

**DÉCOUVERTE ET APPLICATION DU RÉARRANGEMENT INVERSE DE MEISENHEIMER**

par

**Marine LATIL**

Mémoire présenté au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Mars 2023

Le 07 Mars 2023

*le jury a accepté le mémoire de Madame Marine LATIL  
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Spino  
Directeur de recherche  
Département de chimie

Professeur Guillaume Bélanger  
Évaluateur interne  
Département de chimie

Professeur Claude Legault  
Président-rapporteur  
Département de chimie

## SOMMAIRE

Ce mémoire traite d'un nouveau sujet de recherche : le réarrangement inverse de Meisenheimer (RIM) ainsi que son application dans la synthèse d'un interrupteur moléculaire.

Le premier chapitre fera état des différents plans de synthèse utilisés pour démontrer que le réarrangement de Meisenheimer est possible. Les hypothèses par rapport à cette réversibilité seront également exposées.

Le deuxième chapitre portera sur l'application du réarrangement inverse de Meisenheimer pour la synthèse d'un interrupteur moléculaire. Les différents essais de synthèses seront décrits pour l'obtention du système cible, avec une justification des choix effectués. Par la suite, le RIM sera testé avec une variation de plusieurs paramètres. Les résultats obtenus seront discutés et les hypothèses qui peuvent en être tirées seront développées.

Mots clé : Réarrangement de Meisenheimer, réversibilité, interrupteur moléculaire, stilbène, réarrangement sigmatropique, oxyde d'amine, liaison hydrogène.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier en premier lieu le P<sup>r</sup> Claude Spino de m'avoir permis de réaliser ma maîtrise au sein de son laboratoire de recherche et d'avoir été un superviseur ouvert d'esprit, humain et compréhensif. Merci pour tes conseils et ta disponibilité tout au long de mes recherches.

J'aimerais aussi remercier tous les professeurs du département de chimie qui m'ont permis de voir la chimie organique sous un autre angle et diversifier ma formation académique apprise en France. Un remerciement particulier au P<sup>r</sup> Claude Legault et au P<sup>r</sup> Guillaume Bélanger pour avoir accepté de lire et d'évaluer mon mémoire.

Au cours de ma maîtrise j'ai pu côtoyer des personnes formidables et qui ont égaillé ma vie notamment au sein du laboratoire. Un énorme merci à Jacob pour le bon choix de musique et les multiples discussions que l'on a pu avoir étant voisins de paillasse. Merci à Kévin pour tous les conseils que tu as pu me donner, un peu comme un grand frère et surtout les moments karaoké avec ta magnifique voix.

Je remercie aussi les autres membres du laboratoire pour leur présence, leur soutien et les moments partagés. Merci à Audrey, Edouard, Roxanne, Agathe, Camille, Romain et Quentin.

Une attention particulière à Charlotte et Alexandre, des rencontres qui se sont transformées en véritable amitié. Merci pour ces repas, ces verres partagés et le soutien apporté dans les moments moins drôle.

Pour finir, je tiens à remercier ma famille sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. Merci à mes parents de toujours m'avoir permis de réaliser mes rêves et de me soutenir surtout dans les moments les plus difficiles. Merci à ma sœur Sophie de m'avoir rejoint dans cette aventure au pays des caribous. Je n'ai pas de mot pour dire à quel point je suis heureuse et reconnaissante d'être ta sœur. Cette année et demie avec toi et Michele m'a permis de réaliser tellement de choses, de me remettre à rêver et d'apprécier la vie à Sherbrooke. Merci à toi, Michele d'être entré dans la vie de ma sœur, j'ai pu découvrir une personne exceptionnelle, avec qui j'aime vivre au quotidien. Ce n'est que le commencement d'une vie remplie d'aventures et de découvertes.

Je remercie aussi tous les membres du personnel du département de chimie : René Gagnon, Michel Trottier, Jean-Marc Chapuzet, Philippe Venne, Daniel Fortin, François Rivard et Suzanne Lamontagne.

Un grand merci à l'Université de Sherbrooke pour avoir subventionné ma recherche.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
TABLE DES MATIÈRES .....	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SCHÉMAS.....	XI
INTRODUCTION.....	1
I.1. Les réarrangements sigmatropiques.....	2
I.1.1 Les réarrangements sigmatropiques-[2,3] et -[3,3].....	2
I.1.2. Le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans .....	5
I.2. Le réarrangement de Meisenheimer et ses précédents .....	10
I.3. Les oxydes d'amine et leur solvatation .....	19
I.4. Notre approche par rapport à la réversibilité du réarrangement inverse de Meisenheimer.....	22
CHAPITRE 1. LA RÉVERSIBILITÉ DU RÉARRANGEMENT DE MEISENHEIMER.....	25
1.1. Introduction de la stratégie de synthèse .....	25
1.2. La synthèse d'alcoylamines cibles.....	27
1.2.1 Première voie de synthèse : la <i>O</i> -alkylation.....	27
1.2.2 Deuxième approche : la synthèse de Gabriel .....	29
1.3. La synthèse d'oxyde d'amine .....	32
1.3.1 Les systèmes non conjugués.....	32
1.3.2 Les systèmes conjugués – Travaux du P <sup>r</sup> Claude Spino .....	36
1.4. Conclusion .....	37
CHAPITRE 2. APPLICATION DU RIM : SYNTHÈSE D'UN NOUVEL INTERRUPTEUR MOLÉCULAIRE .....	39
2.1. Introduction.....	39
2.1.1 Les interrupteurs moléculaires .....	39
2.1.2. Les stilbènes .....	42

2.1.3 Notre système stilbéoïde cible.....	44
2.2. Synthèse du système stilbéoïde cible.....	45
2.2.1. Première approche vers le stilbéoïde cible .....	45
2.2.2. Synthèse optimisée du système stilbéoïde cible.....	51
2.3. Test du RM et RIM sur le système cible .....	56
2.3.1. Influence de la température .....	57
2.3.2. Influence des solvants : .....	59
2.4. Solubilisation de la molécule cible dans l'eau.....	63
2.5. Fluorescence du système stilbéoïde cible .....	67
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES .....	69
RÉFÉRENCES ET NOTES .....	72
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	80
Remarques générales .....	81
Données de suivies du RIM pour le système stilbéoïde 2.2.7 et 2.2.15 : .....	82
Modes opératoires.....	84
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	101
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ <b>2.2.12</b> .....	154

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>m</i> -CPBA	Acide métachlorobenzoïque
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des rayons X
HEH	Ester de Hantzsch
HFIP	Hexafluoroisopropanol
Me	Méthyle
OMF	Orbitales moléculaires frontières
OTMA	Oxyde de triméthylamine
PEG	Polyéthylène glycol
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
RIM	Réarrangement inverse de Meisenheimer
RM	Réarrangement de Meisenheimer
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SOMO	Orbitale moléculaire semi-occupé
TEG	Tétraéthylène glycol
Tf <sub>2</sub> O	Anhydride triflique
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultra-violet

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Distribution des produits obtenus après réarrangement de l'oxyde d'amine I.2.18 .....	16
Tableau 1.1. : Test d'alkylation de l'hydroxylamine 1.2.5.....	32
Tableau 1.2 : Test du réarrangement de Meisenheimer de l'oxyde d'amine 1.3.2.....	34
Tableau 1.3 : Résultat pour RM et RIM sur le système allylique conjugué 1.3.6 et 1.3.7.....	37
Tableau 2.1 : Absorbance et fluorescence des systèmes stilbènes figure 2.1 .....	44
Tableau 2.2 : Conditions réactionnelles pour les tentatives d'amidation de l'acide carboxylique 2.2.2 .	46
Tableau 2.3 : Conditions réactionnelles pour élimination du groupement hydroxyle .....	49
Tableau 2.4 : Test de réduction amide 2.2.5 en amine 2.2.6.....	50
Tableau 2.5 : Conditions réactionnelles de méthylation de l'amine primaire 2.2.13 .....	55
Tableau 2.6 : Influence de la température sur le RIM de 2.2.15 vers 2.2.7 .....	58
Tableau 2.7 : Résultats du RIM pour les tests des différents solvants protiques à 25°C .....	61
Tableau 2.8 : Paramètres solvatochromiques des solvants portiques testés pour le RIM.....	63
Tableau 2.9 : Test de <i>O</i> -déméthylation sur différents intermédiaires .....	65

## LISTE DES FIGURES

Figure I. 1 : Influence entre TMAO et sa sphère de solvation de l'eau. Image prise avec la permission de J. Phys. Chem. B 2017, 121, 49, 11189–11197 © 2017, American Chemical Society .....	22
Figure 2. 1 : Les systèmes push-pull .....	44
Figure 2. 2 : Image DRX du phthalimide 2.2.12.....	54
Figure 2. 3 : Evolution du pourcentage d'oxyde d'amine 2.2.7 lors du suivi du RIM à différentes températures .....	58
Figure 2. 4 : Evolution du pourcentage de 2.2.7 lors du suivi du RIM dans différents solvants protiques à 25°C.....	61
Figure 2. 5 : Spectre de fluorescence de l'oxyde d'amine et de l'alcoylamine .....	68

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I. 1 : Interrupteurs moléculaires et réarrangement.....	2
Schéma I. 2 : Les réarrangements sigmatropiques.....	3
Schéma I. 3 : Mécanisme de la synthèse d'indole de Fischer.....	4
Schéma I. 4 : Réarrangement sigmatropique des sulfoxydes et sulfénates allyliques.....	5
Schéma I. 5 : Premiers travaux sur le réarrangement des sulfoxydes et sulfénates allyliques.....	6
Schéma I. 6 : Influence de la nature de l'espèce thiophile sur le clivage du lien S-O pour l'espèce sulfénate.....	7
Schéma I. 7 : Etude sur l'influence de la polarité des solvants et des substituants sur le réarrangement de Mislow-Evans.....	8
Schéma I. 8 : Exemple d'application pour le réarrangement de Mislow-Evans - Réactions en cascade...	9
Schéma I. 9 : Réarrangement de Meisenheimer.....	11
Schéma I. 10 : Réarrangement de Meisenheimer diastéréosélectif par le groupe de Davies <sup>22</sup> .....	12
Schéma I. 11 : Réarrangement de Meisenheimer énantiosélectif - Catalyse au palladium (II) et ligands chiraux.....	13
Schéma I. 12 : Mécanisme du réarrangement de Meisenheimer catalysé au palladium (II) proposé par Tambar <i>et al.</i> <sup>23</sup> .....	14
Schéma I. 13 : Réarrangement d'oxyde d'amine propargylique selon le type de solvant.....	15
Schéma I. 14 : Exemple de réarrangement de Meisenheimer mettant en jeu la déconjugaison d'un système allylique.....	17
Schéma I. 15 : Postulat de l'équilibre dans le réarrangement de Meisenheimer.....	18
Schéma I. 16 : Les différents types d'oxydes d'amines.....	19
Schéma I. 17 : Protonation des oxydes d'amines.....	19
Schéma I. 18 : Blocage du réarrangement de Meisenheimer par co-cristallisation de l'oxyde d'amine <sup>29</sup>	20
Schéma I. 19 : Réarrangement sigmatropique-[3,3] des azotures allyliques.....	23
Schéma I. 20 : Première molécule permettant l'observation du réarrangement inverse de Meisenheimer (RIM).....	24
Schéma 1.1 : Compétitivité entre RM et RIM sur des systèmes doublement allyliques .....	26
Schéma 1.2 : Transformation d'un alcool allylique en amine allylique transposée .....	26

Schéma 1.3 : Approche rétrosynthétique pour la synthèse de la première molécule cible .....	27
Schéma 1.4 : Synthèse proposée pour l'alcoylamine 1.1.3.....	28
Schéma 1.5 : table de pK <sub>a</sub> (dans le DMSO) pour la famille des hydroxylamines .....	29
Schéma 1.6 : Synthèse de Gabriel pour la formation d'amine primaire .....	30
Schéma 1.7 : Voie de synthèse utilisant le <i>N</i> -hydroxyphthalimide.....	31
Schéma 1.8 : Voie de synthèse pour l'oxyde d'amine 1.3.2.....	33
Schéma 1.9 : Test du réarrangement de Meisenheimer de l'oxyde d'amine 1.3.2.....	33
Schéma 1.10 : Cycle RM et RIM sur un système non conjugué synthétisé par le P <sup>r</sup> Spino .....	35
Schéma 1.11 : Cycle RM et RIM sur un système conjugué.....	36
Schéma 2.1 : Indicateur de pH le 4-méthylaminoazobenzène .....	40
Schéma 2.2 : deux types d'interrupteurs photochromiques.....	41
Schéma 2.3 : Un autre interrupteur moléculaire : Les stilbènes.....	42
Schéma 2.4 : famille des stilbènes et exemples de structures .....	43
Schéma 2.5 : Photoisomérisation de la combrétastatine .....	43
Schéma 2.6 : Système stilbénoloïde cible .....	45
Schéma 2.7 : Tentative d'amidation de l'acide carboxylique 2.2.2 .....	46
Schéma 2.8 : Première voie de synthèse pour le système stilbénoloïde cible.....	48
Schéma 2.9 : Tentative de réduction de l'alcool 2.2.4.....	51
Schéma 2.10 : Synthèse optimisée du système stilbénoloïde cible 2.2.7.....	52
Schéma 2.11 : Cycle RM et RIM sur le stilbénoloïde 2.2.7.....	57
Schéma 2.12 : Stratégie de solubilisation du système stilbénoloïde .....	64
Schéma 2.13 : Synthèse du système stilbénoloïde 2.2.16 .....	66
Schéma 2.14 : Cycle RM et RIM avec un système soluble dans l'eau.....	67
Schéma C. 1 : Résultats du cycle RM et RIM sur les structures du chapitre 1 .....	69
Schéma C. 2 : Cycle RM et RIM du système stilbénoloïde 2.2.7 .....	70
Schéma C. 3 : Formes de résonance pour les molécules 2.2.7 et 2.2.15 .....	71

## INTRODUCTION

« Rien ne se perd, rien ne se crée : tout se transforme » telle est l'explication d'Antoine Lavoisier pour expliquer la transformation et le changement d'état de la matière. Cette même citation va pouvoir s'appliquer à beaucoup d'autres principes, tel que les réactions chimiques et la synthèse de molécules organiques. Or, lors de l'élaboration d'une voie de synthèse pour des molécules naturelles ou complexes, de multiples choix s'offrent à nous, du fait de la diversité des réactions chimiques découvertes depuis des centaines d'années. L'objectif ultime étant, pour un chercheur en synthèse, de concevoir la voie de synthèse parfaite : courte, élégante, avec le moins d'étapes possible et en utilisant le moins de réactifs possible. Le réarrangement moléculaire est un outil de prédilection pour certains chercheurs. En effet, ceux-ci vont permettre la transformation, le déplacement d'atomes, de fonctions au sein d'une molécule. Les avantages principaux de ce type de réaction sont :

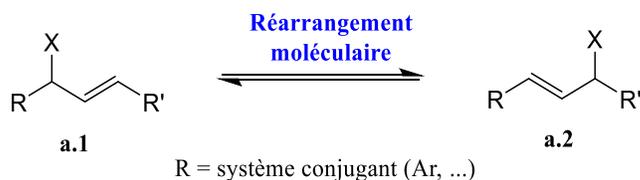
- Leur économie d'atomes car, ces réactions sont souvent intramoléculaires et ne nécessitent que peu de réactifs ;
- Le contrôle de la stéréosélectivité et de la stéréospécificité qui peut être impliqué selon le type de réarrangement utilisé ;
- La diversité du type de réarrangement existant et leur utilité synthétique.

Les réarrangements moléculaires apportent un outil très utile, pour les chercheurs, dans l'élaboration de leur voie de synthèse, permettant souvent la réduction du nombre d'étapes réactionnelles. Plusieurs groupes se spécialisent même dans l'élaboration de synthèses, autour d'un réarrangement spécifique. L'utilisation des réarrangements moléculaires n'est pas forcément des plus simples selon les molécules ou les conditions réactionnelles sélectionnées. Ainsi des limitations au niveau de leur utilisation peuvent être soulignées.

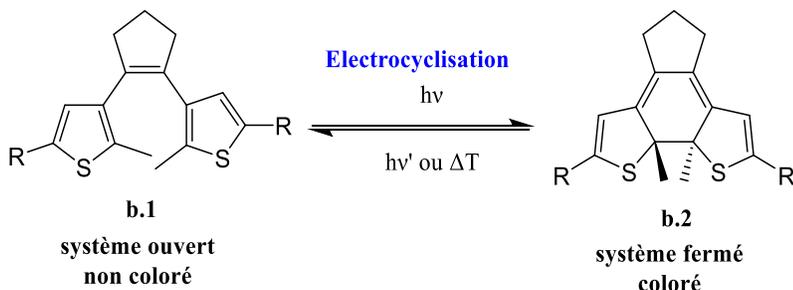
Ce n'est pas seulement en synthèse organique que les réarrangements moléculaires peuvent avoir une utilité. Par exemple, dans le domaine des interrupteurs moléculaires, les réarrangements moléculaires pourraient avoir une application intéressante, puisqu'ils permettraient l'induction d'un changement des propriétés de la molécule réarrangée (schéma 1.a). Le réarrangement pourrait permettre la conjugaison ou déconjugaison du système (**a.1** et **a.2**) pour la modification des propriétés de l'interrupteur. Dans ce

domaine, plusieurs types de réactions réversibles ont été utilisés, comme les électrocyclisations des dérivés des dithienyléthène (schéma 1.b). Ce système sera de type ouvert ou fermé (**b.1** ou **b.2**, respectivement), et selon la forme du système il y aura coloration du milieu. Un interrupteur moléculaire mettant en jeu un réarrangement sigmatropique serait une application intéressante. À notre connaissance aucun système de ce type n'a été développé, à ce jour. Les notions d'interrupteurs moléculaires, ainsi que des exemples, seront présentées plus en détails dans l'introduction du chapitre 2 p.37.

**a) Interrupteur moléculaire avec réarrangement moléculaire**



**b) Exemple d'interrupteur moléculaire**



**Schéma I. 1 : Interrupteurs moléculaires et réarrangement**

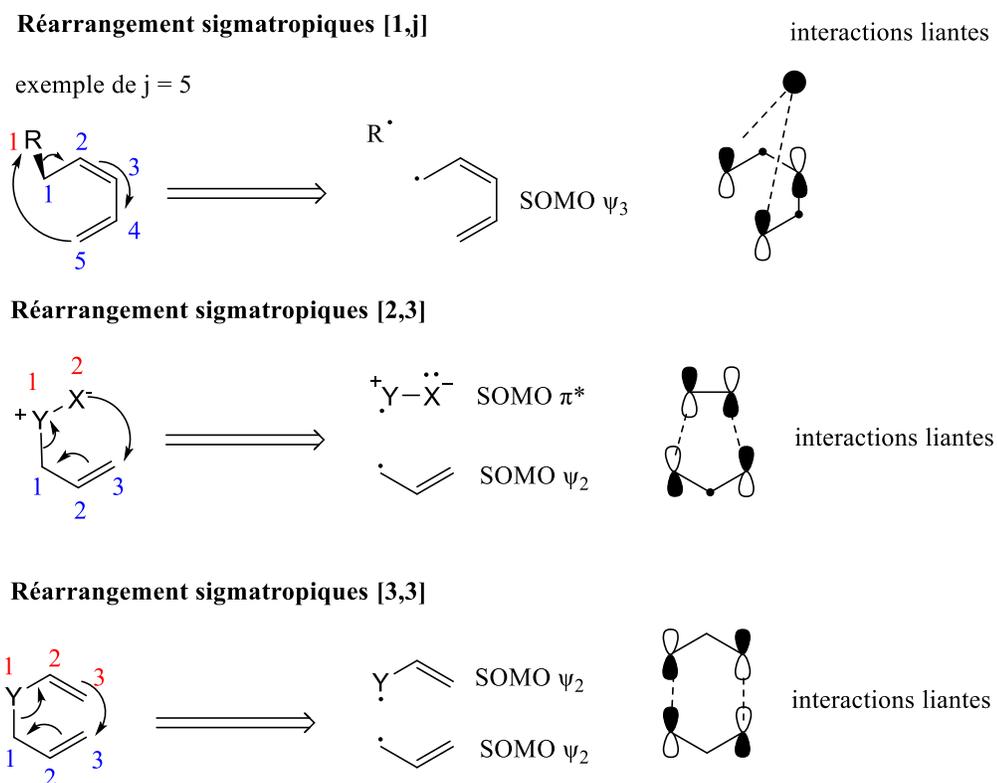
**I.1. Les réarrangements sigmatropiques.**

I.1.1 Les réarrangements sigmatropiques-[2,3] et -[3,3]

Dans le développement d'interrupteurs moléculaires vient la question du type de réaction pouvant être utilisé pour induire ce changement d'état ou de forme entre deux molécules, de façon réversible. La réaction mise en jeu doit être unimoléculaire et réversible. Certains réarrangements sigmatropiques remplissent ces deux critères.

En effet, un réarrangement sigmatropique va impliquer la migration apparente d'un lien  $\sigma$  le long d'un système d'électrons  $\pi$ .<sup>1</sup> Au sein des réarrangements sigmatropiques, plusieurs types existent dont les réarrangements-[1, j] qui correspondent à la migration d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement alkyle le long d'un système d'électrons  $\pi$ . Ce type de réarrangement ne va pas s'appliquer à tous les systèmes  $\pi$ , et va nécessiter un système permettant le réarrangement.

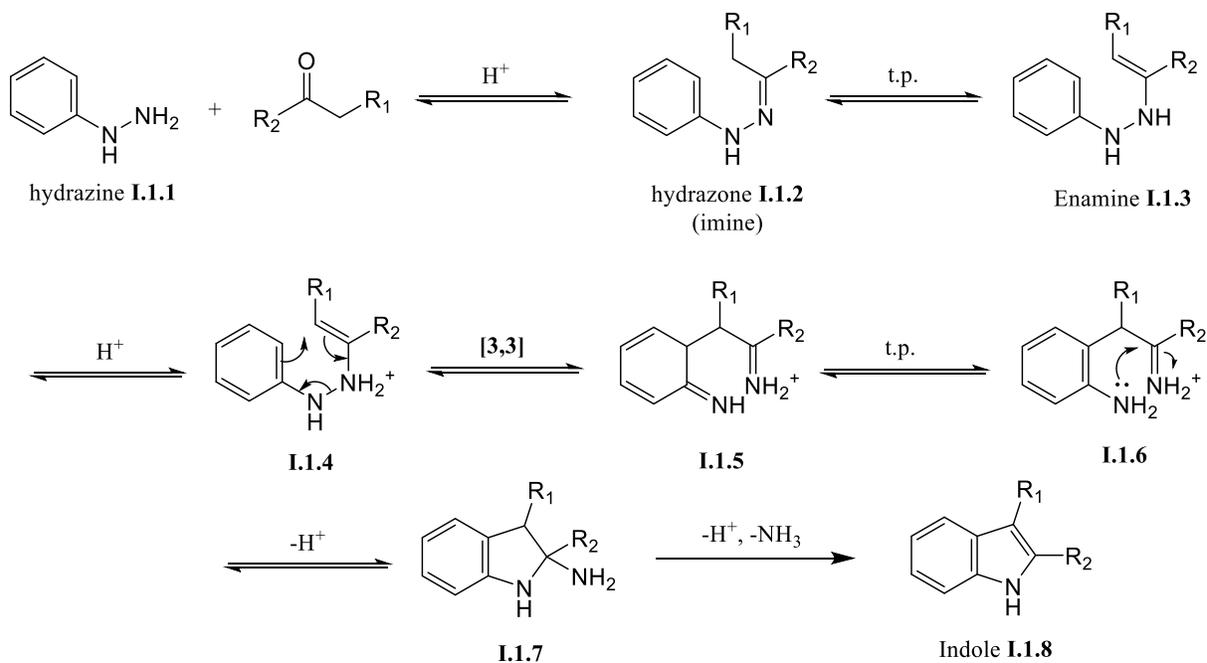
L'autre type de réarrangement possible est celui qui regroupe les réarrangements-[i,j] avec  $i \neq 1$ . Ceux-ci vont permettre la migration d'un groupe d'atomes le long du système d'électrons  $\pi$ . Les deux réarrangements-[i,j] ayant été les plus étudiés sont les réarrangements sigmatropiques-[2,3] et -[3,3] à six électrons (schéma I.2). Les réarrangements sigmatropiques-[2,3] et -[3,3] sont régis par la symétrie des orbitales moléculaires et les règles de Woodward-Hoffman. La réaction est dite permise thermiquement par la symétrie des orbitales moléculaires frontières (OMF). En effet, en prenant les deux orbitales moléculaires semi-occupées (SOMO) de ces systèmes, des interactions liantes entre les lobes terminaux des systèmes sont prédits (schéma I.2).<sup>2</sup>



**Schéma I. 2 : Les réarrangements sigmatropiques**

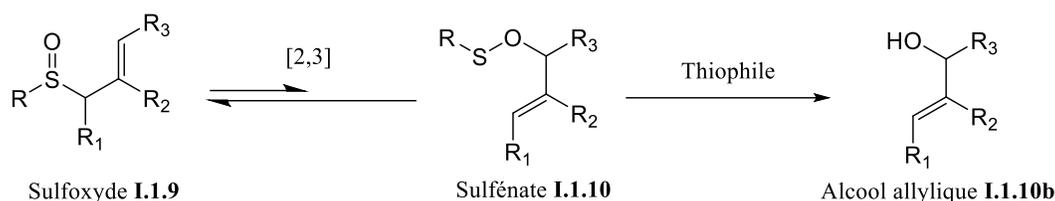
L'utilisation des réarrangements sigmatropiques-[2,3] et -[3,3] en synthèse organique a permis le développement d'outils utiles pour les chercheurs, ainsi que la synthèse de plusieurs molécules naturelles complexes. C'est notamment le cas pour la synthèse d'indoles (**I.1.8**) découvert par Hermann Emil Fischer<sup>3,4</sup> en 1883, qui recevra un prix Nobel pour cette découverte en 1902 (schéma I.3).

La synthèse commence par une condensation d'une cétone ou aldéhyde sur la phénylhydrazine **I.1.1** pour donner l'hydrazone **I.1.2**. Par transfert de proton, la forme imine va passer à la forme énamine **I.1.3**, les deux formes étant à l'équilibre. Cet équilibre va être déplacé vers la forme énamine **I.1.3** puisque celle-ci va pouvoir subir un réarrangement sigmatropique-[3,3] après protonation (ammonium **I.1.4**). Le réarrangement sigmatropique-[3,3] provoque une perte de l'aromaticité pour donner la molécule **I.1.5**, et par transfert de proton pour regagner l'aromaticité du cycle la molécule **I.1.6** est obtenue. La molécule indole **I.1.8** est obtenue finalement par perte d'ammoniaque (schéma I.3). Depuis sa découverte, cette voie de synthèse, pour les molécules de type indoles a été énormément utilisée notamment pour l'obtention du synthon indolique en une étape. Une optimisation a été faite au fil des années pour proposer des conditions de réaction plus douces, ne nécessitant pas de chauffage intense des molécules.<sup>5</sup>



**Schéma I. 3 : Mécanisme de la synthèse d'indole de Fischer**

Les réarrangements sigmatropiques-[2,3] ont aussi été découverts assez tôt. C'est en 1919 que le premier a d'ailleurs été publié par Jakob Meisenheimer. La section I.2 exposera plus en détails le réarrangement de Meisenheimer et ses précédents. Cependant, contrairement aux réarrangements-[3,3], les réarrangements-[2,3] présentent un nombre plus réduit d'exemples mettant en jeu leur réversibilité. Toutefois, ils présentent une plus grande diversité au niveau du type de molécules pouvant subir un réarrangement, notamment les ylures. Le réarrangement des sulfoxydes allyliques **I.1.9** vers les sulfénates allyliques **I.1.10** et inversement (schéma I.4) est un exemple de réarrangement sigmatropique-[2,3] réversible. Dans l'article de revue, Viso *et al.* font le résumé de cinquante années d'étude du réarrangement réversible des sulfoxydes allyliques.<sup>6</sup> Nous offrons quelques détails à la section suivante.

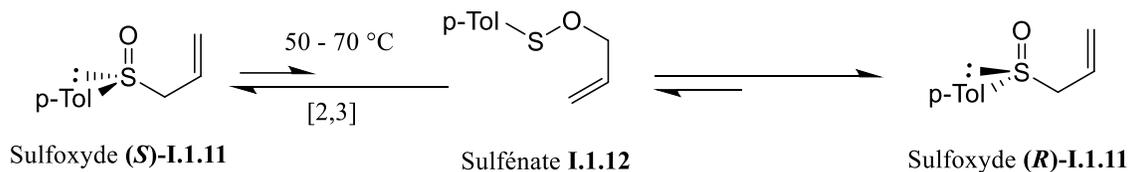


**Schéma I. 4 : Réarrangement sigmatropique des sulfoxydes et sulfénates allyliques**

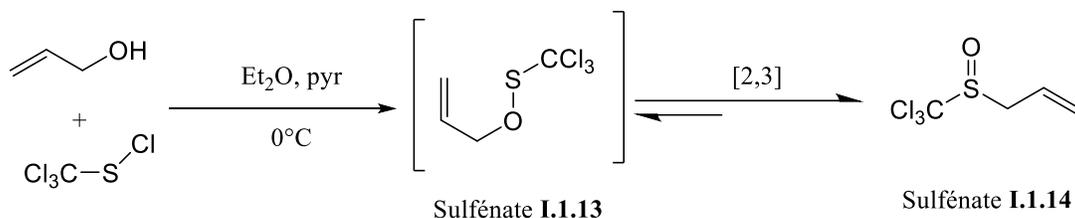
### I.1.2. Le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans

Les groupes de Mislow<sup>7</sup> (1966), Braverman<sup>8</sup> (1967) et Evans<sup>9</sup> (1971) ont été les premiers à avoir observé et publié le réarrangement des sulfoxydes et sulfénates allyliques. Le groupe de Mislow a observé la racémisation d'un sulfoxyde allylique **I.1.11**, normalement énantiopure, lorsque celui-ci est chauffé entre 50°C et 70°C, sans décomposition. Ces observations ont permis la mise en évidence d'un équilibre entre les formes sulfoxydes chiraux (**S**)-**I.1.11** et (**R**)-**I.1.11** et le sulfénate achiral **I.1.12** menant ainsi vers la racémisation du sulfoxyde **I.1.11**.<sup>7</sup> (schéma I.5)

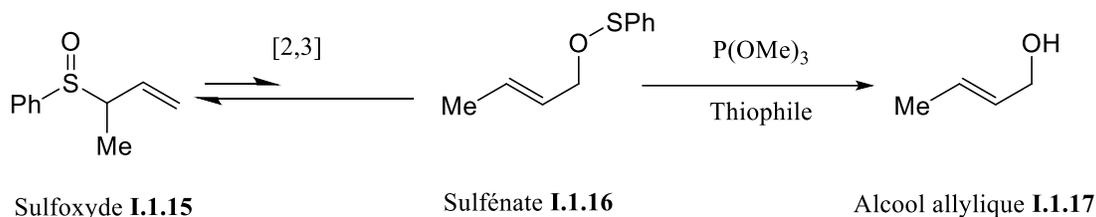
Mislow *et al.* (1966)



Braverman *et al.* (1967)



Evans *et al.* (1971)



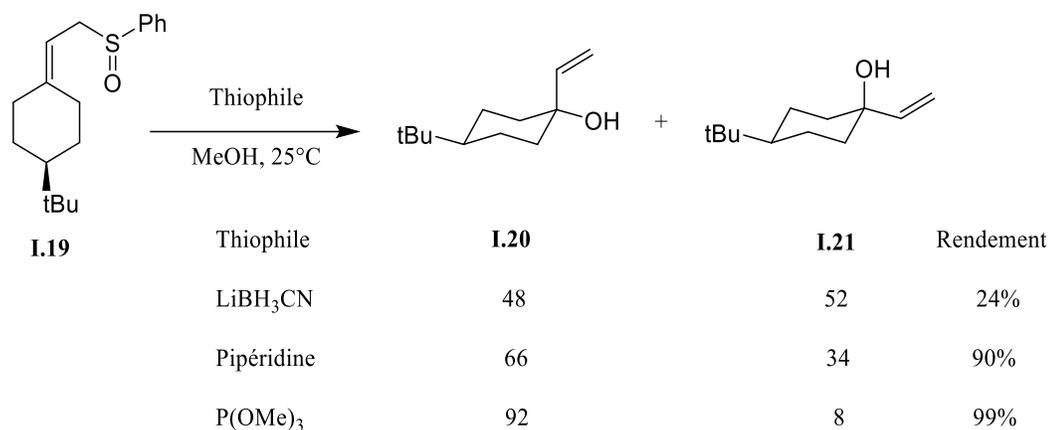
### Schéma I. 5 : Premiers travaux sur le réarrangement des sulfoxydes et sulfénates allyliques

Braverman *et al.*<sup>8</sup> ont observé le passage du sulfénate I.1.13 vers le sulfoxyde allylique I.1.14, même à basse température (schéma I.5). Ce réarrangement est dans le sens opposé au groupe de Mislow qui est parti du sulfoxyde (*S*)-I.1.11. Enfin c'est le groupe de Evans<sup>9</sup> qui mettra en application ce réarrangement pour la synthèse d'alcools allyliques I.1.17, grâce au piégeage de la forme sulfénate I.1.16 par clivage du lien O-S par une espèce thiophile comme la triméthylphosphite (P(OMe)<sub>3</sub>) (schéma I.5).

Dans le même groupe, une étude de l'influence de la nature du thiophile sur le clivage de l'espèce sulfénate a été publiée.<sup>10</sup> En effet il a été observé que lors du clivage du lien O-S, une certaine sélectivité pouvait être obtenue par rapport à la position axiale ou équatoriale du sulfénate (schéma I.6). En prenant un système restreint stériquement comme le sulfoxyde I.1.19, le réarrangement de Mislow-Evans va avoir deux sulfénates possibles à l'équilibre, qui donneront, après clivage, les alcools I.1.20 et I.1.21. La nature du thiophile choisi pour l'étape de clivage va influencer le pourcentage de conversion du réarrangement. En effet, avec des partenaires à faible caractère thiophile comme LiBH<sub>3</sub>CN, la conversion n'est que de

24% avec un ratio **I.1.20/I.1.21** de 1/1, alors qu'avec la phosphite  $P(OMe)_3$ , la conversion est quasi-totale avec 99% de rendement et un ratio **I.1.20/I.1.21** de 92/8.

On peut remarquer que plus l'espèce thiophile est encombrée, plus la sélectivité entre **I.1.20** et **I.1.21** est grande avec une préférence pour obtention de l'alcool en position équatoriale<sup>10,11</sup> (schéma I.6). Le groupe de Evans a pu conclure que le choix de l'espèce thiophile, pour le clivage du sulfénate, exercera une influence sur la stéréochimie de l'alcool final obtenue. Dans la littérature,<sup>6,12</sup> les phosphites vont être privilégiés pour cliver le lien O-S.



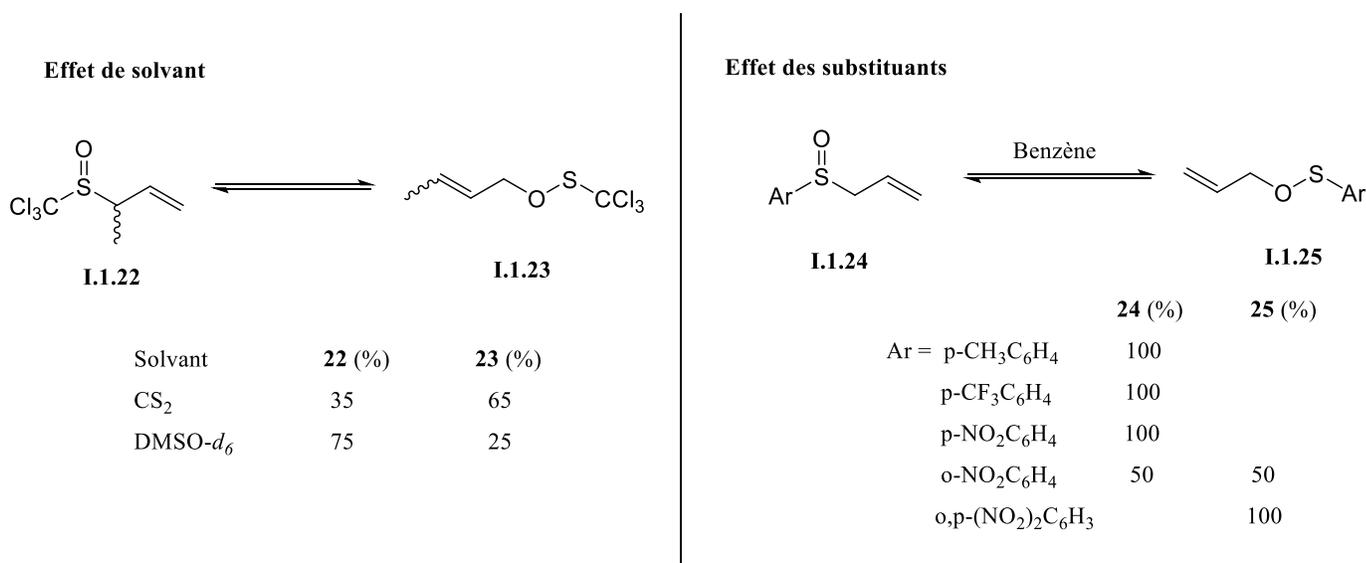
### Schéma I. 6 : Influence de la nature de l'espèce thiophile sur le clivage du lien S-O pour l'espèce sulfénate

Avec les travaux de ces trois groupes de recherche, le réarrangement des sulfoxydes et des sulfénates allyliques est aussi connu sous le nom de réarrangement de Mislow-Evans ou Mislow-Braverman-Evans.

Une fois la preuve que les formes sulfoxyde et sulfénate étaient à l'équilibre, le groupe de Mislow a cherché à comprendre ce qui influençait celui-ci. Dans un premier temps, ils ont mesuré la vitesse de racémisation du sulfoxyde **I.1.11** (schéma I.5), selon les solvants utilisés. En mettant le sulfoxyde énantiopur dans des solvants polaires, la racémisation a tendance à ralentir. Cela peut s'expliquer par la stabilisation de la forme sulfoxyde dans ce type de solvant, étant la forme la plus polaire par rapport au sulfénate.

Une étude de l'équilibre entre le sulfoxyde **I.1.22** et le sulfénate **I.1.23** a été publiée par Mislow,<sup>13</sup> et révèle que selon le solvant dans lequel se trouve le système sulfoxyde/sulfénate, la proportion de **I.1.22/I.1.23** va être modifiée (schéma I.7). En effet, dans un solvant apolaire comme le disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>), la forme sulfénate **23** est majoritaire (65%), alors que dans un solvant polaire comme le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-*d*<sub>6</sub>), c'est la forme sulfoxyde **22** qui est majoritaire (75%).

Toujours dans le groupe de Mislow, une étude sur l'effet des substituants liés à l'atome de soufre a été effectuée.<sup>14</sup> Celle-ci a permis de montrer que le caractère électronique des substituants aromatiques modifie le pourcentage du sulfoxyde **I.1.24** dans le mélange à l'équilibre (schéma I.7). Effectivement, plus le substituant est électro attracteur, plus la forme sulfénate **I.1.25** va être observée. Par exemple, le groupement nitro en ortho du sulfoxyde **I.1.24** mène à un mélange 50/50 sulfoxyde/sulfénate. Ainsi, le groupe de Mislow a pu conclure que le ratio sulfoxyde-sulfénate allylique **24/25** dans le réarrangement était dépendant du solvant et que les substituants sur le soufre influençaient aussi les proportions des deux molécules à l'équilibre.

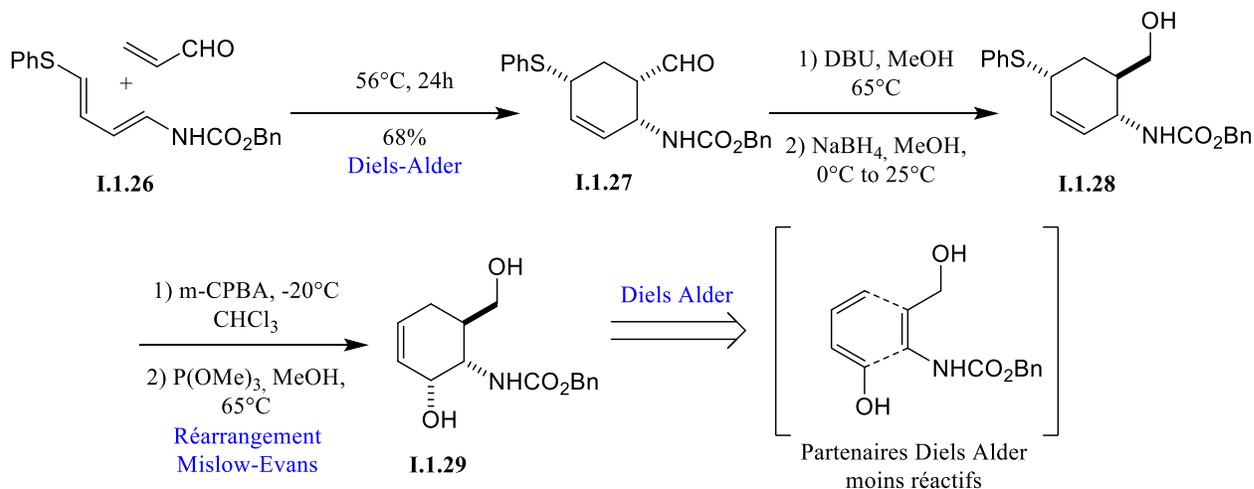


**Schéma I. 7 : Etude sur l'influence de la polarité des solvants et des substituants sur le réarrangement de Mislow-Evans**

Comparé à d'autres réarrangements, celui de Mislow-Evans peut être considéré comme récent. Néanmoins, celui-ci a suscité un fort intérêt en synthèse organique, aussi bien d'un point de vue de la compréhension de la réversibilité que du développement de voies de synthèse pour des molécules naturelles ou complexes. Pour permettre son utilisation comme outil en synthèse de molécules complexes, des versions diastéréosélectives et énantiosélectives du réarrangement ont été développées.<sup>6,12</sup>

En plus de pouvoir avoir un certain contrôle sur la stéréochimie de la molécule obtenue, le réarrangement de Mislow-Evans a été utilisé dans des cascades réactionnelles (schéma I.8), donnant ainsi un plus large spectre d'application pour le réarrangement. Le groupe d'Overman<sup>15</sup> a développé une synthèse en 5 étapes permettant l'obtention du cyclohexène **I.1.29** avec un rendement global de 46 %.

En partant du diène **I.1.26** et de l'acroléine, une réaction de Diels-Alder permet la synthèse du cycloadduit **I.1.27**. Ce dernier va être épimérisé au niveau de l'aldéhyde présente sur le cycle, qui sera ensuite réduit à l'alcool **I.1.28**, par réaction avec du NaBH<sub>4</sub>. Le groupement thiophényle va être ensuite oxydé en sulfoxyde, pour pouvoir subir un réarrangement de Mislow-Evans, en sulfénate. Le lien O-S sera par la suite clivé à l'aide de P(OMe)<sub>3</sub> pour obtenir le diol **I.1.29**. Cette séquence des réactions de Diels-Alder et réarrangement de Mislow-Evans permet l'obtention de cycloadduits qui seraient difficiles à obtenir à partir d'une réaction de Diels-Alder seule (schéma I.8, entre crochets).



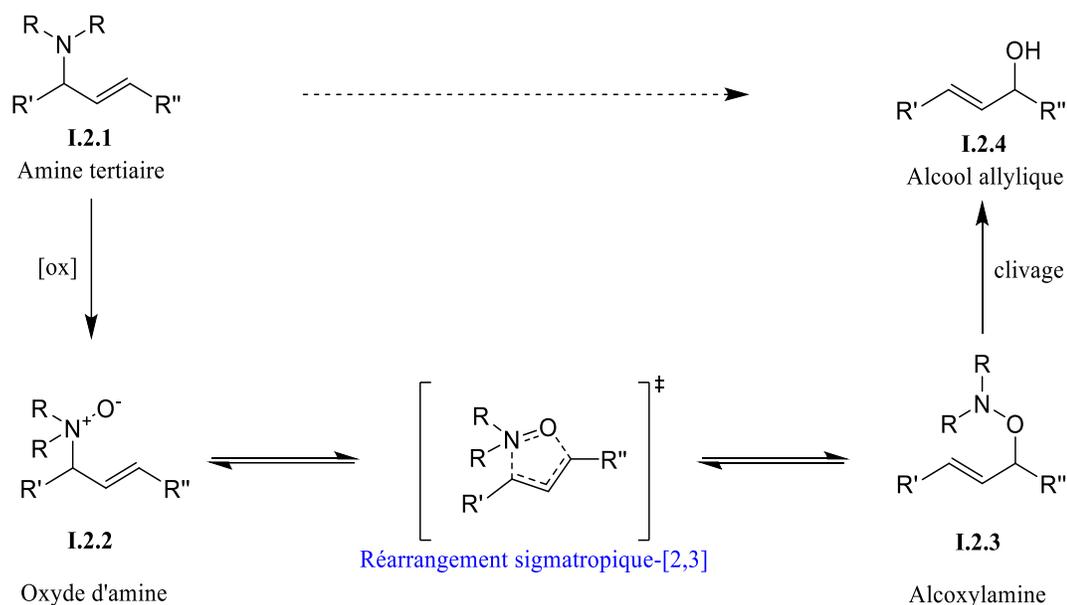
**Schéma I. 8 : Exemple d'application pour le réarrangement de Mislow-Evans - Réactions en cascade**

Le réarrangement de Mislow-Evans est un des rares exemples de la littérature qui montre que les réarrangements sigmatropiques [2,3] peuvent être réversibles. Or de multiples réarrangements sigmatropiques existent, dont le réarrangement de Meisenheimer analogue du réarrangement de Mislow-Evans. Dans le cas au réarrangement de Meisenheimer, l'ylure de départ est un oxyde d'amine plutôt qu'un sulfoxyde.

## **I.2. Le réarrangement de Meisenheimer et ses précédents**

Découvert par le P<sup>r</sup> Jakob Meisenheimer en 1919,<sup>16,17</sup> ce réarrangement sigmatropique-[2,3] implique un oxyde d'amine **I.2.2** pouvant se réarranger le long d'un système allylique en alcoxylamine **I.2.3** (schéma I.9). À l'inverse du réarrangement de Mislow-Evans (section I.1), la forme moins polaire est privilégiée dans la plupart des solvants, dans ce cas-ci l'alcoxylamine par rapport à l'oxyde d'amine, alors que pour le réarrangement de Mislow-Evans c'est le sulfoxyde qui est privilégié par rapport au sulfénate. Mislow attribue cette différence au caractère de double liaison du lien S=O<sup>13</sup> bien que la nature de ce lien soit encore débattue.<sup>18-21</sup>

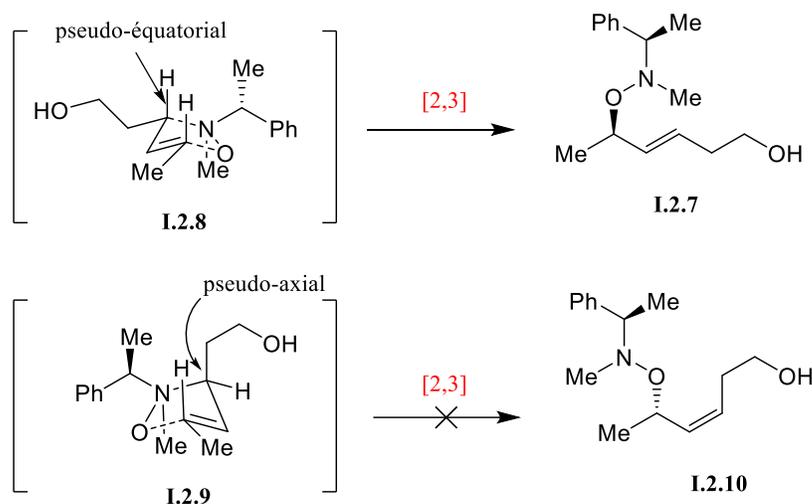
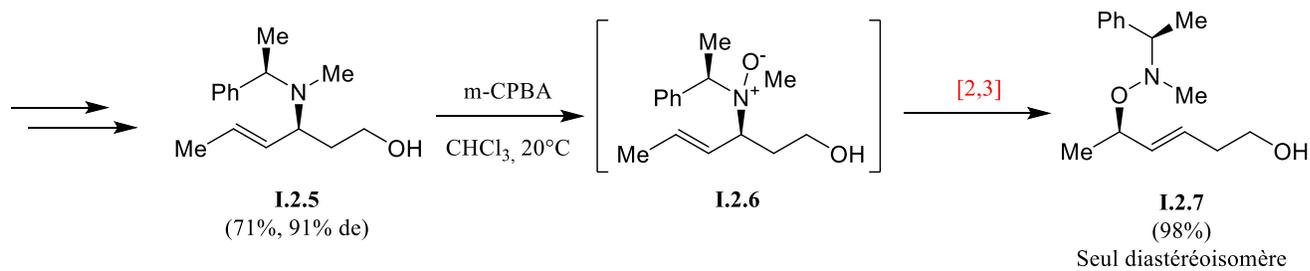
L'oxyde d'amine **I.2.2** est obtenue après oxydation de l'amine tertiaire **I.2.1** (schéma I.9). Dans beaucoup de cas, le réarrangement de Meisenheimer se produit spontanément et l'alcoxylamine **I.2.3** est obtenu à la place de l'oxyde d'amine **I.2.2**. Une application possible du réarrangement de Meisenheimer (RM) est la synthèse d'alcools allyliques **I.2.4**, en passant par le clivage du lien N-O de l'alcoxylamine **I.2.3** (schéma I.9). Ce lien est relativement faible et donc permet un clivage facile, comme c'est le cas pour le lien O-S après le réarrangement de Mislow-Evans. Le réarrangement de Meisenheimer permet de transposer un lien C-N en lien C-O allylique.



**Schéma I. 9 : Réarrangement de Meisenheimer**

L'utilisation du réarrangement de Meisenheimer dans la synthèse de molécules complexes, comprenant au moins un centre stéréogénique, a permis de mettre en évidence le caractère diastéréosélectif de la réaction. En prenant pour exemple la stratégie de synthèse de l'alcoylamine **I.2.7** du groupe de Davies<sup>22</sup> (schéma I.10), l'amine **I.2.5** est synthétisée avec un excès diastéréomérique de 91 %. Celle-ci va être oxydée au *m*-CPBA pour fournir l'oxyde d'amine **I.2.6** qui va se réarranger spontanément en alcoylamine **I.2.7**, à température ambiante. Deux diastéréoisomères sont possibles **I.2.7** et **I.2.10**, or le groupe de Davies n'a obtenu qu'un seul des deux diastéréoisomères à 98%.

En effet, l'état de transition **I.2.8** menant au produit obtenu comporte le moins de gêne stérique, avec les groupements encombrants en position pseudo-équatoriale, contrairement à **I.2.9** qui va être plus haut en énergie avec les mêmes groupements en position pseudo-axiale. La stéréochimie de la molécule finale s'explique par les centres stéréogènes déjà présents sur la molécule, notamment le carbone allylique.

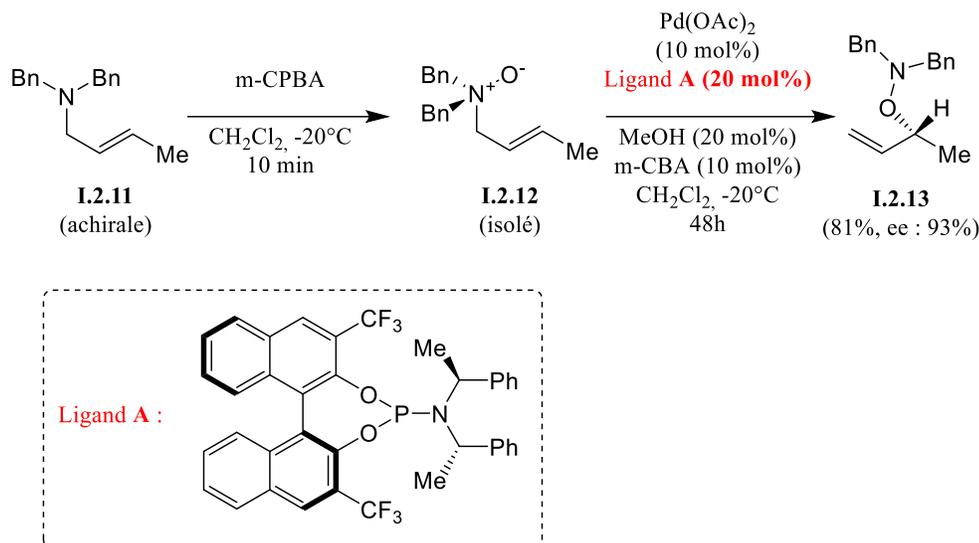


### Schéma I. 10 : Réarrangement de Meisenheimer diastéréosélectif par le groupe de Davies<sup>22</sup>

La synthèse de molécules naturelles implique souvent la création de centres stéréogènes, le caractère diastéréosélectif du réarrangement de Meisenheimer peut contribuer au contrôle de la stéréochimie de ces centres. Développer une version énantiosélective du réarrangement permettrait de générer des alcools énantioenrichis pour des synthèses de molécules complexes.

La première version d'un réarrangement de Meisenheimer énantiosélectif par catalyse métallique a été développée par le groupe de Tambar (schéma I.11) et publié en 2011.<sup>23</sup> Le groupe de recherche a mis en évidence qu'en présence de palladium(II), le réarrangement de Meisenheimer était accéléré contrairement à la réaction non catalysée. Après avoir démontré la possibilité d'accélérer le réarrangement par catalyse métallique, des tests impliquant des ligands chiraux sur le palladium ont été effectués pour essayer d'obtenir une énantiosélectivité dans la réaction. Les ligands permettant la meilleure sélectivité sont des ligands de type phosphoramidites, en particulier le ligand **A** (schéma I.11) comprenant des groupements trifluorométhyles. Pour finir l'optimisation des conditions de la catalyse, Tambar *et al.* ont observé que

l'ajout de 20 mol% de méthanol et de 10 mol % d'acide *m*-chlorobenzoïque augmentait encore l'excès énantiomérique.<sup>23</sup> Ainsi en partant d'une amine tertiaire achirale **I.2.11**, ils ont réussi à obtenir l'alcoylamine énantiorenrichie **I.2.13** avec 81% de rendement et un excès énantiomérique de 93%.

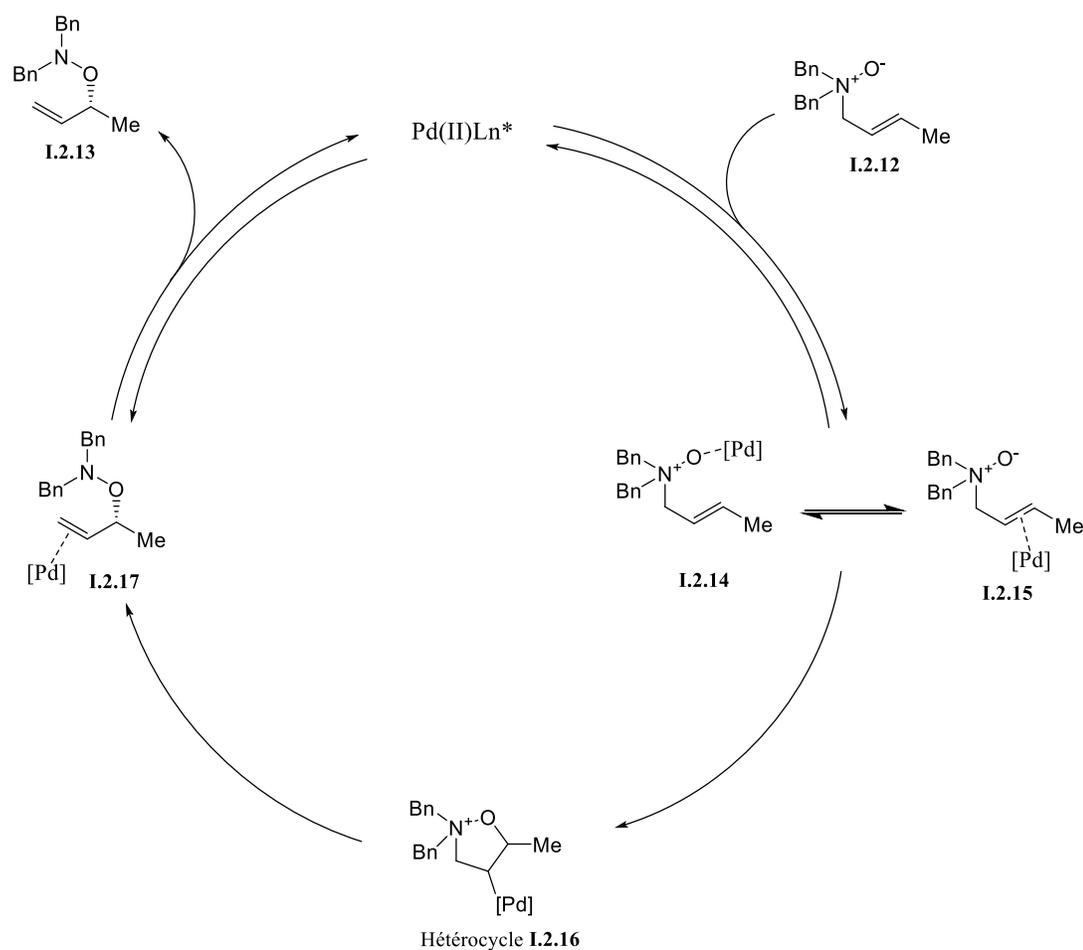


**Schéma I. 11 : Réarrangement de Meisenheimer énantiosélectif - Catalyse au palladium (II) et ligands chiraux**

Pour expliquer le rôle du palladium(II) dans le mécanisme du réarrangement, le groupe de Tambar a proposé un cycle catalytique (schéma I.12) se basant sur leur connaissance du sujet ainsi que les études computationnelles du groupe de Overman<sup>24</sup> sur le réarrangement énantiosélectif des trichloroacétimidates allyliques.

La première étape du cycle catalytique est l'activation de l'oxyde d'amine **I.2.12** par le palladium. Deux sites sur la molécule peuvent interagir avec le métal, soit l'oxygène pour donner le complexe **I.2.14** ou bien la liaison  $\pi$  pour donner le complexe **I.2.15**, les deux espèces étant en équilibre. Le groupe de Tambar n'a pas eu d'évidence sur le complexe actif qui réagit dans le cycle catalytique, et propose donc cet équilibre. Par la suite, le groupe conjecture la formation de l'hétérocycle **I.2.16**, intermédiaire déterminant dans la sélectivité du réarrangement. C'est à cette étape qu'il va y avoir induction des ligands chiraux du métal sur la stéréochimie pour l'obtention de l'alcoylamine **I.2.13**.

L'intermédiaire hétérocycle va ensuite subir une fragmentation de Grob pour donner l'alcoxyamine **I.2.17** complexée par le palladium au niveau du lien  $\pi$ . La dernière étape va être la décooordination du palladium pour donner l'alcoxyamine **I.2.13**.



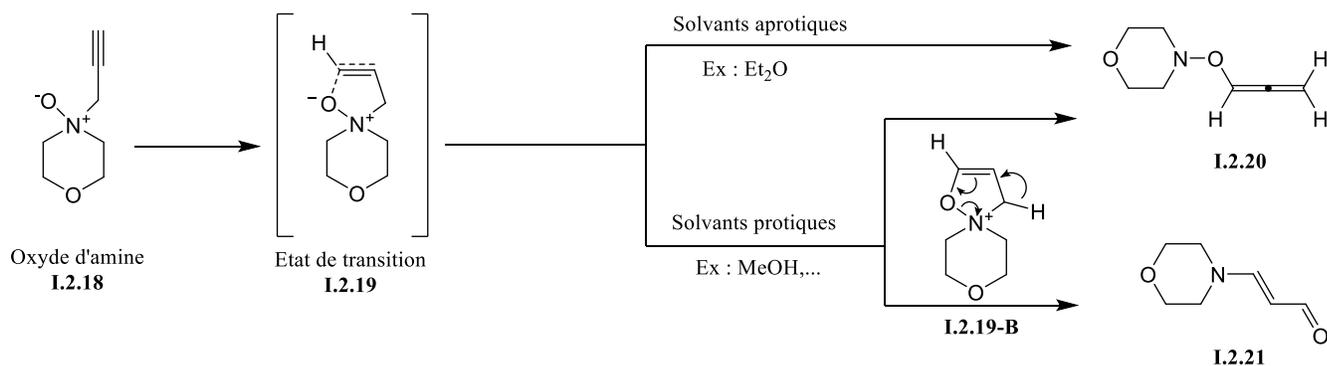
**Schéma I. 12 : Mécanisme du réarrangement de Meisenheimer catalysé au palladium (II) proposé par Tambar *et al.*<sup>23</sup>**

Le développement du caractère énantiosélectif du réarrangement de Meisenheimer permet de partir d'une amine tertiaire achirale facilement synthétisable et d'obtenir un alcoxyamine avec un centre stéréogène défini. Avec cette version catalysée au palladium, le mécanisme du réarrangement n'est plus concerté, ce qui change le caractère de la réaction.

Ayant été découvert il y a plus de 100 ans, le réarrangement de Meisenheimer a pu être appliqué dans différentes synthèses de produits naturels, toutefois la compréhension plus fondamentale du réarrangement et de ce qui peut l'influencer reste un aspect important à approfondir. En prenant pour exemple le réarrangement de Mislow-Evans (section I.1) présenté précédemment, les différents groupes de recherche ont mis en évidence que la polarité du solvant, ainsi que le type de substituants porté par l'atome de soufre vont exercer une influence sur l'équilibre entre les formes sulfoxydes et sulfénates (schéma I.7). Une question peut être soulevée : Est-ce que ces paramètres vont aussi exercer une influence sur le réarrangement de Meisenheimer ?

