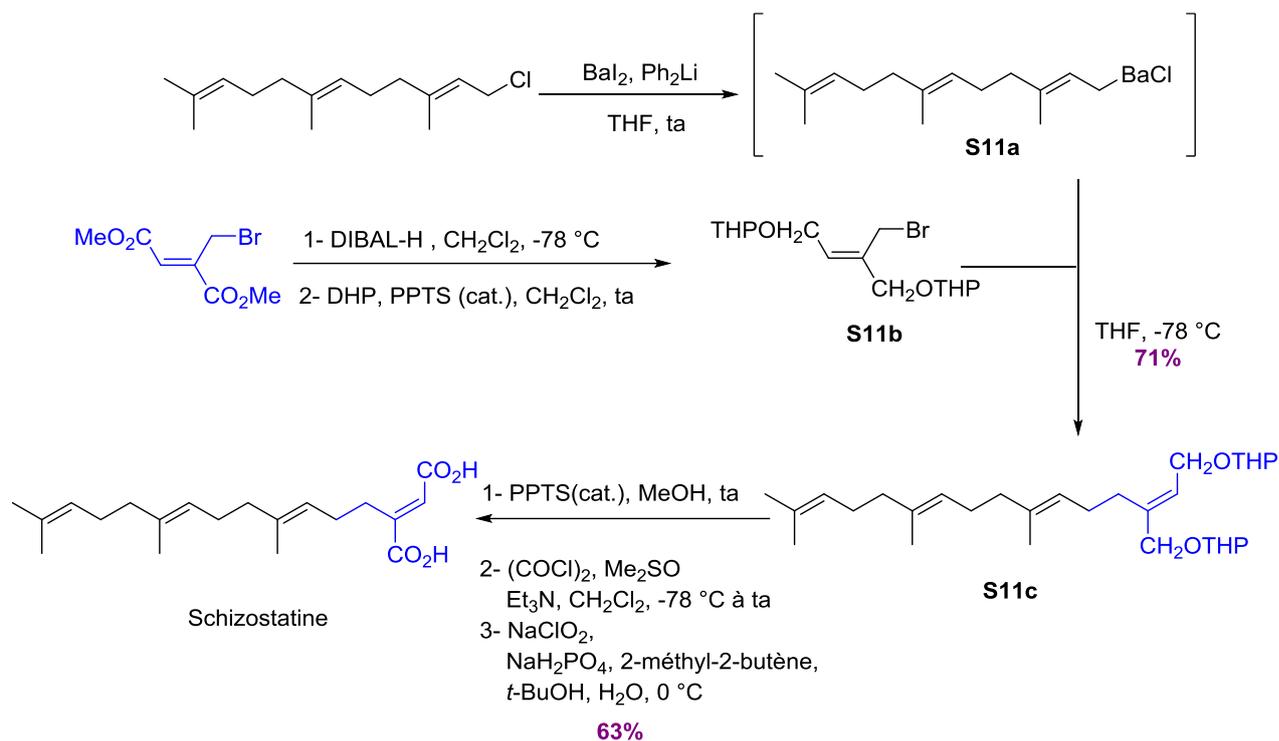


Schéma 11 : Synthèse de la Schizostatine selon Kogen.

Suite à cet aperçu bibliographique, nous pouvons constater que de nombreuses synthèses ont été proposées à partir de synthons tels que les α -bromométhylacrylates ou fumarates et que l'analogue cétonique n'a pas été exploité dans la littérature. De ce fait, notre apport consiste à synthétiser de nouvelles cétones α,β -insaturées α -bromométhylées à partir d'une stratégie de synthèse simple, rapide et efficace. Celles-ci seront ensuite exploitées, dans un premier temps, à travers une étude fondamentale, puis pour la préparation de motifs azotés plus complexes.

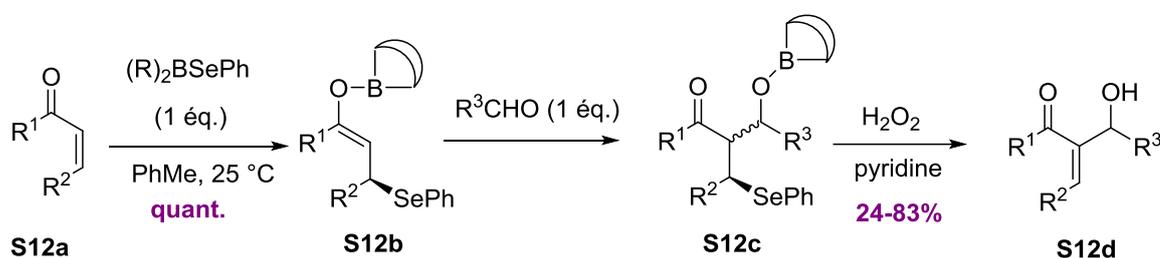
I.2. Synthèse de cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées

Nous avons relevé dans la littérature quelques approches simples illustrant des méthodes de préparation de cétones conjuguées fonctionnalisées en α notamment par un groupement hydroxyméthyle ou bromométhyle.

I.2.1. Les cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées

I.2.1.a. Condensation aldolique avec les β -sélénoboroénolates

En 1985, Léonard et Livinghouse¹⁹ ont exploité la réactivité du phénylsélénio-9-borabicyclononane (9-BBN) vis-à-vis des cétones α,β -insaturées **S12a**. Les β -sélénoboroénolates **S12b** obtenus conduisent par aldolisation aux cétones **S12c**. La coupure de la liaison borate en présence d'eau oxygénée génère la cétone α,β -insaturée α -hydroxyméthylée correspondante **S12d** (Schéma 12).



R^1, R^2 : alkyle

R^3 : Ph, *i*-Pr

Schéma 12 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées *via* une condensation aldolique.

I.2.1.b. Condensation aldolique avec les énolates d'aluminium

De manière similaire, Nozaki et coll.²⁰ ont pu réaliser une α -hydroxyalkylation *via* l'addition-1,4 de Me_2AlSeMe ou de Me_2AlSPh sur les cétones α,β -insaturées **S13a**. L'énolate **S13b** ainsi isolé subit une réaction d'aldolisation en présence d'une série d'aldéhydes dans le THF à basse température menant à la formation des cétones β -hydroxylées **S13c**. Les composés désirés **S13d** sont ensuite obtenus par réaction tandem oxydation-élimination (Schéma 13)

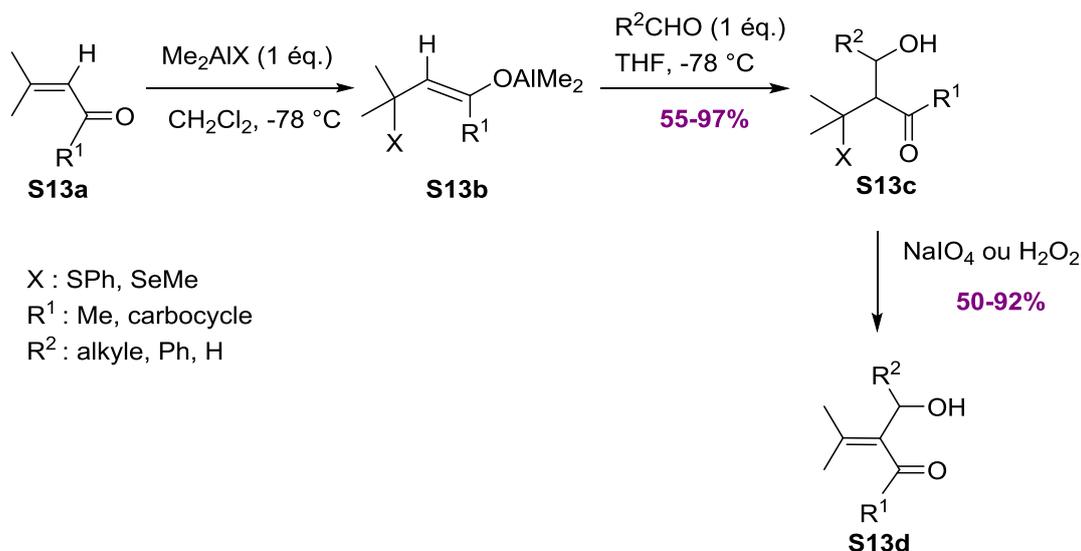
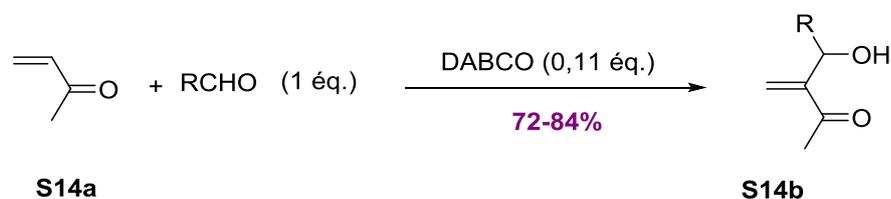


Schéma 13 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées selon Nozaki.

1.2.1.c. Couplage en présence de bases nucléophiles

La réaction de Baylis-Hillman a été mise au point pour la première fois en 1972.²¹ C'est une méthode de préparation de composés acryliques à partir d'une aldolisation modifiée entre des alcènes activés et des aldéhydes en présence d'amines tertiaires comme catalyseurs, généralement le DABCO. L'utilisation de cette base mentionnée dans les travaux de l'équipe de Amri, dans le but d'assurer un couplage efficace d'aldéhydes et de dérivés acryliques sans solvant et à température ambiante, a permis d'isoler une série de cétones α,β -insaturées hydroxylées **S14b** avec de très bons rendements (*Schéma 14*).²²



R : alkyle, aryle

Schéma 14 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées via l'utilisation de DABCO.

De par sa simplicité et son efficacité, cette réaction a aussi été développée en version asymétrique.²³ Ainsi, l'emploi du DABCO chiral, dans un mélange hydroquinone-THF à

30 °C offre la possibilité d'une synthèse énantiosélective d' α -méthylène- β -hydroxycétone **S15b** avec toutefois un excès énantiomérique modeste de 47% (*Schéma 15*).

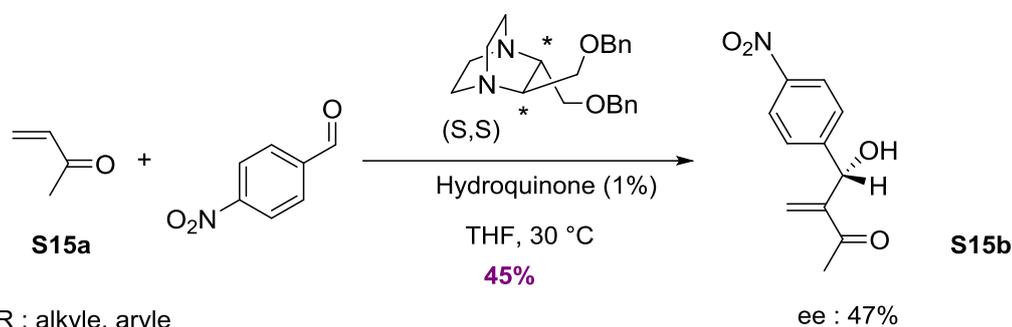


Schéma 15 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées *via* l'utilisation de DABCO chiral.

Par ailleurs, il a été prouvé que l'utilisation du perchlorate de lithium (LiClO_4) comme co-catalyseur, accélère la vitesse de la réaction de Baylis-Hillman.²⁴ L'approche en question consiste en une condensation de la méthylvinylcétone **S16a** sur une série d'aldéhydes en présence d'un système catalytique DABCO- LiClO_4 dans l'éther diéthylique (*Schéma 16*).

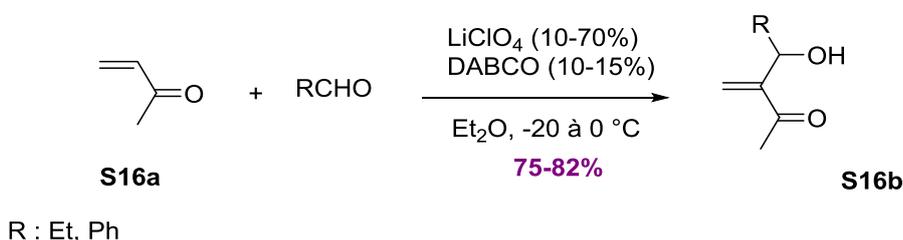
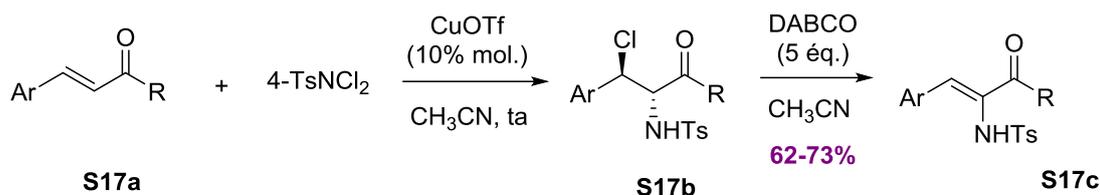


Schéma 16 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -hydroxyméthylées *via* l'utilisation de DABCO et LiClO_4 .

I.2.2. Cétones α,β -insaturées α -azotées

La fonctionnalisation d'oléfines a constitué depuis plusieurs années un outil important en synthèse organique permettant l'obtention de molécules plurifonctionnelles. Dans un autre contexte, des esters et des cétones α,β -insaturés α -azotés²⁵ ont été obtenus à partir de l'halogénoamination des composés carbonylés **S17a** en présence de TsNCl_2 (*Schéma 17*). Les produits de la réaction **S17b** sont ensuite traités *in situ* par une base (DABCO) en excès pour obtenir le produit insaturé **S17c** avec un contrôle total de la stéréochimie.



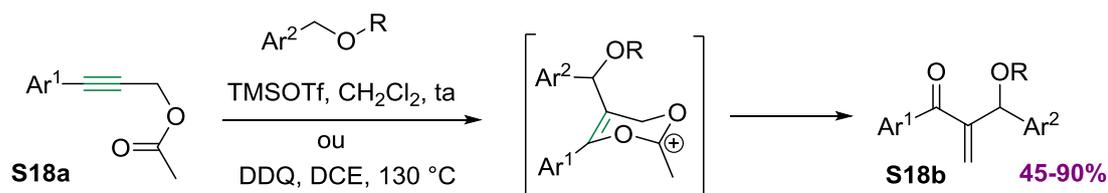
R : alkyle, aryle, alkoxy

Schéma 17 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -azotées.

1.2.3. Cétones α,β -insaturées α ou β -alkoxylées

1.2.3.a. A partir d'esters propargyliques

Un intérêt croissant est porté, depuis quelques années, aux esters propargyliques notamment parce qu'ils sont capables de subir des réactions de migration-1,2 ou -1,3 catalysées par un métal menant ainsi à la formation d'une large gamme de composés organiques ayant une importance considérable en synthèse. Dans le même ordre d'idée, Čikotiene²⁶ propose un réarrangement 1,3-acyloxy d'esters propargyliques **S18a** sans passer par la catalyse métallique mais plutôt par une induction électrophile en utilisant, par exemple, des éthers. Cette méthode a conduit à la formation d'une nouvelle famille de cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées **S18b**, néanmoins, des études d'optimisation sont nécessaires afin de pouvoir élargir cette stratégie de synthèse à plusieurs électrophiles (*Schéma 18*).



R : alkyle, carbocycle

Schéma 18 : Synthèse de cétones α,β -insaturées β -alkoxylées à partir d'esters propargyliques.

1.2.3.b. Via la catalyse à l'or

En adoptant une stratégie de synthèse similaire à celle utilisée pour les cétones α,β -insaturées non fonctionnalisées, Liu et son équipe²⁷ ont mis au point une réaction d'oxydation, catalysée à l'or, de carbonates propargyliques de type **S19a**. La combinaison IPrAuCl/AgSbF₆ et l'oxyde de 3,5-dichloropyridine comme agent oxydant donne les

meilleurs résultats permettant un accès facile, rapide et stéréosélectif aux énonés fonctionnalisés **S19b** via la migration-1,2 du carbonate (*Schéma 19*).

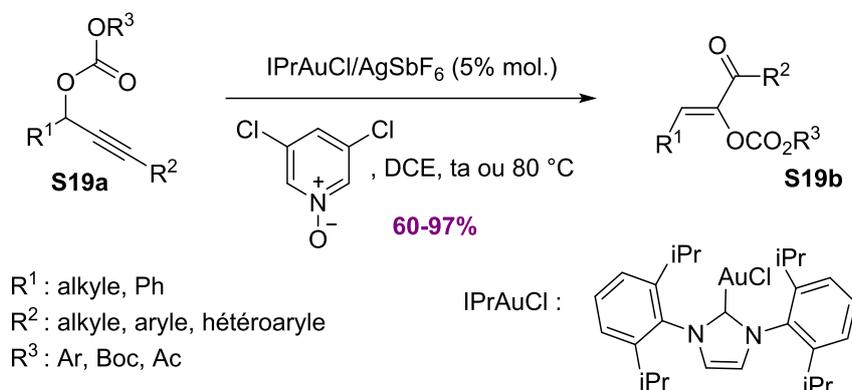
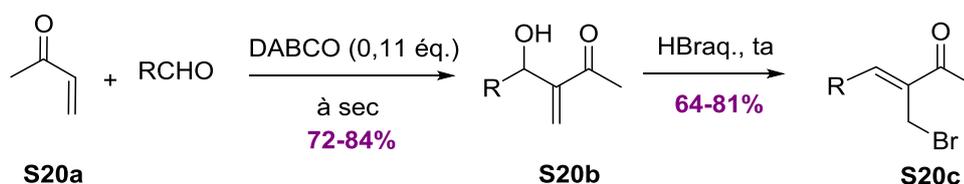


Schéma 19 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -alkoxylées via la catalyse à l'or.

1.2.4. Synthèse de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées

1.2.4.a. A partir d'adduits de Baylis-Hillman

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de Baylis-Hillman est une approche permettant d'accéder aux cétones conjuguées α -hydroxyméthylées. Ces adduits ont été utilisés comme substrats de départ dans la préparation de dérivés bromométhylés. En effet, en 1993 l'équipe d'Oida²⁸ puis en 1999 celle de Basavaiah²⁹ ont développé une méthode de synthèse de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées à partir de la bromation de l'alcool **S20b** isolé de la condensation de la méthylvinyle cétone et d'une série d'aldéhydes en présence de DABCO. Une fois obtenus, ces alcools, sont traités avec une solution aqueuse d'acide bromhydrique à température ambiante. Ils isolent ainsi le bromure allylique **S20c** avec de très bons rendements (*Schéma 20*).



R : alkyle, aryle

Schéma 20 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées par bromation d'adduits de Baylis-Hillman.

En 2001, Iwamura et coll.³⁰ ont développé une méthode monotope permettant d'isoler des énones α -bromométhylées. Ils se sont intéressés à la condensation d'aldéhydes et de cétones α,β -insaturées en présence de $\text{BBr}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$. La réaction conduit à la formation d'un mélange de trois composés : un alcool allylique **S21a**, un α -bromométhylaldol **S21c** et la cétone α,β -insaturée α -bromométhylée **S21b**. L'évolution de la réaction dépend du traitement utilisé. Ainsi, ils ont montré qu'en utilisant l'eau, le produit majoritairement obtenu est le bromure allylique **S21b** (Schéma 21).

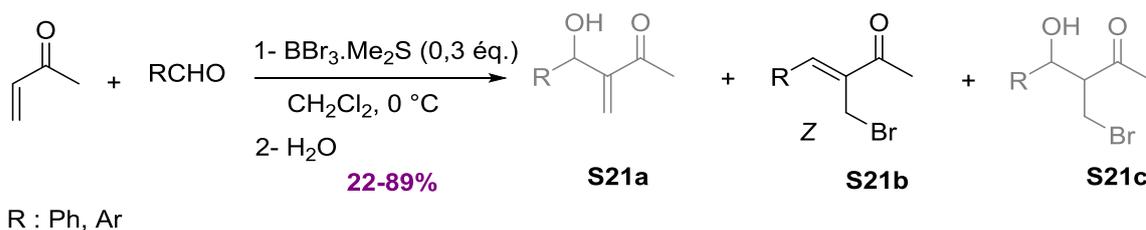


Schéma 21 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées à partir de $\text{BBr}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

Dans d'autres travaux, il a été montré que la fonctionnalisation de cétones α,β -insaturées en position α en présence de bromure de titane constitue une excellente méthode permettant un accès facile et rapide aux composés désirés. Cette réaction monotope à trois composants consiste en une condensation d'aldéhyde **S22a**, de cétones α,β -insaturées **S22b** et de TiBr_4 .³¹ En suivant cette méthode, les composés **S22c** sont obtenus avec une excellente stéréosélectivité et de bons rendements (Schéma 22).

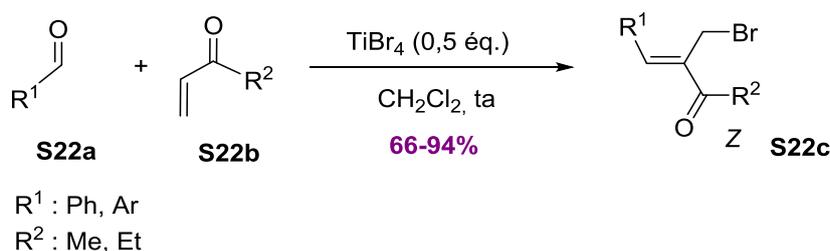


Schéma 22 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées en présence de TiBr_4 .

I.3. Travaux antérieurs du laboratoire sur l'élaboration des esters conjugués α -bromométhylés

Compte tenu de l'importance de ces dérivés acryliques α -bromométhylés en synthèse organique notamment comme motifs de base pour l'obtention d'une gamme de composés

de structures plus complexes, le laboratoire de Synthèse Organique Sélective et Activité Biologique (SOSAB) à Tunis a développé depuis quelques années un axe fort consacré à la synthèse et l'étude d'esters bromométhylés fonctionnalisés.

Nous avons vu au début de ce chapitre que le bromométhylfumarate de diméthyle est un synthon clé pour la préparation notamment d'acides naturels de type itaconique. Notre laboratoire a proposé une synthèse efficace de l' α -bromométhylfumarate de diméthyle **S23c**³² à partir de la bromation de l'itaconate de diméthyle **S23a** commercial en présence de dibrome au reflux du tétrachlorure de carbone. L'intermédiaire dibromé **S23b** obtenu subit une déshydrobromation régio- et stéréosélective par action de la triéthylamine comme base à température ambiante. Le diester α,β -insaturé α -bromométhylé **S23c** est ainsi obtenu avec un rendement de 75% (Schéma 23).

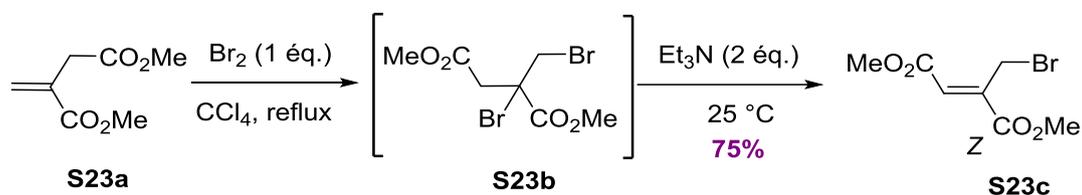


Schéma 23 : Synthèse de l' α -bromométhylfumarate de diméthyle selon Amri.

Concernant l' α -bromométhylacrylate **S24d**, celui-ci a été obtenu en 3 étapes selon une première approche proposée par Stamos et coll.,³³ réalisée à partir du dihydroxyméthylmalonate **S24a**. Ce dernier, traité en milieu acide (HBr concentré) conduit par décarboxylation et bromation au composé dibromé **S24b**. Après estérification, le dérivé dibromé subit une β -élimination en présence de triéthylamine pour donner l' α -bromométhylacrylate **S24d** (Schéma 24).

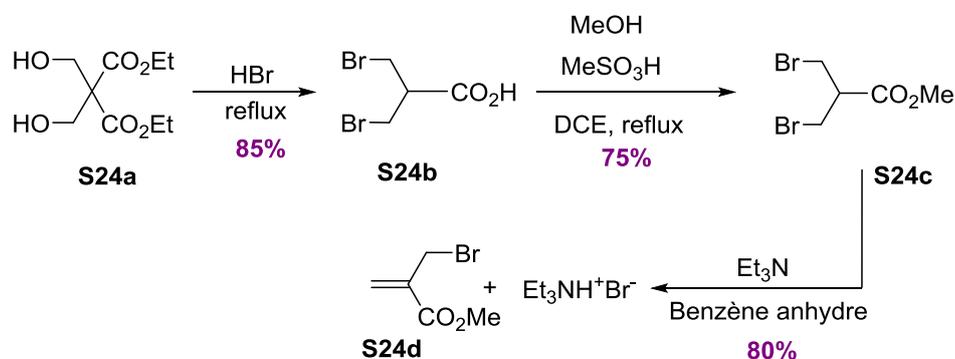


Schéma 24 : Synthèse de l' α -bromométhylacrylate de méthyle selon Stamos.

Ce même bromure allylique a également été décrit par Villieras, en 1988,³⁴ *via* une réaction de condensation entre le triéthylphosphonoacétate **S25a** et le formaldéhyde aqueux en présence de K_2CO_3 (Schéma 25). L'alcool allylique **S25b** obtenu est traité par du tribromure de phosphore dans l'éther diéthylique à basse température. L'ester α,β -insaturé α -bromométhylé est enfin isolé avec 87% de rendement.

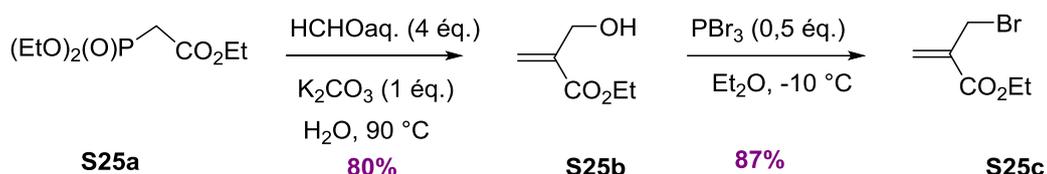


Schéma 25 : Synthèse de l' α -bromométhylacrylate d'éthyle selon Villieras.

Dans notre laboratoire, l' α -bromométhyl- β -diéthoxyphosphorylacrylate d'éthyle **S26d** a été préparé à partir du bromométhylacrylate **S26a**. L'introduction de la fonction phosphonate est réalisée *via* l'anion de la diéthylphosphite, préparé *in situ* (Schéma 26). Ce dernier réagit selon une S_N2' pour conduire au phosphoester **S26b** avec 75% de rendement. La bromation puis la déshydrobromation de ce dernier en présence de DBU conduit à la formation du bromométhylacrylate fonctionnalisé en β **S26d** avec un rendement de 86%.³⁵

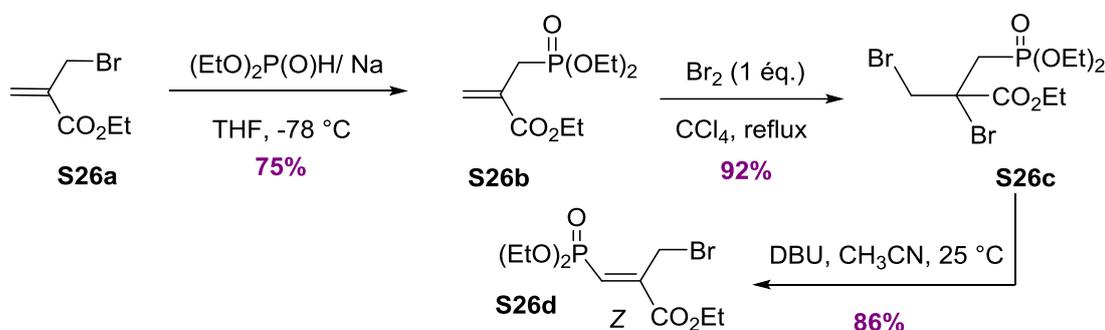


Schéma 26 : Synthèse de l' α -bromométhyl- β -diéthoxyphosphorylacrylate d'éthyle.

La réactivité des diéthylphosphites a également été étudiée par notre équipe sur un analogue acétoxy du bromométhylacrylate **S27a**. Dans ce cas, en présence de K_2CO_3 et d'une quantité catalytique de HSTBA, on observe la formation des phosphonates allyliques **S27b** issus d'une réaction de type S_N2' . Ces derniers subissent une bromation radicalaire menant à la formation d'une série de (*Z*)- α -phosphonométhyl- β -bromoalkyl acrylates **S27c** avec de très bons rendements³⁶ (Schéma 27).

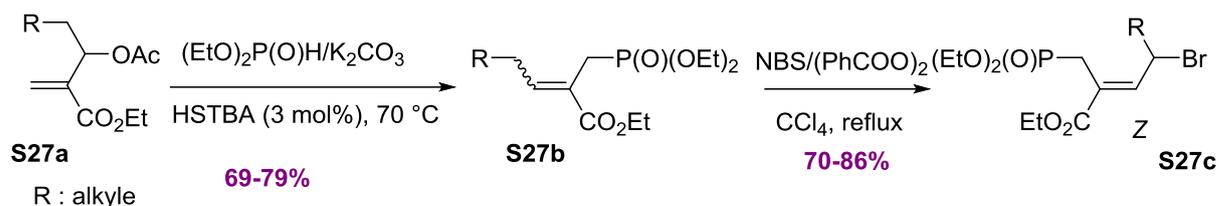


Schéma 27 : Synthèse des (Z)-phosphonométhyl-β-bromoalkyl acrylates.

Finale­ment et dans le but d'élargir la gamme de phosphonates bromométhylés, une étude a été menée sur la bromation du phosphonate allylique multifonctionnel **S28a**, préparé à partir de l'α-bromométhylfumarate de diméthyle. Le dérivé dibromé **S28b** subit *in situ* une déshydrobromation régiosélective menant à la formation exclusive du bromure allylique trisubstitué **S28c**³⁷ (Schéma 28).

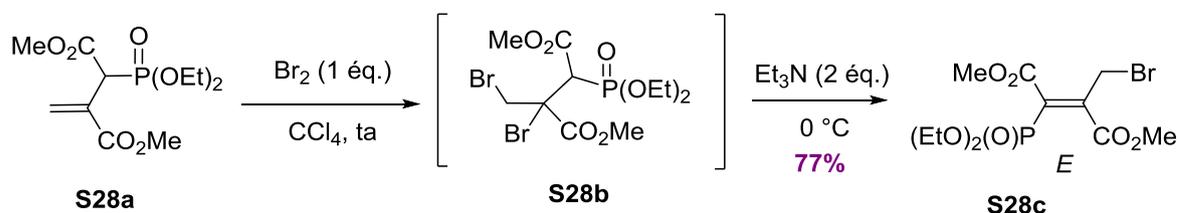


Schéma 28 : Synthèse d'un analogue phosphorylé de l'α-fumarate de diméthyle.

Notre projet de recherche s'inscrit dans la continuité de ces travaux développés dans le laboratoire SOSAB. La bonne maîtrise des conditions opératoires de la réaction tandem bromation-déshydrobromation, nous a conduit à envisager la synthèse d'une nouvelle famille de cétones α,β-insaturées α-bromométhylées β-fonctionnalisées à partir de réactifs commerciaux peu onéreux.

I.4. Synthèse d'une nouvelle cétone α,β-insaturée α-bromométhylée β-fonctionnalisée

Suite aux différents travaux publiés par notre équipe sur l'α-bromométhylfumarate, il nous a semblé important de compléter ce savoir-faire par la synthèse et l'étude d'une nouvelle famille de composés analogues comportant cette fois une fonction cétone. Pour leur synthèse, nous avons envisagé d'utiliser un réactif peu coûteux tel que des β-dicétones. Celles-ci, après alkylation avec divers électrophiles simples ou fonctionnalisés peuvent conduire *via* une réaction de type Wittig-Horner, aux cétones désirées.

I.4.1. Alkylation de β -dicétones

L'analyse bibliographique a montré que les β -dicétones en question, suffisamment réactives, peuvent conduire soit à des réactions de monoalkylation, à savoir *O*-alkylation **S29c** ou *C*-alkylation **S29a**, soit à une réaction de bisalkylation **S29b** (Schéma 29). L'orientation d'une réaction d'alkylation dépend essentiellement de certains facteurs comme l'électropositivité du contre cation métallique associé à la base utilisée, la haute polarité du solvant et la réactivité des groupements alkylants.³⁸

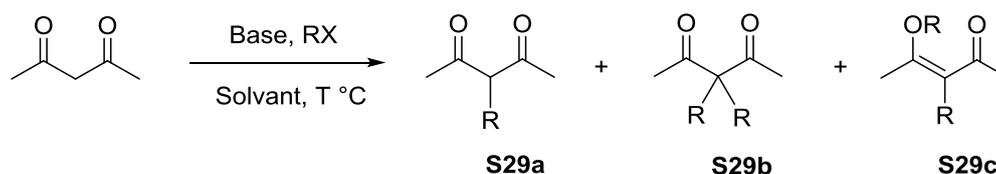


Schéma 29 : Alkylation de β -dicétones.

La formation exclusive du composé de monoalkylation **S29a** dépend essentiellement des conditions de réaction comme nous allons le voir dans ce qui suit.

Ainsi, Hauser et coll.³⁹ ont proposé une procédure simple et peu coûteuse permettant, en plus de sa rentabilité et de la sélectivité de la monoalkylation, la préparation de méthylcétones simples en une seule étape (Schéma 30). L'acétylacétone **S30a** est alkylée par des halogénures d'alkyle en présence de carbonate de potassium utilisé en quantité stœchiométrique au reflux de l'éthanol absolu. La dicétone **S30b** ainsi obtenue se déacétyle *in situ* pour aboutir aux composés **S30c** dont les rendements varient entre 10 et 78%.

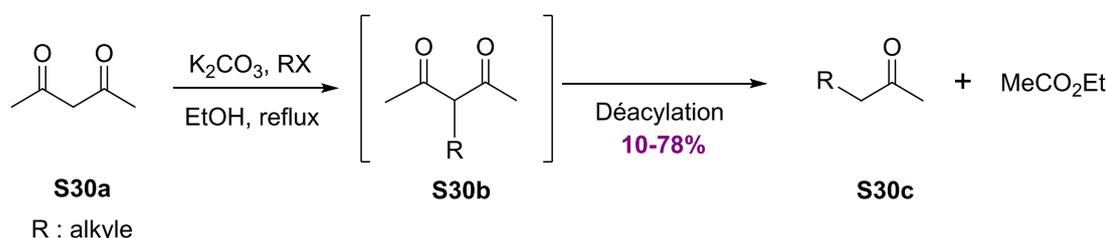


Schéma 30 : Fonctionnalisation de β -dicétones par des dérivés halogénés.

Cette même réaction réalisée avec des dérivés halogénés allyliques conduit à la cétone insaturée **S31c** (Schéma 31).⁴⁰

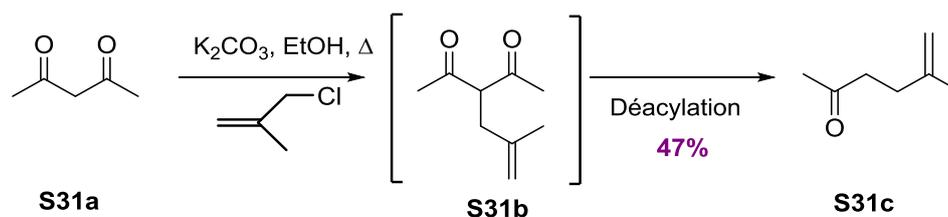


Schéma 31 : Fonctionnalisation de β -dicétones par des dérivés halogénés allyliques.

Le laboratoire SOSAB a adopté depuis quelques années la méthode publiée par Sakai⁴¹ en 1993, dans laquelle un halogénure d'alkyle simple ou fonctionnalisé est condensé sur une β -dicétone en milieu basique afin d'obtenir une famille de produits de monoalkylation **1a-f** dont les structures sont présentées dans le tableau 1 (*Schéma 32*).

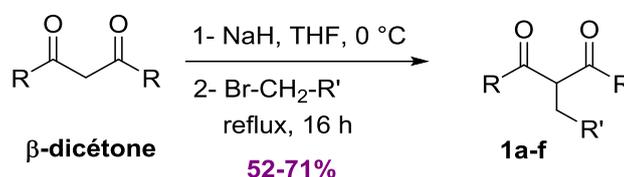


Schéma 32 : Méthodologie adoptée par notre équipe.

Les résultats obtenus par notre équipe sont rassemblés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Synthèse des β -dicétones monoalkylées.

Essai	R	R'	Composé 1	Rdt (%)
1	Ph	CO ₂ Et	1a	71
2	CH ₃	CO ₂ Et	1b	69
3	Ph	CO ₂ Me	1c	71
4	CH ₃	CO ₂ Me	1d	71
5	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Et	1e	52
6	CH ₃	Ph	1f	59

En suivant cette stratégie, dans le THF à 0 °C avec un mélange équimolaire d'hydrure de sodium, de β -dicétones et de bromure d'alkyle, nous avons obtenu les composés **1a-f** avec des rendements compris entre 52 et 71% (*Schéma 32, tableau 1*). Nous avons sélectionné les composés **1a** et **1b** (*Figure 2*) pour réaliser la présente étude.

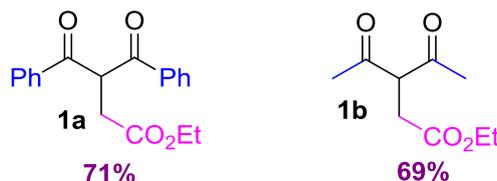


Figure 2 : β -Dicétones fonctionnalisées **1a** et **1b**.

I.4.2. Méthylénation de β -dicétones fonctionnelles en milieu hétérogène faiblement basique

Parmi les réactions d'oléfination, la réaction de Wittig constitue probablement l'approche la plus classique en synthèse organique. En 1953, Wittig et Geissler ont condensé l'iodure de méthyltriphenylphosphonium en présence de phényllithium et de benzophénone et ont isolé le diphenyl-1,1-éthylène avec de bons rendements accompagné de l'oxyde de triphénylphosphine.⁴² L'application de la réaction de Wittig à un composé carbonylé en présence d'un ylure de phosphore **S33a** obtenu par action d'une base sur un sel d'alkylphosphonium conduit selon la nature de ce dernier, du solvant et de la base employée à un alcène **S33b** de configuration *Z* ou *E* (Schéma 33).

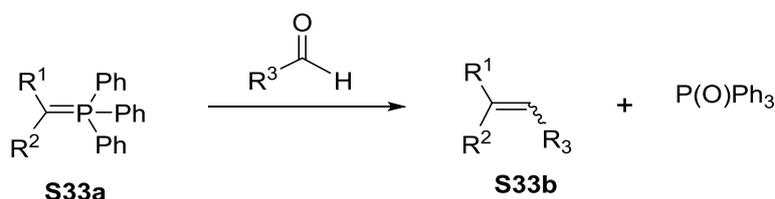


Schéma 33 : Réaction de Wittig.

Pour palier certains problèmes lors de cette réaction, plusieurs alternatives ont été proposées, et tout particulièrement l'utilisation de phosphonates stabilisés à la place des ylures classiques (Schéma 34). Cette réaction, dite de Horner-Wadworth-Emmons permet d'obtenir les composés désirés en évitant, contrairement à la réaction de Wittig, la formation de l'oxyde de triphénylphosphine très peu soluble dans l'eau et souvent difficile à séparer des oléfines. L'étude mécanistique de cette réaction envisage l'obtention d'un mélange d'alcènes **S34b** de configurations *Z* et *E*. Il a été montré, toutefois, que l'utilisation de carbanions phosphonates stabilisés permet l'obtention de l'oléfine *E* de façon prépondérante.⁴³

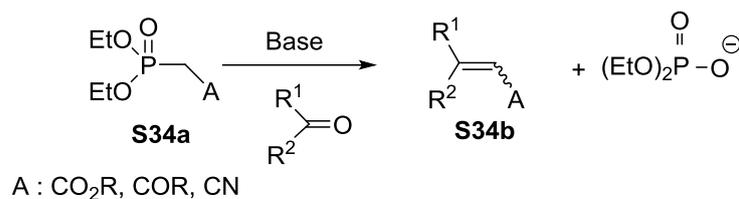


Schéma 34 : Réaction de Horner-Wadworth-Emmons.

La préparation des cétones α,β -insaturées a déjà été rapportée dans les travaux de Villiéras et coll.⁴⁴ qui ont montré qu'en milieu biphasique (liquide-liquide ou solide-liquide), l'obtention de ces composés est envisageable. En effet, dans des conditions faiblement basiques (K₂CO₃ dans l'eau ou KHCO₃ dans le toluène), le phosphonoacétate de triéthyle (A=CO₂Et), le phosphonoacétonitrile (A=CN) et les β -cétophosphonates de diéthyle (A=COR), **S35a**, réagissent avec des aldéhydes en solution aqueuse pour former des esters, nitriles et cétones α,β -insaturés **S35b** avec de bons rendements (*Schéma 35*).

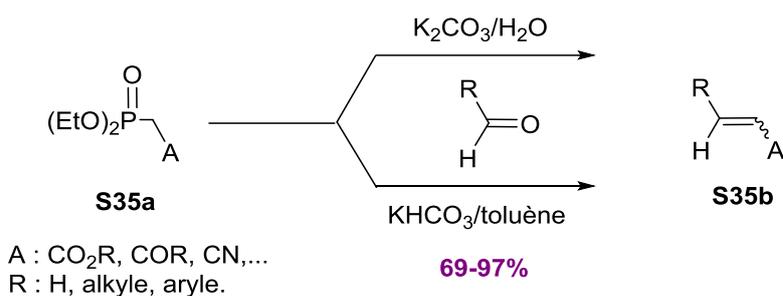


Schéma 35 : Synthèse de cétones α,β -insaturées selon Villiéras.

L'originalité de la nouvelle approche que nous proposons réside dans l'utilisation de β -dicétones alkylées où un groupement acyle a substitué le phosphonate pour accéder aux cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées.

Ainsi nous avons montré que la condensation du paraformaldéhyde aqueux (30%) sur la β -dicétone substituée en présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium (6-10 M, 2 équivalents) suit le même cheminement réactionnel que celui de Wittig-Horner, à savoir la formation d'un intermédiaire alcoolate qui induit une réaction de déacylation intramoléculaire équivalente à une élimination dans le cadre de la réaction de Wittig-Horner. Les cétones α,β -insaturées fonctionnalisées **2a-f** sont isolées de manière systématique et avec de bons rendements (*Schéma 36, tableau 2*).

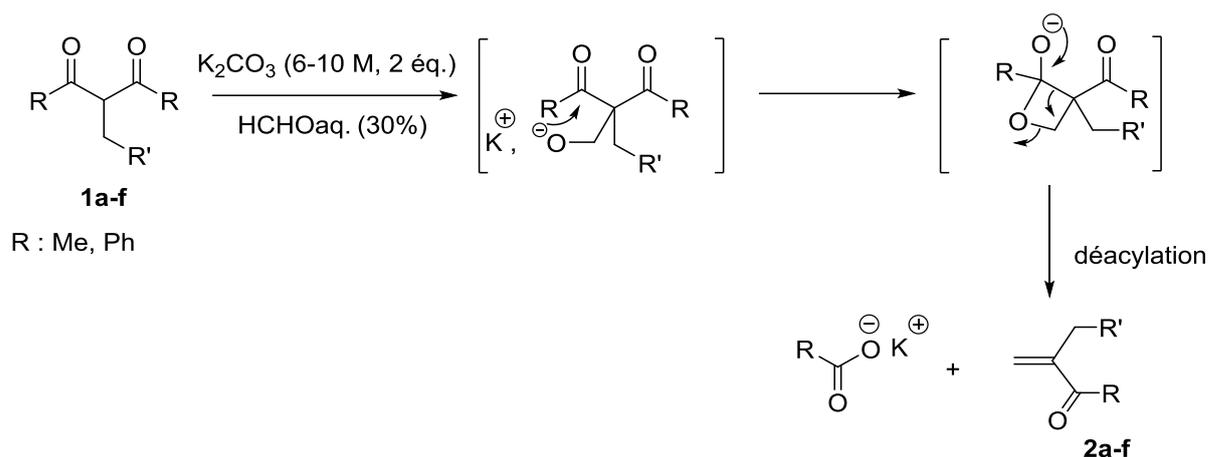


Schéma 36 : Bilan et mécanisme de formation des cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées.

Au cours de cette réaction, il nous a fallu être vigilants quant à la solution de formaldéhyde utilisée. En effet, certaines solutions sont stabilisées par des quantités non négligeables (10%) de méthanol qui peut participer à la réaction et fournir des produits secondaires au détriment de la pureté et du rendement des produits attendus **2a-f**.

Tableau 2 : Synthèse de cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées **2a-f**.

Essai	R	R'	Composé 2	Rdt (%)
1	Ph	CO ₂ Et	2a	75
2	CH ₃	CO ₂ Et	2b	66
3	Ph	CO ₂ Me	2c	75
4	CH ₃	CO ₂ Me	2d	78
5	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Et	2e	81
6	CH ₃	Ph	2f	58

La pertinence de cette méthode réside dans la simplicité et la disponibilité des réactifs utilisés permettant ainsi l'accès à des cétones conjuguées originales. Cependant, nous avons constaté que la déacylation représente l'étape limitante de cette approche qui dépend de la nature du groupement R des dicétones. Toutefois, après optimisation, les rendements en composés **2a-f** restent entre 58 et 81%. Ainsi, en adoptant cette méthodologie sur les composés préalablement sélectionnés **1a-b**, nous avons obtenu le 3-benzoylbut-3-énoate d'éthyle **2a** et 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle **2b** avec une conversion totale et des rendements respectifs de 75 et 66% (Tableau 2, essais 1-2).



Figure 3 : Cétones α,β -insaturées α -fonctionnalisées **2a** et **2b**.

En s'inspirant des différentes méthodologies que nous avons citées lors de l'aperçu bibliographique, nous exposons dans ce qui suit le protocole expérimental permettant d'isoler, et ce pour la première fois, des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées par un groupement ester.

Ainsi, la bromation de la double liaison activée par des groupements électroattracteurs dans un solvant apolaire tel que le tétrachlorure de carbone à température ambiante pendant une heure, fournit le dibromoester correspondant. Sans purification intermédiaire et par simple traitement au $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, le milieu est ensuite basifié par ajout de triéthylamine, conduisant ainsi à la formation des produits attendus **3a-b** (Schéma 37).

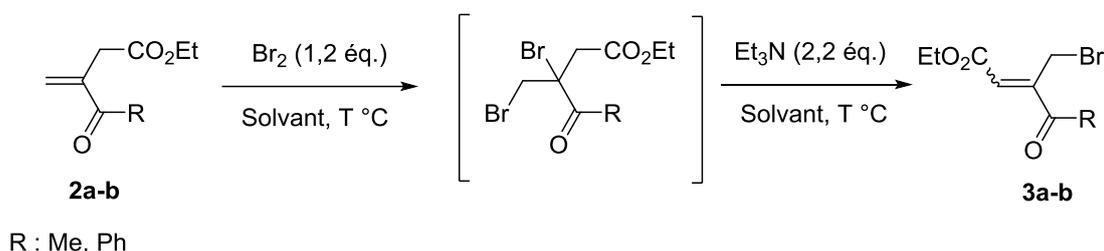


Schéma 37 : Synthèse des cétones **3a** et **3b**.

L'optimisation des conditions de réaction a été d'abord réalisée avec le motif **2b** (Tableau 3). Pendant nos premiers essais, un mélange d'isomères *Z/E* (70:30) a été obtenu accompagné d'un produit pâteux collant de couleur noir probablement dû à une polymérisation de l'acrylate de départ **2b** (Tableau 3, essai 1). Les conditions de déshydrobromation ont alors été légèrement modifiées : la température d'ajout de la base a été baissée à 0 °C au lieu de 25 °C pour obtenir avec une stéréosélectivité totale le bromure allylique **3b** de configuration (*Z*), au bout de 3 h de réaction et un rendement, après purification, de 74% (Tableau 3, essai 2). En raison de la toxicité prononcée du CCl_4 , nous l'avons substitué par du chloroforme et du dichlorométhane sans modifier les conditions opératoires (Tableau 3, essais 3-4). Le produit désiré **3b** a été obtenu, mais malheureusement sous forme de traces et d'un mélange de stéréoisomères. Nous avons

constaté, par ailleurs, lors de ces essais que les temps de réaction étaient beaucoup plus longs (24 et 30 h) comparés au CCl₄ (4 h) et que ces chutes de rendements sont causées par la présence du produit de dégradation précédemment isolé. Cependant, les analyses spectroscopiques ne nous ont pas permis d'identifier ce dernier. Ayant optimisé les conditions d'obtention du composé **3b**, nous avons appliqué le même protocole expérimental sur le 3-benzoylbut-3-énoate d'éthyle **2a**. A 0 °C, la déshydrobromation de l'intermédiaire dibromé conduit à la formation d'un mélange de stéréoisomères *Z/E* (70:30) avec un rendement de 65% et un temps de réaction de 5 h (Tableau 3, essai 5). Finalement, à plus basse température (-10 °C), en ajoutant la Et₃N goutte à goutte diluée dans le CCl₄, nous isolons, après 5 h d'agitation, la cétone α,β -insaturée α -bromométhylée β -fonctionnalisée **3a** sous sa forme (*Z*) avec un rendement de 78% (Tableau 3, essai 6).

Tableau 3 : Optimisation des conditions de la réaction tandem bromation-déshydrobromation.

Essai	Substrat 2	Solvant	T (°C)	Produits 3a-b (Rdt %)
1	2b (R : Me)	CCl ₄	25	3b ; <i>Z/E</i> (70:30) ; 63% ; + polymères
2		CCl ₄	0	3b ; <i>Z</i> ; 74%
3		CHCl ₃	0	3b ; <i>Z/E</i> ; 5%
4		CH ₂ Cl ₂	0	3b ; <i>Z/E</i> ; 7%
5	2a	CCl ₄	0	3a ; <i>Z/E</i> (70:30) ; 65%
6	(R : Ph)	CCl ₄	-10	3a ; <i>Z</i> ; 78%

La stéréochimie du motif méthylcétone a été déterminée par analyse des données RMN classiques et RMN bidimensionnelle NOESY. Cette dernière permet de montrer la corrélation entre différents types de protons. Ainsi, en examinant le spectre relatif au dérivé bromé, aucune tâche de corrélation entre les protons CH₂Br ($\delta = 4,69$ ppm) et le proton éthylénique H ($\delta = 6,67$ ppm) n'est observée (*Figure 4*). Ceci permet de conclure que l'interaction entre ces deux groupes de protons est faible et la distance qui les sépare est assez importante. Cette analyse a été pour nous une information importante pour attribuer la configuration (*Z*) du bromure allylique synthétisé **3b**.

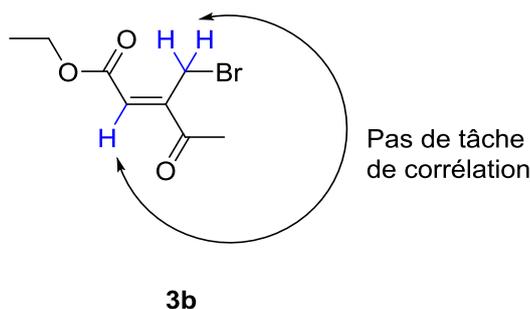


Figure 4 : (Z)-3-bromométhyl-4-oxopent-2-énoate d'éthyle **3b**.

L'analogue phénylcétone **3a**, quant à lui, a pu être cristallisé dans l'éther diisopropylique pour être examiné par diffraction des rayons X qui corroborent d'une part, la stéréosélectivité de la réaction d'élimination et la stéréochimie (Z) du bromure allylique **3a**, d'autre part (*Figure 5*).



3a

Figure 5 : Structure de la cétone **3a** obtenue par diffraction des RX.

Il est à noter que la première synthèse de cette cétone α,β -insaturée α -bromométhylée **3b** a été réalisée par Liu et coll.⁴⁵ en 1986 à partir de la réaction de Wittig-Horner entre un phosphonate convenablement choisi et la 2,3-butadione suivie d'une bromation radicalaire en présence de NBS permettant ainsi d'obtenir le produit **S38c**, l'isomère (E) du composé **3b**.

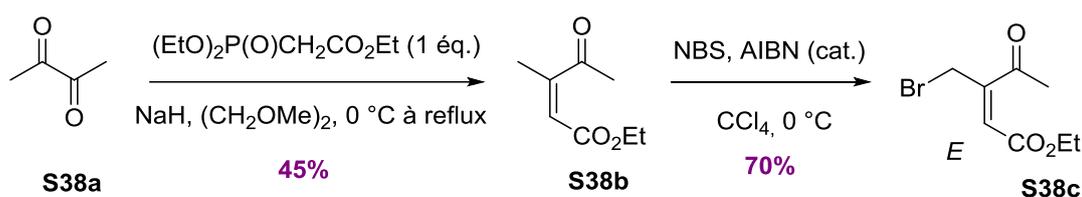


Schéma 38 : Synthèse du (E)-3-bromométhyl-4-oxopent-2-énoate d'éthyle.

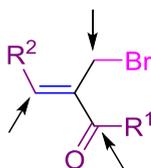
Nous avons pu montrer qu'il existe quelques méthodes permettant l'accès à des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées fonctionnalisées ou non en position β . L'approche synthétique que nous avons développée dans ce présent travail peut être considérée parmi l'une des méthodes les plus directes en plus de sa rentabilité. Les cétones désirées **3a-b** sont obtenues en 3 étapes avec des rendements globaux de 41 et 33%. Elles sont considérées comme des synthons d'intérêt majeur présentant plusieurs centres électrophiles qui peuvent être en compétition dans certaines réactions. C'est pourquoi, nous exposerons dans les chapitres suivants la réactivité de ces bromures allyliques **3a-b** vis-à-vis de divers nucléophiles.

Chapitre 2

*Quelques aspects de la réactivité électrophile des cétones
 α,β -insaturées α -bromométhylées
 β -fonctionnalisées*

II. Quelques aspects de la réactivité électrophile des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées

Comme nous l'avons vu au début du premier chapitre, les bromures allyliques diversement fonctionnalisés ont prouvé leur intérêt pratique puisqu'ils ont été utilisés comme synthons clés dans la synthèse multi-étapes de produits naturels ou à activité biologique. Dès lors et durant ces trois dernières décennies, leur utilisation par les chimistes organiciens a fait d'eux des outils recherchés pour la construction d'édifices moléculaires complexes en synthèse organique. Une telle importance trouve probablement son origine dans la réactivité électrophile accrue de ces synthons comme le montre la figure ci-dessous.



R¹ : alkyle, aryle, OMe, OEt

R² : alkyle, aryle, CO₂Me, CO₂Et, OEt

Figure 6 : Les sites potentiellement réactifs dans les cétones ou esters α,β -insaturés α -bromométhylés β -fonctionnalisés.

Avant d'exposer notre étude fondamentale sur la réactivité électrophile réservée aux nouvelles cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées que nous avons synthétisées, il nous a paru intéressant de citer quelques travaux de la littérature réalisés avec des analogues cétones ou esters conjugués α -bromométhylés et des nucléophiles simples.

II.1. Rappel bibliographique sur la réactivité des esters ou cétones conjugués α -bromométhylés

II.1.1. Réactivité vis-à-vis des amines

La réaction d'addition d'amines primaires ou secondaires sur les esters et les cétones α,β -insaturés α -bromométhylés reste importante en synthèse organique puisqu'elle représente une approche permettant l'obtention d'amines allyliques hautement fonctionnalisées voire de cycles lactamiques polysubstitués pour l'élaboration de molécules plus complexes.

Dans ce contexte, Hoffman⁴⁶ a mis au point la réaction d'addition d'amines primaires sur des esters α,β -insaturés α -bromométhylés en utilisant K_2CO_3 comme base. Au cours de cette étude, les auteurs ont montré que l'addition du nucléophile est contrôlée principalement par le choix du solvant (*Schéma 39*). Ainsi, en utilisant l'acétonitrile comme solvant, le produit obtenu majoritairement est celui de la S_N2 (**S39a**) alors que dans l'éther de pétrole, l'attaque S_N2' est favorisée (**S39b**).

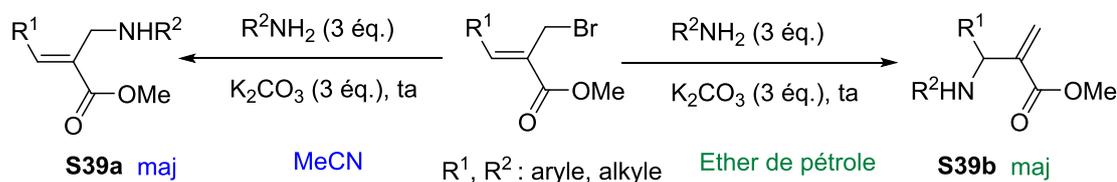


Schéma 39 : Addition d'amines primaires aux esters α,β -insaturés α -bromométhylés.

En 2008 et dans le cadre d'une étude entreprise par Mangelinckx⁴⁷ visant la préparation d'acides aminés originaux, il a été montré que la réaction d'un équivalent d'amine primaire aliphatique ou aromatique sur un ester acrylique α -bromométhylé en présence d'un équivalent de triéthylamine dans le dichlorométhane conduit à l'amine allylique **S40b** attendue. Cependant, lorsque l'amine primaire est encombrée, le produit obtenu majoritairement **S40b** se forme en présence du produit **S40c** résultant d'une double réaction S_N2 sur le bromure allylique de départ et en proportions parfois importantes (*Schéma 40*).

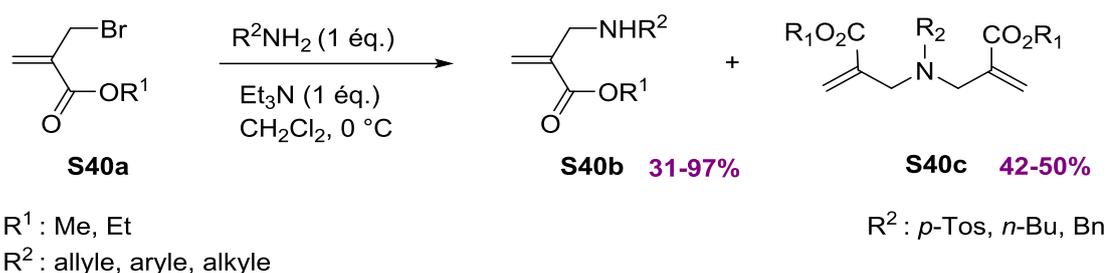


Schéma 40 : Addition d'amines primaires aux esters α,β -insaturés α -bromométhylés.

