



HAL
open science

Etude des Ions hosphiranium : Synthèse et Réactivité

Clement Botella

► **To cite this version:**

Clement Botella. *Etude des Ions hosphiranium : Synthèse et Réactivité*. Chimie analytique. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMLH10 . tel-03543976

HAL Id: tel-03543976

<https://theses.hal.science/tel-03543976>

Submitted on 26 Jan 2022

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

Etude des Ions Phosphiranium : Synthèse et Réactivité

Présentée et soutenue par
CLEMENT BOTELLA

Thèse soutenue le 07/07/2021
devant le jury composé de

M. DAMIEN HERAULT	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR), ECOLE CENTRALE MARSEILLE	Rapporteur du jury
M. NICOLAS RABASSO	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR), UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Rapporteur du jury
MME ANGELA MARINETTI	DIRECTEUR DE RECHERCHE, UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Membre du jury
MME CATHERINE TAILLIER	MAÎTRE DE CONFERENCES, UNIVERSITE LE HAVRE NORMANDIE	Membre du jury Co-encadrante
MME SANDRINE PY	DIRECTEUR DE RECHERCHE, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES	Président du jury
M. VINCENT DALLA	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE LE HAVRE NORMANDIE	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **VINCENT DALLA**, Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury : les Pr. Angela Marinetti et Sandrine Py et les Dr. Damien Hérault et Nicolas Rabasso pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. Leur implication dans la lecture de mon manuscrit a permis un échange de qualité sur le sujet.

Je remercie le Pr. Vincent Dalla d'abord pour avoir dirigé ma thèse mais aussi pour son aide lors de ces 4 années. Ses recherches bibliographiques poussées ont souvent permis d'affiner nos hypothèses et notre compréhension de nos espèces. Merci aussi pour ta grande convivialité.

Mes remerciements vont plus particulièrement à mon encadrante de thèse, le Dr. Catherine Taillier. Je tiens à la remercier pour son implication sans faille sur ce projet complexe et pour sa présence à mes côtés dans tous les moments difficiles. Je la remercie aussi pour sa bonne humeur continuelle et son honnêteté. Merci pour ta gentillesse, ta patience, tes conseils, ton implication et j'en passe. Merci Catherine.

Je remercie aussi les Dr. Sébastien Comesse et Nicolas Huchet, dont les échanges et conseils scientifiques m'ont été très précieux tout au long de ma thèse. Merci aussi à Laure Benhamou qui a géré avec brio le passage à l'éducation numérique, apportant à mon sens une importante amélioration.

Je remercie aussi toutes les personnes qui permettent au laboratoire de fonctionner et qui s'impliquent pour que notre vie de doctorant se passe de la meilleure des manières, nous faisant, plus que souvent gagner un temps précieux. Merci donc à Vincent Loisel, Odile Petitbon, Faustine Poret et Déborah Hirel. Mention spéciale pour Marie-José Tranchant, qui a eu la patience de travailler à mes côtés toutes ces années.

Je tiens aussi à remercier tous les doctorants que j'ai pu rencontrer tout au long de ma thèse pour la bonne ambiance au sein du laboratoire et les repas délicieux et plein de fous rires. Merci à Fanny Danton, Omar Castillo-Aguilera, Ismail Alahyen et Mohammed Val Sidi Boon pour leur bonne compagnie au laboratoire comme à l'extérieur. Je remercie tout particulièrement Sami Ben Salah pour avoir été un ami tout au long de cette aventure dont nous avons partagé bon nombre de moments clés. Merci de m'avoir tant offert, par ta présence, tes discussions, ta joie, de m'avoir fait découvrir ton pays et ta famille. Enfin un grand merci à

Mohammad Ahmad avec qui j'ai eu la chance de travailler sur ce sujet de thèse et d'échanger sur bien d'autres choses, merci à toi.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer en dehors du laboratoire et qui m'ont notamment permis de découvrir cette belle ville du Havre au travers de rencontres, de jeux, de soirées... Merci à vous Apolline, Clairette, Marc, Marie, Marine, Mailis, Nolwenn, et tous les autres. Merci surtout à Romain qui a su m'enseigner, avec patience, les fléchettes. Je ne suis pas sûr de pouvoir un jour égaler le maître mais je crois avoir tout de même appris quelques tours. J'espère pouvoir partager encore quelques shooters de Jaggermeister avec toi. Merci aussi à tous ceux qui ont eu le courage de passer me voir dans cette contrée lointaine, et notamment à Lena que j'embrasse.

Merci évidemment à ma famille. A mes parents pour leur soutien inconditionnel. A mon frère, qui s'est intégré à ma vie havraise et à ses levés de coude. A mes grands-mères dont la joie communicative est toujours source de bonheur. Et évidemment à mes grands-pères, qui je le sais, auraient été fiers.

Bien sûr, ces remerciements ne pourraient être complets sans vous mes chauves, avec qui j'ai eu la chance de parcourir le monde.

Marco, gros... je ne sais même pas par où commencer. Merci pour ces descentes de ski, nos aventures en terres japonaises et nos décollages vers de nouvelles planètes. Co-pilote Mario Kart de toujours, tu as une fois de plus montré que tu me suivrais jusqu'au bout du monde. Bien joué l'excuse de la copine Havraise juste pour venir me voir. Je regrette que magiquement tu ne sois encore un peu à la traîne, mais ne désespère pas, j'ai de grands espoirs pour toi.

Ô Lallouche,

A toi, qui a quasiment écrit ce manuscrit,

Qui, toujours, fait semblant de perdre à Seven,

Qui, sans sourciller, se sacrifie pour le groupe,

Toi, pour qui l'amour maternel n'est qu'un rêve lointain,

Grand incompris du monde,

A toi, Ô bel éphèbe australe,

Je te dédie ma coupe de cheveux.

Jim, merci encore d'avoir été élu, pour la 7^{ème} fois consécutive, plus belle paire de fesses du grand Ouest Bretonnien. Mes amitiés à Chlam.

Max, je suis vraiment super content d'avoir profité de notre rapprochement spatial pour te voir régulièrement, on l'aura usé cette ligne LH-London.

Jules... en vrai... elles étaient pas oufs ces bougies. See you at the bitter end.

Vivi, je ne te remerciais jamais assez pour cette première poutine canadienne en ta compagnie. Sache que je te rejoins bientôt dans ta nouvelle société secrète : les Quintaliens.

Merci les gars, c'est le pied.

Enfin, si je ne devais retenir qu'une seule chose de cette aventure havraise, ce serait une fois de plus une rencontre. Une rencontre aussi belle que surprenante, de nos (mes) premiers pas timides à ce qui, aujourd'hui, paraît être une évidence. Je chérirai longtemps nos moments partagés : petites escapades à deux, chansons oubliées et longues journées inefficaces. Mais de ces moments je retiendrai surtout nos longs échanges autour de nos vies (#YOLO). Merci à toi, ma cérébrale, ma courageuse, mon aventurière (quoi que tu en penses), ma libraire. Merci ma choupette.

Clément

Table des matières

Table des Schémas	8
Table des Figures	13
Table des Tableaux.....	14
Table des Abréviations.....	16
Introduction Générale.....	17
Chapitre I : Etat de l'Art.....	23
1.1. Création de liaison C-P	25
1.1.1. Phosphore nucléophile	26
1.1.2. Hydrophosphination	29
1.1.2.1. Phospha-Michael.....	30
1.1.2.2. Réactions Métallo-catalysées	32
1.1.2.2.1. Métaux de transition tardifs.....	32
1.1.2.2.2. Métaux de transition précoces et Lanthanides.....	33
1.1.3. Phosphore Electrophile	39
1.1.3.1. Utilisation d'une halogénophosphine	39
1.1.3.2. Substrat Oxazaphospholane	42
1.2. Coupure liaison C-P	45
1.2.1. P(III) vers P(II) : coupure réductrice.....	46
1.2.2. P(IV) vers P(III) : phosphonium nucléofuge.....	50
1.3. Fonctionnalisation sélective de groupements.....	52
1.3.1. Déprotonation sélective.....	52
1.3.2. Réaction d'ouverture C-centrée d'ions phosphiranium (travaux du laboratoire)...	56
1.3.2.1. Phosphiraniums dans la littérature.....	57
1.3.2.1.1. Phosphiraniums postulés dans des mécanismes	57
1.3.2.1.2. Phosphiraniums mis en évidence	58
1.3.2.1.3. Phosphiraniums caractérisés	61
1.3.2.2. Synthèse de phosphiraniums	62

1.3.2.2.1. Alkylation.....	63
1.3.2.2.2. Arylation	64
1.3.2.3. Réaction d'Ouverture C-Centree (ROCC)	65
1.3.2.3.1. Réaction avec le 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium 1.191	65
1.3.2.3.2. Réaction avec d'autres phosphiraniums synthétisés.....	68
1.3.2.3.3. Réaction d'ouverture avec deux équivalents de phosphiranium	70
1.3.2.4. Conclusion.....	72
1.4. Bilan sur les méthodes de synthèse de P^{III}m	73
Chapitre II : Synthèse et Réactivité des Ions Phosphiranium en Chimie	
Polaire	76
2.1. Synthèse et réactivité de phosphiranes.....	78
2.1.1. Synthèse de phosphiranes : état de l'art	78
2.1.2. Optimisation de la synthèse du phosphirane modèle	82
2.1.2.1. Synthèse de la phosphine primaire	82
2.1.2.2. Optimisation de la Réaction de Cyclisation	85
2.1.3. Synthèse et réactivité de nouveaux arylphosphiraniums.....	88
2.1.3.1. Synthèses d'arylphosphiranes précurseurs	88
2.1.3.1.1. Supermésitylphosphirane	88
2.1.3.1.2. Naphtyl et biphenylphosphirane.....	90
2.1.3.1.3. Autres Arylphosphiranes.....	93
2.1.3.2. Synthèse d'arylphosphiraniums originaux	95
2.1.3.3. Etudes de la réactivité des arylphosphiraniums <i>via</i> la ROCC	96
2.2. Modulation d'agents quaternarisants	98
2.2.1. Motifs méthylène esters : quaternarisation et ouverture	99
2.2.1.1. Synthèses des Phosphiraniums	100
2.2.1.1.1. Synthèse à partir de composés halogénés.....	100
2.2.1.1.2. Synthèse à partir de composés triflates	101
2.2.1.2. Etude de la ROCC sur les phosphiraniums méthylènes ester.....	105
2.2.1.2.1. Réaction d'ouverture avec l'aniline	105

2.2.1.2.2. Anilines Substituées	109
2.2.1.2.3. Effet de l'échelle	110
2.2.1.2.4. Hydroxylamine.....	111
2.2.1.3. Conclusion.....	113
2.2.3. Recherches de nouveaux groupements quaternarisants	114
2.3. Etude de potentiels partenaires nucléophiles pour la ROCC	117
2.3.1. Recherche de nouveaux nucléophiles.....	117
2.3.1.1. Nucléophiles anioniques.....	117
2.3.1.1.1. Anions	117
2.3.1.1.2. Nucléophiles Oxygénés.....	118
2.3.1.1.3. Iodure	119
2.3.1.2. Nucléophiles Azotés Neutres	121
2.3.1.2.1. En présence du méthylmésitylphosphiranium 2.1 modèle	121
2.3.1.2.2. En présence du méthylsupermésitylphosphiranium 2.59	122
2.3.2. Etudes de composés ambivalents	124
2.3.2.1. Formation de phosphétane.....	125
2.3.2.2. Formation de phospholane	127
2.3.2.3. Formation de phosphinane	129
2.4.4. Conclusion.....	131
Chapitre III : Arylation de Phosphines par Catalyse Photorédox	133
3.1. Etat de l'art	135
3.1.1. Photocatalyseur	136
3.1.2. Complexe de Transfert de Charge.....	141
3.2. Arylation de Phosphines	145
3.2.1. Etude et optimisation de la méthode de Denton.....	146
3.2.2. Travaux de Karchava.....	149
3.2.3. Développement d'une nouvelle approche	151
3.2.3.1. Développement de la méthode en présence de triéthylamine.....	152
3.2.3.2. Transposition de la méthode de Karchava.....	156

3.3. Arylation de Phosphiranes	160
3.3.1. Méthodes connues d'arylation de phosphines.....	164
3.3.2. Essais d'arylation en présence de diaryliodonium	165
3.3.3. Essais d'arylation en présence d'aryldiazonium	167
3.3.4. Conclusion.....	168
Conclusion Générale	171
Annexes.....	175
Table RMN ³¹ P des composés rencontrés au cours de ce projet	176
Supporting Information.....	177
General Consideration.....	177
Compounds Description	179

Table des Schémas

Schéma 1 : Projet et premiers résultats	22
Schéma 2 : Classes de réactions pouvant conduire à la formation de $P^{III}m$	24
Schéma 3 : Types de créations de liaisons C-P pouvant conduire à la formation de $P^{III}m$	25
Schéma 4 : Alkylation chimiosélective de phosphines primaires de Kabachnik.....	27
Schéma 5 : Alkylation sélective de phosphines primaires borée par transfert de phase	27
Schéma 6 : Utilisation de la méthode par transfert de charge	28
Schéma 7 : Alkylation par ouverture d'un époxyde pour former des $P^{III}m$ β -oxygénées.....	28
Schéma 8 : Produits pouvant être obtenus lors d'une réaction d'hydrophosphination d'alcènes par une phosphine primaire	30
Schéma 9 : Phospha-Michael catalysée par une base forte	31
Schéma 10 : Hydrophosphination d'alcènes sans catalyse	31
Schéma 11 : Hydrophosphination de Malisch.....	33
Schéma 12 : Mécanisme de l'hydrophosphination catalysée par un composé à l'Ytterbium ..	34
Schéma 13 : Catalyseurs développés par l'équipe de Trifonov	35
Schéma 14 : Catalyseurs étudiés par Waterman pour l'hydrophosphination de composés insaturés.....	36
Schéma 15 : Hydrophosphination d'alcènes en présence du catalyseur $(N_3N)Zr$	36
Schéma 16 : Mécanisme de la réaction d'hydrophosphination par activation thermique.....	37
Schéma 17 : Mécanisme de la réaction d'hydrophosphination par activation lumineuse.....	38
Schéma 18 : Hydrophosphination d'alcynes	38
Schéma 19 : Méthodes de synthèse de la PAMP par Imamoto.....	40
Schéma 20 : Synthèse de Vedejs, 1 ^{ère} Partie	41
Schéma 21 : Synthèse de Vedejs, 2 ^{ème} Partie	41
Schéma 22 : Synthèse d'une $P^{III}m$ à partir d'un oxazaphospholane	42
Schéma 23 : Synthèse de deux énantiomères à partir du même oxazaphospholane	43
Schéma 24 : Préparation et utilisation d'un oxazaphospholane boré.....	44
Schéma 25 : Synthèse de deux énantiomères à partir du même intermédiaire chloré	44
Schéma 26 : Exemples de composés synthétisés par la méthode de l'oxazaphospholane.....	45
Schéma 27 : Synthèse de $P^{III}m$ par coupure d'une liaison à partir (a) d'une phosphine tertiaire et (b) d'un phosphonium	46
Schéma 28 : Mode de coupure d'une liaison P-Ph.....	47
Schéma 29 : Résultats de coupures réductrices de liaison P-Ar de triarylphosphines.....	48

Schéma 30 : Résultats de coupures réductrices d'alkylarylphosphines	49
Schéma 31 : Formation de composé « P,N » par la méthode de van Dorn.....	50
Schéma 32 : Formation de P ^{III} m fluorées <i>via</i> la formation d'un phosphonium	51
Schéma 33 : Désymétrisation par modification sélective d'un groupement	52
Schéma 34 : Fonctionnalisation de méthylphosphines	53
Schéma 35 : Synthèse de ligand type P,Y assymétriques à partir d'aryldiméthylphosphines- boranes symétriques	54
Schéma 36 : Application de la méthode d'Evans aux alkyldiméthylphosphines.....	55
Schéma 37 : Réaction d'Ouverture C-Centree (ROCC)	56
Schéma 38 : Phosphirane et phosphiranium : éléments variables.....	56
Schéma 39 : Mécanismes postulés passant par un sel de phosphiranium	58
Schéma 40 : Formation de cyclopropane par hydroboration d'éthers silylés	59
Schéma 41 : Polymérisation utilisant un phosphiranium comme initiateur.....	59
Schéma 42 : Etudes mécanistiques de Kobayashi.....	60
Schéma 43 : Exemple et réactivité de sel de phosphiraniums isolés	61
Schéma 44: Travaux du laboratoire.....	62
Schéma 45 : Synthèse d'une nouvelle bibliothèque de phosphiraniums	64
Schéma 46 : Synthèse de sel de diarylphosphiraniums.....	65
Schéma 47 : Composés pouvant être obtenus lors de la réaction du phosphiranium 1.191 et d'un nucléophile	66
Schéma 48 : Réaction optimisée	66
Schéma 49 : Mécanisme supposé de l'ouverture C-centree du 1-mésityl-1- méthylphosphiranium.....	67
Schéma 50 : Formation du composé de di-addition 1.208.....	67
Schéma 51 : Mécanisme postulé de di-alkylation	68
Schéma 52 : Réaction d'anilines substituées avec le 1-mésityl-1-méthylphosphiranium triflate	68
Schéma 53 : Réaction d'ouverture C-centree sur différents phosphiraniums	70
Schéma 54 : Di-alkylation de l'aniline par réaction avec le phosphiranium modèle.....	71
Schéma 55 : Synthèse de composés polydentates à partir de « di-aniline »	71
Schéma 56 : Déplacements RMN ³¹ P des différents types de composés rencontrés lors de notre étude	73
Schéma 57 : Synthèses des différentes méthodes de préparations de P ^{III} m	74
Schéma 58 : Synthèse modèle	77

Schéma 59 : Précurseurs de phosphiranes.....	78
Schéma 60 : Evolution des synthèses de phosphiranes par double substitution	80
Schéma 61 : Synthèse initialement opérée au laboratoire	82
Schéma 62 : Formation du phosphonate et mécanisme proposé pour la formation du radical phosphonyl	83
Schéma 63 : Synthèse optimisée de la mésitylphosphine 2.23	84
Schéma 64 : Méthode générale de synthèse de phosphiranes simples par substitution nucléophile	85
Schéma 65 : Synthèse du 1'éthylène ditriflate 2.33	87
Schéma 66: Synthèse du phosphirane modèle 2.1	87
Schéma 67 : Formation du supermésitylphosphirane 2.35.....	89
Schéma 68 : Tentatives d'introduction du phosphore sur le squelette supermésityle.....	89
Schéma 69 : Synthèse du supermésityltriflate 2.37 en présence de base forte	90
Schéma 70 : Comparaison de deux méthodes d'introduction d'un motif phosphonate.....	91
Schéma 71 : synthèse des phosphiranes 2-naphtyl et <i>o</i> -biphényl	92
Schéma 72 : Synthèse de naphtyl- et biphényl-phosphiranes	92
Schéma 73 : Synthèse du methoxybinaphtylphosphirane selon la méthode d'Higham.....	94
Schéma 74 : Synthèse du 2,6-diphénylphényltriflate 2.48 par la méthode de Shintani.....	94
Schéma 75 : Synthèse des phosphiranes 2.46 à 2.48	95
Schéma 76 : Structures des produits pouvant être formés lors d'une réaction entre les méthylènes esters phosphiraniums et l'aniline.....	100
Schéma 77 : Formation du composé iodé	101
Schéma 78 : Quaternarisation du phosphirane 2.1 par les composés halogénés 2.71 et 2.72	101
Schéma 79 : Synthèse (a) du glycolate d'isopropyl 2.77c et (b) du glycolate de benzyl 2.77	102
Schéma 80 : Synthèse des triflates dérivés des esters glycoliques 3a-3d.....	102
Schéma 81 : Formation et dégradation du triflate diméthylé 2.81	103
Schéma 82 : Synthèse des phosphiraniums triflates méthylène esters.....	104
Schéma 83 : Réaction d'ouverture C-centrée de référence	105
Schéma 84 : Déroulement de la ROCC et composés fréquemment rencontrés.....	107
Schéma 85 : Reproduction de réactions optimisées avec des quantités doublées.....	111
Schéma 86 : ROCC du composé modèle 2.1 par la O-benzylhydroxylamine 2.89.....	112
Schéma 87 : Synthèse recherchée pour la formation de phosphine secondaire <i>via</i> la ROCC	115
Schéma 88 : Synthèses d'un phosphirane « protégé » mises en place au laboratoire.....	115
Schéma 89 : Réaction en présence de l'acétate de sodium 2.98	118

Schéma 90 : Substitution de la phosphine β -halogénée	121
Schéma 91 : Différentes approches de réactions d'agrandissement de cycle à partir du phosphirane modèle 2.1.....	125
Schéma 92 : Mécanisme envisagé lors de la formation de phosphétane en condition basique	125
Schéma 93 : Réaction d'agrandissement de cycle en présence d'un précurseur de carbène .	127
Schéma 94 : Mécanisme souhaité lors de la réaction d'agrandissement de cycle en présence d'une N-alkoxyamine α -bromoacétamide	130
Schéma 95 : Synthèse de diarylphosphiraniums développée au laboratoire.....	134
Schéma 96 : Partenaires envisagés pour la synthèse photocatalysée des diarylphosphiraniums	135
Schéma 97 : Mécanisme d'une réaction de catalyse photorédox en présence d'un photocatalyseur.....	137
Schéma 98 : Réactions photocatalytiques pour la formation de liaisons C-P	139
Schéma 99 : Réaction de quaternarisation de triarylphosphines par catalyse photorédox.....	140
Schéma 100 : Mécanisme proposé par Denton pour son arylation de phosphines tertiaires .	141
Schéma 101 : Principe des complexes à transfert de charge en photocatalyse.....	141
Schéma 102 : Synthèse par photocatalyse d'arylphosphonate développée par Lakhdar	143
Schéma 103 : Synthèse par photocatalyse de pyridnylphosphonate développée par Che	143
Schéma 104 : Réaction de Denton pour l'arylation de phosphines tertiaires.....	146
Schéma 105 : Formation de phosphonium par activation thermique.....	148
Schéma 106 : Synthèse de phosphoniums par photocatalyse en présence de triéthylamine..	149
Schéma 107 : Synthèse et Scope développés par Karchava.....	150
Schéma 108 : Réaction de Karchava appliquée à des alkylphosphines	151
Schéma 109 : Méthodes complémentaires envisagées pour l'arylation de phosphines par photocatalyse.....	152
Schéma 110 : Diarylation successive de la diphenylphosphine	152
Schéma 111 : Mécanismes possibles de la diarylation successive de la diphenylphosphine par photocatalyse.....	154
Schéma 112 : Synthèse du mésitylphényliodonium triflate 3.66	155
Schéma 113 : Diarylation successive de la diphenylphosphine par le mésitylphényliodonium triflate	155
Schéma 114 : Synthèse de triarylphosphines envisagée, à partir de la méthode de Karchava	156

Schéma 115 : Arylation de phosphine secondaire par la méthode de Denton	159
Schéma 116 : Arylation de phosphine primaire par la méthode de Denton.....	159
Schéma 117 : Réactions (a) de Karchava et (b) de Denton appliquées au mésitylphosphirane	164
Schéma 118 : Perspectives de synthèse.....	169
Schéma 119 : Synthèse modulable de P ^{III} m par la ROCC	171
Schéma 120 : Nouvelle synthèse d'arylphosphiranes	171
Schéma 121 : Synthèse et ROCC des phosphiraniums méthylène-ester	172
Schéma 122 : Obtention de nouvelles structures par substitution d'iode.....	172
Schéma 123 : Réactions d'arylations de phosphines par catalyse photoredox	172
Schéma 124 : Arylation de phosphirane par catalyse photorédox	173
Schéma 125 : Développements récents et perspectives	173
Schéma 126 : Sélectivité (a) dans nos travaux vs. (b) recherchée.....	174
Schéma 127 : Méthode de Johnson adaptée au phosphiraniums	174
Schéma 128 : Réaction possibles à partir d'un phosphirane boré.....	174

Table des Figures

Figure 1 : Exemple de composés phosphorés à différents degrés d'oxydation.....	17
Figure 2 : Structure de phosphirane et d'ion phosphiranium	19
Figure 3 : Comparaison avec d'autres « iranes »	20
Figure 4 : Présentation des nouveaux arylphosphiranes cibles	91
Figure 5 : Structure des phosphiranes ciblés	93
Figure 6 : Formation de nouveaux Arylméthylphosphiranium triflate	96
Figure 7 : Sites d'intérêts d'un sel de phosphiranium méthylène ester.....	99
Figure 8 : Exemples de Photocatalyseurs.....	138
Figure 9 : Schéma d'un spectre UV-Visible de composés formant un CTC	142
Figure 10 : Déplacement RMN ³¹ P des principales espèces rencontrées.....	146
Figure 11 : Courbe de voltammétrie cyclique du phosphirane modèle 3.1.....	160
Figure 12 : Courbe de voltammétrie cyclique du supermésitylphosphirane 3.100.....	161
Figure 13 : Courbe de voltammétrie cyclique du phosphiranium modèle 3.101	162
Figure 14 : Déplacements chimiques de référence de phosphines (ou dérivés) pouvant être obtenus	163

Table des Tableaux

Tableau 1 : Sélection représentative des résultats	86
Tableau 2 : Résultats de cyclisation lors de l'utilisation de base non lithiées	87
Tableau 3 : Premiers essais de ROCC sur les nouveaux arylphosphiraniums	97
Tableau 4 : Optimisation des conditions de quaternarisation.....	104
Tableau 5 : Optimisation des conditions d'ouvertures	105
Tableau 6 : Résultats et conditions des réactions d'ouverture C-centrée des méthylène esters phosphiraniums en présence d'un équivalent d'aniline	108
Tableau 7 : Réaction avec la <i>N</i> -methylaniline et la mésitylaniline	110
Tableau 8 : Résultats de la ROCC sur les phosphiraniums méthylène esters 2.83a-c par la <i>O</i> -benzylhydroxylamine 2.89	113
Tableau 9 : Essais de ROCC en présence de nucléophiles anioniques	118
Tableau 10 : Utilisation de l'acide pivalique pour la ROCC	119
Tableau 11 : Réaction du supermésitylphosphiranium 2.59 avec des donneurs d'iodure	120
Tableau 12 : Essais de ROCC en présence de nucléophiles azotés.....	122
Tableau 13 : Essais de ROCC sur le supermésitylphosphiranium en présence de nucléophiles azotés	123
Tableau 14 : Résultat du criblage de bases pour la formation d'un phosphétane	126
Tableau 15 : Essais de formation d'un phospholane en présence d'un allénoate	128
Tableau 16 : Criblage d'accepteur de Michael pour la formation d'un phospholane	129
Tableau 17 : Essais de réaction d'agrandissement de cycle en présence de <i>N</i> -alkoxyamine α -bromoacétamide	131
Tableau 18 : Reproduction et développement de la méthode de Denton.....	147
Tableau 19 : Comparaison de la réaction en présence de deux contre ions : TfO ⁻ et PF ₆ ⁻	148
Tableau 20 : Application de la réaction à une diméthylphénylphosphine	149
Tableau 21 : Optimisation de la réaction de diarylation successive de la diphenylphosphine	153
Tableau 22 : Optimisation de la triarylation de la phénylphosphine.....	156
Tableau 23 : Arylation de la TPP par activation lumineuse.....	157
Tableau 24 : Réaction de Karchava appliquée à une phosphine secondaire	157
Tableau 25 : Arylation sélective d'une arylphosphine primaire	158
Tableau 26 : Evaluation des paramètres de la réaction de Denton sur le mésitylphosphirane	165

Tableau 27 : Criblage de catalyseur pour l'arylation du mésitylphosphirane par le diphényliodonium.....	166
Tableau 28 : Criblage de catalyseur pour l'arylation du mésitylphosphirane par le phényldiazonium	168

Table des Abréviations

Alk = Alkyl

An = Anisyl

Ar = Aryl

Bn = Benzyl

Boc = *tert*-Butoxycarbonyl

Bp = Biphényl

Bz = Benzoyl

d.d. = distillé et dégazé

diPAMP = 1,2-bis(*o*-anisylphénylphosphino)éthane

Dipp = 2,6-di-isopropylphényl

diMesPh = 2,6-dimésitylphényl

dcpe = 1,2-bis(dicyclohexanephosphino)éthane

dppe = 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

eq. = équivalent

Mel. = Mélange

Men = Menthol

Mes = Mesityl = 2,4,6-triméthylphényl

Mes* = Supermésityl = 2,4,6-triterbutylphényl

*n*Bu = butyl

Np = Naphtyl

P^{III}m = Phosphines Tertiaires Mixtes

Ph = Phényl

Piv = Pivulate

Pyr = Pyridine

ROCC = Réaction d'Ouverture C-Centree

*t*Bu = *tert*butyl

Tipp = 2,4,6-triisopropylphényl

Tmp = 2,4,6-triméthoxyphényl

Tol = Tollyl

*s*Bu = *sec*-butyl

Introduction Générale

Les dérivés du phosphore possèdent un fort potentiel dans de nombreux domaines de la chimie organique. Ces dérivés occupent une place particulière dans le domaine de la catalyse métallique où un grand nombre d'espèces, et notamment des phosphines, ont été développées pour former des ligands avec une grande diversité de métaux.¹ Les recherches de nouvelles voies de synthèses afin d'obtenir des structures originales se sont aujourd'hui multipliées. La réaction étudiée lors de ce projet, la réaction d'ouverture C-centrée (ROCC) de sels de phosphiraniums par un nucléophile, permet la formation de phosphines tertiaires possédant trois groupements différents. Pour plus de simplicité, ces phosphines seront appelées tout au long du manuscrit des phosphines tertiaires mixtes ($P^{III}m$). Afin de comprendre au mieux le défi que représente ce projet, il semble intéressant de présenter certaines généralités, dans un premier temps sur le phosphore puis sur nos composés.

Le degré d'oxydation (d.o.) du phosphore peut varier de -III à +V. Sa couche de valence, $[Ne](3s^2)(3p^3)$, peut, lorsque l'atome est dans un état excité, devenir : $[Ne](3s^1)(3p^3)(3d^1)$, lui permettant ainsi de faire cinq voire six (PF_6^-) liaisons. Quelques exemples généraux de composés phosphorés et leur degré d'oxydation sont présentés sur la Figure 1 qui illustre clairement le large spectre de composés possibles : des phosphines PR_3 , possédant trois liaisons et un d.o. de -III, à l'hexafluorophosphate PF_6^- faisant 6 liaisons et ayant un d.o. de +V.

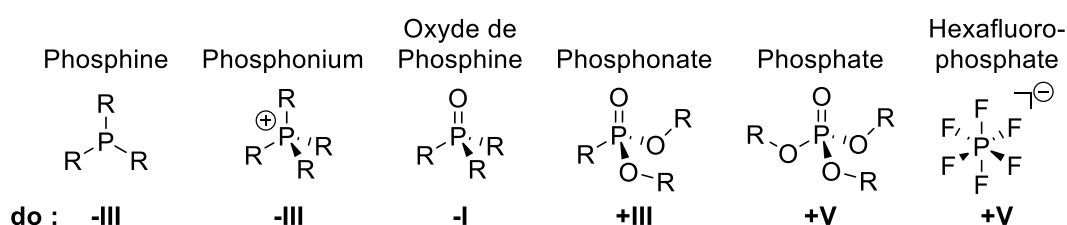


Figure 1 : Exemple de composés phosphorés à différents degrés d'oxydation

Il est important de noter que la plupart des composés possédant un d.o. inférieur ou égal à +III sont susceptibles de s'oxyder (parfois à plusieurs reprises) dû notamment à la grande oxophilie de l'atome de phosphore ($E_{P=O} = 544 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Cette caractéristique, intrinsèque au phosphore, oblige lors de la manipulation de tout type de phosphine (P^I à P^{III}), à prendre des précautions afin d'éviter son oxydation par l'oxygène. Quelques méthodes permettent de limiter ce processus, telles que la distillation et le dégazage des solvants, ou encore l'utilisation de

¹ (a) Matt, D. ; Harrowfield, J. *ChemCatChem* **2021**, 13, 1, 153 – 168. (b) Medici, F. ; Goual, N. ; Delattre, V. ; Voituriez, A. ; Marinetti, A. *ChemCatChem* **2020**, 12, 22, 5573 – 5589. (c) van Leeuwen, P. W. N. M. ; Cano, I. ; Freixa, Z. *ChemCatChem* **2020**, 12, 16, 3982 – 3994.

phosphines « protégées », généralement par complexation avec un complexe métallique ou un borane. L'encombrement stérique ou la conjugaison du doublet non liant permettent eux aussi de ralentir l'oxydation, mais ne sont pas toujours d'intérêt lors de la synthèse de certains composés.

Dans la continuité d'un programme de recherche initié il y a quelques années au laboratoire, le travail de cette thèse s'intéresse à une classe spécifique de phosphines tertiaires cycliques, les phosphiranes, et leurs sels de phosphoniums quaternaires auxiliaires, les phosphiraniums, a particulièrement retenu notre attention. Les phosphiranes sont des composés cycliques à trois chaînons, possédant deux atomes de carbones et un atome de phosphore trivalent. Ces structures sont peu présentes dans la littérature et leur accès reste limité notamment à cause d'une stabilité relativement faible et d'une grande propension à la fragmentation (extrusion d'éthylène). Afin d'éviter la dégradation de ce type de composés plusieurs solutions ont été décrites. La présence d'un groupement aryle porté par le phosphore, couplée à une protection stérique, permet généralement de renforcer ces composés vis-à-vis de l'oxydation.² Les phosphiranes sont aussi régulièrement décrits complexés à un métal, comme le tungstène par exemple.³

Les sels de phosphiraniums sont les phosphoniums auxiliaires des phosphiranes. Ils possèdent un phosphore quaternaire, cationique avec un substituant (Figure 2, groupement **E**) et un contre ion, **X**. En dépit de la simplicité de leur structure, peu d'informations sur ces composés sont disponibles dans la littérature.

² (a) Waterman, R. ; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 44, 13350 – 13351. (b) Misochko, E. Y. ; Akimov, A. V. ; Korchagin, D. V. ; Ganushevich, Y. S. ; Melkinov, E. A. ; Miluykov, V. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, *22*, 27626 – 27631.

³ (a) Marinetti, A. ; Mathey, F. ; Ricard L *Organometallics*, **1993**, 1207 – 1212. (b) Wong, J. ; Li, Y. ; Hao, Y. ; Tian, R. ; Mathey F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12891 – 12893. (c) Mercier, F. ; Deschamps, B. ; Mathey, F. *J. Am. Chem. SOC.* **1989**, *111*, 9098 – 9100. (d) Marinetti, A. ; Mathey, F. *Organometallics*, **1984**, *3*, 456 – 461. (e) Marinetti, A. ; Mathey, F. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1492 – 1495. (f) Marinetti, A. ; Mathey, F. *Tetrahedron*, **1988**, *45*, 10, 3061 – 3070. (g) Wang, M. ; Qiu, L. ; Cui, M. ; Tian, R. ; Duan, Z. ; Mathey, F. *Organometallics* **2021**, *40*, *3*, 306 – 309.

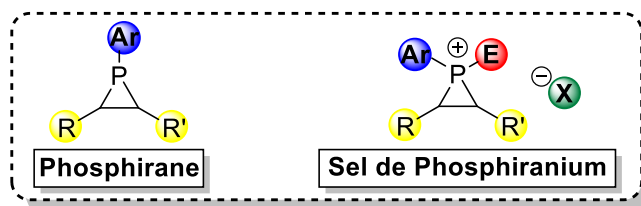


Figure 2 : Structure de phosphirane et d'ion phosphiranium

Les phosphiranes et leurs sels de phosphiranium sont des petits cycles, type hétérocyclopropanes et en possèdent toutes les caractéristiques : des angles de valence faibles entre les liaisons et donc une tension de cycle élevée. Une comparaison peut être faite entre le phosphirane et les autres cycles à trois chaînons (Figure 3). Ainsi on remarque que l'aziridine et l'époxyde possèdent des tensions de cycle plus élevées (113,5 et 110,5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ respectivement) que le phosphirane (82,5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) et le thiirane (82,9 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).⁴ Ceci est probablement dû aux rayons atomiques plus grands des deux derniers (phosphore et soufre en comparaison de l'azote et de l'oxygène) permettant des angles plus grands et donc une contrainte moins forte. En revanche, bien qu'atténuée, la tension de cycle reste très élevée, et rend ces composés très instables. De plus, bien que nous ne disposions pas de données sur l'ordre de grandeur de la tension de cycle des phosphiraniums, les données cristallographiques permettent certaines approximations. Les phosphiraniums possèdent un angle de liaison C-P-C de 51° contre 48° dans les thiiranes et 60° chez leurs homologues azotés, vraisemblablement la conséquence de liaisons C-S et C-P plus longues. Ces données suggèrent que le composé phosphoré devrait en principe montrer une propension à s'ouvrir intermédiaire entre celles des thiiraniums, très fortes, et celles également favorables mais toutefois plus mesurées des aziridiniums. Il est également possible de comparer les valences de chaque hétéroatome avec leur valence maximale et remarquer que le phosphore peut encore réagir. En intégrant à cette analyse la propension du phosphore à s'oxyder, ce sont trois paramètres qui laissent présager que ces composés devront être manipulés avec une grande précaution et dans des conditions aussi douces que possible. De plus, il est important de noter que la liaison carbone-phosphore est polarisée inversement à celle des autres hétérocycles contraints présentés ici, avec un phosphore δ^+ (EN P = 2.19) et un carbone δ^- (EN C = 2.55) ce qui positionnerait, au moins dans les phosphiranes, l'électrophilie sur le phosphore.

⁴ (a) Benson, S. W. ; Cruickshank, F. R. ; Golden, D. M. ; Haugen, G. R. ; O'Neal, H. E. ; Rodgers, A. S. ; Shaw, R. ; Walsh, R. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 279 – 324. (b) Eigenmann, H. K. ; Golden, D. M. ; Benson, S. W. *J. Phys. Chem.* **1973**, 77, 1687 – 1691. (c) Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 312 – 322. (d) Stirling, C. J. M. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1613 – 1666.









	Azirane (Aziridine)	Oxirane (Epoxyde)	Phosphirane	Thiirane (Episulfure)
				
Tension de Cycle (kJ.mol⁻¹) :	113,5	110,5	82,5	74,5
				
Angle de Liaison C-X-C :	60°	60°	51°	48°
Valence (Val. max) :	IV (IV)	IV (IV)	IV (V)	III (VI)

Figure 3 : Comparaison avec d'autres « iranes »

On note dans la littérature de nombreux travaux décrivant l'ouverture de ces différents hétéro-cyclopropanes neutres ou cationiques, exception faite des phosphiranes et phosphiraniums.⁵

Au regard de ce néant thématique, du challenge méthodologique que représente l'étude de l'ouverture régiosélective des dérivés phosphiraniques, et de l'intérêt synthétique indiscutable de leurs potentiels composés d'ouverture, des phosphines tertiaires mixtes P^{III}m, le laboratoire a entrepris récemment l'exploration de la chimie de ces entités. Le projet développé visant à mieux comprendre ces composés originaux avait un objectif double (Schéma 1, (a)). D'une part, élargir la gamme de phosphiraniums *via* une quaternarisation de phosphiranes en essayant d'apporter des variations structurales par l'électrophile mais aussi par le contre ion afin d'étudier leurs rôles respectifs dans la stabilité et la réactivité des sels. D'autre part, le développement d'une méthode originale permettant l'ouverture C-centrée de ces nouveaux sels par un nucléophile. Le réel défi du projet réside dans cette étape. En effet, sous forme de phosphonium, le phosphore est encore susceptible de former une cinquième liaison pouvant alors conduire, sur ces composés, à une ouverture du cycle, formant un nouveau phosphonium non cyclique. Le phosphore partage cette caractéristique d'hypervalence avec le soufre mais pas avec l'azote. Ainsi les aziridiniums restent tétravalents en toutes circonstances et ne s'ouvrent que par addition des nucléophiles sur les carbones. Il est postulé que les ions thiiranium peuvent exister sous différentes structures qui se différencient entre elles par le mode de valence de l'atome de soufre,⁶ mais l'hypervalence du soufre étant nettement moins favorable que celle du phosphore, l'ouverture s'effectue de nouveau exclusivement sur les

⁵ Gupta, R. R. ; Kumar, M. ; Gupta, V. *Heterocyclic Chemistry, Volume I: Principles, Three- and Four-Membered Heterocycles*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1998**.

⁶ Kornfilt, D. J. P. Dissertation, University of Illinois at Urbana-Champaign, **2016** and quoting references.

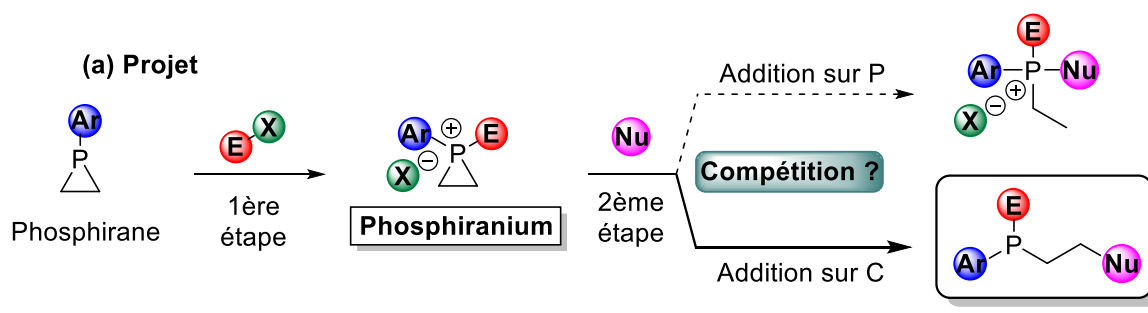
atomes de carbone. En pouvant conduire à des produits d'ouverture P-centrés du fait de l'hypervalence plus favorable du phosphore, les phosphiraniums doivent donc être considérés comme des électrophiles ambivalents, ce qui les distingue clairement de leurs analogues soufrés et azotés.

Cette caractéristique marque le défi du contrôle de leurs réactions d'ouverture C-centrées (Schéma 1, (a)), qui apparaît encore plus relevé lorsque l'on considère la polarisation naturelle des liaisons C-P, qui impose dans les composés neutres (phosphines, phosphiranes...) le déficit de densité de charge positive sur le phosphore.

