



HAL
open science

Contribution à l'étude de la réactivité de quelques accepteurs de Michael cycliques et applications

Dalel El-Marrouki

► **To cite this version:**

Dalel El-Marrouki. Contribution à l'étude de la réactivité de quelques accepteurs de Michael cycliques et applications. Chimie. Université de Lorraine; Université de Tunis El Manar, 2020. Français. NNT : 2020LORR0197 . tel-03184488

HAL Id: tel-03184488

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03184488>

Submitted on 29 Mar 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ecole doctorale C2MP (Chimie-Mécanique-Matériaux-Physique)

Ecole doctorale MISTM (Mathématiques-Informatique-Sciences- Technologies des Matériaux)

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITE DE LORRAINE

&

L'UNIVERSITE DE TUNIS EL-MANAR

Mention : « Chimie »

Par

Dalel MARROUKI

Contribution à l'étude de la réactivité de quelques accepteurs de Michael cycliques et applications

Soutenue publiquement à Nancy, le 10 décembre 2020 devant le jury

Rapporteurs :	Mme Isabelle GILLAIZEAU	Professeur, Université d'Orléans
	M. Soufiane TOUIL	Professeur, Université de Carthage
Examineurs :	Mme Sabine CHOPPIN	Maître de conférences, Université de Strasbourg
	M. Hédi M'RABET	Professeur, Université de Tunis EL-Manar
Directeurs :	M. Philippe C. GROS	Directeur de recherche, Université de Lorraine
	M. Mohamed Lotfi EFRIT	Professeur, Université de Tunis EL-Manar
Co-directrice	Mme Sabrina TOUCHET	Maître de conférences, Université de Lorraine

L2CM-Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire-UMR7053, Faculté des Sciences et Technologies,

Université de Lorraine, B.P. 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy



Don't be afraid of hard work. Nothing worthwhile comes easily. Don't let others discourage you or tell you that you can't do it. In my day i was told women didn't go into chemistry. I saw no reason why we couldn't.

Gertrude B. Elion



Remerciements

Ce travail de doctorat a été réalisé dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Tunis EL-Manar et l'Université de Lorraine.

Je tiens à adresser tout d'abord mes sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse : M. Mohamed Lotfi EFRIT, Professeur à la Faculté des Sciences de Tunis et M. Philippe C. GROS, Directeur de recherche au CNRS, de m'avoir accueillie au sein de leurs équipes. Je les remercie également pour leurs précieux conseils, leurs encouragements, leur bonne humeur et leur patience qui ont rendu ce travail très enrichissant sur le plan scientifique comme sur le plan humain.

Je remercie chaleureusement ma co-directrice de thèse, Mme Sabrina TOUCHET, Maître de conférences à l'Université de Lorraine, pour m'avoir encadrée et motivée le long de ce travail avec une disponibilité permanente, ainsi que pour toutes les discussions que nous avons eues ensemble. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans son aide précieuse, son soutien et sa sympathie. Merci pour tout.

J'exprime ma respectueuse gratitude à M. Hédi M'RABET, Professeur à l'Université de Tunis EL-Manar, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Mme Isabelle GILLAIZEAU, Professeur à l'Université d'Orléans et à M. Soufiane TOUIL, Professeur à la Faculté des Sciences de Bizerte, qui m'ont fait l'honneur de rapporter ce travail.

Je tiens à remercier Mme Sabine CHOPPIN, Professeur à l'Université de Strasbourg, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail en acceptant de l'examiner.

Mes vifs et sincères remerciements vont également à Mme Corinne COMOY, Maître de conférences à l'Université de Lorraine et M. Olivier PROVOT, Maître de conférences à l'Université Paris Saclay pour leurs précieux conseils scientifiques qui m'ont permis d'avancer sur mon projet de thèse en tant que membres de mon comité de suivi, ainsi que pour leurs qualités humaines.

J'exprime toute ma reconnaissance à M. Arnaud RISLER, Professeur à l'Université de Lorraine, d'avoir aimablement réalisé les tests biologiques.

Je tiens à remercier M. Rafik GATRI, Maître de conférences à l'INSA Tunis, pour m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie organique et ses conseils avisés. Je tiens également à lui faire part de ma reconnaissance pour ses qualités humaines.

J'adresse mes remerciements aux membres du laboratoire SOHES : M. Azaiez BEN AKACHA, M. Mohamed BOUKRAA et Mme Nourchaine JELAIEL pour leur soutien et particulièrement M. Abderrahmen ABDELLI pour m'avoir guidée et soutenue dans mes premiers pas au laboratoire et surtout pour son optimisme permanent et sa disponibilité.

Mes remerciements s'adressent également à tous les membres du laboratoire L2CM pour leur accueil chaleureux. En particulier, Mme Florence DUMARCAY, M. Marc BELEY, M. Alexandre VASSEUR et M. Jean-Bernard REGNOUF DE VAINS pour leur bonne humeur et leurs qualités humaines.

Un grand merci à Fabien LACHAUD et François DUPIRE pour les analyses en spectrométrie de masse.

Je remercie tout spécialement mes collègues de laboratoire SOHES : Momtez, Rami, Safa, Kaouther, Wafa et Sarra pour les bons moments passés ensemble.

Je souhaite également remercier mes collègues de laboratoire L2CM : Mohamed, Elodie, Anil, Mathilde, Alexandre, Timothé, Dorian, Julien et Floriane pour la bonne ambiance et la bonne humeur.

Je voudrais aussi remercier mes chers amis qui sont à mes côtés depuis presque toujours. Une mention très spéciale à Maroua, Soumaya, Hiba, Dorra, Alma, Tarak, Moneim, Oussema et Mohamed pour tout le soutien et l'encouragement que vous m'avez apporté constamment et cela depuis le début, ainsi que pour les merveilleux moments partagés ensemble.

Enfin, Je veux dire merci et à quel point je les aime à mes grands-parents, mes parents, mon frère Anwer et ma sœur Amaini, pour leur soutien inconditionnel et leur amour qui m'ont permis de devenir la personne que je suis, et en définitive pour tout.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION GÉNÉRALE	11
CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	18
I. Synthèse des 1,4-dicétones	18
I.A. Synthèse des 1,4-dicétones acycliques.....	18
I.A.1. Synthèse des 1,4-dicétones acycliques symétriques	18
I.A.2. Synthèse des 1,4-dicétones acycliques asymétriques	21
I.B. Synthèse des 1,4-dicétones cycliques.....	25
II. Synthèse d'indoles	29
II.A. <i>Via</i> la cyclisation de Fisher.....	32
II.B. Par voie catalytique <i>via</i> l'utilisation des métaux de transition	35
II.C. <i>Via</i> une activation photochimique.....	36
II.D. <i>Via</i> l'utilisation de composés organométalliques polaires	38
II.E. Autres méthodes de synthèse	39
III. Synthèse des indolones	42
III.A. A partir des di- ou tricétones	44
III.B. A partir des énamines.....	47
III.C. A partir de l'aniline	49
III.D. A partir des indoles	49
IV. Synthèse des cinnolines	50
IV.A. A partir des aryldiazènes et des aryltriazènes	52
IV.A.1. A partir des aryldiazènes	52
IV.A.2. A partir des aryltriazènes.....	54
IV.B. A partir d'arylhydrazones	54
IV.C. A partir d'arylhydrazine et de l'hydrazine	57
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS 1,4-DICÉTONES	64
<i>Introduction</i>	64
I. Synthèse de 1,4-dicétones <i>via</i> la réaction de Nef.....	67
I.A. Rappels bibliographiques sur la réaction de Nef	67
I.A.1. Historique	67
I.A.2. Méthode oxydante	69
I.A.3. Méthode réductrice.....	73
I.B. Résultats et discussion concernant la synthèse des 1,4-dicétones <i>via</i> la réaction de Nef	75
I.B.1. Synthèse des adduits de Baylis-Hillman.....	76
I.B.2. Synthèse des acétates	77
I.B.3. Synthèse des nitroétones.....	78
I.B.4. Synthèse des 1,4-dicétones <i>via</i> la réaction de Nef	79
II. Synthèse des 1,4-dicétones <i>via</i> la réaction de Wittig	80
II.A. Rappels bibliographiques sur la réaction de Wittig	80
II.A.1. Historique	80
II.A.2. Stéréochimie de la réaction de Wittig	81
II.A.3. Quelques méthodes de synthèse	82
II.B. Résultats et discussion concernant la synthèse des 1,4-dicétones <i>via</i> la réaction de Wittig	86
II.B.1. Préparation des ylures de Wittig	86
II.B.2. Synthèse des 1,4-dicétones à partir de la réaction de Wittig	88
Conclusion et perspectives	92
III. Partie expérimentale	94
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE D'INDOLES, D'INDOLONES ET DE CINNOLINES PAR ADDITION SUR DES 1,4-DICÉTONES	116
I. Rappels bibliographiques	116
I.A. Généralités sur les réactions d'additions sur les systèmes conjugués	116
I.A.1. Définition	116

I.A.2. Principales caractéristiques	116
I.B. Réactions d'additions sur des accepteurs de Michael	118
I.B.1. Historique de l'addition de Michael.....	118
I.B.2. Mécanisme de la réaction de Michael	119
I.B.3. Régiosélectivité de l'addition de Michael	120
I.C. Réactions d'additions sur des accepteurs de Michael	120
I.C.1. Réactions d'additions.....	120
I.C.2. Réactions d'additions énantiosélectives.....	129
II. Synthèse d'indoles et d'indolones	132
II.A. Synthèse d'indoles par addition 1,2 sur les 1,4-dicétones	133
II.B. Synthèse d'indolones par addition-1,4 sur les 1,4-dicétones	140
III. Synthèse et évaluation biologique des cinnolines	146
III.A. Synthèse des cinnolines.....	147
III.A.1. Optimisation des conditions réactionnelles	147
III.B. Evaluation biologique des cinnolines.....	150
III.B.1. Principe de la détermination de la CMI	151
III.B.1.1. Définition de la CMI	151
III.B.1.2. Conditions des tests effectués	151
III.B.1.3. Les bactéries étudiées.....	152
III.C. Essais de fonctionnalisations	153
III.C.1. Réaction de bromation	154
III.C.2. Réaction de métallation.....	155
III.C.3. Réaction de C-H activation.....	156
Conclusion et perspectives	159
IV. Partie expérimentale	161
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	190

Liste des abréviations

ACN	acétonitrile	GTPase	guanosine triphosphate hydrolase
AcOH	acide acétique	HCl	acide chlorhydrique
AgOTf	trifluorométhanesulfonate d'argent	HOMO	highest occupied molecular orbital
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique	Hsp90	heat shock protein 90
ATRA	addition radicalaire par transfert d'atome	IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
Å	Ångström	LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2
BTK	Bruton tyrosine kinase	LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
CAN	nitrate de cérium et d'ammonium	MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
Cata.	catalyseur	MHB	mycorrhiza helper bacteria
CMI	concentration minimale inhibitrice	Min	minute
COX-2	cyclooxygénase-2	MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
CPME	cyclopentyl méthyl éther	MW	Microwave
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DCE	1,2-dichloroéthane	SM	spectrométrie de masse
DCM	dichlorométhane	THF	tétrahydrofurane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	TFA	acide trifluoroacétique
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
DMAP	4-diméthylaminopyridine	TfOH	acide trifluorométhanesulfonique
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
DMSO	diméthylsulfoxyde	TsOH	acide paratoluènesulfonique
équiv.	équivalent	t.a.	température ambiante
GABA_A	γ -aminobutyric acid type A		

Introduction générale

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est un domaine intéressant de la chimie organique permettant la synthèse de dérivés importants tels que les hétérocycles azotés, composés communs des produits pharmaceutiques et intermédiaires importants dans un certain nombre de processus industriels. Les hétérocycles azotés incorporant des noyaux indoliques, indoloniques et cinnoliniques sont largement distribués dans les produits biologiquement actifs^[1-5] et sont présents dans de nombreux médicaments sur le marché (Figure 1).^[6]

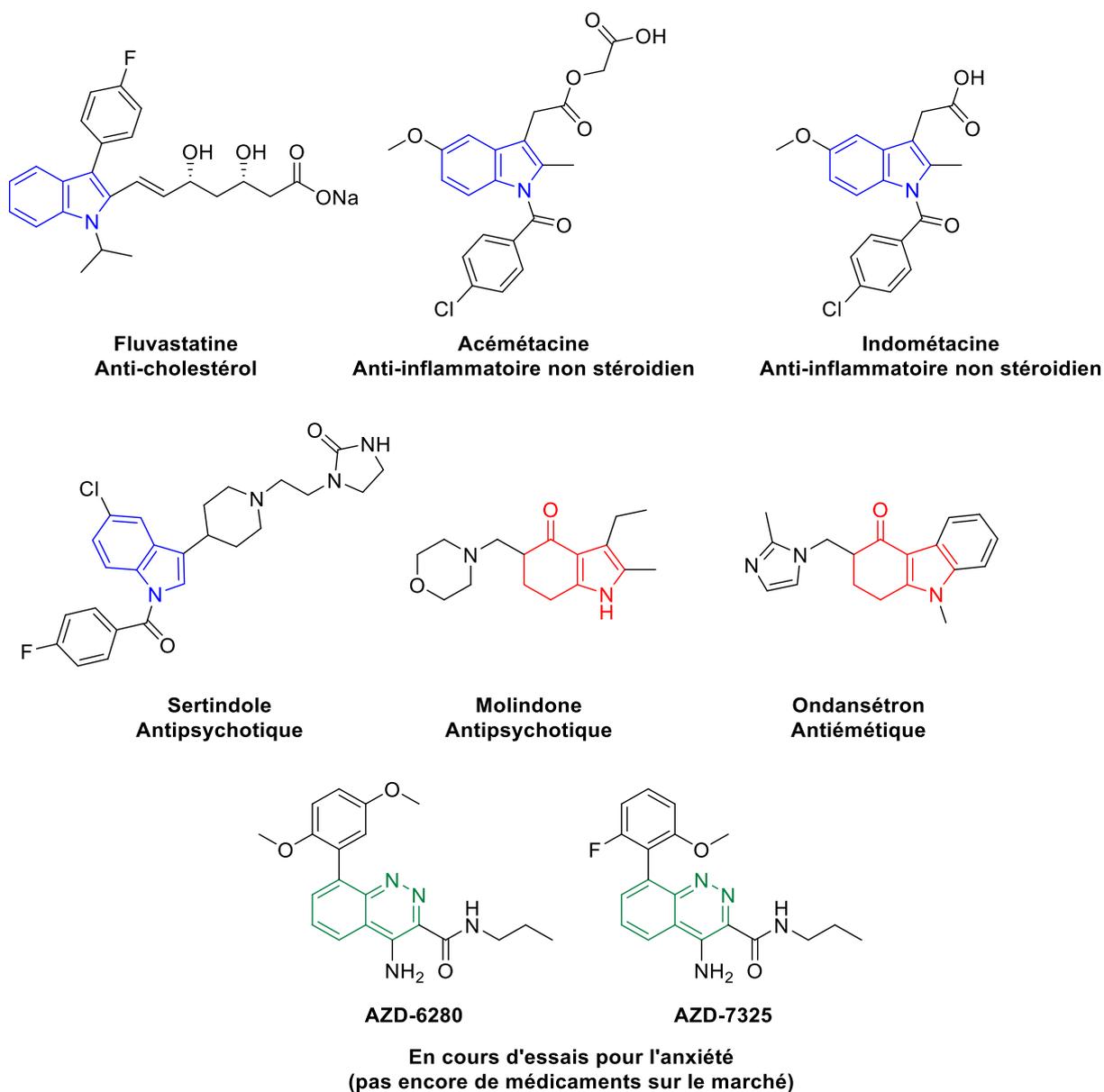


Figure 1.

Du fait de leurs propriétés pharmaceutiques avérées, ces composés hétérocycliques sont très intéressants en chimie médicinale et sont régulièrement évalués pour leur activité biologique.

A titre d'exemple, il a été montré que les dérivés indoliques possèdent un éventail d'activités biologiques, à savoir, antidépressive,^[7] anticancéreuse,^[8] anti-HIV,^[9] antihypertensive,^[10] inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase 2 (COX-2).^[11] (Figure 2)

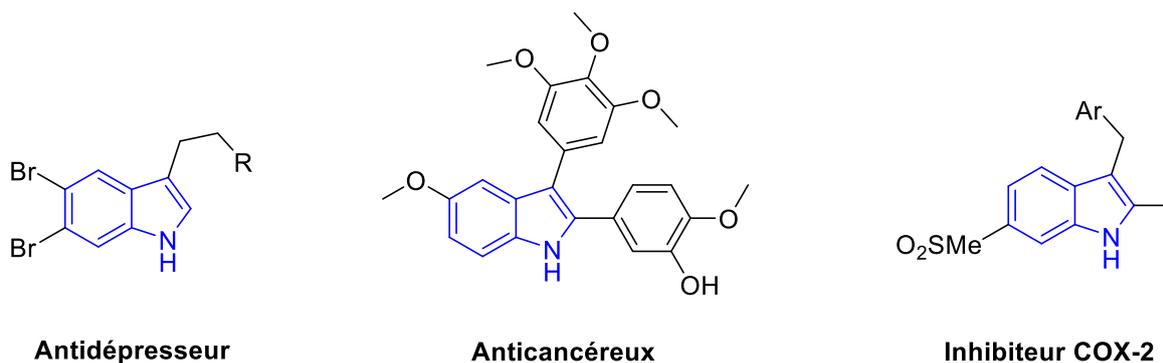


Figure 2.

Les dérivés de l'indolone ont été évalués en tant qu'inhibiteurs de différents enzymes tels que l'Hsp90^[12] et la guanylate cyclase soluble (sGC).^[13] Ils possèdent également des propriétés en tant qu'antipsychotiques^[14] et antiproliférateurs de certaines cellules cancéreuses (leucémie, cancer du sein, cancer du poumon...)^[4] (Figure 3).

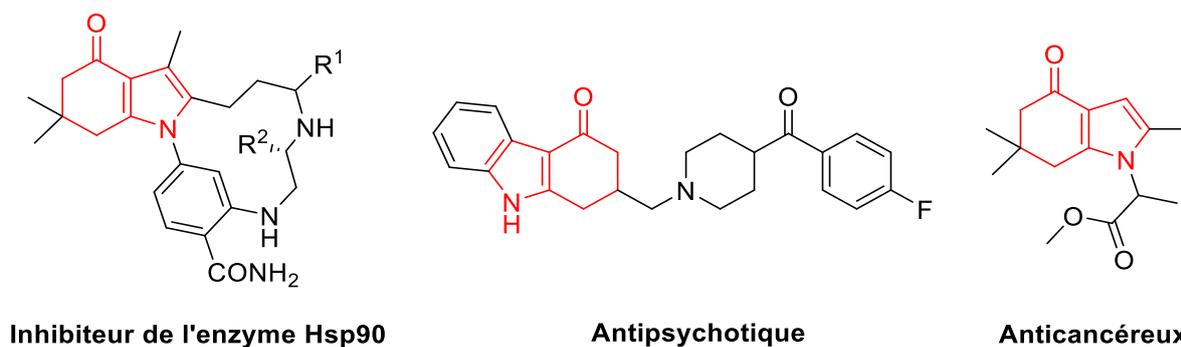


Figure 3.

L'intérêt biologique des cinnolines ne peut pas être nié car, même si un faible nombre de médicaments sur le marché contient ce motif, ces dernières sont étudiées à l'heure actuelle en tant qu'agents anticancéreux, inhibiteurs des enzymes LRRK2,^[15] BTK^[16] et PDE10A,^[17] antimicrobiens,^[18] antifibrotiques,^[19] antifongiques^[20]... avec des activités prometteuses (Figure 4).

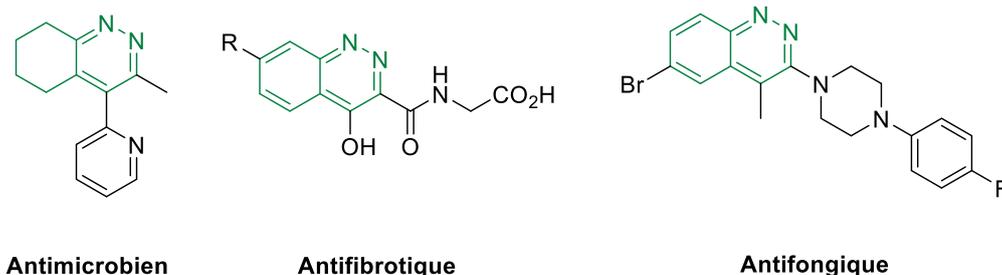


Figure 4.

Ainsi, en raison de ces intérêts, le développement de nouvelles voies de synthèse efficaces de ce type de molécules demeure une préoccupation importante des chercheurs au cours de ces dernières années.

C'est donc dans ce contexte que s'inscrit mon travail de thèse qui a pour objectif de mettre au point de nouvelles voies d'accès à ces trois hétérocycles azotés importants : les indoles, les indolones et les cinnolines. Pour cela, nous avons choisi des stratégies de synthèse utilisant des intermédiaires réactionnels communs, les 1,4-dicétones.

Ainsi la synthèse des 1,4-dicétones a tout d'abord été étudiée et est présentée dans le chapitre 2. Deux stratégies ont été adoptées pour la synthèse de ces intermédiaires en utilisant deux types de réactions : la réaction de Nef et la réaction de Wittig (Schéma 1). La première stratégie repose sur l'oxydation du groupe nitro en cétone dans un milieu oxydant. Cette étape étant la dernière d'une suite réactionnelle de 4 étapes à partir d'une cyclohexénone. La deuxième stratégie de synthèse repose sur la réaction de Wittig entre un ylure de phosphore et la cyclohexanedione. Le mécanisme des deux stratégies sera explicité ainsi que leurs applications et leurs limites.

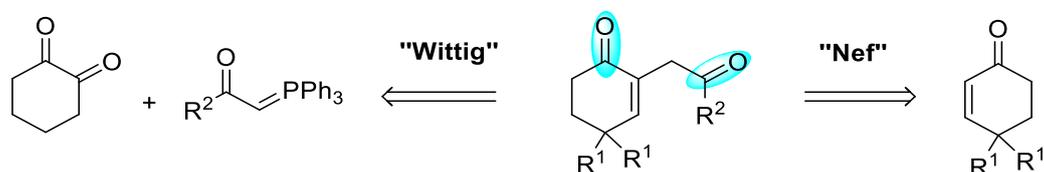


Schéma 1

Le troisième chapitre est consacré à la synthèse des dérivés indoliques, indoloniques et cinnoliniques en utilisant respectivement les amines primaires et l'hydrazine monohydrate, à partir des 1,4-dicétones (Schéma 2). Dans ce contexte, nous présenterons les différents types d'addition qui peuvent avoir lieu en proposant les mécanismes réactionnels d'addition et de cyclisation mis en jeu. Nous discuterons également la sélectivité obtenue vis-à-vis des

paramètres de la réaction. Nous présenterons également l'évaluation biologique des dérivés cinnoliniques synthétisés sur une série de souches bactériennes ainsi que quelques essais de fonctionnalisation.

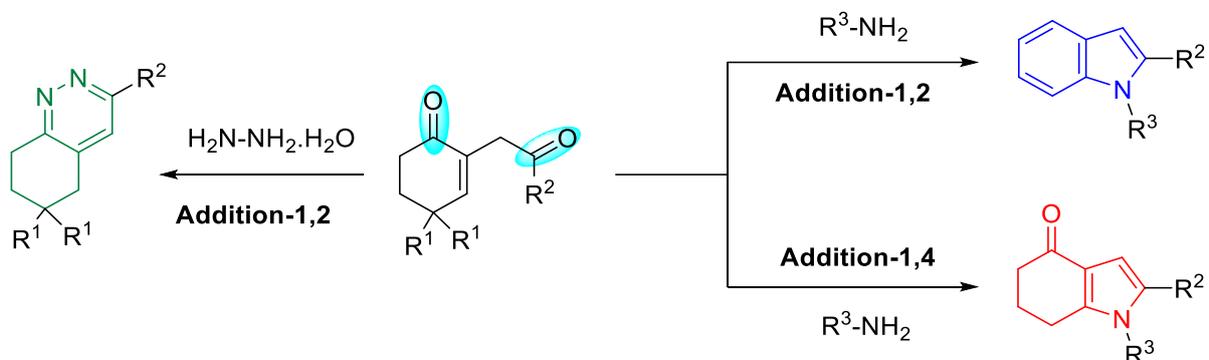


Schéma 2

Afin de situer mes travaux dans le contexte actuel, le premier chapitre sera consacré à un rappel bibliographique décrivant les différentes voies de synthèse des 1,4-dicétones cycliques et acycliques qui peuvent être symétriques ou asymétriques. Les méthodes de synthèses des indoles, indolones et cinnolines les plus remarquables seront également détaillées.

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques

Ce travail de thèse porte très majoritairement sur l'utilisation des 1,4-dicétones comme intermédiaires communs pour la synthèse de dérivés indoliques, indoloniques et cinnoliniques. Dans ce premier chapitre nous ferons un état des lieux de la littérature sur les méthodes de synthèse des 1,4-dicétones, indoles, indolones et cinnolines.

I. Synthèse des 1,4-dicétones

Les 1,4-dicétones sont des synthons très utilisés en synthèse organique pour la préparation de structures hautement fonctionnalisées. Pour cela, les stratégies et les méthodes de synthèse de ces intermédiaires rapportées par la littérature sont nombreuses. Cette partie sera consacrée à la description des approches de synthèse les plus efficaces et pratiques afin d'accéder à des 1,4-dicétones acycliques (asymétriques et symétriques) et cycliques.

I.A. Synthèse des 1,4-dicétones acycliques

I.A.1. Synthèse des 1,4-dicétones acycliques symétriques

La synthèse des 1,4-dicétones acycliques symétriques a été très développée ces dernières années. Ceylan et ses collaborateurs^[21] ont décrit en 2004 une méthode de synthèse des 1,4-diphényl-1,4-dicétones **2** avec des rendements compris entre 26 et 98 %. Pour ce faire, les α -haloacétophénonnes **1** ont été condensées en présence de Zn/I₂ à haute température. La voie mécanistique de cette réaction peut être expliquée par l'auto-condensation de type Wurtz des α -haloacétophénonnes **1** (Schéma 3).

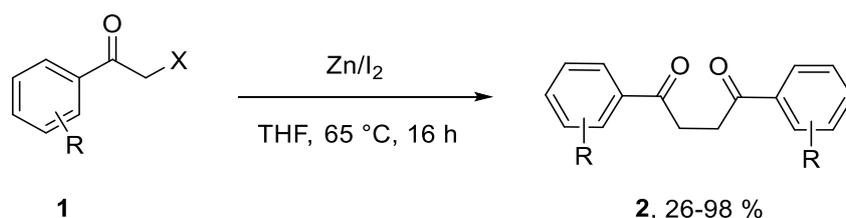


Schéma 3

Une autre voie de synthèse a été mise en évidence par Marchese et son équipe^[22] (Schéma 4). En effet, les 1,4-dicétones symétriques **4** ont été obtenues avec des rendements élevés entre 62 et 89 % et des excès énantiomériques supérieur à 99 % à partir de la réaction de couplage croisé du dichlorure d'acide tartrique **3** avec les réactifs organocuvivreux, dérivés des réactifs de Grignard. L'avantage de cette réaction est la possibilité de générer diverses 1,4-dicétones grâce

à la disponibilité des différents dérivés de réactif de Grignard tels que les dérivés aromatiques et aliphatiques (primaires, secondaires et tertiaires).

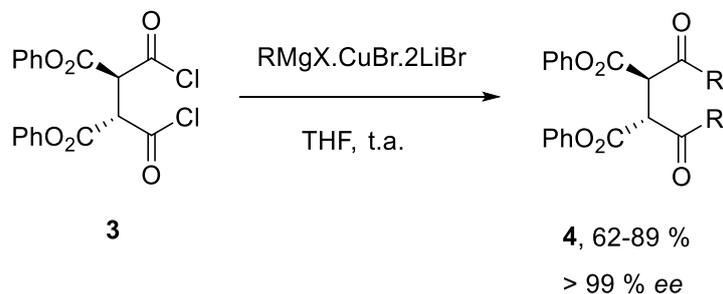


Schéma 4

Ils ont ensuite appliqué cette méthode à la formation des dioxolanyl-1,4-dicétones **6** symétriques et obtenu des rendements et des excès énantiomériques similaires (Schéma 5).^[22]

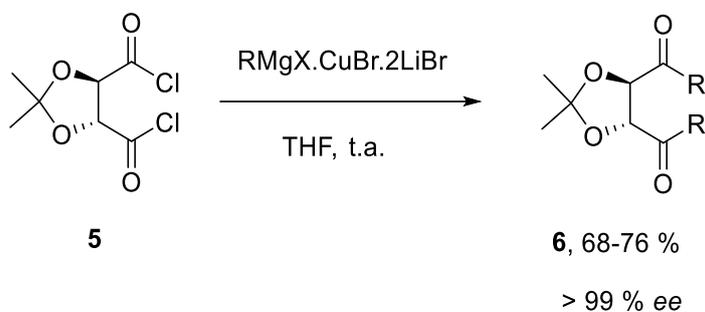
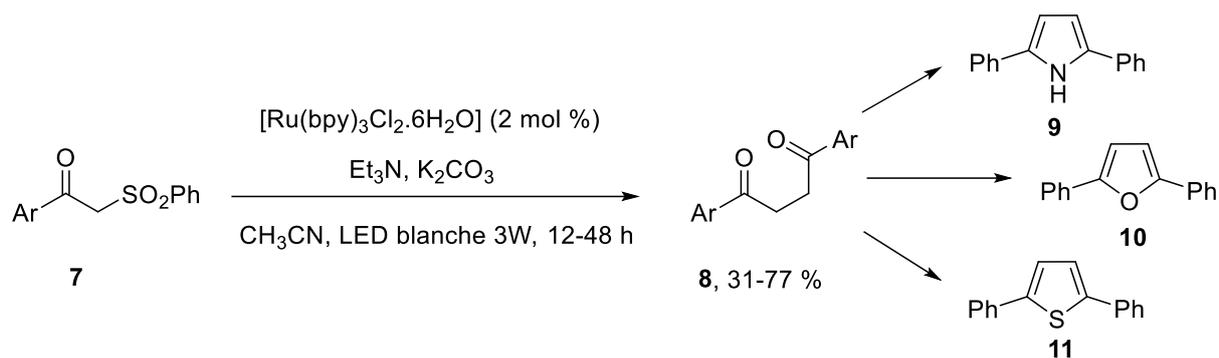
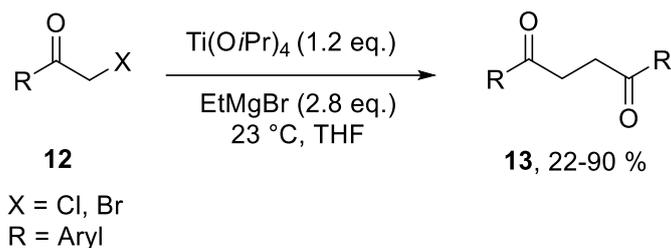


Schéma 5

En 2014, Lu et Xiao^[23] ont montré que les dérivés symétriques de la 1,4-dicétones **8** peuvent être préparés à partir des β -cétosulfones **7** avec des rendements allant jusqu'à 77 %. Cette alternative de synthèse a été réalisée à la suite de l'activation de la liaison C-S induite par la lumière visible et catalysée par un complexe de ruthénium. Les produits synthétisés **8** ont été utilisés par la suite pour la synthèse des dérivés hétérocycliques : pyrrole **9**, furane **10** et thiophène **11**, biologiquement importants (Schéma 6).



En s'inspirant des travaux de Bertus et al. (cf schéma 9 page 18) et en utilisant les mêmes intermédiaires de titane à faible valence, le groupe de Gesinski^[24] a pu synthétiser des 1,4-dicétones en version symétrique *via* une réaction d'homocouplage à partir des α -halocétones aromatiques et hétéro-aromatiques **12** correspondantes. Cette réaction permet d'accéder aux dicétones **13** avec de bons rendements compris entre 22 et 90 % (Schéma 7).



En se basant sur la littérature,^[25,26] les auteurs ont proposé trois chemins mécanistiques possibles pour expliquer la formation des 1,4-dicétones (Figure 5) :

Voie 1 : Formation de deux radicaux **I** en présence de Ti (III) entraînant une réaction d'homocouplage.

Voie 2 : Isomérisation du radical **I** formé en anion correspondant, suivie d'une attaque nucléophile sur le composé **12**.

Voie 3 : Formation directe de l'anion **II** à partir du produit **12** en donnant la dicéteone correspondante **13** après une attaque nucléophile sur **12**.

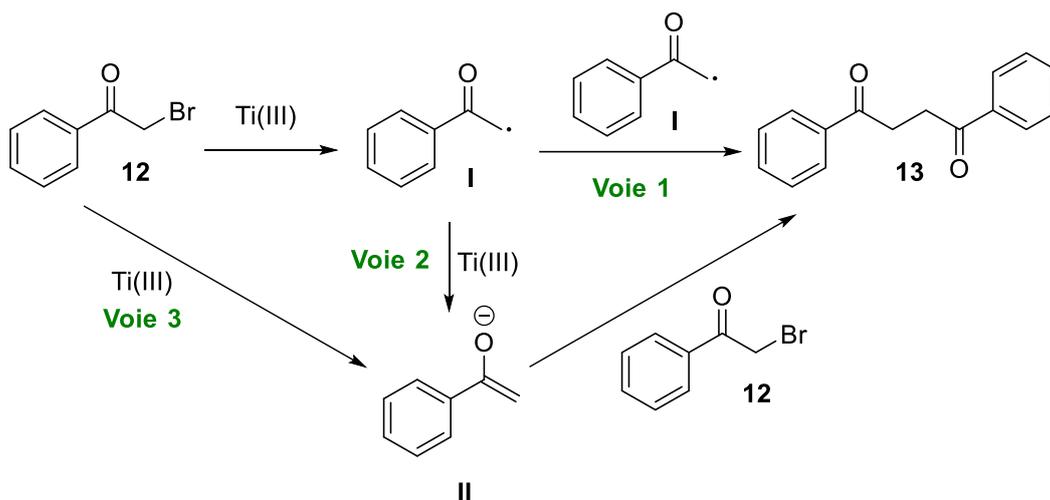


Figure 5.

Afin de préparer la même 1,4-dicétone **13**, Zhao et Wang^[27] ont développé un autre processus de synthèse que celui rapporté par Gesinski (cf schéma 7 page 17), à partir de la trifluorométhyl- β -dicétone **14** et de l' α -bromocétone **12**. La réaction commence par une addition de Michael en milieu basique afin de former l'intermédiaire **A**. Ce dernier permet, suite à une addition intramoléculaire du groupe acyle, l'obtention de l'intermédiaire **B**, qui conduit à l'intermédiaire **C** après un clivage de la liaison C-C et une isomérisation. Le produit final désiré **13** a été obtenu suite à une hydrolyse avec un excellent rendement de 80 % (Schéma 8).

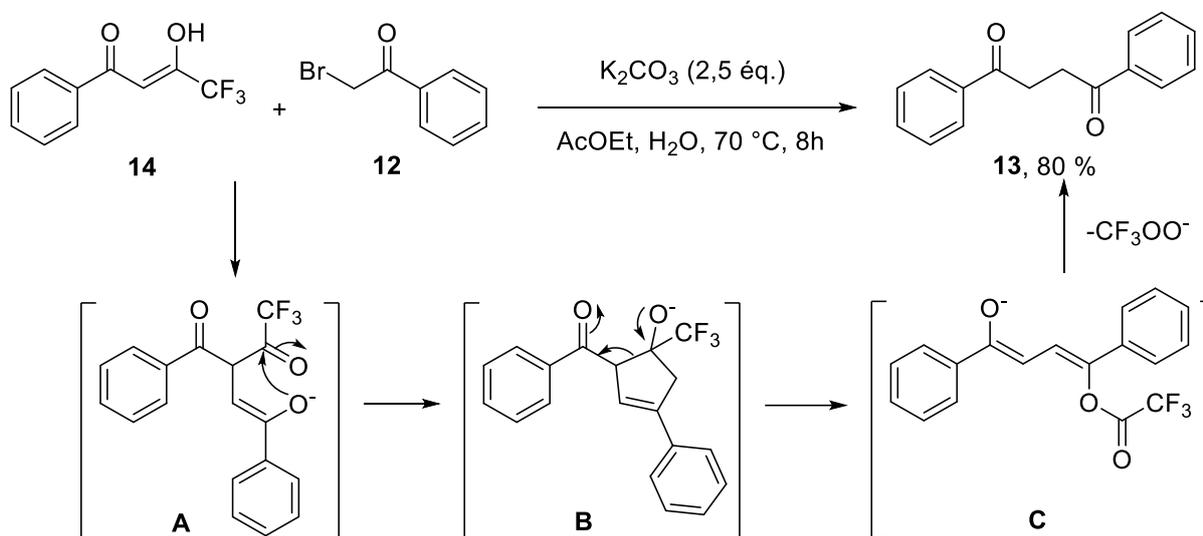


Schéma 8

I.A.2. Synthèse des 1,4-dicétones acycliques asymétriques

Les méthodes de synthèse des 1,4-dicétones acycliques asymétriques ont également été largement étudiées au cours de ces dernières années. En 2010, le titane a été utilisé pour la

première fois par Bertus et al^[28] afin de synthétiser des 1,4-dicétones asymétriques **17** avec des rendements compris entre 30 et 65 % suite à une addition nucléophile du réactif de Grignard sur les nitriles **15** (Schéma 9).

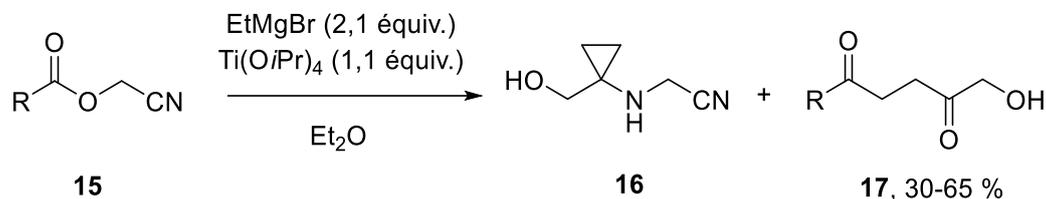


Schéma 9

L'équipe de Lindsey^[29] a publié une voie d'accès aux bactérochlorines **20**, principaux chromophores permettant la transduction de l'énergie dans les bactéries photosynthétiques, qui implique la synthèse de dicétones **19** à partir des nitrocétones correspondantes **18** par réaction de Nef (Schéma 10).

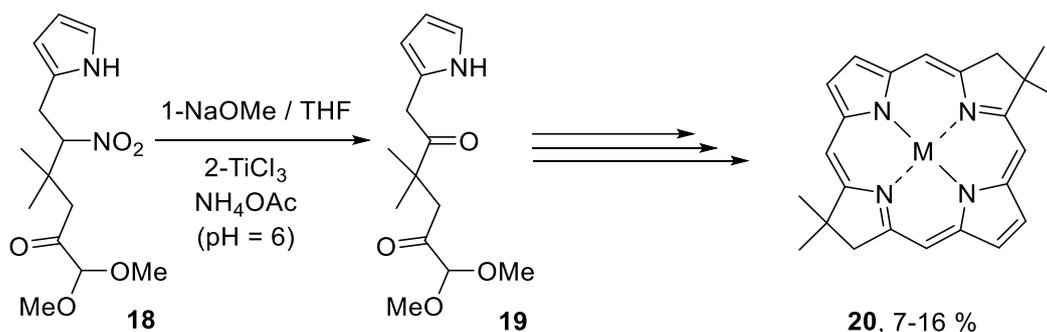


Schéma 10

En 2016, Miao et son équipe^[30] ont, quant à eux, décrit une approche de synthèse simple des 1,4-dicétones **23** contenant un groupe amine à partir des énones **22** et des 2-oxindoles **21**. Cette réaction d'addition de type Michael, catalysée par le bicarbonate de potassium dans le DMSO, est suivie par une oxydation en présence d'O₂ atmosphérique à température ambiante (Schéma 11).

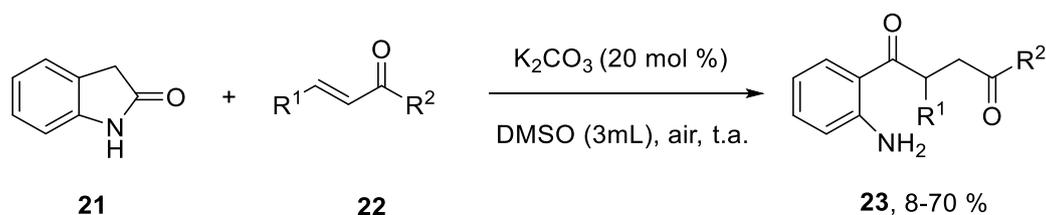


Schéma 11

Les 1,4-dicétones asymétriques peuvent être aussi obtenues à partir de la réaction de couplage de Heck catalysée par un complexe au palladium. Dans ce cadre, l'équipe de Skrydstrup^[31] a préparé les 1,4-dicétones **26** souhaitées avec des rendements modérés à bons à partir des alcools allyliques substitués **25**, les iodures d'aryle **24** et le monoxyde de carbone (Schéma 12).

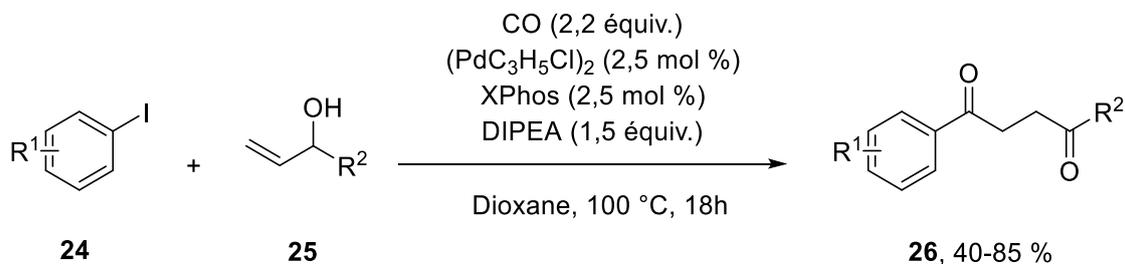


Schéma 12

Les auteurs ont décrit le mécanisme catalytique de la réaction (Schéma 13). La génération du palladium actif Pd(0) **D** est suivie par une addition oxydante sur l'iodure d'aryle **24** afin de créer le complexe Pd(II) **E**. Ce dernier, donne lieu à la formation du produit **28** suite à une carbopalladation. En parallèle, l'insertion de CO sur le complexe acyl-palladium (II) **F** conduit à l'intermédiaire **G** qui, en présence de l'alcool allylique **25**, se transforme en 1,4-dicétonne désirée **26** suite à une élimination réductrice en présence d'une base régénérant ainsi le Pd(0). Le complexe **F** peut subir une alcoxycarbonylation conduisant à la formation de l'alcool allylique benzoylé **27**.

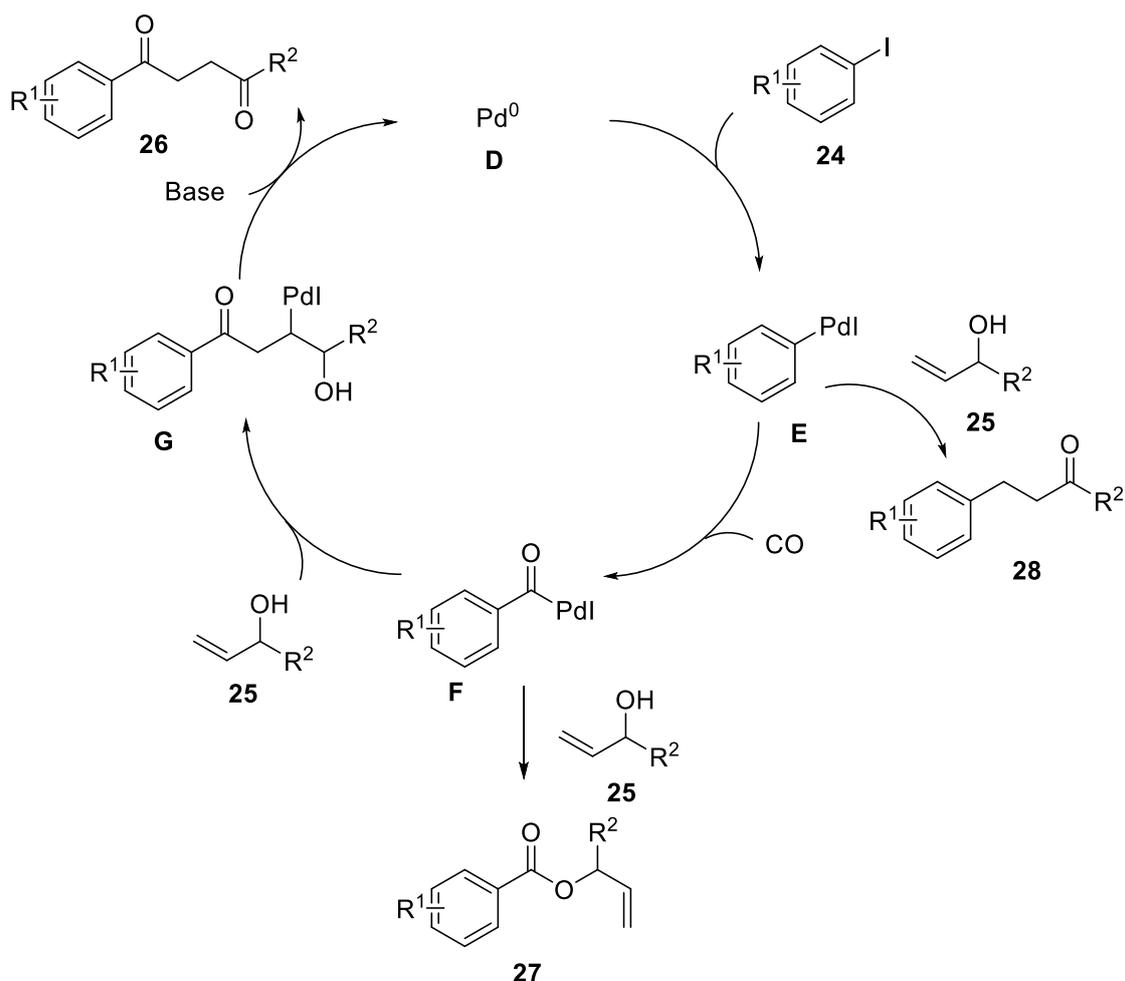


Schéma 13

Récemment, une autre méthode de synthèse a été développée par le groupe de Szpilman^[32] à partir des éthers énoliques **29**. Les auteurs ont montré ici que les 1,4-dicétones substituées **31** peuvent être synthétisées en transitant par un intermédiaire énol-iodonium **30**. Une première étape en présence de l'hydroxy-iodanyl-4-méthylbenzènesulfonate réactif de Koser) et de BF₃.OEt₂ conduit à la formation de l'intermédiaire **30** qui subit ensuite une attaque nucléophile par un second éther d'énol conduisant à la formation de 1,4-dicétones tétra-substituées **31** avec des rendements satisfaisants (Schéma 14).

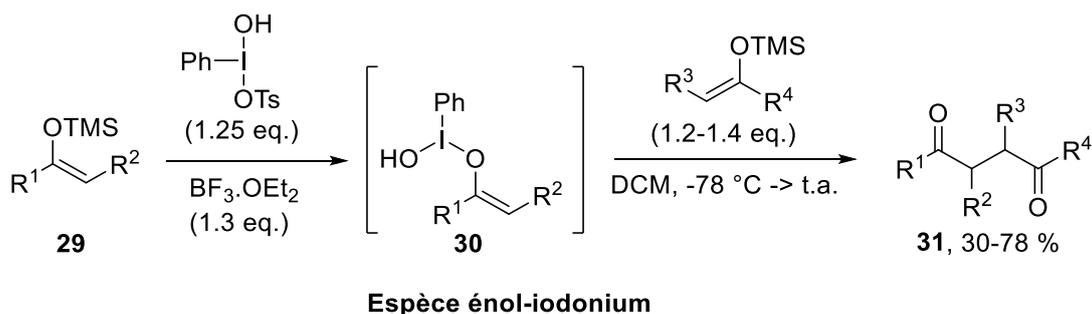


Schéma 14

La synthèse régiosélective des 1,4-dicétones asymétriques **33** en utilisant MeOK à partir des 4-alcynones **32** a été mise au point pour la première fois par le groupe de Wang et Tang en 2018.^[33] Ce processus a été initié par une cyclisation 5-exo-dig du groupe carbonyle sur la triple liaison de l'alcyne dans des conditions douces permettant l'accès aux 1,4-dicétoles **33** après hydrolyse en milieu acide avec d'excellents rendements (Schéma 15).

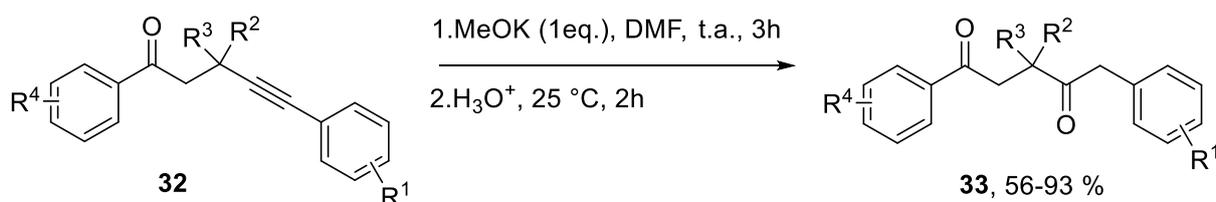


Schéma 15

La même équipe de Wang et Tang^[27] a pu aussi synthétiser une large gamme des 1,4-dicétones asymétriques **36** à partir des α -bromoacétones **35** et des trifluorométhylidicétones **34** permettant d'atteindre des rendements compris entre 30 et 89 % (Schéma 16).

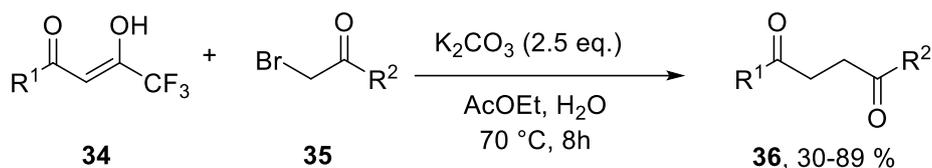


Schéma 16

I.B. Synthèse des 1,4-dicétones cycliques

En 2015, Tang et son équipe^[34] ont montré que les 1,4-dicétones cycliques **39** peuvent être obtenues avec de bons rendements allant jusqu'à 81 % par la réaction entre les énolates de silyle **38** et les α -chlorocétones **37** en milieu basique dans des conditions douces en utilisant le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE). La densité électronique des silyl énolates joue un rôle important dans l'efficacité de la réaction (Schéma 17).

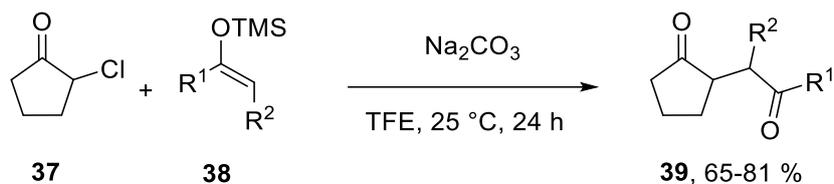


Schéma 17

Un an plus tard, le groupe de Christoffers^[35] a développé aussi une nouvelle méthode de synthèse des 1,4-dicétones **42** issues des dérivés de la cyclopentanone **40**. Pour ce faire, ces derniers ont été mis en réaction avec les acétates d'énol **41** permettant l'accès aux dicétones correspondantes **42** avec des rendements allant jusqu'à 53 %. L'avantage de cette réaction est l'utilisation d'un catalyseur au cérium non toxique et peu coûteux dans des conditions oxydantes en présence d' O_2 atmosphérique qui peut être considéré comme idéal du point de vue économique et écologique (Schéma 18).

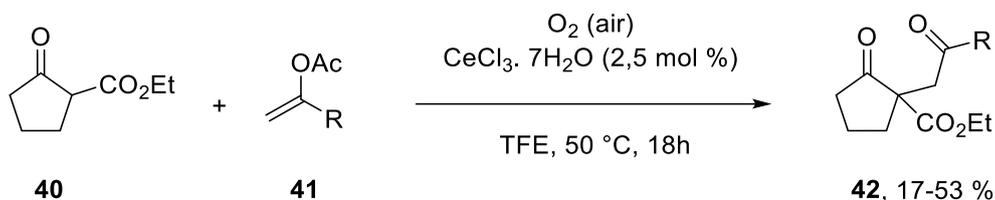


Schéma 18

En 2019, Meek et al^[36] ont, quant à eux, décrit une nouvelle approche de synthèse des dicétones cycliques chirales **45** à partir de l' α -borylalcényl **44**. Ce dernier composé a été obtenu avec un excellent rendement de 97 % *via* une réaction d'addition 1,4 entre la cyclohexénone et le 1,1-diborylalcénylhexène **43** catalysée par un complexe de rhodium. La dicétoone **45** a ensuite été obtenue après une isomérisation et une oxydation en présence de $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le THF (Schéma 19).

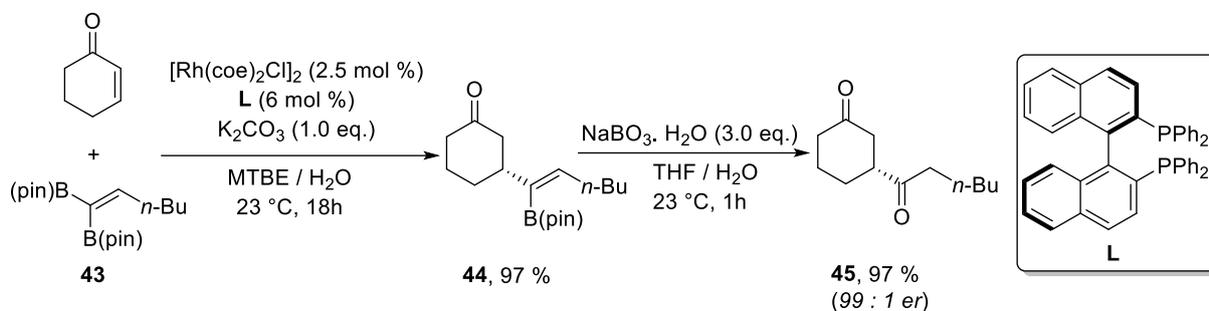


Schéma 19

La photocatalyse a été utilisée en synthèse organique afin d'accéder à des nouvelles dicétones substituées. En effet, il a été montré qu'une α -bromocétone **46** et un éther vinylique **47** peuvent se transformer en 1,4-dicétone correspondante **48** avec un bon rendement de 72 % via une réaction d'addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA) en utilisant un système catalytique à base du ruthénium (Schéma 20).^[37] Ce processus débute par la photoexcitation du Ru^{2+} en $^*\text{Ru}^{2+}$ réalisée par la lumière visible (LED bleue). $^*\text{Ru}^{2+}$ subit une réduction en Ru^{1+} en présence de la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA). Cette réaction est un bon exemple pour la synthèse des dérivés dicarbonylés tels que les 1,4-dicétones, 1,4-cétoaldéhydes, 1,4-cétoesters... qui facilite ainsi l'accès à un panel d'hétérocycles tels que le pyrrole **49** avec un bon rendement de 97 % dans des conditions douces en utilisant l'acétate d'ammonium en présence de l'acide acétique en quantité catalytique dans le méthanol.

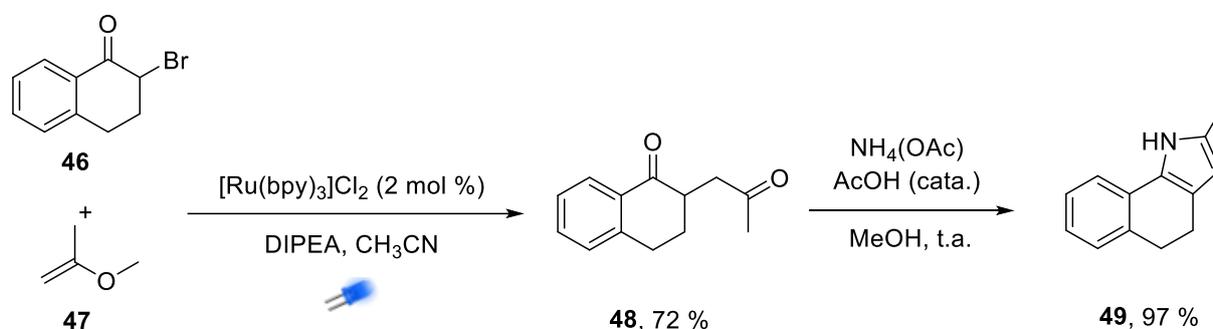
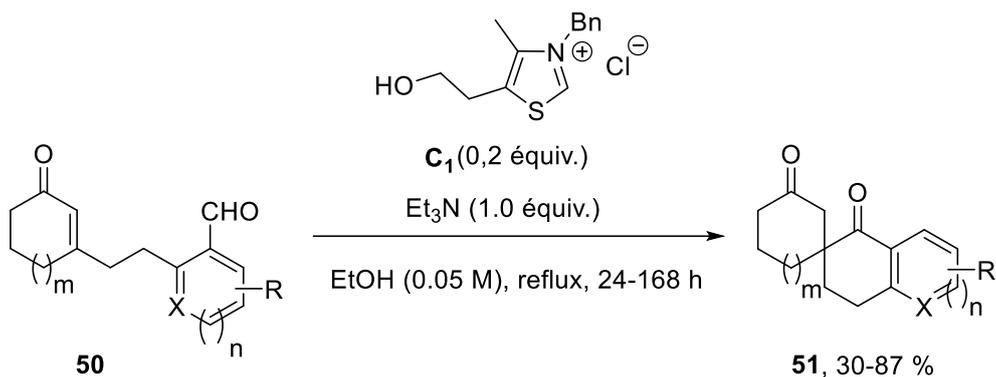
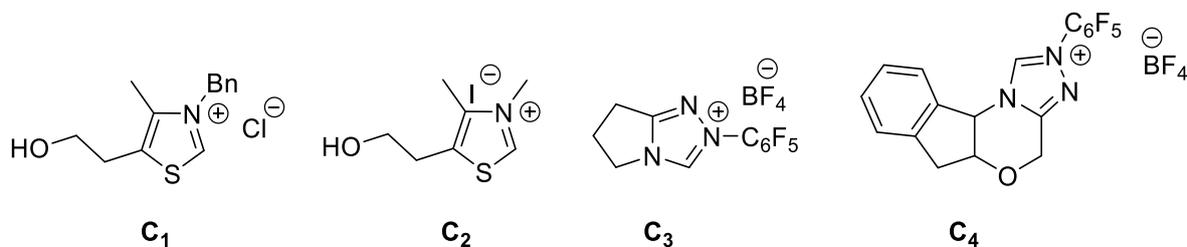


Schéma 20

Dernièrement, des études réalisées par l'équipe de Hsu^[38] ont montré que les 1,4-dicétones tricycliques spirofusionnées **51**, dérivés très utilisés pour la synthèse de composés biologiquement importants, peuvent être synthétisés, pour la première fois, à partir des énones cycliques **50** contenant des benzaldéhydes via la réaction intramoléculaire de Stetter. Cette dernière est catalysée par le sel de thiazolium **C1** en présence de la triéthylamine (Et_3N) dans l'éthanol (Schéma 21).



Plusieurs carbènes *N*-hétérocycliques ont été testés tels que le sel de thiazolium **C**₂, le sel de triazolium **C**₃ et le sel tetracyclique de triazolium chiral **C**₄. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le sel de thiazolium **C**₁ avec des rendements qui peuvent atteindre 87 %.



Récemment en 2020, dans la continuité de ses travaux, l'équipe de Hsu a également montré l'efficacité du carbène **C**₃ pour la synthèse de 1,4-dicétones tricycliques spirofusionnées **53** dans les mêmes conditions décrites précédemment mais en partant cette fois des énonés cycliques **52** possédant un aldéhyde α,β-saturé.^[39] En effet, la réaction intramoléculaire de Setzer permet l'obtention des 1,4-dicétones tricycliques spirofusionnées **53** avec des rendements compris entre 31 et 72 % (Schéma 22).

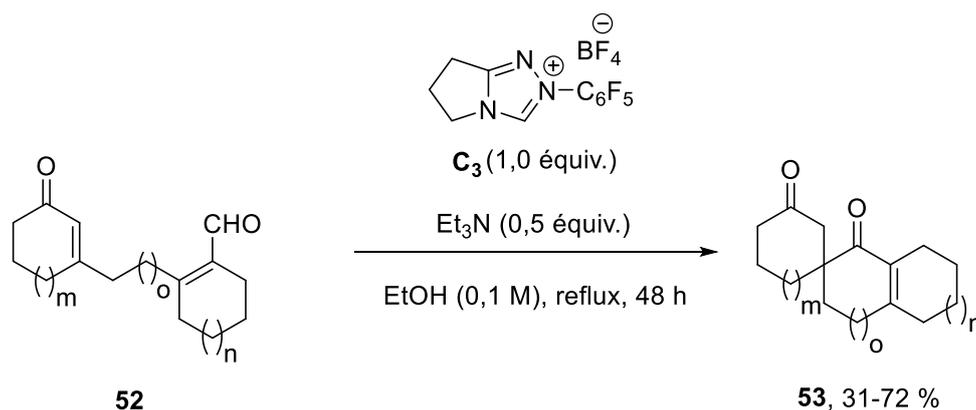


Schéma 22

II. Synthèse d'indoles

➤ Historique

En 1866, Baeyer et Knop^[40] ont obtenu pour la première fois un produit de formule brute $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$. Ce dernier a été considéré comme un dérivé hydroxylé de $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$, obtenu suite à une étude de la structure de l'indigo en faisant réduire l'isatine. Après identification, le produit trouvé a été nommé par les auteurs « indole » dont la structure a été proposée par Baeyer et Emmerling^[41] en 1869. En effet, un indole est un hétérocycle composé d'un cycle benzénique et un cycle aromatique à 5 chaînons contenant un azote (un pyrrole) accolés comme le montre la figure 7 suivante :

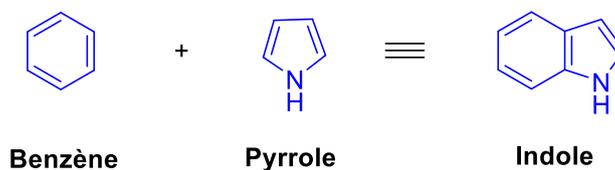


Figure 7.

➤ Intérêts biologiques

Le motif indolique est présent dans de nombreux composés biologiquement actifs. Nous citons à titre d'exemple quelques dérivés indoliques biologiquement actifs.

-Un agoniste du récepteur de la mélatonine (Figure 8), contenant un noyau indolique, est en essai clinique de phase II pour traiter les troubles du sommeil chez les individus aveugles.^[42]

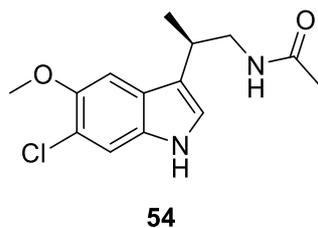


Figure 8.

-Les composés **55a-e** se sont révélés être des inhibiteurs de l'angiogenèse, qui joue un rôle crucial dans la pathogenèse du cancer, des troubles immunitaires et inflammatoires (Figure 9).^[42]

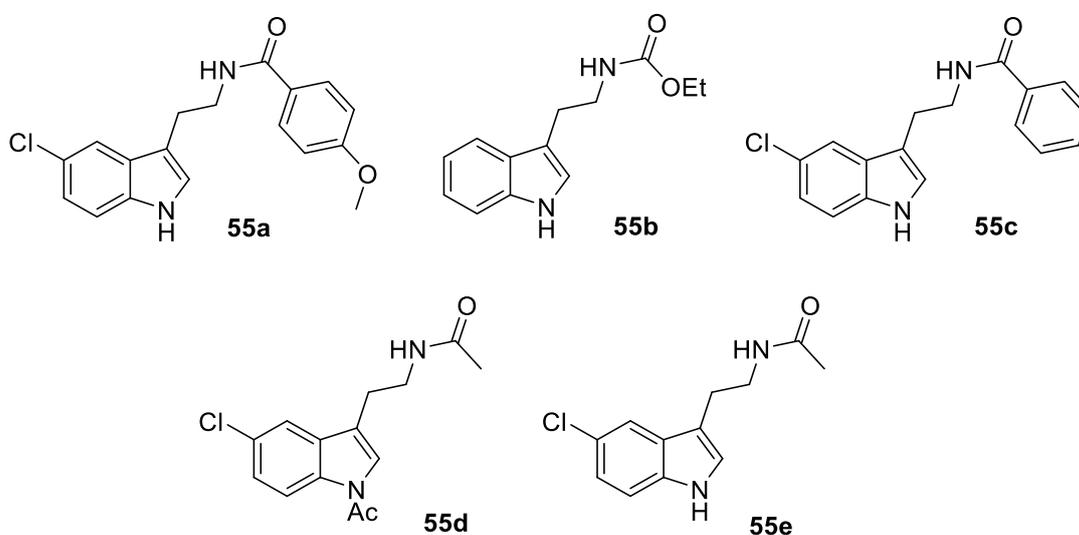


Figure 9.