Notre équipe a aussi étudié la réaction d'amines sur le fumarate **S41a**. Les amines secondaires conduisent selon leur encombrement à une synthèse régiosélective de deux familles d'amines allyliques en suivant un mécanisme de type double $\text{S}_{\text{N}}2'$ dans le cas où l'amine est peu encombrée (méthylphénylamine ou diéthylamine) pour donner **S41c** ou de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ lorsque celle-ci est encombrée (méthylbenzylamine ou diisopropylamine) pour donner **S41b**⁴⁸ (Schéma 41).

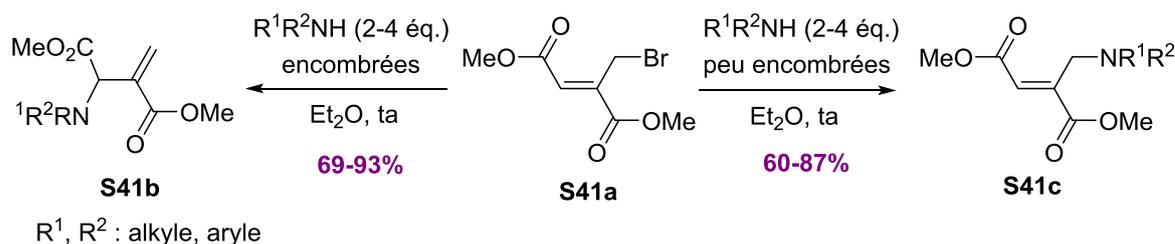


Schéma 41 : Addition d'amines secondaires à l' α -bromométhylfumarate de diméthyle.

II.1.2. Réactivité vis-à-vis des alcools

Il est connu que l'addition d'alcoolates sur les bromures de Baylis-Hillman peut conduire à la formation de motifs intéressants en synthèse organique. Aussi, l'addition de l'alcool propargylique ou du phénol, en présence de base de Lewis (Et_3N) sur des esters α,β -insaturés α -bromométhylés, dans le dichlorométhane, conduit à la formation des produits de la réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2'$, **S42a**, avec de très bons rendements. Cette méthodologie peut être appliquée avec des amines tertiaires chirales (Quinidine) pour conduire de manière énantiosélective aux produits désirés **S42b** avec des rendements et des excès énantiomériques modestes (Schéma 42).⁴⁹

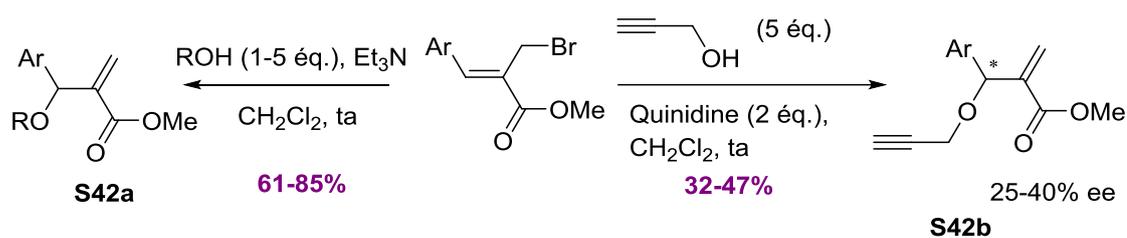


Schéma 42 : Réaction de substitution S_N2' avec les alcools.

Dans un autre travail, en 2008, Bakthadoss et coll.⁵⁰ ont adopté le même principe permettant d'isoler une série d'éthers de type **S43a** (*Schéma 43*). Contrairement au travail précédent mais en accord avec la réactivité des amines citée dans les travaux d'Hoffman (*Schéma 39*), l'addition de phénols sur les bromures allyliques en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile conduit à la formation des produits d'une réaction de type S_N2 avec d'excellents rendements (*Schéma 43*).

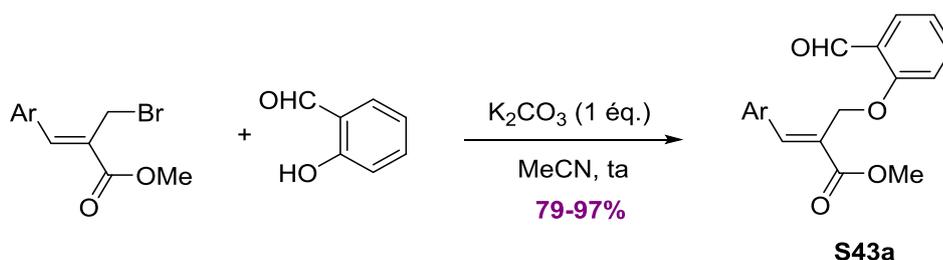


Schéma 43 : Réaction de substitution S_N2 avec les alcools.

Il semble ainsi, que pour les amines comme pour les alcools, la réaction de substitution de type S_N2 reste favorisée dans un solvant polaire en présence d'une base minérale. *A contrario*, en milieu apolaire ou/et en présence d'une base de Lewis, la réaction de type S_N2' reste privilégiée.

II.1.3. Réactivité vis-à-vis des réactifs organosoufrés

Les travaux publiés en 1976,⁵¹ et portant sur la réactivité de faibles nucléophiles tels que les dialkylsulfures, vis-à-vis de l' α -bromométhylfumarate de diméthyle, en l'absence de solvant corroborent le raisonnement avancé précédemment (*Schéma 44*).

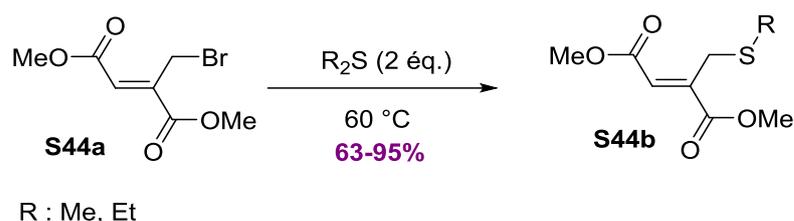


Schéma 44 : Réactivité de l' α -bromométhylfumarate de diméthyle vis-à-vis des dialcylsulfures.

Avec des agents binucléophiles à caractère bidenté tels que la thiourée, les deux sites électrophiles du composé **S45a**, en l'occurrence l'ester et le site halogéné, sont engagés dans une double réaction S_N2 -cyclisation pour permettre la formation d'une série d'aminothiazinones **S45b** avec d'excellents rendements⁵² (Schéma 45).

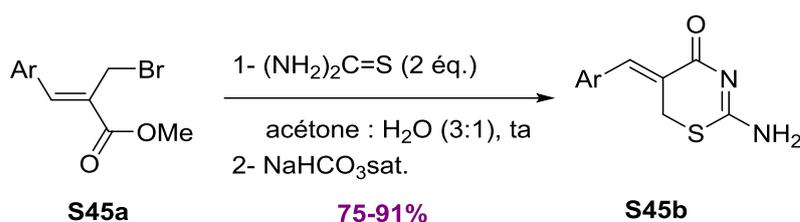


Schéma 45 : Réactivité des esters **S45a** vis-à-vis de la thiourée.

II.1.4. Réactivité d' α -halométhyl(esters ou cétones) vis-à-vis d'alkylphosphites

Les phosphonates allyliques sont de nos jours considérés comme des précurseurs d'oléfines fonctionnalisées. L'accès à cette classe de composés phosphorylés n'est pas aisé comme le souligne plusieurs auteurs.

L'action de la triméthylphosphite en tant que nucléophile et solvant sur le composé **S46a** à 120 °C rapportée dans les travaux de McFadden et coll.⁵³ a conduit à un mélange du phosphonate **S46b** (3:1) résultant d'une addition-élimination et du produit de la S_N2 , **S46c** avec un rendement total de 77% (Schéma 46).

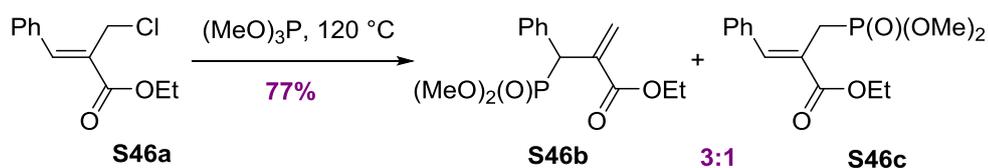


Schéma 46 : Réactivité des esters **S46a** vis-à-vis de la triméthylphosphite.

Plus récemment, l'équipe de Kim⁵⁴ a montré, à partir de substrats similaires à savoir des cétones ou esters α -bromométhylés **S47a**, que l'addition du DABCO (1 équivalent) dans l'acétonitrile favorisait la formation du composé issu de la réaction de type S_N2 . La réaction de Michaelis-Arbuzov entre ce dernier et la triéthylphosphite conduit à la formation des phosphonates **S47b** désirés avec d'excellents rendements. Ces composés sont communément nommés les adduits de phospho-Morita-Baylis-Hillman (*Schéma 47*).

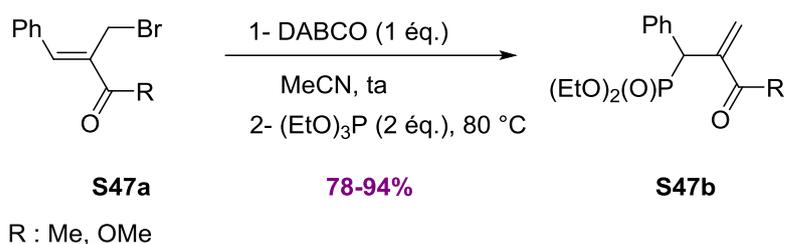


Schéma 47 : Réactivité des esters et des cétones **S47a** vis-à-vis de la triéthylphosphite.

Par ailleurs, Yang et coll., en 2009,⁵⁵ ont exploité la réaction de Michaelis-Becker pour synthétiser sélectivement, à partir de dialkyl- ou diarylphosphites en présence de DABCO, une série de phosphonates **S48b** en partant d'esters α,β -insaturés α -bromométhylés avec des rendements allant de 32 à 85%. Ces rendements variables dépendent de la phosphite utilisée et de la formation plus ou moins efficace de l'anion correspondant (*Schéma 48*).

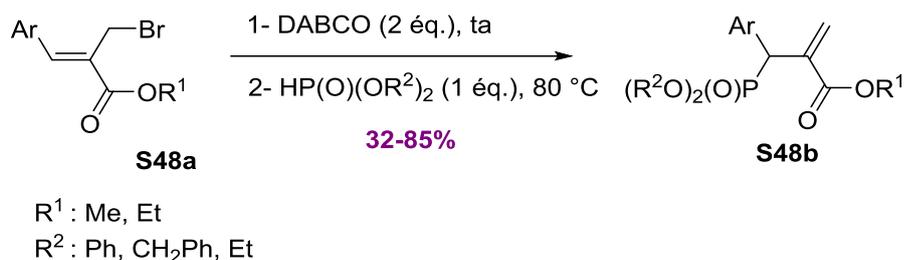


Schéma 48 : Réactivité des esters **S48a** vis-à-vis de dialkyl- et diarylphosphites.

Comme le montrent les travaux de Petrin et coll.,⁵⁶ la réactivité des esters et des cétones α,β -insaturés avec la diéthylphosphite, peut être différente dans des conditions de réaction similaires. Ainsi, on observera une réaction d'addition-élimination avec les esters α,β -insaturés α -bromométhylés pour donner les composés **S49c** et une réaction d'addition-1,2 avec les cétones pour donner les α -hydroxyphosphonates **S49b** (*Schéma 49*).

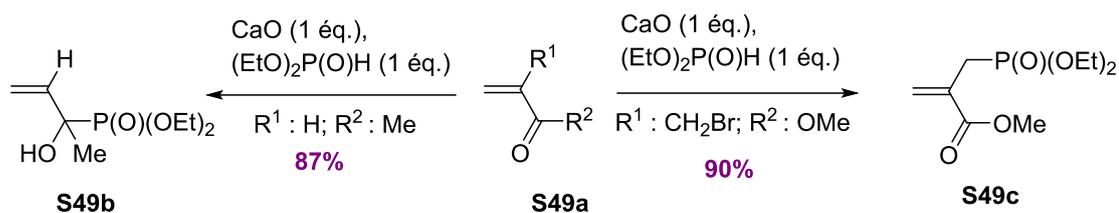


Schéma 49 : Réactivité des esters et des cétones **S49a** vis-à-vis de la diéthylphosphite.

Quelques années plus tard, Nakamura et coll.,⁵⁷ sont parvenus à coupler le sel sodique de la diphénylphosphite sur une cétone α,β -insaturée α -bromométhylée **S50a** dans le THF à 0 °C pour conduire au produit **S50b**. Ce dernier n'étant pas stable se réarrange pour donner le 3-méthylbuta-1,3-diène-2-yl diphénylphosphonate **S50c** (Schéma 50).

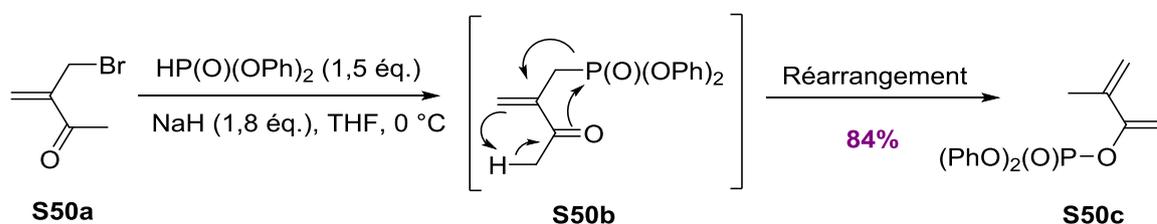


Schéma 50 : Réactivité de la cétone **S50a** vis-à-vis de la diphénylphosphite.

Nous pouvons noter que selon les conditions de réaction avec les dialkylphosphites (solvants, bases, température et stoechiométrie), la cétone conjuguée α -bromométhylée de type **S47a** ou **S50a** peut conduire soit au produit d'addition-élimination **S47b**, soit au produit de réarrangement **S50c** issu d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}2'$.

II.1.5. Réactivité vis-à-vis d'autres carbanions stabilisés

Nous citerons ici essentiellement les travaux de Kim et coll.⁵⁸ qui ont étudié la réactivité de bromures de Baylis-Hillman vis-à-vis de carbanions stabilisés ou d'énolates. Contrairement aux amines citées précédemment, l'addition de DABCO (1,2 équivalents) en milieu polaire (MeCN) favorise la réaction $\text{S}_{\text{N}}2'$ de carbanions stabilisés de type allylmalonates. Il est à signaler que l'action du DABCO sur l'acrylate **S51a** donne lieu à un ammonium quaternaire, produit d'une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$, alors que K_2CO_3 engendre la formation de l'énolate du diester qui permet de substituer cet ammonium menant à la formation du composé **S51b** avec des rendements acceptables (Schéma 51).

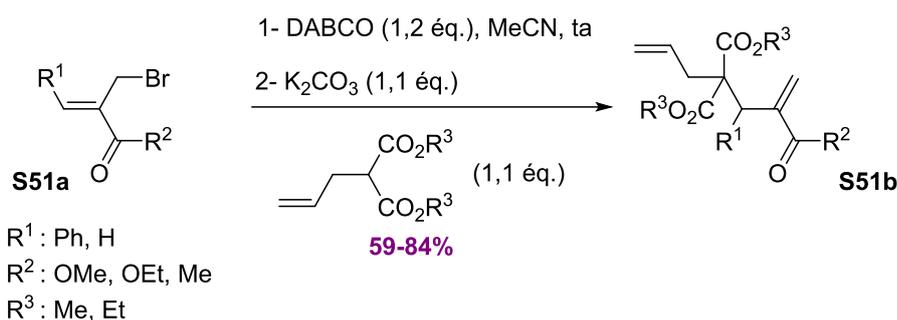


Schéma 51 : Réaction de substitution $\text{S}_{\text{N}}2'$ avec les allylmalonates.

Par contre, en l'absence de DABCO, la même stratégie conduit aux composés **S52b** issus de la substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$ avec des rendements de 52 à 92% (*Schéma 52*).⁵⁹

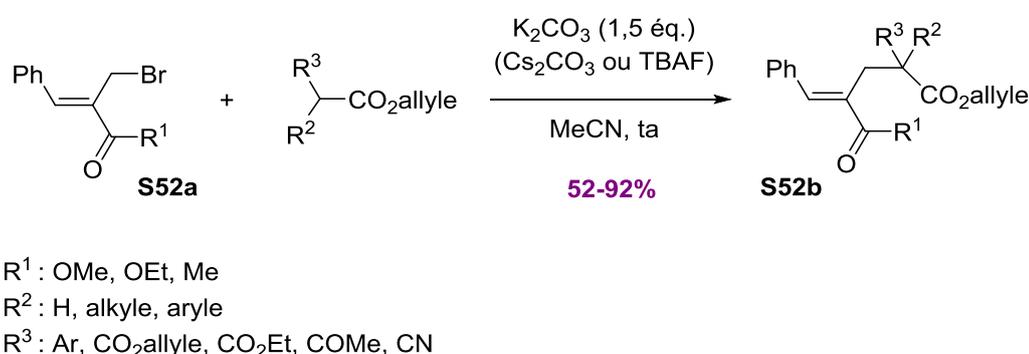


Schéma 52: Réaction de substitution $\text{S}_{\text{N}}2$ avec les allylmalonates.

En se référant toujours aux travaux de la même équipe, il est intéressant de noter que le même type de réaction, mené avec l'énolate du diéthylmalonate **S53b**, conduit *via* le produit d'addition-élimination intermédiaire **S53c** au dérivé dihydropyranique polyfonctionnalisé **S53d**, en suivant un mécanisme de cyclisation de type *O*-alkylation intramoléculaire, avec un rendement de 36% (*Schéma 53*).⁶⁰

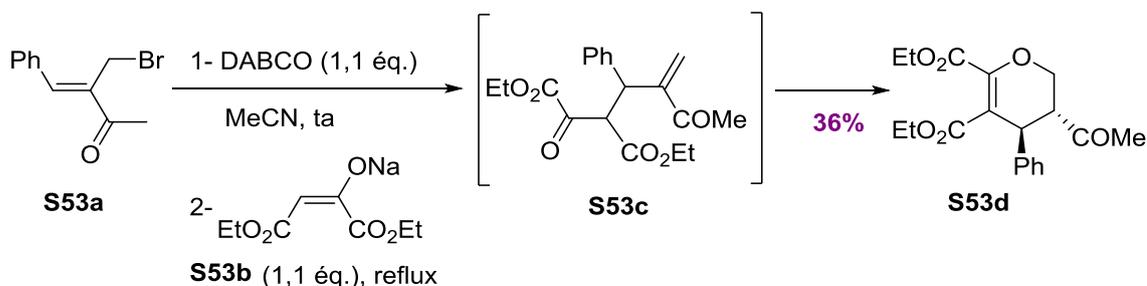


Schéma 53: Réaction de substitution $\text{S}_{\text{N}}2'$ avec l'énolate du diéthylmalonate.

Dans un autre volet de leurs travaux, les auteurs⁶¹ ont montré que les cétones α,β -insaturées α -bromométhylées **S54a** réagissent aisément avec l'anion de diéthylglutaconate pour produire, dans les conditions d'une réaction de type S_N2 , l'intermédiaire **S54b**. Ce dernier conduit, *via* une annulation [3+3], aux composés de cyclisation-aromatisation **S54c** avec de bons rendements (*Schéma 54*).

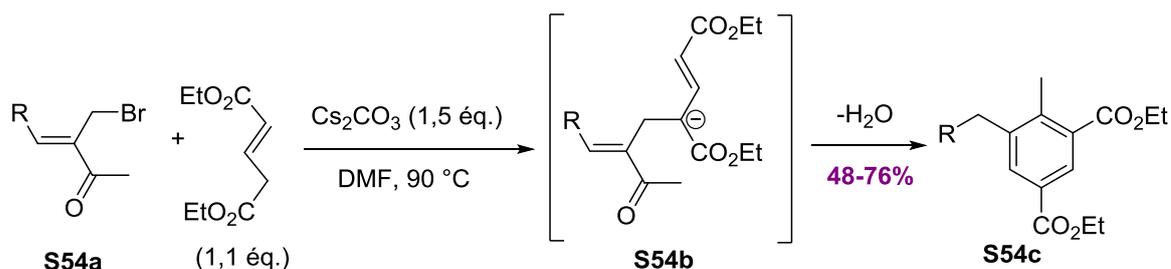


Schéma 54: Réaction de substitution S_N2 avec l'anion du diéthylglutaconate.

Ces exemples illustrent l'intérêt de ces cétones et esters α,β -insaturés α -bromométhylés pour l'élaboration de structures riches et complexes, dans des conditions simples, en une seule étape.

II.1.6. Réactivité vis-à-vis d'autres nucléophiles

Les cétones α,β -insaturées sont connues comme étant de bons accepteurs de Michael. Leur grande réactivité en tant que substrats électrophiles, a été à l'origine de plusieurs types de réactions notamment les additions-1,2 sur le groupement carbonyle et surtout les additions type Michael de nucléophiles divers. Nous avons pu observer à travers les résultats de la littérature que les cétones α,β -insaturées α -halogénométhylées réagissent systématiquement selon un mécanisme S_N2 avec des réactifs comme KCN, NaN₃, KSCN...

Par exemple, Kotti et coll.⁶² ont étudié la réactivité des cétones α,β -insaturées α -halogénées **S55a** vis-à-vis de ces nucléophiles en présence du liquide ionique [Bmim][BF₄]. Les composés allyliques **S55b** sont obtenus avec d'excellents rendements (*Schéma 55*). Contrairement à ce que nous avons vu précédemment, les auteurs n'ont pas remarqué la formation de produits d'une réaction de type S_N2' et ils expliquent ce résultat par la présence d'un substituant en position β qui induirait une gêne stérique rendant ainsi l'addition du nucléophile *via* le processus S_N2' plus difficile.



Schéma 55 : Etude de réactivité des cétones **S55a** dans un liquide ionique.

L'étude de la réactivité électrophile des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -alkoxylées **S56a** entreprise en 2000 par Stoodley,⁶³ a révélé que les nucléophiles azotés (ion azoture) ou soufrés (ion thiocyanate, *O*-dithiocarbonate d'éthyle), dans l'acétonitrile à température ambiante, conduisent majoritairement à la formation des produits de substitution de type S_N2 (*Schéma 56*). Le bromure allylique **S56a** a été aussi soumis à une réaction d'addition en présence d'acétate de sodium. La formation des composés **S56c** ou **S56d** dépend principalement du temps de la réaction. Les auteurs ont montré qu'au début de la réaction un mélange (6:94) est obtenu en faveur du produit de l'addition-élimination mais qu'en présence d'excès d'acétate et au bout de 48 h, les proportions sont inversées en faveur du produit d'une double S_N2', **S56c**. D'autre part, ils ont étudié le comportement électrophile du même bromure allylique vis-à-vis d'une série d'alcools primaires aliphatiques en présence d'oxyde d'argent et ont montré qu'un mélange de 3 produits a été essentiellement obtenu. Les stéréoisomères des produits d'addition-élimination **S56f** sont majoritairement isolés par rapport au produit de réaction de type S_N2, **S56e** (*Schéma 56*). Ce comportement contradictoire par rapport à l'ensemble des nucléophiles est essentiellement dépendant des natures de ces derniers (mou ou dur).

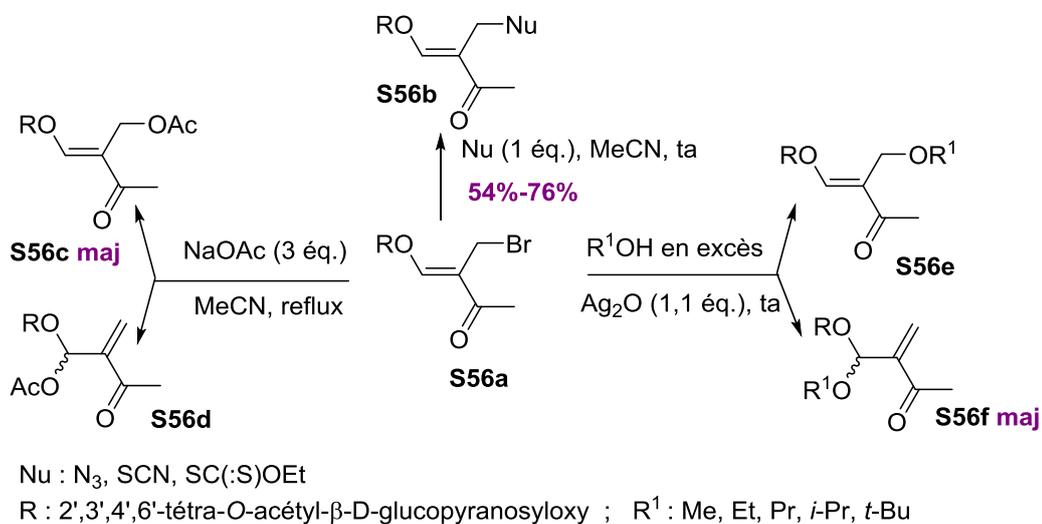


Schéma 56 : Etude de réactivité des cétones **S56a** selon Stoodley.

Des résultats partiellement comparables du point de vue de la réactivité ont été obtenus à partir des cétones trifluorométhylées **S57a**.⁶⁴ Celles-ci ont été soumises à des réactions avec des nucléophiles de natures différentes : N_3^- , I^- , SCN^- , NO_2^- et 4-méthylthiophénolate qui ont conduit exclusivement, à la formation des produits $\text{S}_{\text{N}}2$, **S57b** et **S57c**. Par contre, les réactifs binucléophiles tels que l'hydroxylamine et le thiobenzamide réagissent plutôt selon un processus d'addition-élimination ($\text{S}_{\text{N}}2'$) par l'intermédiaire des centres mous (atome d'azote N) respectifs pour attaquer une deuxième fois par le biais des centres durs (atomes de soufre S et d'oxygène O) sur les centres durs, permettant ainsi l'obtention des dérivés hétérocycliques de type dihydroisoxazolique **S57d** et thiazinique **S57e** (Schéma 57).

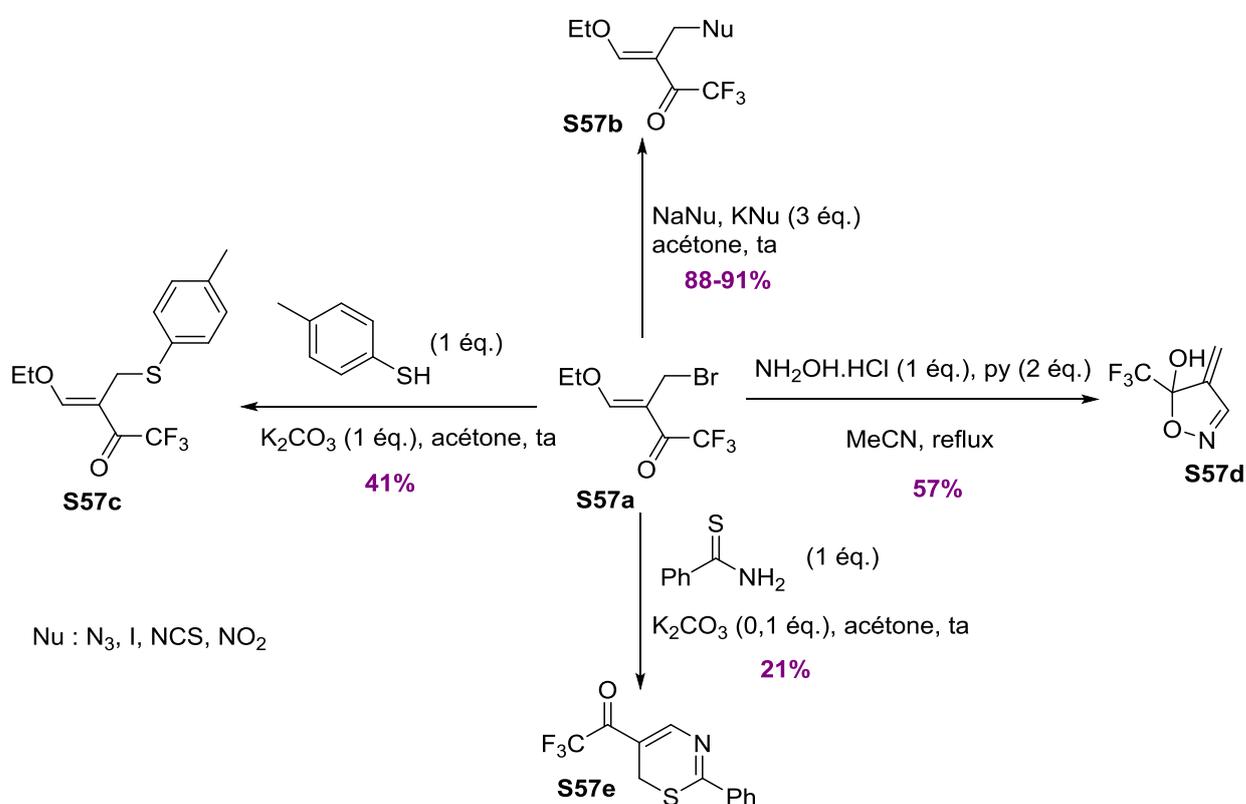


Schéma 57 : Etude de réactivité des cétones **S57a** selon Bugera.

En conclusion, à travers cette étude bibliographique, nous pouvons constater que ces esters et cétones α,β -insaturés α -bromométhylés présentent toutefois une réactivité complexe. En effet, deux types de réactions peuvent être principalement observés : addition-élimination ou $\text{S}_{\text{N}}2'$ d'une part, et substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$ d'autre part. L'un ou l'autre de ces deux chemins réactionnels dépendent principalement de la dureté ou de la mollesse du réactif nucléophile, de la polarité des solvants utilisés et de l'encombrement stérique du substrat

α -bromométhylé. Au regard de ces différents travaux publiés, nous avons jugé utile d'enrichir cette thématique de synthèse en procédant par une étude fondamentale concernant la réactivité électrophile de nouvelles cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées récemment préparées dans notre laboratoire. De par leur rareté, de tels substrats n'ont fait, à notre connaissance, l'objet d'aucune tentative d'étude de réactivité, ni utilisés pour des fins synthétiques. Des réactifs nucléophiles communément utilisés dans la littérature, ont été sélectionnés pour aborder cette première étude fondamentale à savoir : des amines primaires ou secondaires, des thiolates, les ions azoture, cyanure, thiocyanate, des phosphites et l'allylsilane. Le travail, faisant l'objet de ce chapitre, a été réalisé à partir de deux plateformes distinctes : le bromure allylique à motif phénylcétonique **3a** et son analogue méthylcétonique **3b** en comparant à chaque fois leur réactivité respective ainsi que les différents adduits auxquels ils conduisent.

II.2. Travaux personnels : étude détaillée de la réactivité électrophile des cétones

3a-b

Bien qu'il n'existe pas d'étude exhaustive rationalisant le comportement électrophile de ce type de cétones, les illustrations bibliographiques précédentes indiquent que ces composés sont la cible de, principalement, deux types de réactions : S_N2 et S_N2' (ou addition-1,4-élimination). De par la présence d'une fonction cétone, ces composés peuvent être aussi le siège de réactions d'addition-1,2 (Figure 7).

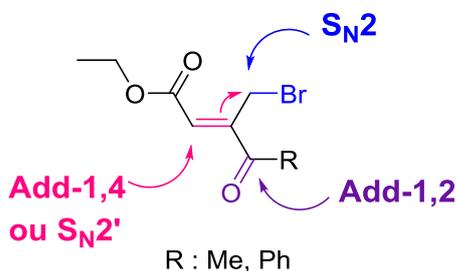


Figure 7 : Sites potentiellement réactifs dans les cétones **3a** et **3b**.

Les résultats de l'étude des deux bromures allyliques **3a-b** sont détaillés ci-après.

II.2.1. Réactivité avec la pyrrolidine et l'aniline

L'utilisation d'amines primaires et secondaires comme nucléophiles dans des réactions d'additions avec des bromures allyliques a été largement étudiée. Effectivement, notre équipe a développé, quelques années auparavant, une méthode élégante de synthèse de γ -lactames fonctionnels à partir de la condensation de l' α -bromométhylfumarate de diméthyle avec des amines primaires *via* deux substitutions allyliques successives.³² Ce type de réaction sera étudié en détail dans le dernier chapitre.

Afin d'éviter la formation d'imine résultant d'une attaque éventuelle d'une amine primaire sur le carbonyle cétonique, nous avons débuté nos essais avec une amine secondaire faiblement encombrée telle que la pyrrolidine. Les résultats obtenus pour l'un ou l'autre des deux substrats **3a** et **3b** sont très proches et consistent en l'obtention des produits allylaminés **4a** et **4b** avec des rendements moyens (Schéma 58).

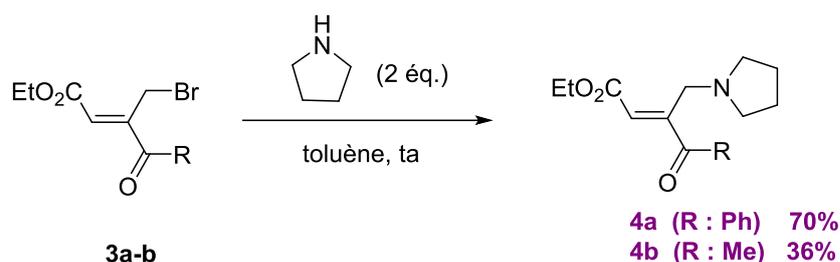


Schéma 58 : Réaction des cétones **3a** et **3b** avec la pyrrolidine.

Lors de nos premiers essais, l'utilisation d'un équivalent d'amine s'est révélée insuffisante pour l'obtention des composés **4a-b**. Nous avons, alors testé l'addition d'un équivalent de triéthylamine au mélange réactionnel pour piéger l'acide bromhydrique formé. Les conditions de cet assai ont montré une disparition complète du produit de départ **3a** en 6 heures, cependant nous avons isolé le produit **4a** avec un rendement de 20%. Ce rendement modeste peut s'expliquer par la dégradation du produit **3a** sensible aux conditions basiques. Curieusement, le rendement du produit **4a** est passé à 70% en remplaçant la triéthylamine par un autre équivalent de pyrrolidine. Dans ces mêmes conditions, le bromure méthylcétonique **3b** semble être moins stable que son analogue phénylcétonique car son rendement n'a pas dépassé 36%. Cette anomalie est probablement due à la sensibilité relative de la méthylcétone énolesable.

Dans cette optique et sans la modification des conditions opératoires, nous avons condensé respectivement les cétones **3a-b** sur deux équivalents d'aniline dans le toluène à 25 °C, pour isoler un seul produit (S_N2') **5a** à partir de **3a** mais un mélange de deux produits **5b** (double S_N2' + cyclisation) et **5c** (double S_N2' + cyclisation + addition-1,2) à partir de **3b** (Schéma 59).

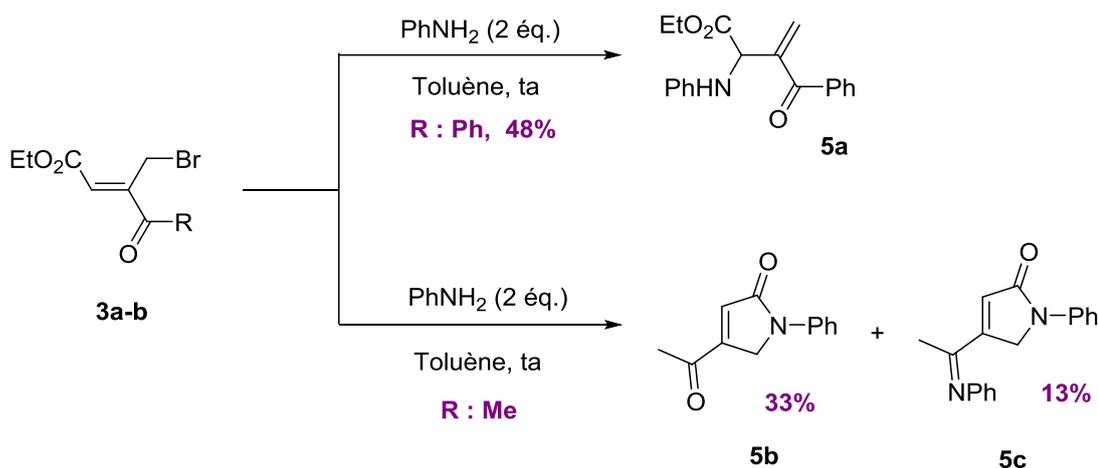


Schéma 59 : Réaction des cétones **3a** et **3b** avec l'aniline.

En effet, la réaction de deux équivalents d'aniline avec le motif **3a** fournit, après 9 h de réaction, le produit de la S_N2' avec un rendement acceptable. On peut ainsi supposer que le premier équivalent d'aniline s'additionne sur le bromure allylique *via* un mécanisme d'addition-élimination et du fait de l'encombrement stérique et/ou la faible nucléophilie de l'aniline, la deuxième S_N2' n'a pas eu lieu. Les mêmes conditions appliquées au composé **3b** conduisent à la formation du lactame **5b** avec un rendement de 33%. Ici, nous pouvons supposer aux vues du résultat précédent que deux réactions d'addition-élimination ($2 \times S_N2'$) ont eu lieu, suivies de la cyclisation pour donner le lactame **5b**. L'obtention de l'imine correspondante **5c** peut se justifier par la condensation de l'aniline libre sur la cétone énolisable (Schéma 59).

II.2.2. Réactivité vis-à-vis d'alcools et de thiols aromatiques

Suite à cette étude avec l'aniline, nous avons voulu comparer la réactivité de nucléophiles aromatiques tels que le phénolate et le thiophénolate. Quelle que soit la plateforme utilisée, ces réactions ont révélé une facilité d'attaque et une régiosélectivité totale. La condensation d'un équivalent de thiophénol ($PhSH$) avec l'un ou l'autre des bromures allyliques **3a-b** en

présence d'un équivalent de carbonate de potassium dans le THF à température ambiante, permet d'isoler le produit d'une réaction de type S_N2 avec un rendement de 81%. (Schéma 60).

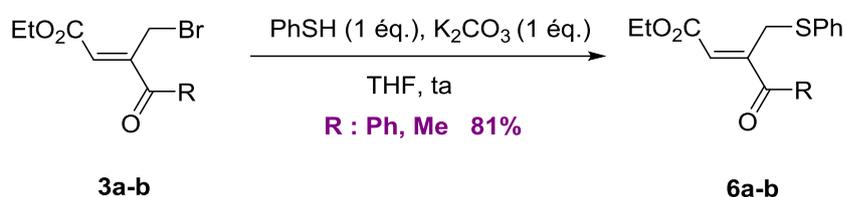


Schéma 60 : Réaction des cétones **3a** et **3b** avec le thiophénolate.

Par analogie avec ce qui précède, le phénolate agit aussi comme un nucléophile mou, dans les mêmes conditions, sur les cétones α,β -insaturées α -bromométhylées **3a-b**. Le carbonate de potassium a été initialement utilisé comme base faible pour la formation de l'alcoolate correspondant dans le THF, afin d'éviter la dégradation de la méthylcétone sensible aux milieux trop basiques. L'alcoolate formé, est ajouté sur une solution de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées **3a-b** pour former les éthers allyliques résultant d'une réaction de type S_N2 avec des rendements respectifs de 92 et 86% (Schéma 61).

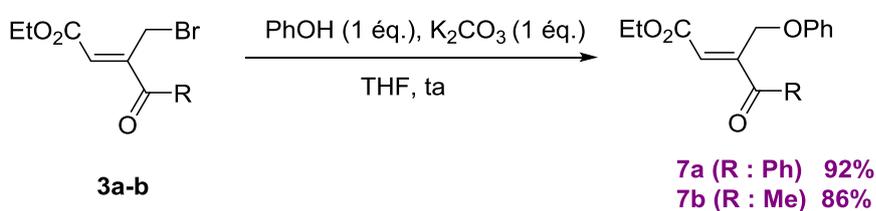


Schéma 61 : Réaction des cétones **3a** et **3b** avec le phénolate.

II.2.3. Réactivité vis-à-vis des azotures

La fonction azoture est une fonction riche d'intérêt en synthèse organique puisqu'elle constitue un précurseur de la fonction amine mais aussi, elle permet d'accéder facilement à des cycles triazoles *via* la « click chemistry ».

Dans la foulée des nucléophiles sélectionnés dans cette étude, notre choix a été porté sur l'azoture de sodium (NaN_3 , 1 équivalent) qui réagit sur le modèle phénylcétonique **3a** dans le DMF comme solvant à température ambiante, pour donner lieu à la formation du produit S_N2 , **8a** avec un rendement de 73% (Schéma 62).

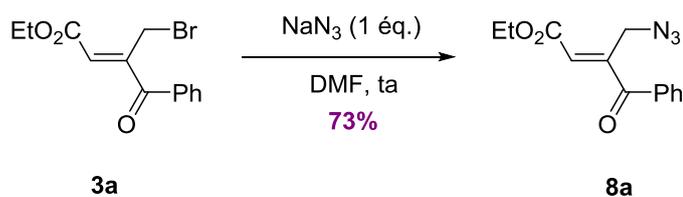


Schéma 62 : Réaction de la cétone **3a** avec l'ion azote.

Le bromure méthylcétonique **3b** suit un comportement légèrement différent par rapport à son homologue phénylcétonique **3a** puisque sa réaction avec l'azoture de sodium, fournit le produit S_N2 (**8b**) attendu, souillé par un produit parasite **8c** dont la détermination de la structure a nécessité les mises au point résumées dans le tableau 4.

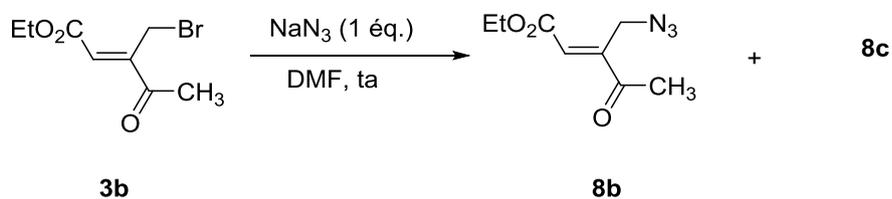


Schéma 63 : Réaction de la cétone **3b** avec l'ion azote.

Tableau 4 : Essais d'identification du produit **8c**.

Essai	Temps (h)	Composés 8b et 8c
1	2	8b (37%) + 8c non identifié (17%)
2	12	8c (34%)
3	0,5	8b (63%)
4	18	8b (essai 3) + 1 éq. de $\text{NaN}_3 \longrightarrow$ 8c (8%) + dégradation

Le premier essai est cohérent avec la littérature. En effet, après purification, deux composés ont été isolés : le premier **8b** résulte d'une S_N2 avec un rendement de 37%, le deuxième composé **8c** est obtenu en plus faible quantité (Tableau 4, essai 1). Un deuxième essai a été engagé en augmentant uniquement le temps de réaction. Dans ce cas, seul le produit **8c** est obtenu avec un rendement de 34%. Enfin, en diminuant le temps de réaction (30 minutes), après conversion totale, seul le produit d'une S_N2 , **8b**, est isolé avec un rendement de 63% (Tableau 4, essai 3). Ces résultats nous laissent supposer que le composé **8c** peut provenir d'une dégradation ou d'un réarrangement de **8b**. Pour cette raison, nous avons mis l'azoture **8b** en présence d'un équivalent de NaN_3 en solution dans le DMF (Tableau 4, essai 4). Comme espéré, ce dernier se transforme totalement après quelques heures en composé **8c** mais avec un rendement qui n'a pas dépassé les 8%. Ces résultats restent difficiles à reproduire et à la lumière des informations consignées dans le tableau 4, nous avons pensé que la première étape de cette réaction consiste en une substitution nucléophile de type S_N2 conduisant au composé **8b**, celui-ci évolue rapidement vers une deuxième forme non identifiée **8c** qui se révèle peu stable et se dégrade dans le milieu réactionnel.

Dans une tentative d'identification de **8c** par les techniques d'analyse usuelles telles que la RMN (^1H , ^{13}C , 2D), la spectroscopie Infra-Rouge et la spectrométrie de masse SM, il nous a été facile de repérer, sur le spectre RMN ^1H , la présence d'une fonction cétone (CH_3 , s), d'un ester (CH_3 , t ; CH_2 , q), d'un système AB (CH_2N) et entre autre un signal à 62 ppm correspondant à deux carbones quaternaires, en RMN ^{13}C (Figure 8). L'infrarouge a révélé la présence de deux bandes à 3300-3400 cm^{-1} , une bande à 1680 cm^{-1} relatives à une fonction NH et une bande forte à 2094 cm^{-1} caractéristique d'un agencement azoture. Enfin, la spectrométrie de masse de **8c** indique qu'il a une masse molaire de 240 Da relative à une formule brute $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_6$.

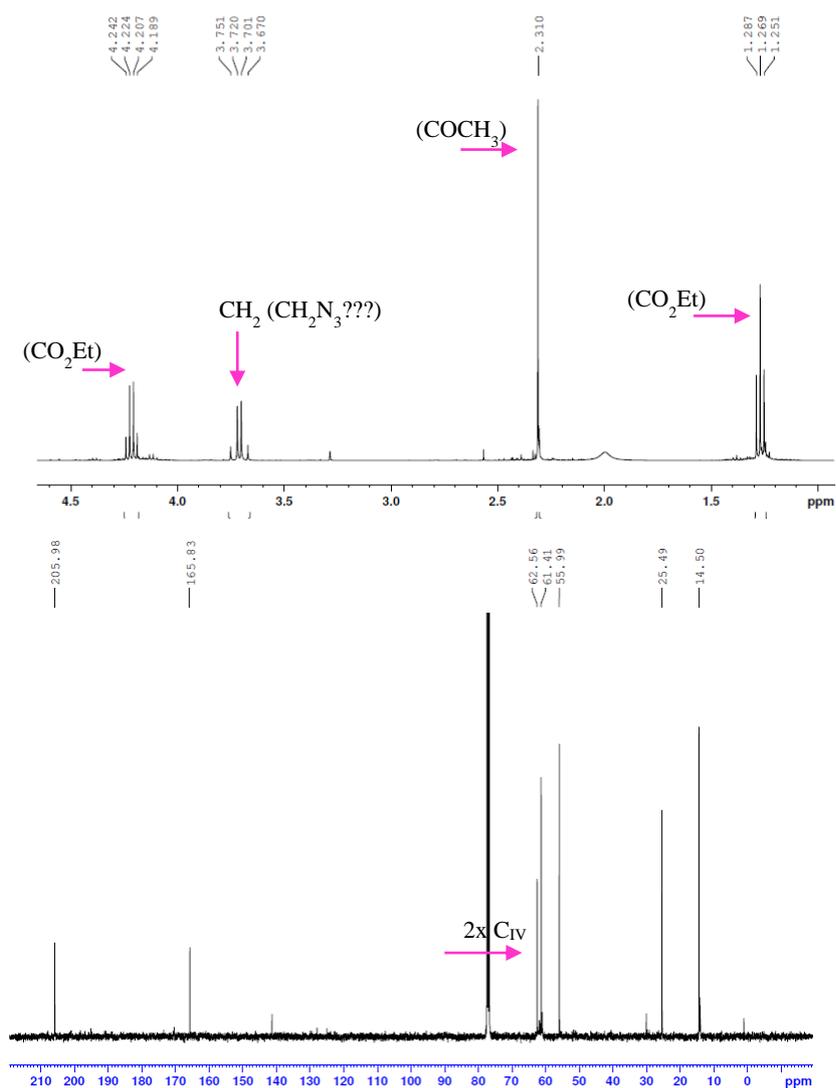


Figure 8 : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **8c**.

Sur la base de ces données, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une double réaction de l'azoture de sodium sur le bromure allylique **3b**, suivie de deux cyclisations pour donner vraisemblablement, un composé bicyclique de type **8c**, en attendant la confirmation de sa structure (Schéma 64).

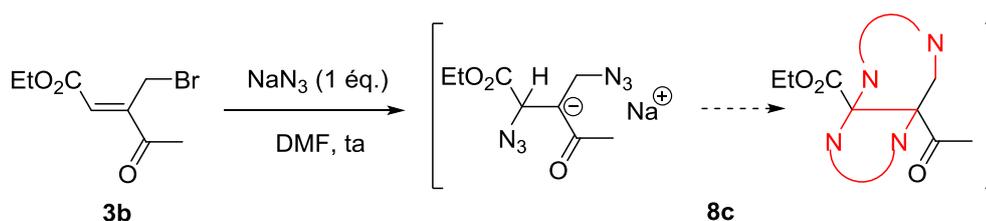


Schéma 64 : Structure proposée du composé **8c**.

II.2.5. Réactivité vis-à-vis de composés cyanés

II.2.5.a. Cas de l'anion cyanure

L'ion cyanure est très souvent utilisé comme réactif de choix pour introduire une fonction CN qui pourrait être transformée soit en acide carboxylique après hydrolyse, soit par réduction en une fonction amine. Sa réaction avec les cétones α,β -insaturées α -bromométhylées **3a-b** constitue une alternative pour obtenir des 1,4-cyanoesters pouvant être convertis en 1,5-aminoesters capables de former des hétérocycles. C'est pourquoi, nous avons étudié la réactivité de notre cétone **3a** vis-à-vis de plusieurs sources de cyanures en faisant varier la nature du solvant et la température de réaction (*Schéma 66, tableau 5*).

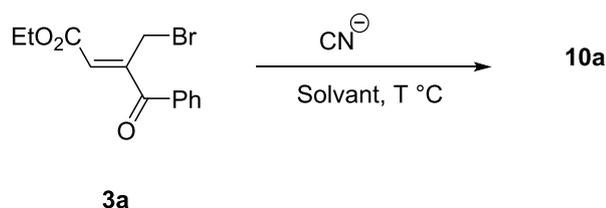


Schéma 66 : Réaction de la cétone **3a** avec l'ion cyanure.

Tableau 5 : Optimisation des conditions de réaction avec des ions cyanures

Essai	Source de CN ⁻	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Composé 10a (%)
1	KCN (1éq.)	THF	25	3	40
2	KCN (1éq.)	THF	0	6	46
3	KCN (1éq.)	DMF	0	6	64
4	KCN (1éq.)	DMF	-10	12	66
5	NaCN (1éq.)	DMF	-10	12	75
6	K ¹³ CN (1éq.)	DMF	-10	12	64 (absence de ¹³ C)
7	TMSCN (1éq.)	DMF	0	24	3a (100%)

Lors de notre premier essai (Tableau 5, essai 1), en présence d'un équivalent de KCN dans le THF à 25 °C, le produit de départ est totalement consommé après 3 h. Le résidu obtenu a été traité et purifié pour conduire au composé **10a** avec 40% de rendement. En modifiant le solvant (Tableau 5, essai 3) et/ou en abaissant la température (Tableau 5, essais 2 et 3), une

très légère amélioration du rendement (46 et 64%) a été enregistrée, le produit isolé, s'est révélé être le même pour les trois essais, d'après les analyses usuelles (RMN et MS). Vu la reproductibilité de la réaction, nous étions tentés par le choix de TMSCN comme source d'ion cyanure qui s'est avéré sans action sur le bromure **3a** (Tableau 5, essai 7). Par ailleurs, en utilisant KCN, le résultat reste le même à plus basse température (Tableau 5, essai 4). Une légère amélioration de rendement qui passe à 75%, a été, cependant, observée en changeant de source de cyanure (Tableau 5, essai 5). L'emploi du KCN marqué au carbone 13, a permis de vérifier que le produit de la réaction ne comporte pas de groupement cyano (Tableau 5, essai 6). Le composé **10a** a été caractérisé à l'aide de la RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC et HMBC. En effet, nous avons décelé la présence de 6H de type aromatique, un quadruplet et un triplet relatifs à la fonction ester (*Figure 9*). Le spectre RMN ^{13}C montre 2 signaux correspondants à des fonctions carbonyles, 3 carbones quaternaires, 6 carbones aromatiques.

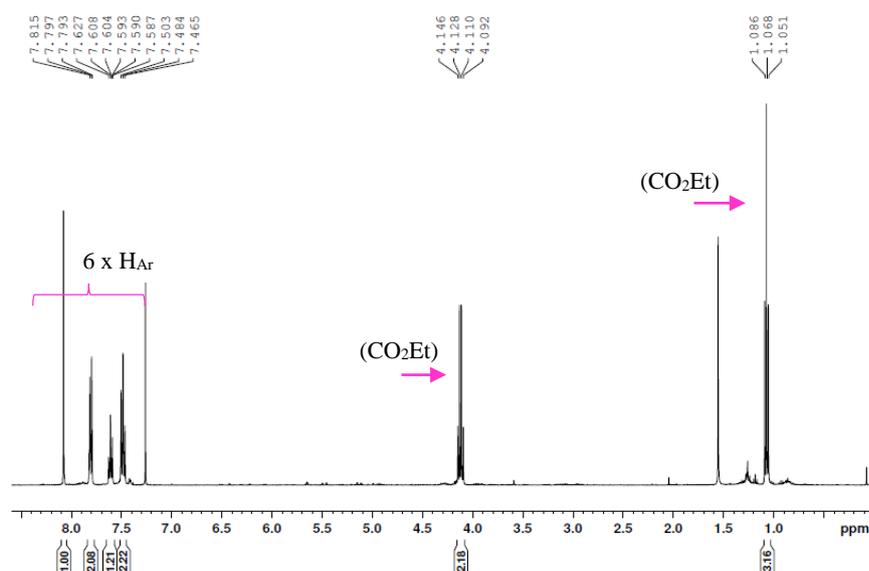


Figure 9 : Spectre RMN ^1H du composé **10a**.

Les expériences RMN 2D n'ont pas été déterminantes mais la mesure de masse exacte, par contre, a été utile puisqu'elle a donné comme formule brute $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6$ indiquant que la molécule est de type dimérique. L'analyse du spectre IR montre l'absence de bande de vibration à $2100\text{-}2250\text{ cm}^{-1}$ correspondante à la triple liaison du groupe cyano. Finalement, grâce à une analyse par diffraction des rayons X, la structure de **10a** a été déterminée et s'avère être un benzène tétrasubstitué (*Figure 10*).

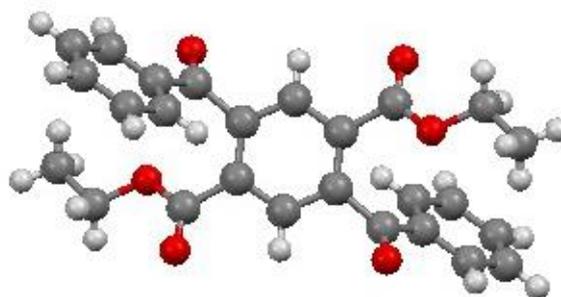


Figure 10 : Structure du composé **10a** obtenue par diffraction des RX.

Le mécanisme proposé pour la formation du composé **10a** :

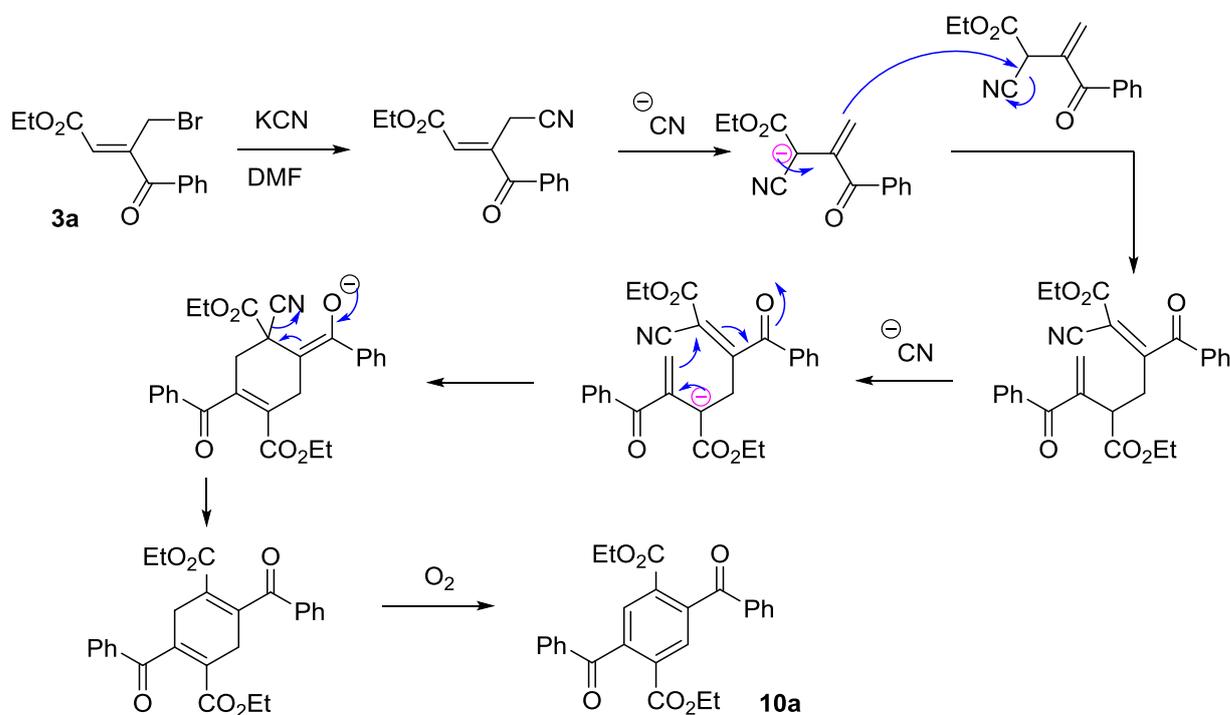


Schéma 67 : Mécanisme proposé pour la formation du composé **10a**.

L'étude de la réactivité des ions cyanures vis-à-vis de l'autre bromure allylique **3b** dans les mêmes conditions que précédemment donne des résultats aléatoires, seul le produit de la S_N2 , obtenu sous forme de traces, a été isolé. Cependant, ce dernier se dégrade rapidement menant à la formation d'un mélange complexe de composés.

II.2.5.b. Cas du thiocyanate de potassium

Compte tenu des observations signalées dans les travaux de Bugera, portant sur la réactivité de l'ion thiocyanate, un nucléophile bidenté et pouvant réagir du côté de l'azote (cas de l'ion isothiocyanate $S=C=N^-$) ou du côté du soufre (cas de l'ion thiocyanate $N\equiv C-S^-$), les réactions avec les deux dérivés cétoniques **3a-b** ont été réalisées dans le THF à 25 °C pendant 6 et 9 h pour conduire dans chacun des cas à un seul produit S_N2 , **11a** et **11b** avec des rendements respectifs de 84 et 66% (Schéma 68).