Il est donc tout à fait pertinent de s'interroger sur l'effet que pourra avoir la quaternarisation du phosphore sur cette polarisation, et notamment si elle pourra, de concert avec une augmentation mécanique de la protection stérique du phosphore, bloquer ou limiter l'accès au phosphore pour permettre de conduire à des réactions d'ouverture C-centrées (ROCC) sélectives. Et si tel est le cas, quels seront les paramètres qui permettront d'orienter le plus favorablement possible la réactivité vers les attaques C-centrées.

En dehors de l'intérêt pour la méthodologie et du défi qu'elle représente, l'une des retombées majeures de la ROCC réside dans l'obtention d'une phosphine tertiaire mixte. Les phosphines tertiaires sont très utilisées, notamment en tant que ligands dans des réactions métallo-catalysées, et les P^{III}m sont particulièrement prisées pour leur asymétrie (diPAMP, ...). Ainsi cette nouvelle méthodologie pourrait permettre la formation de certaines catégories de P^{III}m encore inédites ou difficilement accessibles par les méthodes usuelles.

Les résultats préliminaires obtenus précédemment, décrits en détails en aval de ce manuscrit (§ 1.3.2.), ont effectivement permis d'élargir la gamme de phosphiraniums synthétisables, mais aussi de développer une nouvelle méthodologie de quaternarisation par des aryles. De plus, une étude conduite avec plusieurs nucléophiles a permis de déterminer que l'aniline est capable de produire la ROCC. Le produit de cette réaction est une P^{III}m β-aminée possédant une structure de type ligand « P,N ».



(b) Premiers Résultats

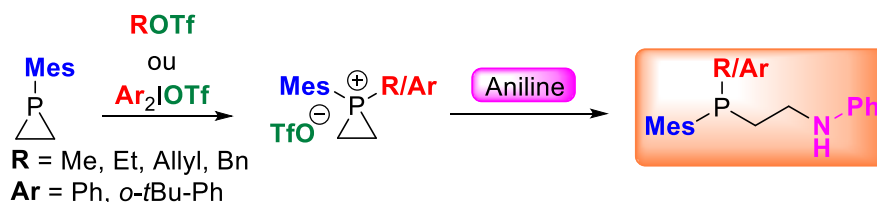


Schéma 1 : Projet et premiers résultats

En s'appuyant sur ces résultats, plusieurs axes de recherche se sont logiquement imposés et les résultats qui en découlent sont présentés dans ce manuscrit en trois chapitres. Le premier, bibliographique, permettra d'une part de faire un état des lieux sur les travaux permettant la désymétrisation de phosphines, et d'autre part de présenter les résultats du laboratoire, antérieurs à mon projet, autour de la réaction d'ouverture C-centrée des composés phosphiraniums. Les deux chapitres suivants sont dédiés à la description et la discussion des résultats obtenus pendant ma thèse. Le chapitre II portera sur la formation et l'étude de nouveaux phosphiraniums, comprenant : l'optimisation de la synthèse des phosphiranes parents et son application à la préparation de nouveaux phosphiranes ; la formation de nouveaux phosphiraniums et leur comportement vis-à-vis de la réaction d'ouverture C-centrée par l'aniline ; et enfin la recherche de nouveaux nucléophiles capables de procéder à cette réaction. Le chapitre III, quant à lui, décrira des études exploratoires sur des travaux d'arylations de phosphines, puis de phosphiranes, par catalyse photorédox

Chapitre I :
Etat de l'Art

Les travaux de cette thèse sont centrés sur l'ouverture des ions phosphiraniums qui conduit à la formation de phosphines tertiaires β -fonctionnalisées, de façon innovante. Dans l'objectif de montrer que la ROCC constitue une méthode de synthèse originale et complémentaire, ce premier chapitre bibliographique s'intéressera aux synthèses pour la formation de phosphines tertiaires mixtes ($P^{III}m$) non cycliques décrites dans la littérature. Bien que ces $P^{III}m$ soient des molécules chirales, avec une chiralité centrée sur le phosphore, ce chapitre, ne se focalisera pas sur le contrôle de la stéréochimie, mais se concentrera plutôt sur les réactions/étapes clés permettant de différencier les groupes sur le phosphore (que nous qualifierons d'étapes de désymétrisation de la phosphine). Dans un souci de concision, les travaux présentés ensuite ne constituent pas une liste exhaustive des stratégies présentes dans la littérature. Ces étapes de désymétrisation se divisent en trois catégories (Schéma 2), autour desquelles s'articuleront les parties de ce chapitre : la création de liaison carbone-phosphore, la coupure de la liaison carbone-phosphore et la fonctionnalisation de groupements portés par le phosphore.

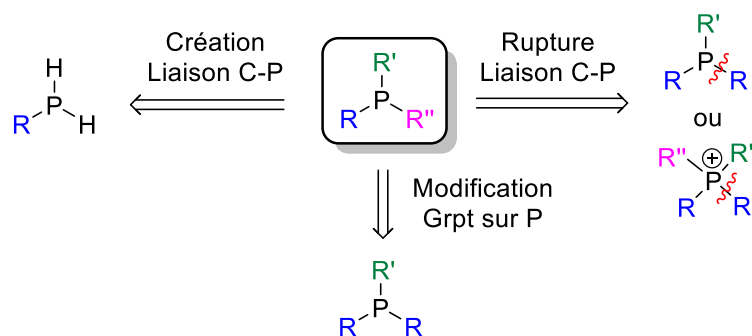


Schéma 2 : Classes de réactions pouvant conduire à la formation de $P^{III}m$

Dans ces trois parties, nous nous attacherons à faire ressortir les points forts de chaque méthode, mais aussi leurs limites pour souligner les atouts et inconvénients de ces méthodes de synthèse des $P^{III}m$.

1.1. Création de liaison C-P

Dans cette partie portant sur la création d'une liaison carbone-phosphore pour la synthèse de phosphines asymétriques nous nous intéresserons aux réactions permettant la formation désymétrisante d'une phosphine secondaire asymétrique à partir d'une phosphine primaire. A noter que les phosphines secondaires ainsi formées peuvent à leur tour être engagées dans la formation de phosphines tertiaires asymétriques en présence d'un nouvel agent, alkylant ou arylant, et en utilisant n'importe quelles méthodes présentées dans cette première partie (et bien d'autres).

Le grand défi de ces réactions permettant le passage d'une phosphine primaire à secondaire réside dans la sélectivité. Comment favoriser la mono-addition (MA) du substituant, conduisant à la formation de la phosphine secondaire, et limiter la double (DA), pour éviter la formation d'une phosphine tertiaire symétrique ? Pour répondre à cette question, les réactions décrites dans cette partie sont classées en trois catégories présentées sur le Schéma 3 : **(a)** En premier lieu, les réactions mettant en jeu un substrat phosphoré nucléophile, telle qu'une phosphine ou un phosphure formé par l'action d'une base ; **(b)** les réactions d'hydrophosphination de composés insaturés par des phosphines primaires et enfin **(c)** les méthodes utilisant un phosphore électrophile.

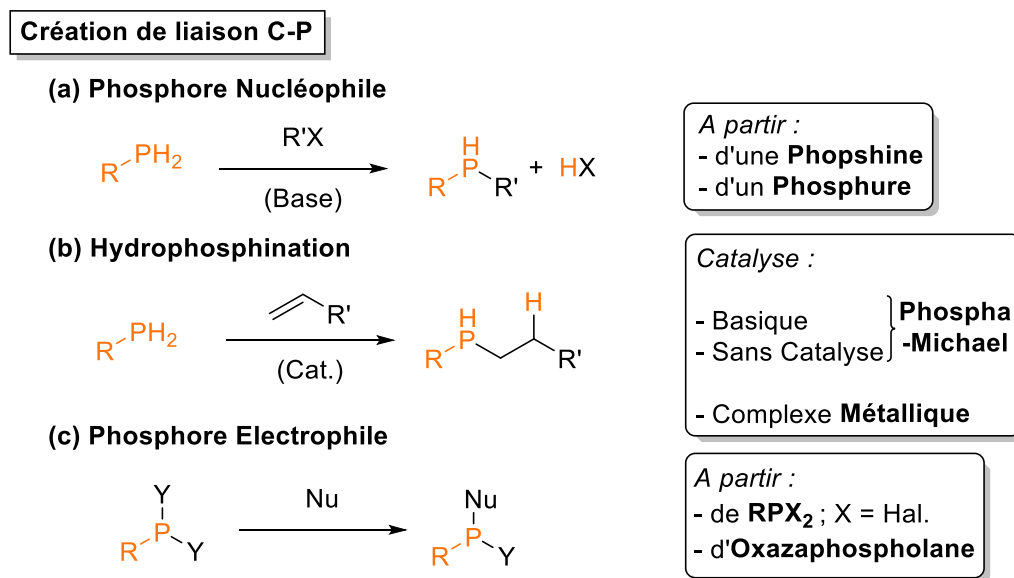


Schéma 3 : Types de créations de liaisons C-P pouvant conduire à la formation de P^{III}m

A noter que la création de liaison C-P pour la formation de phosphine tertiaire asymétrique par voie radicalaire ne sera pas traitée car il n'existe que peu d'exemples⁷ qui montrent une assez faible sélectivité.

1.1.1. Phosphore nucléophile

Une des premières méthodes est celle de Kabachnik *et al.* qui ont développé une réaction d'alkylation chimiosélective de phosphines primaires,⁸ en s'appuyant notamment sur les travaux de Shatenshtein^{9,10} sur l'acidité des phosphines. Ce dernier a déterminé les pKa de plusieurs phosphines dans le DMSO : les arylphosphines (Ar₂PH et ArPH₂) ont un pKa compris entre 22 et 24 et celui des alkylarylphosphines entre 27 et 28. L'eau dans le DMSO présentant un pKa de 31,4,¹¹ l'anion hydroxyde présente une basicité suffisante pour déprotoner les phosphines et ainsi former les phosphures correspondants. Kabachnik forme l'anion phosphure en mettant en solution dans le DMSO, la phénylphosphine **1.1** et une solution concentrée de potasse (Schéma 4). L'ajout dans un deuxième temps d'un halogéno-alcane permet l'alkylation de la phosphine. L'alkyl varie du méthyl à l'octyl, en passant par le cyclopentyl ou le 3-hydroxypropyl. Les temps de réaction varient entre 30 min et 2 h 30 et la température de t.a. à 60 °C pour des rendements allant de 66% (3-hydroxypropyl) à 84% (*s*-butyl). La réaction peut aussi être réalisée avec des composés chloroester, permettant l'obtention (dans les mêmes conditions) de composés phosphino-acide carboxylique (Rdts = 64 - 94%). Les auteurs montrent ensuite qu'il est possible, en soumettant la phosphine isolée **1.2** aux mêmes conditions, d'introduire un deuxième groupe alkyle en présence d'un nouvel agent alkylant. Les phosphines tertiaires **1.3** ainsi obtenues, possèdent donc trois groupements différents. Il est intéressant de noter que la réaction peut aussi être conduite de façon séquentielle sans isoler la phosphine secondaire **1.2**.

⁷ Emnet, C. ; Tuba, R. ; Gladysz, J. A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1819 – 1826.

⁸ Tsvetkov, E. N. ; Bondarenko, N. A. ; Malakhova, I. G. ; Kabachnik, M. I. *Synthesis* **1986**, 3, 198 – 208.

⁹ Terekhova, M. I. ; Bondarenko, N. A. ; Malakhova, I. G. ; Tsvetkov, E. N. ; Petrov, E. S. ; Shatenshtein, A. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1982**, 52, 516 – 519 ; *C. A.* **1982**, 96, 199811.

¹⁰ Tsvetkov, E. N. ; Terekhova, M. I. ; Petrov, E. S. ; Malevannaya, R. A. ; Mesyats, S. P. ; Shatenshtein, A. I. ; Kabachnik, M. I. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **1978**, 1981 – 1984 ; *C. A.* **1979**, 90, 38411.

¹¹ Olmstead, W. N. ; Margolin, Z. ; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3295 – 3299.

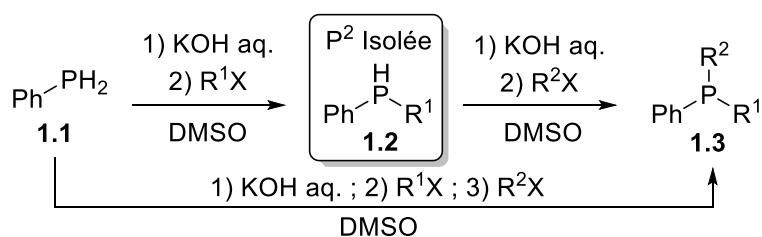


Schéma 4 : Alkylation chimiosélective de phosphines primaires de Kabachnik

L'inconvénient principal de cette méthode réside dans le solvant utilisé qui est difficilement éliminable pour récupérer le produit souhaité.

Presque 20 ans après Kabachnik, Lebel *et al.* développent une réaction de mono-alkylation de phosphine borée par transfert de phase.¹² Pour obtenir ce résultat tous les composés en présence sont ajoutés en quantités stœchiométriques. Le principe du transfert de phase est schématisé ci-dessous (Schéma 5) : la base hydrosoluble déprotone la phosphine borée **1.4** organosoluble à la surface des deux phases et le phosphore potassique **1.5** ainsi engendré est transféré dans la phase aqueuse. Un échange de contre-ion $K^+ / n\text{-Bu}_4N^+$ se produit et le nouveau sel de phosphore **1.6** retourne en phase organique où il lui est alors possible de réagir avec un halogéno-alcane. Les phosphines désymétrisées **1.7** sont obtenues avec de bons rendements (75 à 90%) sous forme racémique.

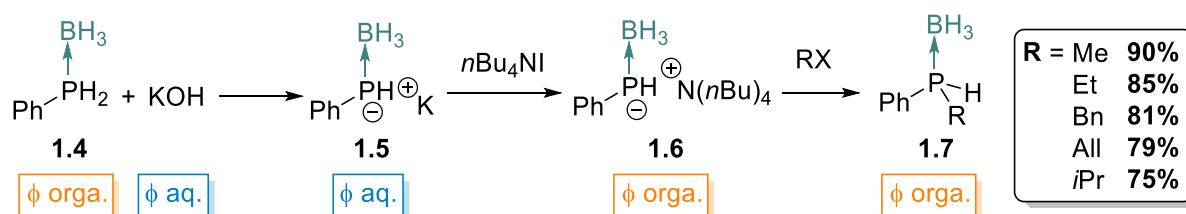


Schéma 5 : Alkylation sélective de phosphines primaires borée par transfert de phase

Il est à noter que cette réaction n'est possible qu'en présence de la protection du phosphore par le borane qui rend les phosphines plus résistantes à l'oxydation notamment en présence d'eau.¹³

Plus récemment, l'équipe de Jugé a développé une méthode similaire, pour synthétiser des dérivés d'acides aminés possédant une phosphine sur la chaîne latérale.¹⁴ La potasse est remplacée par le carbonate de césium comportant des traces d'eau ($\epsilon\text{H}_2\text{O}$) afin d'aider à la

¹² Lebel, H. ; Morin, S. ; Paquet, V. *Org. Lett.* **2003**, 5, 13, 2347 – 2349.

¹³ (a) Carboni, B.; Monnier, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197 – 1248. (b) Ohff, M.; Holz, J.; Quirnbach, M.; Borner, A. *Synthesis* **1998**, 1391 – 1415. (c) Brunel, J. M.; Faure, B.; Maffei, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178 – 180, 665 – 698.

¹⁴ Minois, P. ; Bayardon, J. ; Meunier-Prest, R. ; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11358 – 11369.

déprotonation. La suite de la réaction est identique et les auteurs montrent au passage que seule une quantité catalytique de *n*-Bu₄Ni (0,4 eq.) est nécessaire. La réaction est conduite en présence du même acide aminé iodé, équipé de différents groupements (sur l'acide et l'amine) et fournit les composés souhaités avec des rendements compris entre 58 et 98%.

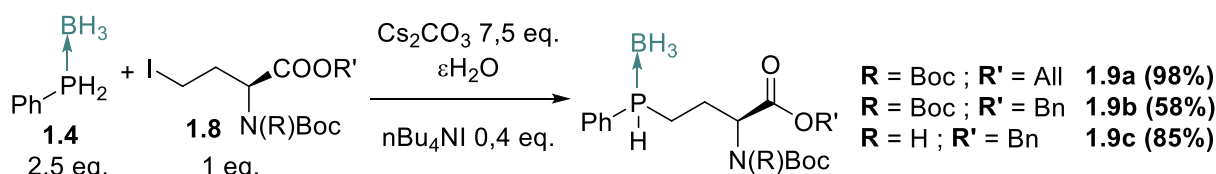


Schéma 6 : Utilisation de la méthode par transfert de charge

Il est intéressant de relever que les auteurs décrivent ensuite l'intégration de ces phosphines, *via* une réaction d'hydrophosphination, sur un groupement fullerène. Ceci démontre la possibilité de coupler plusieurs méthodes de fonctionnalisation afin de synthétiser une phosphine tertiaire à trois substituants.

Fox *et al.* proposent une méthode d'alkylation alternative en remplaçant l'halogénoalcane par un époxyde.¹⁵ Ils reprennent dans un premier temps les travaux d'Issleib¹⁶ sur les diaryldiphosphines, en les appliquant à des époxydes plus complexes, puis montrent qu'il est possible de réaliser la réaction avec la phénylphosphine **1.1** (Schéma 7). La base utilisée pour former le phosphure est l'hydroxyde de césium, afin de favoriser la formation d'une paire d'ions plus dissociée (que le sel de potassium) et donc a priori plus réactive. Les réactions d'ouverture conduisent, après des temps de réaction compris entre 1 et 5 jours, aux produits *trans* résultants d'une attaque du phosphore sur le carbone le moins encombré.

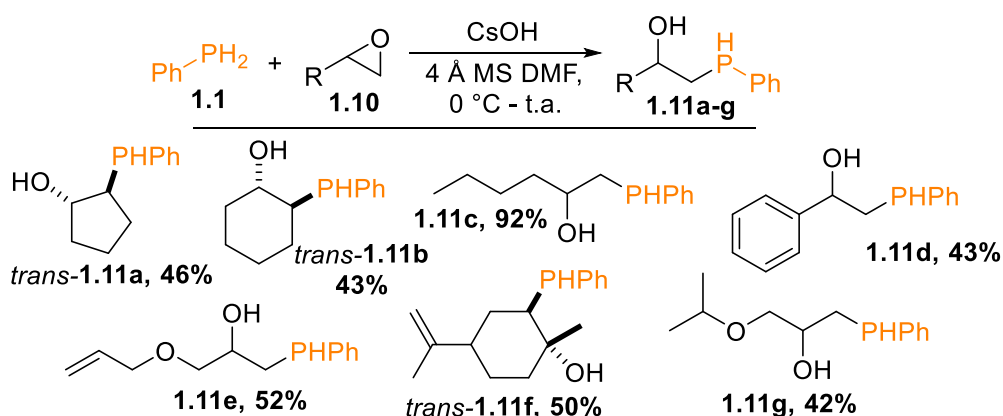


Schéma 7 : Alkylation par ouverture d'un époxyde pour former des P^{III} m β-oxygénées

¹⁵ Fox, D. L. ; Robinson, A. A. ; Frank, J. B. and Salvatore, R. N. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 7579 – 7582.

¹⁶ Issleib, K.; Reischel, R. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2086 – 2090.

Les auteurs étendent également leur méthode à l'ouverture de l'oxétane et obtiennent une gamma-hydroxyphosphine avec 40% de rendement. Chadhury *et al.* montrent pour leur part que ce type de réaction est transposable à différentes combinaisons d'arylphosphines primaires et de thiiranes en présence de *n*-butyllithium, formant ainsi des β -thiophosphines.¹⁷

L'ensemble de ces réactions, mettant en jeu l'attaque nucléophile d'un phosphore primaire, permettent la formation d'une large gamme de composés P^{III}m. Cependant certaines limites importantes subsistent : l'arylation n'est pas envisageable, le contrôle de la chimiosélectivité est restreint à une gestion stricte de la stœchiométrie des réactifs et la gamme de substrats fonctionnalisables par cette méthode est relativement restreinte (principalement PhPH₂).

1.1.2. Hydrophosphination

L'hydrophosphination est une réaction permettant l'addition d'une phosphine (primaire ou secondaire) sur un composé insaturé. Elle est d'un grand intérêt pour ce qui est de l'économie d'atome (notamment en catalyse métallique) mais aussi pour l'accès à certaines structures inédites. La réaction avec des phosphines secondaires est très présente dans la littérature, notamment avec le substrat Ph₂PH.¹⁸ Néanmoins, elle reste assez peu connue avec des phosphines primaires (RPH₂). Pourtant cette réaction, lorsque la sélectivité est contrôlée, peut permettre la désymétrisation lors de la formation de phosphines secondaires. Les produits pouvant être obtenus lors de l'hydrophosphination d'alcène par une phosphine primaire sont présentés dans le Schéma 8. On constate que deux types de composés peuvent être produits : ceux découlant d'une mono-addition (MA) de l'alcène sur la phosphine (**1.12** et **1.13**), et ceux issus d'une di-addition (DA, **1.14** et **1.15**). Dans cette partie, seules les réactions montrant une sélectivité pour la réaction MA (désymétrisation) sont détaillées. Une caractéristique remarquable de cette chimie est l'accès quasi systématique au régioisomère anti-Markovnikov (a-Mar.).

¹⁷ Chadhury, S. ; Blaurock, S. ; Hey-Hawkins, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2587 – 2596.

¹⁸ (a) Rosenberg, L. *ACS Catal.* **2013**, 3, 2845–2855. (b) Baillie, C. and Xiao, J. L. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 477 – 514. (c) Beletskaya, I. P. and Kazankova, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1391 – 1430. (d) Glueck, D. S. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, 31, 65 – 100. (e) Delacroix, O. and Gaumont, A. C. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1851 – 1882.

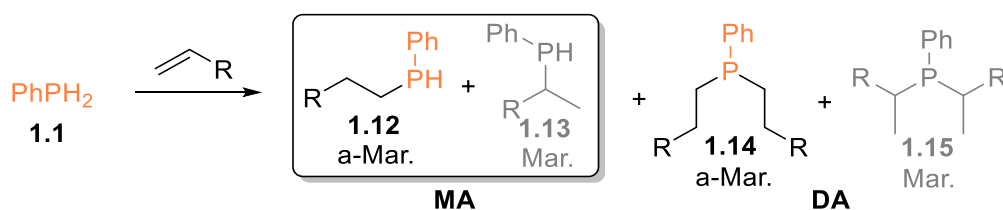


Schéma 8 : Produits pouvant être obtenus lors d'une réaction d'hydrophosphination d'alcènes par une phosphine primaire

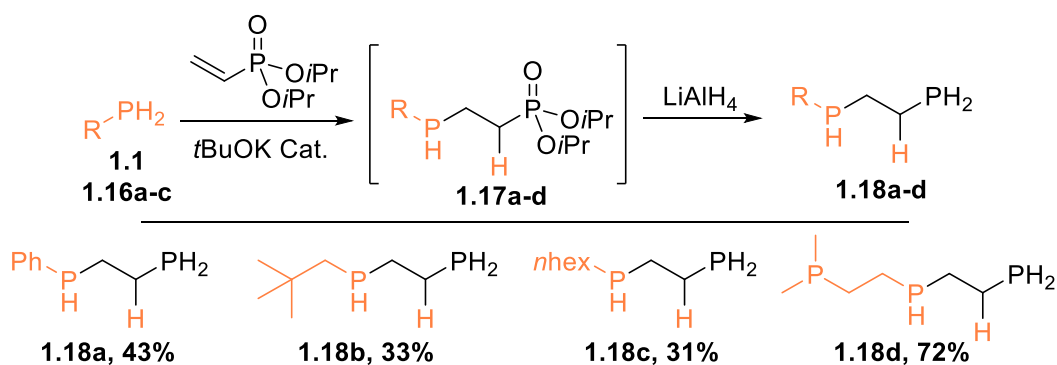
Notons que la réaction d'hydrophosphination d'alcynes est également décrite. Toutefois la sélectivité est plus difficile à contrôler à cause de la sur-hydrophosphination de la vinylphosphine formée.

Les travaux décrits dans cette partie sont présentés en fonction de la catalyse utilisée pour réaliser l'hydrophosphination : en premier lieu les réactions mettant en jeu une catalyse basique et sans catalyse, dans lesquelles un phosphore nucléophile réagit avec l'insaturation, puis les réactions en présence de métaux de transitions tardifs, et enfin celles avec des métaux de transition précoces/lanthanides.

1.1.2.1. Phospha-Michael

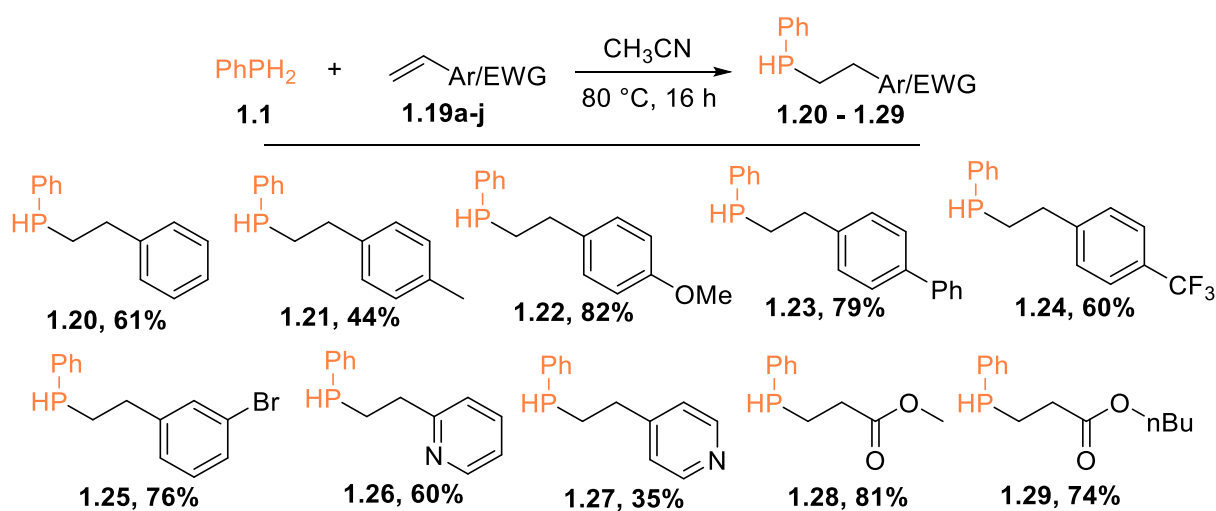
King et Cloyd¹⁹ se sont intéressés à la synthèse de bis-phosphines mettant en jeu l'hydrophosphination d'accepteurs phosphorés de type Michael vinylphosphonates ou sulfure de vinylphosphines en présence d'une quantité catalytique de base. Leur première approche (Schéma 9) consiste à mettre en présence un équivalent de phosphine primaire, **1.1** et **1.18a-c**, un équivalent de vinylphosphonate et du *tert*-butylate de potassium en quantité catalytique. Cette réaction permet d'obtenir le composé mixte intermédiaire phosphine-phosphonate **1.17a-d** auquel est ajouté, monotope, du LiAlH₄ pour former la diphosphine secondaire/primaire **1.18a-d**. Les composés **1.18a-c** sont obtenus avec des rendements de 31 à 43%. Notons que le composé **1.18d**, triphosphine tertiaire/secondaire/primaire (ouvrant de nombreuses possibilités de synthèse pour des composé tridendates), est quant à lui obtenu avec un rendement de 72% au départ de la diphosphine tertiaire/primaire (Me₂-P-CH₂-CH₂-PH₂). En revanche, la réaction en présence de méthylphosphine, conduit spontanément à la di-alkylation.

¹⁹ King, R. B.; Cloyd, J. C.; Kapoor, P. N. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1973**, 19, 2226 – 2229.



La réaction a aussi été conduite avec succès avec la phénylphosphine en présence de sulfures de vinylphosphines.

Plus récemment, Gallagher *et al.* ont montré que l'hydrophosphination d'alcènes, moyennement à très activés **1.19a-j**, par la phénylphosphine **1.1** peut être réalisée sans catalyseur par simple activation thermique (80 °C).²⁰ La gamme des produits synthétisés est présentée ci-dessous (Schéma 10). Les rendements sont compris entre 35 et 82% et la DA n'est observée qu'à l'état de trace, et ce, même en présence de 3 équivalents d'alcène (exception faite des composés pyridiniques : **1.19g** forme un mélange de produits de MA (**1.26**) et de DA, avec un ratio 3:2 et **1.19h** qui est obtenu en mélange avec plusieurs autres composés phosphorés).



Cette réaction de type « phospha-Michael » sans catalyseur est une véritable avancée pour la réaction d'hydrophosphination avec des phosphines primaires. Mais celle-ci présente encore des limites importantes : seule la phénylphosphine est concernée et la gamme d'alcènes

²⁰ Gallagher, K. J. ; Espinal-Viguri, M. ; Mahon, M. F. ; Webster, R. L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2460 – 2468.

pouvant réagir est assez limitée. De plus, les réactions sont relativement longues et l'utilisation de conditions assez dures (thermiques notamment) nécessitent des substrats robustes.

1.1.2.2. Réactions Métallo-catalysées

1.1.2.2.1. Métaux de transition tardifs

L'hydrophosphination métallocatalysée d'alcènes ou d'alcyne est une réaction très intéressante pour la synthèse de phosphines tertiaires, notamment en termes d'économie d'atomes. En effet, les réactions mettant en jeu des diarylphosphines avec des alcènes activés sont aujourd'hui légion dans la littérature.¹⁸ Les métaux de transitions tardifs sont en effet réputés pour leur aptitude à catalyser des réactions d'hydroaminations.²¹

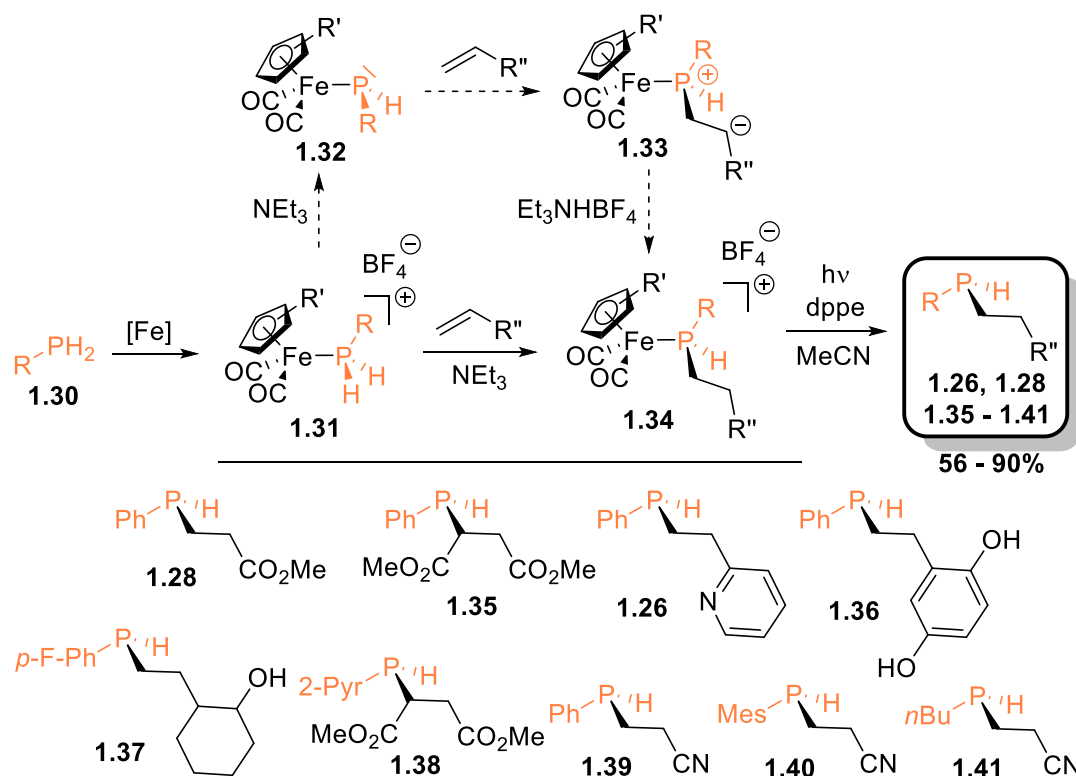
Ainsi, dans les années 2000, l'équipe de Malisch a développé une approche basée sur la réactivité d'un composé cationique ferro-phosphine (isolable), formé *in situ* par la réaction du complexe et une phosphine primaire (Schéma 11) en présence de NEt₃.²² La réaction est stéréosélective (pour le phosphore), et permet dans un premier temps de générer un nouveau complexe cationique **1.34** incorporant un motif phosphine secondaire. Les auteurs synthétisent plus d'une quarantaine de composés de ce type, jouant à la fois sur les effets électroniques du complexe au fer (R' = H ou Me), le groupement porté par la phosphine primaire (d'alkyl à aryl très encombré) et la nature de l'insaturation : alcènes activés (ester, nitrile, pyridine, ...), cétone ou encore époxyde. L'équipe propose un mécanisme de type phospho-Michael rendu possible grâce à la « super » nucléophilie de la ferro-phosphine **1.32**, formée par déprotonation du complexe cationique **1.31**.

Une fois alkylée, la phosphine complexée peut être démétallée sous irradiation lumineuse, en présence d'un ligand diphosphine (dppe, DIOP ou encore CHIRAPHOS) et d'acétonitrile (Schéma 11). Une liste non exhaustive de phosphines déprotégées par cette

²¹ (a) Nishina, N. ; Yamamoto, Y. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, 43, 115 – 143. (b) Hannedouche, J. ; Schulz, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4972 – 4985.

²² (a) Malisch, W. ; Klüpfel, B. ; Schumacher, D. ; Nieger M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 95 – 110. (b) Malisch, W. ; Gunzelmann, N. ; Thirase, K. ; Neumayer, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 571, 215 – 222. (c) Malisch, W. ; Thirase, K. ; Reising, J. *Z. Naturforsch.* **1998**, 53b, 1084 – 1091.

méthode est donnée dans le Schéma 11. Elles sont obtenues avec des rendements variant de 56 à 90%. Le complexe au fer ainsi formé peut être récupéré par précipitation et recyclé.



Il est intéressant de noter qu'il est possible de répéter la réaction sur les phosphines secondaires obtenues afin de les fonctionnaliser une nouvelle fois. Malisch montre également que cette méthode peut être appliquée aux alcynes. Un mélange de composés issus de la simple hydrophosphination (mélange d'alcène E/Z) et de la double hydrophosphination est classiquement obtenu.

1.1.2.2.2. Métaux de transition précoces et Lanthanides

L'hydrophosphination de composés insaturés catalysée par des métaux de transitions précoces ou des lanthanides est encore assez peu connue dans la littérature. Les équipes des professeurs Carpentier, Sarazin et Trifonov collaborent sur l'étude de catalyseurs Alcalins (Ca, Sr) et Lanthanides (Yb, Sm) possédant un ligand multidentate de type aminoétherphénol, dans

des réactions d'hydrophosphination des dérivés du styrène par la PhPH_2 .^{23,24} Le catalyseur à l'ytterbium **1.42** (Schéma 13), se montre le plus efficace (bien que les autres ne soient pas dénués d'activités) permettant, lors de la réaction test avec le styrène, une conversion de 100% en 3 heures à 25 °C avec un ratio $\text{P}^{\text{II}}/\text{P}^{\text{III}}$ égal à 99/1. L'une des grandes forces de cette réaction est que la DA (qui donne lieu à la formation de la P^{III}) ne démarre que lorsque la MA est terminée. Il n'y a pas compétition entre la MA et la DA. La formation sélective de P^{III} peut donc être facilement envisagée.

La réaction est régie par les effets électroniques des substituants du styrène. Ainsi le taux de conversion et la vitesse de la réaction sont plus élevés lorsque le styrène possède des groupements attracteurs (exception faite du *p*-F-styrène), permettant une stabilisation de la charge partielle négative sur le carbone en alpha du cycle benzénique (intermédiaire **1.45**). Dans le mécanisme proposé (Schéma 12), la coordination de la double liaison par le complexe à l'ytterbium permet sa polarisation, assurant le régio-contrôle anti-Markovnikov lors de l'étape d'insertion de l'alcène.

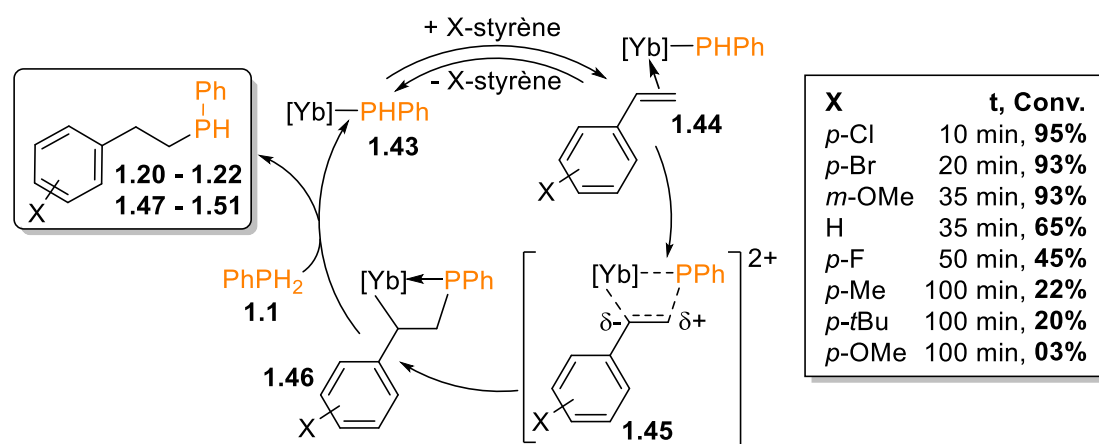


Schéma 12 : Mécanisme de l'hydrophosphination catalysée par un composé à l'Ytterbium

Les auteurs montrent aussi qu'il est possible de synthétiser une phosphine tertiaire asymétrique en monotope, en ajoutant un équivalent d'un second dérivé styrénique dans la réaction après formation de la phosphine secondaire. Comme précédemment, la réaction est très favorisée en présence de groupements attracteurs mais, cette fois, ne fonctionne plus du tout lorsque le groupement sur l'aryl est trop électro-donneur.

²³ Basalov, I. V. ; Liu, B. ; Roisnel, T. ; Cherkasov, A. V. ; Fukin, G. K. ; Carpentier, J.-F. ; Sarazin, Y. ; Trifonov, A. A. *Organomet.* **2016**, 35, 3261 – 3271.

²⁴ Basalov, I. V. ; Dorcet, V. ; Fukin, G. K. ; Carpentier, J.-F. ; Sarazin, Y. ; Trifonov, A. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6033 – 6036.

Trifonov *et al.* ont largement étudié la réaction, de l'optimisation du catalyseur métallique à la compréhension du mécanisme et ont aussi développé d'autres catalyseurs avec des atouts variables. A titre d'exemple, quelques catalyseurs à base de samarium **1.52**,²⁵ calcium **1.53**,²⁶ et yttrium **1.54**,²⁷ développés par Trifonov sont représentés sur le Schéma 13.

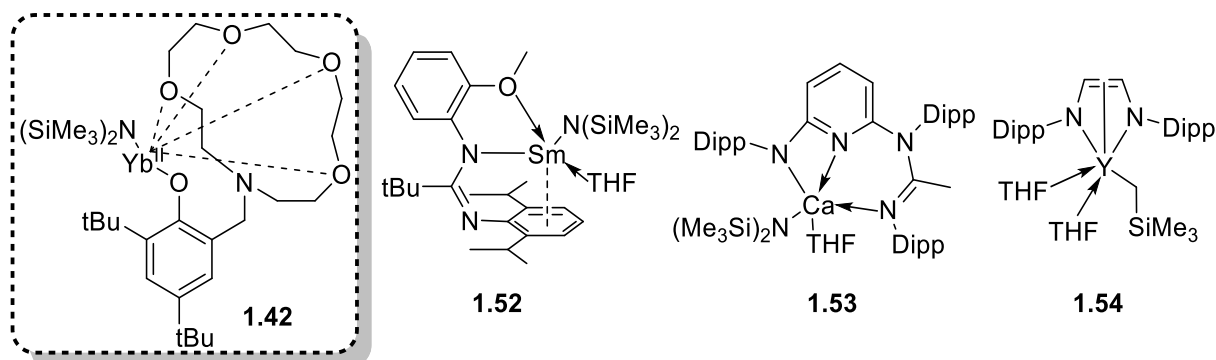


Schéma 13 : Catalyseurs développés par l'équipe de Trifonov

L'étude de ces réactions a permis de mieux comprendre la réactivité mise en jeu et d'en définir ses forces (chimiosélectivité notamment pour les phosphines secondaires) et ses limites : la régiosélectivité est contrôlée mais uniquement en anti-Markovnikov, peu de réactions avec une autre phosphine que la phénylphosphine sont développées et les réactions avec des alcènes différents des dérivés du styrène sont encore très rares.

Pour lever certaines de ces limites, Waterman *et al.* utilisent des catalyseurs commerciaux (Schéma 14) à l'étain **1.55** et au ruthénium **1.56**, et développent un pré-catalyseur au zirconium, (N₃N)Zr (Schéma 14, **1.57**). Cette équipe étudie son efficacité dans des réactions d'hydrophosphination, notamment en présence de phosphines primaires.

²⁵ Basalov, I. V. ; Yurova, O. S. ; Cherkasov, A. V. ; Fukin, G. K. ; Trifonov, A. A. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 1236–1244.

²⁶ Ivan V. Lapshin, I. V. ; Yurova, O. S. ; Basalov, I. V. ; Vasily Yu. Rad'kov, V. Y. ; Musina, E. I. ; Cherkasov, A. V. ; Fukin, G. K. ; Karasik, A. A. ; Trifonov, A. A. *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 2942–2952.

²⁷ Kissel, A. A. ; Mahrova, T. V. ; Lyubov, D. M. ; Cherkasov, A. V. ; Fukin, G. K. ; Trifonov, A. A. ; Del Rosal, I. ; Maron, L. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12137 – 12148.