-Les indoles bromés aussi peuvent être utilisés en tant qu'agents antioxydants. Une étude de l'activité antioxydante de ces dérivés a été rapportée par Ochi^[43] et a montré que le dérivé **56a** possède l'activité la plus importante (Figure 10).

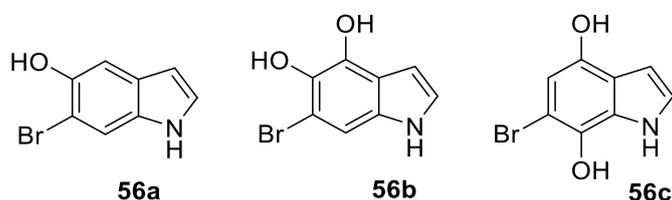


Figure 10.

-Les dérivés indoliques ont également été évalués aussi dans le traitement des troubles des mouvements associés à la maladie de Parkinson (Figure 11).^[44]

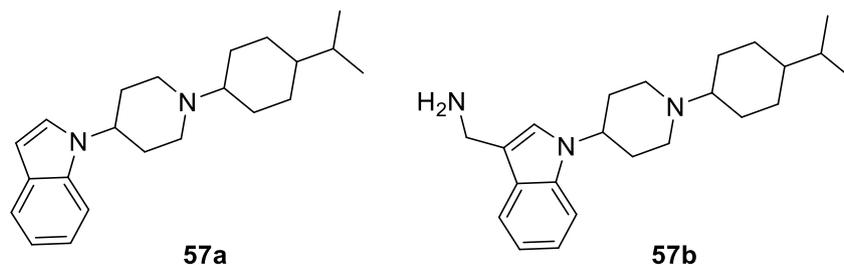


Figure 11.

-Une série des composés **58a-c** a été synthétisée et évaluée en tant qu'agents anti-inflammatoires et analgésiques (Figure 12).^[45]

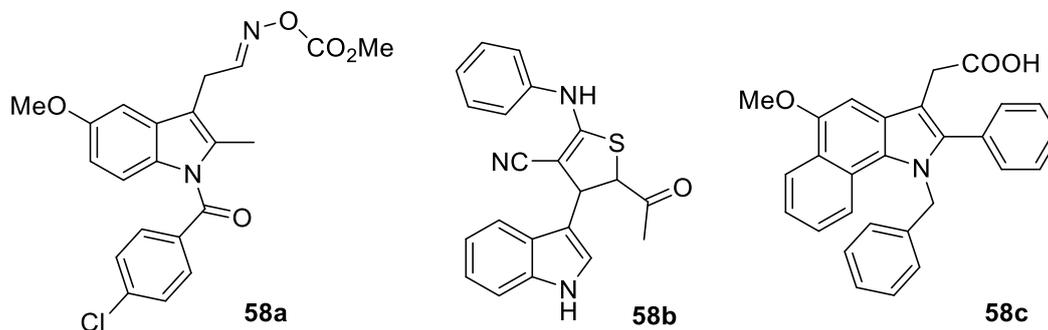


Figure 12.

-Les indoles substitués **59** et **60** possèdent des propriétés en tant qu'antidépresseurs (Figure 13).^[45]

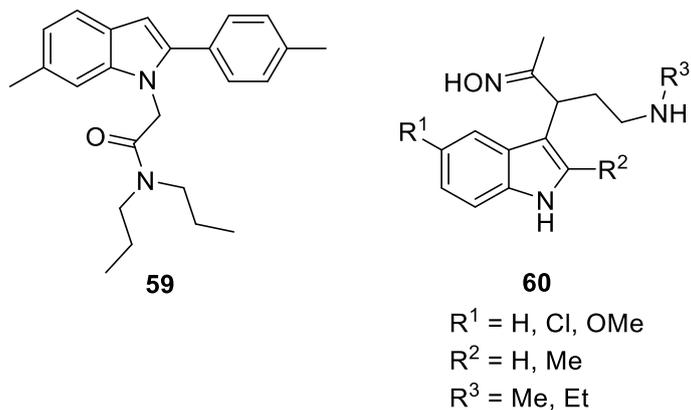
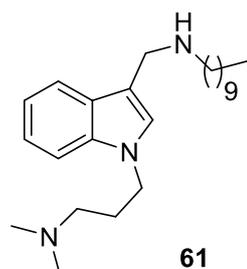


Figure 13.

-Le dérivé indolique **61** s'est révélé comme un inhibiteur de l'enzyme dynamine, enzyme de la famille des GTPase (Figure 14).^[46,47]



Inhibiteur de l'enzyme dynamine
(GTPase)

Figure 14.

La littérature rapporte plusieurs méthodes de préparation des indoles et de ses dérivés. Dans ce qui suit, nous nous limiterons à rappeler les cas les plus remarquables qui sont : les méthodes de synthèse impliquant la cyclisation de Fischer, l'utilisation des métaux de transition, l'activation photochimique et en utilisant des composés organométalliques polaires.

II.A. Via la cyclisation de Fisher

En 1883, Fischer et Jourdan^[48] ont décrit une approche synthétique qui consiste à additionner la phénylhydrazine sur une cétone ou un aldéhyde énolesable en milieu acide : c'est la cyclisation de Fischer. Cette réaction a été améliorée en partant de bromures d'aryles **62** en présence d'un complexe de palladium (Schéma 23).^[49]

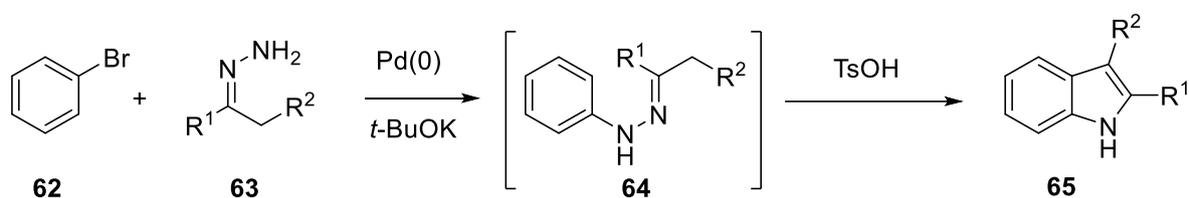


Schéma 23

Dernièrement en 2018, Klumpp et son équipe^[50] ont utilisé cette méthode pour synthétiser divers indoles halogénés à haute valeur ajoutée. La synthèse a été réalisée en utilisant un seul catalyseur acide en 'one pot' et la réaction a été étendue aux indoles bromés et chlorés **67** correspondants avec de bons rendements (Schéma 24).

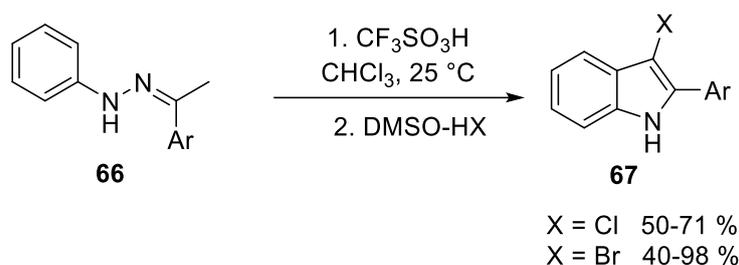


Schéma 24

De façon intéressante, un groupe iranien^[51] a utilisé une nouvelle approche permettant la synthèse des dérivés indoliques **70** par catalyse hétérogène avec le SBA-15-Pr-SO₃H, une silice mésoporeuse très ordonnée avec des propriétés et applications nombreuses.^[52,53] La réaction a été faite dans des conditions simples en faisant réagir des arylhydrazines **68** avec des cétones **69** dans l'éthanol à reflux. De plus, le catalyseur utilisé est très efficace et facilement récupérable et réutilisable (Schéma 25).

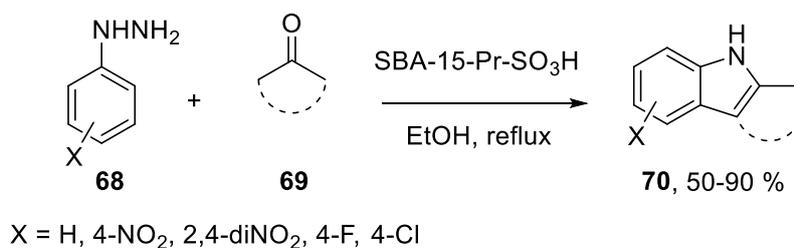


Schéma 25

Pour mieux comprendre la réaction, les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel comme le montre le schéma 26 suivant. En effet, le groupe carbonyle de la cétone **69** est activé par le groupement acide du catalyseur afin de former l'intermédiaire H. Ce dernier subit alors une attaque nucléophile par le dérivé de l'arylhydrazine **68** pour donner le composé **I**, qui conduit à l'énamine **J** suite à un réarrangement. Ensuite, un réarrangement [3,3]-sigmatropique donne l'imine **K**, qui conduit à l'intermédiaire **L** après une tautomérisation. Enfin, ce dernier conduit, après une cyclisation intramoléculaire, au composé **M**, qui donne les indoles **70** souhaités suite à une élimination de -NH₃.

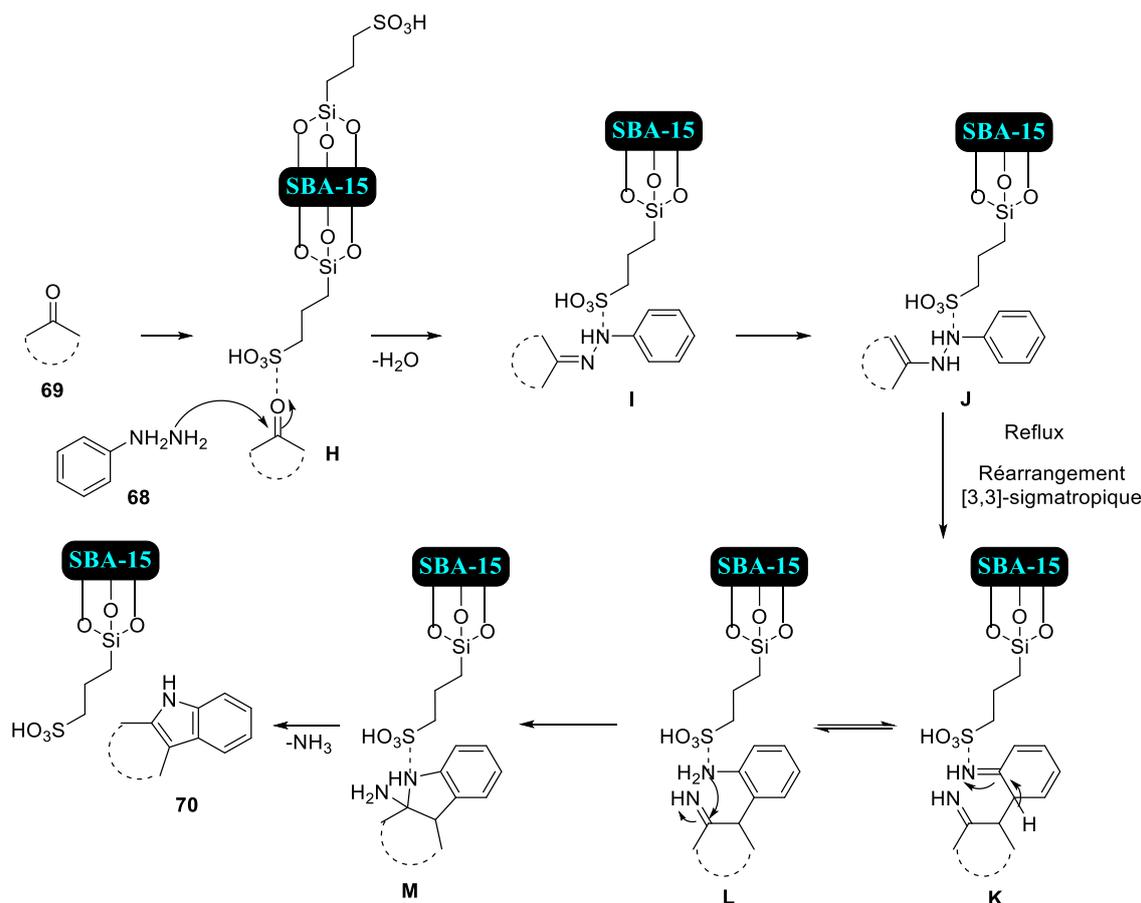


Schéma 26

Plusieurs exemples rapportés par la littérature ont montré que le noyau thiéno[3,2-b]indole est utilisé avec succès en tant que composé riche en électrons pour des applications photovoltaïques.^[54–57] Intéressée par leurs propriétés, l'équipe d'Irgashev^[57] a pu développer une méthode de synthèse simple et efficace en deux étapes à partir de 5-phényl-3-aminothiophène-2-carboxylate **71**. En effet, le composé **73** a été synthétisé suite à une réaction de décarboxylation, suivie d'une indolisation *via* la réaction de Fischer (Schéma 27).

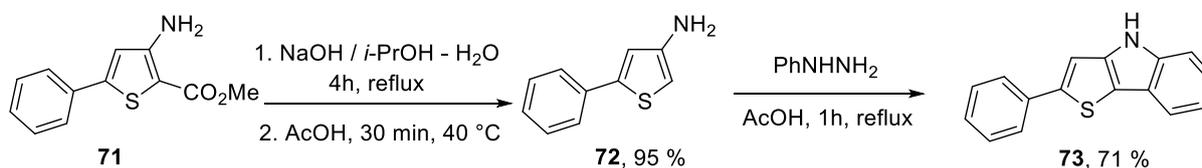


Schéma 27

La Fontanesine B **75** et son isomère **76** sont deux motifs biologiquement actifs utilisés en tant qu'inhibiteurs de prolifération des cellules cancéreuses. Une étude approfondie a montré que l'isomère de la Fontanesine B a une activité plus élevée que celle du produit naturel. Dans

ce contexte, le groupe d'Abe^[58] a pu synthétiser ces deux dérivés indoliques avec de bons rendements en s'appuyant sur l'indolisation de Fischer (Schéma 28).

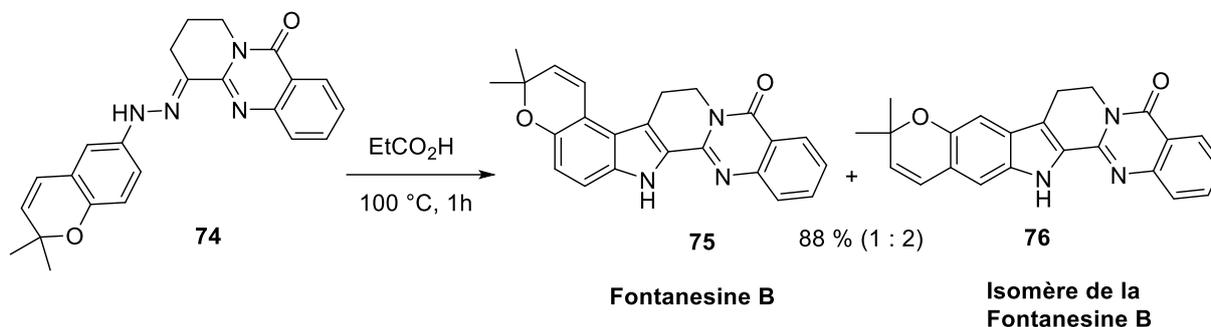


Schéma 28

Bien qu'étant la méthode la plus utilisée dans la littérature pour la synthèse des dérivés indoliques, cette approche reste limitée aux dérivés de l'hydrazine.

II.B. Par voie catalytique *via* l'utilisation des métaux de transition

Une nouvelle approche de synthèse des indoles **78** portant une chiralité axiale a été décrite récemment *via* la réaction énantiosélective de Cacchi avec un bon rendement mais un faible excès énantiomérique. Cette dernière a été réalisée en utilisant un catalyseur au palladium en présence d'un ligand chiral sous atmosphère d'oxygène (Schéma 29).^[59]

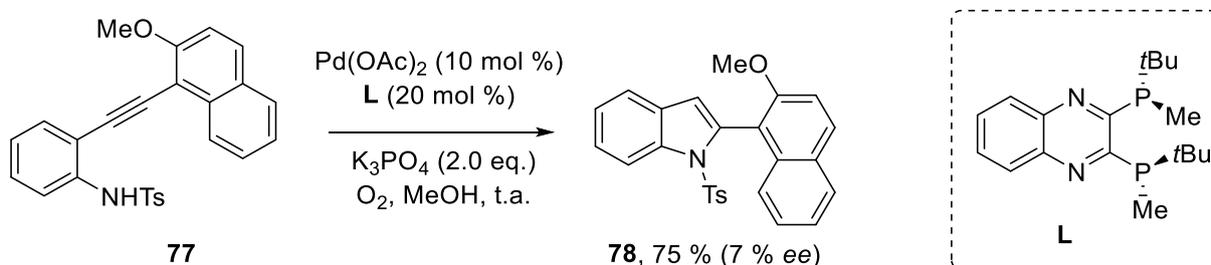


Schéma 29

Le ruthénium a également été utilisé comme catalyseur pour des réactions de synthèse intramoléculaire de dérivés indoliques. Pour ce faire, Karvembu et coll^[60] ont montré que les 3-isopropoxyindoles **80** peuvent être obtenus avec un rendement de 62 % en un seul pot, à partir du 2-nitrocinnamaldéhyde **79** en présence de KOH dans le 2-propanol par catalyse au ruthénium (Schéma 30).

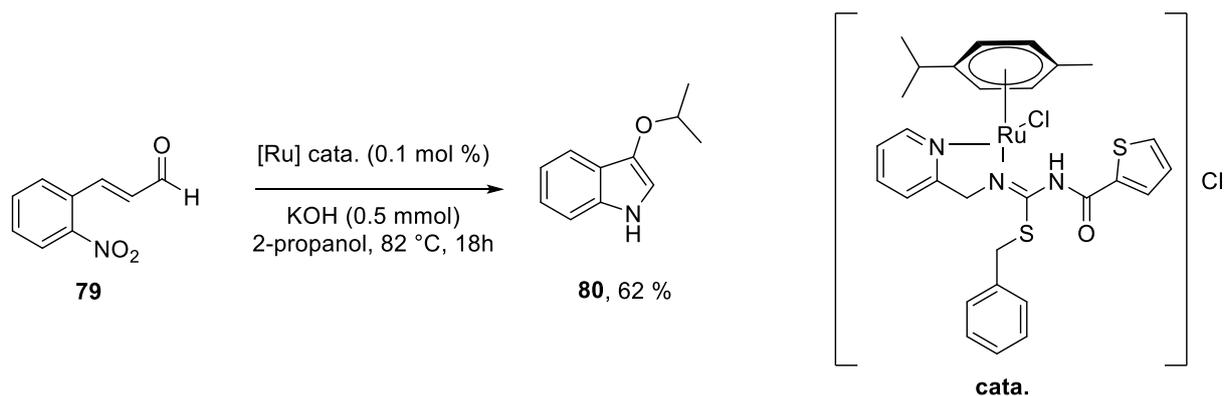


Schéma 30

Un premier exemple de cyclisation 5-endo-dig de 2-alcynylanilines **81**, a été proposé par l'équipe de Marinelli^[61] en 2018 afin de synthétiser des 2-acylindoles **82**. La réaction a été réalisée dans le DMF en présence de 20 mol % d'AgOTf et sous irradiation micro-onde conduisant à la formation des produits **82** avec des rendements allant de 29 % à 92 %. La même réaction a été testée en présence de CuOTf et les rendements ont été moins élevés qu'avec l'AgOTf (Schéma 31).

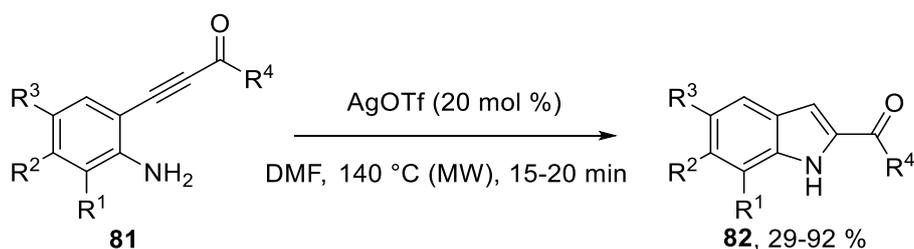


Schéma 31

II.C. Via une activation photochimique

Une source de lumière peut également être utilisée comme catalyseur afin de synthétiser des dérivés indoliques. En 2015, l'équipe de Feldman^[62] a développé une nouvelle approche de synthèse des dérivés indoliques **84** via une cyclocondensation intramoléculaire des alkenyls sulfides **83** avec passage par un intermédiaire cationique indolydène ou indolydenium. Cette réaction a été initiée par la lumière dans l'acétonitrile (Schéma 32).

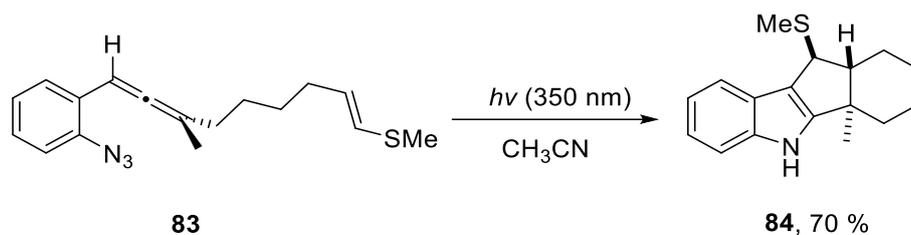


Schéma 32

Les conditions photorédox sous lumière visible ont été appliquées également dans les cyclisations des indoles *via* la réaction de Fischer en 2019.^[63] En effet, la *N,N*-diarylhydrazone **85** a été transformée en indole correspondant **86** avec un excellent rendement à 30 °C par traitement avec du bromotrichlorométhane en présence de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme photocatalyseur (Schéma 33).

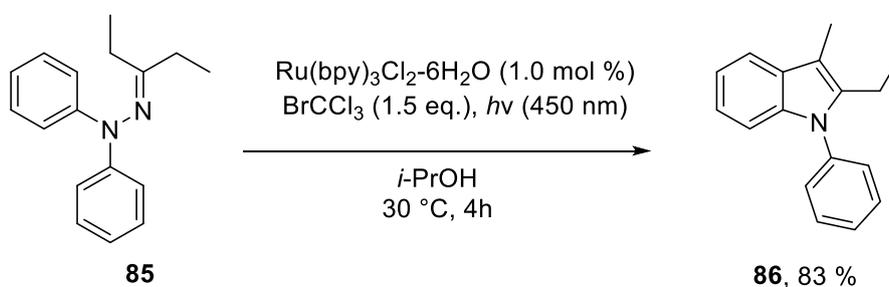
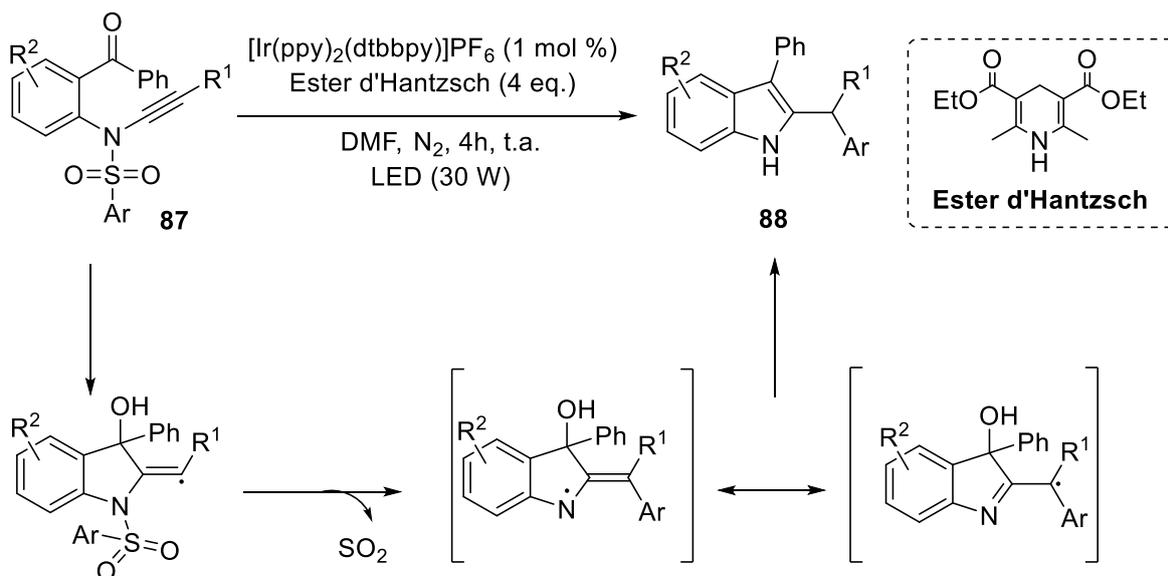
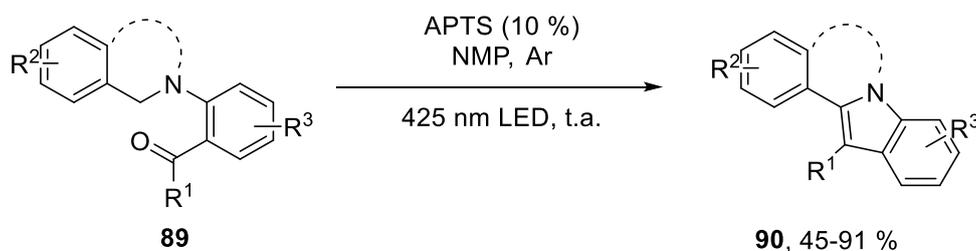


Schéma 33

Une autre alternative a été mise au point par Ye et coll^[64] afin de faciliter l'accès à une variété de 2-benzhydrylindoles **88** avec de bons rendements allant jusqu'à 88 %. C'est une nouvelle réaction régiosélective basée sur le réarrangement des ynamides **87**, faisant intervenir des intermédiaires radicalaires, dans des conditions douces en présence d'une source lumineuse et d'un complexe d'iridium comme photocatalyseur (Schéma 34).



Récemment, Wei et coll^[65] ont montré que l'utilisation d'un acide tel que l'acide paratoluènesulfonique (APTS) en quantité catalytique en présence d'une LED à température ambiante peut conduire aux indoles **90** à partir de l'amine tertiaire **89** contenant un groupe carbonyle. Cette photocyclisation a été effectuée en utilisant des conditions réactionnelles douces en absence des métaux de transitions (sans photocatalyseur) dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone NMP. De plus, elle représente un très bon exemple de l'application de la chimie verte (Schéma 35).



II.D. Via l'utilisation de composés organométalliques polaires

L'utilisation de supports solides a permis une avancée importante dans la synthèse des indoles substitués.^[66] La première étape de la réaction^[66] consiste à faire réagir des acides nitrobenzoïques **91**, supportés sur résine, avec des réactifs de Grignard pour conduire aux indoles supportés **92**. Cette étape est suivie de la libération des indoles correspondants **93**, par clivage de la résine en présence de MeONa dans le THF à température ambiante, avec des rendements compris entre 6 et 54 %. Bien que la réaction ait conduit à des indoles hautement

substitués, les rendements restent faibles à modérés en raison de problème d'accès des réactifs à la surface du polymère fonctionnalisé (Schéma 36).

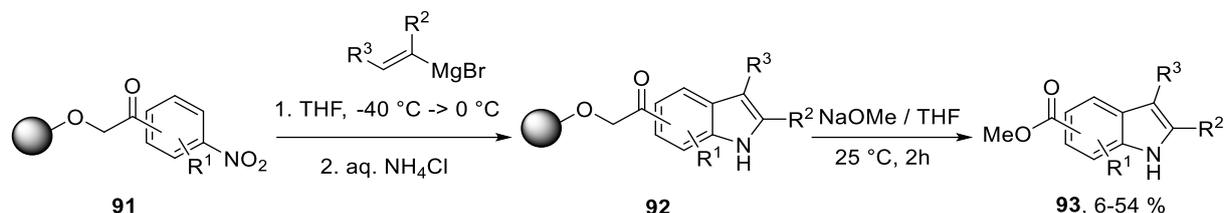


Schéma 36

Une condensation intramoléculaire d'amides tertiaires **95** a été également proposée en 2019 par Asachenko et coll.^[67] Il a été constaté que le LDA, utilisé comme base dans le THF, peut conduire à la formation des indoles substitués **96** avec d'excellents rendements allant jusqu'à 94 %. Les auteurs ont effectué la synthèse en deux étapes avec formation initiale des amides tertiaires **95** par une séquence de déprotonation-acylation, puis une cyclisation induite par le LDA (Schéma 37).

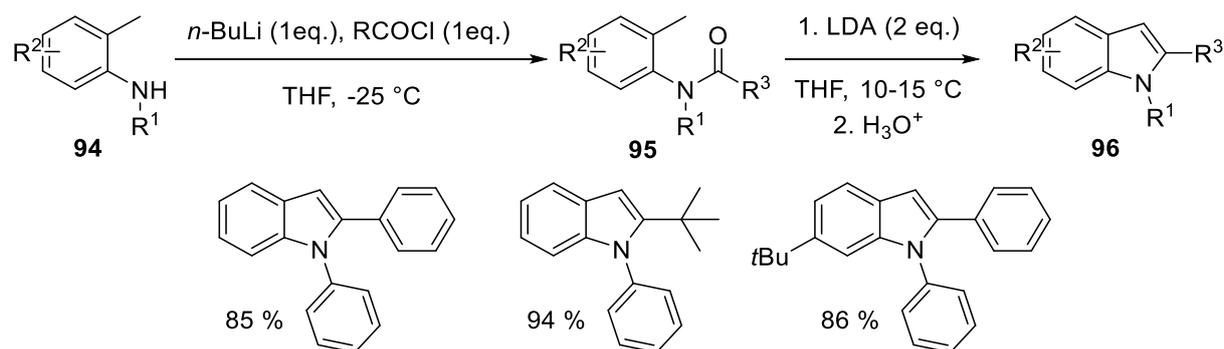


Schéma 37

II.E. Autres méthodes de synthèse

En 2019, Raza et Khalid^[68] ont publié une nouvelle alternative de synthèse des dérivés indoliques **99** en faisant réagir des anilines substituées **97** avec des 2-hydroxy-1,2-diphényléthanones **98** avec des rendements satisfaisants entre 50 et 56 %. Les indoles **99** formés ont été utilisés par le groupe en tant qu'intermédiaires pour la synthèse d'indoles fonctionnalisés biologiquement actifs (Schéma 38).

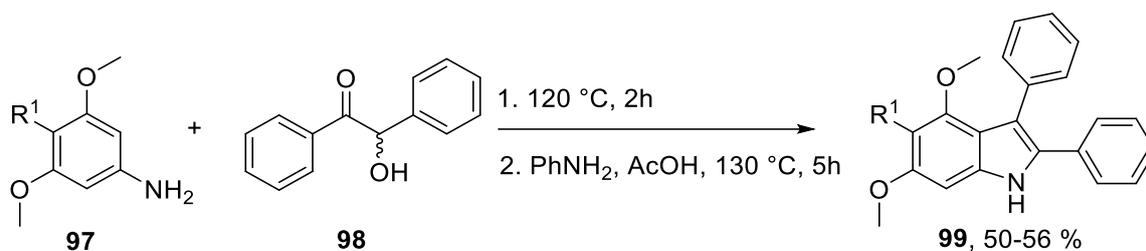


Schéma 38

Une large série de dérivés indoliques **102/102'** a été obtenue en utilisant un nouveau procédé de synthèse en se basant sur une réaction d'annulation des azonaphthalènes **100/100'** avec des aldéhydes et des cétones catalysée par des amines secondaires.^[69] De plus, les auteurs ont utilisé des conditions réactionnelles douces, avec des catalyseurs facilement disponibles, conduisant à des rendements très élevés (Schéma 39).

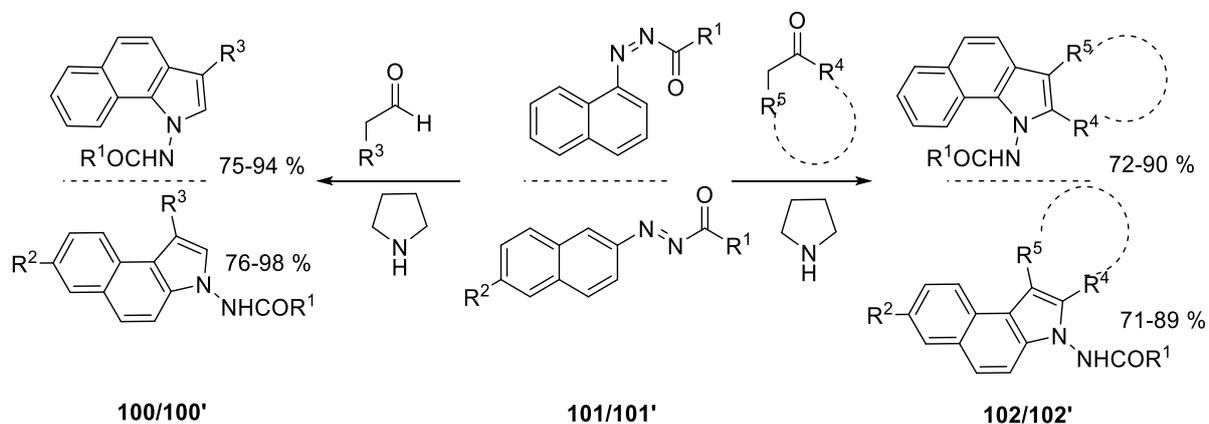


Schéma 39

Le mécanisme proposé par les auteurs débute par l'activation de 3-phenylpropanal en présence de la pyrrolidine et l'acide acétique pour former l'énamine correspondante **I** qui réagit avec l'azonaphthalène afin de donner l'intermédiaire **II**. Ce dernier subit une isomérisation conduisant à la formation de l'intermédiaire **III**, suivie, d'une réaction de Mannich pour générer l'intermédiaire **IV**. Une aromatisation de ce dernier conduit à la formation du produit souhaité après régénération du catalyseur (Schéma 40).

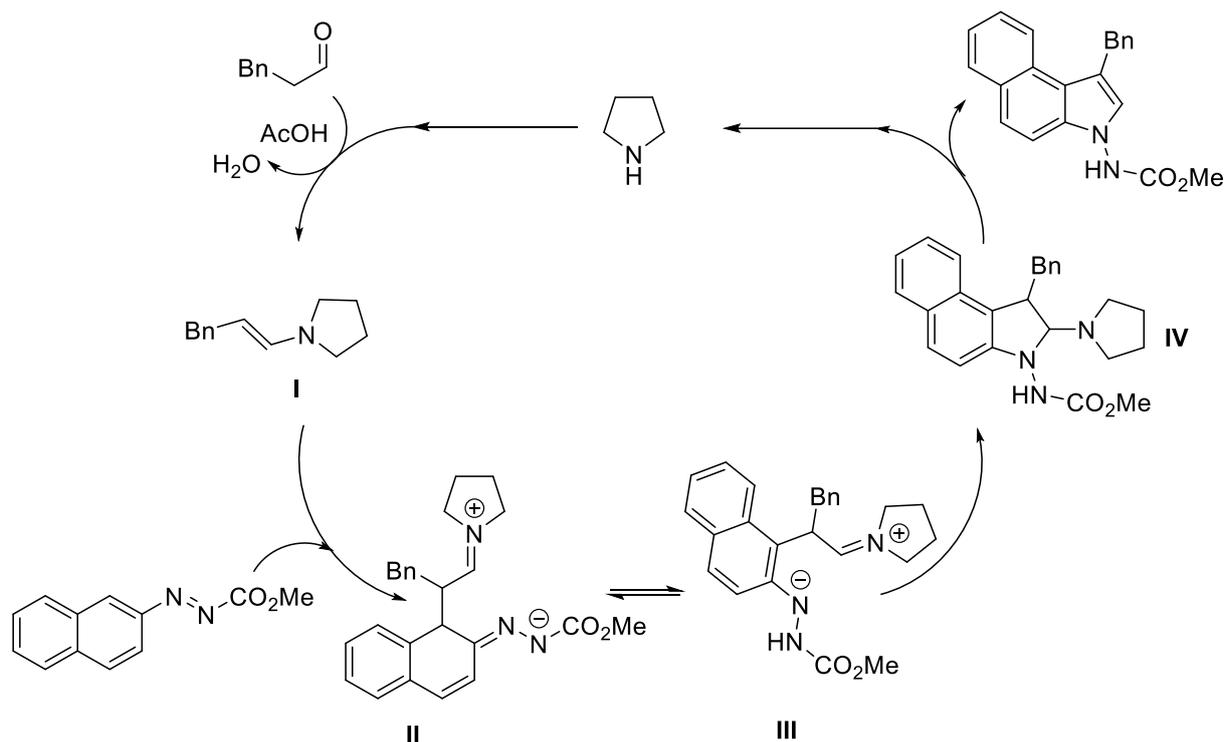


Schéma 40

En 2019, l'équipe de Liang^[70] a étudié la synthèse d'une variété d'indoles *via* la stratégie de Catellani et de Retro-Diels-Alder. Ce processus a permis de développer une nouvelle série de 4-aminoindoles **106** fonctionnalisés avec de bons rendements compris entre 62 et 91 % à partir d'une réaction de couplage entre trois composés tels que l'iodoaniline **103**, la *N*-benzoyloxyamine **104** et le norbornadiène **105** catalysée par le palladium (Schéma 41).

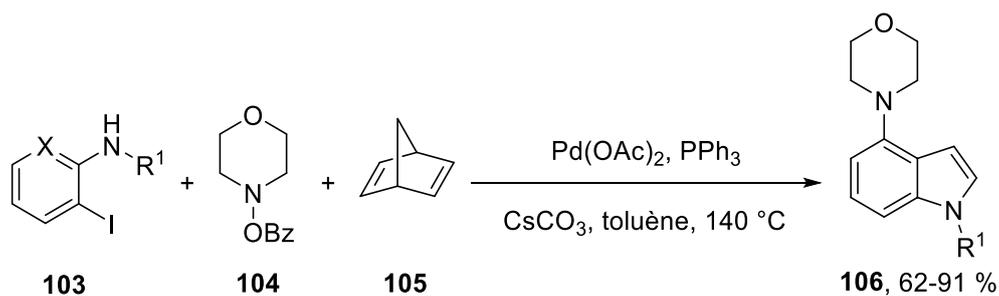


Schéma 41

Dans le même contexte, une nouvelle voie de synthèse a été développée récemment par Gao et coll^[71] permettant l'accès à une large gamme d'indoles **109** hautement substitués avec de bons rendements qui peuvent atteindre 96 % à partir d'un réarrangement, suivi, d'une cyclisation et réaromatisation de l'arylhydroxylamine **107** et du vinyliodure **108** catalysée par

le cuivre en présence de Na₂CO₃ dans le dichloroéthane. Cette approche a été adoptée par la même équipe pour synthétiser par la suite des composés biologiquement actifs (Schéma 42).

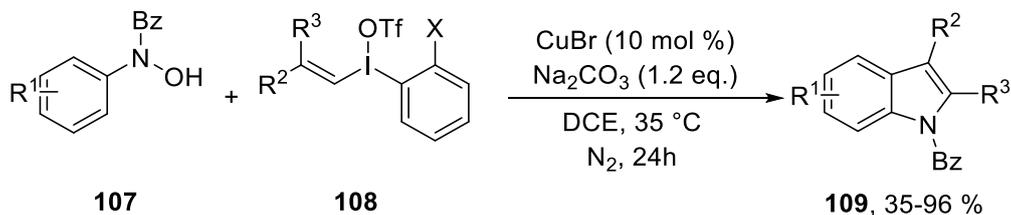


Schéma 42

III. Synthèse des indolones

Les indolones, plus précisément ici les 1,5,6,7-tétrahydroindol-4-ones, sont des composés bicycliques constitués d'un cycle pyrrole fusionné avec une cyclohexanone comme il est décrit sur la figure 15 suivante :

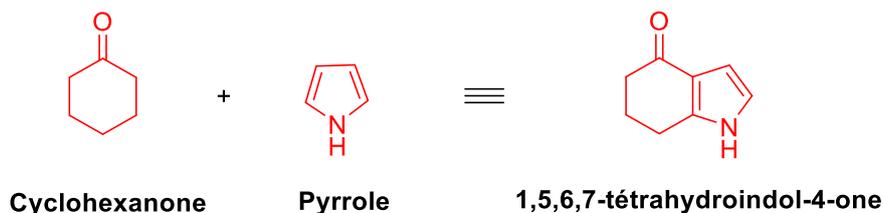


Figure 15.

➤ Activités biologiques

Les tétrahydroindolones présentent des activités biologiques notables :

-Plusieurs dérivés ont démontré une activité importante dans l'inhibition de l'enzyme Hsp90 qui est responsable de la prolifération des cellules cancéreuses dans le cancer du sein, du côlon et de la prostate (Figure 16).^[12,72]

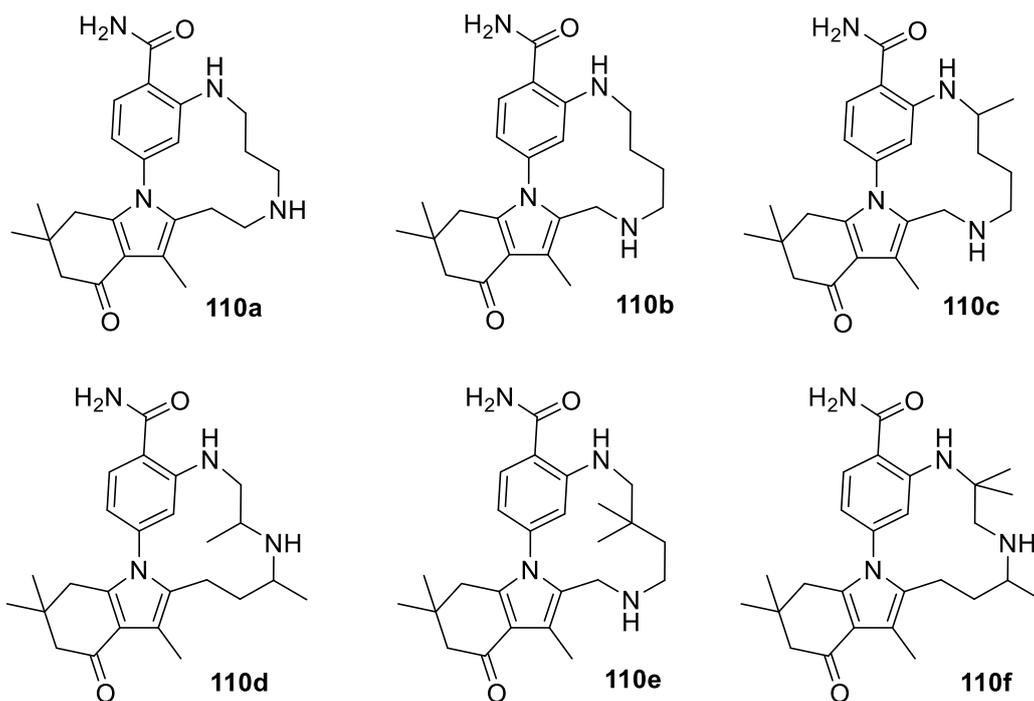


Figure 16.

-En 2007, Martinez et al^[4] ont rapporté une nouvelle stratégie de synthèse permettant l'accès à quatre dérivés indoloniques possédant des activités inhibitrices très intéressantes. Ils sont évalués comme des inhibiteurs puissants de plusieurs enzymes intervenant dans la prolifération des cellules cancéreuses telles que : PC-3 (cancer de la prostate), K-562 (Leucémie), MFC-7 (cancer du sein) et SKUL (cancer du poumon) ainsi que dans le traitement des maladies liées aux troubles du système nerveux central (U-251) (Figure 17).

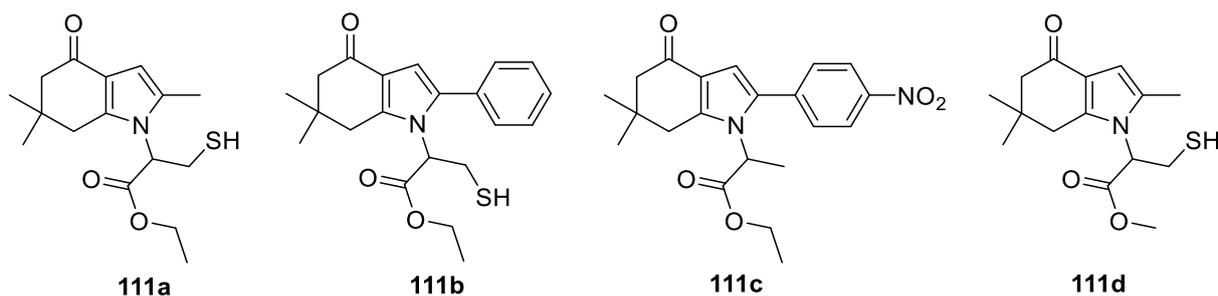


Figure 17.

-Les dérivés tétrahydroindoloniques **112a** et **112b**, analogues à la molindone montrent une activité antipsychotique intéressante (Figure 18).^[73]

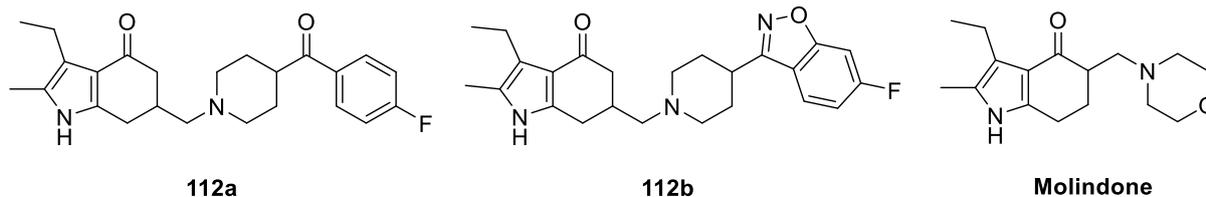


Figure 18.

Dans la suite de cette partie, nous allons présenter l'état de l'art concernant la synthèse des tétrahydroindolones. Ces dernières sont majoritairement synthétisées à partir des dicétones ou tricétones et des énamines. Quelques méthodes à partir d'aniline ou d'indole existent également et seront discutées.

III.A.A partir des di- ou tricétones

Martinez et son équipe^[4] ont développé une méthode de synthèse permettant l'accès aux nouveaux dérivés de tétrahydroindolone **111** en utilisant la méthode de synthèse élaborée par Paal-Knorr^[74,75] qui débute par une alkylation du 5,5-diméthylcyclohexan-1,3-dione **113** suivie d'une cyclisation suite à une addition nucléophile de l'amine primaire **115** sur les dicétones **114** (Schéma 43).

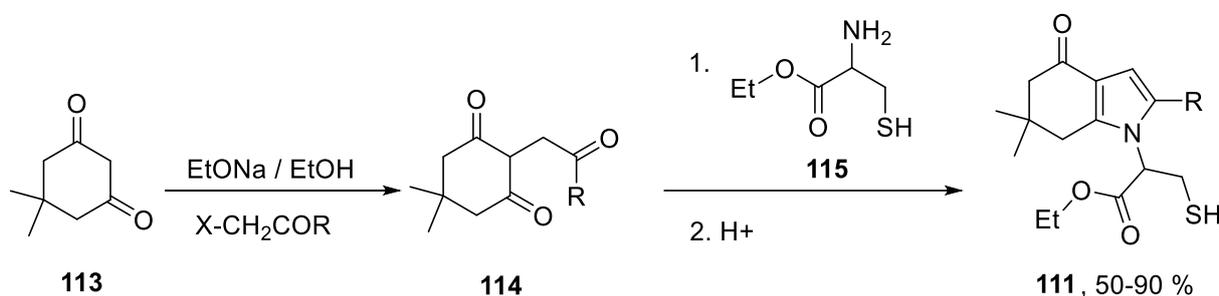


Schéma 43

En 2006, une nouvelle alternative de synthèse des tétrahydroindolones a été mise au point par Wu.^[76] La première étape consiste à traiter la dicétone substituée **116** par l'hydroxylamine en présence de KOH afin de générer l'oxime correspondante **117** qui est ensuite mise en réaction avec la 1,3-cyclohexanedione **118** pour fournir la tétrahydroindolone correspondante **119**. Une réaction de méthylation permet enfin d'obtenir les *N*-méthyltétrahydroindolones **120** recherchée (Schéma 44).

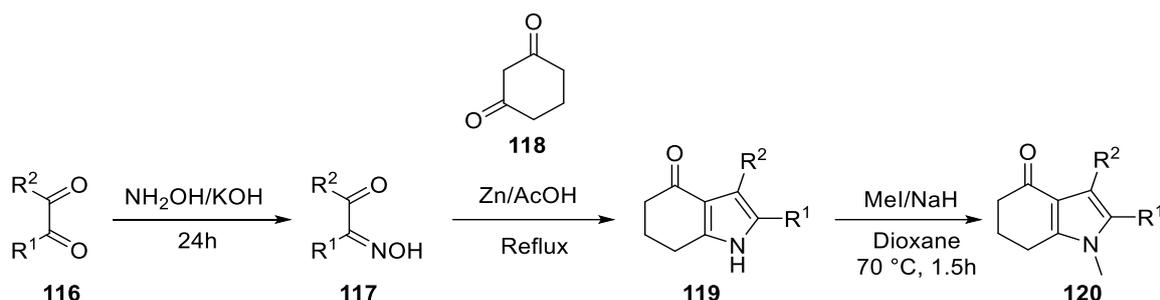


Schéma 44

En continuité des travaux réalisés par Wu et en utilisant la même stratégie de synthèse, l'équipe de Nikolaropoulos^[77] a synthétisé, *via* la condensation de la 1,4-dicétone cyclique **118** avec le glyoxal monoxime **121**, la tétrahydroindolone **122**. Cette dernière a été utilisée par la suite comme précurseur très réactif pour la synthèse des dérivés indoliques tricycliques qui sont utilisés comme des inhibiteurs puissants de l'enzyme guanylate cyclase (Schéma 45).

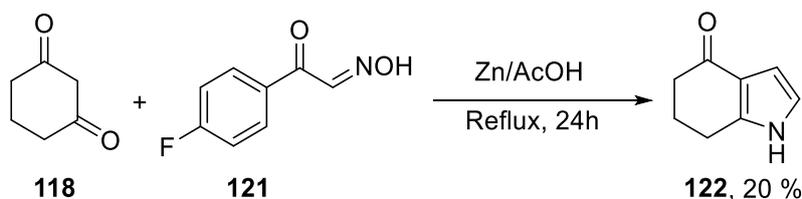


Schéma 45

Les *N*-aryl-4,5,6,7-tétrahydroindolones **124** ont été obtenues en deux étapes en partant également de la 1,3-cyclohexanedione **118**. L'étape clé de ce processus, catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) dans le xylène, est la transformation des 4,5,6,7-tétrahydro-4-oxobenzofuranes **123** en dérivés indoloniques correspondants **124** avec de bons rendements compris entre 59 et 95 % (Schéma 46).^[78]

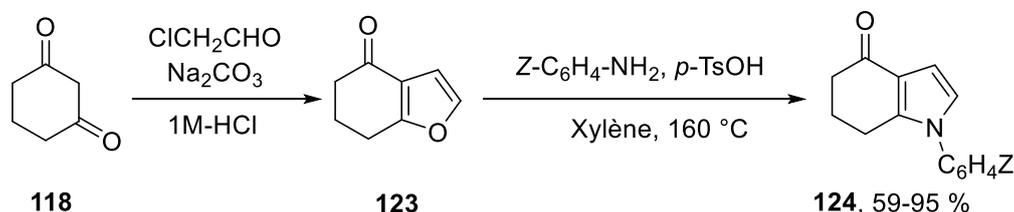


Schéma 46

Les adduits de Baylis-Hillman peuvent être aussi utilisés pour la synthèse des dérivés indoloniques. Dans ce contexte, Batra^[79] a développé une approche de synthèse polyvalente de 2-(phényl substitué)-6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones **126** à partir des amines primaires et les énonés cycliques substitués **125**. La réaction a été réalisée dans des conditions douces à

température ambiante permettant la préparation des produits désirés avec des rendements faibles à excellents (Schéma 47).

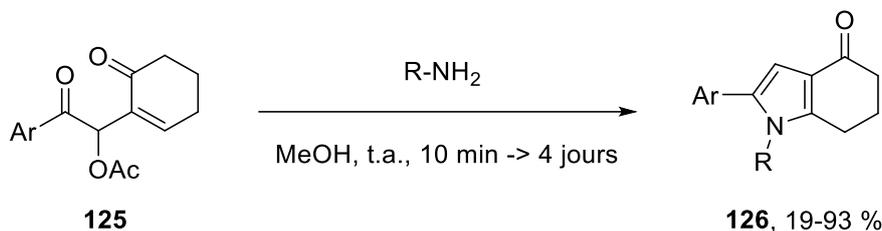


Schéma 47

En 2016, une équipe iranienne^[80] a décrit la méthode de synthèse des 1-aryl-6,6-diméthyl-2-phényl-6,7-dihydroindolone **129** avec des rendements allant jusqu'à 94 %. Ce processus comporte deux étapes dont la première consiste en la synthèse des tricétones cycliques **128** en faisant réagir la 1,4-dicétone cyclique **113** avec le bromure de phénacyle **127** en milieu basique. La seconde étape est l'addition de l'aniline sur les tricétones **128** en milieu eau/éthanol, suivie de la cyclisation de l'intermédiaire formé, conduisant aux dérivés indoloniques **129** (Schéma 48).

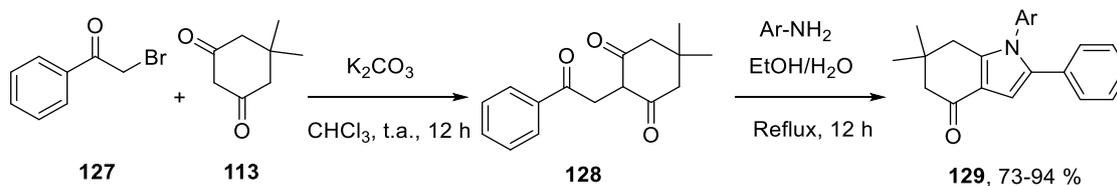


Schéma 48

En s'inspirant des travaux rapportés par la littérature et en vue de développer une nouvelle méthode de synthèse en une seule étape, il a été montré récemment en 2019 par le groupe de Lambat et Banerjee^[81] que les tétrahydroindolones **131** peuvent être obtenues en faisant réagir en un seul pot la dicétone **113**, les bromocétones **130** et des amines primaires. La réaction a été réalisée en présence de l'acide sulfamique en utilisant un broyeur à bille (Ball milling) conduisant à des excellents rendements qui peuvent atteindre 98 % (Schéma 49).

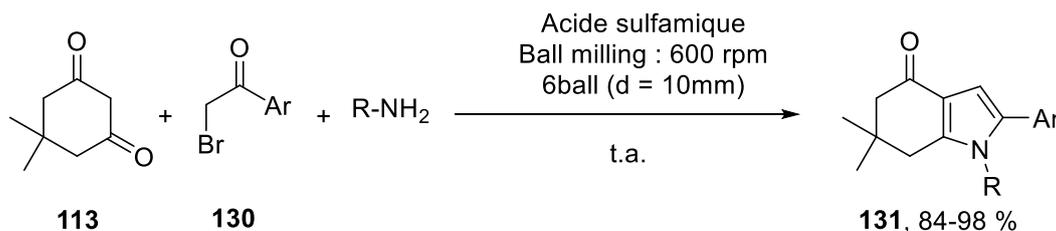


Schéma 49

III.B.A partir des énaminones

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés indoloniques à partir des énaminones ont été largement décrites dans la littérature. Ohta et Takeya^[82] ont choisi une voie permettant l'accès aux indolones **133** avec de bons rendements qui peuvent atteindre 85 % à partir de la réaction de cyclisations des hydroxyénaminones **132**. Les auteurs ont utilisé un complexe de palladium comme catalyseur de la réaction dans un milieu basique (Schéma 50).

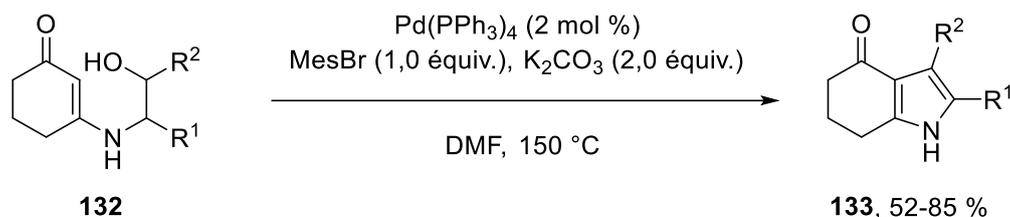


Schéma 50

En 2012, Tu et Li^[84] ont, quant à eux, montré que l'accès aux indolones substituées **137** avec des rendements excellents compris entre 75 et 89 % peut être établi *via* une réaction à trois composantes. Cette dernière a été réalisée en faisant réagir les énamines **134** et le phényl glyoxal monohydrate **135** avec l'acide **136** sous irradiation microonde en 15 à 30 minutes à haute température (Schéma 51).

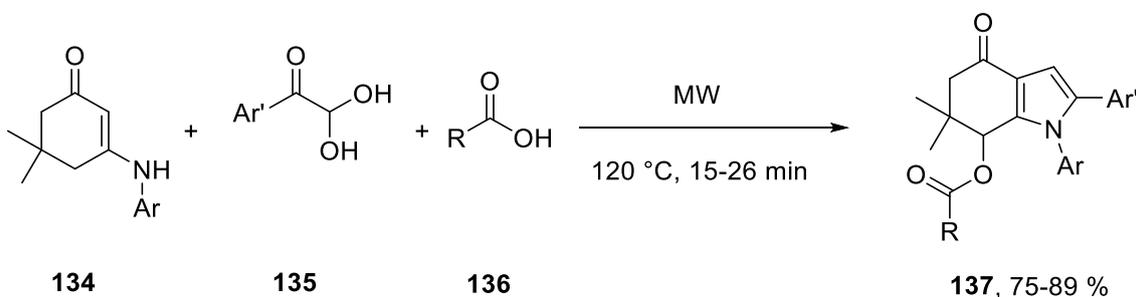


Schéma 51

Une nouvelle procédure de synthèse d'une variété de tétrahydroindolones **140** biologiquement actifs a été décrite par Lee et son équipe.^[84] En effet, ils ont fait réagir une β -énaminone **138** avec un éther vinylique **139** en présence du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) comme catalyseur (Schéma 52).

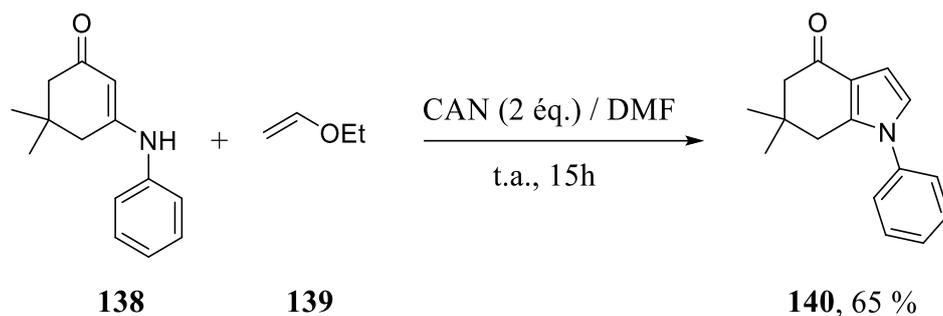


Schéma 52

Plus tard en 2017, l'équipe de Jiang et Hao^[85] a utilisé une nouvelle stratégie de synthèse permettant l'accès aux tétrahydroindolones *via* une cyclisation / déshydratation catalysée par *p*-TsOH à partir des β-énaminones **142** et des β-hydroxy cétones **141**. Les produits finaux **143** ont été obtenus avec de bons rendements compris entre 45 et 88 % (Schéma 53).

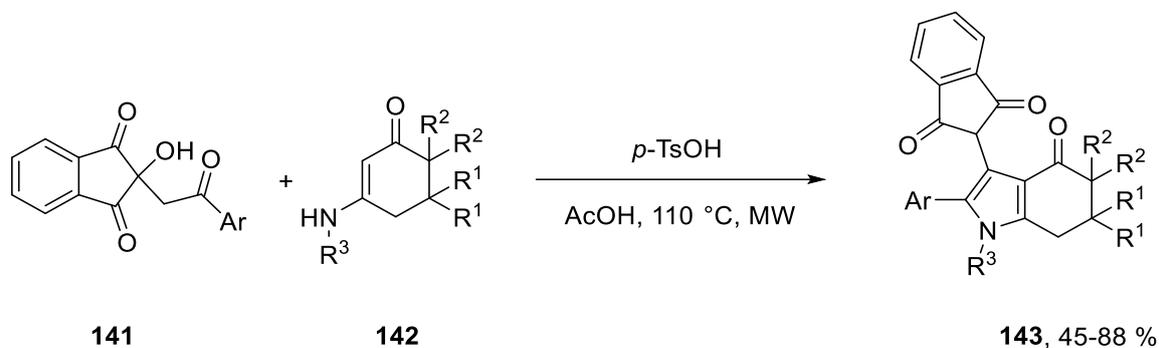


Schéma 53

Récemment, Kolos et al^[86] ont, quant à eux, réussi à mettre en évidence une nouvelle méthode de synthèse en un seul pot permettant l'accès aux dérivés indoloniques **147** avec de bons rendements à partir de la cyclohexénone **144** dans l'éthanol à reflux (Schéma 54).

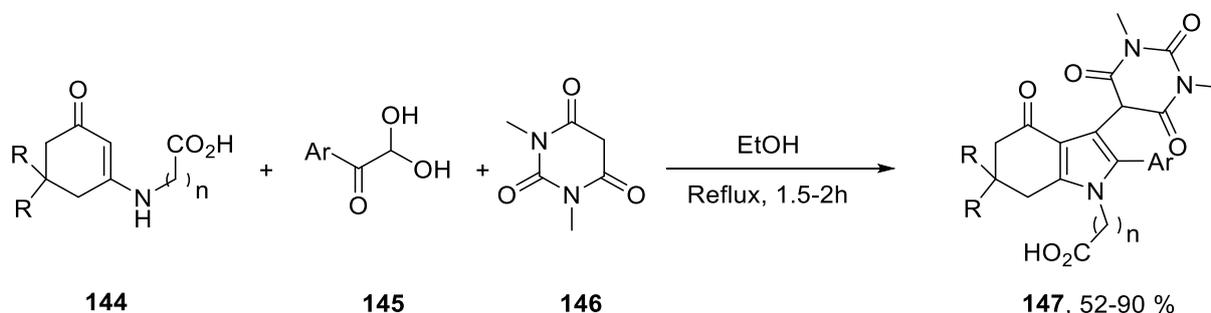


Schéma 54

III.C.A partir de l'aniline

Vue l'intérêt médicinal de la (-)-Goniomitine et en s'inspirant de son origine biogénétique, le groupe de Zu^[87] a réussi en 2017 à mettre au point un nouveau processus de synthèse bio-inspirée des indolones fonctionnalisées. Ceci a été réalisé en un seul pot à partir d'une réaction de couplage direct des 2-alcynylanilines **148** fonctionnalisées et des diazo-cétones **149** en utilisant l'acétate de cuivre comme catalyseur dans le dichloroéthane et le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Les indolones fonctionnalisées **150** ont été obtenues avec de bons rendements (Schéma 55).

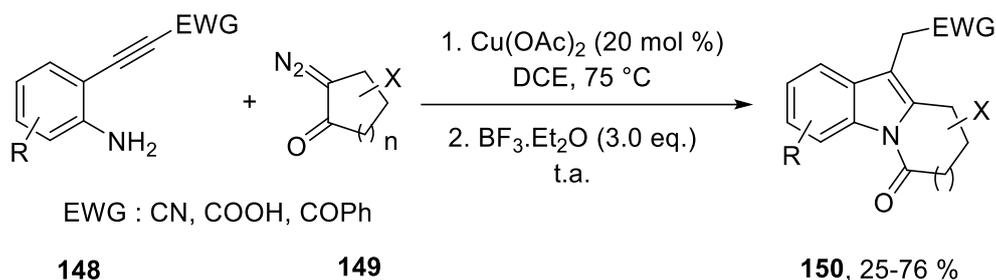


Schéma 55

Les dérivés indoloniques **154** ont été aussi obtenues *via* la réaction de couplage de Heck avec des rendements allant jusqu'à 67 %. Cette méthode a été développée par une équipe indienne^[88] en utilisant deux étapes de synthèse dont la première consiste en la formation de l'intermédiaire **153**, à partir de l'iodoaniline **151** et le chlorocétoester **152** en présence de l'acide acétique dans le benzène, suivie par une réaction de couplage catalysée par le palladium acétate et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) dans le DMF (Schéma 56).