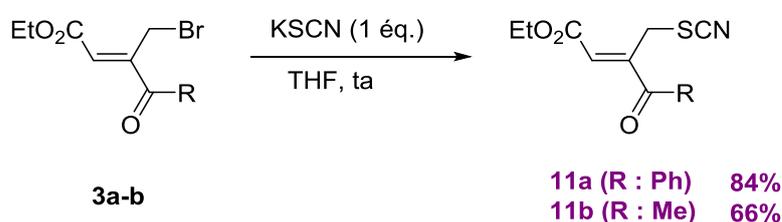
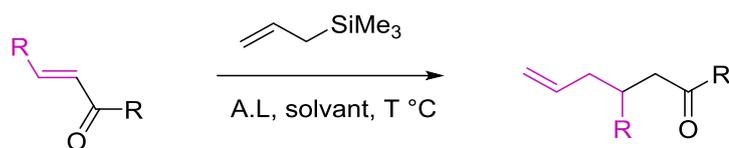


Schéma 68 : Réaction des cétones **3a** et **3b** avec le thiocyanate de potassium.

L'éventualité d'obtention d'un adduit d'isothiocyanate ou de thiocyanate peut être vérifiée en se basant sur l'analyse des caractéristiques spectroscopiques du carbone lié aux atomes d'azote et de soufre des produits formés **11a-b**. En effet, lors de leur caractérisation par IR, nous avons noté une bande d'absorption vers 2155 cm^{-1} relative à un atome d'azote hybridé sp et un pic apparaissant à 111 ppm caractérisant un carbone sp en RMN ^{13}C . Ces données confirment que les produits obtenus renferment l'unité thiocyanate et non son isomère, ce qui corrobore les observations de Bugera.⁶⁴

II.2.6. Réactivité vis-à-vis de l'allyltriméthylsilane

Certains composés organosiliciés sont réputés comme étant extrêmement performants en synthèse organique notamment dans la création de nouvelles liaisons carbone-carbone *via* une addition conjuguée sur des systèmes α,β -insaturés. Ils sont de plus en plus utilisés en synthèse multi-étapes de produits naturels et/ou de substrats à hautes valeurs ajoutées. En général, les allylsilanes réagissent avec des électrophiles en présence d'acide de Lewis pour conduire globalement à des réactions de substitutions de type S_E ⁶⁵ (Schéma 69).



R : alkyle, aryle

Schéma 69 : Substitution électrophile des cétones α,β -insaturées en présence d'allylsilane.

Dans le cadre de la condensation des allylsilanes sur les synthons **3a-b**, on peut s'attendre à générer de nouveaux accepteurs de Michael issus d'un mécanisme de type S_N2' . Ainsi, notre premier essai consacré au couplage de **3b** (1 équivalent) sur l'allyltriméthylsilane (1 équivalent) en présence d'acide de Lewis tel que $TiCl_4$ (1 équivalent) dans le dichlorométhane anhydre à -45 °C , a permis d'isoler le produit de type S_N2 , **12b** avec un rendement de 58%. La réaction semble être rapide, efficace et très facile à purifier, le résultat reste néanmoins imprévisible du fait qu'on s'attendait plutôt au produit d'une réaction de type S_N2' (*Schéma 70, tableau 6*).

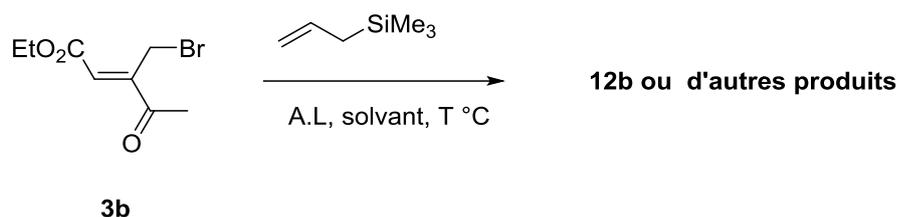
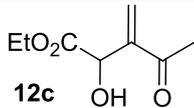
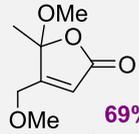


Schéma 70 : Réaction de la cétone **3b** avec l'allyltriméthylsilane en présence d'acide de Lewis.

Tableau 6 : Réactivité de la cétone **3b** avec l'allyltriméthylsilane catalysée par des acides de Lewis.

Essai	allylsilane	Acide de Lewis	conditions	Composé obtenu
1	1 éq.	TiCl ₄ (1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , -45 °C, 6 h	12b (58%)
2	1 éq.	BF ₃ .Et ₂ O (1 éq.)	Idem, 6 h	3b (100%)
3	1 éq.	AgOTf (1 éq.)	Idem, 6 h	3b (100%)
4	1 éq.	TiCl ₄ (2 éq.)	Idem, 24 h, H ₂ O, conversion partielle	 12c 50%
5	0 éq.	TiCl ₄ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , -45 °C, 6 h, MeOH, conversion totale	 12d 69%

Afin de confirmer cette réactivité dont le bilan consiste en une S_N2' et permettant l'obtention de diène **12b** (Tableau 6, essai 1), nous avons, en premier lieu, utilisé le BF₃.Et₂O qui s'est avéré sans effet dans ce genre de réaction puisque la cétone de départ **3b** n'a subi aucune transformation (Tableau 6, essai 2). Pour mieux activer le site réactif de la cétone α,β -insaturée α -bromométhylée **3b**, relatif à une S_N2, notre choix s'est orienté vers l'utilisation du triflate d'argent (Tableau 6, essai 3). Dans les mêmes conditions que précédemment, cet essai s'est révélé décevant puisque le produit de départ **3b** a été totalement récupéré, ce qui nous permet de conclure que le mécanisme de cette réaction n'est probablement pas une substitution nucléophile de type S_N2. De plus, afin d'activer d'avantage les sites réactifs de la molécule étudiée **3b**, nous avons, à côté de l'allyltriméthylsilane (1 équivalent), doublé la quantité d'acide de Lewis (TiCl₄) et quadruplé le temps de contact à la même température. Nous avons constaté qu'au bout de 24 h, le produit de départ n'est pas complètement consommé et l'hydrolyse du milieu réactionnel, conduit après purification au produit **12c**, sans motif allylique supplémentaire, avec un rendement de 50% (Tableau 6, essai 4). Dans un dernier essai (Tableau 6, essai 5) et en opérant dans les mêmes conditions citées ci-dessus et sans allylsilane, une méthanolyse du mélange réactionnel fournit la furan-2(5H)-one **12d** (69%), résultant d'une réaction d'addition du méthanol sur la fonction cétone suivie d'une cyclisation

intramoléculaire et d'une substitution de type S_N2 . Devant ces essais peu encourageants, nous nous sommes contentés de traiter la phénylcétone **3a** en utilisant un équivalent de $TiCl_4$ et un équivalent d'allyltriméthylsilane dans le dichlorométhane à $-45\text{ }^\circ\text{C}$, pour isoler le produit de S_N2 , **12a** avec un rendement de 71% (Schéma 71).

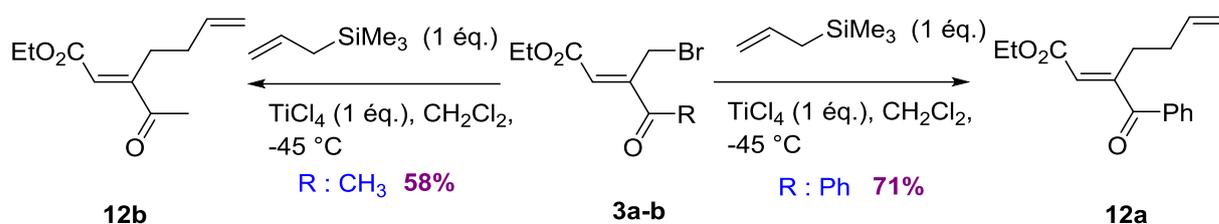


Schéma 71 : Formation des cétones **12a** et **12b**.

En examinant l'ensemble des résultats relatifs aux différentes molécules bromométhylées **3a-b**, nous constatons que la réactivité des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées est beaucoup plus problématique que celle des analogues esters largement étudiés notamment par notre équipe à Tunis. La présence de plusieurs sites réactifs au sein de cette famille de composés est probablement à l'origine de la compétition entre les deux mécanismes S_N2/S_N2' enregistrés lors de cette étude. Avec des nucléophiles mous comme SCN , $PhOH$, $PhSH$, l'ion cyanure ou avec des nucléophiles intermédiaires tels que l'azoture, ou encore la pyrrolidine, le résultat est, indépendamment du mécanisme réactionnel, le produit de la S_N2 . Des différences de réactivité ont, cependant, été observées entre les composés **3a** et **3b** notamment avec l'aniline.

Les difficultés particulières observées lors de l'étude de la réactivité électrophile de la cétone énolisable **3b**, sont caractérisées par des rendements faibles, des dégradations parfois prononcées des adduits obtenus ainsi que des problèmes inhérents à la purification des produits résiduels. Ceux ci nous ont amené à engager une étude de réactivité théorique afin de mieux cerner le comportement de ces synthons.

II.3. Etude théorique de réactivité électrophile

Les calculs de chimie quantique présentés dans cette partie du chapitre ont été effectués en collaboration avec l'équipe ModES (Modélisation Et Spectroscopie) du CEISAM.

En effet, l'ensemble des propriétés électroniques d'un système moléculaire est, désormais, calculable avec une très grande précision. Plusieurs méthodes de calcul ont été développées au cours des dernières décennies en fonction des objectifs et des demandes de plus en plus spécifiques. Parmi ces méthodes de calcul, une des plus utilisées, initiée par Kohn et Sham dans les années 1960,⁶⁶ s'appelle la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT en anglais *Density Functional Theory*). Cette méthode offre, en effet, un excellent compromis entre la qualité de description du système et le temps de calcul, dans la mesure où les effets de corrélation électronique sont partiellement pris en compte pour un coût en temps de calcul équivalent à la méthode Hartree-Fock. Cependant, la quête de la meilleure fonctionnelle reste toujours en cours, et de nombreuses méthodes sont disponibles pour le chimiste, en fonction de la propriété recherchée et le niveau de précision souhaité.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la réactivité des composés **3a** et **3b** s'est révélée significativement différente selon l'agent nucléophile utilisé et les conditions expérimentales. Pour tenter de rationaliser ces observations, des calculs de chimie théorique de type DFT ont été réalisés. Nous présentons dans cette partie la démarche mise en œuvre et les principaux résultats obtenus.

II.3.1. Méthode adoptée

Les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian09,⁶⁷ la géométrie de **3a** a été optimisée à partir de la structure DRX obtenue expérimentalement. Le bromure allylique **3b**, quant à lui, a été construit à partir de la première structure en remplaçant le noyau Ph par un groupe Me. Pour cette étude, nous avons sélectionné la fonctionnelle M06-2X,⁶⁸ dont les performances par rapport à d'autres fonctionnelles ont été démontrées pour un grand nombre de propriétés chimiques, associée au jeu de base atomique 6-311G(d). Cette base comporte des fonctions de polarisation sur les atomes autres que l'hydrogène.

II.3.1.a. Simulation du solvant par le modèle SMD

Dans la mesure où les réactions étudiées ont été réalisées dans plusieurs solvants organiques (THF, DMF, toluène, H₂O,...), nous avons souhaité évaluer l'effet de l'environnement sur les structures et les propriétés des molécules. Les géométries obtenues à l'état isolé ont été donc réoptimisées dans deux modèles de solvant (eau et toluène de constantes diélectriques respectives de 80,1 et 2,4), en utilisant pour celui-ci une description par un continuum (modèle implicite), qui consiste à décrire le solvant comme un milieu diélectrique polarisable. Parmi les différentes alternatives possibles, nous avons sélectionné le modèle SMD (Solvation Density Model) développé par le groupe de Truhlar.⁶⁹

II.3.1.b. Les descripteurs théoriques utilisés

Les calculs de structure électronique tels que ceux effectués par la méthode DFT permettent d'accéder à de nombreuses grandeurs physico-chimiques telles que l'électronégativité, la dureté ou encore l'électrophilie. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à une série de descripteurs théoriques pertinents et plus précisément les indices de Fukui, le potentiel électrostatique moléculaire et l'électrophilie des atomes susceptibles de réagir avec des substrats nucléophiles.

La fonction de Fukui est calculée selon l'équation (1) et représente la capacité d'un site k à réagir avec un nucléophile. Les termes $q_k(N+1)$ et $q_k(N)$ représentent respectivement la population électronique de l'atome k dans l'espèce anionique et l'espèce neutre.

Nous avons aussi calculé, par l'emploi des équations (2) et (3), les indices d'électrophilie globale des molécules étudiées et locale des sites potentiellement réactifs.

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (1)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2)$$

$$\omega_k^+ = f_k^+ \times \omega \quad (3)$$

II.3.2. Résultats et discussion

II.3.2.a. Analyse de la structure DRX de 3a

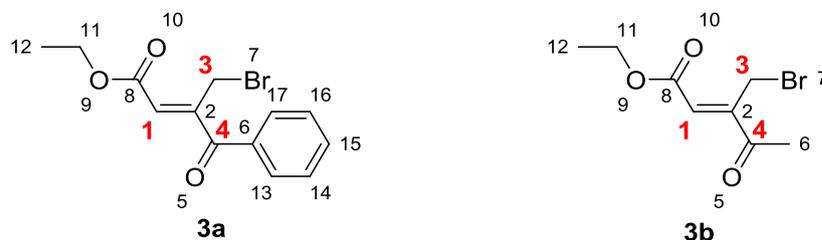


Figure 11 : Cétones 3a et 3b.

L'analyse de la structure obtenue par DRX (*chapitre 1, figure 5*), montre à travers les mesures des angles dièdres, que les deux fonctions carbonyles ne sont pas coplanaires avec le système éthylénique C1-C2 et forment un angle de 11° pour la fonction ester et 42° pour la cétone ainsi qu'un angle de 25° entre C4-O5 et Ph. Les valeurs des longueurs de liaisons des deux groupements carbonyles sont de $1,194 \text{ \AA}$ et $1,208 \text{ \AA}$ respectivement pour l'ester et la cétone, des valeurs en accord total avec des systèmes carbonylés non conjugués.⁷⁰ L'analyse de la même structure montre par ailleurs que l'organisation du cristal est en partie assurée par l'intermédiaire des liaisons hydrogènes entre l'atome d'oxygène de la cétone et les hydrogènes du groupement CH_2Br ($d(\text{H}\dots\text{O}5)= 2,46 \text{ \AA}$; $\text{CHO}5= 142^\circ$ et $\text{HO}5\text{C}4= 148^\circ$). Il est à noter que la longueur de la liaison hydrogène mesurée est sensiblement plus faible que la somme des rayons de Van der Waals ($2,62 \text{ \AA}$) des atomes H et O. De façon inattendue, l'analyse de cette structure montre aussi la présence d'une liaison hydrogène entre les atomes d'oxygène O9 de l'ester et les protons aromatiques ($d(\text{H}\dots\text{O}9)= 2,44 \text{ \AA}$; $\text{CHO}9= 170^\circ$; $\text{HO}9\text{C}1= 118^\circ$) comme le montre la figure ci-dessous.

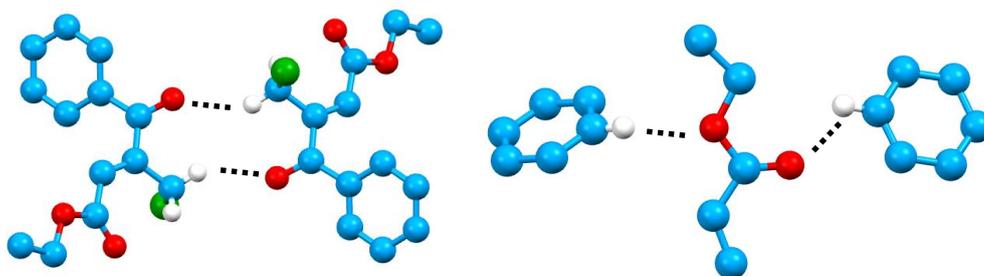


Figure 12 : Illustration des liaisons H dans le composé 3a.

II.3.2.b. Analyse des structures théoriques

Les valeurs des angles dièdres (Di) obtenues par le système M06-2X/6-311(G)d pour les énones **3a-b** à l'état isolé, dans le toluène ou dans l'eau avec le modèle SMD sont rapportées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Valeurs des angles dièdres (Di) des énones **3a-b**.

Composé (environnement)	D1 (O10-C8-C1-C2)	D2 (C1-C2-C4- O5)	D3 (C1-C2-C3-Br)	D4 (O5-C4-C6- C17)	RMSD*
3a (cristal)	11	-138	-103	-152	
3a (gaz)	3	-136	-106	-153	0,09
3a (toluène)	6	-138	-107	-153	0,08
3a (eau)	13	-140	-108	-152	0,06
3b (gaz)	-2	-168	-96		0,35
3b (toluène)	-2	-174	-94		0,39
3b (eau)	4	-177	-94		0,37

(*) **RMSD** signifie Root-Mean-Square Deviation ou écart quadratique moyen. Ce paramètre permet de comparer des valeurs théoriques avec des valeurs observées dans le but de quantifier les écarts entre les modèles théoriques et une structure expérimentale. Un accord parfait correspond donc à un RMSD nul.

L'examen des paramètres géométriques rassemblés dans le tableau 7 montre que, quel que soit l'environnement des molécules, la différence entre les angles dièdres est minime signifiant ainsi que le solvant n'a pratiquement pas d'influence sur les conformations des systèmes étudiés. Par ailleurs, les valeurs de D1 et D2 (proches de 0 et -173° , respectivement) pour **3b** indiquent son caractère planaire plus marqué par rapport à **3a** (valeurs correspondantes proches de 7 et -136° respectivement).

II.3.2.c. Analyse du potentiel électrostatique moléculaire et des indices de Fukui

Les valeurs des maxima du potentiel électrostatique calculés à la surface moléculaire désignés par Vs (en kcal/mol), autour des trois sites potentiels d'attaque nucléophile (C1, C3, C4) des deux composés **3a** et **3b** sont rassemblés dans le tableau 8. Ces valeurs ont été

calculées en utilisant le système de calcul M06-2X/6-311G* pour les structures obtenues à l'état isolé.

Tableau 8 : les valeurs des maxima du potentiel électrostatique des énones **3a-b**.

Enones 3a-b	Vs (C1)	Vs (C4)	Vs (C3)
3a	14,1	11,1	8,4
3b	24,7	19,6	10,9

Les valeurs du potentiel électrostatique relatives au **C1** sont les plus élevées dans les deux composés, ce qui signifie que cette région bénéficie d'une faible densité électronique et représente donc le site le plus électrophile. De plus, le caractère électrophile de **C1** est beaucoup plus prononcé dans la deuxième molécule **3b**. La différence entre les valeurs maximales des MEP calculées pour **C1**, **C4** et **C3**, significativement plus importantes pour les sites **C1** et **C4**, suggère que le composé **3b** est beaucoup plus réactif que **3a**. Ces données indiquent donc une préférence pour une addition nucléophile sur le site **C1** des deux composés avec une tendance nettement plus marquée dans le cas du composé **3b**.

En ce qui concerne les fonctions de Fukui f^+ , les indices d'électrophilie globale ω et leur variante locale condensée pour un site atomique ω^+ , les valeurs calculées sont regroupées dans le tableau suivant.

Tableau 9 : Fonctions de Fukui et indices d'électrophilie locale et globale.

Composé	f^+			ω	ω^+		
	C1	C4	C3		C1	C4	C3
3a	0,1369	0,1040	-0,0247	1,8336	0,2509	0,1908	-0,0454
3b	0,1655	0,0686	-0,0322	1,9678	0,3257	0,1350	-0,0430

L'examen des valeurs rapportées dans le tableau 9, montrent que les indices de Fukui f^+ relatifs au carbone **C1** dans **3a** et **3b** sont plus élevées que les valeurs correspondantes pour **C3** et **C4**, indiquant que ce site, conformément aux résultats obtenus par le potentiel électrostatique, présente un caractère électrophile prononcé et constitue donc un site d'attaque privilégié par un réactif nucléophile. Il en est de même pour les indices

d'électrophilie globale et locale, qui indiquent un caractère électrophile accru de l'énone **3b** par rapport à son homologue **3a** et confirment ainsi les tendances précédentes.

A la lumière des résultats issus de cette étude théorique, nous pouvons donc conclure que les trois sites carbonés **C1**, **C4** et **C3** des énones **3a-b**, constituent des sites d'attaques potentiels par des réactifs nucléophiles et peuvent être classés par ordre de réactivité décroissante : **C1**>**C4**>**C3**. Ces conclusions sont en parfait accord avec les résultats expérimentaux puisque les nucléophiles sélectionnés dans cette étude, en l'occurrence l'aniline, la pyrrolidine, l'anion diéthylphosphite, l'allyltriméthylsilane ou encore les amines primaires et les sels de nitroalcanes (comme nous le verrons aux chapitres 3 et 4), attaquent préférentiellement le site **C1** pour induire une addition-1,4 conduisant aux produits S_N2' . Les autres réactifs nucléophiles neutres ou chargés comme le thiophénol, le phénol, les ions thiocyanate et azoture, réagissent sur le site **C3** pour donner exclusivement des produits S_N2 . La régiosélectivité d'attaque de ces familles de nucléophiles, semble donc être gouvernée par la nature du nucléophile utilisé et expliquée par la théorie HSAB de Pearson (dur et mou ou "ce qui se ressemble s'assemble"), la nature du solvant et l'encombrement stérique du substrat de départ. Exception faite pour le site **C4** qui s'est révélé réactif dans le seul cas de la cétone énoisable **3b**, en réagissant avec l'anion de la diéthylphosphite dans un processus d'addition-1,2.

En conclusion, les calculs théoriques ont montré que le bromure méthylcétonique **3b** est beaucoup plus réactif que son correspondant phénylcétonique **3a** ce qui est cohérent avec l'instabilité de ce produit observée lors de nos manipulations, contrairement à la cétone **3a** qui a montré des performances synthétiques notables, une rentabilité et une absence totale de produits de dégradation.

Chapitre 3

*Réactivité des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées
vis-à-vis d'anions dérivés de nitroalcanes*

III. Réactivité des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées vis-à-vis d'anions dérivés de nitroalcanes

Nous avons examiné dans le 2^{ème} chapitre quelques aspects de la réactivité électrophile des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées **3a-b** vis-à-vis de nucléophiles simples, et nous avons montré que ces composés s'apprêtent facilement à des réactions de substitution nucléophile de type S_N2 avec une large variété de nucléophiles mais aussi des réactions de type S_N2' . Compte tenu de l'intérêt des dérivés nitrés en chimie organique, il nous a semblé intéressant de nous orienter vers l'étude du comportement électrophile des cétones **3a-b** vis-à-vis des carbanions issus de nitroalcanes. Cette importance est probablement due à leur accessibilité et leur caractère acide notable. Ainsi, ces carbanions peuvent réagir, en milieu basique, comme agent nucléophile avec une variété d'électrophiles parmi lesquels les halogénoalcanes, les aldéhydes ou encore les accepteurs de Michael⁷¹⁻⁷³ (Schéma 72).

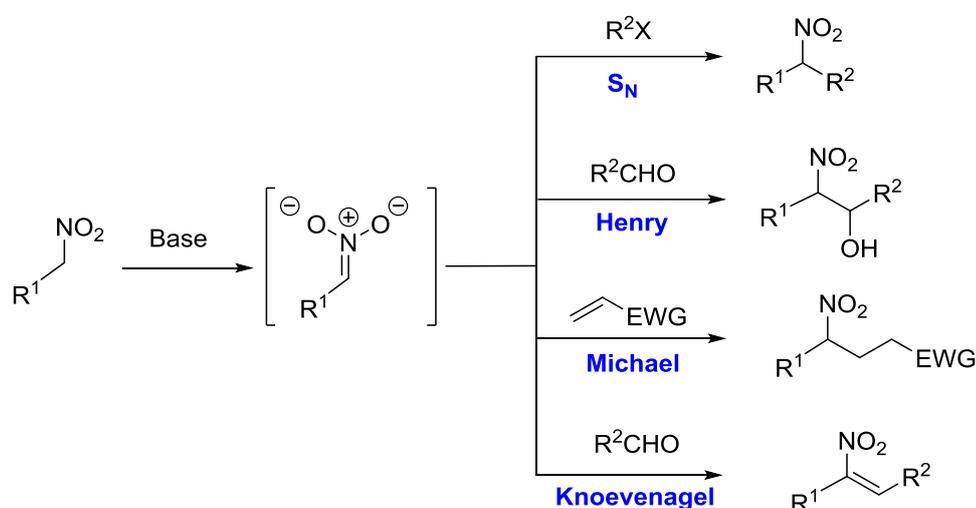


Schéma 72 : Quelques réactions possibles avec les carbanions des nitroalcanes.

Une fois le couplage des dérivés nitrés sur l'électrophile réalisé, il est possible de conserver le groupement nitro ou de le transformer en d'autres fonctions. Parmi ces transformations nous pouvons citer : la réduction en une amine, l'élimination du groupement nitro, la conversion en une fonction carbonyle *via* la réaction de Nef ou la transformation en d'autres fonctions telles que les nitriles, les oxydes de nitrile, les oximes, les hydroxylamines et les thiols⁷³ (Schéma 73).

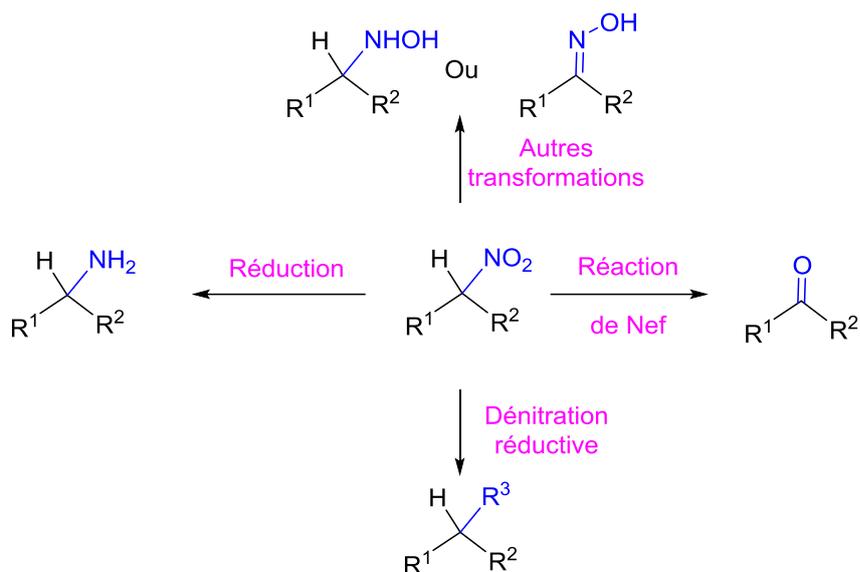


Schéma 73 : Transformations possibles du groupe nitro.

Dans la continuité de nos travaux, nous avons choisi d'étudier la réactivité de la cétone méthylée **3b**, énoisable et plus réactive que son homologue phénylcétone **3a**, avec des nitroalcanes diversement substitués dans le but de les transformer par la suite en composés hétérocycliques plus élaborés.

En effet, à partir de **3b**, l'addition de composés nitrés peut conduire à de nouveaux accepteurs de Michael **13** qui peuvent être le siège de deux réactions successives, une addition d'amines et une réduction pouvant mener à la formation de bicycles azotés (*Schéma 74*).

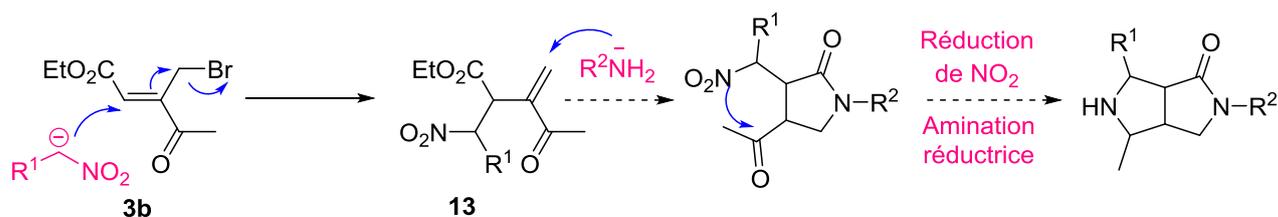


Schéma 74 : Stratégie de synthèse proposée à partir des composés **13**.

Avant d'exposer nos travaux personnels, nous citerons brièvement quelques exemples de la littérature concernant l'addition de nitroalcanes sur des accepteurs de Michael et nous montrerons ensuite l'utilisation de ces dérivés dans la synthèse de composés cycliques et hétérocycliques complexes.

III.1. Rappel bibliographique sur l'addition des nitroalcanes sur des systèmes conjugués

L'acidité des protons en α du groupement nitro donne à ces composés la possibilité d'être transformés en un intermédiaire carbanionique stabilisé par effet mésomère attracteur grâce à la formation de l'espèce nitronate (*Schéma 75*).

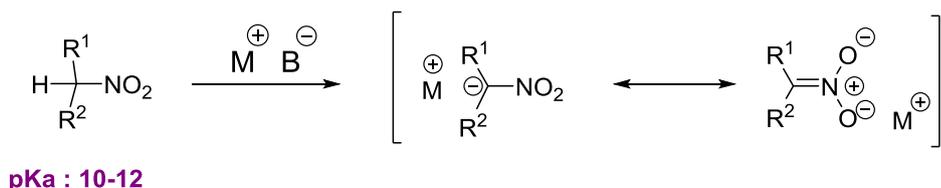


Schéma 75 : Formes mésomères des carbanions des nitroalcanes.

Cette transformation est classiquement réalisée en utilisant une base en quantité stœchiométrique ou substœchiométrique. Les premiers travaux en milieu homogène organique avaient été effectués en présence de tétraméthylguanidine,⁷⁴ diisopropyléthylamine,⁷⁵ triphénylphosphine,⁷⁶ DBU,⁷⁷ de fluorure de tétrabutylammonium⁷⁸ ou encore l'Amberlyste A-27⁷⁹ ou l'alumine.⁸⁰ Néanmoins, d'autres conditions ont été récemment utilisées telles que la catalyse ou les liquides ioniques qui ont prouvé leur efficacité dans l'addition conjuguée des nitronates sur les accepteurs de Michael.

III.1.1. Utilisation de la catalyse basique

III.1.1.a. La catalyse via une base supportée

L'équipe de Ballini a développé une méthode utilisant la catalyse hétérogène dans le but de faciliter l'addition de Michael de nitroalcanes sur des cétones et des esters α,β -insaturés **S76a**. En utilisant la *N,N*-diéthylpropylamine supportée sur silice comme catalyseur (KG-60-NEt₂), les produits résultants d'une addition-1,4, **S76b** sont obtenus avec des rendements allant de 56 à 90%. L'avantage de cette méthode réside dans le traitement après réaction⁸¹ (*Schéma 76*).

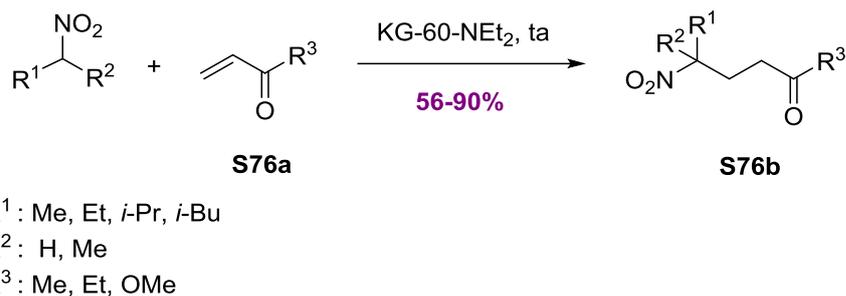


Schéma 76 : Addition des nitroalcanes par catalyse d'une base supportée.

III.1.1.b. L'organocatalyse

Des catalyseurs de type thiourée ont été aussi utilisés. En effet, les cétones α,β -insaturées **S77a**, en présence de 10% molaire en catalyseur **S77b** à 50 °C dans le nitrométhane, utilisé comme nucléophile et solvant, conduisent aux composés **S77c** avec des excès énantiomériques qui sont excellents dans la plupart des cas.⁸² (Schéma 77).

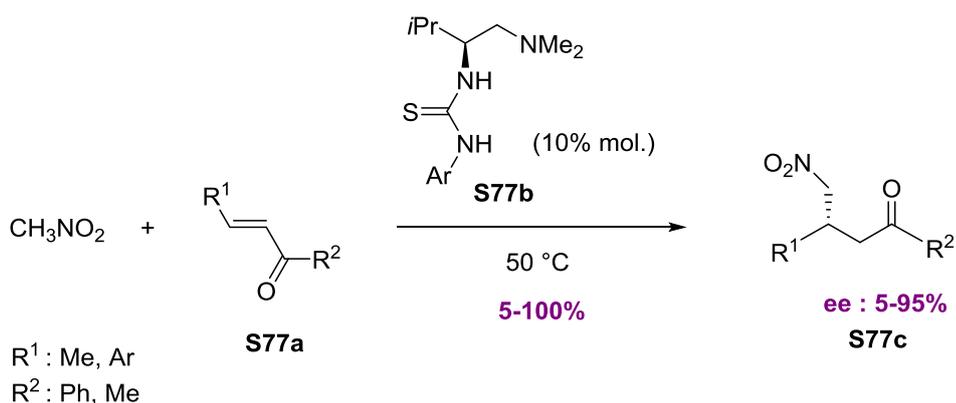


Schéma 77 : Addition des nitroalcanes en présence d'un catalyseur de type thiourée.

Jorgensen a montré, en 2002⁸³ puis en 2005,⁸⁴ que l'addition d'une famille de nitroalcanes sur une série de cétones α,β -insaturées β -substituées ou fonctionnalisées **S78a** en présence de 10 ou 20% d'amine secondaire chirale de type **S78b**, conduit par organocatalyse à la formation des γ -nitrocétones **S78c** escomptées avec des rendements allant de 5 à 100% et des excès énantiomériques variant entre 34 et 99% (Schéma 78).

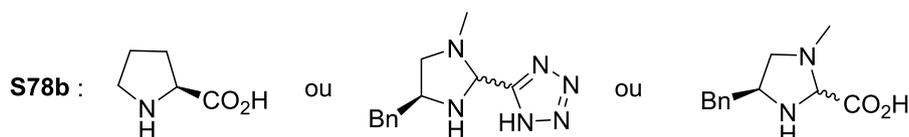
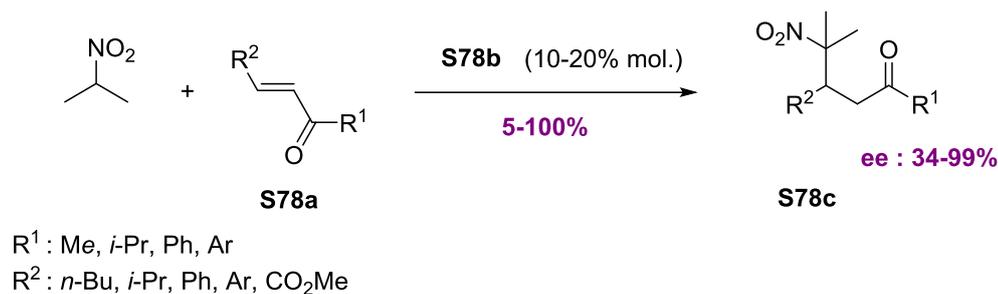


Schéma 78 : Addition des nitroalcanes en présence d'amines secondaires chirales.

En s'inspirant de cette méthode, Malmgren⁸⁵ a montré qu'il est aussi possible d'utiliser le même type de catalyseur ayant une structure aminophosphonate **S79b** en présence de cétones α,β -insaturées de type **S79a** en milieu basique dans le THF à température ambiante (*Schéma* 79). Les dérivés nitrés **S79c** sont obtenus avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques.

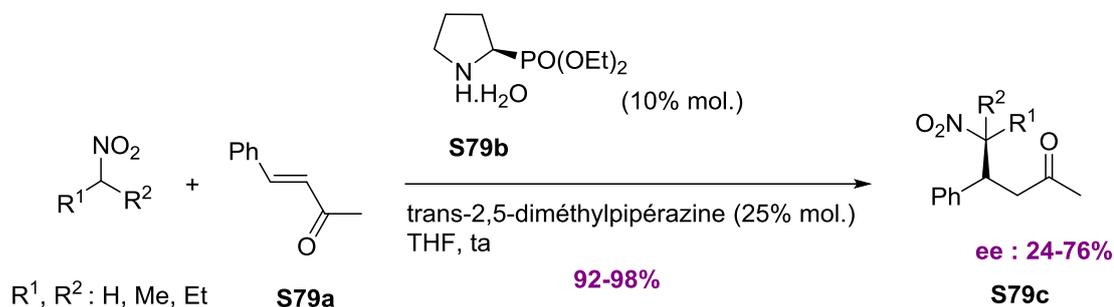
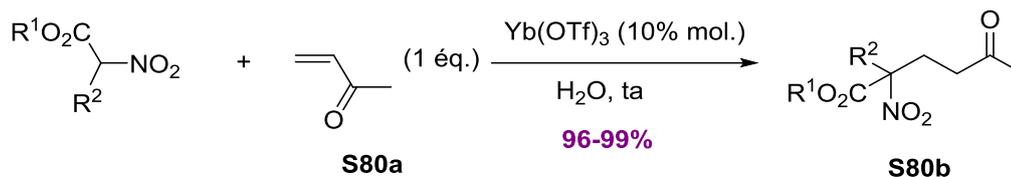


Schéma 79 : Addition des nitroalcanes en présence d'un catalyseur aminophosphonate.

III.1.2. Autres méthodes

III.1.2.a. La catalyse acide

En 1997, Keller et Feringa⁸⁶ ont publié des travaux réservés à l'addition de nitroesters sur la méthylvinylcétone **S80a** catalysée par le triflate d'ytterbium. L'addition d'un équivalent du composé nitré sur cette cétone en présence de 10% de catalyseur dans l'eau à température ambiante conduit, comme le précise le schéma 80, à la formation des adduits de Michael attendus **S80b** avec d'excellents rendements. D'un point de vue mécanistique, le catalyseur utilisé sert à activer le nitroester sous forme de nitronate afin de faciliter l'addition de Michael.

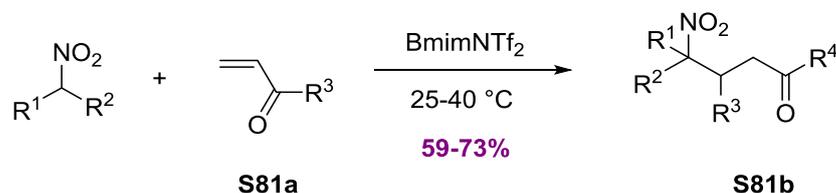


R¹ : Me, Et
R² : H, Me, Et, allyle

Schéma 80 : Addition des nitroalcanes *via* la catalyse acide.

III.1.2.b. Utilisation des liquides ioniques

L'équipe de Ballini a rapporté, récemment, la première addition conjuguée de nitroalcanes en milieu liquide ionique.⁸⁷ En effet, les auteurs mettent à profit le caractère basique intrinsèque du solvant pour isoler, selon les conditions précisées ci-dessous, une nouvelle série de cétones γ -nitrées **S81b** avec des rendements variant de 59 à 73%. Cette procédure reste économiquement intéressante puisqu'il est possible de recycler le liquide ionique plusieurs fois sans diminuer son effet (*Schéma 81*).



R¹ : alkyle, aryle, CO₂Et, CPh
R² : H, Me
R³ : Me, Ph

Schéma 81 : Addition des nitroalcanes dans un liquide ionique.

III.1.3. Utilisation de bases avec les esters et les cétones α,β -insaturés α -bromométhylés

Lors de notre recherche bibliographique, nous avons constaté que seules trois équipes se sont intéressées à la réactivité des cétones et esters α,β -insaturés α -bromométhylés vis-à-vis de nitroalcanes, dont notre équipe. Les produits de substitution nucléophile de type S_N2' **S82b** ont été identifiés à partir de l'addition des nitroalcanes sur l' α -bromométhylfumarate de diméthyle en présence d'une solution aqueuse de soude (0,6 M) dans le THF à température ambiante. Dans ces conditions,⁸⁸ les intermédiaires **S82b** se sont révélés instables et conduisent par élimination de HNO₂ aux diènes fonctionnalisés **S82c** (*Schéma 82*).

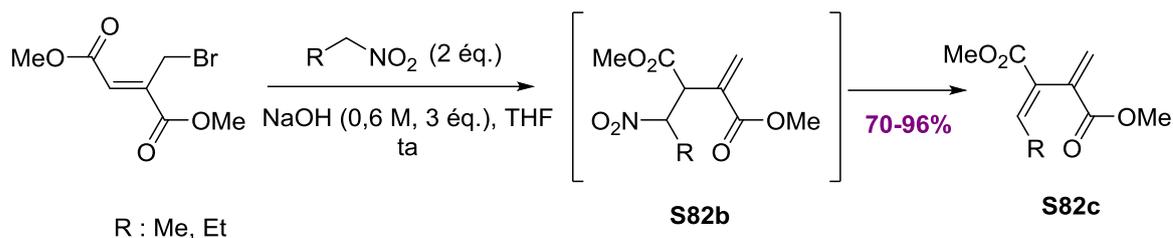


Schéma 82 : Addition des nitroalcanes sur l' α -bromométhylfumarate de diméthyle en présence de NaOH.

L'équipe de Ballini a montré plus tard, que l'addition d'hydroxyde de cétyltriméthylammonium (CTAOH) à 10% dans l'eau, utilisé en quantité catalytique au mélange bromométhylfumarate de diméthyle et nitroalcanes, conduisait aussi aux composés issus d'une substitution nucléophile de type S_N2' , **S83b** avec des rendements acceptables⁸⁹ (Schéma 83).

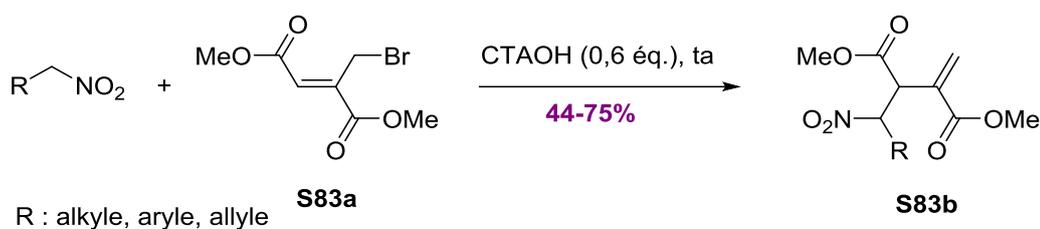


Schéma 83 : Addition des nitroalcanes sur l' α -bromométhylfumarate de diméthyle en présence de CTAOH.

En 2001, cette même équipe a montré qu'en présence de nitroalcanes et une solution aqueuse de soude (0,5N), l'ester α,β -insaturé α -bromométhylé **S84a** subit une réaction d'addition-élimination menant à la formation de l'ester α,β -insaturé γ '-nitré **S84b** correspondant avec d'excellents rendements⁹⁰ (Schéma 84).

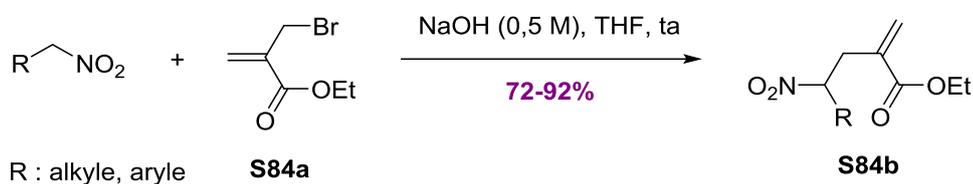


Schéma 84 : Addition des nitroalcanes sur l'ester **S84a** en présence de NaOH.

D'autre part, intéressés par les transformations chimiques que peuvent subir les groupements nitro dans le but d'isoler une série de furanes, Kim et coll.⁹¹ ont développé une stratégie qui consiste à synthétiser à partir d'un accepteur de Michael bromométhylé, des composés nitrés dont la réduction conduit à la formation d'une famille de furanes. Dans cette optique, une

série de cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -arylées **S85a** a été couplée avec le nitroacétate d'éthyle dans un mélange K_2CO_3 -DMF donnant lieu à la formation de composés résultant d'une réaction de type S_N2 , **S85b** avec des rendements allant de 71 à 73%. Les mêmes auteurs ont montré ici aussi que la formation des produits S_N2 ou S_N2' dépend essentiellement des conditions réactionnelles. En effet, l'addition du nitroacétate d'éthyle en présence de DABCO mène à la formation exclusive du produit d'une réaction de type S_N2' , **S85c** (Schéma 85).

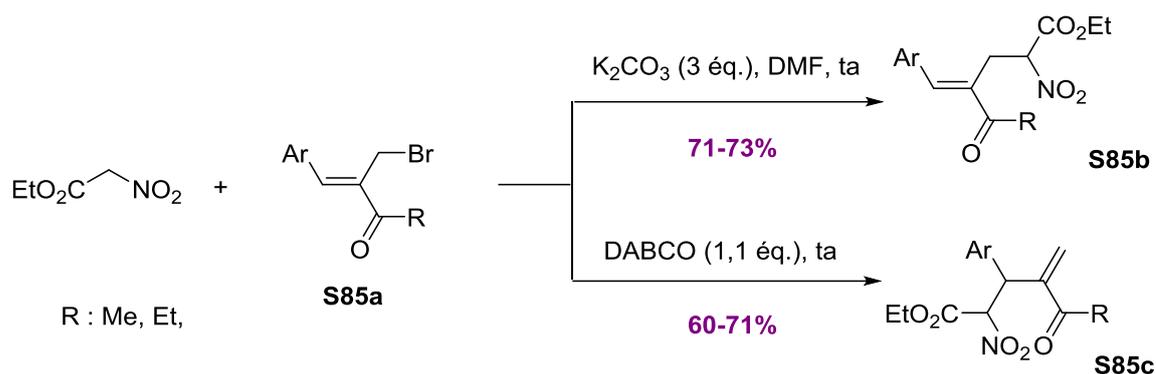


Schéma 85 : Addition des nitroalcanes sur les cétones **S85a** en présence de K_2CO_3 ou de DABCO.

A travers cette étude bibliographique, nous pouvons affirmer que la réaction de couplage des anions nitronates avec les cétones et esters α,β -insaturés α -bromométhylés demeure peu exploitée. Nous avons noté, par ailleurs, qu'aucune étude n'a été rapportée concernant des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées. C'est pourquoi, nous allons poursuivre dans ce chapitre l'étude de la réactivité du composé précédemment synthétisé **3b** vis-à-vis de ces réactifs nucléophiles hétéroatomiques.

III.2. Aperçu bibliographique sur les applications des composés nitrés plurifonctionnalisés

L'importance de la fonction nitro en synthèse organique réside dans le fait qu'il est possible de la transformer facilement en d'autres fonctions chimiques exploitées dans les stratégies de synthèse. Nous nous limitons dans cette partie à quatre principales transformations : la réaction d'Henry, la réduction et l'oxydation du groupe NO_2 et enfin son élimination.

III.2.1. Réaction d'Henry

Parmi les transformations chimiques que peut subir le groupement nitro, on peut citer la réaction d'Henry qui peut conduire à des structures complexes à partir de nitroalcanes et de cétones convenablement choisies. A titre d'exemple, Ballini et coll.⁹² ont montré que l'addition de dinitroalcanes sur un composé dicarboxylé **S86b** en présence de DBU dans l'acétonitrile, conduit à la formation du composé dinitré dicarboxylé **S86c**. Ce dernier, en milieu basique, après élimination d'une molécule d'acide nitreux, est engagé dans la réaction d'Henry pour donner les nitrocyclohexénols **S86d**. L'élimination d'une molécule d'acide nitreux et d'une molécule d'eau conduit enfin à la formation d'acétophénone alkylées en position 3 et 5, **S86e** avec des rendements acceptables (*Schéma 86*).

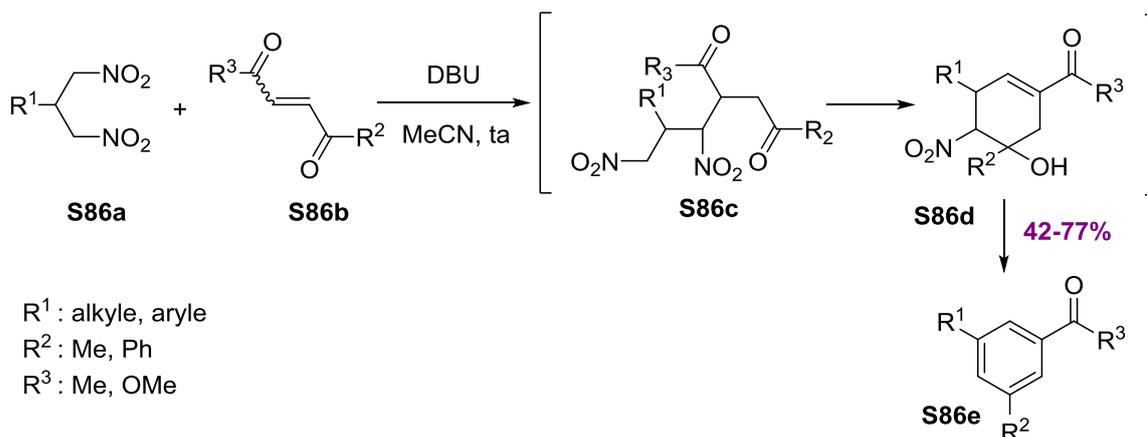
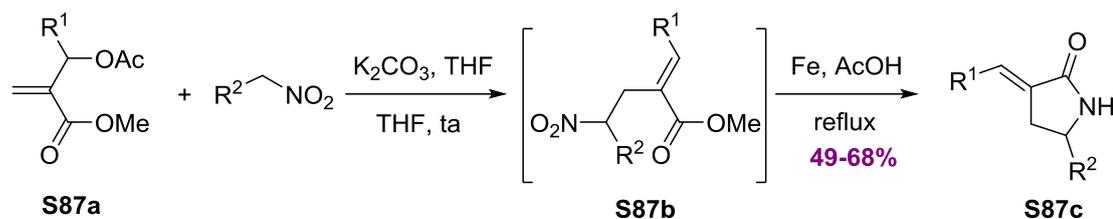


Schéma 86 : Application de la réaction d'Henry aux composés nitrés.

III.2.2. La réduction du groupement nitro

La réduction du groupement nitro reste une transformation largement utilisée en synthèse organique. Celle-ci permet de générer une fonction amine pouvant induire une cyclisation intramoléculaire conduisant à des pyrrolidin-2-ones.

A titre d'exemple, l'addition-1,4 des nitroalcanes sur les adduits de Baylis-Hillman **S87a** permet d'obtenir les esters α,β -insaturés nitrés correspondants qui sont ensuite réduits chimiosélectivement en présence de Fe et d'acide acétique à chaud pour former des α -alkylidène pyrrolidin-2-ones⁹³ **S87c** avec des rendements allant de 49 à 68% (*Schéma 87*).

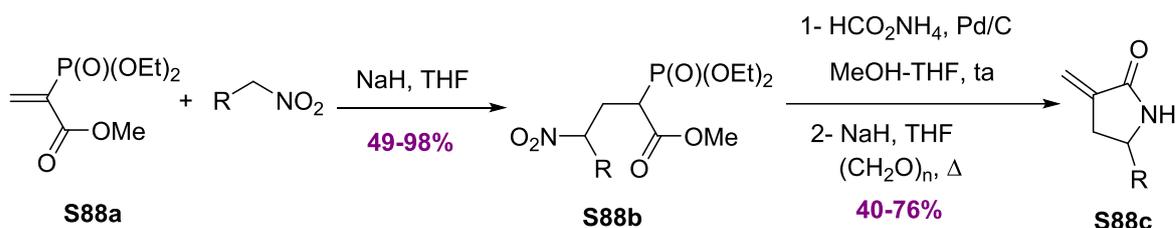


R^1 : alkyle, aryle

R^2 : Me, Et

Schéma 87 : Réduction du groupe nitro dans les conditions de Clemmensen.

Selon une autre stratégie, l'équipe de Janecki⁹⁴ a préparé des méthylène-pyrrolidin-2-ones **S88c** à partir du 2-diéthoxyphosphoryl acrylate de méthyle **S88a**. La réaction de ce dernier avec les nitroalcanes en présence d'hydrure de sodium conduit à la formation des composés plurifonctionnalisés **S88b**. La réduction du groupe nitro en présence de Pd/C permet l'obtention de γ -lactames phosphorylés pouvant subir une réaction de type Wittig-Horner pour donner les méthylène-pyrrolidin-2-ones **S88c** attendues (*Schéma 88*).



R : alkyle, aryle

Schéma 88 : Réduction du groupe nitro par action de HCO_2NH_4 en présence de Pd/C.

En 2010, Ballini et coll.⁸⁹ ont adopté la même stratégie pour la réduction du dérivé **S89a** qui conduit *in situ* au γ -lactame **S89b** avec un rendement de 58% (*Schéma 89*).

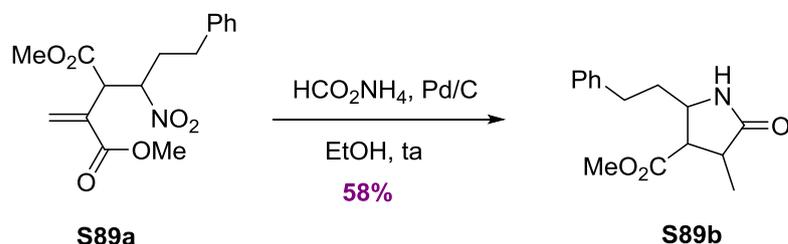


Schéma 89 : Réduction du groupe nitro par action de HCO_2NH_4 en présence de Pd/C.

D'une manière générale, la fonction nitro peut être réduite dans les conditions de Clemmensen (Fe/AcOH, Zn/HCl) ou par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C ou de nickel de Raney.⁷²

III.2.3. Oxydation du groupement nitro

L'oxydation du carbone en α du groupe nitro consiste en sa conversion en un groupe carbonyle. Cette transformation est connue pour son utilité synthétique et peut être réalisée en milieu basique en présence d'oxydants variés tels que KMnO_4 ,⁹⁵ le peroxyde de tertiobutyle⁹⁶ ou encore l'acide métaiodoxybenzoïque.⁹⁷ En 1984, Nef et coll.⁹⁸ se sont particulièrement intéressés à la synthèse des 1,4-dicétones par traitement des dérivés nitrés avec du méthylate de sodium dans le méthanol à température ambiante. L'intermédiaire obtenu est ensuite soumis à l'addition d'acide sulfurique concentré à basse température pour conduire après hydrolyse à un dérivé carbonylé (*Schéma 90*).

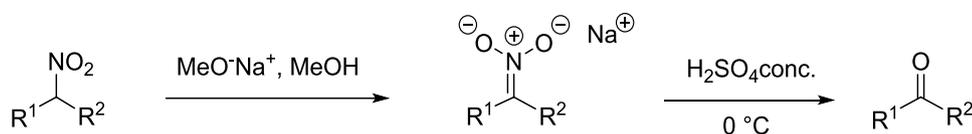


Schéma 90 : Réaction de Nef.

Dans ce même contexte, en 1989, Ballini et son équipe⁹⁹ se sont inspirés de cette réaction pour préparer un constituant d'huile essentielle des fleurs de jasmin, la γ -jasmolactone **S91e** (*Schéma 91*). En effet, ils ont montré que le nitroheptène peut s'additionner sur l'acrylate de méthyle en présence d'Amberlyste-A21 comme base supportée. Le nitroester **S91c** ainsi obtenu est transformé en cétoester correspondant **S91d** via l'oxydation de la fonction nitro comme le montre le schéma 91. La réduction de la cétone conduit ainsi à la formation de la lactone désirée **S91e** avec un rendement de 70%.

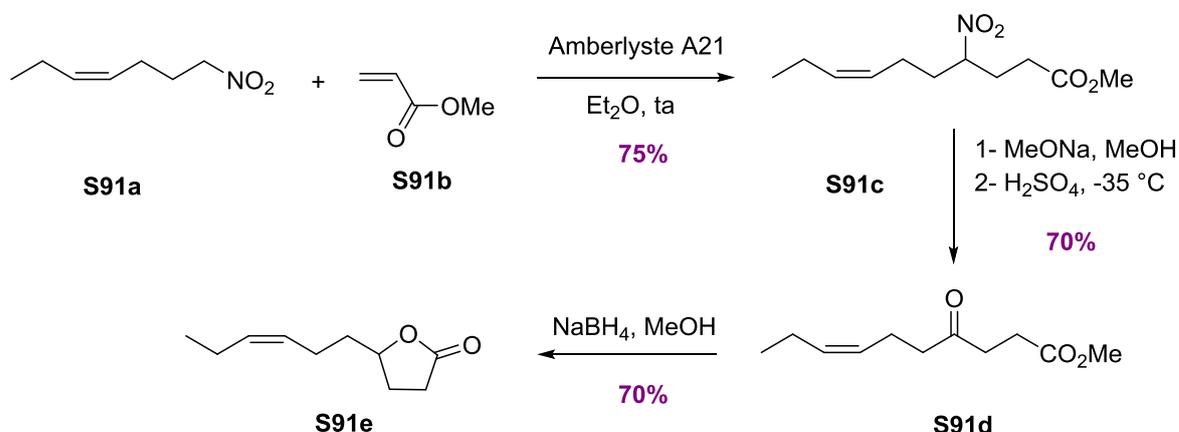


Schéma 91 : Oxydation du carbone en α du groupe nitro dans les conditions de Nef.

Quelques années plus tard, la même équipe⁹⁰ a réussi à mettre au point une synthèse en trois étapes d' α -méthylène butyrolactones **S92d** à partir de l' α -(bromométhyl)acrylate d'éthyle et de nitroalcanes. Le produit de S_N2' résultant est aisément transformé en γ -cétoester **S92c** dont la réduction en présence de borohydrure de sodium offre la possibilité d'isoler une série d' α -méthylène γ -butyrolactones pures avec d'excellents rendements (*Schéma 92*).

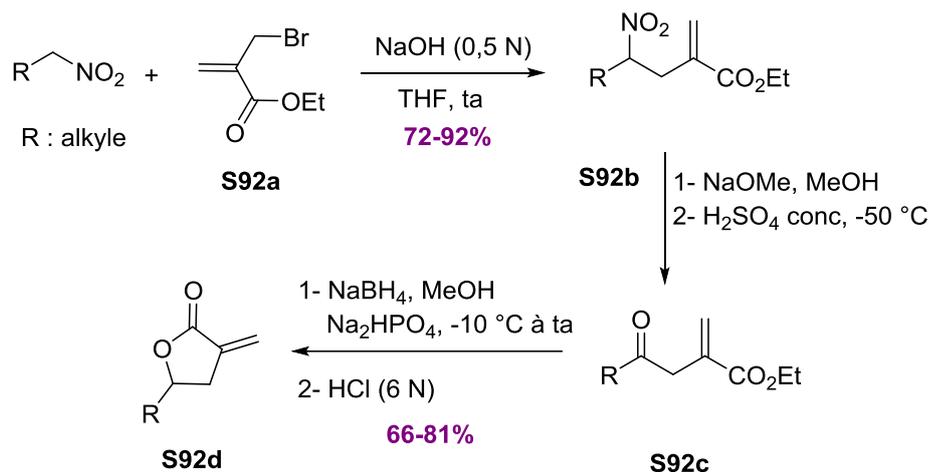


Schéma 92 : Oxydation du carbone en α du groupe nitro dans les conditions de Nef à partir de l'ester **S92a**.