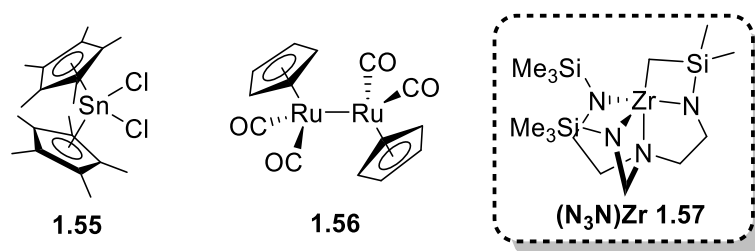
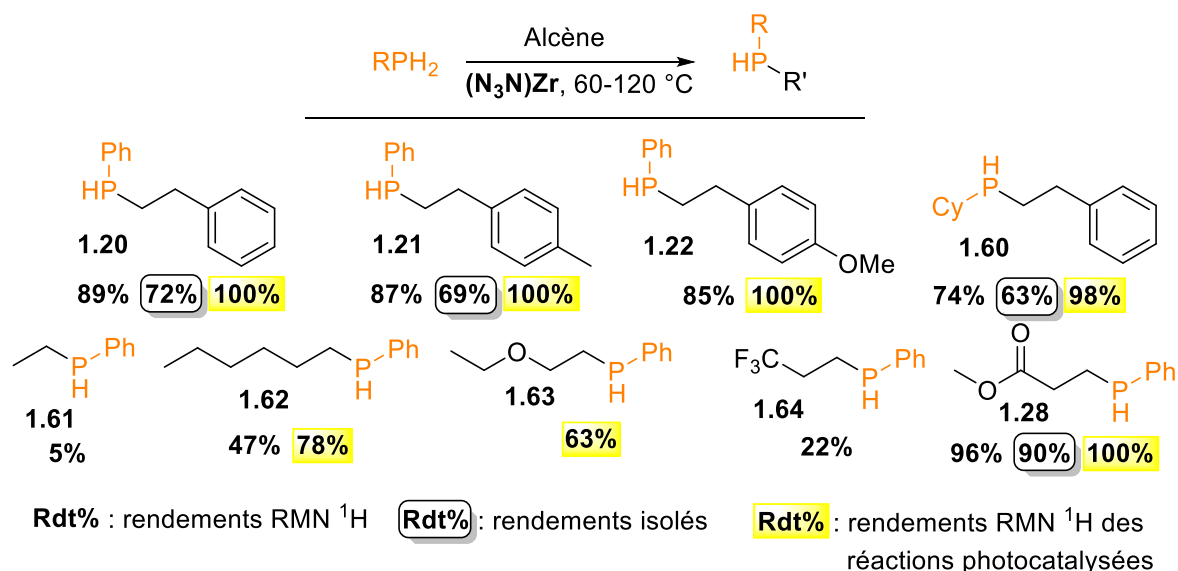


Schéma 14 : Catalyseurs étudiés par Waterman pour l'hydrophosphination de composés insaturés

Lors de la réaction mettant en présence la phénylphosphine,²⁸ le styrène et le pré-catalyseur (N₃N)Zr, un mélange de phosphine secondaire (MA) majoritaire, et tertiaire (DA) minoritaire, est récupéré. La sélectivité de la réaction résulte directement d'une différence de cinétique, la phosphine primaire réagissant plus vite que la phosphine secondaire. La sélectivité en faveur du produit de mono-addition est renforcée par l'ajout d'un deuxième équivalent de phosphine dans la réaction.

Schéma 15 : Hydrophosphination d'alcènes en présence du catalyseur (N₃N)Zr

Le champ d'application, non exhaustif, des réactions d'hydrophosphination de l'équipe est présenté dans le Schéma 15. Une première série de réactions avec des dérivés du styrène s'est révélée extrêmement intéressante puisque les composés avec des groupements donneurs tels que le *p*-Me-styrène et *p*-MeO-styrène réagissent avec la phénylphosphine pour fournir les phosphines secondaires **1.21** et **1.22** avec des rendements respectifs de 87 et 85% (au lieu de 22 et 3% avec le système de Trifonov). Ceci met en évidence que le mécanisme réactionnel suivi par le catalyseur au zirconium est différent de celui des catalyseurs aux lanthanides. La liaison

²⁸ Ghebreab, M. B. ; Bange, C. A. ; Waterman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9240 – 9243.

P-M n'accroît pas la polarité de la double liaison et la réaction est donc moins assujettie aux effets électroniques (Schéma 16).

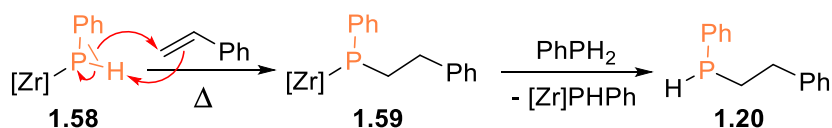


Schéma 16 : Mécanisme de la réaction d'hydrophosphination par activation thermique

Les auteurs obtiennent de très bons rendements avec le reste des dérivés styréniques malgré un temps de réaction relativement long de 12 heures. Ces résultats montrent tout de même que les dérivés du styrène électrodéficients (*p*-F-styrène) réagissent plus vite, suggérant un mécanisme d'attaque nucléophile de type phospho-Michael et expliquant la régio-sélectivité de la réaction.

Une des grandes avancées rendues possible par ce pré-catalyseur est l'accès à des phosphines secondaires venant d'alcènes non activés. Ainsi, bien que les rendements soient plus faibles, il est possible de faire réagir l'hexène ou encore l'éthylvinyléther afin d'obtenir les phosphines secondaires correspondantes (**1.62** et **1.63**). L'éthylène ne fournit qu'un faible pourcentage du composé désiré **1.61** et les alcènes non terminaux tels que le 3-hexène, le cyclohexène ou le (*Z*)-cyclooctène ne réagissent pas du tout avec la phénylphosphine.

Quelques expériences ont été conduites avec la cyclohexylphosphine montrant qu'il est aussi possible de réaliser la réaction avec une alkylphosphine primaire malgré un accroissement des temps de réaction et une augmentation de la température (120 °C) (**1.60**).

Par la suite, Waterman montre que le pré-catalyseur forme, avec la phosphine, le catalyseur **1.58** relativement stable et qu'il est possible d'exciter cette espèce à l'aide de longueurs d'ondes précises (250 et 370 nm), afin de l'utiliser dans des réactions photocatalysées.²⁹ Il répète donc ses expériences d'hydrophosphination dans ces nouvelles conditions montrant que l'activation thermique n'est plus nécessaire et que les rendements (Schéma 15, en jaune), ainsi que les temps de réactions peuvent être améliorés. L'étude des paramètres influençant la réaction montre que, cette fois, les composés styréniques électrodéficients sont légèrement défavorisés suggérant un mécanisme d'insertion entre la liaison P-Zr semblable à celui envisagé avec le catalyseur à l'yberbium de Trifonov (Schéma 17).

²⁹ Bange, C. A. ; Conger, M. A. ; Novas, B. T. ; Young, E. R. ; Liptak, M. D. ; Waterman, R. *ACS Catal.* **2018**, 8, 6230 – 6238.

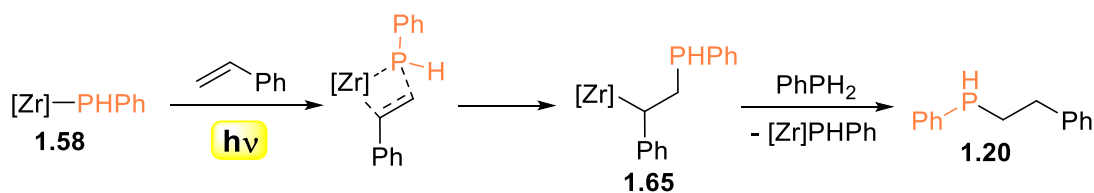


Schéma 17 : Mécanisme de la réaction d'hydrophosphination par activation lumineuse

L'équipe de Waterman a également étendue sa méthode à l'hydrophosphination des alcynes.³⁰ Elle s'effectue à 80 °C pendant 15 heures sous irradiation et fournit la vinylphosphine issue d'une simple hydrophosphination (mono-alkylation) **1.67a-f** avec de très bons rendements. Les composés sont tous des mélanges *E/Z*, obtenus en proportions variables. Lors des réactions avec des alcynes dissymétriques aryl/alkyl (**1.66d-f**) l'addition du phosphore s'effectue exclusivement sur le carbone portant le groupement alkyle. La réaction en présence du diphénylacétylène s'effectuant sans problème, les auteurs supposent que la sélectivité est dirigée par l'encombrement stérique de l'aromatique à l'instar des alcènes.

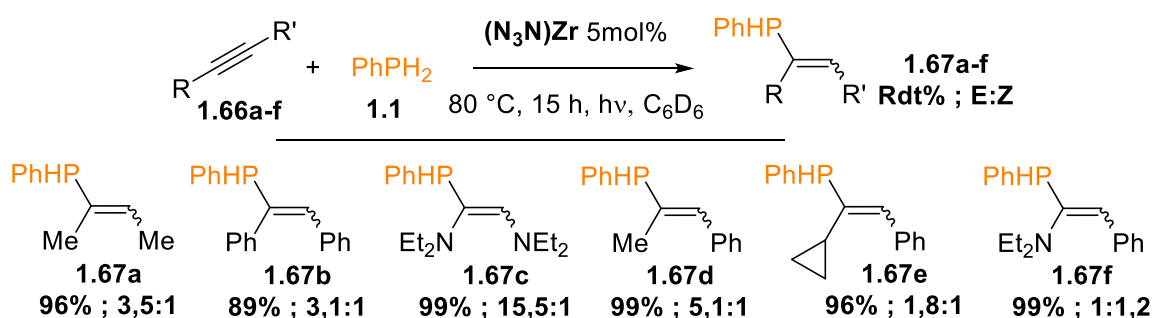


Schéma 18 : Hydrophosphination d'alcynes

En conclusion, l'hydrophosphination par des phosphines primaires est, aujourd'hui, un moyen très sélectif (notamment en métallo-catalyse) d'obtenir une large gamme de phosphines secondaires. La désymétrisation de ces phosphines primaires est une première étape vers la synthèse de P^{III}m, composés très recherchés pour la synthèse de ligands. Néanmoins certaines structures restent encore inaccessibles par cette méthode (addition Markovnikov par exemple).

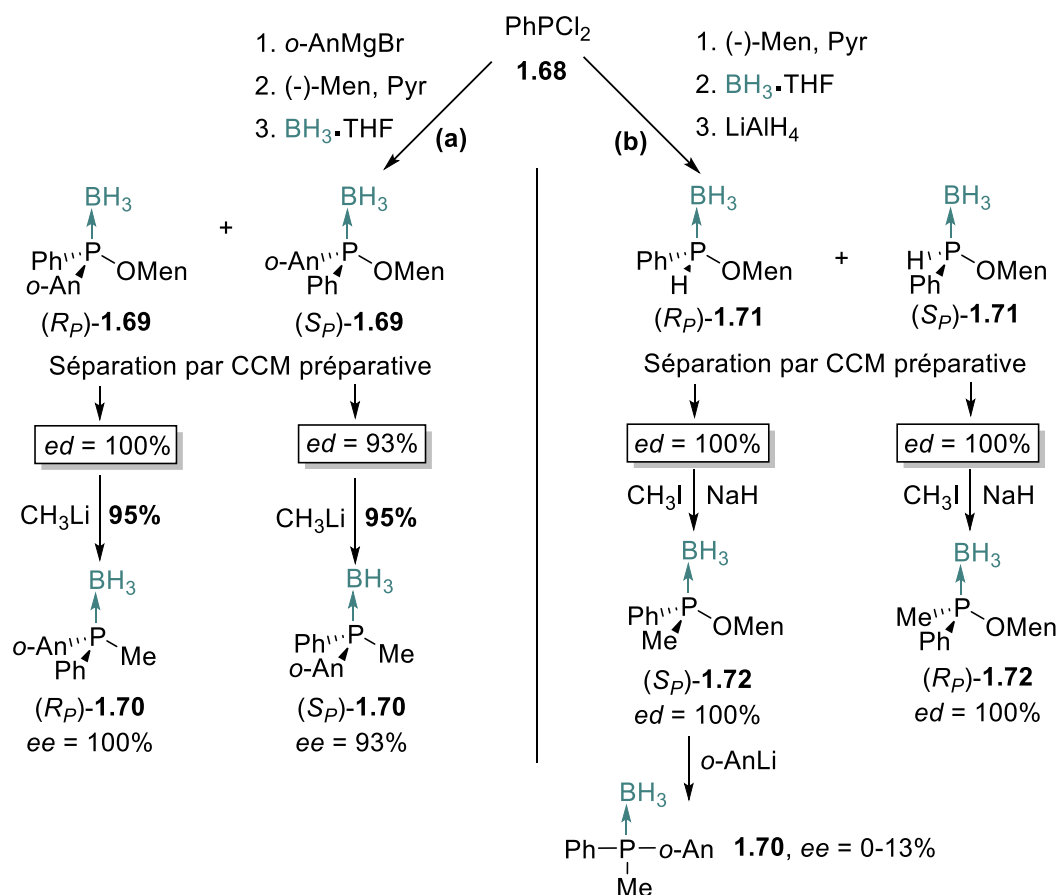
³⁰ Bange, C. A. and Waterman, R. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6413 – 6416.

1.1.3. Phosphore Electrophile

1.1.3.1. Utilisation d'une halogénophosphine

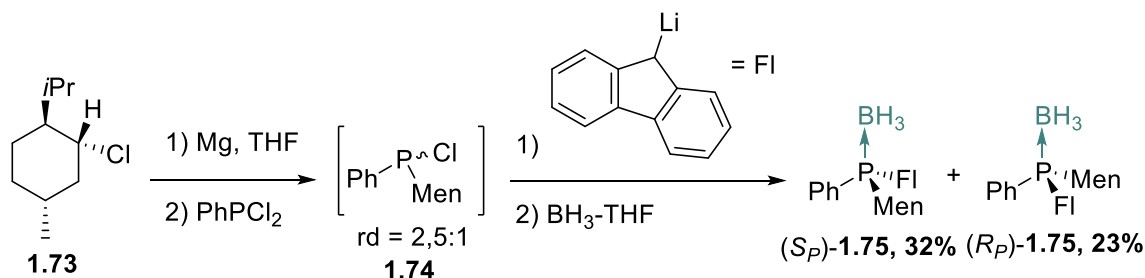
En 1990, Imamoto utilise la dichlorophénylphosphine **1.68** afin de synthétiser la PAMP, une P^{III}m.³¹ Il étudie deux voies afin de l'obtenir sous forme énantiopure (Schéma 19). La première étape de la méthode (a) est la formation, monotope, de la phosphine **1.69** en mélange racémique. Les deux diastéréoisomères (*R*_P)-**1.69** et (*S*_P)-**1.69** sont séparés par CCM préparative et obtenus avec respectivement 100% et 93% d'excès diastéréoisomériques. Ceux-ci sont mis en présence de méthyllithium et fournissent les composés (*R*_P)-**1.70** et (*S*_P)-**1.70** avec 95% de rendements et des excès identiques. La méthode (b) permet la formation monotope du phosphinate borane secondaire **1.71**. Pour ce faire, le composé **1.68** est mis en présence de (-)-Menthol, de borane et d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Cela permet d'obtenir le composé **1.71** souhaité sous forme de mélange racémique. Une séparation par CCM préparative permet l'obtention des deux diastéréoisomères, (*R*_P)-**1.71** et (*S*_P)-**1.71**, avec des excès de 100%. La phosphine-borane secondaire ainsi formée peut ensuite, en présence d'une base forte (ici NaH), réagir avec l'iodométhane pour former les composés **1.72**. Il est à noter que, lorsque le diastéréoisomère (*S*_P)-**1.72** est soumis à une réaction avec l'anisyllithium, la PAMP **1.70** est obtenue sous forme racémique. Aucune hypothèse n'est émise par les auteurs pour expliquer cette perte de sélectivité qui ne se produit pas lorsque la réaction est effectuée en présence de méthyllithium (méthode (a)).

³¹ Imamoto, T. ; Oshiki, T. ; Onozawa, T. ; Kusumoto, T. and Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244 – 5252.



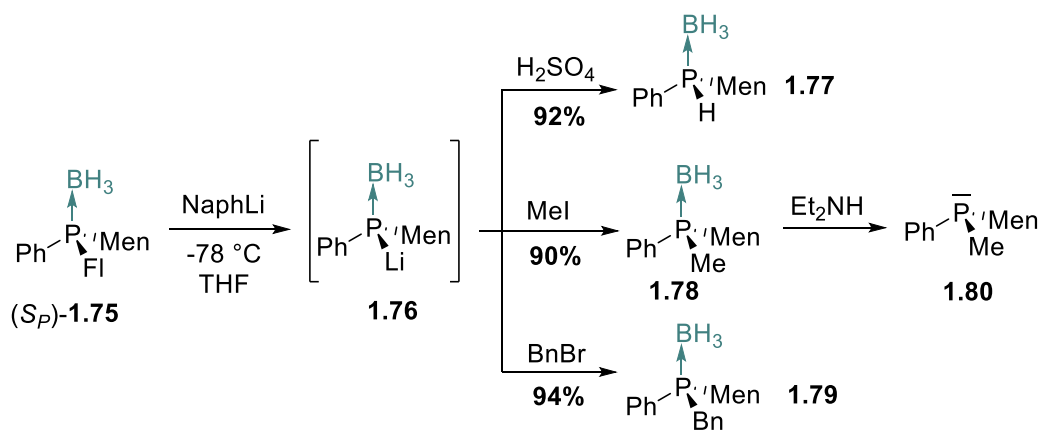
Vedejs propose lui aussi une méthode de synthèse basée sur l'utilisation de la dichlorophénylphosphine **1.68** et un réactif de Grignard dérivé du Menthol (Schéma 20).³² L'ajout de la dichlorophosphine sur une solution fraîchement préparée de MenMgCl permet d'obtenir, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, la chlorophosphine intermédiaire **1.74** dans un ratio de 2,5:1. L'ajout sans traitement du 9-fluorényllithium, suivi de BH₃-THF fournit ensuite un mélange de phosphine-borane diastéréoisomères : (*S_P*)-**1.75** et (*R_P*)-**1.75**, dans un ratio à peu près comparable. Un enchainement de recristallisations et de colonnes chromatographiques permet la séparation des deux composés avec 32 et 23% de rendements respectivement.

³² Vedejs, E. ; Donde, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9293 – 9294.



Vedejs montre ensuite qu'il est possible de décomplexer les phosphines tertiaires correspondantes, avec rétention de configuration, en présence d'un large excès de diéthylamine.

Le groupement fluorényl, est un groupement relativement facile à enlever par coupure réductrice. Le groupe tire profit de cette propriété en synthétisant à partir de **1.75** d'autres phosphines tertiaires possédant trois groupements différents (Schéma 21). Ainsi, en présence de naphthalène lithium, le phosphore-borane intermédiaire **1.76** peut être obtenu. En présence, d'acide sulfurique dilué et à très basse température (-78 °C), il est possible d'obtenir la phosphine-borane secondaire **1.77** avec 92% de rendement et de manière diastéréocontrôlée. L'intermédiaire **1.76** peut aussi être alkylé en présence d'iodure de méthyle ou de bromure de benzyle formant les phosphines-boranes **1.78** et **1.79** avec une excellente diastéréosélectivité et toujours avec de très bons rendements (90 et 94% respectivement). La phosphine-borane **1.78** méthylée peut ensuite être déprotégée (rendement quantitatif) en présence d'un large excès de diéthylamine sans perte de l'information stéréochimique.



1.1.3.2. Substrat Oxazaphospholane

Genet et son équipe introduisent un groupement chiral sur le phosphore, formant un intermédiaire chiral de type oxazaphospholane qui permet d'assurer le stéréocontrôle dans les fonctionnalisations ultérieures.³³ Dans la méthode originale, l'oxazaphospholane **1.82** est formé par réaction de la phényldiaminophosphine **1.80** et de la (-)-*N*-méthyléphédrine **1.81** (Schéma 22). Ce composé, réagit ensuite avec un halogéno-alcane, selon une réaction de Michaelis-Arbuzov conduisant à l'ouverture du cycle et à la formation des oxydes de phosphines avec des rendements compris entre 80 à 90%. La diastéréosélectivité de la réaction dépend de plusieurs paramètres et notamment de l'encombrement stérique. Ainsi, l'iodure de méthyle donne un meilleur excès diastéréomérique (*ed* = 85%) que l'iodure d'éthyle (*ed* = 70%). La coupure de l'auxiliaire chiral est ensuite réalisée en présence de méthanol dans des conditions acides et fournit le phosphinate **1.84** avec un excès énantiomérique de 96%. L'introduction du troisième groupe sur le phosphore est réalisée par addition d'un réactif de Grignard, R' = *o*-An, Bn, permettant d'obtenir respectivement les composés **1.85a** et **1.85b** avec des excès énantiomériques de 95 et 92%. Enfin, il est possible d'obtenir la phosphine libre **1.86**, avec rétention de configuration, après réduction du phosphore en présence de trichlorosilane et de triéthylamine.

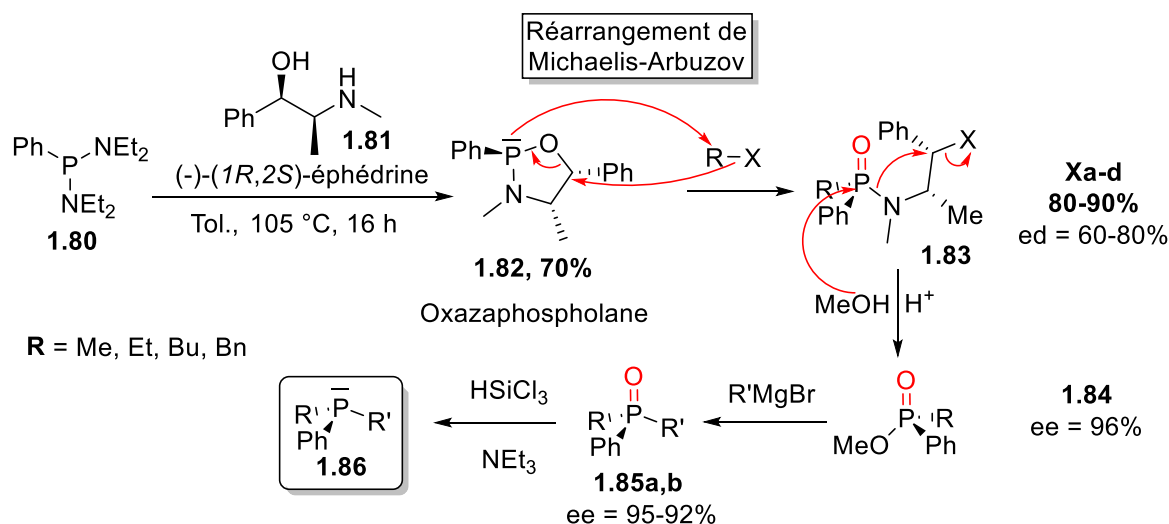


Schéma 22 : Synthèse d'une P^{III}m à partir d'un oxazaphospholane

De manière très intéressante, les auteurs montrent qu'il leur est possible de synthétiser les énantiomères *R* et *S* de la benzylméthylphénylphosphine **1.89** à partir du même oxazaphospholane **1.82** en jouant sur l'ordre et la nature des espèces ajoutées (Addition MeI

³³ Jugé, S. ; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 21, 2783 – 2786.

puis BnMgBr vs BnBr puis MeMgBr, Schéma 23). Il est à noter que des séquences similaires utilisant la (+)-éphédrine comme auxiliaire chiral ont donné des résultats similaires.

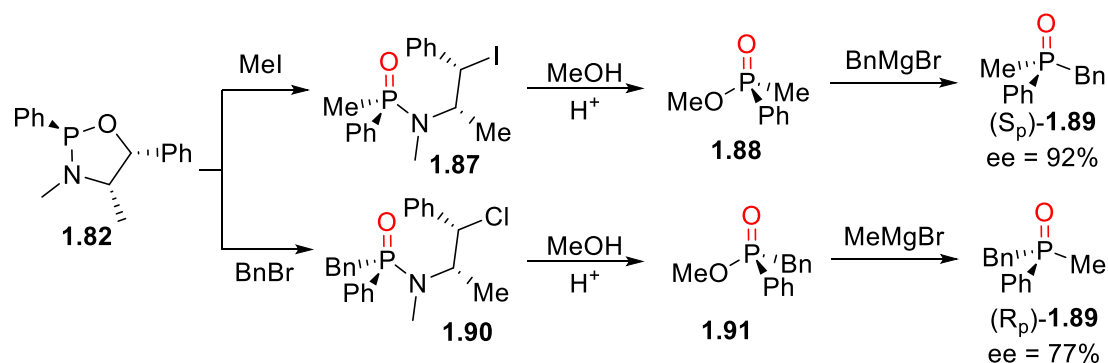


Schéma 23 : Synthèse de deux énantiomères à partir du même oxazaphospholane

Jugé montre qu'il est aussi possible de s'affranchir de l'étape de réduction finale en utilisant comme substrat l'oxazaphospholane **1.92** complexé par un borane,^{34,35} les réactions de formation de l'hétérocycle et de protection pouvant être réalisées monotope (Schéma 24). Dans cette séquence, l'addition d'un organométallique sur le phosphore, devenu électrophile, conduit à l'ouverture diastéréosélective du cycle, avec rétention de configuration sur le phosphore. Comme précédemment l'auxiliaire chiral est libéré en présence de MeOH. La dernière étape d'alkylation est ensuite réalisée par addition d'un organolithien. Enfin, la déprotection est effectuée en présence d'un large excès de diéthylamine fournissant la phosphine libre **1.96** de manière quantitative, avec rétention de configuration et sans érosion de la sélectivité.

³⁴ Juge, S. ; Stephan, M. ; Achi, S. ; Genêt, J.P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. **1990**, Vols. 49/50, 267 – 270.

³⁵ Juge, S. ; Stephan, M. ; Laffitte, J. A. ; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 44, 6357 – 6360.

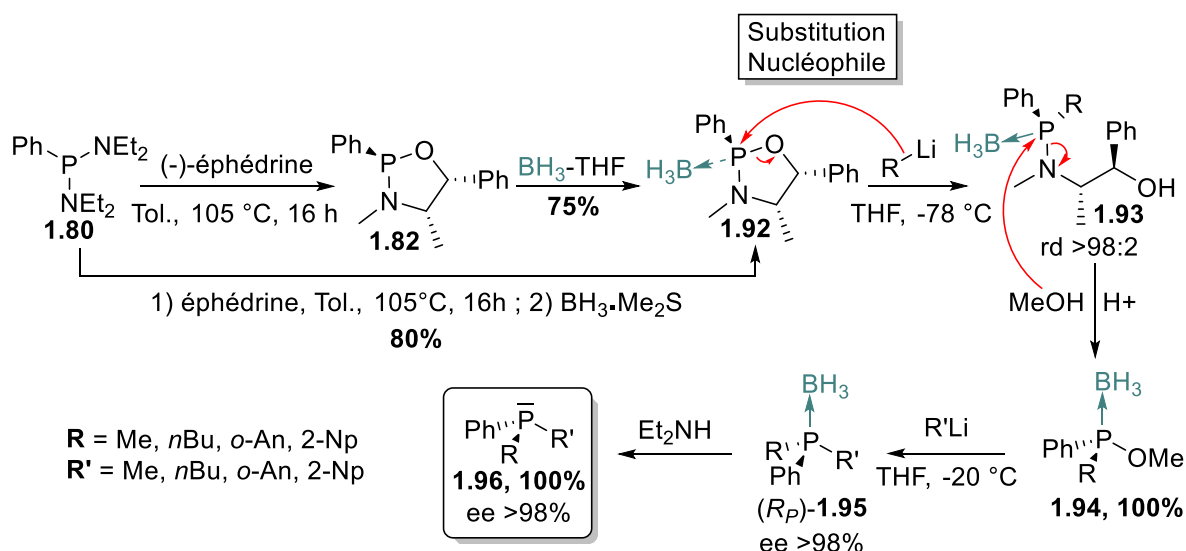


Schéma 24 : Préparation et utilisation d'un oxazaphospholane boré

Plus récemment, Jugé et son équipe perfectionnent la méthode afin d'accéder à deux énantiomères à partir d'un même substrat.³⁶ La réaction permettant d'éliminer l'éphédrine est cette fois conduite avec du HCl afin de fournir la chlorophosphine-borane **1.97** correspondante. La voie (a) (Schéma 25) déjà décrite en amont, exploite l'électrophilie du phosphore et permet d'obtenir la phosphine-borane tertiaire asymétrique (*R_p*)-**1.95** avec une inversion de configuration. En présence de *tert*-butyllithium, cette fois, la chlorophosphine-borane **1.97** est convertie en phosphure-borane intermédiaire **1.98** qui peut ensuite réagir comme un nucléophile avec un halogénoalcane pour fournir, avec rétention de configuration, la phosphine tertiaire (*S_p*)-**1.95** (Schéma 25, (b)).

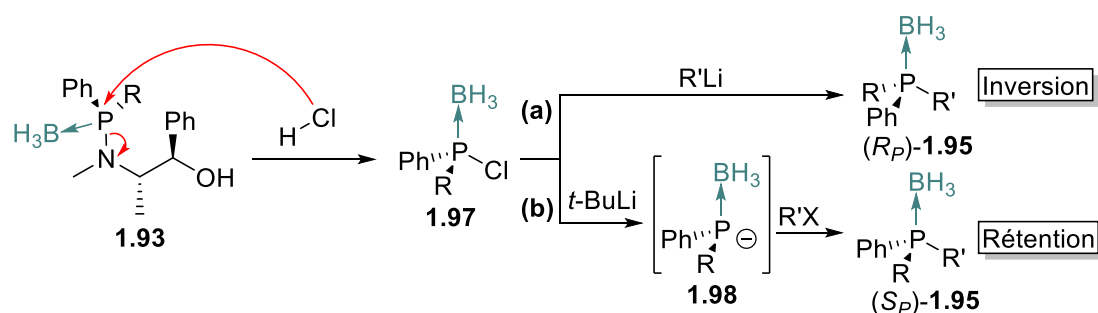


Schéma 25 : Synthèse de deux énantiomères à partir du même intermédiaire chloré

La méthode a été par la suite exploitée par différents groupes pour former diverses phosphines tertiaires énantiomériques. Ainsi, Brown montre qu'il est possible d'insérer des

³⁶ Chaux, F. ; Slawomir Frynas, S. ; Laureano, H. ; Salomon, C. ; Morata, G. ; Auclair, M.-L. ; Stephan, M. ; Merdès, R. ; Richard, P. ; Ondel-Eymin, M.-J. ; Henry, J.-C. ; Bayardon, J. ; Darcel, C. ; Jugé, S. *C. R. Chimie* **2010**, 13, 1213 – 1226.

groupements volumineux (**1.99** – **1.101**, Schéma 26, (a))³⁷ et Jamison travaille autour de dérivés du ferrocène **1.102** (Schéma 26, (b)).³⁸

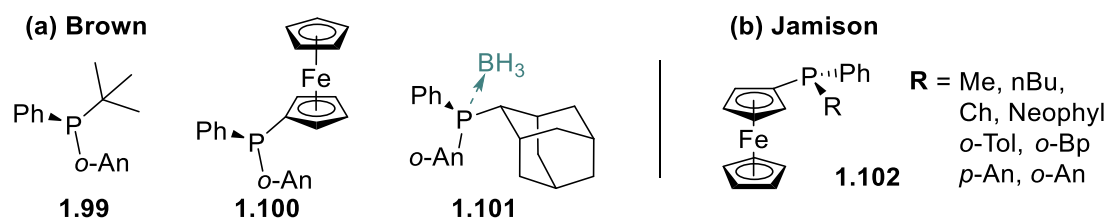


Schéma 26 : Exemples de composés synthétisés par la méthode de l'oxazaphospholane

L'atout majeur de la méthode est irrémédiablement le contrôle de la stéréochimie. Le nombre d'étapes est limité, les rendements sont bons et les *ees* élevés. Il est possible d'effectuer la synthèse des phosphines sous forme borée ou oxydée et plusieurs variantes permettent de fonctionnaliser à partir de différentes espèces (halogénés, lithiens, magnésiens). Il est aussi possible d'introduire des groupements aryles ou alkyles sur le phosphore. Finalement, seuls des exemples de groupements fonctionnalisés semblent faire défaut à cette méthode.

1.2. Coupure liaison C-P

Il est également possible de former des phosphines asymétriques par coupure d'une liaison C-P (Schéma 27). Deux alternatives sont envisageables. Premièrement, à partir d'une phosphine tertiaire symétrique de la forme R_2PR' **1.103** (Schéma 27, (a)), la coupure d'une des liaisons P-R produit une phosphine secondaire asymétrique **1.104** sur laquelle peut être introduit un troisième substituant différent. Deuxièmement (Schéma 27, (b)), la formation directe d'une phosphine tertiaire **1.106** peut être réalisée à partir d'un phosphonium quaternaire **1.105**, sous

³⁷ Brown, J. M. and Laing, J. C. P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 435 – 444.

³⁸ Colby, E. A. and Jamison, T. F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 156 – 166.

réserve que celui-ci possède trois groupements différents et que la coupure se produise sur l'un des groupes identiques.

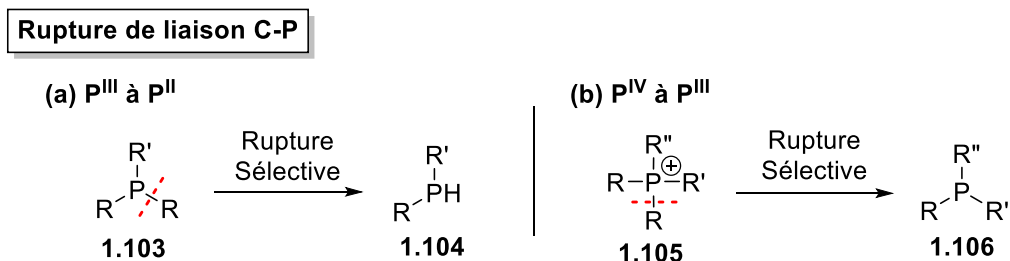


Schéma 27 : Synthèse de P^{III}m par coupure d'une liaison à partir (a) d'une phosphine tertiaire et (b) d'un phosphonium

Deux difficultés peuvent être relevées : 1) le contrôle de la chimiosélectivité, c'est à dire couper le groupement souhaité de façon exclusive, et 2) le contrôle du nombre de coupures puisqu'au-delà d'un certain nombre de coupures (deux pour les phosphoniums, une pour les phosphines tertiaires), la chiralité est perdue.

1.2.1. P(III) vers P(II) : coupure réductrice

Van Doorn *et al.* ont publié, à partir de 1991, une série d'articles très complets décrivant leurs travaux sur le clivage réducteur de liaison C-P en présence de métaux alcalins (Na ou Li) pour la formation de phosphines secondaires.

Après avoir étudié la coupure de triarylphosphines symétriques, ils décrivent leurs travaux sur la coupure d'une liaison C-P de triarylphosphines mixtes³⁹ et d'alkylarylphosphines,⁴⁰ pouvant entraîner une désymétrisation de l'atome de phosphore. Ils s'appuient sur des publications théoriques⁴¹ expliquant le mécanisme de la réaction (Schéma 28). Sous l'effet d'un réducteur (ici le métal alcalin) un radical anion phényl **1.108** est formé. La délocalisation dans le cycle jusqu'à la liaison C-P crée un radical anion **1.109** plus fragile. C'est à ce stade que la coupure homolytique de la liaison a lieu, formant deux espèces : une espèce anionique et une espèce radicalaire. Il a été montré⁴² que la triphénylphosphine **1.107** se

³⁹ van Doorn, J. A. ; Frijns, J. H. G. ; Meijboom, N. *Red. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 441 – 449.

⁴⁰ van Doorn, J. A. ; Meijboom, N. *Red. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 111, 170 – 177.

⁴¹ Andrieux, C. P. ; Savéant, J. M. ; Zann, D. *Nouv. J. Chim.* **1984**, 8, 107 – 116.

⁴² Rossi R. A. and Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 112 – 117.

décompose pour donner l'anion phényl **1.110** et le radical phosphoranyl **1.111** (eq. (1)). Le phosphore est automatiquement réduit pour former le phosphure. Selon la nature des phosphines, il ne peut être exclu que la coupure se produise selon l'équation (2).⁴³

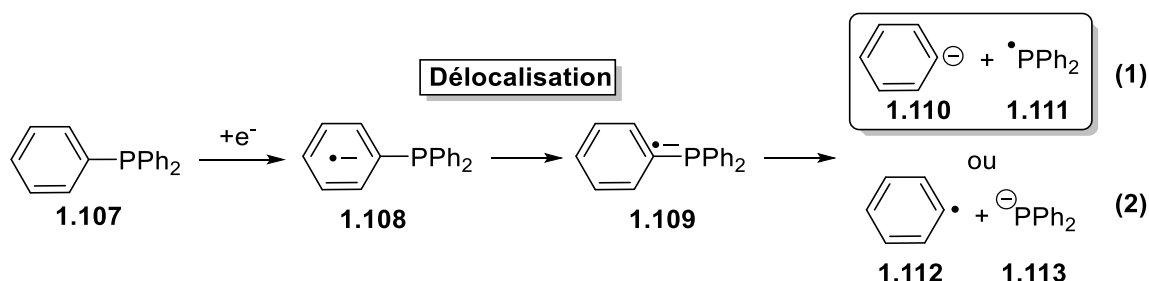


Schéma 28 : Mode de coupure d'une liaison P-Ph

Partant de ces constats et de leurs premiers travaux sur les triphénylphosphines, l'équipe a étudié trois types de triarylphosphines mixtes : des diphenylarylphosphines (Schéma 29, (a)), des diarylphénylphosphines où les aryles sont monosubstitués (Schéma 29, (b)) et des diarylphénylphosphines possédant des aryles di- ou tri-substitués par des groupes méthoxy (Schéma 29, (c)). Leur première batterie de tests avec les phosphines tertiaires **1.114a-e** a montré que seules les phosphines possédant un groupement *o*-phénolate permettaient la rupture d'une liaison P-Ph formant ainsi une phosphine secondaire désymétrisée (**1.115** et **1.116**). Pour les autres, **1.114c-e**, c'est la liaison P-Ar qui se clive donnant lieu à la formation de la diphenylphosphine **1.117**. C'est donc en toute logique que lors des réactions avec les diarylphénylphosphines **1.118a-f**, des résultats contrastés sont obtenus. La dianisylphénylphosphine **1.118a**, ainsi que ses homologues di-*o*-NMe₂ **1.118b** et di-*o*-Tol **1.118c**, conduisent aux phosphines secondaires asymétriques alors que la phosphine **1.118d** comportant un motif phénolate forme la phosphine symétrique **1.122** correspondante. Il est à noter que lorsque le substituant de l'aryle se trouve en *para* (phosphines **1.118e** et **1.118f**), certains substituants peuvent aussi être clivés au cours de la réaction, et ce de manière non sélective, créant des mélanges complexes de phosphines (**1.123** et **1.124**). Les di-(diméthoxyphényl)phénylphosphines **1.125a-d** réagissent elles de façon sélective fournissant les phosphines secondaires asymétriques avec de bons rendements. En revanche, la phosphine **1.125b** ne donne la phosphine souhaitée **1.126b** qu'en faible quantité en raison de la présence du groupe méthoxy en position *para*.

⁴³ Kaim, W. and Bock, H. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1576 – 1579.

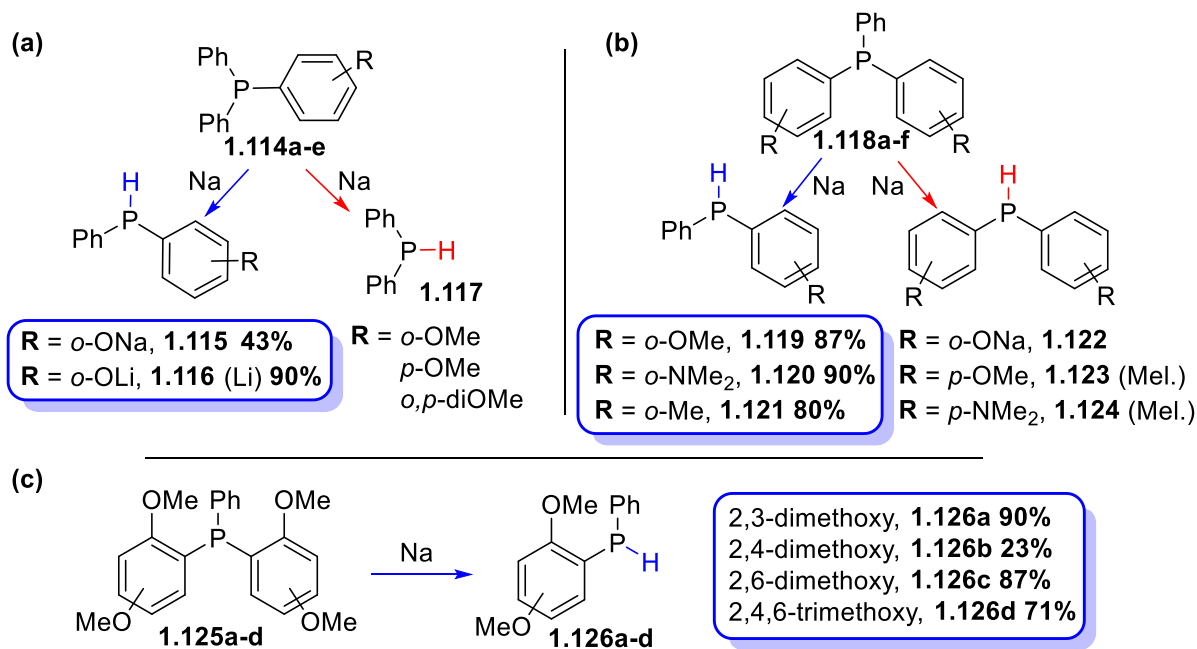


Schéma 29 : Résultats de coupures réductrices de liaison P-Ar de triaryldiphosphines

Les derniers travaux portent sur la coupure réductrice des alkylaryldiphosphines en présence de Na/NH₃ (Schéma 30). Les réactions avec des diaryldiphosphines **1.127a-h** (Schéma 30, (a)) semblent montrer que plus le groupement alkyle est donneur, plus la coupure de ce groupe est privilégiée. Ainsi, avec les phosphines *i*-Pr **1.127a** et *t*-Bu **1.127b**, les rendements en phosphine dissymétriques **1.128a** et **1.128b** sont quasi-nuls (12 et 0% respectivement), alors que les alkyles substitués par un groupe attracteur **1.127c** et **1.127d** donnent des rendements de l'ordre de 90% (**1.128c** et **1.128d**). La phosphine **1.127f** portant le groupement *n*-Bu donne, quant à elle, un rendement intermédiaire (57%). L'expérience est reproduite avec deux *n*-butylphosphines portant des aryles plus enrichis en électrons, l'*ortho*-anisole **1.128g** et l'*ortho*-dianisole **1.128h**. A nouveau, on observe que plus l'aryle est riche en électrons plus la coupure est sélective. Les réactions avec les diarylbenzylphosphines **1.129** (Schéma 30, (b)) conduisent uniquement à la diaryldiphosphine correspondante, indépendamment des groupements portés par les aryles. L'attention du groupe s'est ensuite portée sur les dialkylaryldiphosphines (Schéma 30, (c)). En toute logique, les rendements les plus élevés sont obtenus pour les phosphines portant les groupes alkyles enrichis (**1.131a** et **1.131b**).