En cherchant dans la littérature les conditions de mise en œuvre du réarrangement de Meisenheimer, on peut noter que les solvants apolaires et aprotiques, comme le dichlorométhane (DCM) et le chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ), le tétrahydrofurane (THF) ou l'éther diéthylique ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), l'acétone ou encore l'acétonitrile (ACN), sont le plus souvent utilisés dans la transformation d'un oxyde d'amine vers un alcoxyamine.<sup>12</sup> De plus, deux études cinétiques et computationnelles du groupe de Csizmadia<sup>25</sup> et Hermezc<sup>26</sup> sur le réarrangement d'oxydes d'amines propargyliques apportent des informations sur l'influence du type de solvant utilisé par rapport aux différents réarrangements subits (schéma I.13).

Dans leurs premières recherches publiées en 2004,<sup>26</sup> le réarrangement de l'oxyde d'amine **I.2.18** a été suivi par GC et la proportion des différentes espèces obtenues **I.2.20/I.2.21** a été déterminée à partir d'étalons de référence. Le réarrangement de la chaîne propargylique va mener à deux types de produits finaux, le *O*-allénylalcoxyamine **I.2.20** produit du réarrangement de Meisenheimer classique ou bien l'énamino-aldéhyde **I.2.21** obtenu par perte d'un proton sur l'espèce **I.2.19-B**. Réalisé dans l'éther diéthylique ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), le réarrangement de **I.2.18** donne exclusivement le produit *O*-allénylalcoxyamine **I.2.20**.



**Schéma I. 13 : Réarrangement d'oxyde d'amine propargylique selon le type de solvant**

Comme on peut le voir dans le tableau I.1, le réarrangement de l'oxyde d'amine **I.2.18** va donner un mélange des produits **I.2.20** et **I.2.21** dans des solvants protiques (MeOH, EtOH ...). Par rapport au solvant aprotique donnant exclusivement **I.2.20**, les solvants protiques vont avoir tendance à grandement ralentir le réarrangement de Meisenheimer et à favoriser la formation de l'intermédiaire **I.2.19-B** par protonation pour conduire, après clivage du lien N-O, au produit **I.2.21**. Une explication commune donnée par le groupe de Csizmadia et Hermezc est le caractère donneur de liaison H des solvants protiques dans le milieu.<sup>25,26</sup> En effet, ces solvants vont avoir un double rôle : ils vont former une liaison H avec l'oxygène de l'oxyde d'amine **I.2.18**, ce qui réduit son caractère nucléophile et ils vont protoner l'alcyne pour donner l'intermédiaire **I.2.19-B**.<sup>25</sup>

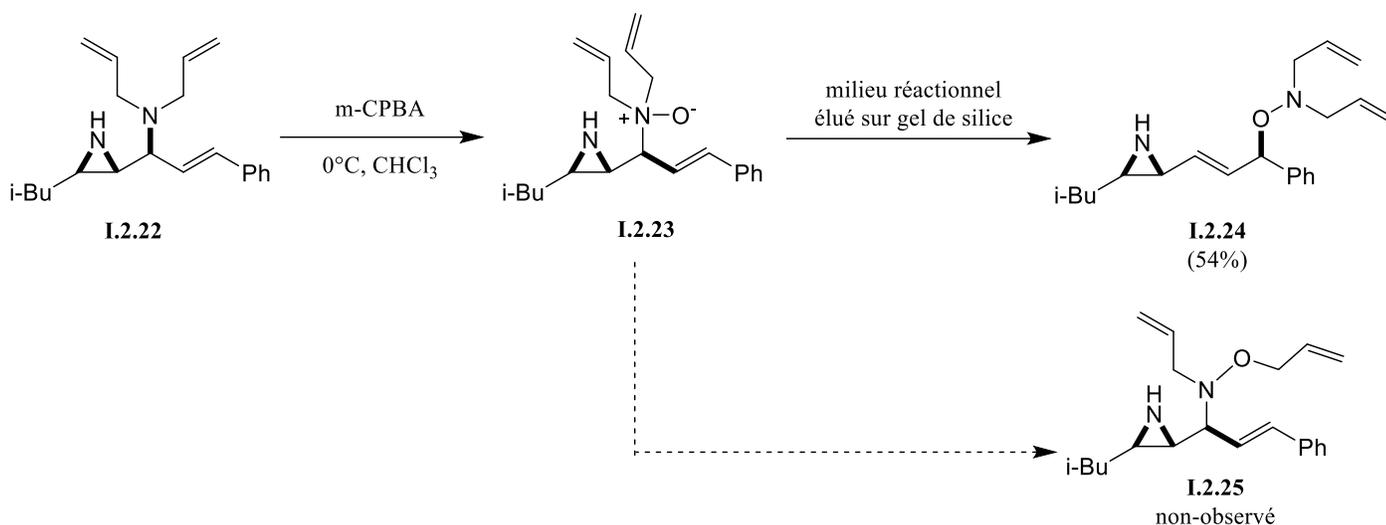
**Tableau I. 1 : Distribution des produits obtenus après réarrangement de l'oxyde d'amine I.2.18**

Entrée	Solvant	<b>I.2.20</b> (mol%)	<b>I.2.21</b> (mol %)
1	MeOH	40	33
2	EtOH	31	47
3	<i>i</i> -PrOH	24	57
4	<i>t</i> -BuOH	19	69

Ces résultats permettent de mettre en évidence le rôle du solvant sur le réarrangement d'oxyde d'amine en alcoxylamine. C'est le caractère protique/aprotique du solvant qui va jouer un rôle majeur dans la vitesse de réarrangement de l'oxyde d'amine et, dans le cas d'une chaîne propargylique (schéma I.12), donner un autre produit majoritaire.

Pour la synthèse d'aziridine vinylique (schéma I.14), le groupe de Yudin<sup>27</sup> a développé une voie de synthèse avec comme étape clé un réarrangement de Meisenheimer. Cette transformation a été réalisée avec différents substituants sur l'azote de l'oxyde d'amine, dont la molécule **I.2.23** et les résultats obtenus pour cette structure nous ont interpellés. En effet, lors du réarrangement de l'oxyde d'amine **I.2.23**, deux réarrangements de Meisenheimer sont possibles : celui sur les chaînes allyliques pour donner le produit **I.2.25**, ou bien le réarrangement de la chaîne cinnamyle donnant le produit **I.2.24**. Les résultats présentés dans l'article démontrent que le seul produit observé durant le réarrangement de l'oxyde d'amine **I.2.23** est l'alcoxylamine **I.2.24**, obtenu à 54% (schéma I.14). D'un point de vue énergétique, la formation du produit **I.2.24** paraît défavorisée puisqu'il y a déconjugaison du système cinnamyle. Si les deux alcoxylamines **I.2.24** et **I.2.25** sont à l'équilibre, cela veut dire que ce dernier est un produit plus stable

que l'autre, rendant ce résultat surprenant. Si, en revanche, les deux produits **I.2.24** et **I.2.25** ne sont pas en équilibre, alors la formation du produit déconjugué **I.2.24** doit être plus rapide. Peut-être que la formation d'un lien C–O impliquant un carbone secondaire est favorisé, malgré la déconjugaison. Ou peut-être que l'état de transition du réarrangement est tôt et que la perte de la conjugaison est encore faible à ce stade. Peu importe, cela veut dire que dans certains cas, le réarrangement de Meisenheimer a la capacité à déconjuguer des systèmes allyliques substitués, comme les chaînes cinnamyles, ce qui semble très prometteur dans le contexte de la conception d'un interrupteur moléculaire (c.f. schéma I.1).



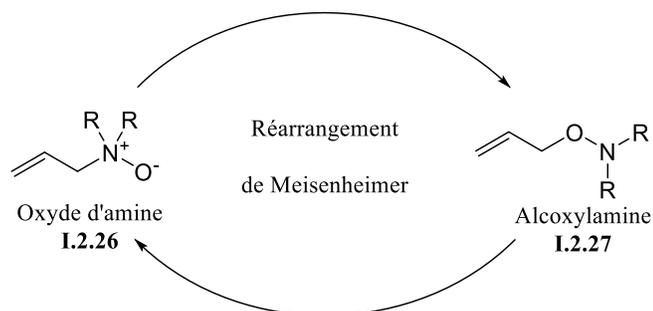
**Schéma I. 14 : Exemple de réarrangement de Meisenheimer mettant en jeu la déconjugaison d'un système allylique**

Dans un livre sur les réarrangements moléculaires (Rojas 2015),<sup>12</sup> l'aspect de réversibilité du réarrangement de Meisenheimer n'est exposé qu'une seule fois dans tout le chapitre sur les réarrangements-[2,3] des ammoniums zwitterioniques (p. 474). C'est dans un exemple énantiosélectif mais non catalysé au palladium, que l'aspect de réversibilité est argumenté. Une épimérisation est observée sur le centre stéréogénique, rendant l'excès énantiomérique très faible. L'argument de la perte de sélectivité viendrait de l'équilibre entre les deux oxydes d'amine énantiomériques par l'intermédiaire l'alcoylamine achirale.

Ainsi, certains aspects fondamentaux du réarrangement de Meisenheimer restent à découvrir et à démontrer pour permettre une meilleure compréhension de celui-ci, notamment, cet aspect de réversibilité du réarrangement n'ayant jamais fait le sujet d'un article de la littérature, ou encore avec l'exemple du

groupe de Yudin (schéma I.14) proposant la déconjugaison d'un groupement cinnamyle préférentiellement à un groupement allylique. La capacité de déconjugaison grâce au réarrangement de Meisenheimer est-elle spécifique à cet exemple ou bien peut-elle être appliquée à d'autres molécules conjuguées ?

Si on postule que le réarrangement est à l'équilibre (schéma I.15) et basé sur les études expérimentales et computationnelles présentées précédemment, l'aspect du caractère protique ou aprotique du solvant utilisé dans le réarrangement de Meisenheimer peut être un premier sujet d'étude dans notre projet. En effet, nous pouvons penser qu'avec des solvants aprotiques, la forme alcoxylamine **I.2.27** serait favorisée, puisqu'il n'y a pas de séparation de charge dans ce produit. À l'inverse, dans des solvants protiques, le réarrangement de Meisenheimer serait ralenti car des liaisons hydrogènes existeraient avec l'oxygène chargé négativement de l'oxyde d'amine **I.2.26**, ce qui stabiliserait cette forme. Pouvons-nous même imaginer qu'il serait possible de transformer un alcoxylamine en oxyde d'amine rien qu'en choisissant le solvant approprié?



**Schéma I. 15 : Postulat de l'équilibre dans le réarrangement de Meisenheimer**

Si on part du postulat d'équilibre du réarrangement de Meisenheimer, et donc de son caractère réversible, la stabilité des produits finaux est le seul argument dans nos réflexions. Ainsi, la prochaine section de cette introduction portera sur les oxydes d'amines, leurs caractéristiques et de leurs interactions avec les solvants.

### I.3. Les oxydes d'amine et leur solvation

Dans la littérature,<sup>28</sup> le terme 'oxyde d'amine' est utilisé pour définir les espèces chimiques ayant un lien N-O polarisé, et trois familles vont pouvoir être distinguées : les oxydes d'amine avec une hybridation  $sp^3$  de l'azote (**I.3.1**), les oxydes d'amines de composés hétéroaromatiques, comme les pyridines *N*-oxyde (**I.3.2**), et enfin les oxydes d'énamine (**I.3.3**) (schéma I.16).

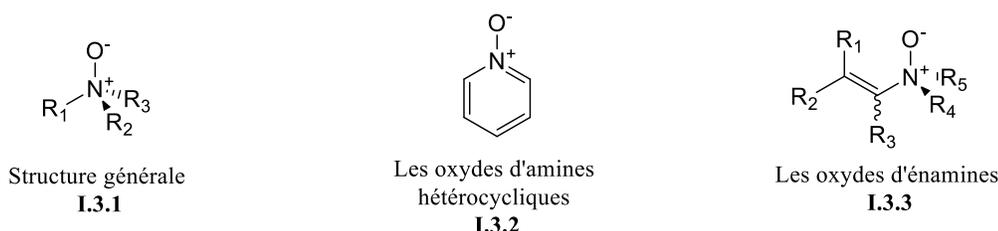


Schéma I. 16 : Les différents types d'oxydes d'amines

La famille des oxydes d'amine qui va nous intéresser est la première avec la structure générale tétraédrique et l'hybridation  $sp^3$  de l'azote. Contrairement aux amines tertiaires, les oxydes d'amines tertiaires **I.3.1** ne pourront pas subir d'inversion dû à l'absence de doublet d'électrons libres sur l'azote. Si ces substituants sont tous différents, l'azote devient ainsi un centre stéréogénique. D'autres propriétés qu'on retrouve chez les oxydes d'amines sont dues au fort dipôle entre l'azote et l'oxygène étant donnée la polarisation de la liaison. Par exemple, les oxydes d'amines vont être de très bons accepteurs de pont hydrogène et ils auront tendance à être solubles dans l'eau. Contrairement à leurs parents amines avec un caractère basique, les oxydes ont un caractère légèrement basique avec un  $pK_a$  entre 4 et 5. Ils vont se protoner en présence d'acides forts pour donner les sels d'hydroxylammonium **I.3.4** (schéma I.17).<sup>28</sup>

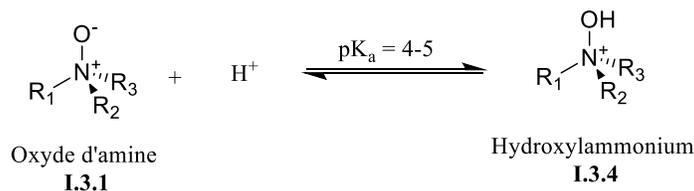
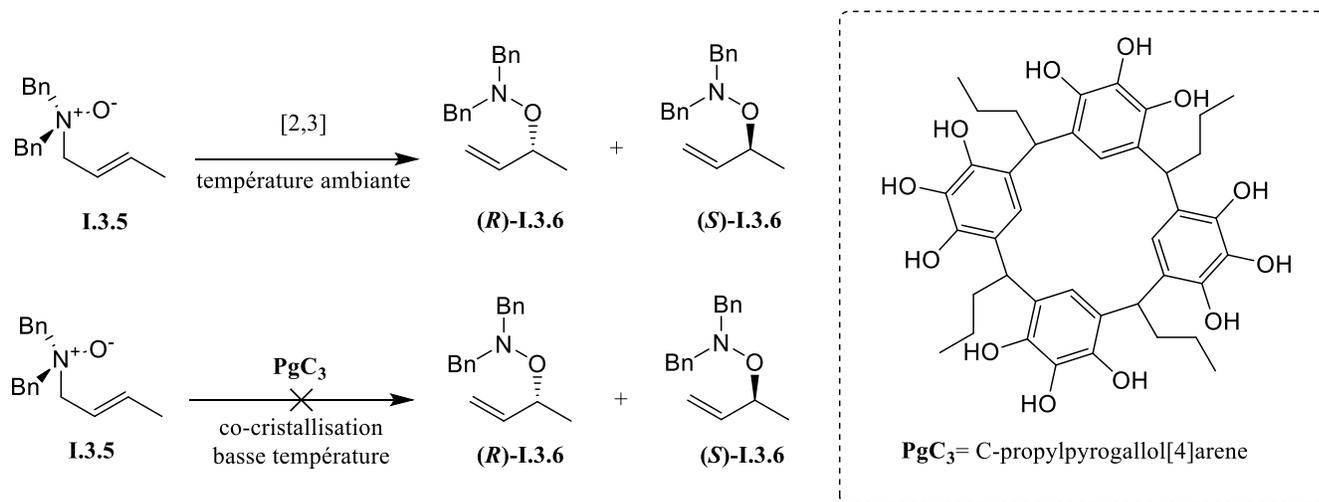


Schéma I. 17 : Protonation des oxydes d'amines

Les oxydes d'amine peuvent être des espèces chimiques assez instables, dû à leur fort dipôle, et ont tendance à se réarranger en des espèces moins polaires, plus stables, comme c'est le cas dans le

réarrangement de Meisenheimer (section I.2). Cette instabilité relative va pouvoir être diminuée dans des solvants donneurs de pont-H comme les alcools ou l'eau grâce au caractère accepteur de pont-H des oxydes d'amines (d'où la stabilité accrue de certains oxydes d'amines dans l'eau).<sup>28</sup>

Dans le groupe de Yuan,<sup>29</sup> des recherches ont été menées sur la stabilisation de l'oxyde d'amine **I.3.5** pour permettre son identification et l'élucidation de sa structure. Dans des conditions normales de réaction, celle-ci subit un réarrangement de Meisenheimer à température ambiante pour donner un mélange racémique des alcoylamines (**S**)-**I.3.6** et (**R**)-**I.3.6** (schéma I.18). La stratégie du groupe de recherche a été de piéger la molécule **I.3.5** par co-cristallisation à basse température, à l'aide du C-propylpyrogallol[4]arène (**PgC<sub>3</sub>**). Ce macrocycle permet la stabilisation de l'oxyde d'amine **I.3.5** par des liaisons non-covalentes lors de la cristallisation. En effet, par analyse DRX, le groupe de Yuan a mis en évidence la présence de liaisons hydrogènes entre **I.3.5** et **PgC<sub>3</sub>**, mais aussi des interactions entre les noyaux aromatiques des deux espèces. Une étude sur la variation du taux de cristallinité dans des co-cristaux de **I.3.5** et **PgC<sub>3</sub>** a montré qu'au bout d'un an stockés à température ambiante, ce dernier était resté identique. Cela signifie que le réarrangement de Meisenheimer est bloqué même à température ambiante dans les cristaux. Ainsi le groupe de Yuan a développé une nouvelle stratégie pour stabiliser des espèces réactives et élucider leurs structures par co-cristallisation.

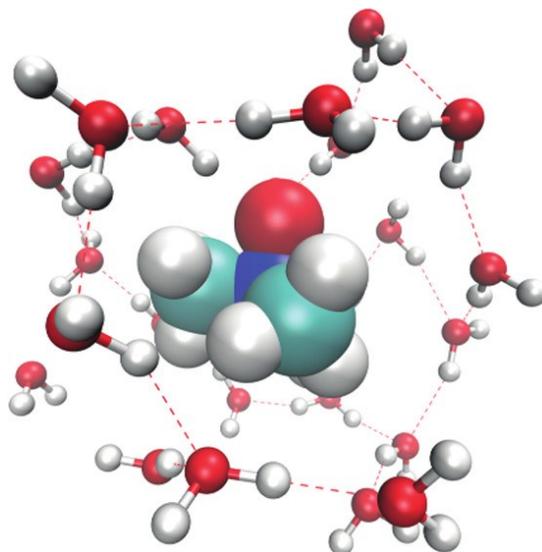


**Schéma I. 18 : Blocage du réarrangement de Meisenheimer par co-cristallisation de l'oxyde d'amine<sup>29</sup>**

Des études ont été publiées sur l'effet que peut avoir l'oxyde de triméthylamine (OTMA) sur la structure spatiale des molécules d'eau.<sup>30-33</sup> L'OTMA est connu pour être un osmolyte permettant la stabilisation des protéines.<sup>33</sup> Ce caractère stabilisant va se retrouver chez les organismes marins vivants dans les profondeurs, en effet ces organismes ont tendance à avoir une plus grande concentration d'OTMA dans leurs tissus pour stabiliser les protéines et prévenir leurs dénaturations par la pression.<sup>30</sup> Cette stabilisation va être induite par des liaisons hydrogènes qu'OTMA peut faire avec les protéines avec l'oxygène chargé négativement de la fonction oxyde d'amine. Le caractère zwitterionique d'OTMA, avec un moment dipolaire de 4.55 Debye, va lui permettre de faire des liaisons hydrogènes fortes par rapport à d'autres espèces non chargées comme le *tert*-butanol qui a un moment dipolaire de 1.49 Debye.<sup>33</sup>

Un certain ordre structural peut être observé dans des solutions aqueuses d'OTMA. Comme on peut le voir sur la figure I.1,<sup>31</sup> en présence d'OTMA les molécules d'eau vont s'organiser autour de celle-ci par des liaisons hydrogènes et cette orientation va continuer en dehors de la première sphère de solvation. Par simulation de la dynamique moléculaire et analyses spectroscopiques, le groupe de Dougan<sup>30</sup> a pu mettre en évidence que l'eau est plus ordonnée en présence d'OTMA, qu'en son absence. Autour de l'oxyde d'amine de fortes liaisons hydrogènes sont faites entre soluté et solvant, mais en dehors des sphères de solvations OTMA influencera aussi les molécules de solvants pour donner des liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau ordonnant ainsi le solvant. En voulant comprendre pourquoi les organismes marins des profondeurs ont des concentrations en OTMA plus grande dans leurs systèmes, le groupe de Dougan<sup>30</sup> a étudié le comportement de solutions aqueuses d'OTMA à différentes pressions. Ils concluent que même à de fortes pressions, les molécules d'eau subiront moins de perturbations en présence d'OTMA grâce à l'influence de celui-ci sur tout le réseau des molécules d'eau.

En présence d'OTMA, l'énergie d'interaction des liaisons hydrogènes va être augmentée entre les molécules d'eau, permettant une plus faible influence de la pression appliquée à la solution. Pour conclure, le groupe de Dougan compare l'OTMA à une ancre, un point de stabilisation permettant l'organisation du réseau des molécules d'eau à partir de ce point fixe.



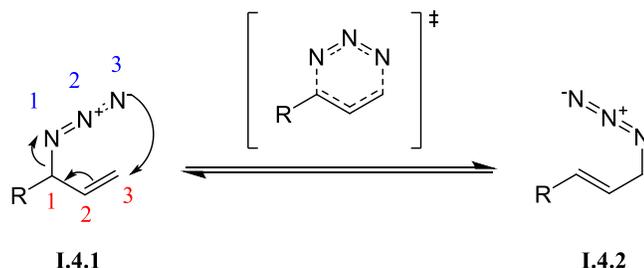
**Figure I. 1 : Influence entre TMAO et sa sphère de solvation de l'eau. Image prise avec la permission de J. Phys. Chem. B 2017, 121, 49, 11189–11197 © 2017, American Chemical Society**

Les oxydes d'amines représentent une catégorie sous exploitée en synthèse organique, et pourtant elles présentent des propriétés uniques. En effet, le caractère zwitterionique de la molécule va induire un moment dipolaire fort,<sup>33</sup> leur conférant un puissant caractère accepteur de pont-H, qui influence les molécules autour de l'oxyde d'amine, même à longue distance. Toutes ces caractéristiques font des oxydes d'amines des stabilisateurs de solvants et des accepteurs de liaison hydrogènes qu'il serait intéressant d'exploiter.

#### **I.4. Notre approche par rapport à la réversibilité du réarrangement inverse de Meisenheimer**

Au sein du laboratoire du P<sup>r</sup> Claude Spino, un des objectifs de recherche est de pouvoir synthétiser une nouvelle génération d'interrupteurs moléculaires (voir introduction chapitre 2 p.39) permettant le contrôle de la position d'une double liaison. Pour ce faire, un réarrangement sigmatropique a été choisi comme potentielle réaction clé de contrôle pour cette nouvelle génération d'interrupteurs. Le réarrangement va causer un changement de structure de la molécule pouvant ainsi induire une modification de ses propriétés. Différents réarrangements sigmatropiques ont été testés dans le laboratoire afin de trouver un candidat acceptable permettant une transformation réversible et contrôlable. Un des premiers tests a été sur des réarrangements-[3,3] d'azotures allyliques (schéma I.19) connus pour avoir

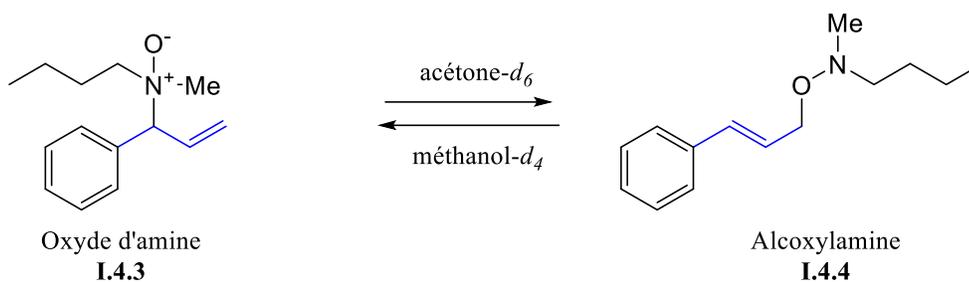
une oscillation rapide, à température ambiante, entre les deux formes **I.4.1** et **I.4.2** à l'équilibre.<sup>34,35</sup> Malheureusement, les tests sur les azotures allyliques n'ont pas été concluants et un bon contrôle de la régiochimie du réarrangement n'a pu être obtenu à ce jour.



**Schéma I. 19 : Réarrangement sigmatropique-[3,3] des azotures allyliques**

Des réarrangements sigmatropiques-[2,3] ont aussi été testés afin d'évaluer leur compatibilité avec le contrôle de façon réversible de la position d'une double liaison. Dans un premier temps, c'est le réarrangement de Mislow-Evans qui a été testé, puisqu'il permet d'avoir les formes sulfoxydes et sulfénates à l'équilibre. Le réarrangement de Mislow-Evans a été présenté plus tôt dans l'introduction à la section I.1.2. Malheureusement, l'instabilité des molécules, en particulier les sulfénates, a rendu l'étude difficile.

Un autre type de réarrangement sigmatropique-[2,3] a été testé et nous a donné une réponse positive, permettant la synthèse des deux formes et le passage de l'une vers l'autre de façon contrôlée. Ce réarrangement est celui de Meisenheimer (schéma I.20). En synthétisant un oxyde d'amine type, soit le composé **I.4.3**, il a été possible d'observer son réarrangement en alcoxylamine **I.4.4** et le réarrangement inverse (schéma I.20), avec la nature du solvant comme seul changement pour promouvoir l'un ou l'autre des réarrangements.



**Schéma I. 20 : Première molécule permettant l'observation du réarrangement inverse de Meisenheimer (RIM)**

Ce changement de solvant a permis de mettre en évidence le caractère réversible du réarrangement de Meisenheimer et concorde avec les résultats des études présentées dans la section I.2, portant sur l'influence du type de solvants sur le réarrangement de Meisenheimer. En partant de l'hypothèse que le réarrangement est à l'équilibre, une discussion sur la stabilité des produits possibles (oxyde d'amines et alcoylamine) sera faite tout au long du mémoire pour expliquer les différents résultats obtenus.

Ces premiers résultats préliminaires ont permis le développement d'un de mes objectifs de recherche présenté dans le premier chapitre de ce mémoire : l'étude et la preuve de la réversibilité du réarrangement de Meisenheimer. Une fois la preuve que le réarrangement de Meisenheimer est bien réversible, un deuxième objectif s'est dessiné : l'application de la réversibilité du réarrangement de Meisenheimer dans la synthèse d'un nouveau type d'interrupteur moléculaire. La présentation et la discussion des recherches effectuées sur ce dernier objectif se fera dans le deuxième chapitre de ce mémoire.

## CHAPITRE 1. LA RÉVERSIBILITÉ DU RÉARRANGEMENT DE MEISENHEIMER

### 1.1. Introduction de la stratégie de synthèse

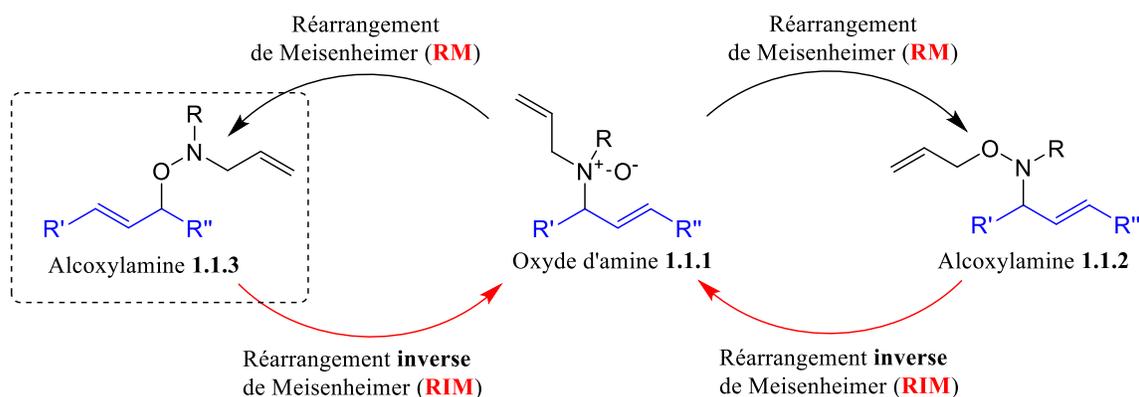
Suivant des résultats préliminaires nous permettant d'observer le réarrangement d'une alcoxylamine en oxyde d'amine (schéma I.20), soit un réarrangement inverse de Meisenheimer (RIM), un objectif de recherche du laboratoire a été consacré à démontrer la réversibilité du réarrangement de Meisenheimer (RM) et ses conditions d'applications.

Nos réflexions de recherche sont parties du postulat que le réarrangement de Meisenheimer est à l'équilibre. Ainsi, un contrôle thermodynamique devrait s'appliquer durant le réarrangement et dicter la formation du produit final le plus stable. Typiquement, la formation de l'alcoxylamine devrait être favorisée car celle-ci est normalement plus stable que l'oxyde d'amine, n'ayant pas de séparation de charge. Or, avec les études cinétiques et computationnelles présentées durant l'introduction (section I.2),<sup>25,26</sup> ainsi que le caractère accepteur de pont-H particulier des oxydes d'amines comme l'oxyde de triméthylamine<sup>30,32,33</sup> (section I.3), la stabilisation de la forme oxyde d'amine dans le réarrangement de Meisenheimer devient envisageable. Notre hypothèse est qu'en utilisant des solvants protiques permettant la stabilisation de l'oxyde d'amine par liaison hydrogène soluté-solvant, ce dernier pourrait prédominer à l'équilibre. Si c'est le cas, nous serions les premiers à observer le réarrangement inverse de Meisenheimer (RIM), c'est-à-dire la transformation d'une alcoxylamine en oxyde d'amine.

C'est avec cette conjecture que nous avons conceptualisé nos premiers systèmes pour tester le cycle réarrangement de Meisenheimer (RM) et réarrangement inverse de Meisenheimer (RIM) (schéma 1.1). Dans un premier temps, l'objectif de ce chapitre est de prouver que le RIM est possible, et nous avons donc voulu préparer une alcoxylamine à partir d'une hydroxylamine. Notre molécule cible pour ce premier test est l'alcoxylamine **1.1.3**. Avec le passage de **1.1.3** vers l'oxyde d'amine **1.1.1**, nous pourrions vérifier notre hypothèse de la stabilisation accrue des oxydes d'amines dans les solvants protiques. Par la suite, un deuxième sous objectif peut être abordé, si le RIM est prouvé. L'oxyde d'amine **1.1.1** comprenant deux systèmes allyliques différents va pouvoir subir un réarrangement de Meisenheimer (RM) avec deux produits finaux possibles, soit l'alcoxylamine **1.1.3** (molécule de départ) ou l'alcoxylamine **1.1.2** (réarrangement impliquant le fragment allyle non substitué). Cette compétition va

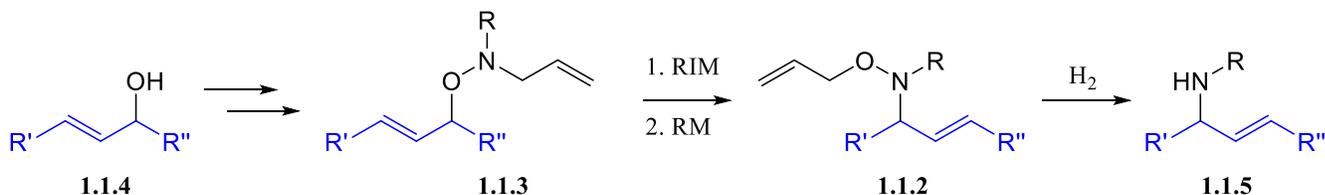
permettre de déterminer l'influence de la substitution du système allylique sur le RM, selon les groupements R' et R'' utilisés. Deux types de substitution sont envisagés pour ces systèmes :

- R' ou R'' sont des groupements alkyles permettant de tester l'effet de la substitution et de l'encombrement stérique.
- R' ou R'' sont des groupements aromatiques permettant de voir les effets de conjugaison et déconjugaison d'un système allylique en compétition avec une chaîne allyle non substituée, comme observé dans l'article du groupe de Yudin<sup>27</sup> (présenté dans la section I.3 de l'introduction).



**Schéma 1. 1 : Compétitivité entre RM et RIM sur des systèmes doublement allyliques**

Des résultats positifs sur ces systèmes doublement allyliques permettraient éventuellement la transformation d'un alcool allylique **1.1.4** vers une amine allylique transposée **1.1.5**, une fois le lien N-O scindé (schéma 1.2). De plus, cette transformation devrait être stéréosélective.



**Schéma 1. 2 : Transformation d'un alcool allylique en amine allylique transposée**

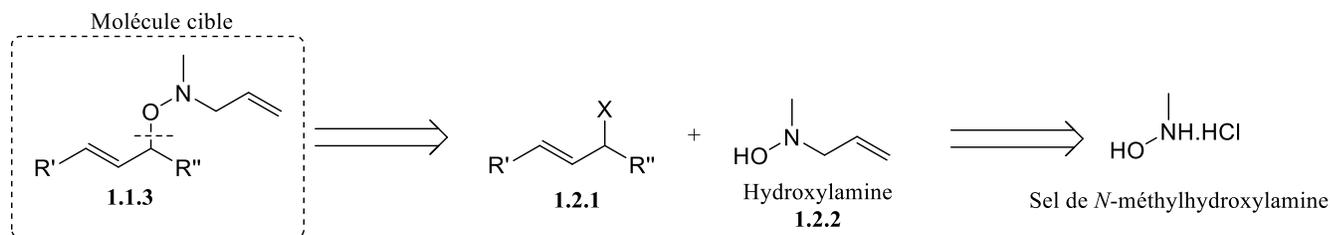
Dans la section qui suit, on va s'intéresser principalement aux voies de synthèse élaborées pour obtenir les alcoxyamines cibles, les résultats obtenus et les conclusions que l'on a pu en tirer.

## 1.2. La synthèse d'alcoxyamines cibles

L'objectif de ce chapitre étant la preuve de la réversibilité du réarrangement de Meisenheimer, les molécules cibles choisies sont de type alcoxyamine comme dans le schéma 1.1, en particulier l'alcoxyamine **1.1.3**. Les différentes synthèses mises en œuvre pour obtenir ces différentes alcoxyamines sont présentées dans cette section du chapitre 1.

### 1.2.1 Première voie de synthèse : la O-alkylation

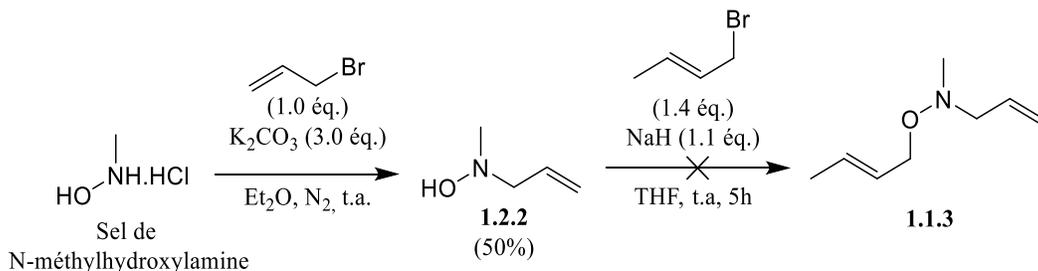
Une première voie de synthèse a été envisagée à partir d'hydroxyamines commerciales (schéma 1.3), comme le sel de *N*-méthylhydroxyamine. La synthèse considérée à partir de l'analyse rétrosynthétique du schéma 1.3 comporte 2 étapes incluant une *N*-allylation de la *N*-méthylhydroxyamine suivi d'une *O*-alkylation avec un groupement crotyle. Cette voie de synthèse est rapide, avec des conditions de réactions connues de la littérature. L'avantage de cette première approche est sa simplicité, avec une forte modulabilité des chaînes allyliques voulues sur l'alcoxyamine **1.1.3**.



**Schéma 1.3 : Approche rétrosynthétique pour la synthèse de la première molécule cible**

La première étape de cette synthèse (schéma 1.4) est donc la *N*-allylation du sel de *N*-méthylhydroxyamine commercialement disponible. Les conditions de réactions ont été prises de la littérature.<sup>36</sup> Le *N*-allyl-*N*-méthylhydroxyamine **1.2.2** a été obtenu avec 50% de rendement après

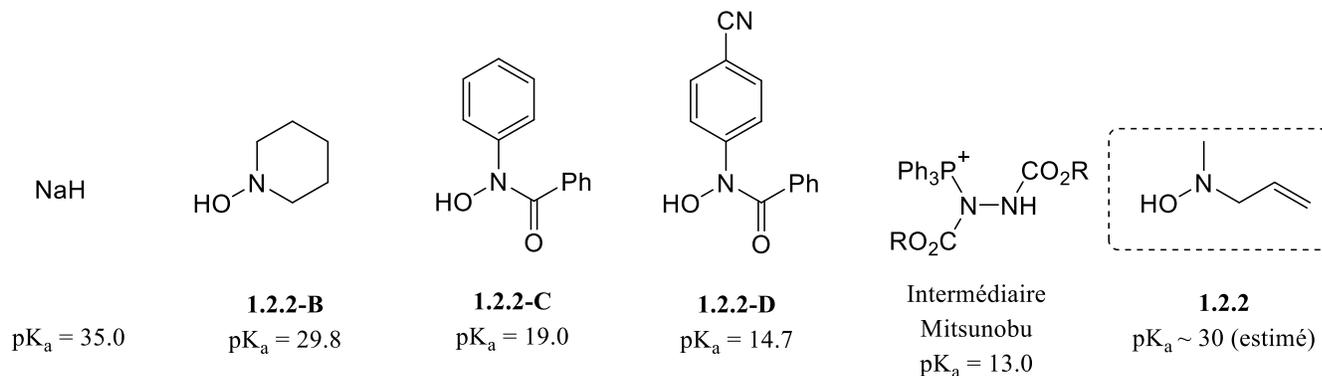
traitement de la réaction, ces résultats concordent avec ceux de la littérature, puisqu'ils obtiennent **1.2.2** avec 46% de rendement. La deuxième et dernière étape pour obtenir l'alcoylamine **1.1.3** est la *O*-alkylation de la fonction hydroxyle de la molécule **1.2.2**. Pour ce faire, on a utilisé de l'hydrure de sodium (NaH) afin de déprotoner le groupement hydroxyle, de manière à attaquer sur le bromure de crotyle. Malheureusement, le produit final désiré **1.1.3** n'a pas été obtenu et le produit de départ **1.2.2** a été totalement récupéré. Il est possible que la déprotonation au NaH n'ait pas fonctionné pour notre molécule. En effet, dans la littérature, des *O*-alkylation d'hydroxylamine ont déjà été rapportés, mais jamais avec deux groupements alkyles sur la partie azotée, le plus souvent en présence de groupement carbonyles sur l'azote permettant l'abaissement du pK<sub>a</sub> de la molécule (schéma 1.5).



**Schéma 1. 4 : Synthèse proposée pour l'alcoylamine 1.1.3**

Le pK<sub>a</sub> de l'hydroxylamine **1.2.2** n'est pas connu de la littérature, mais en regardant des molécules de la même famille, une estimation de celui-ci peut être faite (schéma 1.5). En prenant par exemple les acides carbamiques **1.2.2-C** et **1.2.2-D**, les pK<sub>a</sub> de ces espèces dans le DMSO sont respectivement de 19.0 et 14.7.<sup>37</sup> Ainsi, avec des groupements électroattracteurs, il y a un abaissement du pK<sub>a</sub>. Le pK<sub>a</sub> de l'hydroxylamine **1.2.2-B** est de 29.4 puisque celle-ci ne possède pas de groupement électroattracteurs ou carbonyles pour abaisser son pK<sub>a</sub>. Ainsi le pK<sub>a</sub> de la molécule **1.2.2** peut être estimé à près de 30 dans le DMSO. En reprenant les conditions de déprotonation pour l'introduction du groupement crotyle sur la molécule **1.2.2** (schéma 1.4), l'hydrure de sodium a un pK<sub>a</sub> de 35<sup>38</sup> et le pK<sub>a</sub> de l'hydroxylamine **1.2.2** est à environ 30. La déprotonation a donc probablement fonctionné. Il s'agirait donc plutôt d'un problème de réactivité de l'alcoolate dans ces conditions. Une réaction de Mitsunobu aurait pu être envisagée, mais le pK<sub>a</sub> de la molécule étant élevé, cela défavorise cette option, puisque les partenaires utilisés vont aussi avoir du mal à réagir avec le substrat. Le premier intermédiaire de réaction entre la triphénylphosphine et le DEAD (schéma 1.5) ayant un pK<sub>a</sub> aux alentours de 13,<sup>39</sup> le pronucléophile de la réaction doit pouvoir

se faire déprotoner par cette espèce, d'où cette impossibilité avec le  $pK_a$  élevé de l'hydroxylamine **1.2.2**. Par conséquent la réaction de Mitsunobu, pour l'introduction du groupement crotyle n'a pas été envisagé.

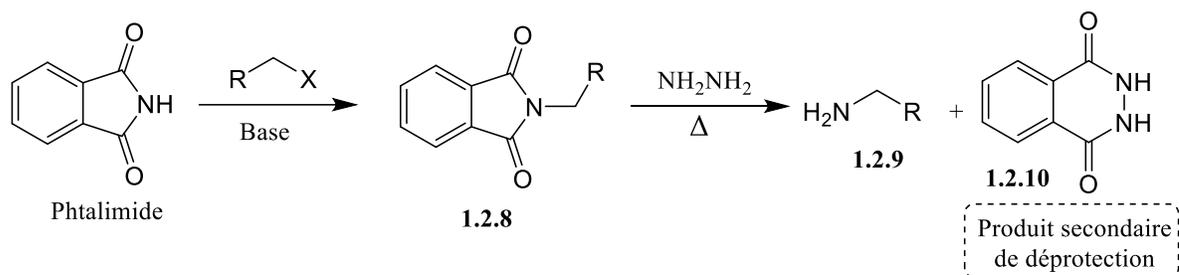


**Schéma 1.5 : table de  $pK_a$  (dans le DMSO) pour la famille des hydroxylamines**

La molécule **1.2.2** ne nous permettant pas d'introduire le groupement crotyle alors que normalement sa déprotonation aurait dû fonctionner, nous pousse à changer de stratégie de synthèse. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés de la synthèse de Gabriel avec le groupement phthalimide pour introduire la chaîne crotyle. L'ajout de deux groupements amide sur la molécule diminue le  $pK_a$  des intermédiaires facilitant l'étape de déprotonation.

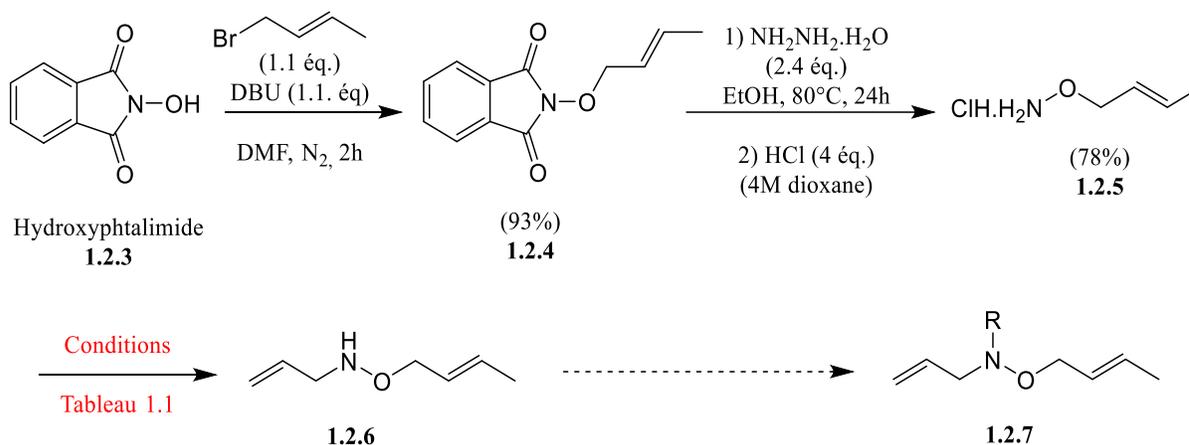
### 1.2.2 Deuxième approche : la synthèse de Gabriel

La synthèse de Gabriel<sup>40</sup> permet l'obtention d'amines primaires à partir de la molécule phthalimide en deux étapes (schéma 1.6). Par substitution nucléophile suivie d'une déprotection avec le monohydrate d'hydrazine,<sup>41</sup> l'amine primaire **1.2.9** est obtenue avec le produit secondaire **1.2.10**.



**Schéma 1. 6 : Synthèse de Gabriel pour la formation d'amine primaire**

Notre approche basée sur la synthèse de Gabriel commence par la substitution nucléophile de la *N*-hydroxyphthalimide **1.2.3** avec le bromure de crotyle (schéma 1.7). La procédure utilisée étant tirée de la littérature,<sup>42</sup> cette étape nous permet de contourner le problème de la faible réactivité survenu dans la première approche et introduit le groupement crotyle sur l'oxygène en obtenant la molécule **1.2.4** avec un rendement de 93%. Par la suite, pour enlever le groupement phthalimide de la molécule **1.2.4**, le monohydrate d'hydrazine est utilisée permettant l'obtention de l'hydroxylamine avec comme sous-produit la molécule **1.2.10**, comme pour la synthèse de Gabriel. Cette étape de déprotection est très utile dans notre cas puisque le sous-produit obtenu peut être séparé de la molécule réactionnelle par traitement aqueux basique. La forme hydroxylamine étant volatile, nous l'isolons sous forme de sel. Ainsi le sel de *O*-crotylhydroxylamine **1.2.5** est obtenu avec 78% de rendement pour 2 étapes. Les deux dernières étapes de cette voie de synthèse sont des alkylations, une permettant l'introduction de la chaîne allyle et l'autre d'un groupement R sur la molécule pour donner le *N*-allyl-*O*-crotylhydroxylamine **1.2.6** et l'alcoxylamine **1.2.7**.



**Schéma 1. 7 : Voie de synthèse utilisant le *N*-hydroxyphthalimide**

Pour introduire la chaîne allyle sur la molécule **1.2.5**, deux types de réactions ont été testées (tableau 1.1). Dans un premier temps, des conditions d'amination réductrice (entrée 1) ont été mises en œuvre avec l'acroléine et comme réducteur le tétrahydruroborate de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ). Sur une amine primaire la suralkylation est souvent possible et donne un mélange de produits, ce qui n'est pas le cas avec l'amination réductrice. Celle-ci va avoir comme intermédiaire un ion iminium bloquant la deuxième addition, d'où le choix de ce type de réaction quand on souhaite introduire une seule chaîne sur une amine primaire. Malheureusement, les résultats obtenus dans notre cas ne sont pas positifs. En effet au lieu d'obtenir l'amine désirée, des évidences lors de l'analyse RMN nous font penser que l'on a obtenu l'imine. Cette forme est stabilisée, car les doubles liaisons sont conjuguées. Par conséquent des conditions d'alkylation classiques avec le bromure d'allyle ont été mises en œuvre (entrée 2). Comme dit un peu plus haut, l'alkylation d'amines peut donner des sous-produits non désirés, c'est pour cela qu'avec cette réaction, le nombre d'équivalent du bromure d'allyle est strictement d'un, afin d'éviter au maximum une deuxième alkylation. Néanmoins avec ces conditions, un mélange 1 : 1 de monoalkylation (**1.2.6**) et dialkylation a été obtenu. La séparation des deux espèces n'a pas été évidente et le produit de monoalkylation **1.2.6** n'a pu être isolé qu'à hauteur de 19%.

**Tableau 1. 1 : Test d'alkylation de l'hydroxylamine 1.2.5**

Entrée	Conditions réactionnelles	Molécule 1.2.6
1	 (3.0 éq.), NaBH <sub>4</sub> (3.0 éq.), DCM: MeOH (3 :5), t.p. <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>
2	 (1.0 éq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.2 éq.), ACN, t.a., 24h	19% <sup>c</sup>

a) Conditions tirées de la littérature<sup>43</sup> b) Pas de réduction, obtention de l'oxime (22%).

c) Produit secondaire de diallylation (23%).

Les faibles rendements obtenus sur les dernières étapes de synthèse, ainsi que les difficultés de mises en œuvre des réactions ne nous ont pas permis de continuer la synthèse d'alcoxyamines. Ainsi pour nous permettre d'obtenir des alcoxyamines, nous avons pensé à synthétiser en premier lieu les oxydes d'amines correspondant et utiliser le réarrangement de Meisenheimer par la suite pour les obtenir. Par conséquent, le cycle complet RM et RIM va pouvoir être testé.

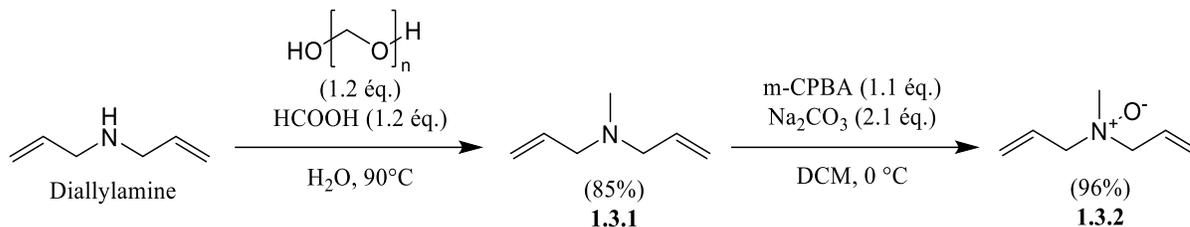
### 1.3. La synthèse d'oxyde d'amine

Les voies de synthèses pour l'obtention des alcoxyamines n'ayant pas abouti, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'oxyde d'amines et nous passerons par le RM pour obtenir les alcoxyamines correspondantes et tester sa réversibilité par la suite. Cela permettra de gagner en connaissances sur le RM par la même occasion pour tester le cycle RM/RIM complètement, comme présenté dans le schéma 1.1. Ainsi une nouvelle molécule cible a été choisie pour cette nouvelle approche, soit l'oxyde d'amine **1.3.2**. Cette structure comporte un double système allylique avec un groupement méthyle sur l'azote, c'est la forme la plus simple qui puisse être synthétisée avec un système doublement allylique.

#### 1.3.1 Les systèmes non conjugués

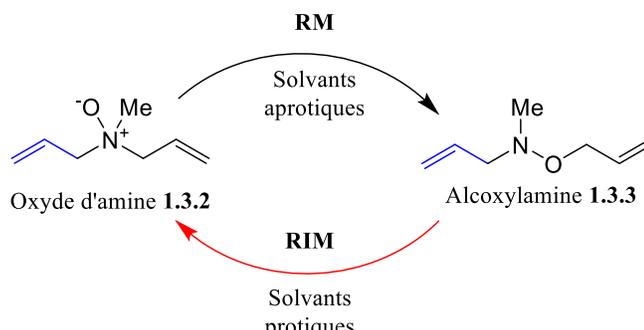
Pour synthétiser cette nouvelle molécule cible, nous sommes partis de la diallylamine commercialement disponible et, par réaction de Eschweiler-Clarke, nous avons pu introduire le groupement méthyle sur l'azote (schéma 1.8). Ce type de réaction permet de ne pas sur-additionner puisque l'intermédiaire de réaction avant la réduction est un ion iminium et dans ce cas précis la source d'hydrure du milieu est issu de la décarboxylation de l'ion formate. L'amine tertiaire **1.3.1** est obtenue avec 85% de rendement sans

besoin de purification particulière. La dernière étape de cette synthèse est l'oxydation de l'amine par *m*-CPBA permettant l'obtention de l'oxyde d'amine cible **1.3.2** à 96%.



**Schéma 1. 8 : Voie de synthèse pour l'oxyde d'amine 1.3.2**

Cette voie de synthèse permet l'obtention de l'oxyde d'amine **1.3.2**, facilement en deux étapes avec une première étape permettant la variation du groupement spectateur sur l'atome d'azote. Ainsi avec l'obtention de la nouvelle molécule cible **1.3.2** vient le moment de tester nos hypothèses sur la réversibilité du RM. Dans un premier temps l'oxyde d'amine **1.3.2** a été réarrangé en alcoxyamine **1.3.3** par RM (schéma 1.9) dans des solvants de type aprotiques (tableau 1.2). Pour le choix du type de solvant, nous nous sommes servis de nos connaissances et des études sur le RM ainsi que sur l'effet des solvant présentées dans l'introduction section I.2. Le caractère apolaire des solvants vient stabiliser la forme alcoxyamine **1.3.3** car ne possédant pas de séparation de charge ; cela va être l'espèce la moins polaire. Une fois l'alcoxyamine obtenue, c'est le RIM qui va être testé, soit la conversion de **1.3.3** en **1.3.2**. Toujours d'après les études présentées lors de l'introduction du RM (section I.2) et des connaissances apprises sur les oxydes d'amine (introduction section I.3), les solvants protiques ont été choisis pour venir favoriser la forme oxyde d'amine. Notre hypothèse est qu'avec le caractère donneur de pont-H des solvants, c'est la forme oxyde d'amine **1.3.2** qui va être favorisée par rapport à l'alcoxyamine par pont-H entre soluté et solvant.



**Schéma 1. 9 : Test du réarrangement de Meisenheimer de l'oxyde d'amine 1.3.2**

Le suivi de conversion de **1.3.2** vers **1.3.3** a été fait par RMN-<sup>1</sup>H et les solvants utilisés et rapportés dans le tableau 1.2 sont tous deutérés, pour une évaluation facile de la conversion. La gamme de solvant choisie montre bien qu'avec des solvants aprotiques la conversion se passe rapidement, avec le toluène-*d*8 donnant le meilleur résultat, soit 100% conversion en 24 h. Les autres solvants aprotiques (entrées 2, 4 et 5) montrent également des résultats intéressants avec des conversions variant de 80 à 85% en 1 à 5 jours de réaction. Le seul solvant ne permettant pas une bonne conversion est le chloroforme-*d*3 avec seulement 9% de conversion en 3 jours. Ces tests de solvants sur le RM permettent de mettre en évidence la forte influence du caractère donneur de pont H par rapport à la polarité relative qui n'a que peu d'incidence. Les meilleurs exemples sont le chloroforme-*d*3 (entrée 3) et le THF-*d*8 (entrée 2) avec des polarités proches mais des paramètres  $\alpha$  très différents. La conversion de **1.3.2** en **1.3.3** est opposée pour celui-ci (9% en 3 jours) et facilitée pour celui-là (80% en 1 jour).

**Tableau 1. 2 : Test du réarrangement de Meisenheimer de l'oxyde d'amine 1.3.2**

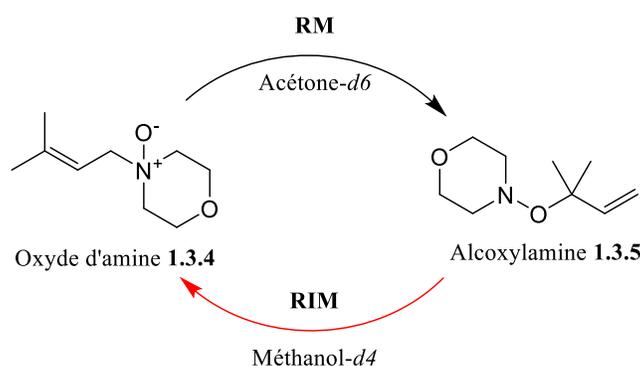
Entrée	Solvants deutérés	Polarité relative <sup>44</sup>	Donneur de pont H ( $\alpha$ ) <sup>45</sup>	Temps (jours)	Conversion en <b>1.3.3</b> <sup>a</sup> (%)
1	Toluène	0.099	0	1	100
2	THF	0.207	0	1	80
3	Chloroforme	0.259	0.44	3	9
4	Acétone	0.355	0.08	5	80
5	DMF	0.386	0	5	85

a) Suivi de la conversion par RMN-<sup>1</sup>H.

Une fois le RM effectué pour obtenir l'alcoxyamine **1.3.3**, le moment de tester notre hypothèse était venu. Les solvants protiques permettent-ils la conversion de l'alcoxyamine **1.3.3** en oxyde d'amine **1.3.2**, et ainsi démontrer la réversibilité du RM?

Pour ce faire, l'alcoxyamine **1.3.3** (schéma 1.9) a été mise en solution dans du méthanol-*d*4 et un suivi RMN-<sup>1</sup>H a été effectué pour voir si un changement de forme est observé. Malheureusement, malgré plusieurs jours de réaction, aucune conversion de l'alcoxyamine **1.3.3** en oxyde d'amine **1.3.2** n'a été observée dans le méthanol-*d*4. Des questions par rapport aux hypothèses formulées au début de ce chapitre peuvent se poser.

De même, l'oxyde d'amine **1.3.4** (schéma 1.10) synthétisé par le P<sup>r</sup> Claude Spino a aussi été étudié pour le cycle RM/RIM. Pour la première conversion vers l'alcoxyamine **1.3.5**, dans un solvant aprotique comme l'acétone-*d*6, la meilleure conversion obtenue est de 69%. Lors du test du RIM pour revenir à l'oxyde d'amine **1.3.4**, aucune conversion n'a été observée, même après plusieurs jours dans un solvant protique tel que le méthanol-*d*4. L'obtention des mêmes résultats observés pour les deux systèmes non-conjugués soulève des questions par rapport à la réversibilité du réarrangement de Meisenheimer. Est-ce que nos hypothèses sont fausses et le RM est-il irréversible? Ou bien, est ce que le système utilisé n'est pas adapté pour prouver que le RIM est possible ?



**Schéma 1. 10 : Cycle RM et RIM sur un système non conjugué synthétisé par le P<sup>r</sup> Spino**

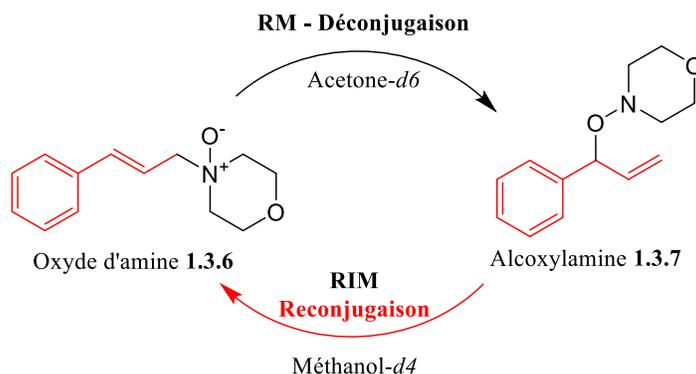
Ne voulant pas nous arrêter sur les premiers systèmes élaborés, les recherches ont été poursuivies en essayant de trouver une nouvelle piste de réflexion par rapport à la réversibilité du RM. Avec l'article de Yudin,<sup>27</sup> présenté dans l'introduction (section I.2), la mise en lumière de la déconjugaison d'un système cinnamyle nous a fait réfléchir. Et si le RIM était possible mais pas sur les systèmes allyliques simples ?

Ainsi, pour faire le chemin inverse, le substrat aurait besoin d'un apport énergétique supplémentaire, comme une conjugaison par exemple, qui vaut environ 12 kJ/mol. On sait déjà qu'un oxyde d'amine possédant un système allylique conjugué peut subir le RM et donner l'alcoxyamine déconjuguée correspondante. La voie de retour causerait la reconjugaison du système apportant une énergie supplémentaire et permettant peut-être la formation de l'oxyde d'amine (schéma 1.11). Ainsi, les recherches sur le RIM se sont orientées vers la synthèse de molécules avec des systèmes allyliques conjugués. Nous portons aussi un intérêt particulier pour ces nouvelles molécules cibles, puisque dans le

cas où nous serions capables de contrôler la déconjugaison et la conjugaison d'un système, des applications dans les interrupteurs moléculaires pourraient être développées.

### 1.3.2 Les systèmes conjugués – Travaux du P<sup>r</sup> Claude Spino

En même temps que les tests sur les systèmes non-conjugués étaient réalisés, et les résultats négatifs observés, la synthèse de molécule comprenant une partie allylique conjuguée a été effectuée par le P<sup>r</sup> Spino. Un exemple des molécules que le P<sup>r</sup> Spino a préparées est présentée au schéma 1.11. L'expérience a été effectuée afin de mettre en évidence la possibilité du RIM dans ces systèmes. En effet, l'oxyde d'amine **1.3.6** dans l'acétone-*d*6 se réarrange en alcoxylamine **1.3.7** par RM à 90% en 72h à température ambiante. Et lorsque l'alcoxylamine **1.3.7** est mis en solution dans le méthanol-*d*4 celui-ci revient à la forme oxyde d'amine **1.3.6** à >90% en 10 jours. Dans l'eau lourde contenant 30% de méthanol-*d*4, la forme oxyde d'amine est obtenu à >98% en seulement 3 jours. Ces transformations sont suivies par RMN-<sup>1</sup>H avec des signaux caractéristiques pour chacune des deux formes **1.3.6** et **1.3.7**.



**Schéma 1. 11 : Cycle RM et RIM sur un système conjugué**

Les résultats obtenus à partir de l'oxyde d'amine **1.3.6** et de l'alcoxylamine **1.3.7** permettent de mettre en évidence le caractère réversible du réarrangement de Meisenheimer. En effet, en partant de l'alcoxylamine **1.3.7** obtenu par RM, nous avons pu revenir à la forme oxyde d'amine **1.3.6** simplement en changeant de solvant. Les ponts-H entre l'oxyde d'amine et les solvants protiques sont probablement à l'origine de la stabilité accrue des oxydes d'amine dans ces solvants. Ces derniers abaissent aussi

l'énergie de l'état de transition menant aux oxydes d'amines. Bien que nous ne soyons pas encore certains que les ratios observés soient les ratios à l'équilibre, nous pensons qu'il est peu probable que le RM et le RIM soient tous deux irréversibles mais favorisés chacun leur tour selon le solvant choisi. Il est plus probable que les ratios observés reflètent l'atteinte de l'équilibre.