Dans cette optique de synthèse, le chalcograne **S93d**, unité principale de la phéromone d'agrégation des scolytides *pytogènes chalcografus*, a été préparé à partir d'une cétone α,β -insaturée **S93a**.¹⁰⁰ Les deux étapes d'addition de nitronates sur les accepteurs de Michael ont été réalisées en présence d'alumine basique pour conduire au dérivé nitré **S93c**. L'oxydation du carbone en α du groupement nitro a nécessité l'emploi de TiCl₃ pour conduire à la formation des spiroacétals **S93d** isolés sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec un rendement global de 18% (*Schéma 93*).

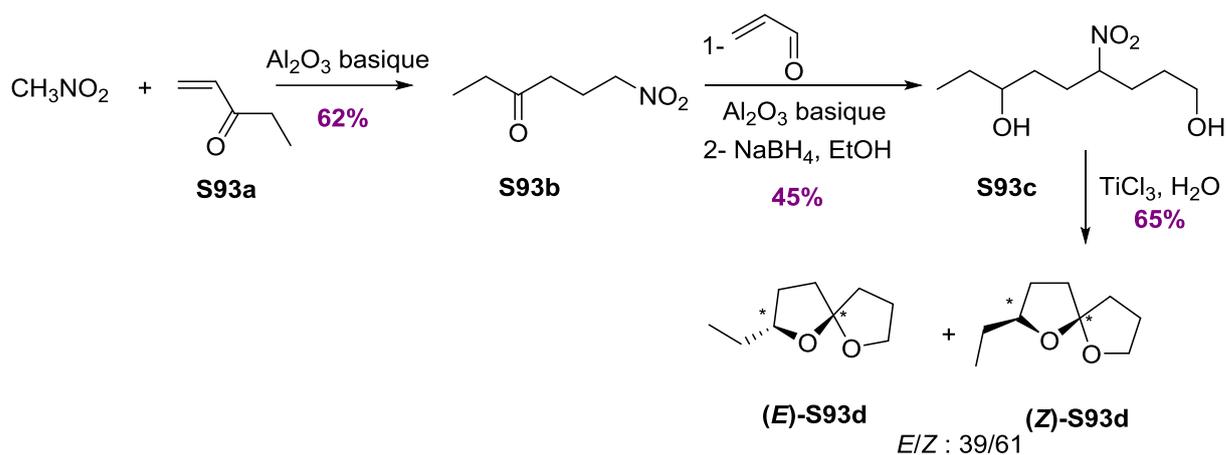


Schéma 93 : Oxydation du carbone en α du groupe nitro par action de TiCl_3 .

Ces quelques exemples ne constituent pas une étude exhaustive, et la transformation du groupement nitro en fonction carbonyle peut être accomplie moyennant d'autres alternatives notamment l'utilisation du système eau oxygénée-carbonate de potassium, l'oxone® ou encore l'oxydation à l'ozone ou le nitrite de sodium dans l'acide acétique.¹⁰¹ Ainsi la réaction de Nef permet l'élaboration de lactones et spiroacétals complexes selon des stratégies souvent simples et efficaces.

III.2.4. Elimination du groupement nitro

Les motifs tétrahydrofuraniques ou tétrahydropyraniques sont présents dans certains produits naturels et peuvent aussi être accessibles *via* les composés nitrés. A titre d'exemple, l'addition de nitroéthanol au composé **S94a** en présence de DBU dans l'acétonitrile, conduit à la formation de l'intermédiaire nitré **S94b**. Ce dernier subit une élimination d'acide nitreux conduisant à la formation de la cétone α,β -insaturée α -hydroxyméthylée **S94c** qui se cyclise spontanément en composés pyraniques correspondants **S94d** avec des rendements acceptables¹⁰² (Schéma 94).

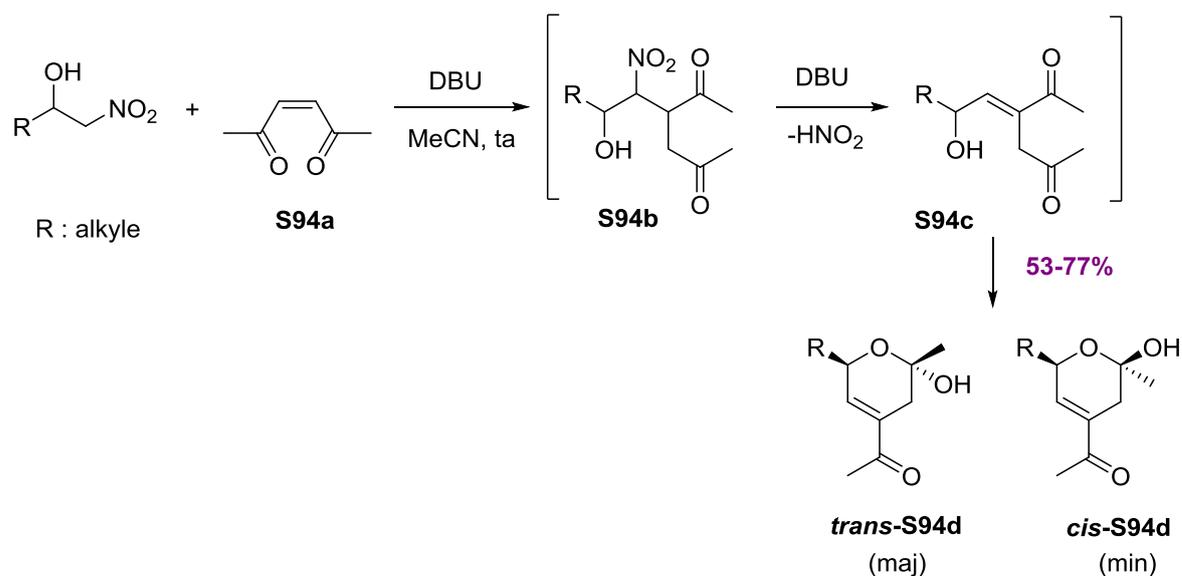


Schéma 94 : Obtention des pyranes par élimination du groupe nitro.

L'élimination de l'acide nitreux constitue une approche simple pour créer une nouvelle insaturation et de nouveaux composés parmi lesquels nous citons les diènes-1,3 trisubstitués qui peuvent être accessibles à partir de **3b**. Des approches diverses menant à leur formation ont été proposées dans la littérature. Parmi ces stratégies de synthèse on trouve : l'ouverture des cyclobutènes et des cyclopropènes,¹⁰³ le traitement thermique des sulfolènes par micro-ondes,¹⁰⁴ l'addition de Markovnikov d'acides carboxyliques sur des alcynes vrais catalysée au ruthénium (II),¹⁰⁵ la réaction de Wittig-Horner,¹⁰⁶ la réaction des alcynes activés avec des composés nitrés en présence de triphénylphosphine¹⁰⁷ et finalement la β -élimination du groupement nitro sous forme d'acide nitreux.⁸⁸

III.3. Travaux personnels : addition des anions de nitroalcanes sur la cétone α,β -insaturée α -bromométhylée **3b**

Concernant l'étude de la réactivité des nitroalcanes sur l' α -(bromométhyl)fumarate de diméthyle, développée antérieurement par le groupe de Amri, les travaux n'ont permis d'isoler que des diènes-1,3 fonctionnalisés (*Schéma 82*). Les conditions opératoires menant à ce résultat ont été réadaptées à notre bromure allylique méthylcétonique **3b**.

III.3.1. Optimisation des conditions de réaction

Afin de mener à bien la stratégie de synthèse des systèmes cycliques azotés définie auparavant (Schéma 74), nous avons débuté ce travail par l'optimisation des conditions réactionnelles permettant d'isoler les cétones γ '-nitrées de type **13**. Quelques essais, rassemblés dans le tableau 10, ont été réalisés en milieu basique homogène et hétérogène dans différents solvants, utilisant le synthon **3b** et le nitroéthane comme substrat et réactif modèles (Schéma 95).

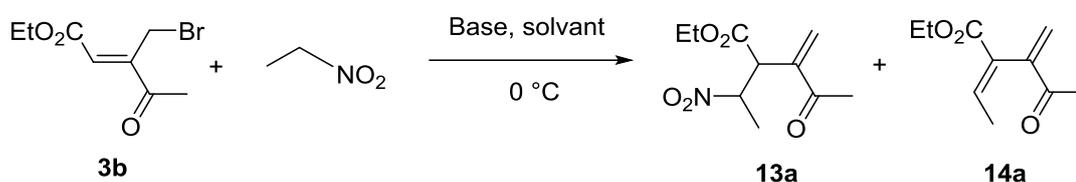


Schéma 95 : Synthèse des composés **13a** et **14a**.

Le tableau suivant résume les différents essais mis en œuvre pour optimiser les conditions d'obtention de la γ -nitrocétone **13a**.

Tableau 10 : Optimisation des conditions de réaction du nitroéthane avec le bromure **3b**.

Essais	Base	n. éq. de base	n. éq. de nitroéthane	Solvant	Temps (h)	Composés 13a/14a
1	DBU	1	2	THF	5	Traces/0
2	EtONa	1	2	EtOH	2	0/0
3	DABCO	1	2	THF	4	13/0
4	Et ₃ N	3	2	THF	2	0/48
5	NaOH (0,6 M)	3	2	THF : H ₂ O	4	0/72
6	NaOH (0,6 M)	1,1	1,3	THF : H ₂ O	4	64/0

Dans un premier temps, nous avons travaillé dans des conditions douces. En effet, l'addition de nitroéthane (2 équivalents) sur le bromure allylique **3b** en présence de DBU ou de DABCO (1 équivalent) dans le THF à 0 °C, conduit à la formation du produit S_N2', **13a** avec de très faibles rendements (Tableau 10, essais 1 et 3). L'utilisation de l'éthanolate de sodium comme base s'est avérée inefficace (Tableau 10, essai 2). Malgré la disparition totale du produit de

départ, nous n'avons pas observé la formation de la nitrocétone **13a** mais surtout des produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés et probablement issus de réactions secondaires. Dans les mêmes conditions que précédemment, la triéthylamine utilisée comme base (3 équivalents) a permis la formation du 1,3-diène **14a** avec un rendement de 48% (Tableau 10, essai 4). En présence d'une solution aqueuse de soude (0,6 M, 3 équivalents) et de 2 équivalents de nitroéthane, après addition lente de la cétone **3b** et 4 h d'agitation, le diène **14a** est obtenu avec un rendement de 72% (Tableau 10, essai 5). Dans le but d'isoler les intermédiaires nitrés, nous avons diminué le nombre d'équivalents de base à 1,1 équivalents et le nombre d'équivalents de nitroéthane à 1,3 équivalents, et dans ces conditions, seul le composé nitré **13a** est isolé avec un rendement de 64% (Tableau 10, essai 6). Ainsi ces essais ont révélé que la réactivité accrue du bromure allylique **3b** conduit au produit nitré **13a** mais l'excès de base favorise sa déshydratation pour conduire au composé 1,3-diéniq **14a** non désiré.

III.3.2. Synthèse et application d'une série de diènes fonctionnalisés **14**

III.3.2.a. Synthèse d'une série de (*E*)-1,3-butadiène-2,3-fonctionnalisés **14**

Après avoir mis au point les conditions opératoires permettant d'isoler le composé **14a** (Tableau 10, essai 5), nous avons étendu cette réaction à une série de nitroalcanes primaires et secondaires. Une nouvelle famille d'accepteurs de Michael hautement fonctionnalisés **14a-d** a été obtenue avec des rendements allant de 49 à 78% (Schéma 96). Certains de ces 1,3-diènes difonctionnalisés ont été obtenus avec une stéréosélectivité en faveur de la configuration (*E*).



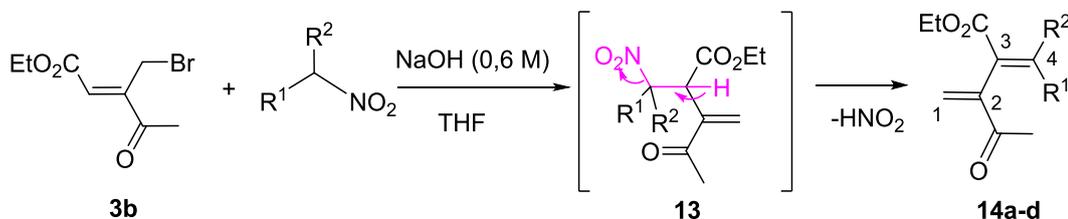
Schéma 96 : Stratégie de synthèse des diènes **14a-d**.

Les structures des composés **14a-d** isolés sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Synthèse des (*E*)-2-alkylidène-3-méthylène-4-oxopentanoates d'éthyle **14a-d**.

Essai	R ¹	R ²	Temps (h)	Rdt (%)	14 (Z/E)
1	CH ₃	H	4	72	14a (0/100)
2	CH ₃ -CH ₂	H	1,5	49	14b (43/57)
3	CH ₃	CH ₃	4,5	78	14c
4	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	2	62	14d (0/100)

Du point de vue mécanistique, il s'agit d'une réaction d'addition-élimination de type S_N2' de l'ion nitronate sur le 3-(bromométhyl)-4-oxopent-2-énoate d'éthyle **3b** suivie d'une β -élimination d'acide nitreux due à l'acidité du proton en α de la fonction ester pour conduire à ces systèmes fortement conjugués de type **14a-d** (Schéma 97).

**Schéma 97** : Mécanisme proposé pour la formation des diènes **14**.

En ce qui concerne la stéréochimie des adduits **14a-d**, la réaction s'avère hautement stéréosélective puisque seuls les 1,3-diènes-2,3,4-substitués de configuration (*E*) ont été isolés dans la plupart des cas. En effet, nous avons noté sur les spectres RMN ¹H des composés **14a** (Tableau 11, essai 1) et **14d** (Tableau 11, essai 4) la présence d'un seul quadruplet relatif au proton éthylénique H4 dans le cas de **14a** et un seul triplet dans le cas de **14d**, ce qui exclut l'obtention éventuelle d'un mélange Z et E. Cependant, le spectre RMN ¹H du composé **14b** montre la présence de 2 triplets attribuables aux 2 protons éthyléniques H4 et H4' des stéréoisomères Z et E. Ce résultat est confirmé par le spectre RMN ¹³C du même produit qui montre un dédoublement de certains signaux. L'attribution de la configuration E a été aussi validée, d'une part, par la RMN bidimensionnelle NOESY qui a permis de vérifier l'absence d'une tâche de corrélation entre les protons vinyliques (H1, H1') et les protons du groupe CH₃ (R₁ = CH₃ et R₂ = H) et d'autre part, grâce à une comparaison avec d'autres systèmes diéniques obtenus auparavant par notre équipe.⁸⁸

Nous représentons, à titre d'exemple dans la figure 13, la conformation privilégiée du dérivé nitré le plus stable (I) qui pour l'étape de la β -élimination ($-\text{HNO}_2$) présente moins d'encombrement stérique pour conduire à la stéréochimie (*E*) des composés **14a-d**.



Figure 13 : Illustration de l'encombrement stérique des composés **14**.

III.3.2.b. Applications des (*E*)-1,3-butadiènes-2,3,4-substitués

Malgré leur utilité dans l'élaboration de composés biologiquement actifs et d'une large gamme de produits naturels, les diènes fonctionnalisés demeurent des synthons ayant une haute sensibilité et une tendance à polymériser rapidement et leur préparation reste délicate. Après avoir élaboré cette nouvelle série de composés diéniques, nous avons choisi d'explorer leur réactivité vis-à-vis d'amines primaires dans le MeOH ou le THF. Comme le montre le schéma 98, l'addition d'un équivalent d'amine à température ambiante conduit à l' α -alkylidène γ -lactame **15a** avec un rendement de 59%.

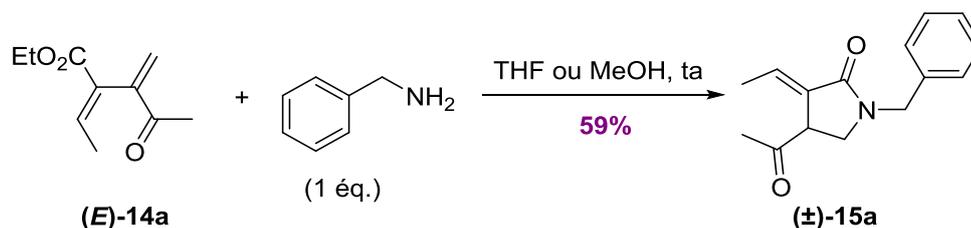


Schéma 98 : Application du diène (*E*)-**14a** dans la synthèse de lactames.

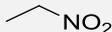
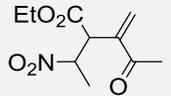
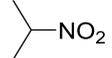
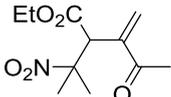
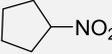
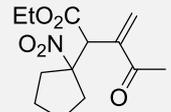
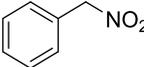
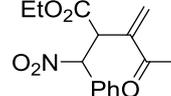
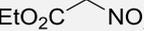
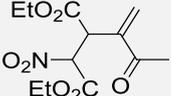
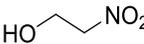
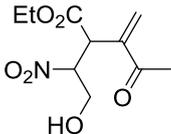
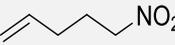
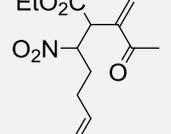
Ayant obtenu ces substrats, nous pouvons admettre qu'il pourrait être très intéressant de poursuivre cette étude afin d'isoler une nouvelle série d' α -alkylidène γ -lactames potentiellement dotés d'activité biologique. Par ailleurs, différentes autres perspectives découlant de cette stratégie et utilisant les synthons **14a-d** nécessitent des mises au point permettant d'explorer d'autres variantes de la réactivité électrophile de ces substrats.

III.3.3. Synthèse et applications d'une nouvelle série de cétones α,β -insaturées γ' -nitrées 13

III.3.3.a. Synthèse d'une nouvelle série de cétones α,β -insaturées γ' -nitrées 13

En dépit de la grande utilité des diènes **14a-d** obtenus, l'élimination du groupement nitro représente une perte importante du point de vue synthétique. Comme nous l'avons déjà évoqué au début de ce chapitre, notre premier objectif consiste à garder le groupement nitro afin de le réduire conformément au schéma 74. Ainsi, l'application des conditions opératoires optimisées précédemment (paragraphe III.3.1, tableau 10, essai 6) a permis l'accès à de nouveaux dérivés nitrés **13a-i**. L'utilisation d'une solution aqueuse de soude (0,6 M, 1,1 équivalents) et d'une série de nucléophiles nitrés couvrant des nitroalcanes primaires, secondaires, alkylés, arylés et fonctionnalisés (1,3 équivalents) conduit avec des temps de réaction correctes, aux composés nitrés escomptés **13a-i** avec des rendements allant de 32 à 75% comme il est résumé dans le tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse d'une nouvelle série de cétones α,β -insaturées γ' -nitrées **13a-i**.

Essai	Nucléophile nitré	Temps (h)	Composé 13	Rdt (%)
1		3	 13a	64
2		4	 13c	61
3		3	 13e	32
4		3,5	 13f	75
5		4	 13g	40
6		1	 13h	53
7		5	 13i	69

Le rendement plus faible obtenu avec le nitrocyclopentane (Tableau 12, essai 3) peut s'expliquer par la contrainte stérique et par conséquent une plus grande difficulté pour former le sel nitronate. Le rendement de 40% obtenu pour le composé **13g** (Tableau 12, essai 5) est dû à des réactions secondaires. Les meilleurs résultats ont été observés avec les nitroalcanes non fonctionnalisés et nous avons souhaité exploiter plus loin la réactivité, notamment, des composés **13a** et **13i**.

III.3.3.b. Application des cétones α,β -insaturées γ '-nitrées **13a-i**

A travers les exemples présentés au paragraphe III.2, où nous avons montré que la réduction du groupe NO_2 permet de générer des hétérocycles azotés variés, nous avons souhaité développer une approche similaire par usage des composés **13a-i**. L'objectif consiste à mettre en œuvre une réaction tandem de type addition d'amines-lactamisation puis réduction du groupement nitro afin de réaliser une amination réductrice (Schéma 99).

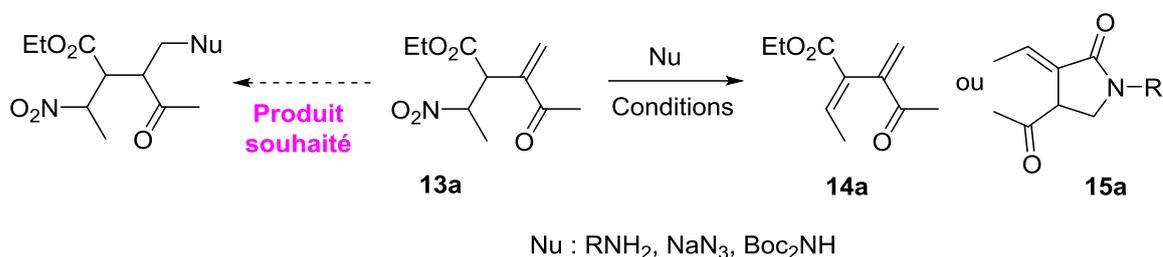


Schéma 99 : Addition de nucléophiles au composé **13a**.

Pour valider cette approche, nous avons choisi d'utiliser le composé **13a** comme substrat modèle en le faisant réagir avec des amines primaires et d'autres nucléophiles précurseurs de groupe amino (Tableau 13).

Tableau 13 : Réaction d'addition d'amines ou de précurseurs d'amines sur la cétone **13a**.

Essai	Nucléophile	Conditions	Composé obtenu (rdt %)
1	PhCH ₂ NH ₂ (1 éq.)	THF, ta	14a (80)
2	PhCH ₂ NH ₂ (1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta	14a (Quant.)
3	PhCH ₂ NH ₂ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta	14a / 15a (54/44)
4	NaN ₃ (1 éq.)	DMF, ta	Pas de réaction
5	NaN ₃ (1 éq.)	AcOH, H ₂ O	Pas de réaction
6	Boc ₂ NH (1 éq.)	NaH (1 éq.), DMF, 0 °C à ta	14a (traces)
7	Boc ₂ NH (1 éq.)	NaH (1 éq.), THF, 0 °C à ta	14a (traces)

Nous avons, tout d'abord, testé la réactivité du composé **13a** vis-à-vis d'un équivalent de benzylamine. Quel que soit le solvant utilisé, THF (Tableau 13, essai 1) ou DCM (Tableau 13, essai 2), seul le produit d'élimination **14a** a été obtenu. Un excès d'amine (Tableau 13, essai 3) a conduit à isoler un mélange équimolaire de diène **14a** et de lactame **15a**. Face à ces résultats et tenant compte de l'acidité accrue du proton en β du groupement nitro, nous avons aussi utilisé des nucléophiles précurseurs d'amines n'ayant pas de caractère basique tels que l'azoture de sodium et le di-tert-butyliminodicarboxylate (Tableau 13, essais 4-7). Ces essais n'ont malheureusement pas conduit aux produits escomptés mais au produit d'élimination **14a** (Tableau 13, essais 6 et 7) ou la récupération totale du produit de départ **13a** (Tableau 13, essais 4 et 5). Les résultats de ces essais ne sont, en général, pas concluants du fait que la cinétique de la réaction d'élimination l'emporte largement sur celle afférente à l'addition.

Les composés nitrés de type **13a-i** n'ont été que peu étudiés dans la littérature, la majorité des travaux a été réalisée avec des analogues alkylés en β de la fonction nitro, ce qui diminue l'acidité du proton mobile. Seul Ballini et son équipe ont eu recours à l'utilisation de l'analogue diester en réduisant la fonction nitro dans des conditions assez douces (*Schéma 100*, équation 1).⁸⁹ C'est pourquoi, nous avons soumis le composé **13a** à plusieurs agents de réduction (*Schéma 100*, équation 2).

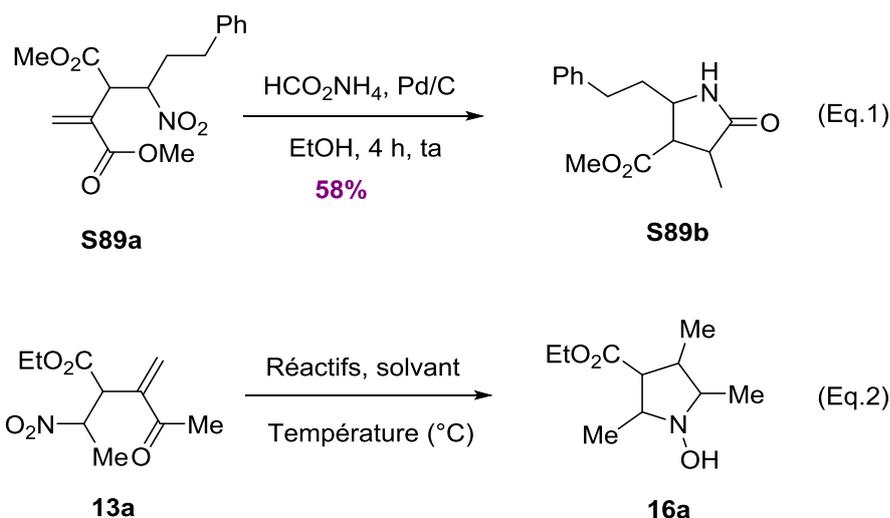


Schéma 100 : Réduction du groupement nitro.

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau 14 et montrent déjà que le composé **13a** possède un comportement différent de son homologue diester.

Tableau 14 : Essais de réduction du composé **13a**.

Essai	Conditions	Composé 16a
1	HCO ₂ NH ₄ (5,4 éq.), Pd/C (10%), MeOH, ta, 48 h	Pas de réaction (100% de 13a)
2	NiCl ₂ .6H ₂ O (1 éq.), NaBH ₄ (3 éq.), EtOH, ta, 2 h	Dégradation
3	Zn, CaCl ₂ , EtOH, reflux, 2 h	16a (traces) et dégradation
4	H ₂ (1 atm), Pd/C (10%), Na ₂ SO ₄ puis PtO ₂ (10%), MeOH, ta, 17 h	40%

Nous avons opté, lors de notre premier essai, pour les conditions développées par Ballini avec l'analogie diester (*Schéma 100*, équation 1) puisqu'il a réussi avec des conditions douces à isoler le lactame **S89b** par réduction des fonctions nitro et éthylénique. Malheureusement, l'utilisation de 5,4 équivalents de formiate d'ammonium en présence de Pd/C dans le méthanol n'a pas conduit au produit attendu, seul le produit de départ a été récupéré (Tableau 14, essai 1). Surpris par ce résultat, nous avons pensé que le problème venait des réactifs utilisés, ainsi nous avons essayé plusieurs lots de formiate d'ammonium et de Pd/C mais aucune amélioration n'a été observée. Un autre catalyseur a été alors

envisagé à savoir le borure de nickel (II).¹⁰⁸ Connu pour être un excellent agent de réduction des groupements NO₂, ce dernier a été fraîchement préparé en utilisant 1 équivalent de chlorure de nickel hexahydrate et de 3 équivalents de borohydrure de sodium dans le MeOH. Une fois le catalyseur formé, il chute sous forme d'un solide noir. L'addition de ce dernier sur la cétone **13a** dans l'éthanol à température ambiante a conduit à la dégradation totale du produit de départ. Les résultats de l'essai 3 se sont révélés plus encourageants. En effet, en présence d'un excès de Zn activé et de chlorure de calcium au reflux d'éthanol, nous avons réussi à isoler le produit **16a** sous forme de traces (rendement < 10%). Malgré la formation de l'hydroxypyrrolidine **16a**, le rendement reste peu satisfaisant et la majorité du produit de départ s'est dégradée. Nous nous sommes alors orientés vers une autre méthode de réduction : l'hydrogénation sous pression atmosphérique en présence d'une quantité catalytique de Pd/C puis d'oxyde de platine pendant 17 h à température ambiante dans le méthanol, qui a conduit, après purification, à l'obtention du composé **16a** avec 40% de rendement. Un mélange de diastéréoisomères est obtenu, dont l'un d'entre eux, majoritaire, a été caractérisé après purification sans pouvoir, cependant, déterminer exactement les configurations relatives. Tous ces essais nous ont conduit à conclure que la réduction de la fonction nitro aliphatique peut se révéler extrêmement difficile nécessitant des conditions drastiques pouvant engendrer la dégradation des substrats de départ ou la réduction d'autres fonctions sur les molécules étudiées. En effet, la présence d'une méthylcétone et d'un proton ayant un caractère acide prononcé en α de CO₂Et et en β de NO₂ rend ces composés extrêmement sensibles aux conditions basiques.

III.3.3.c. Application de la réaction de métathèse cyclisante sur le composé 13i

La présence de deux groupements méthylène terminaux au sein du composé **13i** a attiré notre attention puisque ce dernier peut être le siège d'une réaction de métathèse. Ainsi, le diène **13i** a été engagé dans une réaction de cyclisation par métathèse en présence d'une quantité catalytique du réactif de Grubbs II dans le toluène à 40 °C pour conduire au composé cyclohexénique trifonctionnalisé **17i** avec un rendement de 24% et un seul diastéréoisomère au regard des analyses RMN (*Schéma 101*).

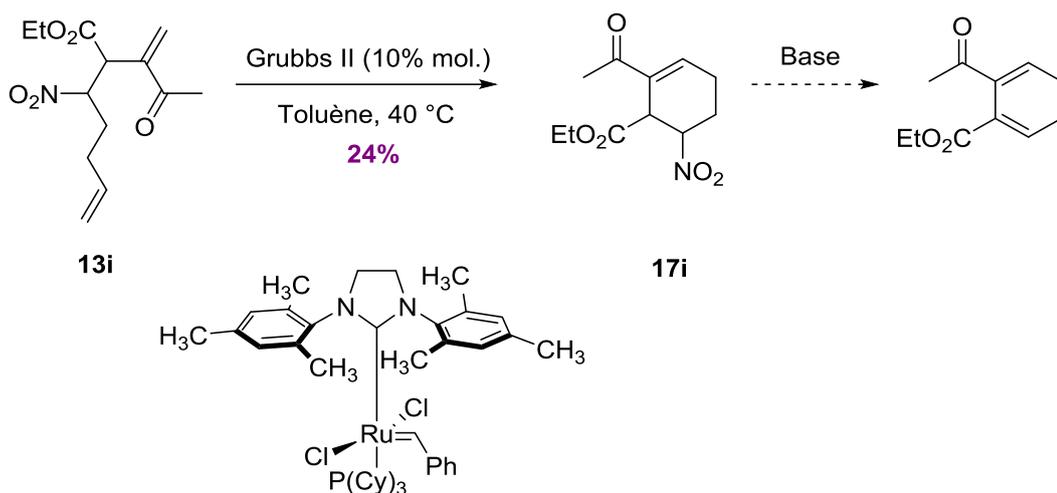


Schéma 101 : Réaction de métathèse cyclisante à partir du composé **13i**.

Malgré le faible rendement de cette réaction, elle s'annonce plus qu'intéressante puisque, dans des conditions basiques, cette dernière peut conduire à la formation du cyclohexadiène difonctionnalisé pouvant être engagé dans des réactions de type Diels-Alder (*Schéma 101*). Nous avons montré au début de ce chapitre que les esters ou les cétones α,β -insaturés γ' -nitrés trouvent de nombreuses applications en synthèse. Les chimistes organiciens ont réussi à exploiter la fonction nitro en l'oxydant ou la réduisant dans des conditions assez dures. Dans notre cas, avec les composés **13a-i**, la présence d'une fonction ester en β de la fonction nitro conduit rapidement à des β -éliminations en milieu basique, ce qui exclut la possibilité de les engager, par exemple, dans des réactions de Nef. Toutefois, si l'on respecte les conditions non basiques, ces synthons peuvent être exploités, comme nous l'avons montré avec **13a** et **13i**, pour la préparation de motifs d'intérêt.

Chapitre 4

*Développement d'une approche simple et efficace vers
des dérivés pyrrolo[2,1-a]isoquinoléines
et analogues*

IV. Développement d'une approche simple et efficace vers des dérivés pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines et analogues

L'un des axes forts de notre groupe concerne la chimie des alcaloïdes et, comme nous l'avons déjà mentionné dans le chapitre précédent, les motifs cycliques azotés sont présents dans de nombreuses molécules ayant un intérêt pharmacologique reconnu. Ainsi, il reste toujours essentiel de développer de nouvelles méthodes synthétiques pour accéder à ces unités structurales *via* des approches simples et efficaces. Dans la continuité de nos travaux relatifs à la mise au point de nouveaux motifs lactamiques, nous allons, dans ce dernier chapitre, décrire un nouvel accès d'une part, à des motifs pyrrolidinones et d'autre part, à des motifs isoquinoléiniques et analogues.

IV.1. Intérêts biologiques des pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines

Les systèmes tricycliques de type pyrroloisoquinoléines¹⁰⁹ **F14a** ou encore pyrrolobenzazépines^{110,111} **F14b** sont des structures de base présentes dans un grand nombre de molécules naturelles ou synthétiques ayant des activités biologiques¹¹² prononcées notamment comme antidépresseurs,¹¹³ antitumoraux¹¹⁴ ou encore antimicrobiens (*Figure 14*).¹¹⁵



Figure 14 : Structures des pyrroloisoquinoléines et pyrrolobenzazépines.

Parmi ces composés, la (+)-(*R*)-Crispine A (*Figure 15*), isolée pour la première fois en 2002, qui a manifesté d'excellentes activités antitumorales contre les lignées cancéreuses humaines HeLa.¹¹⁶ En 2004, la (-)-(*S*)-Trolline, un alcaloïde isolé des fleurs *Trollius Chinensis* Bunge, s'est révélée efficace comme agent antibactérien notamment contre les *Staphylococcus aureus*, *streptococcus pneumoniae* et *Klebsiella pneumoniae* mais aussi comme agent

antiviral contre le virus de la grippe A et B.¹¹⁷ Son antipode, la (+)-(*R*)-Oleraceine E, quant à elle, a été identifiée comme antioxydant.¹¹⁸ Dans la série des tétracycles azotés, la Jamtine est l'un des composés produits par l'arbuste *Cocculus hirsutus* dont l'utilisation est très répandue en Inde et au Pakistan du fait de son effet antihyperglycémique.^{119,120} Parmi les alcaloïdes extraits de l'espèce *Erythrina*, la (+)-Erysotramidine s'est révélée efficace comme sédatif, hypotenseur et anticonvulsif.¹²¹ D'autres composés, totalement synthétiques, comme **F15a**, **F15b** et **F15c** de structures proches des alcaloïdes naturels ont prouvé leur efficacité en tant que composés dotés d'activités biologiques diverses.^{117,122,123} C'est pourquoi, le développement de nouveaux analogues se poursuit dans l'espoir d'obtenir, *via* des stratégies de synthèse courtes et efficaces, de nouvelles molécules originales.

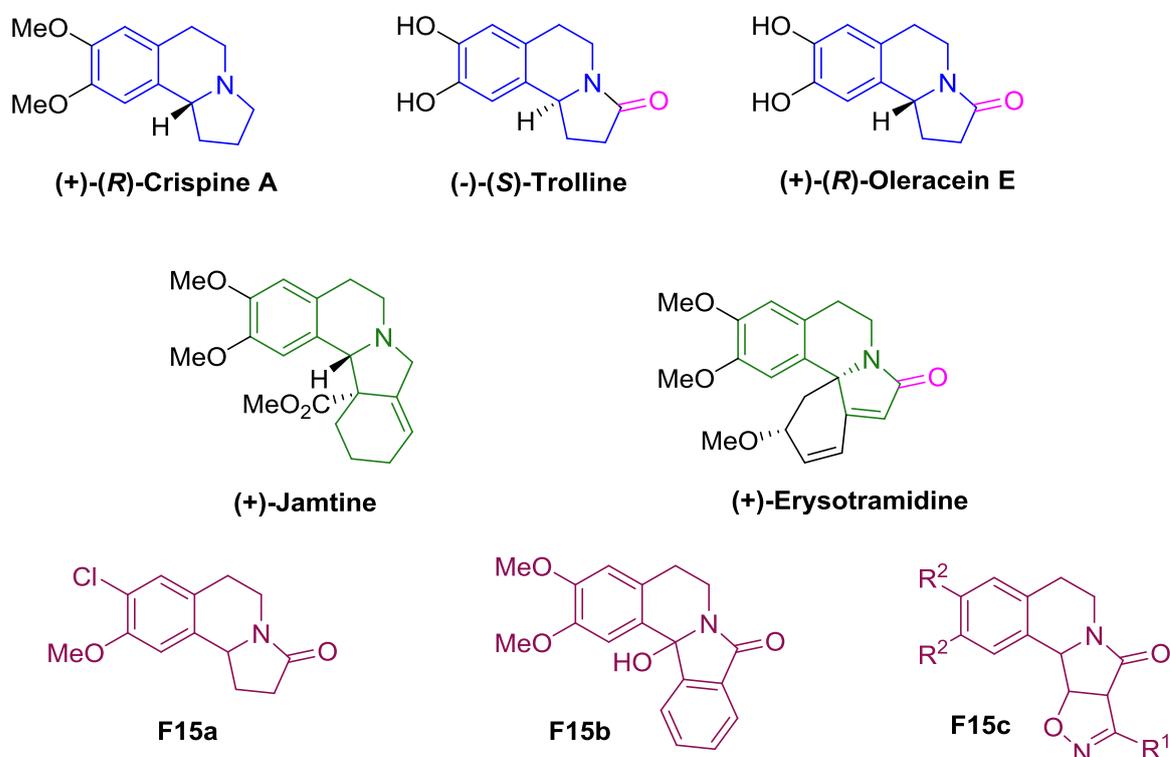


Figure 15 : Structures des pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines d'origine naturelle ou synthétisées.

IV.2. Méthodes de synthèse des dérivés pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines

Lors de cette étude bibliographique, nous avons trouvé un très grand nombre de publications décrivant les synthèses des systèmes pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines et pyrrolo[2,1-*a*]benzazépines. Cinq principales méthodes ont été relevées parmi lesquelles : la combinaison Pummerer-Mannich adoptée par Padwa en 2003 pour une synthèse diastéréosélective de la Jamtine,¹²⁴ la réaction de Pictet-Spengler grâce à laquelle Gurram et

coll.¹²⁵ ont pu obtenir la Crispine et son antipode. Les analogues de ces derniers ont pu aussi être obtenus *via* la réaction de Schmidt.¹²⁶ La cyclisation, dans des conditions acides, *via* la formation des *N*-acyliminiums demeure néanmoins la voie la plus efficace et la plus utilisée.¹²⁷⁻¹³⁷

Notre objectif étant de proposer un nouvel accès facile et rapide à un analogue de la Crispine A, nous avons souhaité rapporter quelques synthèses originales de ce composé. Deux stratégies peuvent être retenues dont la première consiste à construire les cycles AB puis incorporer le cycle C *via* un processus *N*-alkylation-cyclisation (Schéma 102, voie 1) comme dans la synthèse de Meyer et Opatz.¹³⁸

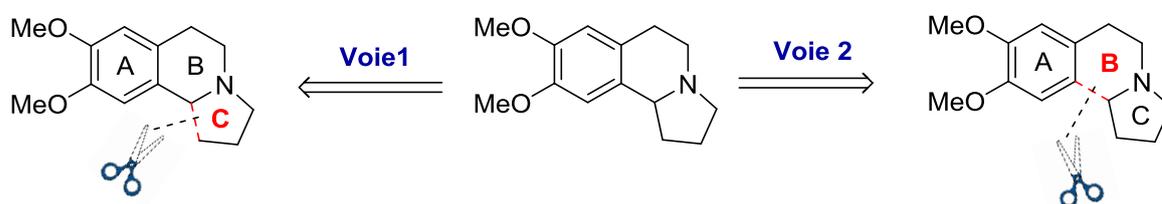


Schéma 102 : Voies d'accès à la (±)-Cripsine A.

Afin de former le précurseur **S103b**, les auteurs ont eu recours à la réaction de Bischler Napieralski à partir de la diméthoxyphénéthylamine **S103a** (Schéma 103). L'addition d'acide cyanhydrique à l'imine conduit à la formation de la 1-cyano-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **S103c**. L'étape clé de cette synthèse consiste à déprotoner l'aminonitrile à basse température suivie de l'addition-1,4 sur l'acroléine puis réduction monotopie de l'intermédiaire formé, conduisant ainsi à la formation de la Crispine A en version racémique avec un rendement de 13%. Cette synthèse qui comporte six étapes à partir de l'amine commerciale, peut être considérée comme très intéressante. Cependant, le faible rendement, dû à une réaction secondaire d'élimination de l'acide cyanhydrique lors de l'étape de déprotonation de l'intermédiaire de Strecker **S103c**, constitue un réel inconvénient.¹³⁸

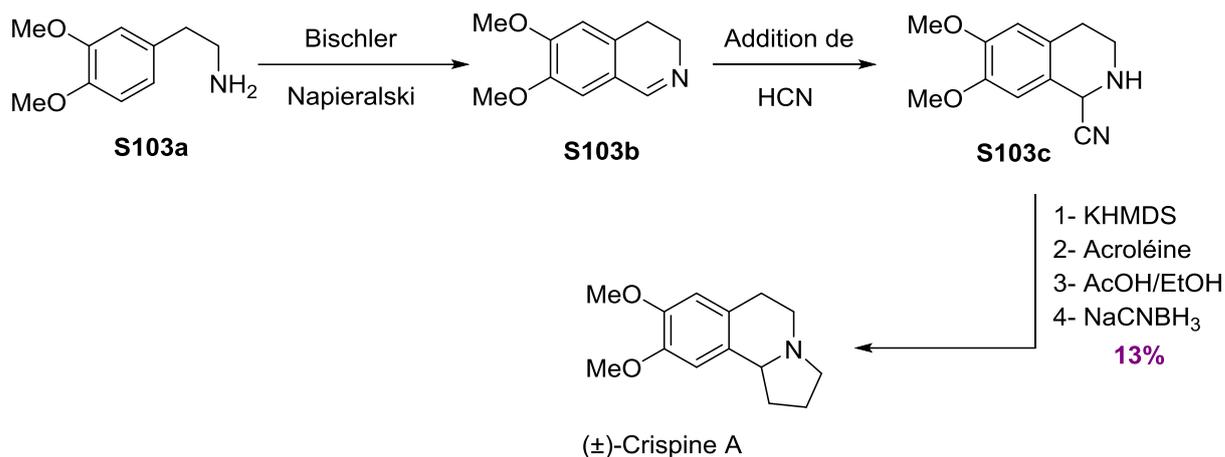


Schéma 103 : Synthèse de la (±)-Crispine A selon Meyer et Opatz.

Hurvois et coll.¹³⁹ ont relevé les limites de la stratégie précédente en proposant une synthèse plus efficace et énantiosélective et partant d'un motif tétrahydroisoquinoléine *N*-substitué. La formation du motif (AB) est réalisée dans leurs travaux à partir de la condensation de l'acide 3,4-diméthoxyacétique et la méthylbenzylamine suivie de la réduction de la fonction amide résultante. La structure désirée **S104a** est ensuite obtenue par la cyclisation de Pictet-Spengler. L'originalité de cette stratégie réside dans la méthode de cyanation par voie électrochimique. En effet, la tétrahydroisoquinoléine **S104a** se transforme une première fois *via* une catalyse rédox en radical cation puis une deuxième fois en radical neutre et enfin en iminium correspondant. Le produit désiré **S104b** est ensuite obtenu par une addition diastéréosélective d'anions cyanures. L' α -aminonitrile **S104b** est alkylé par emploi du dérivé iodé correspondant (alcool protégé sous sa forme éther O-THP ou aldéhyde sous forme de dioxolane), les intermédiaires obtenus subissent ensuite une décyanation réductrice et diastéréosélective par ajout d'hydrures. Pour la suite, Hurvois et coll. proposent deux voies de synthèse : la première consiste à construire le cycle pyrrolidine par déprotection de l'alcool et de l'amine suivie de la chloration de l'alcool en milieu acide. La (-)-Crispine A est obtenue à partir de l' α -aminonitrile **S104b** en 6 étapes et 47% de rendement. Dans la deuxième stratégie, l'équipe propose une hydrogénolyse catalytique de l'amine puis de l'acétal en milieu acide conduisant ainsi à la formation d'un intermédiaire iminium qui est réduit à son tour par action du cyanoborohydrure de sodium. Le même produit naturel a été synthétisé en 5 étapes et 53% de rendement (*Schéma 104*).

*Développement d'une approche simple et efficace vers des dérivés pyrrolo[2,1-a]isoquinolines
et analogues*

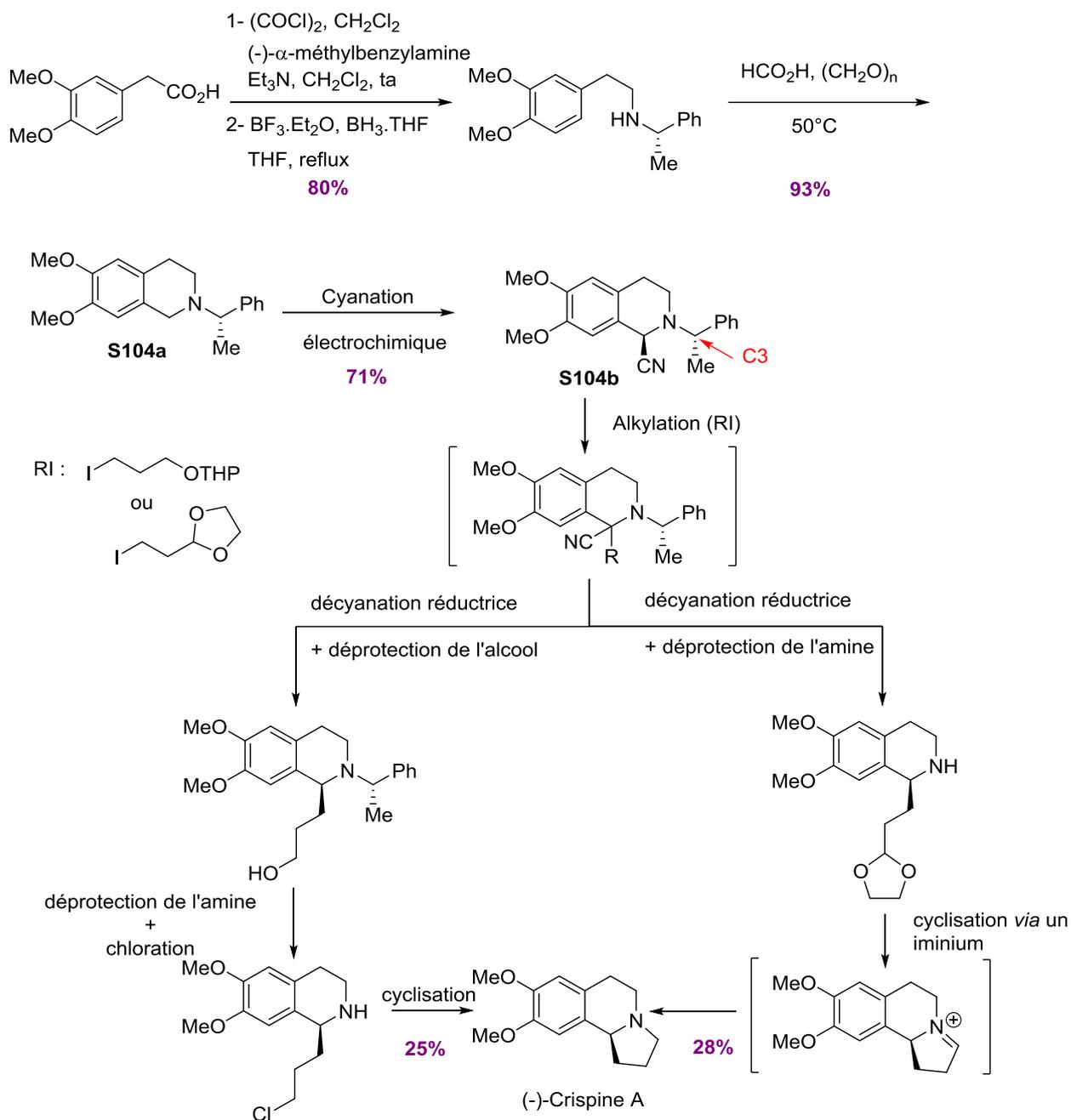


Schéma 104 : Synthèse de la (-)-Crispine A selon Hurvois.

Cette synthèse originale donne de très bons rendements globaux (25 et 28%). Néanmoins, elle demeure assez longue et la présence d'un excès d'anions cyanures entraînant une déprotonation compétitive sur le carbone C3 représentent les inconvénients majeurs de cette stratégie.

La seconde stratégie de synthèse, pour accéder à la Crispine A, consiste à construire d'abord le cycle C puis différentes méthodes de cyclisation peuvent être appliquées pour former la liaison entre les cycles A et C (Schéma 102, voie 2).

En 2007, King et coll.¹⁴⁰ ont adopté cette stratégie et ont réussi à synthétiser la Crispine A en version racémique, en trois étapes et 55% de rendement global *via* la cyclisation de l'intermédiaire *N*-acyliminium (*Schéma 105*).

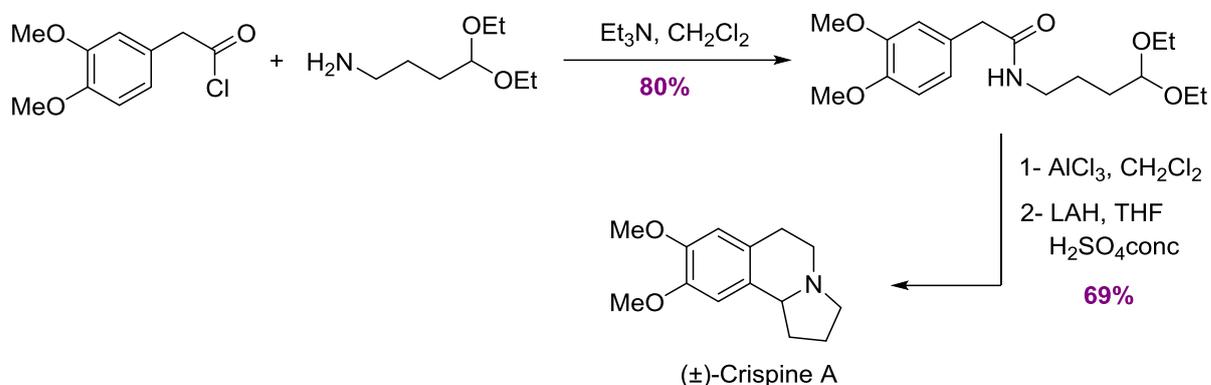


Schéma 105 : Synthèse de la (±)-Crispine A selon King.

Quelques années plus tard, Tang et coll.¹⁴¹ ont opté pour la même stratégie dans le but de synthétiser cette fois des analogues du même produit naturel. L'étape clé de cette synthèse consiste en une séquence de type 5-*endo*-halolactamisation-oxydation à partir de l'amide **S106a**, qui permet de former le lactame α,β -insaturé γ -hydroxylé **S106b**. Ce dernier est soumis à une cyclisation de type Pictet-Spengler menant à la formation d'un analogue de la Crispine A, **S106c** (*Schéma 106*).

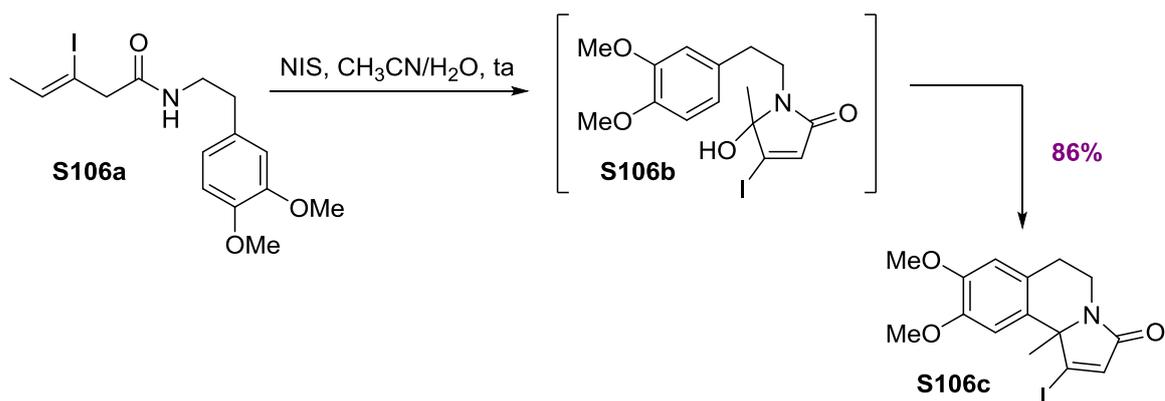


Schéma 106 : Synthèse d'un précurseur de la (±)-Crispine A selon Tang.

Au regard des travaux de la littérature, il nous a paru judicieux d'opter pour la deuxième voie de synthèse (*Schéma 102*) qui demeure toutefois la plus exploitée et nous avons cherché à utiliser les synthons **3a-b** dans ce sens.

IV.3. Travaux personnels

Dans la continuité de nos travaux basés sur l'étude de la réactivité des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées **3a** et **3b**, nous avons choisi dans ce travail d'utiliser ces composés comme substrats de base dans la préparation de nouvelles structures de type pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine et pyrrolo[2,1-a]benzazépine. Ainsi, des analogues de la Crispine A et d'autres composés potentiellement intéressants en chimie médicinale pourraient être obtenus selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous (Schéma 107).

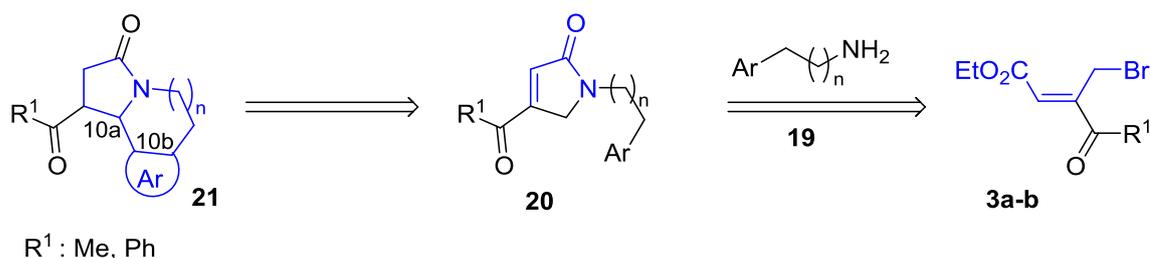


Schéma 107 : Voie rétrosynthétique d'accès aux pyrroloisoquinoléines à partir des cétones **3a** et **3b**.

Notre objectif est de développer une séquence originale, en un nombre limité d'étapes. Dans un premier temps, nous avons envisagé de condenser des amines primaires portant un noyau riche en électrons **19** sur les dérivés bromés **3a-b** donnant ainsi une famille de γ -lactames α,β -insaturés **20**. Ces derniers peuvent être soumis, dans des conditions acides appropriées, à des réactions de cyclisation de type Friedel-Crafts qui permettent la formation de la liaison C10a-C10b en vue de construire le modèle ABC des pyrroloisoquinoléines (Schéma 107).

IV.3.1. Optimisation des conditions de formation des lactames

Dans le but d'exploiter au mieux les synthons **3a** et **3b** dans cette stratégie, nous avons débuté notre étude par la mise au point des conditions opératoires en travaillant d'abord avec le bromure allylique à cétone méthylée **3b** (Schéma 108, tableau 15).

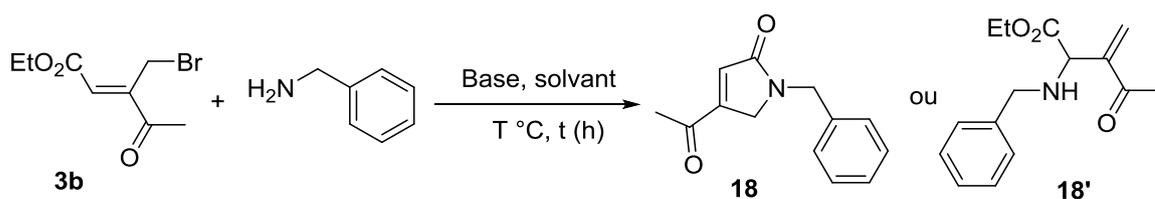


Schéma 108 : Réaction de la cétone **3b** avec la benzylamine.

Tableau 15 : Optimisation des conditions d'addition de la benzylamine sur **3b**.

Essai	Amine (n. éq.)	Base (n. éq.)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Composé 18/18'
1	1	Et ₃ N (1)	Toluène	25	4	18' (traces) + dégradation
2	1	DABCO (1)	Toluène	25	1	Dégradation
3	1	DIPEA (1)	Toluène	25	7	Dégradation
4	1	K ₂ CO ₃ (1)	Toluène	25	24	18' (traces) + dégradation
5	2	-	Bromobenzène	reflux	1	18 (52%)

Comme évoqué au chapitre 2, le couplage d'amines primaires avec des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées dépend essentiellement de la base et du solvant utilisés. Il est connu dans la littérature que ces réactions nécessitent la présence d'une base pour piéger l'acide bromhydrique dégagé lors de l'addition. Dans un premier temps, l'addition d'un équivalent de triéthylamine dans le toluène à 25 °C s'avère inefficace et conduit principalement à la dégradation du produit de départ accompagné de traces du produit d'addition-élimination (Tableau 15, essai 1). Les mêmes résultats ont été obtenus en utilisant une base minérale à savoir le carbonate de potassium (Tableau 15, essai 4). Conformément aux travaux cités précédemment, utilisant le DABCO comme base et nucléophile favorisant ainsi des réactions de type S_N2', nous l'avons mis en réaction avec le bromure allylique **3b**, puis ajouté, après une heure d'agitation, la benzylamine (Tableau 15, essai 2). Le milieu réactionnel qui était de couleur claire s'est rapidement noirci. Le suivi par CCM révèle l'apparition de plusieurs tâches indiquant ainsi la dégradation du milieu réactionnel. Ces résultats pourraient s'expliquer par la sensibilité du produit de départ, ou éventuellement des intermédiaires formés, aux conditions basiques. De même, nous n'observons avec la base de Hünig, encombrée et non nucléophile, aucune amélioration (Tableau 15, essai 3). Devant ces résultats peu concluants, nous avons repris la méthode publiée par notre équipe quelques années auparavant et qui montre que l' α -bromométhylfumarate de diméthyle conduit, en présence de deux équivalents d'amines au reflux de bromobenzène, aux lactames α,β -insaturés.¹⁴² Nous avons donc soumis notre substrat modèle à ces conditions qui ont mené après une heure d'agitation puis purification à la formation du produit de cyclisation attendu **18** avec un rendement de 52% (Tableau 15, essai 5).