Dans la même publication, les auteurs engagent aussi les composés obtenus dans plusieurs réactions de post-fonctionnalisations formant ainsi de nouveaux composés, de type ligands bidentates.

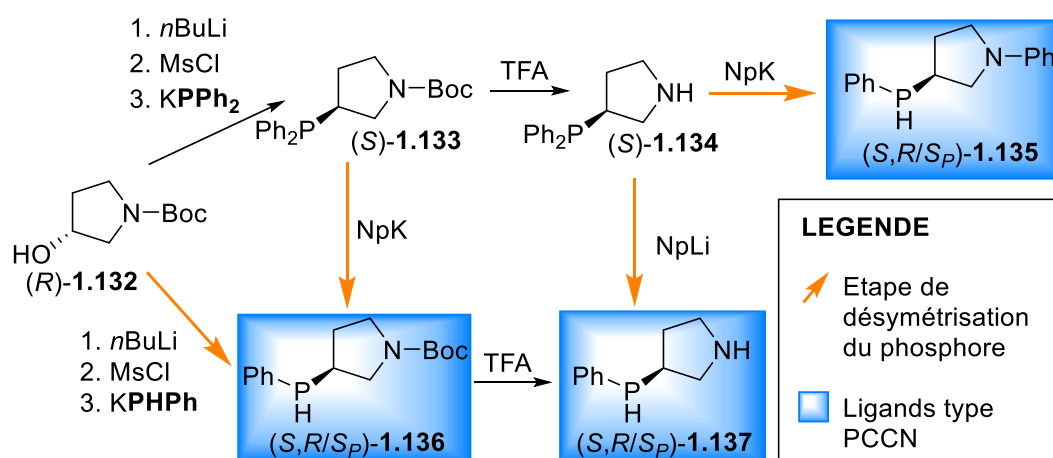


Schéma 31 : Formation de composé « P,N » par la méthode de van Dorn

Nagel et Nedden montrent ici qu'il est possible d'adapter la méthode de van Doorn à des phosphines possédant d'autres fonctions et, par un jeu de protections/fonctionnalisations d'obtenir rapidement différents types de ligands. Ajouter à cela, les exemples décrits par van Doorn *et al.*, la réaction semble pouvoir permettre la formation d'un grand nombre de P^{III}m. En revanche, l'obligation de former en premier lieu une phosphine tertiaire pour pouvoir ensuite réaliser la coupure (et ce de manière sélective), reste le point négatif de cette méthode.

1.2.2. P(IV) vers P(III) : phosphonium nucléofuge

Horvath *et al.* se sont intéressés à l'introduction de groupes perfluoroalkyles sur des phosphines, en passant par un intermédiaire de type phosphonium.⁴⁵ La méthode est simple : il s'agit de mono-alkyler une phosphine tertiaire type R₃P avec R_F-X, puis de déplacer sélectivement l'un des substituants R en utilisant le phosphonium comme groupe nucléofuge. De cette manière, la chimiosélectivité est assurée. En reproduisant plusieurs fois cette méthode, ils peuvent ainsi obtenir une phosphine (R_F)₃P où tous les R_F sont différents.

Afin de trouver le bon groupement R, ils s'inspirent de la méthode développée par Johnson en 1959.⁴⁶ Ce dernier réalise l'alkylation de la tri(cyanoethyl)phosphine **1.138** par des

⁴⁵ Vlád, G. ; Richter, F. ; Horváth, I. T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 24, 4559 – 4561.

⁴⁶ Grayson, M. ; Tarpey Keough, P. ; Johnson G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 18, 4803 – 4807.

halogénoalcanes pour former le phosphonium **1.139** (Schéma 32). Le cation phosphoré est ensuite mis en présence d'un alcoolate de sodium (NaOEt, NaOMe) et l'un des substituants cyanoéthyl est éliminé. Johnson explique la formation du principal produit secondaire, l'éthoxycyanoéthyl **1.143**, en s'appuyant sur les travaux de Woolf⁴⁷ et statue en faveur d'un mécanisme d'élimination, de type rétro-Michael, catalysé par la présence d'une base forte (Schéma 32, (a)). Il propose ensuite une réaction rapide entre l'acrylonitrile **1.141** ainsi obtenu et l'éthanol **1.142**, catalysée par la base dans le milieu, libérant de l'éthoxycyanoéthyl **1.143**.

Horvath, en revanche, propose un mécanisme plus direct de substitution nucléophile du groupement phosphonium par l'alcoolate (Schéma 32, (b)). Il utilise cette triple substitution afin de synthétiser des ligands phosphines perfluoroalkylées. L'un de ses exemples permet la synthèse d'une phosphine fonctionnalisée possédant trois chaînes fluorées différentes avec un rendement total sur six étapes de 46%.

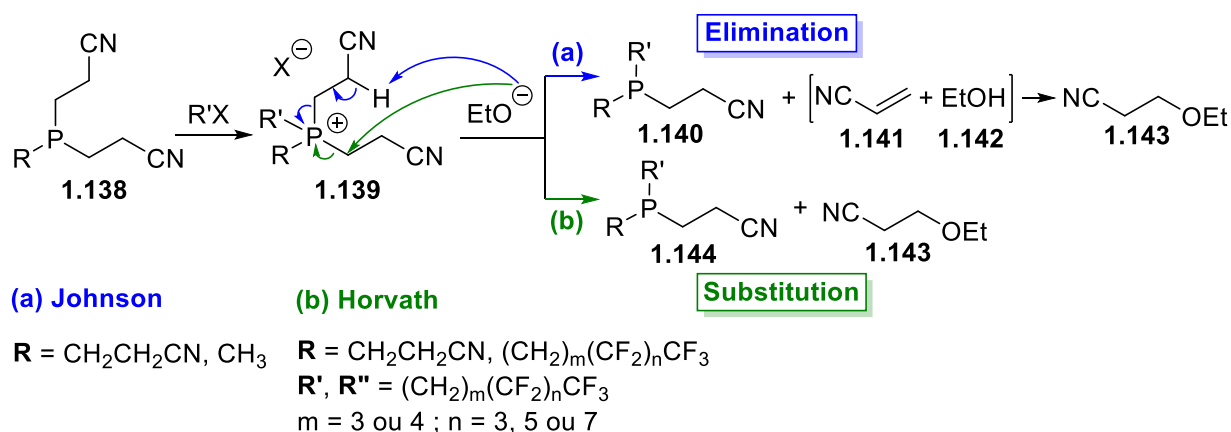


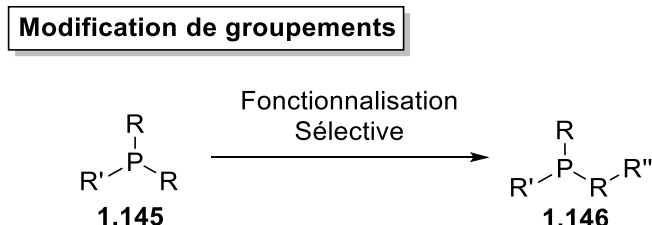
Schéma 32 : Formation de P^{III} fluorés *via* la formation d'un phosphonium

Cette méthode, bien qu'assez longue, semble être un moyen d'accès efficace à des phosphines tertiaires trisubstituées simples. Cependant, il n'y a, à notre connaissance, aucune autre mention de synthèse de phosphines P^{III} par cette voie dans la littérature.

⁴⁷ Dhar, M. L. ; Hugues, E. D. ; Ingold, C. K. ; Mandour, D. M. M. ; Maw, G. A. ; Woolf, L. I. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2093 – 2119.

1.3. Fonctionnalisation sélective de groupements

La fonctionnalisation sélective d'un des deux groupements R d'une phosphine tertiaire de type R'PR₂ **1.145** permet aussi la formation d'une phosphine asymétrique **1.146**. Le grand défi d'une telle méthode est évidemment sa sélectivité.



Schéma 33 : Désymétrisation par modification sélective d'un groupement

A notre connaissance, une seule méthode, en dehors de la ROCC développée au laboratoire, permet cette fonctionnalisation sélective.

1.3.1. Déprotonation sélective

Inspiré par des travaux antérieurs de Schmidbaur,⁴⁸ Imamoto développe une méthode de fonctionnalisation des m thylphosphine-boranes.⁴⁹ En effet, à l'instar des oxydes de méthylphosphines,⁵⁰ elles peuvent être déprotonées sélectivement sur le méthyle en raison de l'effet attracteur de la liaison phosphore-bore. La réactivité nucléophile du carbanion intermédiaire peut alors être exploitée dans diverses réactions de substitution ou d'addition nucléophiles. La réaction est développée à partir de la methyldiph nylphosphine-borane **1.147**. L'intermédiaire **1.148** en présence d'un halogénoalcane permet d'obtenir les composés alkylés **1.149** (R = butyl, allyl ou triméthylsilyl) avec des rendements allant de 62 à 100%. En présence d'un carbonyle (aussi bien des aldéhydes que des cétones aliphatiques ou cycliques), il est alors possible d'obtenir des composés de type P,O comme illustré ci-dessous (molécules **1.150**). Enfin, toujours à partir de l'intermédiaire **1.148**, il développe un couplage oxydant en présence

⁴⁸ Schmidbaur, H. J. *Organomet. Chem.* **1980**, 200, 287 – 306.

⁴⁹ Imamoto, T. ; Oshiki, T. ; Onozawa, T. ; Kusumoto, T. ; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244 – 5252.

⁵⁰ Maryanoff, C. A. ; Maryanoff, B. E. ; Tang, R. ; Mislw, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5839.

de cuivre (sur la base de la réaction développée par Mislow sur un oxyde de phosphine)⁵⁰ et obtient la diphosphine-borane **1.151** avec 81% de rendement.

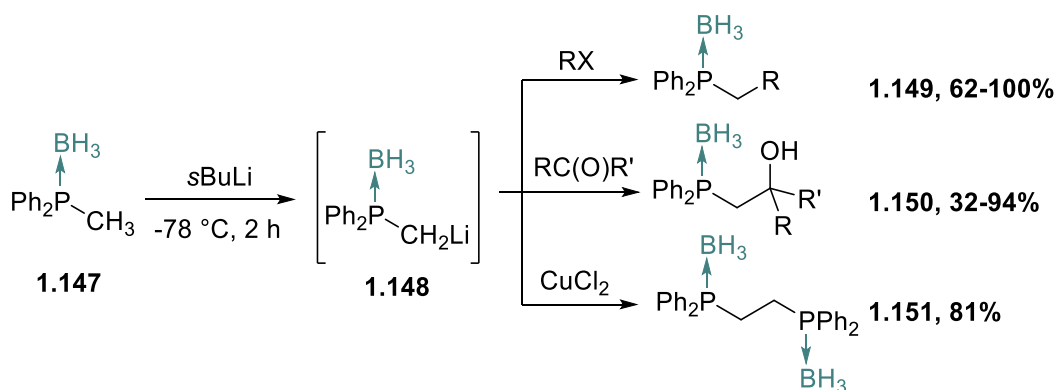


Schéma 34 : Fonctionnalisation de méthylphosphines

Ces travaux vont inspirer un grand nombre d'équipes qui vont étendre la réaction en élargissant la gamme d'électrophiles⁵¹ ou en travaillant sur le couplage oxydant,⁵² permettant ainsi l'accès à une plus large variété de phosphines.

Cependant cette méthode ne permet l'accès à des phosphines chirales qu'à la condition d'engager des substrats phosphorés déjà asymétriques. Afin d'introduire la chiralité durant le processus de fonctionnalisation, Evans s'appuie sur les travaux de Beak⁵³ et Hoppe⁵⁴ sur la spartéine, et développe une version énantiosélective à partir d'aryldiméthylphosphine-boranes symétriques **1.152** (Schéma 35).⁵⁵ Il adapte la « méthode spartéine » à la réaction d'Imamoto et obtient une déprotonation sélective d'un des méthyles (intermédiaire **1.154**). En effet, dans l'environnement chiral imposé par la spartéine **1.153**, le *sec*-butyllithium différencie alors les méthyles énantiotopiques et permet une réaction énantiosélective. Ainsi, en présence de cuivre, le couplage carbone-carbone entraîne la formation de deux diastéréoisomères uniquement, dont le composé *méso* **1.155**. Après séparation, la diphosphine-borane souhaitée **1.156** est obtenue pure avec des rendements allant de 67 à 72% et des excès énantiomériques de 96 à 99%. La

⁵¹ (a) Ohashi, A. and Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1099 – 1101. (b) Lam, H. ; Horton, P. N. ; Hursthouse, M. B. ; Aldous, D. J. and Hii, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8145 – 8148. (c) Camus, J.-M. ; Andrieu, J. ; Richard, P. ; Poli, R. ; Darcel, C. ; Jugé, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15, 2061 – 2065.

⁵² (a) Stoop, R. M. ; Bauer, C. ; Setz, P. ; Wörle, M. ; Wong, T. Y. H. ; Mezzetti, A. *Organometallics* **1999**, 18, 5691 – 5700. (b) Darcel, C. ; Kaloun, E. B. ; Merdès, R. ; Moulin, D. ; Riegel, N. ; Thorimbert, S. ; Genêt, J.-P. ; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 333 – 343.

⁵³ Beak, P. ; Kerrick, S. T. ; Wu, S. ; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3231 – 3239.

⁵⁴ Hoppe, D. ; Hintze, F. ; Tebben, P. ; Paetow, M. ; Ahrens, H. ; Schwerdtfeger, J. ; Sommerfeld, P. ; Haller, J. ; Guamieri, W. ; Kolczewski, S. ; Hense, T. ; Hoppe, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1479 – 1486.

⁵⁵ Muci, A.R. ; Campos, K.R. ; Evans, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9075 – 9076.

déprotection de ce composé par la diéthylamine fournit la diphosphine libre **1.157** avec des rendements quasi-quantitatifs et une complète rétention de configuration. Evans montre également qu'en présence de la benzophénone, l'anion intermédiaire réagit pour former un ligand P,O **1.158**.

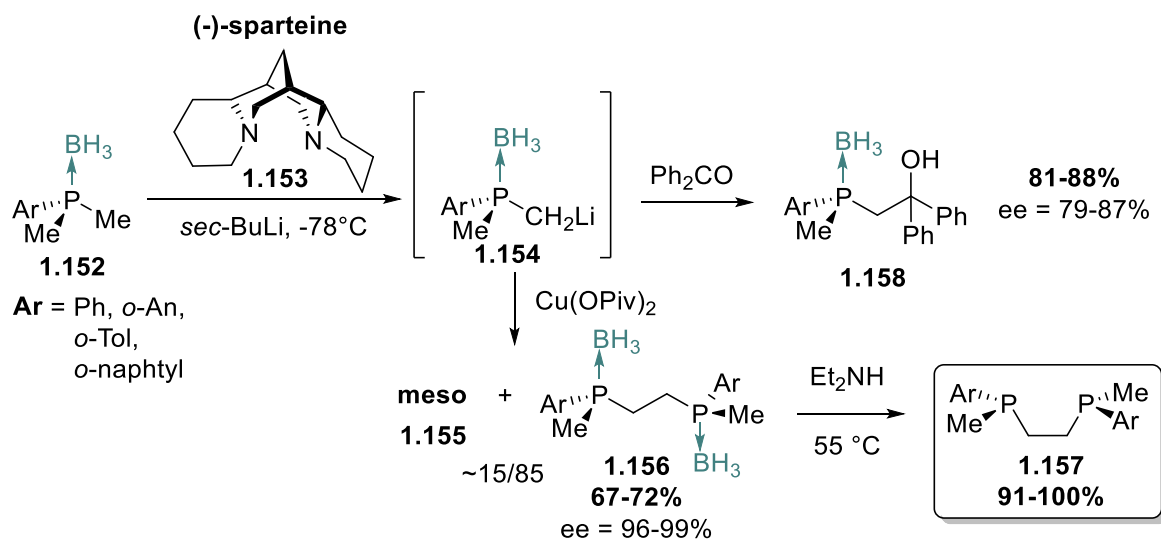


Schéma 35 : Synthèse de ligand type P,Y asymétriques à partir d'aryldiméthylphosphines-boranes symétriques

L'approche énantiosélective d'Evans a ensuite été utilisée par plusieurs autres équipes comme celle de Mezzetti qui étend la gamme d'arylphosphines accessibles.⁵⁶ Imamoto exploite aussi le potentiel de la méthode pour synthétiser des ligands alkyldiphosphines (Schéma 36).⁵⁷ Son équipe décrit une synthèse permettant l'obtention d'alkyldiméthylphosphine-boranes **1.159** à partir du PCl_3 **1.158** en une seule étape et montre l'applicabilité de la méthode d'Evans sur les trialkylphosphines-boranes. La présence de trois groupements alkyles entraîne un enrichissement électronique de la phosphine et une augmentation de l'énergie de liaison P-B qui empêche la déprotection usuelle par les amines tertiaires. L'équipe a contourné le problème en utilisant la méthode de déprotection avec un acide fort (TfOH ou HBF_4) mise au point et décrite par McKinstry et Livinghouse.⁵⁸

⁵⁶ Maienza, F. ; Spindler, F. ; Thommen, M. ; Pugin, B. ; Malan, C. and Mezzetti, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5239 – 5249.

⁵⁷ Imamoto, T. ; Watanabe, J. ; Wada, Y. ; Masuda, H. ; Yamada, H. ; Tsuruta, H. ; Matsukawa, S. ; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1635 – 1636.

⁵⁸ McKinstry, L. ; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9319 – 9322.

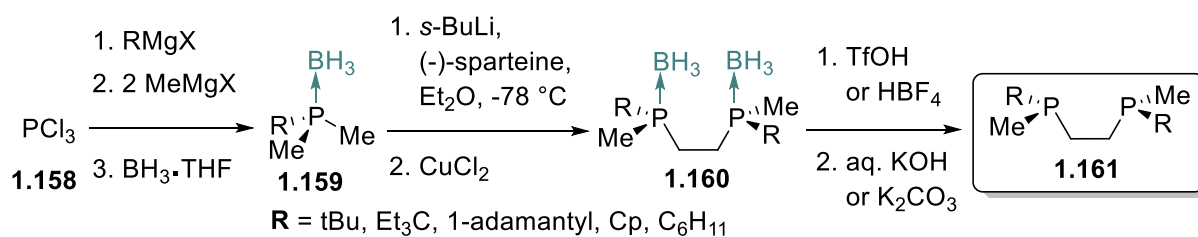


Schéma 36 : Application de la méthode d'Evans aux alkyldiméthylphosphines

Cette méthodologie constitue indéniablement une avancée majeure dans le domaine de la synthèse des P^{III}m optiquement enrichies. En effet, elle permet, à partir de composés très accessibles (aryldiméthylphosphines), l'introduction d'hétéro-atomes dans la périphérie du phosphore, et notamment la formation de potentiels ligands P,Y (Y = P, N, O), couplée à un bon contrôle de la stéréochimie du composé obtenu. En revanche, aucun exemple de la réaction à partir d'une phosphine libre n'est connu, obligeant d'intégrer à la synthèse les étapes de complexation et décomplexation du phosphore. De plus, il semble intéressant de se demander dans quelle mesure cette méthode peut être applicable à d'autres dialkylphosphines (di-ethyl/di-isopropyl ou phosphines cycliques).

1.3.2. Réaction d'ouverture C-centrée d'ions phosphiranium (travaux du laboratoire)

Depuis quelques années, notre laboratoire s'est intéressé à la chimie des cations phosphiranium en s'attaquant à leur préparation, mais surtout au développement de leur ouverture C-centrée (ROCC), une transformation méconnue et délicate. La réaction d'ouverture C-centrée de composés phosphiraniums par un nucléophile développée au laboratoire peut être classée dans les deux parties traitées précédemment, à savoir la formation d'une phosphine tertiaire asymétrique par rupture d'une liaison C-P et modification sélective d'un groupement symétrique (Schéma 37). En effet, l'attaque par un nucléophile d'un des carbones du cycle entraîne consécutivement la modification d'un de ses carbones et l'ouverture du cycle par la rupture de la liaison C-P.

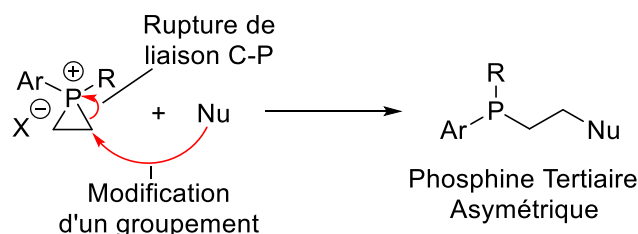


Schéma 37 : Réaction d'Ouverture C-Centree (ROCC)

Cette méthode ouvre potentiellement la voie vers l'obtention d'une grande variété de phosphines substituées, P^{III} m, en faisant notamment varier le groupement E quaternarisant lors des dernières étapes de synthèses.

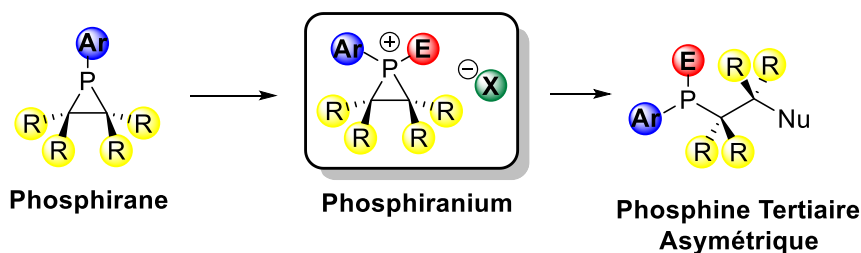


Schéma 38 : Phosphirane et phosphiranium : éléments variables

Une courte partie bibliographique sur l'ouverture des phosphiraniums est présentée ci-dessous afin d'introduire les travaux du laboratoire.

1.3.2.1. Phosphiraniums dans la littérature

1.3.2.1.1. Phosphiraniums postulés dans des mécanismes

Dans la plupart des publications relatant la formation de phosphiraniums, ces espèces seraient formées de façon transitoire et directement consommées *in-situ*. Ainsi, suite à l'obtention d'un résultat inattendu, lors de l'hydrolyse de la réaction entre un mélange de dichlorophénylphosphine **1.161** et le 2,3-diméthyl-2-butène **1.162**, Crews et son équipe statuent sur un mécanisme passant par la formation d'un phosphiranium (Schéma 39, (a)).⁵⁹ En effet, ils n'obtiennent pas le composé **1.164** attendu (résultant de l'ajout de l'eau sur le carbocation **1.163**) mais le composé **1.166** possédant un acide phosphinique. Bien que le passage par le phosphiranium **1.165** n'ait pas été mis en évidence, ils postulent tout de même sa formation pour expliquer le résultat obtenu. Muhammad et Lawrence proposent, eux aussi, un mécanisme mettant en jeu un phosphiranium (Schéma 39, (b)).⁶⁰ La réaction entre une β -hydroxyphosphine **1.167** et le PCl_3 permet la formation d'un groupe partant de type oxyde de chlorophosphine **1.168**, déplacé par une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire conduisant au cycle phosphoré **1.169**. Ils proposent l'attaque nucléophile du phosphore par le chlore ou la triéthylamine, entraînant un réarrangement et la formation de l'alcène **1.170**. Une fois de plus la formation du phosphiranium n'a pu être mise en évidence.

⁵⁹ Crews, P. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1170 – 1173.

⁶⁰ Lawrence, N. ; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5903 – 5906.

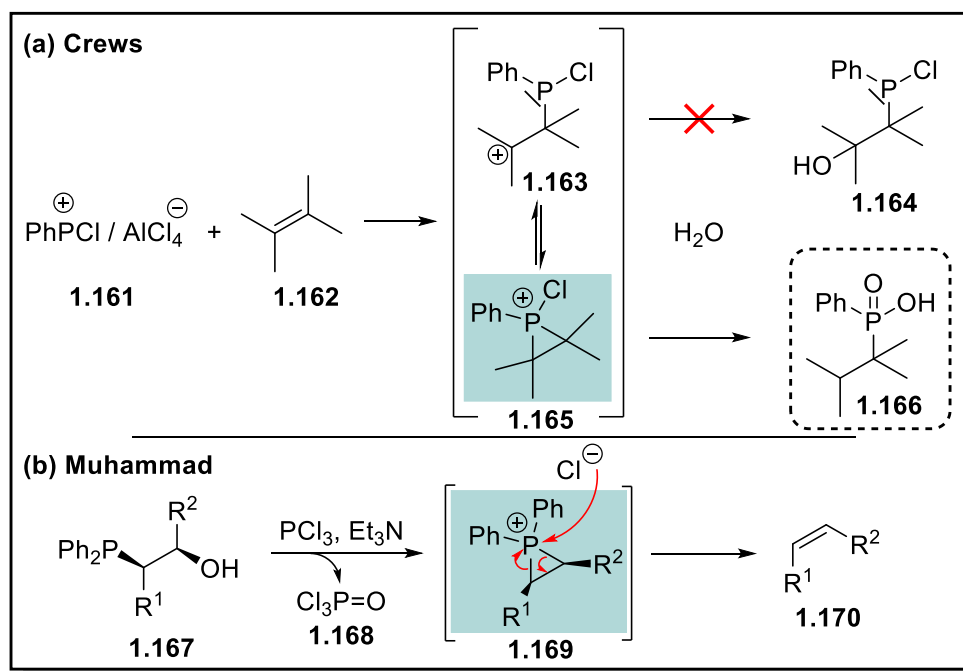


Schéma 39 : Mécanismes postulés passant par un sel de phosphiranium

Il est important de noter que ces deux mécanismes supposés mettent en jeu des réactions d'ouverture P-centrées, qui est l'inverse de la sélectivité recherchée au cours de nos travaux.

1.3.2.1.2. Phosphiraniums mis en évidence

Plus récemment, Erker décrit⁶¹ la formation de cyclopropanes à partir d'éthers silylés **1.171**, dérivés de β-hydroxyphosphines allyliques, par hydroboration (Schéma 40). Le composé boré intermédiaire **1.172** subit alors un réarrangement, engendré par une attaque nucléophile intramoléculaire du phosphore, pour former l'intermédiaire phosphiranium **1.173**. L'élimination de l'éther boro-silylé **1.174** à partir de cette entité conduit au cyclopropane **1.175**. A la différence des deux premiers exemples, les auteurs notent l'apparition d'un faible signal à -117,5 ppm sur les RMN ³¹P du suivi réactionnel, pouvant confirmer le mécanisme *via* le phosphiranium zwitterionique.

⁶¹ Krupski, S. ; Kehr, G. ; Daniliuc, C. G. ; Erker, G. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2695 – 2697.

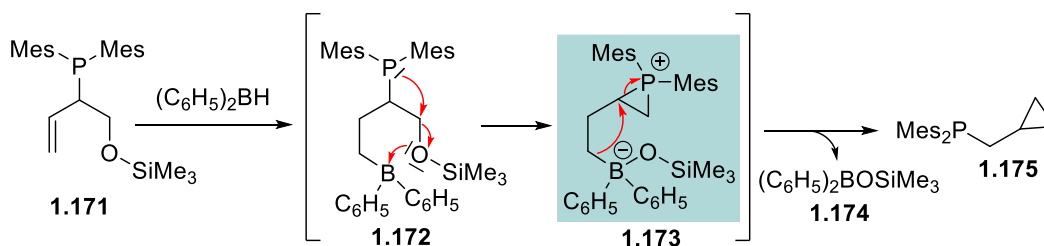


Schéma 40 : Formation de cyclopropane par hydroboration d'éthers silylés

Kobayashi propose une synthèse de polymères de type polyphosphines **1.179** à partir de phosphiraniums⁶² afin de s'affranchir d'une étape de réduction (obligatoire lorsque ces polymères sont synthétisés à partir d'oxyde de phosphine ou de phosphinite). Il utilise de puissants agents alkylants (MeOTf, MeI et BnBr) en quantité catalytique dans une solution de Mes*Phosphirane **1.176** (Mes* = supermésityl) afin de former *in situ* de faibles quantités de phosphiranium **1.177**. Le phosphirane peut alors réagir avec l'un des carbones du cycle du phosphiranium et former ainsi l'espèce **1.178**. Cette dernière, contenant un nouveau motif phosphiranium peut à son tour être la cible d'un phosphirane. La répétition de cette attaque entraîne la polymérisation.

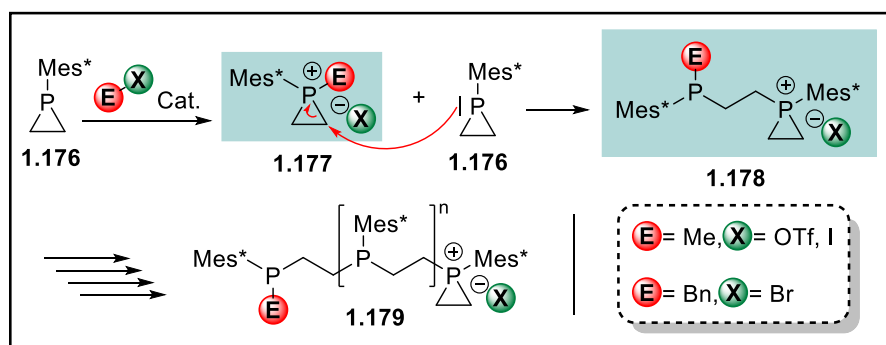


Schéma 41 : Polymérisation utilisant un phosphiranium comme initiateur

Kobayashi obtient différents résultats en fonction de l'agent alkylant initiateur. Avec le méthyltriflate il obtient un polymère de masse molaire moyenne de 7800 g/mol (environ 25 unités monomères) avec 31% de rendement après plus de 30 jours de réaction à 50 °C. Il obtient un polymère de 6600 g/mol (21 unités) en moins de 5 jours à 50 °C et avec un rendement de 45% en présence de l'iodométhane. Enfin, l'utilisation du bromure de benzyle permet l'obtention d'un polymère de 2500 g/mol (8 unités) avec 47% de rendement, après presque 3 jours de réaction à 50 °C.

Afin de comprendre d'où proviennent ces différences de comportement et de mieux appréhender le mécanisme de polymérisation, il engage le Mes*phosphirane **1.176** en présence

⁶² Kobayashi, S. ; Kadokawa, J.-I. *Macromol. Rapid Commun.* **1994**, *15*, 567 – 571.

des agents alkylants en quantité équimolaire et en analyse le résultat par spectroscopie RMN ^{31}P (Schéma 42). La première expérience en présence du méthyltriflate ne produit qu'un seul composé, dont le signal se trouve à $-117,5$ ppm, que les auteurs définissent comme étant le phosphiranium **1.180**. Ce composé, stable jusqu'à $80\text{ }^\circ\text{C}$, serait donc responsable de l'initiation de la polymérisation, lors de l'utilisation du méthyltriflate. Lors du suivi de la réaction en présence du bromure de benzyle aucune trace du phosphiranium n'est détectée. Les produits obtenus sont le polymère (larges signaux entre 11 et 24 ppm) et le potentiel produit d'ouverture C-centrée par le bromure **1.181** (deux signaux à -10 et -5 ppm assignables aux deux diastéréoisomères). Les auteurs semblent donc penser que la formation du polymère passe par une substitution de l'halogène par le phosphirane sur le produit ouvert **1.181**. La dernière réaction en présence du iodométhane fournit, après 6 heures de réaction à $35\text{ }^\circ\text{C}$, à la fois le phosphiranium **1.182**, le composé ouvert **1.183** et le polymère. Lorsque la réaction est agitée 16 heures à $35\text{ }^\circ\text{C}$, le signal du phosphiranium disparaît. Cela indique que ce composé est peu stable dans ces conditions (en solution et à $35\text{ }^\circ\text{C}$).

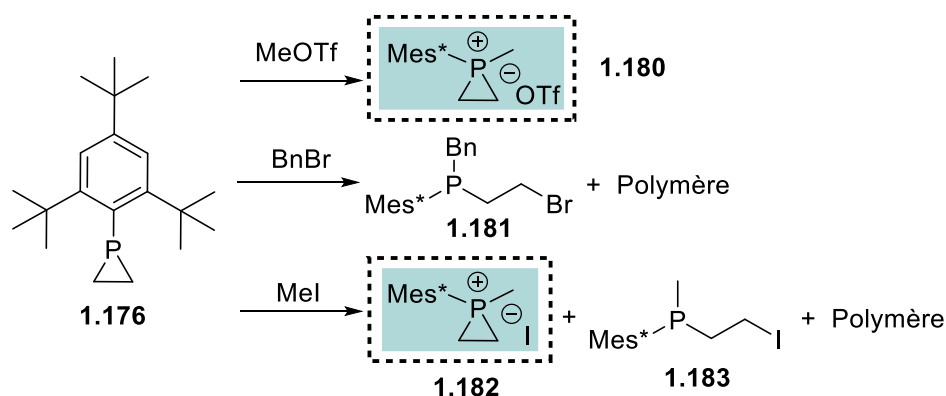


Schéma 42 : Etudes mécanistiques de Kobayashi

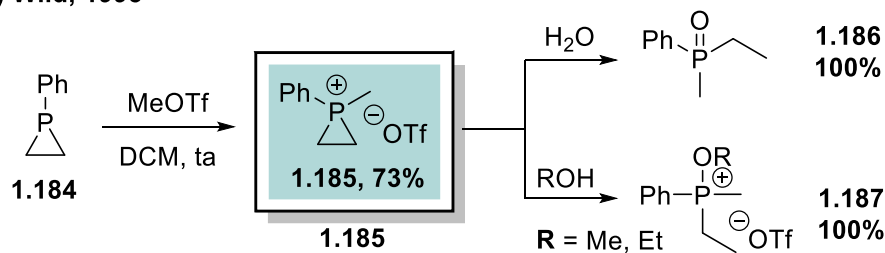
Les auteurs expliquent ces résultats de la manière suivante : le triflate, très peu nucléophile, n'attaque pas le phosphiranium et lui confère une certaine stabilité. En revanche, les contre-ions halogénés semblent assez réactifs pour procéder à l'ouverture C-centrée du phosphonium cyclique dont le phosphore est protégé stériquement par le groupement supermésityl, volumineux.

1.3.2.1.3. Phosphiraniums caractérisés

L'équipe de Wild⁶³ est, en 1995, la première à synthétiser, isoler et caractériser entièrement un sel de phosphiranium. En faisant réagir le 1-phénylphosphirane **1.184** avec du méthyltriflate, ils obtiennent le 1-méthyl-1-phénylphosphiranium triflate **1.185** avec 73% de rendement (Schéma 44, (a)) et confirment notamment que le déplacement du signal RMN ³¹P de ces espèces se situe aux alentours de -115 ppm. De plus, ils étudient leur réactivité vis-à-vis de nucléophiles oxygénés. Ainsi, la réaction du phosphiranium en présence d'eau conduit de manière quantitative à l'oxyde de phosphine **1.186**, résultant d'une ouverture P-centrée du cycle. De même, en présence de petits alcools, tels que le méthanol ou l'éthanol, des alkoxyphosphoniums **1.187** sont obtenus. Ils proviennent exclusivement d'une attaque du phosphore par les nucléophiles, ce qui peut s'expliquer, à la fois par l'accessibilité du phosphore (le phényle n'assure pas une protection stérique suffisante) et sa forte affinité pour l'oxygène.

Depuis ces travaux pionniers, seule l'équipe d'Higham a appliqué la réaction de quaternarisation par le méthyltriflate sur des binaphtylphosphiranes⁶⁴ (Schéma 44, (b)) mais aucun autre exemple d'ouverture n'a, à notre connaissance, été décrit.

(a) Wild, 1995



(b) Higham, 2011

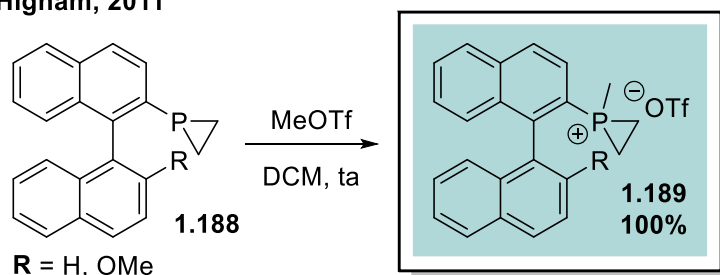


Schéma 43 : Exemple et réactivité de sel de phosphiraniums isolés

Malgré le peu de données reportées dans la littérature sur la réactivité de ces espèces cationiques, il ressort de ces études que deux sites électrophiles sont en compétitions lors d'une

⁶³ Hockless, D. C.; McDonald, M. A.; Pabel, M.; Wild, S. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 257 – 258.

⁶⁴ Ficks, A.; Martinez-Botella, I.; Stewart, B.; Harrington, R. W.; Clegg, W. and Higham, L. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8274 – 8276.

attaque nucléophile, le phosphore cationique et les carbones du cycle. Trois paramètres semblent pouvoir influencer sur cette compétition : la nature du nucléophile, sa dureté ou sa mollesse [l'attaque sur le phosphore semblant être favorisée dans le cas des nucléophiles durs, tels que les alcools ou les halogènes (Wild, Crews, Muhammad) et inversement dans le cas des nucléophiles plus mous (Kobayashi)], l'encombrement stérique autour du phosphore pouvant assurer un rôle de protection stérique (Erker, Kobayashi), et enfin la proximité lors d'une attaque intramoléculaire pouvant, là aussi, orienter l'attaque (Erker).

Armé de ces quelques informations, le laboratoire URCOM s'est attaqué à la problématique de l'ouverture C-centrée des sels de phosphiranium et a pu développer un processus efficace d'ouverture intermoléculaire par des anilines primaires et secondaires. L'essentiel de ces travaux préliminaires et antérieurs à ma contribution, à la fois sur la synthèse des sels de phosphiranium et sur leur ouverture, est présenté ci-après.

1.3.2.2. Synthèse de phosphiraniums

Un travail conduit au sein du laboratoire URCOM, initié lors de la thèse précédente de Julien Gasnot (2014-2017) s'est d'abord concentré sur l'accès aux sels de phosphiraniums et aux modulations structurales possibles permettant, dans la mesure du possible d'isoler et de caractériser, de nouvelles espèces. Ces variations se sont portées en grande majorité sur trois paramètres : 1) la nature de l'aryle porté par le phosphirane parent, paramètre demandant une modification en amont de la quaternarisation, lors de la synthèse du phosphirane précurseur, 2) la nature du groupement quaternarisant, en faisant varier l'agent de quaternarisation et enfin 3) la nature du contre-ion, de nouveau par variation du partenaire électrophile permettant la quaternarisation.⁶⁵

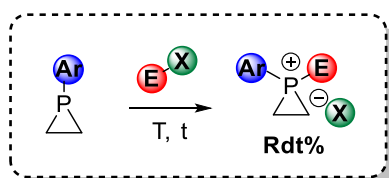


Schéma 44: Travaux du laboratoire

Afin d'étudier convenablement la réaction de quaternarisation et de comparer entre elles les différentes méthodes, la première étape a été de choisir un phosphirane modèle adéquat. Ce

⁶⁵ Gasnot, J. ; Botella, C. ; Comesse S. ; Lakhdar, S. ; Alayrac, C. ; Gaumont A.-C. ; Dalla, V. ; Taillier, C. *Synlett* **2020**, 31, 09, 883 – 888.

choix de phosphirane s'est basé sur plusieurs critères énoncés et argumentés ci-après. La tension de cycle, ainsi que la propension du phosphore à s'oxyder, ont forcé l'équipe à se diriger vers un composé possédant un équilibre subtil entre stabilité et réactivité. En effet, celui-ci devait être assez stable pour être manipulé, dans les conditions respectant les précautions d'usage imposées par la sensibilité des phosphines tertiaires (distillations et dégazages des solvants, manipulations sous gaz inerte, ...), mais aussi être capable de réagir dans des conditions douces lors de la formation des phosphiraniums d'intérêts. Au vu des informations de la bibliographie sur les phosphiranes (présentés dans le chap. 1.2.1.), l'équipe a choisi de se diriger vers un composé possédant un groupement aryle. Ainsi le choix initial s'est réduit à trois composés : le 1-phénylphosphirane **1.184**, le 1-mésitylphosphirane **1.190** et le 1-supermésitylphosphirane **1.176**. Parmi ces trois composés, le mésitylphosphirane **1.190** (Schéma 45) s'est avéré posséder les qualités requises, à savoir une synthèse courte et un juste équilibre entre stabilité et réactivité.

1.3.2.2.1. Alkylation

La réaction mise en place par Wild et Hockless a été reproduite sur le phosphirane modèle : 1-mesitylphosphirane **1.190**. Mis en présence de deux équivalents de méthyltriflate dans du dichlorométhane, le méthylphosphiranium **1.191** correspondant est obtenu en 1 heure à température ambiante avec un rendement supérieur à 95%, après évaporation de l'excès de méthyltriflate (Schéma 45, **(a)**).

Comme les autres cycles tendus à trois chaînons, le phosphiranium **1.191** est caractérisé par des déplacements chimiques en RMN¹H, ¹³C et ³¹P de très hauts champs ainsi que par de grandes constantes de couplage J_{P-C} et J_{P-H} . De plus, lorsqu'il est stocké à -20 °C et en l'absence totale d'eau et d'air, celui-ci s'est avéré être stable sur de longues périodes (plusieurs mois).

Les conditions de la réaction peuvent aussi être appliquées à des phosphiranes possédant des substituants simples sur le cycle carboné (Schéma 45, **(b)**) : ici des groupements méthyles **1.192a** et **1.192b**. Une fois de plus, d'excellents rendements sont obtenus pour les composés souhaités, **1.193a** et **1.193b**, qui se sont en revanche révélés assez instables.