**Tableau 1. 3 : Résultat pour RM et RIM sur le système allylique conjugué 1.3.6 et 1.3.7**

Entrée	Réarrangement	Solvant	Polarité relative <sup>44</sup>	Donneur pont H ( $\alpha$ ) <sup>45</sup>	Temps (h)	Conversion (%)
1	RM	Acétone- <i>d</i> 6	0.355	0.08	72	90
2	RIM	Méthanol- <i>d</i> 4	0.762	0.93	256	91
3	RIM	D <sub>2</sub> O/ CD <sub>3</sub> OD (3 :1)	1.000 <sup>(a)</sup>	1.17 <sup>(b)</sup>	72	>98

a) Polarité relative de l'eau b) Valeur  $\alpha$  de l'eau.

#### 1.4. Conclusion

Avec ce premier chapitre, nous avons pu voir que le réarrangement de Meisenheimer est réversible sur certains systèmes. Les systèmes ne comportant pas de conjugaison au niveau de la chaîne allylique donnent lieu à des réarrangements de Meisenheimer qui ne sont pas réversibles. Or les recherches du P<sup>r</sup> Claude Spino sur les systèmes comprenant de la conjugaison ont permis de mettre en évidence le caractère réversible du réarrangement de Meisenheimer. Notre hypothèse sur le RIM est ainsi confirmée, et un élargissement du sujet peut être envisagé et peut se diviser en deux points :

- Comprendre le RIM et les facteurs pouvant l'influencer. Le P<sup>r</sup> Spino est en train d'écrire un article sur les recherches effectuées sur le RIM et le type de substituant possédé par le groupement aromatique.
- Comme présenté dans l'introduction, un réarrangement sigmatropique réversible permettrait la synthèse d'un nouveau type d'interrupteur moléculaire. Ainsi une application possible du RIM,

avec la conjugaison et la déconjugaison du système allylique serait le développement d'un interrupteur moléculaire.

Comme les recherches sur le RIM ont été faites avec les structures du Pr Spino, je me suis concentrée sur le deuxième objectif, le développement d'un interrupteur moléculaire mettant en jeu le RIM, présenté dans le chapitre 2 de ce mémoire.

## CHAPITRE 2. APPLICATION DU RIM : SYNTHÈSE D'UN NOUVEL INTERRUPTEUR MOLÉCULAIRE

### 2.1. Introduction

Avec la preuve que le réarrangement de Meisenheimer est réversible, deux objectifs se sont illustrés dont celui de mettre en application le RIM sur des interrupteurs moléculaires. L'intérêt de la combinaison du RIM et des interrupteurs moléculaires est le contrôle de la position d'une double liaison (système allylique) au sein d'une molécule lui conférant deux formes distinctes avec des propriétés différentes. Les interrupteurs moléculaires ont été très étudiés ces dernières années et permettent de mettre en jeu plusieurs disciplines dans les sciences comme la conception de matériaux semi-conducteurs ou luminescent.<sup>46</sup> C'est un domaine qui a intéressé de nombreux chercheurs, notamment le Pr Jean-Pierre Sauvage qui a reçu le prix Nobel de chimie en 2016 pour ces travaux sur des interrupteurs moléculaires, aussi appelés machines moléculaires.<sup>46</sup>

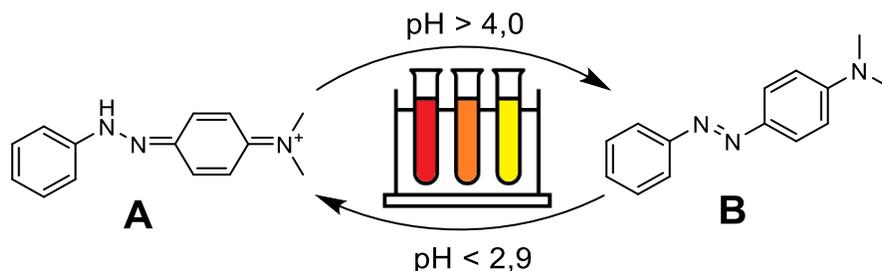
L'application que nous souhaitons développer pour mettre en jeu les résultats présentés dans le chapitre 1 est le développement d'un tout nouveau type d'interrupteur moléculaire, avec un réarrangement sigmatropique.

#### 2.1.1 Les interrupteurs moléculaires

Un interrupteur moléculaire est une molécule qui va osciller réversiblement entre deux ou plusieurs états, avec une forte modification d'une de ses propriétés (couleur, conductivité, structure, luminescence...). Cette modification va être induite par un stimulus extérieur comme un changement de température, une irradiation à la lumière ou un changement de pH, etc.<sup>46</sup>

Dans la vie d'un chimiste, les indicateurs colorés ou indicateurs de pH sont souvent les premiers interrupteurs moléculaires rencontrés. Selon le pH du milieu, l'indicateur a deux formes possibles : protoné ou non-protoné. Cette modification structurelle conduit à un changement de couleur du milieu. Le 4-diméthylaminoazobenzène, aussi communément appelé jaune de méthyle, est un exemple

d'indicateur de pH. Sa forme protonée A (schéma 2.1) a une couleur rouge pour des solutions avec des pH inférieur à 2.9, et sa forme neutre B (Schéma 2.1) a une couleur jaune pour des solutions avec un pH supérieur à 4.0. La zone de virage comprise entre 2.9 et 4.0 unités de pH sera de couleur orange.<sup>47</sup>

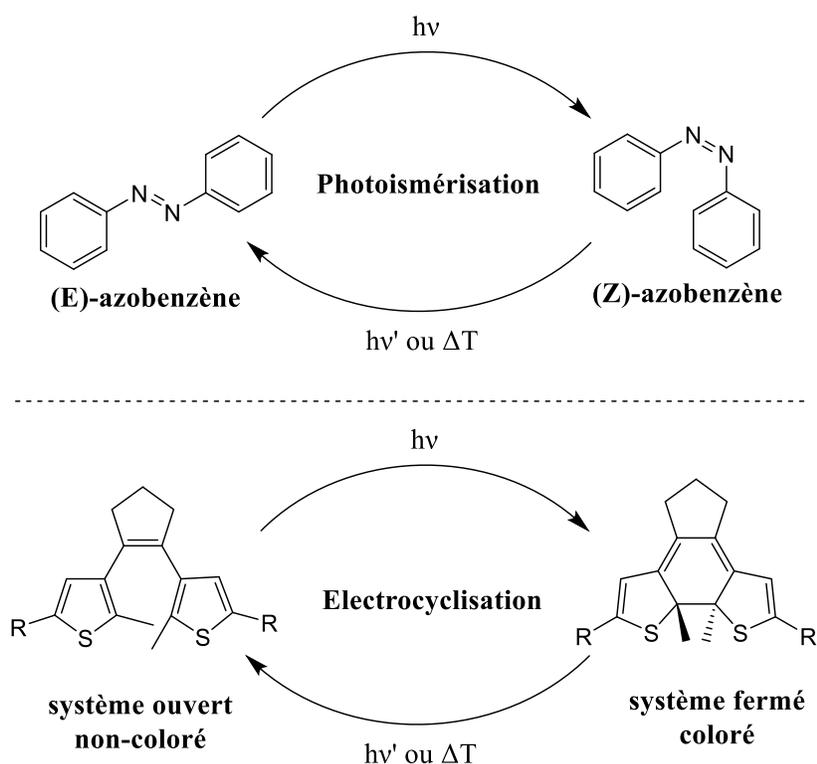


**Schéma 2. 1 : Indicateur de pH le 4-méthylaminoazobenzène**

Une des premières applications des indicateurs colorés est le titrage de solutions acido-basiques, cependant ce n'est pas leur seule application possible. En effet, étant des molécules colorées, ce caractère permet de diversifier leurs applications en tant que teinture pour tissus, comme pigments dans les cosmétiques, ou bien comme traceurs pour des milieux biologiques, ainsi que d'autres applications plus spécifique selon chaque indicateur.<sup>48</sup>

Les interrupteurs photochromiques, étant un autre type d'interrupteur, ont été fortement étudiés durant ces dernières années (schéma 2.2). L'irradiation à la lumière est utilisée comme stimulus pour induire une transformation de la molécule qui permet un changement des propriétés d'absorbance du système. Deux types de réactions lors de l'irradiation ont été développées, donnant deux types d'interrupteurs photochromiques (schéma 2.2) :

- Les azobenzènes avec une photoisomérisation et un changement entre la forme *Z* et *E* de la molécule. Cette isomérisation exerce une influence sur les propriétés d'absorbance de la molécule.<sup>49,50</sup>
- Les dithiényléthènes changent entre leur forme ouverte et fermée de la molécule via une électrocyclisation. Selon la forme de l'interrupteur, il va être possible d'observer une coloration (système fermé) ou une décoloration (système ouvert) du milieu.<sup>51</sup>

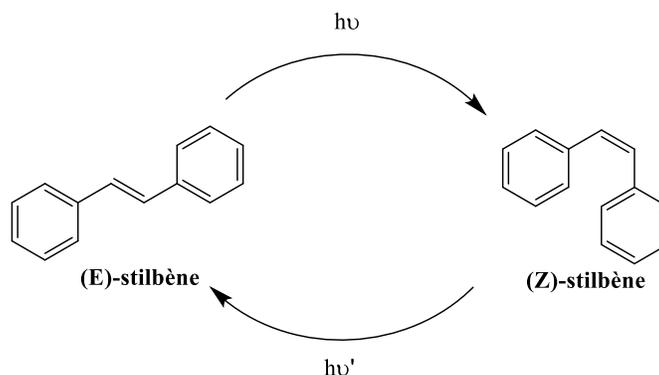


**Schéma 2. 2 : deux types d'interrupteurs photochromiques**

Avec un changement structural contrôlé induit par la lumière, les interrupteurs photochromiques sont particulièrement appliqués dans la synthèse de matériaux. Les propriétés subissant un changement lors de cette transformation<sup>52</sup> peuvent aller de sa couleur<sup>51</sup> à sa rigidité,<sup>49</sup> ou bien sa conductivité.<sup>50</sup> En général, les interrupteurs photochromiques ont une bonne résistance à la fatigue, permettant de faire un grand nombre de cycle entre les formes possibles de l'interrupteur avant de perdre en efficacité et de s'agréger.<sup>50,51</sup>

Notre objectif ici est de développer une nouvelle génération d'interrupteur moléculaire mettant en jeu le RIM. Le but est de pouvoir trouver un système permettant de contrôler la position d'une double liaison simplement en changeant de solvant. C'est le changement de position de la double liaison qui influencerait la ou les propriétés de l'interrupteur. À notre connaissance, aucun interrupteur de ce type n'existe dans la littérature.

Pour le développement de cette nouvelle génération d'interrupteur moléculaire, les systèmes stilbènes (schéma 2.3), connus pour être des interrupteurs photochromiques, ont été sélectionnés. La section qui suit passe en revue ces molécules d'intérêt.



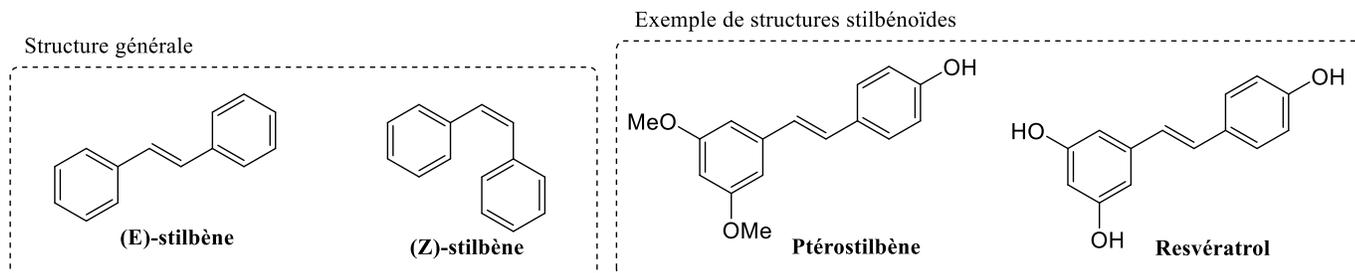
**Schéma 2.3 : Un autre interrupteur moléculaire : Les stilbènes**

### 2.1.2. Les stilbènes

Les stilbènes sont des molécules comprenant deux cycles aromatiques liés par un pont éthylène, permettant la conjugaison entre les deux noyaux.<sup>53</sup> La structure générale de cette catégorie de molécule (schéma 2.4) comprend deux isomères selon la géométrie de la double liaison : le (*E*)-stilbène et le (*Z*)-stilbène. Ces deux structures peuvent subir une photoisomérisation pour permettre la conversion de l'un en l'autre (schéma 2.3) et ainsi être considérées comme un système d'interrupteur moléculaire.

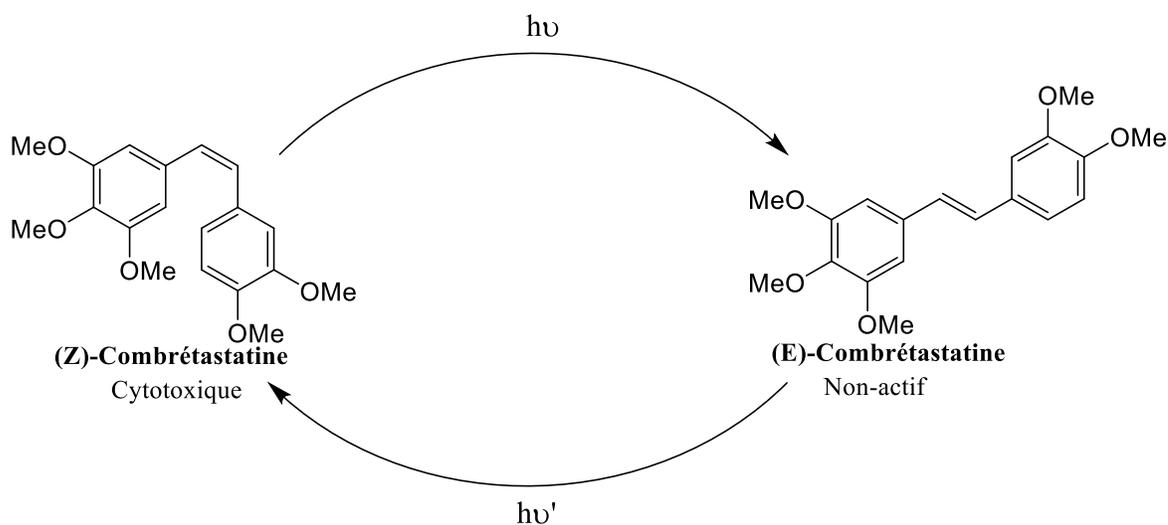
Ce n'est pas le seul intérêt de cette famille de molécule. En effet, les dérivés phénoliques (schéma 2.4) du stilbène sont reconnus pour avoir de multiples propriétés biologiques.<sup>53</sup> C'est le cas du resvératrol (schéma 2.4), stilbénoloïde biphenolique retrouvé dans plus de 100 espèces de plantes ou de fruits incluant les raisins, les bleuets ou encore les arachides.<sup>53-55</sup> C'est l'espèce la plus étudiée au sein de cette famille et de multiples propriétés biologiques ont été rapportées pour cette molécule au cours des dernières années. Notamment, il agit comme agent antitumoral,<sup>54-56</sup> anti-diabète,<sup>56</sup> anti-inflammatoire,<sup>55</sup> anti-oxydant<sup>55</sup> et neuroprotecteur dans certaines maladies neurodégénératives.<sup>56</sup> Malgré son utilité en tant que médicament multi-cible, des problèmes de faible solubilité et de biodisponibilité ont poussé les chercheurs à étudier les dérivés du resvératrol, en particulier certains de ses métabolites comme le ptérostilbène (schéma 2.4). Ce dernier possède des propriétés similaires au resvératrol (anti-cancer, anti-oxydant, ...) et se retrouve majoritairement dans les fruits comme les bleuets. Les différences notables

entre les deux espèces sont la solubilité et la biodisponibilité.<sup>57</sup> En effet, cela est dû à la présence des deux groupements méthoxyles augmentant la lipophilie et l'absorption du ptérostilbène.



**Schéma 2. 4 : famille des stilbènes et exemples de structures**

La diversité, aussi bien dans le nombre de molécules actives que dans leurs propriétés, fait des stilbènes une espèce attractive, intéressante à utiliser. Un autre exemple interpellant est la combrétastatine (schéma 2.5) isolé en premier par Pettit.<sup>58</sup> En effet, selon la conformation de la molécule, des propriétés biologiques sont observées ou non. L'isomère *Z* est un agent cytotoxique contre les cellules cancéreuses,<sup>59-61</sup> alors que l'isomère *E* est inactif. La photoisomérisation change ainsi les propriétés biologiques de la molécule, or la forme thermodynamiquement la plus stable est l'isomère *E*, favorisé dans la majorité des milieux.

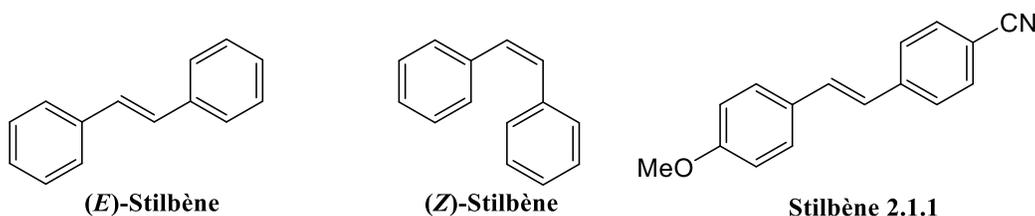


**Schéma 2. 5 : Photoisomérisation de la combréastatine**

Afin d'éviter cette isomérisation et ainsi n'avoir que la forme active de la molécule, des analogues, avec une structure plus rigide, ont été synthétisés. Ces derniers démontrent une activité biologique favorable. Une alternative pouvant être imaginée pour ne pas avoir recours à la modification du squelette de la molécule est le réarrangement sigmatropique. En combinant nos résultats positifs du chapitre 1 et les systèmes stilbènes, un nouveau type d'interrupteur moléculaire peut être imaginé.

### 2.1.3 Notre système stilbénoloïde cible

Les stilbènes ont été choisis comme structure de base étant donné leurs diverses propriétés intéressantes mais aussi leur mise en œuvre accessible au niveau de la chimie de synthèse. L'aspect de fluorescence du système notamment quand celui-ci est substitué (figure 2.1) nous a amené à choisir le stilbène **2.1.1** comme point de départ pour nos recherches. Les (*E*)- et (*Z*)-stilbènes ont des longueurs d'ondes d'absorbance et de fluorescence dans l'UV<sup>62</sup> (tableau 2.1), alors qu'avec le système push-pull de **2.1.1**, la fluorescence est déplacée dans le domaine du visible vers 434 nm.<sup>63</sup> Pour un interrupteur moléculaire cela est intéressant puisqu'observable à l'œil nu après excitation.



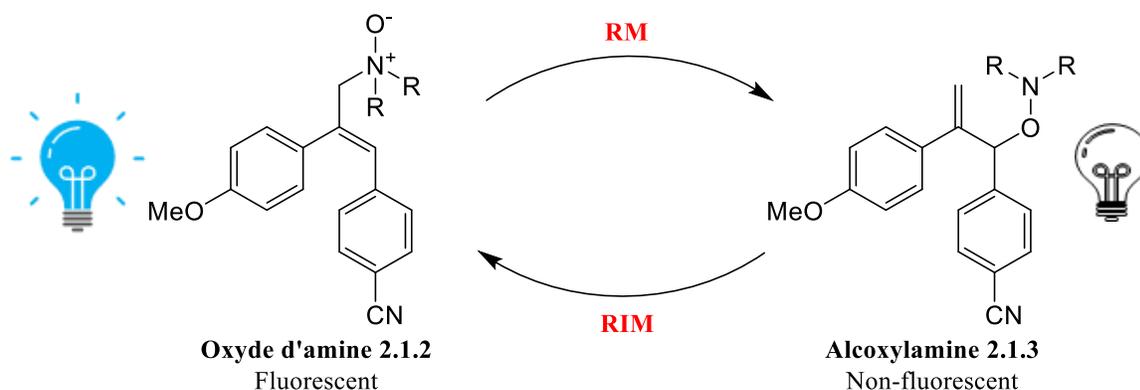
**Figure 2. 1 : Les systèmes push-pull**

**Tableau 2. 1 : Absorbance et fluorescence des systèmes stilbènes figure 2.1**

	( <i>E</i> )-Stilbène	( <i>Z</i> )-Stilbène	Stilbène 2.1.1
$\lambda_{\max}(\text{abs})$	295 nm <sup>a</sup>	277 nm <sup>a</sup>	343 nm <sup>b</sup>
$\lambda_{\max}(\text{fluo})$	350 nm <sup>a</sup>	353 nm <sup>a</sup>	434 nm <sup>b</sup>

a) Mesures effectuées en solution dans l'acétonitrile<sup>62</sup>. b) Mesures effectuées en solution dans le DMSO<sup>63</sup>

Avec un système contrôlant la position d'une double liaison comme le RIM, son application sur un squelette stilbénoloïde (schéma 2.6) permet une utilisation innovante de ces deux concepts. La forme oxyde d'amine **2.1.2** (stilbène) aura des propriétés fluorescentes alors que l'alcoylamine **2.1.3** (déconjugaison) n'en aura pas (ou aura des propriétés spectroscopiques très différentes).



**Schéma 2. 6 : Système stilbénoloïde cible**

Dans la suite de ce chapitre, les synthèses élaborées pour obtenir l'oxyde d'amine **2.1.2** vont être présentées ainsi que les résultats obtenus sur le test du cycle RM/RIM sur le système.

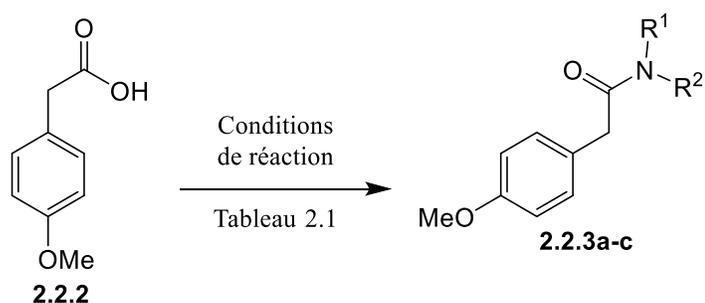
## 2.2. Synthèse du système stilbénoloïde cible.

### 2.2.1. Première approche vers le stilbénoloïde cible

Pour la synthèse du système stilbénoloïde cible **2.1.2**, la même stratégie de synthèse a été appliquée que pour la synthèse des oxydes d'amine non-conjugués (voir section 1.3). La structure générique cible est donc un stilbène comme le produit **2.1.2** avec une chaîne alkyle cyclique comme choix de groupement porté par l'azote.

La première tentative a été de synthétiser le système avec le groupement morpholine. Cependant des tentatives d'amidation de l'acide carboxylique commercialement disponible **2.2.2** n'ont pas permis l'obtention de l'amide désiré **2.2.3b** (schéma 2.7). Le produit de départ était totalement récupéré (entrée

2, tableau 2.2.). Une tentative d'insertion de la diméthylamine a aussi été expérimentée pour donner l'amide **2.2.3c** par réaction de condensation (schéma 2.7).<sup>64</sup> Le choix de ce groupement a été fait étant donné son faible encombrement stérique par rapport à la morpholine. Les mêmes résultats que pour l'amide **2.2.3b** ont été observés, donnant la récupération totale du produit de départ (entrée 3, tableau 2.2). Nous nous sommes donc orientés vers le groupement pyrrolidine comme amine cyclique (**2.2.3a**, entrée 1 tableau 2.2). D'ailleurs, ce groupement semble ralentir le RM, selon les résultats rapportés par le groupe de Yudin,<sup>27</sup> ce qui nous fait penser qu'il pourrait peut-être accélérer le RIM.



**Schéma 2. 7 : Tentative d'amidation de l'acide carboxylique 2.2.2**

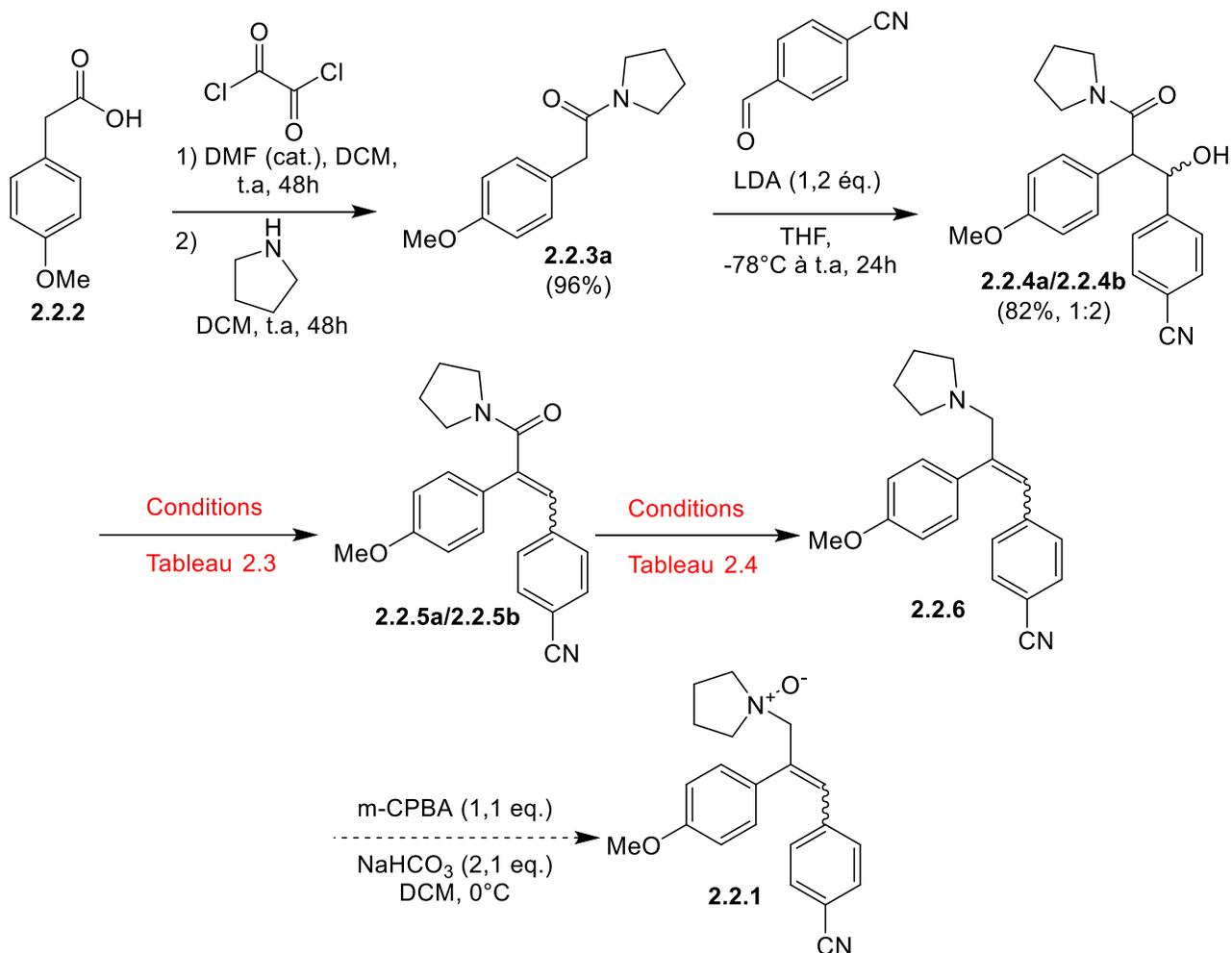
**Tableau 2. 2 : Conditions réactionnelles pour les tentatives d'amidation de l'acide carboxylique 2.2.2**

Entrée	-NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Conditions réactionnelles	Molécule finale	Rendement global (%)
1		1) Chlorure oxalyle (1.2 équiv.), DMF (cat), DCM, t.a. 2) Pyrrolidine (1.1 équiv), DCM, t.a.	2.2.3a	96
2		Morpholine (1.1 équiv.), DCC (1.2 équiv.), DCM, t.a	2.2.3b	-(a)
3		CDI (1.0 équiv.), DMAc, 160-165°C	2.2.3c	-(a)

a) Récupération du produit de départ 2.2.2. CDI = 1,1'-carbonyldiimidazole, DMAc = diméthylacétamide

Dans un premier temps, le groupement pyrrole a été introduit sur la première moitié du système stilbénoloïde à partir de l'acide carboxylique **2.2.2** commercialement disponible (schéma 2.8). La transformation comprend deux étapes ayant comme intermédiaire la formation d'un chlorure d'acyle non isolé. La première étape pour cette transformation est catalysée au DMF puisque ce dernier forme, avec le chlorure d'oxalyle, le réactif de Vilsmeier-Haack.<sup>65,66</sup> Comme le DMF est plus nucléophile que l'acide carboxylique face au chlorure d'oxalyle, et que le réactif de Vilsmeier formé est plus électrophile que le chlorure d'oxalyle, le DMF catalyse donc la chloration de l'acide carboxylique. Par la suite, la deuxième étape est la formation de l'amide **2.2.3a** par réaction avec la pyrrolidine, la molécule désirée a été obtenue avec 96% de rendement pour deux étapes.

Afin de commencer la construction du squelette stilbène, une réaction d'aldol entre l'amide **2.2.3a** et le 4-cyanobenzaldéhyde est effectuée pour donner le mélange de diastéréoisomères **2.2.4a** et **2.2.4b** avec un rendement global de 82% et un ratio diastéréomérique de 1 : 2. Cette première approche n'ayant pas abouti à la molécule choisie (*vide infra*), les centres stéréogènes n'ont pas été déterminés pour les différents diastéréoisomères. La dernière étape permettant la conjugaison entre les deux noyaux aromatiques est l'élimination du groupement hydroxyle formé dans l'étape précédente.



**Schéma 2. 8 : première voie de synthèse pour le système stilbénoloïde cible**

Différents types de conditions réactionnelles ont été mises en place dans le but d'éliminer le groupement hydroxyle de la molécule **2.2.4** pour donner le stilbène **2.2.5** (tableau 2.3). Dans un premier temps, en partant du mélange de diastéréoisomères de **2.2.4**, le groupement hydroxyle a été méthyloxy pour en faire un meilleur groupement partant. Puis, avec une base encombrée comme DBU, la molécule a subi une élimination type E2 afin de donner un seul des deux alcènes possibles **2.2.5a** à 18% (entrée 1, tableau 2.3). Dans le but d'augmenter le rendement pour cette étape, d'autres conditions réactionnelles ont été expérimentées, en ne prenant plus qu'un seul des deux diastéréoisomères **2.2.4b** (entrée 2). L'élimination du groupement hydroxyle et la formation de la double liaison peuvent être effectuées par une application surprenante de la réaction de Mitsunobu.<sup>67,68</sup> En n'ajoutant pas de pronucléophile, l'élimination de l'oxyde de triphénylphosphine permet la formation d'un carbocation qui subira une élimination E1 et donnera l'alcène désiré. L'obtention du mélange d'alcènes **2.2.5a** et **2.2.5b**, avec 93% de rendement

global, nous permet de mettre en évidence le passage par un intermédiaire carbocationique lors de la réaction. L'alcène majoritaire n'a pas été identifié et ces conditions n'ont pas été testées avec l'alcool **2.2.4a** car la synthèse n'a pas abouti à la molécule désirée.

**Tableau 2. 3 : Conditions réactionnelles pour élimination du groupement hydroxyle**

Entrée	Réactif de départ	Conditions réactionnelles	2.2.5a (%)	2.2.5b (%)	Rendement global (%)
1	<b>2.2.4a + 2.2.4b</b>	3) MsCl (1.2 équiv.), Et <sub>3</sub> N (3.0 équiv.), DCM, t.a. 4) DBU (3.0 équiv), DCM, 0°C à t.a.	18	-	18
2	<b>2.2.4b</b>	PPh <sub>3</sub> (1.5 équiv.), DIAD (1.3 équiv.), THF, 0°C à t.a	37	56	93

L'avant dernière étape de la synthèse de **2.2.1** est la réduction de l'amide **2.2.5** en amine tertiaire **2.2.6** de façon chimiosélective par rapport au groupement nitrile sur la molécule (schéma 2.8). Différents types de réduction ou d'agents de réduction ont été expérimentés afin de trouver des conditions favorables à cette étape (tableau 2.4). Dans un premier temps, des conditions standard de réduction ont été testées (entrées 1 et 2, tableau 2.4) avec le LiAlH<sub>4</sub> ou le DIBAL-H comme agent réducteur. Malheureusement, ces conditions de réaction n'ont pas été sélectives et le groupement nitrile a été partiellement réduit. Cela a pu être confirmé par la présence de signaux dans la région des aldéhydes lors des analyses des spectres RMN de suivi de la réaction.

Puisque les premiers essais n'ont pas démontré la sélectivité désirée, une autre approche a été sélectionnée : l'utilisation d'un agent activant l'amide pour en faire un intermédiaire plus réactif que le groupement nitrile. Nous avons exploité des recherches du P<sup>r</sup> Charette<sup>69</sup> sur la réduction sélective de la fonction amide (entrée 3). Le Tf<sub>2</sub>O a été utilisé pour venir activer la fonction amide qui, dans un second temps, peut être réduite de façon sélective par l'ester de Hantzsch (HEH). L'utilisation d'un autre agent réducteur (NaBH<sub>4</sub>)<sup>70</sup> a aussi été effectuée, toujours avec une activation au Tf<sub>2</sub>O (entrée 4). Ces deux tentatives n'ont pas démontré de résultats probants. Les traitements et analyses effectués pour ces réactions n'ont pas permis de déterminer si la réduction de l'amide a bien été effectuée par rapport au nitrile.

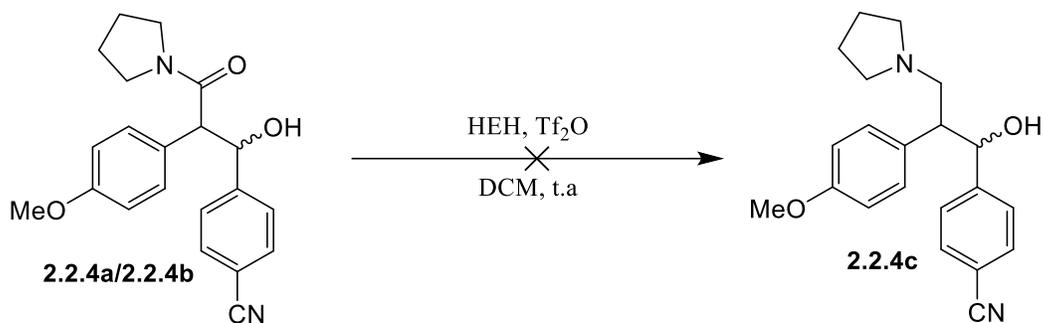
Un dernier essai réalisé est l'hydrosilylation catalysée au zinc(II) (entrée 5), les conditions réactionnelles ont été tirées des recherches du groupe de Beller.<sup>71</sup> Le but ici était de changer de source d'hydrure par rapport aux tests précédents. Toutefois, cette modification n'a pas fonctionné et le produit de départ a été totalement récupéré.

**Tableau 2.4 : Test de réduction amide 2.2.5 en amine 2.2.6**

Entrée	Réactif de départ	Conditions réactionnelles	Rendement 2.2.6 (%)
1	<b>2.2.5a</b>	LiAlH <sub>4</sub> (6.0 équiv), THF, 0°C à t.a, 2h	-( <sup>a</sup> )
2	<b>2.2.5a</b>	DIBAL-H (2.0 équiv), THF, 0°C	-( <sup>a</sup> )
3	<b>2.2.5b</b>	Tf <sub>2</sub> O (1.1 équiv.), HEH (2.5 équiv.), DCM, t.a, 4h	n.d
4	<b>2.2.5a</b>	Tf <sub>2</sub> O (1.1 équiv.), NaBH <sub>4</sub> (2.5 équiv.), DCM : THF (2 :1)	n.d
5	<b>2.2.5b</b>	Zn(OAc) <sub>2</sub> (0.1 équiv.), (EtO) <sub>3</sub> SiH (3 équiv.), THF, t.a, 24h	-( <sup>b</sup> )

a) Groupement nitrile partiellement réduit. b) Récupération du produit de départ.

Les amides **2.2.5a** et **2.2.5b** sont des molécules rigides possédant un système fortement conjugué entre les noyaux aromatiques et la fonction amide. Les tentatives de réduction n'ont peut-être pas fonctionné étant donné la grande stabilité de la molécule. Une dernière tentative de réduction a été faite en changeant le réactif de départ. Le mélange des alcools diastéréoisomériques **2.2.4a** et **2.2.4b** a été utilisé et les conditions de réduction du groupe de Charette ont été utilisées (schéma 2.9).<sup>69</sup> Les résultats obtenus suivent ceux de la réduction de l'amide **2.2.5b** (entrée 3, tableau 2.4) et ne permettent pas de déterminer si la fonction amide a été réduite. De plus, un plus grand mélange de produits a été observé durant le traitement de la réaction, rendant la purification encore plus difficile.



**Schéma 2. 9 : Tentative de réduction de l'alcool 2.2.4**

La voie de synthèse présentée dans le schéma 2.7 comporte 6 étapes avec une diversification possible à la première étape selon l'amine utilisée avec le chlorure d'acyle. Néanmoins, l'étape de réduction de l'amide **2.2.5** en amine **2.2.6** n'a présenté aucun résultat positif. Par conséquent, la stratégie pour obtenir l'oxyde d'amine **2.2.1** a dû être modifiée.

### 2.2.2. Synthèse optimisée du système stilbénoloïde cible

L'avant-dernière étape de la première stratégie de synthèse (schéma 2.8) pose des problèmes et ne permet pas son aboutissement, pourtant les étapes précédentes présentent de bons rendements. Pour ne pas repartir complètement à zéro, la première voie a été modifiée afin d'introduire le groupement amine plus loin dans la synthèse. La molécule de départ n'est plus un acide carboxylique transformé en amide, mais un ester **2.2.8** commercialement disponible (schéma 2.10). L'oxyde d'amine cible a légèrement varié : au lieu d'avoir un groupement pyrrolidine, deux groupements méthyles sont désormais portés par l'azote et donne la nouvelle cible **2.2.7**.

La première étape de cette nouvelle voie de synthèse (schéma 2.10) est une réaction d'aldol entre l'ester **2.2.8** et le 4-cyanobenzaldéhyde. Un mélange des diastéréoisomères **2.2.9a** et **2.2.9b** a été obtenu avec 96% de rendement global comme précédemment. Les centres stéréogènes n'ont pas été définis pour ce mélange, or à l'étape suivante un seul alcène a été obtenu.

Les conditions d'élimination du groupement hydroxyle ont été reprises de la première voie de synthèse. La réaction est en deux étapes avec méthylation de l'oxygène suivie de son élimination à l'aide d'une base encombrée comme DBU. Seul le (*E*)-stilbène **2.2.10** a été obtenu avec un rendement allant de 90 à 100% pour 2 étapes. Le mécanisme de cette réaction doit être E1<sub>cb</sub> si on se fie à la convergence des deux alcools

diastéréoisomériques vers un seul stéréoisomère de l'alcène. La configuration de la molécule a été déterminée par analyse DRX d'un des intermédiaires suivant de la synthèse (*vide infra*).

Une fois le squelette stilbène formé, l'objectif est d'introduire le groupement amine pour l'oxyder par la suite. Une stratégie similaire à la section précédente est mise en place, débutant par la réduction de l'ester **2.2.10** en alcool primaire **2.2.11**. L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée par Roxanne Lessard durant son stage. Par utilisation du DIBAL-H, l'ester a été réduit en alcool **2.2.11** avec 86% de rendement.

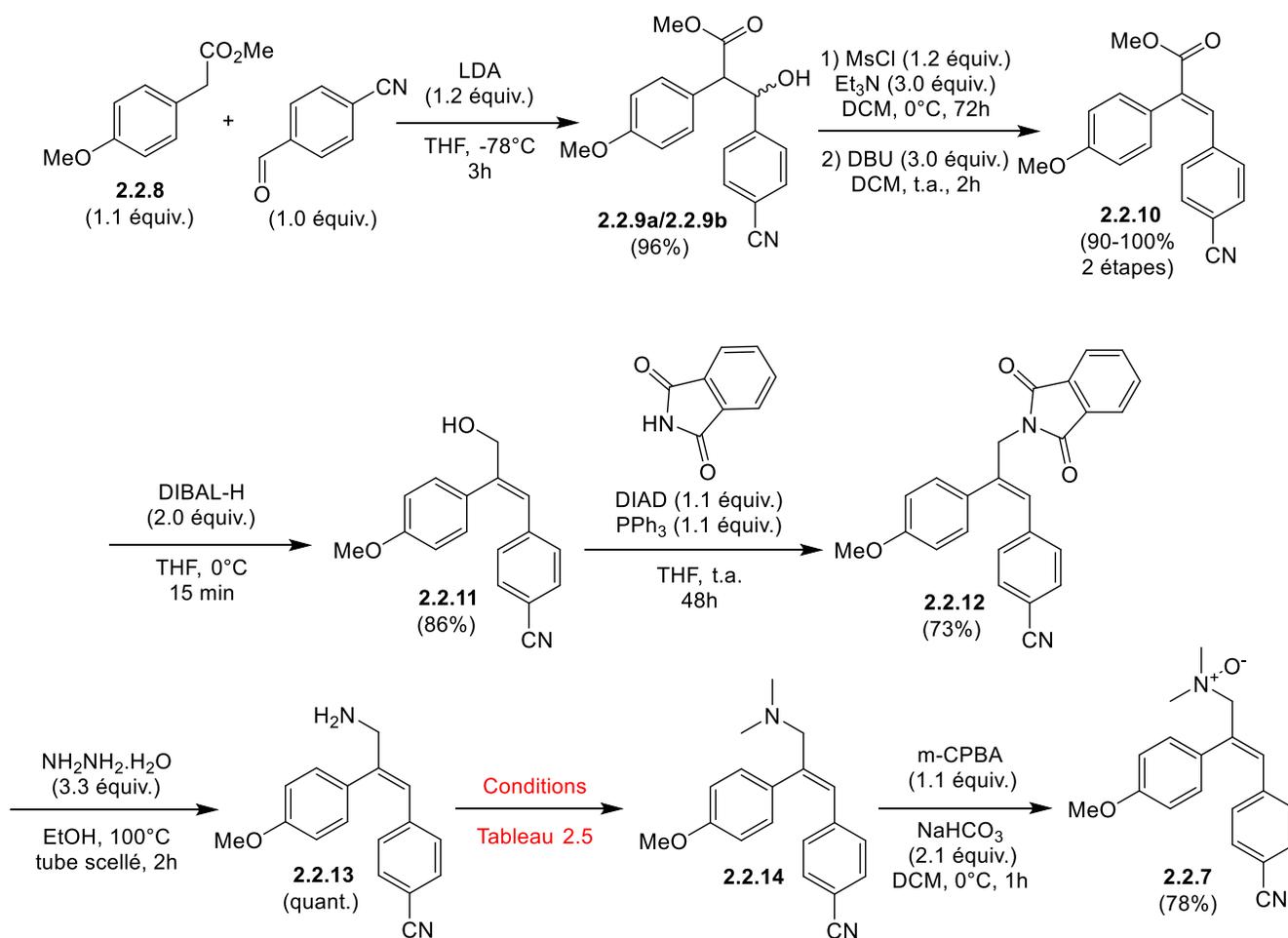
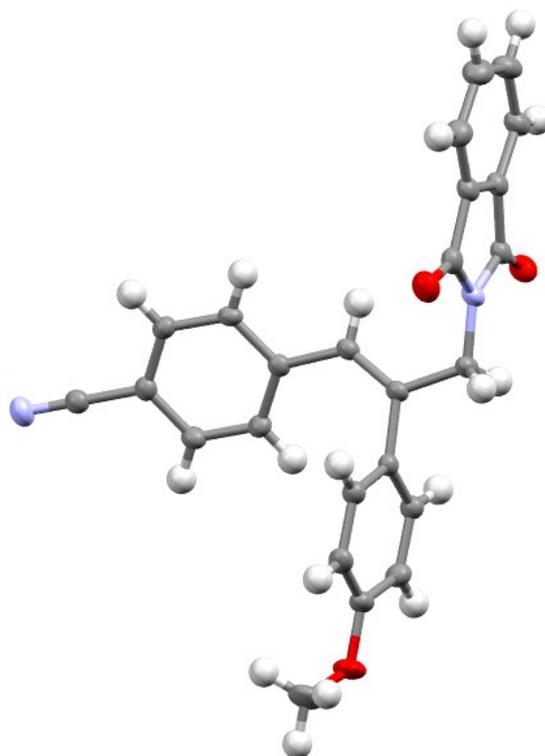


Schéma 2.10 : Synthèse optimisée du système stilbénoloïde cible 2.2.7

Une fois l'alcool obtenu, l'étape suivante est l'introduction d'une source d'azote afin de former une amine. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés de la synthèse de Gabriel,<sup>40</sup> comme dans la section 1.2.2 du premier chapitre. Le passage de la fonction alcool au phthalimide se fait par réaction de Mitsunobu. Les conditions réactionnelles sont issues de la littérature<sup>72</sup> et permettent l'obtention de la molécule **2.2.12** avec 73% de rendement. Le caractère cristallin de cette dernière a rendu possible une analyse DRX afin de déterminer la conformation du système. La molécule **2.2.12** est un stilbénolide avec les deux noyaux aromatiques du même côté de la double liaison (figure 2.2).

Cette géométrie de la molécule obtenue est surprenante puisqu'elle est souvent la forme la moins stable dans les stilbènes. Lors de la formation de la double liaison pour obtenir **2.2.10**, l'élimination du groupement mésylate se fait en présence d'un ester sur la molécule. Hypothétiquement, la fonction ester serait moins encombrante que le noyau aromatique avec le groupement méthoxyle. Lors de la formation de la double liaison, on aurait pensé obtenir le stilbène ayant le moins d'encombrement stérique et donc les noyaux aromatiques de chaque côté de la double liaison. Cette dernière géométrie permettrait un alignement des orbitales et une meilleure conjugaison des systèmes aromatiques.

Possible, dans la configuration *E*, les noyaux aromatiques présentent des interactions positives entre eux puisqu'ils ont chacun un groupement électroattracteur ou électrodonneur (push-pull), ce qui diminue l'effet répulsif de l'encombrement stérique et permet même de stabiliser la forme stilbène *E*. Comme on peut le voir sur la figure 2.2, une interaction des deux noyaux aromatiques est distinguée entre un hydrogène du noyau pauvre en électrons avec le noyau comportant le groupement méthoxyle riche en électrons.



**Figure 2. 2 : Image DRX du phthalimide 2.2.12**

Comme pour les premières structures présentées (section 1.2.2) le groupement phthalimide peut être facilement transformé en amine primaire par réaction avec de l'hydrazine monohydrate. Les conditions réactionnelles utilisées ont été inspirées de la même littérature pour le passage de l'alcool au phthalimide.<sup>72</sup> En effet, lors de la synthèse de dérivés de la combrétastatine, la même stratégie a été mise en place pour introduire un azote sur les molécules. Cette réaction de déprotection s'est avérée quantitative et a permis l'obtention de l'amine primaire **2.2.13**. Le produit brut réactionnel a été utilisé pour la suite de la synthèse, car lors de tentatives de purifications, l'amine primaire se dégrade. De plus, lors du parachèvement de la réaction, le produit secondaire **1.2.10** (schéma 1.6) a été totalement éliminé et laisse l'amine primaire **2.2.13** propre et utilisable pour la suite de la synthèse.

Afin d'obtenir l'oxyde d'amine **2.2.7**, la substitution de l'amine primaire **2.2.13** est nécessaire pour permettre l'oxydation de l'azote, sans quoi l'hydroxylamine correspondant sera formée à la place de la

molécule désirée. Pour ce faire, l'objectif est d'introduire deux groupements méthyles afin de former l'amine tertiaire **2.2.14**.

Dans un premier temps des conditions d'alkylation classiques ont été testées pour l'ajout des groupements avec l'iodure de méthyle (MeI) (entrée 1, tableau 2.5). La molécule désirée a été obtenue avec 19% de rendement seulement et un produit de suralkylation, le sel de triméthylammonium, a été isolé à hauteur de 27%. Dans le but d'améliorer ces premiers résultats, la base utilisée ( $K_2CO_3$ ) pour la réaction a été modifiée et le carbonate de césium ( $Cs_2CO_3$ ) a été sélectionné (entrée 2). Ce choix spécifique est motivé par l'effet césium reconnu sur les alkylations d'amines.<sup>73,74</sup> Ce dernier vient se coordonner sur le doublet d'électrons non liant de l'azote, diminuant son caractère nucléophile, empêchant la suralkylation et l'obtention de sels d'ammoniums quaternaires. Les résultats obtenus ne démontrent malheureusement pas cet effet et l'amine **2.2.14** n'a été isolée qu'avec 16% de rendement, alors que le sel de triméthylammonium correspondant a été obtenu avec 45% de rendement.

Ces faibles résultats, nous ont poussé à utiliser un autre type de réaction ne formant pas de produit secondaire comme le sel de triméthylammonium. Des conditions réactionnelles d'amination réductrice ont été mises en œuvre (entrée 3) afin d'empêcher la suralkylation. Ce type de réaction passe par un intermédiaire iminium ne permettant pas la suraddition des groupements à introduire sur la molécule. Dans notre cas, la source de méthyle est le formaldéhyde préparé *in-situ* par craquage du paraformaldéhyde. L'agent de réduction utilisé est le cyanoborohydrure de sodium ( $NaBH_3CN$ ) connu pour la réduction chimiosélective d'ions iminium. Ainsi, l'amine tertiaire **2.2.14** a été obtenue avec 85% de rendement, sans produit secondaire.

**Tableau 2. 5 : Conditions réactionnelles de méthylation de l'amine primaire 2.2.13**

Entrée	Conditions réactionnelles	<b>2.2.14 (%)</b>
1	MeI (2.0 équiv.), $K_2CO_3$ (3.3 équiv.) ACN, t.a, 2h	19 <sup>(a)</sup>
2	MeI (2.0 équiv.), $Cs_2CO_3$ (3.3 équiv.) CAN, t.a, 2h	16 <sup>(a)</sup>
3	a) Paraformaldéhyde (7.1 équiv.), MeOH, 65°C, 4h b) $NaBH_3CN$ (3.5 équiv.), 2h	85

a) Réaction de suralkylation et formation du sel d'ammonium à 27% (entrée 1) et 45% (entrée 2). Rendement corrigé.

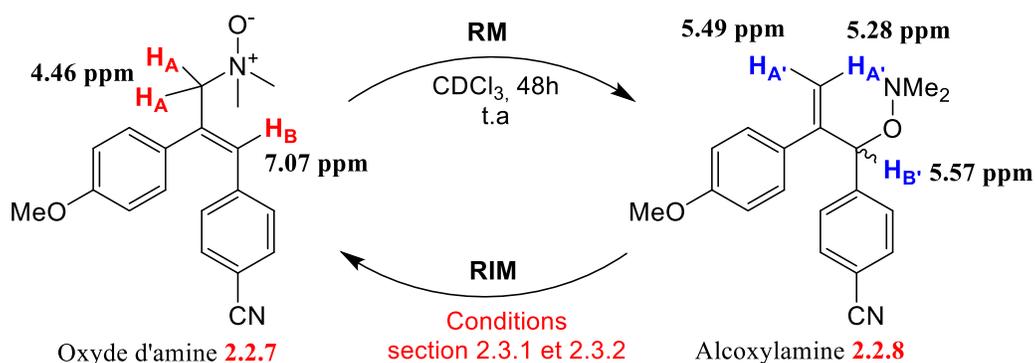
La dernière étape de cette voie de synthèse est l'oxydation de l'amine tertiaire **2.2.14** en oxyde d'amine **2.2.7**, Pour ce faire, le *m*-CPBA est utilisé comme agent d'oxydation et la molécule cible est obtenue avec 78% de rendement.

Cette stratégie de synthèse comporte deux étapes de plus que la première stratégie présentée, mais permet d'obtenir la molécule cible. Les deux étapes supplémentaires permettent l'introduction d'une source d'azote après l'étape de réduction qui posait des problèmes dans la première stratégie. De plus, le passage par l'amine primaire **2.2.13** apporte un point de diversification à la synthèse puisque différents types de groupements peuvent être ajoutés sur l'azote à l'étape suivante. La synthèse optimisée présente huit étapes avec un rendement global de 36 à 40% pour obtenir l'oxyde d'amine **2.2.7**.

### 2.3. Test du RM et RIM sur le système cible

Une fois la molécule cible **2.2.7** obtenue grâce à la stratégie de synthèse présentée à la section précédente, le moment était venu de débiter les tests sur le cycle RM/RIM (schéma 2.11). La mise en application du RM et RIM dans un système complexe comme le stilbénoloïde permet de gagner en compréhension sur le domaine d'utilisation de ce dernier et sur l'étendue du RIM en général. Dans notre cas, le but principal est de savoir si le RIM se fait bien sur des systèmes complexes mettant en jeu la conjugaison.

Dans un premier temps, l'oxyde d'amine **2.2.7** peut subir un réarrangement de Meisenheimer dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) donnant l'alcoxyamine **2.2.15** (schéma 2.11). Cette transformation est suivie par RMN- $^1\text{H}$  à température ambiante, avec des signaux spécifiques pour chaque isomère de constitution. Les protons en position  $\alpha$  de l'oxyde d'amine ( $\text{H}_A$ ) et celui de la double liaison dans le stilbénoloïde **2.2.7** ( $\text{H}_B$ ) sont les plus impactés lors du RM. Originellement à 7.07 ppm pour  $\text{H}_B$  et 4.46 ppm pour les  $2\text{H}_A$  dans l'oxyde d'amine **2.2.7**, le réarrangement en alcoxyamine **2.2.15** modifie significativement l'environnement de ces mêmes protons et donc leurs signaux respectifs. La déconjugaison des aryles transforme les  $\text{H}_A$  en protons d'alcène gem disubstitué ( $\text{H}_{A'}$ ) déblindant les signaux. Le proton  $\text{H}_B$  n'étant plus vinylique mais en position  $\alpha$  de l'oxygène de l'alcoxyamine, son signal va être relativement plus blindé ( $\text{H}_{B'}$ ). Les trois protons caractéristiques se retrouvent ainsi à 5.57 ppm, 5.49 ppm et 5.28 ppm, respectivement. Dans un solvant comme le  $\text{CDCl}_3$ , la déconjugaison du système prend environs 48 h pour fournir l'alcoxyamine **2.2.15** à près de 100%. Nous pensons qu'il s'agit d'un ratio de **2.2.7/2.2.15** des réactions à l'équilibre.



**Schéma 2. 11 : Cycle RM et RIM sur le stilbénoloïde 2.2.7**

Au niveau des tests pour le RIM, deux paramètres ont été variés pour comprendre leur influence sur le réarrangement. Dans un premier temps, le RIM a été effectué à différentes températures. Puis, au vu des résultats obtenus, le changement de solvant a été envisagé. Le solvant de « base » pour le RIM est le méthanol-*d*<sub>4</sub>. Nous pourrions alors comparer les temps de réaction avec ceux liés aux expériences du P<sup>r</sup> Spino (chapitre 1, section 1.3.2). Cependant, d'autres solvants protiques existent avec des caractères donneurs de pont-H plus ou moins élevés. Cette variation nous paraissait un choix cohérent vers la compréhension des paramètres pouvant influencer le RIM.

### 2.3.1. Influence de la température

Dans un premier temps, l'alcoxyamine a été dissoute dans le méthanol-*d*<sub>4</sub> à température ambiante et le réarrangement a été suivi par spectrométrie RMN-<sup>1</sup>H. Au bout de 42 jours, le ratio de **2.2.7** et **2.2.15** était de 55/45 (entrée 1, tableau 2.6 et figure 2.3). Le RIM a été suivi jusqu'à 63 jours, cependant il n'y avait plus d'évolution significative des ratios **2.2.7/2.2.15** (figure 2.3). Ces résultats sont les premiers obtenus pour le système stilbène et ont permis l'élaboration des autres expériences décrites par la suite.

Dans le but de voir l'influence de la température et éventuellement d'accélérer la réaction, deux autres expériences ont été réalisées à de plus hautes températures. L'alcoxyamine **2.2.15** a été solubilisée dans du méthanol-*d*<sub>4</sub> et l'échantillon a été maintenu à 38 °C. Le suivi du RIM a montré une accélération de ce dernier et une augmentation de la proportion de l'oxyde d'amine **2.2.7** par rapport à l'alcoxyamine **2.2.15** (entrée 2, tableau 2.6 et figure 2.3). Au bout de 14 jours, le ratio des produits était de 75 % en oxyde

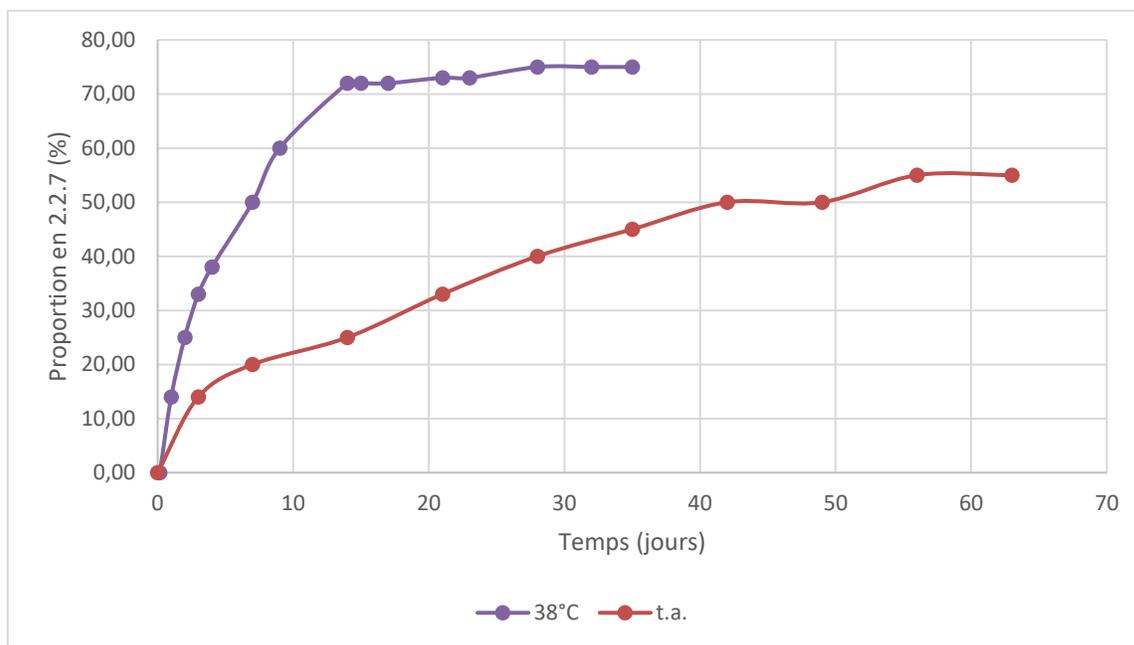
d'amine **2.2.7** et 25 % d'alcoylamine **2.2.15**. L'expérience a été continué pendant 20 jours supplémentaires mais les ratios sont restés inchangés (figure 2.3).

Pour voir si une plus haute température aurait un plus grand effet accélérateur sur le réarrangement, une solution d'alcoylamine **2.2.15** dans du méthanol-*d*4 a été portée à 65°C dans un tube scellé. Au bout de 4 jours de chauffage, une dégradation du produit a été observée par RMN-<sup>1</sup>H, rendant impossible le suivi du RIM.

**Tableau 2. 6 : Influence de la température sur le RIM de 2.2.15 vers 2.2.7**

Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (jours)	Ratio <b>2.2.7/2.2.15</b>
1	CD <sub>3</sub> OD	25	42	55/45
2	CD <sub>3</sub> OD	38	14	75/25 <sup>(a)</sup>
3	CD <sub>3</sub> OD	65	4	_ <sup>(b)</sup>

a) Produit secondaire non comptabilisé b) Dégradation, suivi par RMN impossible



**Figure 2. 3 : Evolution du pourcentage d'oxyde d'amine 2.2.7 lors du suivi du RIM à différentes températures**

Une dégradation partielle de l'échantillon a aussi été observée pour l'expérience à 38 °C. Des signaux parasites sont apparus dans la zone de suivi du RIM sur le spectre RMN-<sup>1</sup>H, rendant la détermination du ratio **2.2.7/2.2.15** moins précise. L'hypothèse ici est que la température apporte de l'énergie au milieu réactionnel, permettant une accélération du RIM. Cependant, l'apport énergétique n'étant pas exclusif au RIM : des réactions parasites, non observées à température ambiante, ont aussi lieu et deviennent majoritaires quand la température est trop élevée. Alternativement, le produit du RIM, c'est-à-dire l'alcoylamine **2.2.7**, peut être thermiquement instable et se dégrader avec le temps.

En comparant l'évolution de la proportion en oxyde d'amine **2.2.7** durant le RIM, dans le méthanol-*d*<sub>4</sub> à température ambiante (courbe rouge, figure 2.3) et à 38°C (courbe violette, figure 2.3) les effets apportés par la température sont notables. L'apport énergétique représenté par l'augmentation de température permet une accélération du RIM. En partant du postulat que l'alcoylamine et l'oxyde d'amine sont en l'équilibre, ce dernier peut être atteint plus rapidement avec l'élévation de la température. Ce phénomène peut être observé avec la comparaison de l'évolution du ratio de **2.2.7** sur la figure 2.3. À température ambiante (courbe rouge), l'évolution du ratio est lente avec des changements faibles au bout de 42 jours, mais pas de palier prouvant l'atteinte de l'équilibre. Alors que pour l'expérience à 38°C (courbe violette), au bout de 14 jours il n'y a plus d'évolution au niveau du ratio de **2.2.7** et un palier se dessine, nous permettant de supposer que l'équilibre peut possiblement être atteint.