Sur le plan mécanistique, le premier équivalent d'amine s'additionne sur les bromures **3a** et **3b** via une réaction de type aza-Michael en formant un bromure d'ammonium intermédiaire, alors que le deuxième équivalent réagit selon le même processus d'addition-élimination pour conduire à la formation de l'amine allylique dont la cyclisation 5-*exo*-trig, fournit les lactames α,β -insaturés désirés **18** (Schéma 109).¹⁴³

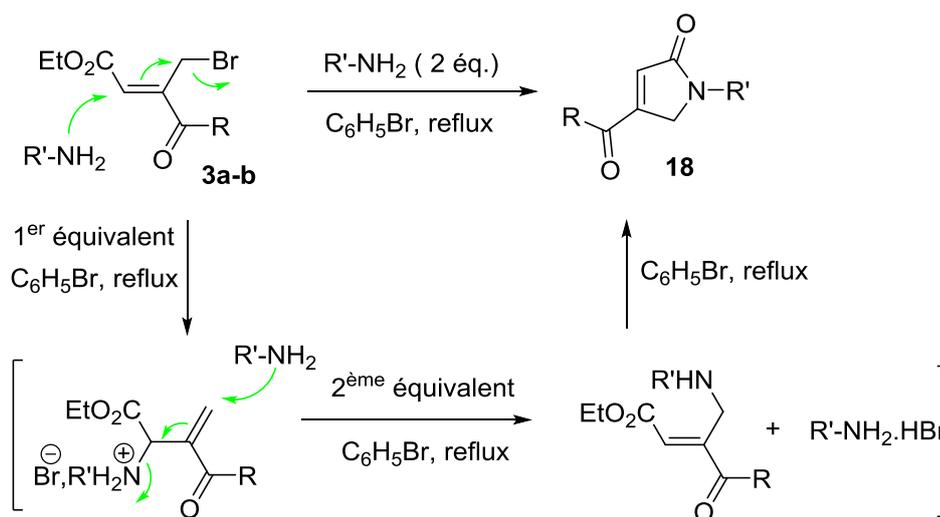
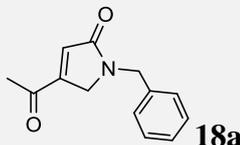
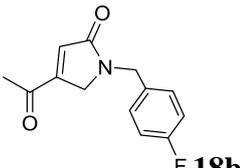
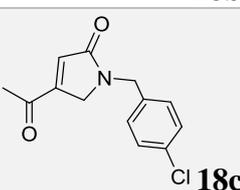
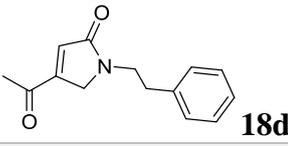
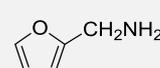
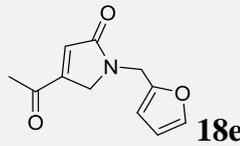
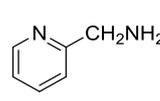
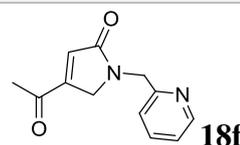
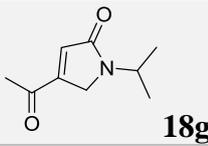
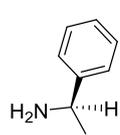
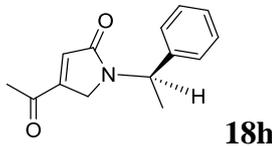


Schéma 109 : Bilan et mécanisme réactionnel proposé pour la formation des 4-acétylpyrrol-2(5*H*)-ones.

Dans ces conditions opératoires, au reflux de bromobenzène, la méthodologie a été étendue à un panel d'amines primaires pour la synthèse d'une série de 4-acétylpyrrol-2(5*H*)-ones **18a-h** avec des rendements allant de 45 à 90% (Tableau 16).

Tableau 16 : Synthèse des 4-acétyl-*N*-1-alkyl-1H-pyrrol-2(5*H*)-ones **18a-h**.

Essai	Amine (2 éq.)	Temps (h)	Composé 18	Rdt (%)
1	PhCH ₂ NH ₂	1	 18a	59
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	1	 18b	49
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	0,5	 18c	48
4	PhCH ₂ CH ₂ NH ₂	0,5	 18d	45
5		2	 18e	71
6		2,5	 18f	56
7	<i>i</i> -PrNH ₂	1	 18g	71
8		1	 18h	90

Malgré ces bons résultats, l'extension de notre méthode à d'autres amines pouvant conduire aux structures isoquinoléiniques escomptées, nous a incité à améliorer nos conditions opératoires en changeant deux paramètres, en particulier le solvant et la température. En effet, la toxicité du bromobenzène et la haute température du reflux (156 °C) sont considérées comme les deux inconvénients majeurs de cette méthodologie. Ainsi, nous avons décidé de

remplacer le bromobenzène par un autre solvant apolaire tel que le toluène et d'opérer à la température de 40 °C (*Schéma 110*).

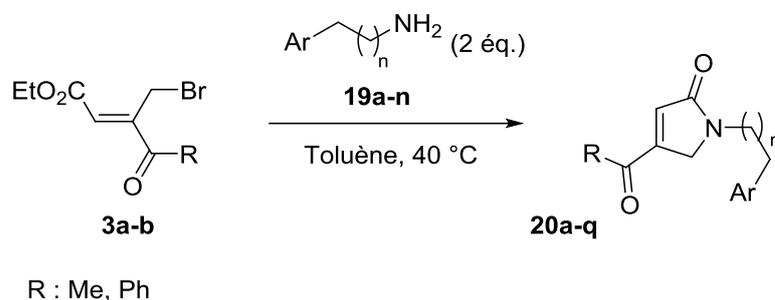


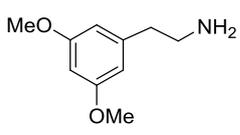
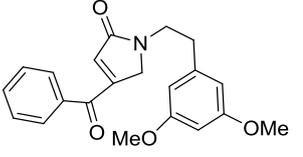
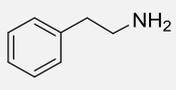
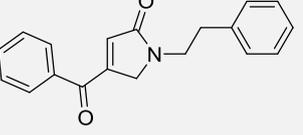
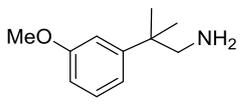
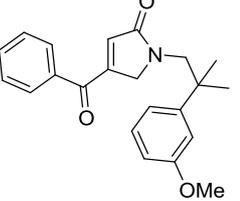
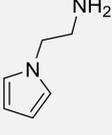
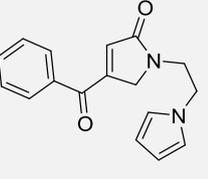
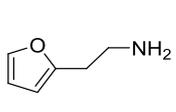
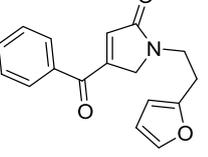
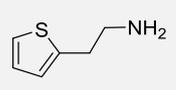
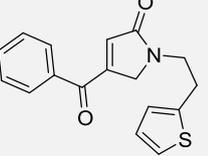
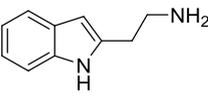
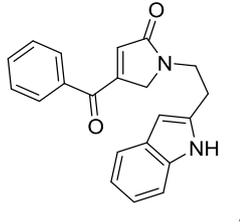
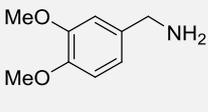
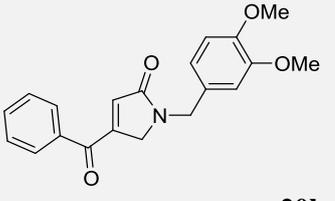
Schéma 110 : Réaction d'addition optimisée d'amines primaires aux cétones **3a** et **3b**.

Dans ces conditions, nous avons isolé une famille de pyrrol-2-ones **20a-q** aussi bien en série phénylcétone (Tableau 17, essai 1-14) ou en série méthylcétone (Tableau 17, essai 15-17) avec des temps de réaction plus longs et en utilisant des amines primaires comportant des noyaux aromatiques riches en électrons (*Tableau 17*).

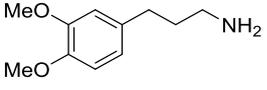
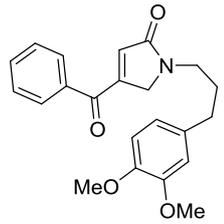
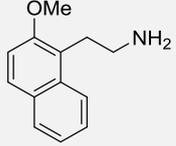
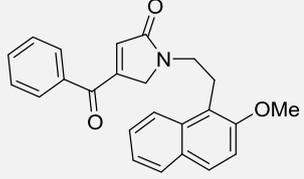
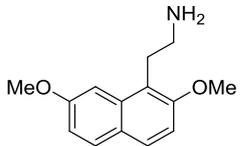
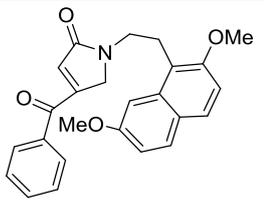
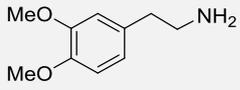
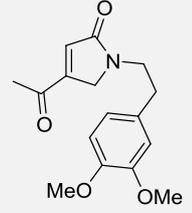
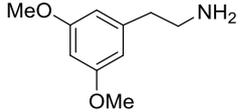
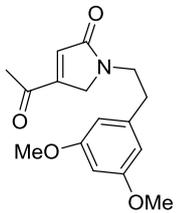
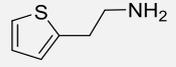
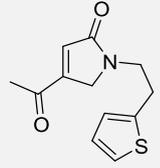
Tableau 17 : Synthèse des 4-acyl-N-1-alkyl-1H-pyrrol-2(5H)-ones **20a-q**.

Essai	Amines 19a-n (2 éq.)	Temps (h)	Composé 20	Rdt (%)
1	 19a	4	 20a	78
2	 19b	5	 20b	85
3	 19c	3	 20c	37

Développement d'une approche simple et efficace vers des dérivés pyrrolo[2,1-a]isoquinoléines et analogues

4	 <p>19d</p>	32	 <p>20d</p>	59
5	 <p>19e</p>	6	 <p>20e</p>	83
6	 <p>19f</p>	2	 <p>20f</p>	64
7	 <p>19g</p>	4	 <p>20g</p>	53
8	 <p>19h</p>	72	 <p>20h</p>	55
9	 <p>19i</p>	4	 <p>20i</p>	85
10	 <p>19j</p>	6	 <p>20j</p>	78
11	 <p>19k</p>	24	 <p>20k</p>	46

*Développement d'une approche simple et efficace vers des dérivés pyrrolo[2,1-a]isoquinoléines
et analogues*

12	 19l	4	 20l	69
13	 19m	5	 20m	48
14	 19n	5	 20n	63
15	 19a	24	 20o	50
16	 19d	7	 20p	45
17	 19h	13	 20q	80

Les rendements varient, ici aussi, entre 37 et 85% montrant que la double S_N2' et la cyclisation peuvent se faire efficacement à température peu élevée. Notre stratégie vise dans un premier temps la formation de ces lactames (cycle C), suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts-addition de Michael ayant pour but l'agencement du motif tricyclique ABC de molécules de type pyrroloisoquinoléines (*Schéma 111*).

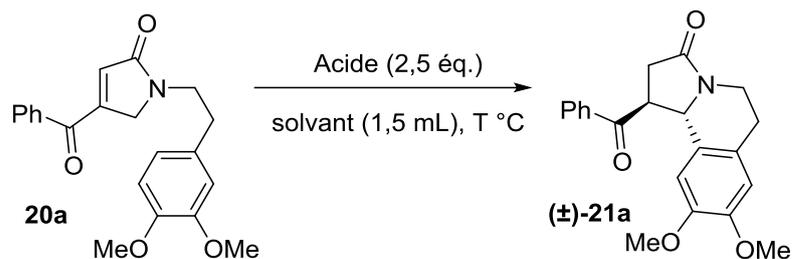


Schéma 111 : Réaction de cyclisation des pyrrol-2-ones **20**.

L'optimisation de cette deuxième séquence réactionnelle a nécessité la sélection d'une série d'acides de Lewis et de Brønsted^{144,145} pour réagir avec un lactame modèle **20a** comportant un noyau aromatique substitué par deux groupements méthoxy en position para et méta, ce qui donne un système aromatique riche en électrons (*Tableau 18*).

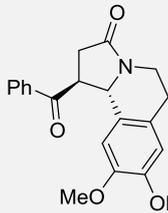
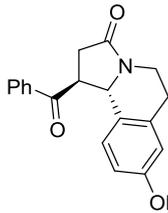
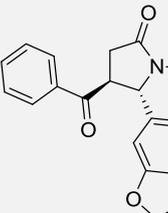
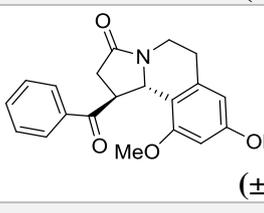
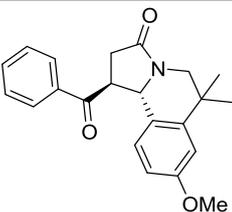
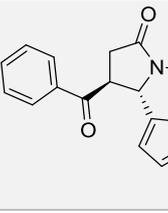
Tableau 18 : Optimisation des conditions de cyclisation.

Essai	Acide	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	SnBr ₄	CH ₂ Cl ₂	25	24	0[a]
2	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	25	24	0[a]
3	BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	48	0[a]
4	FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	7	0[b]
5	BF ₃ .Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	25	24	3
6	BF ₃ .Et ₂ O	(CH ₂ Cl) ₂	83,5	12	25
7	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	48	40
8	AlBr ₃	CH ₂ Cl ₂	25	24	7
9	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	25	16	62
10	TfOH	CH ₂ Cl ₂	25	2	78
11	TFA	[c]	25	6	78
12	AcOH	[c]	25	4	0[a]
13	AcOH	(CH ₂ Cl) ₂	83,5	48	0[b]

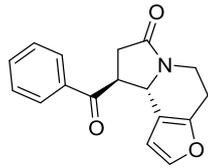
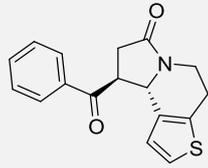
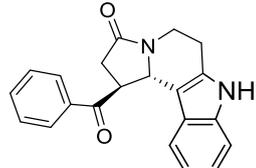
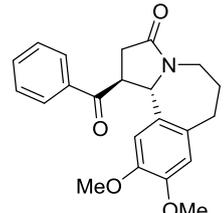
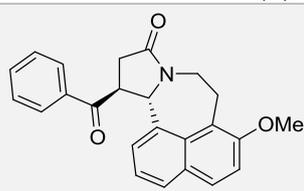
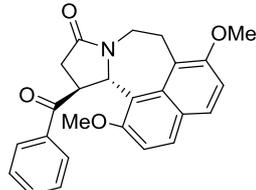
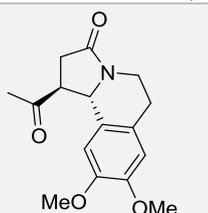
[a] Récupération totale de **20a**. [b] Décomposition de **20a**. [c] TFA ou AcOH (2,5 équ.) pur.

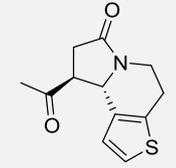
Les premiers essais de cyclisation ont été réalisés en présence de 2,5 équivalents d'acides de Lewis tels que SnBr₄, TiCl₄ et BCl₃ (Tableau 18, essais 1-3) à température ambiante dans le dichlorométhane et ont conduit à la récupération totale du substrat de départ. L'utilisation de FeCl₃ induit la dégradation totale du lactame **20a** (Tableau 18, essai 4). Dans les mêmes conditions, le traitement de ce dernier en présence de BF₃.Et₂O a conduit à l'obtention du produit attendu avec un rendement très faible (Tableau 18, essai 5), qui a été légèrement amélioré en portant le milieu réactionnel au reflux de dichloroéthane (Tableau 18, essai 6). Avec le tribromure d'aluminium, nous obtenons des résultats comparables (Tableau 18, essai 8). Dans cette série, le trichlorure d'aluminium et le triméthylsilyltrifluorométhane sulfonate se sont révélés être les réactifs les plus performants avec lesquels les rendements en composé isolé ont atteint respectivement 40 et 62% (Tableau 18, essais 7-9). Cependant, le triflate de triméthylsilane est connu pour sa sensibilité à l'humidité et se dégrade en formant l'acide correspondant (TfOH) qui pourrait éventuellement intervenir dans la cyclisation étudiée. C'est pourquoi, nous avons choisi de traiter le lactame **20a** par 2,5 équivalents de TfOH dans le dichlorométhane à température ambiante, et le composé **21a** a été isolé avec un rendement de 78% (Tableau 18, essai 10). Dans la série des acides de Brønsted, l'acide acétique pur à température ambiante ou au reflux de dichloroéthane s'est révélé sans action sur le lactame **20a** et a conduit dans le premier cas à la récupération totale du produit de départ, et à sa décomposition dans le deuxième cas. Pour le dernier essai, les conditions de Royer¹⁴⁶ (TFA pur) appliquées à des composés ressemblant aux nôtres se sont révélées efficaces et nous ont permis d'isoler le composé escompté **21a** avec un rendement de 78% et un temps de réaction relativement court par rapport aux autres essais (Tableau 18, essai 11). Il est important de signaler que les temps de réaction mentionnés dans le tableau précédent correspondent, selon un suivi CCM, aux temps de disparition du produit de départ par suite d'une conversion totale ou d'une dégradation. Bien que l'acide triflique ait donné des résultats similaires à ceux obtenus avec l'acide trifluoroacétique, ce dernier a été choisi pour la suite des travaux. Ainsi, nous avons soumis la famille des pyrrol-2-ones **20a-q** à ces conditions réactionnelles optimisées. Une famille de β-acétyl et β-benzoyl pyrrolo[2,1-a]isoquinoléines et analogues (±)-**21a-q** a été ainsi obtenue avec des rendements allant de 43 à 93% (Tableau 19).

Tableau 19 : Synthèse d'une série de composés tricycliques (±)-**21a-q**.

Essai	Lactame 20	Temps (h)	Composé 21	Rdt (%)
1	20a	6	 (±)- 21a	78
2	20b	5	 (±)- 21b	68
3	20c	3	 (±)- 21c	73
4	20d	4	 (±)- 21d	78
5	20e	96	Pas de cyclisation (±)- 21e	0
6	20f	4	 (±)- 21f	67
7	20g	5	 (±)- 21g	86

Développement d'une approche simple et efficace vers des dérivés pyrrolo[2,1-a]isoquinoléines et analogues

8	20h	7	 <p>(±)-21h</p>	85
9	20i	24	 <p>(±)-21i</p>	93
10	20j	6	 <p>(±)-21j</p>	85
11	20k	72	Pas de cyclisation (±)-21k	0
12	20l	7	 <p>(±)-21l</p>	47
13	20m	7	 <p>(±)-21m</p>	47
14	20n	6	 <p>(±)-21n</p>	88
15	20o	24	 <p>(±)-21o</p>	54

16	20p	12	 <p>(±)-21p</p>	43
17	20q	13	 <p>(±)-21q</p>	47

Les quatre premiers essais (Tableau 19) montrent bien que la cyclisation se fait systématiquement en para d'un groupement donneur, et aucune cyclisation en ortho n'a été observée, probablement à cause d'une potentielle gêne stérique. Cependant, avec le lactame non substitué sur l'atome d'azote par un groupement riche en électrons **20e**, aucune cyclisation n'a lieu ce qui illustre parfaitement l'effet électronique des groupements aromatiques sur le processus de cyclisation de type substitution électrophile aromatique. D'autre part, les meilleurs rendements ont été enregistrés avec les composés ayant des noyaux hétéroaromatiques riches en électrons de type pyrrole, furane, thiophène ou encore indole **21g-j**. Afin de diversifier cette famille de composés tricycliques, nous avons choisi d'examiner la réactivité du groupement naphthyle en tant que π -nucléophile dans cette séquence réactionnelle. Les composés de cyclisation **21m** et **21n** ont été isolés avec des rendements respectifs de 47 et 88% et des temps de réaction comparables. Le faible rendement observé avec le naphthalène monométhoxylé (Tableau 19, essai 13) peut s'expliquer par l'absence du groupement méthoxy en position C-7 qui rend le lactame **20m** moins réactif. Dans le but d'explorer la faisabilité de la réaction, nous avons aussi étudié l'effet de la longueur de la chaîne carbonée entre l'atome d'azote et le cycle aromatique. Si le composé **20l** ayant une chaîne *N*-propyle conduit conformément à nos attentes au produit de cyclisation **21i** avec un rendement moyen de 47%, avec son analogue *N*-méthylé, **20k**, nous n'avons pas observé de cyclisation. Des résultats similaires ont été observés dans les travaux de Shengule et coll. en 2012.¹³⁵

Nous avons, par ailleurs, comparé la réactivité des pyrrol-2-ones portant le motif méthylcétonique avec son analogue phénylcétonique et, nous avons soumis les lactames **20o-q** aux conditions optimisées. Les produits de cyclisation correspondants ont été obtenus après

des temps de réaction relativement plus longs en comparaison avec leurs homologues γ -benzoylé et des rendements plus faibles. Ceci peut s'expliquer encore une fois par la sensibilité de la cétone méthylée aux conditions acides. L'analyse RMN ^1H et ^{13}C des bruts des composés **21a-q** n'a révélé la présence que d'un unique diastéréoisomère, nous avons donc tenu à confirmer la stéréochimie des composés isolés. L'analyse par diffraction des rayons X, des composés purs **21a** et **21h** confirme que la relation stéréochimique entre le groupement benzoylé C-1 et la liaison C10a-C10b est de type trans comme il est illustré sur la figure 16.

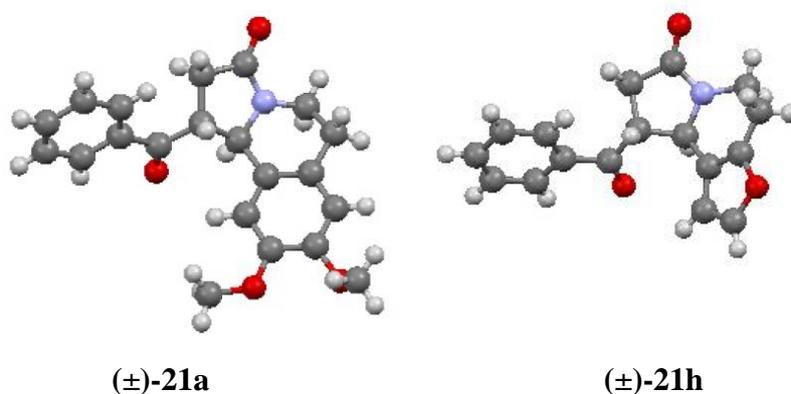


Figure 16 : Structures obtenues par diffraction RX des composés **(±)-21a** et **(±)-21h**.

Ayant développé une stratégie de synthèse, diastéréosélective et relativement courte, d'analogues de produits naturels et de structures pouvant être dotées d'activités biologiques, nous nous sommes intéressés par la suite à l'étude mécanistique de cette réaction. Pour cela, nous nous sommes focalisés principalement sur les travaux de l'équipe de Dalla¹⁴⁷ qui a isolé des structures similaires en chauffant des hydroxylactames dans le tétrachloroéthane utilisé comme solvant. En effet, à 147 °C, ce dernier se décompose en libérant une faible quantité d'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel nécessaire à la formation du produit de cyclisation désiré (*Schéma 112*).

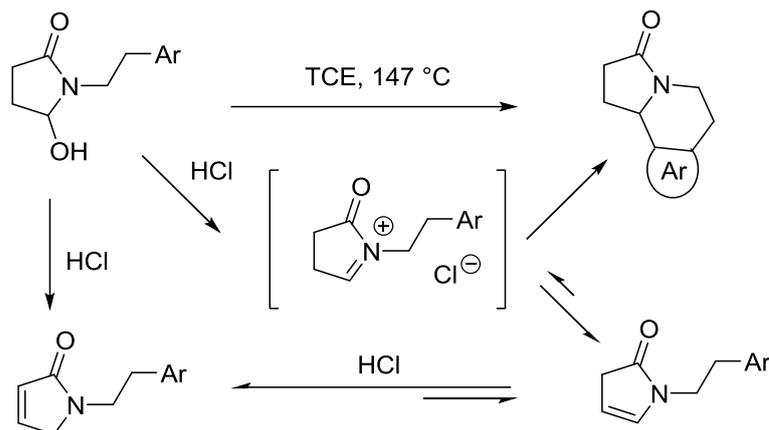


Schéma 112 : Mécanisme réactionnel de cyclisation proposé par Dalla.

Nielsen et coll.¹⁴⁸ ont aussi montré en 2011 qu'en présence des catalyseurs Hoveyda-Grubbs I et II (5% molaire) et au reflux du *m*-xylène, le produit de cyclisation de Friedel-Crafts est isolé. Ils ont aussi observé qu'à plus basse température, l'ajout de TFA est nécessaire à la cyclisation. Cette réaction est probablement due au fait qu'à 138 °C le catalyseur se dégrade en dégageant de l'acide chlorhydrique favorisant ainsi la réaction de cyclisation de Friedel-Crafts des ces lactames substitués sur l'atome d'azote par un noyau aromatique riche en électrons (*Schéma 113*).

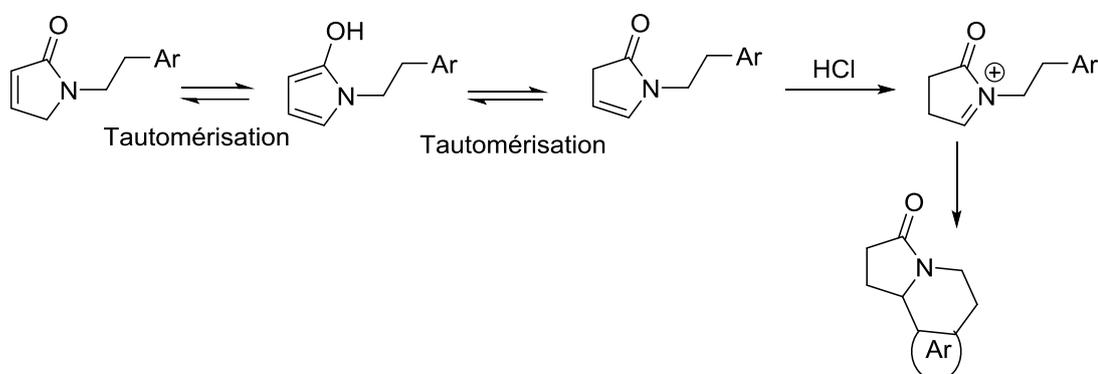


Schéma 113 : Mécanisme réactionnel de cyclisation proposé par Nielsen.

L'originalité de ces deux méthodes nous a incité à les reproduire avec notre lactame **20a** dans le tétrachloroéthane d'une part et *m*-xylène d'autre part. Nous n'avons récupéré que des produits de dégradation dus principalement à la haute sensibilité des composés **20a-q** à ces hautes températures et au rôle du groupement acyle en position C-4 dans le mécanisme réactionnel.

Dans le même sens, un analogue du lactame **20a** non acylé a été préparé suite à une double alkylation de la diméthoxyphénéthylamine **19a** suivie d'une métathèse cyclisante. Le lactame

α,β -insaturé **23** ainsi formé est soumis à nos conditions de cyclisation optimisées (2,5 équivalents de TFA pur et à température ambiante). Une agitation de 24 heures étant, cependant, nécessaire pour observer un début de conversion du lactame **23**, nous avons par conséquent chauffé le mélange à 50 °C pour obtenir après 26 heures d'agitation, le composé escompté **24** avec un rendement de 90% (*Schéma 114*). Ce résultat confirme bien l'hypothèse avancée au départ et qui stipule que la présence du groupement acyle en position C-4 a un rôle dans le mécanisme réactionnel en favorisant la formation d'une énamine conjuguée (*Schéma 115*).

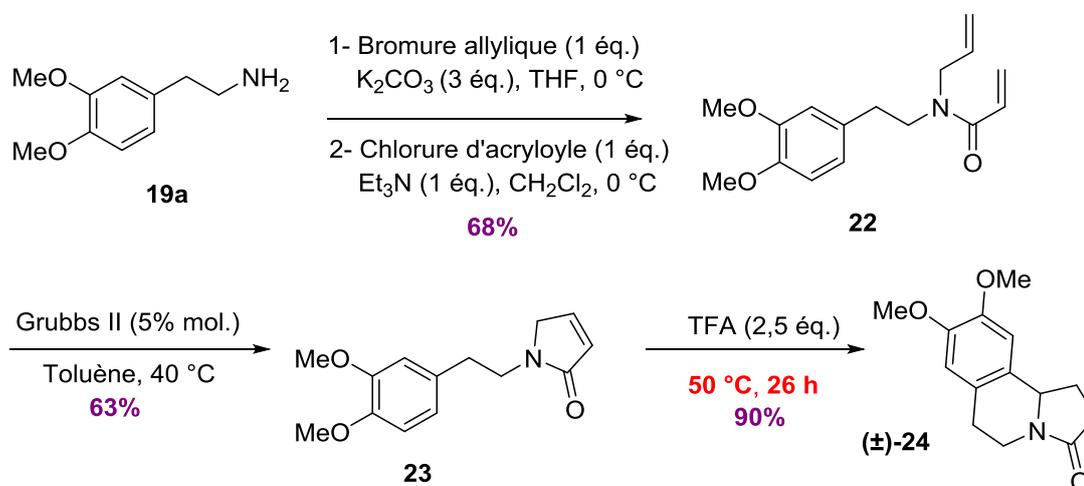


Schéma 114 : Synthèse du composé (±)-**24** à partir de la diméthoxyphényléthylamine.

D'après les résultats expérimentaux et les propositions mécanistiques précédentes de la littérature, nous proposons que dans notre cas aussi, le processus commence par une isomérisation de la double liaison du lactame α,β -insaturé menant à l'intermédiaire **F** qui s'isomérisse à son tour, pour conduire à l'énamine **G**. Contrairement aux travaux de Dalla et Nielsen, cette énamine est stabilisée dans notre cas par conjugaison grâce à la présence du groupe carbonyle. De ce fait un processus de cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts-addition de Michael en présence d'acide de Lewis pourrait être envisageable pour initier la formation de la liaison C10a-C10b *via* l'intermédiaire **I**. Le mécanisme proposé dans la littérature est lui aussi possible. En effet, en présence de TFA, l'intermédiaire réactif *N*-acyliminium **H** peut être formé à partir de l'énamine **G** qui subit une π -cyclisation donnant lieu à la formation du composé désiré **E** (*Schéma 115*).

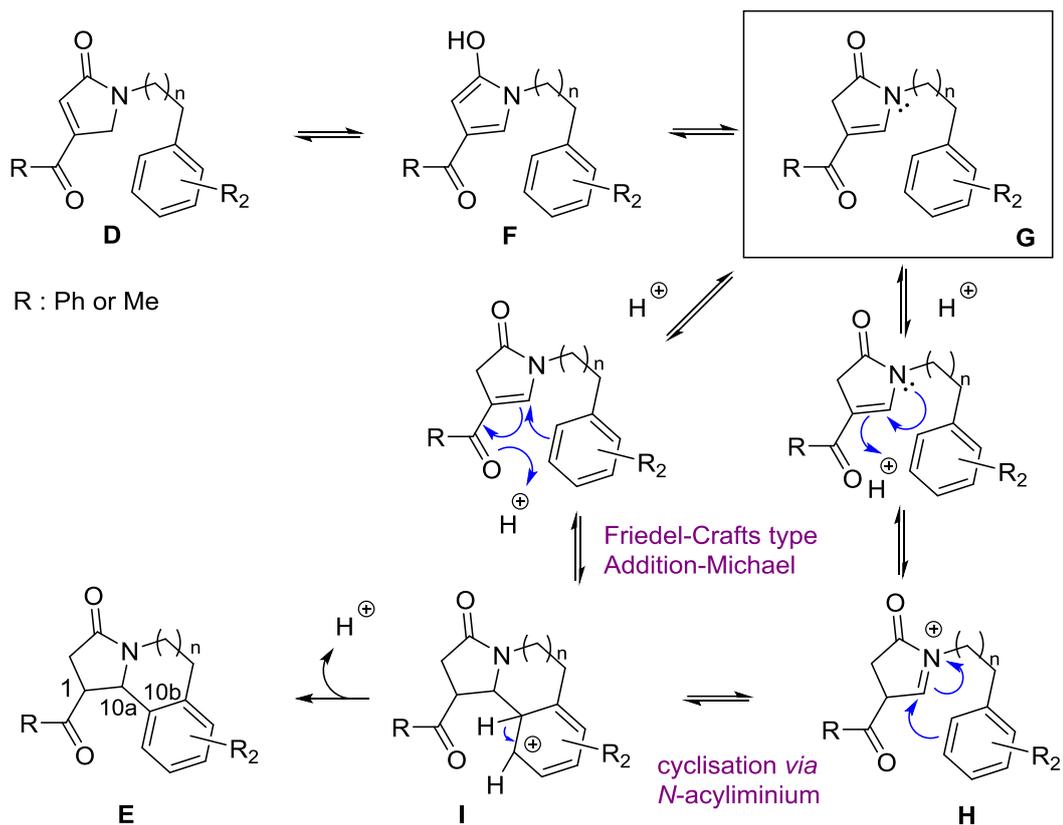
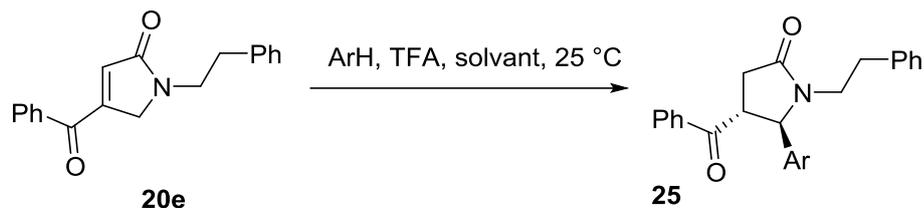


Schéma 115 : Propositions de mécanismes réactionnels pour la formation des composés **(±)-21a-q**.

IV.3.2. Autres applications des pyrrol-2-ones

IV.3.2.a. Réaction de Friedel-Crafts intermoléculaire

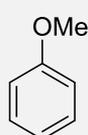
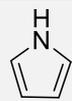
Après avoir exploré les aspects de cette séquence intramoléculaire et compte tenu des résultats encourageants obtenus, nous avons eu l'idée d'examiner la version intermoléculaire (ou bimoléculaire) de cette approche. En effet, les pyrrol-2-ones peuvent faire l'objet, par le même processus, d'une réaction intermoléculaire en présence de substrats riches en électrons tels que l'anisole, le furane ou le pyrrole (*Schéma 116, tableau 20*).



ArH : anisole, furane, pyrrole

Schéma 116 : Synthèse du composé **25** via un processus bimoléculaire.

Tableau 20 : Optimisation des conditions de réaction pour une approche bimoléculaire

Essai	Substrat ArH	n. éq.	TFA (n. éq.)	Solvant	Temps (h)	Composé 26
1		1	2,5	-	16	Dégradation
2		5	2,5	(CH ₂ Cl) ₂	24	Dégradation
3		10	5	(CH ₂ Cl) ₂	72	Dégradation
4		>10	10	(CH ₂ Cl) ₂	72	Dégradation
5		1	2,5	-	1	Dégradation
6		10	2,5	(CH ₂ Cl) ₂	24	32%
7		10	2,5	(CH ₂ Cl) ₂	17	Dégradation

En utilisant l'anisole ou le furane dans les conditions optimisées, nous n'avons malheureusement pas obtenu le produit désiré (Tableau 20, essais 1 et 5). Malgré la disparition totale des substrats de départ, ces essais restent inexploitable. Les autres réactions utilisant l'anisole et le TFA à différentes stœchiométries dans le dichloroéthane, conduisent à des résultats similaires. L'emploi de l'anisole en tant que solvant et agent alkylant en présence de 10 équivalents de TFA (Tableau 20, essai 4), entraîne la formation d'une masse de couleur noire correspondant à un mélange complexe de composés. Seule l'utilisation de 10 équivalents de furane et 2,5 équivalents de TFA dans le dichloroéthane à température ambiante a permis l'obtention du lactame alkylé **25**, en 24 heures, avec un rendement de 32% (Tableau 20, essai 6). Ce faible rendement est dû à des problèmes de solubilité du composé formé lors de l'extraction. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation du pyrrole qui, dans les mêmes conditions, n'a pas fourni le composé escompté. Face à ces résultats, la cyclisation en version intermoléculaire semble être plus difficile à réaliser.

IV.3.2.b. Cyclisation en présence d'une pentynamine

Nous avons réussi à mettre au point, au début de ce chapitre, une séquence réactionnelle relativement simple et courte permettant l'accès à une large famille de dérivés pyrroloisoquinoléines et analogues, en utilisant des amines substituées par des groupements aromatiques riches en électrons. Afin d'explorer la faisabilité de cette stratégie avec d'autres types d'amines, nous l'avons transposée à une pentynamine. Pour ce faire, nous avons commencé par la synthèse de l'amine en question en adoptant la méthodologie rapportée dans la littérature¹⁴⁹ (Schéma 117).

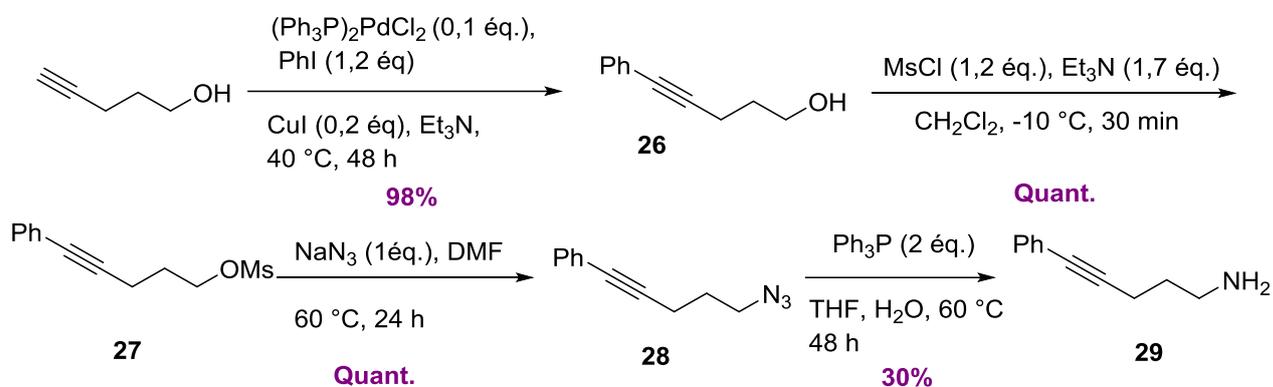


Schéma 117: Synthèse de l'amine **29**.

Ainsi la condensation de l'amine primaire **29** sur le (*Z*)-3-bromométhyl-4-oxo-4-phénylbut-2-énoate d'éthyle **3a** dans le toluène à 40 °C durant 6 heures, conduit à la formation du lactame α,β -insaturé attendu **30** avec un rendement de 51% (Schéma 118).

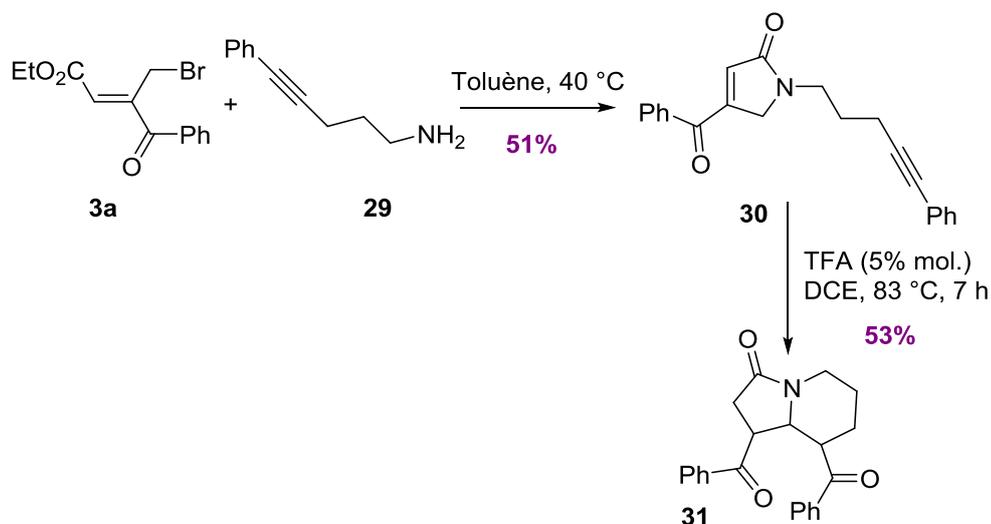


Schéma 118 : Du composé **3a** au lactame bicyclique **31**.

La cyclisation du lactame **30** a, cependant, nécessité l'utilisation d'uniquement 5% molaire de TFA, mais il a fallu chauffer le milieu réactionnel au reflux de dichloroéthane pour obtenir le lactame bicyclique **31** avec un rendement de 53% (Schéma 118). La formation du deuxième carbonyle résulte certainement de l'étape d'hydrolyse (Schéma 119).

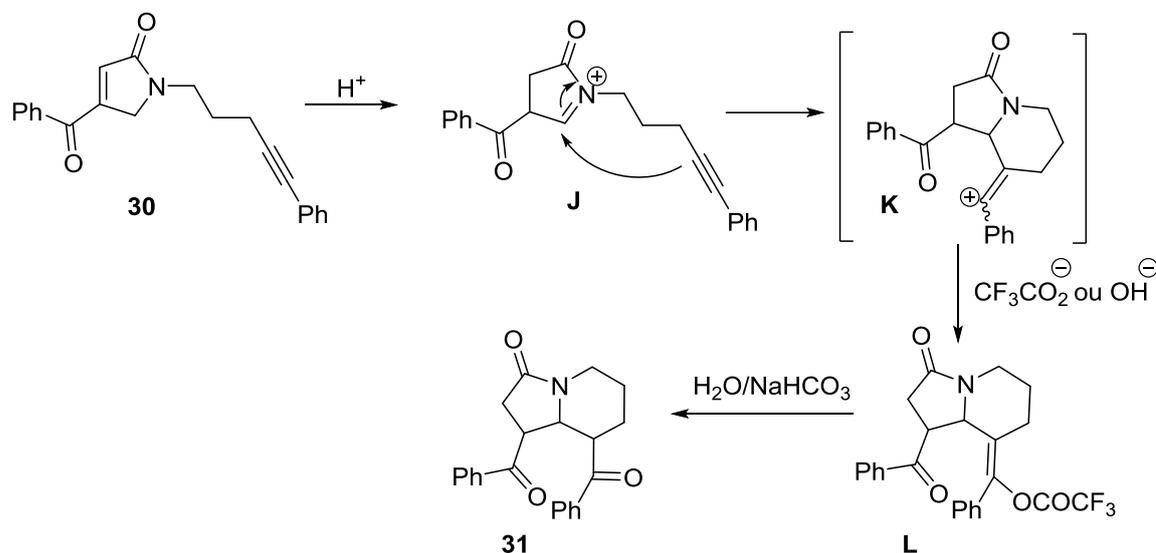


Schéma 119 : Proposition de mécanisme réactionnel pour la formation du composé **31**.

IV.3.2.c. Vers la synthèse d'un analogue alkylé de la Crispine

A partir de ces tétrahydroisoquinoléines synthétisées, des analogues de la (\pm)-Crispine A ont pu être ciblés. Ainsi, par de simples réductions des deux fonctions carbonyles, un analogue alkylé de la Crispine A peut être obtenu en peu d'étapes (Schéma 120).

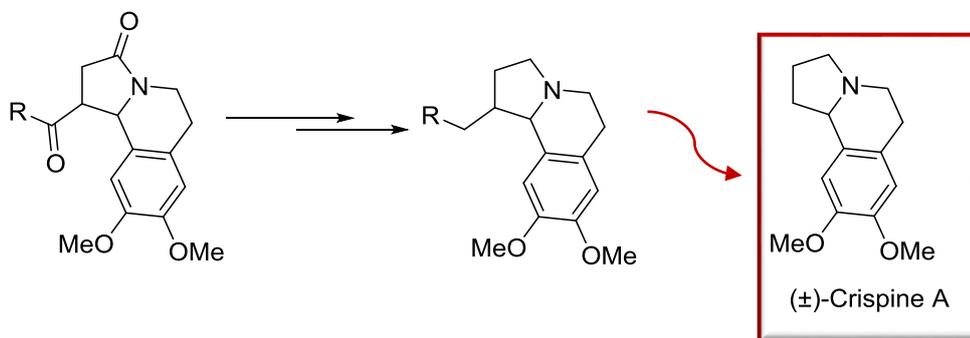


Schéma 120 : Stratégie de synthèse proposée pour la synthèse d'un analogue de la (\pm)-Crispine A.

Pour générer le motif tétrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléinique de la (\pm)-Crispine A à partir du lactame (\pm)-**21a**, il faut réduire les fonctions carbonyles du motif en question. En présence

de LiAlH_4 ,^{126,140} au reflux de THF pendant 7 h, nous isolons l'alcool benzylique **32** avec un rendement de 91% (Schéma 121).

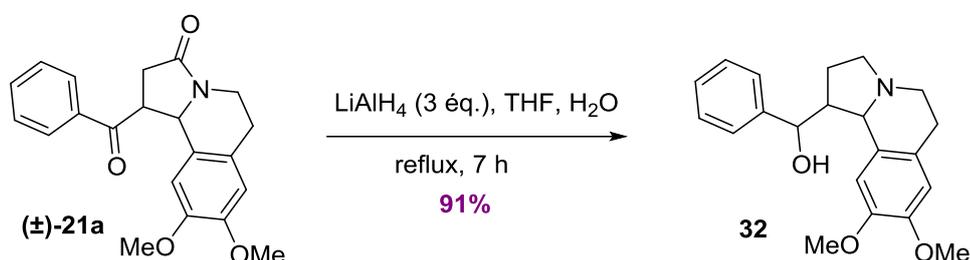


Schéma 121 : Réduction du composé (±)-21a.

Fort de ces résultats, il nous a paru logique d'envisager la synthèse de l'analogue ciblé *via* la désoxygénation du composé **32**. La transformation d'un alcool secondaire en position benzylique en alcane a été décrite dans la littérature selon principalement des procédures de désoxygénation directe telles que l'hydrogénolyse en présence de Pd/C ¹⁵⁰ ou de nickel de Raney,¹⁵¹ la réduction par action d'hydrure tel que le tétrahydroaluminate de lithium,¹⁵² le borohydrure de sodium¹⁵³ ou l'emploi de triéthylsilane et d'étherate de trifluorure de bore¹⁵⁴ ou encore la désoxygénation radicalaire de Barton-McCombie.^{155–157}

Nous avons aussi relevé qu'une désoxygénation en deux étapes a été appliquée sur des substrats lactamiques comparables aux nôtres. En effet, en 1995, l'équipe d'Ezquerria¹⁵⁸ a décrit une séquence de méthylation-élimination-hydrogénation sur des systèmes lactamiques. L'alcool benzylique formé a été traité par du chlorure de méthyloxy en présence de base entraînant la formation d'une double liaison qui a été ensuite réduite par hydrogénation en présence d'oxyde de platine (Schéma 122).

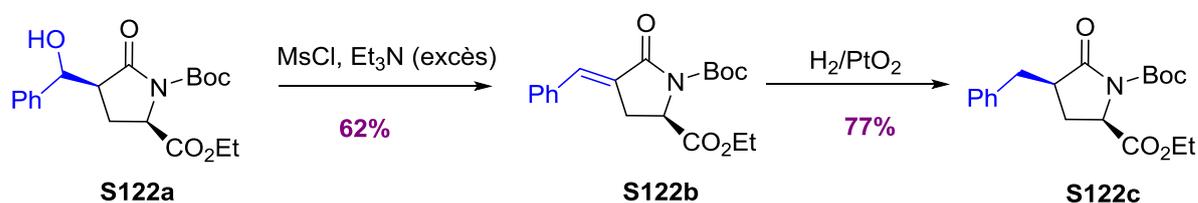


Schéma 122 : Réaction de désoxygénation par action de MsCl et H_2/PtO_2 .

Plus récemment, en 2008, Kumar et coll.¹²⁶ ont adopté la même stratégie sur des analogues de la Crispine A sauf que le méthyloxy résultant fût réduit par action de LAH en présence d'acide sulfurique concentré menant à la formation de l'analogue méthylé de la Crispine A avec un rendement de 75% (Schéma 123).

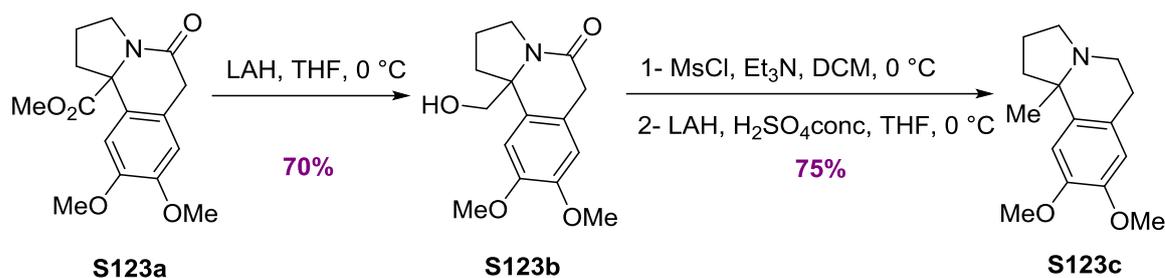


Schéma 123 : Réaction de désoxygénation par action de MsCl.

Afin de réaliser l'étape de désoxygénation de l'alcool benzylique **32**, nous avons reproduit certaines conditions de la littérature (*Schéma 124*, *tableau 21*).

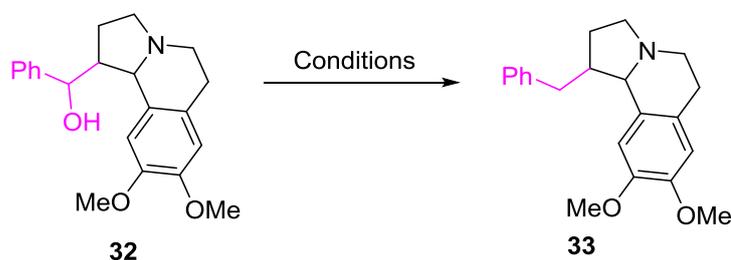


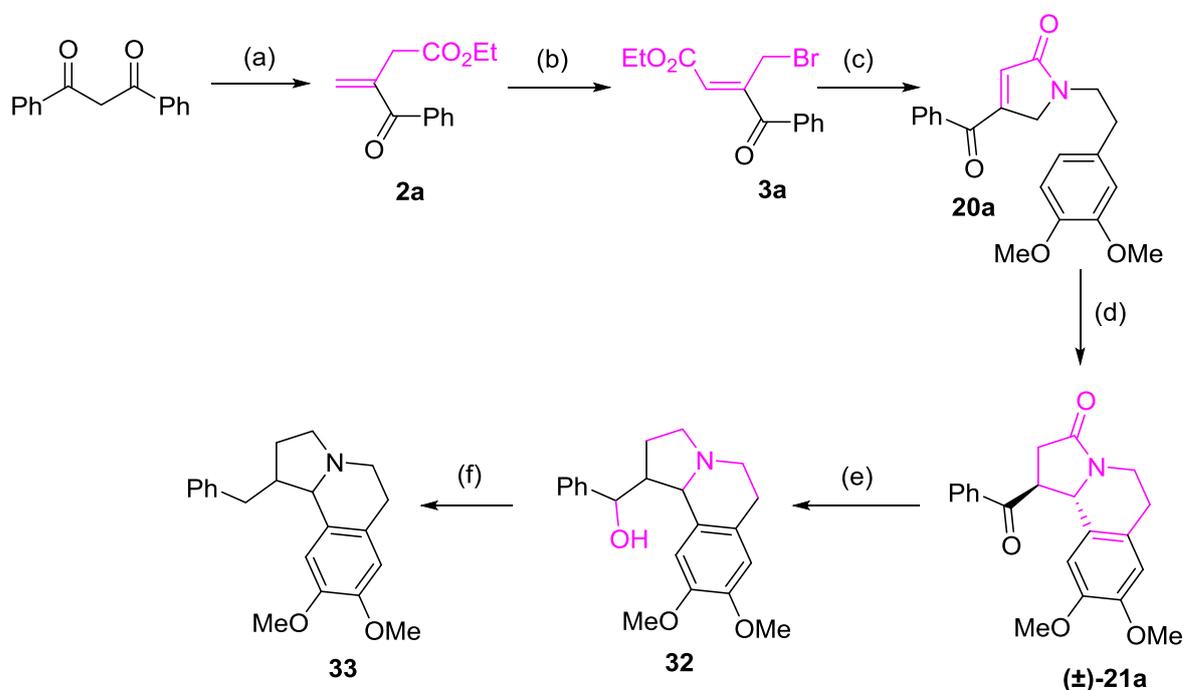
Schéma 124 : Désoxygénation du composé **32**.

Tableau 21 : Essais de désoxygénation de l'alcool benzylique **32**.

Essai	Conditions	Composé 32 / 33
1	H ₂ , Pd/C (10% massique), Patm, AcOH	100/0
2	H ₂ , Pd/C (50% massique), 1,7 bar, AcOH	Dégradation
3	MsCl (1,5 éq.), Et ₃ N (3 éq.), DCM, 0 °C puis H ₂ /PtO ₂	33 (Traces)
4	Et ₃ SiH (3 éq.), BF ₃ .Et ₂ O (2 éq.), DCM, -78 °C	64/30

Notre premier essai a été réalisé en utilisant 10% en masse de palladium sur charbon sous pression atmosphérique d'hydrogène à température ambiante. En suivant la réaction par CCM et au bout de 48 heures d'agitation, l'alcool en question n'a pas été transformé. Les conditions de réaction ont été modifiées en augmentant à la fois le pourcentage massique de palladium (50%) et la pression à 1,7 bar pour constater après quelques heures, que l'alcool **32** a été totalement consommé pour conduire à des produits de dégradation (*Tableau 21*, essai 2). Dans les conditions d'Ezquerria et de Kumar (méthylation du groupement hydroxyle en présence d'un excès de triéthylamine (3 équivalents)), nous n'avons observé qu'une faible

conversion du produit de départ et l'analogue désiré a été ainsi isolé sous forme de traces. Enfin, un essai de désoxygénation en présence de Et_3SiH (3 équivalents)/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 équivalents) a été réalisé pour conduire après 24 heures, à l'obtention de l'analogue de la Crispine A attendu avec un faible rendement de 30%. A ce jour, d'autres essais n'ont pas permis l'obtention de résultats plus performants. Nous pouvons néanmoins considérer, qu'à ce stade, l'objectif fixé au départ a été partiellement atteint puisqu'un analogue benzylique de la Crispine A a été synthétisé, à partir du dibenzoylméthane, un substrat commercial facilement accessible et peu onéreux, en seulement 7 étapes. Le rendement global de cette stratégie synthétique étant de 6%, l'optimisation des deux dernières étapes de réduction est donc nécessaire pour obtenir l'analogue isoquinoléine cible avec de meilleurs rendements (*Schéma 125*).



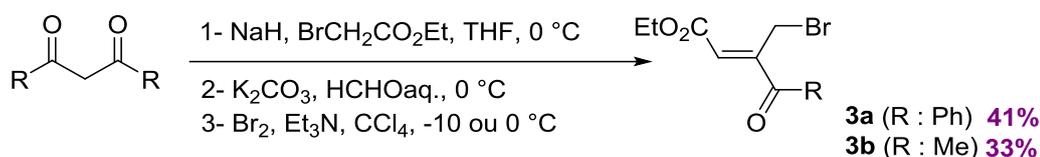
(a): 1- NaH , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, THF, 71%; 2- HCHO aq., K_2CO_3 , AcOEt , 75%; (b): Br_2 , CCl_4 , Et_3N , 78%; (c): Diméthoxyphénéthylamine, PhMe , 40 °C, 78%; (d): TFA pur, 78%; (e): LiAlH_4 , THF, 91%; (f): Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, 30%.

Schéma 125 : Synthèse d'un analogue benzylique de la (±)-Crispine A à partir du dibenzoylméthane.