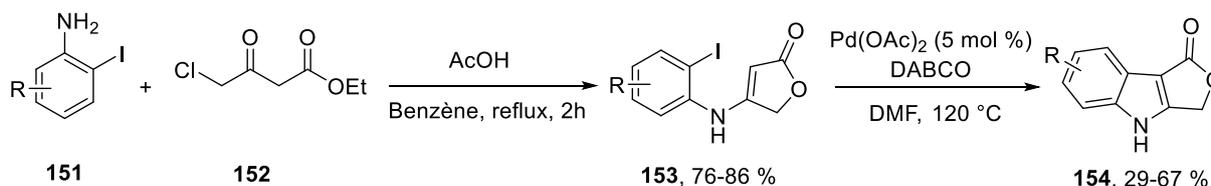


Schéma 56

III.D.A partir des indoles

Un nouveau protocole *via* une catalyse au fer a été développé par le groupe de Wang et Li^[89] pour la formation des pyrido-indolones **158** à partir des indoles carboxyliques **157** en présence de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ dans le DMSO. Les produits attendus ont été obtenus avec des rendements compris entre 22 et 68 % (Schéma 57).

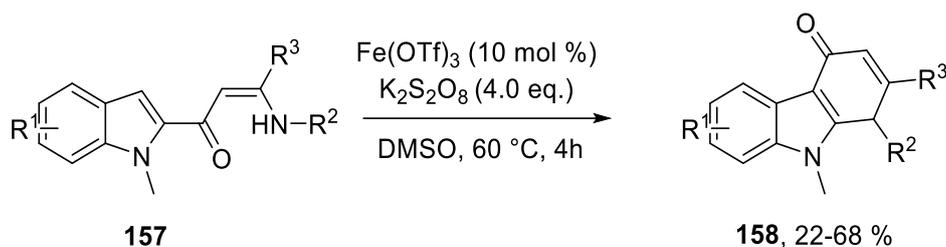


Schéma 57

Une équipe chinoise a proposé une nouvelle méthode de préparation des indolones hautement fonctionnalisées **160** et **160'** par un réarrangement suivi d'une cyclisation catalysée par l'acide triflique. Cette approche a permis un accès à des hétérocycles azotés tricycliques possédant des activités biologiques importantes (Schéma 58).^[90]

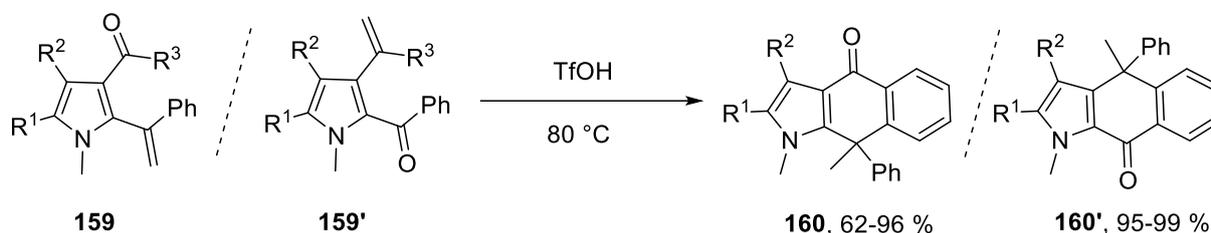


Schéma 58

IV. Synthèse des cinnolines

La cinnoline est un composé bicyclique aromatique constitué d'un cycle benzénique fusionné avec un cycle pyridazine, qui a été découverte en 1883 comme un sous-produit suite à une réaction de cyclisation d'un alcyne dans l'eau.^[91] Ce dérivé hétérocyclique possède un squelette identique au naphthalène avec deux atomes d'azotes comme le montre la figure 19.

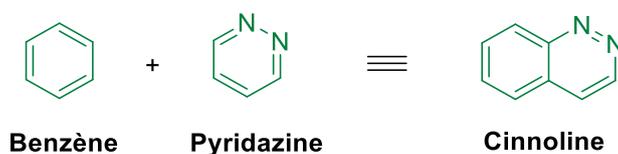


Figure 19.

Les 5,6,7,8-tétrahydrocinnolines sont, quant à elles, des dérivés hydrogénés des cinnolines et sont constituées d'un cyclohexane fusionné avec une pyridazine (Figure 20).

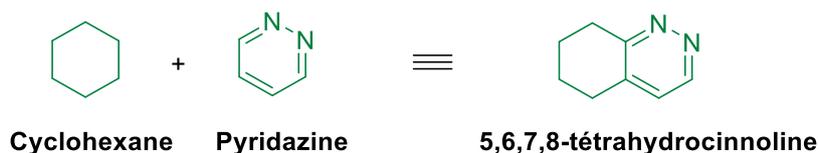
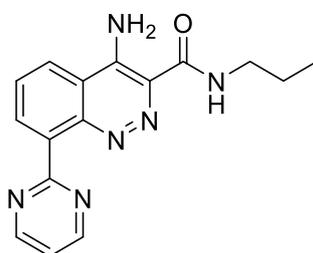


Figure 20.

➤ **Activités biologiques**

Les cinnolines ainsi que les tétrahydrocinnolines présentent un large spectre de propriétés biologiques.^[92]

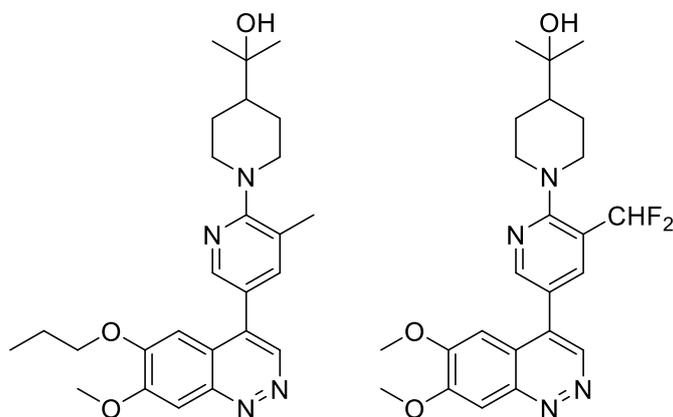
-La cinnoline **161**, agissant en tant que modulateur allostérique des récepteurs GABA_A, présente une efficacité dans le traitement des troubles de l'anxiété (Figure 21).^[93]



161

Figure 21.

-Les dérivés cinnoliniques **162a** et **162b**, inhibiteurs de l'enzyme PDE10A (phosphodiesterase 10A) possèdent des propriétés thérapeutiques dans le traitement des troubles du mouvement associés à la maladie de Parkinson et comme antipsychotiques dans la schizophrénie (Figure 22).^[94]

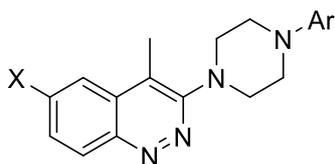


162a

162b

Figure 22.

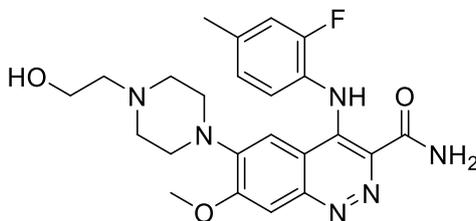
-Une nouvelle série des cinnolines **163** a été préparée par Mubarak^[95] en 2012. Ces dérivés présentent une activité antifongique intéressante (Figure 23).



163

Figure 23.

-Une autre cinnoline, composé **164**, a été également évaluée en tant qu'inhibiteur de l'activité de la tyrosine kinase CSF-1R, impliquée dans la prolifération des cellules cancéreuses (Figure 24).^[96]



164

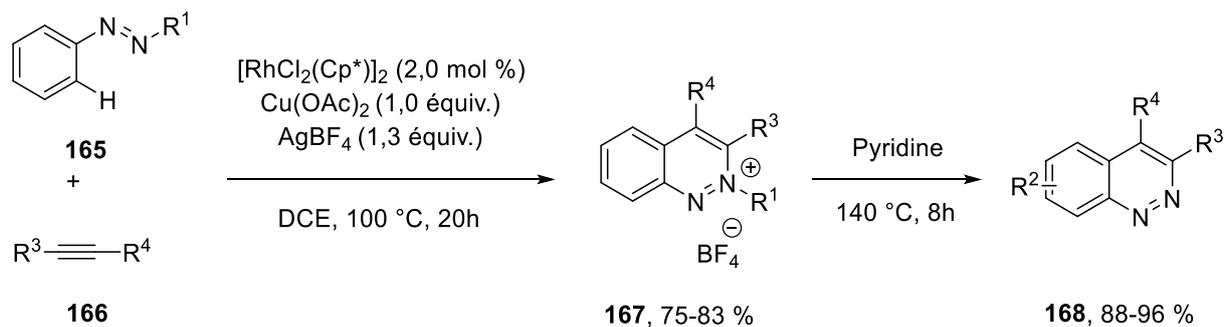
Figure 24.

De nombreuses voies de synthèse des dérivés cinnoliniques ont été rapportées dans la littérature. Nous citons dans ce qui suit quelques exemples en partant des aryldiazènes, aryltriazènes, arylhydrazones et les dérivés de l'hydrazine.

IV.A.A partir des aryldiazènes et des aryltriazènes

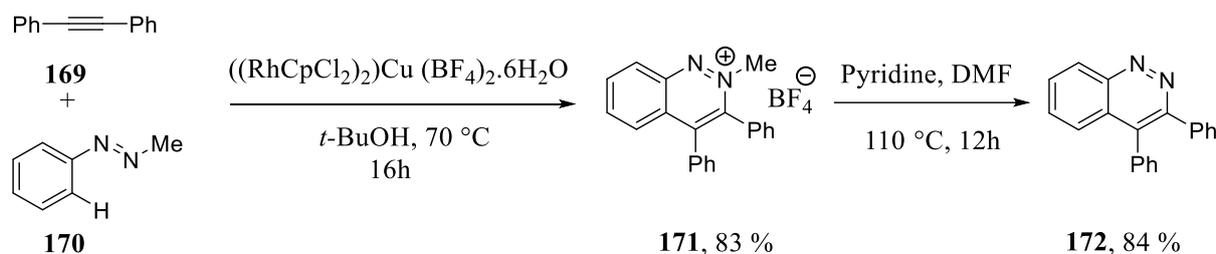
IV.A.1. A partir des aryldiazènes

En 2013, You et al^[97] ont développé une méthode efficace afin de préparer des cinnolines diversement substituées avec d'excellents rendements compris entre 88 et 96 %. Ce processus commence par une réaction de C-H activation permettant la synthèse des sels de cinnolinium **167** en partant des aryldiazènes **165** et des dérivés de l'acétylène **166**, catalysée par le rhodium (III). Cette étape est suivie d'un traitement par la pyridine permettant l'obtention des cinnolines correspondantes **168** (Schéma 59).



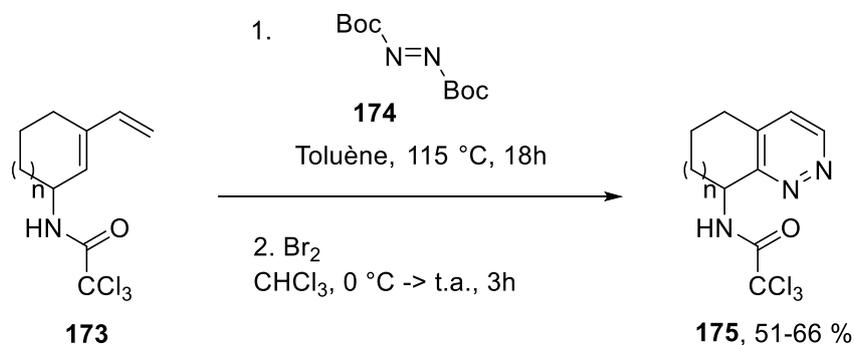
Sch\u00e9ma 59

Dans le m\u00eame contexte, Cheng et coll^[98] ont d\u00e9crit le couplage entre la 1-m\u00e9thyl-2-ph\u00e9nyldiaz\u00e8ne **170** avec le diph\u00e9nylac\u00e9tyl\u00e8ne **169** *via* \u00e9galement une r\u00e9action de C-H activation. Le sel obtenu **171**, trait\u00e9 par la pyridine dans le DMF, conduit au d\u00e9riv\u00e9 cinnolinique **172** correspondant avec un bon rendement de 84 % (Sch\u00e9ma 60).



Sch\u00e9ma 60

Une autre m\u00e9thode de synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s cinnoliniques substitu\u00e9s a \u00e9t\u00e9 mise en \u00e9vidence par Sutherland^[99] et consiste en une r\u00e9action h\u00e9t\u00e9ro Diels-Alder entre le di\u00e8ne **173** et le di-*tert*-butylazodicarboxylate **174**. Ensuite, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 trait\u00e9e par le dibrome dans le chloroforme afin de donner les cinnolines d\u00e9sir\u00e9es **175** avec des rendements satisfaisants compris entre 51 et 66 % (Sch\u00e9ma 61).



Sch\u00e9ma 61

IV.A.2. A partir des aryltriazenes

Une autre approche a été décrite par Yamane^[100] qui consiste à synthétiser les dérivés cinnoliniques **178** avec des rendements modérés à bons en partant de 2-iodophényltriazène **176** et les diarylacétylènes **177**. Les cinnolines disubstituées **178** ont été obtenues *via* une réaction d'annulation catalysée par le palladium dans le DMF à haute température (Schéma 62).

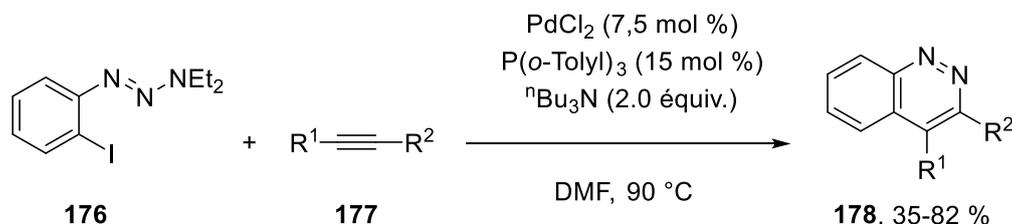


Schéma 62

En 2019, l'équipe de Balova^[101] a réalisé, quant à elle, la synthèse des dibromo-cinnolines **182** en deux étapes avec un bon rendement de 76 % (Schéma 63). La réaction débute par une réaction de couplage de Sonogashira entre la 2-iodophényltriazène **179** et l'éthynylbenzène **180** catalysée par le Pd(PPh₃)₄ suivie d'une cyclisation de Richter réalisée à température ambiante en 10 minutes.

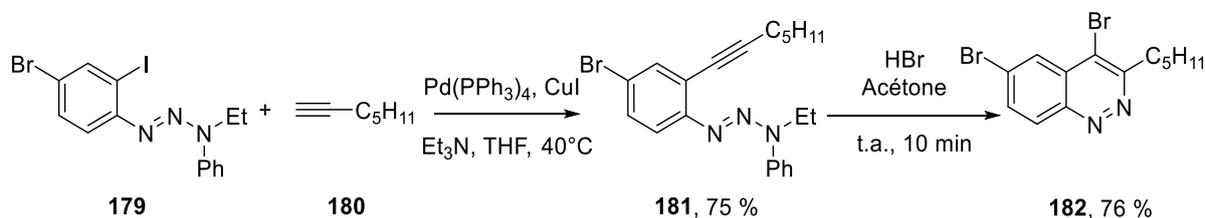


Schéma 63

IV.B. A partir d'arylhyazones

Au cours des dernières années, les dérivés de l'hydrazone ont été très utilisés pour accéder à une large gamme de dérivés cinnoliniques. En 2017, Xiao et Xu^[102] ont décrit une nouvelle stratégie de synthèse basée sur le développement d'une série de cinnolines **184** obtenues à partir des hydrazones substituées **183** en présence d'un catalyseur à base de cuivre dans le toluène (Schéma 64).

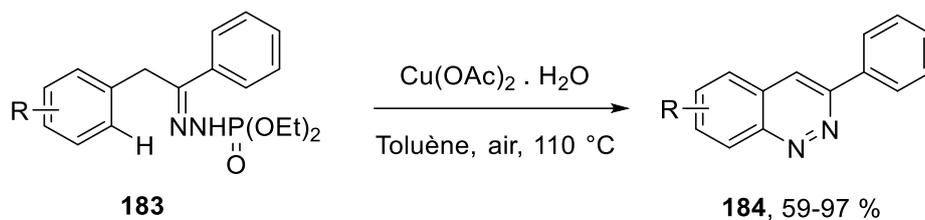


Schéma 64

Un an plus tard, une autre méthode a été mise au point dans le but de synthétiser des arylcinnolinones **187** à partir de dérivés hydrazoniques **185** et des acétoacétanilides **186** en présence de la triéthylamine.^[103] Pour ce faire, trois modes d'activation ont été testés tels que : le chauffage classique, la sonication et l'irradiation micro-onde. La réaction a conduit aux produits finaux avec de bons rendements dans les trois cas. Cependant il a été montré que les meilleurs rendements ont été obtenus en faisant la réaction sous irradiation micro-onde (Schéma 65).

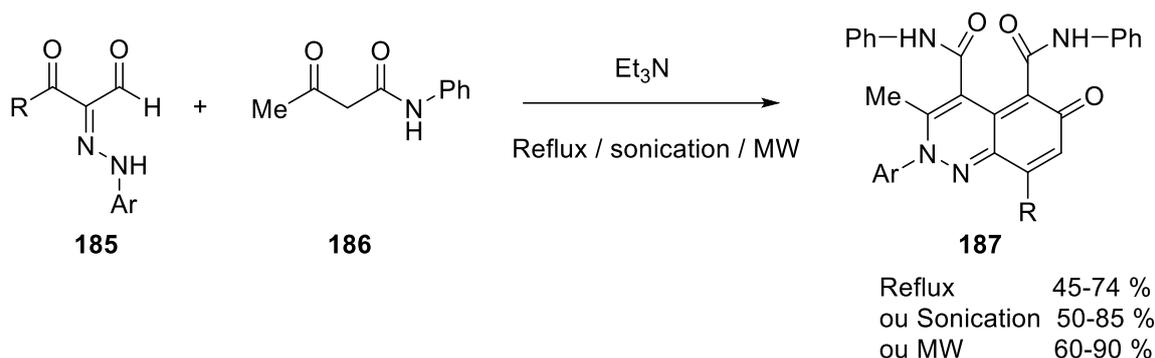


Schéma 65

Un groupe chinois^[104] a développé un procédé vert permettant la synthèse de nouvelles cinnolines substituées à partir de la 2-vinylaniline **188** et du *tert*-butyl nitrite (TBN) **189** via une réaction d'oxydation suivie d'une cyclisation dans l'éthanol. Dans ce procédé, le TBN joue un double rôle important : il est à la fois une source d'azote et un oxydant afin de synthétiser les produits souhaités **190** avec des rendements allant jusqu'à 88 % (Schéma 66).

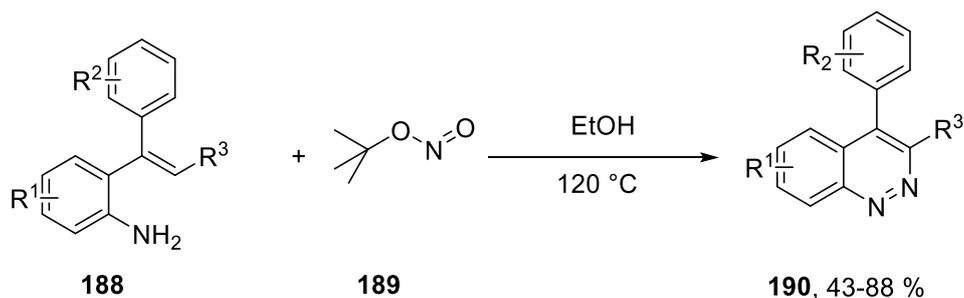


Schéma 66

Dans le même contexte de synthèse respectueuse de l'environnement, Khaligh et coll^[105] ont développé une nouvelle stratégie de synthèse des 4-amidocinnolines **193** à partir des dérivés de l'aniline **191**. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé le *t*-butyl nitrite en tant qu'agent de diazotation en combinaison avec la saccharine comme organocatalyseur écologique (Schéma 67).

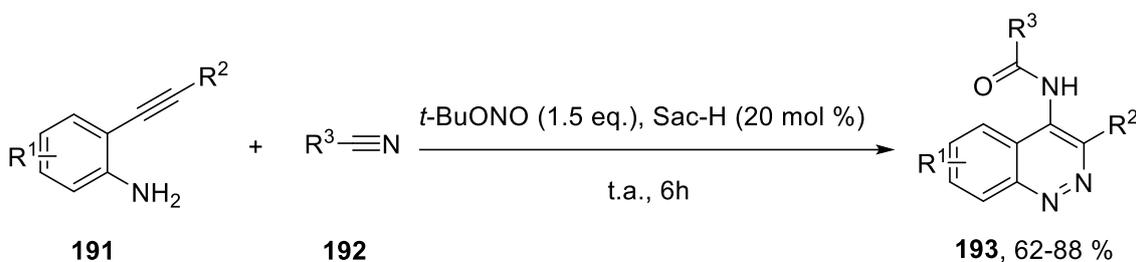


Schéma 67

Le mécanisme proposé par les auteurs débute par la formation du groupement nitroso qui est un électrophile doux ($^+\text{N}=\text{O} \leftrightarrow \text{N}=\text{O}^+$) à partir de la saccharine et du *t*-butyl nitrite (Schéma 68).

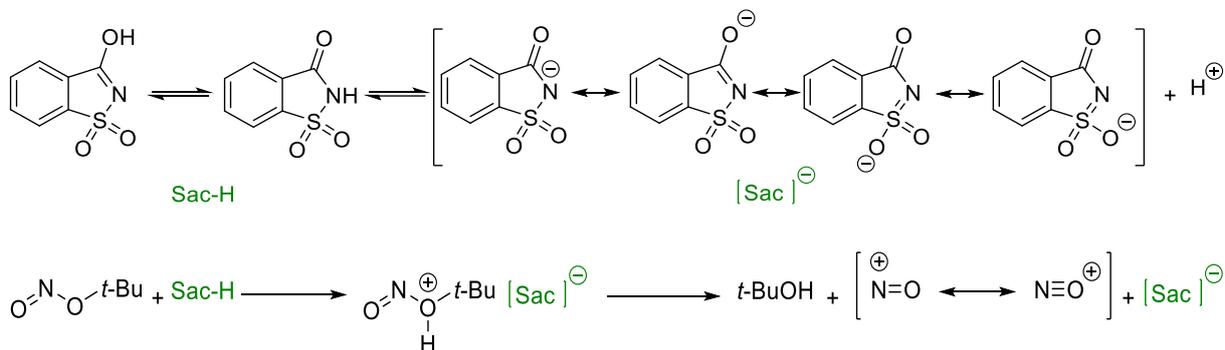


Schéma 68

L'espèce électrophile formée réagit avec l'arylamine pour donner le saccharinate d'*o*-alcynylphényldiazonium, suivie d'une délocalisation des charges au niveau du saccharinate

[Sac]⁻ qui a rendu le sel correspondant hautement stabilisé par résonance. Les 4-amidocinnolines ont été obtenues après une addition du composé nitrile à l'*o*-alcynylphényldiazonium suivie d'une cyclisation après une hydrolyse (Schéma 69).

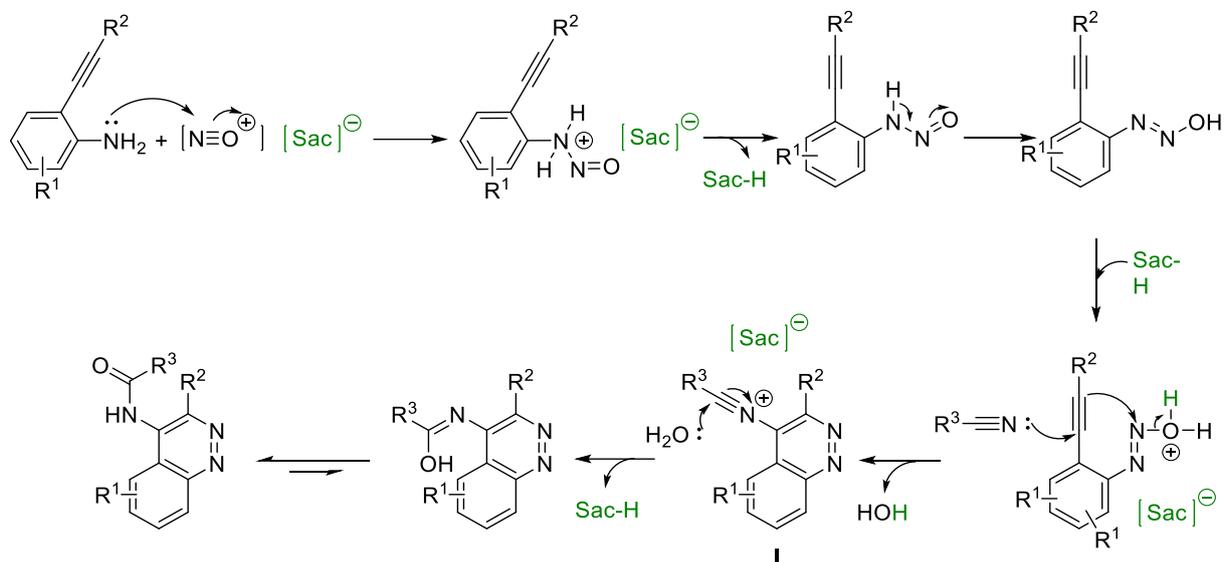


Schéma 69

En 2019, l'équipe de Miao et Wang^[106] a montré que l'acétate de cuivre en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) est un catalyseur efficace pour les réactions de cyclisation des arylsulfonylhydrazones **194**. Les dérivés cinnoliniques **195** ont été obtenus avec de bons rendements compris entre 51 et 82 % (Schéma 70).

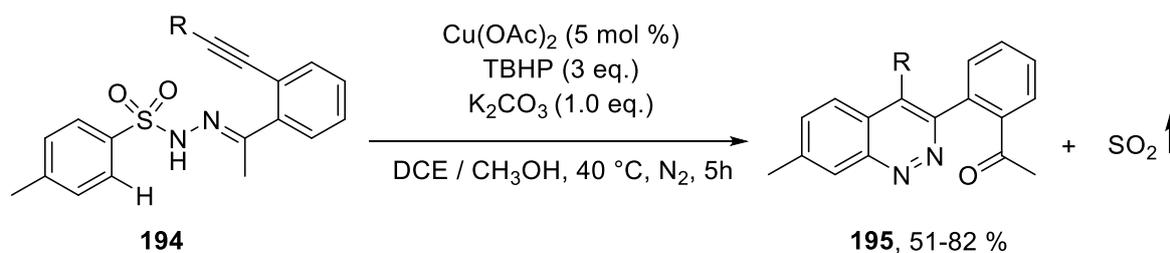


Schéma 70

IV.C.A partir d'arylhydrazine et de l'hydrazine

En 1998, l'équipe de Carotti^[107] a, quant à elle, réussi à préparer le dérivé tétrahydrocinnolinique **199** avec un bon rendement de 78 % en 3 étapes. La première étape consiste en la synthèse de la dicétone **197** correspondante à partir de la cyclohexénone **196** et le dérivé bromé **127**, suivie d'une condensation de l'hydrazine monohydrate sur la dicétone **197** afin d'obtenir le dérivé cinnolinique **198**. Ce dernier a conduit, suite à une oxydation, réalisée par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), au dérivé souhaité **199** (Schéma 71).

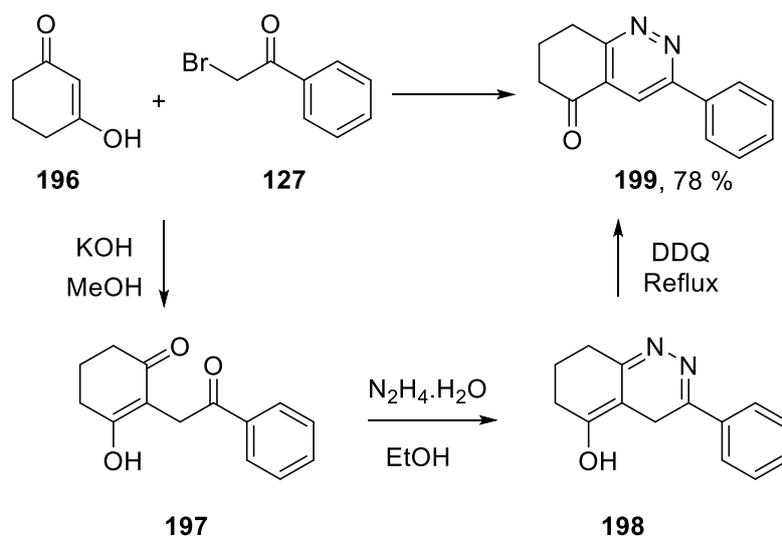


Schéma 71

La préparation des dérivés cinnoliniques à partir de l'hydrazine et ses dérivés constitue une des plus anciennes voies de synthèse les plus utilisées et développées. A titre d'exemple, en 2002 Fukumoto^[108] a développé une nouvelle stratégie de synthèse permettant l'accès à la cinnoline substituée **202** avec un rendement satisfaisant de 42 % *via* une réaction de cyclisation du tosylhydrazide **201**. Ce dernier, intermédiaire de la réaction, a été généré à partir de la dicétone **200** et le *p*-toluènesulfonylhydrazide (Schéma 72).

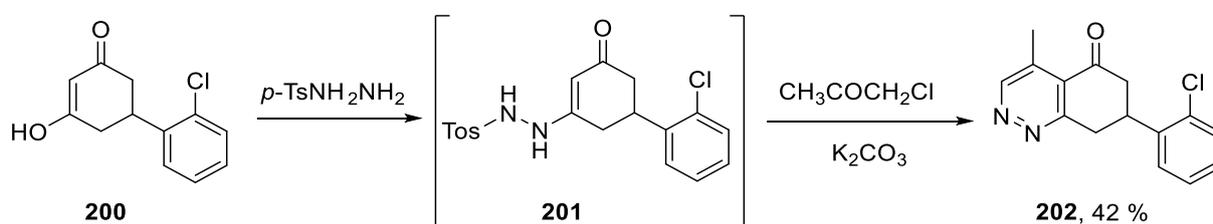


Schéma 72

En utilisant l'hydrazine monohydrate, Khalafy et son équipe^[109] ont pu synthétiser la cinnolinone substitué **205** à partir d'une réaction en un seul pot en partant de la 1,4-dicétone cyclique **113** et l'oxacétaldéhyde **203**. Ces deux derniers génèrent l'intermédiaire réactionnel **204**, après une élimination de H₂O qui, après l'addition de l'hydrazine et l'élimination de deux molécules H₂O, permet l'obtention du produit souhaité avec un rendement de 50 % (Schéma 73).

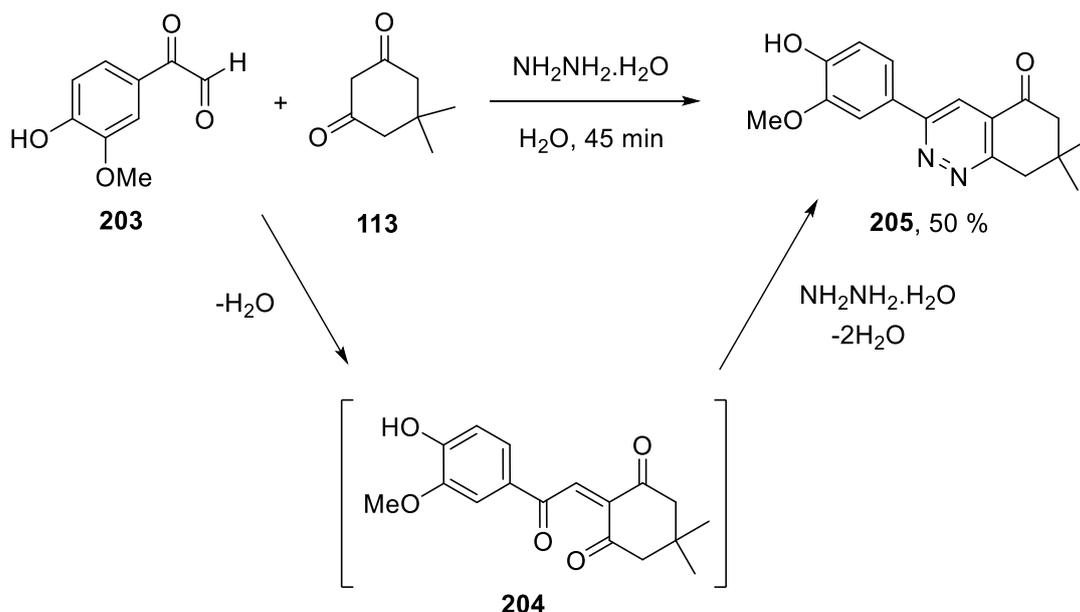


Schéma 73

En 2015, une méthode de synthèse de méthyltétrahydrocinnoline **207a** avec un bon rendement de 72 % en un seul pot, a été décrite par Chang et ses collaborateurs.^[110] En effet, l'indium (III) a été utilisé afin de catalyser la réaction de cycloaddition de l'hydrazine monohydrate sur l'alcynone **206** (Schéma 74).

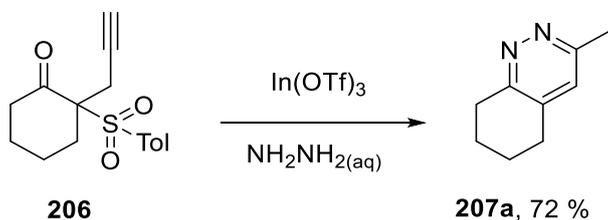


Schéma 74

Les boc-arylhydrazines **208** ont également montré une réactivité importante vis-à-vis des alcynes **209** en permettant la synthèse des cinnolines **210** avec des rendements allant jusqu'à 95 %. Dans le but de développer cette nouvelle alternative, un système catalytique alliant un complexe de rhodium (III) et de l'acétate de cuivre a été découvert par l'équipe de Wang (Schéma 75).^[111]

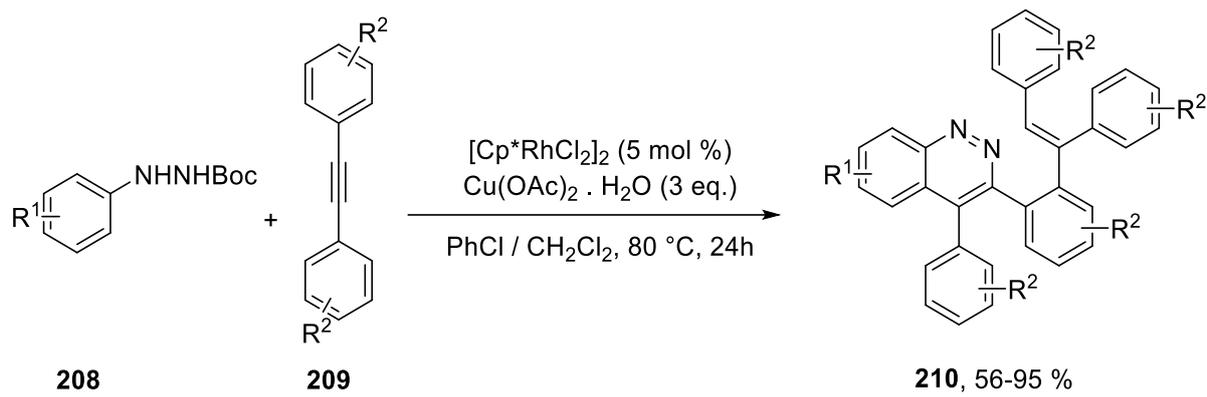


Schéma 75

Chapitre 2 : Synthèse des précurseurs

1,4-dicétones

Chapitre 2 : Synthèse des précurseurs 1,4-dicétones

Introduction

Les accepteurs de Michael sont des intermédiaires clés en synthèse organique permettant l'accès à plusieurs familles de composés hétérocycliques. Différentes méthodes de synthèse de ces accepteurs ont été rapportées dans la littérature.^[112-117] En particulier, nous nous intéresserons dans cette partie aux 1,4-dicétones, largement décrites ces dernières années, comme nous l'avons détaillé dans le chapitre précédent.

Pour cette étude, nous avons décidé d'utiliser deux voies de synthèse dans le but de préparer plusieurs exemples de 1,4-dicétones substituées. Pour ce faire, deux réactions utilisant des substrats différents ont été réalisées (Schéma 76).

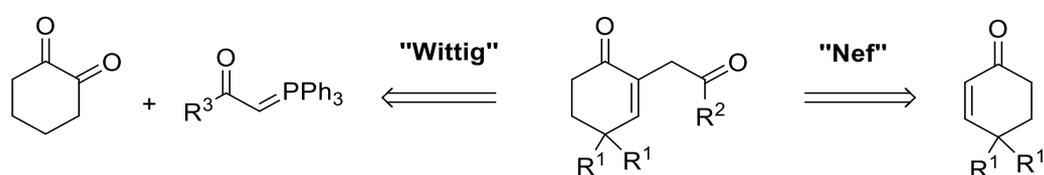


Schéma 76

Ces composés sont susceptibles d'introduire de nouvelles possibilités de synthèse en raison de la présence de 3 sites électrophiles, à savoir, les 2 carbonyles en positions 1 et 4 ainsi que le carbone en position β , sans oublier le caractère acide des hydrogènes en α des groupes carbonyles comme le montre la figure ci-dessous :



Figure 25.

Ces 1,4-dicétones ont été utilisées pour la synthèse de plusieurs dérivés cycliques et hétérocycliques. Nous citons dans ce qui suit quelques applications qui ont été décrites au cours de ces dernières années.

➤ 1,4-dicétones : applications en synthèse hétérocyclique

Les 1,4-dicétones ont été très utilisées en tant que précurseurs en synthèse organique afin de préparer des hétérocycles biologiquement actifs. Nous citons à titre d'exemple la synthèse

des furanes **212** avec des rendements compris entre 25 et 92 % à partir de 1,3,5-triaryl-2-alkylbutane-1,4-diones **211** en présence de l'acide *para*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) dans le toluène. Ces hétérocycles sont de bons ligands comme des récepteurs des œstrogènes ER α et ER β (Schéma 77).^[118]

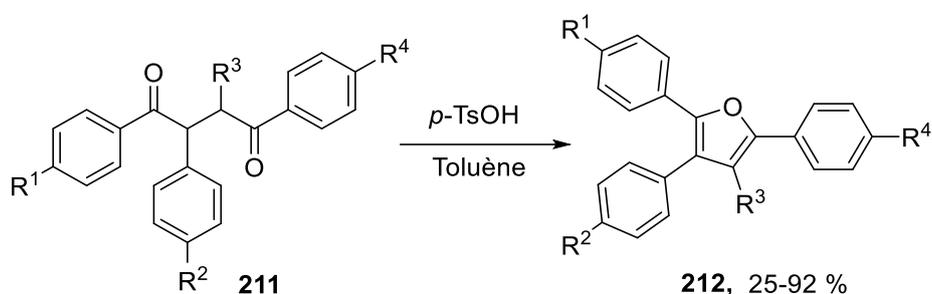


Schéma 77

En 2005, Jacobi et coll^[119] ont montré que les dihydrodipyrines **214** peuvent être synthétisées à partir des 1,4-dicétones **213** avec d'excellents rendements pouvant aller jusqu'à 86 % en utilisant l'ammoniac (NH₃). Les dihydrodipyrines sont utilisées en tant qu'intermédiaires pour la synthèse des hydroporphyrines dont beaucoup ont des activités biologiques très importantes (Schéma 78).

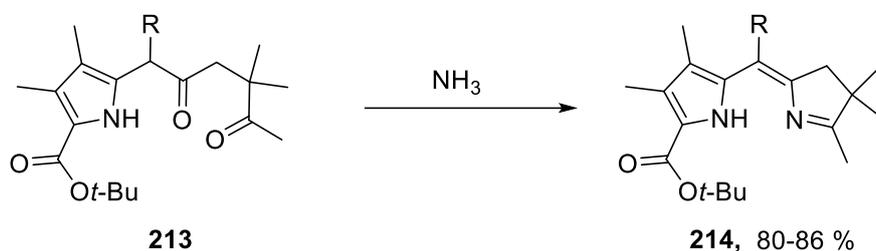


Schéma 78

L'accès aux dérivés pyrroliques **216** et furaniques **217** avec des rendements respectifs de 79 % et 76% en utilisant le même substrat de départ **215** a été mis au point par Alexakis et coll^[120] en 2014. Les deux dérivés hétérocycliques ont été obtenus sous irradiation microondes en opposant les 1,4-dicétones **215**, soit à la benzylamine en présence de l'acide acétique, soit en utilisant l'acide chlorhydrique dans l'éthanol (Schéma 79).

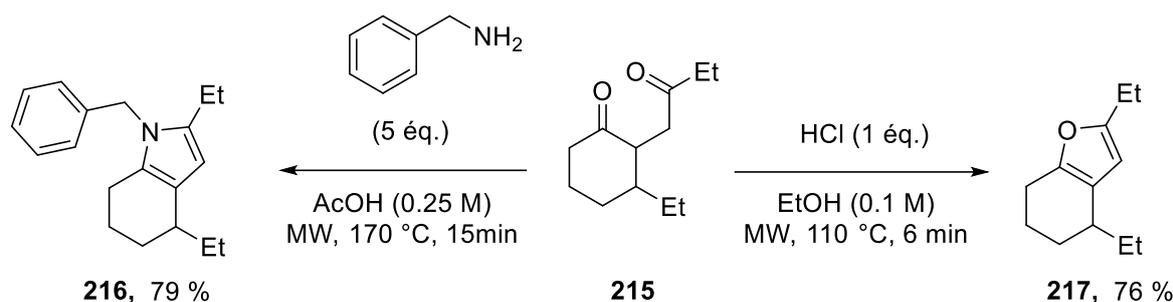


Schéma 79

Les dihydrofuranes jouent un rôle très important en synthèse organique. Ils sont utilisés comme intermédiaires pour la synthèse de plusieurs produits biologiquement actifs. Ils constituent aussi le noyau principal de plusieurs produits naturels. Dans ce contexte, une nouvelle stratégie de synthèse d'une série de 5-cyclohexylimino-2,5-dihydrofuranes **221** hautement fonctionnalisés a été développée par l'équipe de Anary-Abbasnejad^[121] en faisant réagir le cyanure de cyclohexyle **220**, les acétylènedicarboxylates de dialcyle **219** et les 1-aryl-2-ène-3-acétyl-1,4-dicétones **218** dans le dichlorométhane (Schéma 80).

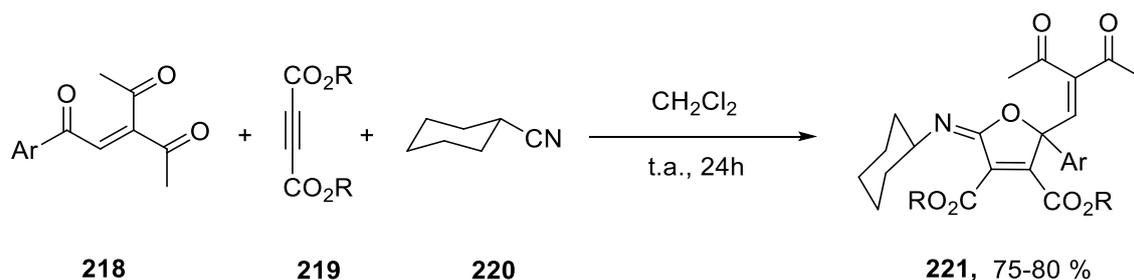


Schéma 80

Récemment en 2019, Uchuskin et coll^[122] ont développé une alternative de synthèse des nouveaux dérivés hétérocycliques possédant une activité pharmacologique importante en se basant sur la réaction de Paal-Knorr. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé les 1,4-dicétones **222** en présence du fer dans l'acide acétique afin de synthétiser des pyrrolo-diazépines **223** avec des rendements variables (Schéma 81).

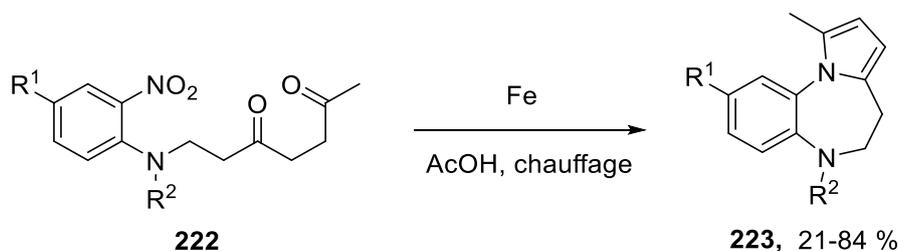


Schéma 81

Plusieurs méthodes de synthèse ont été décrites pour la préparation des dichrocéphones **A** et **B**, qui sont des sesquiterpènes triquinane cytotoxiques.^[123–125] Parmi ces méthodes, nous pouvons citer celle mise au point par Christmann et son groupe^[125,126] permettant l'accès aux intermédiaires **225** (propellanes) de la réaction avec des rendements compris entre 39 et 60 % à partir des dicétones correspondantes **224**. Cette étape est considérée comme l'étape clé de la réaction en utilisant un catalyseur à base de phosphore dans le 1,4-dioxane (Schéma 82).

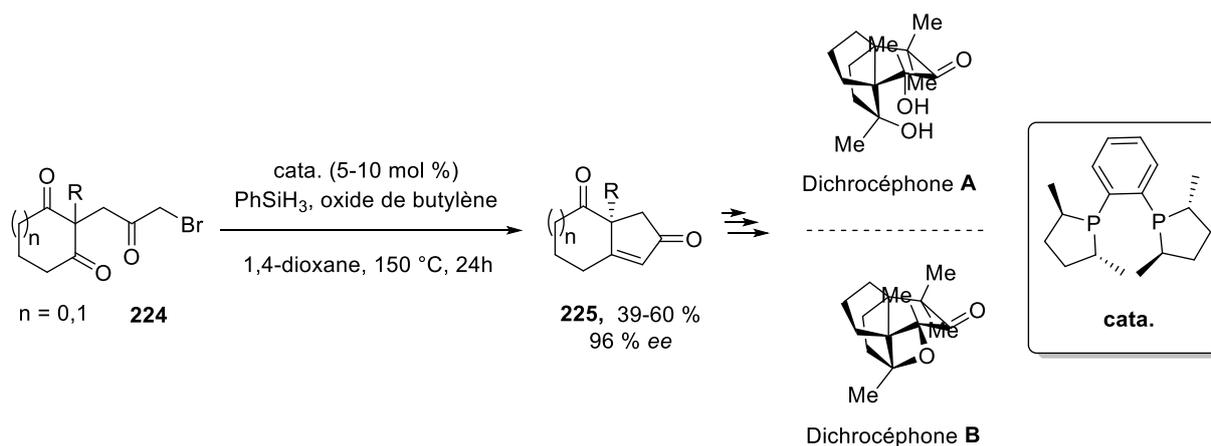


Schéma 82

I. Synthèse de 1,4-dicétones *via* la réaction de Nef

I.A. Rappels bibliographiques sur la réaction de Nef

I.A.1. Historique

En 1983, Konovalov a décrit une nouvelle réaction permettant la conversion du sel de potassium du 1-phénylnitroéthane en acétophénone souhaité en présence de l'acide sulfurique, nitrique ou acétique dilué. En continuité de ces travaux, le chimiste suisse John Ulric Nef^[127] a mis en évidence, pour la première fois en 1984, une réaction d'hydrolyse acide permettant la conversion d'un sel nitroalcane primaire ou secondaire en carbonyle. Pour ce type de réaction, l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique ont donné les mêmes résultats. Pour ce faire deux exemples ont été décrits (Schéma 83).

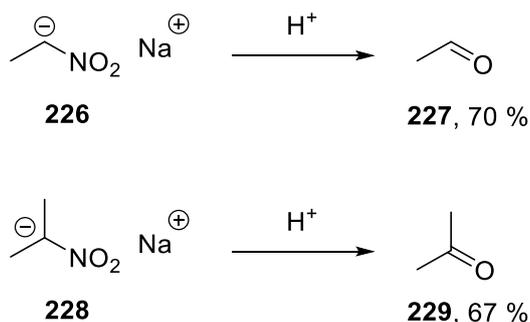


Schéma 83

➤ Mécanisme réactionnel

La réaction classique de Nef implique l'hydrolyse des nitroalcanes **230** conduisant à la formation de l'intermédiaire **231** suite à une déprotonation en milieu basique. L'intermédiaire formé donne l'acide nitronique **I**, suite à une protonation en milieu acide, qui donne l'ion iminium **II** par la suite. L'ajout d'eau au milieu fournit l'intermédiaire **III** qui conduit à la formation du produit final **232** et le nitroxyde (Schéma 84).^[128,129]

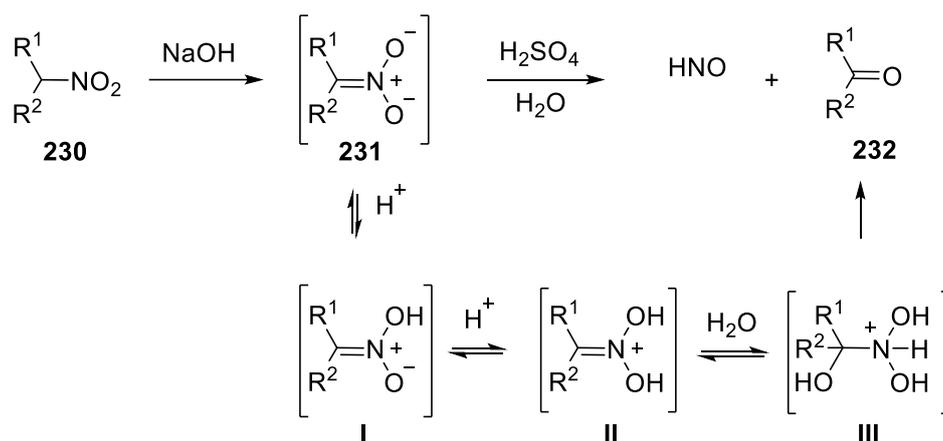


Schéma 84

Depuis sa découverte, la réaction de Nef a été très exploitée pour la génération des molécules hautement fonctionnalisées *via* une méthode oxydante ou réductrice (Schéma 85).^[129,130] Le clivage de la liaison C=N peut être effectué sur les nitronates **B** obtenus à partir des nitroalcanes **A** dans des conditions oxydantes en utilisant un milieu basique. Des réactifs réducteurs peuvent être aussi utilisés directement sur les nitroalcanes **A** en utilisant des solutions aqueuses de TiCl₃ conduisant à la formation de l'oxime **C** ou le carbonyle **D**.^[131]

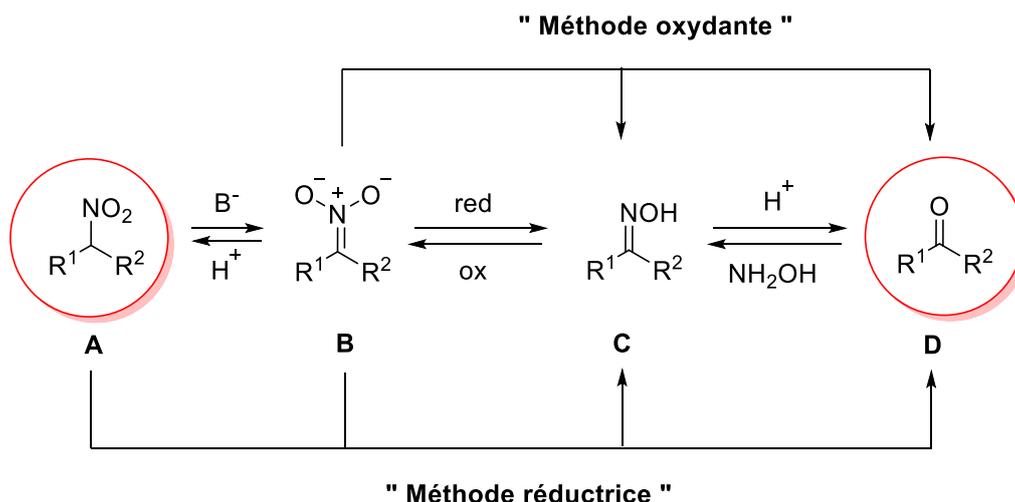


Schéma 85

I.A.2. Méthode oxydante

➤ NaNO₂

En 2003, l'équipe d'Alexakis^[132] a décrit une méthode oxydante de la réaction de Nef en utilisant le nitrite de sodium NaNO₂ avec le nitrite d'isoamyle dans le DMSO à température ambiante. La cétone correspondante **234** est obtenue avec un rendement satisfaisant de 54 % à partir du dérivé nitré **233** (Schéma 86).

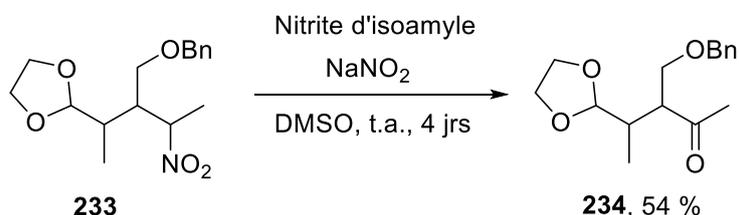


Schéma 86

Une autre approche, s'appuyant sur la méthode de Palomo^[133] a permis d'élaborer une nouvelle stratégie pour aboutir à des esters méthyliques. Cette conversion a été réalisée dans le DMSO en présence de NaNO₂ et l'acide acétique à 40 °C, suivie d'une méthylation en présence de triméthylsilyldiazométhane dans le méthanol permettant l'accès à l'ester (*R*)-phénylglycineméthylé **236** protégé par *N*-Boc avec un bon rendement de 80 % (Schéma 87).

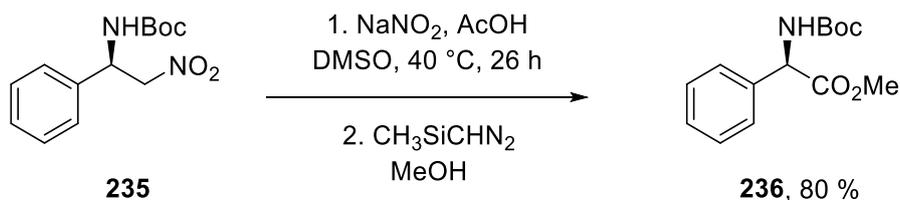


Schéma 87

Grâce à l'utilisation du nitrite de sodium et de l'acide acétique dans le DMF à haute température, les nitro-amines **237** ont été convertis en leurs amino-cétones **238** correspondantes avec des rendements satisfaisants compris entre 47 et 61 %. Cette méthode permet aussi l'accès aux amino-acides à partir des nitro-amines correspondantes (Schéma 88).^[134]

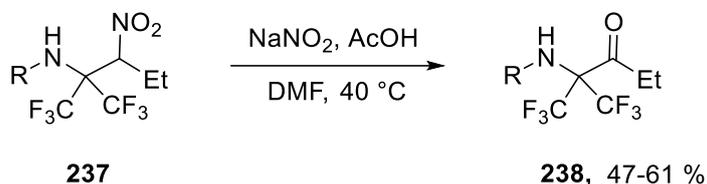


Schéma 88

➤ Ozonolyse

Une nouvelle méthode de synthèse stéréosélective de la tétradotoxine **241** optiquement active a été décrite en se basant sur la réaction de Nef. L'étape clé de la réaction est la transformation du groupe nitro du dérivé **239** en cétone correspondante **240** avec un bon rendement de 79 % en présence d'ozone (Schéma 89).^[135]

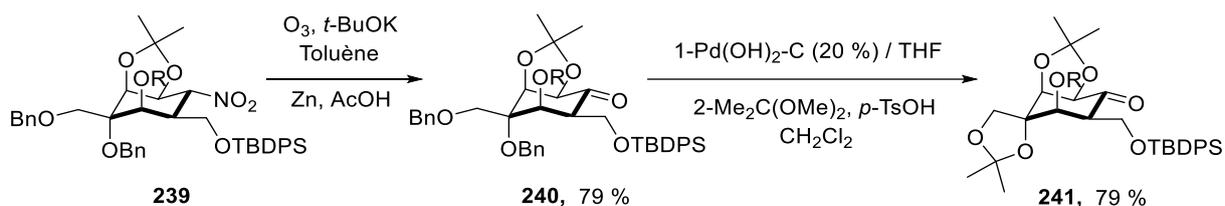


Schéma 89

En 2014, Kim^[136] a également décrit l'utilisation d'ozone dans une réaction de Nef. Ce processus commence par une réaction d'addition du dérivé nitré **243** sur l'hydroxyoxazolidine **242** dans le THF à température ambiante en présence de la DMAP afin de donner le produit souhaité **244**. Cette étape est suivie par une oxydation réalisée à -78 °C dans le méthanol conduisant à la formation de l'ester correspondant **245** avec un excellent rendement de 85 % (Schéma 90).

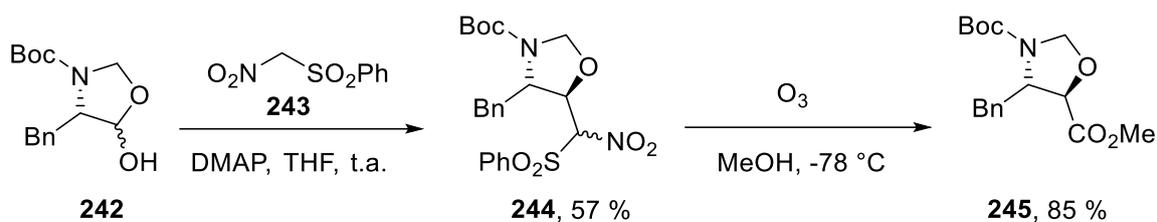


Schéma 90

➤ Autres réactions

L'équipe de Krawczyk^[137] a développée en 2006 une méthode pour la préparation de nouveaux hydroxysuccinimides **248** avec de bons rendements *via* la réaction de Nef en chauffant dans l'eau les acides nitroalcanoïques **246**. La réaction conduit à la formation de l'acide *N*-hydroxysuccinimique correspondant **247** (intermédiaire de la réaction), suivie d'une cyclisation et épimérisation après la libération d'H₂O (Schéma 91).

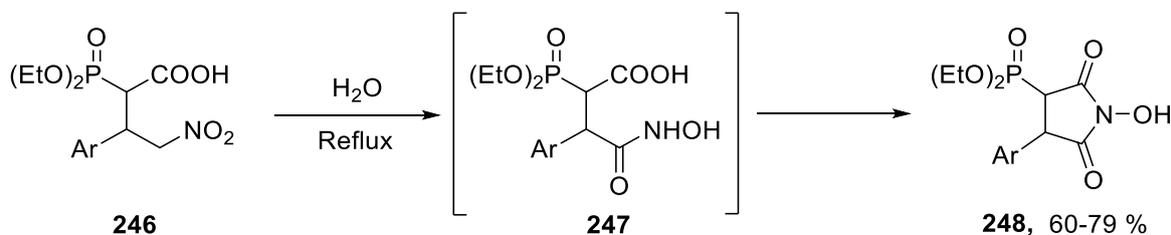


Schéma 91

Cosio et coll^[138] ont, quant à eux, développée une synthèse de pyrrolones **251** en deux étapes. La première est basée sur l'oxydation des δ -nitrocétones **249** en leurs δ -cétoacides correspondants **250** avec des rendements compris entre 47 et 82 %. La deuxième étape consiste en une cyclisation en présence d'amines primaires et de l'acide acétique sous irradiation microondes afin d'aboutir aux produits désirés avec des rendements allant jusqu'à 96 % (Schéma 92).

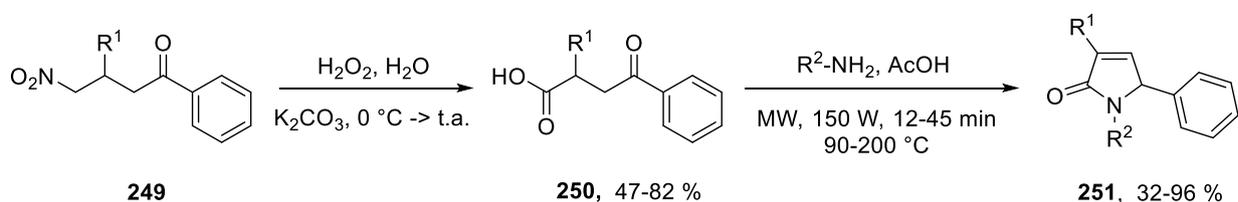


Schéma 92

En 2014, l'équipe de Kozłowski^[139] a montré que les 2-arylnitroacétates **252** peuvent donner les α -cétoesters **253** correspondants *via* une réaction d'oxydation de Nef avec de bons

rendements, compris entre 51 et 86 %. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé le fluorure de tétra-*n*-buthylammonium (TBAF) en présence d'iodométhane et de fluorure de potassium dans le THF (Schéma 93).

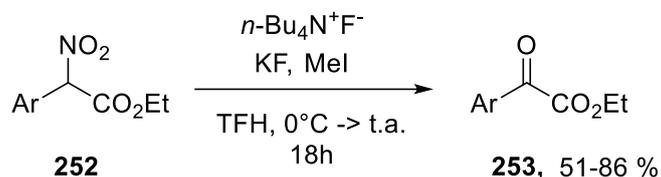


Schéma 93

Dans la continuité de ces travaux, la même équipe^[140] a développé une autre méthode afin de synthétiser les arylcétone **257** à partir des nitroalcanes correspondants **256** avec des rendements satisfaisants. Ce processus se fait en deux étapes dont la première est une arylation en présence d'un catalyseur au palladium, suivie d'une deuxième étape d'oxydation (Schéma 94).

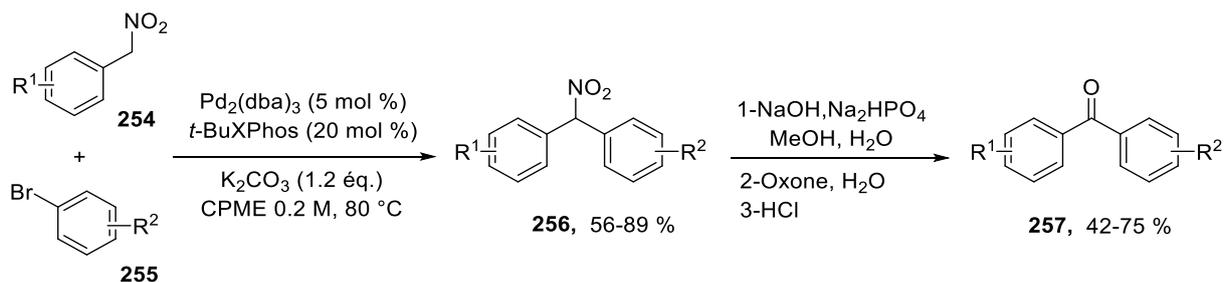


Schéma 94

Une autre méthode a été développée par Hayashi.^[141] Elle permet la conversion des nitroalcanes **258** en cétones **259** correspondantes avec de bons rendements. La réaction a été réalisée dans des conditions légèrement basiques en utilisant le tertiobutylate de potassium en milieu oxygéné dans le DMF (Schéma 95).

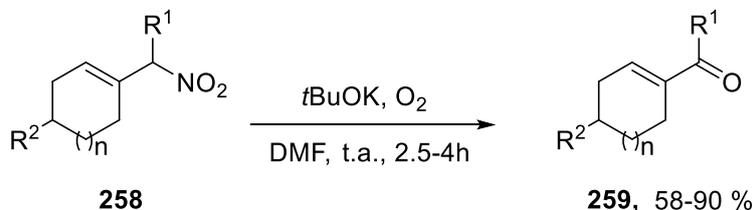


Schéma 95

I.A.3. Méthode réductrice

➤ TiCl_3

Plusieurs méthodes réductrices de la réaction de Nef ont été développées en parallèle des méthodes oxydantes. Dans ce cadre, le trichlorure de titane TiCl_3 a été utilisé afin de générer l'aldéhyde **261** avec un rendement de 70 %.^[142] La réaction a conduit en présence de méthylate de sodium dans le méthanol au nitronate **IV**, qui a donné le nitronate de titane **V** en ajoutant le chlorure de titane (III). Ce dernier intermédiaire a conduit à l'oxime **VI** après une réduction. L'oxime formée a été réduite en imine correspondante **VII** qui a donné le produit final **261** suite à une hydrolyse en milieu aqueux (Schéma 96).