Par rapport aux résultats obtenus pour le suivi du RIM à température ambiante, l'augmentation de la température nous a permis d'accélérer significativement le réarrangement. Cependant, même lors d'une faible hausse de la température, des réactions parasites sont observées, rendant moins évident le suivi du RIM. Avec ces résultats mitigés et la volonté d'en apprendre plus sur le RIM, la modification d'un autre paramètre pour son suivi nous a paru un choix cohérent : la nature du solvant.

### 2.3.2. Influence des solvants :

Dans le but d'accélérer le RIM, la modification du solvant utilisé lors du suivi du réarrangement a été envisagé. Pour éviter toute dégradation du produit ou l'apparition de réactions parasites, nous avons effectué ces expériences à température ambiante.

Le solvant de base utilisé dans nos tests sur le RIM est la version deutérée du méthanol. Ce choix a été motivé par le caractère polaire et surtout protique du méthanol, ayant une polarité relative de 0.762 et une capacité de donneur de pont-H de 0.93 défini par le paramètre  $\alpha$  (entrée 1, tableau 2.7). Dans des recherches sur l'énergie de solvation et les paramètres pouvant l'influencer, le P<sup>r</sup> Kamlet définit des tables pour les facteurs solvatochromiques,<sup>45</sup> dont l'échelle  $\alpha$  définissant la capacité d'un solvant à donner un proton dans une liaison de type pont-H avec le soluté.<sup>45</sup>

Nos hypothèses pour favoriser le RIM se basent sur la capacité du solvant à stabiliser la forme oxyde d'amine par polarité mais surtout par pont-hydrogène. Des recherches sur les différents types de solvants avec une forte capacité de pont-H, nous ont mené à vouloir tester d'autres solvants que le méthanol. Les candidats sélectionnés possédant une meilleure polarité et un facteur  $\alpha$  plus important sont le trifluoroéthanol (TFE) et l'hexafluoroisopropanol (HFIP) (entrées 2 et 3). Les atomes de fluor dans ces solvants hydroxylés viennent modifier leurs propriétés. L'effet de l'électronégativité des atomes de fluor la polarisation du le lien O-H, conférant au solvant un caractère « acide » plus important.<sup>75</sup>

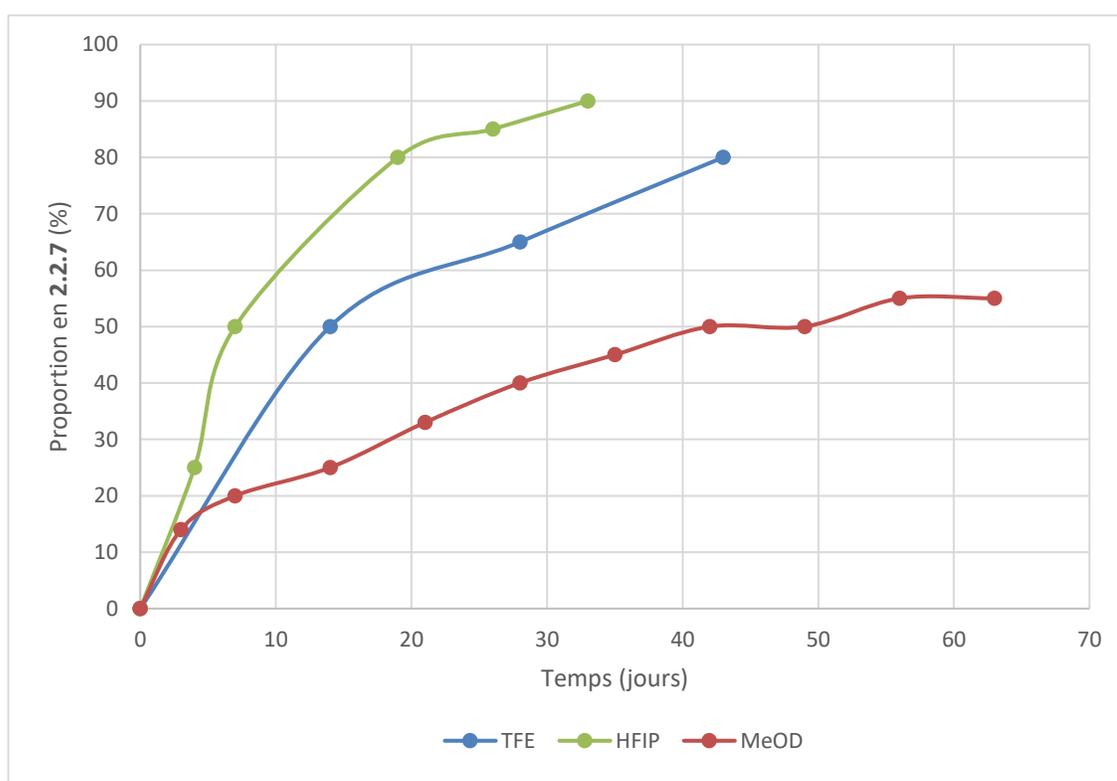
Deux nouveaux tests ont été réalisés avec les solvants fluorés cités plus haut pour voir leur influence sur le RIM. L'alcoylamine **2.2.15** a été dissoute soit dans le TFE ou le HFIP, à température ambiante pour ne pas favoriser de réaction parasites. Les versions deutérées des solvants n'ont pas été utilisées car trop dispendieuses pour les tests. Le suivi RMN des échantillons a alors été fait dans le méthanol-*d*<sub>4</sub> après évaporation des solvants fluorés. Nous présumons que le ratio observé n'aura pas changé dans les minutes que l'échantillon aura passé dans le méthanol-*d*<sub>4</sub>, au vu de la lenteur du RIM dans ce solvant. Le suivi du réarrangement a toujours été effectué par RMN-<sup>1</sup>H, avec les mêmes signaux présentés au début de la section 2.3, et est représenté à la figure 2.4.

Pour le test réalisé dans le TFE, le ratio **2.2.7/2.2.15** était de 80/20 au bout de 43 jours (entrée 2, tableau 2.7). L'autre expérience avec le solvant HFIP, a mené à un ratio **2.2.7/2.2.15** de 90/10 au bout de 33 jours (entrée 3). En comparant ces résultats avec ceux du test fait dans le méthanol-*d*<sub>4</sub>, on peut observer une accélération notable du RIM, ainsi qu'une augmentation du pourcentage en **2.2.7**.

**Tableau 2. 7 : Résultats du RIM pour les tests des différents solvants protiques à 25°C**

Entrée	Solvant	Temps (jours)	Ratio 2.2.7/2.2.15 (%)	Polarité relative <sup>44</sup>	pK <sub>a</sub> (H <sub>2</sub> O) <sup>76</sup>	Donneur pont-H ( $\alpha$ ) <sup>45</sup>
1	CD <sub>3</sub> OD	42	55/45	0.762 <sup>(b)</sup>	15.5 <sup>(b)</sup>	0.93 <sup>(b)</sup>
2	TFE <sup>(a)</sup>	43	80/20	0.898	12.4	1.51
3	HFIP <sup>(a)</sup>	33	90/10	1.068	9.3	1.96

a) Suivi RMN fait dans le CD<sub>3</sub>OD. b) Données pour le méthanol non deutéré



**Figure 2. 4 : Evolution du pourcentage de 2.2.7 lors du suivi du RIM dans différents solvants protiques à 25°C**

La différence au niveau des résultats obtenus pour les trois solvants permet de mettre en évidence l'influence des ponts-H sur le RIM. En effet, plus le paramètre  $\alpha$  du solvant est élevé, plus le RIM se fait rapidement et, surtout, plus le ratio 2.2.7/2.2.15 augmente. Avec toujours la même supposition que le RM est à l'équilibre, on peut supputer que la stabilisation du produit final, ici l'oxyde d'amine, va être favorisée grâce au pont-H fait entre la molécule et le solvant. En regardant l'aspect des courbes de l'évolution de la proportion de 2.2.7 (figure 2.4), et bien qu'on ne puisse pas conclure sans ambiguïté à

l'atteinte d'un équilibre pour les solvants testés, il nous semble que ces ratios reflètent deux espèces en équilibre.

Au cours des tests réalisés en variant les solvants, aucune dégradation des échantillons n'a été observée durant le suivi du RIM à température ambiante. Ainsi, le changement de solvant paraît un meilleur paramètre à varier plutôt que la température, qui induit une dégradation quand celle-ci est élevée. L'expérience utilisant l'HFIP comme solvant présente les résultats les plus intéressants avec un ratio d'oxyde d'amine **2.2.7** et d'alcoylamine **2.2.15** de 90/10 au bout de 33 jours, avec des spectres RMN clairs n'indiquant aucune dégradation.

L'utilisation de la version non-deutérée des solvants fluorés et la mise en œuvre du suivi par RMN a pu induire certaines erreurs sur les résultats obtenus. Afin de pouvoir suivre le réarrangement, le solvant fluoré a été évaporé dans le but de solubiliser l'échantillon dans du méthanol-*d*<sub>4</sub> pour le suivi par RMN-<sup>1</sup>H. Lors de l'étape d'évaporation, une très faible augmentation de la température a été mise en place, pendant un court laps de temps, pour favoriser l'élimination du TFE ou HFIP. Cependant, connaissant l'effet de la température sur le RIM, il est improbable que cette faible augmentation de température ait pu exercer une influence significative sur celui-ci. Néanmoins, ne voulant pas trop induire d'autres effets que le changement de solvant, des analyses RMN ont été effectuées en évaporant partiellement le solvant fluoré. La présence de signaux correspondant au solvant fluoré a alors été observée sur les spectres RMN, mais cela n'a pas réellement perturbé leur analyse car il n'y a pas de superposition entre ces signaux-là et ceux des molécules d'intérêt. Si la possibilité se présente, refaire les expériences avec la version deutérée des solvants TFE et HFIP permettrait de valider l'effet seul du solvant et d'effectuer un suivi plus facile par RMN-<sup>1</sup>H.

Le test de différents solvants protiques a permis de mettre en évidence l'influence de la force des ponts-H sur le RIM. Plus le paramètre  $\alpha$  est important pour un solvant, plus le RIM est accéléré et plus le ratio de l'oxyde d'amine **2.2.7** est augmenté. Cela peut potentiellement s'expliquer par la force des ponts-H qui peuvent se faire entre le solvant et le soluté, avec une force accrue quand le solvant a un fort caractère donneur de pont-H ( $\alpha$ ). Les hypothèses formulées par rapport à la stabilisation de la forme oxyde d'amine afin de rendre réversible le réarrangement de Meisenheimer sont validées, grâce aux tests effectués.

Un autre solvant qui peut être envisagé pour voir l'influence des ponts-H sur le RIM est l'eau. En effet, avec sa capacité à effectuer deux liaisons hydrogènes avec une seule molécule de solvant, l'eau paraît un candidat incontournable. Le but est de voir si une augmentation de la quantité de site pouvant effectuer une liaison hydrogène accélère encore plus le RIM et favorise la forme oxyde d'amine.

Un problème se pose pour les molécules organiques puisque celles-ci n'ont généralement pas une très bonne solubilité dans l'eau. Afin de pouvoir effectuer un test de l'influence de l'eau sur le RIM, une modification de la structure de l'oxyde d'amine **2.2.7** doit être effectuée pour rendre la molécule soluble dans ce nouveau solvant.

#### 2.4. Solubilisation de la molécule cible dans l'eau

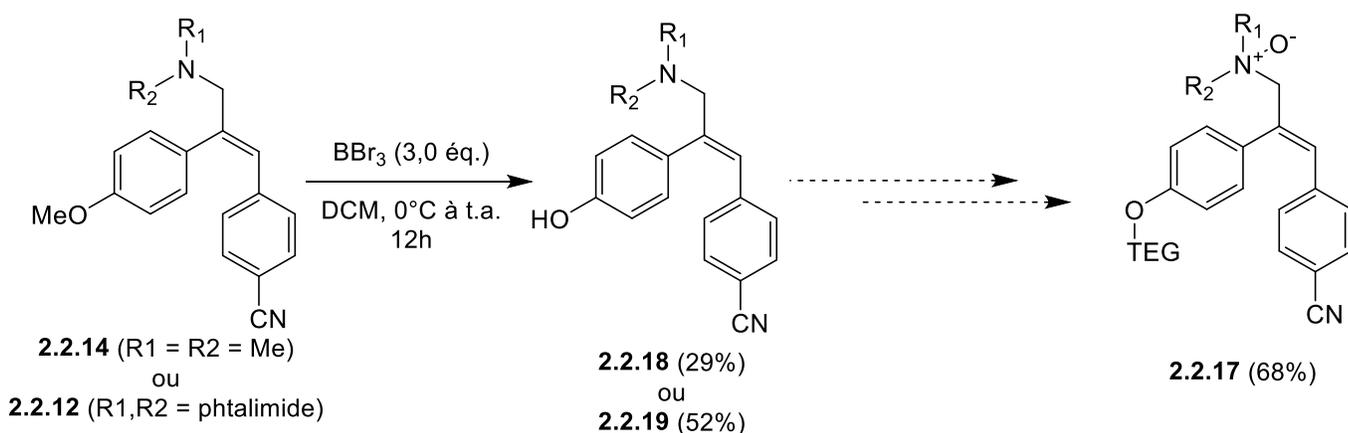
En comparant les paramètres  $\alpha$ , la polarité relative et le  $pK_a$  des différents solvants protiques discutés dans la section 2.3 avec ceux de l'eau (tableau 2.8), on remarque que les solvants fluorés présentent des paramètres solvatochromiques plus élevés par rapport à l'eau. Or, possédant deux sites donneurs de ponts-H, cette particularité serait intéressante à exploiter pour voir si en augmentant la quantité de liaisons hydrogènes, possiblement fait avec le soluté, cela accélérerait de façon significative le RIM.

**Tableau 2.8 : Paramètres solvatochromiques des solvants protiques testés pour le RIM**

Entrée	Solvant	Polarité relative <sup>44</sup>	$pK_a(H_2O)$ <sup>76</sup>	Donneur pont-H ( $\alpha$ ) <sup>45</sup>
1	MeOH	0.762	15.5	0.93
2	TFE	0.898	12.4	1.51
3	HFIP	1.068	9.3	1.96
4	H <sub>2</sub> O	1.000	15.8	1.17

La stratégie adoptée pour rendre la molécule soluble dans l'eau est le remplacement du groupe méthoxyle du système stilbène « push-pull » par un groupement pouvant solubiliser la molécule dans l'eau. Nous nous sommes tournés vers des polymères solubles dans l'eau de type polyéthylène glycol (PEG) pour répondre à notre problématique. En choisissant la grosseur de la chaîne de ce dernier, cela permet de ne pas trop encombrer la molécule avec un polymère à faible poids moléculaire.

Dans un premier temps, pour pouvoir introduire le groupement PEG, nous devons enlever le méthoxyle de la molécule. La première étape vers la solubilisation dans l'eau du système est donc une *O*-déméthylation. Pour ce faire, le tribromure de bore ( $\text{BBr}_3$ ) a été utilisé, permettant l'application de conditions réactionnelles douces allant de  $0^\circ\text{C}$  à température ambiante.<sup>77,78</sup> Ces conditions ont été testées sur deux intermédiaires de la synthèse permettant l'obtention de l'oxyde d'amine **2.2.7** (schéma 2.12).



**Schéma 2. 12 : Stratégie de solubilisation du système stilbénoloïde**

Afin de ne pas trop rallonger la synthèse déjà mise en place (schéma 2.10 section 2.2.2), la première tentative de *O*-déméthylation de l'arylméthyléther a été effectuée sur l'amine tertiaire **2.2.14** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ , schéma 2.12) et le phénol correspondant **2.2.18** a été obtenu avec 29 % de rendement (entrée 1, tableau 2.9).

Lors du parachèvement de la réaction, un produit secondaire a été isolé, ressemblant fortement au phénol désiré mais ayant un décalage des signaux en RMN- $^1\text{H}$ . Notre hypothèse est que lors du traitement de la réaction, l'azote de l'amine tertiaire peut complexer les sels de bore dans la solution. Le bore a une affinité équivalente pour l'azote et l'oxygène permettant cette complexation, d'où l'obtention d'un produit secondaire ressemblant au phénol désiré. Des tentatives de traitement du produit secondaire ont été effectuées pour briser les liens N-B, mais malheureusement aucun résultat significatif permettant l'obtention de la molécule désirée **2.2.18** à partir de cette intermédiaire n'a été observé.

Une deuxième tentative de *O*-déméthylation a été effectuée sur l'intermédiaire phthalimide **2.2.12** ( $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{phtalimide}$ , schéma 2.13). La fonction imide permet une délocalisation du doublet d'électrons de l'azote

sur les deux carbonyles rendant l'azote moins nucléophile et moins disponible pour faire des liens avec le bore. Ainsi le phénol désiré **2.2.19** a été obtenu avec 52 % de rendement, sans obtention du produit secondaire (entrée 2, tableau 2.9).

**Tableau 2.9 : Test de *O*-déméthylation sur différents intermédiaires**

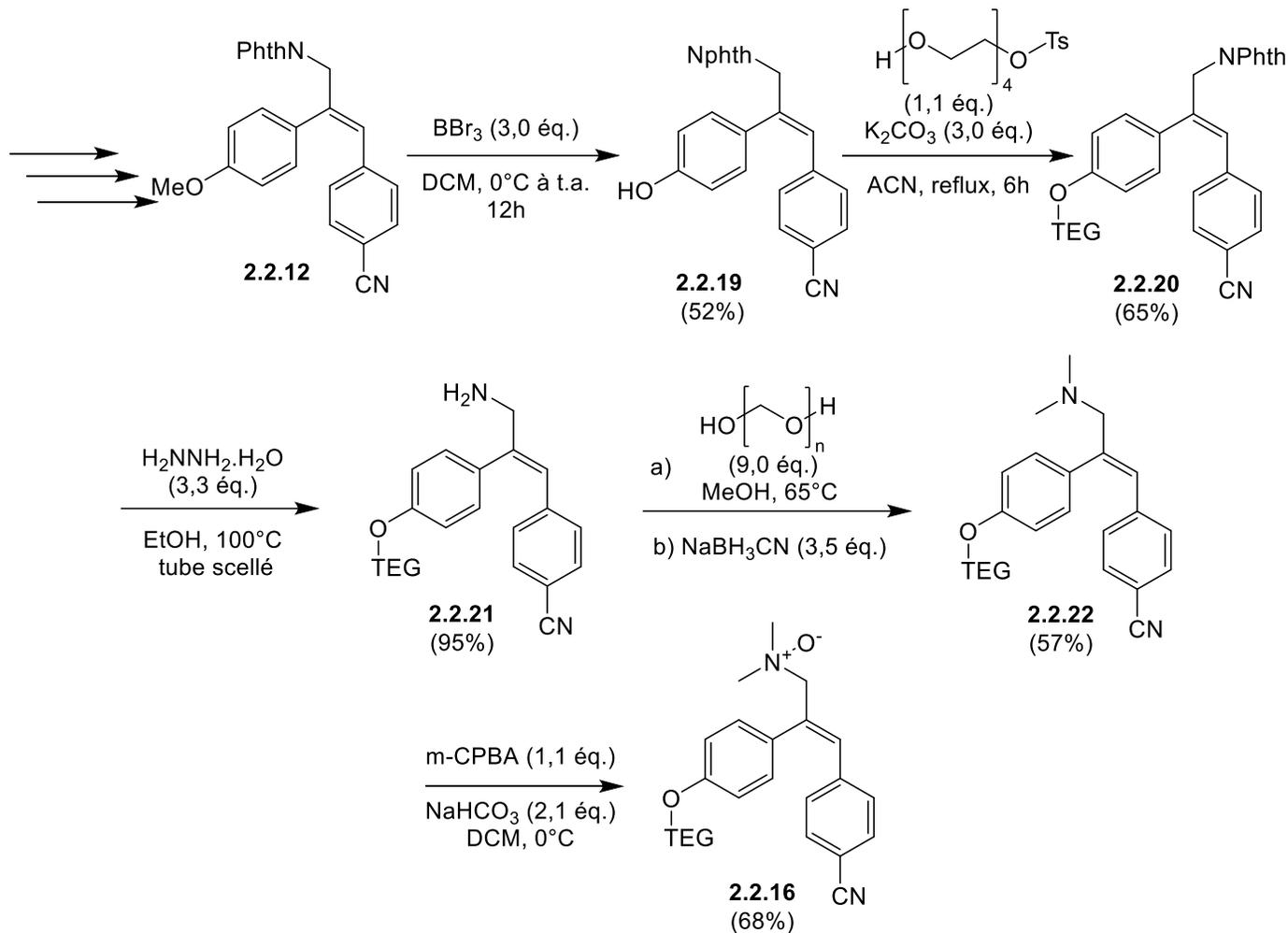
Entrée	Molécule de départ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Molécule obtenue <sup>(a)</sup> (rendement)
1	<b>2.2.14</b>	Me	Me	<b>2.2.18</b> (29%) <sup>(b)</sup>
2	<b>2.2.12</b>	Phtalimide		<b>2.2.19</b> (52%)

a) Conditions réactionnelles : BBr<sub>3</sub> (3 équiv.), DCM, 0°C à 25°C, 12h b) Produit secondaire aussi isolé, probablement des sels de bore

Une fois le phénol **2.2.19** obtenu, le groupement tétraéthylène glycol (TEG) a été introduit sur l'oxygène par substitution nucléophile (schéma 2.13). L'oligomère du PEG avec quatre motifs éthylène glycol a été choisi par rapport à la supposition de sa capacité à solubiliser le système stilbène dans l'eau, sans trop perturber nos analyses avec l'ajout d'une chaîne trop importante. Ainsi, la molécule **2.2.20**, comprenant le groupement TEG, a été obtenue avec 65 % de rendement.

Par la suite les mêmes étapes de synthèse présentées dans la section 2.2.2 ont été effectuées afin d'obtenir l'oxyde d'amine **2.2.16** (schéma 2.13). Après l'ajout du TEG, la fonction phtalimide est enlevée de la molécule par réaction avec l'hydrazine monohydrate, pour donner l'amine primaire **2.2.21** avec 95% de rendement. Une double amination réductrice avec du paraformaldéhyde ayant comme agent réducteur le NaBH<sub>3</sub>CN est mise en place pour venir introduire les deux groupements méthyles sur l'azote. L'amine tertiaire **2.2.22** a été obtenue avec 57% de rendement. L'étape finale de cette synthèse est l'oxydation de l'amine tertiaire **2.2.22** en oxyde d'amine **2.2.16** par le *m*-CPBA donnant la molécule désirée avec 68 % de rendement.

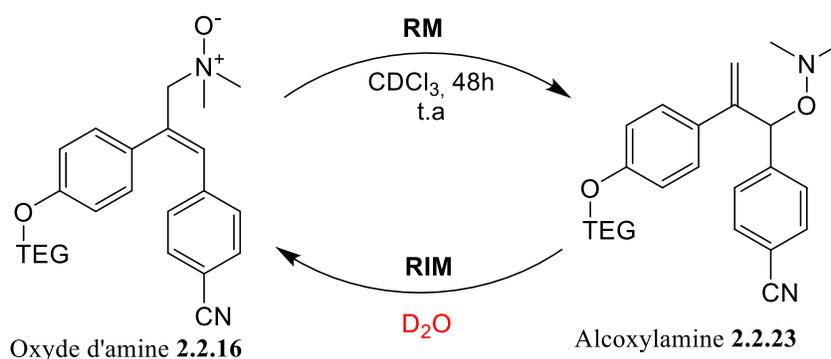
Au niveau de la mise en œuvre de la voie de synthèse présentée dans la section 2.2.2, après l'ajout de l'oligomère, aucun problème particulier n'a été relevé malgré la présence d'un groupement pouvant solubiliser la molécule dans l'eau. Les rendements obtenus pour les étapes de synthèse ont diminué mais restent tous supérieur à 50%. De plus, l'introduction du groupement TEG n'a rajouté que deux étapes supplémentaires à la synthèse déjà existante.



**Schéma 2. 13 : Synthèse du système stilbénoloïde 2.2.16**

Afin de tester le RIM dans le  $\text{D}_2\text{O}$ , l'oxyde d'amine est dans un premier temps solubilisé dans du  $\text{CDCl}_3$  pour donner l'alcoylamine **2.2.23**, par réarrangement de Meisenheimer avec une conversion totale au bout de 48h (schéma 2.14). Le test du RIM sur l'alcoylamine **2.2.23** a été effectué en mettant en solution la molécule dans du  $\text{D}_2\text{O}$ . Une des premières choses qui a été observée lors de la solubilisation de la molécule est l'obtention d'un échantillon avec un aspect blanc laiteux (trouble). Lors des précédents tests avec les solvants organiques, les échantillons étaient toujours limpides. Or ici, l'aspect trouble de l'échantillon a été un premier signe que la solubilisation n'est pas complète. Le suivi du RIM a tout de même été commencé avec l'échantillon, mais les analyses  $\text{RMN-}^1\text{H}$  n'ont pas été concluantes. Les signaux de la molécule n'apparaissent que faiblement sur les analyses par rapport aux signaux du solvant, rendant le suivi du RIM difficile, avec des signaux non-distinguables.

Aucune conclusion n'a pu être faite sur l'influence de l'eau sur le RIM car notre tentative de solubilisation de l'alcoxyamine **2.2.23** n'a pas fonctionné. Ainsi, il nous a été impossible de savoir si augmentation du nombre de site pouvant faire des ponts-H accélère le RIM. Par manque de temps, aucune nouvelle tentative de solubilisation de l'alcoxyamine dans l'eau n'a été faite. Cependant, une piste qui pourrait être développée est l'utilisation d'un oligomère du PEG plus important pouvant potentiellement venir solubiliser totalement la molécule dans l'eau.



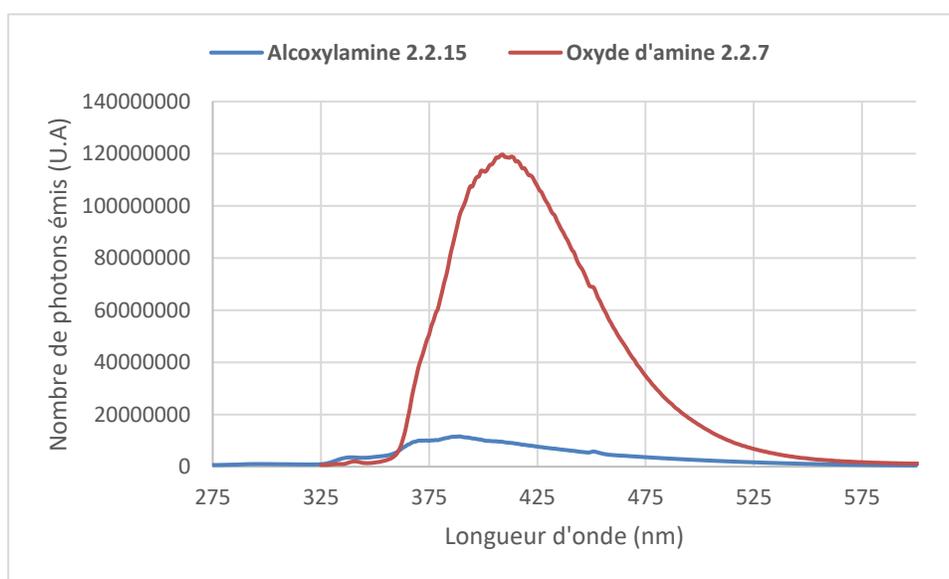
**Schéma 2. 14 : Cycle RM et RIM avec un système soluble dans l'eau**

## 2.5. Fluorescence du système stilbénique cible

Une fois les différents tests effectués sur notre système cible pour démontrer la possibilité de convertir l'oxyde d'amine **2.2.7** en alcoxyamine **2.2.15** et inversement, des analyses sur la fluorescence de ces deux molécules ont été effectuées. En effet, le squelette stilbénique a été choisi pour son application possible en tant qu'interrupteur moléculaire. Dans notre cas, l'application du RIM sur le système permettrait de passer d'une molécule fluorescente (l'oxyde d'amine **2.2.7**) vers une molécule non-fluorescente (l'alcoxyamine **2.2.15**).

Afin de vérifier notre hypothèse d'interrupteur moléculaire appliqué au RIM, des spectres de fluorescence des molécules cibles **2.2.7** et **2.2.15** ont été obtenues. Le solvant utilisé pour les analyses est l'acétonitrile puisque ce dernier ne possède pas de bande d'absorbance pouvant interférer avec celles de nos molécules. Une analyse qualitative a été réalisée pour l'oxyde d'amine **2.2.7** et l'alcoxyamine **2.2.15**, deux solutions ayant la même quantité de matière pour chaque espèce ont été réalisées. Les longueurs d'ondes associées au maximum d'absorbance pour l'oxyde d'amine **2.2.7** et l'alcoxyamine **2.2.15** ont été déterminées avec

les solutions décrites en amont. Une différence notable peut déjà être observé avec un  $\lambda_{\max}$  de 236 nm pour l'alcoylamine **2.2.15** et un  $\lambda_{\max}$  de 309 nm pour l'oxyde d'amine **2.2.7**. Une fois l'excitation des deux espèces **2.2.15** et **2.2.7** réalisées à ces longueurs d'ondes spécifiques, les spectres de fluorescences correspondants peuvent être obtenus (figure 2.5). L'oxyde d'amine **2.2.7** possédant un système de noyaux aromatiques conjugués par une liaison  $\pi$  est censée posséder des propriétés fluorescentes plus importantes que l'alcoylamine qui n'a pas la conjugaison des deux noyaux aromatiques. Les analyses de fluorescences de ces deux espèces a permis de mettre en évidence cette différence. En effet, l'oxyde d'amine **2.2.7** (courbe rouge) démontre une fluorescence maximale à 410 nm avec une excitation d'un nombre significatif de photons comptés par le détecteur de l'appareil. Pour l'alcoylamine **2.2.15** (courbe bleue) l'excitation de l'espèce n'illustre que de faibles propriétés de fluorescence de la molécule, par rapport à l'oxyde d'amine **2.2.7**.



**Figure 2. 5 : Spectre de fluorescence de l'oxyde d'amine et de l'alcoylamine**

Avec les résultats obtenus pour les spectres de fluorescence des espèces **2.2.7** et **2.2.15**, il a été mis en évidence le caractère d'interrupteur moléculaire de notre système cible stilbénoloïde appliqué au RIM. En effet, la forme oxyde d'amine **2.2.7** avec le système de noyaux aromatique conjugués (système fermé) démontre une fluorescence significative, alors que l'alcoylamine **2.2.15** avec le système ouvert ne justifie pas de ces propriétés.

## CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

L'hypothèse de départ qui a été formulée est par rapport à la réversibilité du réarrangement de Meisenheimer (RM). En effet, théoriquement, ce réarrangement est supposé à l'équilibre, ce qui permet de penser que la transformation peut s'effectuer dans les deux sens possibles.

Dans un premier temps, des structures avec des systèmes allyliques non-conjugués ont démontré une limitation à notre hypothèse. Aucune transformation de l'alcoxylamine vers l'oxyde d'amine n'a été observée (schéma 2). En revanche, avec la synthèse d'oxydes d'amines possédant un groupement allylique conjugué, le réarrangement de Meisenheimer a mis en évidence la déconjugaison du système et par la suite la conversion de l'alcoxylamine vers l'oxyde d'amine a pu être démontrée.

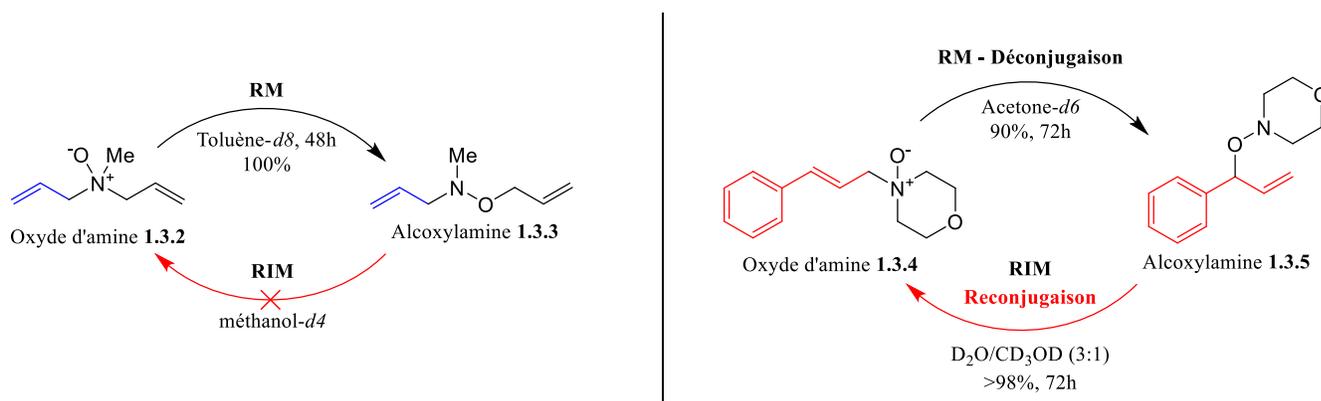
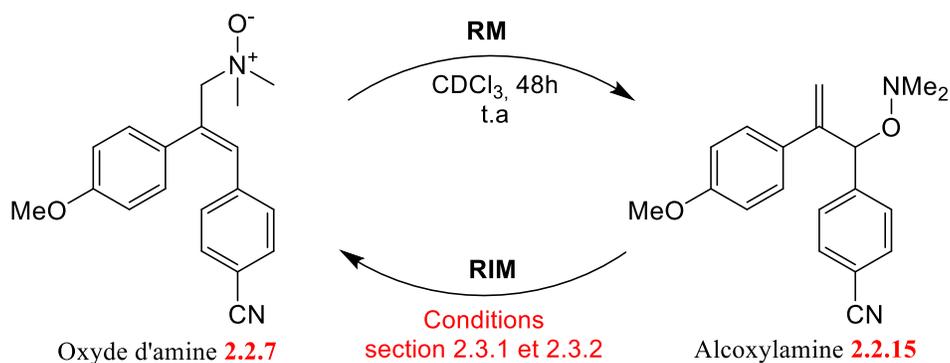


Schéma C. 1 : Résultats du cycle RM et RIM sur les structures du chapitre 1

Cette preuve de réversibilité du RM, avec une conjugaison/déconjugaison du système allylique a permis une application de ce dernier dans les interrupteurs moléculaires. En effet, en prenant un système type stilbène possédant des propriétés fluorescentes, un nouveau type d'interrupteur moléculaire peut être développé en y appliquant le cycle RM/RIM (schéma 3).



**Schéma C. 2 : Cycle RM et RIM du système stilbénoloïde 2.2.7**

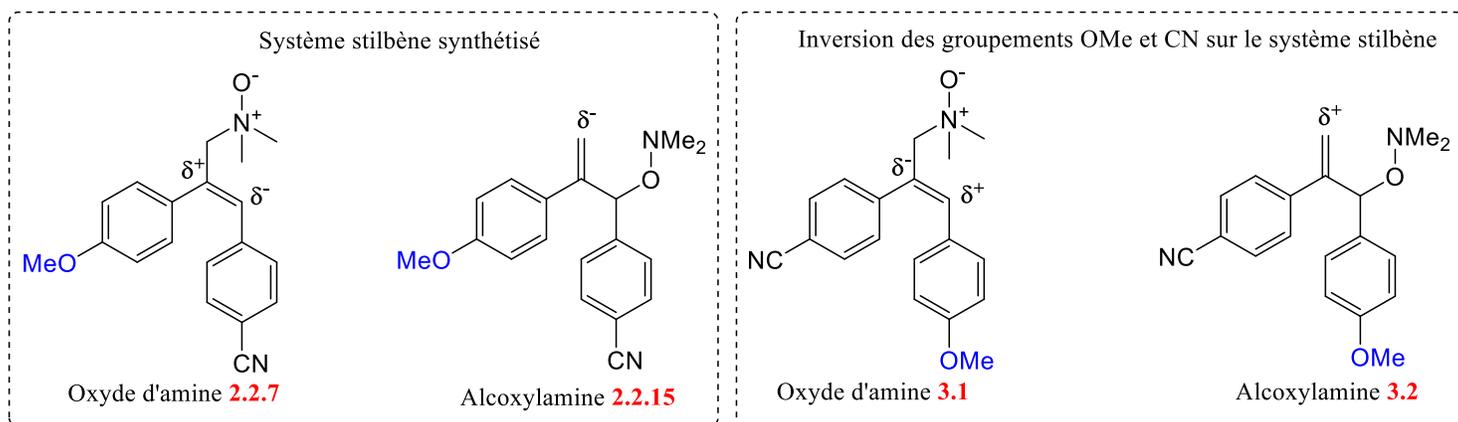
En partant du postulat que le RM est à l'équilibre, nous avons voulu démontrer qu'en utilisant des solvants protiques, la forme oxyde d'amine était privilégiée grâce à des ponts-H entre le solvant et la molécule. Pour ce faire, le stilbène **2.2.7** a été synthétisé pour tester ces hypothèses. Différents solvants organiques protiques ont été testés sur la transformation de l'alcoylamine **2.2.15** vers l'oxyde d'amine **2.2.7**, ainsi que la variation de la température dans l'un des solvants. La modification de ces deux paramètres a mis en évidence l'accélération du RIM et l'augmentation de la proportion en oxyde d'amine **2.2.7** lorsque la température était augmentée ou lorsqu'un solvant avec un fort caractère donneur de pont-H ( $\alpha$ ) était utilisé (HFIP). Pour les tests de modification de la température, une dégradation ainsi que des réactions parasites ont été observées lors de l'augmentation du paramètre.

Le test du RIM dans un solvant protique non-organique, comme l'eau, a été envisagé. Des problèmes de solubilité n'ont pas permis l'exploitation de ce solvant, malgré une tentative de modification de la structure de **2.2.7** pour rendre la molécule soluble dans l'eau.

La réversibilité du réarrangement de Meisenheimer, ainsi que son application pour le développement d'un interrupteur moléculaire ont pu être démontrés à travers les différentes expériences réalisées. Cependant, étant au début d'un sujet qui n'a jamais été exploité en littérature, beaucoup de choses restent à faire, notamment au niveau de la partie preuve d'équilibre du RM, car nous avons pu montrer une réversibilité du réarrangement de Meisenheimer mais pas son équilibre.

Pour mes travaux sur le système stilbène, le test de l'eau comme solvant pour le RIM est à continuer en changeant de groupement solubilisateur de la molécule. Une suggestion du P<sup>r</sup> Yves Dory est l'utilisation de cyclodextrine pour encapsuler notre système afin de le rendre soluble dans l'eau.

Un autre souci associé à l'utilisation du stilbène **2.2.7** est la lenteur du RIM malgré le changement de solvant. En effet, plusieurs semaines sont nécessaires pour atteindre une proportion de 90% en **2.2.7**. Les raisons ne sont pas encore connues mais nous pensons que l'effet stérique est en partie responsable. De plus, les formes de résonances des systèmes stilbènes synthétisés **2.2.7** et **2.2.15** mettent en évidence une charge partielle  $\delta^-$  au niveau du carbone impliqué dans le RM et RIM. Cette charge partielle négative vient déstabiliser l'attaque de l'hétéroatome pour le RM et RIM, défavorisant les réarrangements, puisque le site est nucléophile. Si les substituants des noyaux aromatiques sont inversés (molécules **3.1** et **3.2**, schéma 4), les effets et les charges partielles s'inversent. Avec les structures **3.1** et **3.2**, le carbone mis en jeu dans le RM et RIM possède un caractère électrophile qui pourra favoriser les réarrangements. Ainsi, pour voir si cette inversion des groupements exercerait une influence sur la vitesse du RIM, la synthèse de l'oxyde d'amine **3.1** devrait être envisagée.



**Schéma C. 3 : Formes de résonance pour les molécules 2.2.7 et 2.2.15**

Le réarrangement inverse de Meisenheimer ainsi que la preuve d'équilibre du système restent un sujet sous exploité en chimie et permet donc de pouvoir développer plusieurs sujets autour de ces principes, notamment par rapport à son champ d'application.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- (1) Kumar, S.; Kumar, V.; Singh, S. P. Sigmatropic Rearrangements. In *Pericyclic Reactions*; Elsevier, 2016; pp 77–144. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803640-2.00003-8>.
- (2) Dinda, B. *Essentials of Pericyclic and Photochemical Reactions*, 1st ed. 2017.; Lecture Notes in Chemistry; Springer International Publishing: Imprint: Springer: Cham, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45934-9>.
- (3) Fischer, E.; Jourdan, F. Ueber Die Hydrazine Der Brenztraubensäure. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 2241–2245. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602141>.
- (4) Fischer, E.; Hess, O. Synthese von Indolderivaten. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17* (1), 559–568. <https://doi.org/10.1002/cber.188401701155>.
- (5) Robinson, B. The Fischer Indole Synthesis. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (4), 373–401. <https://doi.org/10.1021/cr60224a003>.
- (6) Colomer, I.; Velado, M.; Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. From Allylic Sulfoxides to Allylic Sulfenates: Fifty Years of a Never-Ending [2,3]-Sigmatropic Rearrangement. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (24), 14201–14243. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00428>.
- (7) Rayner, D. R.; Miller, E. G.; Bickart, P.; Gordon, A. J.; Mislow, K. Mechanisms of Thermal Racemization of Sulfoxides<sup>1</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (13), 3138–3139. <https://doi.org/10.1021/ja00965a048>.
- (8) Braverman, S.; Stabinsky, Y. The Rearrangement of Allylic Trichloromethanesulphenates. *Chem. Commun. Lond.* **1967**, No. 6, 270–271. <https://doi.org/10.1039/C19670000270>.
- (9) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. Reversible 1,3 Transposition of Sulfoxide and Alcohol Functions. Potential Synthetic Utility. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (19), 4956–4957. <https://doi.org/10.1021/ja00748a075>.
- (10) Evans, D. A.; Andrews, G. C. Nucleophilic Cleavage of Allylic Sulfenate Esters. Mechanistic Observations. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (10), 3672–3674. <https://doi.org/10.1021/ja00765a092>.
- (11) Evans, D. A.; Andrews, G. C. Allylic Sulfoxides. Useful Intermediates in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7* (5), 147–155. <https://doi.org/10.1021/ar50077a004>.
- (12) *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*; Rojas, C. M., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, 2015.
- (13) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. Thermal Racemization of Allylic Sulfoxides and Interconversion of Allylic Sulfoxides and Sulfenates. Mechanism and

- Stereochemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (18), 4869–4876. <https://doi.org/10.1021/ja01020a021>.
- (14) Tang, R.; Mislow, K. Rates and Equilibria in the Interconversion of Allylic Sulfoxides and Sulfenates. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (7), 2100–2104. <https://doi.org/10.1021/ja00710a051>.
- (15) Overman, L. E.; Petty, C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. Preparation and Diels-Alder Reactions of 1,3-Dienes Containing Both Sulfur and Nitrogen Substituents. Complete Orientational Control by the Acylamino Group. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (20), 6335–6337. <https://doi.org/10.1021/ja00358a037>.
- (16) Meisenheimer, J. Über eine eigenartige Umlagerung des Methyl-allyl-anilin- *N*-oxyds. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1919**, *52* (8), 1667–1677. <https://doi.org/10.1002/cber.19190520830>.
- (17) Meisenheimer, J.; Greeske, H.; Willmersdorf, A. Über das Verhalten von Allyl- und Benzyl-aminoxiden gegen Natronlauge. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1922**, *55* (2), 513–522. <https://doi.org/10.1002/cber.19220550232>.
- (18) Haake, Paul.; Miller, W. B.; Tyssee, D. A. The Amount of  $\pi$ -Bonding in Phosphorus-Oxygen and Sulfur-Oxygen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (17), 3577–3578. <https://doi.org/10.1021/ja01071a047>.
- (19) Dobado, J. A.; Martínez-García, H.; Molina; Sundberg, M. R. Chemical Bonding in Hypervalent Molecules Revised. 2. Application of the Atoms in Molecules Theory to  $Y_2XZ$  and  $Y_2XZ_2$  ( $Y = H, F, CH_3$ ;  $X = O, S, Se$ ;  $Z = O, S$ ) Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (13), 3156–3164. <https://doi.org/10.1021/ja9828206>.
- (20) Stefan, T.; Janoschek, R. How Relevant Are S=O and P=O Double Bonds for the Description of the Acid Molecules  $H_2SO_3$ ,  $H_2SO_4$ , and  $H_3PO_4$ , Respectively? *Mol. Model. Annu.* **2000**, *6* (2), 282–288. <https://doi.org/10.1007/PL00010730>.
- (21) Lindquist, B. A.; Dunning, T. H. The Nature of the SO Bond of Chlorinated Sulfur–Oxygen Compounds. *Theor. Chem. Acc.* **2014**, *133* (2), 1443. <https://doi.org/10.1007/s00214-013-1443-8>.
- (22) Davies, S. G.; Smyth, G. D. Asymmetric Synthesis of (R)-Hexane-1,5-Diol and (R)-Hex-3-Ene-1,5-Diol via a Tandem Asymmetric Conjugate Addition / Stereospecific Meisenheimer Rearrangement Protocol. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (4), 1001–1004. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(96\)00102-4](https://doi.org/10.1016/0957-4166(96)00102-4).
- (23) Bao, H.; Qi, X.; Tambar, U. K. Catalytic Enantioselective [2,3]-Rearrangements of Amine *N*-Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (5), 1206–1208. <https://doi.org/10.1021/ja110500m>.

- (24) Watson, M. P.; Overman, L. E.; Bergman, R. G. Kinetic and Computational Analysis of the Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Allylic Trichloroacetimidate Rearrangement: Development of a Model for Enantioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (16), 5031–5044. <https://doi.org/10.1021/ja0676962>.
- (25) Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermeicz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia, I. G. Modeling Rate-Controlling Solvent Effects. The Pericyclic Meisenheimer Rearrangement of *N*-Propargylmorpholine *N*-Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (20), 7615–7631. <https://doi.org/10.1021/ja042227q>.
- (26) Szabó, A.; Galambos-Faragó, Á.; Mucsi, Z.; Timári, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermeicz, I. Solvent-Dependent Competitive Rearrangements of Cyclic Tertiary Propargylamine *N*-Oxides. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (4), 687–694. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300461>.
- (27) Liew, Sean. K.; Kaldas, S. J.; Yudin, A. K. A Linchpin Synthesis of 6-Hydroxyceramides from Aziridine Aldehydes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6268–6271. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03067>.
- (28) Bernier, D.; Wefelscheid, U. K.; Woodward, S. Properties, Preparation and Synthetic Uses of Amine *N*-Oxides. An Update. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41* (3), 173–210. <https://doi.org/10.1080/00304940902955756>.
- (29) Zhang, Y.; Su, K.; Zhou, H.; Han, Z.; Yuan, D. Stabilization of Allylic Amine *N*-Oxide through Cocrystallization with Pyrogallol[4]Arene. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17* (11), 5625–5628. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01136>.
- (30) Laurent, H.; Youngs, T. G. A.; Headen, T. F.; Soper, A. K.; Dougan, L. The Ability of Trimethylamine *N*-Oxide to Resist Pressure Induced Perturbations to Water Structure. *Commun. Chem.* **2022**, *5* (1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s42004-022-00726-z>.
- (31) Stirnemann, G.; Duboué-Dijon, E.; Laage, D. Ab Initio Simulations of Water Dynamics in Aqueous TMAO Solutions: Temperature and Concentration Effects. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121* (49), 11189–11197. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b09989>.
- (32) Sasaki, Y.; Horikawa, Y.; Tokushima, T.; Okada, K.; Oura, M.; Aida, M. Hydration Structure of Trimethylamine *N*-Oxide in Aqueous Solutions Revealed by Soft X-Ray Emission Spectroscopy and Chemometric Analysis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (39), 27648–27653. <https://doi.org/10.1039/C6CP03750J>.
- (33) Ohto, T.; Hunger, J.; Backus, E. H. G.; Mizukami, W.; Bonn, M.; Nagata, Y. Trimethylamine-*N*-Oxide: Its Hydration Structure, Surface Activity, and Biological Function, Viewed by Vibrational

- Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (10), 6909–6920. <https://doi.org/10.1039/C6CP07284D>.
- (34) Gagneux, A.; Winstein, S.; Young, W. G. REARRANGEMENT OF ALLYLIC AZIDES. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (22), 5956–5957. <https://doi.org/10.1021/ja01507a045>.
- (35) Padwa, A.; Sá, M. M. Intramolecular O–H Insertion Reaction of Azido Substituted Diazoesters and Its Relevance to the Mechanism of the Allylic Azide Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (29), 5087–5090. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01133-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01133-7).
- (36) Bourgeois, J.; Dion, I.; Cebrowski, P. H.; Loiseau, F.; Bédard, A.-C.; Beauchemin, A. M. The Tandem Cope-Type Hydroamination/[2,3]-Rearrangement Sequence: A Strategy to Favor the Formation of Intermolecular Hydroamination Products and Enable Difficult Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (3), 874–875. <https://doi.org/10.1021/ja8077895>.
- (37) Bordwell, F. G.; Liu, W.-Z. Equilibrium Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of N–H and/or O–H Bonds in N-Phenylhydroxylamine and Its Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (37), 8777–8781. <https://doi.org/10.1021/ja960152n>.
- (38) Caron, S. General Solvent Properties. In *Practical Synthetic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2020; pp 773–784. <https://doi.org/10.1002/9781119448914.ch18>.
- (39) Fletcher, S. The Mitsunobu Reaction in the 21st Century. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (6), 739–752. <https://doi.org/10.1039/C5QO00016E>.
- (40) Gabriel, S. Ueber Eine Darstellungsweise Primärer Amine Aus Den Entsprechenden Halogenverbindungen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20* (2), 2224–2236. <https://doi.org/10.1002/cber.18870200227>.
- (41) Ing, H. R.; Manske, R. H. F. CCCXII.—A Modification of the Gabriel Synthesis of Amines. *J. Chem. Soc. Resumed* **1926**, *129* (0), 2348–2351. <https://doi.org/10.1039/JR9262902348>.
- (42) Kim, J. N.; Kim, K. M.; Ryu, E. K. Improved Synthesis of N-Alkoxyphthalimides. *Synth. Commun.* **1992**, *22* (10), 1427–1432. <https://doi.org/10.1080/00397919208021609>.
- (43) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. Asymmetric Chiral Ligand-Directed Alkene Dioxygenation. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 46–49. <https://doi.org/10.1021/ol303003g>.
- (44) Reichardt, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (8), 2319–2358. <https://doi.org/10.1021/cr00032a005>.
- (45) Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. Linear Solvation Energy Relationships. 23. A Comprehensive Collection of the Solvatochromic Parameters, .Pi.\*, .Alpha.,

- and .Beta., and Some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (17), 2877–2887. <https://doi.org/10.1021/jo00165a018>.
- (46) *Molecular Machines and Motors*; Sauvage, J.-P., Amendola, V., Eds.; Structure and bonding; Springer: Berlin ; New York, 2001.
- (47) Sabnis, R. W.; Ross, E.; Köthe, J.; Naumann, R.; Fischer, W.; Mayer, W.-D.; Wieland, G.; Newman, E. J.; Wilson, C. M. Indicator Reagents. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2009. [https://doi.org/10.1002/14356007.a14\\_127.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a14_127.pub2).
- (48) Sabnis, R. W. *Handbook of Acid-Base Indicators*; CRC Press: Boca Raton, 2007. <https://doi.org/10.1201/9780849382192>.
- (49) Lin, S.; Gutierrez-Cuevas, K. G.; Zhang, X.; Guo, J.; Li, Q. Fluorescent Photochromic  $\alpha$ -Cyanodiarylethene Molecular Switches: An Emerging and Promising Class of Functional Diarylethene. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31* (7), 2007957. <https://doi.org/10.1002/adfm.202007957>.
- (50) Dattler, D.; Fuks, G.; Heiser, J.; Moulin, E.; Perrot, A.; Yao, X.; Giuseppone, N. Design of Collective Motions from Synthetic Molecular Switches, Rotors, and Motors. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (1), 310–433. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00288>.
- (51) Irie, M.; Fukaminato, T.; Matsuda, K.; Kobatake, S. Photochromism of Diarylethene Molecules and Crystals: Memories, Switches, and Actuators. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (24), 12174–12277. <https://doi.org/10.1021/cr500249p>.
- (52) Harris, J. D.; Moran, M. J.; Aprahamian, I. New Molecular Switch Architectures. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, *115* (38), 9414–9422. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714499115>.
- (53) Teka, T.; Zhang, L.; Ge, X.; Li, Y.; Han, L.; Yan, X. Stilbenes: Source Plants, Chemistry, Biosynthesis, Pharmacology, Application and Problems Related to Their Clinical Application-A Comprehensive Review. *Phytochemistry* **2022**, *197*, 113128. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113128>.
- (54) Grau, L.; Soucek, R.; Pujol, M. D. Resveratrol Derivatives: Synthesis and Their Biological Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *246*, 114962. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114962>.
- (55) Salehi, B.; Mishra, A. P.; Nigam, M.; Sener, B.; Kilic, M.; Sharifi-Rad, M.; Fokou, P. V. T.; Martins, N.; Sharifi-Rad, J. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines* **2018**, *6* (3), 91. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>.
- (56) Fantacuzzi, M.; Amoroso, R.; Carradori, S.; De Filippis, B. Resveratrol-Based Compounds and Neurodegeneration: Recent Insight in Multitarget Therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *233*, 114242. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114242>.

- (57) McCormack, D.; McFadden, D. A Review of Pterostilbene Antioxidant Activity and Disease Modification. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2013**, *2013*, 575482. <https://doi.org/10.1155/2013/575482>.
- (58) Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Herald, D. L.; Schmidt, J. M.; Lohavanijaya, P. Isolation and Structure of Combretastatin. *Can. J. Chem.* **1982**, *60* (11), 1374–1376. <https://doi.org/10.1139/v82-202>.
- (59) Greene, L. M.; Nathwani, S. M.; Bright, S. A.; Fayne, D.; Croke, A.; Gagliardi, M.; McElligott, A. M.; O'Connor, L.; Carr, M.; Keely, N. O.; O'Boyle, N. M.; Carroll, P.; Sarkadi, B.; Conneally, E.; Lloyd, D. G.; Lawler, M.; Meegan, M. J.; Zisterer, D. M. The Vascular Targeting Agent Combretastatin-A4 and a Novel Cis-Restricted  $\beta$ -Lactam Analogue, CA-432, Induce Apoptosis in Human Chronic Myeloid Leukemia Cells and Ex Vivo Patient Samples Including Those Displaying Multidrug Resistance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, *335* (2), 302–313. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.170415>.
- (60) Rustin, G. J. S.; Galbraith, S. M.; Anderson, H.; Stratford, M.; Folkes, L. K.; Sena, L.; Gumbrell, L.; Price, P. M. Phase I Clinical Trial of Weekly Combretastatin A4 Phosphate: Clinical and Pharmacokinetic Results. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2003**, *21* (15), 2815–2822. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.185>.
- (61) Rustin, G. J.; Shreeves, G.; Nathan, P. D.; Gaya, A.; Ganesan, T. S.; Wang, D.; Boxall, J.; Poupard, L.; Chaplin, D. J.; Stratford, M. R. L.; Balkissoon, J.; Zweifel, M. A Phase Ib Trial of CA4P (Combretastatin A-4 Phosphate), Carboplatin, and Paclitaxel in Patients with Advanced Cancer. *Br. J. Cancer* **2010**, *102* (9), 1355–1360. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605650>.
- (62) Roberts, J. C.; Pincock, J. A. Methoxy-Substituted Stilbenes, Styrenes, and 1-Arylpropenes: Photophysical Properties and Photoadditions of Alcohols. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (4), 1480–1492. <https://doi.org/10.1021/jo052123d>.
- (63) Fang, Y.; Meng, Y.; Yuan, C.; Du, C.; Wang, K.-P.; Chen, S.; Hu, Z.-Q. Efficient Deep Blue Emission by 4-Styrylbenzotrile Derivatives in Solid State: Synthesis, Aggregation Induced Emission Characteristics and Crystal Structures. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2022**, *267*, 120575. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120575>.
- (64) Aavula, S. K.; Chikkulapally, A.; Hanumanthappa, N.; Jyothi, I.; Kumar, C. H. V.; Manjunatha, S. G.; Sythana, S. K. A Novel Method for the Conversion of Carboxylic Acids to N,N-Dimethylamides Using N,N-Dimethylacetamide as a Dimethylamine Source. *J. Chem. Res.* **2013**, *37* (3), 155–159. <https://doi.org/10.3184/174751913X13602686612047>.

- (65) Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. Eine Methode Zur Katalysierten Herstellung von Carbonsäure- Und Sulfosäure-Chloriden Mit Thionylchlorid. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42* (5), 1653–1658. <https://doi.org/10.1002/hlca.19590420526>.
- (66) Mohammadkhani, L.; Heravi, M. M. Oxalyl Chloride: A Versatile Reagent in Organic Transformations. *ChemistrySelect* **2019**, *4* (20), 6309–6337. <https://doi.org/10.1002/slct.201900120>.
- (67) Huang, G.; Schramm, S.; Heilmann, J.; Biedermann, D.; Křen, V.; Decker, M. Unconventional Application of the Mitsunobu Reaction: Selective Flavonolignan Dehydration Yielding Hydnocarpins. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 662–669. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.66>.
- (68) Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Withey, J. M. Asymmetric Synthesis of the Cis- and Trans-Stereoisomers of 4-Aminopyrrolidine-3-Carboxylic Acid and 4-Aminotetrahydrofuran-3-Carboxylic Acid. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (19), 2763–2776. <https://doi.org/10.1039/b407558g>.
- (69) Barbe, G.; Charette, A. B. Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Tertiary Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (1), 18–19. <https://doi.org/10.1021/ja077463q>.
- (70) Xiang, S.-H.; Xu, J.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. Amide Activation by Tf<sub>2</sub>O: Reduction of Amides to Amines by NaBH<sub>4</sub> under Mild Conditions. *Synlett* **2010**, *2010* (12), 1829–1832. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258111>.
- (71) Das, S.; Addis, D.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. Zinc-Catalyzed Reduction of Amides: Unprecedented Selectivity and Functional Group Tolerance. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (6), 1770–1771. <https://doi.org/10.1021/ja910083q>.
- (72) Hadfield, J. A.; Gaukroger, K.; Hirst, N.; Weston, A. P.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. Synthesis and Evaluation of Double Bond Substituted Combretastatins. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40* (6), 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.12.008>.
- (73) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct N-Alkylation of Amines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (3), 674–683. <https://doi.org/10.1021/jo010643c>.
- (74) Castillo, J.-C.; Orrego-Hernández, J.; Portilla, J. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Promoted Direct N-Alkylation: Highly Chemoselective Synthesis of N-Alkylated Benzylamines and Anilines. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (22), 3824–3835. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600549>.
- (75) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. Acidities of Water and Simple Alcohols in Dimethyl Sulfoxide Solution. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (16), 3295–3299. <https://doi.org/10.1021/jo01304a032>.

- (76) Shuklov, I.; Dubrovina, N.; Börner, A. Fluorinated Alcohols as Solvents, Cosolvents and Additives in Homogeneous Catalysis. *Synthesis* **2007**, 2007 (19), 2925–2943. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983902>.
- (77) Kosak, T. M.; Conrad, H. A.; Korich, A. L.; Lord, R. L. Ether Cleavage Re-Investigated: Elucidating the Mechanism of BBr<sub>3</sub>-Facilitated Demethylation of Aryl Methyl Ethers. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (34), 7460–7467. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501042>.
- (78) McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. Demethylation of Aryl Methyl Ethers by Boron Tribromide. *Tetrahedron* **1968**, 24 (5), 2289–2292. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88130-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88130-X).
- (79) Koyama, J.; Sugita, T.; Suzuta, Y.; Irie, H. Thermolysis of Oxime O-Allyl Ethers : A New Method for Pyridine Synthesis. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1983**, 31 (8), 2601–2606. <https://doi.org/10.1248/cpb.31.2601>.
- (80) Yaagoob, I. Y.; Ali, S. A.; Al-Muallem, H. A.; Mazumder, M. A. J. Scope of Sulfur Dioxide Incorporation into Alkyldiallylamine–Maleic Acid–SO<sub>2</sub> Tercyclopolymer. *RSC Adv.* **2018**, 8 (68), 38891–38902. <https://doi.org/10.1039/C8RA08723G>.
- (81) Körte, L. A.; Blomeyer, S.; Peters, J.-H.; Mix, A.; Neumann, B.; Stammler, H.-G.; Mitzel, N. W. Dynamic Exchange in Intramolecular Lewis Pairs with Multiple Lewis-Acidic Functions. *Organometallics* **2017**, 36 (3), 742–749. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00935>.
- (82) Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. An Efficient Method for One-Carbon Elongation of Aryl Aldehydes via Their Dibromoalkene Derivatives. *Tetrahedron* **2002**, 58 (50), 9925–9932. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01324-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01324-8).
- (83) Chirkin, E.; Muthusamy, V.; Mann, P.; Roemer, T.; Nantermet, P. G.; Spiegel, D. A. Neutralization of Pathogenic Fungi with Small-Molecule Immunotherapeutics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (42), 13036–13040. <https://doi.org/10.1002/anie.201707536>.

## ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

## Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

**Tableau G.1** : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Méthanol	Molecular sieves 4Å
Pyridine	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydrure de calcium
Toluène	Hydrure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicycle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de  $\text{KMnO}_4$  ou dans une solution de dragendorff, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63  $\mu\text{m}$ , Silicycle).

Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt de l'échantillon direct, avec un spectromètre FTIR-ATR Agilent 2019. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300 ou AC-400. L'étalon interne est le chloroforme (7.26 ppm) ou l'acétone (2.05 ppm) ou bien le méthanol (3.31 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77.0 ppm), l'acétone (29.8 ppm) ou le méthanol (49.0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre ESI-Q-TOF modèle maXis.

**Données de suivies du RIM pour le système stilbénoloïde 2.2.7 et 2.2.15 :**

Lors du suivi de la transformation de l'alcoylamine **2.2.15** en oxyde d'amine **2.2.7** via le RIM, l'intégration des protons caractéristiques de chaque structure (H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>a'</sub> et H<sub>b'</sub>) a été suivie et convertie en pourcentage, rapportées dans les tableaux 1 à 4, pour les différentes conditions testées.