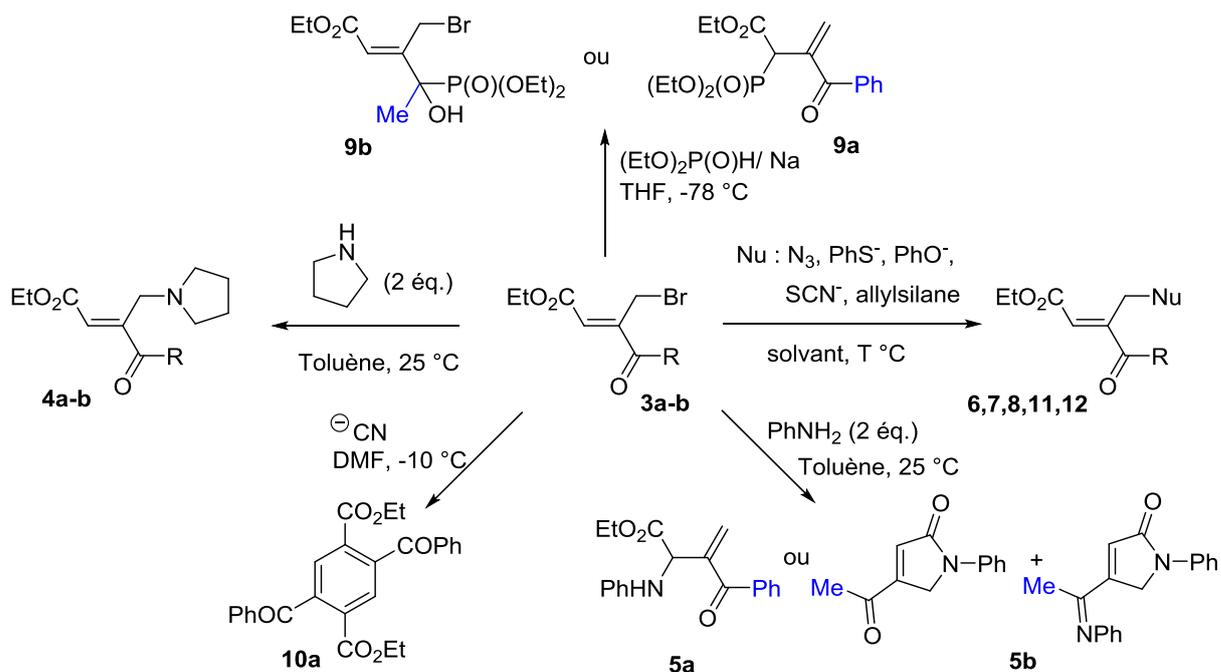
Conclusions
et
perspectives

Conclusions et perspectives

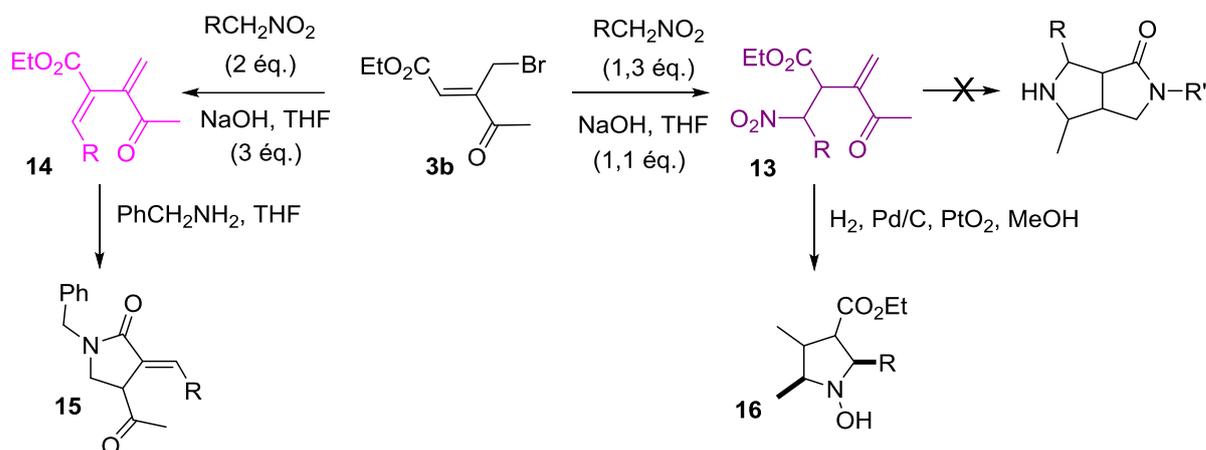
L'objectif de l'étude présentée dans ce mémoire de thèse consiste à mettre en évidence l'intérêt synthétique des cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées, un sujet d'actualité vu le manque de données bibliographiques relatives à ces synthons. Ainsi, au cours du premier chapitre, nous avons établi un schéma réactionnel simple et efficace qui nous a permis, en trois étapes, d'accéder à une nouvelle famille de cétones vinyliques α -bromométhylées **3a-b** à partir de β -dicétones commerciales.



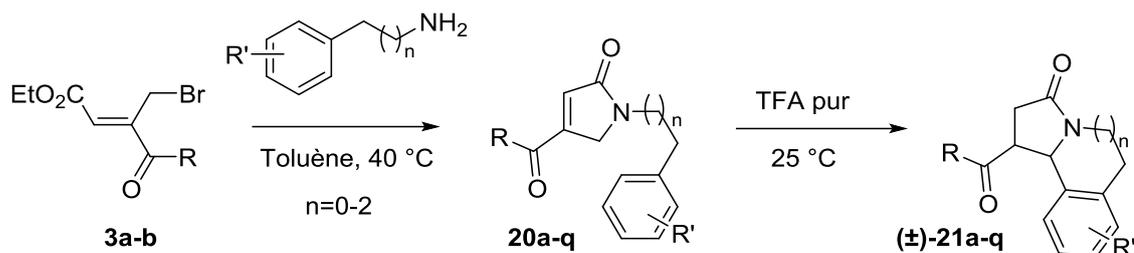
Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude détaillée de la réactivité électrophile de cette famille de bromures allyliques cétoniques vis-à-vis de réactifs nucléophiles « simples ». L'ensemble des résultats obtenus montre que ces composés peuvent être le siège d'une compétition S_N2/S_N2' et que leur réactivité est beaucoup plus problématique que celle des analogues esters. Des différences de comportement ont été observées entre le motif **3a** et **3b**, notamment, avec l'aniline, l'ion cyanure et le sel sodique de la diéthylphosphite.



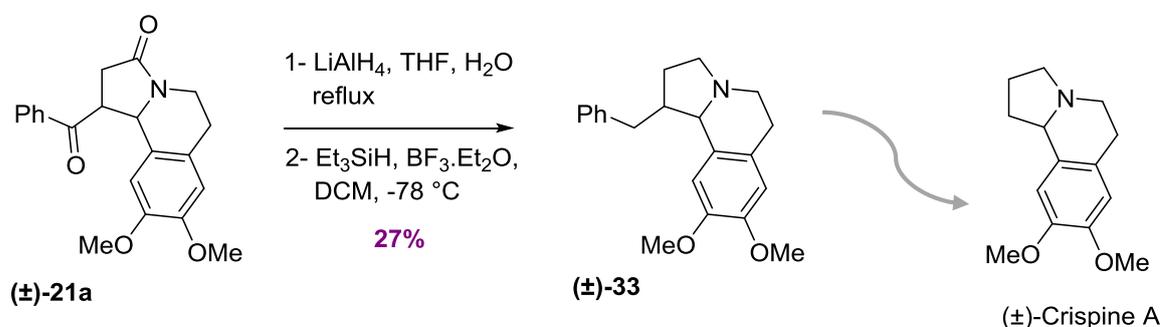
Dans le troisième chapitre de ce travail, nous avons réussi à mettre en œuvre des conditions d'addition des nitroalcanes à la cétone α -bromométhylée **3b** ($R=Me$), pour obtenir sélectivement soit les intermédiaires nitrés **13**, soit les produits d'élimination **14**. Ces derniers conduisent par addition d'amines primaires à des α -alkylidènes γ -lactames **15**. L'intermédiaire nitré **13** conduit, par contre, suite à une réduction, à des hydroxypyrrroles polysubstitués **16**. La réactivité du bromure allylique **3b** vis-à-vis des nitroalcanes a été abordée dans le but de construire des systèmes bicycliques azotés à partir de réactions de réduction. Cependant, la sensibilité de la cétone méthylée **3b** était un facteur limitant dans l'obtention de résultats concluants. Une mise au point approfondie est donc nécessaire notamment en utilisant une cétone plus stable et moins réactive permettant de mener à bien ce travail.



La dernière partie de ce mémoire a été réservée à l'étude de la réaction des bromures allyliques fonctionnalisés **3a-b** vis-à-vis d'amines primaires convenablement choisies. Cette dernière a conduit, dans des conditions douces, *via* un mécanisme de double substitutions nucléophiles de type S_N2' suivie d'une cyclisation, à une nouvelle famille de pyrrol-2-ones **20**. Ces derniers s'annoncent très motivants pour entamer un processus de cyclisation intramoléculaire dans les conditions de Friedel-Crafts permettant *via* une réaction mettant en jeu un intermédiaire *N*-acyliminium, l'accès à une large variété de dérivés pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléines (\pm)-**21**, connus comme d'excellents précurseurs d'alcaloïdes anti-tumoraux tels que la Crispine A.



Dans but de former un analogue benzylique de la Crispine A, nous avons pu réduire les deux fonctions carbonyles présentes dans le synthon **(±)-21a**, et accéder au composé **(±)-33** avec un rendement de 6% pour 7 étapes. L'optimisation des deux dernières étapes de cette synthèse est à présent à l'étude dans l'optique d'améliorer le rendement global.



Ainsi, dans ce travail nous avons montré que, malgré l'instabilité prononcée des deux bromures allyliques cétoniques **3a-b**, ces composés peuvent être le siège d'une compétition S_N2/S_N2'. Nous avons, particulièrement, exploité dans ces travaux leur caractère accepteur de Michael à travers des réactions de type S_N2' qui nous ont permis d'accéder à des structures polycycliques azotés à activité biologique intéressante. En guise de perspectives, il serait envisageable d'examiner, plutôt, le caractère bromure allylique en étudiant le comportement des substrats **3a** et **3b** dans des réactions de type Reformatsky, ou encore, leur caractère pauvre en électrons comme diénophiles dans des réactions de type de Diels-Alder.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- (1) Chan, T.-H.; Li, C.-J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 10, 747.
- (2) Loh, T.-P.; Lye, P.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (20), 3511.
- (3) Loh, T.-P.; Cao, G.-Q.; Pei, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (11), 1457.
- (4) Buttler, T.; Fleming, I. *Chem. Commun.* **2004**, 21, 2404.
- (5) Ohashi, Y.; Kan, Y.; Watanabe, T.; Honda, Y.; Watanabe, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5 (5), 840.
- (6) Nishimura, H.; Sasaki, M.; Seike, H.; Nakamura, M.; Watanabe, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (31), 6432.
- (7) Hasegawa, Y.; Fukuda, T.; Hagimori, K.; Tomoda, H.; Ōmura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55 (9), 1338.
- (8) Matsumaru, T.; Sunazuka, T.; Hirose, T.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Fukuda, T.; Tomoda, H.; Ootoguro, K.; Ōmura, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7369.
- (9) Patel, R. M.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (13), 4900.
- (10) Datta, P. K.; Yau, C.; Hooper, T. S.; Yvon, B. L.; Charlton, J. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (25), 8606.
- (11) Banerji, J.; Bose, P.; Das, B. *Indian J. Chem. Sect. B Org. Chem. Med. Chem.* **1989**, 28B, 711.
- (12) Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Nallin-Omstead, M.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Mosley, R. T.; Gibbs, J. B.; Albers-Schonberg, G.; Lingham, R. B. *Tetrahedron* **1993**, 49 (27), 5917.
- (13) Kar, A.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (20), 7131.
- (14) Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2003**, 59 (17), 2991.
- (15) Kar, A.; Gogoi, S.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2005**, 61 (22), 5297.
- (16) Lee, S.-C.; Brown, G. D. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61 (1), 29.
- (17) Yang, X.; Shimizu, Y.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (5), 761.
- (18) Kogen, H.; Tago, K.; Kaneko, S.; Hamano, K.; Onodera, K.; Haruyama, H.; Minagawa, K.; Kinoshita, T.; Ishikawa, T.; Tanimoto, T.; others. *J. Antibiot.* **1996**, 49 (7), 624.
- (19) Leonard, W. R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (5), 730.
- (20) Itoh, A.; Ozawa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (4), 361.
- (21) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (3), 811.
- (22) Amri, H.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (36), 4307.

- (23) Oishi, T.; Oguri, H.; Hiramama, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6 (6), 1241.
- (24) Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (8), 1539.
- (25) Chen, D.; Guo, L.; Liu, J.; Kirtane, S.; Cannon, J. F.; Li, G. *Org. Lett.* **2005**, 7 (5), 921.
- (26) Čikotienė, I. *Org. Lett.* **2014**, 16 (8), 2260.
- (27) Sun, N.; Chen, M.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (9), 4055.
- (28) Mori, M.; Oida, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3 (11), 2389.
- (29) Basavaiah, D.; Suguna Hyma, R.; Padmaja, K.; Krishnamacharyulu, M. *Tetrahedron* **1999**, 55 (22), 6971.
- (30) Iwamura, T.; Fujita, M.; Kawakita, T.; Kinoshita, S.; Watanabe, S.; Kataoka, T. *Tetrahedron* **2001**, 57 (40), 8455.
- (31) Li, G.; Gao, J.; Wei, H.-X.; Enright, M. *Org. Lett.* **2000**, 2 (5), 617.
- (32) Besbes, R.; Villieras, M.; Amri, H. *Indian J. Chem. Sect. B Org. Chem. Med. Chem.* **1997**, 36B, 5.
- (33) Cassady, J. M.; Howie, G. A.; Robinson, J. M.; Stamos, I. K. *Org. Synth.* **1983**, 61, 77.
- (34) Villieras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth.* **1988**, 66, 220.
- (35) Kraïem, H.; Abdullah, M. I.; Amri, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (3), 553.
- (36) Kraïem, H.; Amri, H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, 182 (11), 2555.
- (37) Arfaoui, A.; Béji, F.; Amri, H. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (5), 766.
- (38) Shono, T.; Kashimura, S.; Sawamura, M.; Soejima, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (4), 907.
- (39) Boatman, S.; Harris, T. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1965**, 30 (10), 3321.
- (40) Boatman, S.; Hauser, C. R. *Org. Synth.* **1967**, 47, 87.
- (41) Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Int. J. Rapid Publ. Prelim. Commun. Org. Chem.* **1993**, 34 (37), 5927.
- (42) Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580 (1), 44.
- (43) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83 (7), 1733.
- (44) Villieras, J.; Rambaud, M.; Graff, M. *Synth. Commun.* **1986**, 16 (2), 149.
- (45) Liu, Z.; Rong, G. *Youji Huaxue* **1986**, 363.
- (46) Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74 (6), 1213.
- (47) Mangelinckx, S.; Žukauskaitė, A.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (48), 6896.

- (48) Gharbia, S. B.; Besbes, R.; Villiéras, J.; Amri, H. *Synth. Commun.* **1996**, 26 (9), 1685.
- (49) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; Sharada, D. S.; Reddy, R. M. *Tetrahedron* **2001**, 57 (38), 8167.
- (50) Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Sivakumar, G.; Murugan, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (5), 820.
- (51) Labuschagne, A. J. H.; Malherbe, J. S.; Meyer, C. J.; Schneider, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17 (39), 3571.
- (52) Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (7), 1228.
- (53) McFadden, H. G.; Harris, R. L. N.; Jenkins, C. L. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 301.
- (54) Kim, S. H.; Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34 (1), 133.
- (55) Yang, L.; Xu, L.; Yu, C. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, 184 (8), 2049.
- (56) Martínez-Castro, E.; López, Ó.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G.; Petrini, M. *Green Chem.* **2010**, 12 (7), 1171.
- (57) Nakamura, K.; Kimura, T.; Kanno, H.; Takahashi, E. *J. Antibiot.* **1995**, 48 (10), 1134.
- (58) Lee, K. Y.; Na, J. E.; Lee, J. Y.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25 (8), 1280.
- (59) Kim, J. M.; Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (15), 1734.
- (60) Yu, J.; Kim, K. H.; Lee, H. J.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34 (10), 3027.
- (61) Lim, J. W.; Kim, S. H.; Yu, J.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34 (11), 3503.
- (62) Kotti, S. R. S. S.; Xu, X.; Li, G.; Headley, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (7), 1427.
- (63) Esteves, A. P.; Freitas, A. M.; Raynor, C. M.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2000**, 11, 1753.
- (64) Bugera, M. Y.; Tarasenko, K. V.; Kukhar, V. P.; Röschenthaler, G.-V.; Gerus, I. I. *Synthesis* **2013**, 45 (22), 3157.
- (65) Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**.
- (66) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 137, 1697.
- (67) Frisch MJT, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.

- L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09. RevA.02. Wallingford CT: Gaussian, Inc.; **2009**
- (68) Zhao, Y.; Truhlar, D. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120* (1-3), 215.
- (69) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378.
- (70) Ziao, N.; Laurence, C.; Le Questel, J.-Y. *Cryst. Eng. Comm.* **2002**, *4*, 326.
- (71) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60* (5), 1017.
- (72) Ballini, R.; Petrini, M. *Arkivoc* **2008**, *9*, 195.
- (73) Ballini, R.; Palmieri, A.; Rigbi, P. *Tetrahedron* **2007**, *63* (49), 12099.
- (74) Stevens, R. V.; Lee, A. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, *2*, 102.
- (75) Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F.; Weingartner, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (27), 2371.
- (76) Ono, N.; Miyake, H.; Kaji, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *16*, 875.
- (77) Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A. *Synthesis* **1984**, *03*, 226.
- (78) Nakashita, Y.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66* (3), 845.
- (79) Ballini, R.; Marziali, P.; Mozzicafreddo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (9), 3209.
- (80) Rosini, G.; Marotta, E.; Ballini, R.; Petrini, M. *Synthesis* **1986**, *03*, 237.
- (81) Ballini, R.; Fiorini, D.; Gil, M. V.; Palmieri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (50), 9033.
- (82) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Álvarez, R.; Muruzábal, M. D.; de Lera, Á. R.; Pedrosa, R. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17* (21), 5931.
- (83) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (24), 8331.
- (84) Prieto, A.; Halland, N.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7* (18), 3897.
- (85) Malmgren, M.; Granander, J.; Amedjkouh, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (16), 1934.
- (86) Keller, E.; Feringa, B. L. *Synlett* **1997**, *07*, 842.
- (87) Mancuso, R.; Palmieri, A.; Ballini, R.; Gabriele, B. *Tetrahedron* **2012**, *68* (29), 5852.
- (88) Béji, F.; Lebreton, J.; Villiéras, J.; Amri, H. *Tetrahedron* **2001**, *57* (50), 9959.
- (89) Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (8), 1233.
- (90) Ballini, R.; Bosica, G.; Livi, D. *Synthesis* **2001**, *10*, 1519.
- (91) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2006**, *62* (37), 8798.

- (92) Ballini, R.; Barboni, L.; Fiorini, D.; Giarlo, G.; Palmieri, A. *Chem. Commun.* **2005**, 20, 2633.
- (93) Basavaiah, D.; Srivardhana Rao, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (8), 1621.
- (94) Blaszczyk, E.; Krawczyk, H.; Janecki, T. *Synlett* **2004**, 2685.
- (95) Shechter, H.; Williams, F. T. *J. Org. Chem.* **1962**, 27 (10), 3699.
- (96) Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y. D.; Surya Prakash, G. K. *Synthesis* **1980**, 8, 662.
- (97) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (47), 5227.
- (98) Stobbe, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 282, 280.
- (99) Ballini, R.; Petrini, M.; Marotta, E. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 575.
- (100) Rosini, G.; Marotta, E.; Ballini, R.; Petrini, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25 (10), 941.
- (101) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60 (5), 1017.
- (102) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev. Wash. DC U. S.* **1989**, 89, 1617.
- (103) Drysdale, J. J.; Stevenson, H. B.; Sharkey, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (18), 4908.
- (104) Trost, B. M.; Huang, X. *Chem. Asian J.* **2006**, 1 (3), 469.
- (105) Seiller-Delevoye, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Russ. Chem. Bull. Transl. Izv. Akad. Nauk Seriya Khimicheskaya* **1998**, 47, 914.
- (106) Béji, F.; Lebreton, J.; Villiéras, J.; Amri, H. *Synth. Commun.* **2002**, 32 (21), 3273.
- (107) Yavari, I.; Moradi, L.; Mokhtarporoyani-Sanandaj, A.; Mirzaei, A. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90 (2), 392.
- (108) Osby, J. O.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (52), 6413.
- (109) Mikhailovskii, A. G.; Shklyayev, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33 (3), 243.
- (110) King, F. D.; Aliev, A. E.; Caddick, S.; Copley, R. C. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7 (17), 3561.
- (111) King, F. D.; Aliev, A. E.; Caddick, S.; Tocher, D. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (5), 1547.
- (112) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22 (2), 249.
- (113) Elwan, N. M.; Abdelhadi, H. A.; Abdallah, T. A.; Hassaneen, H. M. *Tetrahedron* **1996**, 52 (10), 3451.
- (114) Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N.; Yucht, J. A. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2097.

- (115) Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Lebrun, S. *Tetrahedron* **2004**, *60* (29), 6169.
- (116) Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, *58* (34), 6795.
- (117) Moreno, L.; Párraga, J.; Galán, A.; Cabedo, N.; Primo, J.; Cortes, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (22), 6589.
- (118) Xiang, L.; Xing, D.; Wang, W.; Wang, R.; Ding, Y.; Du, L. *Phytochemistry* **2005**, *66* (21), 2595.
- (119) Ahmad, V. U.; Atta-ur-Rahman; Rasheed, T.; Habib-ur-Rehman. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1251.
- (120) Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Zaytsev, V. P.; Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S.; Sokolova, E. A.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (52), 6822.
- (121) Paladino, M.; Zaifman, J.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3422.
- (122) Stepanov, A. V.; Ledovskaya, M. S.; Boitsov, V. M.; Molchanov, A. P.; Kostikov, R. R.; Gurzhiy, V. V.; Starova, G. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (40), 5414.
- (123) Saidov, A. S.; Levkovich, M. G.; Alimova, M.; Vinogradova, V. I. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *49* (6), 1099.
- (124) Padwa, A.; Danca, M. D.; Hardcastle, K. I.; McClure, M. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (3), 929.
- (125) Gurram, M.; Gyimóthy, B.; Wang, R.; Lam, S. Q.; Ahmed, F.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (6), 1605.
- (126) Kumar, P. S.; Kapat, A.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (7), 1241.
- (127) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (3), 1431.
- (128) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56* (24), 3817.
- (129) Tanis, S. P.; Deaton, M. V.; Dixon, L. A.; McMills, M. C.; Raggon, J. W.; Collins, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (20), 6914.
- (130) Rose, M. D.; Cassidy, M. P.; Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (2), 538.
- (131) Grigg, R.; Sridharan, V.; Sykes, D. A. *Tetrahedron* **2008**, *64* (37), 8952.
- (132) Goff, D. A. *Tetrahedron* **2013**, *69* (1), 242.
- (133) Kałuża, Z.; Mostowicz, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (2), 225.

- (134) Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Towler, J. M. R.; Page, P. C. B.; Saha, B.; McKenzie, M. J.; Martin, W. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (23), 8972.
- (135) Shengule, S. R.; Ryder, G.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2012**, *68* (50), 10280.
- (136) Ledovskaya, M. S.; Molchanov, A. P.; Boitsov, V. M.; Kostikov, R. R.; Stepanov, A. V. *Tetrahedron* **2015**, *71* (13), 1952.
- (137) Ben Othman, R.; Affani, R.; Tranchant, M.-J.; Antoniotti, S.; Dalla, V.; Dunach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 776.
- (138) Meyer, N.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 3997.
- (139) Louafi, F.; Moreau, J.; Shahane, S.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Sinbandhit, S.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9720.
- (140) King, F. D. *Tetrahedron* **2007**, *63* (9), 2053.
- (141) Tang, Y.; Lv, M.; Liu, X.; Feng, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2013**, *15* (6), 1382.
- (142) Besbes, R.; Villieras, M.; Amri, H. *Indian J. Chem. Sect. B Org. Chem. Med. Chem.* **1997**, *36B*, 5.
- (143) Jebali, K.; Arfaoui, A.; Saadi, F.; Lebreton, J.; Amri, H. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 3400.
- (144) Fang, B.; Zheng, H.; Zhao, C.; Jing, P.; Li, H.; Xie, X.; She, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (18), 8367.
- (145) Sun, Y.; Yu, B.; Wang, X.; Tang, S.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4224.
- (146) Pérard-Viret, J.; Souquet, F.; Manisse, M.-L.; Royer, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (1), 96.
- (147) Hamon, M.; Dickinson, N.; Devineau, A.; Bolien, D.; Tranchant, M.-J.; Taillier, C.; Jabin, I.; Harrowven, D. C.; Whitby, R. J.; Ganesan, A.; Dalla, V. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (5), 1900.
- (148) Ascic, E.; Jensen, J. F.; Nielsen, T. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 5188.
- (149) Page, L. W.; Bailey, M.; Beswick, P. J.; Frydrych, S.; Gleave, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (26), 3388.
- (150) Marques, C. A.; Selva, M.; Tundo, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (8), 2430.
- (151) King, S. B.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (31), 5611.
- (152) Goh, S. H.; Choy, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (4), 553.
- (153) Gribble, G. W.; Leese, R. M.; Evans, B. E. *Synthesis* **1977**, *3*, 172.
- (154) Adlington, M. G.; Orfanopoulos, M.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (34), 2955.

Références bibliographiques

- (155) Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6949.
- (156) Park, H. S.; Lee, H. Y.; Kim, Y. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3187.
- (157) Herrmann, J. M.; Koenig, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7017.
- (158) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A.; Carreno, M. C.; Escribano, A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925.

Experimental part

Experimental part

General considerations

The nomenclature for synthesized compounds comes from IUPAC international conventions. However, an arbitrary numbering (not related to the nomenclature) was used on the molecule drawings and in NMR analyses description.

All reactions were performed under argon atmosphere in flame-dried glassware. All solvents used were reagent grade. THF was freshly distilled from sodium/benzophenone under argon and toluene was freshly distilled from sodium under argon. Dichloromethane, dichloroethane, methanol and ethanol were freshly distilled from calcium hydride under argon. Dichloromethane, ethyl acetate and petroleum ether were distilled on a Buchi rotavapor R-220-SE.

Thin-Layer Chromatography (TLC)

TLC were performed on silica-covered sheets (Kieselgel 60F₂₅₄, MERCK). Eluted TLC were revealed using UV radiation ($\lambda = 254$ nm), or dipping in phosphomolybdic acid or KMnO₄ solutions followed by heating.

Column chromatography

Flash column chromatographies were performed on silica gel 60 ACC 40-63 μ m (SDS-CarloErba).

Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR)

NMR spectra were recorded on a BRUKER Avance 300 spectrometer fitted with a 5 mm i.d. BBO probe carefully tuned to the recording frequency of 300 MHz for ¹H, 75 MHz for ¹³C and 282 MHz for ¹⁹F and a BRUKER Avance 400 fitted with a 5 mm i.d. BBOFO+ probe carefully tuned to the recording frequency of 400 MHz for ¹H and 100 MHz for ¹³C at room temperature. The spectra are referenced to the solvent in which they were run (7.26 ppm for ¹H CDCl₃ and 77.16 ppm for ¹³C CDCl₃, 2.50 ppm for ¹H DMSO-d₆ and 39.52 ppm for ¹³C DMSO-d₆, 7.16 ppm for ¹H C₆D₆, and 128.06 ppm for ¹³C C₆D₆). Assignments of individual signals were carried out using COSY, HSQC, HMBC and DEPT experiments. Chemical displacement values (δ) are expressed in parts per million (ppm), and coupling constants (J) in Hertz (Hz). Multiplicity of signals is indicated as following: s

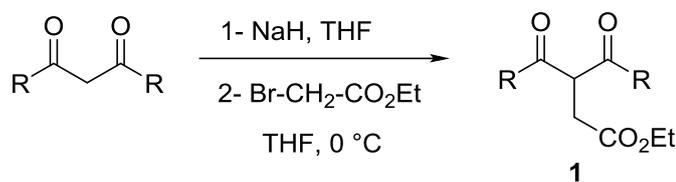
(singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), br (broad singulet), dd (doublet of doublet),...

Mass Spectrometry (MS)

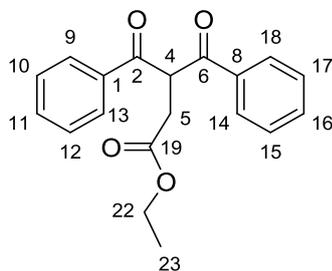
Low-resolution mass spectra (MS) were performed in CEISAM laboratory on a ThermoFinnigan DSQII quadripolar spectrometer coupled with a TracUltra GC apparatus for chemical ionization (CI) at 70 eV with NH₃ gas and on a ThermoFinnigan LCQ Advantage spectrometer for electrospray ionization (ESI). High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS in Da unit) analyses were recorded on a ThermoFisher Scientific LTQ-Orbitrap Spectrometer (for ESI+) or a Bruker Autoflex III spectrometer (MALDI+).

Infrared spectrometry (IR)

Infrared spectrometry analyses were recorded on an IRTF Bruker Tensor 27, Vector 22 spectrometer in CEISAM laboratory. The wave numbers (ν) are given in cm⁻¹.

Procedure 1: Synthesis of monosubstituted β -diketones (1a-b)

In a three necked 250 mL flask under argon atmosphere, NaH (100 mmol, 4.8 g, 1 eq.) was dissolved in 100 mL of anhydrous THF. The mixture is then cooled to 0 °C and commercialized β -diketones (100 mmol, 1 eq.) dissolved in 20 mL of anhydrous THF were added dropwise. After stirring for one hour at 25 °C, ethyl bromomethylacetate (100 mmol, 16.7 g, 1 eq.) was added. The reaction mixture is then refluxed for 16 hours. After cooling it to 0 °C, the reaction is hydrolyzed with ice-water and then extracted with diethyl ether (3x30 mL). After drying the organic phase over MgSO₄, the solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (**1a**) or distilled under reduced pressure (**1b**) to isolate the desired product.

Ethyl 3-benzoyl-4-oxo-4-phenylbutanoate (1a)

Chemical Formula: C₁₉H₁₈O₄
Molecular Weight: 310.35 g.mol⁻¹

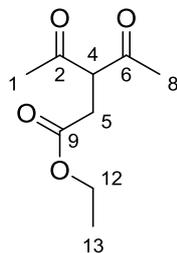
According to procedure 1 from dibenzoylmethane (22.4 g, 100 mmol) and ethyl bromomethylacetate (16.7 g, 100 mmol) and after flash column chromatography (PE/Et₂O 90:10), compound **1a** was obtained as a light yellow liquid (21.0 g, 71%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.01-7.98 (m, 4H, H₉, H₁₃, H₁₄, H₁₈), 7.59-7.46 (m, 6H, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 5.79 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₄), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₂₂), 3.07 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₅), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₂₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 193.9 (C₂, C₆), 165.2 (C₁₉), 135.8 (C₁, C₈), 132.5 (C₁₁, C₁₆), 128.7 (C₉, C₁₃, C₁₄, C₁₈), 128.4 (C₁₀, C₁₂, C₁₅, C₁₇), 63.3 (C₄), 61.2 (C₂₂), 33.3 (C₅), 14.1 (C₂₃).

MS (CI⁺): *m/z* = 311 [M+H]⁺.

Ethyl 3-acetyl-4-oxopentanoate (**1b**)



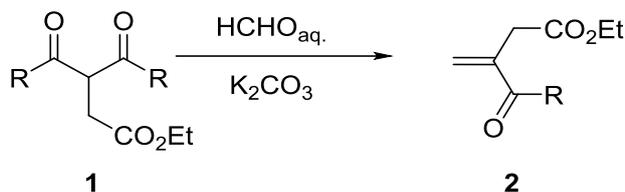
Chemical Formula: C₉H₁₄O₄
Molecular Weight: 186.21g.mol⁻¹

According to procedure 1 from acetylacetone (10 g, 100 mmol) and ethyl bromomethylacetate (16.7 g, 100 mmol) and after distillation (139 °C/0.08 mmHg), compound **1b** was obtained as a light yellow liquid (11.8 g, 69%).

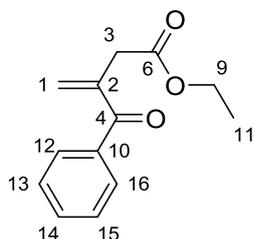
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 4.96-4.33 (m, 3H, H₁₂, H₄), 2.90 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₅), 2.20 (s, 6H, H₁, H₈), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 202.5 (C₂, C₆), 171.2 (C₉), 63.3 (C₄), 61.2 (C₁₂), 32.6 (C₅), 29.6 (C₁, C₈), 14.1 (C₁₃).

MS (CI⁺): *m/z* = 187 [M+H]⁺.

Procedure 2: Synthesis of functionalized α,β -unsaturated ketone (2a-b)

To a biphasic mixture of β -diketone **1a-b** (20 mmol, 1 eq.) (in ethyl acetate for compound **1a**) and 4 mL of aqueous formaldehyde 30%, was added at 25 °C, potassium carbonate (40 mmol, 5.52 g, 2 eq.) in highly concentrated solution (6-10 M). After stirring at room temperature for 4 hours, the heterogeneous mixture was treated with 40 mL of water and then extracted with diethyl ether (5x30 mL). After drying the organic layer over MgSO_4 and evaporation of solvent, the final product was purified by flash column chromatography on silica gel.

Ethyl 3-benzoylbut-3-enoate (2a)

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$
Molecular Weight: $218.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

According to procedure 2 from ethyl 3-benzoyl-4-oxo-4-phenylbutanoate **1a** (5.9 g, 20 mmol) and after flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90:10), compound **2a** was obtained as an orange solid (3.27 g, 75%).

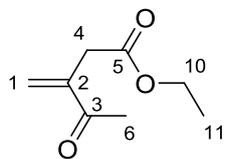
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.82-7.80 (m, 2H, H_{12} , H_{16}), 7.58-7.52 (m, 1H, H_{14}), 7.47-7.42 (m, 2H, H_{13} , H_{15}), 5.97 (s, 1H, H_1), 5.76 (s, 1H, H_1'), 4.13 (q, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, H_9), 3.54 (s, 2H, H_3), 1.21 (t, 3H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, H_{11}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): 197.1 (C_4), 170.9 (C_6), 141.5 (C_2), 137.3 (C_{10}), 132.4 (C_{14}), 129.7 (C_{12} , C_{16}), 128.5 (C_1), 128.2 (C_{13} , C_{15}), 60.4 (C_9), 38.2 (C_3), 14.1 (C_{11}).

MS (CI^+): $m/z = 219$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 219.1015, found: 219.1015.

Ethyl 3-methylene-4-oxopentanoate (**2b**)



Chemical Formula: $C_8H_{12}O_3$

Molecular Weight: $156.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

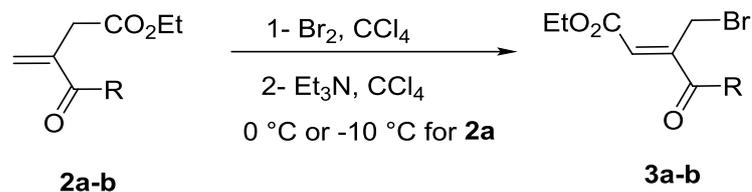
According to procedure 2 from ethyl 3-acetyl-4-oxopentanoate **1b** (3.4 g, 20 mmol) and after flash column chromatography (PE/Et₂O 90:10), compound **2b** was obtained as a light yellow liquid (2.00 g, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.17 (s, 1H, H₁), 5.96 (s, 1H, H₁'), 4.13 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H₁₀), 3.28 (s, 2H, H₄), 2.37 (s, 3H, H₆), 1.24 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H₁₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 198.6 (C₃), 171.1 (C₅), 142.5 (C₂), 128.1 (C₁), 60.8 (C₁₀), 36.8 (C₄), 25.4 (C₆), 14.1 (C₁₁).

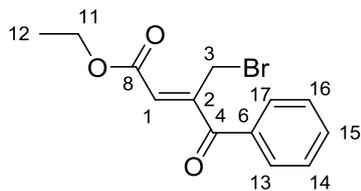
MS (CI⁺): $m/z = 157 [M+H]^+$.

Procedure 3: Synthesis of α -bromomethylated α,β -unsaturated ketones (3a-b**)**



To a stirred solution of **2a-b** (32 mmol, 1 eq.) in CCl_4 (80 mL), bromine (38.4 mmol, 2 mL, 1.2 eq.) was added dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. The resulting mixture was left for one hour at room temperature then washed with an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and dried over MgSO_4 . Et_3N (70.4 mmol, 9.6 mL, 2.18 eq.) was added to the cold mixture ($-10\text{ }^\circ\text{C}$ for **2a** and $0\text{ }^\circ\text{C}$ for **2b**) and stirring was continued for 5 hours (**3a**) and 3 hours (**3b**) at room temperature. The mixture was filtered then concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel.

Ethyl (Z)-3-(bromomethyl)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**3a**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₃BrO₃

Molecular Weight: 297.15 g.mol⁻¹

According to procedure 3 from **2a** (7.00 g, 32 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90:10), compound **3a** was obtained as a yellow solid (7.13 g, 75%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.84-7.80 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 7.64-7.61 (m, 1H, H₁₅), 7.52-7.48 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 6.11 (s, 1H, H₁), 4.91 (s, 2H, H₃), 4.28 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₁), 1.32 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₁₂).

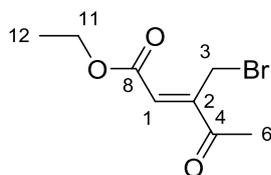
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 195.5 (C₄), 164.8 (C₈), 149.4 (C₂), 136.0 (C₆), 133.7 (C₁₅), 130.0 (C₁₃, C₁₇), 128.8 (C₁₄, C₁₆), 126.2 (C₁), 61.5 (C₁₁), 23.9 (C₃), 14.1 (C₁₂).

IR (neat): ν 1716, 1664, 1270, 1208, 1154, 932, 713 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 296 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₃H₁₃BrO₃Na : 318.9940, found: 318.9937.

Ethyl (Z)-3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate (**3b**)



Chemical Formula: C₈H₁₁BrO₃
Molecular Weight: 235.08 g.mol⁻¹

According to procedure 3 from **2b** (5.00 g, 32 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10), compound **3b** was obtained as a yellow liquid (5.56 g, 74%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.67 (s, 1H, H₁), 4.69 (s, 2H, H₃), 4.30 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₁), 2.48 (s, 3H, H₆), 1.36 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₁₂).

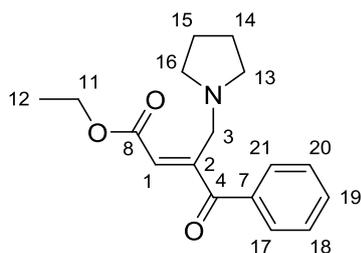
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.0 (C₄), 164.8 (C₈), 148.7 (C₂), 128.0 (C₁), 61.1 (C₁₁), 26.3 (C₃), 21.2 (C₆), 14.1 (C₁₂).

IR (KBr): ν 2983, 1717, 1652, 1558, 1026, 667 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₁BrO₃Na: 256.97838, found: 256.97842.

Ethyl (*E*)-4-oxo-4-phenyl-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)but-2-enoate (**4a**)

To a stirred solution of **3a** (0.33 mmol, 100 mg, 1 eq.) in toluene (5 mL), pyrrolidine (0.67 mmol, 54 μ L, 2 eq.) was added dropwise at 25 °C under argon atmosphere. The resulting yellow mixture was left for 3 hours at room temperature then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 98:2) provided compound **4a** as a pale yellow oil (68 mg, 70%).



Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO₃
Molecular Weight: 287.36 g.mol⁻¹

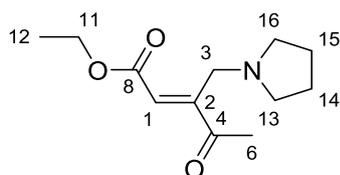
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.92-7.89 (m, 2H, H₁₇, H₂₁), 7.57-7.53 (m, 1H, H₁₉), 7.47-7.42 (m, 2H, H₁₈, H₂₀), 6.26 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁), 3.95 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 3.42 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 2.60 (m, 4H, H₁₃, H₁₆), 1.76 (m, 4H, H₁₄, H₁₅), 1.00 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 197.3 (C₄), 165.1 (C₈), 156.5 (C₂), 135.6 (C₇), 133.4 (C₁₉), 128.8 (C₁₇, C₂₁), 128.7 (C₁₈, C₂₀), 119.3 (C₁), 60.8 (C₁₁), 59.3 (C₃), 54.4 (C₁₃, C₁₆), 23.9 (C₁₄, C₁₅), 13.8 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₂NO₃: 288.1594, found: 288.1587.

Ethyl (*E*)-4-oxo-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pent-2-enoate (**4b**)

To a stirred solution of **3b** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.) in toluene (5 mL), pyrrolidine (0.85 mmol, 68 μ L, 2 eq.) was added dropwise at 25 °C under argon atmosphere. The resulting orange mixture was left for 2 hours at room temperature then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 99:1) provided compound **4b** as a pale yellow oil (35 mg, 36%).



Chemical Formula: C₁₂H₁₉NO₃
Molecular Weight: 225.29 g.mol⁻¹

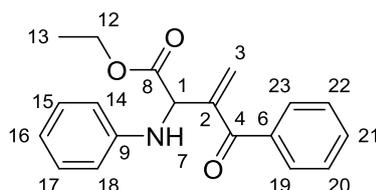
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.50 (s, 1H, H₁), 4.13 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₁₁), 3.53 (m, 4H, H₁₃, H₁₆), 3.48 (s, 2H, H₃), 2.22 (s, 3H, H₆), 1.92 (m, 4H, H₁₄, H₁₅), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 195.2 (C₄), 173.7 (C₈), 148.8 (C₁), 105.0 (C₂), 60.7 (C₁₁), 51.5 (C₁₃, C₁₆), 30.7 (C₃), 25.5 (C₁₄, C₁₅), 24.7 (C₆), 14.3 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₉NO₃Na: 248.1263, found: 248.1265.

Ethyl 3-benzoyl-2-(phenylamino)but-3-enoate (**5a**)

To a stirred solution of **3a** (0.67 mmol, 200 mg, 1 eq.) in toluene (5 mL), aniline (0.34 mmol, 2 eq.) was added dropwise at 25 °C under argon atmosphere. The resulting orange mixture was left for 9 hours at room temperature then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10 to 70:30) provided compound **5a** as a yellow oil (100 mg, 48%).



Chemical Formula: C₁₉H₁₉NO₃
Molecular Weight: 309.37 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.82-7.79 (m, 2H, H₁₉, H₂₃), 7.60-7.47 (m, 1H, H₂₁), 7.47-7.42 (m, 2H, H₂₀, H₂₂), 7.21-7.16 (m, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.78-6.68 (m, 3H, H₁₄, H₁₆, H₁₈), 6.11 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H₃), 5.72 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H_{3'}), 5.34 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H₁), 4.82 (brd, 1H, *J* = 2.1 Hz, H₇), 4.19 (m, 2H, H₁₂), 1.11 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃).

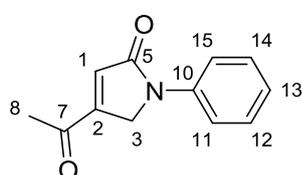
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 196.6 (C₄), 170.8 (C₈), 145.7 (C₆), 144.0 (C₉), 137.0 (C₂), 133.0 (C₂₁), 129.8 (C₁₉, C₂₃), 129.4 (C₁₅, C₁₇), 128.4 (C₂₀, C₂₂), 125.7 (C₃), 118.5 (C₁₆), 113.7 (C₁₄, C₁₈), 62.2 (C₁₂), 57.8 (C₁), 14.1 (C₁₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₀NO₃: 310.1443, found: 310.1437.

4-Acetyl-1-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (5b) and (E)-1-phenyl-4-(1-(phenylimino)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (5c)

To a stirred solution of **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) in toluene (7 mL), aniline (1.7 mmol, 2 eq.) was added dropwise at 25 °C under argon atmosphere. The resulting yellow mixture was left for 14 hours at room temperature then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10 to 70:30) provided compounds **5b** (57 mg, 33%) as a yellow oil and **5c** as a yellow oil (31 mg, 13%).

4-Acetyl-1-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (5b)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁NO₂
Molecular Weight: 201.23 g.mol⁻¹

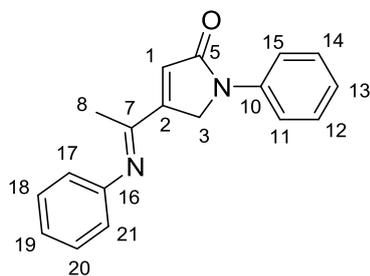
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.68 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 7.49-7.42 (m, 4H, H₁₁, H₁₂, H₁₄, H₁₅), 7.35-7.30 (m, 1H, H₁₃), 3.52 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.33 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.4 (C₇), 174.5 (C₅), 142.9 (C₁), 135.7 (C₁₀), 129.6 (C₁₂, C₁₄), 127.4 (C₁₃), 122.7 (C₁₁, C₁₅), 120.3 (C₂), 36.6 (C₃), 25.4 (C₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 202 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₂NO₂: 202.0862, found: 202.0863.

1-Phenyl-4-(1-(phenylimino)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (5c)



Chemical Formula: C₁₈H₁₆N₂O
Molecular Weight: 276.34 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.83-7.78 (m, 2H, H₁₁, H₁₅), 7.42-7.34 (m, 4H, H₁₂, H₁₄, H₁₈, H₂₀), 7.18-7.12 (m, 2H, H₁₃, H₁₉), 6.79-6.76 (m, 2H, H₁₇, H₂₁), 6.57 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 4.80 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.14 (s, 3H, H₈).

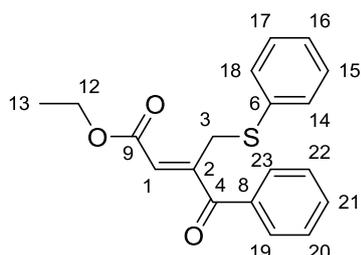
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.5 (C₇), 161.1 (C₅), 154.6 (C₁₆), 150.0 (C₁₀), 139.2 (C₂), 129.4 (C₁), 129.2 (C₁₂, C₁₄), 129.2 (C₁₈, C₂₀), 124.5 (C₁₃), 124.4 (C₁₉), 119.3 (C₁₁, C₁₅), 118.9 (C₁₇, C₂₁), 52.6 (C₃), 16.9 (C₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 277 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₈H₁₆N₂ONa: 299.1152, found: 299.1155.

Ethyl (Z)-4-oxo-4-phenyl-3-((phenylthio)methyl)but-2-enoate (6a)

To a stirred solution of thiophenol (0.33 mmol, 37 mg, 1 eq.) in THF (5 mL), K₂CO₃ (0.33 mmol, 50 mg, 1 eq.) was added at 0 °C under argon atmosphere. The resulting mixture was left for 1 hour then compound **3a** (0.33 mmol, 100 mg, 1 eq.) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 5 hours, the mixture was then filtered, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10) to provide compound **6a** as a pale yellow oil (189 mg, 81%).



Chemical Formula: C₁₉H₁₈O₃S
Molecular Weight: 326.41 g.mol⁻¹

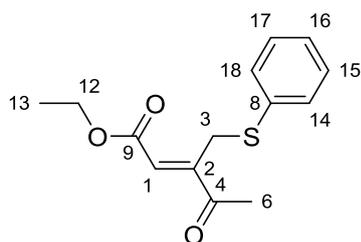
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.71-7.69 (m, 2H, H₁₉, H₂₃), 7.52-7.49 (m, 1H, H₂₁), 7.47-7.43 (m, 2H, H₂₀, H₂₂), 7.42-7.29 (m, 6H, H₁, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂), 3.67 (s, 2H, H₃), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 194.0 (C₄), 170.1 (C₉), 147.8 (C₁₆), 138.2 (C₈), 133.3 (C₂), 131.8 (C₂₁), 131.7 (C₆), 130.9 (C₁₄, C₁₈), 129.6 (C₂₀, C₂₂), 129.4 (C₁₅, C₁₇), 128.5 (C₁), 128.4 (C₁₉, C₂₃), 61.2 (C₁₂), 34.2 (C₃), 14.3 (C₁₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₉H₁₈O₃SNa: 349.0874, found: 349.0864.

Ethyl (Z)-4-oxo-3-((phenylthio)methyl)pent-2-enoate (**6b**)

To a stirred solution of thiophenol (0.85 mmol, 93 mg, 1 eq.) in THF (5 mL), K_2CO_3 (0.85 mmol, 117 mg, 1 eq.) was added at 0 °C under argon atmosphere. The resulting mixture was left for 1 hour then compound **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 17 hours until TLC indicated no remaining starting material, the mixture was then filtered, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10) to provide compound **6b** as a pale yellow oil (183 mg, 81%).



Chemical Formula: $C_{14}H_{16}O_3S$
Molecular Weight: 264.34 $g \cdot mol^{-1}$

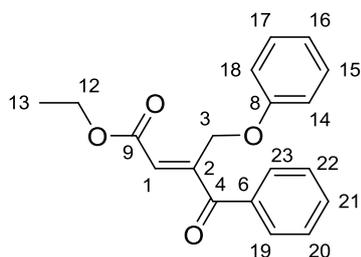
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.42-7.39 (m, 2H, H_{14} , H_{18}), 7.28-7.22 (m, 3H, H_{15} , H_{16} , H_{17}), 6.43 (s, 1H, H_1), 4.30 (s, 2H, H_3), 4.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{12}), 2.36 (s, 3H, H_6), 1.23 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 198.6 (C_4), 165.5 (C_9), 149.8 (C_8), 134.6 (C_2), 133.0 (C_{14} , C_{18}), 128.9 (C_{15} , C_{17}), 127.6 (C_{16}), 126.11 (C_1), 61.1 (C_{12}), 30.0 (C_3), 26.7 (C_6), 14.1 (C_{13}).

HRMS (ESI⁺): m/z [$M+Na$]⁺ calculated for $C_{14}H_{16}O_3SNa$: 287.0718, found: 287.0718.

Ethyl (*E*)-4-oxo-3-(phenoxyethyl)-4-phenylbut-2-enoate (7a)

To a stirred solution of phenol (0.34 mmol, 31 mg, 1 eq.) in THF (5 mL), K₂CO₃ (0.34 mmol, 50 mg, 1 eq.) was added at 0 °C. The resulting mixture was left for 1 hour then compound **3a** (0.34 mmol, 100 mg, 1 eq.) was added dropwise at 0 °C under argon atmosphere. The reaction was stirred for 7 hours at room temperature, the mixture was then filtered, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5 to 80:20) to provide compound **7a** as a colorless oil (96 mg, 92%).



Chemical Formula: C₁₉H₁₈O₄

Molecular Weight: 310.35 g.mol⁻¹

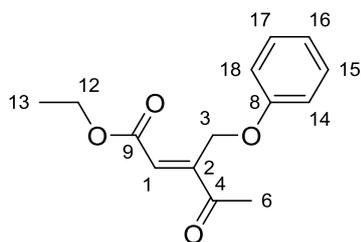
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85-7.83 (m, 2H, H₁₉, H₂₃), 7.60-7.56 (m, 1H, H₂₁), 7.48-7.43 (m, 2H, H₂₀, H₂₂), 7.24-7.20 (m, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.94-6.90 (m, 1H, H₁₆), 6.86-6.84 (m, 2H, H₁₄, H₁₈), 6.16 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz, H₁), 5.46 (d, 2H, *J* = 1.2 Hz, H₃), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 195.7 (C₄), 165.2 (C₉), 158.3 (C₈), 152.1 (C₂), 136.23 (C₆), 133.6 (C₂₁), 130.0 (C₁₉, C₂₃), 129.5 (C₁₄, C₁₈), 128.7 (C₂₀, C₂₂), 124.7 (C₁), 121.4 (C₁₆), 115.0 (C₁₅, C₁₇), 64.3 (C₃), 61.3 (C₁₁), 14.2 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₉H₁₈O₄Na: 333.1097, found: 333.1097.

Ethyl (*E*)-4-oxo-3-(phenoxyethyl)pent-2-enoate (**7b**)

To a stirred solution of phenol (0.85 mmol, 80 mg, 1 eq.) in THF (10 mL), K₂CO₃ (0.92 mmol, 128 mg, 1.09 eq.) was added at 0 °C under argon atmosphere. The resulting mixture was left for 1 hour then compound **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 7 hours until TLC indicated no remaining starting material, the mixture was then filtered, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10) to provide compound **7b** as a colorless oil (183 mg, 86%).



Chemical Formula: C₁₄H₁₆O₄
Molecular Weight: 248.28 g.mol⁻¹

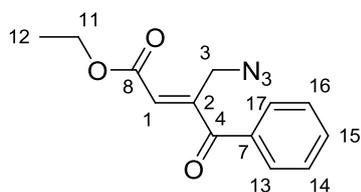
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29-7.25 (m, 2H, H₁₅, H₁₇), 6.98-6.90 (m, 3H, H₁₄, H₁₆, H₁₈), 6.61 (t, 1H, *J* = 0.8 Hz, H₁), 5.22 (d, 2H, *J* = 0.8 Hz, H₃), 4.24 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂), 2.42 (s, 3H, H₆), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 198.8 (C₄), 165.4 (C₉), 158.4 (C₈), 148.7 (C₂), 129.6 (C₁₅, C₁₇), 127.8 (C₁), 121.5 (C₁₆), 114.9 (C₁₄, C₁₈), 62.0 (C₃), 61.5 (C₁₂), 27.4 (C₆), 14.2 (C₁₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₇O₄: 249.1121, found: 249.1121.

Ethyl (*E*)-3-(azidomethyl)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**8a**)

To a solution of allyl bromide **3a** (0.67 mmol, 200 mg, 1 eq.) in DMF (5 mL) was added, at 25 °C, sodium azide (0.67 mmol, 44 mg, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 7 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave a brown liquid which was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30) to provide **8a** as a pale yellow oil (123 mg, 73%).



Chemical Formula: C₁₃H₁₃N₃O₃
Molecular Weight: 259.27 g.mol⁻¹

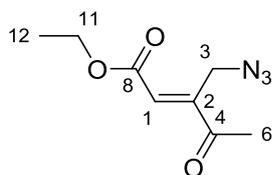
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92-7.89 (m, 2H, H₁₃, H₁₇), 7.63-7.58 (m, 1H, H₁₅), 7.51-7.47 (m, 2H, H₁₄, H₁₆), 6.27 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₁), 4.20 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz, H₃), 3.98 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₁), 1.02 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 195.6 (C₄), 164.3 (C₈), 151.1 (C₂), 135.3 (C₇), 134.1 (C₁₅), 129.0 (C₁₃, C₁₇), 128.8 (C₁₄, C₁₆), 120.7 (C₁), 61.3 (C₁₁), 53.4 (C₃), 13.8 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₃H₁₃N₃O₃Na: 282.0839, found: 282.0849.

Ethyl (E)-3-(azidomethyl)-4-oxopent-2-enoate (**8b**)

To a solution of allyl bromide **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) in DMF (5 mL) was added, at 25 °C, sodium azide (0.85 mmol, 55 mg, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 7 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave a brown liquid which was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30) to provide **8b** as a pale yellow oil (105 mg, 63%).



Chemical Formula: C₈H₁₁N₃O₃
Molecular Weight: 197.19 g.mol⁻¹

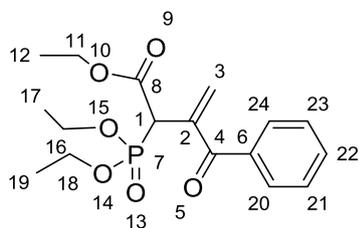
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.73 (s, 1H, H₁), 4.46 (s, 2H, H₃), 4.27 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₁₁), 2.41 (s, 3H, H₆), 1.02 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 198.1 (C₄), 165.0 (C₈), 146.2 (C₂), 130.0 (C₁), 61.7 (C₁₁), 44.3 (C₃), 26.2 (C₆), 14.1 (C₁₂).

MS (CI⁺): *m/z* = 198 [M+H]⁺.

Ethyl 3-benzoyl-2-(diethoxyphosphoryl)but-3-enoate (9a)

In a dry flask and under argon atmosphere, diethylphosphite (1 mmol, 134 mg, 1.5 eq.) and sodium (1 mmol, 23 mg, 1.5 eq.) were added to 10 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of sodium. The diethylphosphite sodium salt was then added dropwise at -78 °C to allyl bromide **3a** (0.67 mmol, 200 mg, 1 eq.) in 15 mL of anhydrous THF under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature and reaction control by TLC showed that complete disappearance of compound **3a** was achieved after 17 hours. After hydrolysis at -10 °C, extraction with diethyl ether, drying over MgSO₄ and evaporation of the solvent under reduced pressure, the obtained oily residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30) and provided compound **9a** as a colorless oil (173 mg, 73%).



Chemical Formula: C₁₇H₂₃O₆P
Molecular Weight: 354.34 g.mol⁻¹

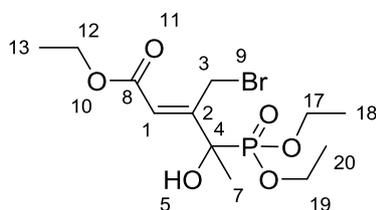
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.75-7.72 (m, 2H, H₂₀, H₂₄), 7.56-7.52 (m, 1H, H₂₂), 7.45-7.41 (m, 2H, H₂₁, H₂₃), 6.68 (d, 1H, *J*_{H-P} = 3.0 Hz, H₃), 6.05 (d, 1H, *J*_{H-P} = 3.0 Hz, H_{3'}), 4.74 (d, 1H, *J*_{H-P} = 6.0 Hz, H₁), 4.20 (m, 6H, H₁₁, H₁₆, H₁₈), 1.02 (m, 9H, H₁₂, H₁₇, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 195.9 (C₄), 167.3 (C₈), 138.4 (C₂), 137.1 (C₆), 132.5 (C₂₂), 131.9 (C₃), 129.8 (C₂₁, C₂₃), 128.3 (C₂₀, C₂₄), 63.3 (C₁₆, C₁₈), 62.11 (C₁₁), 45.0 (C₁, *J*_{C-P} = 133 Hz), 16.5 (C₁₇), 16.4 (C₁₉), 14.1 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₄O₆P: 355.1305, found: 355.1313.

Ethyl (Z)-3-(bromomethyl)-4-(diethoxyphosphoryl)-4-hydroxypent-2-enoate (9b)

In a dry flask and under argon atmosphere, diethylphosphite (1.27 mmol, 176 mg, 1.5 eq.) and sodium (1.27 mmol, 29 mg, 1.5 eq.) were added to 10 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of sodium. The diethylphosphite sodium salt was then added dropwise at -78 °C to allyl bromide **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) in 15 mL of anhydrous THF under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature and reaction control by TLC showed that complete disappearance of compound **3b** was achieved after 7 hours. After hydrolysis at -10 °C, extraction with diethyl ether, drying over MgSO₄ and evaporation of the solvent under reduced pressure, the obtained oily residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30) and provided compound **9b** as a colorless oil (276 mg, 87%).



Chemical Formula: C₁₂H₂₂BrO₆P
Molecular Weight: 373.18 g.mol⁻¹

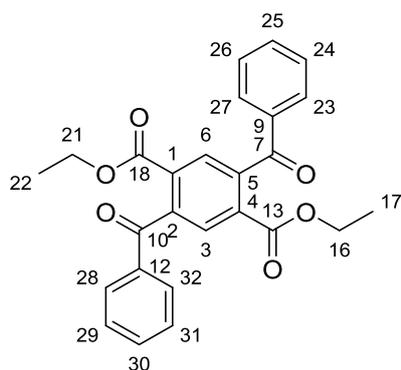
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.31 (d, 1H, $J_{\text{H-P}} = 4.0$ Hz, H₁), 4.87 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 8.4$ Hz, H₃), 4.52 (dd, 1H, $J = 0.8$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 8.4$ Hz, H_{3'}), 4.26-4.13 (m, 6H, H₁₂, H₁₇, H₁₉), 2.92 (d, 1H, $J_{\text{H-P}} = 9.2$ Hz, H₅), 1.78 (d, 3H, $J_{\text{H-P}} = 16.0$ Hz, H₇), 1.02 (m, 9H, H₁₃, H₁₈, H₂₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 165.3 (C₈), 154.4 (C₂), 121.7 (C₁), 76.1 (C₄), 64.1 (C₁₇), 64.0 (C₁₉), 60.7 (C₁₂), 25.1 (C₇), 24.0 (C₃), 16.6 (C₁₈), 16.5 (C₂₀), 14.3 (C₁₃).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₂₃BrO₆P: 373.0413, found: 373.0410.