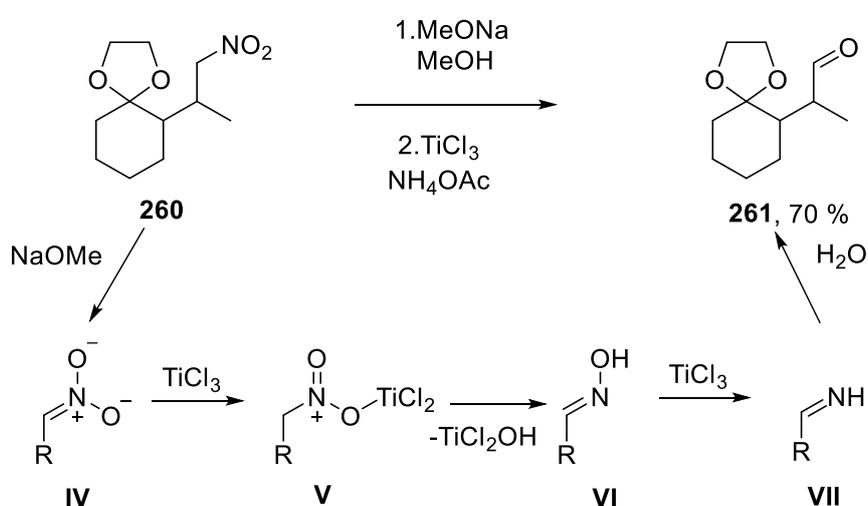


Schéma 96

Le chlorure de titane (III) a été utilisé également afin d'accéder aux dérivés de 1,4-dione **265**. Ces derniers peuvent être formés en deux étapes dont la première est une réaction d'addition des nitroalcanes **263** sur l'énone **262** catalysée par le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) à température ambiante. La deuxième étape conduit aux produits souhaités **265** avec de bons rendements allant jusqu'à 83 % suite à une conversion du groupe nitro en carbonyle correspondant (Schéma 97).^[143]

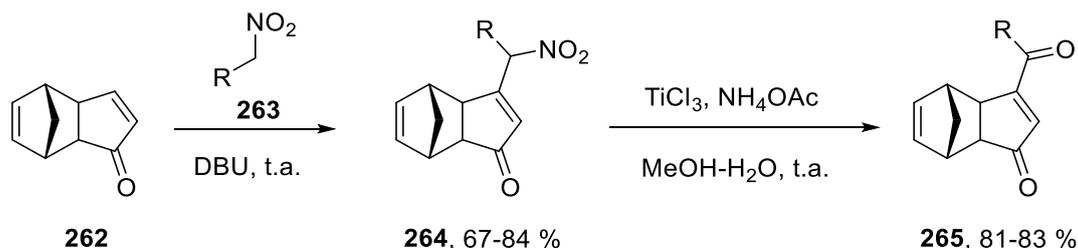


Schéma 97

La formation des bactériochlorines **268**, principaux chromophores permettant la transduction de l'énergie dans les bactéries photosynthétiques, a été développée par l'équipe de Lindsey.^[29] Ce procédé contient plusieurs étapes dont une étape intermédiaire qui est la synthèse de dicétones **267** à partir des nitrocétones correspondantes **266** via la réaction de Nef (Schéma 98).

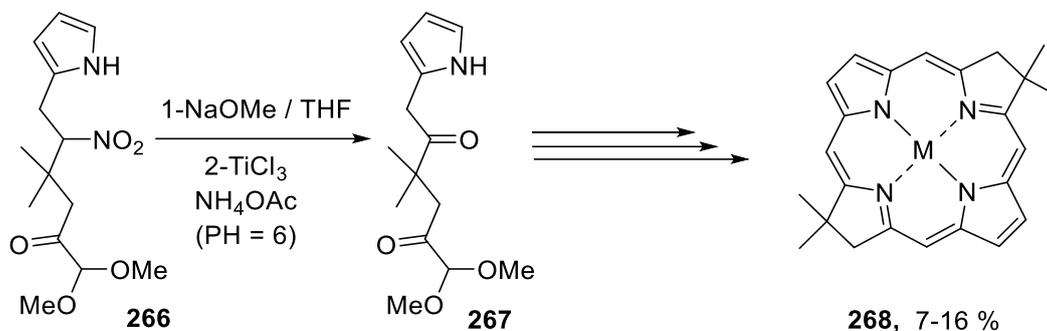


Schéma 98

➤ Fer (Fe)

La conversion des nitroalcènes en dérivés carbonylés peut également être réalisée en utilisant du fer en présence de l'acide acétique. Dans ce cadre, Giri et ses collaborateurs^[144] ont développé une nouvelle stratégie de synthèse des arylpropanones **270** avec des rendements compris entre 75 et 82 % à partir des nitropropènes correspondantes **269** (Schéma 99).

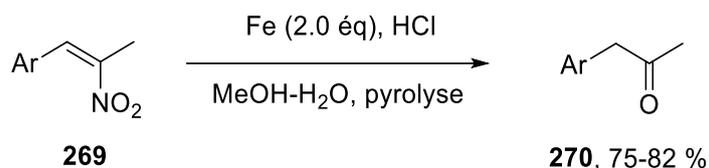


Schéma 99

En 2014, le groupe de Natu^[145] a, quant à lui, décrit une méthode de synthèse pour la première fois de (±) 9-déméthoxyeleutherine **329** et (±) 9-déméthoxyisoeleutherine **330**, analogues des antibiotiques naturels pyranonaphtoquinones eleutherine et isoeleutherine, avec des rendements satisfaisants. Cette réaction débute par la réaction de Nef (étape clé de la réaction), suivie d'une réaction de réduction du groupe cétone en groupe alcool correspondant et d'une cyclisation en milieu acide (Schéma 100).

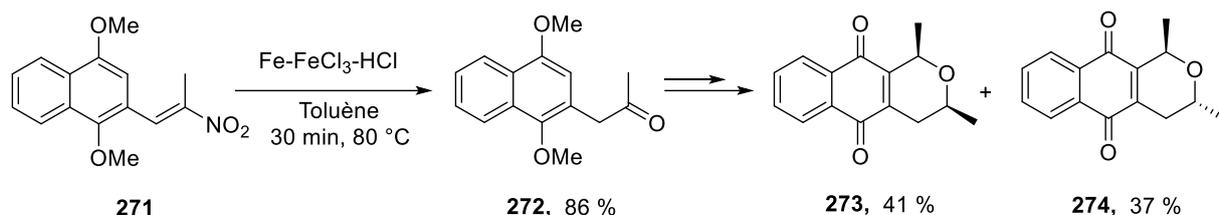


Schéma 100

Plusieurs méthodes de préparation de 1,4-dicétones ont été développées ces dernières années. Plusieurs travaux concernant la synthèse des 1,4-dicétones acycliques (Schéma 101) ont été effectués dans le laboratoire SOHeS de l'Université de Tunis El-Manar. Pour ce faire, les dérivés nitrés **275** ont été convertis en cétones correspondantes **276** en milieu acide à -50°C en présence de méthylate de sodium et de méthanol. Cette réaction de Nef a conduit aux composés finaux avec des rendements compris entre 50 % et 75 %.^[146]

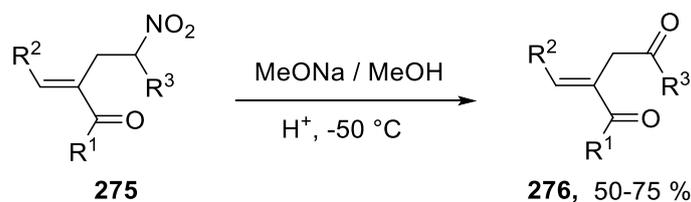


Schéma 101

Ces résultats nous ont encouragés à reprendre cette stratégie afin d'accéder aux 1,4-dicétones à partir de la cyclohexénone et ses dérivés.

I.B. Résultats et discussion concernant la synthèse des 1,4-dicétones *via* la réaction de Nef

La synthèse des dérivés hétérocycliques visés implique de disposer d'une large gamme de 1,4-dicétones. Parmi les méthodes de choix figure la réaction de Nef.^[146] La stratégie de synthèse envisagée se compose de quatre étapes en partant de la cyclohexénone (et dérivés) **277** avec comme dernière étape une réaction de Nef (Schéma 102).

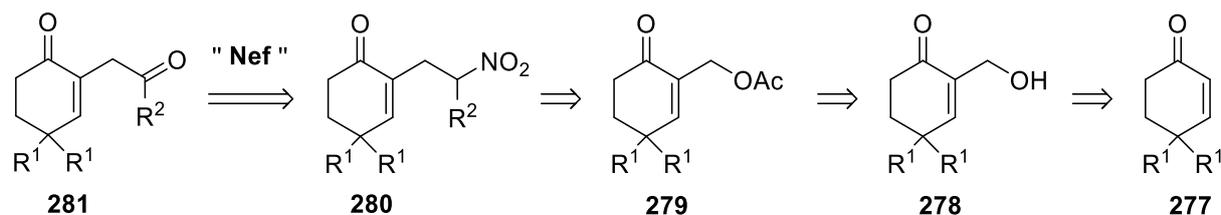


Schéma 102

Cette suite réactionnelle commence par la synthèse de l'adduit de Baylis-Hillman **278** à partir de la cyclohexénone **277**. La fonction alcool est ensuite transformée en fonction acétate (composé **279**), plus réactive, permettant l'insertion d'un groupement nitro et R² par substitution nucléophile avec un nitroalcane (composé **280**). Puis, la réaction de Nef permet de transformer la liaison C-NO₂ en C=O et ainsi obtenir les 1,4-dicétones **281**.

I.B.1. Synthèse des adduits de Baylis-Hillman

Comme mentionné précédemment, l'objectif est de synthétiser les 1,4-dicétones à partir de la cyclohexénone et de ses dérivés. La première étape est une réaction entre l'énone cyclique **277a** ou **277b** avec un excès de formaldéhyde aqueux en présence de 10 % molaire de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le THF à température ambiante. Ceci permet d'obtenir les adduits de Baylis-Hillman correspondants **278a** et **278b** avec des rendements de 80 et 82 % (Schéma 103).^[147]

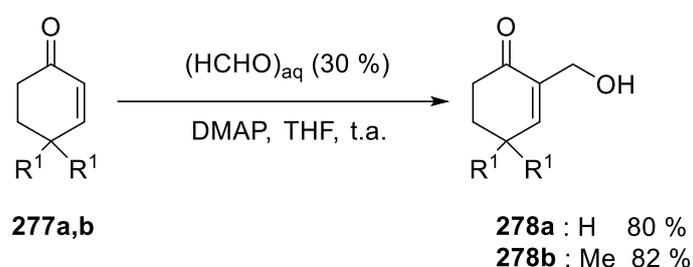


Schéma 103

➤ Mécanisme réactionnel

Le processus débute par une addition nucléophile de type Michael de la DMAP sur la double liaison la plus activée du composé **277** engendrant le zwitterion **E**, lequel par attaque nucléophile sur l'aldéhyde fournit le zwitterion **F**, qui, par prototropie suivie d'une élimination de la DMAP, conduit à l'alcool allylique **278** (Schéma 104).

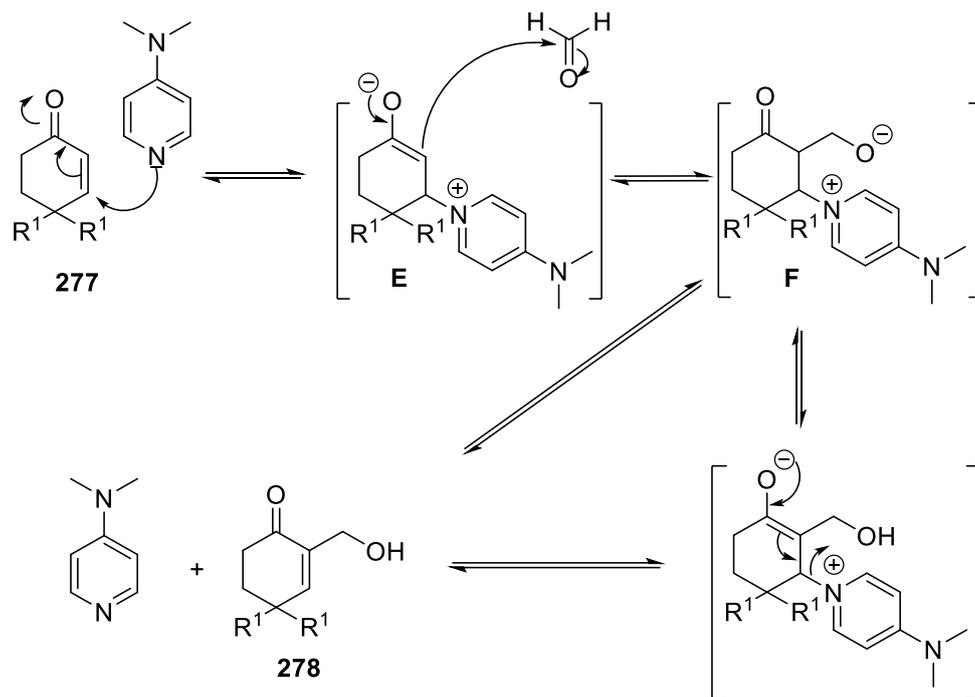


Schéma 104

I.B.2. Synthèse des acétates

En vue de transformer le groupe hydroxyle en un groupe partant tel que l'acétate, nous avons fait appel à une réaction d'acétylation de l'adduit de Baylis-Hillman **278** par l'anhydride acétique catalysée par la DMAP afin de conduire à la formation des produits acylés **279a,b** avec des rendements de 80 et 82 % (Schéma 105).^[148]

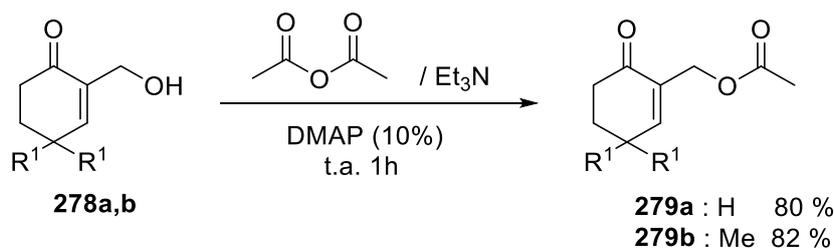


Schéma 105

➤ Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel le plus probable de cette estérification peut être décrit en 3 étapes : la première consiste en une acylation de la DMAP par l'anhydride acétique. L'acétyl pyridinium **G** formé réagit alors avec l'alcool **278** pour former l'ester correspondant **279**. Enfin, la régénération du catalyseur a lieu par l'intervention de la triéthylamine (Schéma 106).^[149]

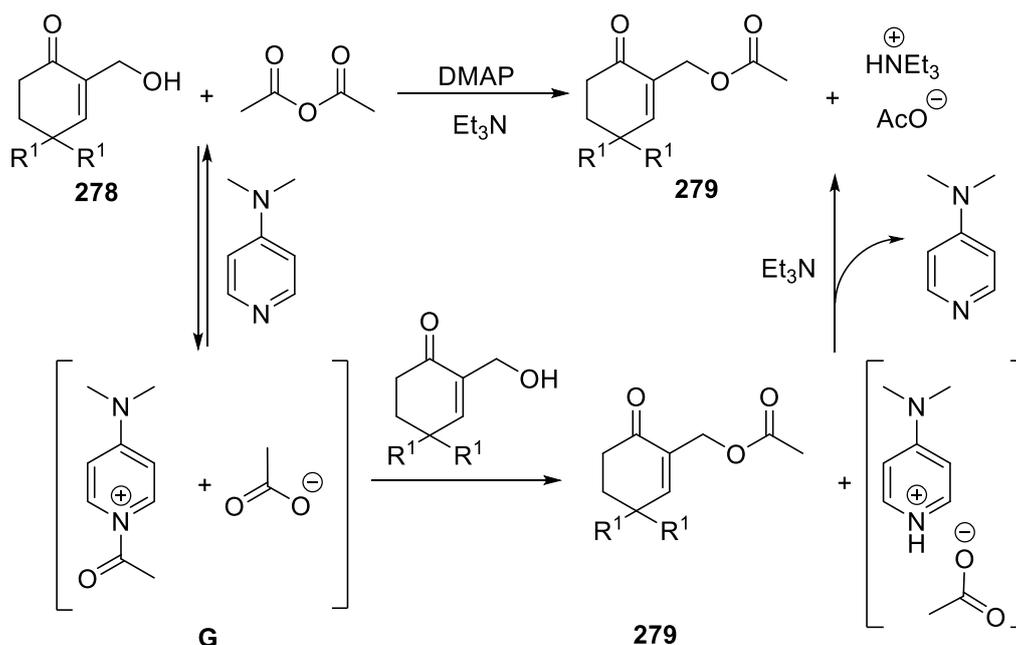


Schéma 106

I.B.3. Synthèse des nitroénones

Les nitroénones nécessaires à la réaction de Nef ont été obtenues à partir des dérivés **279a** et **279b**, en substituant le groupe acétate par un nitroalcane en présence de la triéthylamine et à reflux de l'éthanol. La réaction a conduit à la formation des nitroénones correspondantes **280a-d** avec des rendements compris entre 48 et 59 % (Schéma 107).^[150] Lors de l'utilisation du phénylnitroéthane **282e**, la réaction n'a pas conduit à la formation du composé **280e** mais à la formation d'un mélange complexe.

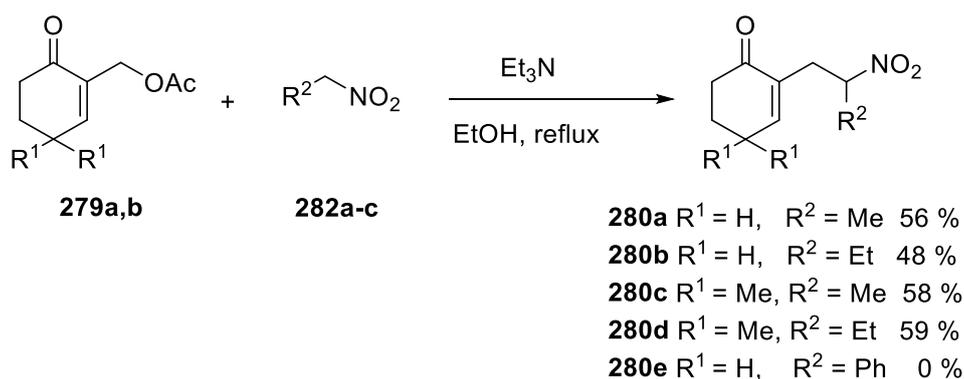


Schéma 107

Sur le plan mécanistique, deux processus sont possibles. On peut envisager une substitution nucléophile de type soit S_N2, soit S_N2' du groupe acétate par le nitroalcane utilisé. En faisant appel à la spectroscopie RMN du proton, il est clair que le processus S_N2' est à

écarter. En effet, nous avons remarqué l'absence de signaux pouvant être attribués aux deux protons éthyléniques. La réaction conduit exclusivement à la formation du produit **280** issu d'une S_N2 (Schéma 108).

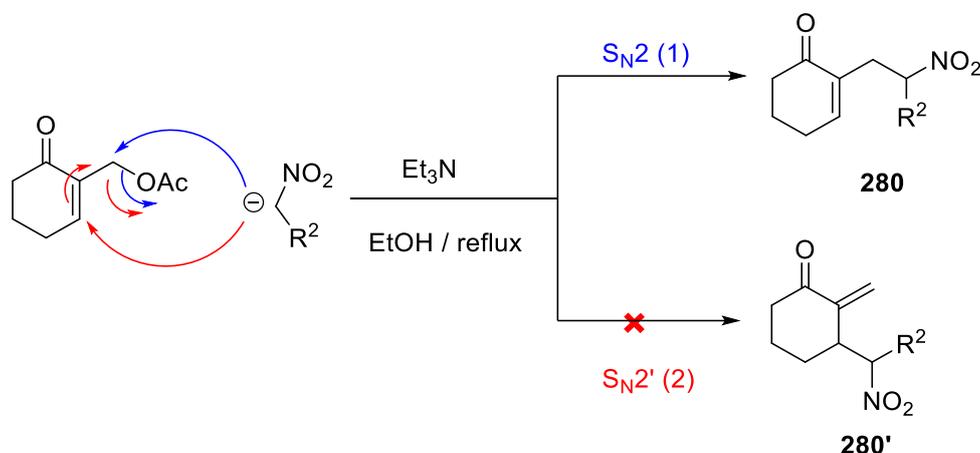


Schéma 108

I.B.4. Synthèse des 1,4-dicétones *via* la réaction de Nef

La dernière étape de cette suite réactionnelle est une conversion des nitroétones en leurs cétones correspondantes *via* la réaction de Nef. En effet, les 1,4-dicétones **281a-d** ont été obtenues en faisant réagir les nitroétones **280a-d** avec l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, suivie d'une hydrolyse par une solution d'acide sulfurique à -50 °C (Schéma 109).

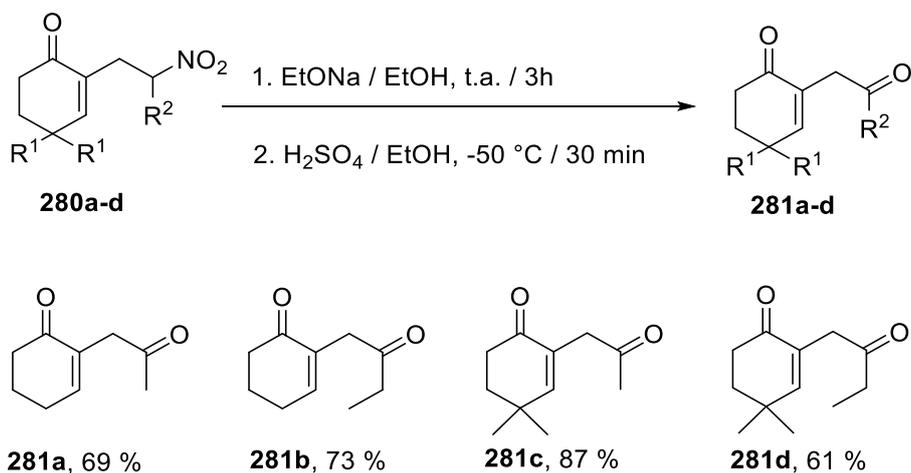


Schéma 109

➤ Mécanisme réactionnel

Le mécanisme débute par une transformation des dérivés nitrés **280** en présence de l'éthylate de sodium en leurs anions nitronates correspondants. Ces derniers, en présence

d'acide sulfurique H_2SO_4 à $-50\text{ }^\circ\text{C}$, conduisent après hydrolyse aux γ -dicétones **281** (Schéma 110).^[146]

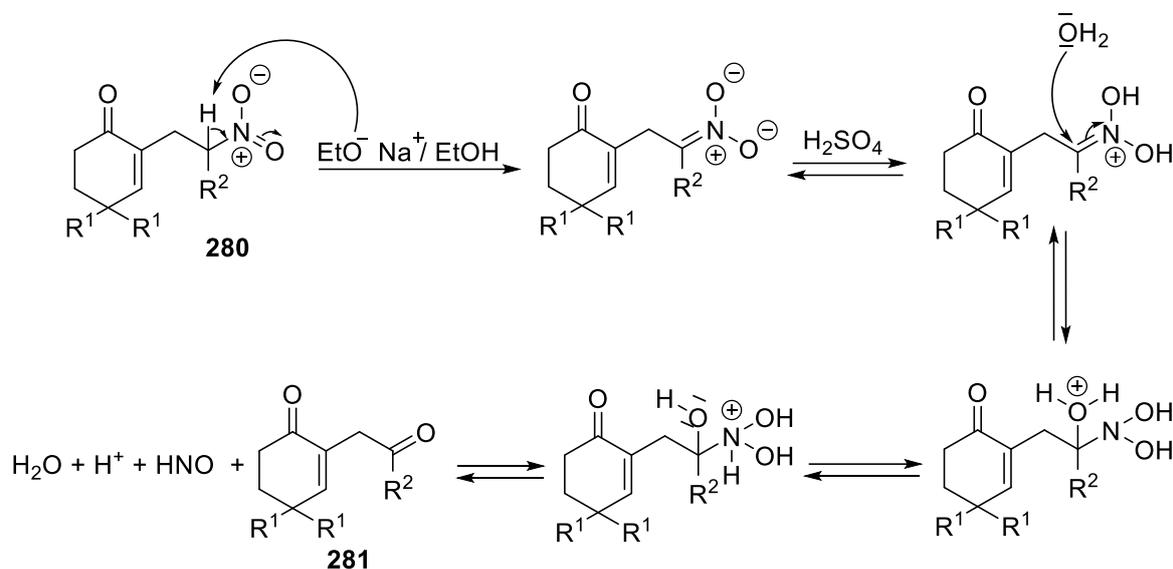


Schéma 110

Bien que cette stratégie de synthèse ait conduit à la formation des 1,4-dicétones diversement substituées en position R^1 et R^2 , elle reste néanmoins limitée de par la disponibilité des nitroalcanes et le nombre d'étapes qui réduit le rendement global de la réaction qui se situe entre 23 % et 34 %. L'étape limitante de cette réaction est la formation des nitroalcanes avec des rendements plafonnant à 59 %. Cette réaction mérite d'être reprise en utilisant notamment d'autres groupes partants à la place du groupe acétate (OAc) tels que OPy ou OTf. De plus, elle ne permet pas la synthèse des 1,4-dicétones avec un $\text{R}^2 = \text{Ph}$.

II. Synthèse des 1,4-dicétones *via* la réaction de Wittig

La synthèse des 1,4-dicétones *via* la réaction de Nef étant fortement limitée de par la disponibilité ainsi que la réactivité du dérivé nitré, il nous a paru indispensable de trouver une autre voie pour leurs synthèses afin d'obtenir plus de diversité structurale. Nous avons donc décidé de recourir à la réaction de Wittig qui offre un accès beaucoup plus simple et efficace aux 1,4-dicétones à travers un accès rapide à un panel d'ylures diversement substitués.

II.A. Rappels bibliographiques sur la réaction de Wittig

II.A.1. Historique

La réaction de Wittig^[151] est la méthode la plus utilisée pour la génération des alcènes substitués en transformant une liaison $\text{C}=\text{O}$ en une liaison $\text{C}=\text{C}$. Ces dérivés éthyléniques sont formés suite à une addition nucléophile d'un ylure de phosphonium (appelé aussi réactif de

Wittig) sur un dérivé carbonyle qui peut être une cétone ou un aldéhyde (Schéma 111).^[152]
L'ylure peut être présenté sous sa forme ionique ou en tant qu'ylène.

Cette réaction a été découverte par George Wittig qui a reçu le prix Nobel de chimie en 1979.

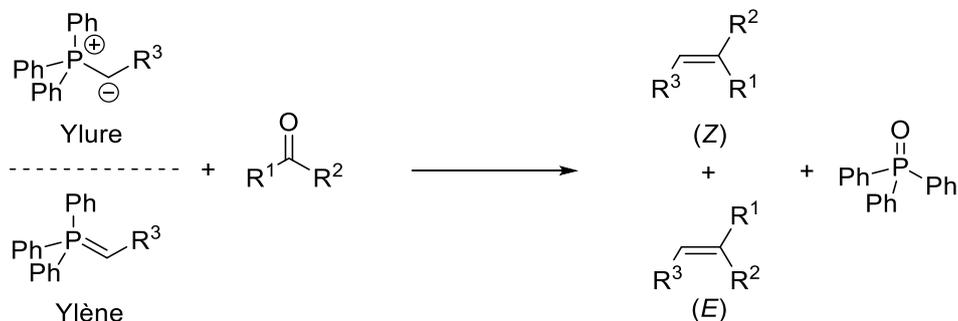


Schéma 111

➤ Mécanisme réactionnel

Le mécanisme proposé débute par une addition nucléophile de l'ylure **284** sur le carbonyle du composé **283** conduisant à la formation de bétaine de phosphore **285**. Cette étape est suivie d'une cyclisation afin de donner l'oxaphosphétane **286** qui conduit au dérivé ethylénique **287** avec l'oxyde de phosphine **288** après un réarrangement (Schéma 112).^[153]

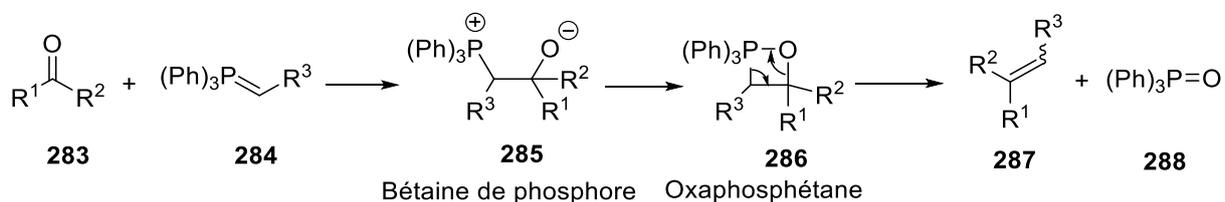


Schéma 112

II.A.2. Stéréochimie de la réaction de Wittig

La stéréochimie des dérivés ethyléniques issus de la réaction de Wittig est déterminée par la nature des ylures de phosphonium utilisés (Figure 26). Un ylure stabilisé conduira majoritairement à la formation de l'alcène de configuration *E* et un ylure non-stabilisé conduira majoritairement à la formation de l'alcène de configuration *Z*.

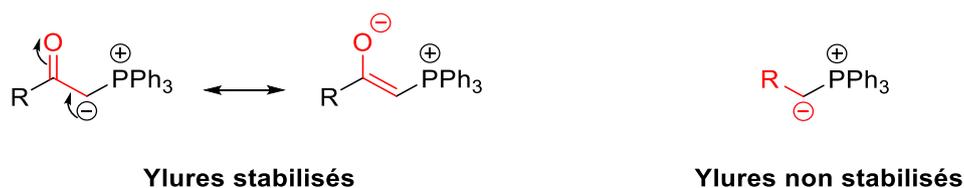


Figure 26.

- ❖ Ylures stabilisés : Si le substituant R^3 est un groupe électroattracteur (ester, nitrile, sulfone...), l'ylure est désigné stable et moins réactif (Figure 27). Dans ce cas, ils ne réagissent qu'avec les aldéhydes et l'oxaphosphétane *trans*, isomère le plus stable, est formé. Les alcènes formés sont préférentiellement de configuration (*E*).^[154]

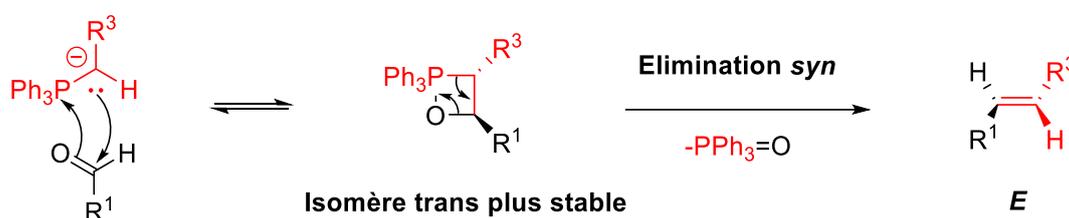


Figure 27.

- ❖ Ylures non-stabilisés : Si le substituant R^3 est un groupe alkyle, l'ylure est considéré comme étant non stabilisé et réactif (Figure 28). La formation de l'oxaphosphétane, dans lequel les interactions stériques sont minimisées (R^1 et R^3 *cis*), est irréversible. Ainsi, l'élimination *syn* de l'oxyde de triphénylphosphonium ($PPh_3=O$) favorise la synthèse préférentielle des alcènes (*Z*).^[154]

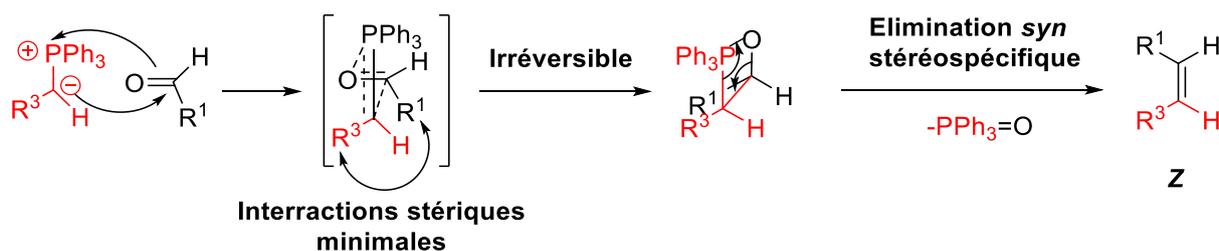


Figure 28.

II.A.3. Quelques méthodes de synthèse

L'équipe de Smith^[155] a montré dans une étude publiée en 2013 que les pyrrolidines disubstituées **292** peuvent être obtenues *via* une réaction d'oléfination avec d'excellents rendements compris entre 93 % et 98 %. Ce processus commence par une réaction d'ozonolyse qui conduit à la génération de l'aldéhyde **290**. Ce dernier en réaction avec les ylures de Wittig

stabilisés **291** donne l'alcène **E** correspondant **H**. Pour ce faire, plusieurs ylures de Wittig **291** ont été utilisés avec les β -aminoacides **290** en milieu oxydant afin de former l'intermédiaire de la réaction **H**, suivie d'une cyclisation en présence du tétramisole (Schéma 113).

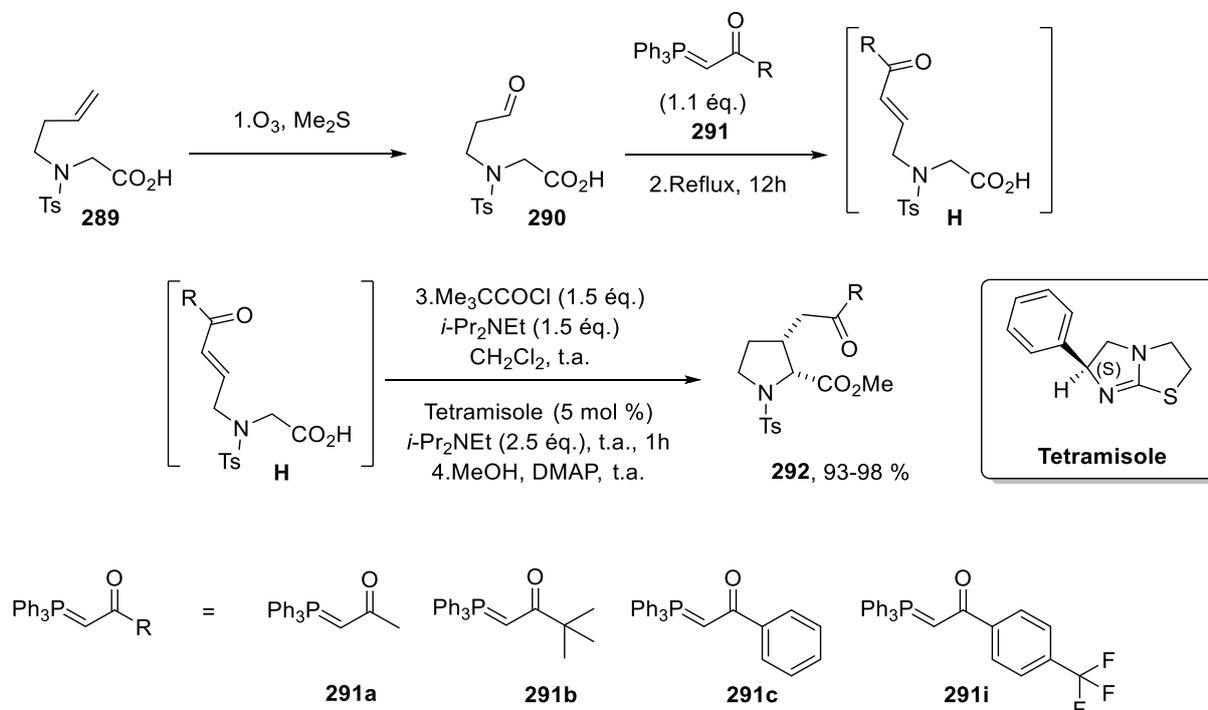


Schéma 113

La réaction de Wittig permet aussi la synthèse des alcènes polyfonctionnalisés **295** par réaction entre les acrylates **293** et les aldéhydes substitués **294**. Pour ce faire, l'équipe de Lin^[156] a décrit en 2015 une nouvelle méthode de synthèse catalysée par une phosphine en milieu basique en présence de phénylsilane dans le toluène à 30 °C. Les produits souhaités sont obtenus avec des rendements modérés à excellents allant jusqu'à 95 % (Schéma 114).

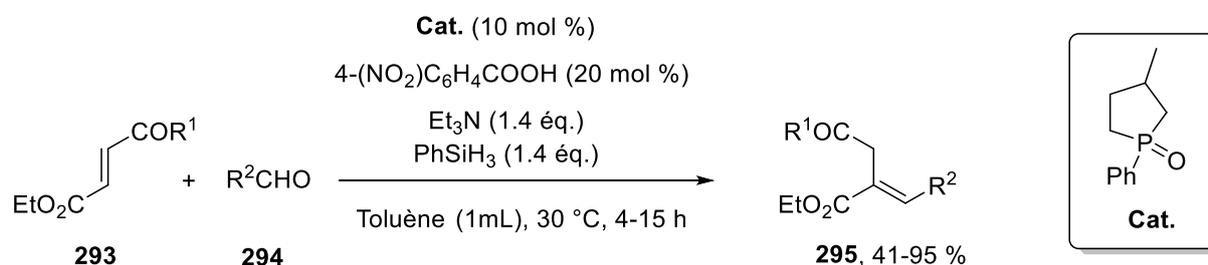


Schéma 114

Les auteurs ont décrit le cycle catalytique de la réaction (Schéma 115). Ce dernier commence par la formation du PR_3 à partir de R_3PO en utilisant le $PhSiH_3$ comme agent

réducteur en milieu basique. En présence de composé **293**, la réaction conduit à la formation du zwitterion **I**, suivie d'un transfert de proton afin d'accéder à l'ylure **J**. Cette étape est suivie par la réaction de Wittig afin de synthétiser le produit **295** à partir de l'aldéhyde **294** et l'ylure **J**.

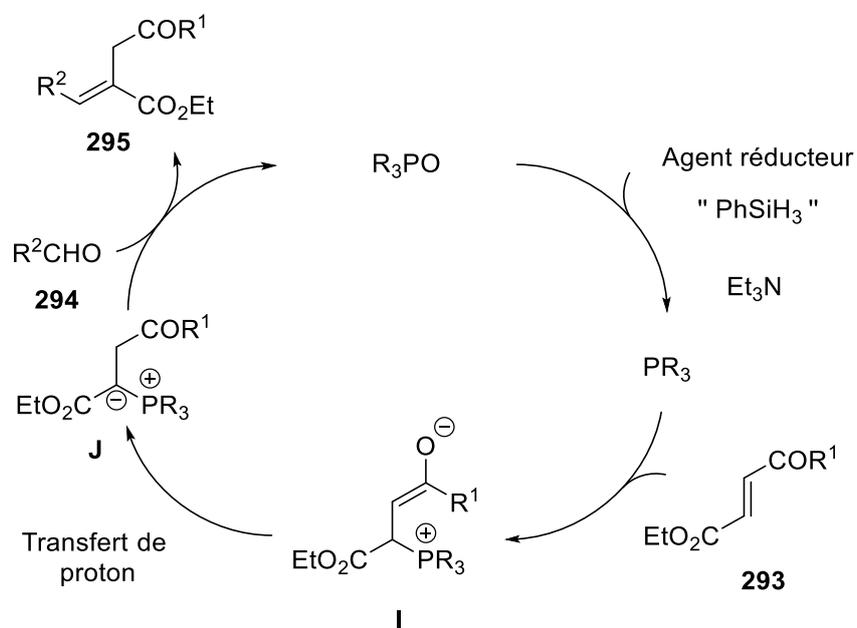


Schéma 115

Parallèlement et dans le même contexte, Werner et ses collaborateurs^[157] ont montré que les alcènes fonctionnalisés **298** peuvent être synthétisés *via* la réaction de Wittig en l'absence de base. En effet, les auteurs ont mis en réaction le maléate de diéthyle **296** avec l'aldéhyde **297** en présence d'un catalyseur tributylphosphine. Cette réaction conduit à la génération du zwitterion **K** suivie d'un transfert interne de proton afin de former l'ylure **L**. Ce dernier réagit avec l'aldéhyde pour accéder aux produits désirés **298** avec des rendements compris 42 et 95 %. Le phénylsilane a été utilisé en tant que réactif réducteur pour régénérer le catalyseur de la réaction PBU₃ (Schéma 116).

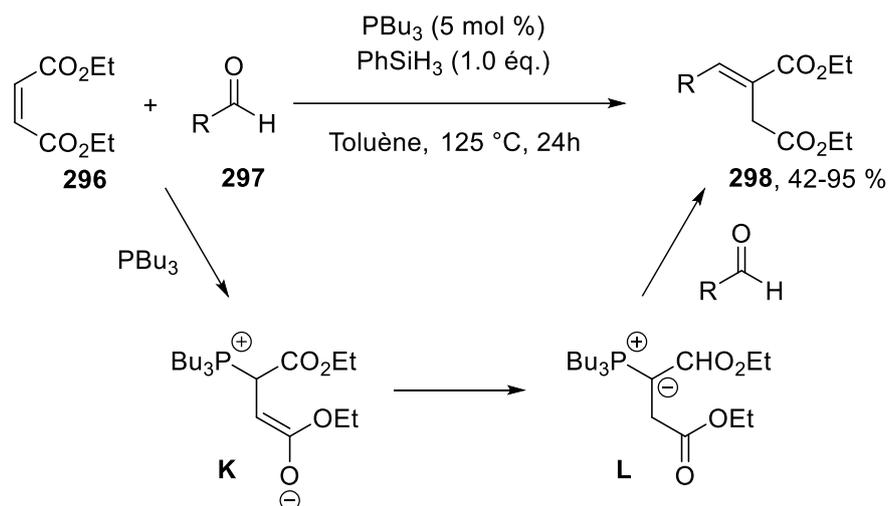


Schéma 116

La plupart des réactions de Wittig mène à la formation d'intermédiaires réactionnels telles que les énones qui sont ensuite très utilisées pour la synthèse d'hétérocycles. Dans ce contexte, Loh et coll^[158] ont développé une nouvelle stratégie de synthèse de l'énone substituée **300** avec un excellent rendement de 93 %. La réaction commence par la synthèse de l'ylure **M**, à partir de l'alcool allylique **299** et l'ylure de Wittig **291g** en présence d'un complexe au palladium et baryum, conduisant à la formation du produit final en présence de l'aldéhyde *via* la réaction de Wittig (Schéma 117).

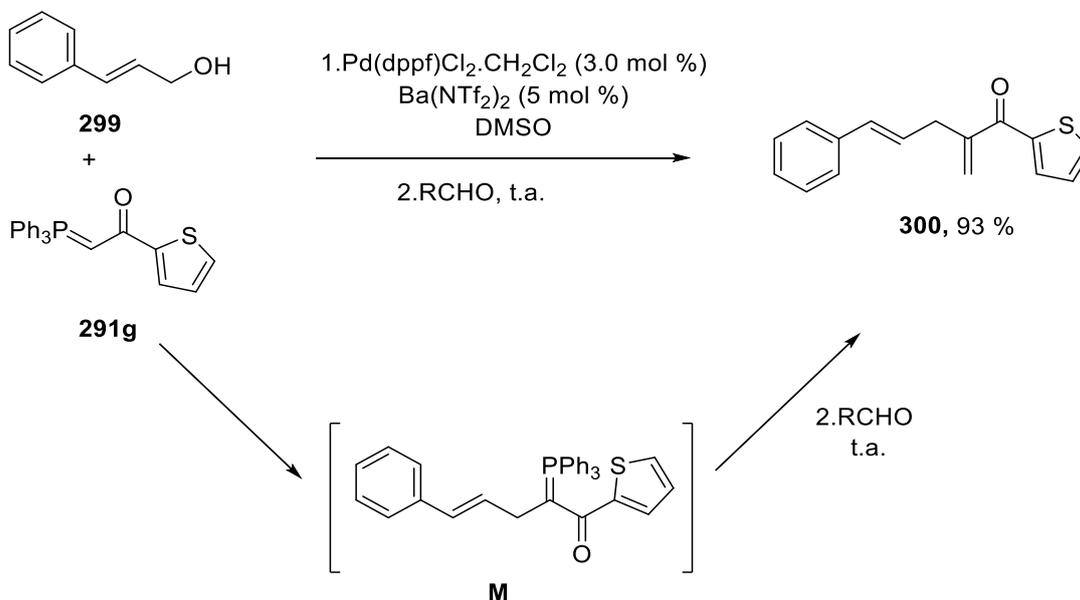


Schéma 117

La même famille d'ylures de phosphonium **291** a été mise en réaction avec l' α -hydroxycyclobutanone **301** dans le toluène à 80 °C afin de conduire à l'intermédiaire **N**, suivie

d'une contraction du cycle permettant l'accès aux cyclopropanecarbaldéhydes correspondants **302** hautement fonctionnalisés avec de bons rendements allant jusqu'à 83 % (Schéma 118).^[159]

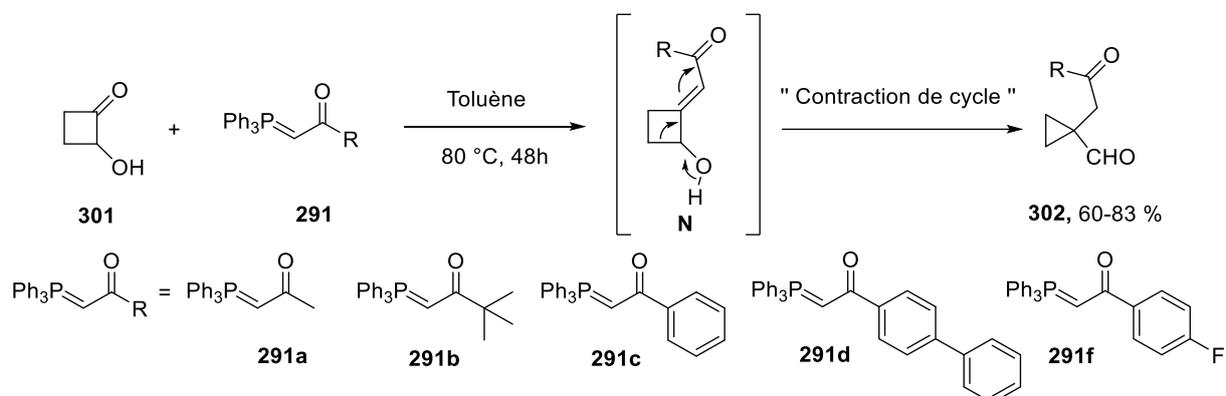


Schéma 118

De plus, Il a été montré, dans la littérature, qu'il est possible de synthétiser la 1,4-dicétone **281a** *via* la réaction de Wittig avec un excellent rendement de 97 % à partir de la cyclohexanedione **303** et l'ylure de phosphonium correspondant **291a** dans le dichlorométhane (Schéma 119).^[160]

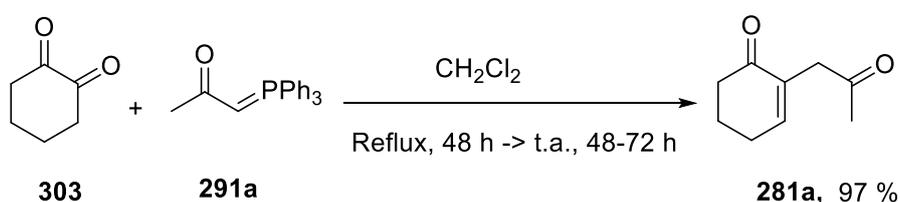


Schéma 119

En s'inspirant de cette réaction, il s'est avéré intéressant de l'appliquer pour synthétiser une série de 1,4-dicétones en utilisant différents ylures de phosphonium.

II.B. Résultats et discussion concernant la synthèse des 1,4-dicétones *via* la réaction de Wittig

II.B.1. Préparation des ylures de Wittig

Les ylures de Wittig **291** ont été synthétisés en faisant réagir le dérivé bromé correspondant **304** avec la triphénylphosphine dans le THF à reflux pendant 4 heures, suivi d'un traitement en milieu basique. Les ylures ont été obtenus avec des bons rendements variant entre 47 et 93 % (Schéma 120).

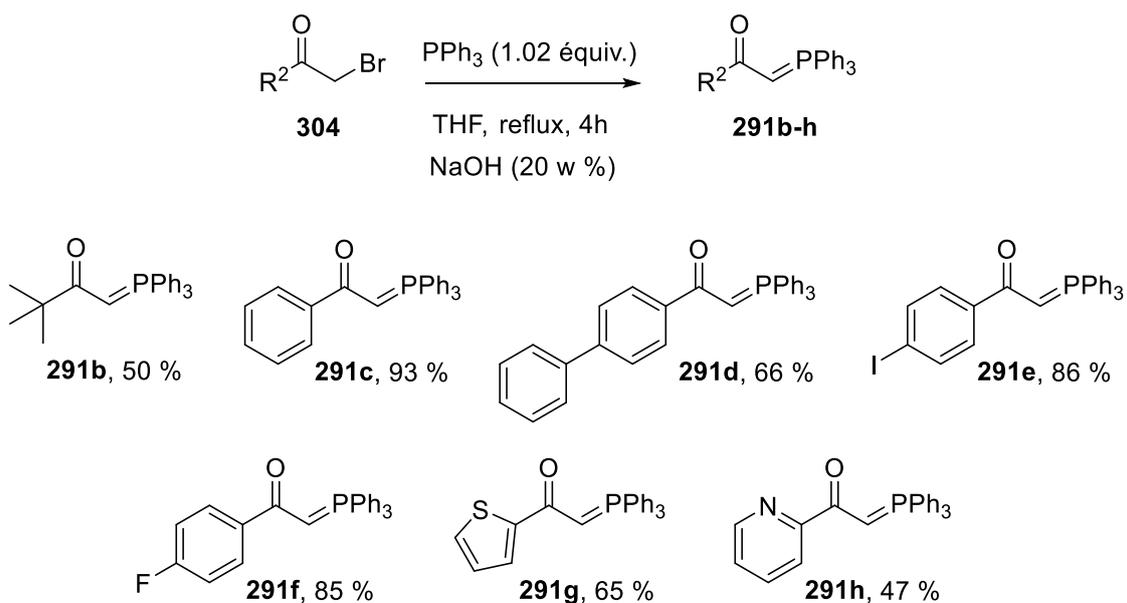


Schéma 120

Dans le but de préparer les ylures de Wittig, nous devons passer, dans certains cas, par la synthèse des dérivés bromés **304** à partir des cétones substituées correspondantes **305** (Schéma 121). Les conditions opératoires adoptées sont rassemblées dans le tableau 1.

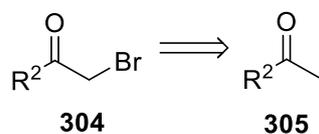
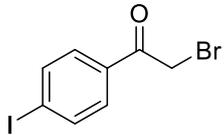
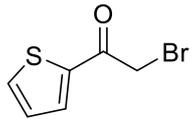
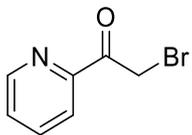


Schéma 121

Tableau 1. Les différents dérivés bromés synthétisés.

Entrée	Conditions opératoires	Produits bromés	Rdts (%)
1	Br ₂ (1équiv.), DCM, t.a., 3h ^[161]	 304a	92
2	CuBr ₂ (1.2 équiv.), AcOEt, t.a., 24h ^[162]	 304b	90
3	Br ₂ (1équiv.), AcOH, 15-75 °C, 2h ^[163]	 304c	96

II.B.2. Synthèse des 1,4-dicétones à partir de la réaction de Wittig

En utilisant les mêmes conditions opératoires, décrites dans la littérature, utilisées lorsque R² est un méthyl (Schéma 119 page 83), nous avons donc fait réagir les ylures de Wittig **291b-h** avec la 1,2-cyclohexandione **303** (Schéma 122). La réaction a conduit aux produits finaux souhaités en utilisant le dichlorométhane comme solvant de la réaction sauf dans le cas de la synthèse de la 2-(2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)cyclohex-2-én-1-one **281k** à partir de l'ylure de Wittig **291h**, pour laquelle la réaction est portée au reflux du toluène pendant 2 jours. En effet, dans le dichlorométhane, la réaction n'a pas conduit à la formation de la dicétone **281k** mais a donné un mélange complexe en parallèle avec les produits de départ **303** et **291h**. En utilisant le toluène à reflux pendant 24 h, le produit souhaité a été obtenu avec un rendement de 61 %.

Le tableau **2** suivant regroupe les 1,4-dicétones qui ont été obtenues avec de bons rendements compris entre 46 et 73 %.

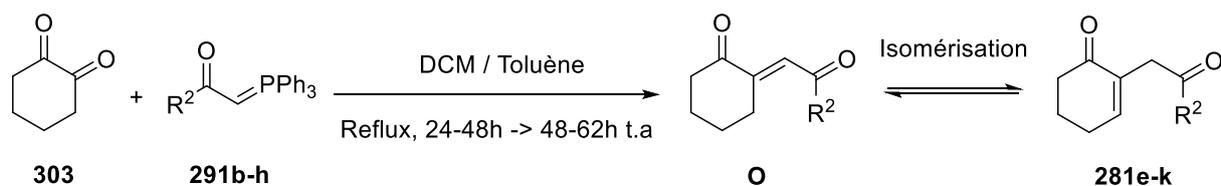
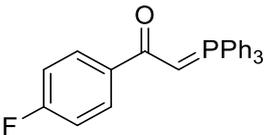
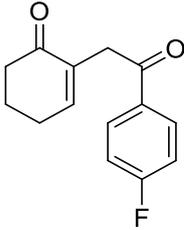
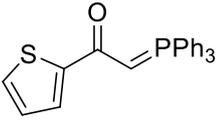
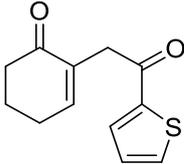
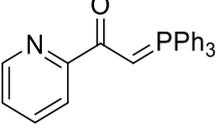
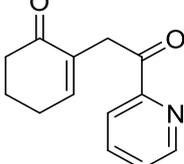
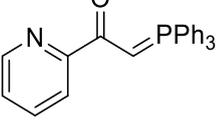
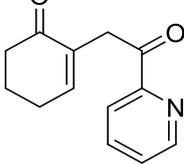


Schéma 122

Tableau 2. Les 1,4-dicétones synthétisées à partir de la réaction de Wittig.

Entrée	Conditions opératoires	Ylure de Wittig	1,4-dicétones	Rdts (%)
1	DCM, reflux (48 h), t.a. (48 h)			46
2	DCM, reflux (48 h), t.a. (62 h)			73
3	DCM, reflux (48 h), t.a. (62 h)			57
4	DCM, reflux (48 h), t.a. (48 h)			58

5	DCM, reflux (48 h), t.a. (48 h)			50
		291f	281i	
6	DCM, reflux (48 h), t.a. (72 h)			51
		291g	281j	
7	DCM, reflux (62 h), t.a. (96 h)			0
		291h	281k	
8	Toluène, reflux, 24 h			61
		291h	281k	

➤ Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de cette réaction commence par la transformation de l'ylure de Wittig **291** en son mésomère correspondant qui s'additionne sur l'un de deux carbonyles de la 1,2-cyclohexanedione **303**. L'intermédiaire formé **P** subit une cyclisation conduisant à la formation de la 1,4-dicétone **281** correspondante suite à un réarrangement suivi d'une isomérisation (Schéma 123).^[153]

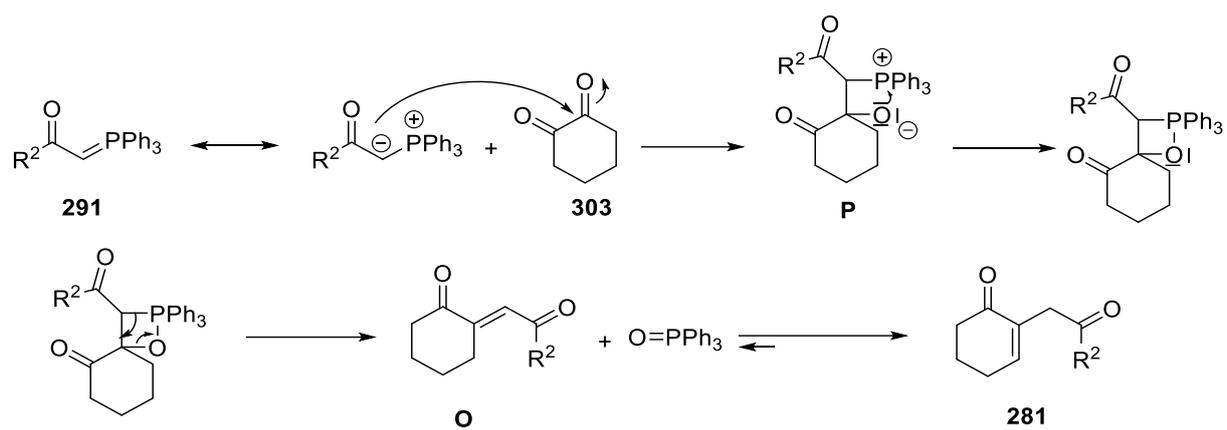


Schéma 123

Conclusion et perspectives

En s'inspirant de la littérature, nous avons développé deux méthodes de synthèse de 1,4-dicétones **281a-k** avec de bons rendements. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser une première alternative permettant l'accès à quatre 1,4-dicétones **281a-d** à partir de dérivés de la cyclohexénone **277a,b**. L'étape clé de cette méthode est la réaction de Nef en transformant le groupe nitré de dérivés de la nitroénone **280a-d** en cétone correspondante.

Bien que cette méthode nous ait permis de synthétiser quatre dicétones diversement substituées, elle reste limitée par la disponibilité et la réactivité des nitroalcanes et le nombre d'étapes utilisées. Ceci nous a incité à réfléchir à une autre méthode de synthèse. Ainsi, la réaction de Wittig a été adoptée afin de préparer sept 1,4-dicétones **281e-k** avec des rendements satisfaisants à partir de la 1,2-cyclohexanedione **303** et des ylures de phosphonium **291**.

Onze 1,4-dicétones **281a-k** ont pu ainsi être synthétisées en combinant les deux méthodes de synthèse choisies (Schéma 124).

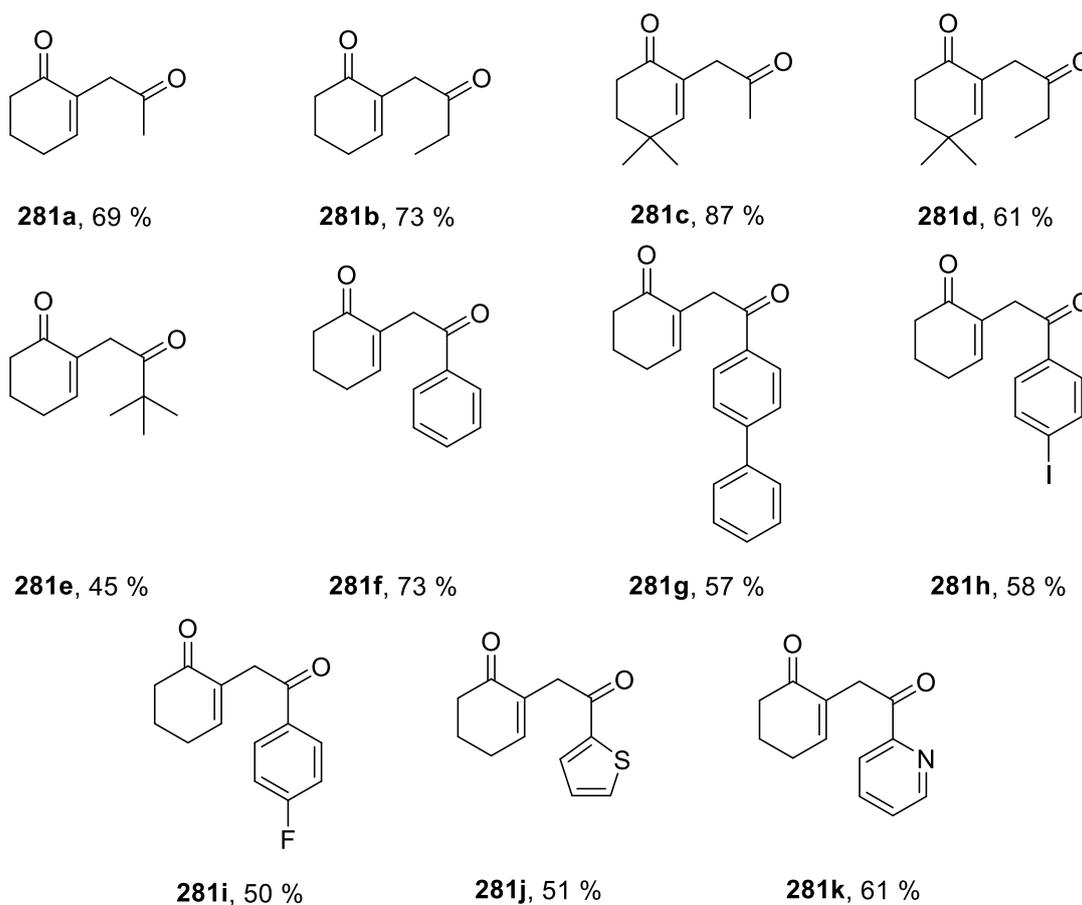


Schéma 124

Ces 1,4-dicétones synthétisées constituent des précurseurs importants en synthèse organique. En effet, nous les avons utilisé pour la synthèse de composés *N*-hétérocycliques : des dérivés indoliques, indoloniques et cinnoliniques. Ceci fera l'objet du chapitre suivant.

En perspective, ces produits bicarbonylés peuvent être utilisés par la suite pour réaliser des réactions d'additions nucléophiles afin d'accéder à des dérivés thiophéniques en utilisant le réactif de Lawesson dans des conditions opératoires favorables comme il est indiqué sur le schéma suivant :

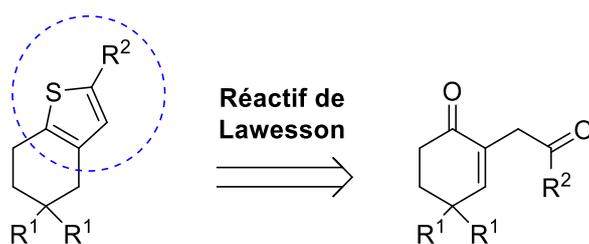


Schéma 125

De plus, les 1,4-dicétones possédant un hétéroatome sur la molécule méritent d'être exploitées afin de réaliser des réactions d'arylations (Schéma 126). En effet, des réactions de couplage pallado-catalysées peuvent être réalisées sur la 1,4-dicétone **281h** afin d'accéder à un large panel des dérivés substitués. Les composés **281k** sont des intermédiaires importants pour faire des réactions de CH-activation dans le but de la fonctionnalisation de la pyridine.

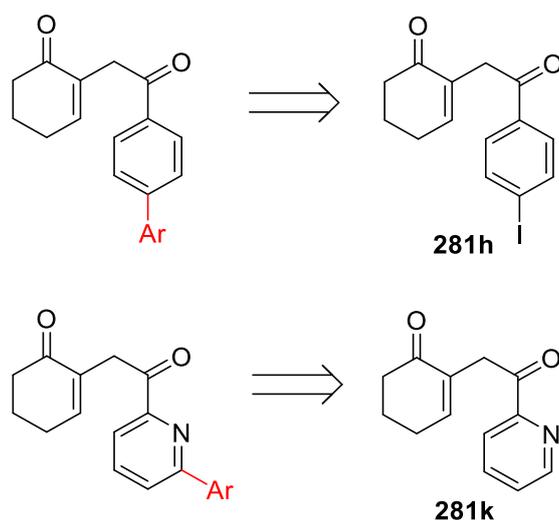


Schéma 126

III. Partie expérimentale

❖ General experimental methods

All chemicals were used as received otherwise notice.

All the NMR spectra were recorded on a Bruker Advance III 400, 300, or 200 wide bore. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded, respectively, at 400 MHz and 101 MHz or at 300 MHz and 76 MHz or at 200 MHz and 50 MHz. ^{19}F NMR spectra were recorded at 376 MHz. ^{31}P NMR spectra were recorded at 162 MHz. ^1H and ^{13}C chemical shifts were reported in ppm from the residual solvent peak. Data are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, td = triplet of doublet, q = quadruplet, p = pentuplet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, m = multiplet), coupling constant J (Hz), and integral.

High-resolution mass spectra (HMRS) were recorded on a Bruker micrOTOF-Q spectrometer.

Chromatography purifications were performed on a Fluka 60 silica column (0.063–0.2 mm) or a Grace RevelerisTM with RevelerisTM flash cartridges silica 40 μM . Analytical thin-layer chromatography was performed on Merck Silica Gel 60 F254 plates.

Melting points were measured with a thermostatic oil bath device.