**Tableau 1 : Données de suivies du RIM dans le méthanol-*d*4 à température ambiante**

Solvant	Température	Temps (jours)	Alcoylamine 2.2.15 (%)	Oxyde d'amine 2.2.7 (%)
CD <sub>3</sub> OD	25°C	0	100	0
		3	86	14
		7	80	20
		14	75	25
		21	66	33
		28	60	40
		35	55	45
		42	50	50
		49	50	50
		56	45	55
		63	45	55

**Tableau 2 : Données de suivies du RIM dans le méthanol-*d*4 à 38°C**

Solvant	Température	Temps (jours)	Alcoxylamine 2.2.15 (%)	Oxyde d'amine 2.2.7 (%)
CD <sub>3</sub> OD	38°C	0,2	100	0
		1	86	14
		2	75	25
		3	66	33
		4	62	38
		7	50	50
		9	40	60
		14	28	72
		15	28	72
		17	28	72
		21	27	73
		23	27	73
		28	25	75
		32	25	75
35	25	75		

**Tableau 3 : Données de suivies du RIM dans le TFE à température ambiante**

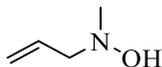
Solvant	Température	Temps (j)	Alcoxylamine 2.2.15 (%)	Oxyde d'amine 2.2.7 (%)
TFE	25°C	14	50	50
		28	35	65
		43	20	80

**Tableau 4 : Données de suivies du RIM dans l'HFIP à température ambiante**

Solvant	Température	Temps (j)	Alcoxylamine 2.2.15 (%)	Oxyde d'amine 2.2.7 (%)
HFIP	25°C	0	100	0
		4	75	25
		7	50	50
		19	20	80
		26	15	85
		33	10	90

## Modes opératoires

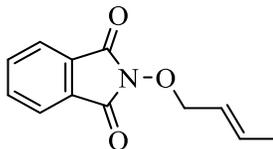
### *N*-Allyl-*N*-methylhydroxylamine (1.2.2)



Synthesized according to a known literature procedure.<sup>36</sup> Recorded spectrum matches the reported data.<sup>36</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.92 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.2, 6.5 Hz), 5.24 (dq, 1H, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.18 (dt, 1H, *J* = 2.0, 1.1 Hz), 3.31 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.63 (s, 3H).

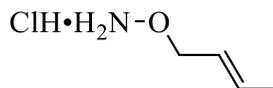
### (*E*)-2-(But-2-en-1-yloxy)isoindoline-1,3-dione (1.2.4)



Synthesized according to a known literature procedure.<sup>42</sup> Recorded spectrum matches the reported data.<sup>42</sup>

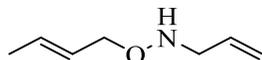
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.03-7.55 (m, 4H), 6.06-5.67 (m, 2H), 4.66 (dd, 2H, *J* = 6.3, 1.0 Hz), 1.72 (d, 3H, *J* = 5.1 Hz).

### (*E*)-*O*-(But-2-en-1-yl)hydroxylamine hydrochloride (1.2.5)



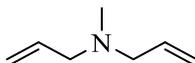
A solution of *N*-(2-butenoxy)phthalimide **1.2.4** (1.91g, 8.8 mmol, 1.0 equiv.), hydrazine monohydrate (1.02 mL, 21 mmol, 2.4 equiv.) in EtOH (36 mL) was heated to reflux for 18 h in a sealed tube. A white precipitate was observed after a few hours of heating. Then the mixture was poured in a 5% solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and extracted with diethyl ether 3 times. The ether extract was washed with water and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The filtrate was treated with 4M HCl in dioxane (6.6 mL, 26 mmol, 3.0 equiv.) and left to stir for 72 h. After evaporation of the ether, the hydroxylamine salt was obtained as a white solid (0.85 g, 78%). Recorded spectrum matches the reported data.<sup>79</sup> **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.59 (s, 2H), 6.12 (dq, 1H, *J* = 13.4, 6.6, 1 Hz), 5.73-5.50 (m, 4H), 4.58 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.84 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz).

**(E)-N-Allyl-O-(but-2-en-1-yl)hydroxylamine (1.2.6)**



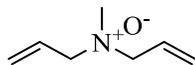
In a dry flask with a magnetic stir bar was added potassium carbonate (2.02g, 15 mmol, 4.2 equiv.) and (*E*)-*O*-(but-2-en-1-yl)hydroxylamine hydrochloride **1.2.5** (0.472 g, 3.8 mmol, 1.1 equiv.). The flask was purged with argon and dry ACN was added via syringe. After vigorous stirring, allyl bromide (0.30 mL, 3.5 mmol, 1.0 equiv.) was added via syringe. The reaction mixture was stirred at rt for 24h. When the reaction was finished, the K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was filtered off, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the crude material as yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with hexane/AcOEt (6:1). The corresponding product (83 mg, 19%) was obtained as pale-yellow oil. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.91 (ddt, 1H, *J* = 16.7, 10.3, 6.3 Hz), 5.73 (dt, 1H, *J* = 16.4, 6.3, 1.1 Hz), 5.64-5.52 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.23 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.6 Hz), 5.16 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 2.0, 1.1 Hz), 4.13 (dt, 2H, *J* = 6.4, 1.1 Hz), 3.54 (dt, 2H, *J* = 6.3, 1.3 Hz), 1.71 (dq, 3H, *J* = 6.4, 1.2 Hz). **RMN** <sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 134.3 (d), 130.5 (d), 127.0 (d), 117.9 (t), 74.7 (t), 55.0 (t), 17.9 (q). **HRMS** (ESI+) calculated for [C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO+H]: 128.1087, found: 128.1089.

**N-Allyl-N-methylprop-2-en-1-amine (1.3.1)**



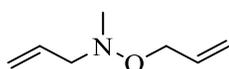
Synthesized according to a known literature procedure.<sup>80</sup> Recorded spectrum matches the reported data.<sup>81</sup> **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.85 (ddt, 2H, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz), 5.17 (d, 2H, *J* = 16.6 Hz), 5.11 (d, 2H, *J* = 10.3 Hz), 2.98 (dt, 4H, *J* = 6.6, 1.3 Hz), 2.19 (s, 3H).

### ***N*-Allyl-*N*-methylprop-2-en-1-amine oxide (1.3.2)**



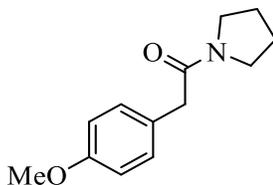
Diallylmethylamine **1.3.1** (200 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv.) was added to a suspension of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg, 3.8 mmol, 2.1 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) at 0°C. Then, *m*-CPBA (310 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and added dropwise to the reaction mixture at 0°C. It was stirred for 2h at the same temperature. When the reaction was finished, the Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was filtered off, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the solvent was then evaporated under reduced pressure to give the crude product as a pale-yellow solid. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 10% methanol in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The corresponding product (220 mg, 96%) was obtained as a white solid. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.18 (ddt, 2H, *J* = 16.6, 10.6, 7.1 Hz), 5.57 (d, 2H, *J* = 10.4 Hz), 5.52 (d, 2H, *J* = 17.2 Hz), 3.78 (d, 4H, *J* = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 128.4 (d), 1204.6 (t), 71.7 (t), 55.4 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3000, 2900, 1630, 1470, 910. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 128.1070, found: 128.1068.

### ***N,O*-Diallyl-*N*-methylhydroxylamine (1.3.3)**



A small amount (10 – 50 mg) of *N*-allyl-*N*-methylprop-2-en-1-amine oxide **1.3.2** was dissolved in toluene-*d*<sub>8</sub> to facilitate monitoring of the Meisenheimer rearrangement by NMR. *N,O*-Diallyl-*N*-methylhydroxylamine **1.3.3** was obtained after 48 h in toluene-*d*<sub>8</sub> (100%). The product of the Meisenheimer rearrangement was characterized without purification. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>) δ (ppm) 5.93 (ddt, 2H, *J* = 16.9, 10.3, 6.5 Hz), 5.15 (ddq, 2H, *J* = 25.1, 17.4, 1.9 Hz), 5.04 (dd, 2H, *J* = 10.2, 1.0 Hz), 4.14 (dt, 2H, *J* = 5.9, 1.4 Hz), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>) δ (ppm) 135.2 (d), 134.6 (d), 117.2 (t), 116.2 (t), 73.4 (t), 63.6 (t), 44.9 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3005, 2960, 1600, 1430. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 128.1070, found: 128.1068.

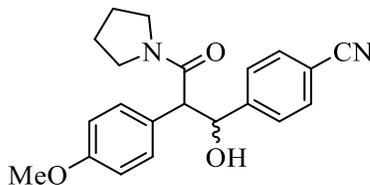
### 2-(4-Methoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-one (2.2.3)



Synthesized according to a known literature procedure. Recorded spectrum matches the reported data<sup>82</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.17 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.45 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 3.39 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.88 (p, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.80 (p, 2H, *J* = 6.6 Hz).

### 4-(1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)benzonitrile (2.2.4a et 2.2.4b)

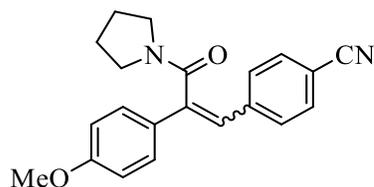


Diisopropylamine (2.5 mL, 18 mmol, 1.1 equiv.) and *n*-BuLi (solution at 2.5 M in hexane, 7.0 mL, 18 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in dry THF (96 mL) at -78°C, under an inert atmosphere. Then amide **2.2.3** (3.5 g, 16 mmol, 1 equiv.) was added to the reaction mixture and left stirring for 30 min. at the same temperature. Next, 4-formylbenzonitrile (2.1 g, 16 mmol, 1 equiv.) was added at -78°C. The reaction mixture was left stirring for 24 h and gradually warmed to rt. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as an orange solid. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting starting at 1/2 Hexanes/EtOAc to 1/3 Hexanes/EtOAc. The two diastereoisomers were separated and characterized individually. The diastereoisomer A (2.0 g, 36 %) was obtained as a pale yellow solid and the diastereoisomer B (2.9 g, 52 %) was obtained as a pale-yellow solid.

**2.2.4a** → **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.50 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.57 (s, 1H), 5.46 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz), 3.56 (dt, 1H, *J* = 13.0, 6.2 Hz), 3.45 (dt, 1H, *J* = 12.6, 6.5 Hz), 3.34 (dt, 1H, *J* = 10.3, 6.6 Hz), 2.99 (dt, 1H, *J* = 10.8, 6.5 Hz), 1.97-1.66 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.4 (s), 159.2 (s), 146.7 (s), 131.8 (d), 131.0 (d), 127.3 (d), 124.3 (s), 119.2 (s), 113.7 (d), 111.0 (s), 74.0 (q), 55.7 (d), 55.3 (d), 46.6 (t), 46.2 (t), 26.0 (t), 24.2 (t). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3380 (br), 2950, 2205, 1603, 1450, 1230, 1020, 850. **HRMS** calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 373.1523, found: 373.1534.

**2.2.4b** → **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.48 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.74 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.13 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.5 Hz), 4.73 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.31 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 7.1, 4.1 Hz), 2.93 (dt, 1H, *J* = 10.2, 6.5 Hz), 1.89 – 1.69 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 171.3 (s), 159.1 (s), 146.9 (s), 131.8 (d), 129.9 (d), 127.6 (d), 126.9 (s), 119.1 (s), 114.2 (d), 111.1 (s), 76.9 (q), 58.7 (d), 55.3 (d), 46.3 (t), 46.2 (t), 25.9 (t), 24.1 (t). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3300 (br), 2920, 2205, 1603, 1450, 1210, 1040, 830. **HRMS** calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+Na]: 373.1523, found: 373.1537.

#### 4-(2-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.5a et 2.2.5b)

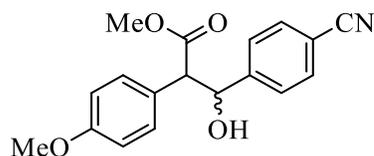


The alcohol 2.2.4b (260 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) and PPh<sub>3</sub> (292 mg, 1.1 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in dry THF (4.8 mL), cooled down to 0°C under an inert atmosphere. Then, diisopropyl azodicarboxylate (0.2 mL, 0.97 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise *via* syringe to the reaction mixture and left stirring at rt for 10 h. The reaction mixture was directly concentrated under reduced pressure to give the crude material as orange oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting from 1/1 Hexanes/EtOAc to 1/4 Hexanes/EtOAc. The two isomers were separated and characterized individually. The alkene A (92 mg, 37 %) was obtained as a white solid and the alkene B (137 mg, 56 %) was obtained as an off-white solid.

**Alkene 2.2.5a** → **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.45 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.19 (dd, 4H, *J* = 12.4, 8.5 Hz), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.75 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 3.18 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.84 (tq, 4H, *J* = 11.8, 6.5 Hz). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.4 (s), 159.9 (s), 141.9 (s), 140.9 (s), 132.0 (d), 130.5 (d), 130.1 (d), 127.9 (s), 126.7 (s), 118.9 (s), 114.5 (d), 110.9 (s), 55.4 (q), 48.1 (t), 46.2 (t), 26.2 (t), 24.4 (t). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2950, 2205, 1610, 1595, 1250, 1180, 1040, 810. **HRMS** calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+Na]: 355.1417, found: 355.1420.

**Alkene 2.2.5b** → **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.60 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.82 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.03 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 1.83 (p, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.75 – 1.64 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168.1 (s), 160.4 (s), 140.7 (s), 140.5 (s), 132.4 (d), 128.5 (d), 128.1 (s), 127.5 (d), 122.6 (d), 118.9 (s), 114.5 (d), 110.9 (s), 55.4 (q), 47.1 (t), 45.5 (t), 25.7 (t), 24.4 (t). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2950, 2205, 1610, 1595, 1250, 1180, 1040, 810. **HRMS** calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+Na]: 355.1417, found: 355.1414.

### **Methyl 3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propanoate (2.2.9a et 2.2.9b)**



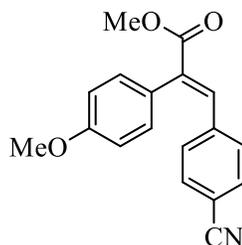
Diisopropylamine (2.8 g, 28 mmol, 1.1 equiv.) and *n*-BuLi (solution at 2.5 M in hexane, 11.5 mL, 28 mmol, 1.1 eq) were dissolved in dry THF at -78°C, under an inert atmosphere. Then methyl 4-methoxyphenylacetate (4 mL, 25 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to the reaction mixture and it was left stirring for 30 min. at the same temperature. Next, 4-formylbenzonitrile (3.3 g, 25 mmol, 1 equiv.) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was left stirring for 12 h and gradually warmed to rt. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting starting at 93/7 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc to 90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc. The two diastereoisomers were separated and characterized individually, however the mixture was used for the next reaction as both gave the same

product. Diastereoisomer A (2.0 g, 32 %) was obtained as a pale yellow solid and diastereoisomer B (3.6 g, 56 %) was obtained as a white solid.

**2.2.9a** → **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.86 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 5.36 (dd, 1H,  $J = 6.3, 2.3$  Hz), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.05 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.3 (s), 159.5 (s), 146.0 (s), 132.0 (d), 130.3 (d), 127.3 (d), 125.2 (s), 118.8 (s), 114.1 (d), 111.6 (s), 74.0 (d), 57.9 (d), 55.3 (q), 52.4 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3550-3390 (br), 2950, 2815, 2230, 1720, 1520, 1250, 1160 **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4+\text{Na}]$ : 334.1050, found: 334.1054.

**2.2.9b** → **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.46 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.72 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 5.18 (dd, 1H,  $J = 9.5, 2.6$  Hz), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.9 (s), 159.2 (s), 146.1 (s), 131.9 (d), 129.5 (d), 127.4 (d), 126.4 (s), 118.8 (s), 114.1 (d), 111.5 (s), 75.9 (d), 59.0 (d), 55.2 (q), 52.5 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3550-3390 (br), 2950, 2815, 2230, 1720, 1520, 1250, 1160. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4+\text{Na}]$ : 334.1050, found: 334.1053.

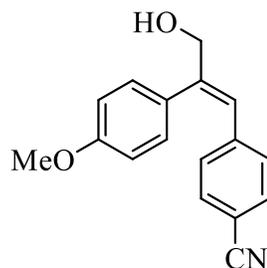
### **Methyl (*E*)-3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acrylate (2.2.10)**



In an oven dried round bottom flask, alcohols **2.2.9a** and **2.2.9b** (5.6 g, 18 mmol, 1 equiv.) were dissolved in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and cooled to  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (1.7 mL, 22 mmol, 1.2 equiv.) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.6 mL, 54 mmol, 3 equiv.) were added dropwise to the reaction mixture. It was allowed to warm to rt and stirred for 72h. Then the solvent was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. This yellow oil was dissolved in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , cooled to  $0^\circ\text{C}$  and DBU was added slowly *via* syringe to the reaction mixture and stirred for 24h. The reaction mixture was quenched with 1N HCl, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic phases were washed with brine,

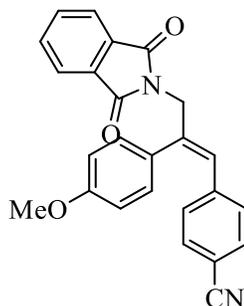
dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a pale-yellow solid (5.3 g, 100%). The crude product was used without further purification. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.12 (dd, 2H,  $J = 14.8, 8.5$  Hz), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.0 (s), 159.6 (s), 140.0 (s), 137.7 (d), 135.4 (s), 131.9 (d), 130.9 (d), 130.7 (d), 126.7 (s), 118.6 (s), 114.3 (d), 111.9 (s), 55.3 (q), 52.8 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2990, 2850, 2250, 1700, 1503, 1220, 850. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{Na}]$ : 316.0944, found: 316.0946.

**(E)-4-(3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.11)**



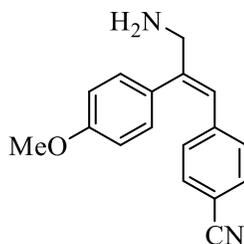
The ester **2.2.10** (4.5 g, 15 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (120 mL) under an inert atmosphere. The reaction mixture was cooled down to  $0^\circ\text{C}$ , and DIBAL-H (1 M in hexanes, 30.4 mL, 30 mmol, 2 equiv.) was added dropwise in the flask over 30 min. and left stirring for an additional 15 min.. Then, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salts and left stirring overnight. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 1/1 Hexanes/ EtOAc, to give the corresponding product (3.0 g, 86%) as a pale-yellow solid. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.39 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.09 (dd, 4H,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.67 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.5 (s), 144.9 (s), 141.7 (s), 131.8 (d), 129.7 (d), 129.6 (d), 129.4 (s), 123.9 (d), 119.0 (s), 114.4 (d), 109.8 (s), 67.8 (t), 55.3 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3600-3450 (br), 2950, 2850, 2250, 1600, 1510, 1250, 840. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2+\text{Na}]$ : 288.0995, found: 288.1001

**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.12)**



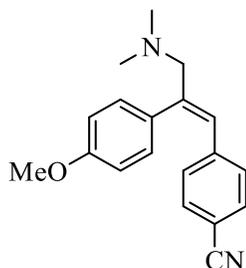
The alcohol **2.2.11** (650 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.),  $\text{PPh}_3$  (707 mg, 2.7 mmol, 1.1 equiv.) and phthalimide (432, 3.0 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in dry THF (11 mL), under inert atmosphere. Diisopropyl azodicarboxylate (0.5 mL, 2.7 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise *via* syringe and the reaction mixture was left stirring at rt for 48h. Then, it was quenched with water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude material as a white solid. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 99/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , to give the corresponding product (672 mg, 70%) as a white solid. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.83 (dd, 2H,  $J = 5.5, 3.1$  Hz), 7.71 (dd, 2H,  $J = 5.5, 3.0$  Hz), 7.36 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.14 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.04 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 6.81 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.51 (s, 1H), 4.66 (d, 2H,  $J = 1.4$  Hz), 3.78 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.0 (s), 159.7 (s), 141.5 (s), 140.4 (s), 134.3 (d), 132.0 (s), 131.8 (d), 130.1 (d), 129.9 (d), 129.1 (s), 125.9 (d), 123.6 (d), 119.1 (s), 114.5 (d), 110.1 (s), 55.3 (q), 45.0 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3050-2800 (br), 2200, 1700, 1250. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 417.1210, found: 417.1215.

**(E)-4-(3-amino-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.13)**



In a steel tube, a solution of Phtalimide **2.2.12** (510 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv.), hydrazine monohydrate (0.21 mL, 4.3 mmol, 3.3 equiv.) in anhydrous EtOH (8.4 mL) was heated to 100°C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, then quench with a 10% aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and extracted 3 times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a white solid (331mg, 97%). The crude product was used without further purification. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,38 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.07 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.56 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, 2H, *J* = 1.2Hz). **RMN** <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.3 (s), 147.5 (s), 142.2 (s), 131.7 (d), 130.7 (s), 129.6 (d), 129.5 (d), 123.3 (d), 119.1 (s), 114.5 (d), 109.6 (s), 55.3 (q), 50.3 (t). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3090-2840 (bs), 2210, 1610, 1530, 1250, 1170, 1080, 830. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 265.1335, found: 265.1339.

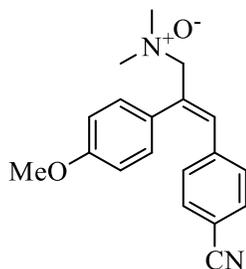
**(E)-4-(3-(dimethylamino) -2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.14)**



Paraformaldehyde (565 mg, 19 mmol, 7.1 equiv. of monomer) was added to a solution of primary amine **2.2.13** (700 mg, 2.6 mmol, 1 equiv.) in dry MeOH (53 mL), under inert atmosphere. The reaction mixture was heated to 65°C for 4 h, then cooled down to rt to be treated with sodium cyanoborohydride (582 mg, 9.3 mmol, 3.5 equiv.). It was left stirring for 2 h. The reaction mixture was quenched with water and left stirring for 10 h. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, to give the corresponding product (602 mg, 78%) as a yellow oil who has crystallized over time to give a yellow solid. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.18-7.03 (m, 4H), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.60 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.31 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.2 (s), 143.4

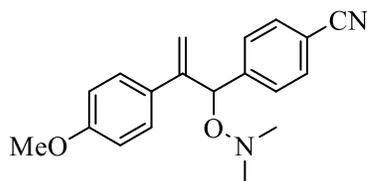
(s), 142.3 (s), 131.7 (d), 131.4 (s), 129.7 (d), 129.6 (d), 126.4 (d), 119.1 (s), 114.3 (d), 109.5 (s), 68.27 (t), 55.2 (q), 45.6 (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2995, 2880, 2205, 1603, 1500, 1250, 1030, 850. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 293.1648, found: 293.1652.

**(E)-3-(4-cyanophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylprop-2-en-1-amine oxide (2.2.7)**



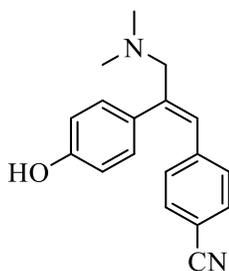
Tertiary amine **2.2.14** (145 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 1.0 mmol, 2.1 equiv.) were dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) under inert atmosphere, in an iced bath. m-CPBA (135 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and added dropwise to the reaction mixture and left stirring for 1 hour at the same temperature. When the reaction was finished, the Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was filtered off and rinsed 3 times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, evaporated under reduced pressure the crude material was obtained as a yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 80/19/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, to give the corresponding product (120 mg, 78%) as a white solid. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) 7.54 (dt, 2H, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.24 (dd, 4H, *J* = 8.6, 6.7 Hz), 7.07 (s, 1H), 6.95 (dt, 2H, *J* = 8.9, 2.1 Hz), 4.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) 161.6 (s), 142.5 (s), 137.8 (d), 136.2 (s), 132.9 (d), 131.6 (d), 131.2 (d), 130.9 (s), 119.5 (s), 115.9 (d), 111.9 (s), 79.1 (t), 58.7 (q), 55.8 (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3400(br), 2980, 2200, 1600, 1505, 1230, 1010, 930. **HRMS** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 309.1598, found: 309.1612.]

**4-(1-((dimethylamino)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)allyl)benzonitrile (2.2.15)**



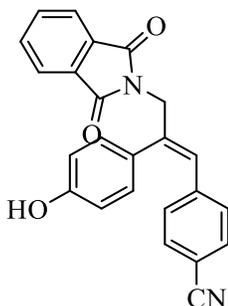
A small amount n-oxide **2.2.7** (10-50 mg) was dissolved in deuterium solvent to follow the Meisenheimer rearrangement by NMR. The 4-(1-((dimethylamino)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)allyl)benzoxonitrile **2.2.15** was obtained after 72 h in CDCl<sub>3</sub> (100%). The product of the Meisenheimer rearrangement was characterized without purification. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.57 (s, 1H), 5.49 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 5.28 (t, 1H, *J* = 1.0 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.57 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.4 (s), 147.0 (s), 146.6 (s), 132.1 (d), 131.5 (s), 128.4 (d), 128.1 (d), 119.1 (s), 115.2 (t), 113.7 (d), 111.3 (s), 84.6 (d), 55.3 (q), 48.3 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 2902, 2205, 1600, 1505, 1220, 1012, 830. **HRMS** (ESI+) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+Na]: 331.1417, found: 331.1419.

**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzoxonitrile (2.2.18)**



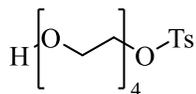
BBr<sub>3</sub> in DCM (1M, 2.6 mL, 2.6 mmol, 3.0 equiv.) was added dropwise to a solution of dimethylamine **2.2.14** (250 mg, 0.86 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (6 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2h, then warmed to rt and stirred for an additional 12h. The reaction was quenched with water. The layers were separated, and the organic phase was extracted twice with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude A as an off-white solid (157 mg, 66%). Then the aqueous phase was brought to pH 8 and extracted a second time twice with DCM. The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the desired phenol **2.2.18** as a yellowish solid (85 mg, 36%). **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.38 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.54 (s, 1H), 6.36 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 3.43 (s, 2H), 2.39 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 156.4 (s), 142.7 (s), 141.7 (s), 131.7 (d), 129.7 (d), 129.2 (d), 128.3 (s), 127.9 (d), 119.0 (s), 116.7 (d), 109.8 (s), 68.6 (t), 45.0 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3000, 2800 (br), 2220, 1600, 1515, 830. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 279.1492, found: 279.1493.

**(E)-4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2-(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzotrile (2.2.19)**



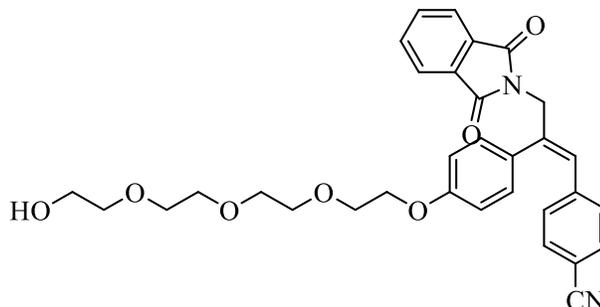
$\text{BBr}_3$  in DCM (1M, 8.0 mL, 8.0 mmol, 3.0 equiv.) was added dropwise to a solution of phthalimide **2.2.12** (1.05 g, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (19 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2h, then warmed to rt and stirred for an additional 10h. The reaction was quenched with 0.5 N aq. HCl and left stirring for 3 days to solubilize bore salt in the aqueous layer. Then, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted four times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a white solid (862 mg, 85%). The product was used without further purification. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.84 (dd, 2H,  $J = 5.5, 3.0$  Hz), 7.72 (dd, 2H,  $J = 5.4, 3.1$  Hz), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.07 (dd, 4H,  $J = 11.5, 8.5$  Hz), 6.75 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.53 (s, 1H), 4.67 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.1 (s), 156.0 (s), 141.5 (s), 140.3 (s), 134.3 (d), 131.9 (s), 131.8 (d), 130.3 (d), 129.9 (d), 129.1 (s), 126.2 (d), 123.6 (d), 119.1 (s), 116.1 (d), 110.1 (s), 45.1 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3380 (br), 2900, 2200, 1690, 820, 710. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 403.1053, found: 403.1061.

**2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate**



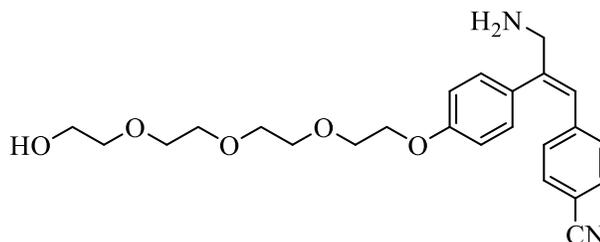
Synthesized according to a known literature procedure<sup>83</sup>. Recorded spectrum matches the reported data<sup>83</sup>. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 4.31 (t, 2H,  $J = 4.7$  Hz), 3.81-3.46 (m, 14H), 2.44 (s, 3H).

**(E)-4-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.20)**



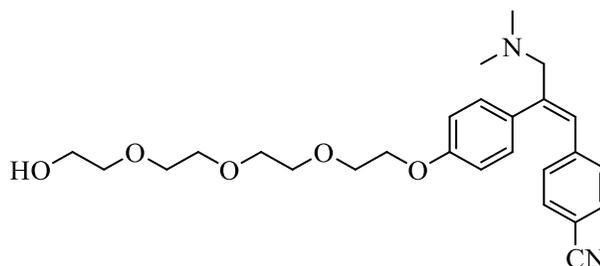
Phenol **2.2.19** (200 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv.),  $K_2CO_3$  (305 mg, 2.2 mmol, 4.2 equiv.) and TEG-OTs (220 mg, 0.63 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in dry ACN (7.5 mL), under inert atmosphere in a sealed tube. The reaction mixture was heated to 80°C for 12h. After the solvent was removed under reduced pressure and the residue was quenched with 2N HCl. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude material as a dark orange gum. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 97/3  $CH_2Cl_2/MeOH$ , to give the corresponding product (192 mg, 67%) as a sticky yellow oil. **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.82 (dd, 2H,  $J = 5.5, 3.0$  Hz), 7.71 (dd, 2H,  $J = 5.4, 3.1$  Hz), 7.36 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.11 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.03 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 6.81 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.81 (s, 1H), 4.66 (d, 2H,  $J = 1.2$  Hz), 4.09 (t, 2H,  $J = 4.6$  Hz), 3.84 (t, 2H,  $J = 5.0$  Hz), 3.77-3.56 (m, 12H). **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 167.9 (s), 158.8 (s), 141.3 (s), 140.2 (s), 134.1 (d), 131.9 (s), 131.7 (d), 129.9 (d), 129.8 (d), 129.2 (s), 125.8 (d), 123.5 (d), 119.0 (s), 115.0 (d), 110.0 (s), 72.5 (t), 70.8 (t), 70.7 (t), 70.6 (t), 70.4 (t), 69.7 (t), 67.3 (t), 61.8 (t), 44.9 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3450 (br), 2870, 2210, 1710, 1105, 710. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[C_{32}H_{32}N_2O_7+Na]$ : 579.2102, found: 579.2116.

**(E)-4-(3-amino-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.21)**



In a sealed tube, a solution of Phtalimide **2.2.20** (200 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.), hydrazine monohydrate (0.06 mL, 1.2 mmol, 3.3 equiv.) in anhydrous EtOH (3.5 mL) was heated to 90°C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, then quench with a 10% aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and extracted 3 times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a yellow oil (141 mg, 92%). The crude product was used without further purification. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.07 (d, 4H, *J* = 8.5 Hz), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.57 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.89 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.80-3.60 (m, 16H). **RMN** <sup>13</sup>C (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 158.5 (s), 142.1 (s), 131.7 (d), 130.8 (s), 129.6 (d), 123.4 (d), 119.1 (s), 115.1 (d), 109.5 (s), 72.5 (t), 70.8 (t), 70.7 (t), 70.6 (t), 70.3 (t), 69.7 (t), 67.4 (t), 61.7 (t), 50.3 (t). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3400 (br), 2930, 2860, 2210, 1605, 1500, 1110, 1080, 720. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M++H]<sup>+</sup>: 427.2227, found: 427.2228.

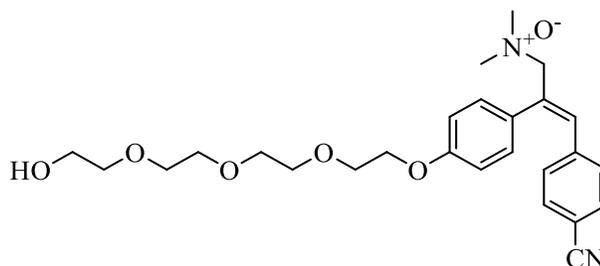
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.22)**



Paraformaldehyde (90 mg, 3.0 mmol, 9.0 equiv. of monomer) was added to a solution of primary amine **2.2.21** (141 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.) in dry MeOH (6.6 mL), under inert atmosphere. The reaction mixture was heated to 65°C for 5 h, then cooled down to rt to be treated with sodium cyanoborohydride

(83 mg, 1.3 mmol, 4.0 equiv.). It was left stirring for 12 h. The reaction mixture was quenched with water and left stirring for 24 h. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 93/6/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, to give the corresponding product (85 mg, 57%) as a yellow oil. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm) 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.69 (s, 1H), 4.13 (t, 2H, *J* = 4.7 Hz), 3.82 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz), 3.68 – 3.57 (m, 10H), 3.51 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz), 3.26 (d, 2H, *J* = 1.4 Hz), 2.23 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm) 158.6 (s), 143.7 (s), 142.5 (s), 131.8 (s), 131.7 (d), 129.8 (d), 129.7 (d), 126.2 (d), 118.6 (s), 114.6 (d), 109.5 (s), 72.7 (t), 70.6 (t), 70.5 (t), 70.4 (t), 70.3 (t), 69.5 (t), 67.9 (t), 67.4 (t), 61.1 (t), 44.6 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3420 (br), 2880 (br), 2210, 1505, 1240, 1100 (br), 830. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>++</sup>H]<sup>+</sup>: 455.2540, found: 455.2549.

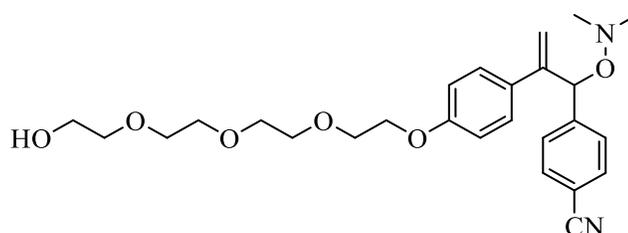
**(*E*)-3-(4-cyanophenyl)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)-*N,N*-dimethylprop-2-en-1-amine oxide (2.2.16)**



Tertiary amine **2.2.22** (120 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) and NaHO<sub>3</sub> (47 mg, 0.56 mmol, 2.1 equiv.) were dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL) under inert atmosphere, in an iced bath. *m*-CPBA (77 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and added dropwise to the reaction mixture and left stirring for 2 h at the same temperature. When the reaction was finished, the NaHCO<sub>3</sub> was filtered off and rinsed 3 times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, evaporated under reduced pressure the crude material was obtained as a transparent yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting starting at 90/9/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH to 80/19/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, to give the corresponding product (84 mg, 68%) as a white solid. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.22 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.41 (s, 2H), 4.13 (dd,

2H,  $J = 5.4, 3.8$  Hz), 3.84 (dd, 2H,  $J = 5.4, 3.8$  Hz), 3.75 -3.53 (m, 12H), 3.02 (s, 6H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) 160.7 (s), 142.6 (s), 137.7 (d), 136.4 (s), 133.0 (d), 131.6 (d), 131.3 (d), 131.2 (s), 119.6 (s), 116.5 (d), 111.9 (s), 79.3 (t), 73.7 (t), 71.7 (t), 71.6 (t), 71.5 (t), 71.4 (t), 70.7 (t), 68.7 (t), 62.2 (t), 58.9 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3450-2600 (br), 2205, 1230, 1105, 1100, 1070, 830. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}]$ : 493.2309, found: 493.2318.

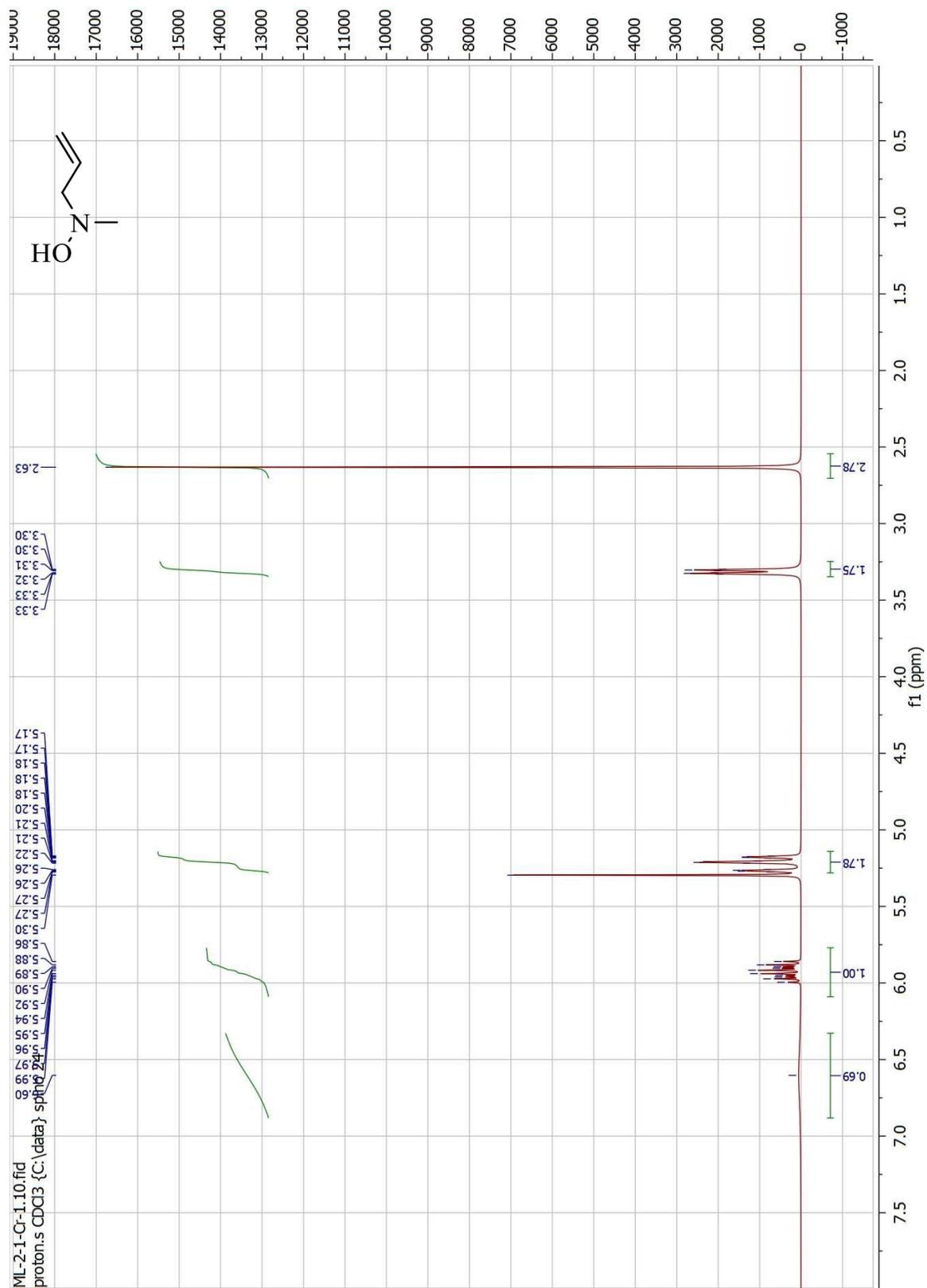
**4-(1-((dimethylamino)oxy)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenylallyl)benzonitrile (2.2.23)**



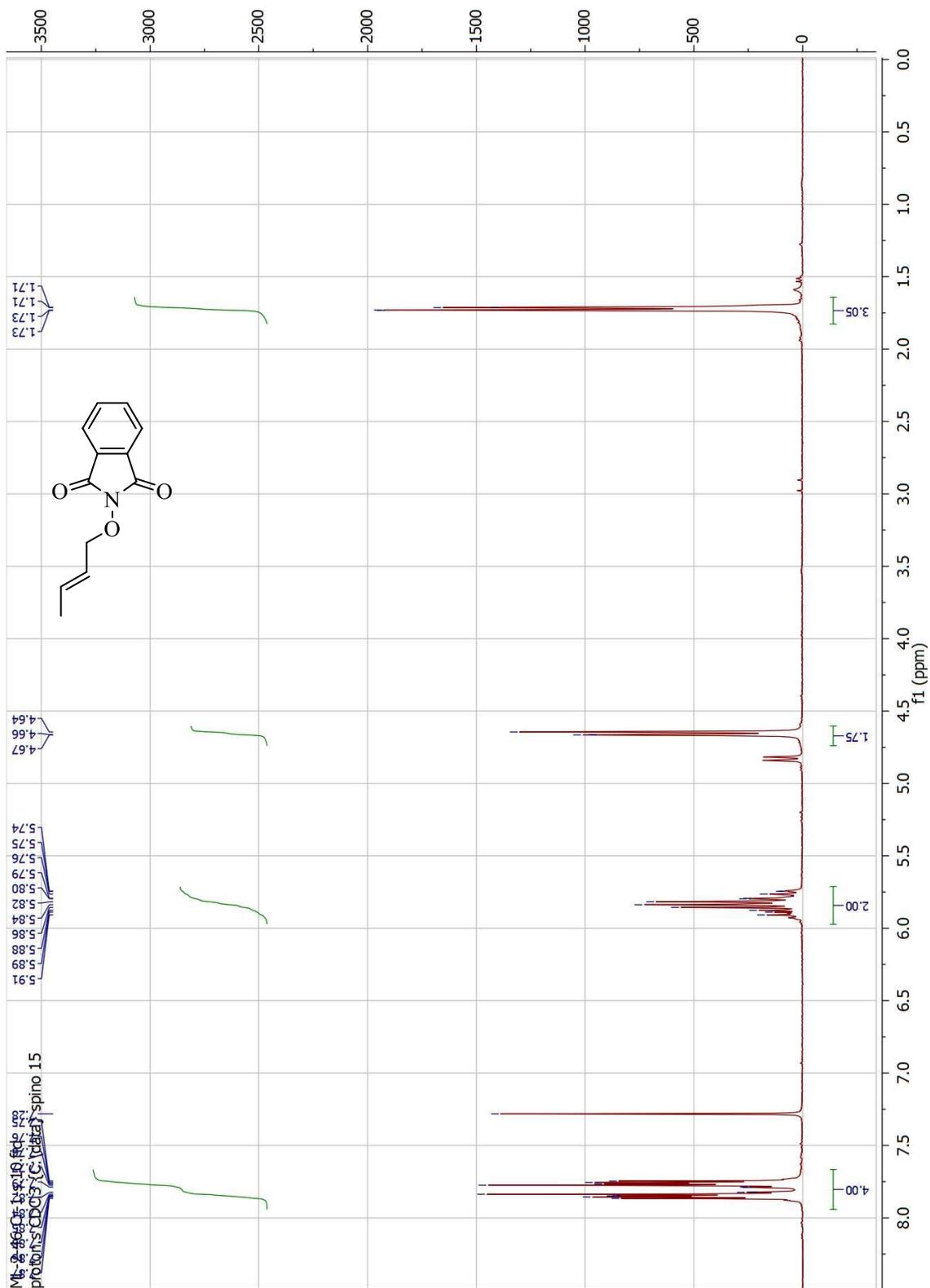
A small amount *N*-oxide **2.2.16** (10-50 mg) was dissolved in deuterium solvent to follow the Meisenheimer rearrangement by NMR. The alcoxylamine **2.2.23** was obtained after 48 h in  $\text{CDCl}_3$  (100%). The product of the Meisenheimer rearrangement was characterized without purification. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.50 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.26 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.82 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 5.59 (s, 1H), 5.51 (d, 1H,  $J = 0.7$  Hz), 5.30 (s, 1H), 4.12 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 3.86 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 3.79-3.59 (m, 12H), 2.59 (s, 6H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.5 (s), 147.0 (s), 146.6 (s), 132.1 (d), 131.7 (s), 128.3 (d), 128.1 (d), 119.1 (s), 115.2 (t), 114.4 (d), 111.3 (s), 84.7 (d), 72.7 (t), 70.9 (t), 70.8 (t), 70.7 (t), 70.5 (t), 69.8 (t), 67.5 (t), 61.9 (t), 48.3 (t). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3450 (br), 2870, 2203, 1500, 1250, 1105, 1080, 1030, 830. **HRMS** (ESI+) calculated for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}]$ : 493.2309, found: 493.2317.

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

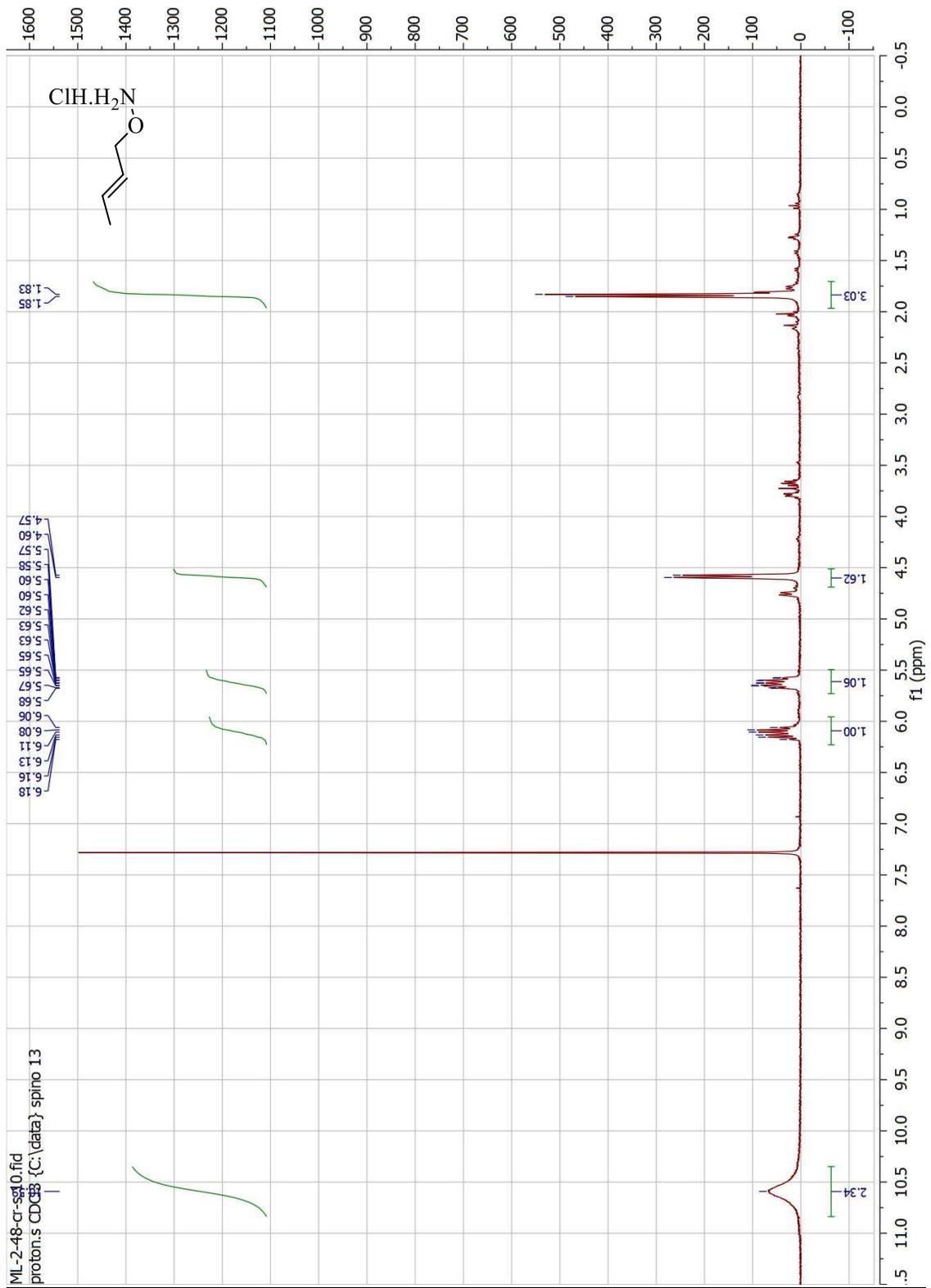
# N-Allyl-N-methylhydroxylamine (1.2.2)



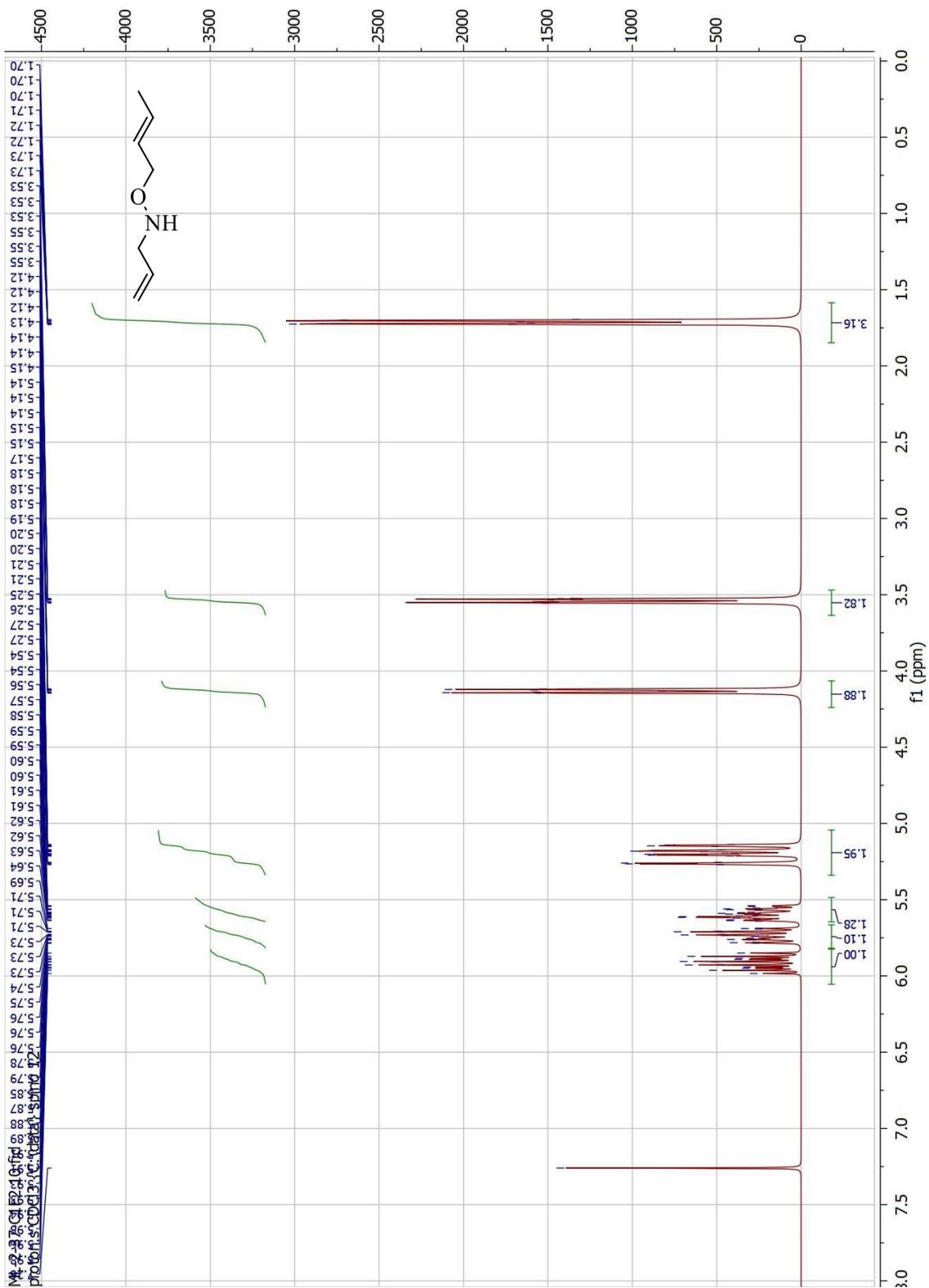
**(E)-2-(But-2-en-1-yloxy)isoindoline-1,3-dione (1.2.4)**



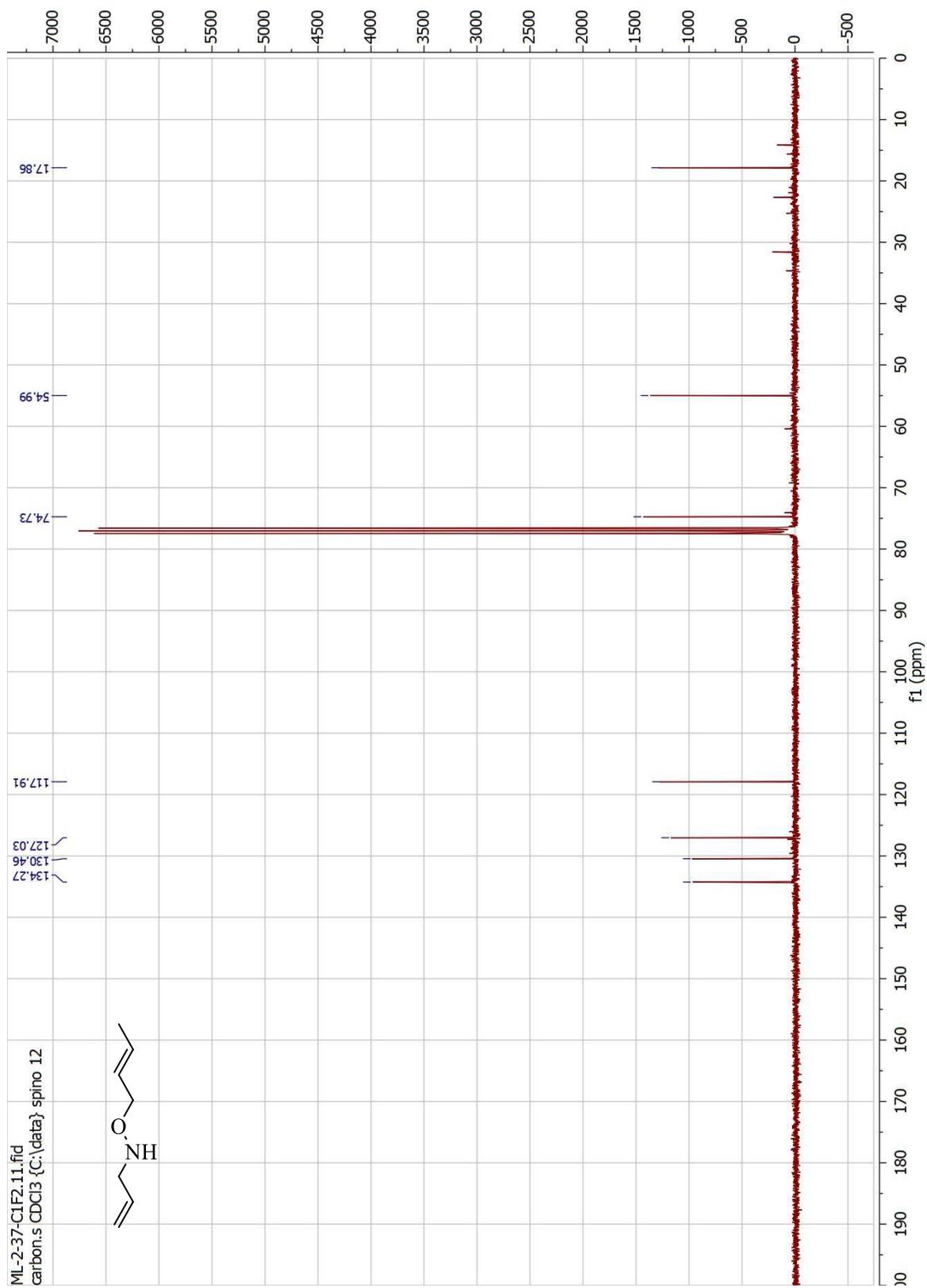
**(E)-O-(But-2-en-1-yl)hydroxylamine hydrochloride (1.2.5)**



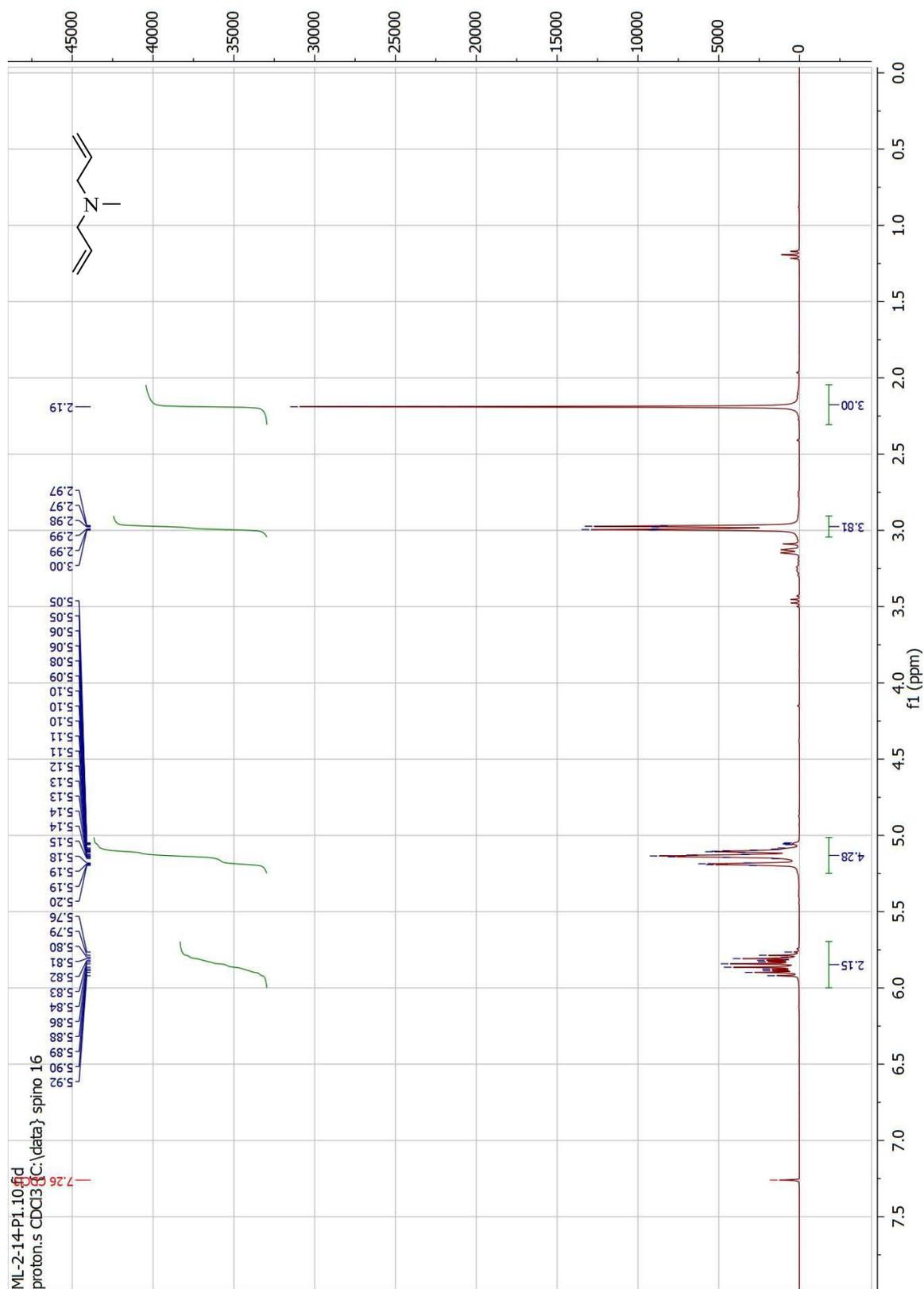
**(E)-N-Allyl-O-(but-2-en-1-yl)hydroxylamine (1.2.6)**



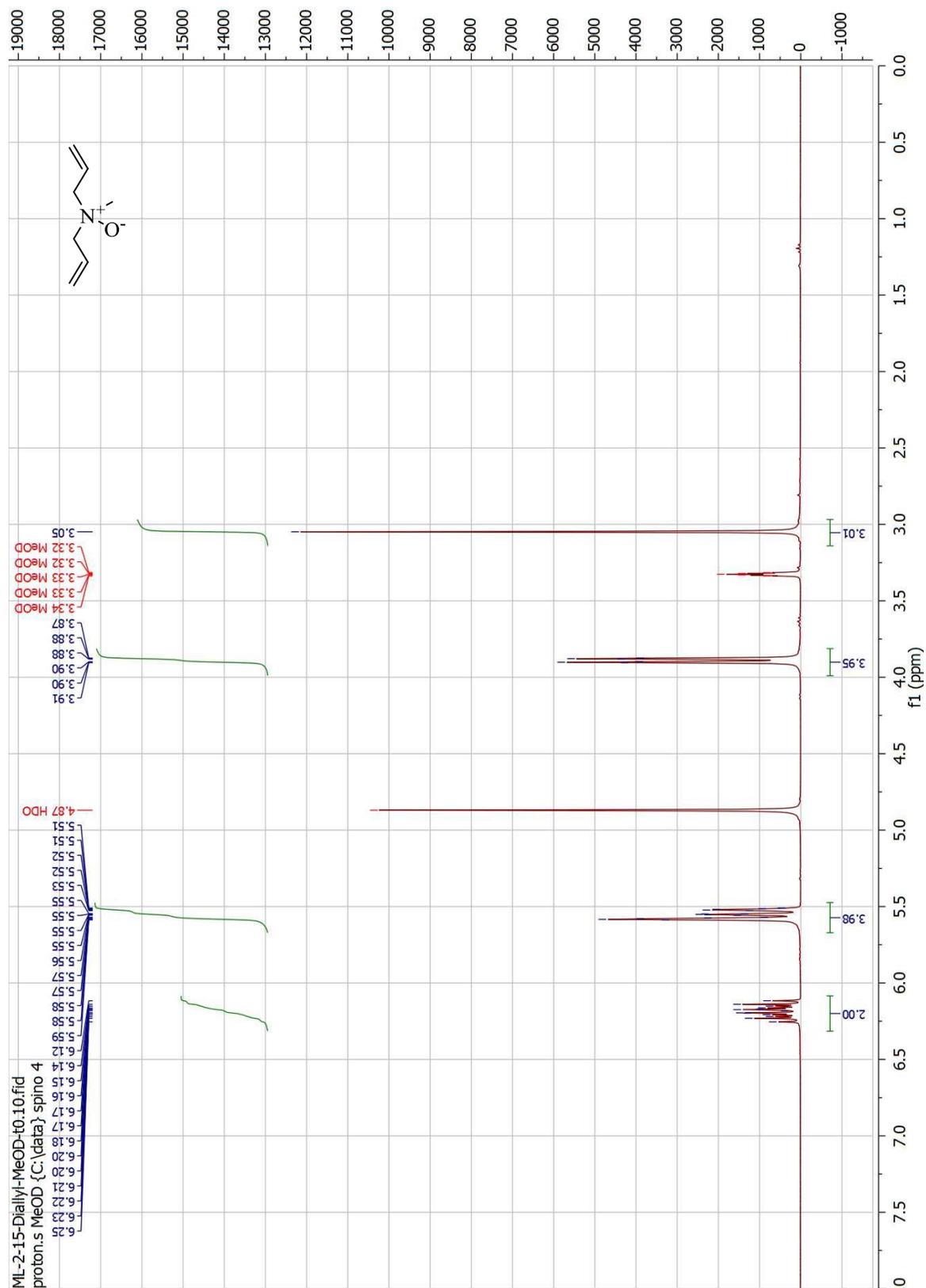
**(E)-N-Allyl-O-(but-2-en-1-yl)hydroxylamine (1.2.6)**