Il a également été envisagé de faire varier le contre ion du phosphiranium. Pour cela le changement d'agent d'alkylation est apparu comme la méthode la plus évidente afin de s'affranchir d'une étape délicate de métathèse d'anions. Plusieurs agents alkylants ont été

essayés (MeOMs, MeOTs, MeI, ou encore (MeO)₂SO₂) mais seul le sel de Meerwein, Me₃OBF₄ a permis d'isoler le sel de phosphiranium **1.194** correspondant (Schéma 45, (c)).

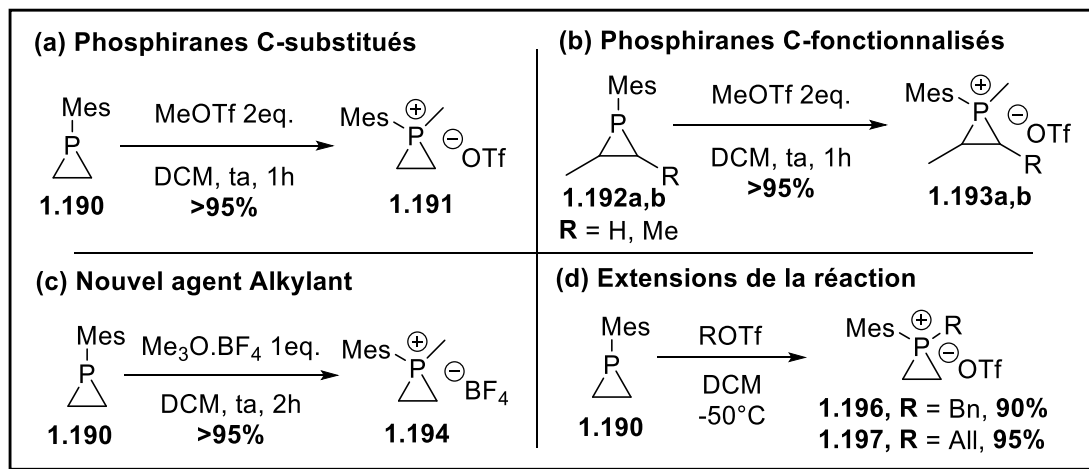


Schéma 45 : Synthèse d'une nouvelle bibliothèque de phosphiraniums

L'effort de diversification s'est ensuite poursuivi avec l'étude de la formation du 1-benzyl-1-mésitylphosphiranium **1.196** et du 1-allyl-1-mésitylphosphiranium **1.197**. La difficulté a été la formation des composés trifluorométhanesulfonates qui se sont avérés instables à température ambiante. Pour contourner ce problème, les réactions ont été réalisées en mode monotope (de l'alcool correspondant au phosphiranium) selon des conditions opératoires reportées par Corey et Helal,⁶⁶ en n'excédant pas une température de -30 °C (Schéma 45, (d)). Cette méthode a permis l'obtention des composés **1.196** et **1.197** avec d'excellents rendements de 90 et 95% respectivement.

1.3.2.2.2. Arylation

L'accès à des diarylphosphiraniums a également été étudiée. La réaction présentée ci-dessous est une adaptation de la réaction d'arylation électrophile développée sur une diphenylphosphine vinylique par Kondo, en 1999.⁶⁷ Un abaissement de la température s'est avéré nécessaire (de 140 °C à 80 ou 50 °C) pour limiter la dégradation des composés phosphiraniums plus sensibles. La réaction permet ainsi d'obtenir en 1 heure, trois nouveaux sels de phosphiraniums (Schéma 46).

⁶⁶ Corey, E.J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5675 – 5678.

⁶⁷ Hanamoto, T.; Kiguchi, Y.; Shindo, K.; Matsuoka, M.; Kondo, M. *Chem. Commun.* **1999**, 151 – 152.

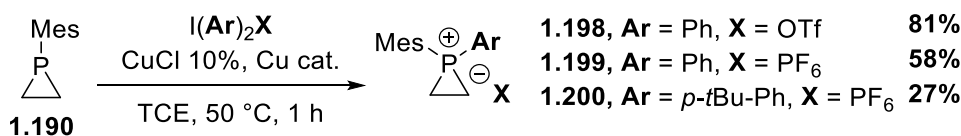


Schéma 46 : Synthèse de sel de diarylphosphiraniums.

On peut noter les différences notables de rendements, d'abord entre ces composés (**1.198** à **1.200**) et ensuite avec le méthylphosphiranium **1.191**, montrant des différences de stabilité entre ces différentes espèces diarylées et les espèces alkylées correspondantes. A l'inverse du phosphiranium méthylé, le composé **1.198** ne peut être stocké à -20 °C (sous atmosphère inerte), que pendant une période limitée n'excédant pas quelques semaines. Ces différences de rendements mettent en évidence deux facteurs importants pouvant influencer la stabilité des sels diarylés. La comparaison des deux premières réactions (**1.198** et **1.199**) montre que le contre-ion joue un rôle important, non seulement dans la formation du sel mais également sur sa stabilité. Le faible rendement d'obtention du composé *p*-*t*Bu-phényl **1.200** peut être imputé à plusieurs paramètres et notamment à la présence d'un groupe donneur par effet inductif sur l'aryle, qui déstabilise probablement le sel (surtout dans les conditions de la réaction, relativement drastiques pour de tels composés).

1.3.2.3. Réaction d'Ouverture C-Centree (ROCC)

1.3.2.3.1. Réaction avec le 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium 1.191

L'étude de l'ouverture par un nucléophile a été réalisée sur le 1-mésityl-1-méthylphosphiranium **1.191** modèle. En effet, ce dernier présente les mêmes atouts que le 1-mésitylphosphirane précurseur (cf. partie précédente) : une facilité d'accès d'une part, et une stabilité suffisante pour être manipulé sans craindre une dégradation trop rapide, d'autre part.

Comme évoqué précédemment, les phosphiraniums possèdent deux sites réactionnels concurrents pouvant réagir avec un nucléophile. Le Schéma 47 ci-dessous illustre les différents produits pouvant potentiellement être formés par réaction du 1-mésityl-1-méthylphosphiranium **1.191** avec un nucléophile. Une attaque sur l'un des carbones du cycle, comme attendue, conduit à la formation d'une phosphine acyclique β -fonctionnalisée **1.201a** (réaction visée). Une attaque sur le phosphore évolue, quant à elle, vers la formation de phosphines oxydées ouvertes, résultant d'un échange entre le nucléophile porté par le phosphore et l'eau présente dans le milieu réactionnel. L'oxyde de phosphine **1.202** résulte directement du produit de

l'ouverture P-centrée **1.201b**, et l'oxyde de phosphine **1.203** est formée par élimination d'éthylène.

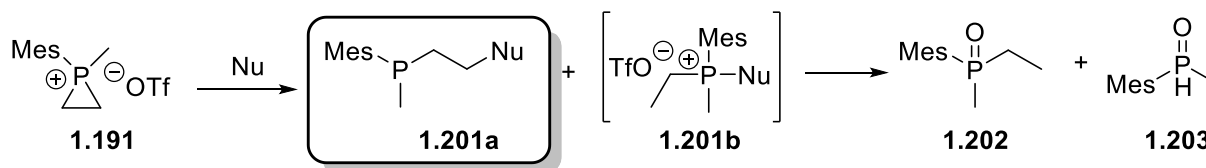


Schéma 47 : Composés pouvant être obtenus lors de la réaction du phosphiranium 1.191 et d'un nucléophile

Après plusieurs essais d'ouverture C-centrée en présence d'un grand nombre de nucléophiles, l'aniline **1.204** s'est révélée être le seul composé capable de réaliser la ROCC, et ce, avec une très bonne sélectivité. En effet, aucun composé provenant d'une attaque sur le phosphore n'est observé dans le brut réactionnel. La réaction optimisée est présentée sur le Schéma 48. L'aniline permet l'obtention du composé **1.205**, après 16 heures de réaction à 50 °C, avec un rendement de 84%.⁶⁸

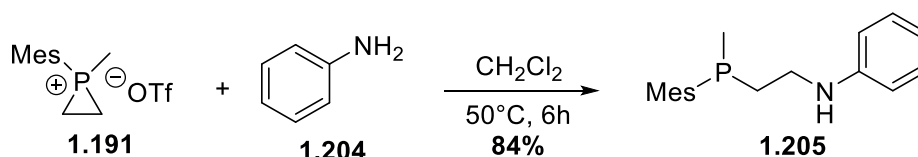


Schéma 48 : Réaction optimisée

Il est postulé que la réactivité singulière de l'aniline résulte de la combinaison d'un certain nombre de caractéristiques, telles que sa nucléophilie, son pKa, sa taille, Sur la base de ces observations, l'ouverture par une seconde famille de nucléophiles azotés, les hydroxylamines O-alkylées, possédant des propriétés comparables a été envisagée. Un premier essai d'ouverture du phosphiranium modèle avec la O-benzylhydroxylamine a permis de confirmer le potentiel de cette classe de nucléophile avec la formation du produit d'ouverture C-centrée attendu. Notons cependant que le rendement obtenu est plus faible qu'avec l'aniline (32% vs 84%), en raison d'une moins bonne sélectivité pour l'ouverture C-centrée (composés provenant d'une attaque P-centrée plus présents dans le brut réactionnel). Bien que modeste, ce premier résultat ouvre néanmoins des perspectives intéressantes.

Il est important de noter que la réaction d'ouverture C-centrée avec l'aniline **1.204** ne conduit pas directement à la β-amino phosphine ouverte **1.205** mais au protiofosphonium intermédiaire **1.207** (Schéma 49). Le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel, montre en effet un

⁶⁸ Gasnot, J. ; Botella, C. ; Comesse, S. ; Lakhdar, S. ; Alayrac, C. ; Gaumont, A.-C. ; Dalla, V. ; Taillier, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11769 – 11773.

signal large à -20 ppm. Cette forme laisse penser qu'un équilibre entre le protiophosphonium **1.207** et le protio-ammonium **1.206** est possible. En revanche, la présence de ce composé ammonium **1.206** n'a jamais pu être mise en évidence. De plus, cela nous permet de comprendre l'importance du pKa dans la réaction d'ouverture lors de la réaction avec un nucléophile protique. Une rapide filtration du brut réactionnel est réalisée en fin de réaction sur alumine basique pour libérer le composé **1.205** attendu, qui donne un signal bien résolu en RMN ^{31}P à -49 ppm.

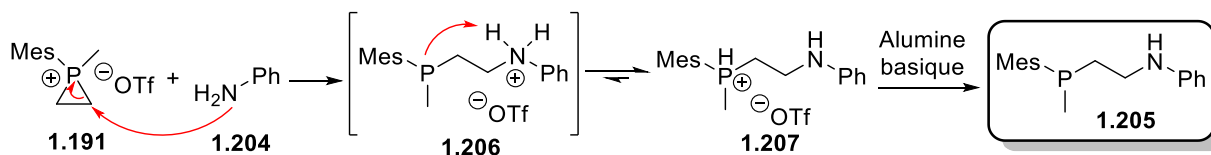


Schéma 49 : Mécanisme supposé de l'ouverture C-centrée du 1-mésityl-1-méthylphosphiranium

Les méthodes classiques d'analyses (CCM, RMN ^1H et ^{31}P) ont aussi montré la présence d'un second composé **1.208** minoritaire, possédant une structure proche du composé d'ouverture C-centrée. Une colonne chromatographique a permis de séparer les deux composés et de déterminer la nature de ce second produit. La présence d'un seul phosphore pour ce second composé **1.208** en RMN ^{31}P a tout d'abord brouillé les pistes, mais les intégrations en RMN ^1H ont permis de prouver qu'il s'agissait du produit di-alkylé de l'aniline. Celle-ci, après avoir ouvert une première molécule de phosphiranium peut ensuite réagir de nouveau avec une autre molécule cyclique et former le produit **1.208** (Schéma 50).

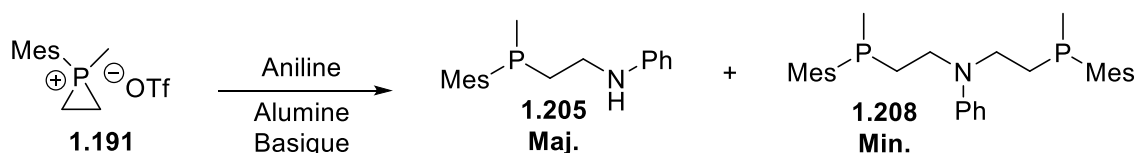


Schéma 50 : Formation du composé de di-addition **1.208**

Le ratio final entre les anilines mono et di-alkylées peut paraître surprenant si l'on considère que les amines secondaires sont plus nucléophiles que leurs homologues primaires. Ceci s'explique probablement par la présence du proton partagé par les atomes d'azote et de phosphore (**1.206** en équilibre avec **1.207**, Schéma 49) qui ralentit (mais n'inhibe pas) l'attaque nucléophile de l'amine secondaire sur les carbones du cycle.

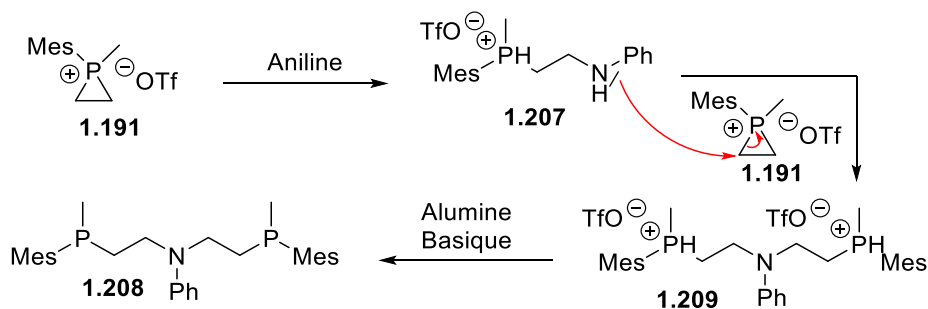


Schéma 51 : Mécanisme postulé de di-alkylation

La réaction a ensuite été étendue à différentes anilines (Schéma 52). Cette étude a permis de relever certaines tendances. Logiquement, lorsque l'aniline est activée (*p*-anisidine), le temps de réaction est réduit. En revanche, le rendement est plus faible dû à une perte de sélectivité de l'attaque C-centrée. Les anilines encombrées, telle que la mésitylaniline, allongent le temps de réaction. Les anilines désactivées (*m*-ditrifluorométhyl et *p*-nitro) augmentent le temps de réaction et diminuent drastiquement la formation du composé de di-alkylation. L'utilisation d'anilines secondaires (N-substituées), telle que la *N*-méthylaniline, permet de prévenir la formation des composés de di-addition.

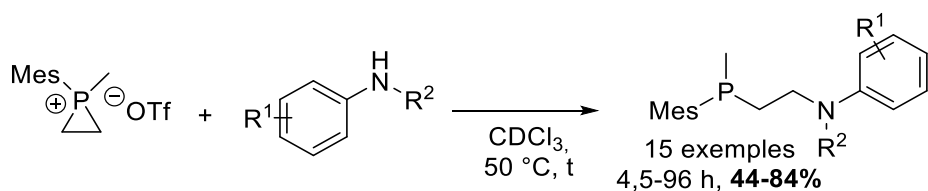


Schéma 52 : Réaction d'anilines substituées avec le 1-mésityl-1-méthylphosphiranium triflate

1.3.2.3.2. Réaction avec d'autres phosphiraniums synthétisés

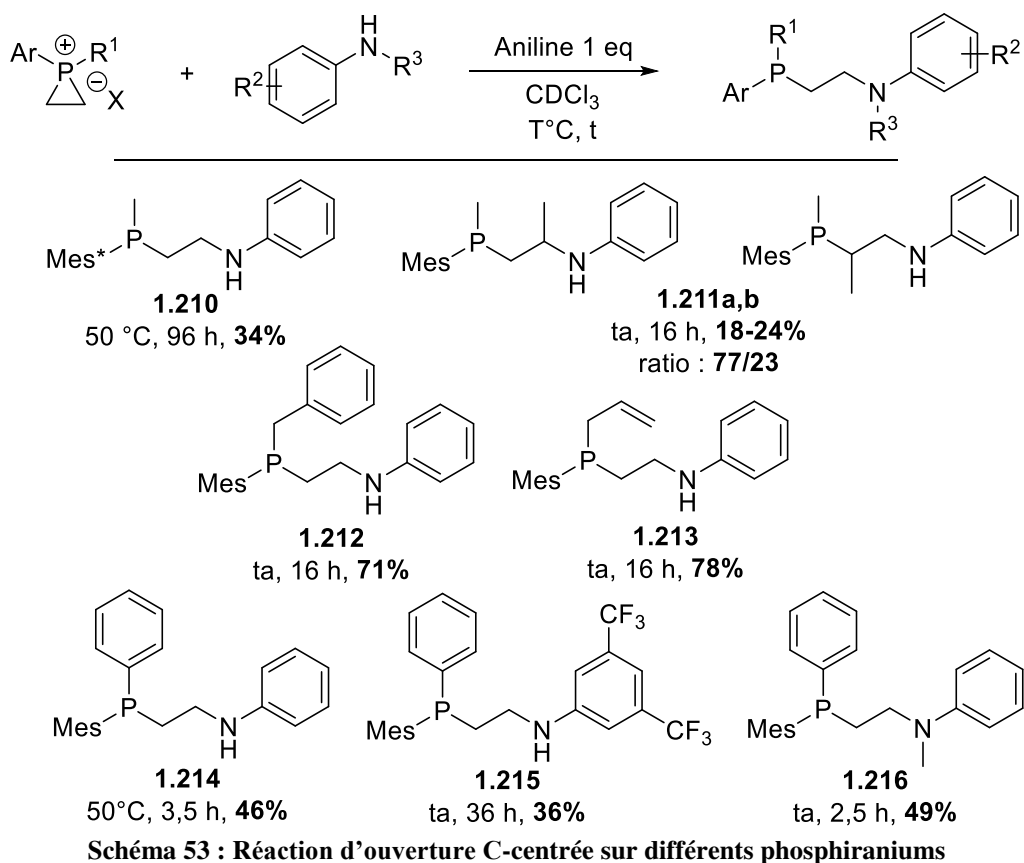
La réaction a ensuite été étendue aux autres phosphiraniums synthétisés. Le Schéma 53, ci-dessous regroupe les résultats de la ROCC obtenus avec l'aniline ou la *N*-méthylaniline à partir de phosphiraniums qui diffèrent du modèle par le groupement aryle, le cycle carboné ou encore le groupement quaternarisant.

Le composé **1.210** est issu de la réaction entre le supermésitylphosphiranium et l'aniline **1.204**. La conversion n'est complète qu'après 96 heures, montrant que ce phosphiranium est moins réactif dû au fort encombrement stérique. De plus, le rendement plus faible qu'en présence du modèle **1.191** (34% vs 84%), malgré une conversion complète, montre que le composé se dégrade significativement au fil du temps dans les conditions de la réaction. Notons que la réaction a également été effectuée avec le phénylphosphiranium (50 °C, 1 h) mais conduit uniquement au composé d'ouverture P-centrée **1.202**.

La réaction avec le phosphiranium mono-méthylé sur le cycle carboné **1.192a** conduit à la formation, avec de faibles rendements (allant de 18 à 24%), de deux composés régioisomères : l'un résultant d'une attaque de l'aniline sur le carbone non substitué **1.211b**, et l'autre provenant de l'attaque sur le carbone portant le méthyle **1.211a**. Contrairement au résultat logiquement attendu dans une réaction de S_N2 , c'est ce dernier composé qui est majoritaire (77/23).

Les phosphiraniums benzyl **1.196** et allyl **1.197** ont eux aussi été engagés avec l'aniline. La réaction nécessite 16 heures pour atteindre une conversion complète mais est réalisable à t.a., montrant que ces deux espèces sont plus réactives que le phosphiranium méthyle **1.191**. De plus, les composés d'ouverture C-centrée **1.212** et **1.213** sont obtenus avec de bons rendements (respectivement 71 et 78%) approchant celui du composé modèle (84%). Les groupements allyl et benzyl semblent donc « déstabiliser » subtilement la structure : pas assez pour compromettre leur manipulation, mais suffisamment pour les rendre plus réactifs. Ces rendements légèrement inférieurs, qui reflètent probablement cette réactivité électrophile accrue, sont liés à une proportion légèrement plus importante de produit d'addition P-centrée.

Le phosphiranium di-arylé **1.198** permet l'obtention des composés **1.214**, **1.215** et **1.216** avec des rendements plus faibles, compris entre 36 et 49%. Ceux-ci peuvent être expliqués par une stabilité plus faible du phosphiranium **1.198**, liée à la présence conjointe des deux groupements aryles sur le phosphore qui ajoute probablement une tension supplémentaire au cation déjà assez instable. Un suivi de l'essai en présence de la 3,5-ditri-fluorométhylaniline montre que la réaction peut, à l'instar des phosphiraniums benzylique **1.196** et allylique **1.197**, être effectuée à température ambiante. Le produit désiré **1.215** n'est isolé qu'avec un faible rendement de 36%. Ces observations confirment une très nette augmentation de la réactivité qui est malheureusement largement transposée sur le phosphore. La balance réactivité/sélectivité qui penchait pour la C-sélectivité dans les cas précédents est maintenant équilibrée. Ce profil de réactivité est confirmé par le résultat obtenu en présence de la N-méthylaniline, qui donne une conversion complète après 2,5 heures seulement de réaction mais un rendement modeste de 49%. Celui-ci est toutefois le meilleur des 3 obtenus dans cette série et il confirme les attributs des anilines secondaires : une meilleure nucléophilie et un encombrement stérique supérieur à l'aniline parente contribuant à une réaction plus rapide, plus C-sélective et évitant la formation de produits de di-addition.



1.3.2.3.3. Réaction d'ouverture avec deux équivalents de phosphiranium

La synthèse de composés type P_2N_x a ensuite été étudiée. Cette courte étude avait pour but de démontrer certaines possibilités synthétiques à partir des phosphiraniums et de leur ouverture C-centrée par l'aniline. En effet, si le motif $R_2P-CH_2-CH_2-NR_2$ présente déjà un intérêt certain en tant que potentiel ligand pour la chimie organométallique, il semblerait que les ligands tétradentates type P_2N_2 le soient encore davantage en raison de leurs multiples sites de coordination et de leur moindre accessibilité.⁶⁹

Afin de démontrer l'intérêt de la réaction de ROCC développée dans ce contexte, l'obtention du composé de di-alkylation **1.208 a**, dans un premier temps, été optimisée. La

⁶⁹ (a) Cooper, M. K. ; Duckworth, P. A. ; Hambley, T. W. ; Organ, G. J. ; Henrick, K. ; McPartlin, M. ; Parekh, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1067 – 1073. (b) Cagnolini, A. ; Ballard, B. ; Engelbrecht, H. P. ; Rold, T. L. ; Barnes, C. ; Cutler, C. ; Hoffman, T. J. ; Kannan, R. Katti, K. ; Jurisson, S. S. *Nuclear Medicine and Biology* **2011**, 38, 63 – 76. (c) Bennett, J. ; Rae, A. D., Salem, G. ; Ward N. C. ; Waring, P. ; Wells, K. ; Willis, A. C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 234 – 243. (d) Jung, M. ; Atoh, M. ; Kashiwabara, K. ; Fujita, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2051 – 2057. (e) Scanlon, L. G. ; Tsao, Y.-Y. ; Toman, K. ; Cummings, S. C. ; Meek, D. W. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1215 – 1221.

réaction de l'aniline **1.204** et de deux équivalents de phosphiranium **1.191** a permis une augmentation du ratio mono/di-addition de 93/7 à 60/40. Un essai complémentaire, à partir du composé ouvert isolé **1.205**, a curieusement conduit à un faible ratio de 80/20 en faveur du produit mono-alkylé après 3 jours de réaction. C'est finalement la méthode « monotope » consistant à ajouter au milieu réactionnel le deuxième équivalent de phosphiranium **1.191** après 6 heures de réaction qui a donné le meilleur résultat avec un ratio considérablement augmenté de 38/62 en faveur de l'aniline di-alkylée (Schéma 54).

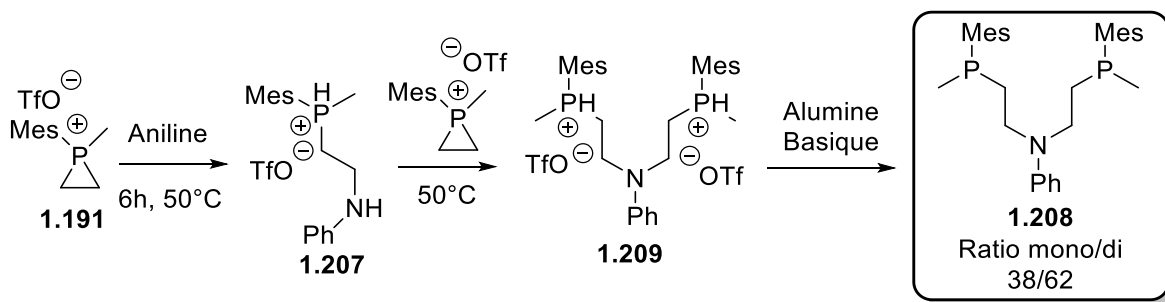


Schéma 54 : Di-alkylation de l'aniline par réaction avec le phosphiranium modèle

La synthèse de composés polydentates a ensuite logiquement été étudiée. Il a été décidé d'utiliser des composés de type « di-anilines », tels que **1.217** et **1.218**, (Schéma 55), afin de valoriser les connaissances déjà acquises par le laboratoire. Après une optimisation de la réaction avec le composé **1.217** (1,3-aminobenzène), il a été montré que la méthode donnant le meilleur résultat est, là aussi une réaction monotope. C'est-à-dire la formation du phosphiranium **1.191** suivi de l'ajout *in situ* de 0,5 équivalent de « di-aniline » après consommation complète du phosphirane de départ. La réaction est portée à 50°C pendant 16 heures et permet d'obtenir les produits **1.219** et **1.220** avec des rendements très honorables de 72 et 41% respectivement (Schéma 55).

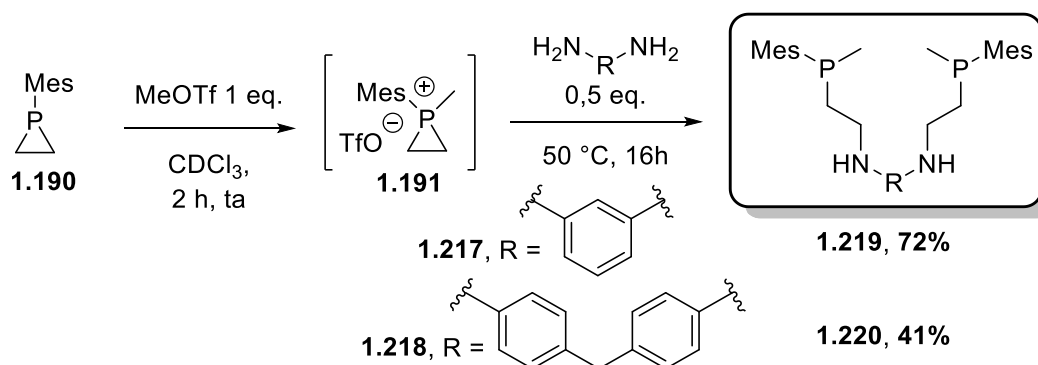


Schéma 55 : Synthèse de composés polydentates à partir de « di-aniline »

1.3.2.4. Conclusion

Au cours de ces travaux, il a donc été montré que le défi de l'ouverture C-centrée des sels de phosphiraniums pouvait être relevé avec des nucléophiles judicieusement choisis. La découverte de la sélectivité élevée de l'aniline pour la ROCC a permis d'étudier la réactivité de ces sels peu communs sous un nouvel angle et d'ouvrir une nouvelle voie pour la synthèse de β -amino phosphines.

De plus, le succès vis-à-vis de la synthèse d'une plus grande gamme de phosphiraniums a permis de pousser plus loin notre connaissance de la réaction. En effet, un bon nombre de modifications a pu être apporté à ces espèces, tel que la variation de l'aryle porté par le phosphore ou du groupement quaternarisant. Ainsi, il est possible de déduire certaines règles empiriques simples qui régissent la sélectivité de la réaction : la protection stérique autour du phosphore, afin de limiter l'oxydation de celui-ci mais surtout de prévenir d'une attaque du nucléophile, semble être le paramètre essentiel. En contrepartie, si celle-ci devient trop importante (superméthylphosphiranium) la réactivité baisse, prolonge le temps de réaction et ainsi, augmente le risque de dégradation du sel.

Bien que l'utilisation de nouveaux groupements quaternarisants semble généralement déstabiliser le phosphiranium, les composés tels que l'allyl et le benzylphosphiranium répondent très bien à la réaction d'ouverture C-centrée. En effet, ils permettent d'obtenir les composés issus de la ROCC correspondants avec de très bons rendements et semblent plus réactifs que leur homologue méthylé.

Cette étude a aussi permis une meilleure connaissance des différents composés rencontrés lors des étapes de synthèse, et il est intéressant de noter que leur présence dans les bruts est facilement appréciable par RMN ^{31}P (Schéma 56). Ainsi, lors des étapes de cyclisation (phosphine vers phosphirane) et de quaternarisation (phosphirane vers phosphiranium) la disparition et la formation des espèces dans le milieu sont relativement faciles à suivre. Lors de la réaction d'ouverture, la disparition du signal du phosphiranium est généralement utilisée comme indicateur de l'avancement de la réaction car le signal du protiofosphonium n'est pas toujours visible. Enfin, après passage sur alumine les signaux du composé ouvert et du produit de di-addition (quand il est présent) sont visibles autour de -45 ppm.

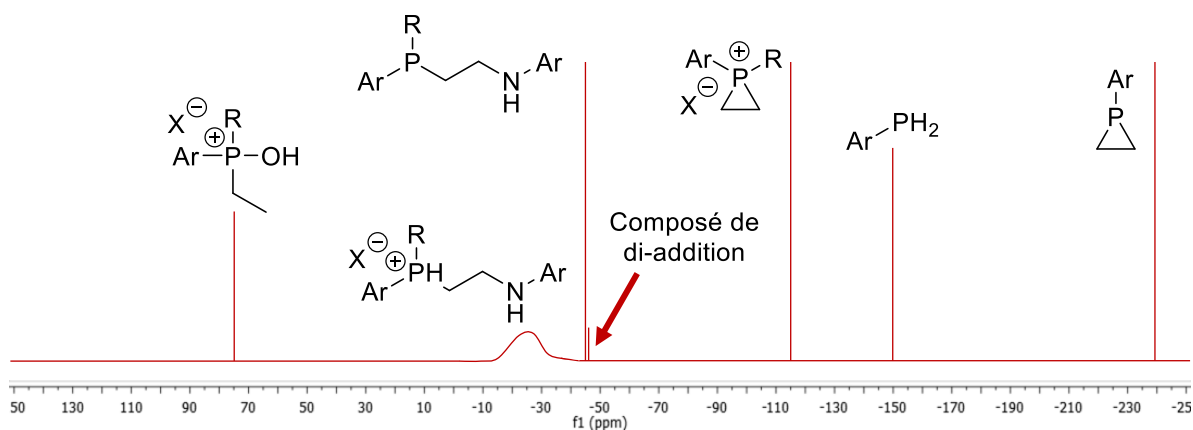


Schéma 56 : Déplacements RMN ³¹P des différents types de composés rencontrés lors de notre étude

Les travaux réalisés par le laboratoire ont ainsi permis de révéler une réactivité inédite des ions phosphiraniums. Au-delà de son originalité méthodologique, les exemples de phosphines tertiaires mixtes (P^{III}m) synthétisées démontrent que la chimie des ions phosphiraniums présente également de réels atouts d'un point de vue synthétique.

1.4. Bilan sur les méthodes de synthèse de P^{III}m

Pour conclure sur ce chapitre dédié à la synthèse des P^{III}m, il convient de souligner quelques éléments mettant en avant les points forts et points faibles des principales méthodes décrites. La formation de P^{III}m par création de liaison C-P (Schéma 57, (a)) est la méthode générale la plus répandue. L'utilisation d'un phosphore nucléophile permet de fonctionnaliser la phosphine primaire avec une large gamme d'alcane. En revanche, la chimiosélectivité n'est contrôlée que par le contrôle de la stœchiométrie. De plus, cette voie de synthèse ne permet pas l'arylation et les substrats phosphines utilisées sont assez limités en nombre. L'hydrophosphination de composés insaturés est très étudiée, notamment en catalyse métallique, et possède de ce fait de nombreux avantages : régiospécificité, chimiosélectivité, stéréosélectivité, un grand nombre de partenaires réactionnels et une économie d'atomes. Seule l'addition Markovnikov semble lui faire défaut. Enfin, l'utilisation d'un phosphore électrophile, et notamment d'un substrat oxazaphospholane, permet un contrôle de la stéréosélectivité intéressant et une gamme de partenaires réactionnels assez large, malgré une absence de groupement fonctionnel.

L'utilisation d'une coupure de liaison C-P pour la formation de P^{III}m (Schéma 57, (b)) est une méthode assez limitée. En effet, malgré une étude pointue sur le passage de P^{III} à P^{II} permettant une connaissance poussée sur cette réaction, l'obligation de synthétiser la P^{III}

adéquate, afin de couper par la suite une liaison, complique l'accès à la P^{II} souhaitée. Bien que prometteuse, l'utilisation de la tri(cyanoéthyl)phosphine pour fonctionnaliser une phosphine est trop peu étudiée pour se prononcer.

Enfin, la déprotonation sélective d'un groupement méthyle est l'une des seules à permettre l'accès rapide à un grand nombre de composés P^{III}m possédant des substituants fonctionnalisés, ainsi qu'ultérieurement fonctionnalisables. Il reste tout de même encore des études possibles, notamment sur la nature de la phosphine de départ (diversification de l'aryle et des groupements méthyles). Enfin, la ROCC des phosphiraniums développée au laboratoire permet l'obtention de P^{III}m β-aminées dont l'un des groupements (R') est facilement modulable. Il reste tout de même encore un certain nombre de limites telles que la synthèse parfois délicate du phosphirane parent, un faible nombre de substrats disponibles ou encore la nature du nucléophile pouvant effectuer la ROCC.

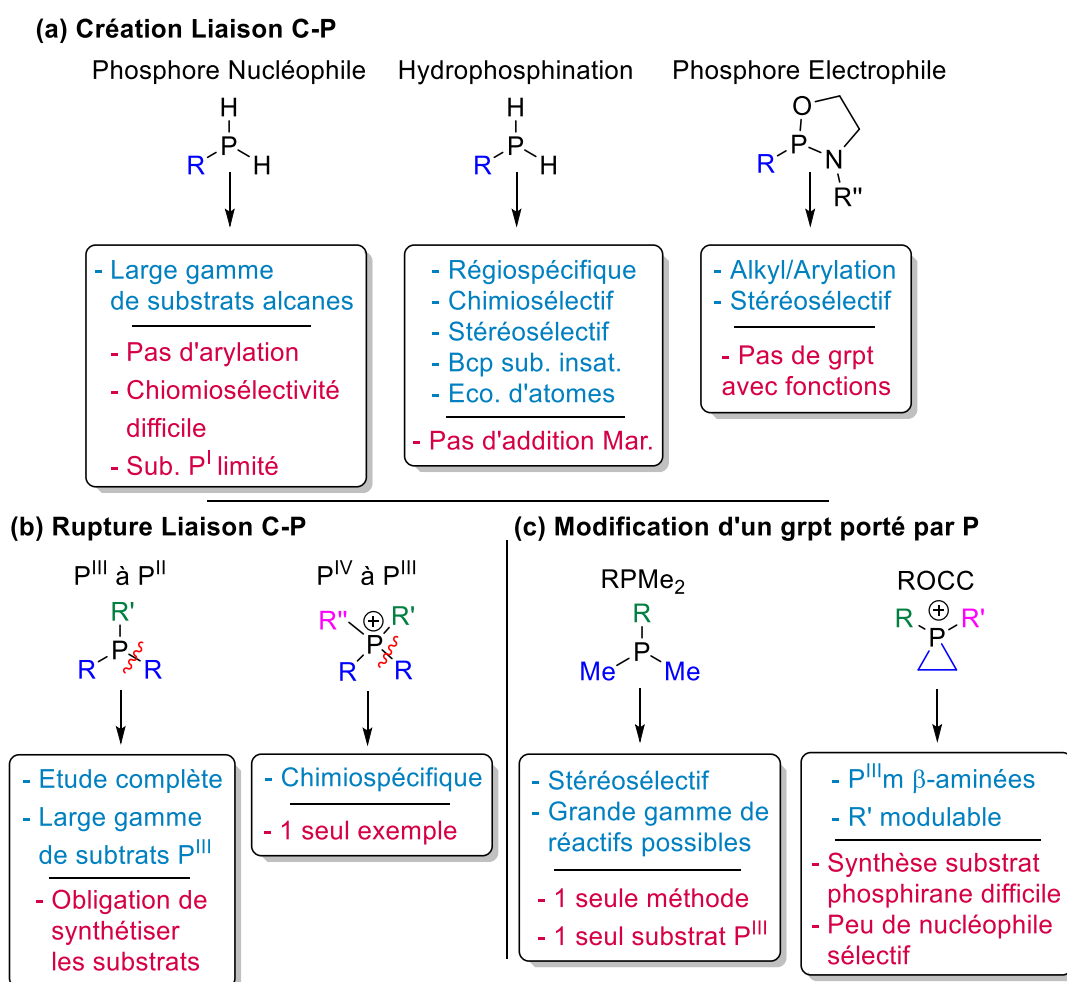


Schéma 57 : Synthèses des différentes méthodes de préparations de P^{III}m

Il est donc intéressant de relever la grande diversité des méthodes de synthèse des P^{III}m et de ce fait la large gamme de composés accessibles. En revanche, certaines limites persistent :

les substrats de départ sont peu variés (notamment au niveau de l'aryle porté par la phosphine : Ph) et assez peu de méthodes permettent l'obtention de P^{III}m possédant des groupements fonctionnalisés.

Les résultats préliminaires obtenus jusqu'alors par la ROCC des ions phosphiraniums sont prometteurs et les succès des réactions d'ouvertures régiosélectives C-centrées permettent un accès rapide, facile et inédit à des phosphines tertiaires asymétriques β -fonctionnalisées. Cette approche, bien qu'encore peu développée semble pouvoir permettre, à terme, de lever plusieurs des verrous énumérés ci-dessus, et ainsi proposer une certaine complémentarité avec les méthodes existantes. Elle constitue, en outre, une méthode de synthèse convergente permettant une modulation rapide (via l'étape de quaternarisation ou d'ouverture) des profils stéréoélectroniques des phosphines formées.

Chapitre II :
Synthèse et
Réactivité des Ions
Phosphiranium en
Chimie Polaire

Ce premier chapitre relatif à mes travaux de thèses, traite de l'étude des phosphiraniums, de leur formation à partir des phosphiranes jusqu'à leur réactivité au travers de la ROCC pour la formation de P^{III}m β -fonctionnalisées.

Au cours de ce chapitre, les réactions de quaternarisation et les ROCCs sont étudiées en comparaison avec les réactions de références (présentées dans le chapitre précédent) représentées ici sur le Schéma 58. Le phosphirane 2.1 ainsi que le phosphiranium 2.2 sont les composés modèles utilisés dans les nouvelles réactions et divers essais lors des études présentées dans ce manuscrit. Ces composés ont été choisis pour leur accessibilité et leur bonne stabilité, relative à ce genre d'espèces.

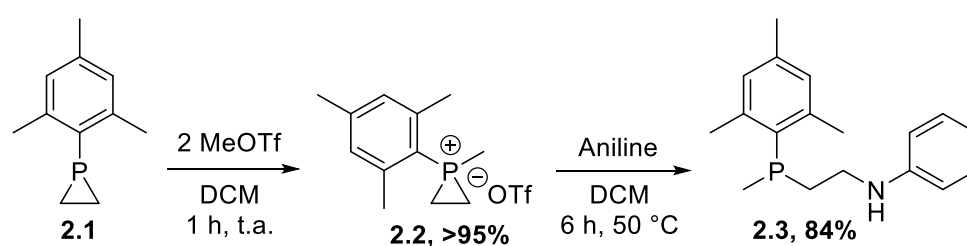


Schéma 58 : Synthèse modèle

Ce chapitre est divisé en 3 parties. La première traite de l'optimisation de la synthèse du phosphirane modèle, matière première indispensable à la réalisation du projet ainsi que du développement et de l'extension de cette synthèse à de nouveaux arylphosphiranes. La variation du groupe quaternarisant, permettant l'accès et l'étude de nouveaux phosphiraniums et leur réactivité vis-à-vis de la ROCC constitue la deuxième partie. Enfin, la dernière partie s'intéresse à nos travaux et recherches sur l'élargissement de la gamme des phosphiraniums synthétisables, des partenaires nucléophiles capables de réaliser la ROCC, et l'étude préliminaire d'une réaction d'agrandissement de cycle.

2.1. Synthèse et réactivité de phosphiranes

2.1.1. Synthèse de phosphiranes : état de l'art

La première équipe à avoir synthétisé et décrit un phosphirane est celle de Wagner en 1967⁷⁰. Au cours des années qui ont suivies cette découverte et la caractérisation de ce premier phosphirane, plusieurs équipes ont mis au point de nouvelles synthèses permettant notamment de diversifier les structures accessibles.

Parmi ces méthodes, figurent des stratégies de contractions de cycle ou de cyclisations, au cours desquelles une ou plusieurs liaisons C-P et/ou la liaison C-C sont créées. Les approches par contraction de cycles sont relativement moins développées et davantage limitées en termes de diversité structurale, comme l'illustre la méthode développée par Satgé⁷¹ qui utilise un hétérocycle silylé à 5 chaînons comme précurseur (Schéma 59, (i)). En comparaison, les approches par cyclisation sont nettement plus répandues et, de ce fait, reposent sur un panel assez large de substrats et de réactivités. Deux méthodes présentant une modularité intéressante se distinguent. Les deux s'appuient sur la création des deux liaisons C-P au cours du processus. La première, développée par Mathey *et al.*⁷², exploite la chimie des phosphinidènes métalliques (équivalents phosphorés des carbènes) et permet l'obtention d'une gamme assez large de phosphiranes par modulation du partenaire oléfinique (Schéma 59, (ii)). Il est à noter que, dans ce cas, les phosphiranes complexés au métal sont obtenus, nécessitant une étape supplémentaire de décomplexation, parfois délicate. La deuxième voie utilise la réactivité nucléophile des anions dérivés des phosphines primaires (Schéma 59, (iii)).