❖ Generals procedures

General procedure A for the preparation of the hydroxyalkylcyclohex-2-en-1-ones **278a/b**

DMAP (15 mmol, 0.20 equiv) was added to a solution of cyclohex-2-en-1-one **277a** (75 mmol, 1 equiv) or 4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **277b** (75 mmol, 1 equiv) and aq HCHO (75 mmol, 1 equiv) in 15 mL of THF. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature, followed by the addition of a solution of HCl (1 N, 50 mL). The organic phase was collected, and the aqueous phase was extracted 3 times with CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL). The organic phases were combined and dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated, and the crude product was purified by silica gel chromatography diethyl ether/petroleum ether, 75/25. **278a** and **278b** were prepared according to literature methods.^[147]

General procedure B for the preparation of the acetyloxalkylcyclohex-2-en-1-ones **279a/b**

DMAP (5 mmol, 0.12 equiv) was added to a solution of 2-hydroxymethylcyclohex-2-en-1-one **278a** (40 mmol, 1 equiv) or 2-(hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **278b** (40 mmol, 1 equiv), acetic anhydride (40 mmol, 1 equiv), and Et₃N (40 mmol, 1 equiv) at 0 °C. After 10 min, the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, followed by the addition of a solution of HCl (1 N, 50 mL). The organic phase was collected, and the aqueous phase was extracted 3 times with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The organic phases were combined and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated, and the crude product was purified by silica gel chromatography using diethyl ether/petroleum ether, 75/25. **279a** and **279b** were prepared according to literature methods.^[148]

General procedure C for the preparation of the nitroalkylcyclohex-2-en-1-ones **280a–d**

To a solution of 2-(acetyloxymethyl)cyclohex-2-en-1-one **279a** (10 mmol, 1 equiv) or 2-(acetyloxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **279b** (10 mmol, 1 equiv) in 15 mL EtOH, were added nitroalkane (12 mmol, 1.2 equiv) and Et₃N (12 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was heated under reflux and stirred for 24 h then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel chromatography diethyl ether/petroleum ether 50:50. **280a** and **280b** were prepared according to literature methods.^[148,150]

General procedure D for the preparation of the ylides **291b-h**

A solution of PPh₃ (6.4 mmol, 1.01 equiv) and a bromide derivative (6.3 mmol, 1 equiv) in 13 mL THF was heated under reflux and stirred for 4 hours. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and the crude phosphonium bromide was filtered and washed with THF (3 × 20 mL). Then, 25 mL of CH₂Cl₂ and aqueous NaOH (20 wt %, 25 mL) were added, and the mixture was stirred for 10 minutes. The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the corresponding phosphonium ylide.^[161]

General procedure E for the 1,4-diketones **281a–d** from a Nef reaction

To a solution of sodium (15.51 mmol, 1 equiv) in anhydrous ethanol (15 mL) were added 2-(2-nitroalkyl)cyclohex-2-en-1-one **280** (5.17 mmol, 0.33 equiv) dissolved in 10 mL of absolute ethanol. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. Then, 3 mL of H₂SO₄

dissolved in 10 mL of absolute ethanol was introduced at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 h, 10 mL of water were added at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the reaction mixture was warmed up room temperature. After the completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure and the reaction mixture was extracted three times with 50 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed with a solution of NaOH (1%) and then dried with Na_2SO_4 or MgSO_4 , and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography or flash chromatography to afford the desired product.^[146]

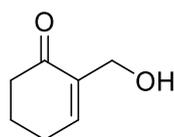
General procedure F for the 1,4-diketones 281e–k from a Wittig reaction

To a solution of compound **291** (1 equiv) in CH_2Cl_2 or toluene (0.20 mol/L) was added cyclohexane-1,2-dione **303** (1.05 equiv). The reaction mixture was heated under reflux and stirred for 48 hours and 2 days at room temperature. After the completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the crude material was purified by flash chromatography to afford the desired product.^[160]

❖ Characterisation data

A-Hydroxyalkylcyclohex-2-en-1-ones 278a/b

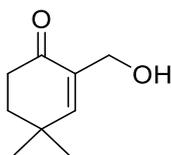
- *2-(Hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one (278a)*^[147]



Compound **278a** was prepared according to the general procedure **A** using cyclohex-2-en-1-one **277a** (75 mmol, 7.2 mL), DMAP (15 mmol, 1.83 g) and (HCHO)aq (75 mmol, 15 mL) in 15 mL THF. The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[147] Yield = 80% (7.5 g). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. $R_f = 0.60$ (diethyl ether/petroleum ether 75/25).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.94\text{--}2.02$ (m, 2H), $2.34\text{--}2.52$ (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 6.90 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H).

- **2-(Hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one (278b)**^[164]



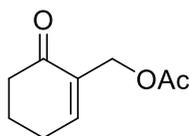
Compound **278b** was prepared according to the general procedure **A** using 4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **277b** (20 mmol, 2.5 g), DMAP (4 mmol, 0.48 g) and (HCHO)aq (20 mmol, 4 mL) in 4 mL THF. The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. Yield = 82% (2.5 g). The spectral data are in good agreement with previous reports.^[164] Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. $R_f = 0.60$ (diethyl ether/petroleum ether 75/25).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.12$ (s, 6H), 1.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.57 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 200.4$ (C), 155.8 (CH), 135.2 (C), 61.4 (CH₂), 35.9 (CH₂), 34.6 (CH₂), 32.8 (C), 27.8 (2 x CH₃).

B-Acetyloxalkylcyclohex-2-en-1-ones 279a/b

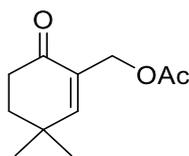
- **2-(Acetyloxymethyl)cyclohex-2-en-1-one (279a)**^[148]



Compound **279a** was prepared according to the general procedure **B** using 2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one **278a** (40 mmol, 5.04 g), acetic anhydride (40 mmol, 4.08 g) and Et₃N (40 mmol, 4.04 g). The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[148] Yield = 80% (5.37 g). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. $R_f = 0.40$ (diethyl ether/petroleum ether 50/50).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.96$ (s, 3H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.17-2.50 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 6.96 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H).

- **2-(Acetyloxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one (279b)**^{[165]*}



Compound **279b** was prepared according to the general procedure **B** using 2-(hydroxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **278b** (20 mmol, 3.04 g), acetic anhydride (20 mmol, 2.04 g) and Et₃N (20 mmol, 2.02 g). Yield = 82% (3.2 g). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. R_f = 0.40 (diethyl ether/petroleum ether 50/50).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.16 (s, 6H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.43-2.49 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H).

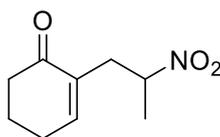
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 21.1 (CH₃), 27.9 (2 x CH₃), 33.1 (C), 34.6 (CH₂), 36.0 (CH₂), 61.5 (CH₂), 131.5 (C), 157.5 (CH), 170.7 (C), 197.9 (C).

HRMS (ESI, *m/z*) calcd for C₁₁H₁₇O₃ [M+H]⁺ = 197.1172 found 197.1186 and for C₁₁H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺ = 219.0992 found 219.1038.

* However this compound is not fully described in the literature.

C-Nitroalkylcyclohex-2-en-1-ones 280a–d

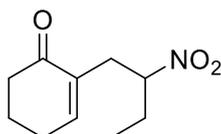
- **2-(2-Nitropropyl)cyclohex-2-en-1-one (280a)**^[150]



Compound **280a** was prepared according to the general procedure **C** using 2-(acetyloxymethyl)cyclohex-2-en-1-one **279a** (10 mmol, 1.6 g) and nitroethane (12 mmol, 0.9 g) in 15 mL EtOH. The title compound was obtained after silica gel chromatography as a brown oil. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[148] Yield = 56% (1.02 g). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. R_f = 0.50 (diethyl ether/petroleum ether 50/50).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.36 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 4.71-4.86 (m, 1H), 6.80 (t, J = 4.1 Hz, 1H).

- **2-(2-Nitrobutyl)cyclohex-2-en-1-one (280b)**^{[150]*}



Compound **280b** was prepared according to the general procedure **C** using 2-(acetyloxymethyl)cyclohex-2-en-1-one **279a** (10 mmol, 1.6 g) and nitropropane (12 mmol, 1.1 g) in 15 mL EtOH. The title compound was obtained after silica gel chromatography as a brown oil. Yield = 48% (0.94 mg). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. R_f = 0.50 (diethyl ether/petroleum ether 50/50).

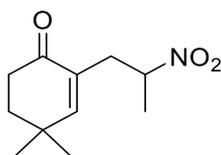
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 3H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 6.78 (t, J = 4.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.4 (CH_3), 23.0 (CH_2), 26.2 (CH_2), 27.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 38.3 (CH_2), 89.5 (CH), 134.3 (C), 149.5 (CH), 199.0 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 220.0944 found 220.0965.

* However this compound is not fully described in the literature.

- **4,4-Dimethyl-2-(2-nitropropyl)cyclohex-2-en-1-one (280c)**



Compound **280c** was prepared according to the general procedure **C** using (2-(acetyloxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **279b** (10 mmol, 1.96 g) and nitroethane (12 mmol, 0.9 mg) in 15 mL EtOH. The title compound was obtained after silica gel

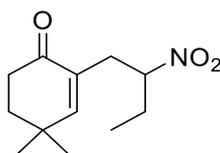
chromatography as a yellow oil. Yield = 58% (1.21 g). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. $R_f = 0.50$ (diethyl ether/petroleum ether 50/50).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.09$ (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.39-2.72 (m, 3H), 2.72 (dd, $J = 4.4, 13.8$ Hz, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 6.39 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 18.9$ (CH_3), 27.47 (CH_3), 27.51 (CH_3), 32.9 (C), 34.2 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 82.5 (CH), 130.9 (C), 158.4 (CH), 198.3 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 234.1101$ found 234.1110 and for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NKO}_3$ $[\text{M}+\text{K}]^+ = 250.0840$ found 250.0836.

- **4,4-Dimethyl-2-(2-nitrobutyl)cyclohex-2-en-1-one (280d)**



Compound **280d** was prepared according to the general procedure **C** using (2-(acetyloxymethyl)-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one **279b** (10 mmol, 1.96 g) and nitropropane (12 mmol, 1.07 g) in 15 mL EtOH. The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. Yield = 61% (1.31 g). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 50/50. $R_f = 0.50$ (diethyl ether/petroleum ether 50/50).

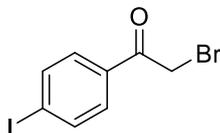
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H), 1.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.36 (dd, $J = 10.6, 13.8$ Hz, 1H), 2.45 (td, $J = 3.2, 6.6$ Hz, 2H), 1.81 (dd, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 6.40 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.4$ (CH_3), 27.3 (CH_2), 27.8 (CH_3), 27.9 (CH_2), 33.3 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.7 (C), 36.1 (CH_2), 89.7 (CH), 131.2 (CH), 158.7 (C), 198.7 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 248.1257$ found 248.1295.

D-Brominated derivatives 304a-c

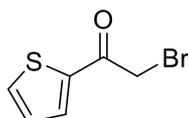
- *2-bromo-1-(4-iodophenyl)ethan-1-one 304a*^[161]



To a solution of 1-(4-iodophenyl)ethan-1-one **305a** (10.0 mmol, 1 eq.) in 16 mL CH₂Cl₂ was added dibromide (10.0 mmol, 1 eq.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 hours, H₂O (20 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. Then, the organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5mL). The recombined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The title compound was obtained without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[161] Yield = 92 % (3 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (s, 2H); 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). *R*_f = 0.70 (cyclohexane / EtOAc 90/10).

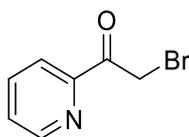
- *2-bromo-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one 304b*^[166]



A solution of 1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one **305b** (6 mmol, 1 eq.) and CuBr₂ (7.2 mmol, 1.2 eq.) in 60 mL AcOEt was stirred at room temperature for 24 hours. Then, the reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The title compound was obtained without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[162] Yield = 90 % (1.11 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (s, 2H); 7.18-7.27 (m, 1H); 7.55-7.77 (m, 1H); 7.89-7.92 (m, 1H). *R*_f = 0.70 (cyclohexane / EtOAc 90/10).

- **2-(2-bromoacetyl)pyridin-1-ium bromide 304c**^[163]

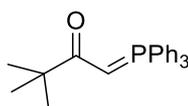


To a solution of acetylpyridine (13.3 mmol, 1eq.) **305c** in 15 mL AcOH, was added dropwise Br₂ (13.3 mmol, 1 eq.) at 15°C. The reaction mixture was stirred at 40°C for 1 h and then at 75°C for 1 h and cooled to 20°C. Then, the reaction mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and stirred for 30 min. The crude material was filtered, washed with Et₂O (25 mL) and concentrated under reduced pressure to give the 2-(2-bromoacetyl)pyridin-1-ium bromide **304c** as a salt. The title compound was obtained without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[163] Yield = 96 % (3.5 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (s, 2H); 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); 8.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). R_f = 0.05 (EtOAc 100 %).

E-Ylides 291b-h

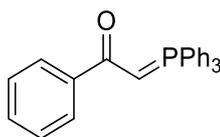
- **3,3-Dimethyl-1-(triphenylphosphorylidene)butan-2-one (291b)**^[167,168]



Compound **291b** was prepared according to the general procedure **D** using 1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one (14 mmol, 2.5 g) and PPh₃ (14.1 mmol, 3.70 g) in 30 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH – 20 wt %, 58 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291b** without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[167,168] Yield = 50% (2.65 g). R_f = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.15 (s, 9H), 3.74 (d, *J*_{PH} = 27.1 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 9H), 7.47-7.60 (m, 6H).

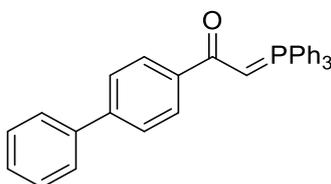
- *1-Phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one (291c)*^[161]



Compound **291c** was prepared according to the general procedure **D** using 2-bromo-1-phenylethan-1-one (25 mmol, 5 g) and PPh₃ (25.25 mmol, 6.72 g) in 54 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH - 20 wt %, 104 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291c** without purification as a white solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[161] Yield = 93% (8.81 g). R_f = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.45 (d, J_{PH} = 24.4 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.37-7.62 (m, 9H), 7.64-7.82 (m, 6H), 7.92-8.05 (m, 2H).

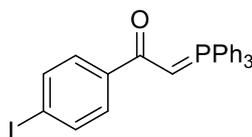
- *1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one (291d)*^[169]



Compound **291d** was prepared according to the general procedure **D** using 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-bromoethan-1-one (10 mmol, 2.75 g) and PPh₃ (10.1 mmol, 2.67 g) in 22 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH - 20 wt %, 42 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291d** without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[169] Yield = 66% (3 g). R_f = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.39 (d, J_{PH} = 24.4 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 7H), 7.43-7.55 (m, 8H), 7.62-7.69 (m, 7H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

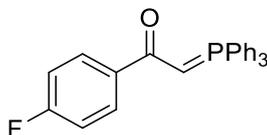
- *1-(4-Iodophenyl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one (291e)*^[170]



Compound **291e** was prepared according to the general procedure **D** using 2-bromo-1-(4-iodophenyl)ethan-1-one **304a** (9.3 mmol, 3 g) and PPh₃ (9.4 mmol, 2.46 g) in 20 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH - 20 wt %, 38 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291e** without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[170] Yield = 86% (3.8 g). *R_f* = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.39 (d, *J*_{PH} = 23.5 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 6H), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 10H).

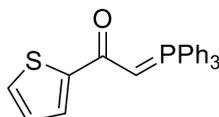
- *1-(4-Fluorophenyl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one (291f)*^[161,171]



Compound **291f** was prepared according to the general procedure **D** using 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)ethan-1-one (5 mmol, 1.1 g) and PPh₃ (5.1 mmol, 1.34 g) in 11 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH - 20 wt %, 21 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291f** without purification as a white solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[161,171] Yield = 85% (1.70 g). *R_f* = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.27 (d, *J*_{PH} = 24.0 Hz, 1H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 6H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.55-7.69 (m, 6H), 7.82-7.92 (m, 2H).

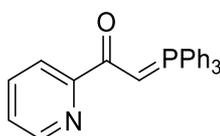
- *1-(Thiophen-2-yl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one (291g)*^[172]



Compound **291g** was prepared according to the general procedure **D** using 2-bromo-1-(thiophen2-yl)ethan-1-one **304b** (7.8 mmol, 1.60 g) and PPh₃ (7.9 mmol, 2.1 g) in 17 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH - 20 wt %, 32 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291g** without purification as a yellow solid. The spectral data are in good agreement with previous reports.^[172] Yield = 65% (1.73 g). R_f = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.23 (d, J_{PH} = 21.2 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 6H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.59-7.68 (m, 6H).

- **1-(Pyridin-2-yl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one (291h)**^[173]



Compound **291h** was prepared according to the general procedure **D** using 2-(2-bromoacetyl)pyridin-1-ium bromide **304c** (20 mmol, 4 g) and PPh₃ (20.2 mmol, 5.30 g) in 44 mL THF. Basic aqueous treatment (aqueous NaOH - 20 wt %, 82 mL) of the isolated phosphonium bromine yielded the phosphonium ylide **291h** without purification as a yellow solid. Yield = 47% (3.60 g). R_f = 0.05 (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.97-5.20 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 7H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H).

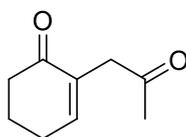
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 51.8 (d, J_{C-P} = 111.1 Hz, CH, P=CH), 120.6 (d, J_{C-P} = 1.6 Hz, CH), 124.2 (CH), 126.7 (d, J_{C-P} = 91.3 Hz, 3 × C), 128.9 (d, J_{C-P} = 12.3 Hz, 6 × CH), 132.2 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz, 3 × CH), 133.3 (d, J_{C-P} = 10.3 Hz, 6 × CH), 136.6 (CH), 148.1 (CH), 157.6 (d, J_{C-P} = 14.1 Hz, C), 182.9 (d, J_{C-P} = 4.8 Hz, C, C=O).

³¹P (¹H) NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ = 17.4.

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₂₅H₂₁NOP [M+H]⁺ = 382.1355 found 382.1378 and for C₂₅H₂₀NNaOP [M+Na]⁺ = 404.1175 found 404.1195.

F-1,4-diketones 281a-d

- 2-(2-Oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one (281a)^[174]



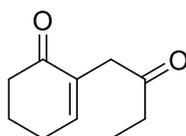
Compound **281a** was prepared according to the general procedure **E** using 2-(2-nitropropyl)cyclohex-2-en-1-one **280a** (5.17 mmol, 0.90 g). The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. Yield = 69% (540 mg). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 75/25. $R_f = 0.40$ (diethyl ether/petroleum ether 75/25).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) $\delta = 2.03$ (p, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.34-2.53 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 6.81 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 22.9$ (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.9 (CH₃), 37.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 134.0 (C), 148.9 (CH), 198.5 (C), 206.9 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₉H₁₂NaO₂ [M+Na]⁺ = 175.0730 found 175.0737.

- 2-(2-Oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one (281b)



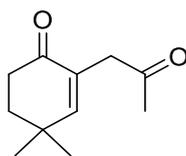
Compound **281b** was prepared according to the general procedure **E** using 2-(2-nitrobutyl)cyclohex-2-en-1-one **280b** (5.17 mmol, 1.02 g). The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. Yield = 73% (630 mg). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 75/25. $R_f = 0.45$ (diethyl ether/petroleum ether 75/25).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 4H), 2.44 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 6.74 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.7$ (CH₃), 22.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 35.9 (CH₂), 37.9 (CH₂), 43.0 (CH₂), 134.3 (C), 148.7 (CH), 198.5 (C), 208.6 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₀H₁₄NaO₂ [M+Na]⁺ = 189.0886 found 189.0917.

- **4,4-Dimethyl-2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one (281c)**



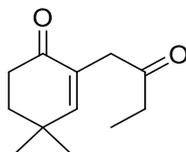
Compound **281c** was prepared according to the general procedure **E** using 4,4-dimethyl-2-(2-nitropropyl)cyclohex-2-en-1-one **280c** (5.17 mmol, 1.10 g). The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. Yield = 87% (810 mg). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 75/25. $R_f = 0.40$ (diethyl ether/petroleum ether 75/25).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.14$ (s, 6H), 1.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 6.43 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 27.9$ (2 x CH_3), 29.9 (CH_3), 33.3 (C), 34.3 (CH_2), 36.2 (CH_2), 44.1 (CH_2), 131.1 (C), 158.1 (CH), 198.3 (C), 205.8 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 203.1043$ found 203.1087.

- **4,4-Dimethyl-2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one (281d)**



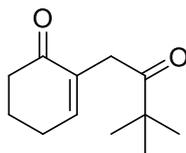
Compound **281d** was prepared according to the general procedure **E** using 4,4-dimethyl-2-(2-nitrobutyl)cyclohex-2-en-1-one **280d** (5.17 mmol, 1.16 g). The title compound was obtained after silica gel chromatography as a yellow oil. Yield = 61% (611 mg). Chromatography conditions: diethyl ether/petroleum ether 75/25. $R_f = 0.40$ (diethyl ether/petroleum ether 75/25).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.11 (s, 6H), 1.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.39-2.45 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 6.41 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.7$ (CH_3), 27.9 (2 x CH_3), 33.3 (C), 34.2 (CH_2), 35.8 (CH_2), 36.2 (CH_2), 42.9 (CH_2), 131.1 (C), 157.9 (CH), 198.3 (C), 208.4 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195.1380$ found 195.1339 and for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 217.1199$ found 217.1223.

- **2-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one (281e)**



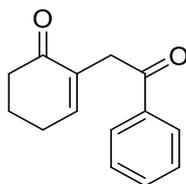
Compound **281e** was prepared according to the general procedure **F** using 3,3-dimethyl-1-(triphenylphosphoranylidene)butan-2-one **291b** (7.4 mmol, 2.65 g) and cyclohexan-1,2-dione (7.77 mmol, 0.87 g) in 37 mL CH₂Cl₂. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 46% (0.66 g). Flash chromatography conditions: column 40g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.17 (s, 9H), 2.01 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.37-2.49 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 6.73 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 23.1 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.6 (3 × CH₃), 37.7 (CH₂), 38.1 (CH₂), 44.5 (C), 134.9 (C), 148.5 (CH), 198.5 (C), 213.1 (C).

HRMS (ESI, *m/z*) calcd for C₁₂H₁₈NaO₂ [M+Na]⁺ = 217.1199 found 217.1240.

- **2-(2-Oxo-2-phenylethyl)cyclohex-2-en-1-one (281f)**^[175]



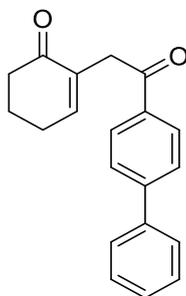
Compound **281f** was prepared according to the general procedure **F** using 1-phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one **291c** (23 mmol, 8.80 g) and cyclohexan-1,2-dione (24.15 mmol, 2.7 g) in 115 mL CH₂Cl₂. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 73% (3.58 g). Flash chromatography conditions: column 40 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50). Although this compound was reported in the literature it was not fully characterized and we completed its characterization.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.05 (dt, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.87 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ = 23.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 39.0 (CH₂), 128.5 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 133.2 (CH), 134.2 (C), 136.8 (C), 148.7 (CH), 197.7 (C), 198.4 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₄H₁₄NaO₂ [M+Na]⁺ = 237.0886 found 237.0893 and for C₁₄H₁₄KO₂ [M+K]⁺ = 253.0625 found 253.0629.

- **2-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)cyclohex-2-en-1-one (281g)**



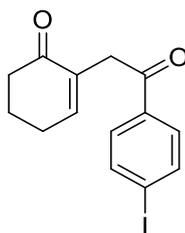
Compound **281g** was prepared according to the general procedure **F** using 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one **291d** (4.25 mmol, 1.94 g) and cyclohexan-1,2-dione (4.46 mmol, 0.5 g) in 21 mL CH₂Cl₂. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 57% (700 mg). mp 135 °C. Flash chromatography conditions: column 40g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.02-2.09 (m, 2H), 2.44 (td, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 6.89 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 23.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 38.2 (CH₂), 39.0 (CH₂), 127.3 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 128.3 (CH), 129.0 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 134.3 (C), 136.5 (C), 140.0 (C), 145.9 (C), 148.9 (CH), 197.3 (C), 198.4 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₂₀H₁₈NaO₂ [M+Na]⁺ = 313.1199 found 313.1199 and for C₂₀H₁₈KO₂ [M+K]⁺ = 329.0938 found 329.0943.

- 2-(2-(4-Iodophenyl)-2-oxoethyl)cyclohex-2-en-1-one (281h)



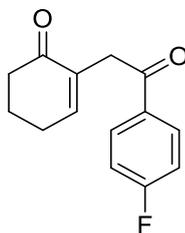
Compound **281h** was prepared according to the general procedure **F** using 1-(4-iodophenyl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one **291e** (7.62 mmol, 3.85 g) and cyclohexan-1,2-dione (8 mmol, 0.90 g) in 38 mL CH₂Cl₂. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 58% (1.50 g). mp 85 °C. Flash chromatography conditions: column 40g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.05 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.43 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.87 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81(d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 23.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 38.9 (CH₂), 101.2 (C), 129.3 (2 x CH), 134.0 (C), 136.1 (C), 138.0 (2 x CH), 149.1 (CH), 197.0 (C), 198.4 (C).

HRMS (ESI, *m/z*) calcd for C₁₄H₁₃INaO₂ [M+Na]⁺ = 362.9852 found 362.9896.

- 2-(2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethyl)cyclohex-2-en-1-one (281i)



Compound **281i** was prepared according to the general procedure **F** using 1-(4-fluorophenyl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one **291f** (4.3 mmol, 1.70 g) cyclohexan-1,2-dione (4.15 mmol, 0.50 g) in 22 mL CH₂Cl₂. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 50% (0.5 g). Flash chromatography conditions: column 40g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50).

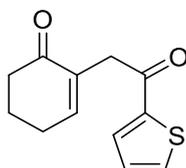
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.03 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.86 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 8.4 Hz, 2H), 7.93-8.03 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 23.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 38.9 (CH₂), 115.0 (d, J = 21.8 Hz, 2 x CH), 131.1 (d, J_{C-F} = 9.4 Hz, 2 x CH), 133.2 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz, C), 134.0 (C), 149.0 (CH), 165.8 (d, J_{C-F} = 254.6 Hz, C), 196.1 (C), 198.4 (C).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -105.3 (s).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₄H₁₄FO₂ [M+H]⁺ = 233.0972 found 233.0973.

- **2-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)cyclohex-2-en-1-one (281j)**



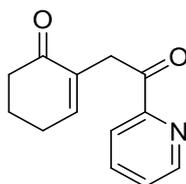
Compound **281j** was prepared according to the general procedure **F** using 1-(thiophen-2-yl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one **291g** (3.6 mmol, 1.38 g) and cyclohexan-1,2-dione (3.32 mmol, 371 mg) in 18 mL CH₂Cl₂. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 51% (400 mg). mp 60 °C. Flash chromatography conditions: column 40g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.02 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.91 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 3.8, 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 23.0 (CH₂), 26.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 39.4 (CH₂), 128.2 (CH), 132.7 (CH), 133.7 (C), 133.9 (CH), 144.0 (C), 149.1 (CH), 190.4 (C), 198.2 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₂H₁₃O₂S [M+H]⁺ = 221.0631 found 221.0594 and for C₁₂H₁₂NaO₂S [M+Na]⁺ = 243.0450 found 243.0488.

- 2-(2-Oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)cyclohex-2-en-1-one (**281k**)



Compound **281k** was prepared according to the general procedure **F** using 1-(pyridin-2-yl)-2-(triphenylphosphoranylidene)ethan-1-one **291h** (4 mmol, 1.52 g) and cyclohexan-1,2-dione (4.2 mmol, 470 mg) in 20 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 61% (522 mg). mp 76 °C. Flash chromatography conditions: column 40g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 50/50).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.02 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 2.37-2.41(m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 6.82 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.9, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 8.63 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 23.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.1 (CH_2), 122.3 (CH), 127.5 (CH), 135.1 (C), 137.2 (CH), 148.9 (CH), 149.2 (CH), 153.5 (C), 198.7 (C), 199.1 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 216.1019 found 216.1043 and for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 238.0838 found 238.0877.

Chapitre 3 : Synthèse d'indoles, d'indolones et de cinnolines par addition sur des 1,4-dicétones

Chapitre 3 : Synthèse d'indoles, d'indolones et de cinnolines par addition sur des 1,4-dicétones

I. Rappels bibliographiques

I.A. Généralités sur les réactions d'additions sur les systèmes conjugués

I.A.1. Définition

Une addition conjuguée est l'addition d'un nucléophile sur une double liaison d'un dérivé carbonyle α,β -insaturé (électrophile) permettant la création d'une liaison C-C. L'addition de Michael et un exemple particulier de l'addition conjuguée.

Plusieurs nucléophiles peuvent participer à l'addition conjuguée tels que : les amines, les cyanures, les alcools, les thiols, les bromures, les chlorures...

On appelle composés carbonyles α,β -insaturés les composés qui ont une double liaison voisine d'un groupement C=O tels que : les aldéhydes α,β -insaturés, les cétones α,β -insaturées, les acides α,β -insaturés, les esters α,β -insaturés...

I.A.2. Principales caractéristiques

Parmi les caractéristiques des additions conjuguées, nous citons à titre d'exemple :

- La polarisabilité : c'est la capacité de déformation d'un nuage électronique lorsqu'il est soumis à un champ électrique provoqué par l'approche d'un atome ou d'un ion.

Dur = peu polarisable / Mou = polarisable

Une liaison C=C conjuguée a un moment dipolaire nettement plus grand qu'une liaison non conjuguée. La structure polarisée montre pourquoi cette liaison C=C conjuguée est électrophile et pourquoi le carbone en β est attaqué par les nucléophiles (Figure 29).

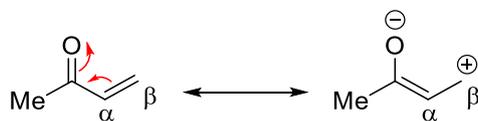


Figure 29.

- L'addition conjuguée est aussi contrôlée par les orbitales moléculaires. En effet, l'étape réelle de formation des liaisons implique un déplacement d'électrons de la HOMO du nucléophile vers la LUMO du composé carbonyle insaturé comme le montre l'exemple suivant :



Schéma 127

- Nucléophile (base) dur : petit, charge concentrée, électrons près du noyau, HOMO basse énergie : OH^- , RO^- , Cl^- , F^- , H_2O , RMgBr , RLi .
- Nucléophile mou : gros, charge dispersée ou neutre, HOMO de haute énergie : charge négative délocalisée, I^- , RS^- , RSe^- , R_3P , alcène, noyau aromatiques.
- Electrophile dur : petit, charge concentrée, LUMO haute énergie : H^+ , BF_3 , BCl_3 , Li^+ , Na^+ , K^+ , R_3O^+ .
- Electrophile mou : gros, charge dispersée ou neutre, LUMO de basse énergie. BH_3 , Br_2 , I_2 , R-Br , R-I , $\text{RSO}_3\text{R}'$.

➤ Quelques exemples de sélectivité

Les additions conjuguées sont des additions de nucléophiles mous (bases moles) sur la double liaison des dérivés carbonyles α,β insaturés (électrophile mou). Au contraire, les nucléophiles durs ont tendance à réagir sur le carbone dur du carbonyle. Nous donnons dans l'exemple suivant les différentes additions conjuguées qui peuvent avoir lieu :

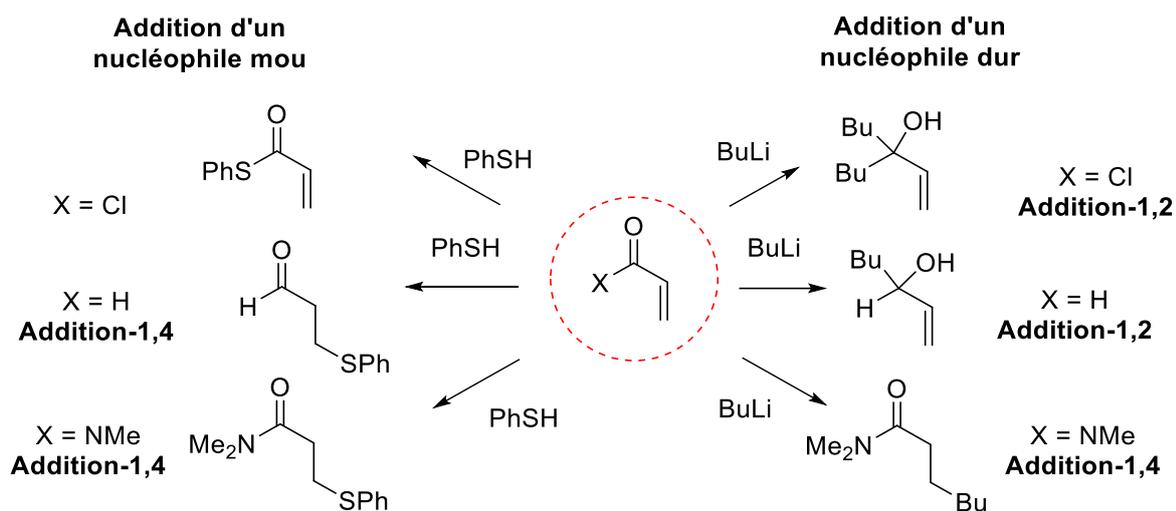


Figure 30.

La réaction de Michael est un exemple particulier des additions conjuguées. En effet, quelques méthodes de réactions d'additions conjuguées seront présentées avant d'aborder les

réactions d'additions de Michael utilisées par la suite pour la synthèse des dérivés indoliques, indoloniques et cinnoliniques.

I.B. Réactions d'additions sur des accepteurs de Michael

I.B.1. Historique de l'addition de Michael

En 1883, Komnenos^[176] a découvert le premier exemple de l'addition d'un carbanion sur une double liaison C=C déficiente en électrons mettant en évidence l'addition de l'anion de malonate de diéthyle sur le malonate d'éthylidène. Plus tard en 1887, le chimiste américain Arthur Michael^[177] a décrit la réaction d'addition de divers anions stabilisés avec des systèmes α,β -insaturés. L'addition conjuguée de malonate de diéthyle **307** sur la double liaison du cinnamate d'éthyle **306** en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol, a été mise en évidence en permettant l'accès au diester substitué **308** (Schéma 128).

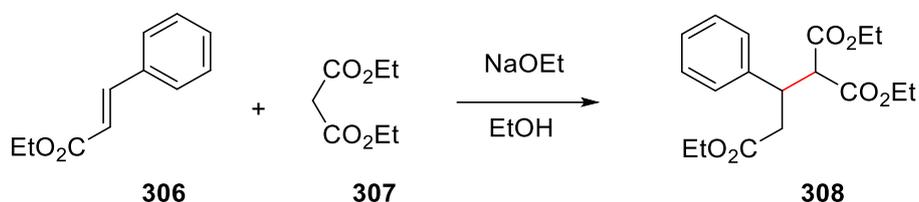


Schéma 128

Depuis cette découverte, l'addition de Michael également appelée la réaction de Michael est très utilisée en synthèse organique. Elle fait partie des additions nucléophiles conjuguées d'un anion stabilisé appelé donneur de Michael sur un composé α,β -insaturé appelé accepteur de Michael, permettant la génération des liaisons carbone-carbone, carbone-azote, carbone-oxygène et carbone-soufre (Schéma 129).^[178] D'une manière simple, on appelle :

- ❖ Accepteur de Michael : Tout composé organique possédant une double liaison conjuguée avec un groupement électroattracteur tel que : aldéhyde, cétone, amide, nitrile, nitro, ester...^[179]
- ❖ Donneur de Michael : Tout substrat contenant des méthylènes activés par un ou plusieurs groupements électro-attracteurs de caractère acide.^[179]

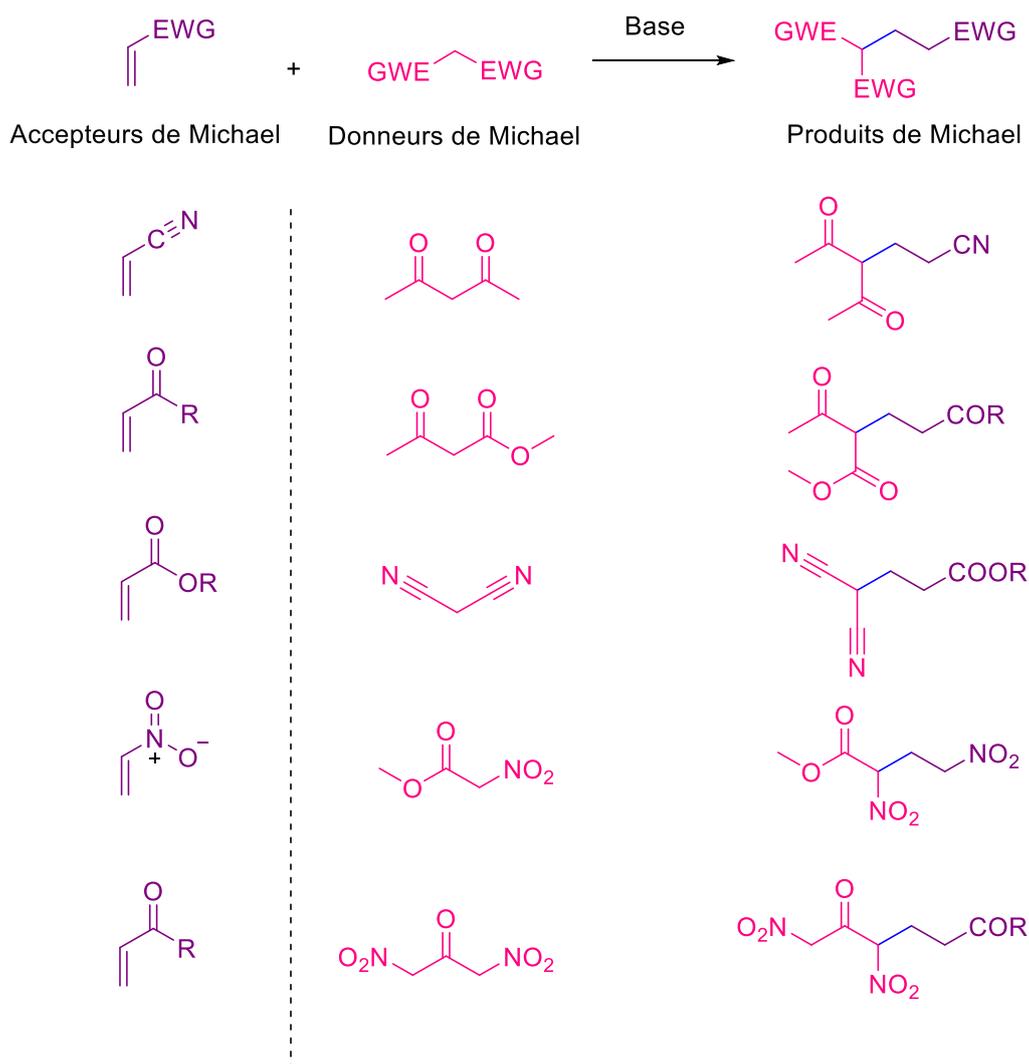


Schéma 129

I.B.2. Mécanisme de la réaction de Michael

Le mécanisme de l'addition de Michael est décrit sur l'exemple du malonate d'éthyle (Schéma 130).^[179] En effet, l'énolate **308** est formé après une déprotonation du malonate de diéthyle **307** en milieu basique. La liaison C-C est obtenue suite à l'addition de l'énolate sur la double liaison du composé **306**, ce qui conduit à l'énolate nouvellement formé **310**. Le produit désiré **308** est obtenu après une protonation suivie de la régénération de la base.

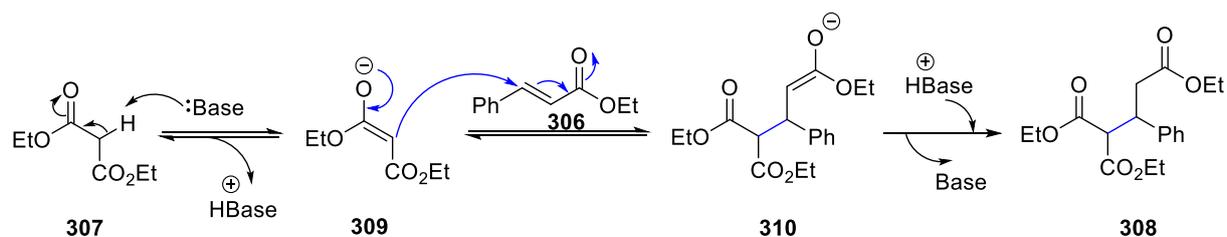


Schéma 130

I.B.3. Régiosélectivité de l'addition de Michael

La régiosélectivité de l'addition conjuguée dépend de la nature des nucléophiles utilisés. En effet, les nucléophiles mous attaquent généralement le carbone en position β comme le montre le schéma en dessous (Schéma 131), ce qui favorise l'addition conjuguée de type 1,4. Dans le cas contraire, les nucléophiles durs tels que les nucléophiles organométalliques (réactifs de Grignard) s'additionnent préférentiellement sur le groupe carbonyle en favorisant l'addition-1,2.^[180]

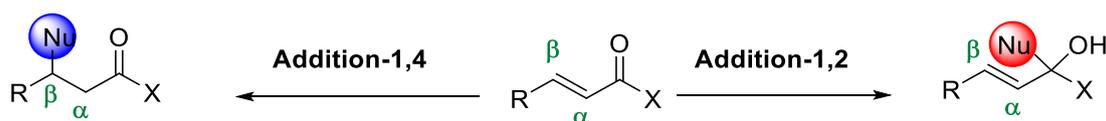


Schéma 131

I.C. Réactions d'additions sur des accepteurs de Michael

Compte tenu du nombre important de publications rapportées sur les réactions d'additions conjuguées en général, le développement des versions non-éantiosélectives et éantiosélectives est devenu un objectif majeur au cours de ces dernières années.^[116,181-185]

I.C.1. Réactions d'additions

Les méthodes d'addition conjuguée développées au cours de ces dernières années sont diverses et variées. Les indoles fonctionnalisés **313** par exemple, peuvent être obtenus *via* l'addition-1,4 de Michael catalysée par l'acétate de zinc de l'indole **311** aux nitro-oléfinés **313**. Cette réaction, réalisée dans le cyclohexane à 80 °C, permet l'accès aux adduits de Michael correspondants **313** avec d'excellents rendements après 14 heures (Schéma 132).^[186]

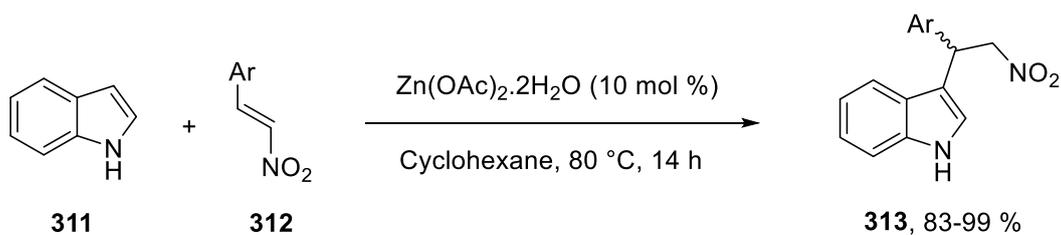


Schéma 132

L'emploi d'hexaméthylidisilylamidure de sodium dans le 1,4-dioxane a été introduit lors de la fonctionnalisation des *p*-quinone méthides **314**. Yeldell et son équipe^[187] ont montré que les dérivés de la pyridine **316** ont été obtenus, avec de bons à excellents rendements, à partir d'une addition-1,6 de la méthylpyridine **315** sur les *p*-quinone méthides **314** à température ambiante (Schéma 133).

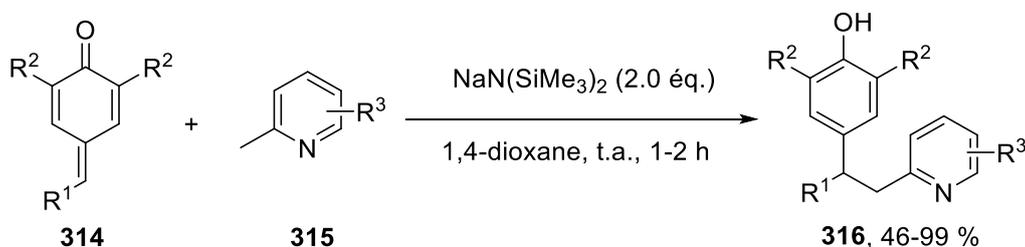


Schéma 133

L'un des essais les plus récents concerne l'utilisation des acides de Lewis dans les réactions de formation des liaisons carbone-carbone. En effet, le chlorure d'indium a été considéré comme un catalyseur très efficace qui permet la synthèse des oxazoles substitués **318** avec des rendements variants entre 13 et 93 % *via* une réaction d'addition-1,6 de l'amide propargylique **317** sur les *p*-quinones méthides **314** dans le dichloroéthane à 70 °C pendant 3 heures (Schéma 134).^[187]

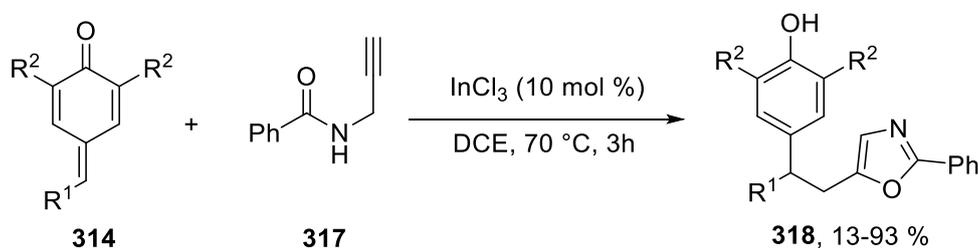


Schéma 134

La méthode de Menéndez^[188] développée en 2013 constitue une des voies les plus intéressantes impliquant une réaction d'addition à plusieurs composants. En effet, les indoles

322 hautement fonctionnalisés ont été synthétisés en faisant réagir, en même temps, la tryptamine **319** et les aldéhydes α,β -insaturés **321** avec les dérivés dicarboxylés **320**. En présence du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN pour cérium ammonium nitrate en anglais) dans l'éthanol à reflux, la tryptamine **319** s'additionne sur le composé **320** conduisant à la formation de l'intermédiaire **Q**. Ce dernier, suite à une addition-1,4 sur le composé **321** a permis la synthèse de l'intermédiaire **R** qui a donné les produits finaux avec des rendements faibles à excellents compris entre 28 et 92 % (Schéma 135).

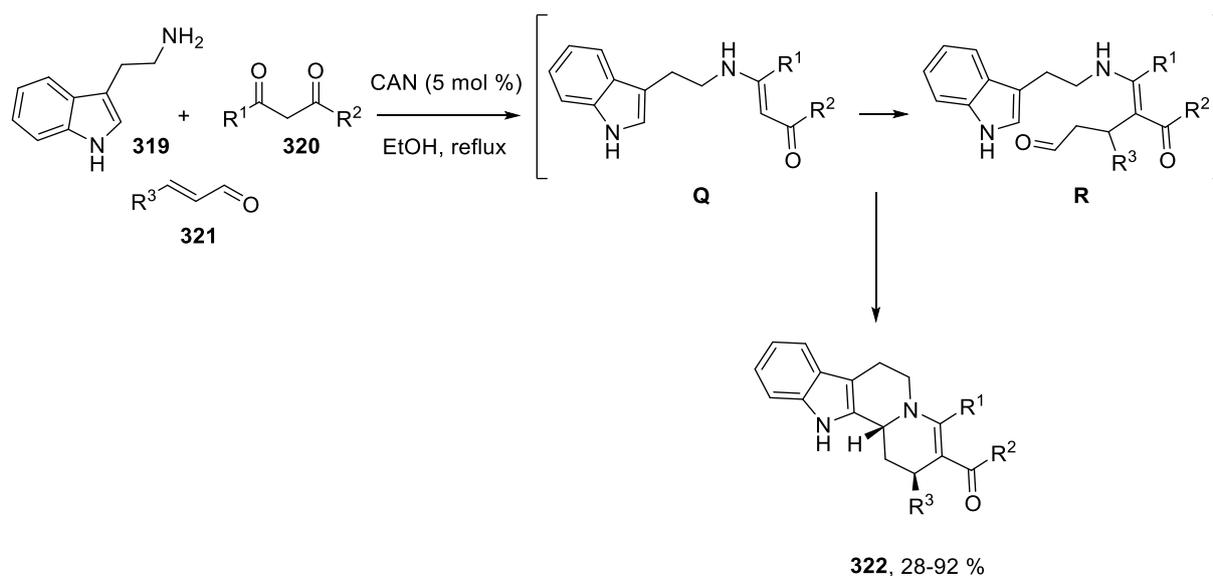


Schéma 135

Stevens^[189] a mis au point une réaction d'addition de Michael tandem 1,2-1,4 des diméthyl triméthylsilyl phosphites **324** sur des hydrazones **323** α,β -insaturées. Les produits finaux **325** ont été obtenus avec des rendements compris entre 3 et 75 % (Schéma 136). Le degré de substitution des hydrazones **323** ainsi que leur nature déterminent en grande partie le temps de la réaction (pouvant aller jusqu'à 10 jours) ainsi que le rendement. En effet, lorsque l'encombrement stérique présent en position R^3/R^4 (diméthyl > isopropyl > méthyl > phényl) est important, l'addition initiale 1,4 est plus lente et donc le temps global de la réaction est allongé. Cependant, en l'absence de groupement volumineux, l'addition-1,2 se produit plus rapidement que l'addition-1,4, conduisant alors à des rendements faibles.

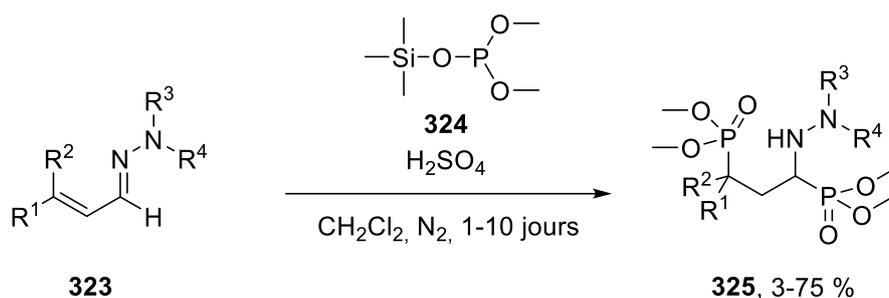


Schéma 136

En 2015, Csáky et ses collaborateurs^[190] ont préparé une série de dérivés de la pyridazinone **329**. L'étape clé de ce processus est l'addition-1,4 de Michael des acides boroniques **327** aux composés dicarboxylés **326** afin de générer les adduits de Michael **328** correspondants avec de bons rendements. Cette voie de synthèse a été réalisée en présence de l'acide tartrique dans le dichlorométhane à 60 °C (Schéma 137).

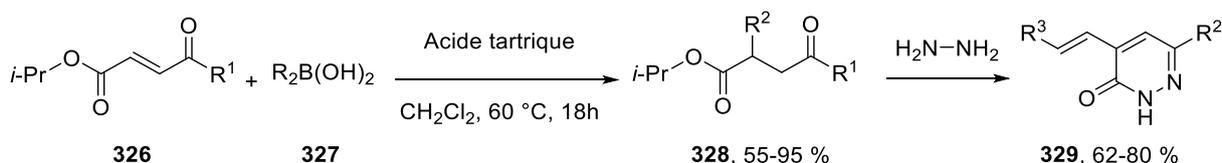


Schéma 137

Plus tard en 2018, il a été montré que les α -méthylène- β -lactames **332** peuvent être synthétisés à partir des *N*-propiolamides **330** *via* une réaction d'addition-1,2 intramoléculaire. Cette transformation a été réalisée avec un excellent rendement de 86 % en présence d'iode de potassium et de (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyde (TEMPO) en milieu basique dans l'acétonitrile (Schéma 138).^[191]

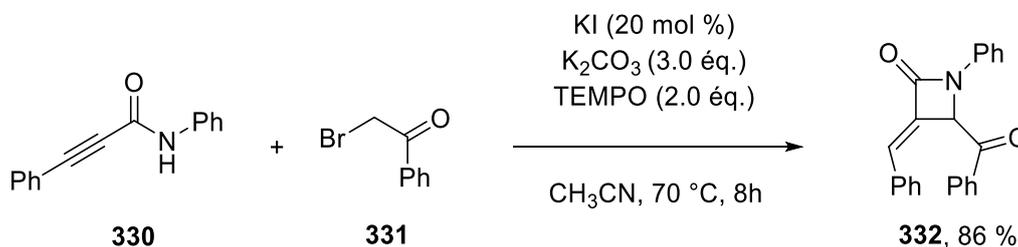


Schéma 138

La réaction s'est produite selon le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 139).^[191] En présence de KI et de K₂CO₃, la *N*-alkylation du *N*-propiolamide **330** par le 2-bromoacétophène **331** a lieu et permet de générer le composé **S**. Après une déprotonation en milieu basique, le

composé **S** se transforme en intermédiaire **T**. Ce dernier donne, suite à une addition-1,2 intramoléculaire, l'aziridine **U** qui se transforme en anion **V** suite au clivage d'une liaison C-C. Le lactame désiré **332** est obtenu après une protonation.

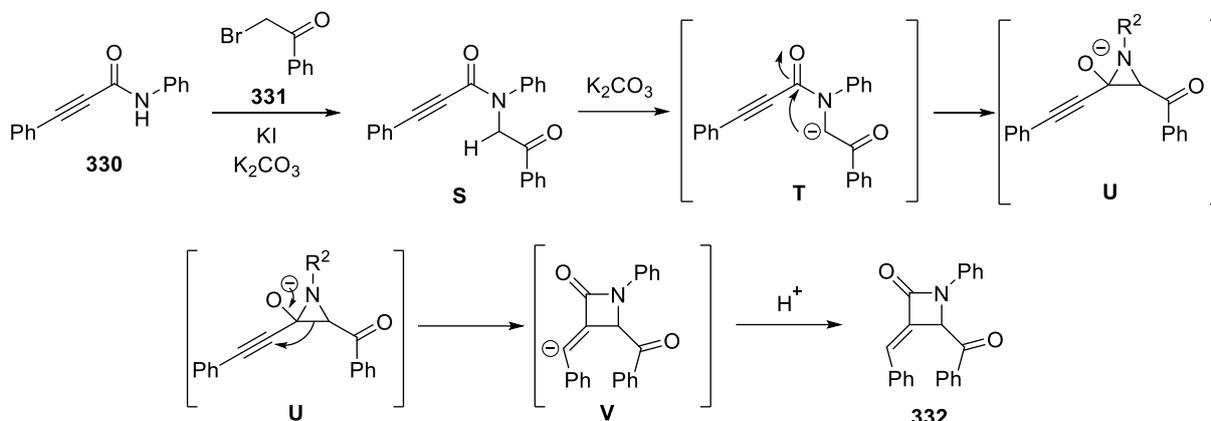


Schéma 139

Le tris(pentafluorophényl)borane $B(C_6F_5)_3$ a été examiné, pour la première fois, par Qi^[192] dans le but de catalyser les réactions d'addition conjuguée. Dans ce contexte, l'auteur a testé l'addition de Michael de type 1,4 de la *N,N*-diméthylaniline **333** sur un nitroalcène aromatique **334** dans le chloroforme à 80 °C. Ce processus permet l'accès au composé nitré α,β -insaturé **335** avec un bon rendement de 77 % (Schéma 140).

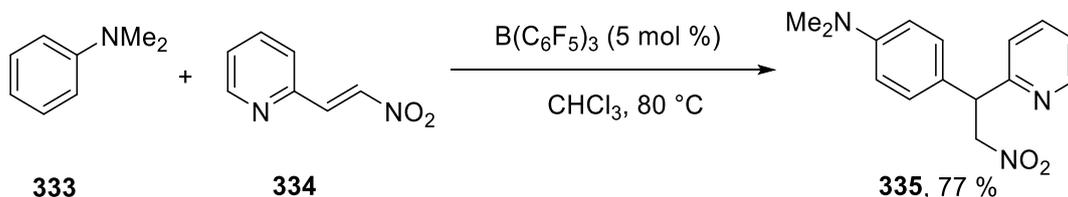


Schéma 140

Le mécanisme réactionnel plausible pour la réaction d'addition de type Friedel-Crafts, proposé par l'auteur débute par l'activation du nitroalcène aromatique **334** par le catalyseur $B(C_6F_5)_3$. L'espèce électrophile **W** générée *in-situ* réagit avec la *N,N*-diméthylaniline **333** en position para afin de former l'intermédiaire **X**. Ce dernier subit une réaromatisation et une déprotonation conduisant à la formation du produit final **335** et la régénération de $B(C_6F_5)_3$ (Schéma 141).^[192]

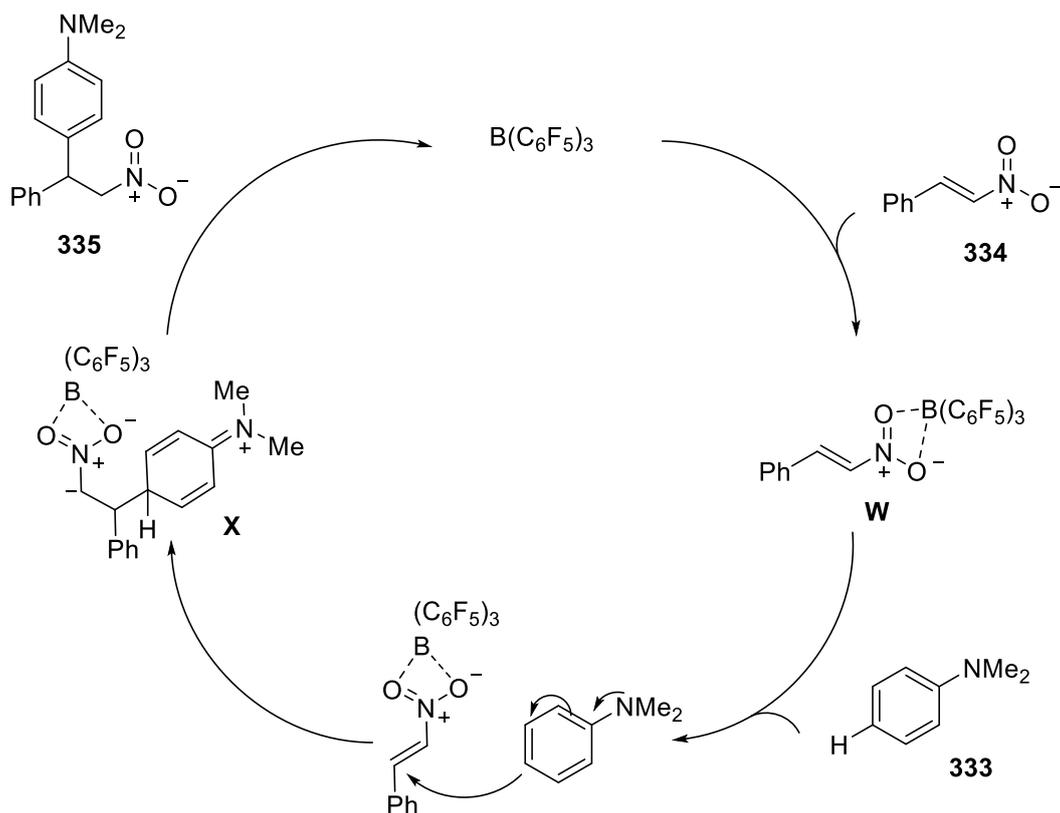


Schéma 141

Récemment, Coelho et ses collaborateurs^[193] ont étudié la régiosélectivité des réactions d'addition conjuguée en favorisant l'addition de type 1,4. En effet, ils ont développé une nouvelle alternative de synthèse des indolizines fonctionnalisées **339** avec des rendements allant jusqu'à 96 % sans catalyseur et en présence de l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) dans l'acétonitrile. Pour ce faire, une addition des indolizines **338** sur les adduits de Morita-Baylis-Hillman **337** oxydés a été réalisée à température ambiante en moins d'une minute (Schéma 142).

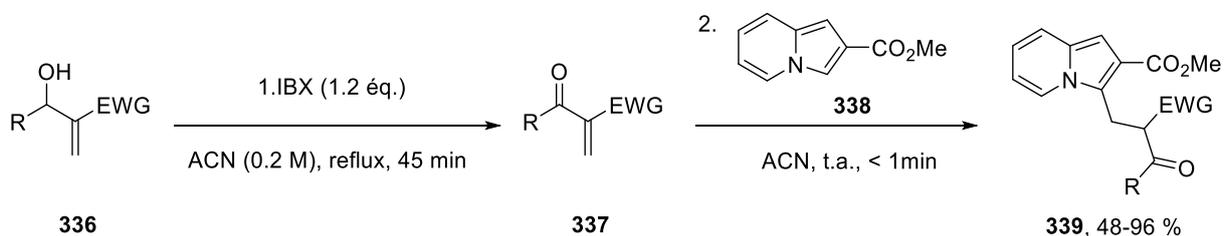


Schéma 142

Les métaux de transition ont été aussi utilisés pour effectuer des réactions d'addition de Michael de type 1,2. Plus récemment en 2020, Wang et Zhang^[194] ont décrit une nouvelle méthodologie de synthèse catalysée par le cuivre en présence de *tert*-butylate de potassium

(*t*BuOK). Cette méthode consiste en une addition-1,2 de l'acétonitrile **341** en tant que nucléophile sur les aldéhydes α,β -insaturés **340** afin d'obtenir les nitriles β -hydroxyles δ,γ -insaturés correspondants **342** (Schéma 143).

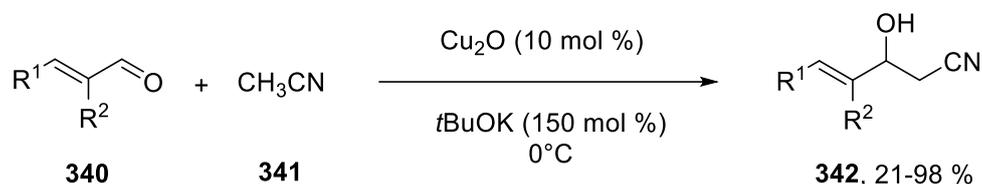


Schéma 143

Le groupe de Guo^[195] a préparé une série de thioflavanones **344** avec d'excellents rendements compris entre 70 et 88 % à partir des thiochromones substitués **343**. Ces composés ont été évalués en tant qu'agents anticancéreux et ont présenté de bonnes activités. Dans ce cas, une réaction d'addition de type 1,4, catalysée par le cuivre, des réactifs de Grignard sur les composés **343** a été réalisée (Schéma 144).

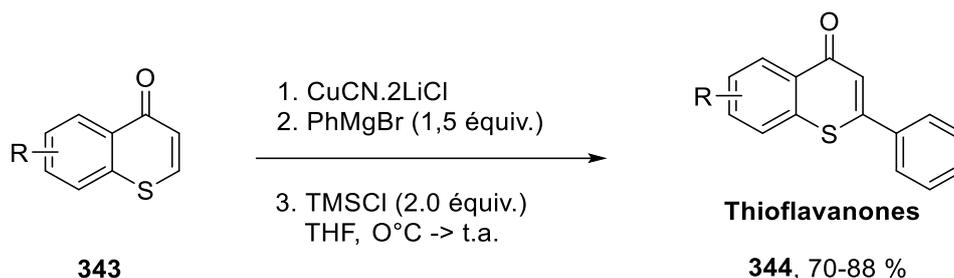


Schéma 144

Un autre exemple décrit par Yamamoto^[196] et consiste en la synthèse des composés β -arylés **347** en utilisant le 9-phosphapalladacycle-(diphénylphosphino)anthracène comme catalyseur. Ce dernier favorise l'addition conjuguée de type 1,4 des acides arylboroniques **346** sur les alcènes **345** déficients en électrons, tels que les dicétones α,β -insaturées, les esters, les nitriles et les nitroalcènes, en présence du fluorure de potassium KF. Cette méthode de synthèse permet l'obtention des produits finaux souhaités **347** avec des rendements modérés à excellents compris entre 53 et 98 % (Schéma 145).

de OH^- , sur le composé **XII** conduisant à la formation de l'énol correspondant **XIII**. Cette étape est suivie d'une isomérisation afin d'obtenir les produits finaux correspondants **351** avec de bons rendements (Schéma 147).

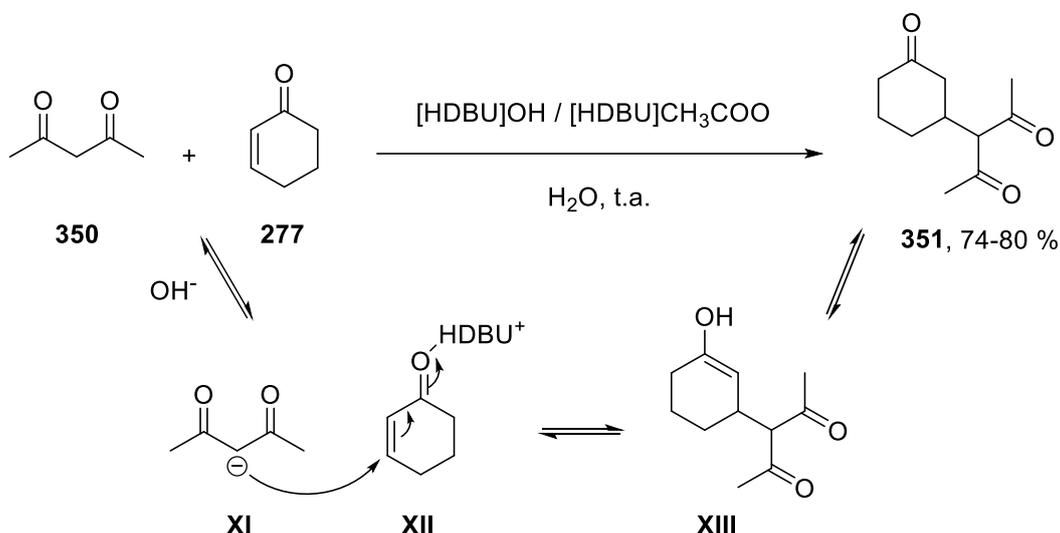


Schéma 147

Une série importante de 4-iminométhyl pyrazoles **353** a été obtenue *via* deux additions successives de type 1,2 de la phénylhydrazine sur les diones **352**.^[199] Ce processus a été réalisé en présence de l'étherate de trifluorure de bore (BF_3OEt_2) dans l'acétonitrile à reflux (Schéma 148).