Diethyl 2,5-dibenzoylterephthalate (10a)

To a solution of allyl bromide **3a** (0.67 mmol, 200 mg, 1 eq.) in 5 mL of DMF was added, at -10 °C, sodium cyanide (0.67 mmol, 32 mg, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 6 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave a yellow liquid which was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30) to provide **10a** as white crystals (144 mg, 75%).



Chemical Formula: C₂₆H₂₂O₆
Molecular Weight: 430.46 g.mol⁻¹

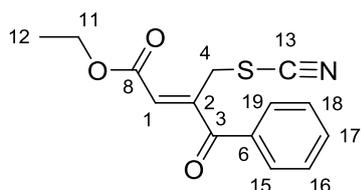
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07 (s, 2H, H₃, H₆), 7.81-7.79 (m, 4H, H₂₃, H₂₇, H₂₈, H₃₂), 7.62-7.58 (m, 2H, H₂₅, H₃₀), 7.50-7.46 (m, 4H, H₂₄, H₂₆, H₂₉, H₃₁), 4.12 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz, H₁₆, H₂₁), 1.06 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, H₁₇, H₂₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 195.5 (C₇, C₁₀), 164.6 (C₁₃, C₁₈), 142.7 (C₂, C₅), 136.6 (C₉, C₁₂), 133.8 (C₂₅, C₃₀), 132.8 (C₁, C₄), 129.6 (C₂₈, C₃₂, C₂₃, C₂₇, C₃, C₆), 128.8 (C₂₄, C₂₆, C₂₉, C₃₁), 62.3 (C₁₆, C₂₁), 13.7 (C₁₇, C₂₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₂₆H₂₂O₆Na: 453.1300, found: 453.1309.

Ethyl (Z)-4-oxo-4-phenyl-3-(thiocyanatomethyl)but-2-enoate (11a)

To a solution of allyl bromide **3a** (0.67 mmol, 200 mg, 1 eq.) in 5 mL of THF was added, at 25 °C, potassium thiocyanate (0.67 mmol, 64 mg, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 6 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then filtered and the solvent was removed to leave an orange liquid which was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90:10) to provide **11a** as a colorless oil (156 mg, 84%).



Chemical Formula: C₁₄H₁₃NO₃S
Molecular Weight: 275.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86-7.84 (m, 2H, H₁₅, H₁₉), 7.66-7.62 (m, 1H, H₁₇), 7.55-7.50 (m, 2H, H₁₆, H₁₈), 6.43 (s, 1H, H₁), 4.58 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz, H₄), 4.29 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂).

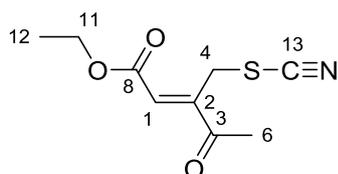
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 195.3 (C₃), 164.8 (C₈), 146.7 (C₂), 135.9 (C₆), 133.8 (C₁₇), 130.1 (C₁₅, C₁₉), 130.0 (C₁), 129.0 (C₁₆, C₁₈), 111.5 (C₁₃), 61.8 (C₁₁), 28.8 (C₄), 14.1 (C₁₂).

IR (neat): ν 2155, 1715, 1596, 1214, 1169, 939, 737, 714, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₄H₁₃NO₃SNa: 298.0496, found: 298.0508.

Ethyl (Z)-4-oxo-3-(thiocyanatomethyl)pent-2-enoate (**11b**)

To a solution of allyl bromide **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) in 5 mL of THF was added, at 25 °C, potassium thiocyanate (0.85 mmol, 82 mg, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 9 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then filtered, concentrated and purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90:10) to provide **11b** as a yellow oil (120 mg, 66%).



Chemical Formula: C₉H₁₁NO₃S

Molecular Weight: 213.25 g.mol⁻¹

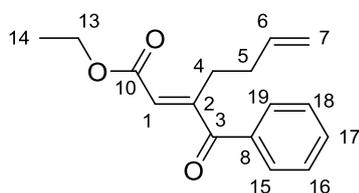
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.80 (s, 1H, H₁), 4.33 (s, 2H, H₄), 4.31 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 2.47 (s, 3H, H₆), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 196.9 (C₃), 165.0 (C₈), 146.7 (C₂), 130.2 (C₁), 111.8 (C₁₃), 62.0 (C₁₁), 26.7 (C₄), 25.9 (C₆), 13.8 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₉H₁₁NO₃SNa: 236.0362, found: 236.0357.

Ethyl (*E*)-3-benzoylhepta-2,6-dienoate (12a**)**

To a solution of allyl bromide **3a** (0.33 mmol, 100 mg, 1 eq.) in 10 mL of anhydrous dichloromethane were added, at -45 °C, TiCl₄ (0.33 mmol, 33 μL, 1 eq.) and trimethylallylsilane (0.33 mmol, 53 μL, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 5 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave a yellow liquid which was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 95:5) to provide **12a** as a pale yellow oil (122 mg, 71%).



Chemical Formula: C₁₆H₁₈O₃
Molecular Weight: 258.32 g.mol⁻¹

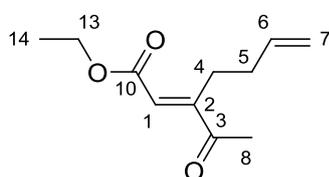
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91-7.89 (m, 2H, H₁₅, H₁₉), 7.59-7.54 (m, 1H, H₁₇), 7.48-7.44 (m, 2H, H₁₆, H₁₈), 6.00 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 5.85-5.75 (m, 1H, H₆), 5.08-5.01 (m, 2H, H₇), 3.96 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃), 2.52-2.48 (m, 2H, H₄), 2.32-2.27 (m, 2H, H₅), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 197.9 (C₃), 164.9 (C₁₀), 157.8 (C₂), 136.5 (C₈), 135.3 (C₆), 133.6 (C₁₇), 128.9 (C₁₅, C₁₉), 128.8 (C₁₆, C₁₈), 119.2 (C₁), 116.2 (C₇), 60.8 (C₁₃), 34.5 (C₄), 30.9 (C₅), 13.8 (C₁₄).

MS (CI⁺): *m/z* = 259 [M+H]⁺.

Ethyl (*E*)-3-acetylhepta-2,6-dienoate (12b**)**

To a solution of allyl bromide **3b** (1.15 mmol, 270 mg, 1 eq.) in 15 mL of anhydrous dichloromethane were added, at -45 °C, TiCl₄ (1.15 mmol, 1.15 mL, 1 eq.) and trimethylallylsilane (1.15 mmol, 0.183 mL, 1 eq.) under argon atmosphere. After stirring for 6 hours at room temperature, water was added at 0 °C. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave a yellow liquid which was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90:10) to provide **12b** as a colorless oil (130 mg, 58%).



Chemical Formula: C₁₁H₁₆O₃
Molecular Weight: 196.25 g.mol⁻¹

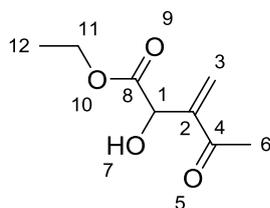
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.83-5.739 (m, 1H, H₆), 5.67 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 5.10-5.00 (m, 2H, H₇), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃), 2.39-2.36 (m, 2H, H₄, H₅), 2.35 (s, 3H, H₈), 2.34-2.21 (m, 2H, H₄', H₅'), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 206.1 (C₃), 160.6 (C₁₀), 137.8 (C₂), 136.3 (C₆), 116.6 (C₇), 116.3 (C₁), 60.9 (C₁₃), 33.3 (C₄ ou C₅), 30.9 (C₄ ou C₅), 22.7 (C₈), 14.2 (C₁₄).

MS (CI⁺): *m/z* = 197 [M+H]⁺.

Ethyl 2-hydroxy-3-methylene-4-oxopentanoate (**12c**)

To a solution of allyl bromide **3b** (0.85 mmol, 200 mg, 1 eq.) in distilled dichloromethane, TiCl₄ (1.7 mmol, 1.7 mL, 2 eq.) and allylsilane (0.85 mmol, 106 mg, 1 eq.) were added at -45 °C under argon atmosphere. After stirring for 24 hours, TLC indicated that the starting material hasn't completely disappeared so the reaction mixture was concentrated and the oily yellow residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90:10) and provided compound **12c** as a colorless oil (77 mg, <50%).



Chemical Formula: C₈H₁₂O₄
Molecular Weight: 172.18 g.mol⁻¹

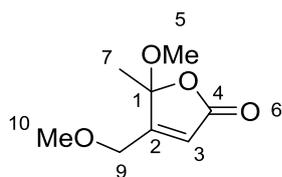
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.19 (s, 1H, H₃), 6.10 (s, 1H, H₃'), 4.79 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₁), 4.18 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₁), 3.53 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₇), 2.33 (s, 3H, H₆), 1.21 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 198.4 (C₄), 172.5 (C₈), 146.1 (C₂), 128.6 (C₃), 70.9 (C₁), 62.0 (C₁₁), 25.9 (C₆), 22.6 (C₁₂).

MS (CI⁺): *m/z* = 173 [M+H]⁺.

5-Methoxy-4-(methoxymethyl)-5-methylfuran-2(5H)-one (12d)

To a solution of allyl bromide **3b** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.) in distilled dichloromethane, TiCl₄ (0.85 mmol, 0.85 mL, 2 eq.) and MeOH were added at -45 °C under argon atmosphere. After stirring for 4 hours, the reaction mixture was concentrated and the oily residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30) and provided compound **12d** as a yellow oil (50 mg, 69%).



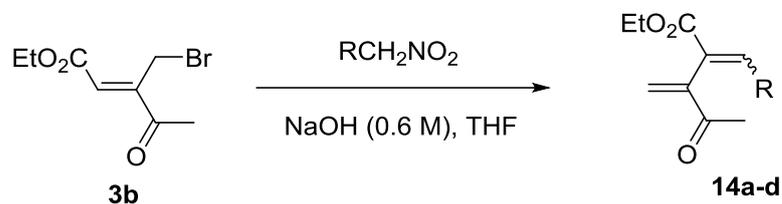
Chemical Formula: C₈H₁₂O₄
Molecular Weight: 172,18 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.10 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz, H₃), 4.16 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H₉), 4.15 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H₉'), 3.46 (s, 3H, H₅), 3.21 (s, 3H, H₁₀), 1.61 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.3 (C₄), 166.4 (C₂), 118.5 (C₃), 107.8 (C₁), 67.2 (C₉), 59.5 (C₅), 50.8 (C₁₀), 23.2 (C₇).

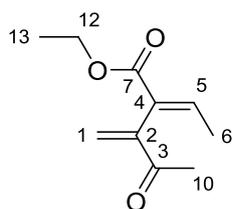
MS (CI⁺): *m/z* = 173 [M+H]⁺.

Procedure 4: Synthesis of a series of ethyl 2-alkylidene-3-methylen-4-oxopentanoate (14a-d)



To a solution of nitroalkanes (1.7 mmol, 2 eq.) in THF was added dropwise, at 0 °C, an aqueous solution of NaOH (0.6 M, 2.55 mmol, 3 eq.) After stirring for 1 hour at room temperature the mixture was transferred at 0 °C to brominated derivative **3b** (0.85 mmol, 1 eq.) previously diluted in THF under argon atmosphere. The mixture was left to stir at room temperature for the appropriate time. The reaction mixture was then diluted with H₂O and extracted with Et₂O (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave an oil, which was purified by column chromatography on silica gel.

Ethyl 2-ethylidene-3-methylene-4-oxopentanoate (**14a**)



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O₃
Molecular Weight: 182.22 g.mol⁻¹

According to procedure 4 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitroethane (127.5 mg, 1.7 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10), compound **14a** was obtained as an orange liquid (112 mg, 72%).

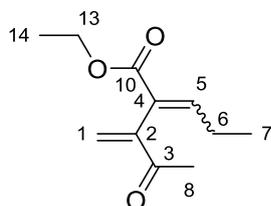
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,11 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₅), 6,31 (s, 1H, H₁), 5,72 (s, 1H, H₁'), 4,17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₁₂), 2,37 (s, 3H, H₁₀), 1,80 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₆), 1,24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 199.6 (C₃), 168.4 (C₇), 148.6 (C₂), 142.5 (C₅), 125.7 (C₄), 123.3 (C₁), 61.5 (C₁₂), 28.2 (C₁₀), 15.6 (C₆), 14.7 (C₁₃).

MS (CI⁺): *m/z* = 183 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₁₅O₃: 183.0099, found: 183.0097.

Ethyl 2-(3-oxobut-1-en-2-yl)pent-2-enoate (**14b**)



Chemical Formula: C₁₁H₁₆O₃
Molecular Weight: 196.25 g.mol⁻¹

According to procedure 4 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitropropane (151.1 mg, 1.7 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10), compound **14b** was obtained as a mixture of 2 diastereoisomers (43:57) as a yellow liquid (82 mg, 49%).

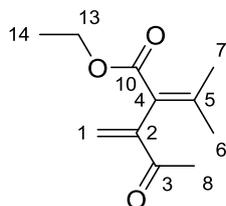
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.08 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, H_{5D1}), 6.96 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{5D2}), 6.26 (s, 1H, H_{1D1+D2}), 5.69 (s, 1H, H_{1D1+D2}'), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H_{13D1+D2}), 2.21 (qt, 2H, *J* = 6.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, H_{6D1+D2}), 2.04 (s, 3H, H_{8D1+D2}), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H_{14D1+D2}), 1.13 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, H_{7D1+D2}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 205.4 (C_{3D1}), 204.7 (C_{3D2}), 166.3 (C_{10D2}), 166.7 (C_{10D1}), 149.9 (C_{5D1+D2}), 148.2 (C_{2D1+D2}), 129.9 (C_{4D1+D2}), 128.4 (C_{1D1+D2}), 61.2 (C_{13D1+D2}), 48.2 (C_{6D1+D2}), 27.9 (C_{8D1+D2}), 14.1 (C_{14D1+D2}), 10.1 (C_{7D1+D2}).

MS (CI⁺): *m/z* = 197 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₇O₃: 197.0368, found: 197.0360.

Ethyl 3-methylene-4-oxo-2-(propan-2-ylidene)-pentanoate (**14c**)



Chemical Formula: C₁₁H₁₆O₃
Molecular Weight: 196.25 g.mol⁻¹

According to procedure 4 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and 2-nitropropane (151 mg, 1.7 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10), compound **14c** was obtained as a yellow liquid (130 mg, 78%).

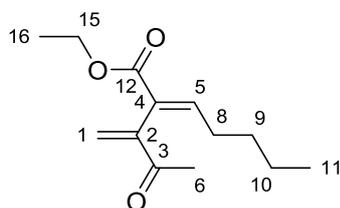
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.42 (s, 1H, H₁), 6.21 (s, 1H, H₁'), 3.48 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₁₃), 2.16 (s, 3H, H₈), 1.58 (s, 6H, H₆, H₇), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 206.4 (C₃), 169.9 (C₁₀), 142.9 (C₅), 142.8 (C₂), 131.6 (C₄), 131.2 (C₁), 65.8 (C₁₃), 34.0 (C₈), 25.9 (C₆, C₇), 15.2 (C₁₄).

MS (CI⁺): *m/z* = 197 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₇O₃: 197.2584, found: 197.2583.

Ethyl 2-(3-oxobut-1-en-2-yl)-hept-2-enoate (**14d**)



Chemical Formula: C₁₃H₂₀O₃
Molecular Weight: 224.30 g.mol⁻¹

According to procedure 4 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitropentane (175 mg, 1.7 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 90:10), compound **14d** was obtained as a yellow liquid (118 mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.02 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H₅), 6.27 (s, 1H, H₁), 5.68 (s, 1H, H_{1'}), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₁₅), 2.35 (s, 3H, H₆), 2.13 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₈), 1.26 (m, 3H, H₁₆), 1.26 (m, 2H, H₉), 1.26 (m, 2H, H₁₀), 0.85 (t, 3H, H₁₁).

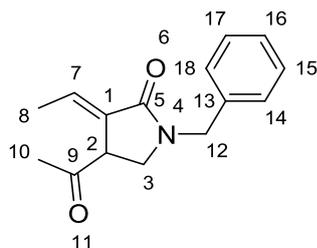
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 189.3 (C₃), 166.2 (C₁₂), 146.4 (C₅), 143.9 (C₂), 130.7 (C₄), 127.3 (C₁), 60.8 (C₁₅), 30.8 (C₉), 29.7 (C₈), 29.3 (C₆), 22.7 (C₁₀), 14.2 (C₁₁, C₁₆).

MS (CI⁺): *m/z* = 225 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₂₁O₃: 225.0848, found: 225.0850.

Synthesis of (*E*)-5-acetyl-1-benzyl-3-ethylidenepyrrolidin-2-one (**15a**)

To a solution of compound **14a** (0.109 mmol, 200 mg, 1 eq.) in MeOH or THF (5 mL) was added dropwise, at 0 °C, benzylamine (0.109 mmol, 11 mg, 1 eq.) After stirring for 4 hours at room temperature, the reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30). Compound **15a** was then obtained as a yellow oil (157 mg, 59%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₇NO₂
Molecular Weight: 243.31 g.mol⁻¹

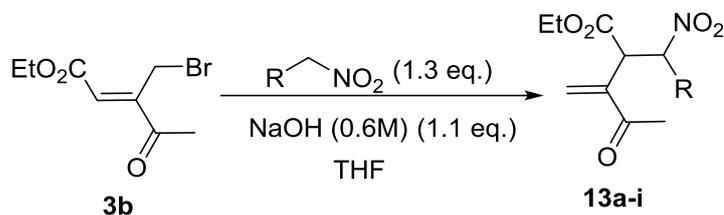
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30-7.24 (m, 5H, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 6.80 (q, 1H, *J* = 2.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, H₇), 4.57 (AB system, 2H, H₁₂), 3.77-3.74 (m, 1H, H₂), 3.47-3.31 (m, 2H, H₃), 2.01 (s, 3H, H₁₀), 1.82 (dd, 3H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 204.8 (C₉), 168.0 (C₅), 135.9 (C₁₃), 132.7 (C₁₆), 131.0 (C₁), 128.9 (C₁₄, C₁₈), 128.5 (C₁₅, C₁₇), 128.0 (C₇), 48.4 (C₃), 47.3 (C₁₂), 45.9 (C₂), 25.9 (C₁₀), 14.9 (C₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 244 [M+H]⁺.

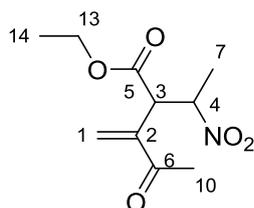
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₁₇NO₂Na: 266.1164, found: 266.1157.

Procedure 5: Synthesis of a series of polyfunctionalized γ -nitroketones (13a-i)



To a solution of nitroalkanes (1.7 mmol, 1.3 eq.) in THF was added dropwise, at 0 °C, an aqueous solution of NaOH (0.6 M, 8.5 mmol, 1.1 eq.). After stirring for 1 hour at room temperature the mixture was transferred at 0 °C to brominated derivative **3b** (8.5 mmol, 1 eq.) previously diluted in THF. The mixture was left to stir at room temperature for the appropriate time. The reaction mixture was then diluted with H₂O and extracted with Et₂O (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to leave an oil that was purified by column chromatography on silica gel.

Ethyl 3-methylene-2-(1-nitroethyl)-4-oxopentanoate (**13a**)



Chemical Formula: $C_{10}H_{15}NO_5$
Molecular Weight: $229.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitroethane (83 mg, 1.1 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30), compound **13a** was obtained as a white liquid (124 mg, 64%).

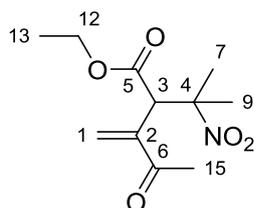
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 6.25 (s, 1H, H_1), 6.07 (s, 1H, H_1'), 5.06 (qd, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$, $J = 9.6 \text{ Hz}$, H_4), 4.13 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H_{13}), 4.04 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$, H_3), 2.33 (s, 3H, H_{10}), 1.68 (d, 3H, $J = 9.6 \text{ Hz}$, H_7), 1.20 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H_{14}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 197.2 (C_6), 169.3 (C_5), 143.0 (C_2), 129.8 (C_1), 83.7 (C_4), 61.8 (C_{13}), 49.8 (C_3), 25.5 (C_{10}), 18.4 (C_7), 14.0 (C_{14}).

MS (CI^+): $m/z = 230$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$: 252.0848, found: 252.0848.

Ethyl 3-methylene-2-(2-nitropropan-2-yl)-4-oxopentanoate (**13c**)



Chemical Formula: C₁₁H₁₇NO₅
Molecular Weight: 243.26 g.mol⁻¹

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and dimethylnitromethane (98 mg, 1.1 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20), compound **13c** was obtained as an orange liquid (126 mg, 61%).

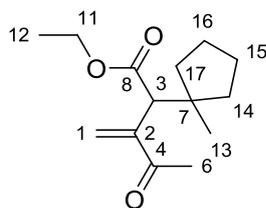
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.41 (s, 1H, H₁), 6.20 (s, 1H, H₁'), 4.67(s, 1H, H₃), 4.17-4.04 (m, 2H, H₁₂), 2.39 (s, 3H, H₁₅), 1.71 (s, 3H, H₇), 1.49 (s, 3H, H₉), 1.20 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.0 (C₆), 169.9 (C₅), 142.8 (C₂), 131.2 (C₁), 89.0 (C₄), 61.3 (C₁₂), 50.2 (C₃), 25.9 (C₉), 25.4 (C₇), 22.9 (C₁₅), 13.8 (C₁₃).

MS (CI⁺): *m/z* = 244 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₁H₁₇NO₅Na: 266.1004, found: 266.1006.

Ethyl 3-methylene-2-(1-nitrocyclopentyl)-4-oxopentanoate (**13e**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₉NO₅
Molecular Weight: 269.30 g.mol⁻¹

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitrocyclopentane (126 mg, 1.1 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20), compound **13e** was obtained as a light yellow liquid (73 mg, 32%).

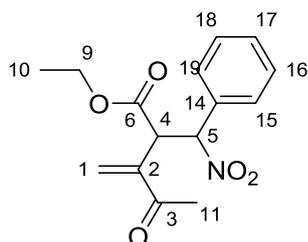
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.37 (s, 1H, H₁), 6.15 (s, 1H, H₁'), 4.72 (s, 1H, H₃), 4.18-4.08 (m, 2H, H₁₁), 2.39 (s, 3H, H₆), 2.09-1.67 (m, 8H, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 1.22 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, H₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.7 (C₄), 170.0 (C₈), 143.1 (C₂), 130.9 (C₁), 101.1 (C₇), 61.5 (C₁₁), 49.2 (C₃), 36.5 (C₁₇), 35.3 (C₁₄), 25.5 (C₆), 24.1 (C₁₅), 24.0 (C₁₆), 14.0 (C₁₂).

MS (CI⁺): *m/z* = 270 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₃H₁₉NO₅Na: 292.1161, found: 292.1164.

Ethyl 3-methylene-2-(2-nitro(phenyl)methyl)-4-oxopentanoate (13f)



Chemical Formula: C₁₅H₁₇NO₅
Molecular Weight: 291.30 g.mol⁻¹

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitrotoluene (151 mg, 1.21 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20), compound **13f** was obtained as a light yellow liquid (185 mg, 75%).

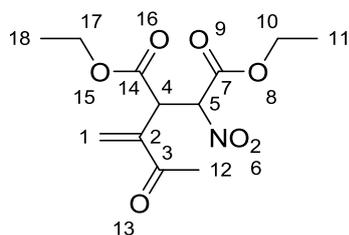
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.61-7.59 (m, 1H, H₁₇), 7.45-7.41 (m, 4H, H₁₅, H₁₆, H₁₈, H₁₉), 6.38 (s, 1H, H₁), 6.33 (s, 1H, H_{1'}), 6.00 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H₅), 4.90 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H₄), 3.93 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₉), 2.41 (s, 3H, H₁₁), 0.97 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₁₀).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.7 (C₃), 168.8 (C₆), 143.1 (C₂, C₁₄), 130.4 (C₁₇, C₁), 129.1 (C₁₅, C₁₉), 128.4 (C₁₆, C₁₈), 91.6 (C₅), 61.7 (C₉), 48.6 (C₁₁), 25.6 (C₁₁), 13.7 (C₁₀).

MS (CI⁺): *m/z* = 292 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₈NO₅: 292.1161, found: 292.1164.

Diethyl 2-nitro-3-(3-oxobut-1-en-2-yl)succinate (13g)



Chemical Formula: C₁₂H₁₇NO₇

Molecular Weight: 287.27 g.mol⁻¹

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and ethyl nitroacetate (146 mg, 1.1 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20), compound **13g** was obtained as a mixture of two diastereoisomers (50:50) as a light yellow liquid (98 mg, 40%).

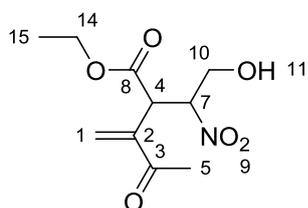
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.28 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H₁), 6.14 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H_{1'}), 5.70 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, H₅), 4.50 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H₄), 4.35-4.13 (m, 4H, H₁₀, H₁₇), 2.36 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, H₁₂), 1.26-1.14 (m, 6H, H₁₁, H₁₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.5-197.1 (C₃), 169.0-168.5 (C₁₄), 163.3-162.8 (C₇), 141.9-141.8 (C₂), 132.0-130.9 (C₁), 87.6-86.8 (C₅), 65.9-62.2 (C₁₀, C₁₇), 48.9-47.5 (C₄), 25.5-25.3 (C₁₂), 13.9 (C₁₁, C₁₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 288 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₇NO₇Na: 310.0903, found: 310.0906.

Ethyl 2-(2-hydroxy-1-nitroethyl)-3-methylene-4-oxopentanoate (**13h**)



Chemical Formula: C₁₀H₁₅NO₆
Molecular Weight: 245.23 g.mol⁻¹

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol) and nitroethanol (100 mg, 1.1 mmol) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20), compound **13h** was obtained as a light yellow liquid (110 mg, 53%).

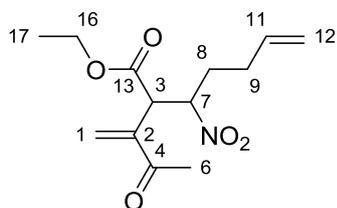
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.61 (s, 1H, H₁), 5.51 (s, 1H, H_{1'}), 5.23-5.18 (m, 1H, H₇), 3.97-3.95 (m, 2H, H₁₀), 3.91-3.79 (m, 2H, H₁₄), 3.57 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H₄), 2.39 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₁₁), 1.79 (s, 3H, H₅), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₁₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 197.2 (C₃), 169.3 (C₈), 142.8 (C₂), 130.1 (C₁), 89.7 (C₇), 62.7 (C₁₄), 61.7 (C₁₀), 46.6 (C₄), 24.9 (C₅), 13.7 (C₁₅).

MS (CI⁺): *m/z* = 246 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₅NO₆Na: 268.0797, found: 268.0797.

Ethyl 3-nitro-2-(3-oxobut-1-en-2-yl)hept-6-enoate (13i)



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}NO_5$
Molecular Weight: $269.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

According to procedure 5 from ethyl 3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (200 mg, 0.85 mmol, 1eq.) and nitropentene (120 mg, 1.1 mmol, 1.3 eq.) and after flash column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 70:30), compound **13i** was obtained as a yellow liquid (160 mg, 70%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.23 (s, 1H, H_1), 6.08 (s, 1H, H_1'), 5.82-5.68 (m, 1H, H_{11}), 5.10-5.00 (m, 3H, H_{12} , H_7), 4.15 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H_{16}), 3.99 (d, 1H, $J = 10.8 \text{ Hz}$, H_3), 2.33 (s, 3H, H_6), 2.17-2.04 (m, 4H, H_8 , H_9), 1.21 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H_{17}).

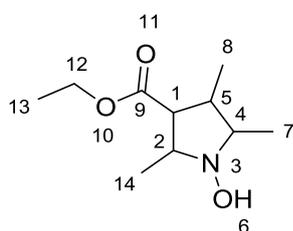
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 197.0 (C_4), 169.3 (C_{13}), 142.9 (C_2), 135.6 (C_{11}), 130.0 (C_1), 116.8 (C_{12}), 88.4 (C_7), 61.9 (C_3), 49.3 (C_{16}), 32.2 (C_8), 30.1 (C_9), 25.5 (C_6), 14.0 (C_{17}).

MS (CI^+): $m/z = 287$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 292.1161, found: 292.1161.

Ethyl 1-hydroxy-2,4,5-trimethylpyrrolidine-3-carboxylate (16a)

To a solution of **13a** (0.43 mmol, 100 mg, 1eq.) in MeOH (15 mL) were added 10% Pd / C (10% molar, 49 mg) and Na₂SO₄. The reaction was stirred under hydrogen pressure (1 atm) at room temperature for 9 hours. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure platinumium oxide (10% molar, 10 mg) was added in MeOH (15 mL) and the mixture was stirred under hydrogen pressure (1 atm) for 8 hours. After filtration and solvent evaporation, the oily residue was purified by flash column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH 98:2) to give compound **17a** as a mixture of diastereoisomers (35 mg, 40%). Only the characteristics of the major pure diastereoisomer (20 mg) are presented here.



Chemical Formula: C₁₀H₁₉NO₃
Molecular Weight: 201.27 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): 5.40 (br, 1H, H₆), 3.93 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₂), 3.21-3.12 (m, 1H, H₂), 3.02-2.93 (m, 1H, H₄), 2.43-2.31 (m, 1H, H₁), 2.10-2.05 (m, 1H, H₅), 1.36 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H₁₄), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₇), 0.92 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₃), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₈).

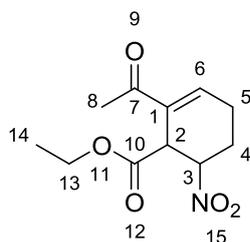
¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): 173.7 (C₉), 66.1 (C₄), 65.0 (C₁₂), 60.4 (C₂), 55.5 (C₁), 18.6 (C₅), 17.2 (C₁₄), 14.3 (C₇), 14.2 (C₁₃), 14.1 (C₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 202 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₂₀NO₃: 202.1446, found: 202.1443.

Ethyl 2-acetyl-6-nitrocyclohex-2-ene-1-carboxylate (**17i**)

To a solution of compound **13i** (0.74 mmol, 200 mg, 1 eq.) in previously distilled and degassed toluene (75 mL), was added by small portions Grubbs II (10% molar, 63 mg) under argon atmosphere. The mixture was stirred at 40 °C for 24 hours until the total disappearance of starting material, the solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 80:20). Compound **17i** was obtained as a brown oil (43 mg, 24%) and a unique diastereoisomer.



Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₅
Molecular Weight: 241.24 g.mol⁻¹

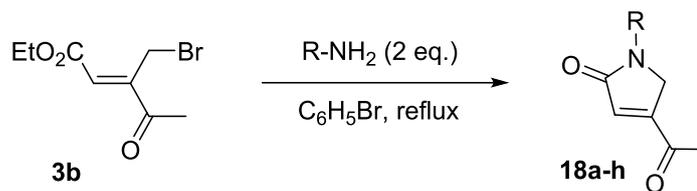
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.01 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₆), 5.01-4.97 (m, 1H, H₃), 4.43-4.20 (m, 1H, H₂), 4.16 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₃), 2.51-2.41 (m, 3H, H₄, H₅), 2.34 (s, 3H, H₈), 2.09-2.02 (m, 1H, H_{4'}), 1.26 (t, 3H, *J* = 6.0 Hz, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.0 (C₇), 170.4 (C₁₀), 140.2 (C₆), 135.2 (C₁), 81.6 (C₃), 62.0 (C₁₃), 42.9 (C₂), 25.1 (C₈), 23.2 (C₄), 22.2 (C₅), 14.1 (C₁₄).

MS (CI⁺): *m/z* = 242 [M+H]⁺.

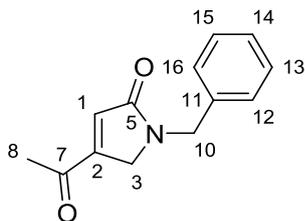
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₁H₁₅NO₅Na: 264.0842, found: 264.0848.

Procedure 6: Synthesis of 4-acetyl-1-alkyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones (18a-h)



Primary amine (2.55 mmol, 2 eq.) was added dropwise to a solution of ethyl 3-bromomethyl-4-oxopent-2-enoate **3b** (300 mg, 1.27 mmol) in bromobenzene (7 mL). The solution was heated for 0.5 to 2.5 hours at 150 °C. The solvent was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel.

4-Acetyl-1-benzyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (18a)



Chemical Formula: C₁₃H₁₃NO₂
Molecular Weight: 215.25 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 60:40), compound **18a** was obtained as a yellow oil (140 mg, 52%).

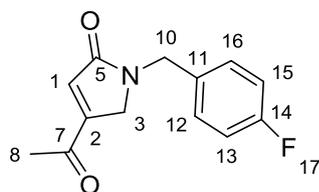
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-7.30 (m, 6H, H₁, H₁₂, H₁₆, H₁₃, H₁₅, H₁₄), 4.69 (s, 2H, H₁₀), 3.36 (d, 2H, *J*=1.8 Hz, H₃), 2.18 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 190.8 (C₇), 175.8 (C₅), 142.6 (C₁₁), 135.6 (C₁), 129.1 (C₁₂, C₁₆), 128.2 (C₁₃, C₁₅), 127.8 (C₁₄), 119.7 (C₂), 46.1 (C₁₀), 35.6 (C₃), 25.0 (C₈).

IR (KBr): ν 2926, 1700, 1652, 1558, 667 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₄NO₂: 216.1019, found: 216.1018.

4-Acetyl-1-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (18b)



Chemical Formula: C₁₃H₁₂FNO₂
Molecular Weight: 233.24 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (Et₂O 100%), compound **18b** was obtained as an orange oil (190 mg, 49%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.25-7.20 (m, 3H, H₁, H₁₂, H₁₆), 7.04 (t, 2H, *J*_{H-F} = 9.0 Hz, H₁₃, H₁₅), 4.64 (s, 2H, H₁₀), 3.34 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.18 (s, 3H, H₈).

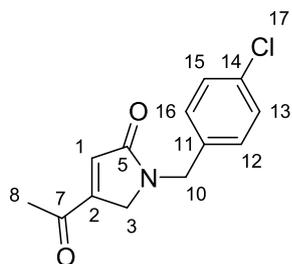
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.1 (C₇), 176.0 (C₅), 142.5 (C₁₄, C₁), 130.0 (C₁₂), 129.9 (C₁₆), 125.7 (C₁₁), 120.1 (C₂), 116.4 (C₁₃), 116.2 (C₁₅), 45.7 (C₁₀), 35.9 (C₃), 25.4 (C₈).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -113.33.

IR (KBr): ν 2924, 1700, 1652, 1558, 667 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₃FNO₂: 234.0924, found: 234.0924.

4-Acetyl-1-(4-chlorobenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (18c)



Chemical Formula: C₁₃H₁₂ClNO₂

Molecular Weight: 249.69 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 60:40), compound **18c** was obtained as an orange oil (200 mg, 48%).

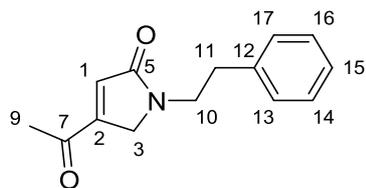
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.34-7.22 (m, 5H, H₁, H₁₂, H₁₃, H₁₅, H₁₆), 4.64 (s, 2H, H₁₀), 3.34 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.18 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.0 (C₇), 175.9 (C₅), 142.5 (C₁), 134.4 (C₁₁), 134.3 (C₁₄), 129.5 (C₁₂, C₁₆), 129.4 (C₁₃, C₁₅), 120.1 (C₂), 45.7 (C₁₀), 35.8 (C₃), 25.3 (C₈).

IR (KBr): ν 2856, 1700, 1652, 1558, 576 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₃ClNO₂: 250.0556, found: 250.0556.

4-Acetyl-1-phenylethyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (18d)



Chemical Formula: C₁₄H₁₅NO₂
Molecular Weight: 229.28 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 10:90), compound **18d** was obtained as a brown oil (170 mg, 45%).

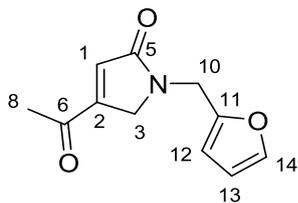
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.23-7.08 (m, 6H, H₁, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 3.71 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₀), 3.19 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, H₃), 2.86 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₁), 2.03 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 190.9 (C₇), 176.1 (C₅), 143.9 (C₁), 137.7 (C₁₂), 128.9 (C₁₃, C₁₇), 128.8 (C₁₄, C₁₆), 127.0 (C₁₅), 118.7 (C₂), 44.2 (C₁₀), 35.3 (C₃), 29.7 (C₁₁), 25.0 (C₉).

IR (KBr): ν 2854, 1700, 1558, 1539, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₆NO₂: 230.1175, found: 230.1177.

4-Acetyl-1-(furan-2-ylmethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (18e)



Chemical Formula: C₁₁H₁₁NO₃
Molecular Weight: 205.21 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (Et₂O 100%), compound **18e** was obtained as a yellow oil (250 mg, 71%).

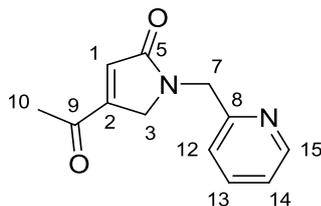
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.32-7.31 (m, 1H, H₁₄), 7.29 (s, 1H, H₁), 6.27-6.24 (m, 2H, H₁₂, H₁₃), 4.59 (s, 2H, H₁₀), 3.23 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz, H₃), 2.14 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.1 (C₆), 175.6 (C₅), 148.7 (C₁₁), 143.3 (C₁), 142.7 (C₁₄), 119.8 (C₂), 110.8 (C₁₃), 109.4 (C₁₂), 38.8 (C₁₀), 35.7 (C₃), 25.2 (C₈).

IR (KBr): ν 2853, 1717, 1652, 1559, 599 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₂NO₃: 206.0811, found: 206.0813.

4-Acetyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (18f)



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₂O₂
Molecular Weight: 216.24 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (Et₂O 100%), compound **18f** was obtained as a yellow oil (190 mg, 56%).

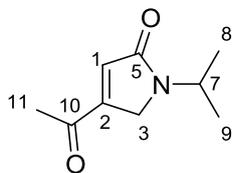
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.58 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H₁₅), 7.70 (td, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, H₁₃), 7.59 (s, 1H, H₁), 7.32-7.27 (m, 2H, H₁₂, H₁₄), 4.81 (s, 2H, H₇), 3.34 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.26 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.3 (C₉), 176.0 (C₅), 155.1 (C₈), 149.8 (C₁₅), 143.9 (C₁), 137.3 (C₁₃), 123.2 (C₁₂), 122.7 (C₁₄), 119.5 (C₂), 47.6 (C₇), 35.5 (C₃), 29.7 (C₁₀).

IR (KBr): ν 2854, 1734, 1652, 1558, 667 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₃N₂O₂: 217.0971, found 217.0970.

4-Acetyl-1-isopropyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (18g)



Chemical Formula: C₉H₁₃NO₂
Molecular Weight: 167.21 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (Et₂O 100%), compound **18g** was obtained as a yellow oil (200 mg, 71%).

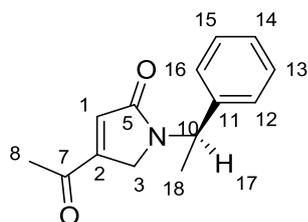
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.45 (s, 1H, H₁), 4.39 (sept, 1H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 6.6 Hz, H₇), 3.32 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.27 (s, 3H, H₁₁), 1.30 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, H₈, H₉).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.6 (C₁₀), 175.9 (C₅), 140.6 (C₁), 119.9 (C₂), 43.8 (C₇), 36.1 (C₃), 25.5 (C₁₁), 21.9 (C₈, C₉).

IR (KBr): ν 2848, 1700, 1652, 1558, 667 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₉H₁₄NO₂: 168.1019, found: 168.1018.

(R)-4-acetyl-1-(1-phenylethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (18h)



Chemical Formula: C₁₄H₁₅NO₂
Molecular Weight: 229.28 g.mol⁻¹

Following procedure 6 and after purification by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O 70:30), compound **18h** was obtained as a brown oil (260 mg, 90%).

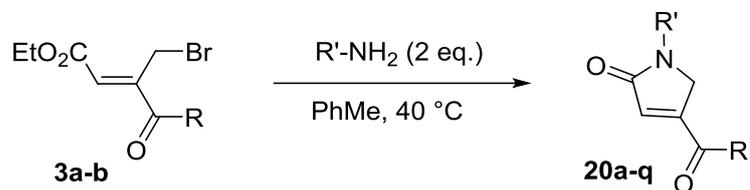
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.31-7.20 (m, 6H, H₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆), 5.40 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₁₇), 3.28 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.12 (s, 3H, H₈), 1.60 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.1 (C₇), 175.7 (C₅), 140.8 (C₁C₂), 139.8 (C₁₁), 129.1 (C₁₂, C₁₆), 128.3 (C₁₃, C₁₅), 126.7 (C₁₄), 119.8 (), 50.1 (C₁₀), 36.2 (C₃), 25.3 (C₈), 19.1 (C₁₈).

IR (KBr): ν 2980, 1652, 1495, 701 cm⁻¹.

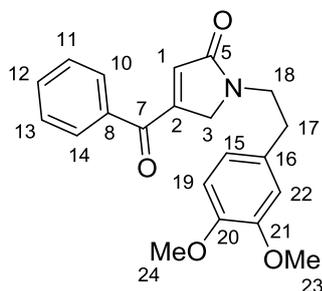
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₄H₁₅NO₂Na: 252.1000, found: 252.1006.

Procedure 7: Synthesis of β -benzoyl- α,β -unsaturated γ -lactam derivatives (20a-n) and β -acetyl- α,β -unsaturated γ -lactam derivatives (20o-q)



Primary amine (2.5 mmol, 2 eq.) was added dropwise to a solution of ethyl (*Z*)-3-(bromomethyl)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate **3a** (300 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) or ethyl (*Z*)-3-(bromomethyl)-4-oxopent-2-enoate **3b** (300 mg, 1.20 mmol, 1 eq.) in toluene (7 mL) and the solution was heated at 40 °C until total consumption of the starting material. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/Et₂O 98:2 to 95:5).

4-Benzoyl-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20a)



Chemical Formula: C₂₁H₂₁NO₄
Molecular Weight: 351.40 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20a** was obtained as an orange oil (272 mg, 78%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.50-7.38 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 6.84-6.82 (m, 1H, H₁₉), 6.72-6.69 (m, 3H, H₁, H₁₅, H₂₂), 3.88 (s, 3H, H₂₄), 3.85 (s, 3H, H₂₃), 3.77 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₈), 3.47 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz, H₃), 2.87 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₇).

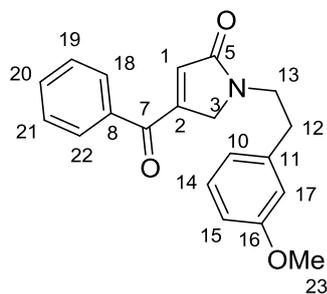
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 188.9 (C₇), 176.2 (C₅), 149.5 (C₂₀), 148.3 (C₂₁), 147.1 (C₁), 138.4 (C₈), 131.7 (C₁₂), 130.3 (C₁₆), 128.5 (C₁₀, C₁₄), 128.3 (C₁₁, C₁₃), 121.3 (C₂₂), 117.1 (C₂), 112.1 (C₁₉), 111.7 (C₁₅), 56.1 (C₂₄), 56.0 (C₂₃), 44.5 (C₁₈), 36.3 (C₃), 35.0 (C₁₇).

IR (neat): ν 3060, 2935, 2835, 1717, 1514, 1260, 1235, 1154, 1141, 1026 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 352 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₂₁H₂₁NO₄Na: 374.1362, found: 374.1359.

4-Benzoyl-1-(3-methoxyphenethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20b)



Chemical Formula: C₂₀H₁₉NO₃
Molecular Weight: 321.38 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20b** was obtained as a brown oil (272 mg, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.52-7.47 (m, 1H, H₂₀), 7.40-7.37 (m, 4H, H₁₈, H₁₉, H₂₁, H₂₂), 7.29-7.24 (m, 1H, H₁₄), 6.87-6.83 (m, 1H, H₁₀), 6.77-6.75 (m, 1H, H₁₅), 6.72-6.70 (m, 2H, H₁, H₁₇), 3.81-3.77 (m, 5H, H₂₃, H₁₃), 3.46 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, H₃), 2.90 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₂).

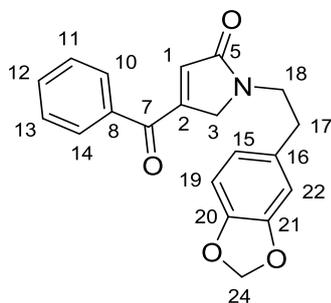
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 188.9 (C₇), 176.2 (C₅), 160.2 (C₁₆), 147.2 (C₁), 139.5 (C₁₁), 138.4 (C₈), 131.6 (C₂₀), 130.1 (C₁₄), 128.5 (C₁₈, C₂₂), 128.3 (C₁₉, C₂₁), 121.4 (C₁₇), 117.1 (C₂), 114.9 (C₁₅), 112.3 (C₁₀), 55.3 (C₂₃), 44.3 (C₁₃), 36.2 (C₃), 35.4 (C₁₂).

IR (neat): ν 2939, 2835, 1706, 1623, 1259, 1151 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 322 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₀NO₃: 322.1438, found: 322.1441.

**1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-4-benzoyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one
(20c)**



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₄
Molecular Weight: 335.36 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20c** was obtained as a brown oil (123 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.53-7.49 (m, 1H, H₁₂), 7.46-7.38 (m, 4H, H₁₀, H₁₁, H₁₃, H₁₄), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁₉), 6.72 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 6.66-6.61 (m, 2H, H₁₅, H₂₂), 5.95 (s, 2H, H₂₄), 3.74 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₈), 3.46 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.84 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₇).

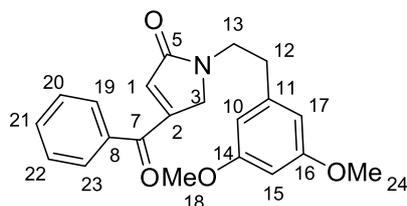
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 188.9 (C₇), 176.2 (C₅), 148.2 (C₂₁), 147.0 (C₁), 146.8 (C₂₀), 138.5 (C₈), 131.7 (C₁₂), 131.6 (C₁₆), 128.5 (C₁₀, C₁₄), 128.3 (C₁₁, C₁₃), 122.2 (C₁₅), 117.3 (C₂), 109.3 (C₂₂), 108.8 (C₁₉), 101.2 (C₂₄), 44.5 (C₁₈), 36.3 (C₃), 35.1 (C₁₇).

IR (neat): ν 2922, 2778, 1676, 1487, 1442, 1243, 1035 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 336 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₈NO₄: 336.1230, found: 336.1230.

4-Benzoyl-1-(3,5-dimethoxyphenethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20d)



Chemical Formula: $C_{21}H_{21}NO_4$
Molecular Weight: $351.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20d** was obtained as a brown oil (206 mg, 59%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.53-7.35 (m, 5H, H_{19} , H_{20} , H_{21} , H_{22} , H_{23}), 6.74 (t, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, H_1), 6.40 (t, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, H_{15}), 6.32 (d, 2H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, H_{10} , H_{17}), 3.78-3.74 (m, 8H, H_{18} , H_{24} , H_{13}), 3.46 (d, 2H, $J = 1.8 \text{ Hz}$, H_3), 2.86 (t, 2H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, H_{12}).

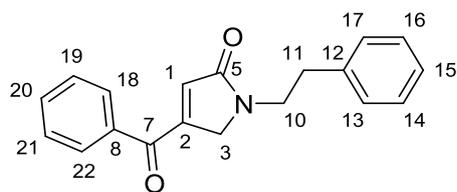
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 188.9 (C_7), 176.2 (C_5), 161.3 (C_{14} , C_{16}), 147.2 (C_1), 140.2 (C_{11}), 138.4 (C_8), 131.6 (C_{21}), 128.5 (C_{19} , C_{23}), 128.2 (C_{20} , C_{22}), 117.1 (C_2), 107.1 (C_{10} , C_{17}), 98.8 (C_{15}), 55.4 (C_{18} , C_{24}), 44.2 (C_{13}), 36.2 (C_3), 35.6 (C_{12}).

IR (neat): ν 2936, 2838, 2853, 1706, 1594, 1458, 1204, 1150 cm^{-1} .

MS (CI^+): $m/z = 352$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 352.1543, found: 352.1545.

4-Benzoyl-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20e)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₂
Molecular Weight: 291.35 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20e** was obtained as a brown oil (241 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.05 (m, 10H, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂), 6.57 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁), 3.70 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₁₀), 3.33 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 2.82 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₁₁).

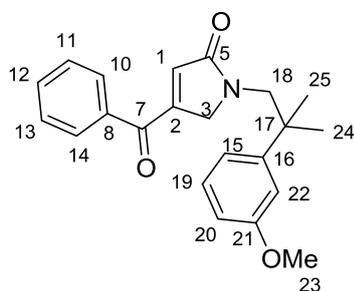
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 188.9 (C₇), 176.1 (C₅), 147.0 (C₁), 138.4 (C₈), 137.9 (C₁₂), 131.6 (C₁₅), 129.1 (C₁₆, C₁₄), 129.1 (C₁₇, C₁₃), 128.4 (C₁₈, C₂₂), 128.3 (C₁₉, C₂₁), 127.1 (C₂₀), 117.1 (C₂), 44.4 (C₁₀), 36.2 (C₃), 35.3 (C₁₁).

IR (neat): ν 1720, 1590, 1351, 1141, 697, 658 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 292 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₉H₁₇NO₂Na: 314.1157, found: 314.1155.

4-Benzoyl-1-(2-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20f)



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₃
Molecular Weight: 349.43 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20f** was obtained as a yellow oil (223 mg, 64%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.49-7.43 (m, 1H, H₁₂), 7.35-7.22 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₃, H₁₄, H₂₂), 6.97-6.94 (m, 1H, H₂₀), 6.89 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁₉), 6.84-6.81 (m, 1H, H₁₅), 6.22 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 3.79 (s, 3H, H₂₃), 3.66 (s, 2H, H₁₈), 3.42 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 1.37 (s, 6H, H₂₄, H₂₅).

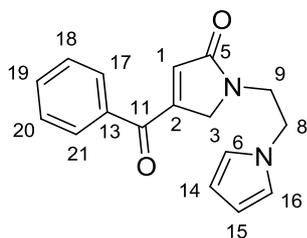
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 188.7 (C₇), 176.8 (C₅), 160.0 (C₂₁), 147.6 (C₁₆), 147.2 (C₁), 138.5 (C₈), 131.4 (C₁₂), 129.9 (C₂₂), 128.3 (C₁₀, C₁₄), 128.2 (C₁₁, C₁₃), 118.9 (C₂₀), 116.6 (C₂), 113.3 (C₁₉), 111.2 (C₁₅), 55.4 (C₂₃), 54.4 (C₁₈), 40.0 (C₁₇), 35.7 (C₃), 26.3 (C₂₄, C₂₅).

IR (neat): ν 2965, 1733, 1598, 1489, 1210 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 350 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₄NO₃: 350.1751, found: 350.1757.

1-(2-(1H-Pyrrol-1-yl)ethyl)-4-benzoyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20g)



Chemical Formula: C₁₇H₁₆N₂O₂
Molecular Weight: 280.33 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20g** was obtained as a brown oil (148 mg, 53%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.54-7.36 (m, 5H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 6.63 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz, H₆, H₁₆), 6.26-6.23 (m, 3H, H₁₄, H₁₅, H₁), 4.12-4.09 (m, 2H, H₉), 3.84-3.81 (m, 2H, H₈), 3.47 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃).

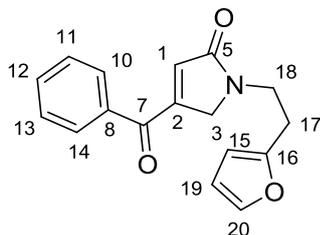
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 189.0 (C₁₁), 176.1 (C₅), 146.2 (C₁), 138.0 (C₁₃), 131.7 (C₁₉), 128.5 (C₁₇, C₂₁), 128.4 (C₁₈, C₂₀), 120.7 (C₆, C₁₆), 117.9 (C₂), 109.8 (C₁₄, C₁₅), 48.4 (C₉), 44.3 (C₈), 36.0 (C₃).

IR (neat): ν 3056, 2936, 2872, 1717, 1684, 1264, 1157 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 281 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₁₇N₂O₂: 281.1285, found: 281.1285.

4-Benzoyl-1-(2-(furan-2-yl)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20h)



Chemical Formula: C₁₇H₁₅NO₃
Molecular Weight: 281.31 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20h** was obtained as a brown oil (155 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.54-7.50 (m, 3H, H₁₀, H₁₄, H₁₂), 7.43-7.39 (m, 2H, H₁₁, H₁₃), 7.36 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₂₀), 6.81 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 6.35-6.34 (m, 1H, H₁₉), 6.12-6.11 (m, 1H, H₁₅), 3.83 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₈), 3.47 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz, H₃), 2.96 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₇).

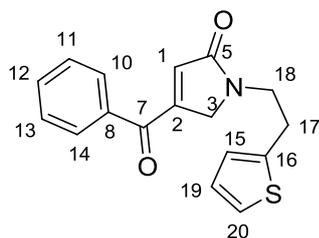
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 189.0 (C₇), 176.2 (C₅), 151.5 (C₁₆), 146.7 (C₁), 142.0 (C₂₀), 138.5 (C₈), 131.7 (C₁₂), 128.5 (C₁₀, C₁₄), 128.4 (C₁₁, C₁₃), 117.6 (C₂), 110.7 (C₁₉), 108.0 (C₁₅), 41.5 (C₁₈), 36.3 (C₃), 27.8 (C₁₇).

IR (neat): ν 2937, 1721, 1593, 1449, 1448, 695, 660 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 282 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₁₆NO₃: 282.1130, found: 282.1135.

4-Benzoyl-1-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20i)



Chemical Formula: C₁₇H₁₅NO₂S
Molecular Weight: 297.37 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20i** was obtained as a brown oil (253 mg, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.54-7.37 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.25 (dd, 1H, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, H₂₀), 7.01 (dd, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, H₁₉), 6.86-6.84 (m, 1H, H₁₅), 6.82 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 3.81 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₈), 3.48 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 3.17 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₇).

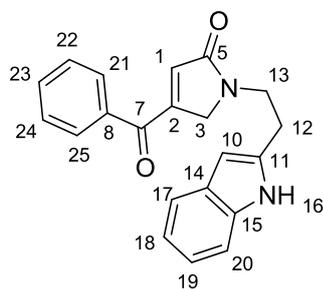
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 189.0 (C₇), 176.2 (C₅), 146.7 (C₁), 140.0 (C₁₆), 138.5 (C₈), 131.7 (C₁₂), 128.5 (C₁₀, C₁₄), 128.4 (C₁₁, C₁₃), 127.5 (C₂₀), 126.5 (C₁₅), 124.8 (C₁₉), 117.5 (C₂), 44.8 (C₁₈), 36.3 (C₃), 29.5 (C₁₇).

IR (neat): ν 3065, 2922, 2852, 1705, 1447, 1231, 1174 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 298 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₁₆NO₂S: 298.0896, found: 298.0896.

1-(2-(1H-indol-2-yl)ethyl)-4-benzoyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20j)



Chemical Formula: C₂₁H₁₈N₂O₂
Molecular Weight: 330.39 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20j** was obtained as a yellow oil (256 mg, 78%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (br, 1H, H₁₆), 7.56-7.54 (m, 1H, H₂₃), 7.45-7.39 (m, 2H, H₁₈, H₁₉), 7.27-7.23 (m, 2H, H₂₁, H₂₅), 7.16-7.10 (m, 4H, H₂₂, H₂₄, H₁₇, H₂₀), 7.02 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, H₁₀), 6.59 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 3.87 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₃), 3.43 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz, H₃), 3.12 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₁₂).

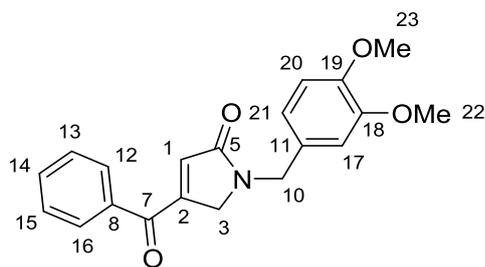
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 188.9 (C₇), 176.3 (C₅), 147.5 (C₁), 138.4 (C₁₁), 136.6 (C₈), 131.4 (C₂₃), 128.4 (C₂₁, C₂₅), 128.1 (C₂₂, C₂₄), 127.1 (C₁₅), 122.9 (C₁₇), 122.8 (C₂₀), 120.2 (C₁₈), 118.5 (C₁₉), 116.8 (C₂), 112.2 (C₁₄), 111.5 (C₁₀), 43.7 (C₁₃), 36.3 (C₃), 25.0 (C₁₂).

IR (neat): ν 2921, 1703, 1591, 1143, 734, 659 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 331 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₂₁H₁₈N₂O₂Na: 353.1266, found: 353.1266.

4-Benzoyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20k)



Chemical Formula: $C_{20}H_{19}NO_4$
Molecular Weight: $337.38 \text{ g.mol}^{-1}$

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20k** was obtained as a brown oil (155 mg, 46%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.62-7.59 (m, 2H, H_{12} , H_{16}), 7.52-7.49 (m, 1H, H_{14}), 7.54-7.39 (m, 2H, H_{13} , H_{15}), 7.15 (t, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, H_1), 6.81-6.76 (m, 3H, H_{17} , H_{20} , H_{21}), 4.64 (s, 2H, H_{10}), 3.87 (s, 3H, H_{23}), 3.86 (s, 3H, H_{22}), 3.56 (d, 2H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, H_3).

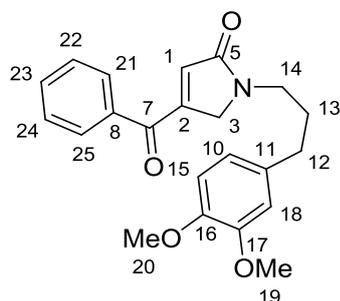
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 189.0 (C_7), 176.0 (C_5), 149.6 (C_{19}), 149.3 (C_{18}), 145.4 (C_1), 138.6 (C_8), 131.8 (C_{14}), 128.6 (C_{12} , C_{16}), 128.4 (C_{11}), 128.3 (C_{13} , C_{15}), 120.5 (C_{21}), 118.5 (C_2), 111.5 (C_{20}), 111.3 (C_{17}), 56.1 (C_{22} , C_{23}), 46.2 (C_3), 36.6 (C_{10}).