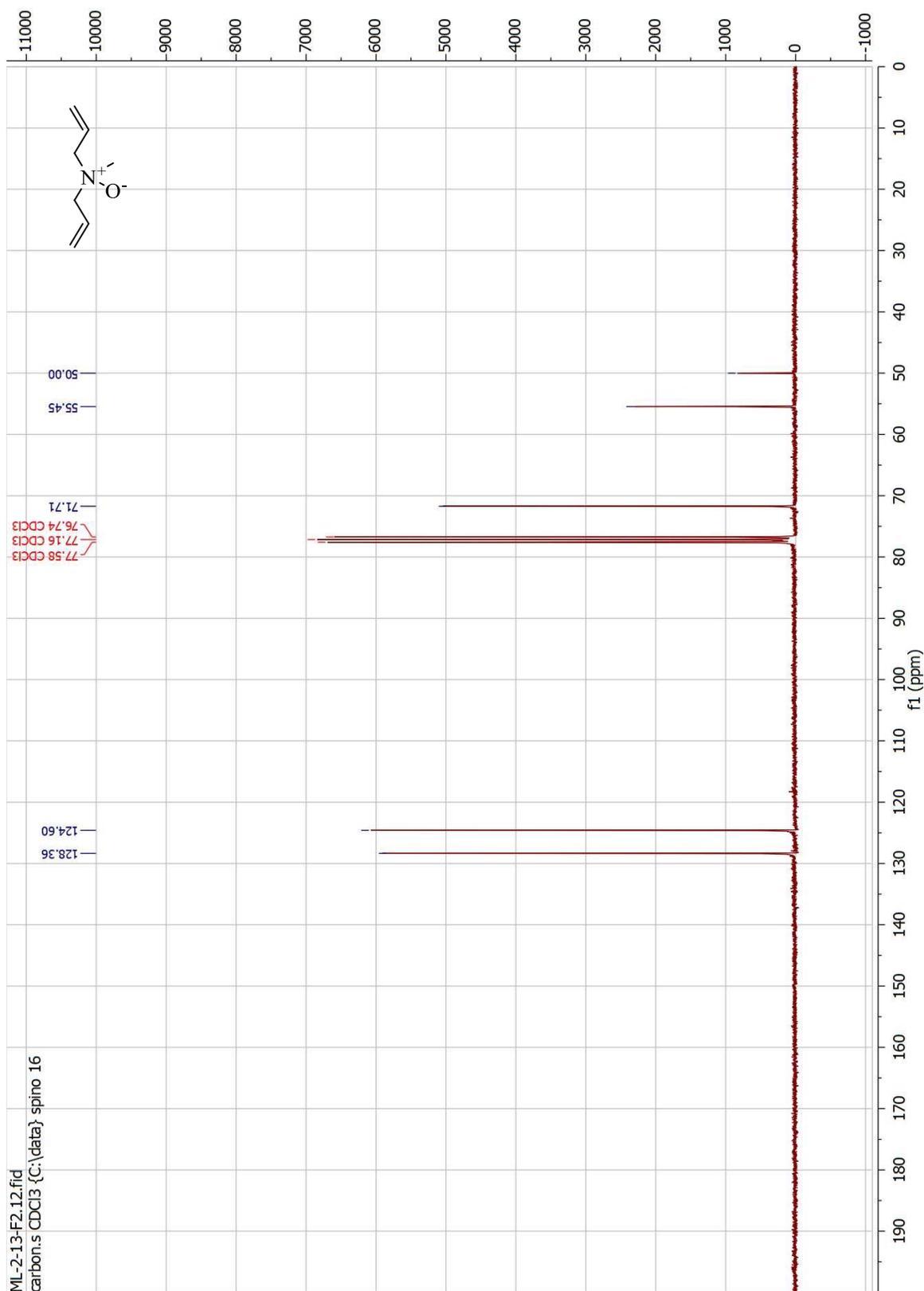
# N-Allyl-N-methylprop-2-en-1-amine (1.3.1)



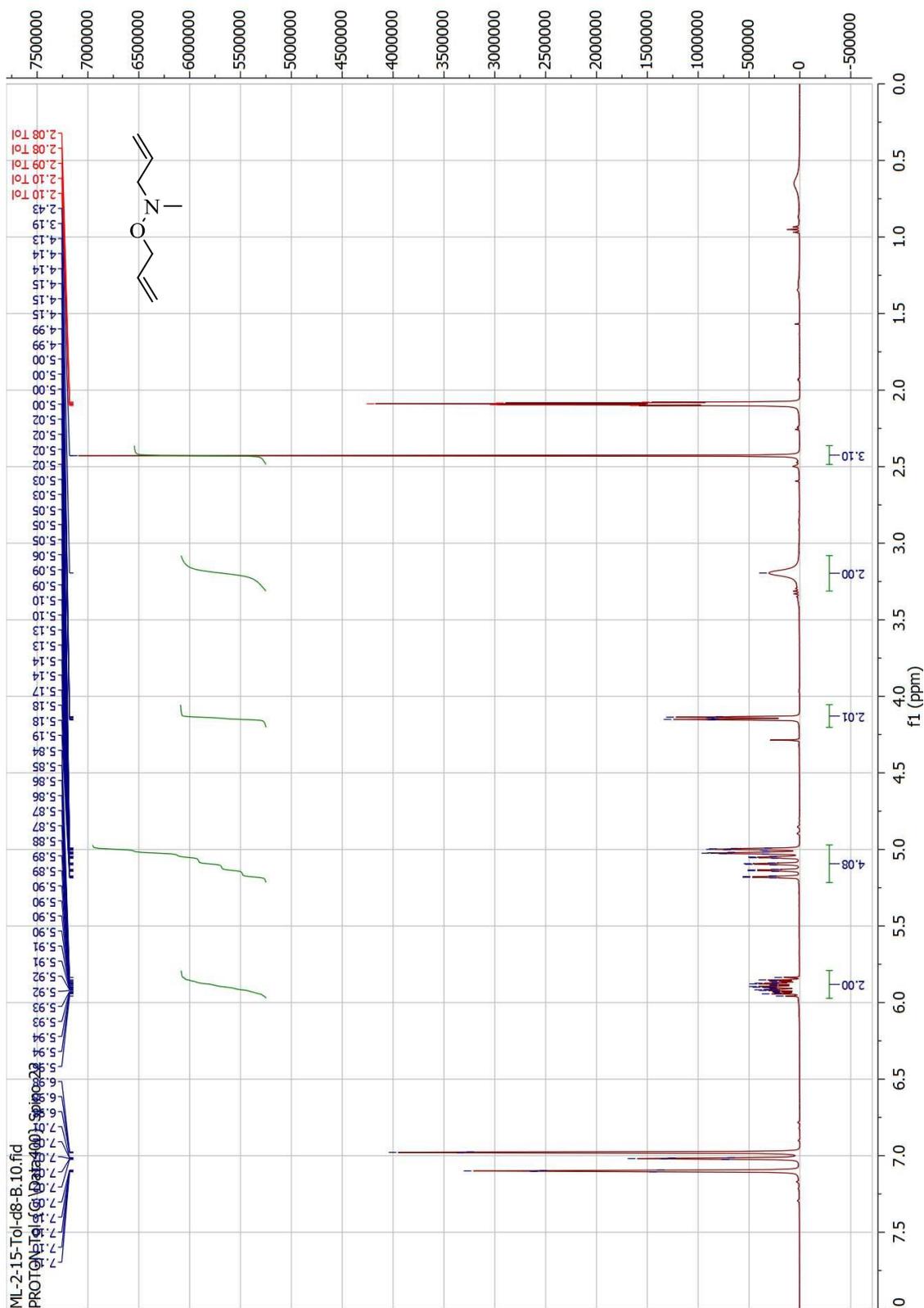
**N-Allyl-N-methylprop-2-en-1-amine oxide (1.3.2)**



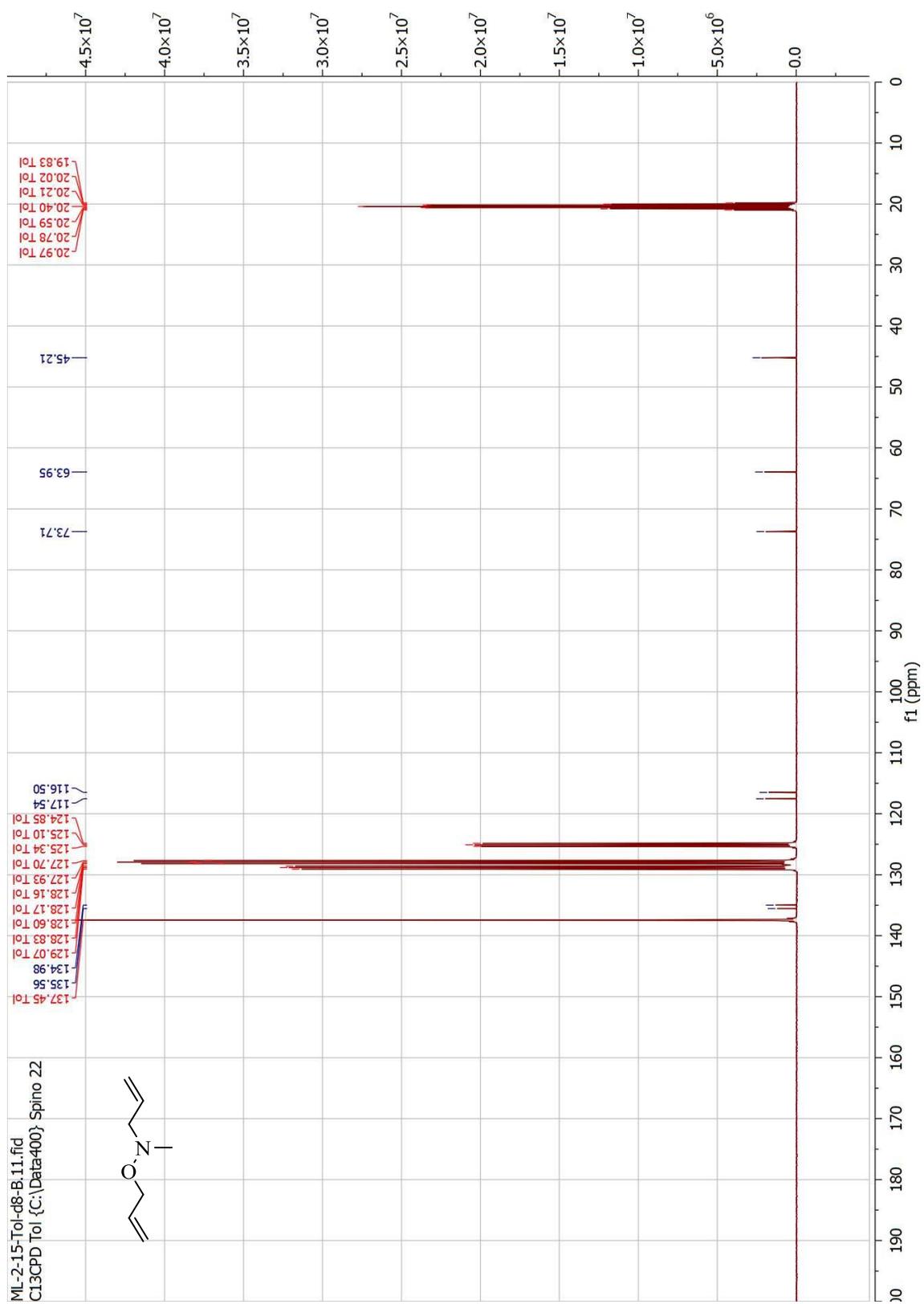
# N-Allyl-N-methylprop-2-en-1-amine oxide (1.3.2)



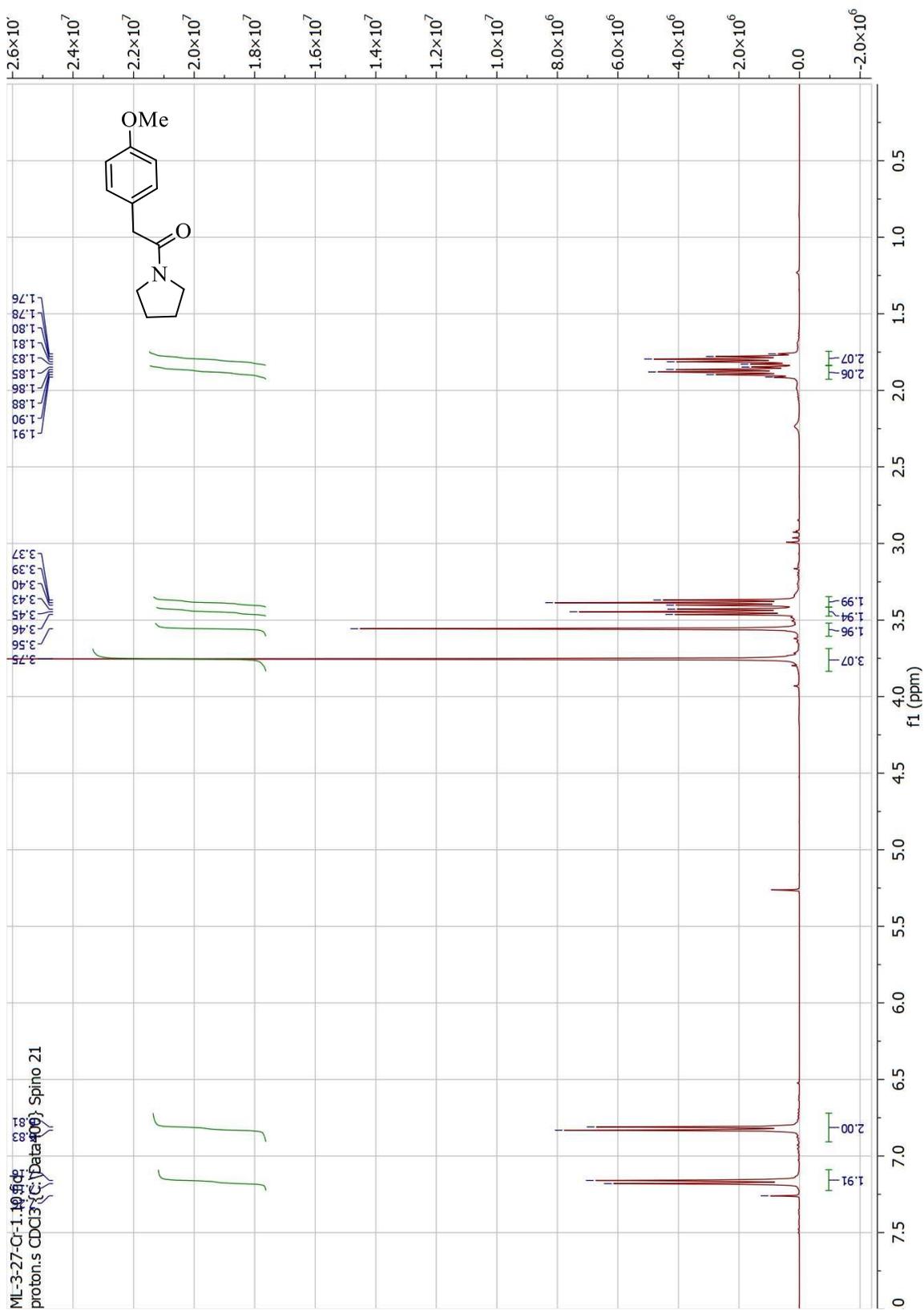
# *N,O*-Diallyl-*N*-methylhydroxylamine (1.3.3)



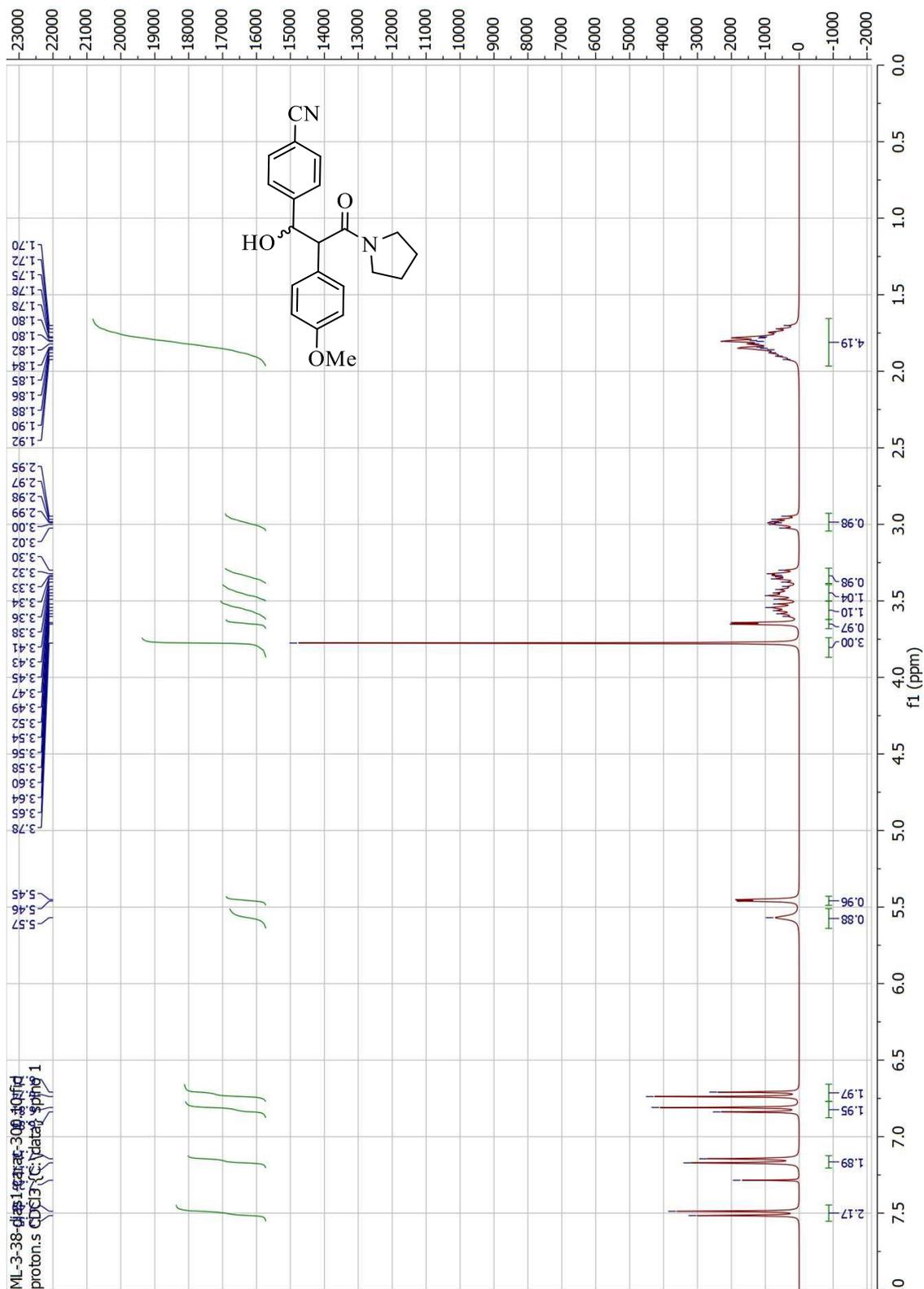
# *N,O*-Diallyl-*N*-methylhydroxylamine (1.3.3)



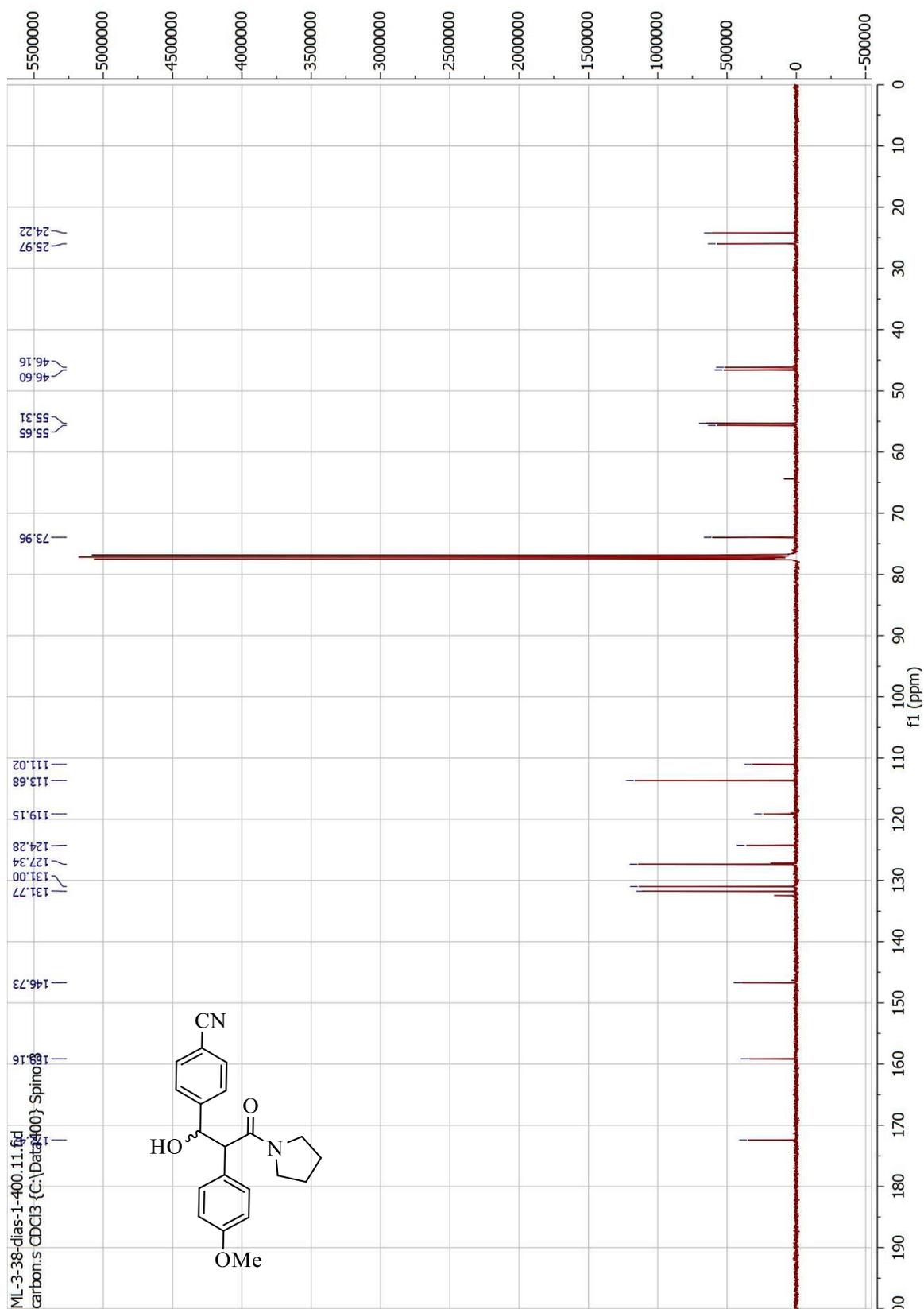
# 2-(4-Methoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-one (2.2.3)



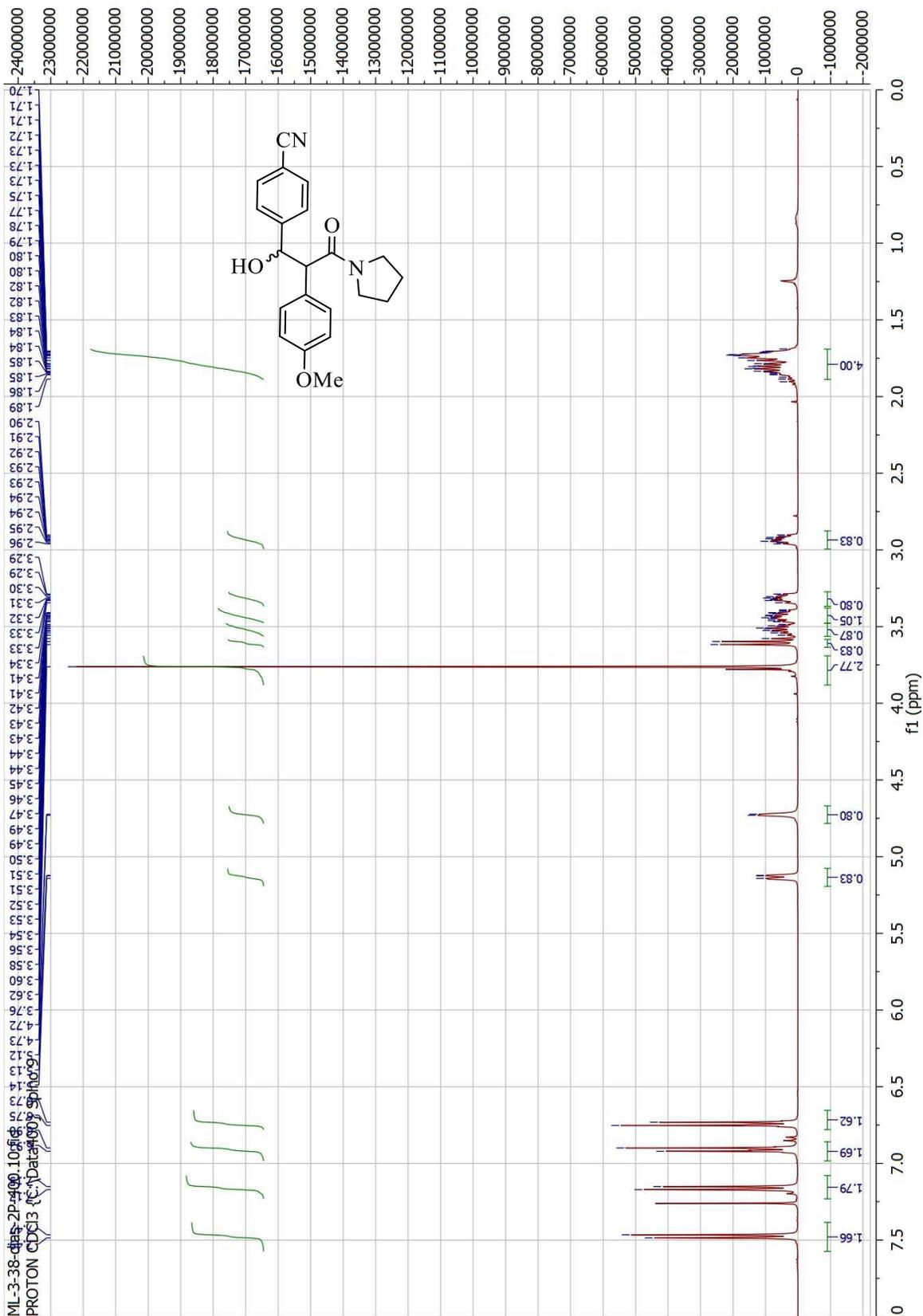
4-(1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)benzonitrile (2.2.4a)



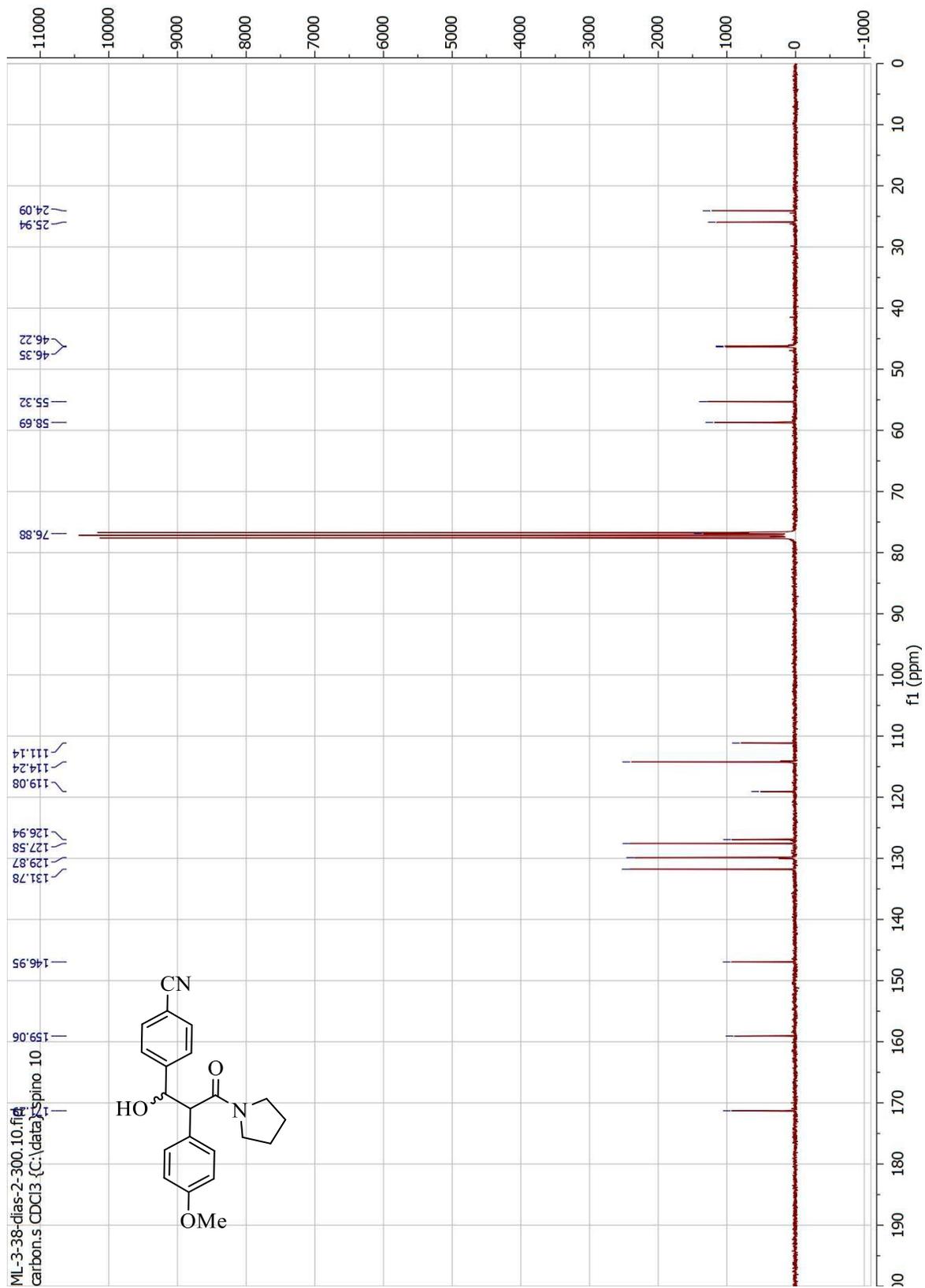
4-(1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)benzonitrile (2.2.4a)



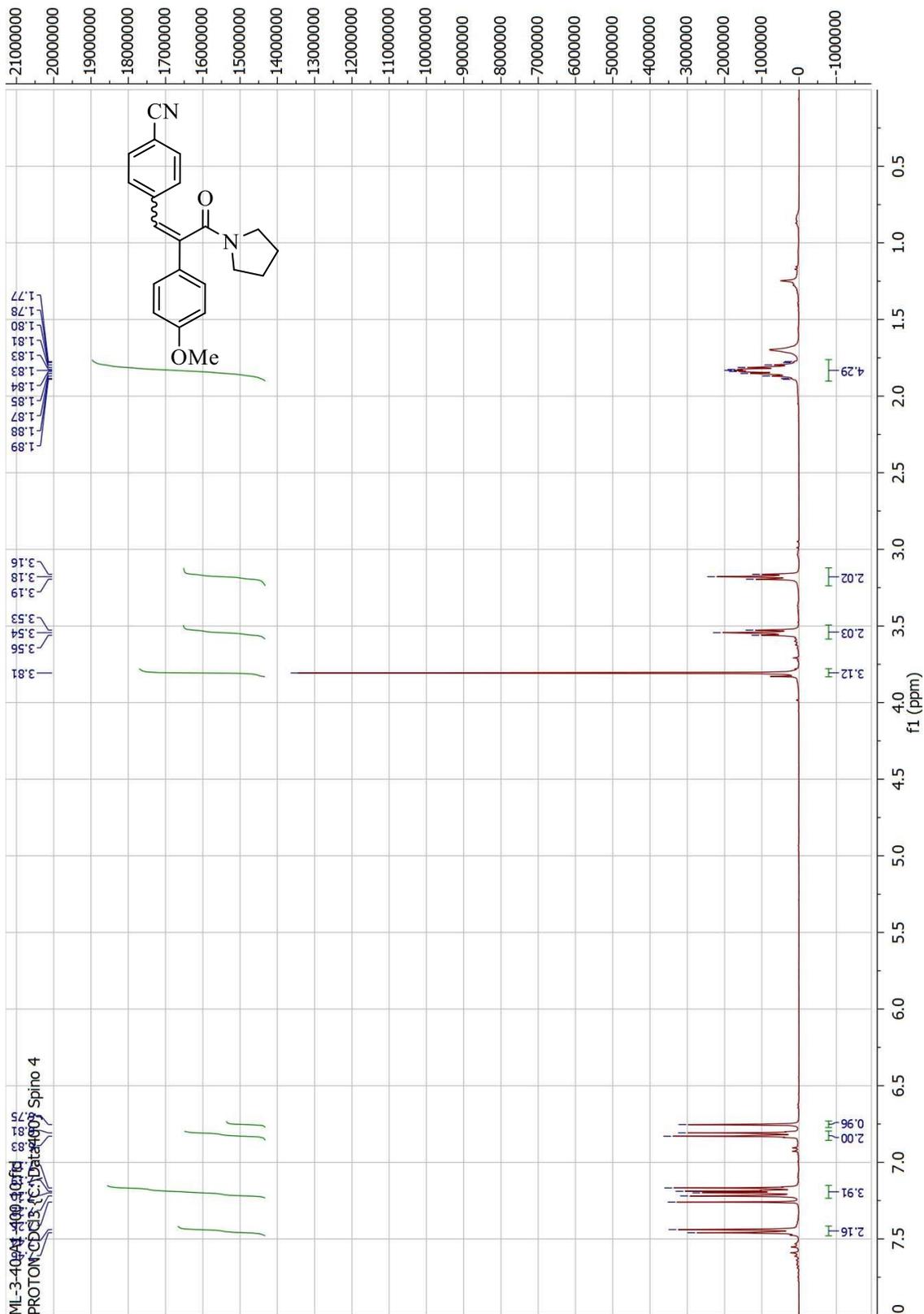
4-(1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)benzonitrile (2.2.4b)



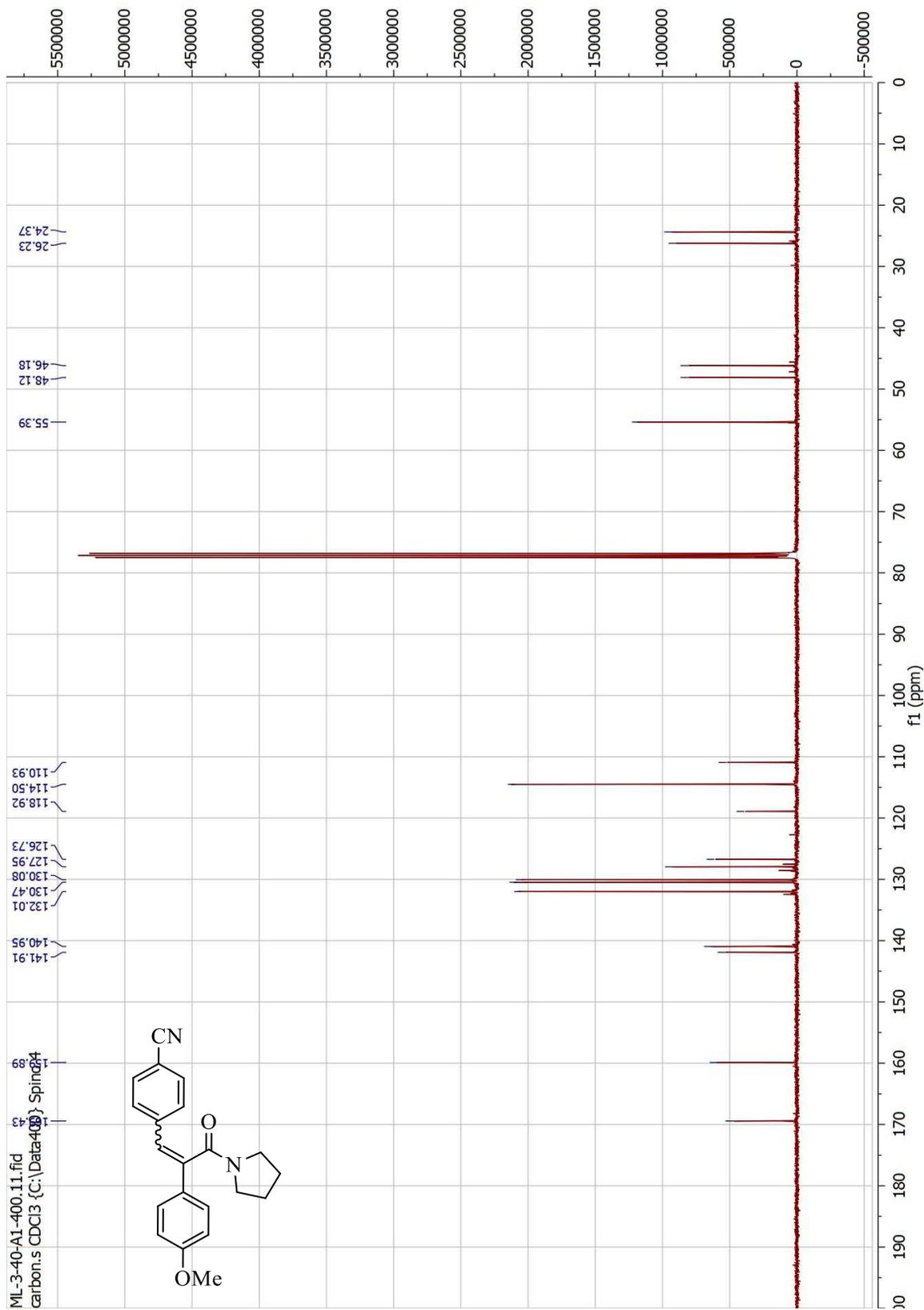
4-(1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)benzonitrile (2.2.4b)



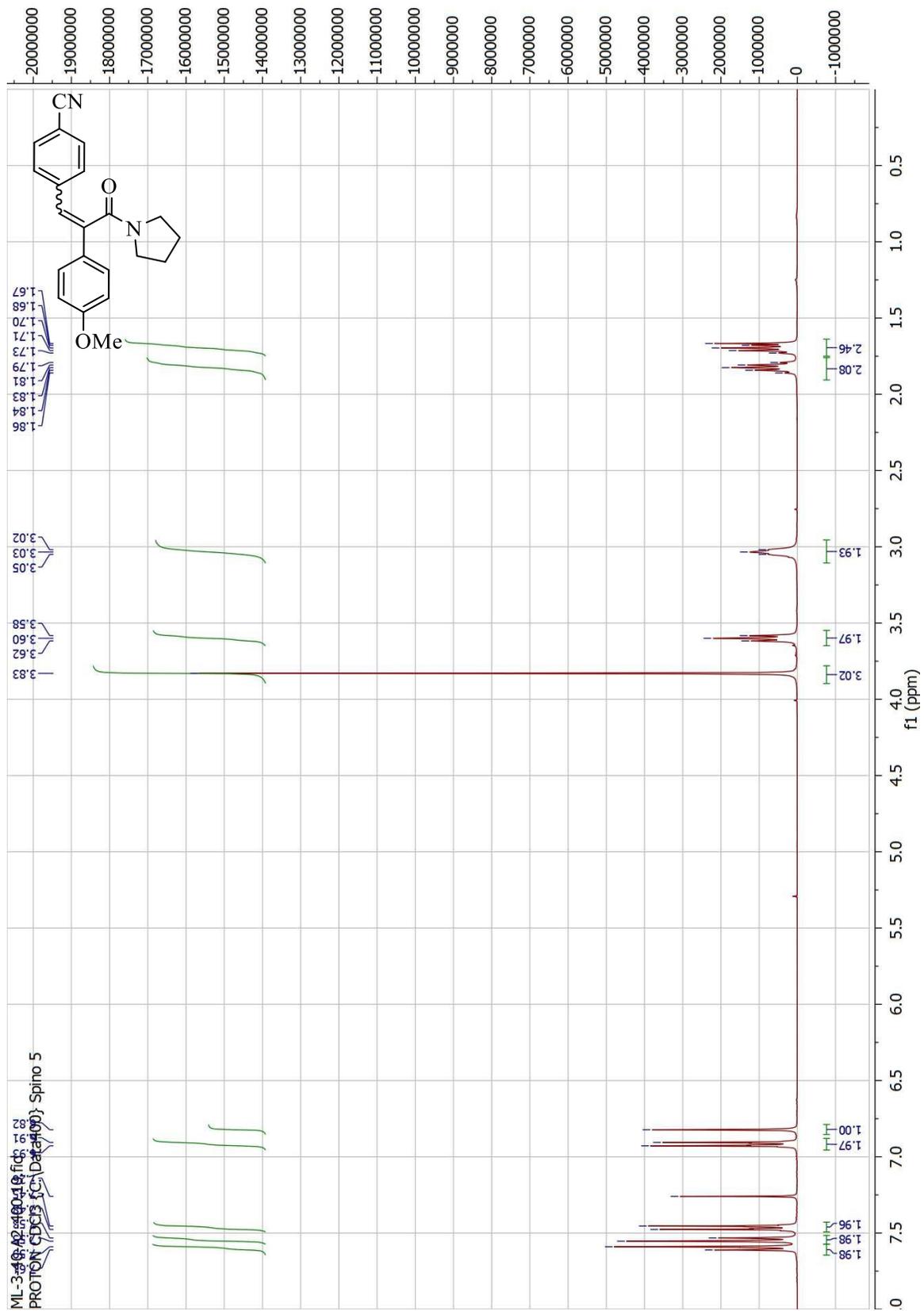
4-(2-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-en-1-yl)benzotrile (2.2.5a)



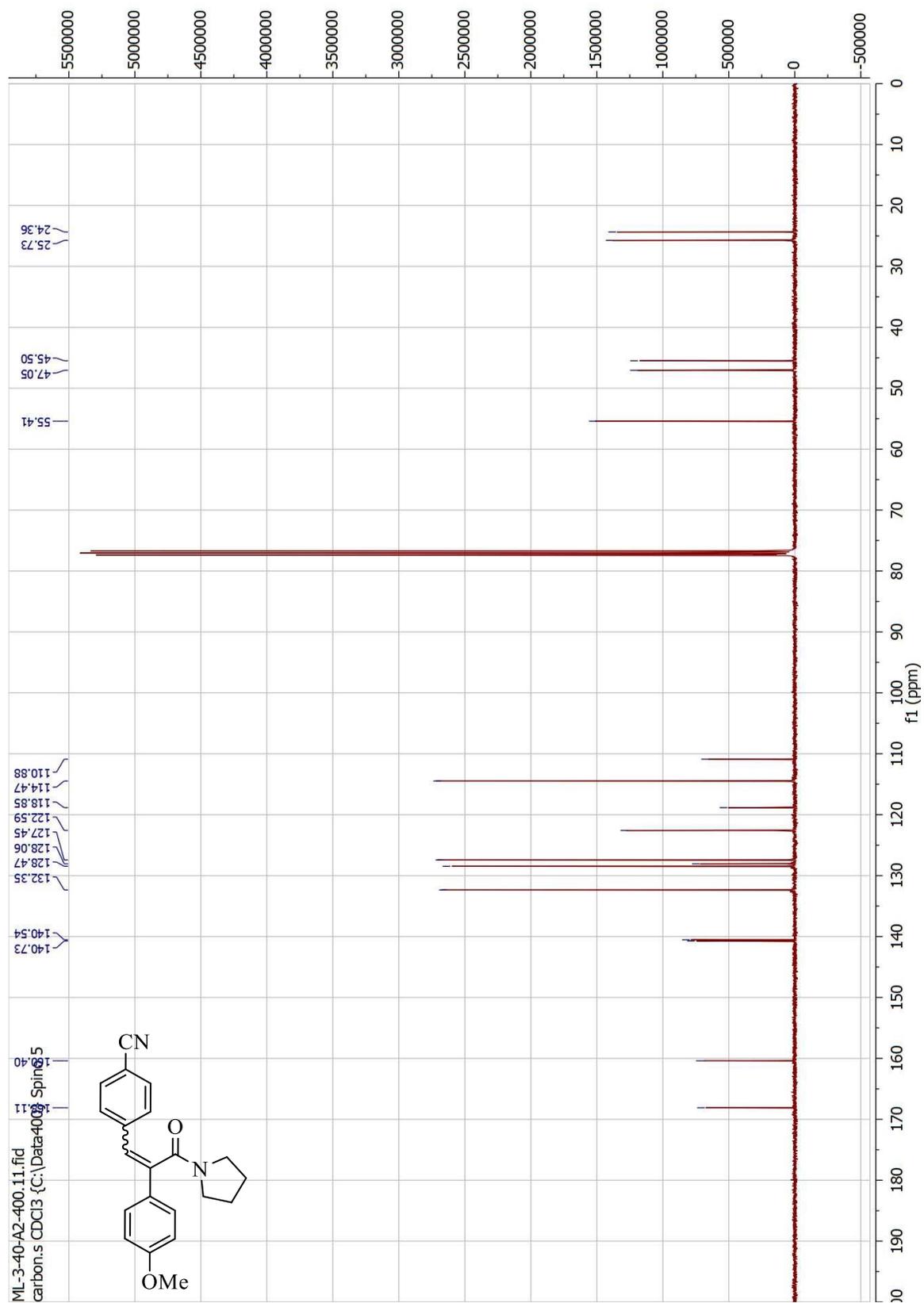
4-(2-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.5a)



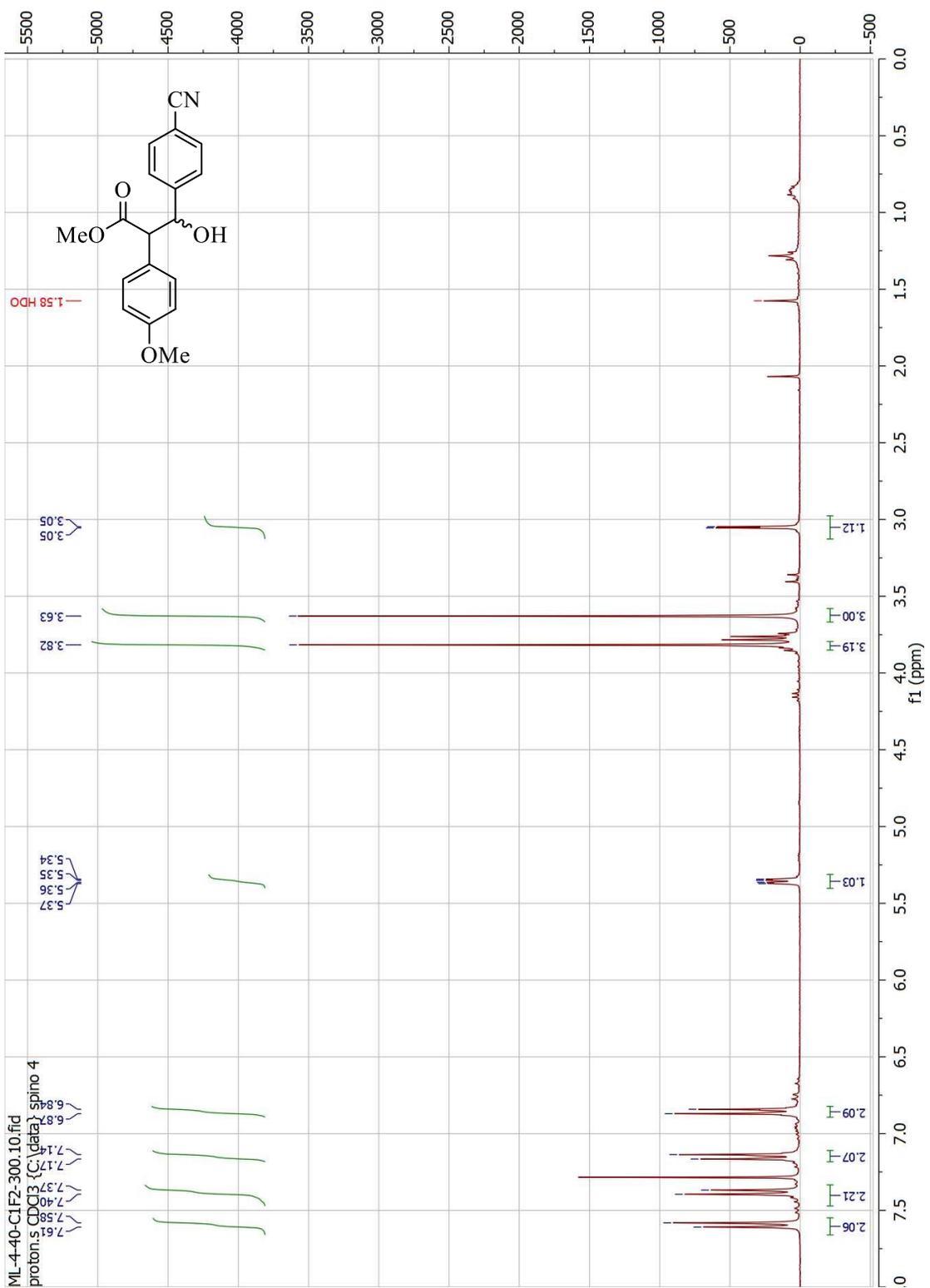
# 4-(2-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-en-1-yl)benzotrile (2.2.5b)



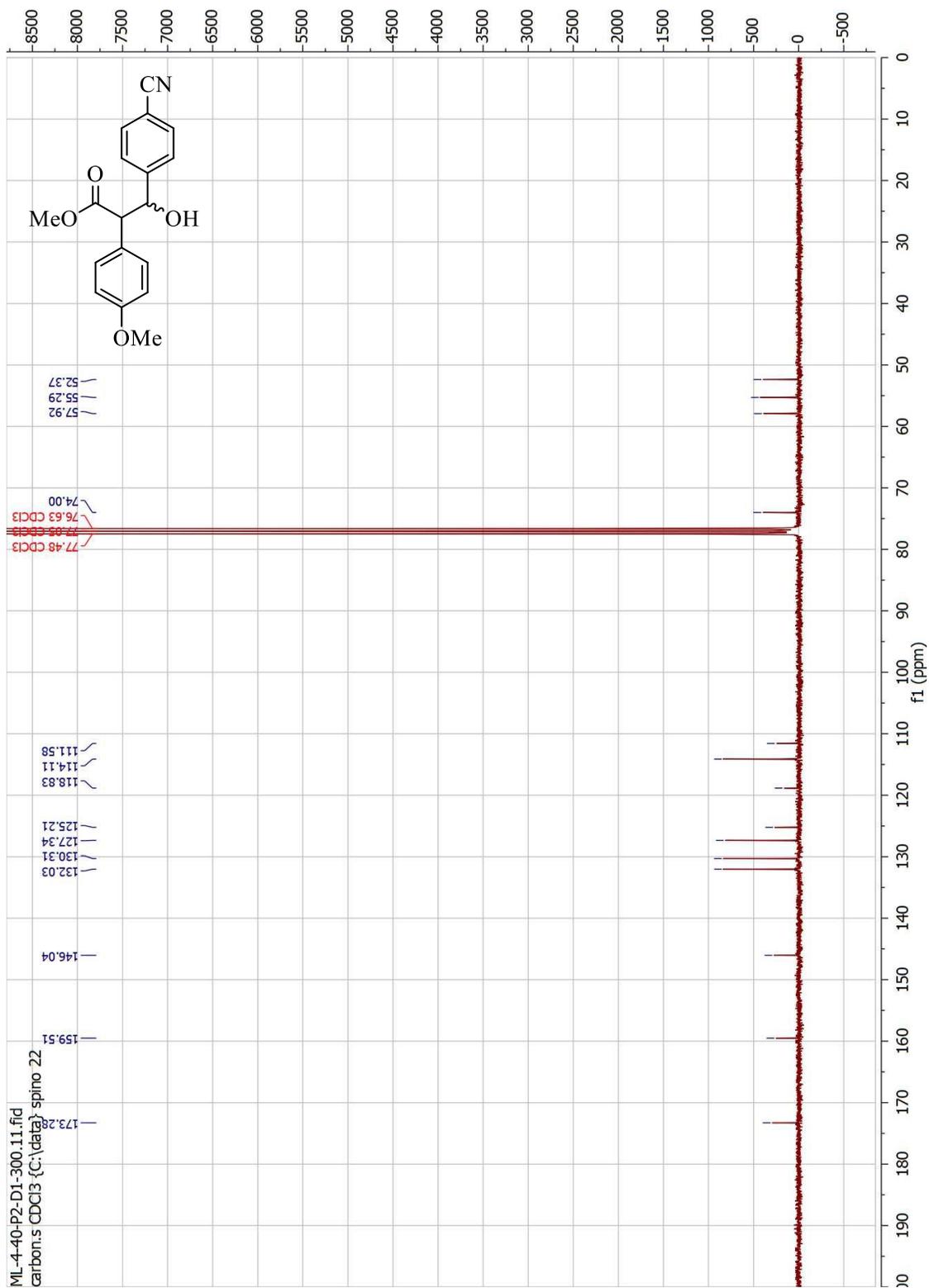
# 4-(2-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-en-1-yl)benzotrile (2.2.5b)



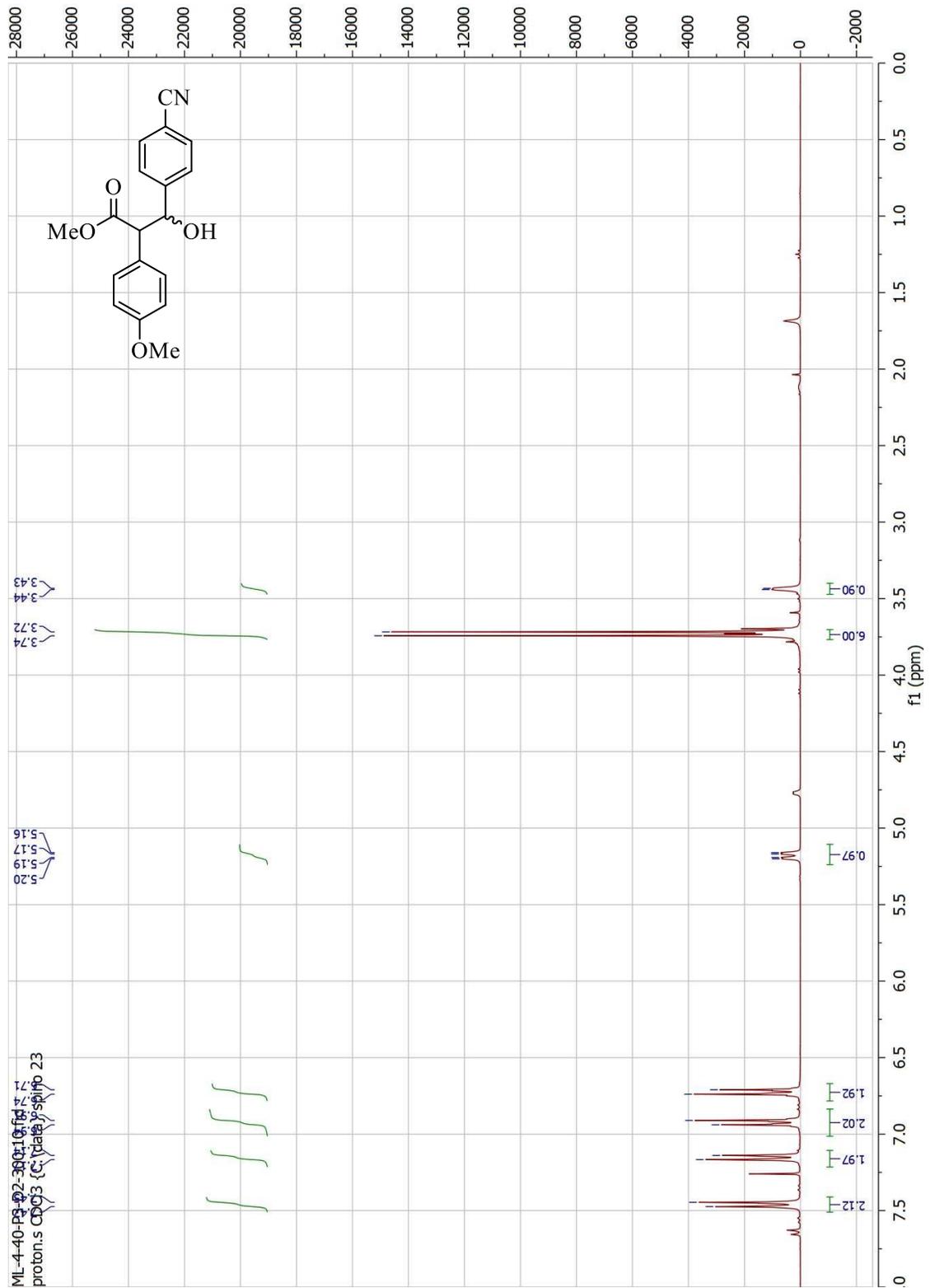
# Methyl 3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propanoate (2.2.9a)



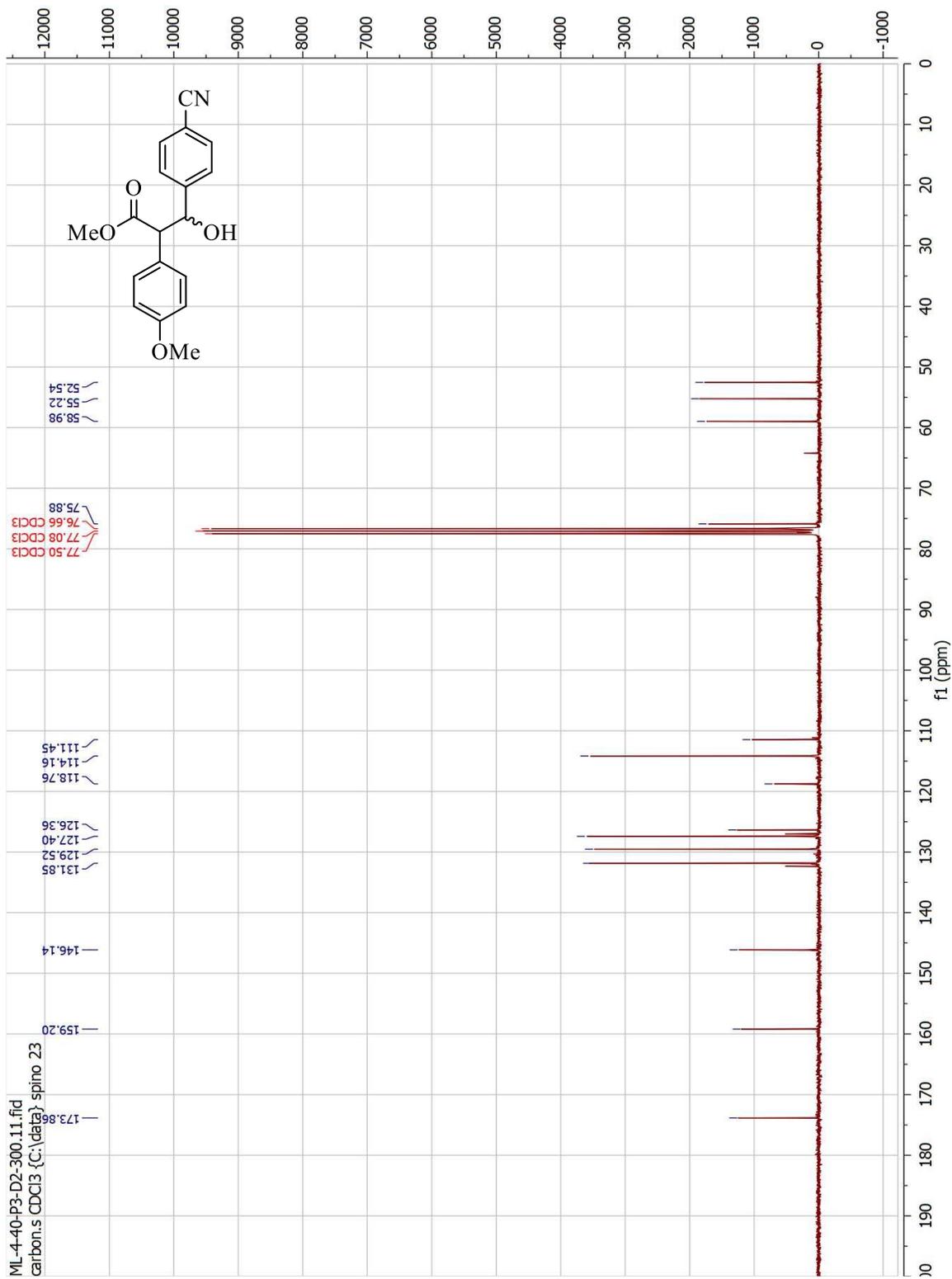
Methyl 3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propanoate (2.2.9a)