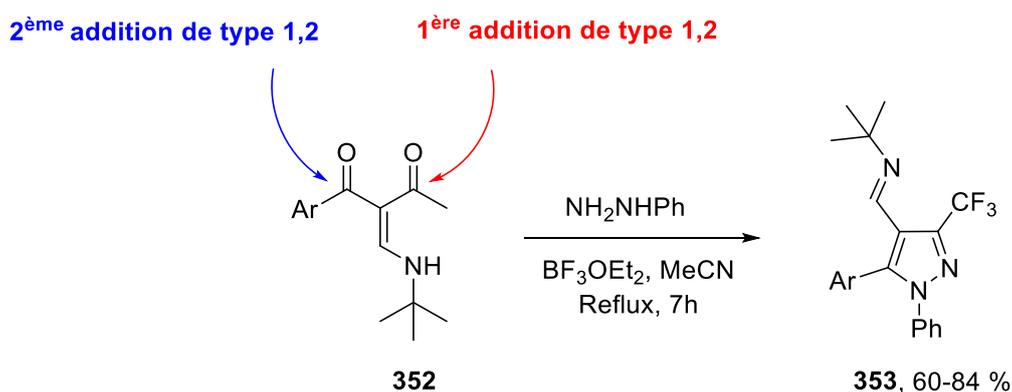


Schéma 148

Le mécanisme plausible de cette réaction, proposé par les auteurs, débute par la formation du complexe **A** à partir de la réaction entre les deux carbonyles du composé **352** et le BF_3OEt_2 . L'intermédiaire **A** subit une addition nucléophile par la phényl hydrazine afin de générer l'intermédiaire **B**. Ce dernier conduit, après prototropie, à la synthèse de l'intermédiaire **C** suivi

d'une ouverture de cycle conduisant à l'hydrazone, intermédiaire **D**. Celle-ci donne l'intermédiaire **E**, après une attaque nucléophile par l'atome d'azote de l'hydrazone, qui subit une aromatisation afin de générer l'intermédiaire **F**. Enfin, le produit **353** souhaité est obtenu suite à un traitement en milieu basique (Schéma 149).

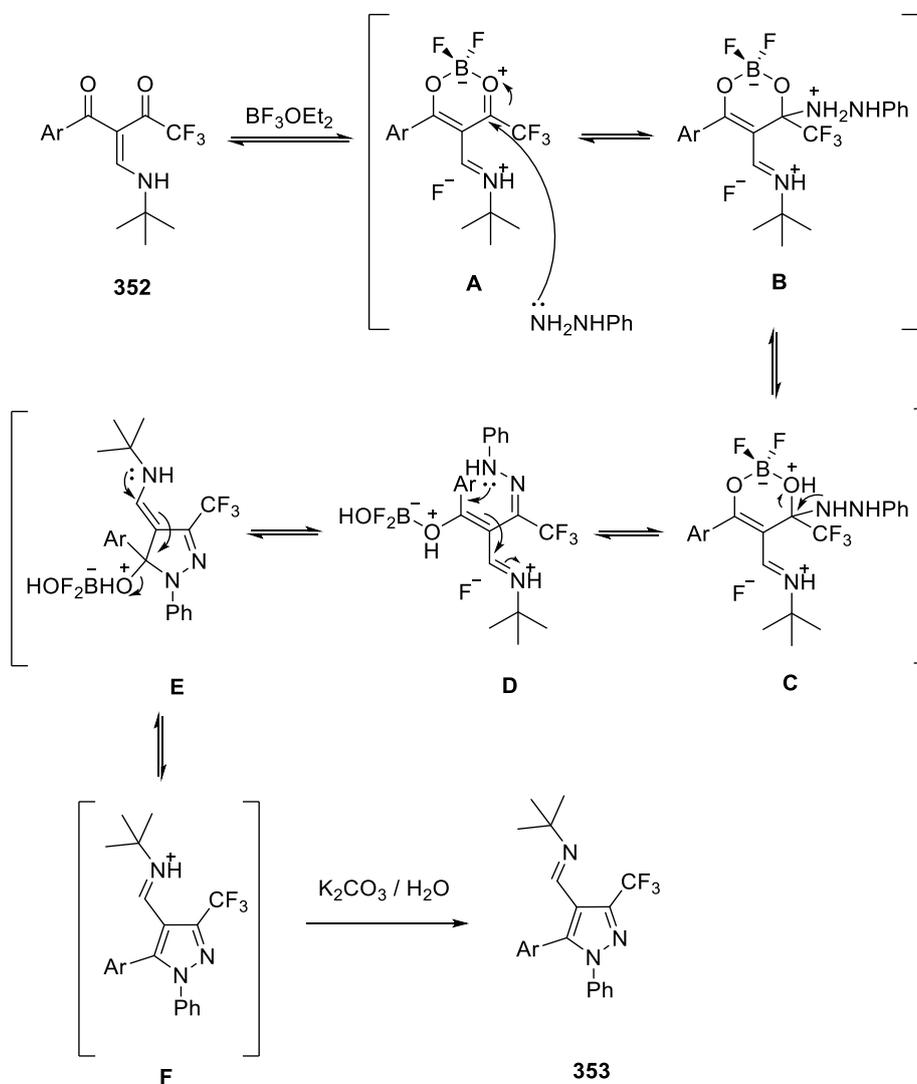
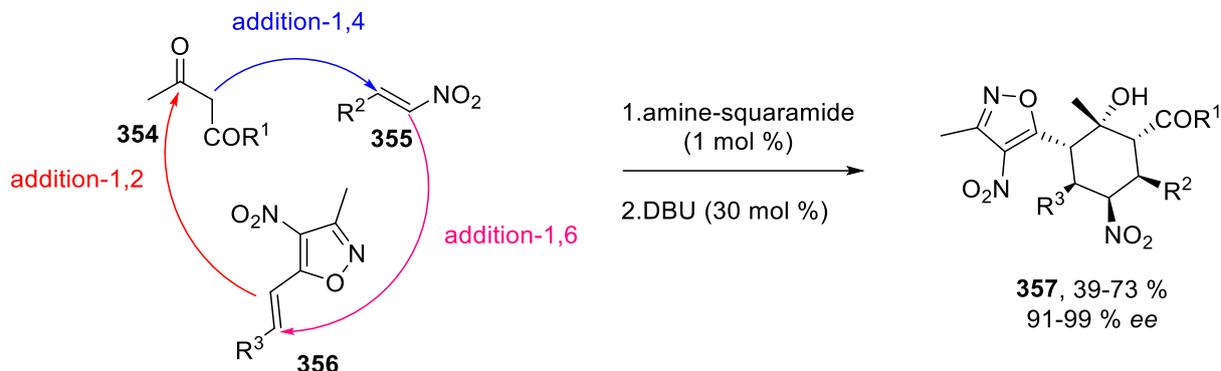


Schéma 149

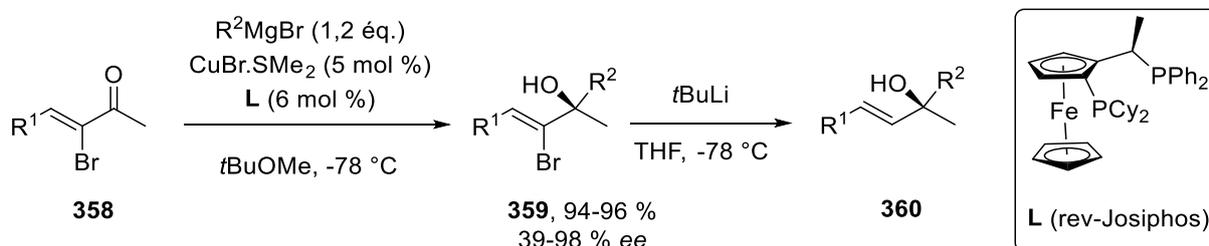
I.C.2. Réactions d'additions énantiosélectives

Les additions conjuguées énantiosélectives ont été également décrites dans la littérature.^[200–203] En 2015, Enders^[204] par exemple a montré que les cyclohexanes contenant l'isoxazole **357** peuvent être générés *via* une réaction stéréosélective en tandem mettant en jeu trois additions successives 1,2, 1,4 et 1,6 entre les composés β -bicycloylés **354**, les β -nitroalcènes **355** et les 4-nitro-5-styrylisoxazoles **356**. Pour ce faire, l'acide squaramide a été utilisé en faible quantité en tant que catalyseur en présence d'une base achirale, le 1,8-

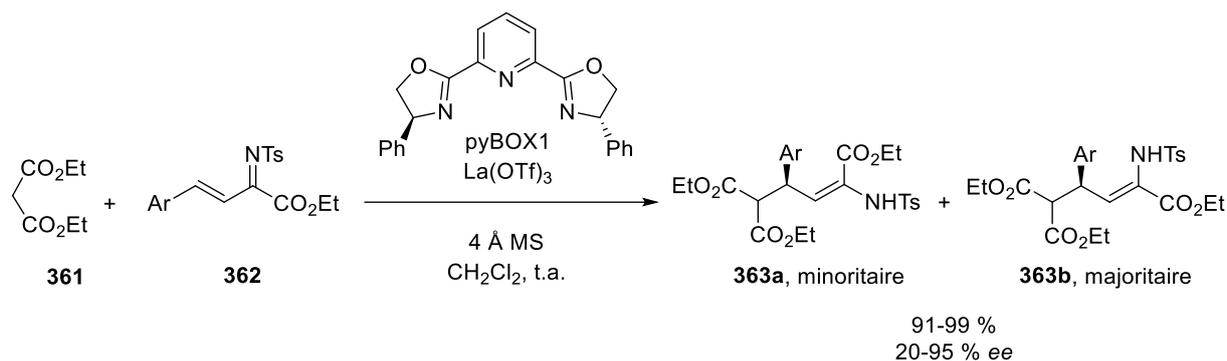
diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), afin de donner les produits finaux **357** avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 150).



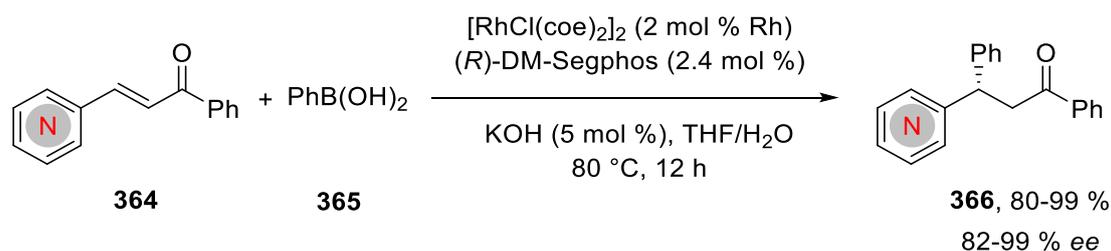
Un an plus tard, une nouvelle voie de synthèse impliquant l'addition-1,2 a été décrite par Harutyunyan.^[180] En effet, les réactifs de Grignard en présence de ligand chiral ont été additionnés à des α-bromo-énones substituées **358** conduisant en milieu basique à la formation des alcools allyliques bromés **359** avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 98 %. Cette étape a été suivie par une débromation en présence d'une base forte dans le THF permettant la synthèse des alcools allyliques correspondants **360** (Schéma 151).



L'utilisation d'un complexe chiral de La (III) permettant l'accès aux α,β-déhydroaminoesters chiraux **363a** et **363b** avec des excès énantiomériques compris entre 25 et 95 % a été développée par Blay et Pedro^[205]. Cette réaction a été réalisée *via* une addition conjuguée des esters maloniques **361** sur la *N*-tosyl imine **362** en présence d'un catalyseur acide de Lewis. Les auteurs ont étudié l'effet de plusieurs autres complexes sur l'énantiosélectivité tels que Yb (III), Sc (III) et In (III) mais seul le La (III) a montré une bonne énantiosélectivité alors que les autres ont été presque inactifs (Schéma 152).



Les complexes du rhodium se sont également montrés très efficaces en addition conjuguée énantiosélective. En 2020, Dou et ses collaborateurs^[206] ont étudié l'addition de type 1,4. En effet, les cétones substituées **366** ont été obtenues avec d'excellents rendements compris entre 80 et 99 % en faisant réagir les cétones α,β -insaturées **364** avec l'acide phénylboronique **365**. Un catalyseur au rhodium a été utilisé en présence d'une base forte dans l'eau et le THF à haute température (Schéma 153).



Cette même année, Bisai et coll.^[207] rapportent également l'utilisation d'un catalyseur chiral au rhodium (I) pour la synthèse de la (-)-*ar*-macrocarpène, composé appartenant à la famille des sésquiterpènes aromatiques. Pour ce faire, ils ont mis en réaction la 5,5-diméthylcyclohexén-2-one **367** avec l'acide *p*-tolyl boronique **368** en présence d'un catalyseur au rhodium (I) et de (*R*)-BINAP afin d'accéder à la 3,3-diméthyl-5-(*p*-tolyl)-cyclohexanone **369** dans un mélange dioxane-eau avec un excellent rendement de 92 % et un excellent excès énantiomérique de 96 % (Schéma 154).

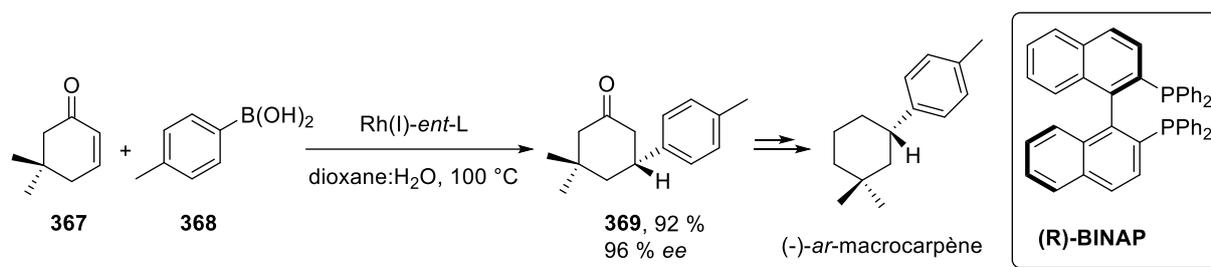


Schéma 154

II. Synthèse d'indoles et d'indolones

La recherche de nouvelles méthodes simples et efficaces de synthèse d'hétérocycles contenant un atome d'azote tel que le motif indole et indolone, demeure un défi pour les chimistes organiciens. Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, plusieurs approches de synthèse ont été rapportées au cours de ces dernières années, la plupart utilisant des réactions de cyclisations et des réactions photochimiques permettant l'accès à des indoles et indolones diversement substitués.

Bien que ces méthodes décrites dans la littérature permettent l'accès aux indoles et indolones fonctionnalisés avec de bons rendements, elles nécessitent en majorité, des substrats de départ complexes préalablement substitués et possédant déjà l'atome d'azote. De plus, une activation photochimique ou l'utilisation de composés organométalliques polaires ou de métaux de transitions tels que : le palladium, le ruthénium et le rhodium est généralement nécessaire. Il existe très peu de méthodes qui permettent à la fois de former l'hétérocycle azoté et d'apporter de la diversité structurale.

Le but de ce travail de thèse est de développer une nouvelle stratégie de synthèse simple et convergente permettant, en une étape, de former le cycle azoté et d'apporter de la diversité sur l'hétérocycle. Pour atteindre cet objectif, la réaction de Michael entre les 1,4-dicétones **281** et les amines primaires **370** nous a parue très prometteuse. Le mécanisme de la réaction (Schéma 155) implique la formation d'une imine **G** par réaction de l'amine primaire avec le carbonyle le plus réactif (fonction carbonyle non conjuguée et exocyclique). Ensuite, selon les conditions de réaction, l'imine peut réagir par addition 1,2 ou 1,4 conduisant respectivement à un indole (après déshydratation et réaromatisation) **371** ou à une indolone **372**.

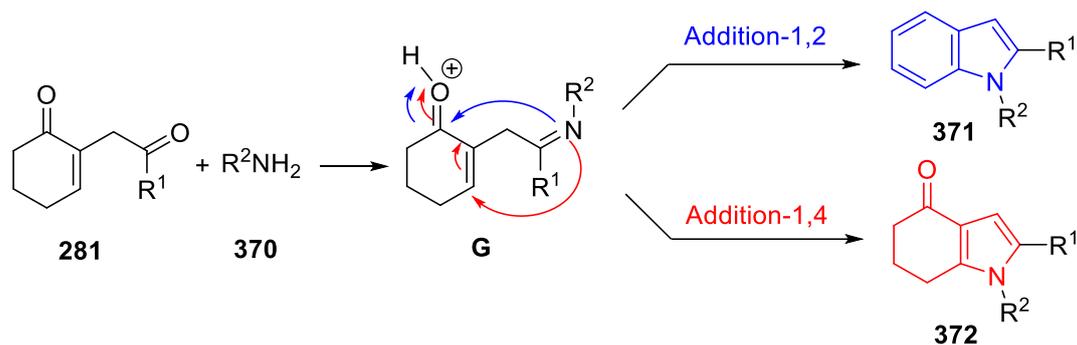


Schéma 155

Ainsi, l'objectif de ce chapitre de thèse est d'étudier la réactivité des amines primaires *vis-à-vis* des 1,4-dicétones, en fonction des conditions opératoires, afin de synthétiser sélectivement des dérivés indoliques **371** et/ou indoloniques **372** à partir des mêmes réactifs de départ.

II.A. Synthèse d'indoles par addition 1,2 sur les 1,4-dicétones

Comme modèle de réaction, nous avons étudié la réactivité des 1,4-dicétones **281a-b** *vis-à-vis* de la benzylamine **370a**. La réaction a été étudiée en faisant varier la nature du solvant et de l'acide ainsi que la température (Schéma 156).

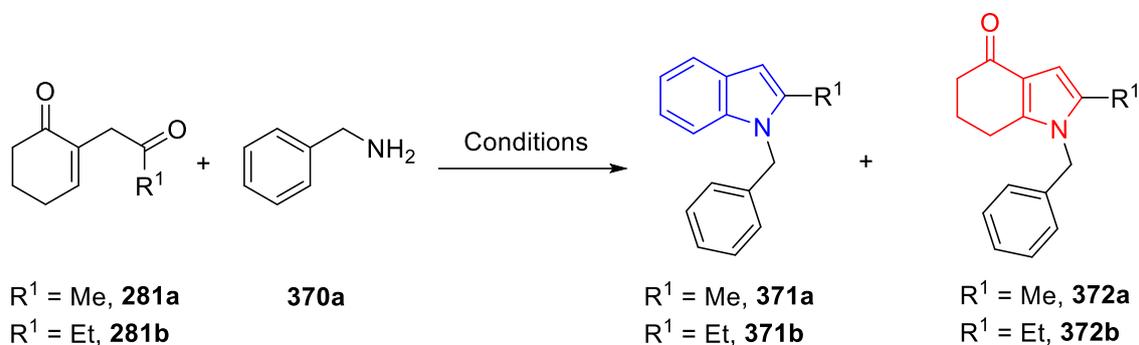


Schéma 156

Tableau 3. Optimisation des conditions réactionnelles.

Entrée	R ¹	Conditions	Rdts (%)	
			371	372
1 ^a	Me	EtOH, AcOH (cat (3 %)), t.a, 48h	0	0
2 ^a	Me	Toluène, AcOH (cat (3 %)), t.a. 48h	0	0
3	Me	EtOH, AcOH (cat (3 %)), reflux, 16h	12	13
4	Me	Toluène, AcOH (cat (3 %)), reflux, 16h	47	10
5	Et	Toluène, AcOH (cat (3 %)), reflux, 16h	41	11
6 ^b	Et	Toluène, TfOH (cat (3 %)), reflux, 16h	0	0
7 ^c	Et	Toluène, AgOTf (cat (3 %)), reflux, 16h	0	0
8 ^c	Et	Toluène, TFA (cat (3 %)), reflux, 16h	0	0
9 ^c	Et	Toluène, APTS (cat (3 %)), reflux, 16h	traces	0

^a obtention d'un mélange complexe + récupération de la dicétone de départ **281a**

^b récupération de la dicétone de départ **281b**

^c obtention d'un mélange complexe

Les premiers essais ont été réalisés en utilisant l'acide acétique en quantité catalytique (3 mol %) dans l'éthanol à température ambiante (Entrée 1, tableau 3). Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale et nous n'observons pas la formation de l'indole **371** attendu mais un mélange complexe non identifiable. Les mêmes résultats ont été obtenus en utilisant le toluène à la place de l'éthanol (Entrée 2, tableau 3). Un troisième essai a été effectué en présence d'acide acétique (3 mol %) à reflux d'éthanol et a permis la formation des deux produits l'indole **371** et l'indolone **372**, respectivement obtenus *via* une addition 1,2 et 1,4 de l'amine sur la 1,4-dicétone **281**, cependant avec de faibles rendements (Entrée 3, tableau 3).

En remplaçant l'éthanol par le toluène, le rendement en indole **371** a presque été multiplié par 4 (Entrées 4 et 5, tableau 3).

Nous avons ensuite décidé d'étudier l'influence de l'acide. Pour cela, nous avons utilisé d'autres acides tels que le TfOH (Entrée 6, tableau 1), AgOTf (Entrée 7, tableau 3), TFA (Entrée 8, tableau 3) et APTS (Entrée 9, tableau 3). Les différents essais ont conduit, généralement, à la formation d'un mélange complexe issu de la dégradation des produits de départ. Seulement

l'APTS a donné l'indole **371a** mais en quantité négligeable. Ces résultats peuvent être expliqués par la nature des acides utilisés qui sont moins forts que l'acide acétique. L'hypothèse d'utiliser un acide plus faible n'a donc conduit qu'à la formation de quelques traces d'indole ou à la dégradation des produits de départ.

Malgré la formation concomitante de l'indolone **372** en entrées 4 et 5 du tableau 1, ces conditions, permettant d'obtenir le meilleur rendement en indole **371**, ont été appliquées à plusieurs amines (Tableau 4, schéma 157).

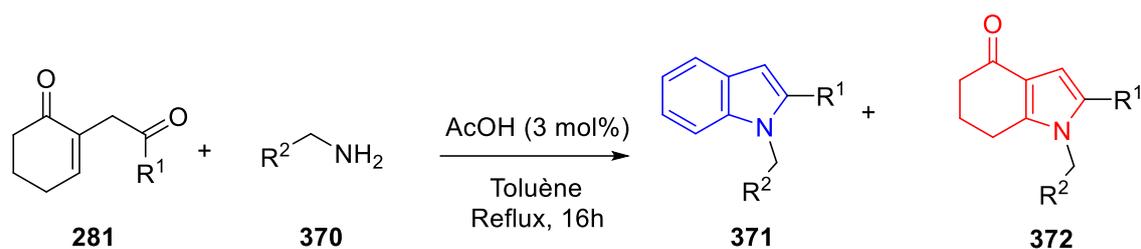
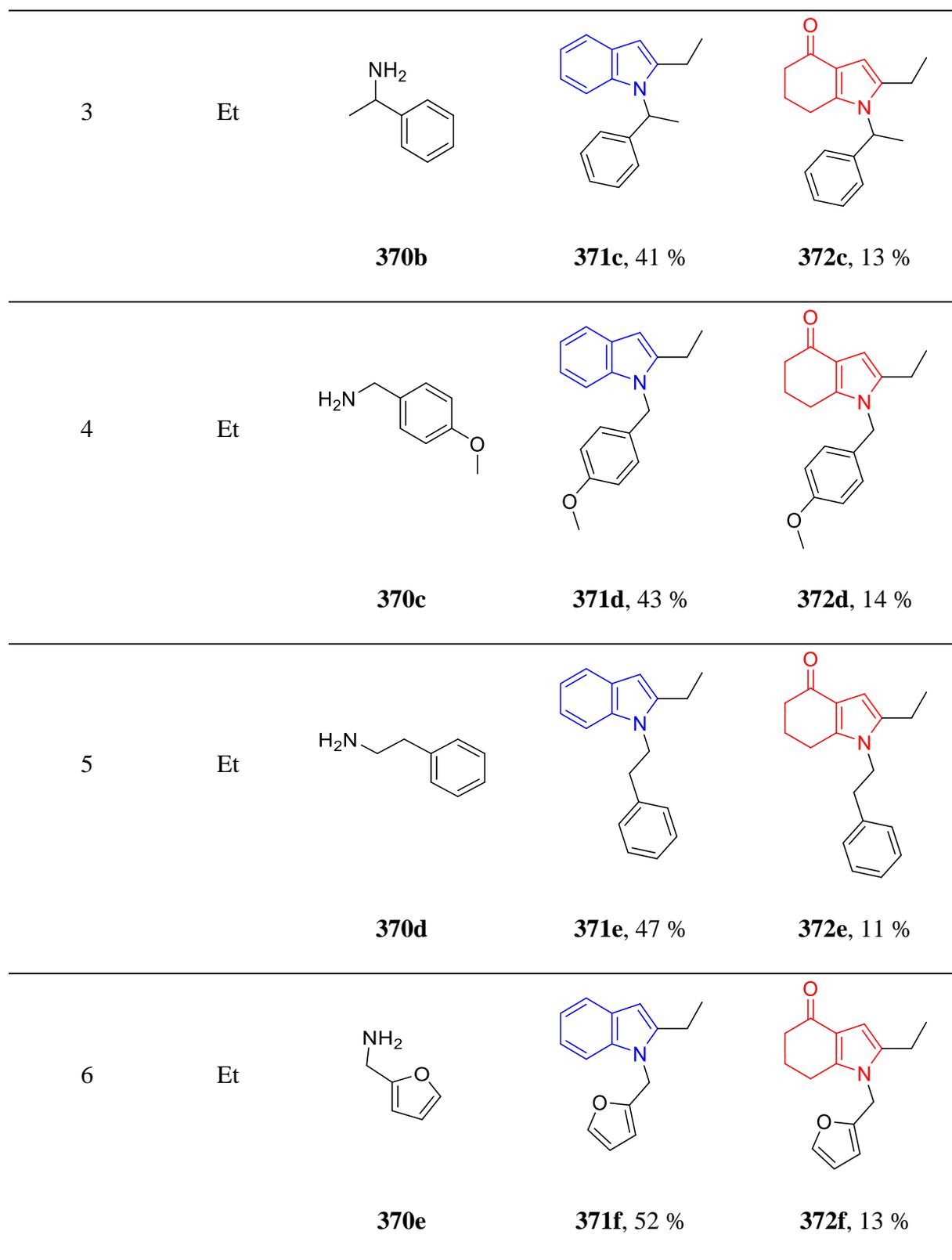
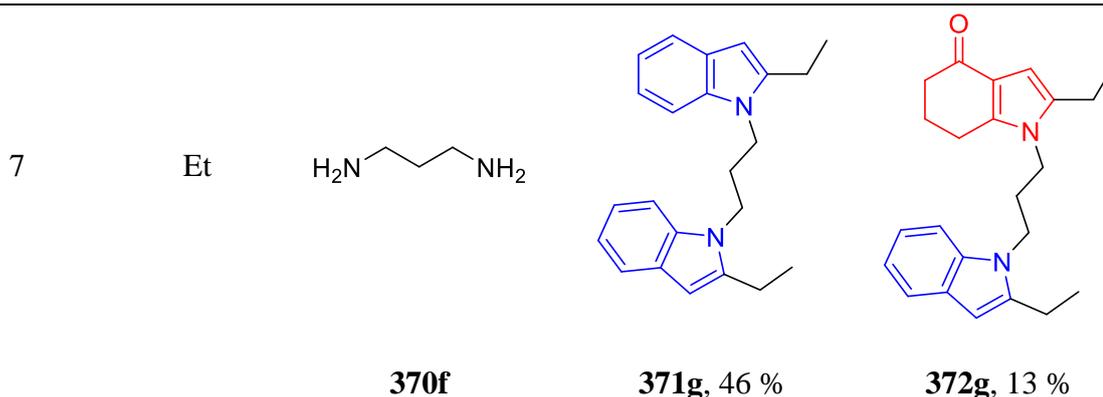


Tableau 4. Les dérivés indoliques et indoloniques synthétisés.

Entrée	R ¹	R ² -NH ₂	Produits, rdts	
1	Me			
		370a	371a, 47 %	372a, 10 %
2	Et			
		370a	371b, 41 %	372b, 10 %





Nous avons pu obtenir une série d'indoles substitués **371a-g** avec des rendements corrects compris entre 41 et 52 % (Tableau 4). La proportion d'indolones **372a-g** reste constante (10-14 %) quelle que soit l'amine utilisée. Il convient de noter que les deux composés ont été facilement séparés à l'aide des techniques chromatographiques usuelles.

➤ Mécanisme de la réaction

Le mécanisme réactionnel le plus plausible de la réaction commence par une protonation du carbonyle cyclique en présence de l'acide acétique conduisant à la formation de l'imine. Suite à un équilibre imine-énamine, l'intermédiaire réactionnel énamine **G** subit ensuite une addition intramoléculaire de type 1,2 ou 1,4 qui conduira respectivement à la formation de l'indole **371** ou de l'indolone **372**. Dans le cas de la formation de l'indole **371**, l'addition intramoléculaire 1,2 est suivie d'une prototropie, puis de la libération d'une molécule d'eau ainsi que de la régénération du proton catalytique et pour finir d'une aromatisation grâce à l'oxygène atmosphérique. Dans le cas de la formation de l'indolone **372**, l'addition intramoléculaire 1,4 est suivie d'une prototropie, conduisant à un énol intermédiaire qui, après un équilibre céto-énolique et une aromatisation, donne l'indolone **372** (Schéma 158).

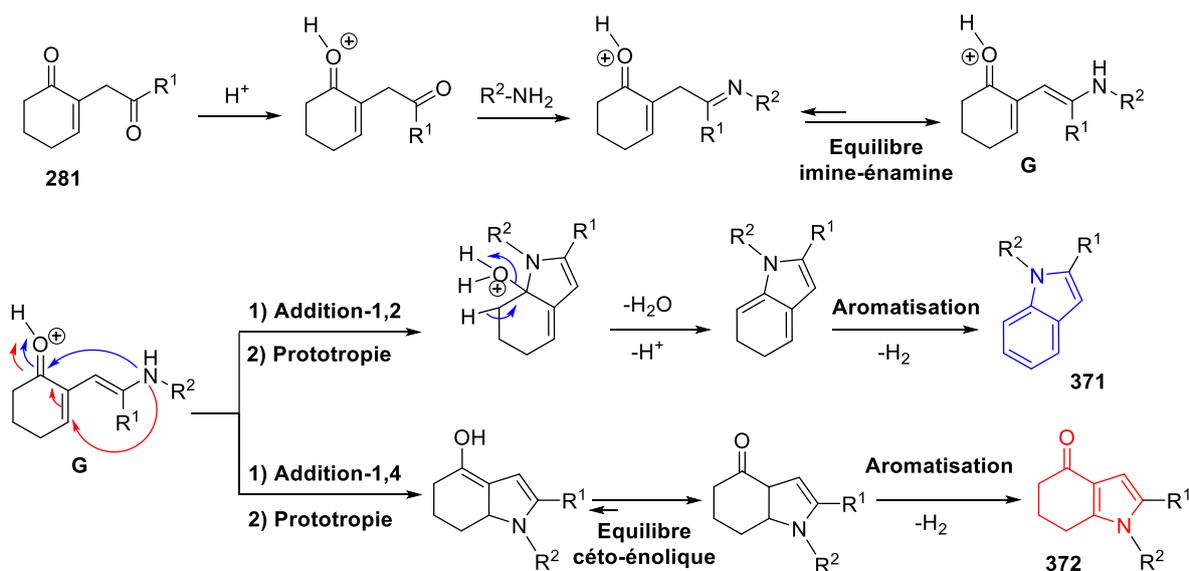


Schéma 158

Comme nous venons de le voir, les conditions réactionnelles dont nous disposons ne permettent pas l'obtention sélective de l'indole ou de l'indolone. Nous avons souhaité, dans un premier temps, orienter la réaction sélectivement vers la formation des dérivés indoliques. En tenant compte des résultats obtenus avec les amines primaires utilisées et en prenant en considération le mécanisme de la réaction, nous avons pensé à utiliser une amine primaire renfermant un autre atome d'azote dans le but de créer une liaison hydrogène entre le deuxième carbonyle activé de la dicétonne et l'azote de l'amine. Cette hypothèse facilite l'addition 1,2 par rapport à l'addition 1,4, ce qui favorise la synthèse sélective de l'indole comme le montre le schéma suivant :

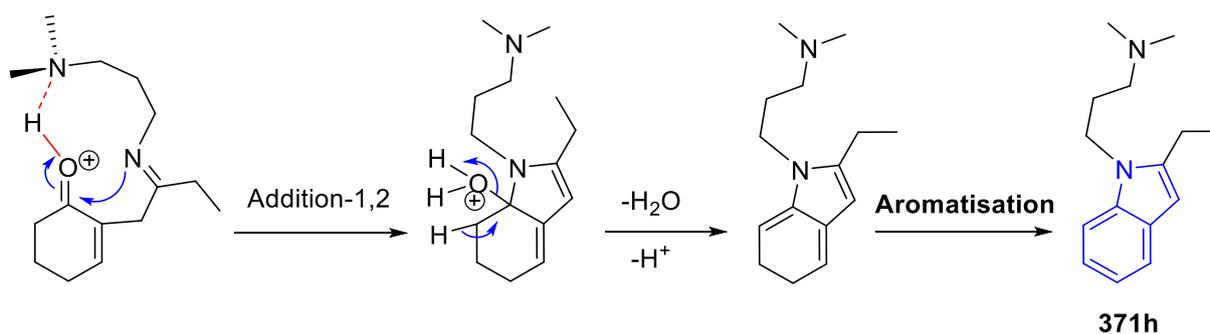
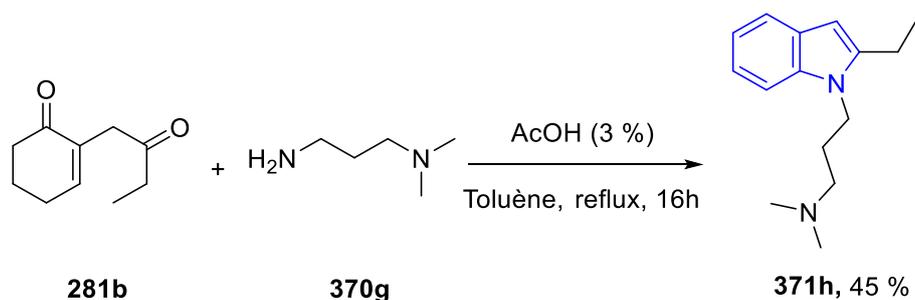


Schéma 159

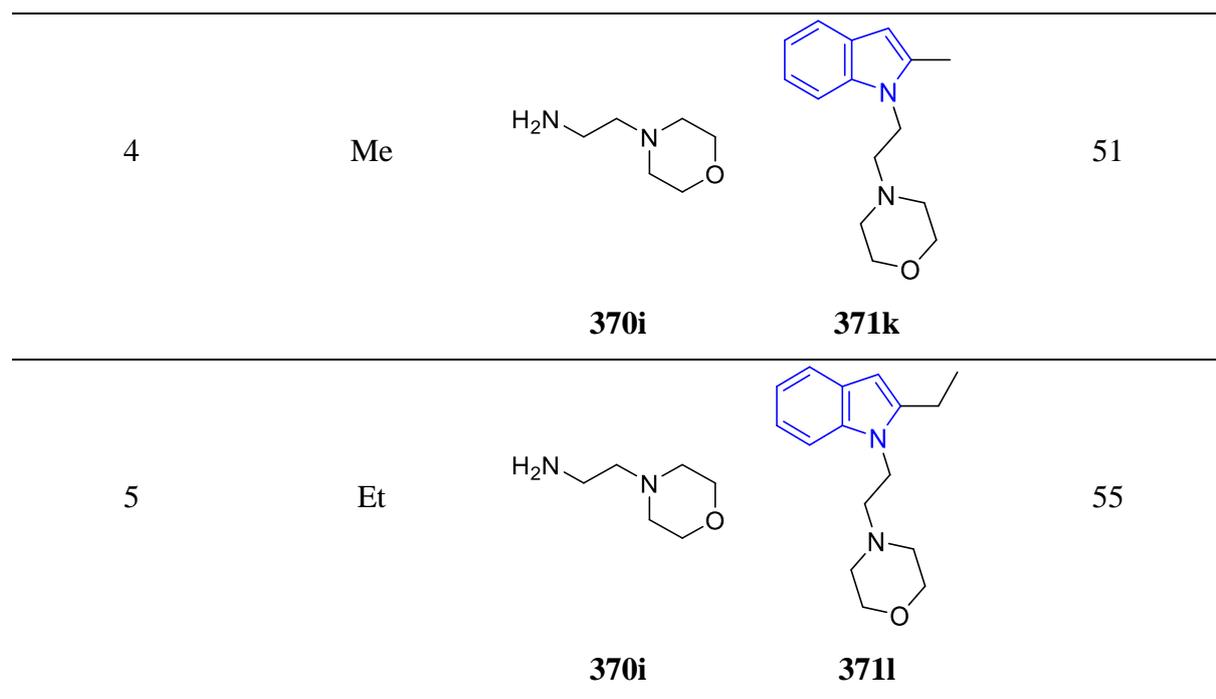
Pour ce faire, nous avons opposé la dicétonne **281b** à la *N,N*-diméthylpropan-1,3-diamine **370g** dans les conditions optimisées. Comme nous l'avons souhaité, la réaction a conduit à la formation exclusive du produit désiré **371h** avec un rendement satisfaisant (Schéma 160).


Schéma 160

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons testé cette réaction sur d'autres amines primaires du même type. Dans tous les cas, les indoles recherchés ont été obtenus de façon sélective, sans trace de l'indolone correspondante, avec des rendements allant de 45 à 55 % (Tableau 5).

Tableau 5. Les dérivés indoliques synthétisés.

Entrée	R ¹	R ² -NH ₂	Produits	Rdts (%)
1	Et			45
		370g	371h	
2	Me			50
		370h	371i	
3	Et			47
		370h	371j	



Cette méthode nous a ainsi permis de synthétiser majoritairement, voir exclusivement des dérivés indoliques avec des rendements corrects compris entre 41 et 55 %. Aussi, quelle que soit l'amine utilisée avec un groupe $R^2 = \text{alkyl}$, aromatique, hétéroaromatique avec ou sans atome d'azote, les rendements sont toujours similaires.

Après avoir concentré nos efforts pour former sélectivement des indoles, il était important de diriger la réaction vers la synthèse sélective des indolones.

II.B. Synthèse d'indolones par addition-1,4 sur les 1,4-dicétones

De nouveaux essais ont été réalisés dans le but d'orienter la réaction vers la formation sélective du produit **372** (Schéma 161). Nous avons utilisé la dicétole **281b** et la benzylamine **370a** pour optimiser les conditions opératoires dans le but de favoriser majoritairement la synthèse de l'indolone **372**.

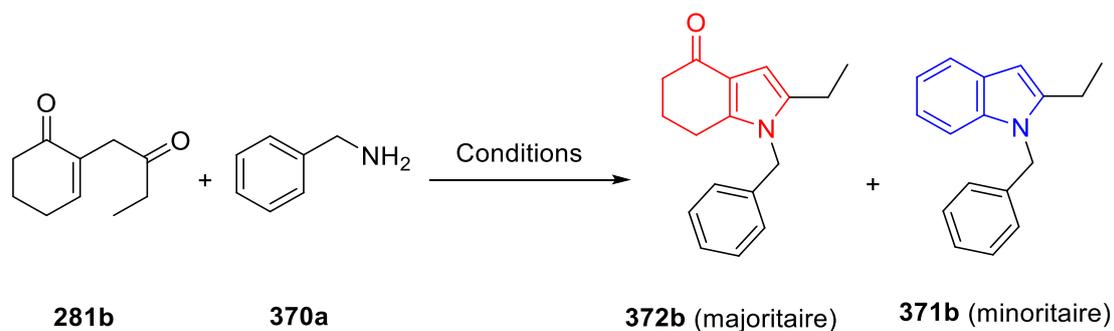


Schéma 161

Dans ce contexte, plusieurs hypothèses ont été formulées dans le but de trouver le meilleur mode opératoire permettant l'accès au produit. Nous avons pensé à travailler sans catalyseur acide (AcOH) dans l'idée de ne pas favoriser l'addition 1,2 en ne protonant pas le carbonyle cyclique (Schéma 159 page 133).

Dans un premier essai, nous avons repris les conditions permettant la synthèse majoritaire de l'indole **371** (Entrée 1, tableau 6) et nous avons retiré le catalyseur acide. Cependant, la proportion de l'indole **371b** reste malheureusement majoritaire. Ensuite, nous avons étudié l'influence de la polarité du solvant sur les proportions des deux produits formés. Nous avons donc utilisé le DCM (Entrée 2, tableau 6) et le THF (Entrée 3, tableau 6). Les deux réactions à reflux ont conduit à la formation en faible quantité d'un produit **B** instable dont la structure pourrait être celle présentée en figure 31. En effet, l'analyse par GC-MS montre l'obtention d'un seul produit de masse molaire égale à 237 g/mol et les signaux RMN ^1H peuvent être attribués à une imine.

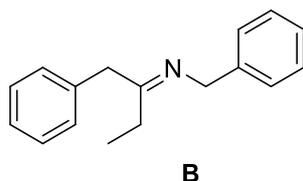


Figure 31.

Bien que l'utilisation de solvants polaires aprotiques ait favorisé la formation sélective du produit **B**, ce dernier est formé en quantité limitée. Un essai au micro-onde dans le THF (Entrée 4, tableau 6) a été réalisé mais il n'a pas permis d'améliorer le rendement.

Tableau 6. Optimisation des conditions opératoires.

Entrée	Conditions	Rdt (%)			Ratio 372b/371b
		372b	371b	B ^a	
1	Toluène, reflux, 16h	8	33	0	20/80
2	DCM, reflux, 24h	0	0	15	0
3	THF, reflux, 24h	0	0	28	0
4 ^b	THF, M.W, 100 min	Traces	0	29	0

^a Un troisième produit de masse molaire 237 g/mol non isolable.

^b récupération du produit de départ **281b** (19 %)

Après ces essais, nous avons conclu que la réaction sans acide et dans un solvant aprotique n'était pas la stratégie la plus indiquée pour favoriser la synthèse des indolones.

Lors de l'optimisation des conditions opératoires favorisant la synthèse majoritairement des indoles, il s'est avéré que l'utilisation de l'éthanol à reflux en présence d'acide acétique a conduit aux mêmes proportions, même faibles, d'indole et d'indolone (Entrée 1, tableau 3). Ainsi, il serait intéressant d'étudier l'influence des solvants polaires protiques tels que les alcools sur la sélectivité de la réaction.

Nous avons testé la réaction sans acide, en utilisant comme solvants le méthanol (Entrée 1, tableau 7) et l'éthanol (Entrée 2, tableau 7). En présence du méthanol la réaction a conduit à la formation des 3 produits **371b**, **372b** et **B** en très faibles quantités inséparables. Par contre, dans le cas de l'éthanol, les deux produits, **371b** et **372b**, ont été isolés, certes en faible quantité, avec la formation concomitante du produit **B**. Ainsi, il semblerait qu'un milieu polaire sans acide soit favorable à la formation de l'indolone **372b**.

Encouragés par ces résultats, nous nous sommes donc intéressés à d'autres solvants protiques polaires et avons testé une série d'alcool : propanol (Entrée 3, tableau 7), butanol (Entrée 4, tableau 7), pentanol (Entrée 5, tableau 7) et 2-méthylpentanol (Entrée 6, tableau 7). A l'exception du 2-méthylpentanol, nous avons dans tous les cas obtenus majoritairement la formation de l'indolone **372b** souhaitée ; le butanol (Entrée 7, tableau 7) donnant les meilleurs résultats avec un rendement de 43 % et 10 % respectivement pour **372b** et **371b**. Il est important de noter ici que nous avons inversé la tendance par rapport à la première stratégie qui favorise la synthèse de l'indole avec des rendements de 10 % et 41 % respectivement pour **372b** et **371b** dans les conditions toluène/reflux/AcOH (Entrées 4 et 5, tableau 3).

Un dernier essai au micro-onde dans le butanol a permis d'obtenir exclusivement l'indolone **372b** avec un rendement nettement supérieur de 63 % (Entrée 7, tableau 7).

Tableau 7. Optimisation des conditions opératoires.

Entrée	Conditions	Rdt (%)		Ratio
		372b	371b	372b/371b
1 ^a	MeOH, reflux, 16h	0	0	0
2 ^a	EtOH, reflux, 48h	16	13	55/45
3 ^a	Propanol, reflux, 16h	31	6	84/16
4 ^a	Butanol, reflux, 16h	43	10	81/19
5 ^a	Pentanol, reflux, 16h	28	7	80/20
6 ^b	2-Methylpentanol, reflux, 16h	0	22	0
7 ^a	Butanol, M.W, 3h	63	0	100/0

^a Un troisième produit, **B**, de masse molaire 237 g/mol non isolable est présent dans le milieu.

^b Obtention d'un mélange complexe en plus de **371b**.

Ayant déterminé les conditions opérationnelles optimales (Entrée 7, tableau 7), nous avons cherché à exemplifier cette réaction avec d'autres amines. Les différentes amines testées sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 8).

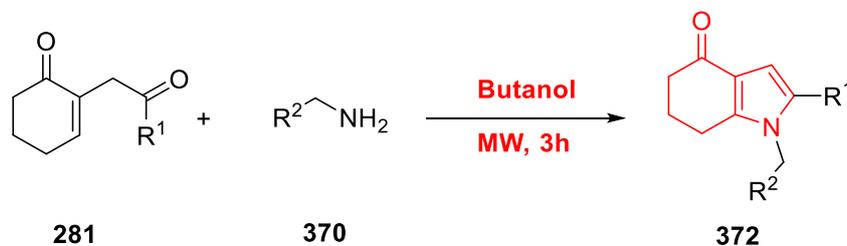
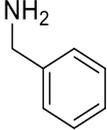
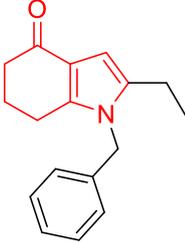
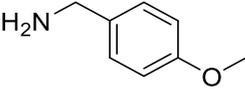
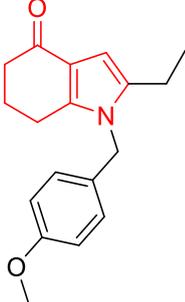
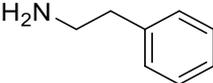
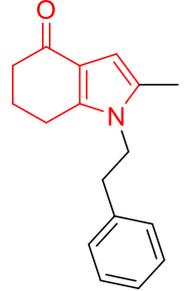
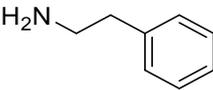
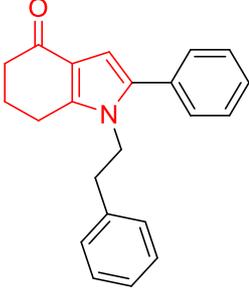
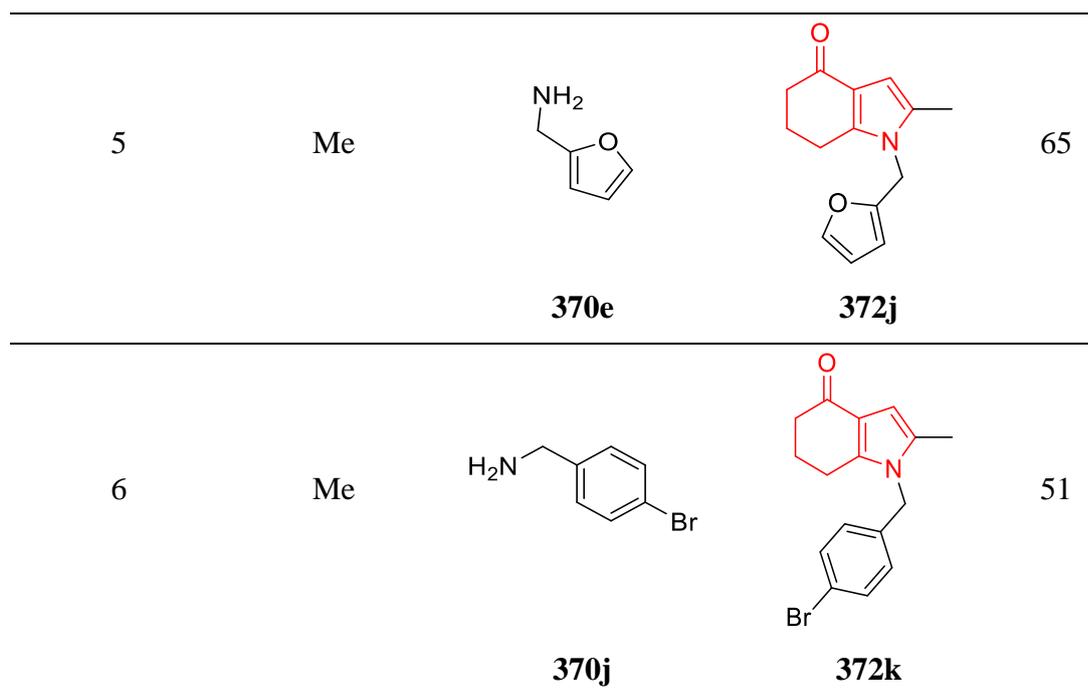
**Schéma 162**

Tableau 8. Les dérivés indoloniques synthétisés.

Entrée	R ¹	R ² -NH ₂	Produits	Rdts (%)
1	Et			63
		370a	372b	
2	Et			48
		370c	372d	
3	Me			50
		370d	372h	
4	Ph			54
		370d	372i	



Les indolones ont été obtenues avec des rendements compris entre 48 et 63 % en utilisant différents types d'amines primaires afin de généraliser cette approche de synthèse.

Très encouragés par ces résultats, il était très intéressant d'étudier la réactivité des amines primaires possédant un autre atome d'azote vis-à-vis des dicétones dans ces nouvelles conditions opératoires optimisées. Pour ce faire, la pyridin-4-ylméthanamine **370h** a été utilisée avec la dicétone **281a** afin de fournir seulement l'indolone **372l** sans aucune trace de l'indole avec un rendement de 51 % (Schéma 163).

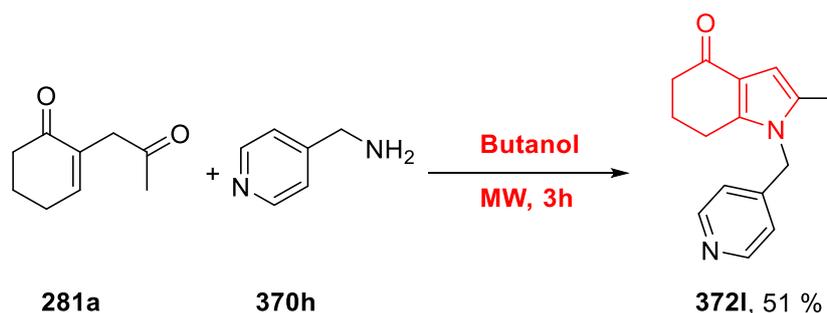


Schéma 163

➤ Mécanisme réactionnel

Du point de vue mécanistique et compte tenu de la proposition de mécanisme de la première partie (Schéma 158, page 132), la réaction débute par une addition nucléophile de l'amine sur le carbonyle le plus basique de la 1,4-dicétone conduisant, après élimination d'une

molécule d'eau, à la formation de l'imine correspondante. Cette dernière engendre, après un équilibre imine-énamine, l'intermédiaire réactionnel **H**. L'étape suivante, une addition de type 1,4 suivie d'une prototropie, permet l'accès à l'indolone **372** après un équilibre cétone-énolique et une aromatisation (Schéma 164).

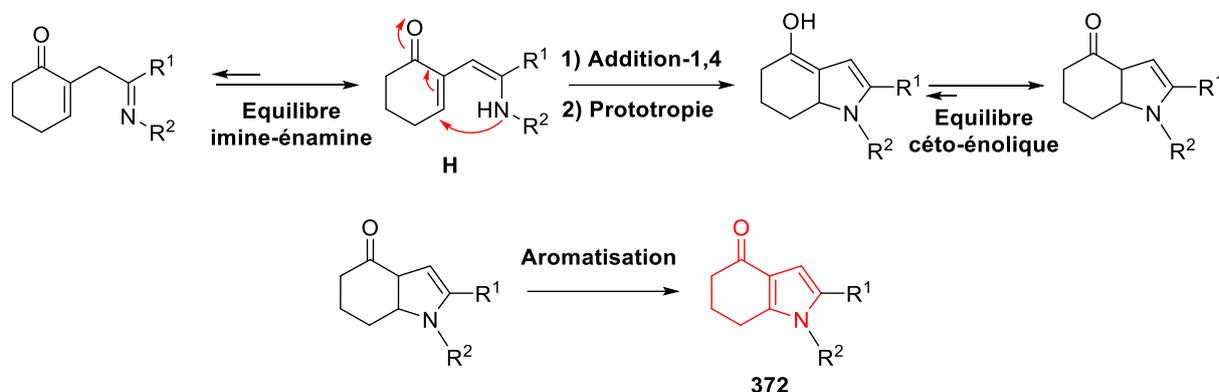


Schéma 164

L'obtention des indolones **372b,d** et **372h-l** nous a incité à poursuivre cette étude *vis-à-vis* des di-amines comme dans la première partie (II-A, chapitre 3) afin de confirmer l'hypothèse de la formation de di-indolones en utilisant ces nouvelles conditions optimisées. Toutefois, la réaction n'a pas conduit à la formation du produit attendu et nous avons retrouvé les produits de départ (Schéma 165).

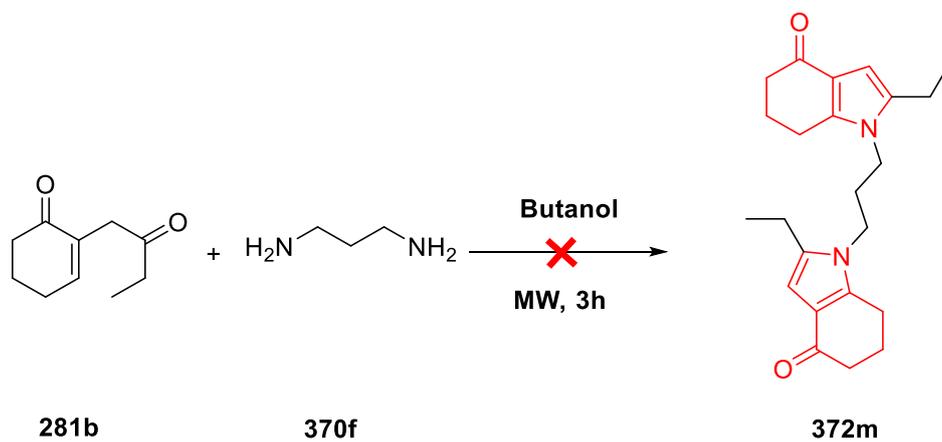


Schéma 165

III. Synthèse et évaluation biologique des cinnolines

Comme mentionné dans le chapitre bibliographique, les dérivés cinnoliniques constituent une famille de composés importants. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la synthèse des

5,6,7,8-tétrahydrocinnolines **373** à partir d'une variété des 1,4-dicétones **281** synthétisées précédemment (chapitre 2) comme le montre le schéma rétrosynthétique suivant :

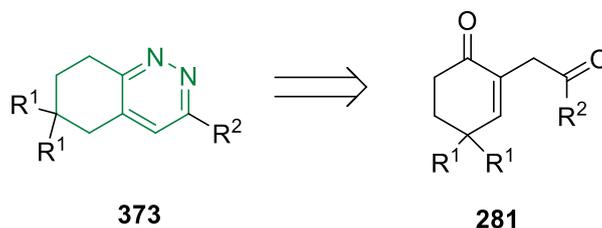


Schéma 166

III.A. Synthèse des cinnolines

En effet, après avoir synthétisé les indoles et les indolones à partir d'amines primaires et de 1,4-dicétones, il s'est avéré intéressant d'étudier la réactivité de ces mêmes 1,4-dicétones *vis-à-vis* d'autres nucléophiles tels que l'hydrazine monohydrate afin d'accéder aux cinnolines.

III.A.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Afin d'optimiser les conditions opératoires, la dicétone **281a** a été opposée à l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol comme solvant à température ambiante. La réaction conduit à la formation de la 3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydrocinnoline **373a** mais avec un rendement faible de 20 % (Entrée 1, tableau 9). En portant le milieu réactionnel au reflux de l'éthanol (Entrée 2, tableau 9) nous avons pu doubler le rendement. Le passage de l'éthanol au toluène (Entrée 3, tableau 9) n'a pas permis d'améliorer de façon significative le rendement. Afin d'améliorer ce dernier, nous avons utilisé l'acide acétique comme catalyseur. Nous avons fait réagir, dans un premier temps, la dicétone **281a** dans l'éthanol en utilisant quelques gouttes d'acide acétique à température ambiante (Entrée 4, tableau 9). Après 24 heures sous agitation, le rendement obtenu est de 52 %. Encouragés par ces résultats, nous avons réalisé, dans un deuxième temps, la même réaction à reflux d'éthanol (Entrée 5, tableau 9). Au bout de 10 heures, le dérivé cinnolinique **373a** a été obtenu avec un très bon rendement de 82 %.

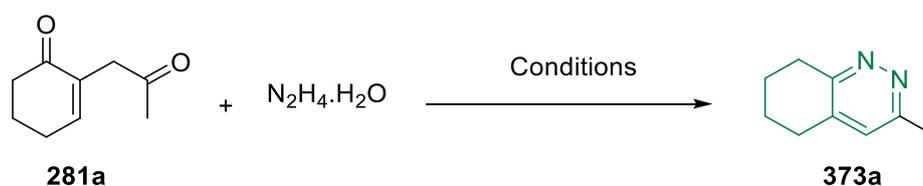


Schéma 167

Tableau 9. Optimisation des conditions opératoires

Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	EtOH, t.a. 48h	20
2	EtOH, reflux, 48h	40
3	Toluène, reflux, 48h	35
4	EtOH, t.a, AcOH (3%), 24h	52
5	EtOH, reflux, AcOH (3%), 10h	82

Avec ces conditions optimisées en main, afin de généraliser la réaction, nous les avons appliquées à nos autres 1,4-dicétones **281a-k**.

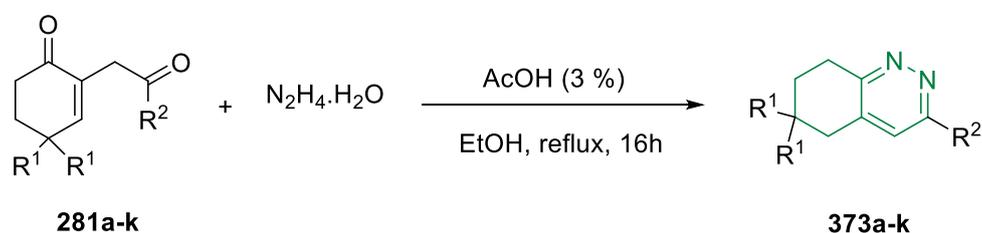
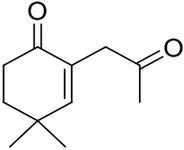
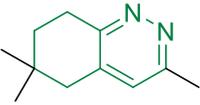
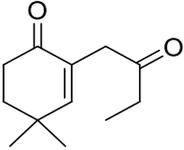
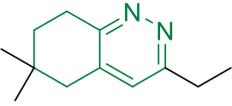
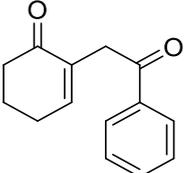
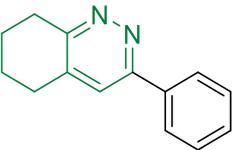
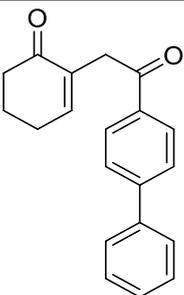
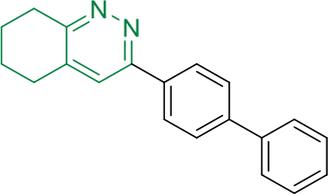
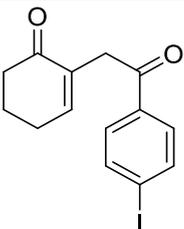
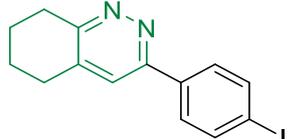
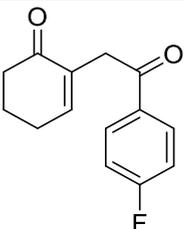
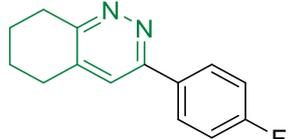
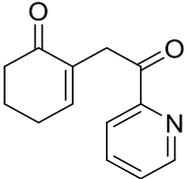
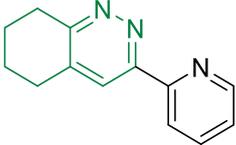
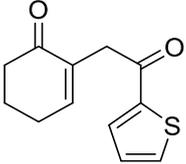
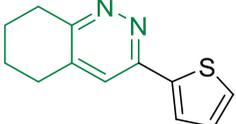


Tableau 10. Les différentes cinnolines synthétisées.

Entrée	1,4-dicétones	Cinnolines	Rdts (%)
1			82
2			90
3			77

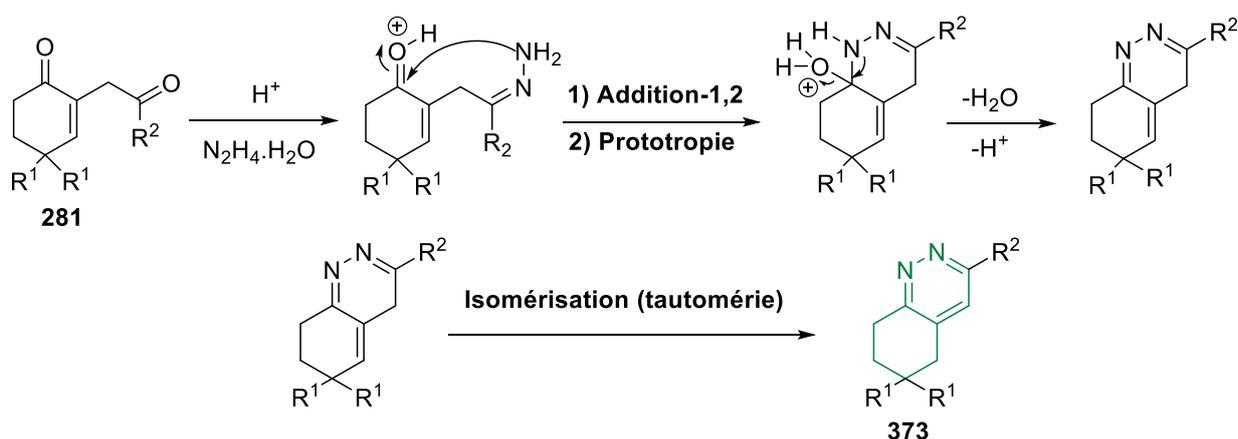
4	 <p>281d</p>	 <p>373d</p>	86
5	 <p>281e</p>	 <p>373e</p>	92
6	 <p>281f</p>	 <p>373f</p>	81
7	 <p>281g</p>	 <p>373g</p>	86
8	 <p>281h</p>	 <p>373h</p>	82
9	 <p>281i</p>	 <p>373i</p>	92

10	 <p>281j</p>	 <p>373j</p>	94
11	 <p>281k</p>	 <p>373k</p>	87

Cette méthode a permis l'obtention des cinnolines **373a-k** diversement substituées avec d'excellents rendements compris entre 77 et 94 %.

➤ Mécanisme réactionnel

D'un point de vue mécanistique, la réaction débute par une addition nucléophile de l'azote de l'hydrazine sur le carbonyl acyclique de la 1,4-dicétone conduisant, à la formation de l'imine, intermédiaire de la réaction. Ce dernier conduit, après une addition-1,2 suivie d'une prototropie, à la formation des cinnolines **373** suite à une élimination d'une molécule d'eau et une aromatisation (Schéma 169).



III.B. Evaluation biologique des cinnolines

Comme nous l'avons mentionné précédemment, un grand nombre de composés biologiquement actifs renferme le noyau cinnolinique.^[5,208] Les activités sont variées et les cinnolines peuvent être : inhibitrices de l'enzyme PDE10A, antifongiques, anticancéreuses,

antioxydantes et également antibactériennes, propriété qui a retenu notre attention dans le cadre de cette thèse. En effet, les dérivés cinnoliniques synthétisés ont été évalués par nos collègues biologistes du laboratoire L2CM pour leur activité antibactérienne sur une série de bactéries à gram positif (gram+) et gram négatif (gram-). Cette dernière a été effectuée en déterminant la concentration minimale inhibitrice (CMI) des cinnolines par la méthode de microdilution en milieu MHB-CA (Mueller-Hinton Broth, Cation-Adjusted).