IR (neat): ν 2930, 2840, 1717, 1520, 1247 cm^{-1} .

MS (CI^+): $m/z = 338 [\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI^+): $m/z [\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$: 374.1362, found: 374.1359.

4-Benzoyl-1-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (201)



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₄
Molecular Weight: 365.43 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **201** was obtained as a brown oil (250 mg, 69%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.66-7.63 (m, 2H, H₂₁, H₂₅), 7.57-7.52 (m, 1H, H₂₃), 7.49-7.43 (m, 2H, H₂₂, H₂₄), 7.17 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 6.78-6.75 (m, 1H, H₁₀), 6.96-6.66 (m, 2H, H₁₅, H₁₈), 3.84 (s, 3H, H₁₉), 3.83 (s, 3H, H₂₀), 3.56 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₄), 3.50 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 2.59 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₁₂), 1.94 (qt, 2H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, H₁₃).

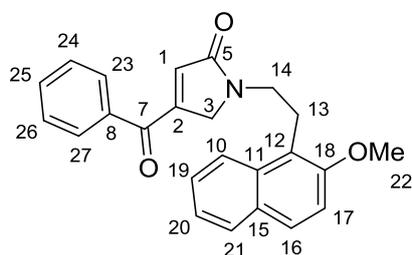
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 188.9 (C₇), 176.3 (C₅), 149.0 (C₁₆), 147.6 (C₁₇), 146.3 (C₁), 138.6 (C₈), 133.0 (C₁₁), 131.8 (C₂₃), 128.7 (C₂₁, C₂₅), 128.2 (C₂₂, C₂₄), 120.2 (C₁₈), 118.2 (C₂), 111.6 (C₁₅), 111.4 (C₁₀), 56.0 (C₁₉), 55.9 (C₂₀), 42.4 (C₁₄), 36.5 (C₃), 32.5 (C₁₂), 30.6 (C₁₃).

IR (neat): ν 3060, 2924, 2853, 1704, 1514, 1234, 1155 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 366 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₂₂H₂₃NO₄Na: 388.1519, found: 388.1503.

**4-Benzoyl-1-(2-(2-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one
(20m)**



Chemical Formula: C₂₄H₂₁NO₃
Molecular Weight: 371.44 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20m** was obtained as a brown oil (177 mg, 48%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89-7.83 (m, 3H, H₂₃, H₂₅, H₂₇), 7.51-7.20 (m, 6H, H₂₄, H₂₆, H₁₆, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 6.95-6.91 (m, 2H, H₁₀, H₁₇), 6.30 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 3.92 (s, 3H, H₂₂), 3.87 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₄), 3.44 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₃), 3.36 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃).

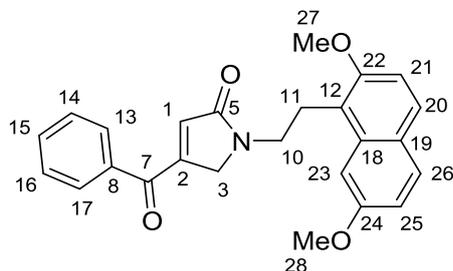
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 188.9 (C₇), 176.6 (C₅), 155.1 (C₁₈), 147.6 (C₁), 138.3 (C₈), 133.3 (C₁₂), 131.3 (C₂₅), 129.2 (C₁₅), 128.9 (C₁₀), 128.8 (C₂₁), 128.2 (C₂₃, C₂₇), 128.1 (C₂₄, C₂₆), 127.3 (C₁₇), 123.9 (C₂₀), 122.4 (C₁₉), 118.9 (C₂), 116.5 (C₁₁), 112.8 (C₁₆), 56.3 (C₂₂), 42.8 (C₁₄), 36.0 (C₃), 24.2 (C₁₃).

IR (neat): ν 3062, 2939, 2837, 1724, 1593, 1349, 1250 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 372 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₂NO₃: 372.1594, found: 372.1598.

4-Benzoyl-1-(2-(2,7-dimethoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20n)



Chemical Formula: $C_{25}H_{23}NO_4$
Molecular Weight: $401.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20n** was obtained as a brown oil (252 mg, 63%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{25}), 7.73 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{20}), 7.46-7.40 (m, 1H, H_{15}), 7.29-7.24 (m, 2H, H_{13} , H_{17}), 7.19 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_{23}), 7.14 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{21}), 7.04-6.99 (m, 3H, H_{14} , H_{16} , H_{26}), 6.41 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_1), 3.93 (s, 3H, H_{27}), 3.91 (s, 3H, H_{28}), 3.86 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, H_{10}), 3.40 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, H_{11}), 3.35 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz, H_3).

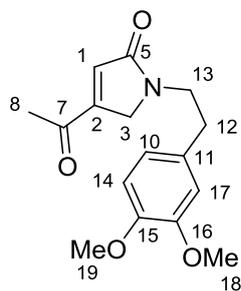
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 188.9 (C_7), 176.7 (C_5), 159.0 (C_{22}), 155.6 (C_{24}), 147.7 (C_1), 138.4 (C_8), 134.8 (C_{12}), 131.4 (C_{15}), 130.3 (C_{25}), 128.6 (C_{20}), 128.2 (C_{13} , C_{17}), 128.1 (C_{14} , C_{16}), 124.7 (C_{18}), 117.5 (C_2), 116.6 (C_{26}), 116.5 (C_{19}), 110.0 (C_{21}), 100.9 (C_{23}), 56.2 (C_{27}), 55.4 (C_{28}), 42.5 (C_{10}), 36.1 (C_3), 24.3 (C_{11}).

IR (neat): ν 2938, 1681, 1262, 733, 661 cm^{-1} .

MS (CI^+): $m/z = 402$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 402.1700, found: 402.1704.

4-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20o)



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₄
Molecular Weight: 289.33 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20o** was obtained as a yellow oil (144 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.97 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 6.80-6.67 (m, 3H, H₁₀, H₁₄, H₁₇), 3.84 (s, 3H, H₁₈), 3.83 (s, 3H, H₁₉), 3.74 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₁₃), 3.25 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 2.85 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₁₂), 2.12 (s, 3H, H₈).

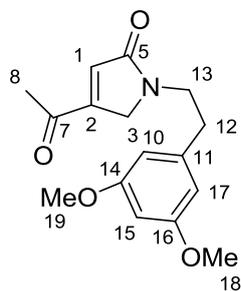
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 190.9 (C₇), 176.1 (C₅), 149.3 (C₁₅), 148.2 (C₁₆), 144.0 (C₁), 130.1 (C₁₁), 121.0 (C₁₄), 118.8 (C₂), 112.1 (C₁₀), 111.6 (C₁₇), 56.0 (C₁₈, C₁₉), 44.4 (C₁₃), 35.6 (C₃), 35.0 (C₁₂), 25.0 (C₈).

IR (neat): ν 2937, 1708, 1515, 1263, 1157 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 290 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₂₀NO₄: 290.1387, found: 290.1384.

4-Acetyl-1-(3,5-dimethoxyphenethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20p)



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₄
Molecular Weight: 289.33 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20p** was obtained as an orange oil (129 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.96 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₁), 6.35-6.34 (m, 1H, H₁₅), 6.31-6.30 (m, 2H, H₁₀, H₁₇), 3.78-3.75 (m, 8H, H₁₈, H₁₉, H₁₃), 3.27 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz, H₃), 2.85 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₁₂), 2.13 (s, 3H, H₈).

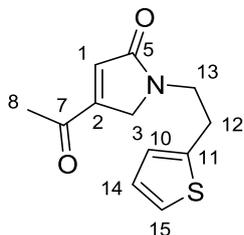
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 191.0 (C₇), 176.2 (C₅), 161.3 (C₁₄, C₁₆), 144.2 (C₁), 140.1 (C₁₁), 118.8 (C₂), 107.1 (C₁₀, C₁₇), 98.9 (C₁₅), 55.5 (C₁₈, C₁₉), 44.2 (C₁₃), 35.7 (C₃), 35.7 (C₁₂), 25.1 (C₈).

IR (neat): ν 2941, 1718, 1646, 1596, 1204, 1151 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 290 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1206, found: 312.1196.

4-Acetyl-1-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (20q)



Chemical Formula: C₁₂H₁₃NO₂S
Molecular Weight: 235.30 g.mol⁻¹

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel, compound **20q** was obtained as an orange oil (188 mg, 80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.19 (dd, 1H, *J* = 5.6 Hz, *J* = 0.9 Hz, H₁₄), 6.97 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₁), 6.96-6.93 (m, 1H, H₁₀), 6.82-6.80 (m, 1H, H₁₅), 3.80 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₃), 3.27 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, H₃), 3.15 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₂), 2.14 (s, 3H, H₈).

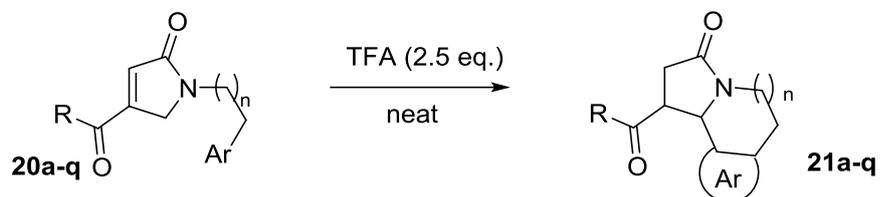
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 191.2 (C₇), 176.2 (C₅), 144.0 (C₁), 139.8 (C₁₁), 127.4 (C₁₄), 126.4 (C₁₀), 124.7 (C₁₅), 118.9 (C₂), 44.6 (C₁₃), 35.6 (C₃), 29.4 (C₁₂), 25.1 (C₈).

IR (neat): ν 3070, 2979, 2923, 1717, 1368, 1230, 1175 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 236 [M+H]⁺.

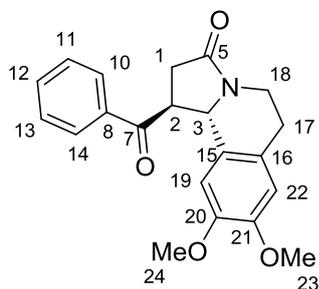
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₃NO₂SNa: 258.0559, found: 258.0548.

Procedure 8: Synthesis of γ -benzoylisoquinolinone derivatives (21a-n) and γ -acetylisquinolinone derivatives (21o-q).



Trifluoroacetic acid (2.5 eq.) was added under argon atmosphere to compounds **20a-q** (0.3 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was stirred at room temperature until TLC indicated no remaining starting material. The reaction was then diluted with CH_2Cl_2 , washed with saturated solution of $NaHCO_3$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O 95:5) to give the desired products.

1-Benzoyl-8,9-dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (±)-(21a)



Chemical Formula: C₂₁H₂₁NO₄
Molecular Weight: 351.40 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21a** was obtained as an orange oil (91 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.00-7.97 (m, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.67-7.62 (m, 1H, H₁₂), 7.54-7.50 (m, 2H, H₁₁, H₁₃), 6.61 (s, 1H, H₂₂), 6.28 (s, 1H, H₁₉), 5.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₃), 4.44-4.39 (m, 1H, H₁₈), 4.09-4.02 (m, 1H, H₂), 3.84 (s, 3H, H₂₃), 3.45 (s, 3H, H₂₄), 3.10-3.03 (m, 1H, H₁₈'), 2.97-2.67 (m, 4H, H₁, H₁₇).

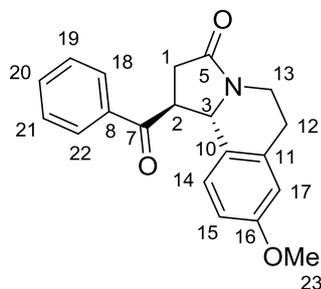
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 200.0 (C₇), 169.6 (C₅), 148.1 (C₂₀, C₂₁), 136.3 (C₈), 134.2 (C₁₂), 129.2 (C₁₁, C₁₃), 128.7 (C₁₀, C₁₄), 128.0 (C₁₅), 125.8 (C₁₆), 111.9 (C₂₂), 107.9 (C₁₉), 58.6 (C₃), 55.6 (C₂₃), 53.5 (C₂₄), 49.2 (C₂), 37.9 (C₁₇), 37.4 (C₁₈), 28.4 (C₁).

IR (neat): ν 3059, 2935, 1718, 1684, 1514, 1263 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 352 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI-DHB-PEG400): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₂NO₄: 352.1543, found: 352.1528.

1-Benzoyl-8-methoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-one (±)-(21b)



Chemical Formula: C₂₀H₁₉NO₃
Molecular Weight: 321.38 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21b** was obtained as an orange oil (65 mg, 68%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.00-7.95 (m, 4H, (H₁₈)_p, (H₂₂)_p,(H₁₈)_o, (H₂₂)_o), 7.67-7.51 (m, 2H, (H₂₀)_p, (H₂₀)_o), 7.50-7.47 (m, 4H, (H₁₉)_p, (H₂₁)_p, (H₁₉)_o, (H₂₁)_o), 7.16 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, (H₁₄)_o), 6.81-6.76 (m, 2H, (H₁₅)_p), 6.69-6.62 (m, 3H, (H₁₄)_p, (H₁₇)_p, (H₁₅)_o), 6.60 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, (H₁₀)_o), 5.48 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, (H₃)_p), 5.34 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, (H₃)_o), 4.52-4.42 (m, 1H, (H₁₃)_o), 4.39-4.32 (m, 1H, (H₁₃)_p), 4.12-3.99 (m, 2H, (H₂)_p, (H₂)_o), 3.76 (s, 3H, (H₂₃)_p), 3.13 (s, 3H, (H₂₃)_o), 3.12-2.61 (m, 10H, (H₁₂)_{o et p}, (H_{13'})_{o et p}, (H₁)_{o et p}).

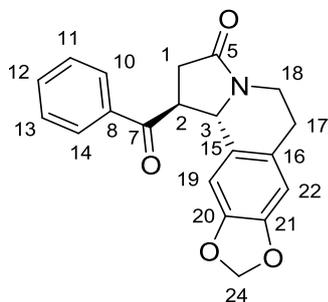
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 199.2 (C₇)_{o et p}, 170.2 (C₅)_o, 169.4 (C₅)_p, 158.5 (C₁₆)_p, 155.9 (C₁₆)_o, 136.5 (C₁₁)_o, 136.0 (C₁₁)_p, 135.8 (C₁₀)_o, 135.2 (C₁₀)_p, 134.2 (C₂₀)_{p et o}, 133.4 (C₈)_p, 129.1 (C₁₈, C₂₂)_p, 128.9 (C₁₈, C₂₂)_o, 128.7 (C₁₉, C₂₁)_p, 128.3 (C₁₉, C₂₁)_o, 128.0 (C₁₅)_o, 126.2 (C₁₅)_p, 125.4 (C₈)_o, 121.8 (C₁₀)_o, 114.0 (C₁₇)_p, 113.4 (C₁₄)_{o et p}, 108.0 (C₁₀)_o, 57.8 (C₃)_o, 57.5 (C₃)_p, 55.4 (C₂₃)_p, 54.2 (C₂₃)_o, 49.0 (C₂)_p, 45.8 (C₂)_o, 37.8 (C₁₃)_{p et o}, 37.3 (C₁)_{p et o}, 29.1 (C₁₂)_p, 28.9 (C₁₂)_o.

IR (neat): ν 3056, 2935, 1676, 1679, 1581, 1205, 1181 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 322 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₀NO₃: 322.1438, found: 322.1440.

1-Benzoyl-1,5,6,11b-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (\pm)-(21c)



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₄
Molecular Weight: 335.36 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (\pm)-**21c** was obtained as a green oil (73 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.99-7.97 (m, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.67-7.62 (m, 1H, H₁₂), 7.55-7.51 (m, 2H, H₁₁, H₁₃), 6.59 (s, 1H, H₂₂), 6.35 (s, 1H, H₁₉), 5.87 (dd, 2H, *J* = 5.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, H₂₄), 5.50 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 4.36-4.31 (m, 1H, H₁₈), 4.05-3.97 (m, 1H, H₂), 3.12-3.05 (m, 1H, H₁₈'), 2.95-2.86 (m, 2H, H₁, H₁₇), 2.72-2.60 (m, 2H, H₁' , H₁₇').

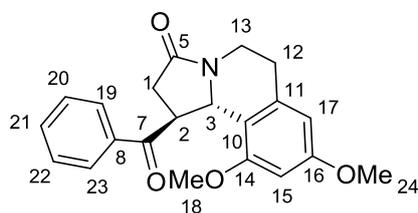
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 199.0 (C₇), 169.2 (C₅), 146.9 (C₂₀), 146.8 (C₂₁), 135.9 (C₈), 134.2 (C₁₂), 129.5 (C₁₆), 129.2 (C₁₁, C₁₃), 128.8 (C₁₀, C₁₄), 127.1 (C₁₅), 109.1 (C₂₂), 105.0 (C₁₉), 101.1 (C₂₄), 57.7 (C₃), 49.1 (C₂), 37.7 (C₁₈), 37.5 (C₁₇), 28.9 (C₁).

IR (neat): ν 3062, 2902, 1682, 1485, 1247 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 336 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₈NO₄: 336.1230, found: 336.1231.

1-Benzoyl-8,10-dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (±)-(21d)



Chemical Formula: C₂₁H₂₁NO₄
Molecular Weight: 351.40 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21d** was obtained as a green oil (82 mg, 78%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.97-7.94 (m, 2H, H₁₉, H₂₃), 7.63-7.57 (m, 1H, H₂₁), 7.52-7.46 (m, 2H, H₂₀, H₂₂), 6.28 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₁₇), 6.19 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₁₅), 5.26 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 4.50-4.40 (m, 1H, H₁₃), 4.08-3.99 (m, 1H, H₂), 3.77 (s, 3H, H₁₈), 3.11 (s, 3H, H₂₄), 3.00-2.91 (m, 2H, H₁₃['], H₁), 2.80-2.61 (m, 2H, H₁₂, H₁[']).

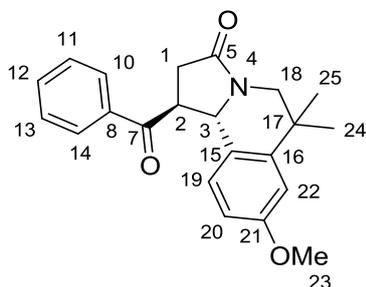
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 199.3 (C₇), 170.2 (C₅), 159.7 (C₁₆), 157.0 (C₁₄), 136.6 (C₁₁), 136.4 (C₈), 133.4 (C₂₁), 128.9 (C₂₀, C₂₂), 128.3 (C₁₉, C₂₃), 118.0 (C₁₀), 104.9 (C₁₅), 96.7 (C₁₇), 57.6 (C₃), 55.5 (C₁₈), 54.2 (C₂₄), 46.2 (C₂), 37.4 (C₁₃), 37.4 (C₁), 29.4 (C₁₂).

IR (neat): ν 3057, 2925, 1679, 1592, 1246 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 352 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₂NO₄: 352.1543, found: 352.1541.

1-Benzoyl-8-methoxy-6,6-dimethyl-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-one (±)-(21f)



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₃
Molecular Weight: 349.43 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21f** was obtained as a green oil (70 mg, 67%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.00-7.96 (m, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.67-7.62 (m, 1H, H₁₂), 7.55-7.50 (m, 2H, H₁₁, H₁₃), 6.87-6.62 (m, 3H, H₁₉, H₂₀, H₂₂), 5.52 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₃), 4.12-3.66 (m, 3H, H₂, H₁₈), 3.76 (s, 3H, H₂₃), 2.97-2.63 (m, 2H, H₁), 1.38 (s, 3H, H₂₄), 1.27 (s, 3H, H₂₅).

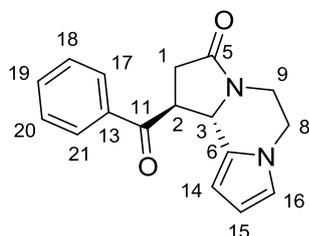
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 199.4 (C₇), 169.6 (C₅), 158.9 (C₂₁), 144.8 (C₁₆), 136.1 (C₈), 134.2 (C₁₂), 129.1 (C₁₁, C₁₃), 128.9 (C₁₀, C₁₄), 128.8 (C₁₇), 128.3 (C₁₅), 126.1 (C₂₂), 112.4 (C₂₀), 111.7 (C₁₉), 58.2 (C₃), 55.4 (C₂₃), 49.5 (C₂), 37.8 (C₁), 35.5 (C₁₈), 30.8 (C₂₅), 26.4 (C₂₄).

IR (neat): ν 3059, 2962, 1684, 1448, 1291 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 350 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₄NO₃: 350.1751, found: 350.1752.

**1-Benzoyl-1,5,6,10b-tetrahydrodipyrrolo[1,2-*a*:2',1'-*c*]pyrazin-3(2*H*)-one
(±)-(21g)**



Chemical Formula: C₁₇H₁₆N₂O₂
Molecular Weight: 280.33 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21g** was obtained as a brown oil (86 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.99-7.97 (m, 2H, H₁₇, H₂₁), 7.66-7.62 (m, 1H, H₁₉), 7.55-7.50 (m, 2H, H₁₈, H₂₀), 6.58-6.57 (m, 1H, H₁₅), 6.12 (t, 1H, *J* = 2.8 Hz, H₁₆), 5.75 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁₄), 5.42 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₃), 4.46-4.41 (m, 1H, H₉), 4.20-4.14 (m, 1H, H₂), 4.06-3.95 (m, 2H, H₈), 3.37-3.29 (m, 1H, H_{9'}), 2.89-2.68 (m, 2H, H₁).

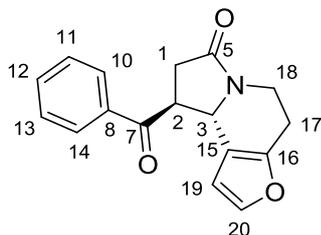
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 198.3 (C₁₁), 170.2 (C₅), 136.0 (C₁₃), 134.1 (C₁₉), 129.1 (C₁₈, C₂₀), 128.8 (C₁₇, C₂₁), 127.9 (C₆), 119.8 (C₁₅), 108.8 (C₁₆), 103.7 (C₁₄), 55.4 (C₃), 48.2 (C₂), 44.2 (C₁), 37.5 (C₉), 36.7 (C₈).

IR (neat): ν 3061, 2923, 2853, 1679, 1296 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 281 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₁₇N₂O₂: 281.1205, found: 281.1209.

9-Benzoyl-4,8,9,9a-tetrahydrofuro[2,3-g]indolizin-7(5H)-one (\pm)-(21h)



Chemical Formula: $C_{17}H_{15}NO_3$
Molecular Weight: $281.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (\pm)-**21h** was obtained as a yellow oil (71 mg, 85%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.93-7.90 (m, 2H, H_{10} , H_{14}), 7.62-7.58 (m, 1H, H_{12}), 7.51-7.47 (m, 2H, H_{11} , H_{13}), 7.00 (dd, 1H, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$, H_{20}), 5.54 (d, 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, H_{19}), 5.15 (dt, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$, H_3), 4.58-4.48 (m, 2H, H_2 , H_1), 2.98-2.87 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$, H_{18}), 2.85-2.80 (m, 1H, H_{17}), 2.72-2.55 (m, 2H, $\text{H}_{17'}$, $\text{H}_{18'}$).

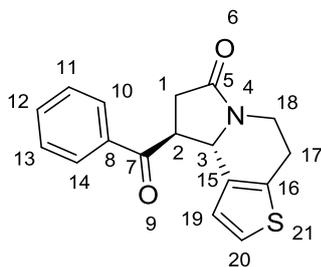
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 197.9 (C_7), 173.3 (C_5), 150.0 (C_{16}), 141.3 (C_{20}), 137.3 (C_8), 133.7 (C_{12}), 129.1 (C_{11} , C_{13}), 128.4 (C_{10} , C_{14}), 114.1 (C_{15}), 107.7 (C_{19}), 57.3 (C_3), 42.2 (C_2), 37.5 (C_{18}), 34.5 (C_1), 23.1 (C_{17}).

IR (neat): ν 1676, 1418, 1256, 730, 697 cm^{-1} .

MS (CI^+): $m/z = 282$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 282.1125, found: 282.1127.

9-Benzoyl-4,8,9,9a-tetrahydrothieno[2,3-g]indolizin-7(5H)-one (±)-(21i)



Chemical Formula: C₁₇H₁₅NO₂S
Molecular Weight: 297.37 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21i** was obtained as a yellow oil (24 mg, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.97-7.95 (m, 2H, H₁₀, H₁₄), 7.66-7.62 (m, 1H, H₁₂), 7.54-7.50 (m, 2H, H₁₁, H₁₃), 7.08 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₂₀), 6.57 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₁₉), 5.40-5.37 (m, 1H, H₃), 4.57-4.52 (m, 1H, H₁₈), 4.00-3.93 (m, 1H, H₂), 3.12-3.05 (m, 1H, H₁₈'), 3.01-2.85 (m, 3H, H₁₇, H₁), 2.73-2.66 (m, 1H, H₁').

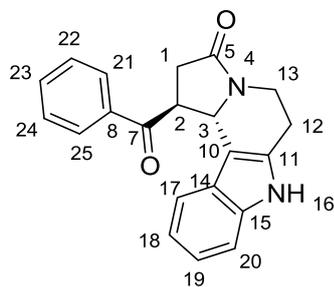
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 198.6 (C₇), 169.7 (C₅), 136.0 (C₈), 134.8 (C₁₅), 134.1 (C₁₂), 133.7 (C₁₆), 129.1 (C₁₁, C₁₃), 128.7 (C₁₀, C₁₄), 124.4 (C₂₀), 123.9 (C₁₉), 57.5 (C₃), 48.3 (C₂), 37.5 (C₁, C₁₈), 24.9 (C₁₇).

IR (neat): ν 2925, 1733, 1456, 1255 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 298 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₁₆NO₂S: 298.0896, found: 298.0895.

1-Benzoyl-1,2,5,6,7,11c-hexahydro-3H-indolizino[7,8-*b*]indol-3-one (±)-(21j)



Chemical Formula: C₂₁H₁₈N₂O₂
Molecular Weight: 330.39 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21j** was obtained as a yellow oil (84 mg, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.26 (br, 1H, H₁₆), 7.93-7.90 (m, 2H, H₂₁, H₂₅), 7.68-7.62 (m, 1H, H₂₃), 7.55-7.50 (m, 3H, H₂₂, H₂₄, H₁₈), 7.30-7.27 (m, 1H, H₁₉), 7.20-7.09 (m, 2H, H₁₇, H₂₀), 5.46-5.43 (m, 1H, H₃), 4.60-4.54 (m, 1H, H₁₃), 3.92-3.82 (m, 1H, H₂), 3.11-2.66 (m, 5H, H_{13'}, H₁₂, H₁).

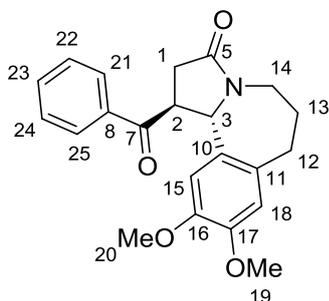
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 200.1 (C₇), 169.7 (C₅), 136.2 (C₁₅), 135.7 (C₈), 134.4 (C₂₃), 131.8 (C₁₀), 129.2 (C₂₂, C₂₄), 128.6 (C₂₁, C₂₅), 126.8 (C₁₄), 122.5 (C₂₀), 119.9 (C₁₉), 118.5 (C₁₈), 111.3 (C₁₇), 108.5 (C₁₁), 55.0 (C₃), 50.3 (C₂), 37.8 (C₁₂), 37.2 (C₁₃), 21.3 (C₁).

IR (neat): ν 3061, 2923, 2853, 1679, 1296 cm⁻¹.

MS (CI⁺): m/z = 331 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₂₁H₁₈N₂O₂Na: 353.1266, found: 353.1268.

1-Benzoyl-9,10-dimethoxy-1,2,5,6,7,11b-hexahydro-3H-benzo[*c*]pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3-one (±)-(211)



Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₄
Molecular Weight: 365.43 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**211** was obtained as a yellow oil (51 mg, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.82-7.79 (m, 2H, H₂₁, H₂₅), 7.59-7.54 (m, 1H, H₂₃), 7.45-7.40 (m, 2H, H₂₂, H₂₄), 6.62 (s, 1H, H₁₈), 6.49 (s, 1H, H₁₅), 5.26 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 4.26-4.17 (m, 1H, H₂), 4.13-4.06 (m, 1H, H₁), 3.85 (s, 3H, H₁₉), 3.59 (s, 3H, H₂₀), 3.08-2.87 (m, 2H, H₁₄, H_{1'}), 2.84-2.81 (m, 2H, H₁₂), 2.55-2.48 (m, 1H, H_{14'}), 2.29-2.15 (m, 1H, H₁₃), 1.77-1.64 (m, 1H, H_{13'}).

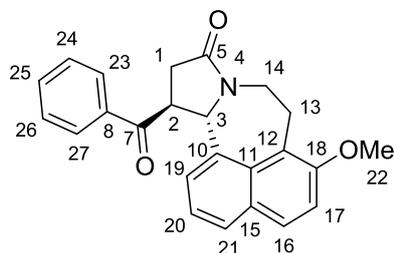
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 198.6 (C₇), 171.2 (C₅), 148.4 (C₁₆), 147.4 (C₁₇), 136.2 (C₈), 134.0 (C₂₃), 130.2 (C₁₀), 129.1 (C₁₁), 128.9 (C₂₂, C₂₄), 128.7 (C₂₁, C₂₅), 114.1 (C₁₈), 111.5 (C₁₅), 66.4 (C₃), 56.0 (C₁₉), 55.9 (C₂₀), 49.2 (C₂), 38.4 (C₁₄), 36.3 (C₁), 30.0 (C₁₂), 25.4 (C₁₃).

IR (neat): ν 2936, 1678, 1516, 1260 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 366 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₂₂H₂₃NO₄Na: 388.1519, found: 388.1506.

12-Benzoyl-6-methoxy-7,8,12,12a-tetrahydronaphtho[1,8-*cd*]pyrrolo[1,2-*a*]azepin-10(11*H*)-one (±)-(21m)



Chemical Formula: C₂₄H₂₁NO₃
Molecular Weight: 371.44 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21m** was obtained as a brown oil (55 mg, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.05-8.02 (m, 2H, H₂₃, H₂₇), 7.76-7.70 (m, 2H, H₁₇, H₂₀), 7.67-7.61 (m, 1H, H₂₅), 7.55-7.50 (m, 2H, H₂₄, H₂₆), 7.33-7.18 (m, 3H, H₁₉, H₂₁, H₁₆), 6.06 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H₃), 4.79-4.72 (m, 1H, H₂), 4.25-4.18 (m, 1H, H₁₄), 3.95 (s, 3H, H₂₂), 3.93-3.86 (m, 1H, H₁₃), 3.41-3.17 (m, 2H, H₁₃['], H₁₄[']), 3.03-2.73 (m, 2H, H₁).

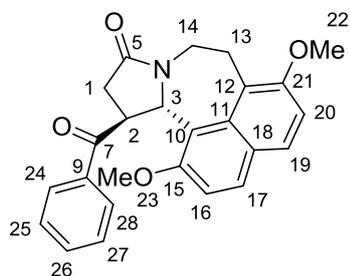
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.7 (C₇), 170.6 (C₅), 155.1 (C₁₈), 135.3 (C₈), 134.0 (C₂₅), 134.0 (C₁₂), 132.9 (C₁₅), 130.6 (C₁₁), 129.8 (C₁₇), 129.2 (C₂₄, C₂₆), 129.0 (C₁₀), 128.6 (C₂₃, C₂₇), 123.3 (C₂₀), 123.3 (C₁₉), 122.8 (C₂₁), 113.4 (C₁₆), 59.8 (C₃), 56.8 (C₂₂), 43.5 (C₂), 43.1 (C₁₃), 35.7 (C₁₄), 23.8 (C₁).

IR (neat): ν 3056, 2935, 1680, 1255 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 372 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₂NO₃: 372.1594, found: 372.1596.

12-Benzoyl-1,6-dimethoxy-7,8,12,12a-tetrahydronaphtho[1,8-*cd*]pyrrolo[1,2-*a*]azepin-10(11*H*)-one (±)-(21n)



Chemical Formula: C₂₅H₂₃NO₄
Molecular Weight: 401.46 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21n** was obtained as a brown oil (105 mg, 88%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.88-7.85 (m, 2H, H₂₄, H₂₈), 7.68-7.65 (m, 2H, H₁₆, H₂₀), 7.61-7.55 (m, 1H, H₂₆), 7.49-7.43 (m, 2H, H₂₅, H₂₇), 7.14 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₁₇), 6.95 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₁₉), 6.00 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H₃), 4.28-4.19 (m, 1H, H₁₄), 4.06-3.99 (m, 1H, H₂), 3.93 (s, 3H, H₂₂), 3.70-3.50 (m, 2H, H₁₄', H₁₃), 3.44 (s, 3H, H₂₃), 3.04-2.93 (m, 1H, H₁₃'), 2.72-2.39 (AB system, 2H, H₁).

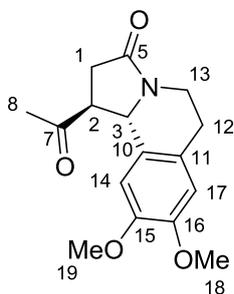
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 198.7 (C₇), 172.1 (C₅), 155.9 (C₁₅), 155.2 (C₂₁), 135.8 (C₉), 134.1 (C₁₈), 133.3 (C₂₆), 129.9 (C₁₆), 128.9 (C₂₅, C₂₇), 128.5 (C₂₀), 128.4 (C₂₄, C₂₈), 125.5 (C₁₁), 123.2 (C₁₂), 119.8 (C₁₀), 111.1 (C₁₇), 109.9 (C₁₉), 61.7 (C₃), 56.5 (C₂₂), 55.3 (C₂₃), 47.9 (C₂), 41.7 (C₁₄), 35.0 (C₁), 27.2 (C₁₃).

IR (neat): ν 3059, 2959, 1680, 1256 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 402 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₄NO₄: 402.1705, found: 402.1711.

**1-Acetyl-8,9-dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one
(±)-(21o)**



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₄
Molecular Weight: 289.33 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21o** was obtained as an orange oil (46 mg, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.59 (s, 1H, H₁₄), 6.51 (s, 1H, H₁₇), 5.17 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 4.37-4.32 (m, 1H, H₁₃), 3.85 (s, 3H, H₁₈), 3.79 (s, 3H, H₁₉), 3.23-3.16 (m, 1H, H₂), 3.03-3.96 (m, 1H, H_{13'}), 2.92-2.57 (m, 4H, H₁₂, H₁), 2.32 (s, 3H, H₈).

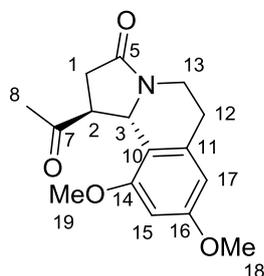
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 207.3 (C₇), 169.3 (C₅), 148.4 (C₁₅), 148.3 (C₁₆), 128.3 (C₁₀), 126.0 (C₁₁), 112.0 (C₁₄), 108.1 (C₁₇), 56.9 (C₃), 56.1 (C₁₈), 56.0 (C₁₉), 54.2 (C₂), 37.4 (C₁₃), 35.7 (C₁), 29.8 (C₈), 28.4 (C₁₂).

IR (neat): ν 1720, 1590, 1141, 697, 658 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 290 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₂₀NO₄: 290.1441, found: 290.1445.

1-Acetyl-8,10-dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (±)-(21p)



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₄
Molecular Weight: 289.33 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (±)-**21p** was obtained as a green oil (37 mg, 43%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.31 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₁₅), 6.26 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₁₇), 5.05 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₃), 4.42-4.32 (m, 1H, H₁₃), 3.78 (s, 3H, H₁₈), 3.69 (s, 3H, H₁₉), 3.21-3.12 (m, 1H, H₂), 2.98-2.81 (m, 2H, H₁₃', H₁₂), 2.73-2.59 (m, 2H, H₁₂', H₁), 2.56-2.46 (m, 1H, H₁'), 2.27 (s, 3H, H₈).

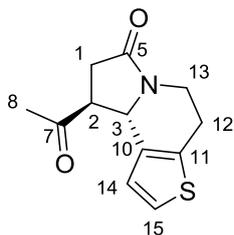
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 207.1 (C₇), 170.1 (C₅), 159.7 (C₁₄), 157.0 (C₁₆), 136.4 (C₁₁), 117.6 (C₁₀), 105.1 (C₁₅), 97.0 (C₁₇), 56.7 (C₃), 55.5 (C₁₈), 54.6 (C₁₉), 51.8 (C₂), 37.3 (C₁₃), 35.9 (C₁), 29.7 (C₈), 29.3 (C₁₂).

IR (neat): ν 2936, 1683, 1606, 1437, 1170 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 290 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1206, found: 312.1195.

9-Acetyl-4,8,9,9a-tetrahydrothieno[2,3-g]indolizin-7(5H)-one (\pm)-(21q)



Chemical Formula: C₁₂H₁₃NO₂S
Molecular Weight: 235.30 g.mol⁻¹

Following procedure 8 and after purification by column chromatography on silica gel, compound (\pm)-**21q** was obtained as a brown oil (51 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.14 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₁₅), 6.72 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₁₄), 5.08 (dt, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.80 Hz, H₃), 4.50-4.45 (m, 1H, H₁₃), 3.15-3.08 (m, 1H, H₂), 3.04-2.96 (m, 1H, H_{13'}), 2.96-2.78 (m, 3H, H₁, H₁₂), 2.64-2.57 (m, 1H, H_{1'}), 2.29 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 206.3 (C₇), 169.6 (C₅), 134.8 (C₁₀), 133.7 (C₁₁), 124.3 (C₁₅), 124.0 (C₁₄), 56.6 (C₃), 53.0 (C₂), 37.4 (C₁₃), 35.3 (C₁), 29.6 (C₈), 24.8 (C₁₂).

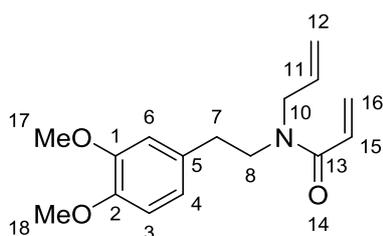
IR (neat): ν 2960, 1683, 1418, 1236, 1174 cm⁻¹.

MS (CI⁺): *m/z* = 236 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₃NO₂SNa: 258.0559, found: 258.0550.

N-Allyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)acrylamide (22)

To a solution of dimethoxyphenylethylamine **19a** (12 mmol, 3 eq.) in THF, K_2CO_3 (12 mmol, 3 eq.) and allylbromide (4 mmol, 1 eq.) were added at 0 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite®, the residue washed with dichloromethane and the filtrate was then concentrated *in vacuo*. The crude product (2.8 mmol, 1 eq.) was diluted in dichloromethane and, under nitrogen atmosphere at 0 °C, Et_3N (2.8 mmol, 1 eq.) and acryloyl chloride (2.8 mmol, 1 eq.) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature and complete conversion of starting material was monitored by TLC. The solution was then quenched with water. The aqueous phase was extracted with dichloromethane and the organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/Et_2O 90:10) to give compound **22** as a yellow oil (68%, 523 mg).



Chemical Formula: $C_{16}H_{21}NO_3$
Molecular Weight: 275.35 $g \cdot mol^{-1}$

1H NMR (300 MHz, DMSO): 6.87-6.57 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_6 , H_{15}), 6.10 (ddd, 1H, $J = 25.6$ Hz, $J = 16.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H_{16}), 5.88-5.70 (m, 1H, H_{11}), 5.36 (ddd, 1H, $J = 25.6$ Hz, $J = 16.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H_{16}'), 5.18-5.05 (m, 2H, H_{12}), 3.98-3.94 (m, 2H, H_{10}), 3.73 (s, 3H, H_{17}), 3.71 (s, 3H, H_{18}), 3.54-3.44 (m, 2H, H_8), 2.76-2.69 (m, 2H, H_7).

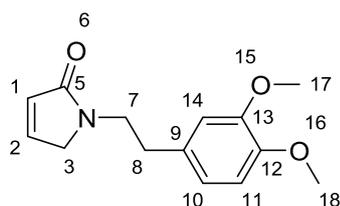
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): 165.2/164.9 (C_{13} rotamers), 148.6 (C_1 , C_2 rotamers), 134.5/133.9 (C_{11} , C_5 rotamers), 128.5/128.3 (C_{15} rotamers), 127.2/127.0 (C_{16} rotamers), 120.82/120.4 (C_4 rotamers), 116.8/115.9 (C_{12} rotamers), 112.8/112.4 (C_6 rotamers), 111.8 (C_3 rotamers), 55.4/55.3 (C_{17} , C_{18} rotamers), 48.02 (C_8 rotamers), 47.7 (C_{10} rotamers), 34.4/33.0 (C_7 rotamers).

MS (CI^+): $m/z = 276$ [$M+H$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$M+Na$] $^+$ calculated for $C_{16}H_{21}NO_3Na$: 298.1419, found: 298.1421.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (23)

Under nitrogen atmosphere, compound **22** (1 mmol) was dissolved in toluene and Grubbs 2nd generation catalyst (10 % molar) was added by small portions and the reaction was heated to 40 °C for 10 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/Et₂O 90:10) to afford the lactam **23** as an orange oil (63%, 155 mg).



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₃
Molecular Weight: 247.29 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.97 (dt, 1H, *J* = 5.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, H₁), 6.80-6.71 (m, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₄), 6.16 (dt, 1H, *J* = 5.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, H₂), 3.85 (s, 3H, H₁₇), 3.84 (s, 3H, H₁₈), 3.75 (dd, 2H, *J* = 2.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, H₃), 3.67 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₇), 2.84 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₈).

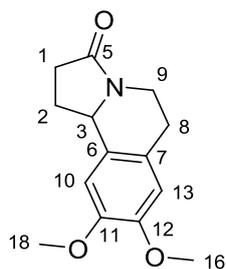
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 171.5 (C₅), 149.0 (C₁₃), 147.7 (C₁₂), 142.7 (C₁), 131.4 (C₉), 128.3 (C₂), 120.7 (C₁₀), 111.9 (C₁₄), 111.4 (C₁₁), 56.0 (C₁₇, C₁₈), 53.7 (C₃), 43.9 (C₇), 34.6 (C₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 248 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI-DHB-PEG400): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₈NO₃: 248.1281, found: 248.1276.

8,9-Dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (±)-(24)

Trifluoroacetic acid (2.5 eq.) was added under argon atmosphere to compounds **23** (0.06 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50 °C until TLC indicated no remaining starting material. The reaction was then diluted with CH₂Cl₂, washed with saturated solution of NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ Et₂O 90:10) to give the desired product (±)-**24** as a pale yellow oil (90%, 139 mg).



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₃
Molecular Weight: 247.29 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.61 (s, 1H, H₁₀), 6.56 (s, 1H, H₁₃), 4.72 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H₃), 4.30 (ddd, 1H, *J* = 12.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, H₉), 3.87 (s, 3H, H₁₆), 3.86 (s, 3H, H₁₈), 3.06-2.83 (m, 2H, H₉', H₁), 2.71-2.42 (m, 3H, H₈, H₁'), 1.90-1.75 (m, 2H, H₂).

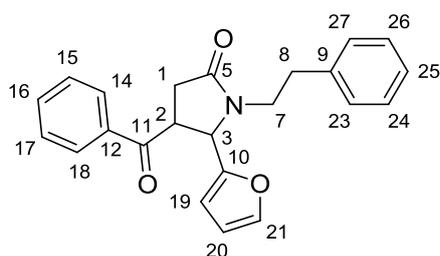
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 173.3 (C₅), 148.2 (C₁₁), 148.0 (C₁₂), 129.4 (C₇), 125.6 (C₆), 111.8 (C₁₃), 107.7 (C₁₀), 56.7 (C₃), 56.2 (C₁₆), 56.0 (C₁₈), 37.2 (C₉), 31.9 (C₈), 28.2 (C₁), 27.9 (C₂).

MS (CI⁺): *m/z* = 248 [M+H]⁺.

HRMS (MALDI-DHB-PEG400): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₈NO₃: 248.1281, found: 248.1274.

4-Benzoyl-5-(furan-2-yl)-1-phenethylpyrrolidin-2-one (±)-(25)

To a solution of α,β -unsaturated lactam (±)-**21a** (0.4 mmol, 1 eq.) in furane (10 eq.), TFA (2.5 eq.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred until TLC indicated no remaining starting material. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with saturated solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The desired product was obtained, after purification by column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5), as a yellow oil (21 mg, 32%).



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$
Molecular Weight: $359.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.85-7.82 (m, 2H, H_{14} , H_{18}), 7.60-7.56 (m, 1H, H_{16}), 7.47-7.43 (m, 3H, H_{15} , H_{17} , H_{21}), 7.25-7.20 (m, 2H, H_{24} , H_{26}), 7.17-7.10 (m, 3H, H_{23} , H_{27} , H_{25}), 6.35 (dd, 1H, $J = 3.2 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, H_{20}), 6.25 (dd, 1H, $J = 3.2 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$, H_{19}), 4.93 (d, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$, H_3), 4.27-4.21 (m, 1H, H_2), 3.78-3.70 (m, 1H, H_7), 3.01-2.93 (m, 2H, $\text{H}_{7'}$, H_1), 2.87-2.79 (m, 1H, H_8), 2.75 (dd, 1H, $J = 16.8 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $\text{H}_{1'}$), 2.61-2.54 (m, 1H, $\text{H}_{8'}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 197.3 (C_{11}), 171.9 (C_5), 151.1 (C_{10}), 143.5 (C_{25}), 138.8 (C_9), 135.1 (C_{12}), 133.9 (C_{16}), 128.9 (C_{23} , C_{27}), 128.8 (C_{24} , C_{26}), 128.7 (C_{15} , C_{17}), 128.6 (C_{14} , C_{18}), 126.5 (C_{21}), 110.6 (C_{20}), 109.9 (C_{19}), 57.4 (C_3), 44.5 (C_2), 42.8 (C_1), 34.2 (C_7), 33.8 (C_8).

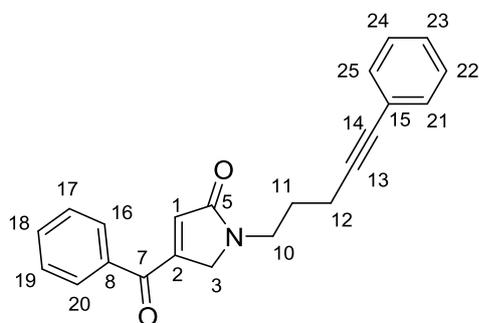
IR (neat): ν 1679, 1596, 1448, 1240, 746, 700 cm^{-1} .

MS (CI^+): $m/z = 360$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$: 382.1419, found: 382.1427.

4-Benzoyl-1-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (30)

Following procedure 7 and after purification by column chromatography on silica gel (DCM/Et₂O 95:5), compound **30** was obtained as a colorless oil (43 mg, 51%).



Chemical Formula: C₂₂H₁₉NO₂
Molecular Weight: 329.40 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.79-7.76 (m, 2H, H₁₆, H₂₀), 7.67-7.59 (m, 2H, H₁₈, H₂₃), 7.54-7.48 (m, 2H, H₂₂, H₂₄), 7.46-7.34 (m, 4H, H₁₇, H₁₉, H₂₁, H₂₅), 6.58 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₁), 4.42 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz, H₃), 3.72 (m, 2H, H₁₂), 2.51 (m, 2H, H₁₀), 1.96 (m, 2H, H₁₁).

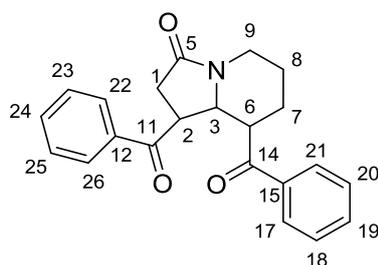
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 190.4 (C₇), 176.4 (C₅), 169.9 (C₁), 138.6 (C₁₅), 134.5 (C₈), 133.7 (C₂₃), 131.7 (C₂₁, C₂₅), 129.2 (C₂₂, C₂₄), 128.9 (C₁₇, C₁₉), 128.7 (C₁₆, C₂₀), 127.9 (C₁₈), 123.7 (C₁₃), 118.1 (C₂), 88.6 (C₁₄), 52.6 (C₃), 42.07 (C₁₂), 27.5 (C₁₁), 17.3 (C₁₀).

MS (CI⁺): *m/z* = 330 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀NO₂: 330.1481, found: 330.1489.

(3-Oxooctahydroindolizine-1,8-diyl)bis(phenylmethanone) (31)

To a solution of α,β -unsaturated lactam **30** (0.13 mmol, 43 mg, 1 eq.) in distilled dichloroethane (1 mL), TFA (5% molar) was added at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 80 °C until TLC indicated no remaining starting material (5 hours). The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with saturated solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The desired product was obtained **32**, after purification by column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5), as a brown oil with (23 mg, 50%).



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$
Molecular Weight: $347.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.79-7.73 (m, 4H, H_{22} , H_{26} , H_{17} , H_{21}), 7.55-7.47 (m, 2H, H_{19} , H_{24}), 7.43-7.33 (m, 4H, H_{18} , H_{20} , H_{23} , H_{25}), 4.45-4.41 (m, 1H, H_3), 4.31-4.26 (m, 1H, H_9), 3.75-3.69 (m, 1H, H_2), 3.34-3.28 (m, 1H, H_6), 2.87-2.76 (m, 2H, H_9' , H_1), 2.58-2.52 (m, 1H, H_1'), 2.27-2.20 (m, 1H, H_7), 1.88-1.83 (m, 1H, H_8), 1.75-1.59 (m, 2H, H_7' , H_8').

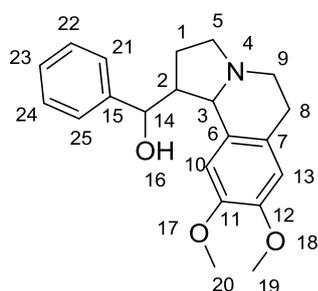
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 200.3 (C_{11}), 198.6 (C_{14}), 170.4 (C_5), 135.9 (C_{12}), 135.8 (C_{15}), 133.7 (C_{24}), 133.5 (C_{19}), 128.9 (C_{22} , C_{26}), 128.7 (C_{23} , C_{25}), 128.5 (C_{17} , C_{21}), 128.4 (C_{18} , C_{20}), 60.5 (C_3), 51.2 (C_6), 43.9 (C_2), 40.16 (C_8), 35.7 (C_1), 29.6 (C_7), 24.2 (C_9).

MS (CI^+): $m/z = 348 [\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI^+): $m/z [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 348.1589, found: 348.1594.

(8,9-Dimethoxy-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-1-yl)(phenyl)methanol (\pm)-(32)

To a solution of compound (\pm)-**21a** (0.28 mmol, 86 mg, 1 eq.) in distilled THF (10 mL), LiAlH₄ (0.84 mmol, 32 mg, 3 eq.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 66 °C until TLC indicated no remaining starting material (7 hours). Water was then added dropwise at 0 °C, the mixture was filtered through a short pad of celite© and concentrated *in vacuo*. The desired product (\pm)-**32** was obtained, after purification by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 90:10), as a mixture of two diastereoisomers (50:50) as a pale yellow oil with (84 mg, 87%).



Chemical Formula: C₂₁H₂₅NO₃
Molecular Weight: 339.44 g.mol⁻¹

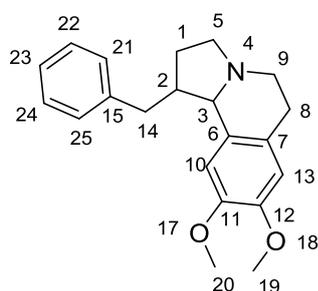
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.50-7.45 (m, 4H, H_{21D1}, H_{25D1}, H_{21D2}, H_{25D2}), 7.39-7.35 (m, 4H, H_{22D1}, H_{24D2}, H_{22D2}, H_{24D2}), 7.28-7.25 (m, 2H, H_{23D1}, H_{23D2}), 6.57 (s, 1H, H_{10D1}), 6.51 (s, 1H, H_{10D2}), 6.48 (s, 1H, H_{13D1}), 6.32 (s, 1H, H_{13D2}), 5.05 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_{14D1}), 4.81 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_{14D2}), 4.31 (s, 1H, H_{16D1}), 4.21 (s, 1H, H_{16D2}), 3.82 (s, 6H, H_{19D1}, H_{19D2}), 3.72 (s, 3H, H_{20D1}), 3.70 (s, 3H, H_{20D2}), 3.25-3.12 (m, 4H, H_{9D1}, H_{9D2}), 3.04-2.84 (m, 2H, H_{3D1}, H_{3D2}), 2.81-2.70 (m, 4H, H_{8D1}, H_{8D2}), 2.61-2.43 (m, 2H, H_{2D1}, H_{2D2}), 2.37-2.32 (m, 2H, H_{5D1}, H_{5D2}), 2.00-1.66 (m, 6H, H_{5D1}', H_{5D2}', H_{1D1}, H_{1D2}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 147.9 (C_{11D1}), 147.8 (C_{12D1}), 147.5 (C_{11D2}), 147.2 (C_{12D2}), 144.6 (C_{15D1}), 144.3 (C_{15D2}), 130.1 (C_{6D1}), 129.1 (C_{6D2}), 128.6 (C_{21D1}, C_{25D1}), 128.5 (C_{21D2}, C_{25D2}), 127.4 (C_{23D1}), 127.3 (C_{23D2}), 126.4 (C_{22D1}, C_{24D1}), 126.3 (C_{22D2}, C_{24D2}), 125.9 (C_{7D1}), 125.6 (C_{7D2}), 111.6 (C_{10D1}), 111.2 (C_{13D1}), 110 (C_{10D2}), 108.9 (C_{13D2}), 63.7 (C_{14D1}), 61.6 (C_{3D1}, C_{3D2}), 56.2 (C_{14D2}), 55.9 (C_{19D1}, C_{19D2}, C_{20D1}, C_{20D2}), 53.2 (C_{5D2}), 52.2 (C_{5D1}), 48.2 (C_{9D1}), 48.1 (C_{9D2}), 44.7 (C_{2D2}), 44.5 (C_{2D1}), 28.3 (C_{8D1}), 24.6 (C_{8D2}), 22.1 (C_{1D1}), 21.6 (C_{1D2}).

MS (CI⁺): *m/z* = 340 [M+H]⁺.

1-Benzyl-8,9-dimethoxy-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline (±)-(33)

To a solution of compound (±)-**32** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) in distilled dichloromethane were added at -78 °C, Et₃SiH (34 mg, 0.51 mmol, 3 eq.) and BF₃.Et₂O (0.42 mmol, 0.46 mL, 2 eq.) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The organic phase was then washed by a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) and compound (±)-**33** was then obtained as colorless oil (14 mg, 30%).



Chemical Formula: C₂₁H₂₅NO₂
Molecular Weight: 323.44 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34-7.21 (m, 5H, H₂₁, H₂₅, H₂₂, H₂₄, H₂₃), 6.60 (s, 1H, H₁₀), 6.19 (s, 1H, H₁₃), 4.60 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 3.85 (s, 3H, H₂₀), 3.97-3.60 (m, 1H, H₁₄), 3.66 (s, 3H, H₁₉), 3.40-3.36 (m, 2H, H₉), 3.25-3.20 (m, 1H, H₂), 3.12-3.05 (m, 1H, H₁₄'), 3.01-2.93 (m, 1H, H₅), 2.90-2.84 (m, 2H, H₈), 2.55-2.46 (m, 1H, H₁), 2.15-1.97 (m, 2H, H₅', H₁').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 148.9 (C₁₁), 148.8 (C₁₂), 139.4 (C₆, C₇), 129.2 (C₂₁, C₂₅), 129.1 (C₂₂, C₂₄), 126.9 (C₂₃), 123.4 (C₁₅), 111.2 (C₁₀), 109.4 (C₁₃), 64.6 (C₃), 56.2 (C₂₀), 56.1 (C₁₉), 49.6 (C₅), 46.6 (C₉), 40.0 (C₂), 29.9 (C₁₄), 29.5 (C₁), 23.1 (C₈).

MS (CI⁺): *m/z* = 324 [M+H]⁺.

Thèse de Doctorat

Khaoula JEBALI

Cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées : Synthèse et étude de la réactivité électrophile

α,β -unsaturated α -bromomethylated β -functionalized ketones : Synthesis and
study of electrophilic reactivity

Résumé

Compte tenu leur multifonctionnalité et leur réactivité particulière, les esters α,β -insaturés α -bromométhylés occupent une place privilégiée en chimie organique en tant que synthons clés dans la préparation de certains composés naturels et de leurs dérivés biologiquement actifs. De manière surprenante, les analogues cétoniques de ces accepteurs de Michael n'ont pas fait l'objet d'un grand nombre d'études. Nous proposons, dans ce travail, la synthèse de nouvelles cétones α,β -insaturées α -bromométhylées β -fonctionnalisées et l'étude innovante de leur réactivité électrophile vis-à-vis de nucléophiles variés, les résultats obtenus indiquent que ces composés sont la cible de substitutions nucléophiles de type S_N2 , S_N2' ou encore des additions-1,2. La réaction des accepteurs cétoniques synthétisés avec des amines convenablement choisies fournit une nouvelle série de 4-acylpyrrol-2-(5H)-ones dont la cyclisation dans les conditions de Friedel-Crafts-addition de Michael permet d'accéder à des systèmes tricycliques de type pyrroloisoquinoléines, considérés comme des précurseurs d'analogues de la (\pm)-Crispine A.

Mots clés

α,β -insaturées α -bromométhylées, substitution
nucléophile, réactivité électrophile,
pyrroloisoquinoléines, cyclisation de Friedel-Crafts, (\pm)-Crispine A.

Abstract

Due to their multifunctionality and their special reactivity the α,β -unsaturated α -bromomethylated β -functionalized esters particularly occupy a prominent place in organic chemistry. They have been used as building blocks in the preparation of some natural products and their biologically active derivatives. Surprisingly, ketone analogs of these Michael acceptors have not been the subject of many studies. We propose in this work, the synthesis of new α,β -unsaturated α -bromomethylated β -functionalized ketones and an innovative study of their electrophilic reactivity toward various nucleophiles, the results indicate that these compounds are the target of particularly nucleophilic S_N2 and S_N2' substitutions or 1,2-addition. The reaction of synthesized ketones with suitably chosen amines provides a new family of 4-acylpyrrol-2(5H)-ones whose cyclization under Friedel-Crafts conditions gives access to tricyclic systems like pyrroloisoquinolines, considered as precursors of (\pm)-Crispine A analogs.

Key Words

α,β -unsaturated α -bromomethylated ketones,
nucleophilic substitution, electrophilic reactivity,
pyrroloisoquinolines, Friedel-Crafts cyclization,
(\pm)-Crispine A.