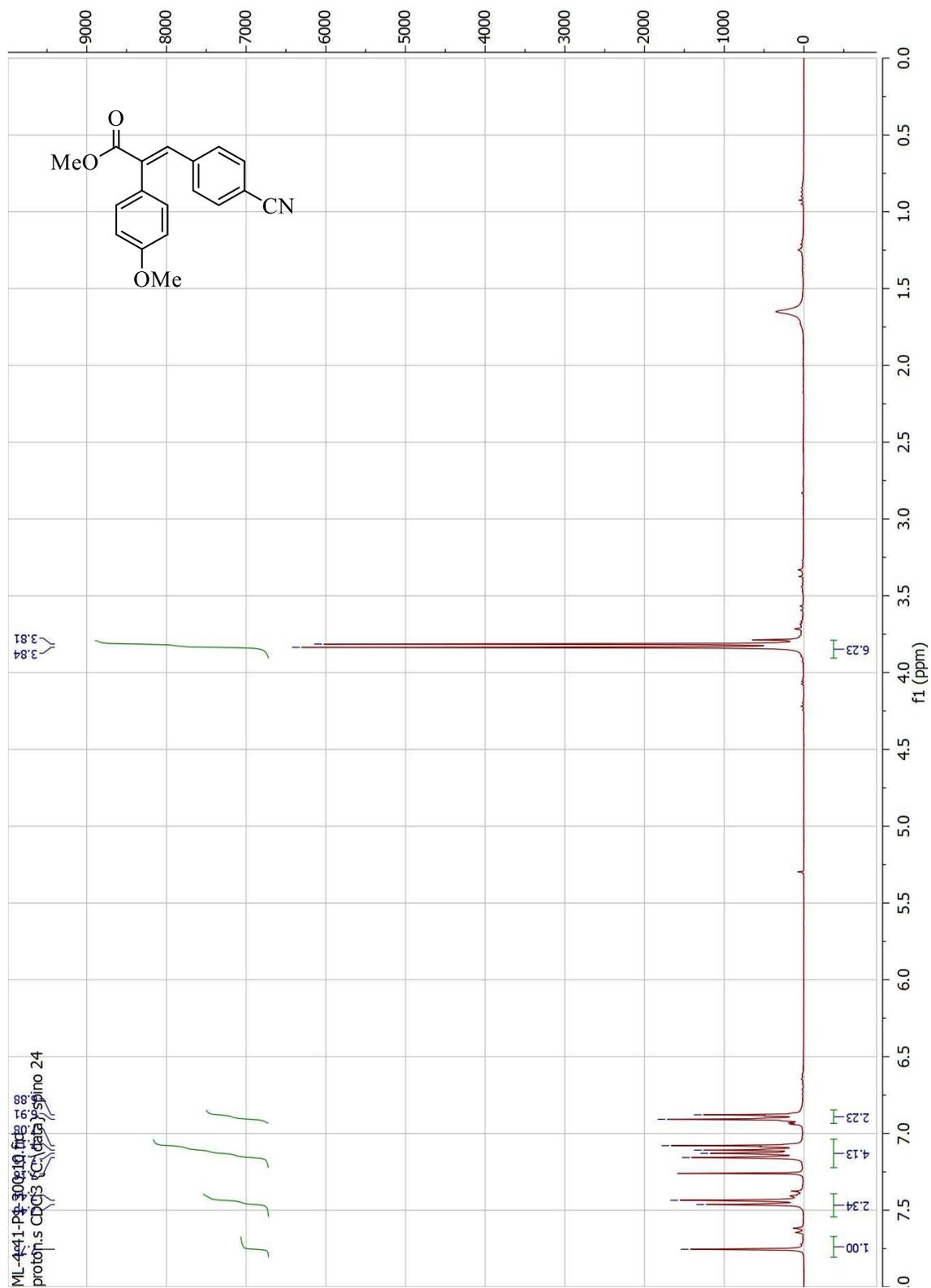
Methyl 3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propanoate (2.2.9b)



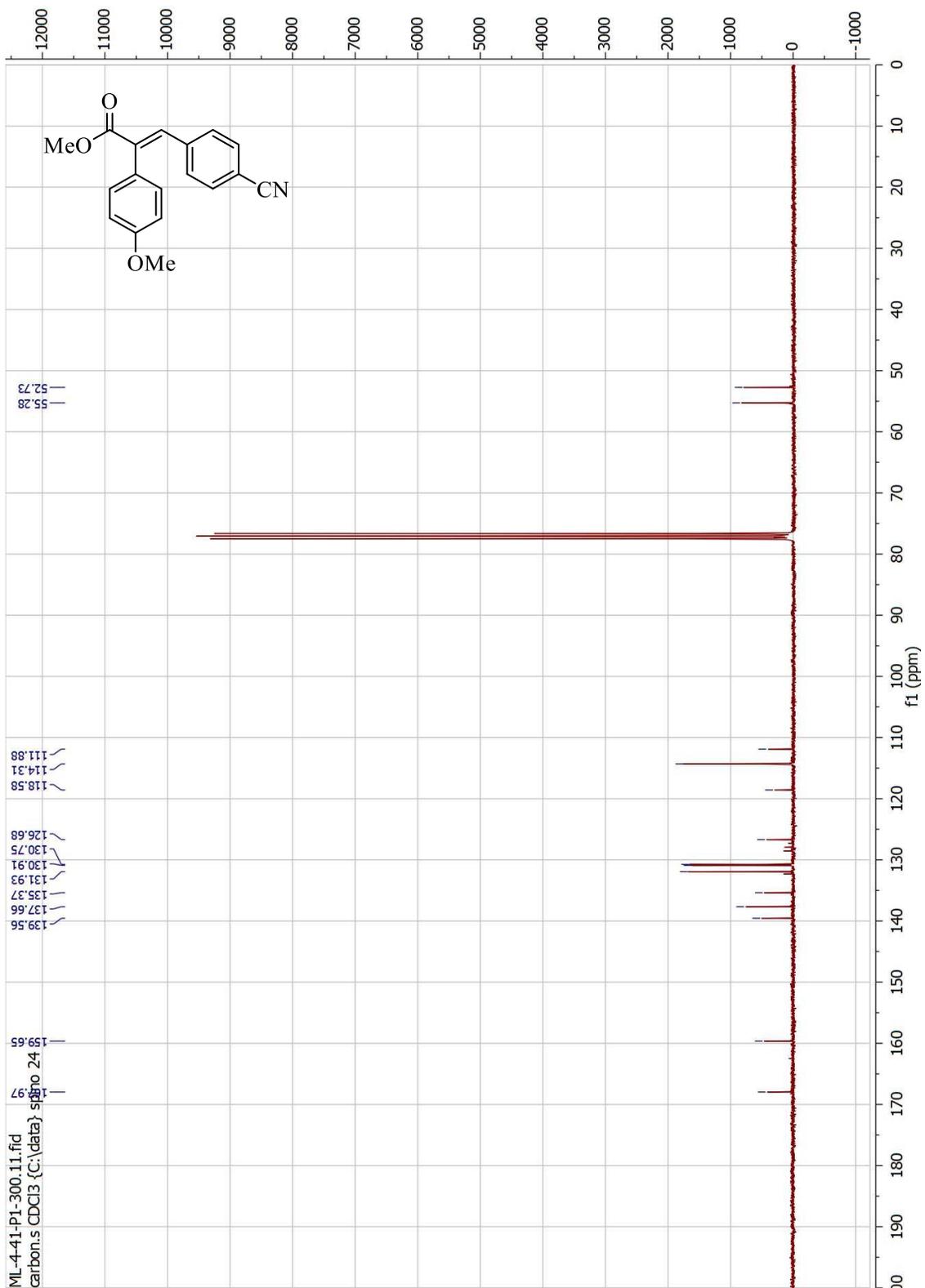
Methyl 3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propanoate (2.2.9b)



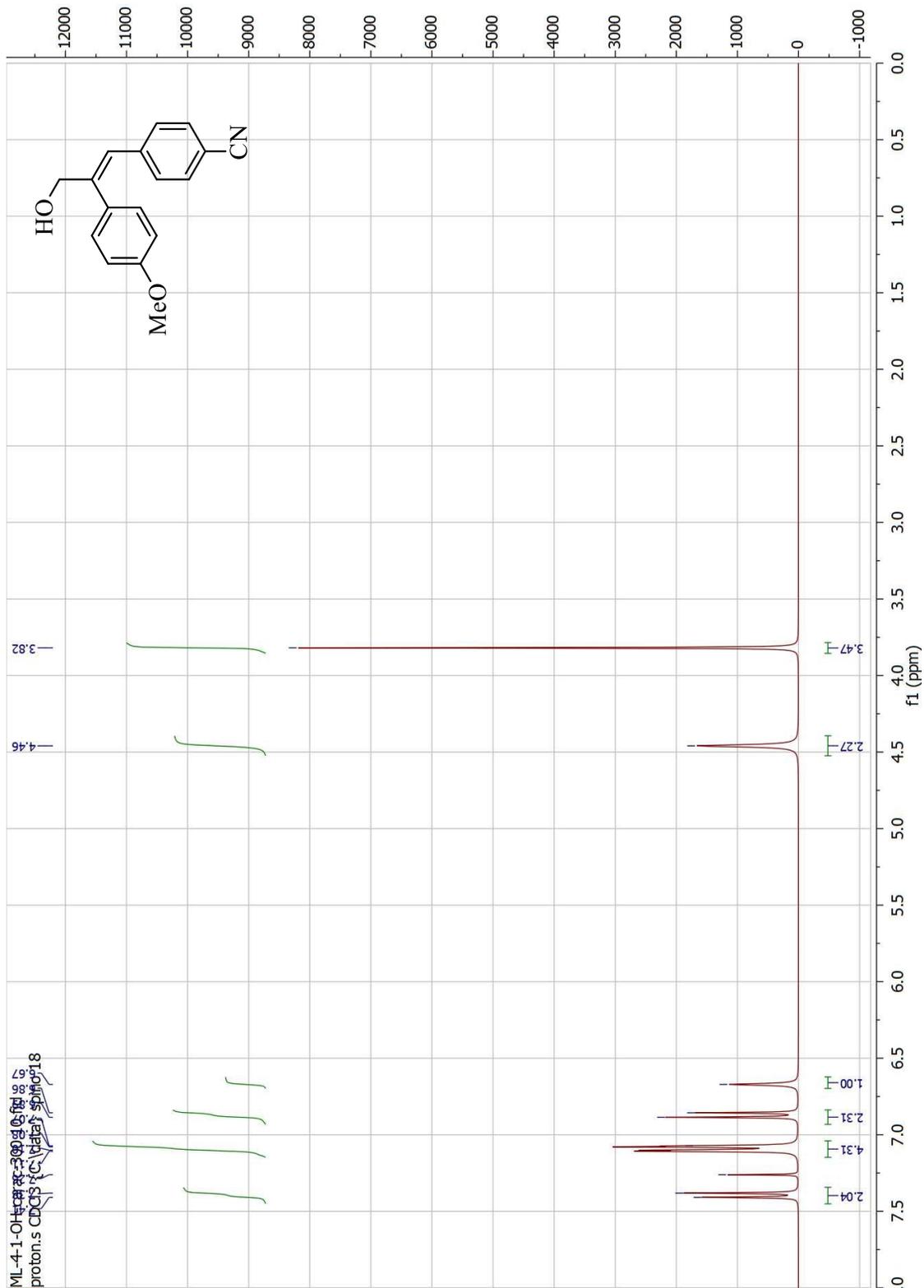
Methyl (E)-3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acrylate (2.2.10)



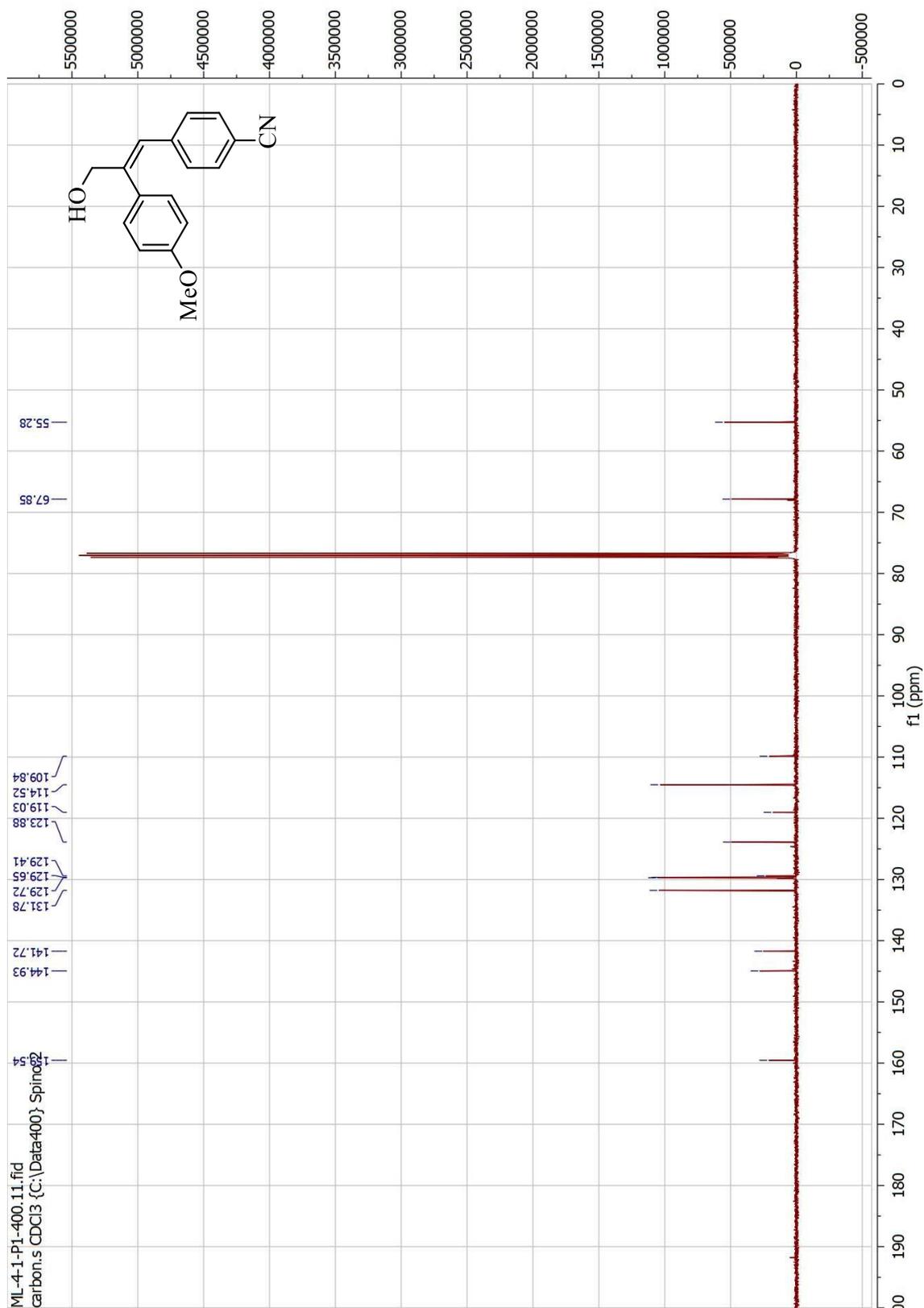
Methyl (E)-3-(4-cyanophenyl)-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acrylate (2.2.10)



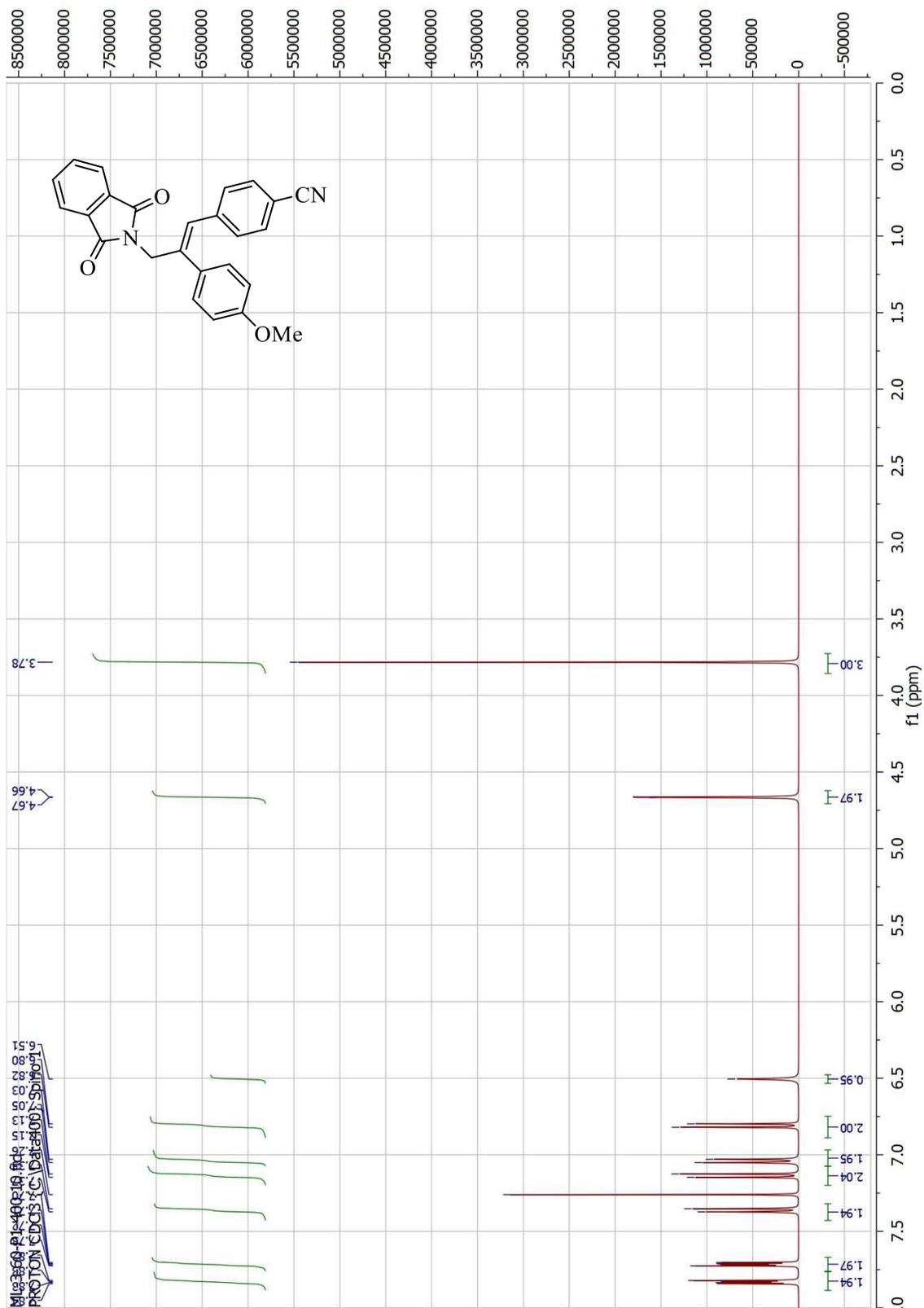
**(E)-4-(3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.11)**



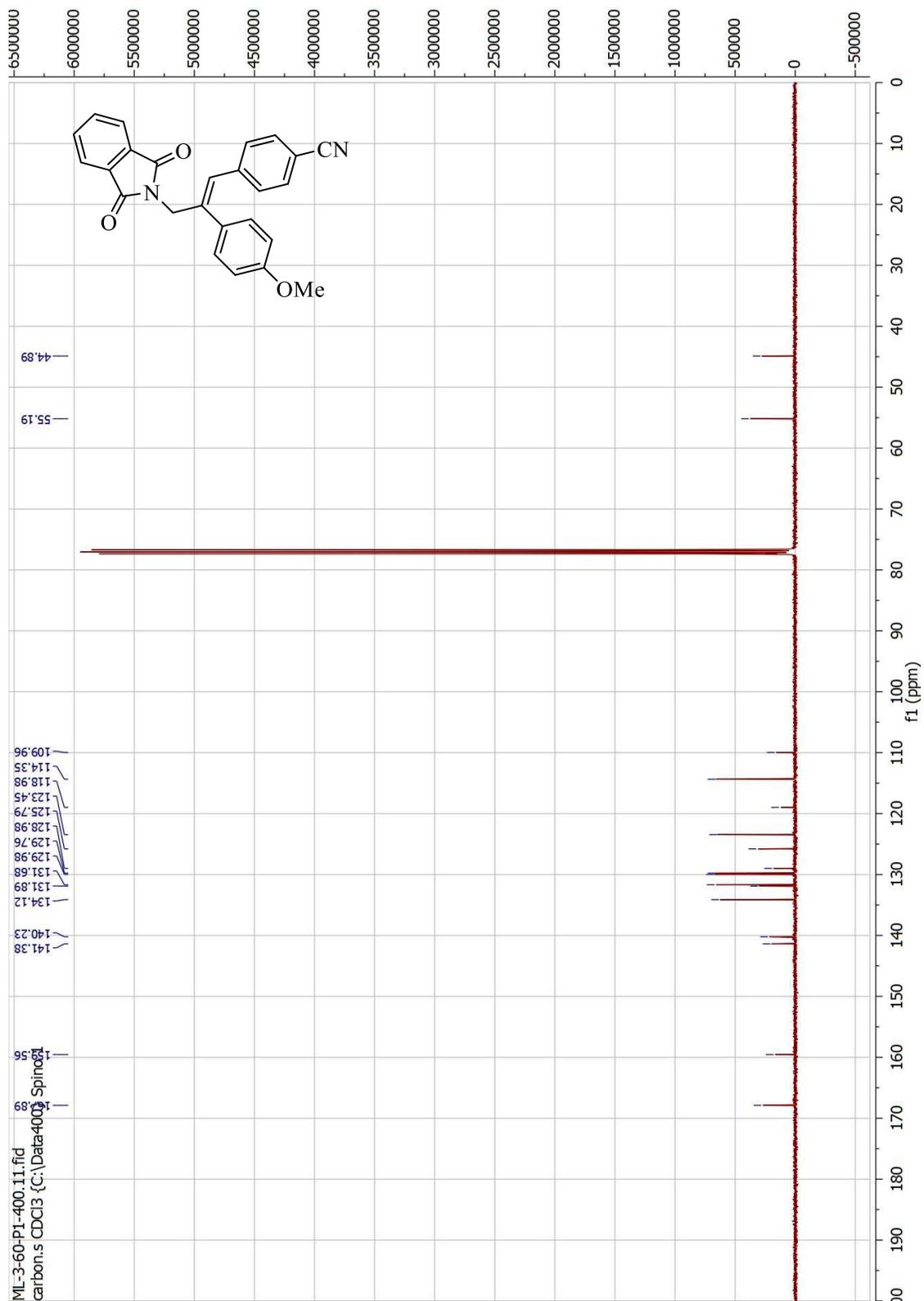
**(E)-4-(3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.11)**



**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.12)**



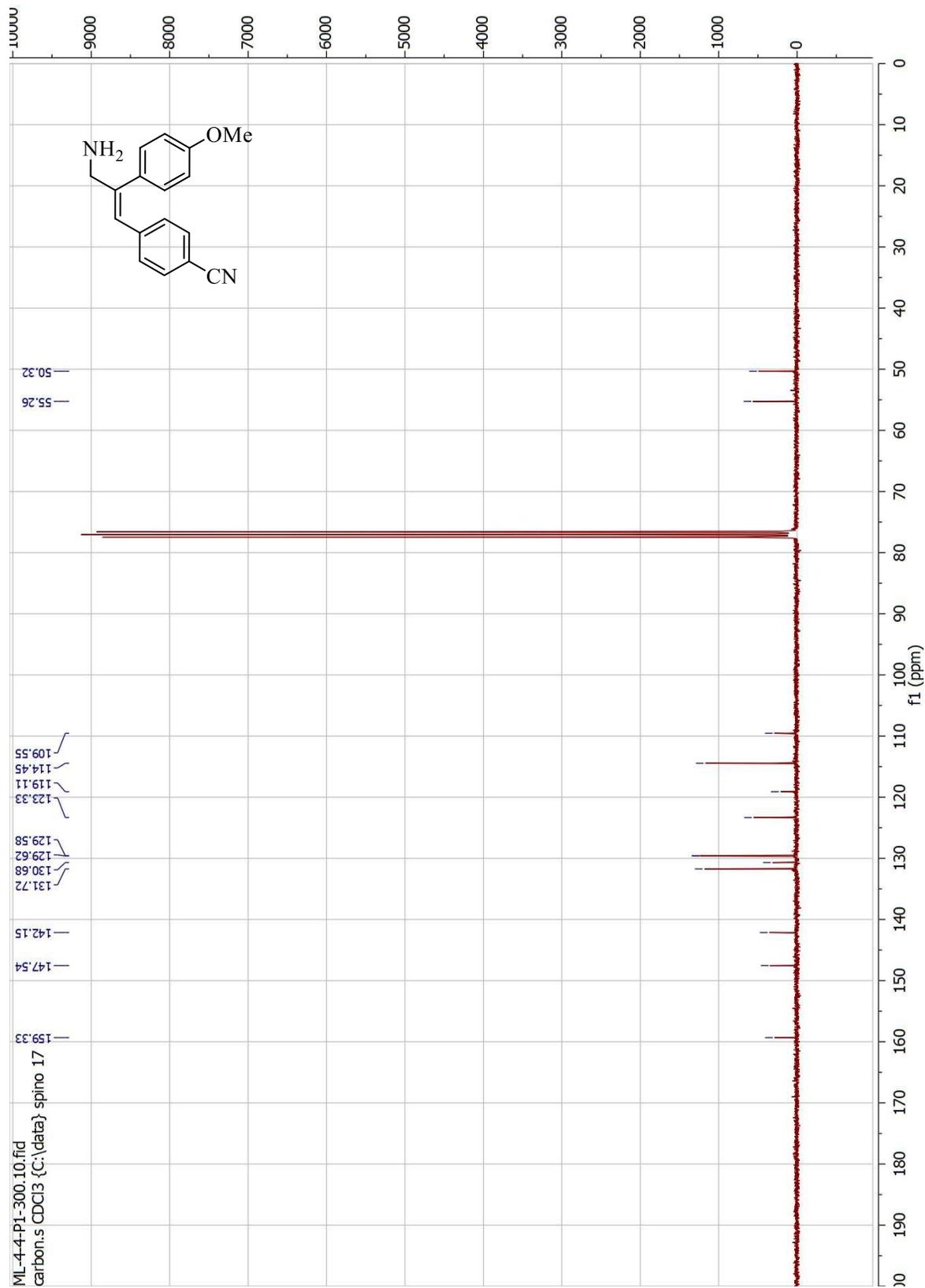
**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.12)**



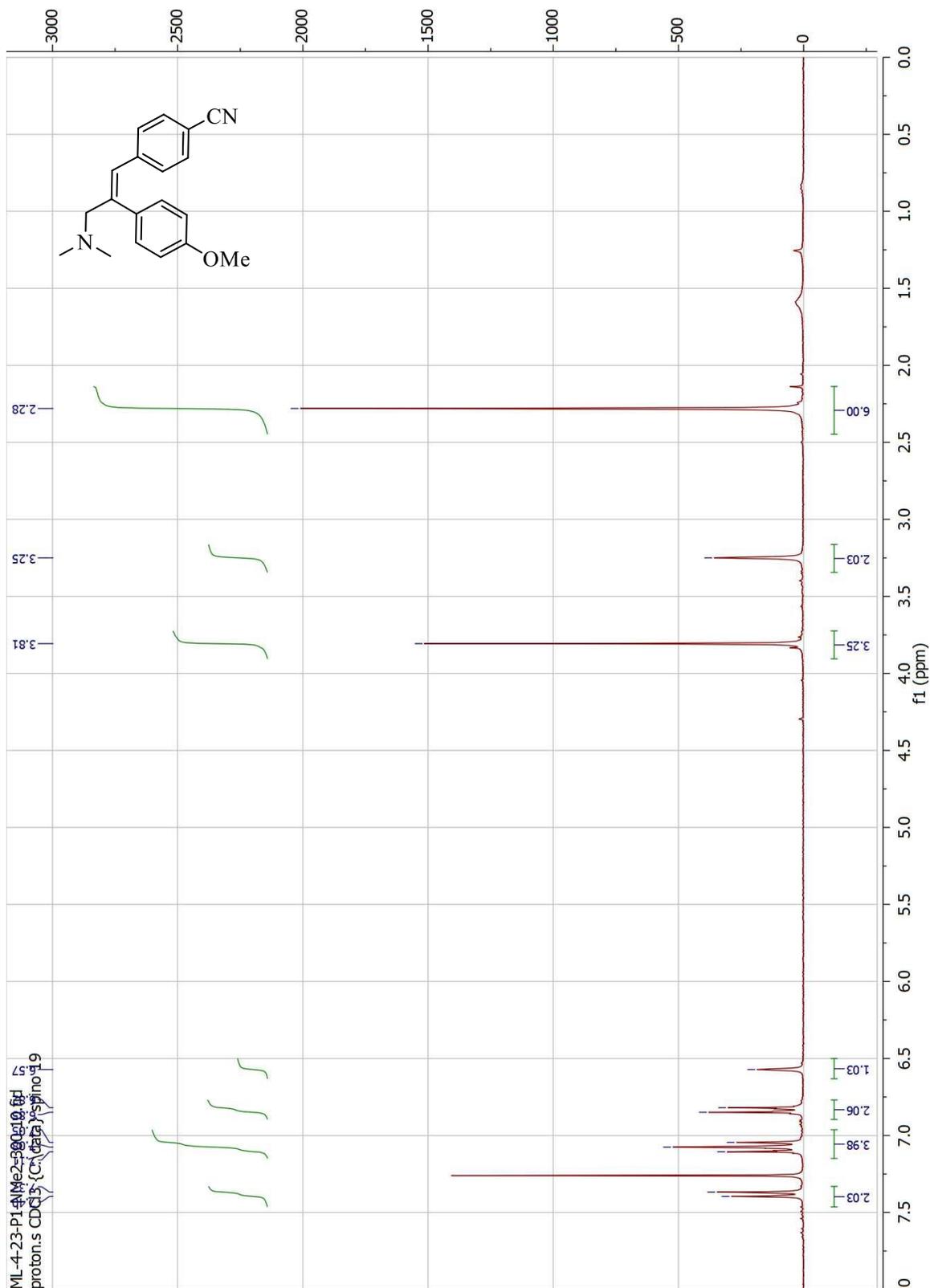
**(E)-4-(3-amino-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.13)**



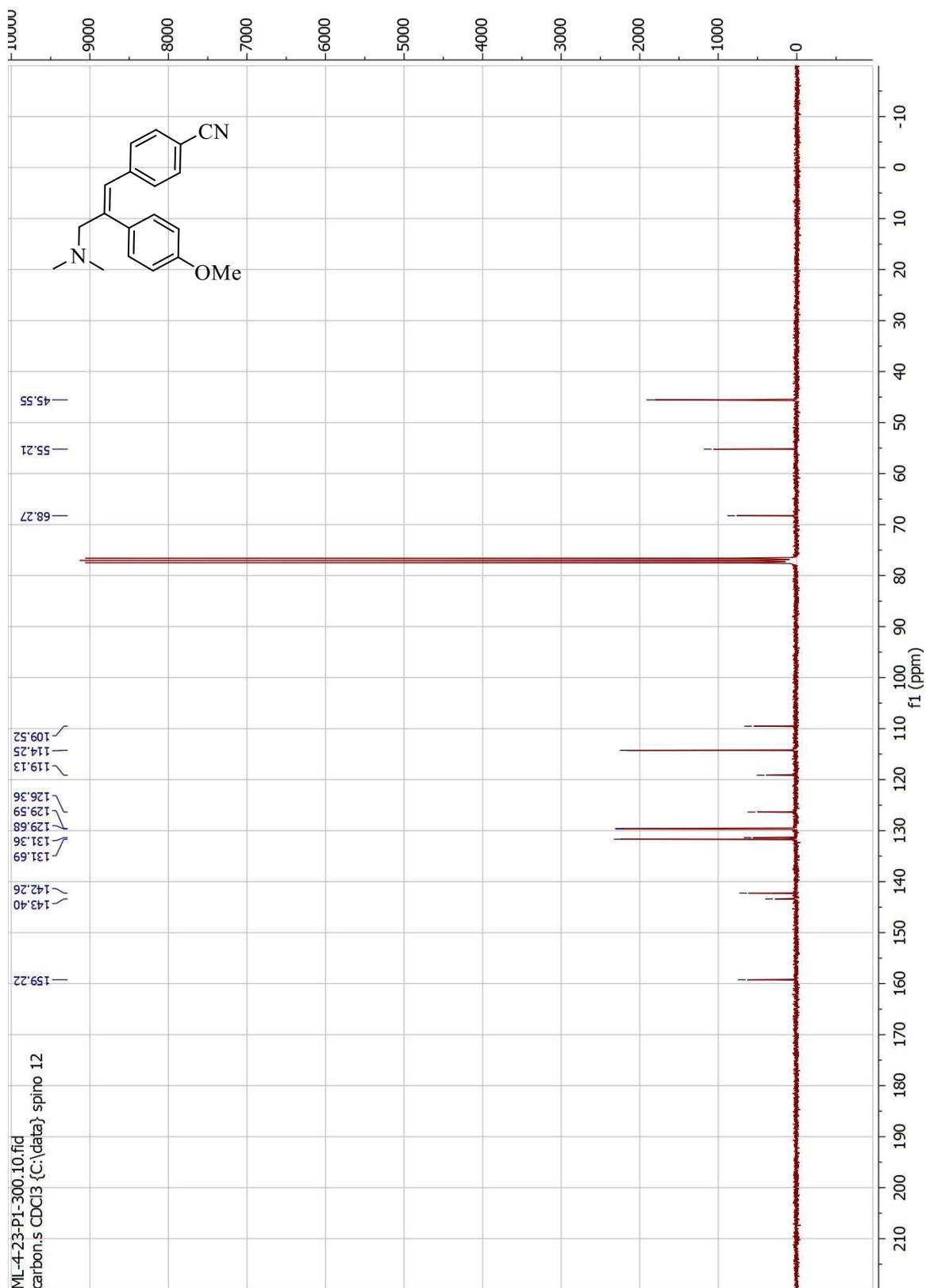
**(E)-4-(3-amino-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzotrile (2.2.13)**



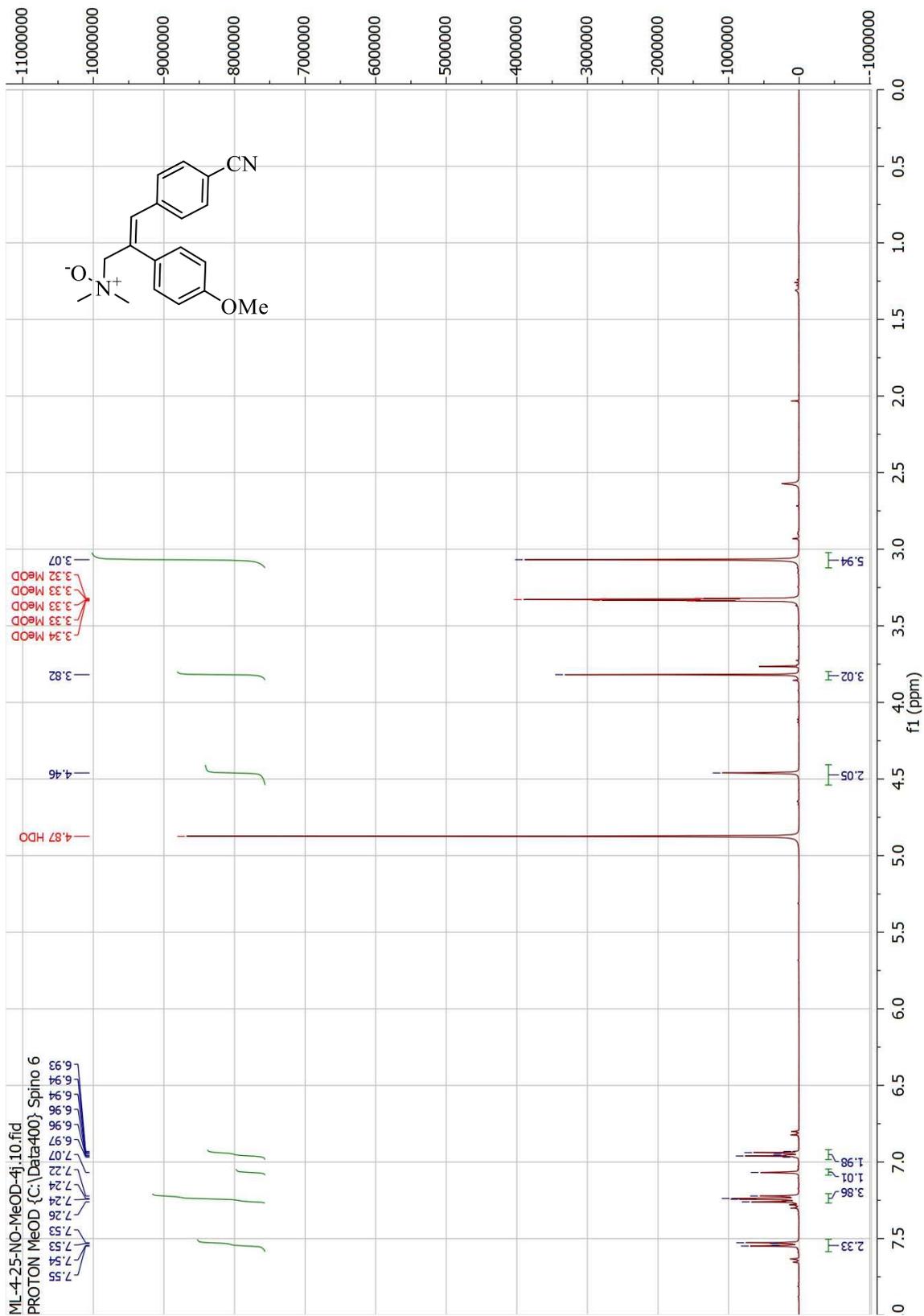
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.14)**



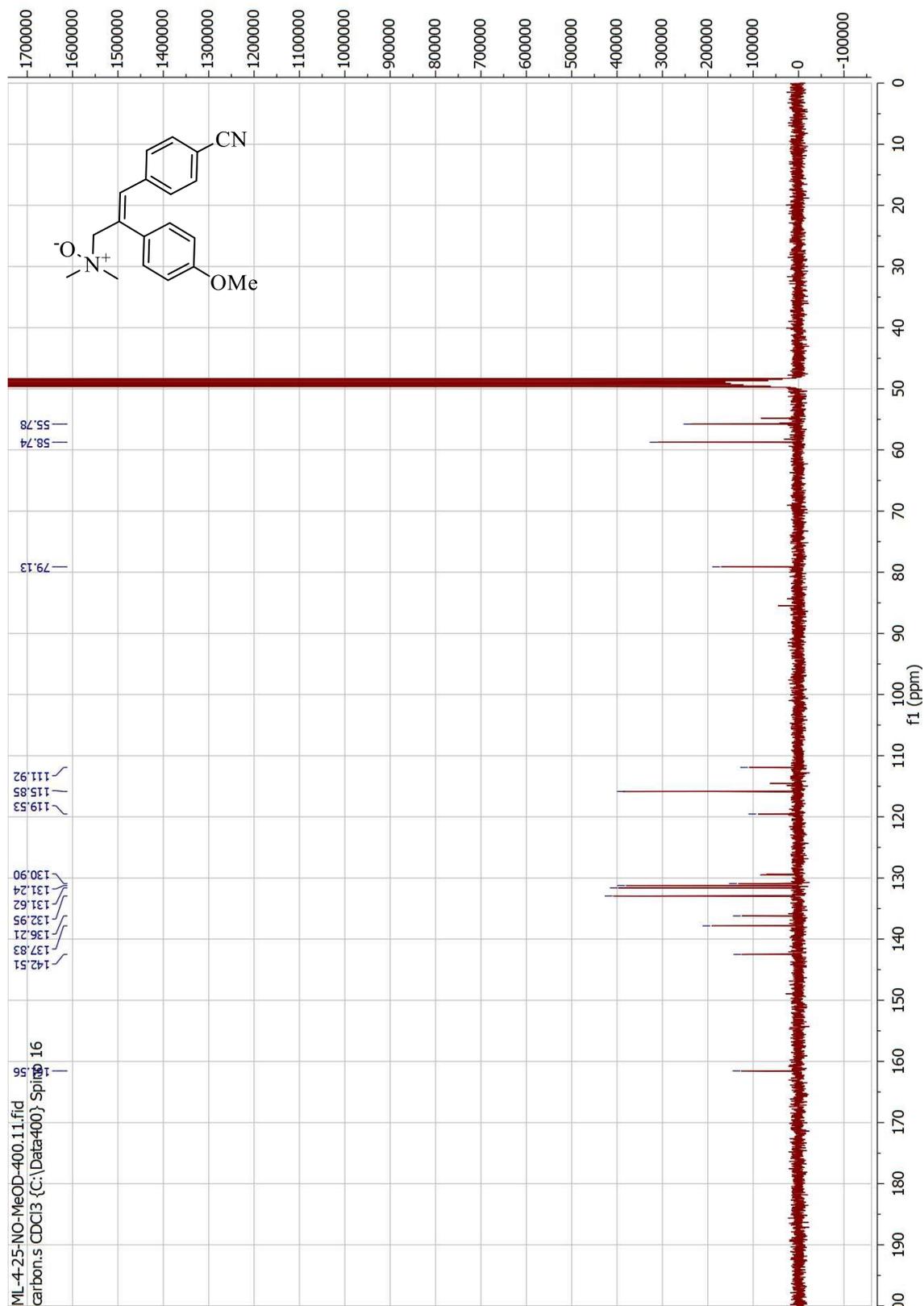
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.14)**



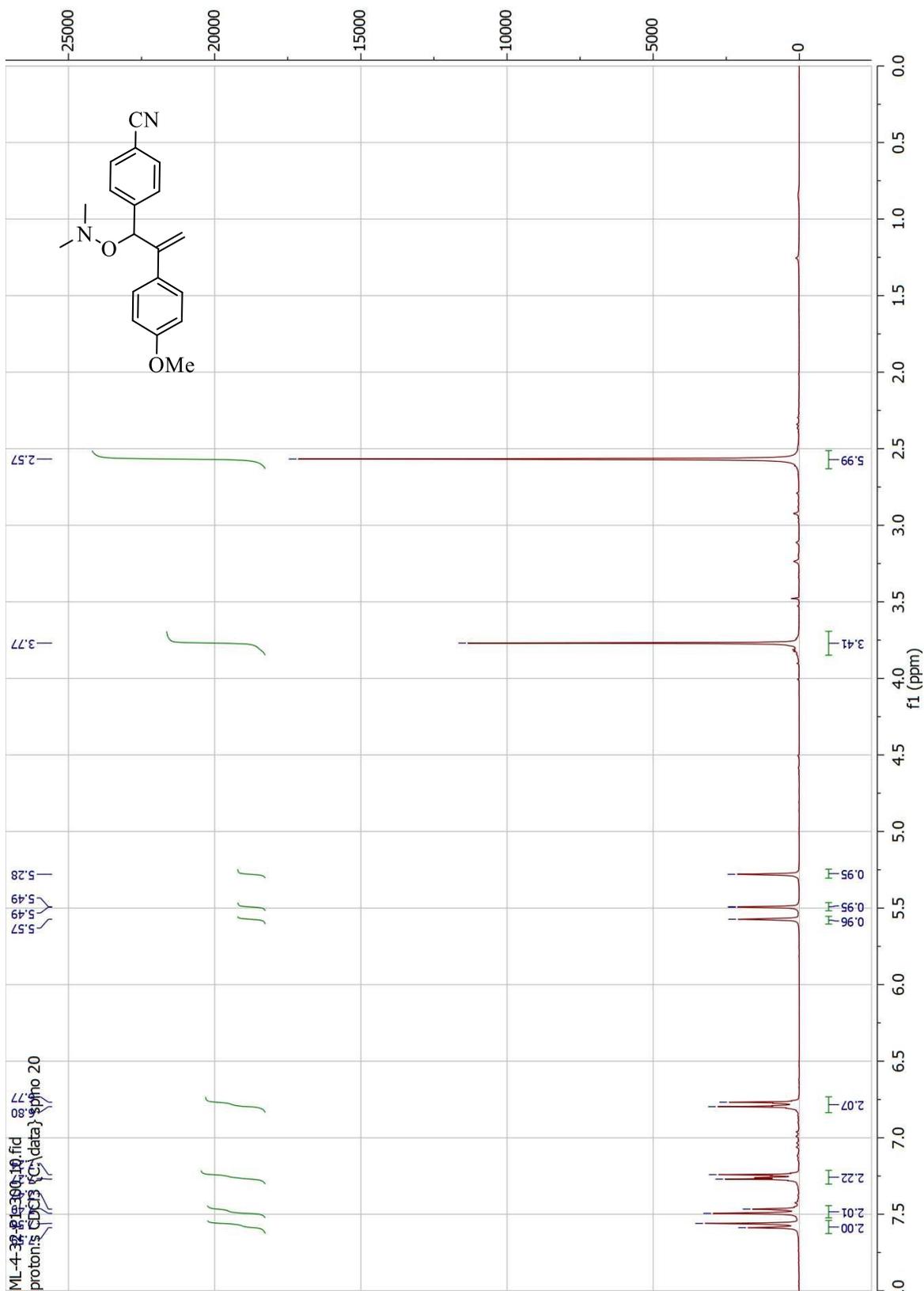
**(E)-3-(4-cyanophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylprop-2-en-1-amine oxide (2.2.7)**



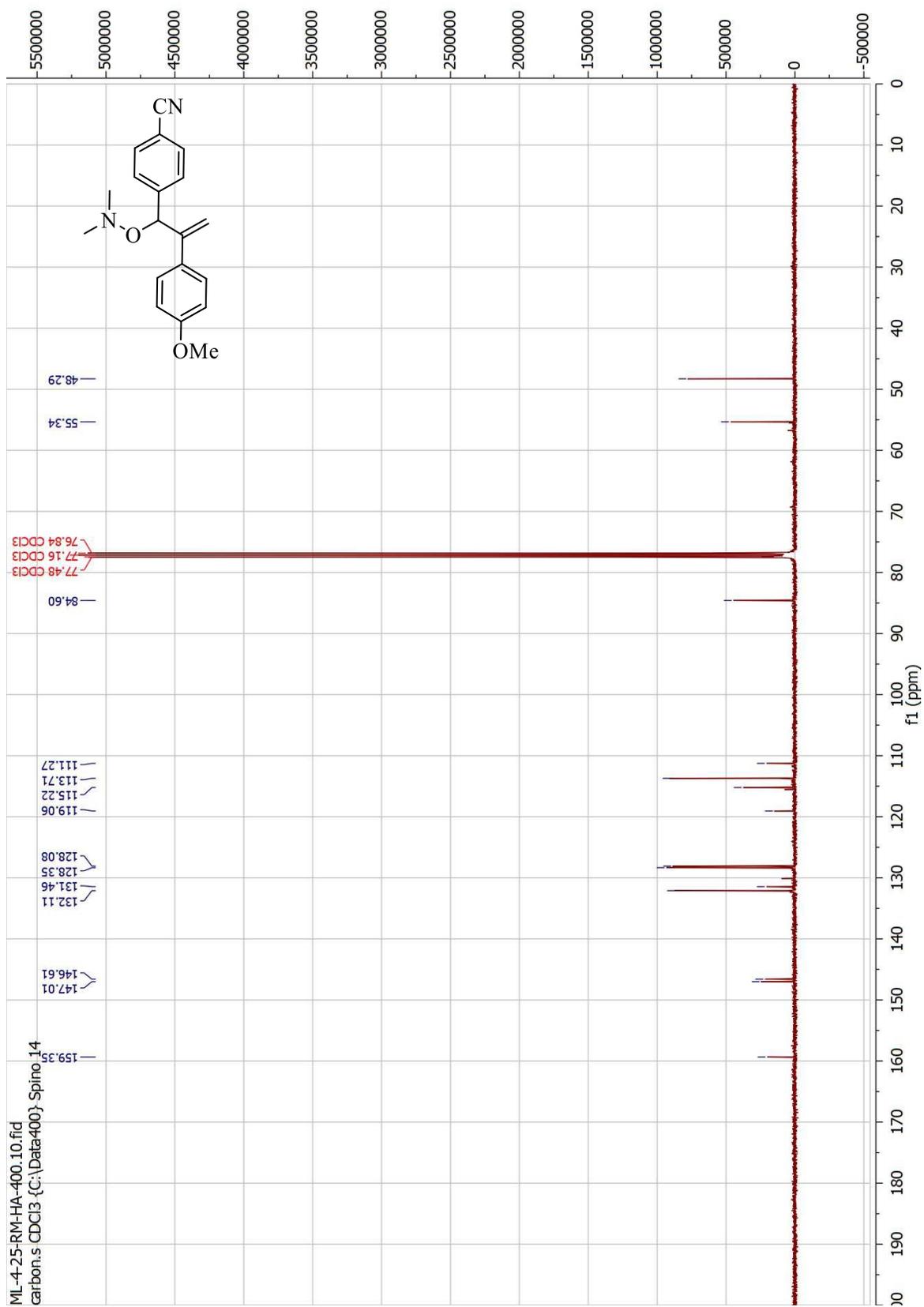
**(E)-3-(4-cyanophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylprop-2-en-1-amine oxide (2.2.7)**



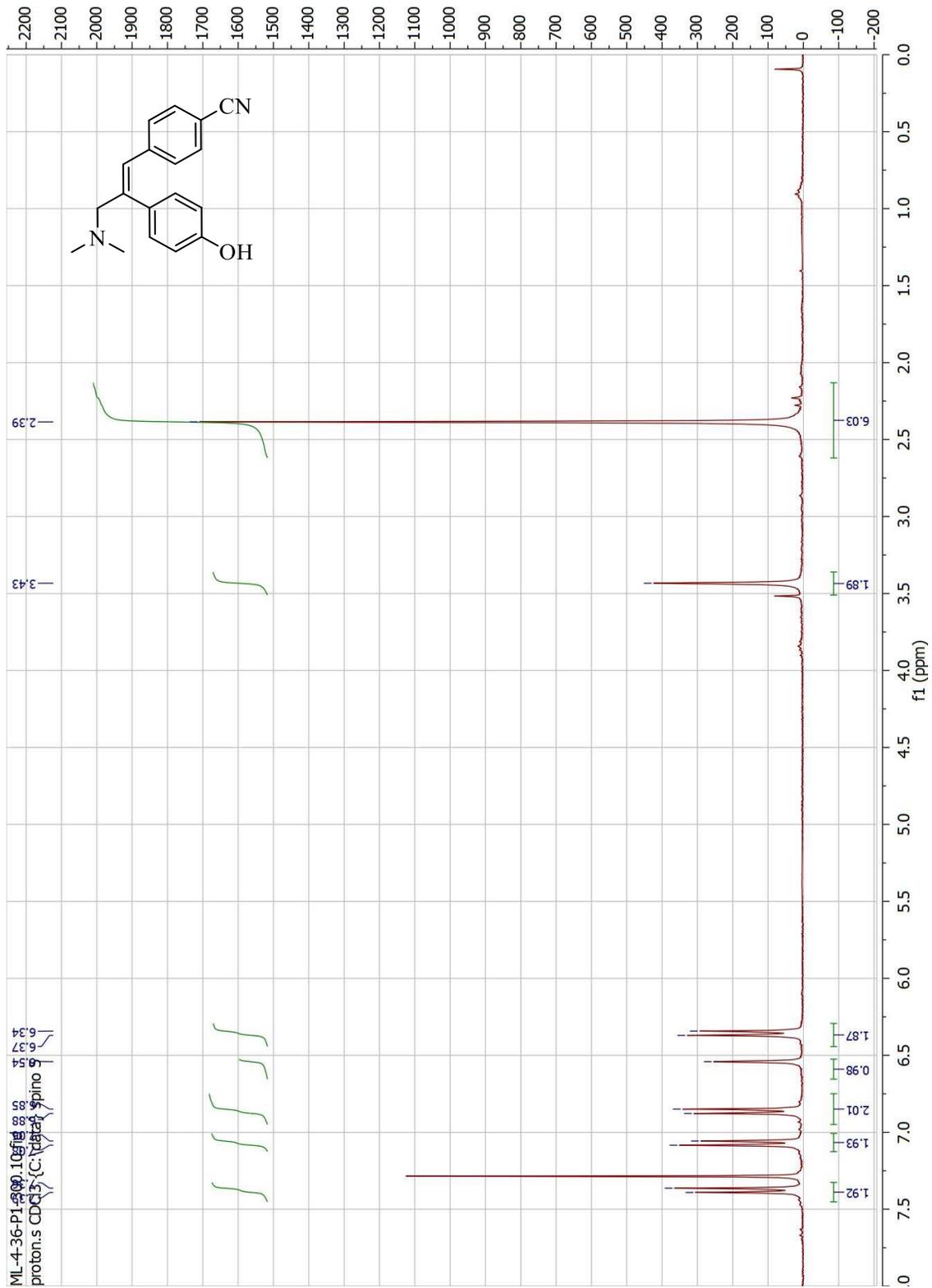
4-(1-((Dimethylamino)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)allyl)benzonitrile (2.2.15)



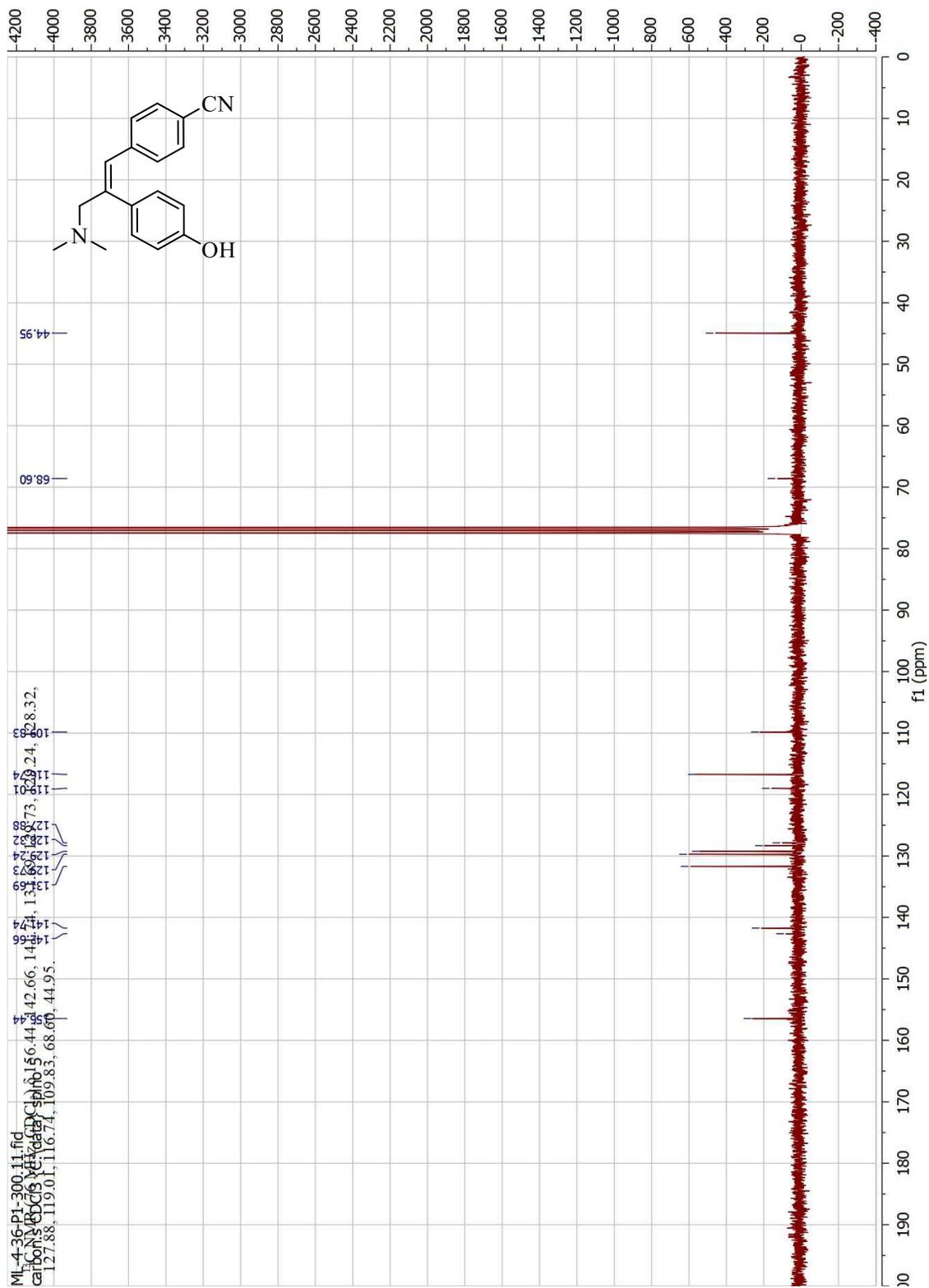
# 4-(1-((Dimethylamino)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)allyl)benzonitrile (2.2.15)



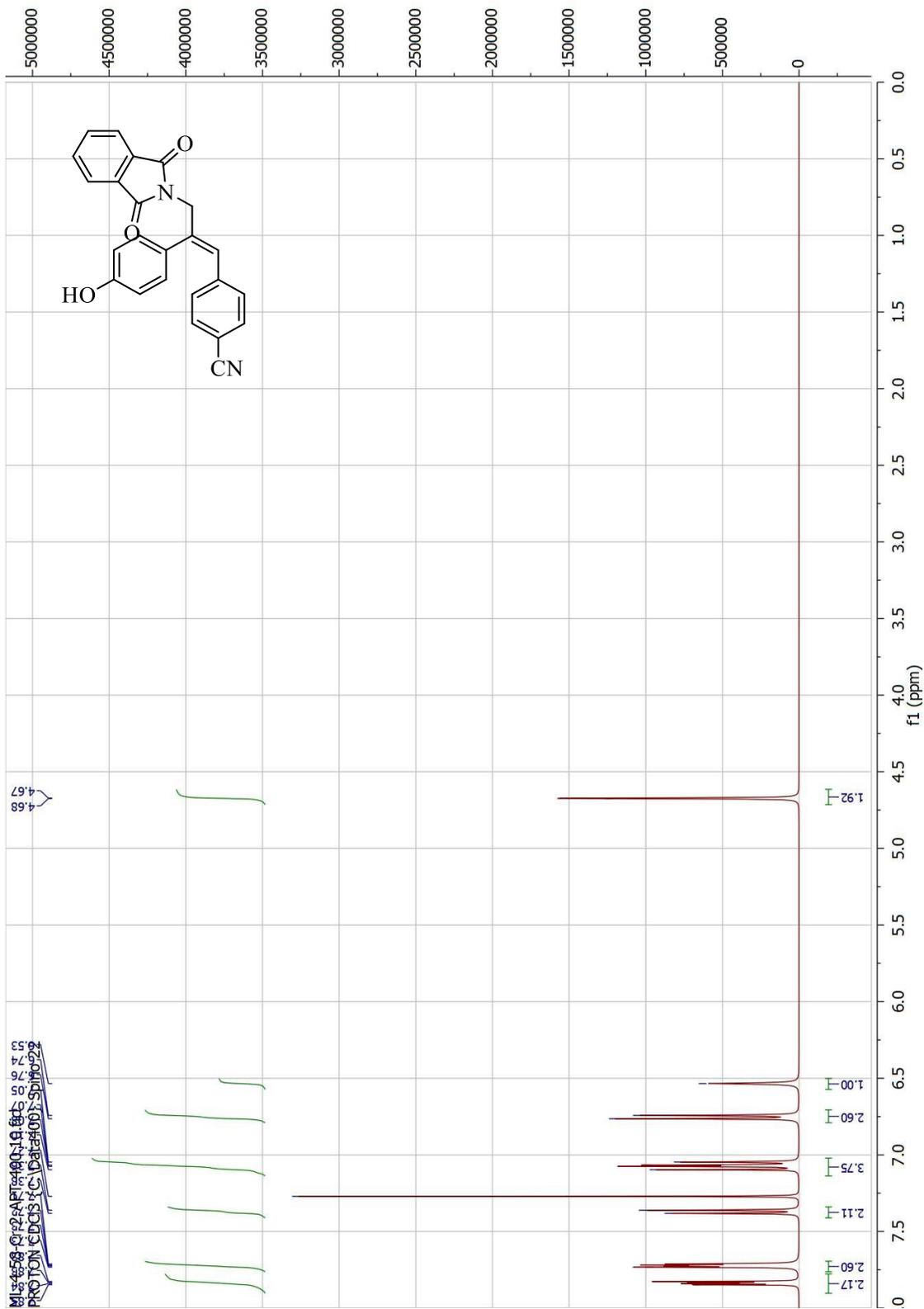
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.18)**