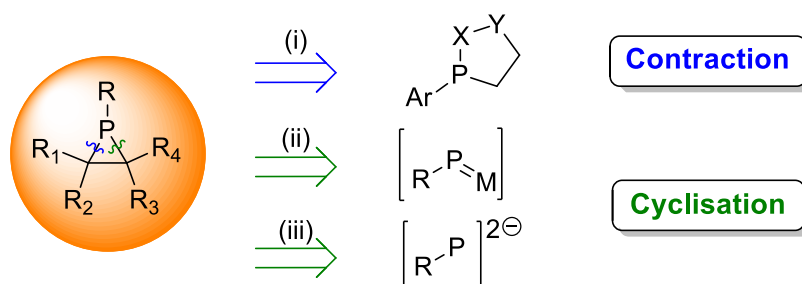


Schéma 59 : Précurseurs de phosphiranes

⁷⁰ Wagner, R. I.; Freeman, L. D.; Goldwhite, H.; Rowsell, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5, 1102 – 1104.

⁷¹ Andriamizaka, J. D.; Escudié, J.; Couret, C.; Satgé, J., *Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1982**, 12, 3, 279 – 286.

⁷² Marinetti A.; Mathey, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 16, 4700 – 4706.

La voie de synthèse (iii) sur le Schéma 59 ci-dessus est celle qui a été choisie par le laboratoire au vu des possibilités de modulation qu'elle présente. En effet, elle devrait permettre d'accéder de façon directe à une gamme assez variée de phosphiranes, substitués ou non sur les carbones du cycle, tout en modulant le groupe porté par le phosphore. De plus, elle a été étudiée et utilisée à diverses reprises depuis sa découverte, divulguant un ensemble précieux d'informations et offrant un assez grand nombre de variations possibles. Les plus importantes sont présentées ci-dessous dans le Schéma 60.

La première méthode de synthèse d'un phosphirane (Schéma 60, (a)) selon cette voie a été décrite par Wagner et al. en 1967⁷¹ avec deux équivalents de phosphure de sodium **2.4** en présence de 1,2-dichloroéthane (DCE) dans l'ammoniac à -78 °C. L'attaque du phosphure sur le DCE forme une phosphine primaire, qui est déprotonée par le deuxième équivalent de phosphure, entraînant la cyclisation. La réaction fournit le phosphirane **2.5** non substitué avec un rendement de 74%.

En 1974, l'équipe de Denney propose la première modification importante de cette synthèse, apportant son lot de modulations (Schéma 60, (b)). En effet, elle propose la première synthèse de phosphirane P-substitué. Cette fois-ci le phosphure opérant la première attaque nucléophile est formé *in situ* par l'action de la base (amidure de sodium) présente dans le milieu. Elle modifie aussi quelque peu le bis-électrophile en remplaçant les atomes de chlore nucléofuges par des groupements mésylates et ouvre ainsi de nouvelles possibilités de synthèses.⁷³

En 1985, Oshikawa et Yamashita⁷⁴ publient leurs travaux sur la synthèse d'arylphosphiranes (Schéma 60, (c)), non ou peu substitués sur les carbones du cycle. Ils font réagir une arylphosphine (mesityl = 2,4,6-triméthylphenyl **2.8** ou supermesityl = 2,4,6-tritertbutylphenyl **2.9**) avec l'éthylène ditosylate et du *n*-butyllithium dans le THF anhydre et comparent deux protocoles légèrement différents. La voie 1 consiste à ajouter un équivalent de base à une solution d'arylphosphine primaire pour former le phosphure de lithium et faire réagir cette espèce avec le bis-électrophile. Une fois la phosphine secondaire **2.10** formée, un second équivalent de base est ajouté pour permettre la cyclisation. Dans la suite de ce manuscrit, nous appellerons ce type de protocole : fractionné. En parallèle, ils montrent aussi qu'il est possible

⁷³ Denney, D. B. ; Shih, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 317 – 319.

⁷⁴ Oshikawa, T.; Yamashita, M. *Synthesis* **1985**, 03, 290 – 291.

de directement additionner les deux équivalents d'organolithien sur la phosphine avant d'ajouter l'électrophile. Ce second protocole sera dit direct.

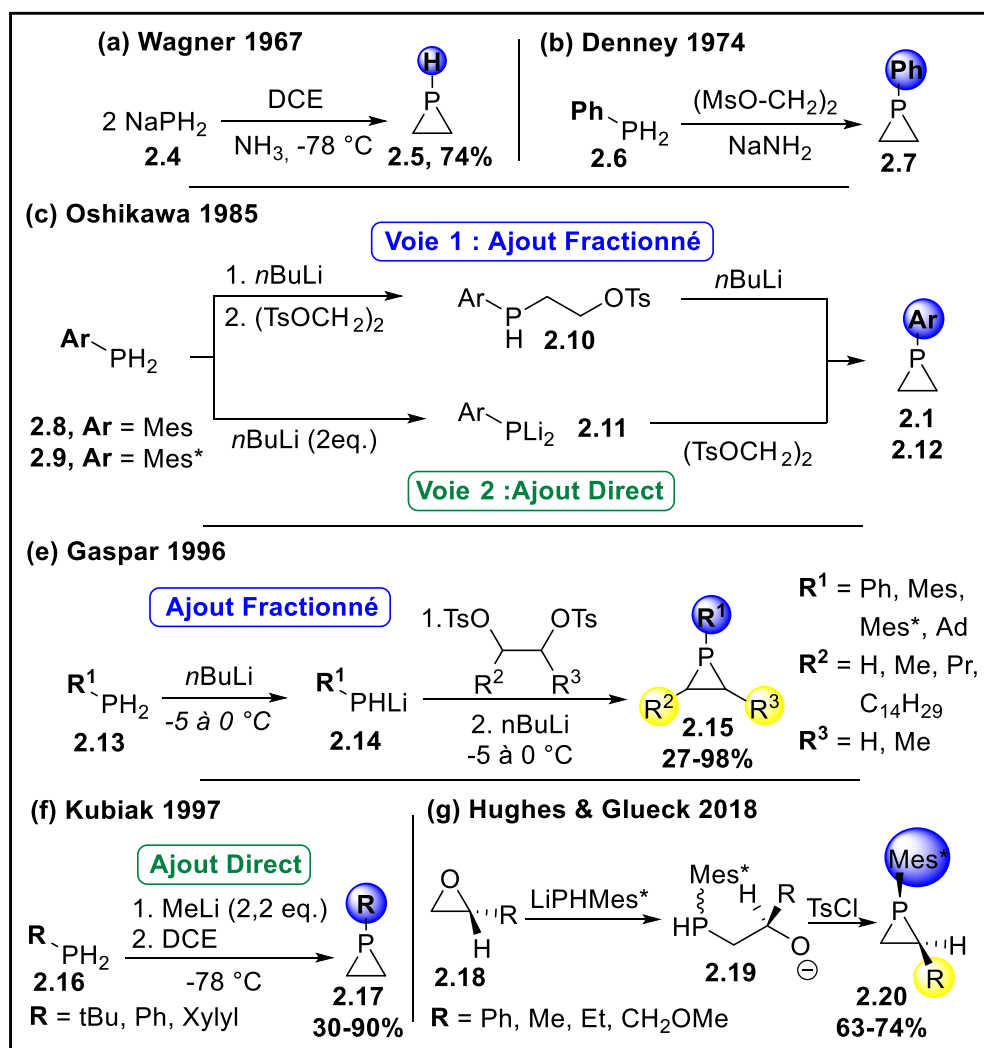


Schéma 60 : Evolution des synthèses de phosphiranes par double substitution

L'équipe de Gaspar⁷⁵ s'est, quant à elle, inspirée de la méthode de synthèse fractionnée en apportant quelques modifications assez importantes (Schéma 60, (d)). Les ajouts (de la base et de l'électrophile di-tosylate) sont réalisés entre -5°C et 0°C et les temps de contacts sont allongés, ajustés en concordance avec le résultat des suivis par RMN ^{31}P , de chacune des étapes. Elle parvient par cette méthode à synthétiser un grand nombre de phosphiranes **2.15** (dont les rendements sont compris entre 27 et 98%) et dont les carbones sont substitués. Kubiak (Schéma 60, (f)),⁷⁶ de son côté, décrit une méthode de synthèse par ajout direct des réactifs avec de

⁷⁵ Li, X. ; Robinson, K. D. ; Gaspar, P. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 22, 7702 – 7710.

⁷⁶ Mézailles, N. ; Fanwick, P. E. ; Kubiak C. P. *Organometallics* **1997**, 16, 1526 – 1530.

légères variations. Il revient au premier bis-électrophile (DCE), et remplace le *n*-butyllithium par le méthyllithium.

Très récemment, Hughes et Glueck ont développé une nouvelle approche permettant la synthèse de phosphiranes C-monosubstitués à partir de la supermésitylphosphine (Schéma 60, (g)).⁷⁷ Pour cela, ils s'inspirent d'une méthode développée par Yoshifuji.⁷⁸ Ils utilisent un époxyde **2.18** comme source de di-électrophile en présence du supermésitylphosphure de lithium. La première attaque ouvre l'époxyde conduisant à un alcoolate **2.19**, qui forme, *in situ*, un tosylate avec le TsCl injecté dans le milieu. Celui-ci est ensuite déplacé intramoléculairement par la phosphine puis déprotone le protiphosphiranium formé. Il est à noter que, bien que cette dernière méthode semble très prometteuse pour l'accès à des phosphiranes substitués sur le(s) carbone(s) du cycle, le nombre d'exemples décrits avec des rendements intéressants d'un point de vue synthétique reste encore assez limité (4 exemples, 63-74%).

Toutes ces synthèses ont permis au cours des dernières décennies, moyennant quelques aménagements des conditions opératoires, l'obtention de divers phosphiranes par différentes équipes. On peut citer notamment les binaphtalèn-2-ylphosphiranes, stables à l'air (comme leurs phosphines précurseurs) synthétisés par l'équipe d'Higham,⁶⁵ selon la méthode de Kubiak, ou encore le 4,4'-bis(phosphiran-1-yl)biphényle de Sinyashin *et al.*⁷⁹ formé par la méthode fractionnée d'Oshikawa. Cependant, malgré leurs atouts, ces différentes variantes de la même synthèse révèlent la nature "capricieuse" de cette réaction, liée en grande partie à l'instabilité des réactifs et intermédiaires mis en jeu (phosphine de départ, phosphine secondaire intermédiaire, phosphirane formé, base lithiée, ...).

Au début de l'étude, le laboratoire a opté pour la méthode fractionnée d'Oshikawa pour la synthèse du phosphirane modèle. Si bien souvent, de très bons rendements en mésitylphosphirane ont pu être obtenus, la méthode s'est toutefois avérée souffrir de sérieux problèmes de reproductibilité. Une première étude visant à comprendre et solutionner ces

⁷⁷ Muldoon, J. A. ; Varga, B. R. ; Deegan, M. M. ; Chapp, T. W. ; Eördögh, A. M. ; Hughes, R. P. ; Glueck, D. S. ; Moore, C. E. ; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5047 – 5051.

⁷⁸ Yoshifuji, M. ; Toyota, K. ; Inamoto, N. *Chem. Letters* **1985**, 441 – 442.

⁷⁹ Ganushevich, Y. S. ; Miluykov, V. A. ; Sinyashin, O.G. *Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 1606 – 1607.

complications pour permettre l'accès aux substrats de façon fiable et répétable a donc été entreprise. Cette optimisation est présentée dans la partie suivante.

2.1.2. Optimisation de la synthèse du phosphirane modèle

La première partie de ce travail a donc eu pour objectif d'optimiser les conditions utilisées dans la synthèse du mésitylphosphirane modèle. En effet, bien que la voie de synthèse initialement utilisée ait été décrite dans la littérature, des inconvénients majeurs (solvants secs et dégazés, rendements aléatoires ne dépassant pas 60%, ...) subsistaient. De plus, la sensibilité de certains produits, y compris pour la préparation de la phosphine primaire parente, rendait les étapes correspondantes peu répétables. Il a donc paru indispensable de revisiter la stratégie d'accès aux phosphiranes, afin d'améliorer notre rendement en matière première et ainsi pouvoir étudier les phosphiraniums et leur ouverture de manière plus efficace.

2.1.2.1. Synthèse de la phosphine primaire

La synthèse initiale de la phosphine primaire (Schéma 61) comprend deux étapes sensibles nécessitant des précautions opératoires rigoureuses. Dans une première étape, la substitution des atomes de chlore du PCl_3 par le réactif de Grignard **2.21** conduit à un mélange d'halogénophosphines **2.22**, qui sont, sans séparation préalable, directement réduites, dans une deuxième étape, en phosphine **2.23** par LiAlH_4 . L'isolement de cette phosphine primaire se fait par distillation directe du brut réactionnel. La sensibilité de celle-ci et la faible quantité parfois obtenue rendent cette manipulation difficile et la formation de la phosphine oxydée est fréquemment observée au cours de cette opération. L'optimisation de cette séquence s'est donc concentrée sur ces deux points.

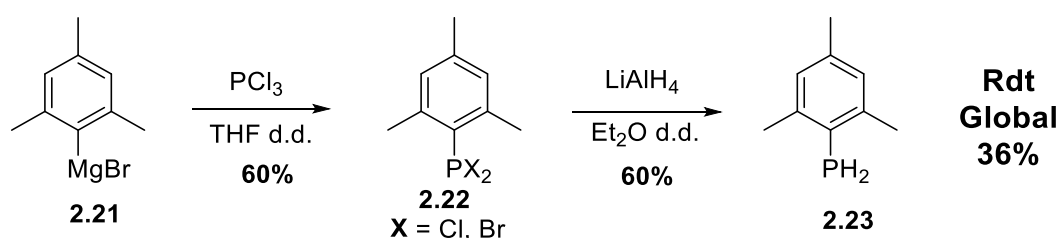


Schéma 61 : Synthèse initialement opérée au laboratoire

La première étape qui permet d'introduire le groupe phosphoré a tout d'abord été modifiée. Afin de pouvoir s'affranchir des étapes de distillation et dégazage des solvants (d.d.),

l'introduction d'un groupement phosphonate, moins sensible, a été envisagée. La réaction d'addition du réactif de Grignard sur le trichlorure de phosphore a donc été abandonnée au profit d'une réaction de S_NAr radicalaire, proposée par Montchamp *et. al.*⁸⁰ Ils démontrent qu'en présence d'un large excès de mésitylène (5 eq.) et un ajout goutte à goutte de dialkylphosphite, il est possible d'introduire sélectivement un seul motif phosphonate sur l'aryle en présence d'oxyde de manganèse (IV) et d'une quantité catalytique (5 mol%) d'acétate de manganèse (II) (Schéma 62, Equation (1)). Les essais ont été réalisés avec les diméthyl **2.25** et diéthyl phosphites **2.26** et, bien que le premier permette l'obtention du phosphonate **2.27** avec un bon rendement (80%), le second conduit au produit souhaité **2.28** avec un rendement supérieur de 95%. D'après les auteurs, la réaction passe par un mécanisme radicalaire mais ils ne font aucune proposition à ce sujet. En revanche, ils présentent leur système $MnO_2/Mn(OAc)_2$ comme un substitut moins onéreux du $Mn(OAc)_3$.⁸¹ Le Schéma 62 propose un mécanisme de formation du phosphonyl **2.29** basé sur cette affirmation. Une réaction d'oxydo-réduction en présence d'acide (le solvant de la réaction est l'acide acétique) entre le MnO_2 et Mn^{2+} (Schéma 62, Equation (2)) mène à la formation de l'espèce réactive Mn^{3+} . C'est cette dernière qui, en présence d'acétate, réagit avec le phosphite **2.26** pour former le radical phosphonyl **2.29** (Schéma 62, Equation (3)) qui s'additionne sur l'aryle pour former l'arylphosphonate **2.28** (Schéma 62, Equation (4)). La réaction requiert peu de précautions particulières (même si, d'après les auteurs, celle-ci donne de meilleurs résultats sous atmosphère inerte) et le produit final est bien moins sensible que les phosphines halogénées **2.22** (Schéma 3).

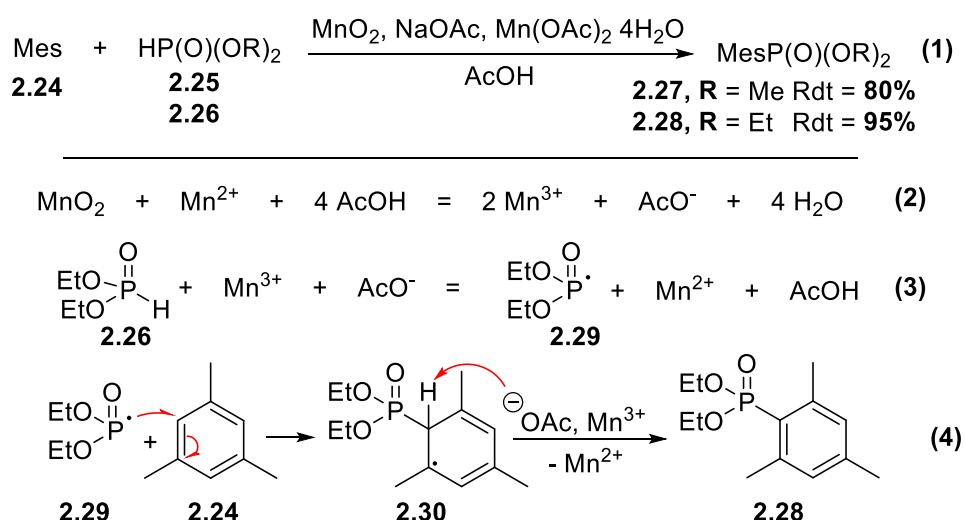


Schéma 62 : Formation du phosphonate et mécanisme proposé pour la formation du radical phosphonyl

⁸⁰ Berger, O.; Montchamp, J.-L.; *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12385 – 12388.

⁸¹ Fisher, H. C.; Berger, O.; Gelat, F.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1199 – 1204.

La formation de la phosphine primaire **2.23** est alors effectuée par réduction du phosphonate **2.28** avec LiAlH_4 . Comme évoqué précédemment, la phosphine peut être isolée par distillation, mais cette méthode peut entraîner l'oxydation d'une partie, voire de la totalité, du produit. L'optimisation de cette étape s'est donc portée sur la recherche d'une nouvelle méthode d'isolement permettant de récupérer directement la phosphine, sans nécessiter une étape supplémentaire de purification (entraînant systématiquement son oxydation). Plusieurs traitements connus pour ce type de réduction ont donc été essayés. Un traitement aqueux simple ne permet pas une séparation satisfaisante des phases et conduit à un mélange composé principalement d'oxydes. Un traitement basique conduit au même résultat. Le traitement dit de « Fieser », consistant à traiter le brut successivement par une portion d'eau, une portion de soude et trois portions d'eau, conduit à la conversion complète de la phosphine en oxyde de phosphine correspondante. En revanche, l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique (20% massique), suivie d'une extraction à l'éther,⁸² permet d'obtenir de très bons rendements (94%) en phosphine primaire **2.23** et ce, de façon répétable. De plus, compte tenu du degré de pureté obtenu, il est désormais possible de s'affranchir de l'étape de distillation à ce stade.

Les deux étapes consécutives et le nouveau rendement global pour l'obtention de la mésitylphosphine sont présentés sur le Schéma 63 ci-dessous.

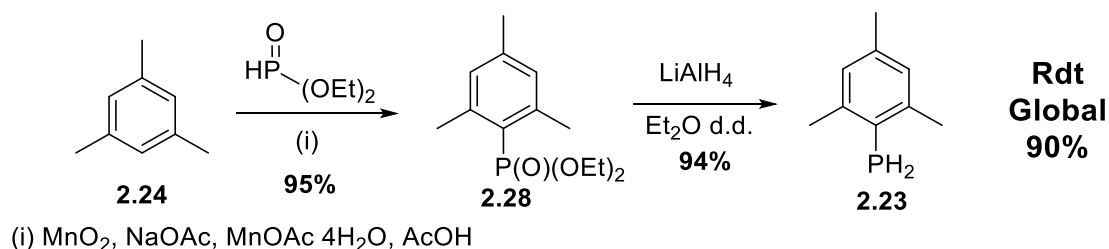


Schéma 63 : Synthèse optimisée de la mésitylphosphine 2.23

La réussite de cette optimisation a permis l'obtention de la mésitylphosphine **2.23** avec, non seulement une bien meilleure répétabilité, mais aussi avec un rendement global supérieur (90% au lieu de 36%). Ce gain est lié d'une part à la formation de composés intermédiaires moins sensibles (Phosphonate / Magnésien - Halogénophosphine) et, d'autre part, à un traitement plus répétable lors de la formation de la phosphine. Le succès de l'optimisation de ces deux étapes nous a ensuite permis d'étudier de manière plus approfondie la dernière réaction de cette courte synthèse, à savoir la cyclisation.

⁸² Cowley, A. H. ; Norman, N. C. ; Pakulski, M. *Inorg. Synth.* **1990**, 27, 235 – 240.

2.1.2.2. Optimisation de la Réaction de Cyclisation

L'étape de formation du cycle phosphoré s'est incontestablement avérée l'étape la plus délicate à mettre en œuvre et la moins reproductible. Le schéma général et les éléments clés de cette étape sont rappelés sur le Schéma 64 ci-dessous. Pour rappel, la réaction met en jeu la double substitution d'un bis-électrophile par une phosphine primaire en présence de deux équivalents de base. Afin de favoriser la réaction intramoléculaire (cyclisation), et non les réactions intermoléculaires (pouvant notamment engendrer de la polymérisation), la majorité des protocoles sont réalisés dans des conditions relativement diluées, à des concentrations n'excédant pas $5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

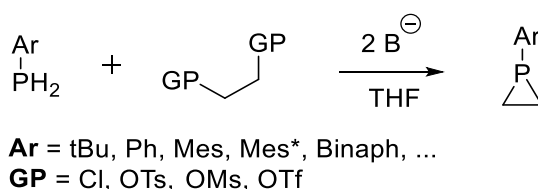


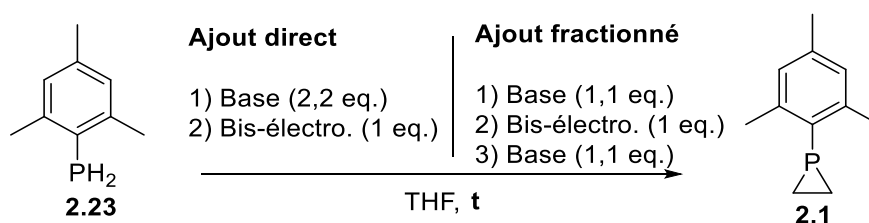
Schéma 64 : Méthode générale de synthèse de phosphiranes simples par substitution nucléophile

Pour l'optimisation, nous nous sommes inspirés des précédents bibliographiques (§ 2.1.1.) et la variation de plusieurs paramètres tels que la nature de la base, le bis-électrophile, la température, la dilution et le type d'ajout (direct ou fractionné) de la base ont été effectués. Le Tableau 1 suivant présente une sélection des résultats les plus représentatifs, en fonction des principaux paramètres testés pour l'optimisation de la cyclisation.

L'entrée **1** montre le rendement moyen, à savoir 18%, obtenu selon la méthode fractionnée d'Oshikawa⁷⁴ précédemment utilisée au laboratoire. La majorité des protocoles récents, tels que ceux décrits par Higham⁶⁵ et Kubiak⁷⁷, sont généralement effectués à -78°C . La réaction a donc été testée dans ces conditions (Entrée **2**). Le rendement obtenu, de 21%, est encore nettement insuffisant. La voie directe (Entrées **3** et **4**) a elle aussi été essayée à -10 et -78°C sans plus de succès (8% et 7% de rendements respectivement).

Les partenaires réactionnels ont alors été variés afin de définir si certaines associations de réactifs pourraient être bénéfiques. Notre meilleur essai a donc été reproduit, cette fois en substituant le *n*-BuLi par le MeLi (Entrée **5**). Il est à noter que ces deux bases lithiées sont respectivement utilisées en solution dans l'hexane et l'éther, ce qui peut modifier leur degré d'agrégation et donc leur réactivité. Une diminution significative du rendement est obtenue avec le MeLi (4% vs 21% avec *n*-BuLi, entrée 2). Le bis-électrophile di-tosylé a ensuite été

remplacé par le dichloroéthane qui présente plusieurs avantages tels que son accessibilité ou encore son état liquide dans les conditions standards. Le traitement en fin de réaction est également facilité puisque le DCE qui n'aurait pas réagi peut être facilement éliminé par simple évaporation. Les réactions en présence du DCE et des bases *n*-BuLi (Entrée 6) et MeLi (Entrée 7) ont été testées et la deuxième a permis d'obtenir un excellent rendement de 87%. Ce couple base/bis-électrophile semblant être plus performant, une modulation des autres paramètres (température, mode d'addition) a été réalisée. Ainsi, alors que la méthode fractionnée à -78°C donne cette fois-ci de moins bons résultats (15%, Entrée 8), la méthode directe a permis de former le phosphirane aux deux températures avec des rendements élevés (jusqu'à 87%, Entrées 7 et 9). Pourtant, l'utilisation répétée de ces deux protocoles tend à montrer que celui à -10 °C est plus reproductible donnant régulièrement des rendements autour de 60%, alors que la méthode à -78°C produit des rendements pouvant varier de 10% à 87%.



Entrée	Base	Température d'ajout	Electrophile	Ajout	Rdt* (%)
1	<i>n</i> BuLi	-10 °C	diOTs	Fractionné	18
2	<i>n</i> BuLi	-78 °C	diOTs	Fractionné	21
3	<i>n</i> BuLi	-10 °C	diOTs	Direct	8
4	<i>n</i> BuLi	-78 °C	diOTs	Direct	7
5	MeLi	-78 °C	diOTs	Fractionné	4
6	<i>n</i> BuLi	-78 °C	DCE	Direct	4
7	MeLi	-78 °C	DCE	Direct	34 (87)
8	MeLi	-78 °C	DCE	Fractionné	15
9	MeLi	-10 °C	DCE	Direct	66 (87)

*rendement moyen (meilleur rendement obtenu)

Tableau 1 : Sélection représentative des résultats

A ce stade, nous nous sommes interrogés sur le rôle du cation lithium dans le processus de cyclisation (assistance ou inhibition). Quelques essais complémentaires (Tableau 2) pour essayer d'évaluer son influence ont donc été réalisés. La substitution directe de la phosphine, en l'absence de base, a en premier lieu été envisagée. A cette fin, un bis-électrophile plus réactif, l'éthylène ditriflate **2.33** a été préparé comme présenté dans le Schéma 65. Il a ensuite été testé dans la cyclisation mais aucune conversion de la phosphine n'a été observée (Entrée 1).

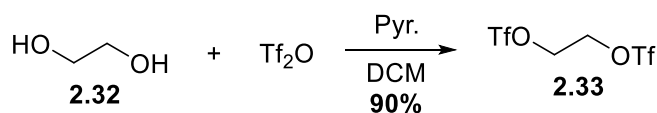


Schéma 65 : Synthèse du l'éthylène ditriflate 2.33

Afin d'évaluer l'influence du contre-ion, les bases NaH et NaHMDS ont ensuite été testées. La comparaison des pKa des phosphines primaires (~25-35) et des deux bases (respectivement 35 et 26), permet d'envisager la déprotonation. Si la première (Entrée 2) ne permet pas de former le phosphirane, malgré la disparition de la phosphine, la seconde (Entrée 3) ne permet pas de convertir la phosphine. Des essais fractionnés avec deux bases différentes ont également été essayés, mais ceux-ci (Entrée 4, *t*-BuOK et 5, NaHMDS) n'ont pas, ou très peu, permis de former le phosphirane. La première base (*t*-BuOK), choisit d'après l'un des protocoles décrit par Hughes,⁷⁸ ne permet pas du tout de consommer la phosphine. En revanche, la réaction en présence du NaHMDS, consomme la phosphine mais seule une très petite quantité de phosphirane est obtenue (4%). Au vu des résultats de ces derniers essais, il est difficile de tirer une conclusion claire sur le rôle du cation associé à la base, d'autant que les bases mises en jeu dans ces essais sont moins fortes que les organolithiens précédemment utilisés.

<i>Entrée</i>	<i>Base</i>	<i>Température d'ajout</i>	<i>Electrophile</i>	<i>Ajout</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	-	-10 °C	diOTf	-	-
2	NaH	-78 °C	DCE	Direct	0
3	NaHMDS	-78 °C	DCE	Direct	-
4	MeLi/ <i>t</i> BuOK	-78 °C	DCE	Fractionné	0
5	MeLi/NaHMDS	-78 °C	DCE	Fractionné	4

Tableau 2 : Résultats de cyclisation lors de l'utilisation de base non lithiées

Les conditions retenues pour la synthèse du mésitylphosphirane modèle **A** sont présentées dans le Schéma 66 ci-après :

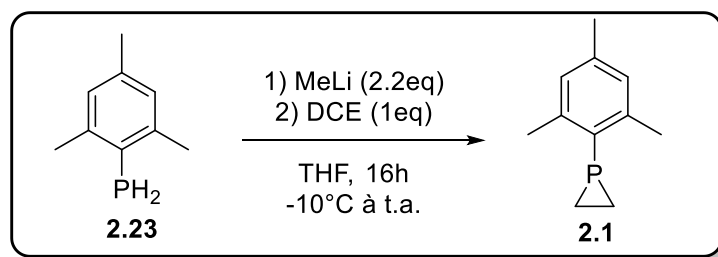


Schéma 66: Synthèse du phosphirane modèle 2.1

Finalement, il a été possible d'obtenir une synthèse plus répétable, fiable et efficace permettant l'obtention du phosphirane **2.1** en 3 étapes avec de bons rendements à chaque étape et un rendement global de 64%. A partir de ces résultats, la synthèse d'une gamme plus étendue de phosphiranes a pu être entreprise.

2.1.3. Synthèse et réactivité de nouveaux arylphosphiraniums

2.1.3.1. Synthèses d'arylphosphiranes précurseurs

L'objectif central de notre travail étant l'étude de la réaction d'ouverture C-centrée des phosphiraniums, nous nous sommes donc, à ce stade, intéressés à la diversification des substrats et, en particulier, à la synthèse d'une gamme plus étendue de phosphiranes. Les phosphiranes sont des espèces connues pour être relativement instables et sujettes à des réactions de fragmentations ou des réarrangements. Afin de limiter ces problèmes d'instabilité, la présence de groupes volumineux, permettant la délocalisation du doublet du phosphore, s'est souvent avérée déterminante comme le montre le travail de Keller.⁸³ La synthèse de phosphiranes portant des substituants aryls encombrés sur le phosphore a donc été envisagée. Outre un gain de stabilité en série phosphirane, il est attendu que ces groupements volumineux fournissent également une protection stérique autour du phosphore cationique lors de l'ouverture des phosphiraniums correspondants par un nucléophile. En revanche, notons que ces deux options (encombrement stérique et délocalisation) réduisent la réactivité du doublet non-liant du phosphore (déjà relativement faible), ce qui pourrait compromettre l'étape de quaternarisation permettant d'accéder aux sels de phosphiraniums. En fonction des résultats qui seront obtenus, il est prévu d'introduire des groupes fonctionnels (électro-donneurs ou électro-attracteurs) sur le groupe P-aryl afin d'ajuster la stabilité et/ou la réactivité des espèces, aux différents stades de la séquence.

2.1.3.1.1. Supermésitylphosphirane

Dans un premier temps, afin de maximiser l'encombrement stérique autour du phosphore, la synthèse du supermésitylphosphirane (le 2,4,6-tritertbutylphénylphosphirane) **2.35**, déjà réalisée au laboratoire, a été reproduite avec les modifications décrites dans la partie précédente. Seule l'étape de cyclisation est reprise ici car la phosphine précurseur **2.34**, bien qu'onéreuse, est commerciale. La réaction, présentée dans le Schéma 67 ci-dessous, permet d'obtenir le phosphirane correspondant **2.35** avec un excellent rendement (97% au lieu de 50%

⁸³ Gaston, J. J. ; McCosker, P. M. ; Yu, H. ; Keller, P. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**, 33, 10, e4110

avec les conditions initialement utilisées). Il est à noter que le rendement est même supérieur à celui obtenu en série mésityl (97% au lieu de 87%), vraisemblablement dû à une plus grande stabilité du produit et à une réactivité accrue du phosphore correspondant (dûe à un effet donneur des *tert*-butyles, supérieur à celui des méthyles).

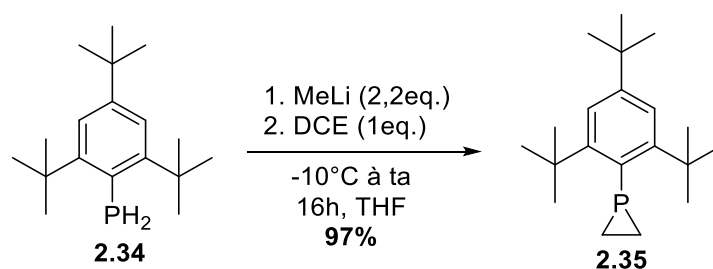


Schéma 67 : Formation du supermésitylphosphirane 2.35

Suite à l'annonce du fournisseur de la suppression de la supermésitylphosphine à la vente, il a été décidé de développer la synthèse complète du supermésitylphosphirane. Plusieurs voies d'introduction de l'atome de phosphore sur le squelette supermésityle ont été envisagées et sont présentées dans le Schéma 68. En premier lieu, une réaction de triflation du composé **2.36**, dans l'optique de réaliser un couplage pour introduire le motif phosphoré, a été testée (Schéma 68, (a)). Malheureusement, celle-ci ne permet pas la formation complète du supermésityltriflate **2.37**, et ce, même avec des temps de réactions rallongés et des températures plus élevées. Il est de plus difficilement isolable dû à sa relative instabilité. Cette méthode a donc été mise de côté. La présence au laboratoire du bromosupermésitylène **2.38** a permis d'envisager deux autres approches. La première (Schéma 68, (b)) a été la formation du phosphonate **2.39** via une réaction de couplage pallado-catalysée mais aucune réaction n'a pu être observée. La formation d'un réactif de Grignard **2.40** (Schéma 68, (c)), mis en présence de PCl_3 afin de former un mélange de composés Mes^*PX_2 **2.41** (où $\text{X} = \text{Cl}$ ou Br) a été mise en place, mais aucun composé recherché n'a pu être mis en évidence.

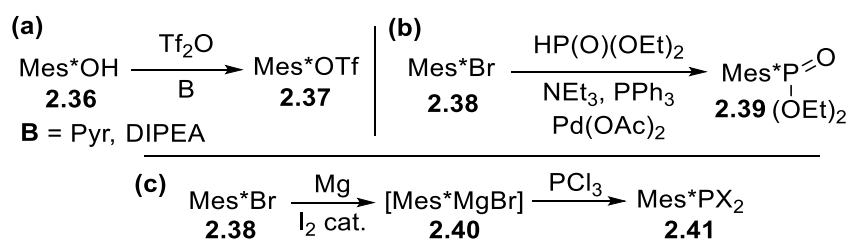


Schéma 68 : Tentatives d'introduction du phosphore sur le squelette supermésityle

Il est à noter, que la méthode de Montchamp,⁸¹ précédemment utilisée en série mésityl à partir du mésitylène (§ 2.1.2.1.), a, elle aussi, été envisagée mais le coût élevé du supermésitylène a empêché sa mise en place au laboratoire.

Par manque de temps, les essais dans cette direction n'ont pu être poursuivis. Néanmoins, il paraîtrait pertinent de tester une dernière méthode, basée sur les travaux récents de Shintani⁸⁴ (Schéma 69). L'objectif de cette réaction est de contrebalancer la baisse de réactivité liée à l'encombrement stérique par une augmentation de la nucléophilie du phénol. La base faible (Pyridine ou DIPEA, Schéma 68, (a)), généralement présente pour déprotoner l'oxonium triflé, serait donc remplacée par une base forte (*n*-BuLi) capable de déprotoner directement le phénol, générant un phénolate intermédiaire qui devrait être plus réactif vis-à-vis de l'anhydride triflique.

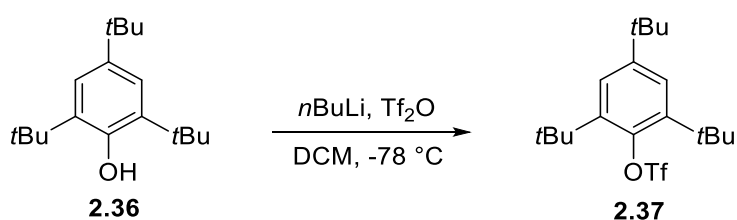


Schéma 69 : Synthèse du supermésityltriflate 2.37 en présence de base forte

2.1.3.1.2. Naphtyl et biphénylphosphirane

La préparation de phosphiranes présentant une plus grande délocalisation du doublet du phosphore a ensuite été envisagée. Le choix des groupements aryls à introduire a été défini en se basant sur les travaux de l'équipe d'Higham, décrivant la synthèse de binaphtylphosphiranes **2.38** et **2.39** (Figure 4, (a)) qui ont démontré (comme les phosphines primaires parentes) une bonne stabilité à l'air. Ainsi, cinq nouveaux phosphiranes cibles, comportant les motifs naphtyl (Np) ou biphényl (Bp), ont été définis. Pour les deux premiers candidats, le 2-naphtylphosphirane **2.40a** et l'*o*-biphénylphosphirane **2.40b** (Figure 4, (b)), la position du phosphore par rapport aux cycles a été calquée sur les composés de Higham. En revanche, pour les trois suivants, le 1-naphtylphosphirane **2.40c**, le *m*-biphénylphosphirane **2.40d** et le *p*-biphénylphosphirane **2.40e**, (Figure 4, (c)) il a été décidé de moduler la position du phosphore par rapport aux cycles.

⁸⁴ Tsuda, T. ; Kawakami, W. ; Choi, S.M. ; Shintani, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 8057 – 8061.

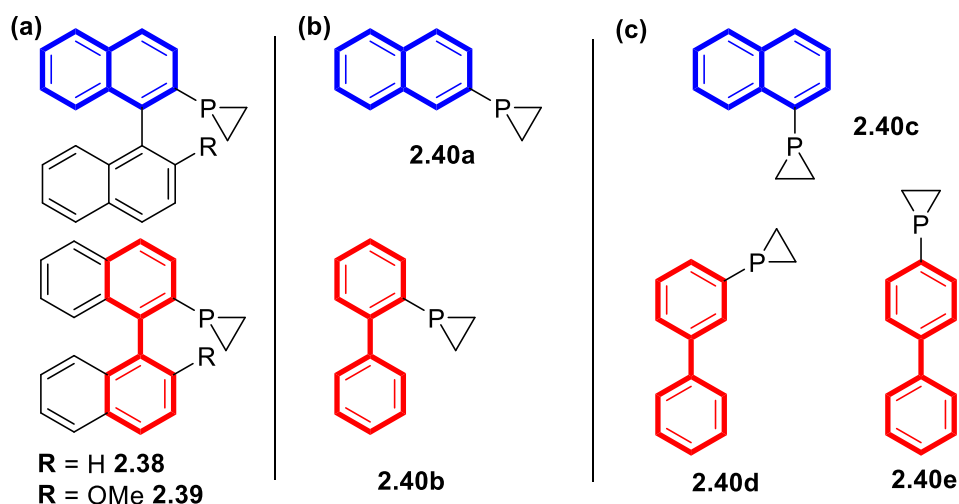


Figure 4 : Présentation des nouveaux arylphosphiranes cibles

La synthèse des arylphosphines primaires correspondantes a d'abord été entreprise. Si la méthode de Montchamps *et al.*⁸¹ (Schéma 70, Eq. (1)) permet l'introduction sélective d'un groupement phosphonate sur le mésitylène, l'obtention d'un mélange de régiosomères est à prévoir dans le cas du naphthalène ou du biphenyle. La première étape de la synthèse a donc été remplacée par une séquence triflation/couplage pallado-catalysé (Schéma 70, Eq. (2)) pour la formation régiosélective des précurseurs arylphosphonates.

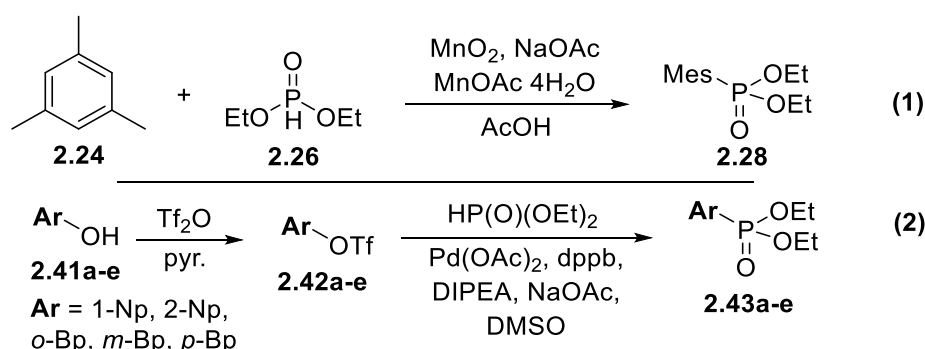
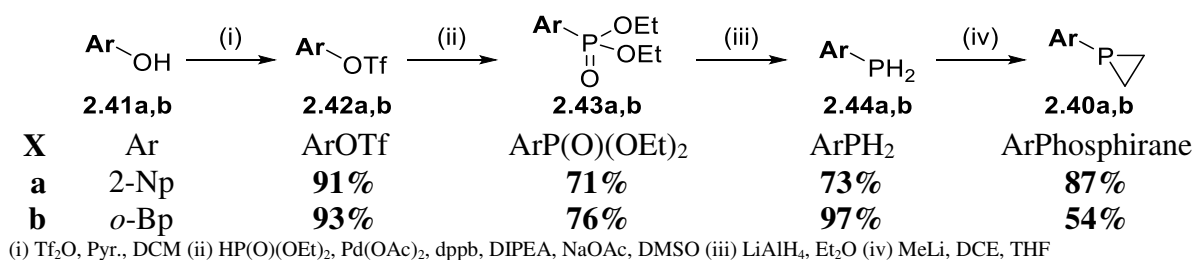


Schéma 70 : Comparaison de deux méthodes d'introduction d'un motif phosphonate

La première étape de triflation sur les deux premiers substrats phénoliques (Schéma 71, **2.41a** et **2.41b**) permet l'obtention respectives des composés **2.42a** et **2.42b** avec d'excellents rendements (91 et 93%). La couplage pallado-catalysé, permettant l'introduction du motif phosphonate, conduit aux composés recherchés, **2.43a** et **2.43b**, de manière répétable et efficace (respectivement 71 et 76%). La suite de la synthèse, à savoir les étapes de réduction et de cyclisation, est la même que celle utilisée pour le mésitylphosphirane (§ 2.1.2.1. et 2.1.2.2.). Les résultats obtenus sur les composés **2.44a,b** et **2.40a,b** (87% et 54% de rendements respectivement lors de l'étape de cyclisation) confirment que la séquence mise au point peut être étendue à d'autres composés que le mésitylphosphirane **2.1**.