III.B.1. Principe de la détermination de la CMI

III.B.1.1. Définition de la CMI

La CMI est la plus faible concentration d'un agent antimicrobien inhibant complètement la croissance de l'organisme dans les tubes ou les puits par détection à l'œil nu. La CMI doit être exprimée en mg/L.

Pour déterminer les CMI, nos collègues biologistes ont utilisé des plaques 96 puits à fond rond.

III.B.1.2. Conditions des tests effectués

Afin d'effectuer les tests antimicrobiens, chacune des 11 molécules est testée à différentes concentrations comprises entre 1 et 256 µg/mL.

- Chaque CMI a été déterminée par la méthode de microdilution en milieu MHB-CA (Mueller-Hinton Broth, Cation-Adjusted) sur un volume final de 100µL (50µL de dilution du composé à tester + 50µL d'inoculum bactérien).
- Les témoins réalisés sur chaque plaque sont : témoin stérilité (milieu seul), témoin produit (milieu + composé 256 mg/L final), témoin de croissance (bactéries + milieu, sans composé).
- Une gamme de dilutions successives de raison 1/2 a été testée pour chaque molécule (de 256 à 1 mg/L).
- L'inoculum bactérien a été réalisé afin d'avoir une concentration finale de 5.10^5 [2.10^5 - 8.10^5] UFC/mL dans les cupules.
- La détection de la croissance est effectuée après incubation en microplaques 96 puits pendant 18h à 35°C par la visualisation d'un trouble / culot de croissance, et comparaison au témoin produit correspondant.

Chaque condition contient 8 réplicas comme il est indiqué sur la figure suivante.

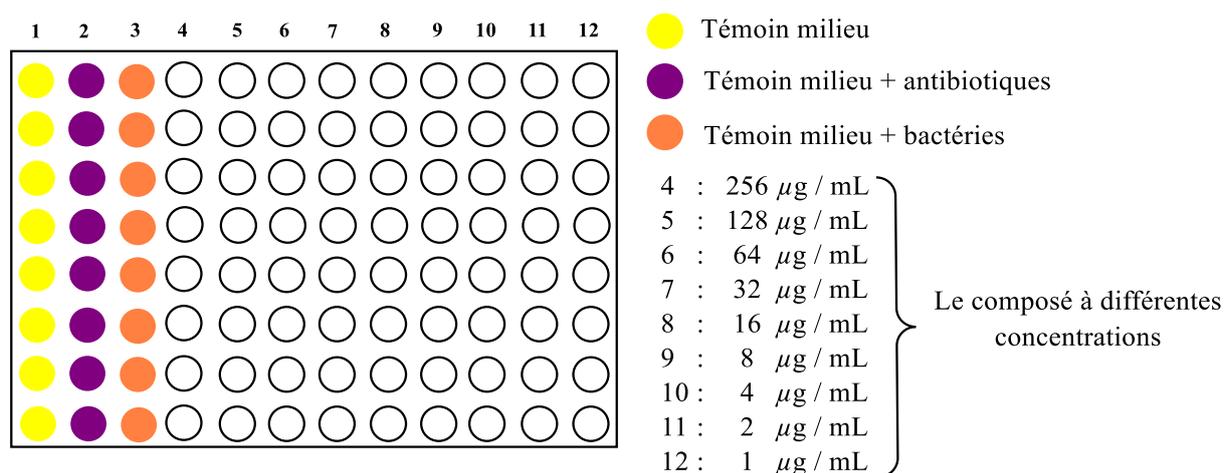


Figure 32.

III.B.1.3. Les bactéries étudiées

De nos jours, les infections bactériennes sont une des causes importantes de mortalité du fait d'un manque d'antibiotiques pour certaines bactéries et de l'émergence de résistances de plus en plus nombreuses des bactéries aux antibiotiques actuels. Pour cela, plusieurs biologistes s'intéressent au développement de nouveaux antibiotiques plus puissants. Dans ce travail de thèse, quelques bactéries ont été choisies pour réaliser les tests antibactériens en se basant sur leur résistance aux antibiotiques actuellement utilisés et aussi sur leur spectre étendu. Pour ce faire, l'activité antibactérienne a été testée sur plusieurs souches indicatrices telles que :

- Les bactéries à Gram négatif utilisées : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (ABC4), *Escherichia coli* ATCC 25922 (ABC5), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ABC12), *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 (ABC14), *Enterobacter cloacae* (ABC 45).
- Les bactéries à Gram positif utilisées : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (ABC1), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (ABC3).
-

Résultats sur les cinnolines synthétisées

Toutes les molécules synthétisées **373a-k** ont été testées sur les deux souches de bactéries à gram + **ABC1** et **ABC3**. Malheureusement, les CMI obtenues sont toutes supérieures à 256 mg/mL. Il y a absence d'activité antibactérienne sur les souches **ABC1** et **ABC3**.

Tableau 11. Résultats des tests microbiens en utilisant des bactéries à gram -.

Souches Gram -	Échantillons CMI (en mg/L)										
	373a	373b	373c	373d	373e	373f	373g	373h	373i	373j	373k
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ABC4	>256	>256	>256	>128	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>Escherichia coli</i> ABC5	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ABC12	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>Acinetobacter baumannii</i> ABC14	>256	>256	256	>256	>256	>128	256	>256	>128	>256	>256
<i>Enterobacter cloacae</i> ABC 45	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256

Comme nous l'avons mentionné précédemment, 5 souches de bactéries à gram- ont également été testées (**ABC4, 5, 12, 14** et **45**). Les CMI obtenues sont toutes supérieures à 256 mg/mL en ce qui concerne les souches **ABC5, 12** et **45**. Il en est de même pour **ABC4** à l'exception de la molécule **373d** qui donne une CMI supérieure à 128 mg/mL. En ce qui concerne la souche **ABC14**, elle semble plus sensible aux composés cinnoliniques testés. En effet, les composés **373f** et **373i** donnent une CMI supérieure à 128 mg/mL et les composés **373c** et **373g** donnent une CMI égale à 256 mg/mL. Cependant l'activité antibactérienne des cinnolines reste très insuffisante.

Ainsi, au bilan, nous pouvons conclure que les onze cinnolines testées ne possèdent malheureusement pas d'activité antibactérienne notable sur les sept souches de bactéries testées.

III.C. Essais de fonctionnalisations

Les dérivés cinnoliniques **373a-k** synthétisés précédemment représentent une nouvelle famille de cinnolines très intéressantes grâce à la présence d'un seul proton aromatique, à caractère acide, ce qui permettrait une fonctionnalisation aisée de cette position et ainsi l'augmentation du panel des dérivés cinnoliniques. Pour cela, nous nous sommes intéressées

aux réactions de métallation, de bromation et de C-H activation afin de fonctionnaliser ces dérivés cinnoliniques (Figure 33).

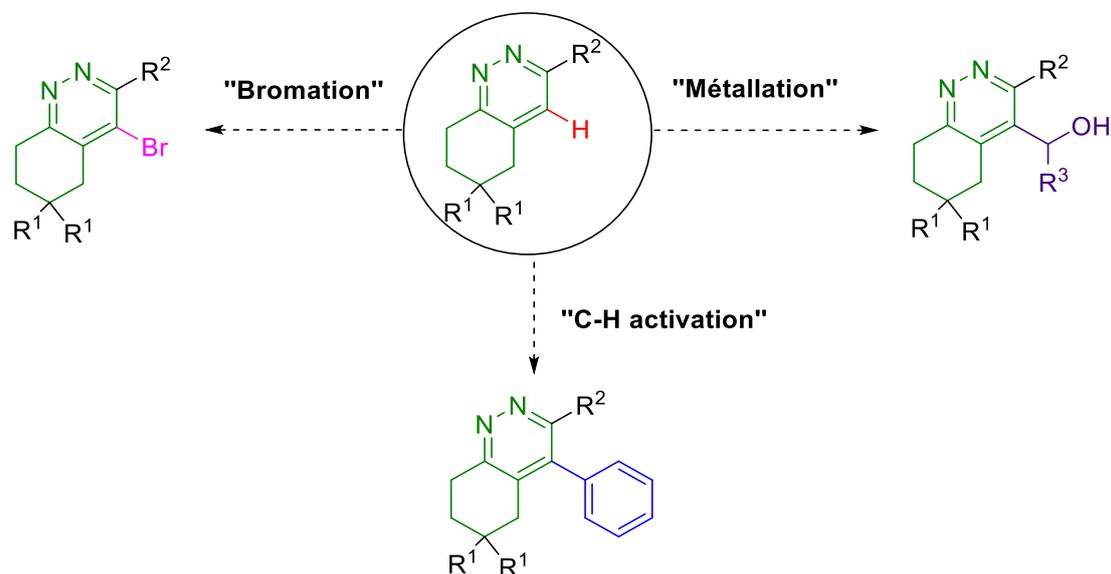


Figure 33.

III.C.1. Réaction de bromation

Plusieurs modes opératoires de bromation ont été réalisés. En effet, nous avons fait varier l'agent de bromation, son nombre d'équivalents, le solvant ou encore la température de la réaction. Les conditions réactionnelles sont regroupées dans le tableau 12.

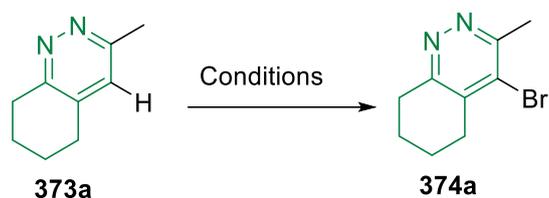


Schéma 170

Tableau 12. Conditions réactionnelles de bromation

Entrée	Solvant	Agent de bromation	Température, Durée	374a	Commentaires
1	DMF	NBS (1 équiv.)	0°C, 3h	0	Mélange complexe + Produit de départ
2	CH ₃ CN	NBS (1 équiv.)	0°C, 7h → t.a., 16h → Reflux, 2h	0	Mélange complexe + Produit de départ
3	CHCl ₃	NBS (1 équiv.)	0°C, 3h → t.a., 16h → Reflux, 2h	0	Mélange complexe + Produit de départ
4	CH ₃ CN	NBS (4 équiv.)	0°C, 1h → t.a., 16h	0	Mélange complexe
5	CH ₃ CN	NBS (4 équiv.)	M.W (80 °C), 2h	0	Produit de départ
6	AcOH	Br ₂ (1 equiv.)	t.a, 24h	0	Produit de départ
7	MeOH	Br ₂ (1 equiv.)	t.a, 24h	0	Produit de départ

Dans un premier temps, nous avons utilisé comme solvants le DMF (Entrée 1, tableau 12), l'acétonitrile (Entrées 2, tableau 12) et le chloroforme (Entrée 3, tableau 12). Après analyses par RMN et GC-MS, les résultats ont montré que le dérivé cinnolinique n'a pas totalement réagi et la réaction a conduit à la formation d'un mélange complexe. Le produit attendu n'a pas été détecté. En augmentant le nombre d'équivalent de NBS (Entrée 4, tableau 12) le produit de départ a été totalement consommé mais une fois de plus aucune trace du produit attendu n'a été détectée. L'obtention d'un mélange complexe provient peut-être de la formation des produits issus de la dégradation du produit de départ. Nous avons repris la même réaction, dans un deuxième temps, dans l'acide acétique (Entrée 6, tableau 12) et le méthanol (Entrée 7, tableau 12) en utilisant le dibrome. Les essais ont montré que même après 24h d'agitation le dérivé cinnolinique n'a pas réagi. Ceci peut s'expliquer par l'effet du CH₃ qui n'est pas assez donneur et aussi le noyau aromatique qui est pauvre en électrons.

III.C.2. Réaction de métallation

Dans le cadre de l'étude de la réactivité des dérivés cinnoliniques synthétisés, nous avons envisagé d'essayer quelques réactions de métallation (Schéma 171).

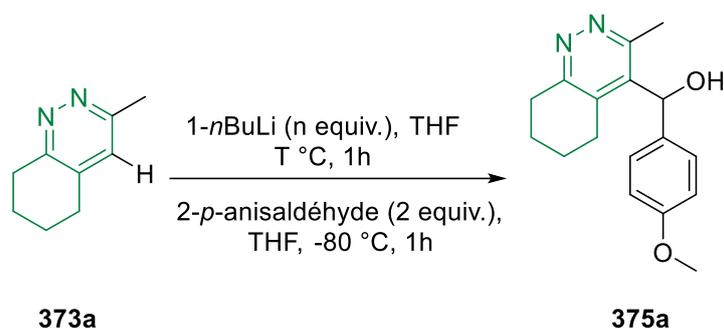


Schéma 171

Tableau 13. Conditions réactionnelles de métallation

Entrée	<i>n</i> -BuLi n équiv.	T °C	375a	Commentaires
1	1	-80	0	Produit de départ
2	3	-80	0	Produit de départ
3	1	-10	0	Mélange complexe

La méthode que nous avons adoptée, dans le but d'alkyler les dérivés cinnoliniques, repose sur l'utilisation d'un équivalent de *n*-BuLi dans le THF à basse température, suivie de l'addition de l'aldéhyde. La réaction n'a pas évolué même en augmentant le nombre d'équivalent de *n*-BuLi (3 équiv.). La cinnoline de départ est retrouvée en fin de réaction.

Ainsi, même en présence d'un excès de *n*-BuLi à -80 °C, il ne semble pas possible de déprotoner la cinnoline. Ceci peut être du soit à l'utilisation d'une base qui n'est pas assez forte pour déprotoner le proton aromatique de la cinnoline, soit que ce dernier n'est pas assez acide pour être déprotoné dans ces conditions.

La même réaction a été faite en augmentant la température à -10 °C. Dans ce cas, le produit de départ a été totalement consommé mais la réaction n'a pas conduit à la formation du produit attendu. Au contraire, un mélange complexe non identifiable issu certainement de la dégradation du produit de départ a été obtenu.

III.C.3. Réaction de C-H activation

Sachant que l'existence d'un groupe aryl dans les hétérocycles peut présenter un intérêt important pour leurs activités biologiques, nous avons voulu tester quelques modes opératoires

de C-H activation sur les dérivés cinnoliniques (Schéma 172). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 14).

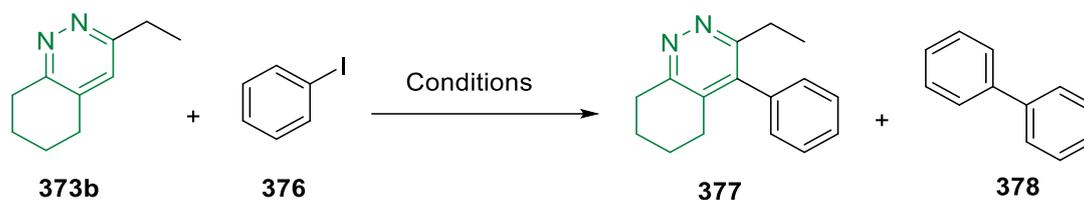


Schéma 172

Tableau 14. Optimisation des conditions opératoires.

Entrée	Conditions opératoires	377	Commentaires
1	Pd(OAc) ₂ (5 mol %), Ag ₂ CO ₃ (2 equiv.), Ar-I (2 equiv.), DMF, 100 °C, 12h	0	Produit de départ + Mélange complexe
2	Pd(OAc) ₂ (5 mol %), PPh ₃ (1 equiv.), K ₂ CO ₃ (2 equiv.), Ar-I (2 equiv.), DMF, 130 °C, 12h	0	Produit de départ + 378
3	Pd(OAc) ₂ (5 mol %), PPh ₃ (1 equiv.), KOAc (2 equiv.), CuI (2 equiv.), Ar-I (1,5 equiv.), 1,4-dioxane, 130 °C, 12- 36h	0	Produit de départ + 378
4	Pd(OAc) ₂ (10 mol %), dppm (10 mol %), LiOH.H ₂ O (3 equiv.), Ar-I (1,2 equiv.), H ₂ O dégazée, 110 °C, 62h	0	Produit de départ + 378
5	Pd(OAc) ₂ (10 mol %), BnBu ₃ NCl (40 mol %), K ₂ CO ₃ (3 equiv.), Ar-I (1,2 equiv.), toluene, 110 °C, 62h	0	Produit de départ + 378

Après plusieurs essais, nous n'avons pas obtenu le produit souhaité, quelles que soient les conditions opératoires. La réaction a conduit généralement à la formation du produit issu d'une réaction d'homocouplage entre deux iodobenzènes (produit **378**). Ceci peut être dû à la faible réactivité de la liaison C_{aromatique}-H de la cinnoline versus du complexe intermédiaire formé entre

l'espèce issue de l'addition oxydante du palladium sur la liaison halogène aromatique ou au choix des bases utilisées.

Afin de tenter de résoudre ce problème, nous avons utilisé la cinnoline **373j** possédant un groupement *ortho*-directeur pyridinique avec l'objectif d'assister la réaction de C-H activation. Nous avons utilisé les conditions réactionnelles suivantes :

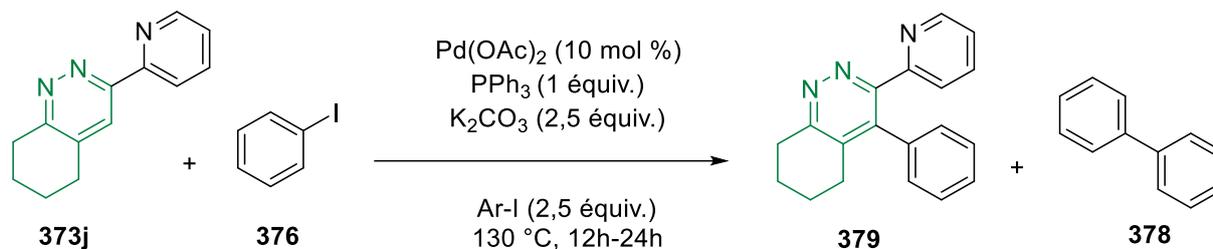


Schéma 173

Les analyses par RMN et GC-MS montrent la formation du produit **378** en parallèle avec des traces d'un produit de masse molaire égale à celle du produit souhaité **379**. Cependant la quantité étant très faible nous n'avons pas été en mesure de l'isoler.

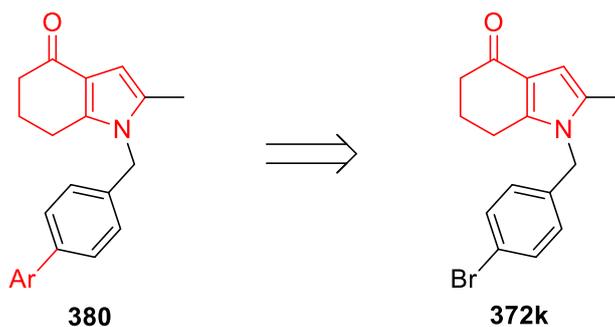


Schéma 174

Nous pouvons envisager également de synthétiser des nouveaux hétérocycles phosphorés à partir de la réaction des phosphonates avec les amines primaires (Schéma 175). Il est à noter que l'intermédiaire clé dans cette étape est le chlorhydrate obtenu suite à la substitution de l'un de deux groupes alcoxy du phosphonate par un atome de chlore.^[209]

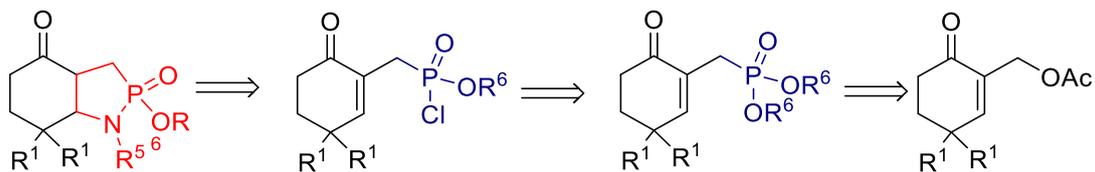


Schéma 175

IV. Partie expérimentale

❖ General experimental methods

All chemicals were used as received otherwise notice.

All the NMR spectra were recorded on a Bruker Advance III 400, 300, or 200 wide bore. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded, respectively, at 400 MHz and 101 MHz or at 300 MHz and 76 MHz or at 200 MHz and 50 MHz. ^{19}F NMR spectra were recorded at 376 MHz. ^{31}P NMR spectra were recorded at 162 MHz. ^1H and ^{13}C chemical shifts were reported in ppm from the residual solvent peak. Data are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, td = triplet of doublet, q = quadruplet, p = pentuplet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, m = multiplet), coupling constant J (Hz), and integral.

High-resolution mass spectra (HMRS) were recorded on a Bruker micrOTOF-Q spectrometer.

Chromatography purifications were performed on a Fluka 60 silica column (0.063–0.2 mm) or a Grace RevelerisTM with RevelerisTM flash cartridges silica 40 μM . Analytical thin-layer chromatography was performed on Merck Silica Gel 60 F254 plates.

The irradiation with a microwave was carried out in the cavity of a discover system from CEM.

Melting points were measured with a thermostatic oil bath device.

❖ Generals procedures

General procedure G for the preparation of the indoles 371a–l

To a solution of the 1,4-diketone **281** (0.54 mmol, 1 equiv) in 4 mL toluene were added acetic acid (3 mol %, 1,7 μL) and the primary amine (0.81 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was heated under reflux and stirred for 16 h. After the completion of the reaction, the reaction was dried over MgSO_4 , and the solvent was evaporated under reduced pressure. Then, the crude material was purified by flash chromatography using a silica cartridge to afford the desired product.

General procedure H for the preparation of the indolone derivatives (1,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones) **372b**, **372d**, and **372h–k**

To a solution of the 1,4-diketone **281** (1 equiv) in butanol ($c = 0.1$ M) was added the primary amine (1.5 equiv). The reaction mixture was stirred and heated inside a microwave cavity at 100 °C for 3 h. After 3 hours, the reaction mixture was cooled and dried over MgSO_4 , and the solvent was evaporated under reduced pressure. Then, the crude material was purified by flash chromatography using a silica cartridge to afford the desired product.

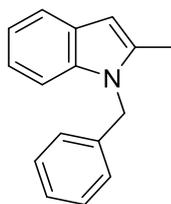
General procedure I for the preparation of the cinnoline derivatives (5,6,7,8-tetrahydrocinnolines) **373a–k**

To a solution of the 1,4-diketone **281** (1 mmol, 1 equiv) in 6 mL of absolute ethanol were added hydrazine monohydrate (1.5 mmol, 1.5 equiv, 75 mg) and 3 mol % (1.7 μL) acetic acid (AcOH). The reaction mixture was heated under reflux and stirred for 16 hours. After the completion of the reaction, the reaction was dried with MgSO_4 , and the solvent was evaporated under reduced pressure. Then, the crude material was purified by flash chromatography to afford the desired product.

❖ Characterization data

A-Indoles **371a–l**

- *1-Benzyl-2-methyl-1H-indole (371a)*^[210]



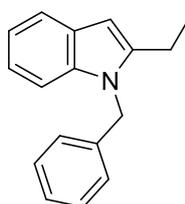
Compound **371a** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **271a** (0.59 mmol, 90 mg) and benzylamine **370a** (0.88 mmol, 94 mg) in 4.5 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 54% (65 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. $R_f = 0.50$ (cyclohexane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.35 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 4H), 7.51-7.57 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.9 (CH₃), 47.0 (CH₂), 100.6 (CH), 109.3 (CH), 119.7 (CH), 119.8 (CH), 120.9 (CH), 126.1 (2 x CH), 127.4 (CH), 128.3 (C), 128.9 (2 x CH), 136.8 (C), 137.3 (C), 138.0 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for C₁₆H₁₆N [M+H]⁺ = 222.1277 found 222.1305.

• **1-Benzyl-2-ethyl-1H-indole (371b)**^[210]



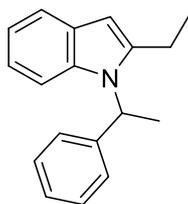
Compound **371b** was prepared according to the general procedure **G** using -(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and benzylamine **270a** (0.81 mmol, 86 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 47% (60 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.7 (CH₃), 20.1 (CH₂), 46.5 (CH₂), 98.7 (CH), 104.3 (CH), 119.6 (CH), 120.0 (CH), 121.0 (CH), 126.1 (2 x CH), 127.3 (CH), 128.3 (C), 128.9 (2 x CH), 137.4 (C), 138.1 (C), 143.0 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for C₁₇H₁₈N [M+H]⁺ = 236.1434 found 236.1429 and for C₁₇H₁₇NNa [M+Na]⁺ = 258.1253 found 258.1275.

- **2-Ethyl-1-(1-phenylethyl)-1H-indole (371c)**



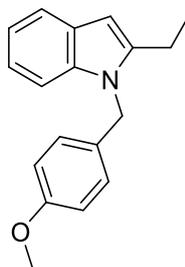
Compound **371c** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and methylbenzylamine **370b** (0.81 mmol, 98 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 41% (55 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 90/10).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.33 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.66-2.77 (m, 2H), 5.73 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 13.2 (CH_3), 18.7 (CH_3), 20.9 (CH_2), 52.3 (CH), 99.0 (CH), 111.5 (CH), 119.2 (CH), 120.0 (CH), 120.4 (CH), 126.4 (2 x CH), 127.4 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.7 (C), 128.9 (CH), 135.8 (C), 141.6 (C), 143.0 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 250.1590 found 250.1628.

- **2-Ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1H-indole (371d)**



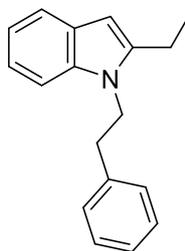
Compound **371d** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and 4-methoxybenzylamine **370c** (0.81 mmol, 111 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 43% (62 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 11.5 (CH₃), 18.9 (CH₂), 44.8 (CH₂), 54.2 (CH₃), 97.4 (CH), 108.2 (CH), 113.1 (2 x CH), 118.4 (CH), 118.8 (CH), 119.7 (CH), 126.1 (2 x CH), 127.1 (C), 128.9 (C), 136.2 (C), 141.8 (C), 157.7 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₈H₁₉NNaO [M+Na]⁺ = 288.1359 found 288.1370.

• **2-Ethyl-1-phenethyl-1H-indole (371e)**



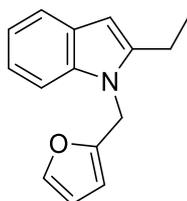
Compound **371e** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and 2-phenethylamine **370d** (0.81 mmol, 98 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 47% (63 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.42 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 3H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.6 (CH₃), 19.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 44.9 (CH₂), 98.1 (CH), 109.0 (CH), 119.4 (CH), 120.0 (CH), 120.7 (CH), 126.8 (CH), 128.4 (C), 128.8 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 136.5 (C), 138.8 (C), 142.8 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for C₁₈H₂₀N [M+H]⁺ = 250.1590 found 250.1597.

- **2-Ethyl-1-(furan-2-ylmethyl)-1H-indole (371f)**



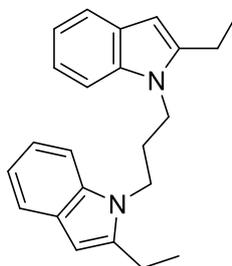
Compound **371f** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and 3-furylmethylamine **370e** (0.81 mmol, 79 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 52% (69 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 90/10).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.78 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 13.0 (CH₃), 19.9 (CH₂), 40.1 (CH₂), 98.7 (CH), 107.4 (CH), 109.2 (CH), 110.4 (CH), 119.6 (CH), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 128.3 (C), 137.1 (C), 142.2 (CH), 142.6 (C), 151.0 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for C₁₅H₁₆NO $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 226.1226 found 226.1210 and for C₁₅H₁₅NNaO $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 248.1046 found 248.1050.

- **1,3-Bis(2-ethyl-1H-indol-1-yl)propane (371g)**



Compound **371g** was prepared according to the adapted general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.91 mmol, 1 equiv, 152 mg) and 1,3-diaminopropane **370f** (0.45 mmol, 0.5 equiv, 34 mg) in 8 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 46% (68 mg). Flash chromatography conditions:

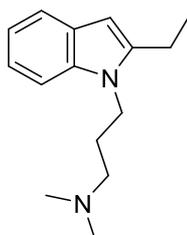
column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 90/10).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.31 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 6.28 (s, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 4H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 13.1 (2 x CH_3), 20.3 (2 x CH_2), 31.0 (CH_2), 40.8 (2 x CH_2), 99.0 (2 x CH), 109.1 (2 x CH), 119.8 (2 x CH), 120.5 (2 x CH), 121.2 (2 x CH), 128.6 (2 x C), 137.0 (2 x C), 142.6 (2 x C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 331.2169 found 331.2162.

- **3-(2-Ethyl-1H-indol-1-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine (371h)**



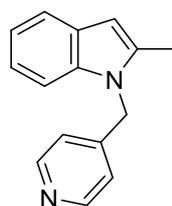
Compound **371h** was prepared according to the general procedure **G** using using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (1 mmol, 166 mg) and 3-(dimethylamino)-1-propylamine **370g** (1.5 mmol, 153 mg) in 7.5 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 45% (103 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.8 (CH_3), 20.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 41.0 (CH_2), 45.3 (2 x CH_3), 56.7 (CH_2), 98.2 (CH), 109.1 (CH), 119.3 (CH), 120.0 (CH), 120.7 (CH), 128.3 (C), 136.8 (C), 142.7 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 231.1856 found 231.1842.

- **2-Methyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-indole (371i)**



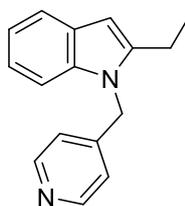
Compound **371i** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (1 mmol, 152 mg) and 4-(aminomethyl)pyridine **370h** (1.5 mmol, 162 mg) in 7.5 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 50% (111 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.35 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.85 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.7 (CH_3), 45.5 (CH_2), 101.2 (CH), 108.9 (CH), 120.0 (CH), 120.1 (2 x CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 128.3 (C), 137.4 (C), 147.1 (C), 147.3 (C), 150.3 (2 x CH).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 223.1230 found 223.1229.

- **2-Ethyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-indole (371j)**



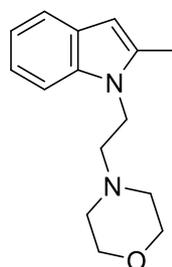
Compound **371j** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (1 mmol, 166 mg) and 4-(aminomethyl)pyridine **370h** (1.5 mmol, 162 mg) in 7.5 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 52% (110 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 7.45-7.59 (m, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 12.7 (CH₃), 20.0 (CH₂), 45.5 (CH₂), 99.3 (CH), 108.9 (CH), 120.0 (CH), 120.2 (CH), 121.1 (2 x CH), 121.3 (CH), 128.3 (C), 137.1 (C), 142.6 (C), 147.3 (C), 150.3 (2 x CH).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₆H₁₇N₂ [M+H]⁺ = 237.1386 found 237.1371.

- **4-(2-(2-Methyl-1H-indol-1-yl)ethyl)morpholine (371k)**^[211]



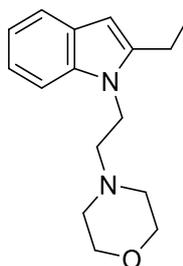
Compound **371k** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (1 mmol, 152 mg) and 4-(2-aminoethyl)morpholine **370i** (1.5 mmol, 195 mg) in 7.5 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 51% (122 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40). Although this compound was reported in the literature it was not fully characterized and we completed its characterization.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.55 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.30 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.16 (ddd, J = 8, 7, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.9 (CH₃), 41.1 (CH₂), 54.2 (CH₂), 58.0 (CH₂), 67.0 (CH₂), 100.3 (CH), 108.9 (CH), 119.5 (CH), 119.9 (CH), 120.6 (CH), 128.3 (C), 136.5 (C), 136.6 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₅H₂₁N₂O [M+H]⁺ = 245.1648 found 245.1676.

- **4-(2-(2-Ethyl-1H-indol-1-yl)ethyl)morpholine (3711)**



Compound **3711** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (1 mmol, 166 mg) and 4-(2-aminoethyl)morpholine **370i** (1.5 mmol, 195 mg) in 8 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 55% (142 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40). Although this compound was reported in the literature it was not fully characterized and we completed its characterization.

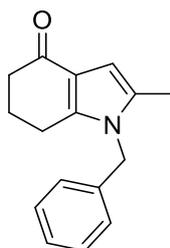
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.50 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.77 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.00-7.19 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 12.7 (CH_3), 20.0 (CH_2), 40.9 (CH_2), 54.2 (2 x CH_2), 57.9 (CH_2), 67.0 (2 x CH_2), 98.3 (CH), 108.9 (CH), 119.4 (CH), 120.0 (CH), 120.7 (CH), 128.3 (C), 136.7 (C), 142.6 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 259.1805 found 259.1804.

B-Indolones 372a-k

- **1-Benzyl-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372a)**^[212]



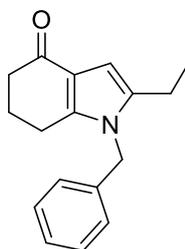
Compound **372a** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (0.59 mmol, 90 mg) and benzylamine **370a** (0.88 mmol, 94 mg) in 4.5 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 10% (14 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. $R_f = 0.30$ (cyclohexane/EtOAc 60/40).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.08\text{-}2.13$ (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.1$ (CH_3), 22.1 (CH_2), 23.8 (CH_2), 37.8 (CH_2), 47.2 (CH_2), 103.8 (CH), 120.1 (CH), 125.7 (2 x CH), 127.6 (C), 129.0 (2 x CH), 130.7 (C), 136.7 (C), 143.8 (C), 194.1 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240.1383$ found 240.1409 and calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 262.1202$ found 262.1234.

- *1-Benzyl-2-ethyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one* (**372b**)^[213]



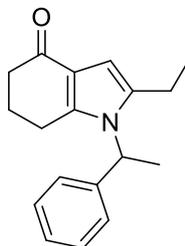
Compound **372b** was prepared according to the general procedure **H** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.42 mmol, 70 mg) and benzylamine **370a** (0.63 mmol, 67 mg) in 10 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 60% (64 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. $R_f = 0.30$ (cyclohexane/EtOAc 60/40).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.10 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.41-2.46 (m, 4H), 2.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.4$ (CH_3), 19.4 (CH_2), 22.1 (CH_2), 23.9 (CH_2), 37.9 (CH_2), 47.1 (CH_2), 102.0 (CH), 120.1 (C), 125.7 (2 x CH), 127.7 (CH), 129.1 (2 x CH), 136.9 (C), 137.3 (C), 144.1 (C), 194.3 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₇H₂₀NO [M+H]⁺ = 254.1539 found 254.1491.

- **2-Ethyl-1-(1-phenylethyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372c)**



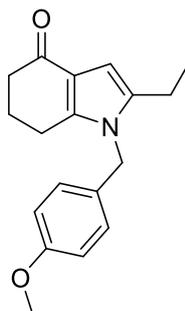
Compound **372c** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and methylbenzylamine **370b** (0.81 mmol, 98 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 13% (19 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 2H), 5.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 13.2 (CH₃), 19.7 (CH₃), 20.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 38.1 (CH₂), 53.2 (CH), 102.6 (CH), 121.0 (2 x CH), 126.3 (C), 127.9 (2 x CH), 129.2 (CH), 137.7 (C), 141.2 (C), 144.0 (C), 194.7 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₈H₂₂NO [M+H]⁺ = 268.1696 found 268.1699 and for C₁₈H₂₁NNaO [M+Na]⁺ = 290.1515 found 290.1519.

- **2-Ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372d)**



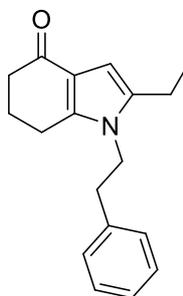
Compound **372d** was prepared according to the general procedure **H** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.30 mmol, 50 mg) and 4-methoxybenzylamine **370c** (0.45 mmol, 62 mg) in 9 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 48% (41 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.11 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42-2.48 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.84 (s, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.5 (CH_3), 19.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 24.0 (CH_2), 37.9 (CH_2), 46.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 102.0 (CH), 114.5 (2 x CH), 120.1 (C), 127.0 (2 x CH), 128.9 (C), 137.3 (C), 144.1 (C), 159.2 (C), 194.3 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 284.1645 found 284.1629 and for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 306.1464 found 306.1442.

- **2-Ethyl-1-phenethyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372e)**



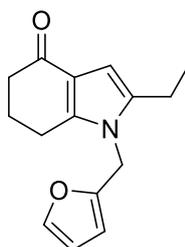
Compound **372e** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and 2-phenethylamine **370d** (0.81 mmol, 98 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 11% (15 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.5 (CH_3), 19.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 23.9 (CH_2), 37.2 (CH_2), 37.8 (CH_2), 45.6 (CH_2), 102.1 (CH), 119.7 (C), 127.1 (CH), 128.9 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 136.5 (C), 137.8 (C), 144.1 (C), 194.3 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 268.1696 found 268.1676 and for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 290.1515 found 290.1491.

- 2-Ethyl-1-(furan-2-ylmethyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372f)^[213]



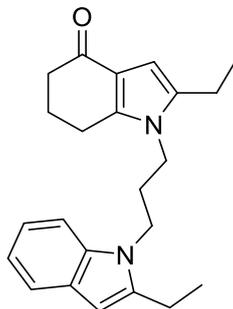
Compound **372f** was prepared according to the general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.54 mmol, 90 mg) and 3-furylmethylamine **370e** (0.81 mmol, 79 mg) in 4 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 13% (17 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.14 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.10 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 6.30-6.32 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 12.3 (CH_3), 19.4 (CH_2), 22.1 (CH_2), 23.8 (CH_2), 37.8 (CH_2), 40.8 (CH_2), 101.8 (CH), 107.9 (CH), 110.6 (CH), 120.1 (C), 137.0 (C), 142.9 (CH), 144.0 (C), 149.8 (C), 194.2 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 244.1332 found 244.1347 and for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 266.1151 found 266.1164.

- **2-Ethyl-1-(3-(2-ethyl-1H-indol-1-yl)propyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one**
(372g)



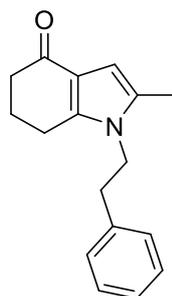
Compound **372g** was prepared according to the adapted general procedure **G** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (0.91 mmol, 1 equiv, 152 mg) and 1,3-diaminopropane **370f** (0.45 mmol, 0.5 equiv, 34 mg) in 8 mL toluene. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 13% (20 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.37 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.42-2.47 (m, 2H), 2.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.5 (CH_3), 12.8 (CH_3), 19.4 (CH_2), 20.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 23.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 37.7 (CH_2), 40.0 (CH_2), 41.2 (CH_2), 90.1 (CH), 102.1 (CH), 108.7 (CH), 119.7 (CH), 120.1 (C), 120.3 (CH), 121.1 (CH), 128.4 (C), 136.62 (C), 136.64 (C), 136.7 (C), 142.1 (C), 194.1 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 349.2274 found 349.2237.

- **2-Methyl-1-phenethyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372h)**



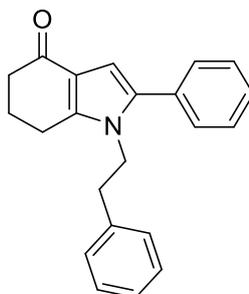
Compound **372h** was prepared according to the general procedure **H** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (0.33 mmol, 50 mg) and 2-phenylethan-1-amine **370d** (0.49 mmol, 59 mg) in 8 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 50% (42 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.93 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.1 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 37.1 (CH_2), 37.8 (CH_2), 45.7 (CH_2), 103.9 (CH), 119.8 (C), 127.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 130.1 (C), 137.7 (C), 143.9 (C), 194.1 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 254.1539 found 254.1544 and for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 276.1359 found 276.1335.

- **1-Phenethyl-2-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372i)**^[213]



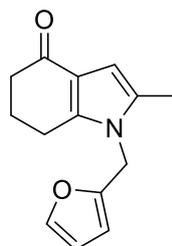
Compound **372i** was prepared according to the general procedure **H** using 2-(2-oxo-2-phenylethyl)cyclohex-2-en-1-one **281f** (0.23 mmol, 50 mg) and 2-phenylethan-1-amine **370d** (0.34 mmol, 41 mg) in 7 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 54% (40 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40). Although this compound was reported in the literature it was not fully characterized and we completed its characterization.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.00 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37-2.46 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.35-7.47 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 22.3 (CH_2), 23.8 (CH_2), 37.0 (CH_2), 38.0 (CH_2), 46.2 (CH_2), 106.2 (CH), 120.3 (C), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 132.8 (C), 135.7 (C), 137.6 (C), 146.1 (C), 194.4 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 316.1696 found 316.1719 and for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 338.1515 found 338.1502.

- *1-(Furan-2-ylmethyl)-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372j)*



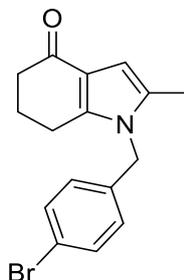
Compound **372j** was prepared according to the general procedure **H** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (0.33 mmol, 50 mg) and furan-2-ylmethanamine **370e** (0.49 mmol, 47 mg) in 8 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 56% (42 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.14 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.31 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.2 (CH₃), 22.1 (CH₂), 23.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 103.7 (CH), 107.9 (CH), 111.0 (CH), 120.1 (C), 130.6 (C), 142.9 (CH), 143.9 (C), 149.8 (C), 194.1 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₄H₁₆NO₂ [M+H]⁺ = 230.1176 found 230.1201 and for C₁₄H₁₅NNaO₂ [M+Na]⁺ = 252.0995 found 252.0984.

- **1-(4-Bromobenzyl)-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372k)**



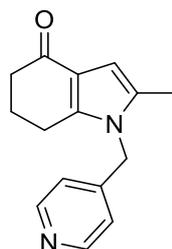
Compound **372k** was prepared according to the general procedure **H** using -(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (0.33 mmol, 50 mg) and (4-bromophenyl)methanamine **370j** (0.49 mmol, 91 mg) in 8 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 51% (54 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 18 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 65/35. R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 60/40).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.08-2.13 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.2 (CH₃), 22.2 (CH₂), 24.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 46.8 (CH₂), 104.1 (CH), 120.4 (C), 121.7 (C), 127.5 (2 x CH), 130.7 (C), 132.3 (2 x CH), 135.9 (C), 143.7 (C), 194.1 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₆H₁₆BrNNO [M+Na]⁺ = 340.0307 found 340.0297.

- *1-(Pyridin-4-ylmethyl)-2-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one (372l)*



Compound **372l** was prepared according to the general procedure **H** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (0.59 mmol, 90 mg) and 4-(aminomethyl)pyridine **370h** (0.89 mmol, 96 mg) in 15 mL butanol. The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 51% (72 mg). Flash chromatography conditions: column 24 g, flow rate = 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 0/100. R_f = 0.11 (EtOAc 100%).

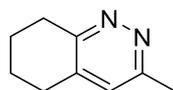
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.15 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.86 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.8 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.7 (CH_2), 37.7 (CH_2), 46.2 (CH_2), 104.4 (CH), 120.56 (2 x CH), 120.59 (C), 130.3 (C), 143.2 (C), 145.9 (C), 150.5 (2 x CH), 193.6 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 241.1335 found 241.1344.

C-Cinnolines 373a-k

- *3-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373a)*^[214]



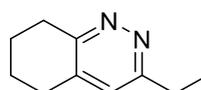
Compound **373a** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281a** (1 mmol, 152 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 82% (121 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.20 (EtOAc 100%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.79-1.86 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.7 (CH₃), 21.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 126.6 (CH), 137.1 (C), 157.2 (C), 158.3 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₉H₁₃N₂ [M+H]⁺ = 149.1073 found 149.1105 for C₉H₁₂N₂Na [M+Na]⁺ = 171.0893 found 171.0913.

- **3-Ethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373b)**



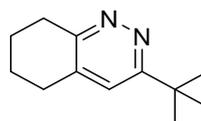
Compound **373b** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281b** (1 mmol, 166 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 90% (146 mg). Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate = 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.20 (EtOAc 100%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.23 (t, J = 6 Hz, 3H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 14.3 (CH₃), 22.3 (CH₂), 23.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 125.8 (CH), 137.5 (C), 158.8 (C), 162.9 (C).

HRMS (APCI, m/z) calcd for C₁₀H₁₅N₂ [M+H]⁺ = 163.1230 found 163.1268.

- **3,6,6-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373c)**



Compound **373c** was prepared according to the general procedure **I** using 4,4-dimethyl-2-(2-oxopropyl)cyclohex-2-en-1-one **281e** (1 mmol, 176 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow oil. Yield = 86% (151 mg). Flash chromatography conditions:

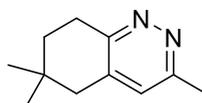
column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. $R_f = 0.20$ (EtOAc 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.97$ (s, 6H), 1.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.8$ (CH_3), 26.6 (CH_2), 27.9 (2 x CH_3), 29.2 (C), 35.3 (CH), 42.0 (CH_2), 127.2 (CH), 136.5 (C), 157.3 (C), 157.5 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177.1386$ found 177.1418.

- *3-Ethyl-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373d)*



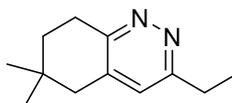
Compound **373d** was prepared according to the general procedure **I** using 4,4-dimethyl-2-(2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **281c** (1 mmol, 190 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 92% (175 mg). mp 38 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. $R_f = 0.20$ (EtOAc 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.99$ (s, 6H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0$ (CH_3), 26.7 (CH_2), 27.9 (2 x CH_3), 29.0 (CH_2), 29.2 (C), 35.4 (CH_2), 42.1 (CH_2), 126.0 (CH), 136.5 (C), 158.0 (C), 162.2 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191.1543$ found 191.1583.

- *3-(tert-Butyl)-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373e)*



Compound **373e** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)cyclohex-2-en-1-one **337d** (1 mmol, 194 mg). The title compound was obtained after

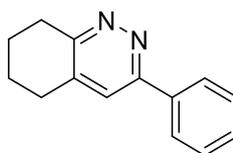
flash chromatography as a white solid. Yield = 77% (146 mg). mp 102 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. $R_f = 0.20$ (EtOAc 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.37$ (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.4$ (CH_2), 23.0 (CH_2), 28.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 30.4 ($3 \times \text{CH}_3$), 36.7 (C), 123.0 (CH), 137.0 (C), 158.4 (C), 167.9 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191.1543$ found 191.1533 and for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 213.1362$ found 213.1350.

- **3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373f)**^[215]



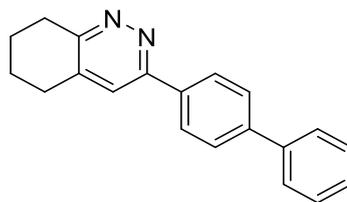
Compound **373f** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-oxo-2-phenylethyl)cyclohex-2-en-1-one **281f** (1 mmol, 214 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 81% (170 mg). mp 86 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. $R_f = 0.20$ (EtOAc 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.81$ -1.90 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 8.00-8.06 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.2$ (CH_2), 22.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 124.0 (CH), 127.1 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 129.7 (CH), 137.0 (C), 137.8 (C), 157.2 (C), 159.9 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211.1230$ found 211.1240 and for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 233.1049$ found 233.1045.

- **3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373g)**



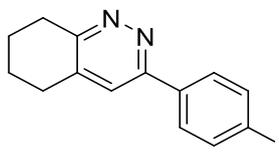
Compound **373g** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)cyclohex-2-en-1-one **281g** (1 mmol, 290 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 86% (246 mg). mp 145 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. $R_f = 0.20$ (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.82-1.86$ (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 22.0$ (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 123.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 136.7 (C), 137.4 (C), 140.4 (C), 142.2 (C), 156.9 (C), 159.3 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₂₀H₁₉N₂ [M+H]⁺ = 287.1543 found 287.1559 and for C₂₀H₁₈N₂Na [M+H]⁺ = 309.1362 found 309.1335.

- **3-(4-Iodophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373h)**



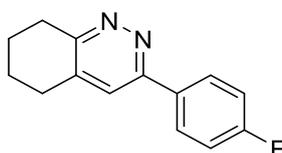
Compound **373g** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-(4-iodophenyl)-2-oxoethyl)cyclohex-2-en-1-one **281h** (1 mmol, 340 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 82% (275.5 mg). mp 155 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. $R_f = 0.20$ (EtOAc 100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.82-1.91 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.73-7.90 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 22.01 (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 96.1 (C), 123.4 (CH), 128.7 (2 x CH), 136.4 (C), 137.7 (C), 138.2 (2 x CH), 156.2 (C), 159.8 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₄H₁₄IN₂ [M+H]⁺ = 337.0196 found 337.0235 and for C₁₄H₁₃IN₂Na [M+Na]⁺ = 359.0016 found 358.9992.

- **3-(4-Fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373i)**



Compound **373i** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl)cyclohex-2-en-1-one **281i** (1 mmol, 232 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 92% (210 mg). mp 130 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.20 (EtOAc 100%).

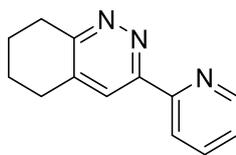
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.77-1.89 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 22.0 (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 115.9 (d, J_{C-H} = 21.7 Hz, 2 x CH), 123.4 (CH), 128.8 (d, J_{C-H} = 8.4 Hz, 2 x CH), 133.1 (d, J_{C-H} = 3.1 Hz, C), 137.6 (C), 156.1 (C), 159.4 (C), 163.9 (d, J_{C-H} = 249.1 Hz, C).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -112.3-112.2 (m).

HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₄H₁₄FN₂ [M+H]⁺ = 229.1136 found 229.1173.

• 3-(*Pyridin-2-yl*)-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373j)



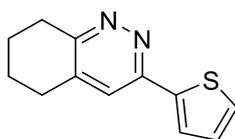
Compound **373j** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)cyclohex-2-en-1-one **281k** (1 mmol, 284 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 94% (198 mg). mp 91 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.20 (EtOAc 100%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.78-1.89 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.33 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.9, 1H), 8.66 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 22.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 28.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 121.5 (CH), 124.1 (CH), 124.3 (CH), 137.2 (CH), 137.9 (C), 149.3 (CH), 154.3 (C), 156.3 (C), 160.7 (C).

HRMS (ESI, m/z) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 212.1182 found 212.1204 and for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 234.1002 found 234.1005.

• 3-(*Thiophen-2-yl*)-5,6,7,8-tetrahydrocinnoline (373k)



Compound **373k** was prepared according to the general procedure **I** using 2-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)cyclohex-2-en-1-one **281j** (1 mmol, 220 mg). The title compound was obtained after flash chromatography as a yellow solid. Yield = 87% (188 mg). mp 172 °C. Flash chromatography conditions: column 12 g, flow rate= 20 mL/min, cyclohexane/EtOAc 100/0 to 50/50. R_f = 0.20 (EtOAc 100%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.81-1.87 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 22.4 (CH₂), 22.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 122.3 (CH), 125.7 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 137.8 (C), 141.7 (C), 153.2 (C), 159.7 (C).

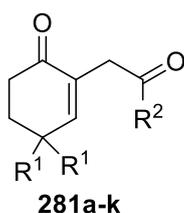
HRMS (ESI, m/z) calcd for C₁₂H₁₂N₂NaS [M+H]⁺ = 239.0613 found 239.0610.

Conclusion générale

Conclusion générale

De nombreux développements synthétiques permettant l'accès aux dérivés indoliques, indoloniques et cinnoliniques ont été exposés dans ce manuscrit, ainsi que les 1,4-dicétones qui ont été très utilisées en tant qu'intermédiaires réactionnels. Il est à noter que les approches de synthèse de ces dérivés hétérocycliques à partir des 1,4-dicétones cycliques ont été peu étudiées. Pour cela, nous avons voulu explorer ces intermédiaires afin de développer une nouvelle méthode de synthèse efficace *via* des réactions d'additions de type 1,2 et 1,4.

Dans ce contexte, nous avons commencé par la préparation des 1,4-dicétones **281a-k** à travers deux voies de synthèse. Nous avons utilisé la réaction de Nef, en premier lieu, afin de transformer les nitrés **280a-d** en cétones correspondantes **281a-d**. Cette stratégie repose sur une suite réactionnelle constituée de 4 étapes dont la première est une réaction de Baylis-Hillman sur les cyclohexénones **277a,b** conduisant à la formation d'alcools allyliques **278a,b**, suivie d'une acétylation en présence de l'anhydride acétique permettant la génération de l'acyle, groupe partant qui sera substitué par un nitroalcane (composés **279a-d**) par la suite. Ceci a permis l'accès à quatre 1,4-dicétones cycliques **281a-d** avec de bons rendements compris entre 61 et 87 %. Dans un deuxième lieu, une autre méthode de synthèse basée sur la réaction de Wittig a été mise au point. A partir des ylures de Wittig **291b-h** et de la cyclohexandione **303**, nous avons pu diversifier la série des dicétones synthétisées avec des rendements satisfaisants compris entre 46 et 63 %. Ces deux stratégies de synthèses nous ont permis de préparer onze dicétones cycliques **281a-k** (Schéma 176).

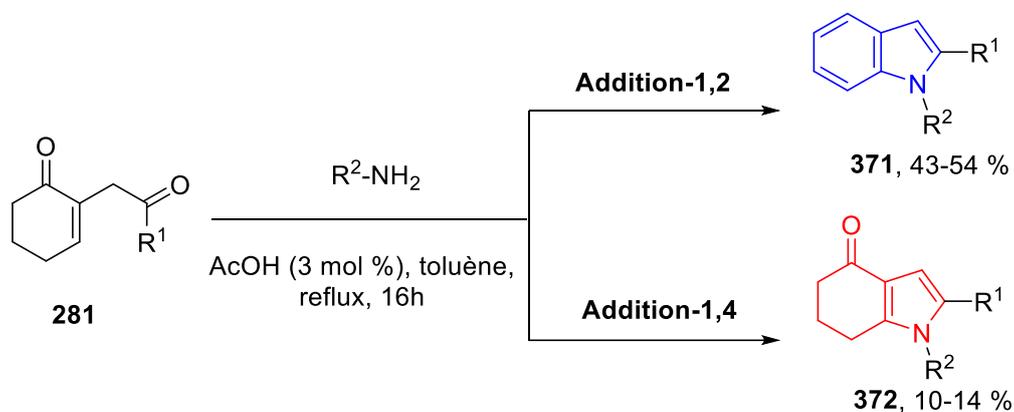


R ¹ = H, R ² = Me	69 %	R ¹ = H, R ² = C ₆ H ₄ -Ph	57 %
R ¹ = H, R ² = Et	73 %	R ¹ = H, R ² = C ₆ H ₄ -I	58 %
R ¹ = Me, R ² = Me	87 %	R ¹ = H, R ² = C ₆ H ₄ -F	50 %
R ¹ = Me, R ² = Et	61 %	R ¹ = H, R ² = thiophenyl	51 %
R ¹ = H, R ² = <i>tert</i> -Bu	46 %	R ¹ = H, R ² = pyridinyl	61 %
R ¹ = H, R ² = Ph	63 %		

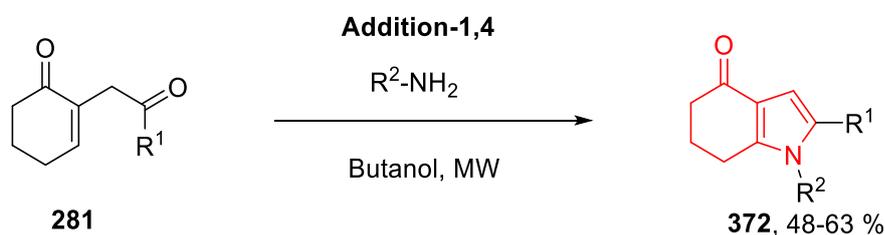
Schéma 176

Ce projet de thèse, basé sur l'étude de la réactivité des 1,4-dicétones, accepteurs de Michael cycliques, avait pour objet de développer une nouvelle voie simple et efficace afin

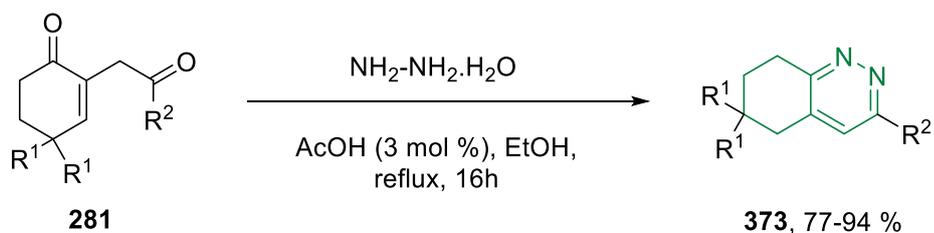
d'accéder à des dérivés hétérocycliques azotés. Dans ce cadre, les 1,4-dicétones synthétisées **281** ont été utilisées par la suite pour la préparation des dérivés indoliques **371** avec des rendements satisfaisants compris entre 43 et 54 % avec dans ces certains cas la synthèse concomitante en faibles quantités des indolones **372** (Schéma 177).



Nous avons ensuite réussi à orienter la sélectivité de la réaction vers la synthèse exclusive des indolones **372** avec des rendements compris entre 48 et 63 % (Schéma 178).



Nous avons également montré, dans le dernier chapitre, que les 1,4-dicétones sont aussi de bons intermédiaires permettant l'accès à un large panel de dérivés cinnoliniques **373** avec d'excellents rendements compris entre 77 et 94 % (Schéma 179).



Bibliographie

Références bibliographiques

- [1] N. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. Kim, A. Verma, E. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620.
- [2] S. Wu, A. Fluxe, J. M. Janusz, J. B. Sheffer, G. Browning, B. Blass, K. Cobum, R. Hedges, M. Murawsky, B. Fang, G. M. Fadayel, M. Hare, L. Djandjighian, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5859.
- [3] T. V. Yuvaraj, S. H. Unnissa, N. S. Surendiran, M.A. Ur rahman, V. Bunimon, *AJRC* **2010**, *3*, 853.
- [4] R. Martínez, A. Clara-Sosa, Ma. T. Ramírez Apan, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3912.
- [5] Y. T. Han, J.-W. Jung, N.-J. Kim, *COC* **2017**, *21*, 1265.
- [6] D. S. Wishart, Y. D. Feunang, A. C. Guo, E. J. Lo, A. Marcu, J. R. Grant, T. Sajed, D. Johnson, C. Li, Z. Sayeeda, N. Assempour, I. Iynkkaran, Y. Liu, A. Maciejewski, N. Gale, A. Wilson, L. Chin, R. Cummings, D. Le, A. Pon, C. Knox, M. Wilson, *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074.
- [7] A. Mollica, M. Locatelli, A. Stefanucci, F. Pinnen, *Molecules* **2012**, *17*, 6083.
- [8] B. L. Flynn, E. Hamel, M. K. Jung, *J. Med. Chem* **2002**, *45*, 2670.
- [9] L. J. Scott, C. M. Perry, *Drugs* **2000**, *60*, 1411.
- [10] D. A. Napalkov, *Kardiologiia* **2012**, *52*, 80.
- [11] J. A. Campbell, V. Bordunov, C. A. Broka, J. Dankwardt, R. T. Hendricks, J. M. Kress, K. A. M. Walker, J.-H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3793.
- [12] C. W. Zapf, J. D. Bloom, J. L. McBean, R. G. Dushin, T. Nittoli, C. Ingalls, A. G. Sutherland, J. P. Sonye, C. N. Eid, J. Golas, H. Liu, F. Boschelli, Y. Hu, E. Vogan, J. I. Levin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2278.
- [13] K. Spyridonidou, M. Foustieris, M. Antonia, A. Chatzianastasiou, A. Papapetropoulos, S. Nikolaropoulos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4810.
- [14] C. F. Masaguer, E. Formoso, E. Raviña, H. Tristán, M. I. Loza, E. Rivas, J. Fontenla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3571.
- [15] A. W. Garofalo, M. Adler, D. L. Aubele, E. F. Brigham, D. Chian, M. Franzini, E. Goldbach, G. T. Kwong, R. Motter, G. D. Probst, K. P. Quinn, L. Ruslim, H. L. Sham, D. Tam, P. Tanaka, A. P. Truong, X. M. Ye, Z. Ren, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1974.
- [16] C. R. Smith, D. R. Dougan, M. Komandla, T. Kanouni, B. Knight, J. D. Lawson, M. Sabat, E. R. Taylor, P. Vu, C. Wyrick, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5437.

- [17] E. Hu, R. K. Kunz, S. Rumfelt, N. Chen, R. Bürli, C. Li, K. L. Andrews, J. Zhang, S. Chmait, J. Kogan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2262.
- [18] W. Lewgowd, A. Stanczak, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 65.
- [19] T. J. Franklin, N. J. Hales, D. Johnstone, W. B. Morris, C. J. Cunliffe, A. J. Millest, G. B. Hill, *Portland Press Ltd* **1991**, *19*, 812.
- [20] E. D. Awad, M. M. El-Abadelah, S. Matar, M. A. Zihlif, R. G. Naffa, E. Q. Al-Momani, M. S. Mubarak, *Molecules* **2012**, *17*, 227.
- [21] M. Ceylan, M. B. Guerdere, Y. Budak, C. Kazaz, H. Secen, *Synthesis* **2004**, *2004*, 1750.
- [22] F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 326.
- [23] J. Xuan, Z.-J. Feng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3045.
- [24] N. N. Le, A. M. Rodriguez, J. R. Alleyn, M. R. Gesinski, *Synlett* **2018**, *29*, 2195.
- [25] G.-Q. Tian, T. Kaiser, J. Yang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 288.
- [26] D. H. Churykau, V. G. Zinovich, O. G. Kulinkovich, *New York* **2004**, *11*, 1949.
- [27] L.-H. Wang, J. Zhao, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4345.
- [28] P. Setzer, A. Beauseigneur, M. S. M. Pearson-Long, P. Bertus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8691.
- [29] C.-Y. Chen, D. F. Bocian, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1001.
- [30] C.-B. Miao, Y.-M. Zeng, T. Shi, R. Liu, P.-F. Wei, X.-Q. Sun, H.-T. Yang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 43.
- [31] H. Yin, D. U. Nielsen, M. K. Johansen, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2982.
- [32] K. N. Parida, G. K. Pathe, S. Maksymenko, A. M. Szpilman, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 992.
- [33] X.-T. Bai, Q.-Q. Zhang, S. Zhang, D.-Y. Chen, J.-Y. Fu, J.-Y. Zhu, Y.-B. Wang, Y.-T. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1581.
- [34] J. Luo, Q. Jiang, H. Chen, Q. Tang, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67901.
- [35] I. Geibel, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 918.
- [36] M. Z. Liang, S. J. Meek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14234.
- [37] W. H. García-Santos, J. B. Mateus-Ruiz, A. Cordero-Vargas, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092.

- [38] D.-S. Hsu, C.-Y. Cheng, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10832.
- [39] D.-S. Hsu, S.-P. Liang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1270.
- [40] A. Baeyer, C. A. Knop, *Ann. Chem. Pharm.* **1866**, *140*, 1.
- [41] A. Baeyer. *Chem. Ber* **1869**, *2*, 679.
- [42] A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
- [43] M. Ochi, K. Kataoka, S. Ariki, C. Iwatsuki, M. Kodama, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1043.
- [44] U. G. Kamakolanu, M. E. Meyer, D. Yasuda, W. E. Polgar, M. Marti, D. Mercatelli, C. A. Pisanò, A. Brugnoli, M. Morari, N. T. Zaveri, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 2688.
- [45] V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 494.
- [46] A. D. Napper, J. Hixon, T. McDonagh, K. Keavey, J.-F. Pons, J. Barker, W. T. Yau, P. Amouzegh, A. Flegg, E. Hamelin, R. J. Thomas, M. Kates, S. Jones, M. A. Navia, J. O. Saunders, P. S. DiStefano, R. Curtis, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8045.
- [47] C. P. Gordon, B. Venn-Brown, M. J. Robertson, K. A. Young, N. Chau, A. Mariana, A. Whiting, M. Chircop, P. J. Robinson, A. McCluskey, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 46.
- [48] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241.
- [49] S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.
- [50] H. Vuong, S. Duarte, D. A. Klumpp, *Top Catal* **2018**, *61*, 685.
- [51] Z. Ghiyasabadi, S. Bahadorikhalili, M. Saeedi, M. Karimi-Niyazagheh, S. S. Mirfazli, *J. Heterocyclic. Chem.* **2020**, *57*, 606.
- [52] J. G. C. Shen, R. G. Herman, K. Klier, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 9975.
- [53] V. Fathi Vavsari, G. Mohammadi Ziarani, A. Badiei, S. Balalaie, *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 1037.
- [54] X.-H. Zhang, Y. Cui, R. Katoh, N. Koumura, K. Hara, *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 18283.
- [55] I. Jeong, S. Chae, A. Yi, J. Kim, H. H. Chun, J. H. Cho, H. J. Kim, H. Suh, *Polymer* **2017**, *109*, 115.
- [56] A. S. Steparuk, R. A. Irgashev, G. L. Rusinov, E. V. Krivogina, P. I. Lazarenko, S. A. Kozyukhin, *Russ Chem Bull* **2019**, *68*, 1208.
- [57] R. A. Irgashev, A. S. Steparuk, G. L. Rusinov, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151185.
- [58] T. Abe, T. Itoh, M. Terasaki, *HCA* **2019**, *102*, e1900116.