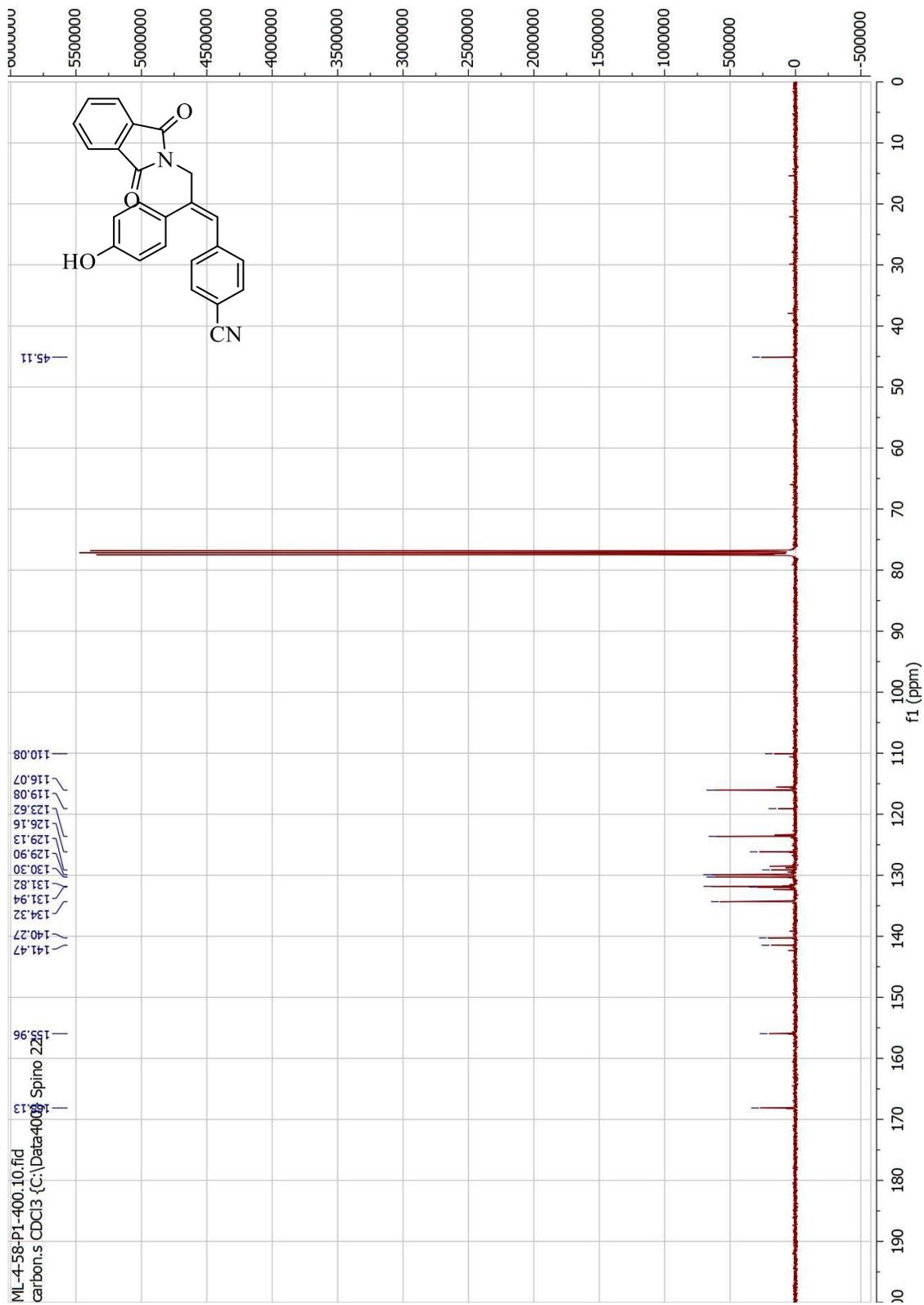
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.18)**



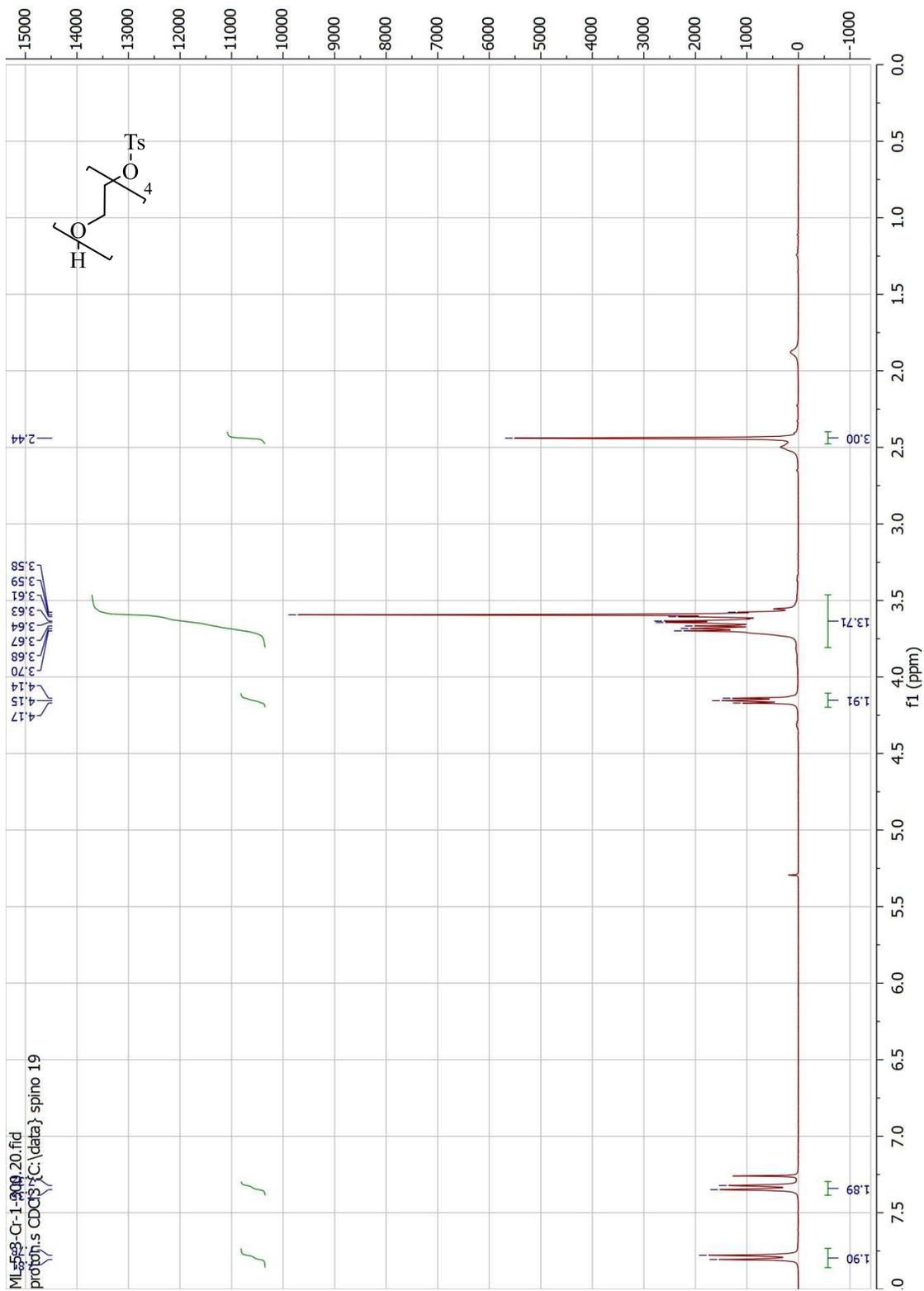
**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.19)**



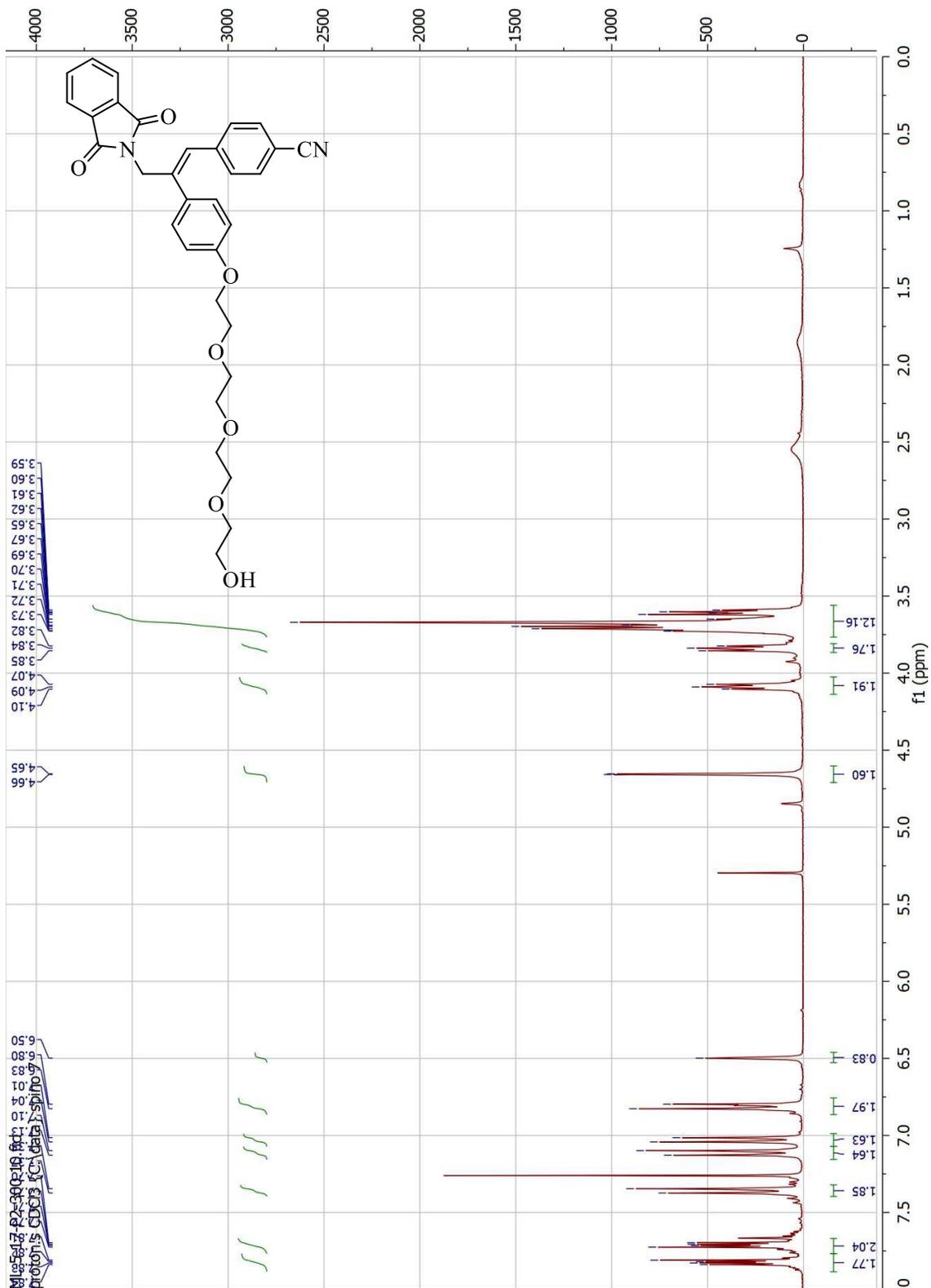
**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-hydroxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.19)**



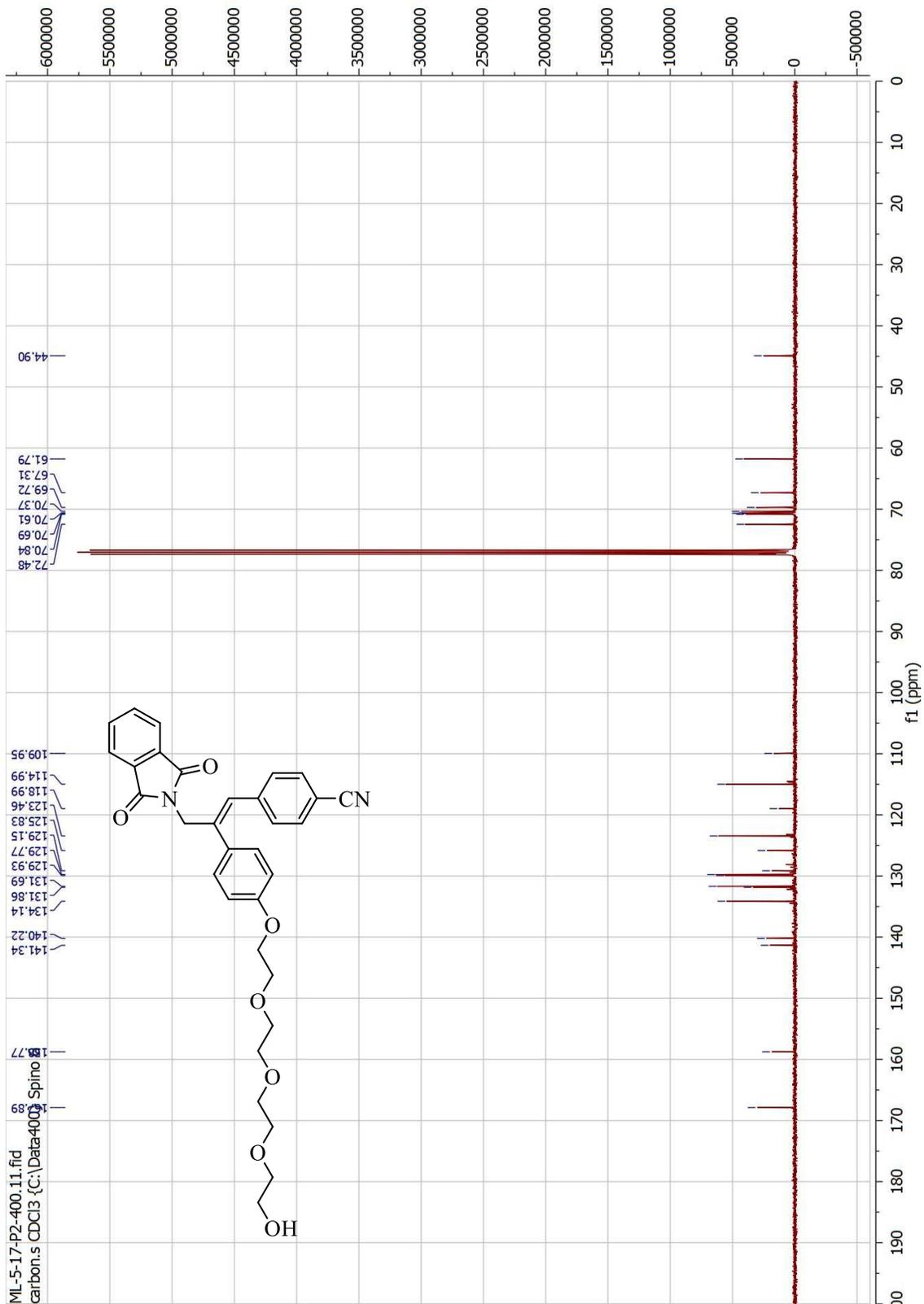
2-(2-(2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate



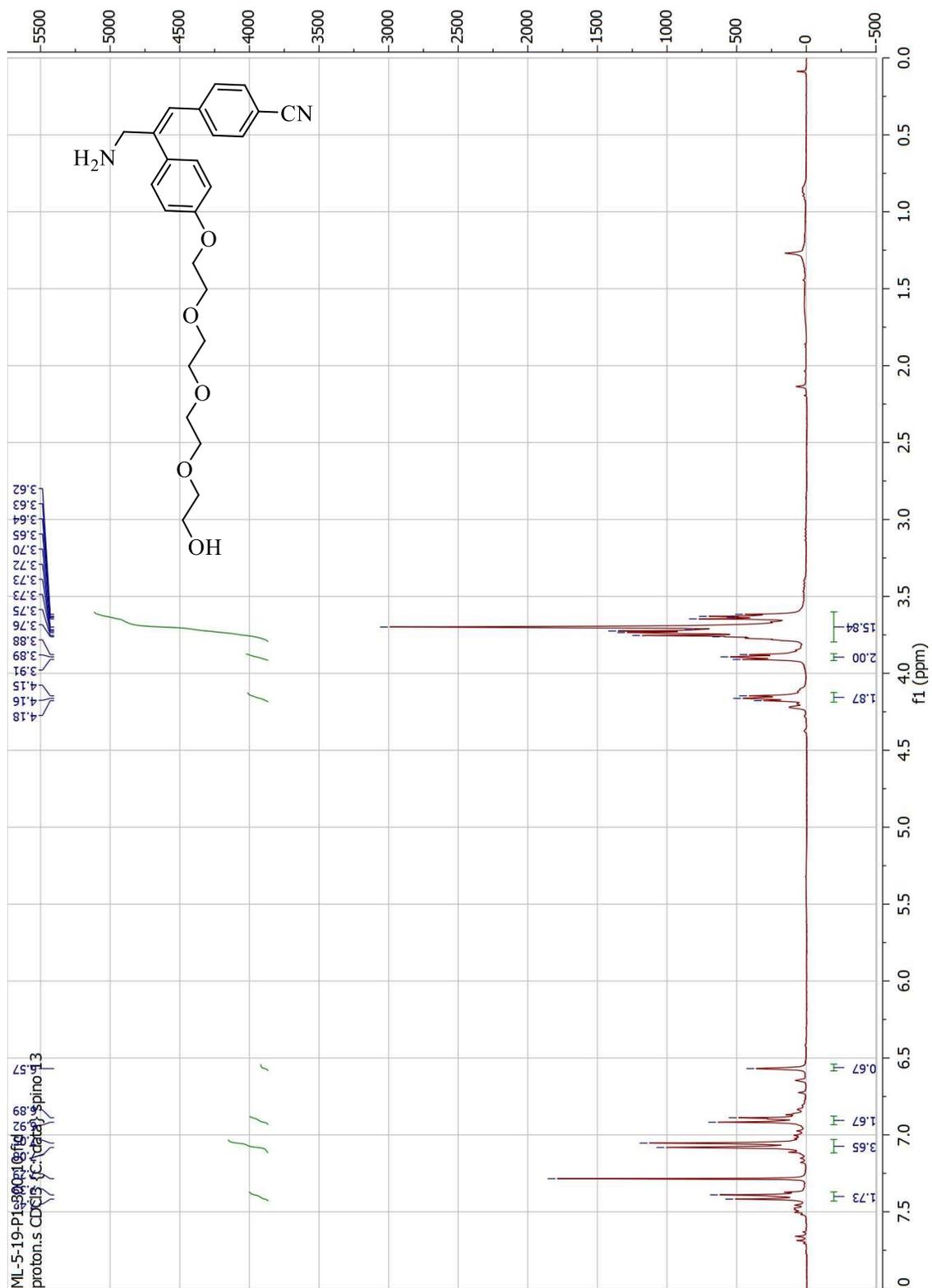
**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.20)**



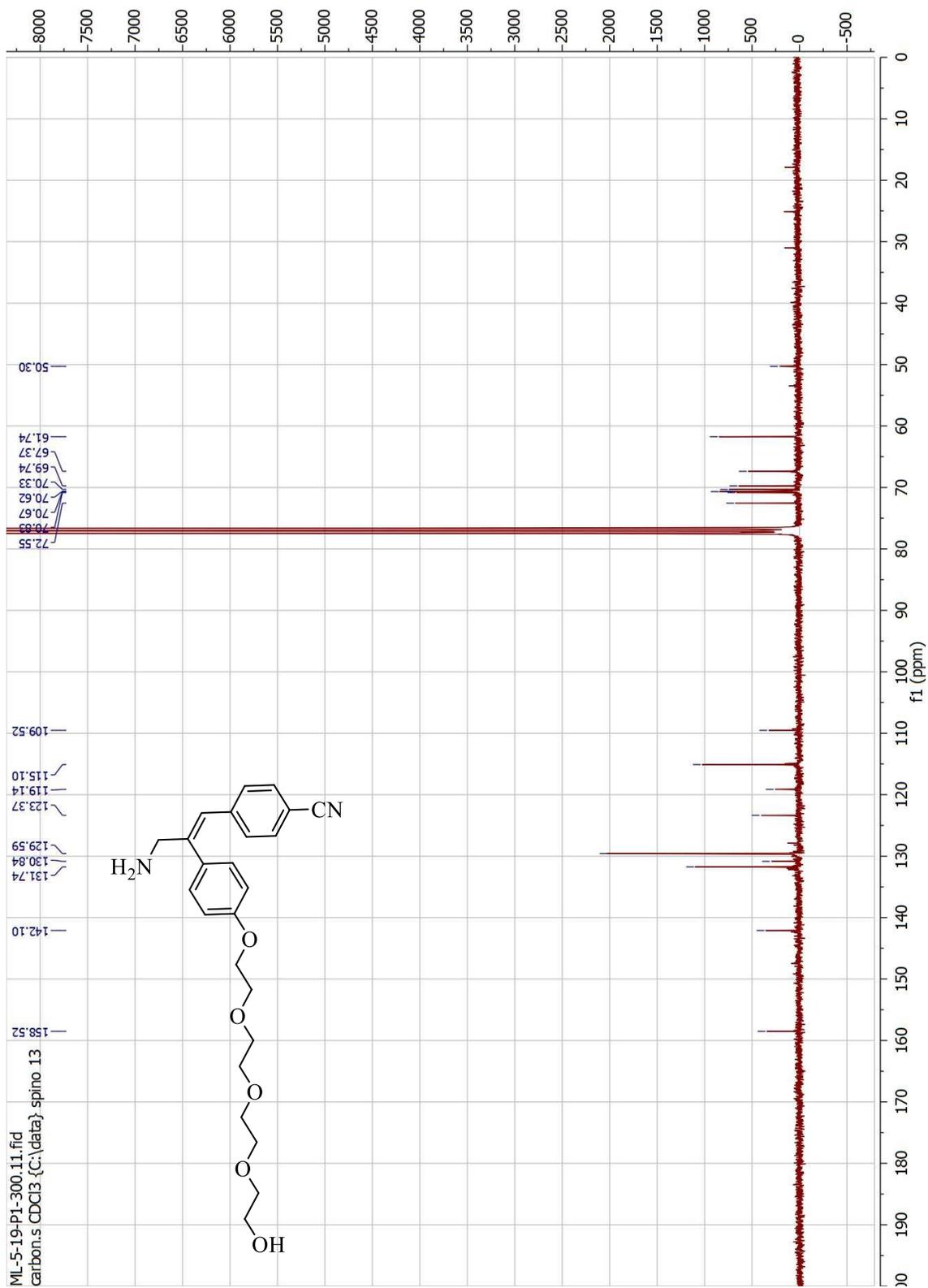
**(E)-4-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.20)**



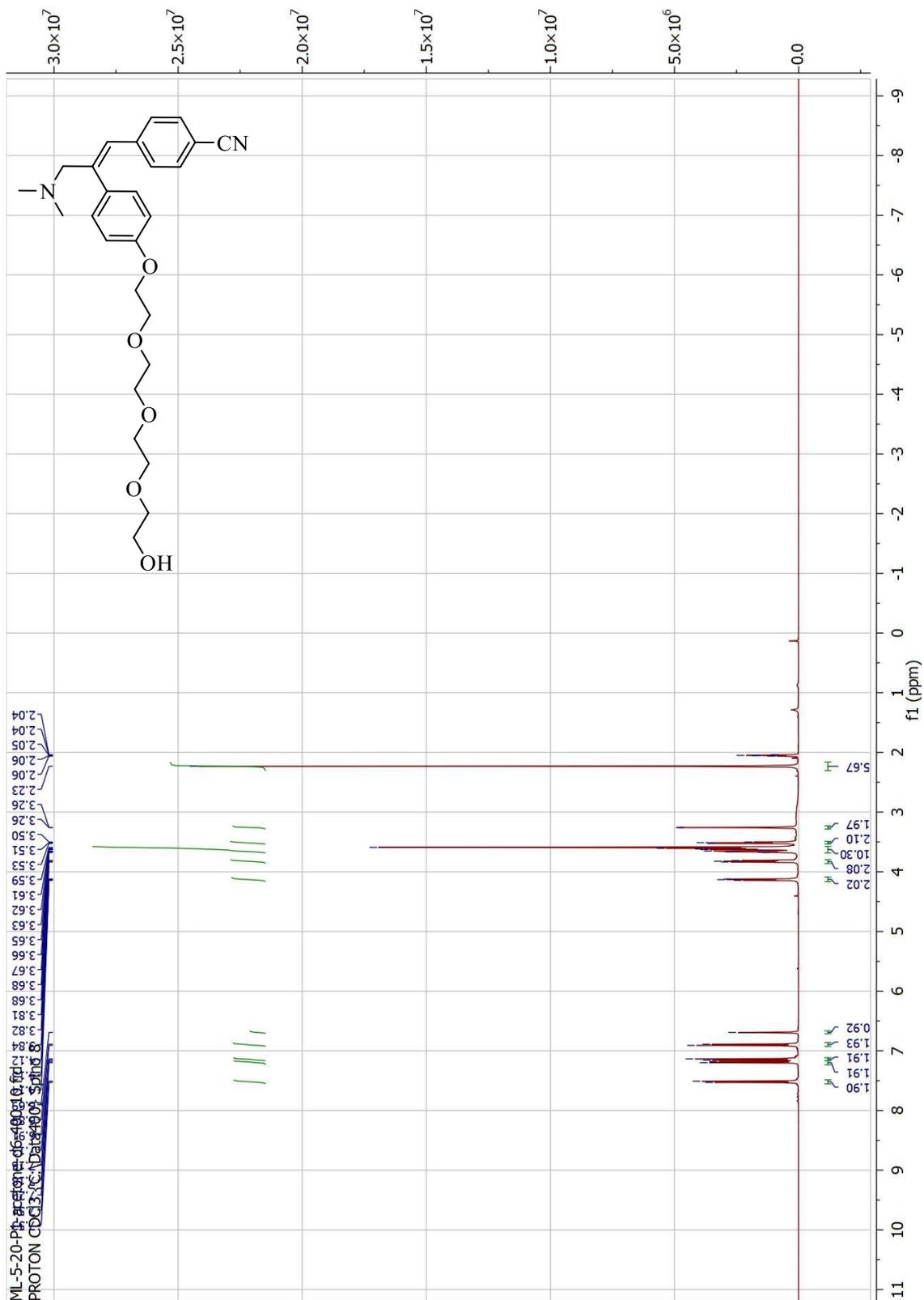
**(E)-4-(3-amino-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.21)**



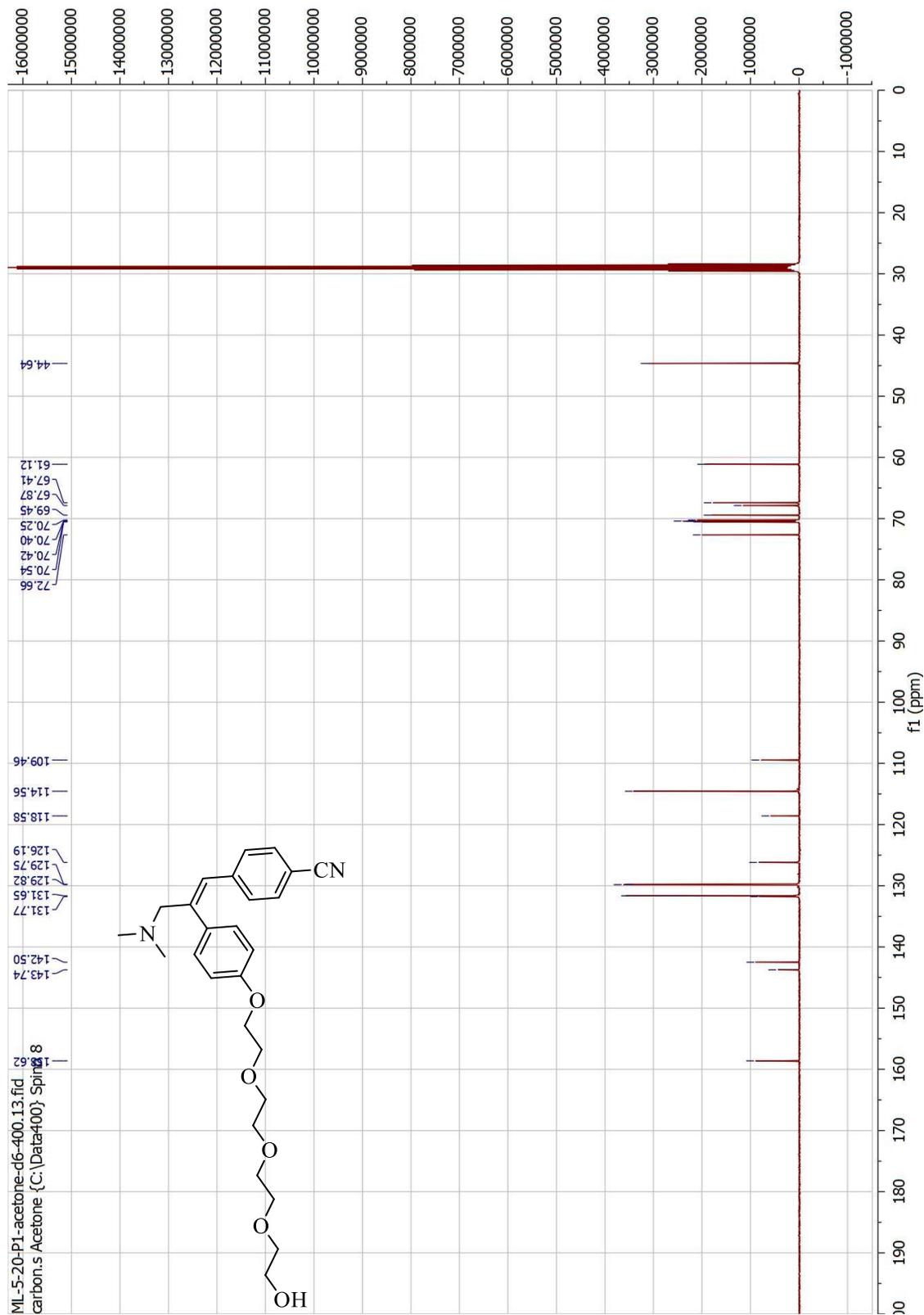
**(E)-4-(3-amino-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.21)**



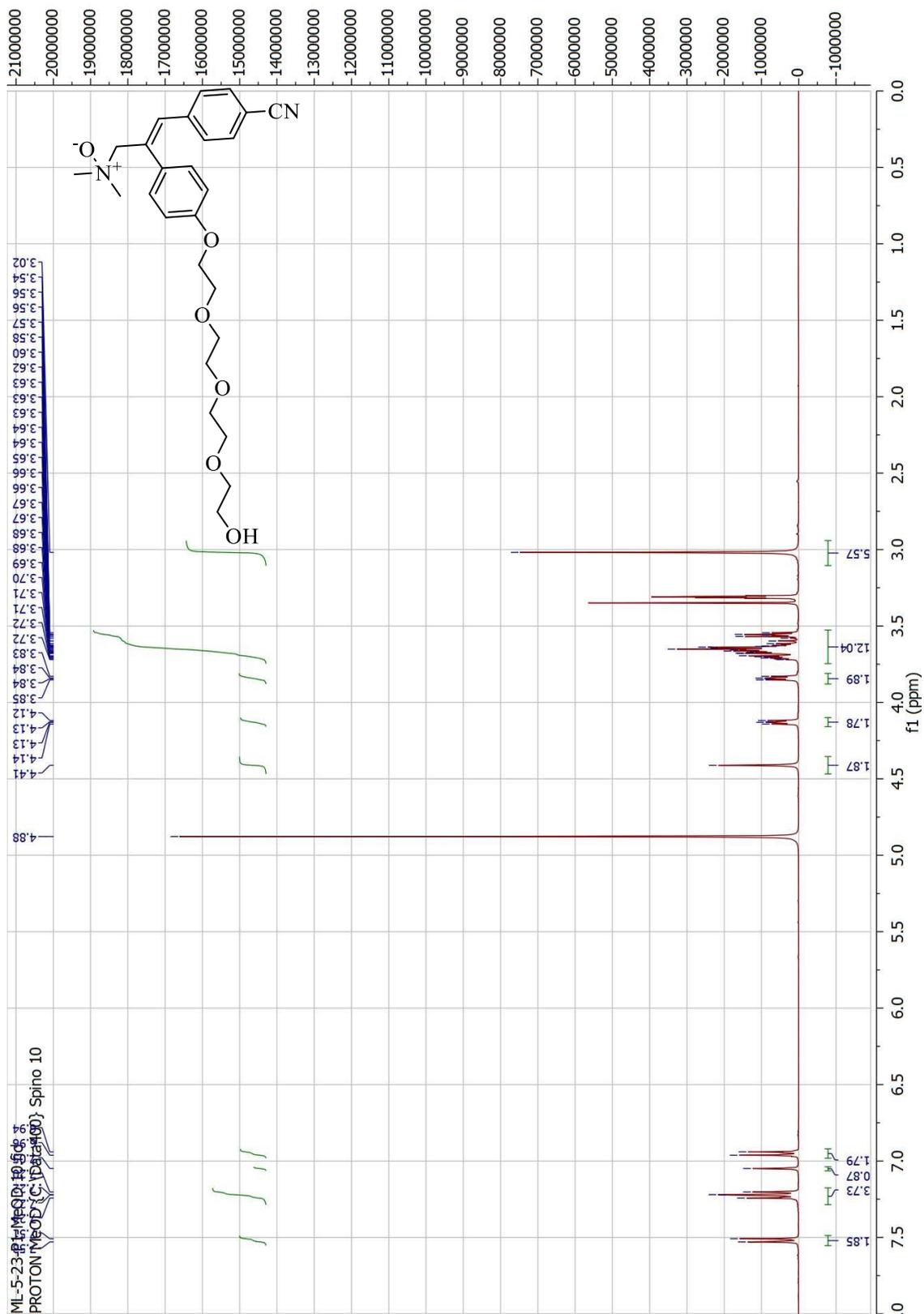
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.22)**



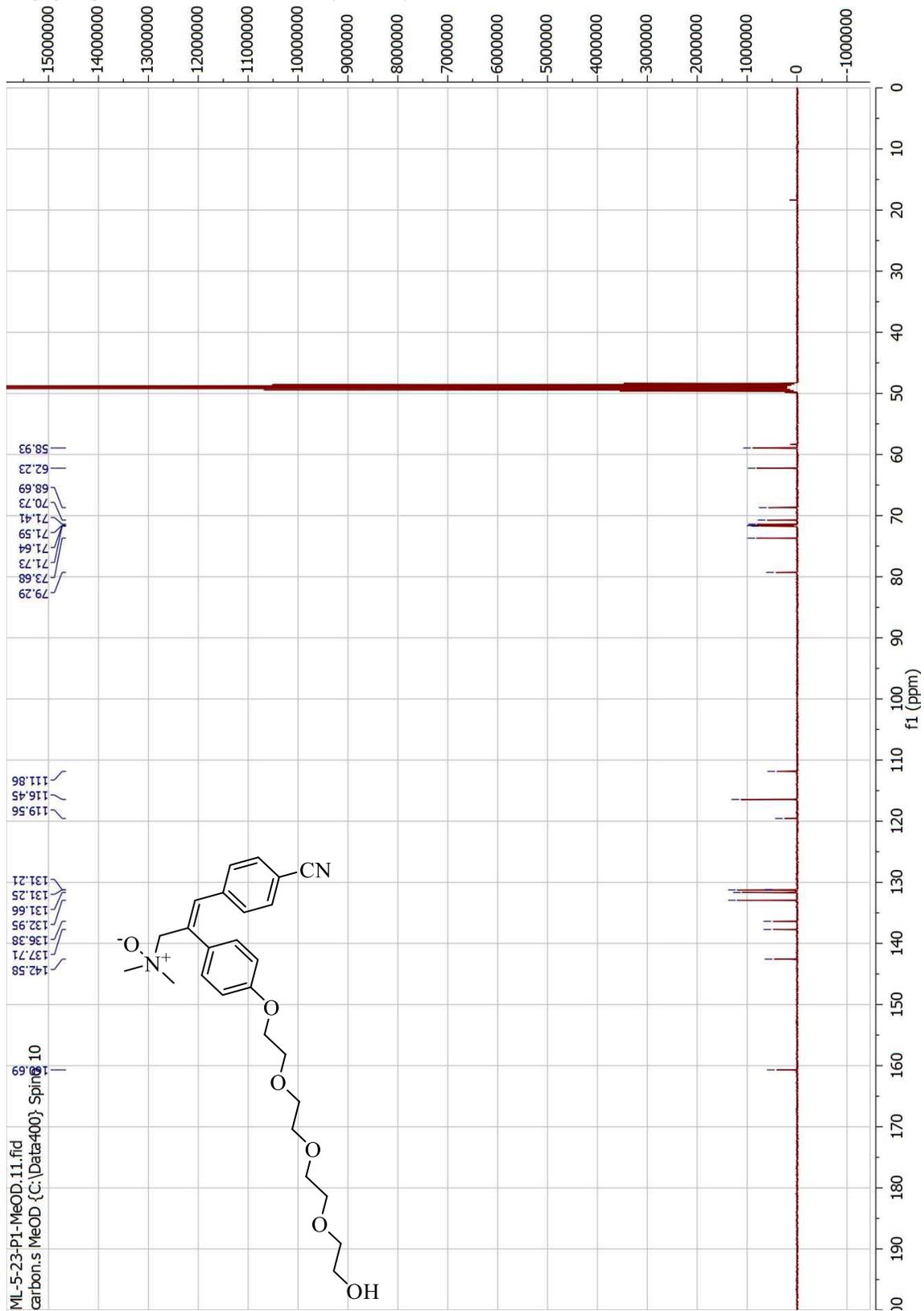
**(E)-4-(3-(dimethylamino)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)prop-1-en-1-yl)benzonitrile (2.2.22)**



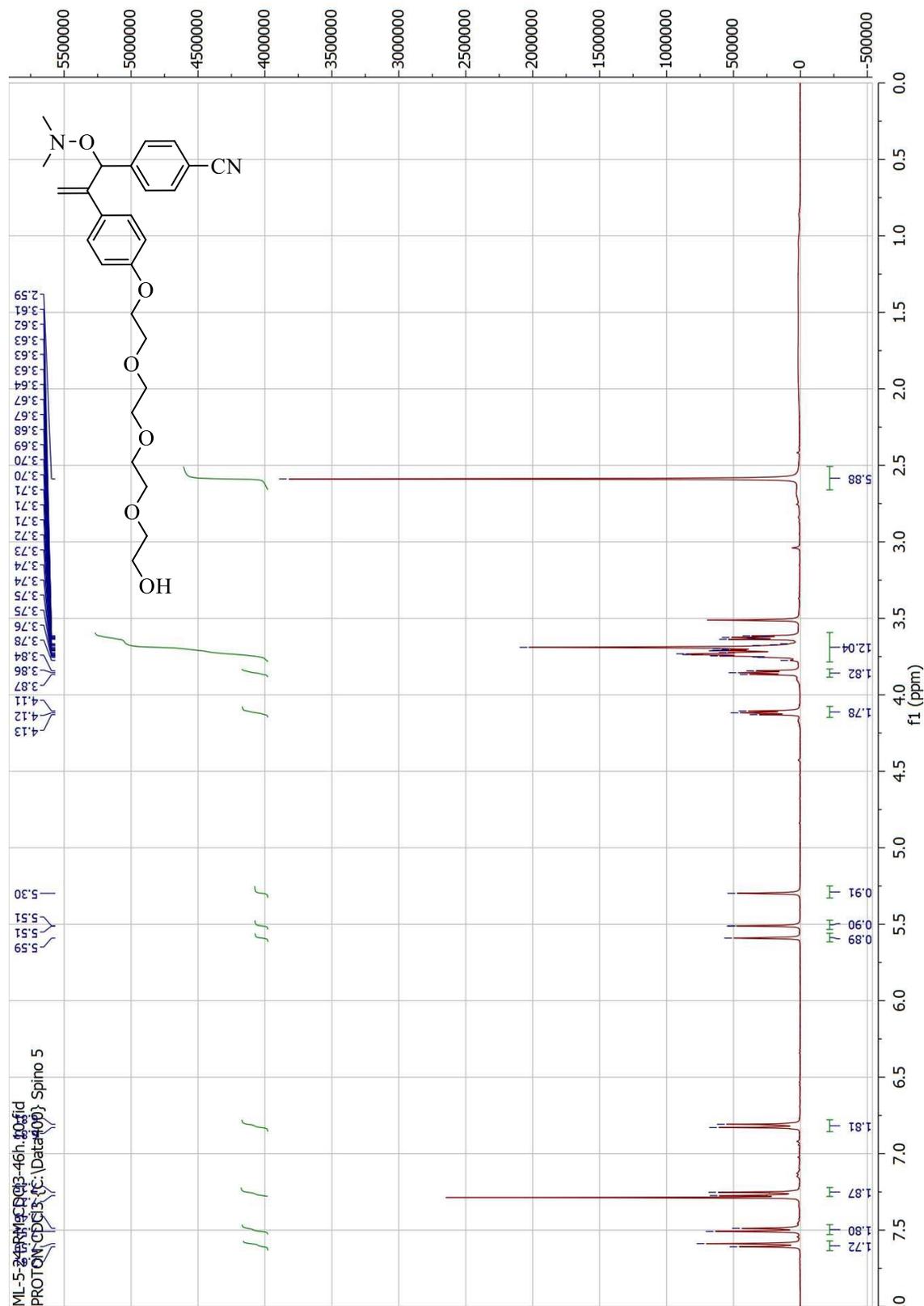
**(E)-3-(4-cyanophenyl)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)-N,N-dimethylprop-2-en-1-amine oxide (2.2.16)**



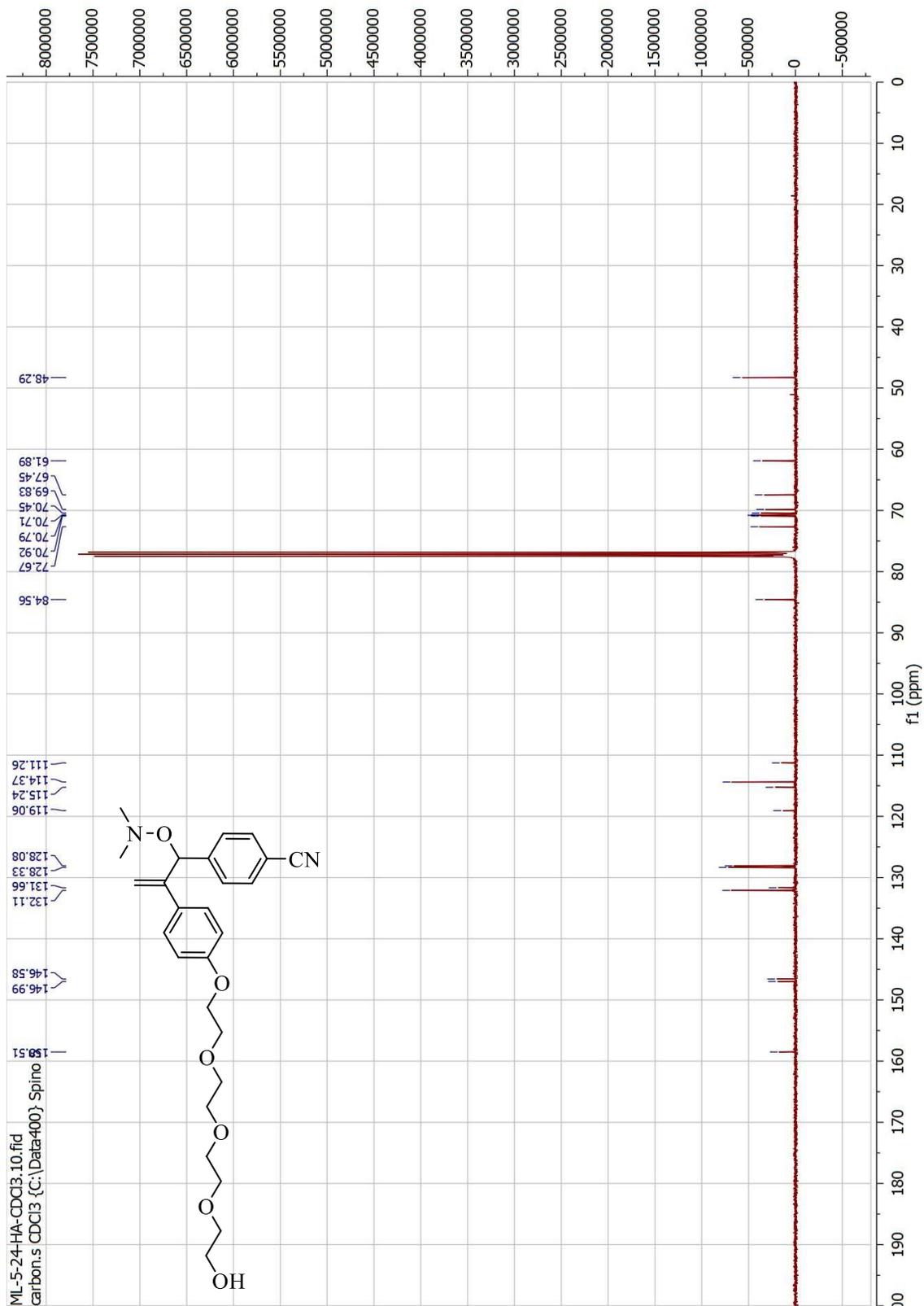
**(E)-3-(4-cyanophenyl)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)-N,N-dimethylprop-2-en-1-amine oxide (2.2.16)**



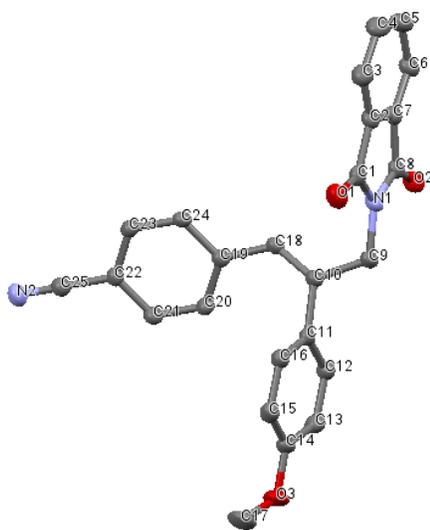
**4-(1-((Dimethylamino)oxy)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenylallyl)benzonitrile (2.2.23)**



**4-(1-((Dimethylamino)oxy)-2-(4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenylallyl)benzonitrile (2.2.23)**



ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ **2.2.12**



**Table 1. Sample and crystal data for 2.2.12.**

---

<b>Identification code</b>	Spino_ML_4_NPhth_b	
<b>Chemical formula</b>	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
<b>Formula weight</b>	394.41 g/mol	
<b>Temperature</b>	173(2) K	
<b>Wavelength</b>	1.54184 Å	
<b>Crystal size</b>	0.025 x 0.100 x 0.550 mm	
<b>Crystal habit</b>	clear colourless Needle	
<b>Crystal system</b>	triclinic	
<b>Space group</b>	P -1	
<b>Unit cell dimensions</b>	a = 5.4527(2) Å	α = 107.878(3)°
	b = 13.1378(5) Å	β = 92.742(2)°
	c = 14.1537(6) Å	γ = 90.464(2)°
<b>Volume</b>	963.58(7) Å <sup>3</sup>	
<b>Z</b>	2	
<b>Density (calculated)</b>	1.359 g/cm <sup>3</sup>	
<b>Absorption coefficient</b>	0.730 mm <sup>-1</sup>	
<b>F(000)</b>	412	

---

**Table 2. Data collection and structure refinement for 2.2.12.**

---

<b>Theta range for data collection</b>	3.29 to 70.91°
<b>Index ranges</b>	-5<=h<=6, -15<=k<=15, -17<=l<=16
<b>Reflections collected</b>	12648
<b>Independent reflections</b>	3588 [R(int) = 0.0635]
<b>Coverage of independent reflections</b>	96.4%
<b>Absorption correction</b>	Numerical Mu Calculated
<b>Max. and min. transmission</b>	0.7534 and 0.6225
<b>Structure solution technique</b>	direct methods
<b>Structure solution program</b>	SHELXT 2014/5 (Sheldrick, 2014)
<b>Refinement method</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Refinement program</b>	SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018)
<b>Function minimized</b>	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
<b>Data / restraints / parameters</b>	3588 / 0 / 273
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.051
<b>Final R indices</b>	2965 data; I>2σ(I) R1 = 0.0480, wR2 = 0.1256
	all data R1 = 0.0598, wR2 = 0.1343
<b>Weighting scheme</b>	w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.0764P) <sup>2</sup> +0.1169P] where P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
<b>Extinction coefficient</b>	0.0165(15)
<b>Largest diff. peak and hole</b>	0.320 and -0.217 eÅ <sup>-3</sup>
<b>R.M.S. deviation from mean</b>	0.068 eÅ <sup>-3</sup>

---

**Table 3. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for 2.2.12.**

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C1	0.6448(3)	0.30000(14)	0.56359(13)	0.0264(4)
C2	0.6389(3)	0.21735(14)	0.61562(13)	0.0259(4)
C3	0.8013(3)	0.19825(16)	0.68602(15)	0.0343(4)
C4	0.7471(3)	0.11325(17)	0.72072(15)	0.0393(5)
C5	0.5368(3)	0.04942(16)	0.68600(15)	0.0363(4)
C6	0.3733(3)	0.06842(15)	0.61527(14)	0.0299(4)
C7	0.4288(3)	0.15414(14)	0.58163(12)	0.0249(4)
C8	0.2942(3)	0.19422(14)	0.50715(12)	0.0241(4)
C9	0.3677(3)	0.34534(14)	0.43587(13)	0.0262(4)
C10	0.5118(2)	0.32275(13)	0.34277(12)	0.0216(4)
C11	0.4799(2)	0.40257(13)	0.28829(12)	0.0218(4)
C12	0.2686(3)	0.40211(14)	0.22876(13)	0.0259(4)
C13	0.2479(3)	0.46912(15)	0.17043(14)	0.0299(4)
C14	0.4387(3)	0.54107(15)	0.17264(14)	0.0299(4)
C15	0.6451(3)	0.54687(14)	0.23559(14)	0.0297(4)
C16	0.6650(3)	0.47761(14)	0.29253(13)	0.0258(4)
C17	0.6043(4)	0.6676(2)	0.1021(2)	0.0544(6)
C18	0.6576(2)	0.23832(13)	0.31396(12)	0.0222(4)
C19	0.7983(2)	0.20282(13)	0.22332(12)	0.0210(4)
C20	0.7372(2)	0.22558(14)	0.13489(13)	0.0247(4)
C21	0.8808(3)	0.19097(14)	0.05344(13)	0.0254(4)
C22	0.0907(2)	0.13227(13)	0.05966(13)	0.0230(4)
C23	0.1512(2)	0.10644(13)	0.14572(13)	0.0243(4)
C24	0.0052(3)	0.14074(13)	0.22647(13)	0.0233(4)
C25	0.2428(3)	0.09822(14)	0.97572(13)	0.0256(4)

---

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
N1	0.4328(2)	0.28063(12)	0.49962(11)	0.0254(3)
N2	0.3664(2)	0.07172(13)	0.90952(12)	0.0351(4)
O1	0.7962(2)	0.37016(11)	0.57058(10)	0.0358(3)
O2	0.10170(19)	0.16062(11)	0.46047(10)	0.0321(3)
O3	0.4033(2)	0.60243(12)	0.11063(12)	0.0429(4)

---

**Table 4. Bond lengths (Å) for 2.2.12.**

---

C1-O1	1.210(2)	C1-N1	1.405(2)
C1-C2	1.488(3)	C2-C3	1.383(3)
C2-C7	1.386(2)	C3-C4	1.386(3)
C4-C5	1.392(3)	C5-C6	1.390(3)
C6-C7	1.387(3)	C7-C8	1.483(2)
C8-O2	1.217(2)	C8-N1	1.393(2)
C9-N1	1.452(2)	C9-C10	1.518(2)
C10-C18	1.340(2)	C10-C11	1.487(2)
C11-C16	1.391(2)	C11-C12	1.394(2)
C12-C13	1.381(3)	C13-C14	1.393(2)
C14-O3	1.370(2)	C14-C15	1.388(3)
C15-C16	1.390(3)	C17-O3	1.417(2)
C18-C19	1.478(2)	C19-C20	1.399(2)
C19-C24	1.404(2)	C20-C21	1.385(2)
C21-C22	1.400(2)	C22-C23	1.387(2)
C22-C25	1.440(2)	C23-C24	1.385(2)
C25-N2	1.148(2)		

---

**Table 5. Bond angles (°) for 2.2.12.**

---

O1-C1-N1	124.48(17)	O1-C1-C2	129.76(17)
N1-C1-C2	105.76(13)	C3-C2-C7	121.10(17)
C3-C2-C1	130.78(16)	C7-C2-C1	108.12(15)
C2-C3-C4	117.61(17)	C3-C4-C5	121.20(18)
C6-C5-C4	121.31(18)	C7-C6-C5	116.92(16)
C2-C7-C6	121.85(16)	C2-C7-C8	108.28(15)
C6-C7-C8	129.86(15)	O2-C8-N1	125.24(16)
O2-C8-C7	128.52(16)	N1-C8-C7	106.24(14)
N1-C9-C10	114.79(13)	C18-C10-C11	123.53(14)
C18-C10-C9	122.05(15)	C11-C10-C9	114.41(13)
C16-C11-C12	118.03(16)	C16-C11-C10	120.72(14)
C12-C11-C10	121.21(14)	C13-C12-C11	121.46(15)
C12-C13-C14	119.76(16)	O3-C14-C15	124.94(16)
O3-C14-C13	115.42(16)	C15-C14-C13	119.64(16)
C14-C15-C16	119.87(15)	C15-C16-C11	121.10(16)
C10-C18-C19	128.33(16)	C20-C19-C24	118.24(14)
C20-C19-C18	124.49(13)	C24-C19-C18	117.26(14)
C21-C20-C19	121.13(14)	C20-C21-C22	119.46(16)
C23-C22-C21	120.35(14)	C23-C22-C25	120.18(13)
C21-C22-C25	119.47(15)	C24-C23-C22	119.70(14)
C23-C24-C19	121.06(15)	N2-C25-C22	179.17(19)
C8-N1-C1	111.59(14)	C8-N1-C9	125.13(14)
C1-N1-C9	123.26(14)	C14-O3-C17	117.08(16)

---

**Table 6. Torsion angles (°) for 2.2.12.**

---

O1-C1-C2-C3	0.5(3)	N1-C1-C2-C3	179.61(17)
O1-C1-C2-C7	-179.31(16)	N1-C1-C2-C7	-0.20(17)
C7-C2-C3-C4	0.4(3)	C1-C2-C3-C4	-179.34(16)
C2-C3-C4-C5	0.0(3)	C3-C4-C5-C6	0.0(3)
C4-C5-C6-C7	-0.4(3)	C3-C2-C7-C6	-0.9(2)
C1-C2-C7-C6	178.92(14)	C3-C2-C7-C8	-179.86(15)
C1-C2-C7-C8	-0.03(17)	C5-C6-C7-C2	0.9(2)
C5-C6-C7-C8	179.59(16)	C2-C7-C8-O2	-179.82(16)
C6-C7-C8-O2	1.3(3)	C2-C7-C8-N1	0.26(17)
C6-C7-C8-N1	-178.58(16)	N1-C9-C10-C18	10.4(2)
N1-C9-C10-C11	-168.69(14)	C18-C10-C11-C16	-73.7(2)
C9-C10-C11-C16	105.34(16)	C18-C10-C11-C12	103.89(18)
C9-C10-C11-C12	-77.03(19)	C16-C11-C12-C13	4.1(2)
C10-C11-C12-C13	-173.60(15)	C11-C12-C13-C14	-1.8(3)
C12-C13-C14-O3	178.63(15)	C12-C13-C14-C15	-1.8(3)
O3-C14-C15-C16	-177.55(16)	C13-C14-C15-C16	2.9(3)
C14-C15-C16-C11	-0.5(2)	C12-C11-C16-C15	-2.9(2)

---

---

C10-C11-C16-C15	174.77(14)	C11-C10-C18-C19	-4.4(3)
C9-C10-C18-C19	176.56(15)	C10-C18-C19-C20	-25.1(3)
C10-C18-C19-C24	155.83(16)	C24-C19-C20-C21	-2.1(2)
C18-C19-C20-C21	178.90(15)	C19-C20-C21-C22	0.0(2)
C20-C21-C22-C23	1.7(2)	C20-C21-C22-C25	-178.70(15)
C21-C22-C23-C24	-1.2(2)	C25-C22-C23-C24	179.21(15)
C22-C23-C24-C19	-1.0(2)	C20-C19-C24-C23	2.6(2)
C18-C19-C24-C23	-178.31(14)	O2-C8-N1-C1	179.67(15)
C7-C8-N1-C1	-0.40(17)	O2-C8-N1-C9	1.0(2)
C7-C8-N1-C9	-179.11(13)	O1-C1-N1-C8	179.55(15)
C2-C1-N1-C8	0.38(17)	O1-C1-N1-C9	-1.7(2)
C2-C1-N1-C9	179.12(13)	C10-C9-N1-C8	-104.13(17)
C10-C9-N1-C1	77.3(2)	C15-C14-O3-C17	7.6(3)
C13-C14-O3-C17	-172.86(18)		

---

**Table 7. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for 2.2.12.**

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
C1	0.0275(7)	0.0243(9)	0.0258(9)	0.0045(7)	0.0070(6)	0.0016(6)
C2	0.0304(7)	0.0261(9)	0.0214(9)	0.0070(7)	0.0056(6)	0.0021(6)
C3	0.0337(8)	0.0365(11)	0.0326(11)	0.0108(9)	-0.0012(7)	0.0016(7)
C4	0.0470(9)	0.0429(12)	0.0301(11)	0.0146(9)	-0.0022(8)	0.0076(8)
C5	0.0536(10)	0.0301(11)	0.0290(11)	0.0138(8)	0.0063(8)	0.0062(8)
C6	0.0378(8)	0.0280(10)	0.0253(9)	0.0100(8)	0.0053(7)	-0.0004(7)
C7	0.0292(7)	0.0255(9)	0.0205(9)	0.0072(7)	0.0061(6)	0.0023(6)
C8	0.0280(7)	0.0230(9)	0.0210(9)	0.0057(7)	0.0066(6)	0.0014(6)
C9	0.0338(7)	0.0226(9)	0.0250(9)	0.0101(7)	0.0083(6)	0.0049(6)
C10	0.0223(6)	0.0209(9)	0.0235(9)	0.0097(7)	0.0017(5)	-0.0024(5)
C11	0.0237(6)	0.0198(8)	0.0221(9)	0.0060(7)	0.0056(6)	0.0023(5)
C12	0.0238(6)	0.0252(9)	0.0304(10)	0.0108(8)	0.0032(6)	0.0006(6)
C13	0.0282(7)	0.0302(10)	0.0335(10)	0.0131(8)	0.0010(6)	0.0049(6)
C14	0.0372(8)	0.0255(10)	0.0319(10)	0.0148(8)	0.0096(7)	0.0083(7)
C15	0.0299(7)	0.0230(9)	0.0381(11)	0.0114(8)	0.0082(7)	-0.0008(6)
C16	0.0261(7)	0.0231(9)	0.0294(10)	0.0094(7)	0.0051(6)	0.0013(6)
C17	0.0651(12)	0.0477(14)	0.0688(17)	0.0430(13)	0.0163(11)	0.0036(10)
C18	0.0248(6)	0.0213(9)	0.0217(9)	0.0085(7)	0.0016(6)	-0.0022(6)
C19	0.0224(6)	0.0180(8)	0.0219(9)	0.0052(7)	0.0008(5)	-0.0028(5)
C20	0.0217(6)	0.0261(9)	0.0270(9)	0.0094(7)	0.0003(6)	0.0023(6)
C21	0.0263(7)	0.0273(9)	0.0241(9)	0.0106(7)	-0.0009(6)	-0.0002(6)
C22	0.0228(6)	0.0206(9)	0.0246(9)	0.0053(7)	0.0026(6)	-0.0020(5)
C23	0.0229(6)	0.0218(9)	0.0287(9)	0.0086(7)	0.0018(6)	0.0024(5)
C24	0.0264(7)	0.0219(9)	0.0238(9)	0.0107(7)	-0.0010(6)	0.0001(6)

---

	<b>U<sub>11</sub></b>	<b>U<sub>22</sub></b>	<b>U<sub>33</sub></b>	<b>U<sub>23</sub></b>	<b>U<sub>13</sub></b>	<b>U<sub>12</sub></b>
C25	0.0256(7)	0.0242(9)	0.0275(10)	0.0090(7)	0.0014(6)	-0.0012(6)
N1	0.0297(6)	0.0268(8)	0.0223(8)	0.0109(6)	0.0047(5)	0.0002(5)
N2	0.0376(7)	0.0367(10)	0.0320(9)	0.0105(7)	0.0112(6)	0.0013(6)
O1	0.0365(6)	0.0309(8)	0.0384(8)	0.0076(6)	0.0068(5)	-0.0070(5)
O2	0.0321(6)	0.0367(8)	0.0286(7)	0.0119(6)	-0.0005(5)	-0.0039(5)
O3	0.0529(7)	0.0392(8)	0.0498(9)	0.0324(7)	0.0074(6)	0.0074(6)

---

**Table 8. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) for 2.2.12**

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H3	0.9448	0.2418	0.7097	0.041
H4	0.8555	0.0983	0.7691	0.047
H5	0.5044	-0.0083	0.7112	0.044
H6	0.2302	0.0247	0.5911	0.036
H9A	0.3928	0.4217	0.4748	0.031
H9B	0.1907	0.3335	0.4158	0.031
H12	0.1358	0.3547	0.2283	0.031
H13	0.1040	0.4661	0.1290	0.036
H15	0.7725	0.5981	0.2398	0.036
H16	0.8073	0.4816	0.3350	0.031
H17A	0.6396	0.7231	0.1658	0.082
H17B	0.5632	0.7011	0.0505	0.082
H17C	0.7490	0.6234	0.0839	0.082
H18	0.6724	0.1958	0.3574	0.027
H20	0.5947	0.2654	0.1306	0.03
H21	0.8371	0.2069	-0.0062	0.03
H23	1.2920	0.0654	0.1493	0.029
H24	1.0457	0.1220	0.2849	0.028