Schéma 71 : synthèse des phosphiranes 2-naphtyl et *o*-biphényl

Forts de ces résultats positifs, la synthèse des trois autres phosphiranes prévus (**2.40c, d** et **e**) a été entreprise. L'étape de triflation donne toujours d'excellents résultats (de 77 à 96% de rendements) quel que soit le groupe aryl. En revanche, les rendements de la réaction de couplage sont légèrement plus faibles que ceux obtenus précédemment, dû en partie à une plus grande difficulté de séparation (avec le HP(O)(OEt)₂ résiduel) lors de la purification par colonne chromatographique sur SiO₂. Si l'étape de réduction par LiAlH₄ a permis de former les phosphines **2.44c** et **2.44d** avec des rendements satisfaisants (49% et 63%), aucune trace de phosphine **2.44e** n'a pu être observée, probablement à cause d'une plus grande instabilité. L'étape de cyclisation a, par la suite, permis de former le *m*-biphénylphosphirane **2.40d** avec un très bon rendement de 72%. En revanche, malgré plusieurs tentatives, les conditions utilisées n'ont pas permis d'isoler le 1-naphtylphosphirane **2.40c** malgré une conversion complète de la phosphine **2.44c** de départ. Il est possible de supposer que la formation du phosphure est défavorisée, ou, plus probablement, que la conjugaison importante de la charge négative bloque la substitution nucléophile. Il est enfin possible que le phosphirane se forme mais se dégrade dans les conditions réactionnelles.

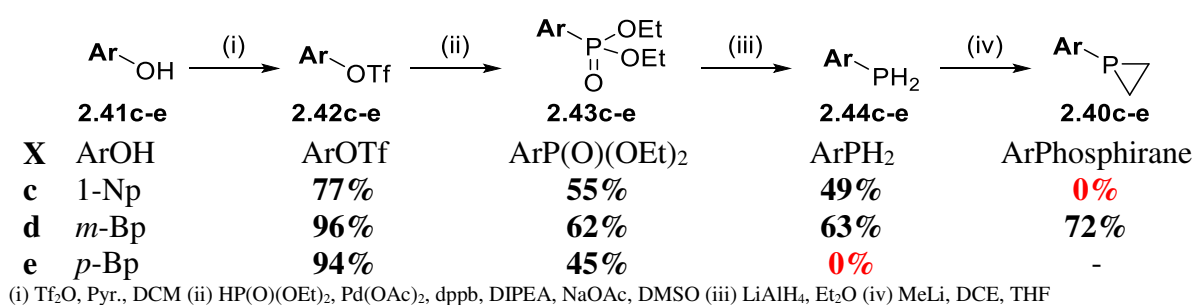


Schéma 72 : Synthèse de naphtyl- et biphényl-phosphiranes

Finalement, bien que certains squelettes P-aryls semblent encore hors de portée, la séquence mise au point pour le mésitylphosphirane a pu être appliquée avec succès à la synthèse d'une première série d'analogues. En revanche, ces phosphiranes ne semblent pas aussi stables que les phosphiranes mésityle et supermésityle (quelques jours à température ambiante avant l'apparition de produits de dégradation en RMN ³¹P, contre quelques semaines pour le phosphirane modèle **2.1**). Il semblerait donc que, bien que supérieure, la conjugaison du doublet

non liant du phosphore dans les phosphiranes **2.40a,b,d** ne suffise pas à compenser la baisse de protection stérique autour du phosphore (par rapport au groupement mésityl).

2.1.3.1.3. Autres Arylphosphiranes

Sur la base des résultats précédents, la synthèse des phosphiranes **2.39** et **2.45**, assez proches structurellement des composés **2.40a** et **2.40b** synthétisés précédemment et possédant respectivement des substituants méthoxybinaphtyl- **2.39** et *o,o*-diphénylphényl **2.45**, ont été envisagées (Figure 5). Outre la stabilisation des phosphiranes correspondants, nous attendons que ces groupes contribuent à stabiliser les phosphiraniums correspondants et à favoriser leur ouverture C-centrée.

Par ailleurs, afin de moduler les propriétés stériques et électroniques des groupes sur P, deux autres phosphiranes, possédant des groupements donneurs (*t*-Bu **2.46**, OMe **2.47**) sur les positions méta du phényl ont été sélectionnés afin de déterminer si de tels groupes pourraient être favorables, à la fois à la cyclisation (charge négative plus disponible) mais également à la quaternarisation (doublet du phosphore plus disponible) et peut être permettre la réaction en présence d'un agent alkylant plus doux.

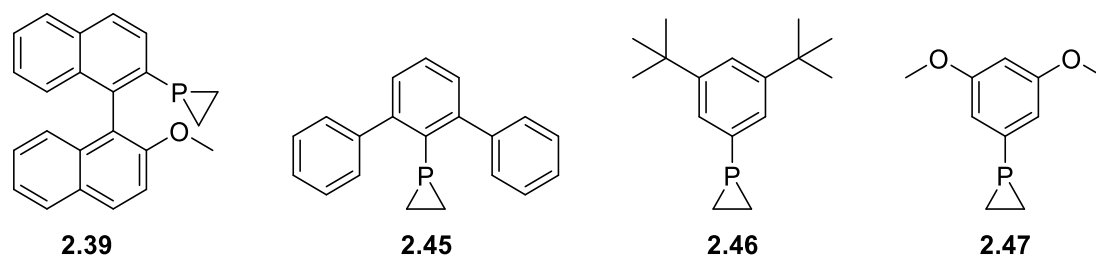


Figure 5 : Structure des phosphiranes ciblés

Le phosphirane racémique **2.39** a été préparé en cinq étapes au départ du (+)-Binol **2.48** selon la séquence décrite par Higham.⁶⁵ La synthèse débute par la préparation du méthoxy triflate **2.50** en deux étapes : mono triflation sélective du Binol **2.48** et méthylation du groupe hydroxyl libre. Les étapes suivantes sont quant à elles similaires à la voie de synthèse que nous utilisons. Notons que l'étape suivante de couplage fournit le composé **2.51** avec un rendement plutôt faible de 36%. En revanche, les réactions de réduction et de cyclisation (qui doit, cette fois, être réalisée à -78 °C) permettent l'obtention des composés **2.52** et **2.39** avec 83% et 82% de rendements respectivement.

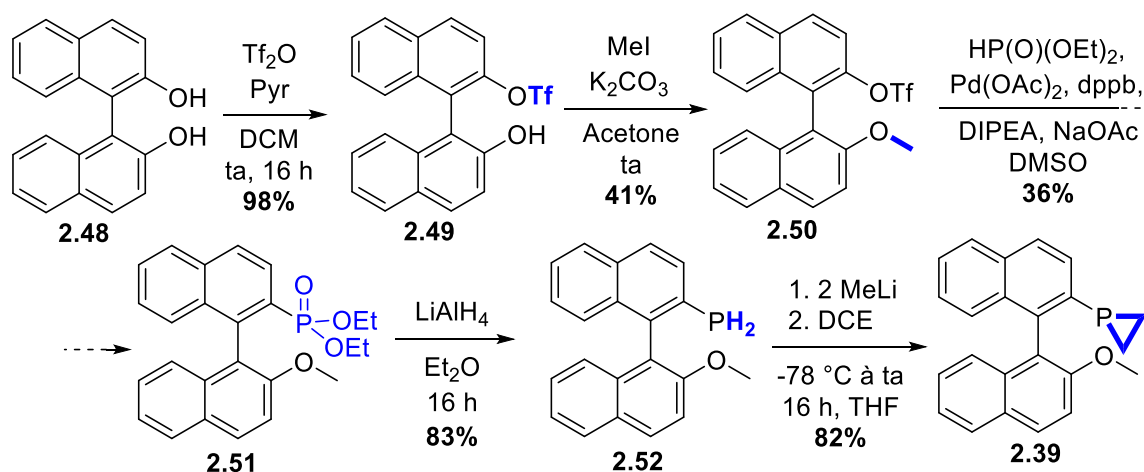
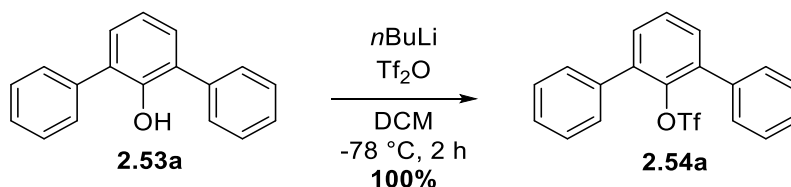


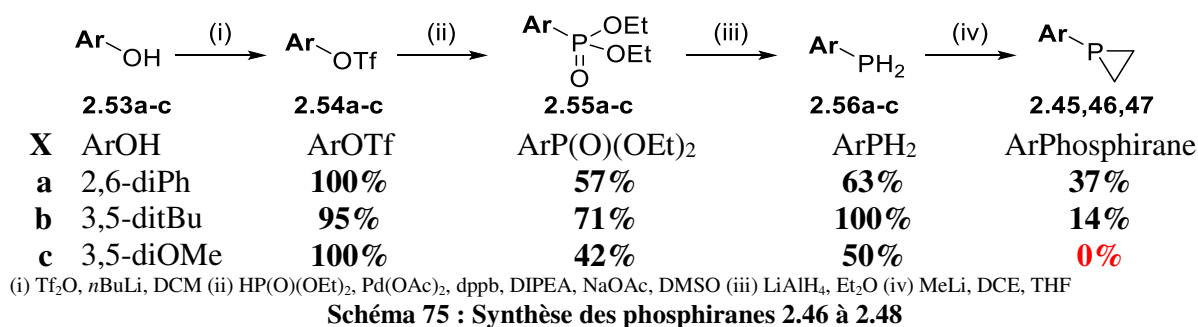
Schéma 73 : Synthèse du methoxybinaphtylphosphirane selon la méthode d'Higham

La synthèse du *o,o*-diphénylphénylphosphirane **2.45** a ensuite été débutée. La première étape de triflation du di(*ortho*-phényl)phénol **2.53a** s'est révélée infructueuse. Elle a donc été repensée à l'aide des travaux de Shintani,⁸³ comme il a été envisagé de le faire pour la synthèse du supermésitylphosphirane **2.35**. En effet, à l'instar du 2,4,6-tri-*tert*-butylphénol **2.36**, il semblerait que l'encombrement stérique, engendré par les groupements (phényl dans un cas et *tert*-butyl dans l'autre) en position *ortho*, inhibe la réaction avec l'anhydride triflique. Afin de forcer la réaction, la base faible (pyridine), généralement présente pour déprotoner l'oxonium triflé, a été remplacée par une base forte (*n*-BuLi) capable de déprotoner directement le dérivé phénolique **2.53a**. Le triflate **2.54a** est alors obtenu avec un rendement quantitatif.

Schéma 74 : Synthèse du 2,6-diphénylphényltriflate **2.48** par la méthode de Shintani

Cette méthode, ayant permis la formation efficace du 2,6-diphénylphényltriflate **2.54a**, a par ailleurs été utilisée avec succès pour la formation des deux aryltriflates moins encombrés, le 3,5-di-*tert*-butylphényltriflate **2.53b** et le 3,5-diméthoxyphényltriflate **2.53c**, précurseurs des phosphiranes ciblés **2.46** et **2.47** (Schéma 75). Les étapes suivantes de la synthèse décrite précédemment ont ensuite été appliquées à ces trois nouveaux triflates. L'étape de couplage permet d'obtenir les composés phosphonates **2.55a-c** avec des rendements moyens allant de 42% à 71%. La réduction par LiAlH₄ fournit ensuite les phosphines primaires avec des rendements corrects (50% et 63% pour **2.56c** et **2.56a**) à excellents (quantitatifs pour **2.56b**). Enfin l'étape de cyclisation permet l'obtention du 2,6-diphénylphénylphosphirane **2.45** et du 3,5-di-*tert*-butylphénylphosphirane **2.46**, bien que les rendements soient faibles (respectivement

37% et 14%). En revanche, la formation du 3,5-diméthoxyphénylphosphirane **2.47** n'a pas pu être mise en évidence lors de l'étape de cyclisation.



Trois nouveaux phosphiranes ont donc pu être synthétisés, dont deux totalement inédits. Ces nouvelles structures devraient nous donner accès à autant (voire plus) de futurs phosphiraniums, dont nous pourrions étudier la stabilité et la réactivité dans la réaction d'ouverture C-centrée par les dérivés d'anilines.

2.1.3.2. Synthèse d'arylphosphiraniums originaux

La synthèse des P-méthyl phosphiraniums à partir des différents arylphosphiranes obtenus a ensuite été étudiée. Les conditions de méthylation mises en place pour le 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium modèle ont été transposées avec succès : les phosphiranes parents sont mis en réaction avec deux équivalents de méthyltriflate à température ambiante, dans le dichlorométhane. La conversion est généralement quantitative et la réaction ne nécessite donc pas de traitement, hormis une évaporation de l'excès de méthyltriflate sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Seule la durée de la réaction varie et est souvent fonction de l'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore. Ainsi, la formation du composé modèle **2.2** ne nécessite que 2 heures de réaction alors que celle du supermésityl **2.57** nécessite un prolongement de la durée de réaction à 4 heures. Les phosphiraniums *m*-biphényl **2.58**, *o*-biphényl **2.59** et 2-naphtyl **2.60** n'ont pu être obtenus lors de cette réaction. Celle-ci conduit généralement à des composés de dégradations dont il est difficile de déterminer l'origine : soit le phosphirane se dégrade dans les conditions de la réaction, soit le phosphiranium potentiellement formé (jamais observé) se dégrade extrêmement rapidement. Enfin, les composés *o,o*-diphényl **2.61** et MeO-binaphtyl **2.62** sont obtenus dans les mêmes conditions que le phosphiranium modèle **2.2** : en 2 heures à température ambiante avec un rendement

quantitatif. Le 3,5-*di**tert*butyl **2.63** se forme lui aussi quantitativement mais cette fois, après 3 heures de réaction.

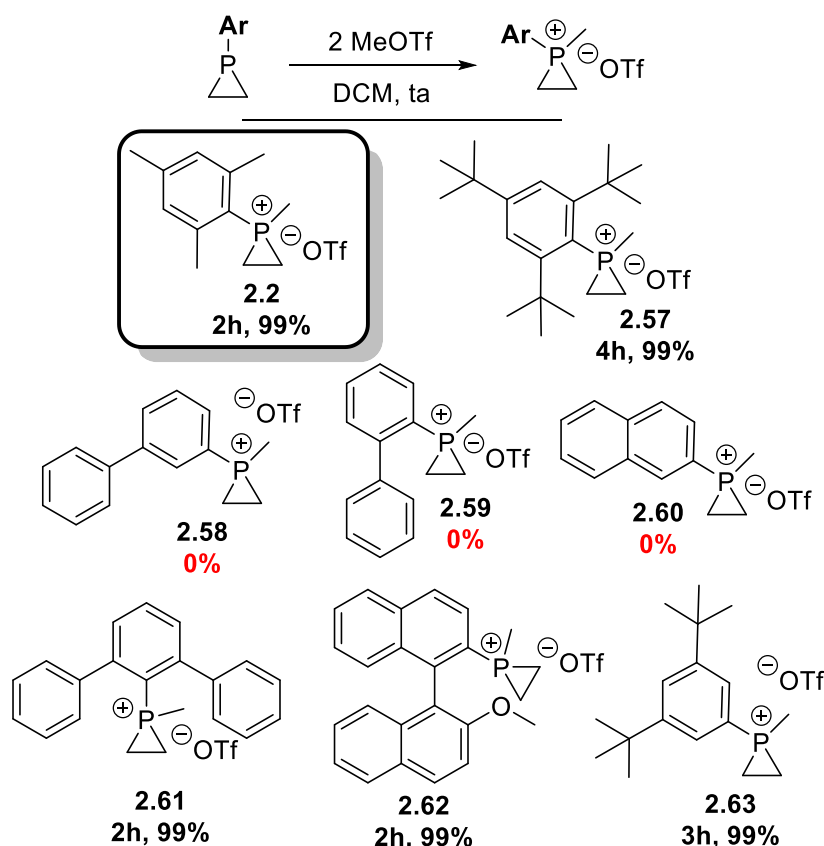


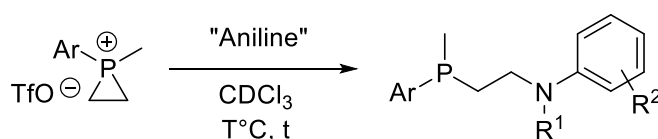
Figure 6 : Formation de nouveaux Arylméthylphosphiranium triflate

Logiquement, la réaction de quaternarisation est assujettie à l'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore : les composés les moins encombrés (**2.2**, **2.61** et **2.62**) se forment en 2 heures, là où le supermésitylphosphirane **2.57** nécessite 4 heures de réaction. Aucune explication n'a pu être déterminée pour le temps intermédiaires (3 heures) nécessaire à la formation du composé *di**tert*Bu **2.63**. Enfin, l'échec de la formation des composés **2.58**, **2.59** et **2.60** pourrait être imputée à la plus faible stabilité de leur phosphiranes précurseurs respectifs.

2.1.3.3. Etudes de la réactivité des arylphosphiraniums *via* la ROCC

Afin de comparer la réactivité des sels **2.61**, **2.62** et **2.63** avec le phosphiranium modèle **2.2**, les premiers essais d'ouverture des nouveaux phosphiraniums ont été réalisés avec l'aniline **2.64** et des anilines substituées **2.65** et **2.66** (*Rendements non isolés Tableau 3). Les résultats obtenus confirment une fois de plus l'importance de l'encombrement stérique dans la sélectivité de la réaction. En effet, le meilleur rendement (54%) est obtenu avec

le 2,6-diphénylphosphiranium **2.61** (Entrée 1) qui possède un groupement phényle sur les deux positions *ortho* par rapport au phosphore, offrant une bonne protection stérique vis-à-vis d'une attaque P-centrée. De plus, des deux essais d'ouverture réalisés avec le phosphiranium d'Higham **2.62**, celui en présence de la mésitylaniline **2.65** (Entrée 3) a conduit à un bien meilleur rendement (37%) que l'autre essai impliquant l'aniline **2.64** moins encombrée (Entrée 2, 13%). Le 3,5-ditertbutylméthylphosphiranium **2.63** a été engagé avec la *N*-méthylaniline **2.66**, car ne possédant pas de substituants sur les positions *ortho*, l'utilisation d'un nucléophile plus encombré s'est imposé. En dépit de cette précaution, seuls des composés oxydés (provenant d'une attaque P-centrée ou de la dégradation du phosphiranium) sont obtenus et aucun composé issu de la ROCC n'a pu être mis en évidence.



Entrée	Ar	Aniline	T(°C)	t(h)	n°	Rdt(%)*
1	2,6-diPh	PhNH ₂	t.a.	8	2.67	54
2	MeO-biNp	PhNH ₂	40	2	2.68	13
3	MeO-biNp	MesNH ₂	50	4	2.69	37
4	3,5-di <i>t</i> Bu	PhNHMe	t.a.	2	2.70	0

*Rendements non isolés

Tableau 3 : Premiers essais de ROCC sur les nouveaux arylphosphiraniums

Finalement, ramené au nombre de structures imaginées au départ, l'assortiment restreint de phosphiraniums réellement étudiés dans la réaction d'ouverture montre bien la nature capricieuse et sensible de ce type de composés et de manière plus générale illustre l'important défi auquel nous sommes confrontés.

Bien que certaines structures semblent encore hors de portée, l'étude et les synthèses présentées dans cette partie illustrent clairement l'intérêt de la synthèse développée au laboratoire. Une fois formés, ces phosphiranes ont pu être soumis à la réaction de quaternarisation qui s'est révélée être limitante pour une partie des composés notamment ceux dépourvus d'un degré de protection stérique suffisant. L'étude qui s'en est suivie a porté sur la réactivité des sels de phosphiranium vis-à-vis de la ROCC en présence de dérivés d'anilines, et a permis de confirmer ce rôle joué par la protection stérique autour du phosphore pour la sélectivité de l'ouverture C-centrée.

A ce stade, de nouvelles structures doivent continuer à être produites de manière à pouvoir approfondir la compréhension des paramètres régissant l'ouverture des phosphiraniums

et à étendre leur domaine d'applicabilité. Dans ce contexte il n'est ni suffisant ni raisonnable de s'en remettre exclusivement à l'approche linéaire de la voie de synthèse des phosphiranes, qui bien qu'ayant fait ses preuves, reste limitée en termes de variations synthétiques, de même que relativement laborieuse voire incertaine dans certains cas. Une approche complémentaire et plus divergente consiste, à partir d'une petite librairie de phosphiranes robustes et d'accès bien maîtrisés, à diversifier le groupement quaternarisant. En effet, la variation de ce substituant en une seule étape semble prometteuse afin de moduler à loisir l'encombrement stérique et/ou les effets électroniques autour du phosphore.

2.2. Modulation d'agents quaternarisants

Afin d'approfondir nos connaissances et notre compréhension de la chimie des sels de phosphiraniums, nous nous sommes donc intéressés à la diversification de leur structure par le biais de l'introduction de nouveaux groupes quaternarisants et à l'étude de leur réactivité. Dans les travaux préliminaires du laboratoire, antérieurs à mon arrivée (§ 1.3.2.2.), l'accès et la réactivité des P-alkyl et P-arylphosphiraniums triflates ont été étudiés. Les études sur la formation de ces sels ont montré qu'un agent alkylant fort était nécessaire au succès des réactions de quaternarisation. En effet, afin de compenser la faible nucléophilie des phosphiranes, seuls les composés triflates (ainsi que le tétrafluoroborate de triméthylxonium) se sont avérés efficaces. Malgré cette contrainte, les produits obtenus se sont jusque-là révélés relativement stables pour être isolés, caractérisés et facilement manipulés moyennant les précautions d'usage.

Il est important de rappeler que l'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore constitue l'un des principaux paramètres ayant un fort impact sur les rendements des réactions d'ouvertures. En effet, en agissant comme une protection autour du phosphore, l'encombrement permet à la fois de rendre ce dernier moins enclin aux réactions d'oxydation indésirables, mais aussi de limiter son exposition aux attaques nucléophiles, permettant ainsi une meilleure sélectivité de la réaction d'ouverture C-centrée.

2.2.1. Motifs méthylène esters : quaternarisation et ouverture

Après que les études antérieures du laboratoire aient permis de valider l'utilisation possible des groupes quaternarisant méthyl, allyl, benzyl et phényle, nous avons estimé le sujet suffisamment avancé pour évaluer des groupes davantage complexes porteurs de fonctionnalités supplémentaires. Pour cette partie de mon travail de thèse, notre choix s'est porté sur l'introduction de motifs méthylène esters sur le phosphore. Ces groupements pourraient non seulement fournir des opportunités de fonctionnalisation ultérieure, augmentant le potentiel synthétique des produits d'ouverture, mais surtout répondre à l'ensemble des critères requis. En effet, outre la synthèse de sels de phosphiraniums inédits, le choix du motif méthylène ester en tant que groupement quaternarisant est motivé par plusieurs caractéristiques qui devraient permettre d'orienter la réaction d'ouverture C-centrée dans le sens souhaité.

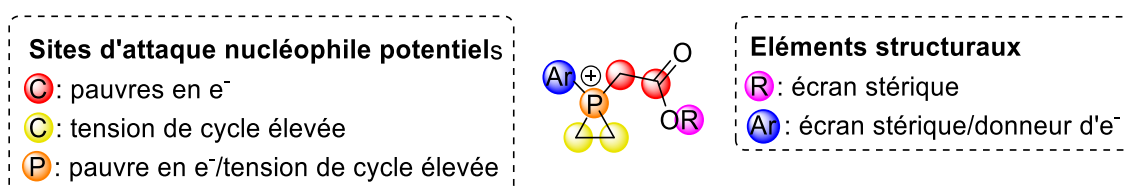


Figure 7 : Sites d'intérêts d'un sel de phosphiranium méthylène ester

Ce motif attracteur d'électrons permet d'appauvrir la densité électronique autour de l'atome de phosphore avec pour conséquence attendue une modulation/augmentation des propriétés nucléofuges du motif phosphonium et de l'électrophilie des carbones du cycle favorisant ainsi l'attaque d'un nucléophile sur ces derniers. De plus, la présence de la fonction ester à proximité du site électrophile des réactifs quaternarisant devrait accroître leur réactivité et ainsi nous permettre d'envisager des composés plus doux que les triflates usuels tels que des halogénures ou des tosylates, ceci ouvrant de nouvelles perspectives illustrées dans le cas précis par la diversification des contre-ions des sels de phosphiraniums.

Cependant l'introduction de ces motifs entraîne aussi la création de deux nouveaux sites carbonés électrophiles (Schéma 76). D'une part le méthylène nouvellement introduit, qui à l'instar des carbones du cycles ressent les effets attracteurs du cation phosphoré, mais également ceux du groupement ester. D'autre part, le carbonyle de l'ester qui par son électrophilie intrinsèque, potentiellement augmentée par la proximité du phosphonium, peut lui aussi présenter un risque de réactivité accrue vis-à-vis d'un nucléophile. En théorie, ces deux nouveaux sites ont donc la capacité de pouvoir dévier les nucléophiles de leurs sites d'attaques traditionnels et ainsi promouvoir la formation de produits parasites. Ces risques peuvent être en

partie ou totalement compensés par la tension du cycle à trois chaînons, qui elle favoriserait l'ouverture. Il est donc intéressant de prendre ces différents éléments en considération lors des manipulations et de déterminer si la réaction d'ouverture peut être régiosélective (dirigée par les effets électronique ou l'encombrement stérique) ou s'il y a compétition entre les différents modes d'attaques. Dans le cas d'une attaque non souhaitée (régiosélectivité dirigée sur les carbones exocycliques ou d'une compétition), un travail de compréhension et d'ajustement des paramètres devra être effectué dans le but de diriger la réaction vers le résultat souhaité. En outre, ces composés étant totalement inédits, il est difficile d'anticiper leur stabilité.

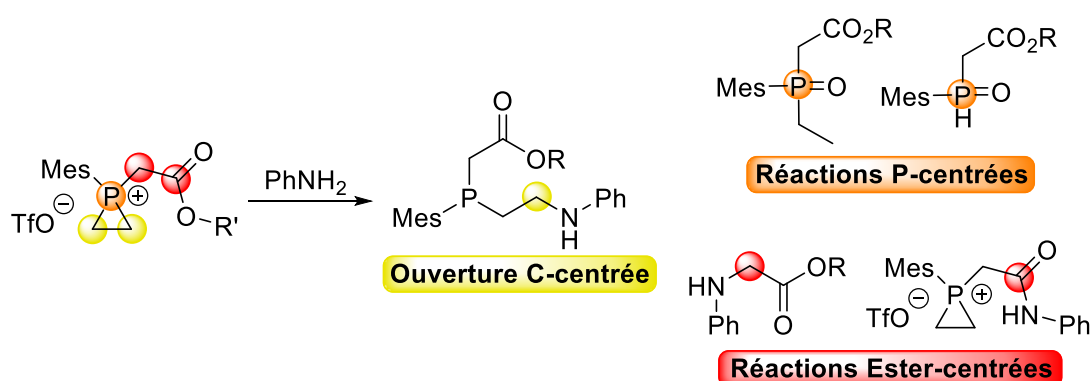


Schéma 76 : Structures des produits pouvant être formés lors d'une réaction entre les méthylènes esters phosphiraniums et l'aniline

De plus, ces groupements plutôt volumineux et de surcroît très facilement modulables (R = Me, Et, *i*Pr, Bn) ont vocation à pouvoir assurer une protection stérique autour du phosphore cationique, et ainsi nous permettre d'étudier de manière simple et rationnelle l'influence de l'encombrement sur la réaction (Figure 7).

2.2.1.1. Synthèses des Phosphiraniums

2.2.1.1.1. Synthèse à partir de composés halogénés

Pour introduire le motif méthylène ester sur le phosphirane, plusieurs voies ont été envisagées. La première a consisté à utiliser des analogues halogénés dérivés de l'ester glycolique, notamment le composé bromé **2.71** et le composé iodé **2.72**. Le premier étant commercial, il a aussi, *via* une réaction de substitution nucléophile en présence de NaI, servi à la formation du second (Schéma 77).

toluènesulfonique, à reflux avec un extracteur de Soxhlet (Schéma 79, (a)).⁸⁵ L'ester benzyle **2.77d**, d'autre part, a été synthétisé par réaction avec le bromure de benzyle en présence de carbonate de césium, avec un rendement de 77% (Schéma 79, (b)).⁸⁶

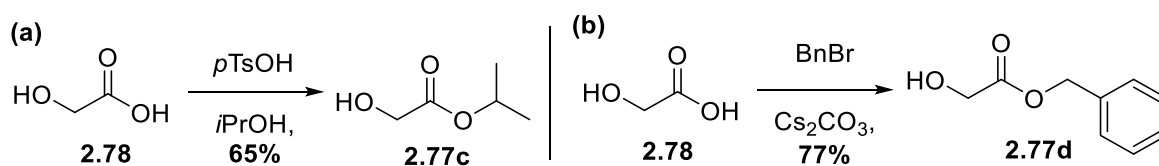


Schéma 79 : Synthèse (a) du glycolate d'isopropyl **2.77c** et (b) du glycolate de benzyl **2.77d**

Une fois ces composés préparés, une petite bibliothèque des triflates dérivés des esters glycoliques **2.77a-d** a pu être synthétisée. Pour cela, les esters glycoliques ont été mis en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de pyridine à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 3 heures. Un lavage à l'eau permet d'obtenir les composés triflés avec des rendements allant de 70% à 82% (Schéma 80).⁸⁷ La résistance à un traitement aqueux de tels triflates *a priori* activés et supposés très réactifs peut paraître surprenante et mérite d'être signalée en préambule aux réactions de quaternarisation.

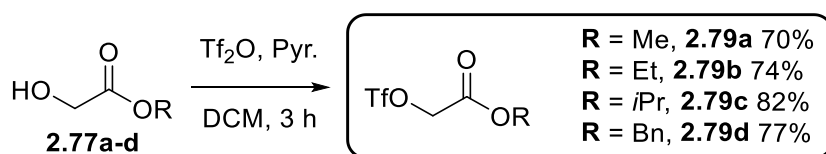


Schéma 80 : Synthèse des triflates dérivés des esters glycoliques **2.77a-d**

Une tentative de synthèse d'un triflate analogue **2.81**, diméthylé en α du triflate, a été entreprise à partir de l'alcool correspondant **2.80**, dans l'optique d'évaluer des quaternarisations encombrées et en cas de succès d'augmenter sensiblement l'écran stérique autour du phosphore du phosphiranium correspondant. Bien que les conditions présentées dans le Schéma 81 soient identiques à celles utilisées pour la formation des triflates précédents, seul le composé **2.82** a été observé. Il est vraisemblable que le composé **2.81** attendu évolue rapidement (celui-ci n'ayant pas été observé par RMN ^1H) *via* une réaction d'élimination de l'acide trifluorométhanesulfonique conduisant à l'ester méthacrylique **2.82**.

⁸⁵ Pounder, R. J. ; Dove, A. P. *Biomacromolecules* **2010**, 11, 1930 – 1939.

⁸⁶ Shin, I. ; Lee, M.-R. ; Lee, J. ; Jung, M. ; Lee, W. ; Yoon, J. J. *Org. Chem.* **2000**, 65, 7667 – 7675.

⁸⁷ Schafer, S. ; Frey, W. ; Hashmi, A. S. K. ; Cmrecki, V. ; Luquin, A. ; Laguna, M. *Polyhedron* **2010**, 29, 1925 – 1932.

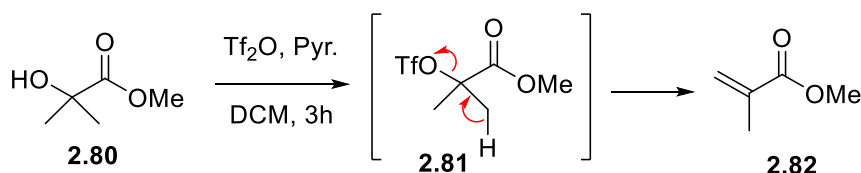
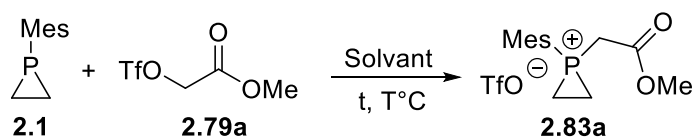


Schéma 81 : Formation et dégradation du triflate diméthylé 2.81

Une première série d'agents de quaternarisation incorporant le motif méthylène ester ayant été obtenue, la synthèse des sels de phosphiraniums correspondants a ensuite été étudiée.

Les phosphiraniums formés en amont au laboratoire, bien qu'assez stables pour être caractérisés et manipulés (avec précautions), se sont dans la plupart des cas montrés trop fragiles pour être purifiés de manière conventionnelle (notamment par colonne chromatographique). La méthode la plus adéquate étant de réaliser la réaction avec un équivalent d'agent quaternarisant et de poursuivre la réaction jusqu'à conversion complète du phosphirane (suivi de l'avancement par RMN ^{31}P). Une courte étude a ainsi été réalisée avec le composé ester de méthyle **2.79a** (* Rendements non isolés

Tableau 4) afin de déterminer les conditions optimales. Trois solvants ont été testés : l'acétone, le dichlorométhane et l'acétonitrile. La réaction dans l'acétone (Entrées 1 et 2), à température ambiante et à 50 °C (tube scellé), fournit le composé souhaité mais en mélange avec de nombreux composés de dégradation. Notons qu'il a été impossible d'isoler le composé **2.83a** du mélange obtenu. La réaction dans le dichlorométhane permet l'obtention du sel attendu avec 91% de rendement (Entrée 3). Néanmoins, celui-ci n'a pu être isolé qu'en mélange avec une faible proportion de produits de dégradation. La même réaction, réalisée à 50 °C, n'a en revanche, pas permis d'obtenir le produit **2.83a** (Entrée 4), ce qui atteste que cette nouvelle classe de sels de phosphiranium présente une sensibilité marquée. Enfin, lorsque la réaction est conduite dans l'acétonitrile, à température ambiante et 50 °C (Entrées 5 et 6), des rendements bruts équivalents sont obtenus (94% et 93% respectivement). Cependant, le produit obtenu à température ambiante présente une meilleure pureté malgré un allongement de la durée de la réaction (24 h vs 16 h à 50 °C).



Entrée	Solvant	t (h)	T (°C)	Rdt (%)*
1	Acétone	48	t.a.	0
2	Acétone	16	50	0
3	DCM	48	t.a.	91
4	DCM	16	50	0

5	MeCN	24	t.a.	94
6	MeCN	16	50	93

* Rendements non isolés

Tableau 4 : Optimisation des conditions de quaternarisation

Les conditions optimales ayant été obtenues (MeCN, t.a., 24 h) la synthèse des phosphiraniums méthylène esters à partir des composés **2.83b-d** a été entreprise. Il est à noter qu'en dépit de la forte électrophilie initialement postulée pour les triflates utilisés, les réactions de quaternarisation du phosphirane modèle **2.1** requièrent 24 heures de réaction à température ambiante dans l'acétonitrile (Schéma 82) contre 2 h seulement pour la méthylation à partir du MeOTf et environ 4 h pour le benzyl triflate et des analogues d'alcools benzyliques substitués. Ce résultat plutôt inattendu est *à posteriori* cohérent avec la stabilité des triflates glycoliques lors du traitement aqueux, et suggère que ces synthons sont moins électrophiles que prévu. Malgré ces temps de réaction relativement longs et quel qu'en soit la raison, dans tous les cas les sels attendus **2.83a-d** ont pu être obtenus avec des rendements élevés, compris entre 86% à 95%.

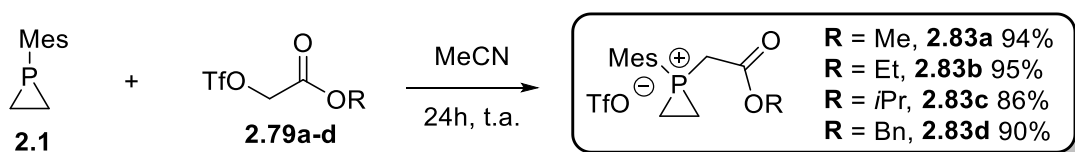


Schéma 82 : Synthèse des phosphiraniums triflates méthylène esters

Notons que les sels **2.83a-d** se sont avérés suffisamment stables pour être isolés et caractérisés. Néanmoins, et comme le laissaient présager les résultats préliminaires consignés dans le *
Rendements non isolés

Tableau 4 ci-dessus, ils se sont montrés assez fragiles ne tolérant ni purification, ni stockage prolongé (y compris à -20 °C sous atmosphère inerte), se décomposant au bout de quelques jours (à -20 °C). En revanche, ces composés sont obtenus avec une très bonne pureté (établie en RMN ¹H et ³¹P) et ont ainsi pu être facilement utilisés sans traitement dans les essais d'ouverture par un nucléophile.

L'évaluation de leur réactivité en présence d'un nucléophile devrait ensuite permettre de mieux appréhender l'étendue et/ou les limites de la réaction d'ouverture C-centrée et mieux comprendre les paramètres gouvernant la sélectivité. En particulier, l'étude de la réaction avec l'aniline et ses dérivés comme partenaires nucléophiles, devrait permettre de comparer le comportement de cette nouvelle famille de composés avec les P-Me phosphiraniums modèles précédemment étudiés.

2.2.1.2. Etude de la ROCC sur les phosphiraniums méthylènes ester

2.2.1.2.1. Réaction d'ouverture avec l'aniline

Afin d'évaluer la réactivité de ces nouveaux composés, la réaction d'ouverture par l'aniline a tout d'abord été étudiée. Rappelons que, en comparaison, la réaction d'ouverture du méthylphosphiranium **2.2** par l'aniline **2.64** a conduit à la formation de la β -aminophosphine **2.3** avec 84% de rendement après 6 heures de réaction à 50 °C (Schéma 83).

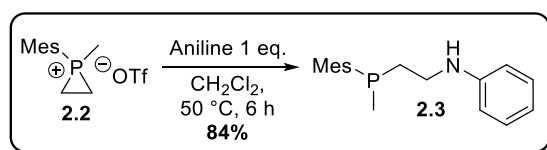
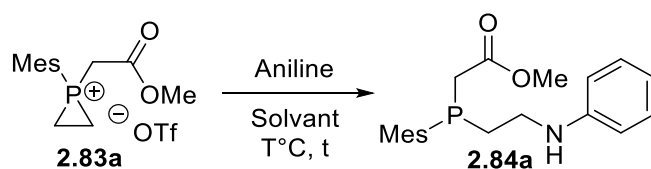


Schéma 83 : Réaction d'ouverture C-centrée de référence

Les résultats de l'étude globale portant sur la réaction d'ouverture C-centrée des composés méthylène esters phosphiraniums est présentée ci-après dans le Tableau 5. Une étude préliminaire, sur la nature du solvant à utiliser, a tout d'abord permis de mettre en évidence les conditions optimales (Tableau 5). Les rendements présentés dans celui-ci sont les rendements bruts obtenus, déterminés sans passage sur colonne chromatographique. La réaction a donc été testée dans trois solvants : le tétrahydrofurane, l'acétonitrile et le dichlorométhane. Le premier (Entrée 1) permet de récupérer le composé souhaité **2.84a** avec 26% de rendement après filtration sur alumine basique. Les réactions dans l'acétonitrile (Entrées 2 et 3) donnent l'adduit ouvert avec 22% et 44% de rendements, en 18 h et 24 h respectivement. Cet écart de rendement relève sans doute davantage d'une anomalie que d'un réel effet rationnel, et semble refléter la sensibilité du phosphiranium et les problèmes de reproductibilité que celle-ci pourrait induire. Enfin, lorsque la réaction est conduite dans le dichlorométhane à 0 °C ou température ambiante, le composé **2.84a** est obtenu avec 34% de rendement, indépendamment de la température.



Entrée	Solvant	T (h)	T (°C)	Rdt Brut (%)
1	THF	18	t.a.	26
2	MeCN	18	t.a.	22
3	MeCN	24	t.a.	44
4	DCM	24	0	34
5	DCM	24	t.a.	34

Tableau 5 : Optimisation des conditions d'ouvertures

Malgré le rendement modeste de 34% affiché, le résultat de l'entrée 4 est tout à fait remarquable et mérite d'être souligné car il constitue le premier exemple d'ouverture d'un phosphiranium à si basse température ; pour rappel le phosphiranium modèle **2.2** ne réagit pas à température ambiante avec l'aniline et requiert un léger chauffage (Schéma 83). Cette observation met clairement en évidence l'augmentation significative des propriétés électrophiles initialement recherchée, de cette nouvelle classe d'ions phosphiraniums.