- [59] Y.-P. He, H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2105.
- [60] P. N. Sathishkumar, P. S. Prabha, N. S. P. Bhuvanesh, R. Karvembu, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *908*, 121087.
- [61] N. D. Rode, I. Abdalghani, A. Arcadi, M. Aschi, M. Chiarini, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6354.
- [62] K. S. Feldman, I. Y. Gonzalez, C. M. Glinkerman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11849.
- [63] A. Kaga, T. Fukushima, J. Shimokawa, M. Kitamura, *New York Synth.* **2019**, *51*, A
- [64] Z.-S. Wang, Y.-B. Chen, H.-W. Zhang, Z. Sun, C. Zhu, L.-W. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3636.
- [65] J. Zhou, L. Lei, M. Yan, W. Wei, *Green Chem.* **2019**, *21*, 5521.
- [66] K. Knepper, S. Bräse, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2829.
- [67] G. A. Chesnokov, A. A. Ageshina, M. A. Topchiy, M. S. Nechaev, A. F. Asachenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4844.
- [68] S. Tariq, A. R. Raza, M. Khalid, S. L. Rubab, M. U. Khan, A. Ali, M. N. Tahir, A. A. C. Braga, *J. Mol. Struct.* **2020**, *1203*, 127438.
- [69] H. Zhao, H. Yuan, Y. Zhang, R. Li, W. Li, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6557.
- [70] B.-S. Zhang, Y. Li, Z. Zhang, Y. An, Y.-H. Wen, X.-Y. Gou, S.-Q. Quan, X.-G. Wang, Y.-M. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9731.
- [71] H. Yuan, L. Guo, F. Liu, Z. Miao, L. Feng, H. Gao, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3906.
- [72] J. S. Isaacs, W. Xu, L. Neckers, *Cancer Cell* **2003**, *3*, 213.
- [73] C. F. Masaguer, E. Raviña, I. Loza, J. Fontenla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 913.
- [74] R. Martínez, G. López, A. Z. J. Gustavo, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 491.
- [75] G. Negron, D. Angeles, L. Lomas, *Heterocycles* **2004**, *63*, 367.
- [76] S. Wu, A. Fluxe, J. M. Janusz, J. B. Sheffer, G. Browning, B. Blass, K. Cobum, R. Hedges, M. Murawsky, B. Fang, G. M. Fadayel, M. Hare, L. Djandjighian, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5859.
- [77] K. Spyridonidou, M. Fousteris, M. Antonia, A. Chatzianastasiou, A. Papapetropoulos, S. Nikolaropoulos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4810.
- [78] Kwon, Min-Jin, Lee, Chang Kiu, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 341.
- [79] H. Batchu, S. Batra, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2935.

- [80] J. Khalafy, F. Badparvar, A. P. Mariani, *J. Chil. Chem. Soc.* **2016**, *61*, 3112.
- [81] T. L. Lambat, A. A. Abdala, S. Mahmood, P. V. Ledade, R. G. Chaudhary, S. Banerjee, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 39735.
- [82] Y. Aoyagi, T. Mizusaki, M. Shishikura, T. Komine, T. Yoshinaga, H. Inaba, A. Ohta, K. Takeya, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8533.
- [83] B. Jiang, M.-S. Yi, F. Shi, S.-J. Tu, S. Pindi, P. McDowell, G. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 808.
- [84] Q. H. To, Y. R. Lee, S. H. Kim, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8108.
- [85] X.-C. Lan, T.-T. Chen, Y. Zhao, Y. Wu, J. Wang, S.-J. Tu, B. Jiang, W.-J. Hao, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1519.
- [86] N. V. Chechina, N. N. Kolos, I. V. Omelchenko, *Chem Heterocycl Comp* **2019**, *55*, 1190.
- [87] H. Li, P. Cheng, L. Jiang, J.-L. Yang, L. Zu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2754.
- [88] S. Jana, M. Bandyopadhyay, D. Mal, *Synthesis* **2018**, *50*, 3723.
- [89] B. Song, M. Wang, M. Xu, L. Kong, H. Xie, C. Wang, Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9960.
- [90] T.-H. Ding, Z.-F. Xiao, J.-P. Qu, Y.-B. Kang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2467.
- [91] V. v. Richter, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1883**, *16*, 677.
- [92] W. Lewgowd, A. Stanczak, *Archiv der Pharmazie* **2007**, *340*, 65.
- [93] X. F. Liu, H.-F. Chang, R. J. Schmiesing, S. S. Wesolowski, K. S. Knappenberger, J. L. Arriza, M. J. Chapdelaine, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8374.
- [94] E. Hu, R. K. Kunz, S. Rumfelt, K. L. Andrews, C. Li, S. A. Hitchcock, M. Lindstrom, J. Treanor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6938.
- [95] E. D. Awad, M. M. El-Abadelah, S. Matar, M. A. Zihlif, R. G. Naffa, E. Q. Al-Momani, M. S. Mubarak, *Molecules* **2011**, *17*, 227.
- [96] D. A. Scott, L. A. Dakin, K. Daly, D. J. Del Valle, R. B. Diebold, L. Drew, J. Ezhuthachan, T. W. Gero, C. A. Ogoe, C. A. Omer, S. P. Redmond, G. Repik, K. Thakur, Q. Ye, X. Zheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4591.
- [97] D. Zhao, Q. Wu, X. Huang, F. Song, T. Lv, J. You, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6239.
- [98] K. Muralirajan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6198.
- [99] M. W. Grafton, L. J. Farrugia, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7199.

- [100] C. Zhu, M. Yamane, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4933.
- [101] N. A. Danilkina, N. S. Bukhtiarova, A. I. Govdi, A. A. Vasileva, A. M. Rumyantsev, A. A. Volkov, N. I. Sharaev, A. V. Povolotskiy, I. A. Boyarskaya, I. V. Korniyakov, P. V. Tokareva, I. A. Balova, *Molecules* **2019**, *24*, 2386.
- [102] C. Lan, Z. Tian, X. Liang, M. Gao, W. Liu, Y. An, W. Fu, G. Jiao, J. Xiao, B. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3735.
- [103] H. M. Al-Matar, K. M. Dawood, W. M. Tohamy, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 34459.
- [104] X. Pang, L. Zhao, D. Zhou, P. Y. He, Z. An, J. X. Ni, R. Yan, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6318.
- [105] N. G. Khaligh, T. Mihankhah, M. R. Johan, J. J. Ching, *Monatsh Chem* **2018**, *149*, 1083.
- [106] B. Yao, T. Miao, W. Wei, P. Li, L. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9291.
- [107] C. Altomare, S. Cellamare, L. Summo, M. Catto, A. Carotti, U. Thull, P.-A. Carrupt, B. Testa, H. Stoeckli-Evans, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3812.
- [108] S. Fukumoto, E. Imamiya, K. Kusumoto, S. Fujiwara, T. Watanabe, M. Shiraishi, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3009.
- [109] J. Khalafy, M. Rimaz, M. Ezzati, A. Poursattar Marjani, *j.ccl* **2013**, *2*, 43.
- [110] M.-Y. Chang, Y.-J. Lu, Y.-C. Cheng, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6840.
- [111] Y. Wang, B. Li, B. Wang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10845.
- [112] A. Mekki, A. Benmaati, A. Mokhtar, M. Hachemaoui, F. Zaoui, H. Habib Zahmani, M. Sassi, S. Hacini, B. Boukoussa, *J Inorg Organomet Polym* **2019**, *30*, 2323.
- [113] D. Khalili, S. Lavian, M. Moayyed, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151470.
- [114] W. S. Tay, Y. Li, Y. Lu, S. A. Pullarkat, P.-H. Leung, *Organometallics* **2020**, *39*, 271.
- [115] M. Roucan, M. Kielmann, S. J. Connon, S. S. R. Bernhard, M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 26.
- [116] A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin, *Synthesis* **2020**, *52*, 781.
- [117] S. K. Banjare, R. Chebolu, P. C. Ravikumar, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4049.
- [118] D. S. Mortensen, A. L. Rodriguez, K. E. Carlson, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838.
- [119] W. G. O'Neal, W. P. Roberts, I. Ghosh, P. A. Jacobi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7243.
- [120] N. Germain, D. Schlaefli, M. Chellat, S. Rosset, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2006.

- [121] M. Latifi, M. Talebdizaeh, M. Anary-Abbasinejad, *Arkivoc* **2018**, 2018, 66.
- [122] E. Y. Zelina, T. A. Nevolina, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 13707.
- [123] L. Longwitz, T. Werner, *Pure. Appl. Chem.* **2019**, 91, 95.
- [124] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6630.
- [125] V. M. Schmiedel, Y. J. Hong, D. Lentz, D. J. Tantillo, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2419.
- [126] K. Zhang, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8716.
- [127] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263.
- [128] H. W. Pinnick, *Organic Reactions, American Cancer Society* **2004**, 38, 655.
- [129] W. E. Noland, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 137.
- [130] S. K. Bur, *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, **2014**, 6, 755.
- [131] R. Ballini, M. Petrini, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2371.
- [132] O. Andrey, A. Vidonne, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7901.
- [133] C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, A. Laso, R. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 117.
- [134] I. V. Kutovaya, O. I. Shmatova, V. M. Tkachuk, V. A. Sukach, M. V. Vovk, V. G. Nenajdenko, *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 511.
- [135] K. Sato, S. Akai, H. Shoji, N. Sugita, S. Yoshida, Y. Nagai, K. Suzuki, Y. Nakamura, Y. Kajihara, M. Funabashi, J. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1234.
- [136] Y. Seo, H. Kim, D. W. Chae, Y. G. Kim, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25, 625.
- [137] H. Krawczyk, L. Albrecht, J. Wojciechowski, W. M. Wolf, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9135.
- [138] M. Aginagalde, T. Bello, C. Masdeu, Y. Vara, A. Arrieta, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7435.
- [139] A. E. Metz, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 717.
- [140] K. F. VanGelder, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5748.
- [141] S. Umemiya, K. Nishino, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15753.
- [142] J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4367.
- [143] S. K. Ghorai, N. K. Hazra, D. Mal, *Synthetic Commun.* **2007**, 37, 1949.

- [144] P. K. Pradhan, S. Dey, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 913.
- [145] R. A. Limaye, A. D. Natu, M. V. Paradkar, *Synthetic Commun.* **2014**, 44, 2503.
- [146] A. Chamakh, M. M'hirsi, J. Villiéras, J. Lebreton, H. Amri, *Synthesis* **2000**, 2000, 295.
- [147] F. Rezgui, M. M. E. Gaied, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5965.
- [148] F. Rezgui, M. M. El Gaïed, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15711.
- [149] A. Hassner, L. R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2069.
- [150] O. Mhasni, F. Rezgui, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 586.
- [151] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
- [152] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- [153] G. Wittig, A. Haag, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1535.
- [154] P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670.
- [155] D. Belmessieri, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3472.
- [156] Y.-L. Tsai, W. Lin, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 1040.
- [157] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, T. Werner, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3078.
- [158] P. Xie, W. Fu, X. Cai, Z. Sun, Y. Wu, S. Li, C. Gao, X. Yang, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2019**, 21, 7055.
- [159] F. Cuccu, L. Serusi, A. Luridiana, F. Secci, P. Caboni, D. J. Aitken, A. Frongia, *Org. Lett.* **2019**, 21, 7755.
- [160] S. Mawaziny, A. M. Lawny, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.* **2000**, 163, 99.
- [161] J. Teske, B. Plietker, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2257.
- [162] R. Aeluri, M. Alla, S. Polepalli, N. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 18.
- [163] M. P. Hay, S. Turcotte, J. U. Flanagan, M. Bonnet, D. A. Chan, P. D. Sutphin, P. Nguyen, A. J. Giaccia, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 787.
- [164] H. Porzelle, C. M. Williams, B. D. Schwartz, I. R. Gentle, *New York* **2005**, 4.
- [165] A. Porzelle, C. M. Williams, *Synthesis* **2006**, 2006, 3025.
- [166] G. Xiao-Yu, A. M. Zahra, H. Kuo-Wei, *Arab. J. Chem.* **2015**, 8, 892.
- [167] D. Belmessieri, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3472.

- [168] R. A. Aitken, J. I. Atherton, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans* **1994**, 10, 1281.
- [169] X.-Y. Yang, W. S. Tay, Y. Li, S. A. Pullarkat, P.-H. Leung, *Organometallics* **2015**, 34, 5196.
- [170] T. V. Yuvaraj, S. H. Unnissa, N. S. Surendiran, *AJRC*, **2010**, 3, 853.
- [171] K. Karami, *J. Chem. Res.* **2007**, 2007, 725.
- [172] S. J. Sabounchei, H. Nemattalab, V. Jodaian, *Jnl Chinese Chemical Soc* **2008**, 55, 197.
- [173] Z.-H. Wang, Z.-J. Wu, X.-Q. Huang, D.-F. Yue, Y. You, X.-Y. Xu, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Chemical Commun.* **2015**, 51, 15835.
- [174] L. Zhu, C. Zhou, W. Yang, S. He, G.-J. Cheng, X. Zhang, C.-S. Lee, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7912.
- [175] I. T. Kay, S. E. Glue, *Tetrahedron lett.* **1986**, 27, 113.
- [176] T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145.
- [177] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349.
- [178] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2006**, 457.
- [179] B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, *Prog. Poly. Sci.* **2006**, 31, 487.
- [180] P. Ortiz, F. Lanza, S. R. Harutyunyan, *Organometallic Chemistry, Springer International Publishing, Cham* **2016**, 58, 99.
- [181] R. P. Jumde, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Weinheim Germany* **2018**, 191.
- [182] J. A. Yoon, S. Ahn, Y. T. Han, *Nat. Prod. Commun.* **2018**, 13, 351.
- [183] K. R. Babu, X. He, S. Xu, *Synlett* **2020**, 31, 117.
- [184] C. G. S. Lima, F. P. Pauli, D. C. S. Costa, A. S. de Souza, L. S. M. Forezi, V. F. Ferreira, F. de Carvalho da Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 2650.
- [185] C. Wu, S. Mao, G. Deng, Y. Qiu, *Tetrahedron* **2018**, 74, 2819.
- [186] X. Ji, H. Tong, Y. Yuan, *Synthetic Commun.* **2011**, 41, 372.
- [187] S. B. Yeldell, B. K. Ruble, I. J. Dmochowski, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 10001.
- [188] P. A. Suryavanshi, V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13207.
- [189] E.A. Frederik, W. Van, D. Wouter, S.A. Thomas, C.V. Stevens. *Arkivoc* **2014**, 2014, 386.
- [190] S. Roscales, A. Sancho, A. Csáký, *Synthesis* **2015**, 47, 2233.

- [191] L. Zhang, L. Ma, H. Zhou, J. Yao, X. Li, G. Qiu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2407.
- [192] L. Qi, *Russ J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 169.
- [193] T. S. Silva, L. A. Zeoly, F. Coelho, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5438.
- [194] F. Che, M. Wang, C. Yu, X. Sun, D. Xie, Z. Wang, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 868.
- [195] T. J. Bellinger, T. Harvin, T. Pickens-Flynn, N. Austin, S. H. Whitaker, M. L. C. Tang Yuk Tutein, D. T. Hukins, N. Deese, F. Guo, *Molecules* **2020**, *25*, 2128.
- [196] M. Shimizu, T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152257.
- [197] R. Huang, P. Xu, W. Wang, G. Peng, H. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151753.
- [198] G. Ara, M. S. Miran, Md. M. Islam, M. Y. A. Mollah, M. M. Rahman, Md. A. B. H. Susan, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 13701.
- [199] K. E. Pianoski, J. Poletto, M. J. Vieira da Silva, J. N. Ascencio Camargo, A. P. Jacomini, D. S. Gonçalves, D. F. Back, S. Moura, F. A. Rosa, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2524.
- [200] Y. Lin, W. J. Hirschi, A. Kunadia, A. Paul, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, R. W. Karugu, M. J. Vetticatt, J. S. Hirschi, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5627.
- [201] H. Akutsu, M. Ito, M. Kawada, K. Nakashima, S. Hirashima, T. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151478.
- [202] K. P. McGrath, A. K. Hubbell, Y. Zhou, D. P. Santos, S. Torker, F. Romiti, A. H. Hoveyda, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 370.
- [203] A. W. van Zijl, W. Szymanski, F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6994.
- [204] P. Chauhan, S. Mahajan, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2270.
- [205] M. Espinosa, G. Blay, L. Cardona, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *J. Coord. Chem.* **2018**, *71*, 864.
- [206] H. Zhu, L. Yin, Z. Chang, Y. Wang, X. Dou, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3142.
- [207] A. Khatua, S. Pal, V. Bisai, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2435.
- [208] B. Barlaam, E. Cadogan, A. Campbell, N. Colclough, A. Dishington, S. Durant, K. Goldb.3+erg, L. A. Hassall, G. D. Hughes, P. A. MacFaul, T. M. McGuire, M. Pass, A. Patel, S. Pearson, J. Petersen, K. G. Pike, G. Robb, N. Stratton, G. Xin, B. Zhai, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 809.
- [209] H. Elleuch, M. Ayadi, J. Bouajila, F. Rezgui, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1757.
- [210] T. Mandal, G. Chakraborti, S. Karmakar, J. Dash, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4759.

- [211] M. R. Bell, T. E. D'Ambra, V. Kumar, M. A. Eissenstat, J. L. Herrmann Jr, J. R. Wetzel, D. Rosi, R. E. Philion, S. J. Daum, *J. Med. Chem* **1991**, *34*, 1099.
- [212] Y. Wang, X. Bi, D. Li, P. Liao, Y. Wang, J. Yang, Q. Zhang, Q. Liu, *Chemical Commun.* **2011**, *47*, 809.
- [213] W. Li, M. Usman, L.-Y. Wu, W.-B. Liu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15754.
- [214] M.-Y. Chang, Y.-J. Lu, Y.-C. Cheng, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6840.
- [215] M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer, D. R. Dukesherer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8921.



Tuneable access to indole, indolone, and cinnoline derivatives from a common 1,4-diketone Michael acceptor

Dalel El-Marrouki^{1,2}, Sabrina Touchet^{*1}, Abderrahmen Abdelli², Hédi M'Rabet², Mohamed Lotfi Efrit² and Philippe C. Gros^{*1}

Full Research Paper

[Open Access](#)

Address:

¹Université de Lorraine, CNRS, L2CM, F-5400 Nancy, France and
²Université de Tunis El Manar, SOHES-LR17ES01, Tunis, Tunisia

Email:

Sabrina Touchet* - sabrina.touchet@univ-lorraine.fr;
Philippe C. Gros* - philippe.gros@univ-lorraine.fr

* Corresponding author

Keywords:

cinnoline; 1,4-diketone; indole; indolone; *N*-heterocycle

Beilstein J. Org. Chem. **2020**, *16*, 1722–1731.

doi:10.3762/bjoc.16.144

Received: 24 April 2020

Accepted: 06 July 2020

Published: 17 July 2020

Associate Editor: J. A. Murphy

© 2020 El-Marrouki et al.; licensee Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

Abstract

A convergent strategy is reported for the construction of nitrogen-containing heterocycles from common substrates: 1,4-diketones and primary amines. Indeed, by just varying the substrates, the substituents, or the heating mode, it is possible to selectively synthesize indole, indolone (1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one), or cinnoline (5,6,7,8-tetrahydrocinnoline) derivatives in moderate to excellent yields.

Introduction

Nitrogen-containing heterocycles are widespread in plenty of molecules of interest, either in materials science, optics, electronics, or biology [1-4]. They are also very useful building blocks to create more sophisticated organic molecules. Therefore, the search for efficient methods for the synthesis of nitrogen-containing heterocycles is crucial to both organic and medicinal chemists. Among these, indole, indolone (1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one), and cinnoline (5,6,7,8-tetrahydrocinnoline) derivatives are important classes of functionalized compounds, having biological and medicinal activities of interest (Figure 1) [5-8].

Indeed, indole ring-containing compounds have various biological and pharmacological activities and are part of many

marketed drugs used as anticancer, antiemetic, antihypertensive, antidepressant, anti-inflammatory, or anti-HIV agents, among others [9]. In contrast, concerning indolone and cinnoline derivatives, there are very few marketed drugs, but many molecules are under investigations for their activities as antibacterial, antifungal, anticancer, or anti-inflammatory agents or even on the central nervous system [7,12,13].

Several routes have been reported to access these key compounds, the most developed being for the indole [14] derivatives using the Fischer indole synthesis involving sigmatropic rearrangements [15-18], nucleophilic and electrophilic cyclizations [19-25], reductive and oxidative cyclizations [26,27], and transition-metal catalysis [28-37]. There are fewer ways to

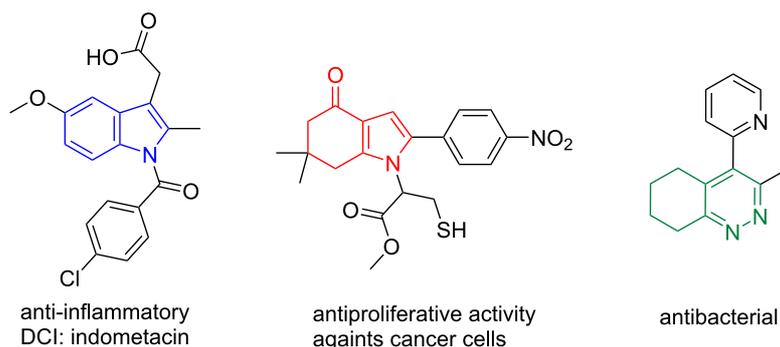


Figure 1: Examples of bioactive nitrogen-containing heterocycles (indole [9], indolone [10], and cinnoline [11] derivatives).

access indolone derivatives, mainly based on the use of di- [12,38,39] or triketones [10,13] and enaminones [40-43] as starting materials. For the synthesis of cinnoline derivatives, aryldiazenes and aryltriazenes are substrates of choice for transition-metal-catalyzed (Rh, Pd, Cu) cross-coupling reactions, followed by intramolecular cyclizations [44-47]. Moreover, arylhydrazones and arylhydrazines/hydrazines can be used as well, respectively, as partners in [4 + 2] cyclization reactions [48-51] or by reacting mostly with carbonyl derivatives [52-55].

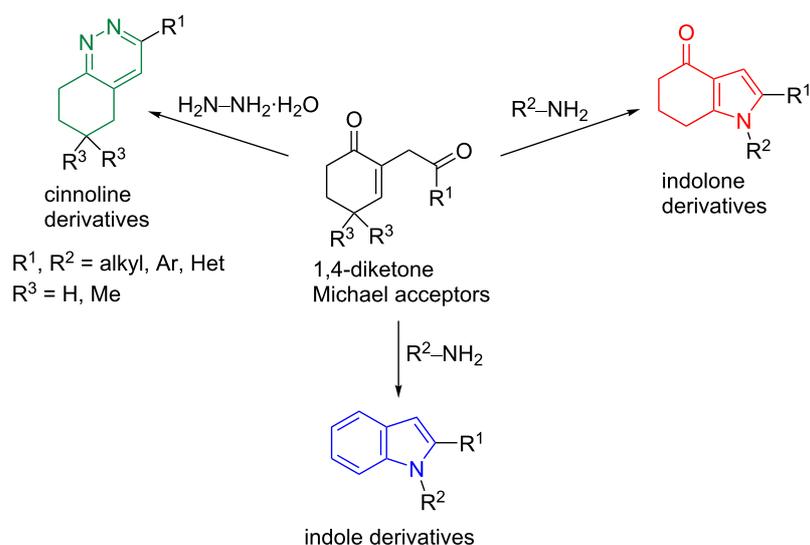
From the state-of-the-art, a strategy that promotes the synthesis of indole, indolone, or cinnoline derivatives from the same starting material is not yet available. To reach this goal, the Michael reaction between 1,4-diketones and primary amines seems particularly attractive because of its straightforward and metal-free properties, and because they can be performed under air. Herein, we report our investigations on this reaction, and we

have shown that it can be selectively directed towards the synthesis of indole, indolone, or cinnoline derivatives by just changing the substrates, substituents, or heating mode (Scheme 1).

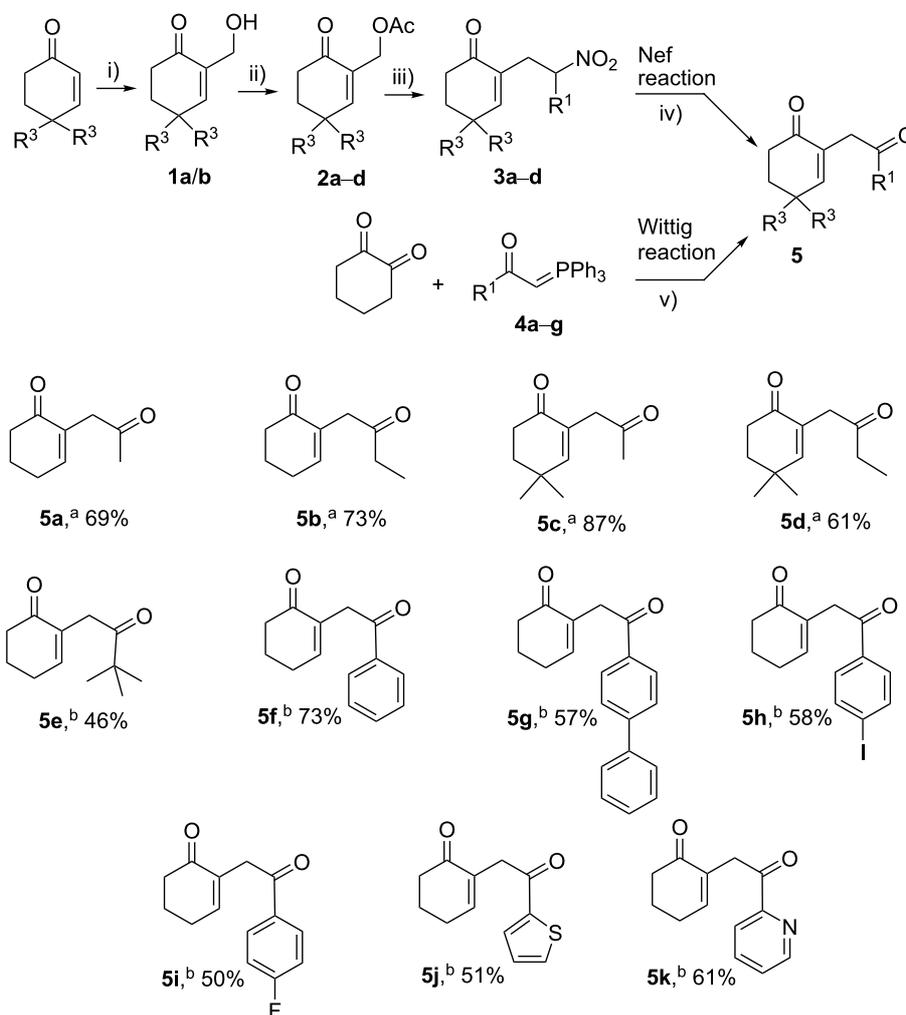
Results and Discussion

The synthesis of the target compounds required the prior preparation of a panel of variously substituted 1,4-diketones **5**. The 1,4-diketones **5** have been prepared either by a Nef reaction [56] from the corresponding nitroenone **3** or a Wittig reaction [57] from 1,2-cyclohexanedione and the corresponding ylide **4** (Scheme 2).

The nitrenones **3a-d** were obtained in three steps from the appropriate commercially available cyclohexenones (Scheme 2). First, a Baylis–Hillman reaction between cyclohexanone and formaldehyde led to the formation of the corre-



Scheme 1: General strategy to access indole, indolone, and cinnoline derivatives from 1,4-diketones.



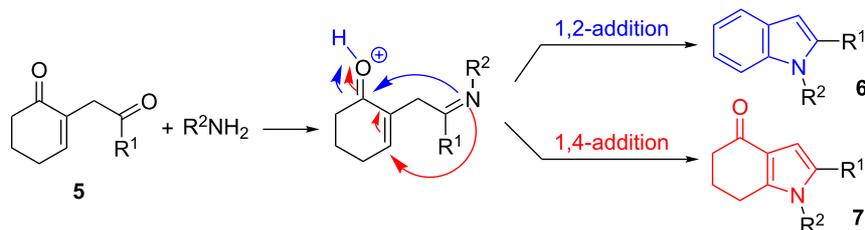
Scheme 2: Synthesis of the 1,4-diketones **5a–k** via the Nef reaction or the Wittig reaction. i) HCHO (aq), DMAP, THF, rt, 24 h; ii) Ac₂O, Et₃N, DMAP, 0 °C, then 2 h, rt; iii) R¹-CH₂-NO₂, Et₃N, EtOH, reflux, 24 h; iv) EtONa, EtOH, rt, 3 h, then H₂SO₄, -50 °C, 1 h; v) toluene or DCM, reflux, 48 h, then rt, 2 d. ^aVia the Nef reaction. ^bVia the Wittig reaction.

sponding Baylis–Hillman alcohols **1a/b** in good yield [58], followed by a DMAP-catalyzed acetylation of these alcohols, which gave the corresponding acetates **2a–d** [59]. The nitrenones **3a–d** were finally obtained in an acceptable yield by reacting the acetate derivatives with the appropriate nitroalkanes [60]. The next step was the transformation of the nitro group of **3a–d** via the Nef reaction, using sodium ethoxide in ethanol, followed by the hydrolysis with concentrated sulfuric acid at a low temperature [56], leading to the corresponding new γ -diketones **5a–d** in 61–87% yield (Scheme 2).

Despite the efficiency of the Nef reaction, the diversity at the R¹ position via this synthetic route remains limited in terms of chemical diversity as it depends on the availability of the corresponding nitro derivative. It was thus decided to move on to the

Wittig reaction [57], offering a much more straightforward and efficient route to a panel of new diketones, **5e–k**, from 1,2-cyclohexanedione and the corresponding Wittig ylides **4a–g** (readily accessible from the corresponding halogenated derivatives, Scheme 2). Indeed, the Wittig reaction leads exclusively to the isomerized products **5**.

With the 1,4-diketones **5** in hand, we first investigated the synthesis of indole and indolone derivatives. The reaction mechanism shown in Scheme 3 involves the formation of an imine upon the reaction of the primary amine **1** with the most reactive carbonyl moiety (nonconjugated and exocyclic carbonyl function). Then, depending on the reaction conditions, the imine can react following a 1,2- or 1,4-addition process, leading respectively to an indole **6** (after dehydration and aromatization) or an



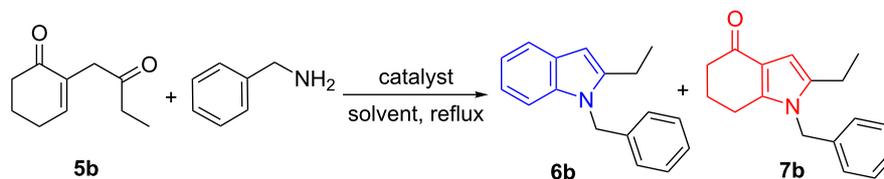
Scheme 3: Mechanism of the formation of indole and indolone derivatives.

indolone **7**. The reaction was first investigated by mixing the diketone **5b** as the Michael acceptor and benzylamine under various conditions (Table 1).

We first investigated the reactivity in the presence of a set of catalysts with different acidities (Table 1, entries 1–5). Among them, only acetic acid afforded reaction products, while the others only produced complex mixtures of degradation products. Under the conditions of entry 5, the indole **6b** was isolated in 47%, and the indolone **7b** was also formed concomitantly in 10% yield. The experiments in Table 1, entries 6–11 were next performed with the aim to favor the 1,4-addition process, and thus to form the indolone **7b**. Removing the acid catalyst from the reaction mixture (Table 1, entry 6) did not affect the

6b:7b ratio obtained in Table 1, entry 5. While in aprotic solvents, other than toluene (Table 1, entries 7 and 8), the reaction produced complex mixtures of degradation products, and using alcohols had a notable impact on the reaction contents. Indeed, going from ethanol to propanol, and thus increasing the refluxing temperature, led to the indolone **7b** as the main product, with the best yield being obtained in butanol (43%, Table 1, entry 11), however, with the formation of **6b** occurring only in 10% yield. Switching to microwave irradiation formed exclusively **7b** in 60% yield after 3 h (Table 1, entry 13). Note, that to check the effect of a shorter reaction time on the reaction outcome, we reduced the time to 3 h also under the classical refluxing conditions from Table 1, entry 11 and obtained a partial conversion of the starting diketone **5b**. Despite the side

Table 1: Effects of solvent and heating mode on the **6b:7b** ratio.



entry ^a	catalyst	solvent	<i>t</i> (h)	6b (%) ^b	7b (%) ^b	6b:7b
1	TfOH (3%)	toluene	16 h	–	–	–
2	AgOTf (3%)	toluene	16 h	–	–	–
3	TFA (3%)	toluene	16 h	–	–	–
4	<i>p</i> TsOH (3%)	toluene	16 h	–	–	–
5	AcOH (3%)	toluene	16 h	47	10	83:17
6	–	toluene	16 h	33	8	80:20
7	–	CH ₂ Cl ₂	16 h	–	–	–
8	–	THF	16 h	–	–	–
9	–	ethanol	16 h	13	16	45:55
10	–	propanol	16 h	6	31	16:84
11	–	butanol	16 h	10	43	19:81
12	–	pentanol	16 h	7	28	20:80
13 ^c	–	butanol	MWI 3 h	–	60	0:100

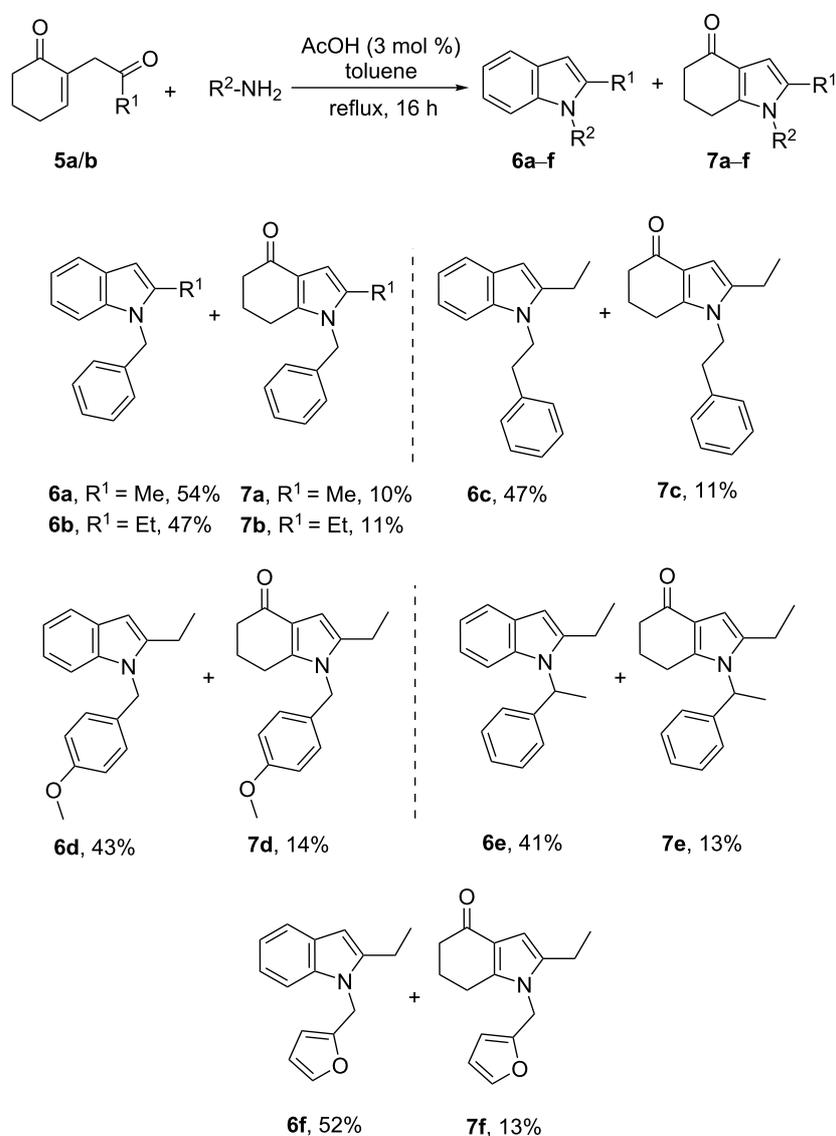
^aReaction conditions: **5b** (0.54 mmol), primary amine (0.81 mmol), 4 mL solvent, and catalyst (0.02 mmol) unless otherwise specified (in column 2, the catalyst percentage corresponds to 0.02 mmol). ^bIsolated yield. ^c13 mL of butanol, MWI 100 °C.

formation of the indolone **7b** in Table 1, entry 5, these conditions were applied to several amines, producing the corresponding substituted indoles **6a** and **6c–f** in 41–54% yield (Scheme 4). The yield of the indolones **7a** and **7c–f** was found almost constant (10–14%) with all amines involved. It is worthy of note that the two compounds were easily separated using usual chromatographic techniques.

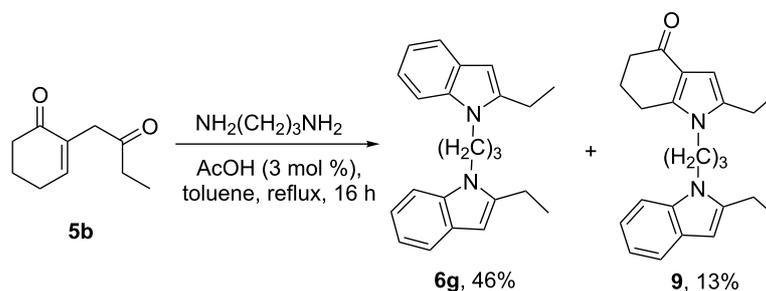
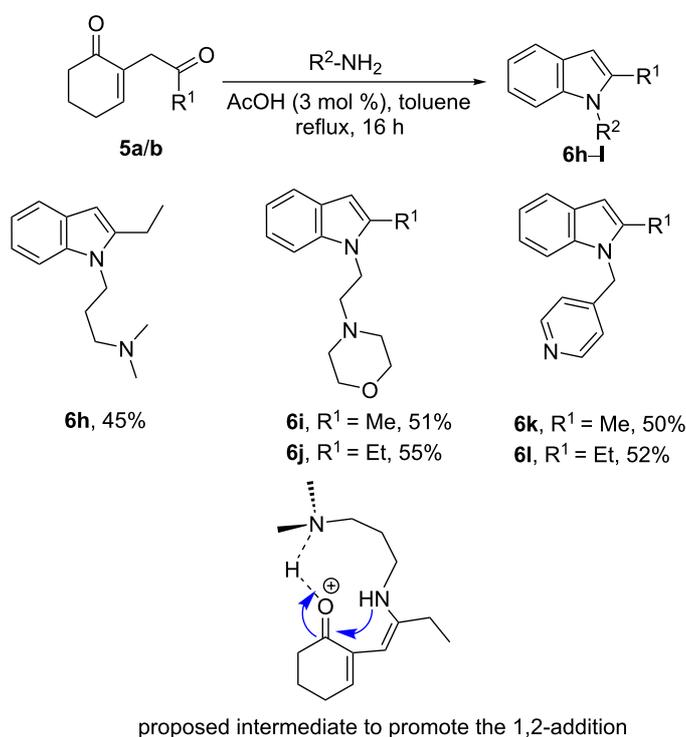
The reaction was also applied to a diamine (Scheme 5). When 1,3-diaminopropane was used, the bisindole **6g** was isolated in 46% yield. Interestingly, the mixed indolone/indole compound **9** was also obtained as a side product. However, no traces of the bisindolone derivative were detected.

We then succeeded in directing the reaction exclusively towards indole formation by reacting the diketone with appropriate substrates, combining a primary amine with a tertiary amine or a pyridine separated by several spacer arms (Scheme 6).

Under these conditions, the functional indoles **6h–l** were obtained exclusively in 45–55% yield. We assume that the tertiary amine would interact with the protonated intermediate, and thus promoting the 1,2-addition (Scheme 6). However, for the pyridine substituent (compounds **6k** and **6l**), another intermediate may be involved as the shape of this diamine does not allow enough flexibility to achieve the conformation of the proposed intermediate.



Scheme 4: Synthesis of the indoles **6a–f** and the corresponding side product indolones **7a–f**.

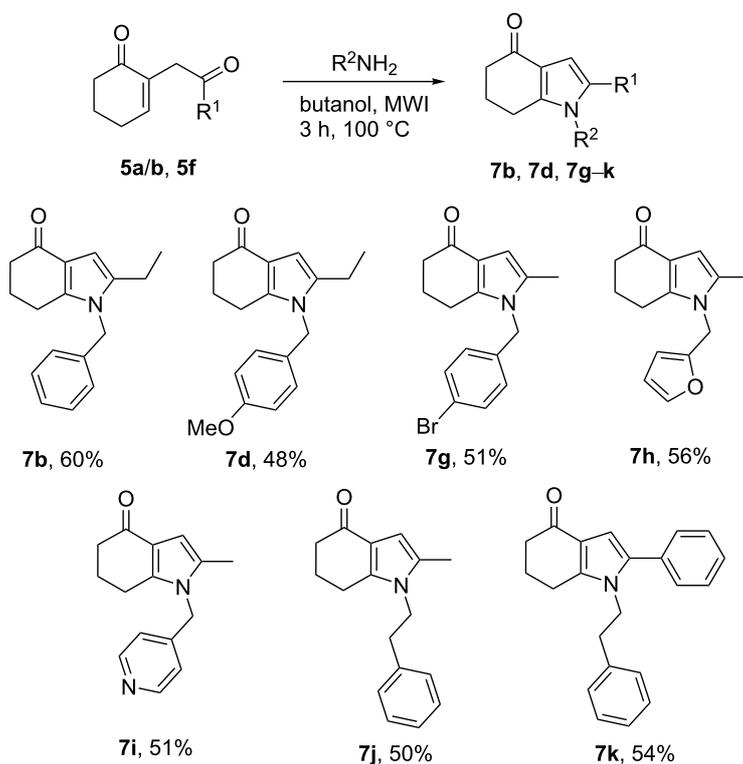
Scheme 5: Reaction of **5b** with a diamine.Scheme 6: Synthesis of the indoles **6h–l**.

We next examined the preparation of a set of indolones under the microwave conditions determined in Table 1, entry 13. These conditions were applied to several amines, producing exclusively the corresponding substituted indolones **7d** and **7g–k** in 48–56% yield (Scheme 7).

Here again, the amount of indolone was found to be almost constant, whatever the amine involved was, suggesting that the reaction is not dependent on the nature of the amine. It is worth to notice that, for a substrate combining a primary amine with a pyridine separated by a spacer arm, only the indolone derivative is obtained in those conditions as well (compound **7i**, Scheme 7). Based on these results, we found it important to check whether the indole **6b** resulted from a 1,2-addition and

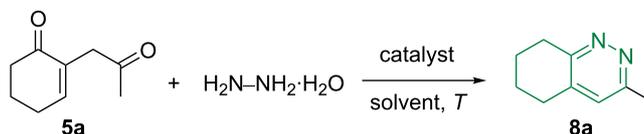
not from a degradation of the indolone **7b**. For this purpose, the indolone **7b** was refluxed overnight with acetic acid in toluene, under these conditions producing mainly the indole (Table 1, entry 5). The indolone **7b** was found unchanged, with no trace of the indole **6b** being detected (see Supporting Information File 1, chapter I), indicating that the indole was formed intramolecularly by a 1,2-addition of the intermediately formed imine to the Michael acceptor (Scheme 3).

We then investigated the synthesis of cinnoline derivatives by mixing the diketone **5a** and hydrazine monohydrate under various conditions (Table 2). We first investigated the reactivity in ethanol, as a protic solvent, at room temperature (Table 2, entry 1). Under these conditions, the expected cinnoline **8a**



Scheme 7: Synthesis of the indolone derivatives **7b**, **7d**, and **7g–k**.

Table 2: Optimization of the reaction conditions for the synthesis of the cinnolines **8**.



entry ^a	catalyst	solvent	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	8a (%) ^b
1	–	EtOH	rt	48	20
2	–	EtOH	reflux	48	40
3	–	toluene	reflux	48	35
4	AcOH (3 mol %)	EtOH	reflux	16	82

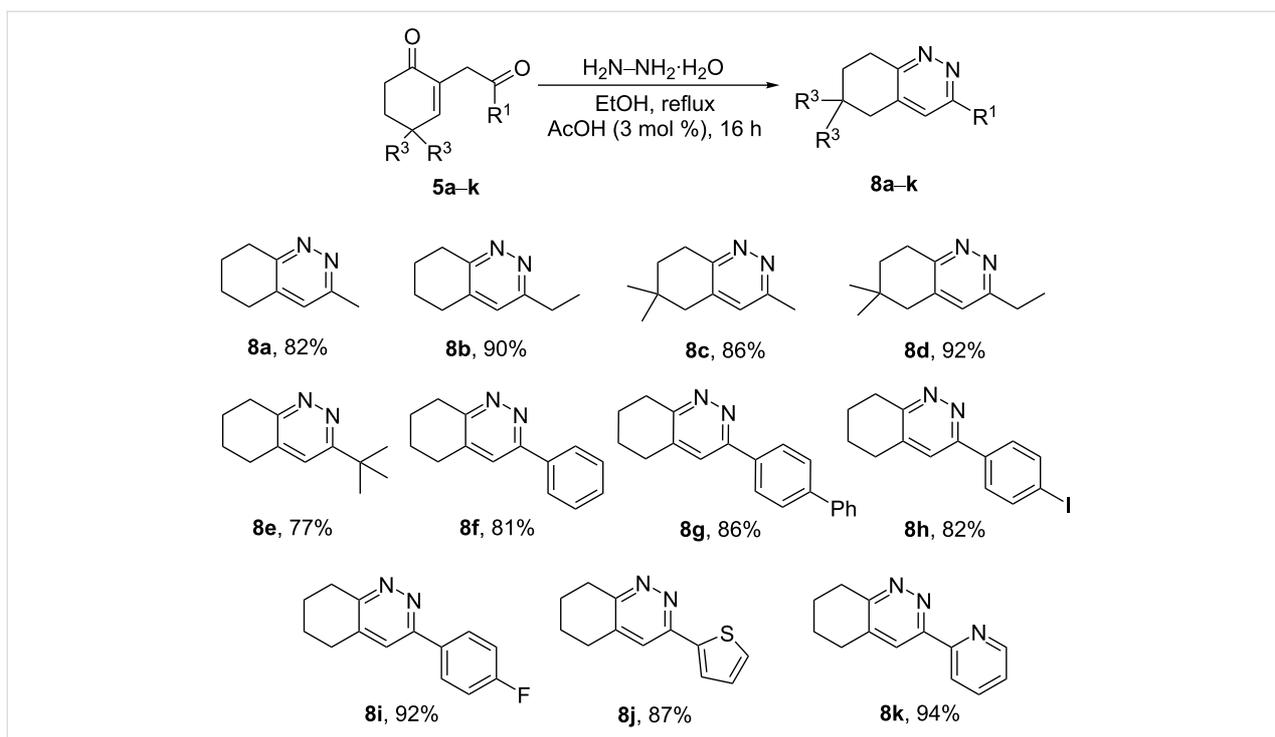
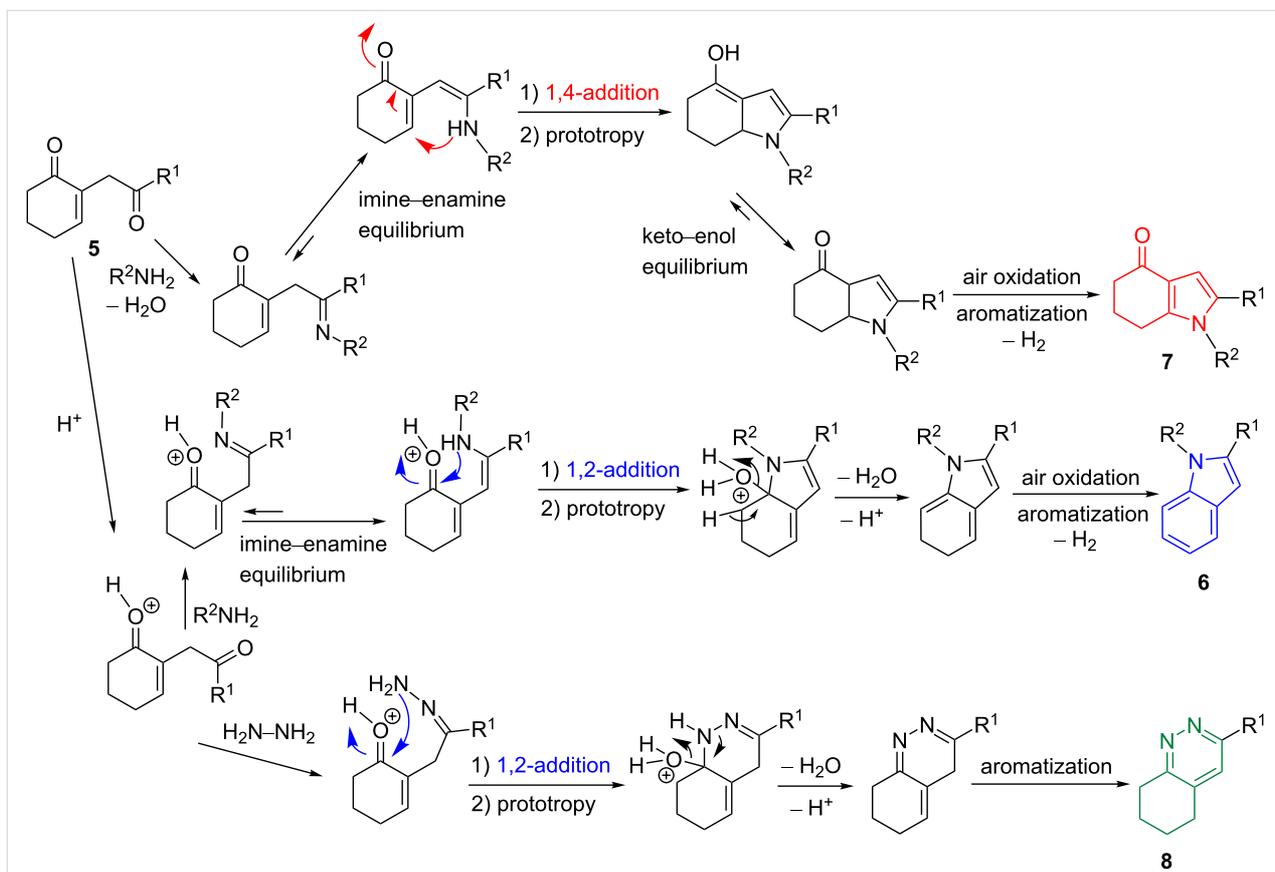
^aReaction conditions: **5a** (1 mmol), hydrazine monohydrate (1.5 mmol), solvent (6 mL), catalyst (0.03 mmol), unless otherwise specified. The reported catalyst percentage exactly corresponds to 0.03 mmol. ^bIsolated yield.

was obtained in a low yield of 20% that could be increased up to 40% upon refluxing the mixture (Table 2, entry 2). Switching to toluene (Table 2, entry 3) did not improve the reaction outcome. However, the addition of a catalytic amount of acetic acid in refluxing ethanol while shortening the reaction time dramatically increased the yield of **8a** up to 82% (Table 2, entry 4).

These optimized conditions were then applied to the previously synthesized 1,4-diketones **5a–k** (Scheme 8). As a general obser-

vation, the reaction was found to be efficient for producing the expected cinnoline derivatives **8a–k** in good to excellent yield (77–94%) and tolerated alkyl, aromatic, and heteroaromatic groups as R¹.

The success of our convergent strategy here can be explained through the mechanism suggested in Scheme 9. The synthetic pathway leading to the formation of the indolone **7** starts with an imine formation between the secondary amine and the nonconjugated carbonyl from the 1,4-diketone. After an

Scheme 8: Synthesis of the cinnoline derivatives **8a-k**.Scheme 9: Proposed mechanism for the preparation of the compounds **6**, **7**, and **8**.

imine–enamine equilibrium, an intramolecular 1,4-addition to the Michael acceptor part of the molecule occurs, followed by a prototropy, leading to an intermediate enol that, after a keto–enol equilibrium and aromatization, gives the indolone **7**. For the indole **6** and the cinnoline **8**, the synthesis starts with the protonation of the oxygen atom of the conjugated carbonyl group of the 1,4-diketone, followed by an imine formation between the secondary amine and the nonconjugated carbonyl unit. Next, an intramolecular 1,2-addition to the Michael acceptor part of the molecule, previously activated by acid catalysis, takes place (after an imine–enamine equilibrium for the indole pathway), followed by a prototropy, the release of a water molecule, the recovery of the proton catalyst, and atmospheric oxygen aromatization, leading to the indole **6** or the cinnoline **8**.

Conclusion

In summary, we have successfully developed a straightforward and metal-free strategy for the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic moieties of biological interest; indoles **6**, indolones **7**, and cinnolines **8**, starting from common substrates 1,4-diketones **5** and primary amines. The protocols developed here used mild conditions, were functional-group tolerant, transition-metal-free, proceeded in moderate to good yield, and could therefore easily be used in medicinal chemistry projects for the rapid access to a wide range of variously substituted compounds for structure–activity relationship studies. The biological activity of the molecules is currently being studied.

Supporting Information

Supporting Information File 1

Experimental procedures, characterization data, and copies of the spectra of all compounds.

[<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-16-144-S1.pdf>]

Acknowledgements

The authors would like to thank François Dupire (UMR 7053 – L2CM) and Fabien Lachaud (UMR 7053 – L2CM) for the HRMS and GC–MS experiments and related discussions. They thank also the Université de Lorraine and the CNRS for their support.

Funding

The University of Tunis El Manar and the Tunisian Ministry of Higher Education and Scientific Research are acknowledged for a grant to D. M.

ORCID® iDs

Sabrina Touchet - <https://orcid.org/0000-0002-4550-6756>

Hédi M'Rabet - <https://orcid.org/0000-0002-3301-2900>

Mohamed Lotfi Efrat - <https://orcid.org/0000-0002-6950-0519>

Philippe C. Gros - <https://orcid.org/0000-0003-4905-1581>

Preprint

A non-peer-reviewed version of this article has been previously published as a preprint doi:10.3762/bxiv.2020.56.v1

References

- Kumar, D.; Kumar Jain, S. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23*, 4338–4394. doi:10.2174/0929867323666160809093930
- Liu, J.-C.; Narva, S.; Zhou, K.; Zhang, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2019**, *19*, 1517–1530. doi:10.2174/1389557519666190312152358
- Wang, S.-Y.; Shi, X.-C.; Laborda, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111847. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111847
- Rubina, B.; Dharam P, P.; Garima, K.; Ravi, K.; Manni, D. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* **2019**, *53*, s1–s16. doi:10.5530/ijper.53.2s.44
- Singh, T. P.; Singh, O. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 9–25. doi:10.2174/1389557517666170807123201
- Thanikachalam, P. V.; Maurya, R. K.; Garg, V.; Monga, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 562–612. doi:10.1016/j.ejmech.2019.07.019
- Lewgowd, W.; Stanczak, A. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2007**, *340*, 65–80. doi:10.1002/ardp.200500194
- Awad, E. D.; El-Abadelah, M. M.; Matar, S.; Zihlif, M. A.; Naffa, R. G.; Al-Momani, E. Q.; Mubarak, M. S. *Molecules* **2012**, *17*, 227–239. doi:10.3390/molecules17010227
- Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620–6662. doi:10.3390/molecules18066620
- Martínez, R.; Clara-Sosa, A.; Ramírez Apan, M. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3912–3918. doi:10.1016/j.bmc.2006.12.018
- Yuvaraj, T. V.; Unnissa, S. H.; Surendiran, N. S.; Ur rahman, M. A.; Binumon, V. *Asian J. Res. Chem.* **2010**, *3*, 853–858.
- Batchu, H.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2935–2944. doi:10.1002/ejoc.201200107
- Khalafy, J.; Badparvar, F.; Mariani, A. P. *J. Chil. Chem. Soc.* **2016**, *61*, 3112–3115. doi:10.4067/s0717-97072016000300021
- Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075. doi:10.1039/a909834h
- Vuong, H.; Duarte, S.; Klumpp, D. A. *Top. Catal.* **2018**, *61*, 685–688. doi:10.1007/s11244-018-0908-3
- Ghiyasabadi, Z.; Bahadorikhalili, S.; Saeedi, M.; Karimi-Niyazagheh, M.; Mirfazli, S. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 606–610. doi:10.1002/jhet.3790
- Irgashev, R. A.; Steparuk, A. S.; Rusinov, G. L. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151185. doi:10.1016/j.tetlet.2019.151185
- Yu, J.; Xu, J.; Yu, Z.; Jin, Y.; Li, J.; Lv, Y. *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 33–36. doi:10.1556/1846.2017.00004
- Chesnokov, G. A.; Ageshina, A. A.; Topchiy, M. A.; Nechaev, M. S.; Asachenko, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4844–4854. doi:10.1002/ejoc.201900772
- Yao, T.; Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9985–9989. doi:10.1021/jo0517038

21. Zhao, H.; Yuan, H.; Zhang, Y.; Li, R.; Li, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6557–6561. doi:10.1021/acs.orglett.9b02507
22. Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037–1040. doi:10.1021/ol0498996
23. Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6802–6811. doi:10.1021/jo9014003
24. Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62–69. doi:10.1021/jo051549p
25. Zhao, G.; Roudaut, C.; Gandon, V.; Alami, M.; Provot, O. *Green Chem.* **2019**, *21*, 4204–4210. doi:10.1039/c9gc01880h
26. Sathishkumar, P. N.; Prabha, P. S.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *908*, 121087. doi:10.1016/j.jorganchem.2019.121087
27. Rode, N. D.; Abdalghani, I.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Chiarini, M.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6354–6362. doi:10.1021/acs.joc.8b00508
28. He, Y.-P.; Wu, H.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2105–2109. doi:10.1002/anie.201914049
29. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Iazzetti, A.; Marinelli, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 545–548. doi:10.1039/c2ob27125g
30. Yao, B.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5170–5174. doi:10.1002/anie.201201640
31. Yao, B.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12992–12996. doi:10.1002/anie.201307738
32. Zhao, G.; Bignon, J.; Levaique, H.; Dubois, J.; Alami, M.; Provot, O. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15323–15332. doi:10.1021/acs.joc.8b02563
33. Krüger (née Alex), K.; Tillack, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153–2167. doi:10.1002/adsc.200800409
34. Ho, H. E.; Oniwa, K.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2487–2490. doi:10.1021/acs.orglett.6b01067
35. Sperança, A.; Godoi, B.; Menezes, P.; Zeni, G. *Synlett* **2013**, *24*, 1125–1132. doi:10.1055/s-0033-1338427
36. Zeng, X.; Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 942–945. doi:10.1002/anie.200905341
37. Filatova, E. A.; Pozharskii, A. F.; Gulevskaya, A. V.; Ozeryanskii, V. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 872–881. doi:10.1021/jo502363t
38. Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H. A.; Hekmatshoar, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6101–6103. doi:10.1016/j.tetlet.2008.08.012
39. Wu, S.; Fluxe, A.; Janusz, J. M.; Sheffer, J. B.; Browning, G.; Blass, B.; Coburn, K.; Hedges, R.; Murawsky, M.; Fang, B.; Fadayel, G. M.; Hare, M.; Djandjighian, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5859–5863. doi:10.1016/j.bmcl.2006.08.057
40. To, Q. H.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8108–8113. doi:10.1016/j.tet.2014.08.011
41. Lan, X.-C.; Chen, T.-T.; Zhao, Y.; Wu, Y.; Wang, J.; Tu, S.-J.; Jiang, B.; Hao, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1519–1522. doi:10.1016/j.tetlet.2017.03.009
42. Jiang, B.; Yi, M.-S.; Shi, F.; Tu, S.-J.; Pindi, S.; McDowell, P.; Li, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 808–810. doi:10.1039/c1cc15913e
43. Jiang, B.; Li, Q.-Y.; Zhang, H.; Tu, S.-J.; Pindi, S.; Li, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 700–703. doi:10.1021/ol203166c
44. Zhu, C.; Yamane, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4933–4938. doi:10.1016/j.tet.2011.04.079
45. Zhao, D.; Wu, Q.; Huang, X.; Song, F.; Lv, T.; You, J. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 6239–6244. doi:10.1002/chem.201300155
46. Muralirajan, K.; Cheng, C.-H. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 6198–6202. doi:10.1002/chem.201300922
47. Danilkina, N. A.; Bukhtiarova, N. S.; Govdi, A. I.; Vasileva, A. A.; Rumyantsev, A. M.; Volkov, A. A.; Sharaev, N. I.; Povolotskiy, A. V.; Boyarskaya, I. A.; Korniyakov, I. V.; Tokareva, P. V.; Balova, I. A. *Molecules* **2019**, *24*, 2386. doi:10.3390/molecules24132386
48. Attanasi, O. A.; Favi, G.; Filippone, P.; Perrulli, F. R.; Santeusano, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 309–312. doi:10.1021/ol802432z
49. South, M. S.; Jakuboski, T. L.; Westmeyer, M. D.; Dukeshere, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1351–1354. doi:10.1016/0040-4039(96)00020-2
50. South, M. S.; Jakuboski, T. L.; Westmeyer, M. D.; Dukeshere, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8921–8934. doi:10.1021/jo960029e
51. South, M. S.; Jakuboski, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5703–5706. doi:10.1016/0040-4039(95)01128-5
52. Chang, M.-Y.; Lu, Y.-J.; Cheng, Y.-C. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6840–6845. doi:10.1016/j.tet.2015.07.025
53. Fukumoto, S.; Imamiya, E.; Kusumoto, K.; Fujiwara, S.; Watanabe, T.; Shiraiishi, M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3009–3021. doi:10.1021/jm0104567
54. Khalafy, J.; Rimaz, M.; Ezzati, M.; Poursattar Marjani, A. *Curr. Chem. Lett.* **2013**, *2*, 43–48. doi:10.5267/j.ccl.2012.11.002
55. Altomare, C.; Cellamare, S.; Summo, L.; Catto, M.; Carotti, A.; Thull, U.; Carrupt, P.-A.; Testa, B.; Stoeckli-Evans, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3812–3820. doi:10.1021/jm981005y
56. Chamakh, A.; M'hirsi, M.; Villiérás, J.; Lebreton, J.; Amri, H. *Synthesis* **2000**, 295–299. doi:10.1055/s-2000-6257
57. Mawaziny, S.; Lawny, A. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *163*, 99–120. doi:10.1080/10426500008046614
58. Rezgui, F.; El Gaied, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965–5966. doi:10.1016/s0040-4039(98)01206-4
59. Rezgui, F.; El Gaied, M. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15711–15716. doi:10.1016/s0040-4020(97)10023-0
60. Mhasni, O.; Rezgui, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 586–587. doi:10.1016/j.tetlet.2009.11.053

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Please note that the reuse, redistribution and reproduction in particular requires that the authors and source are credited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<https://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at: [doi:10.3762/bjoc.16.144](https://doi.org/10.3762/bjoc.16.144)

Titre : Contribution à l'étude de la réactivité de quelques accepteurs de Michael cycliques et applications.

Résumé : Ce mémoire de thèse se concentre sur la synthèse d'hétérocycles azotés à partir d'une même famille de précurseurs : les 1,4-dicétones. Ces dernières ont été obtenues à travers deux voies de synthèse dont la première consiste en une réaction de Nef permettant la conversion des composés nitrés en cétones. La deuxième est une réaction de Wittig en utilisant divers ylures de Wittig et la cyclohexanedione. Ces intermédiaires réactionnels ont été utilisés par la suite pour la synthèse de dérivés indoliques *via* une réaction d'addition-1,2. Nous avons également pu orienter la sélectivité de la réaction vers la synthèse des indolones à partir d'une réaction d'addition-1,4. En présence d'hydrazine monohydrate, les 1,4-dicétones ont aussi permis l'accès à des cinnolines avec d'excellents rendements.

Mots clés : 1,4-dicétones, indoles, indolones, cinnolines, addition-1,2 et 1,4.

Title : Contribution to the study of the reactivity of some cyclic Michael acceptors and applications.

Abstract : This thesis focuses on the synthesis of some nitrogenous heterocycles from the same family of precursors: 1,4-diketones. These 1,4-diketones have been obtained either by a Nef reaction through the conversion of nitro compounds into ketones or by a Wittig reaction using various Wittig ylides and cyclohexanedione. These reaction intermediates were subsequently used for the synthesis of indole derivatives via a 1,2-addition reaction. We were also able to turn the selectivity of the reaction towards the synthesis of indolones from a 1,4-addition reaction. With hydrazine monohydrate, 1,4-diketones have also provided access to cinnolines in excellent yields.

Keywords : 1,4-diketones, indoles, indolones, cinnolines, 1,2 and 1,4-addition.