Les réactions suivantes ont donc été conduites dans l'acétonitrile à température ambiante. L'avancement des réactions d'ouverture, notamment la consommation du phosphiranium, a été suivi par RMN ^{31}P . Comme précédemment, l'ouverture par l'aniline conduit dans un premier temps, à la formation d'un composé de type phosphonium protoné **2.85a-d** (Schéma 84). Celui-ci apparaît sur le spectre RMN ^{31}P sous forme d'un large singulet avec un déplacement aux alentours de -30 ppm lors des analyses de suivis. Notons que de façon surprenante nous avons constaté que cette espèce n'était plus observable dans les conditions d'une expérience RMN phosphore couplée proton, ce qui nous a ôté toute chance de confirmer sa structure. La formation de phosphines oxydées ouvertes qui résulteraient vraisemblablement de l'addition sur le phosphore et/ou de la dégradation du phosphiranium de départ (certaines structures supposées **2.75** et **2.76**, Schéma 84), ont également été observées lors des suivis (signaux compris entre 20 et 80 ppm en RMN ^{31}P , ainsi que des mélanges complexes sur le spectre RMN ^1H). Pour clore ce diagnostic des suivis réactionnels par RMN, il est finalement important de noter qu'apparemment aucun des sous-produits qui auraient pu résulter d'une attaque de l'aniline sur le carbone méthylénique exocyclique, ou sur le carbonyle de l'ester (formation d'un carboxamide anilinique) comme présentés en préambule de cette étude, n'ont été observés. Afin de pouvoir isoler et caractériser les composés d'intérêt, une filtration du milieu réactionnel sur alumine basique est donc systématiquement réalisée, en premier lieu pour déprotoner le protio-phosphonium mais également pour purifier grossièrement le mélange en séparant le produit d'ouverture C-centrée des produits secondaires oxydés non désirés qui sont davantage retenus.

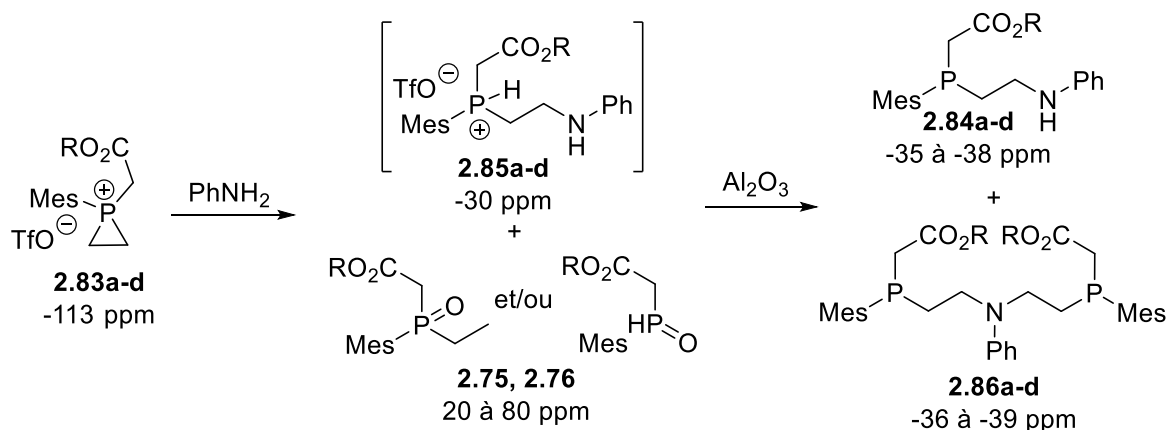
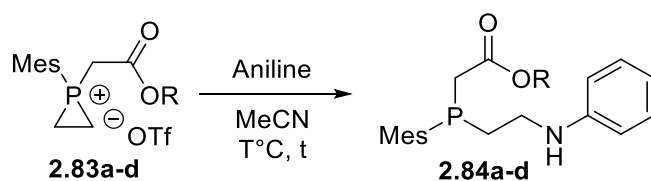


Schéma 84 : Déroulement de la ROCC et composés fréquemment rencontrés

Il est à noter que, conformément aux observations précédentes en série P-Méthyl phosphiraniums, les produits sont obtenus en mélange avec une faible proportion du produit de di-addition **2.86a-d** (ouverture de deux phosphiraniums par une seule aniline). Ceux-ci sont visibles sur le spectre RMN ^{31}P avec une différence de déplacement d'environ 1 ppm par rapport à celui du mono-adduit correspondant. Si la séparation des mono- et bis-adduits avait pu être réalisée par chromatographie sur gel de silice en série P-méthyl, la séparation s'est avérée impossible en série P-méthylène esters (quelle que soit la nature de l'ester). Toutes les réactions peuvent être réalisées à température ambiante (Tableau 6), moyennant des temps de réactions prolongés. Comme cela a été évoqué précédemment (Tableau 4), cette caractéristique marque la réactivité accrue et attendue des phosphiraniums méthylène esters par rapport au composé méthylé modèle. La présence importante des composés oxydés témoigne également d'une diminution de la sélectivité C *versus* P, très vraisemblablement alliée comme nous l'avions pressenti lors de l'isolement des phosphiraniums, à une stabilité moindre de ces derniers.

Ainsi, après traitement des réactions par colonne chromatographique sur gel de silice, les composés sont obtenus avec les rendements indiqués dans le Tableau 6. Le composé méthylé **2.84** est finalement obtenu avec 20% de rendement (Entrée 1). Cette grande différence avec les rendements brut obtenus peut être due, en partie, à une dégradation de notre composé sur la silice. Exception faite du composé benzylé **2.84d** (Entrée 5), les rendements obtenus à température ambiante, semblent augmenter proportionnellement avec la taille de l'ester : 27% pour le composé éthyl **2.84b** (Entrée 2) et 31% pour le composé *isopropyl* **2.84c** (Entrée 3). Ceci étant probablement dû à une meilleure protection stérique du phosphore, qui favorise l'attaque nucléophile sur les carbones. Cependant, l'exception du composé benzylé **2.84d** peut aussi indiquer que les effets stériques ne sont pas les seuls en cause de ces écarts de rendements. Les variations de la force électro-attractrice des différentes fonctions esters, décroissante dans

l'ordre $\text{CO}_2\text{Me} \sim \text{CO}_2\text{Bn} > \text{CO}_2\text{Et} > \text{CO}_2i\text{Pr}$ pourraient, par effet de proximité (polarisation et effets inductifs), faire varier l'électrophilie de phosphore d'un phosphiranium à l'autre. Ainsi, l'atome de phosphore du phosphiranium isopropylique **2.83c** serait légèrement moins électrophile que l'analogue éthylique etc... ce qui justifierait une légère diminution de la proportion des attaques P-centrées dans cet ordre. Ainsi, le composé *iPr* **2.83c** (le plus encombré et possédant le phosphore le moins électrophile) nécessite un temps de réaction plus long pour atteindre une conversion complète du phosphiranium (44 heures au lieu de 24 heures pour les autres composés). Dans le cas des composés *iPr* **2.83c** et Bn **2.83d**, une augmentation de la température à 50 °C a été testée (Entrées 4 et 6). On remarque que, pour le composé *iPr* **2.84c**, celle-ci est bénéfique, permettant à la fois une augmentation du rendement et de la vitesse de réaction. Ainsi, il semblerait que des temps de réaction prolongés, requis à plus basse température, favorisent la dégradation partielle du sel de départ. A l'inverse, un chauffage modéré permet d'augmenter légèrement la cinétique de la réaction, favorisant la formation du produit d'ouverture avec un meilleur rendement, et ce, en dépit de la sensibilité des méthylènes ester à température élevée.



Entrée	R	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
1	Me	t.a.	24h	20
2	Et	t.a.	24h	27
3	<i>iPr</i>	t.a.	44h	31
4	<i>iPr</i>	50	24h	48
5	Bn	t.a.	24h	21
6	Bn	50	24h	21

Tableau 6 : Résultats et conditions des réactions d'ouverture C-centrée des méthylènes esters phosphiraniums en présence d'un équivalent d'aniline

Il est aussi important de souligner que les rendements obtenus corrèlent avec les proportions de sous-produits oxydés observés lors du suivi par RMN ³¹P, révélant un manque de sélectivité et une plus grande instabilité des substrats. En comparaison des phosphiraniums précédemment étudiés au laboratoire, l'introduction des groupes esters a permis d'augmenter la réactivité des phosphiraniums, ces composés pouvant réagir à température ambiante (*vs* 50 °C ou 80 °C pour les analogues P-méthyl phosphiraniums) avec, en contrepartie, une baisse de sélectivité.

De plus, les réactions avec les phosphiraniums portant les groupes esters les plus encombrés ont permis de former les produits d'ouvertures C-centrées avec les meilleurs rendements soulignant de nouveau l'importance des facteurs stériques sur la sélectivité. Cette étude a donc été poursuivie en testant des anilines primaires ou secondaires plus encombrées.

2.2.1.2.2. Anilines Substituées

Les anilines utilisées pour ces expériences sont la *N*-méthylaniline **2.66** et la mésitylaniline **2.65** (Tableau 7). Ces anilines ont été spécifiquement choisies afin d'augmenter l'encombrement stérique du nucléophile et ainsi permettre une meilleure sélectivité pour l'attaque C-centrée. De plus, la *N*-méthylaniline permet d'éviter la formation de bis-adduit. Lors des réactions en présence de la mésitylaniline, les bis-adduits sont beaucoup moins présents et se sont avérés séparables par colonne chromatographique.

Les premiers essais avec le phosphiranium méthyl ester **2.83a** ont montré dans les deux cas une augmentation significative de rendements, 31% et 32% pour **2.87a** et **2.88a** (Entrées 1 et 5), au lieu de 20% dans les conditions d'ouverture habituelles. Toutefois, dans le cas de la réaction avec la mésitylaniline **2.65**, une augmentation significative de la durée de réaction s'est avérée nécessaire pour obtenir la conversion complète du phosphiranium. La réaction de la *N*-méthylaniline **2.66** avec le phosphiranium éthyl ester **2.83b** a permis la formation en 24 heures à température ambiante du produit **2.87b** avec 33% de rendement (Entrée 2). Pour contrebalancer des temps de réactions très longs, les réactions suivantes ont été conduites à 50 °C. La réaction de la *N*-mésitylaniline avec le phosphiranium **2.83b** (Entrée 6), même à 50 °C, a nécessité un temps de réaction prolongé (41 heures) mais a conduit à la formation du produit d'ouverture **2.88b** avec un meilleur rendement (42%). Les réactions avec le composé *iso*-propyl ester **2.83c**, également conduites à 50 °C, ont quant à elles permis d'obtenir de bons rendements en adduits ouverts (51% et 41% pour les produits **2.87c** et **2.88c** respectivement, Entrées 3 et 7), montrant que le sel **2.83c** semble être le composé possédant les meilleurs atouts pour favoriser l'ouverture C-centrée et l'obtention des β -aminophosphines correspondantes. L'obtention d'un bon rendement également dans le cas de l'ouverture du phosphiranium benzyl ester **2.83d** avec la *N*-méthylaniline **2.66** (42% en produit **2.87d**, Entrée 4) semble par ailleurs confirmer que ce dérivé d'aniline présente le juste équilibre entre réactivité et encombrement pour favoriser l'ouverture C-centrée de cette famille de phosphiraniums. La réaction de **2.83d** avec la mésitylaniline **2.65** s'est avérée moins efficace, conduisant à la formation du produit

2.88d avec seulement 33% (Entrée 8), ce qui laisse penser qu'un encombrement trop important pourrait gêner la réaction. Il est aussi à noter que, en toute logique, des temps de réactions prolongés (jusqu'à 45 heures à 50 °C) se sont avérés nécessaires pour pousser les réactions de la mésitylaniline **2.65** avec les phosphiraniums **2.83c** et **2.83d**, les plus encombrés.

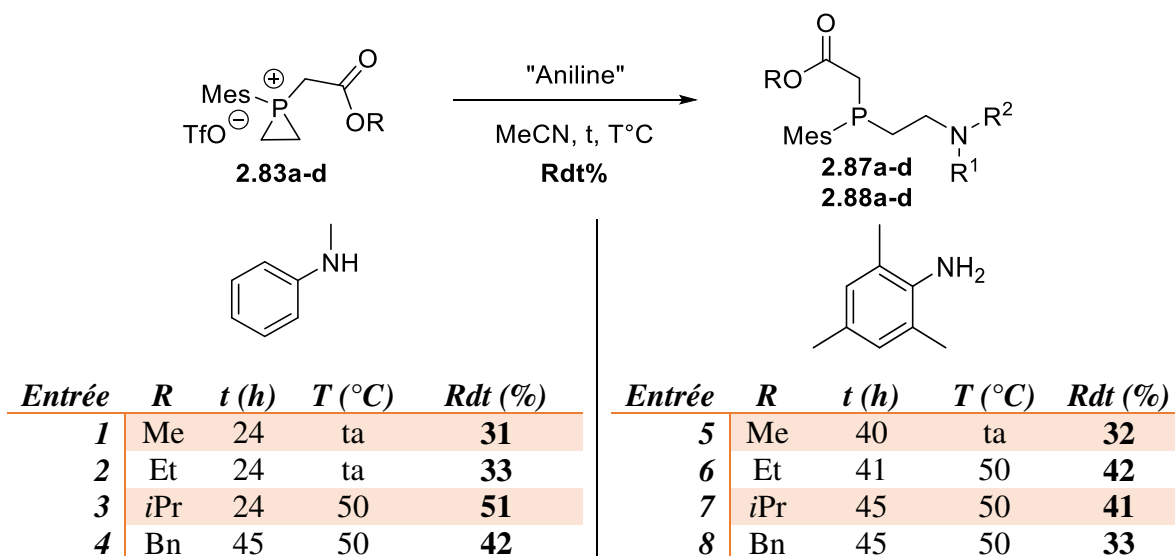


Tableau 7 : Réaction avec la *N*-methylaniline et la mésitylaniline

Cette étude confirme que l'encombrement stérique est un facteur très important dans la sélectivité de la réaction : d'une part, autour du phosphore comme protection stérique (les meilleurs résultats ayant été obtenus avec l'ester isopropylique **2.83c**) mais aussi sur le dérivé de l'aniline utilisé. Si une augmentation de l'encombrement stérique sur le partenaire nucléophile prolonge le temps de réaction, un chauffage modéré de la réaction permet de limiter ce ralentissement de la cinétique et d'obtenir des rendements améliorés. Sur la base de ces observations, les résultats obtenus dans les réactions avec l'ester benzylique **2.83d** nous ont paru surprenants. En effet, des rendements plus élevés étaient attendus au vu du suivi de la réaction par RMN ^{31}P et ^1H . Une hypothèse pourrait être que l'encombrement, dans ce cas, devient trop important, limitant l'attaque du nucléophile sur les carbones du cycle et/ou déstabilisant trop fortement la structure.

2.2.1.2.3. Effet de l'échelle

Contrairement à nos attentes, certaines expériences d'ouvertures, décrites ci-dessus, ont fourni de faibles rendements (formation des composés **2.84d** et **2.88d** notamment). Aussi, il a été décidé de reproduire ces réactions à plus grande échelle afin de déterminer si celle-ci pouvait

avoir une influence sur les rendements en produits isolés. La réaction entre le phosphiranium ester de benzyle **2.83d** et l'aniline **2.64** (

Schéma 85, (a)), a été reproduite en doublant l'échelle (0,24 mmol de phosphiranium au lieu de 0,1 mmol). De façon intéressante, le rendement obtenu dans ces conditions a été multiplié par deux (44% au lieu de 21%). Au vu de ce résultat encourageant, les réactions des phosphiraniums méthylène esters d'éthyle et de benzyle (respectivement **2.83b** et **2.83d**) avec la mésitylaniline **2.65**, ont également été répétées afin de confirmer cette tendance (

Schéma 85, (b)). De nouveau, une augmentation significative du rendement est observée, passant pour le composé éthyle **2.83b** de 42 % à 66%, et pour le composé benzyle **2.83d** de 33% à 88%.

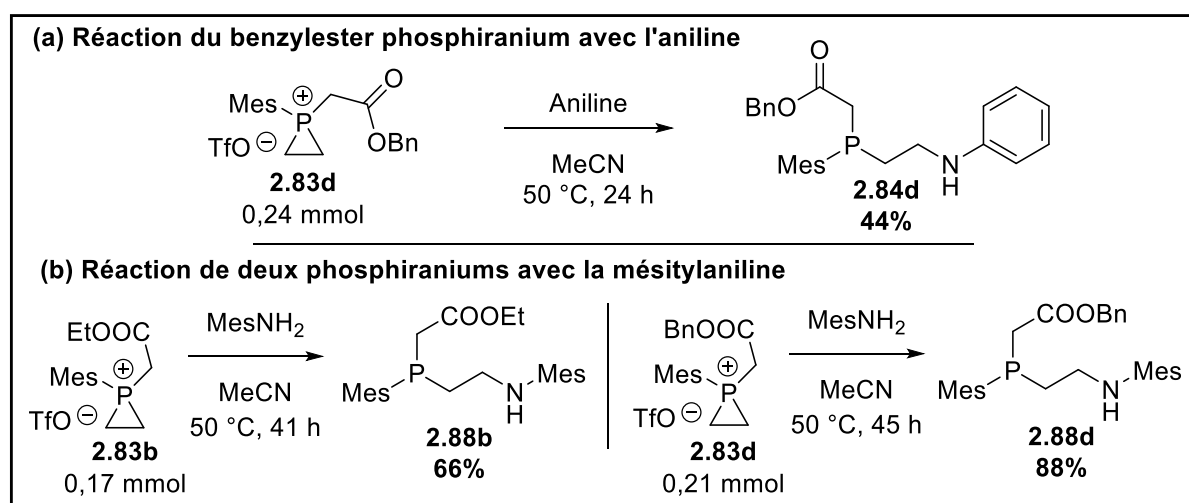


Schéma 85 : Reproduction de réactions optimisées avec des quantités doublées

Ces résultats laissent penser que les méthylènes esters phosphiraniums **2.83a-d** ainsi que les composés ouverts correspondants **2.84a-d**, **2.87a-d** et **2.88a-d** présentent une faible stabilité qu'il pourra être possible de compenser, dans certains cas, par l'augmentation de l'échelle des réactions.

2.2.1.2.4. Hydroxylamine

Lors des premiers tests d'ouvertures (§ 1.3.2.3.1.) sur le phosphiranium modèle **2.1**, une autre classe de nucléophiles azotés, les hydroxylamines O-protégées, a été identifiée comme partenaires capables de réaliser la ROCC. Rappelons qu'au cours de cette étude préliminaire, nous avons montré que la O-benzylhydroxylamine **2.89** conduit au produit de ROCC de **2.90**, avec 32% de rendement après 16 heures de réaction à 80 °C (Schéma 86). Si ce résultat révèle

le potentiel de cette famille de partenaires nucléophiles, il souligne également une réactivité et une sélectivité sensiblement plus limitées qu'en série aniline. Afin d'évaluer si cette baisse de réactivité pouvait être compensée par l'utilisation de phosphiraniums plus réactif que le composé modèle **2.2**, une réaction en présence des phosphiraniums méthylènes esters **2.83** a été mise en place.

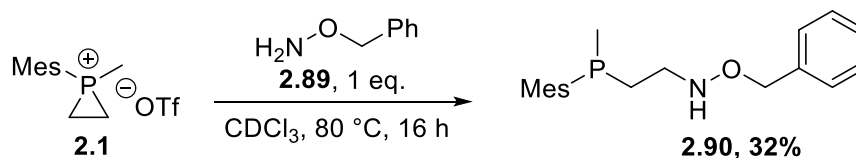
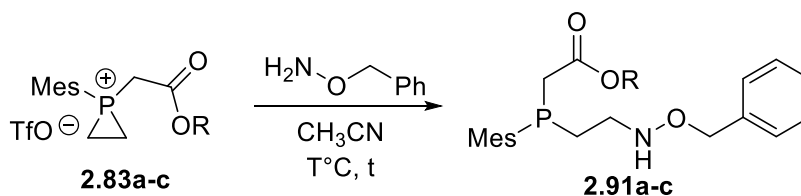


Schéma 86 : ROCC du composé modèle **2.1** par la O-benzylhydroxylamine **2.89**

La O-benzylhydroxylamine **2.89** (1 équivalent) a donc été engagée dans l'acétonitrile avec certains phosphiraniums méthylènes esters **2.83a-c** (R = Me, Et, *i*Pr) (Tableau 8). Les réactions sont conduites jusqu'à disparition complète du phosphiranium. Comme précédemment, une filtration sur alumine basique est effectuée en fin de réaction pour libérer le produit d'ouverture et le brut est analysé par analyse RMN ^{31}P . Lors de la première réaction en présence du phosphiranium méthyl ester **2.83a** à température ambiante, aucune réaction ne se produit et le composé de départ est récupéré inchangé (Entrée 1). La réaction est donc chauffée à 50 °C. Le phosphiranium **2.83a** est alors consommé en 24 heures, conduisant à la formation d'un mélange complexe de composés, dont une forte proportion correspond à des produits oxydés. Après filtration sur alumine, le composé obtenu majoritairement donne un signal à -35,8 ppm en RMN ^{31}P (cohérent avec le déplacement chimique d'un produit de ROCC) et le spectre RMN ^1H semble confirmer la formation du composé ouvert. Malheureusement, une trop faible quantité de produit a été récupérée après séparation sur colonne de silice, ne permettant pas de caractériser le composé obtenu. Dans l'idée de favoriser l'attaque C-centrée et limiter la formation de produits oxydés qui résulteraient d'une ouverture P-centrée, la taille du groupement ester a été augmentée. La réaction en présence du phosphiranium éthyl ester **2.83b** (Entrée 2), a été conduite dans les mêmes conditions (50 °C pendant 24 heures). Comme précédemment, le produit d'ouverture **2.91b** est observé en RMN ^{31}P après filtration sur Al_2O_3 ($\delta = -35,9$ ppm) mais la quantité de composé isolé est à nouveau trop faible pour confirmer la structure de l'adduit. La réaction à partir du phosphiranium *iso*-propyl ester **2.83c** (Entrée 4) a, quant à elle, nécessité un chauffage à 80 °C pendant 18 heures pour obtenir une conversion complète. Cette fois-ci, le composé souhaité **2.91c** ($\delta = -36$ ppm) est obtenu en mélange avec un autre composé ($\delta = 12,5$ ppm), probablement oxydé, après filtration sur alumine. De

nouveau, une quantité insuffisante de composé est obtenu après colonne chromatographique, ne permettant pas de confirmer sa structure.



<i>Entrée</i>	<i>R</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Résultat</i>
1	Me	t.a.	24	2.83a
2	Me	50	24	2.91a
3	Et	50	24	2.91b
4	iPr	80	18	2.91c

Tableau 8 : Résultats de la ROCC sur les phosphiraniums méthylène esters 2.83a-c par la O-benzylhydroxylamine 2.89

A l'issue de ces essais, il est difficile de conclure sur cette réaction d'ouverture des phosphiraniums méthylène esters par les dérivés d'hydroxylamines. En particulier, nous ne sommes pas en mesure de dire de façon certaine, si les faibles quantités de produits d'ouvertures obtenus sont imputables à un manque de sélectivité (C vs P) de l'ouverture ou à un problème de stabilité des substrats et/ou des produits d'ouverture, dans les conditions de la réaction et de traitement.

2.2.1.3. Conclusion

La synthèse et la caractérisation de 4 composés phosphiraniums fonctionnalisés, totalement inédits, ont été réalisées. L'obtention de ces sels originaux est une avancée importante dans la chimie de ces composés. En revanche, leur stabilité, en comparaison avec le phosphiranium P-méthyl **2.1** de référence, est plus faible. En effet, alors que le composé méthyl peut être conservé plusieurs mois à -20 °C avant apparition des premiers composés de dégradations, ces nouveaux sels ne peuvent être conservés que quelques jours dans ces mêmes conditions. De même, ils ne sont stables que quelques heures à température ambiante.

Bien que les rendements obtenus sur ces composés phosphiraniums méthylène esters soient parfois modestes, ces résultats qui constituent les premiers exemples d'ouvertures C-centrée de phosphiraniums fonctionnalisés restent remarquables. En comparaison avec la réaction modèle d'ouverture (Schéma 83), un gain de réactivité a été mis en évidence. En effet, la réaction de ces nouveaux composés peut être réalisée à température ambiante. On remarque

tout de même que, pour les esters les plus encombrés, de meilleurs rendements peuvent être obtenus en chauffant légèrement (50 °C). Signalons toutefois qu'une augmentation poussée de la température ne favorise que la formation des produits de dégradations dans le milieu. La formation d'oxydes (liée soit à la dégradation du substrat soit à une attaque P-centrée du nucléophile) est donc favorisée à la fois par un temps de réaction prolongé mais aussi par un apport d'énergie trop grand. Le succès de la réaction réside donc sur un équilibre entre l'énergie fournie et le temps de réaction.

Ces travaux confirment aussi que la réaction d'ouverture C-centrée des sels de méthylène ester phosphiranium triflates **2.83a-d**, est grandement dépendante de l'encombrement stérique. En effet, l'augmentation du volume du groupement ester semble être un facteur déterminant pour l'orientation de l'attaque nucléophile. L'augmentation de la gêne stérique au niveau de l'aniline permet également, malgré un allongement de la durée de réaction, une meilleure sélectivité et, de ce fait, un meilleur rendement. Il est important de noter que certains rendements faibles sont probablement à corréliser avec l'échelle à laquelle la réaction est conduite. En effet, comme démontré dans la dernière partie, une augmentation de l'échelle de la réaction permet d'améliorer significativement le rendement. Ceci est probablement dû à la faible stabilité des composés d'ouverture, peut-être plus enclins à l'oxydation (et autres dégradations possibles) que leurs homologues méthylés.

Enfin, il a été aussi possible d'étudier certains de ces composés en présence d'un autre partenaire réactionnel : la benzyldihydroxylamine. Bien que celle-ci semble pouvoir procéder à la ROCC, les composés obtenus se sont révélés trop instables pour pouvoir être isolés avec des rendements satisfaisants et être totalement caractérisés.

Ces essais très concluants nous ont poussés à rechercher de nouveaux groupements quaternarisant pouvant permettre de repousser encore les limites connues de la ROCC. Le résultat de ces recherches préliminaires sur de nouveaux composés sont présentés dans la partie suivante.

2.2.3. Recherches de nouveaux groupements quaternarisants

Afin d'élargir encore la gamme de $P^{III}m$ pouvant être obtenu grâce à la ROCC, il a été envisagé de former, après ouverture, des phosphines secondaires. Certaines réactions présentées dans le chapitre 1 montrent que les phosphines tertiaires peuvent être protégées par des

groupements protecteurs. Le phosphirane **2.1** étant lui-même une phosphine tertiaire, il nous est apparu que celui-ci pourrait être protégé et que le produit **2.92** obtenu pourrait être un candidat à la ROCC. Le produit ouvert **2.93** formé pourrait alors être déprotégé afin de former la phosphine secondaire **2.94**. La séquence recherchée est présentée sur le Schéma 87. L'objectif premier étant la quaternarisation du phosphirane **2.1** par un groupement protecteur (GP) dont les propriétés permettent son élimination après ouverture de manière douce et facile après l'étape d'ouverture.

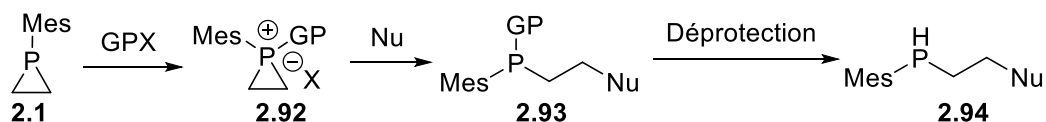


Schéma 87 : Synthèse recherchée pour la formation de phosphine secondaire *via* la ROCC

Le composé choisi pour remplir ce rôle (GPX) doit donc posséder trois qualités : posséder une électrophilie suffisante pour pouvoir procéder à la quaternarisation du phosphirane ; permettre l'ouverture C-centrée ; et enfin pouvoir être facilement déplaçable en fin de séquence. Comme l'illustrent certains exemples de la partie bibliographie, il est classique de protéger les phosphines (notamment de l'oxydation) en formant des complexes phosphines-boranes. La déprotection des phosphines est ensuite classiquement réalisée, par décomplexation, en présence d'un large excès d'amine (comme la diéthylamine). Il est aussi possible, à l'instar de l'oxygène, de silyler le phosphore des phosphines secondaires et/ou tertiaires. La déprotection peut être ensuite effectuée dans du méthanol à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sans avoir recours à un donneur de fluorure.⁸⁸

Nous avons donc envisagé de tester si de telles approches pouvaient être valorisées sur les phosphiranes. Le phosphirane **2.1** a donc été mis en présence de $\text{BH}_3\text{-THF}$ dans le THF et le mélange a été agité pendant 20 heures à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le phosphirane de départ **2.1** est obtenu majoritairement en mélange avec des composés phosphorés, dont certains possiblement borés (Schéma 88). Le phosphirane a aussi été traité par le TMSOTf dans le CDCl_3 pendant 18 heures à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mais aucune réaction entre les deux espèces n'a pu être mise en évidence (Schéma 88).

⁸⁸ Hammerer, T. ; Dämbkes, A. ; Braun, W. ; Salzer, A. ; Franció, G. ; Leitner, W. *Synthesis* **2012**, *44*, 2793 – 2797.

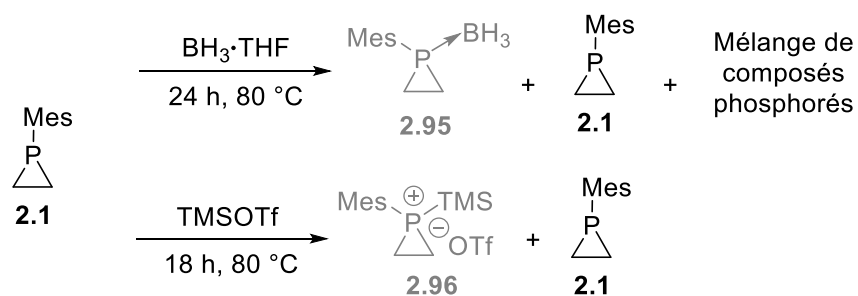


Schéma 88 : Synthèses d'un phosphirane « protégé » mises en place au laboratoire

Il semble que la faible nucléophilie du phosphirane ne permette pas de réaliser ces réactions « simples » et à l'avenir, afin de pouvoir réaliser ce type de réactions, une recherche de réactifs plus électrophiles sera nécessaire. En série silylée, il est aussi possible de s'interroger sur la stabilité du silylphosphiranium correspondant, la réaction pouvant être potentiellement réversible.

2.3. Etude de potentiels partenaires nucléophiles pour la ROCC

2.3.1. Recherche de nouveaux nucléophiles

Pour poursuivre nos efforts sur le développement de la réaction d'ouverture C-centrée, nous avons entrepris de compléter les essais préliminaires réalisés visant à étendre la gamme des nucléophiles utilisables. Rappelons que les premières évaluations de nucléophiles réalisées par le Dr. Julien Gasnot, avaient conduit à la découverte de l'aniline comme nucléophile de choix dans cette réaction d'ouverture. Cette étude a, entre autres choses, révélé une forte corrélation entre les résultats obtenus et les paramètres de nucléophilie des différentes espèces testées.

Afin d'approfondir nos connaissances et notre compréhension de la ROCC, différentes gammes de nucléophiles ont été mis en présence du phosphiranium modèle **2.1** et, dans certains cas, du supermésitylphosphiranium **2.59** afin d'augmenter la sélectivité C-centrée. La nucléophilie des composés semblant ne pas être le seul facteur à prendre en compte dans la sélectivité de la ROCC, deux angles d'attaques ont été envisagés. Premièrement, ouvrir les essais vers une nouvelle classe de partenaires : les nucléophiles anioniques, possédant généralement une nucléophilicité plus grande que l'aniline. Deuxièmement, en se rapprochant des caractéristiques de l'aniline *via* des nucléophiles azotés.

2.3.1.1. Nucléophiles anioniques

2.3.1.1.1. Anions

Les nucléophiles anioniques possèdent, comme leur nom l'indique, une charge négative. Leur nucléophilie excède donc généralement celle des nucléophiles neutres. Pour compenser quelque peu cette charge, et espérer orienter la sélectivité de l'attaque sur les carbones du cycle, seuls des nucléophiles dits « mous » ont été sélectionnés pour ces essais. Ces trois premiers nucléophiles (Tableau 9) possèdent une charge qui peut être délocalisée et, dans une moindre mesure, atténuée. Malgré ces précautions dans le choix des nucléophiles, les trois réactions conduisent au produit ouvert oxydé **2.97**. Ce résultat semble montrer que, bien que conjuguée, la nucléophilie de ce type de composé anionique est bien trop importante pour être C-sélective.

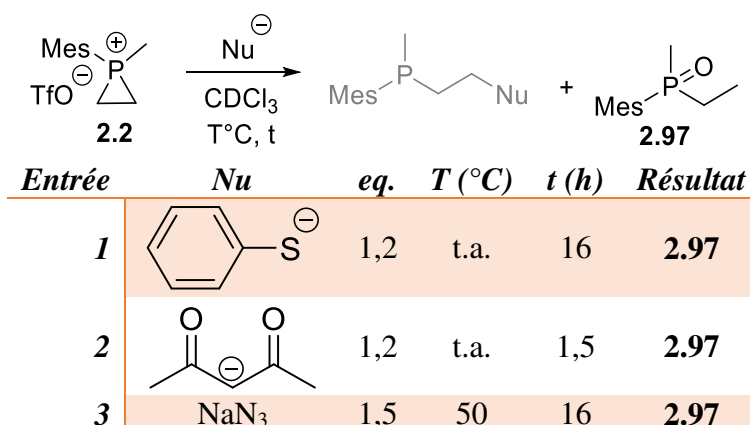
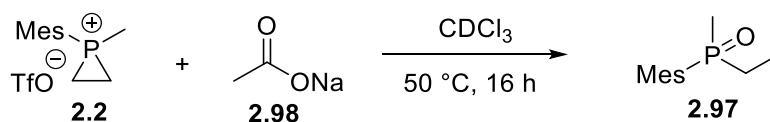


Tableau 9 : Essais de ROCC en présence de nucléophiles anioniques

2.3.1.1.2. Nucléophiles Oxygénés

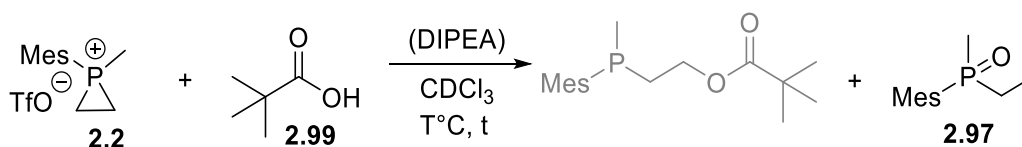
Un nucléophile anionique oxygéné à particulièrement attiré notre attention : l'acétate **2.98**. En effet, l'équipe de Mayr⁸⁹ a montré que celui-ci possède, lorsqu'il est solubilisé dans un mélange acétonitrile/eau (90/10), un paramètre de nucléophilie de 12,71 extrêmement proche de celui de l'aniline (12,64). Préférant éviter l'utilisation de l'eau afin d'éviter toute oxydation, il a été décidé d'utiliser ce nucléophile dans le chloroforme deutéré, distillé et dégazé. Après 16 heures de réaction à 50 °C, seul le composé oxydé ouvert **2.97** est formé.

Schéma 89 : Réaction en présence de l'acétate de sodium **2.98**

Toujours dans l'espoir d'orienter la sélectivité vers les carbones du cycle, la réaction a été répétée en présence de l'acide pivalique **2.99**, possédant un groupement *tert*-butyle, augmentant ainsi l'encombrement stérique. La première expérience (Entrée 1) mettant en présence uniquement le composé **2.2** et l'acide pivalique **2.99**, montre que logiquement ce dernier, peu nucléophile, ne réagit pas avec le phosphiranium. Le sel est observé inchangé sur le spectre RMN ³¹P après 2 heures de réaction à 50 °C. Afin de former le pivalate ionique et ainsi obtenir un nucléophile plus fort, deux expériences supplémentaires en présence de DIPEA ont été réalisées. Lors de la première (Entrée 2), la DIPEA a été ajoutée à une solution du mélange de l'acide et du phosphiranium. Dans ce cas, le composé ouvert oxydé **2.97** est formé après 2 heures de réaction à température ambiante. Lors de la deuxième expérience en présence

⁸⁹ Mayr's Database Of Reactivity Parameters : <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>

de la base (Entrée 3), un mélange équimolaire entre l'acide et la base est d'abord préparé puis ajouté ensuite à une solution contenant le composé **2.2**. La réaction produit le même résultat mais sans atteindre la conversion complète, et ce même après 17 heures de réaction à température ambiante.



<i>Entrée</i>	<i>DIPEA</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Produit Obtenu</i>
1	Non	50	2	2.2
2	Après 2.99	t.a.	2	2.97
3	Avant 2.99	t.a.	17	2.2 + 2.97

Tableau 10 : Utilisation de l'acide pivalique pour la ROCC

Ces deux derniers résultats, peu intuitifs, peuvent suggérer que la DIPEA, dans le cas de l'entrée 2, réagit avec le phosphiranium modèle **2.2** en tant que nucléophile, plus rapidement qu'avec l'acide pivalique en tant que base.

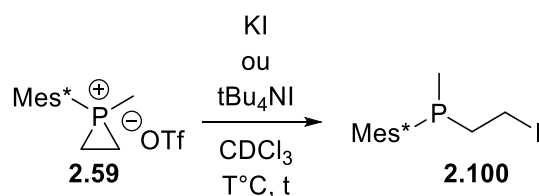
Une dernière classe de composé anionique, inspiré par les travaux de Kobayashi, a ensuite été testée en présence du supermésitylphosphiranium **2.59**.

2.3.1.1.3. Iodure

Au regard des résultats de Kobayashi⁶³ et de nos propres observations (§ 2.2.1.1.1.), les halogénures, et notamment l'iodure, se sont révélés être des nucléophiles intéressants. En effet, il semble que ceux-ci puissent, lorsqu'ils sont générés *in situ* lors de la quaternarisation du phosphirane, procéder à la ROCC. Lors d'une série de résultats préliminaires du laboratoire conduits à partir du mésitylphosphirane, nous avons observé un manque de sélectivité de ce processus avec la formation de mélanges (produit ROCC et formation de produits P-oxydés). Afin de simplifier le système, la réaction est réalisée directement à partir d'un mélange de phosphiranium et d'un donneur d'halogénure, plutôt que dans les conditions d'une quaternarisation d'un phosphirane à l'aide d'un halogénure d'alkyle. Dans un premier temps le 1-méthyl-1-supermésitylphosphiranium est mis en présence d'un équivalent de KI dans le CDCl₃. Après 18 heures à température ambiante (Entrée 1a), un signal apparaît à -5 ppm en RMN ³¹P (10 % de conversion). Celui-ci correspond à ce que Kobayashi suppose être le signal du composé ouvert **2.100**. La réaction est alors agitée pendant 4 jours dans ces conditions. Lors du suivi, le taux de conversion est environ de 40% (Entrée 1b). Celui-ci n'évoluant plus, la

température a été augmentée à 50 °C pendant 20 heures, ce qui ne produit aucun changement (Entrée 1c). Un deuxième équivalent de KI est ajouté et la réaction est relancée à 50 °C pendant 40 heures pour forcer l'ouverture (Entrée 1d). Le rapport entre les deux composés évolue un peu en faveur de l'ouverture (60/40 au lieu de 40/60) mais se stabilise ensuite. La température est élevée jusqu'à 80 °C pendant 24 heures mais cette modification est sans effet (Entrée 1e).

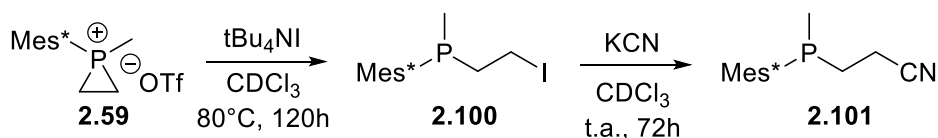
A ce stade, il a été supposé que la faible solubilité du KI empêche la réaction d'atteindre une conversion complète. C'est pourquoi un autre donneur d'iodure, connu pour ces propriétés d'agent de transfert de phase et donc sa solubilité dans les milieux organiques a été choisi : l'iodure de tétrabutylammonium. Après 5 jours de réaction à 80 °C, environ 80% de conversion sont observées. Néanmoins, le produit β -halogéné s'est avéré instable et impossible à isoler.



<i>Entrée</i>	<i>Donneur d'iodure</i>	<i>Eq.</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Conversion</i>
<i>1a</i>	KI	1	t.a.	18	10%
<i>1b</i>	KI	1	t.a.	96	40%
<i>1c</i>	KI	1	50	20	40%
<i>1d</i>	KI	2	50	40	60%
<i>1e</i>	KI	2	80	24	60%
2	tBu ₄ NI	1	80	120	80%

Tableau 11 : Réaction du supermésitylphosphiranium 2.59 avec des donneurs d'iodure

Un essai de substitution de l'halogène après formation du composé ouvert a été conduit. L'objectif est de reproduire la réaction précédente (*t*-Bu₄NI (1 eq.), 5 j, 80 °C) puis d'y ajouter un nucléophile, ici CN⁻, afin qu'il substitue l'iode et forme ainsi un composé potentiellement plus stable et isolable (Schéma 90). Après la formation du composé iodé **2.100**, le KCN est ajouté et la réaction est agitée pendant 3 jours à température ambiante. Sur la RMN ³¹P, le signal à -5 ppm a complètement disparu, remplacé par un signal à -35 ppm, probablement du composé **2.101** incorporant le cyanure. En revanche, le phosphiranium est toujours présent et le rapport entre les deux composés s'est déplacé en faveur du phosphonium (CN/P⁺ : 10/90 au lieu de I/P⁺ : 80/20). Un retour en arrière de la réaction semble assez surprenant mais reste jusqu'ici la seule hypothèse viable. La trop faible quantité de produit obtenu n'a pas permis de l'isoler pour confirmer sa structure ou sa stabilité.

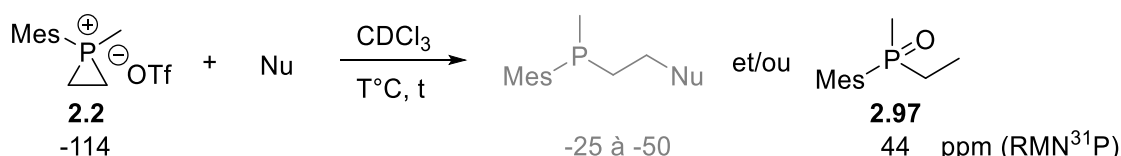
Schéma 90 : Substitution de la phosphine β -halogénée

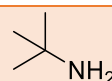
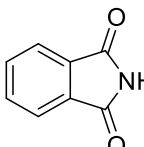
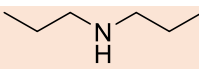
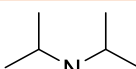
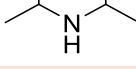
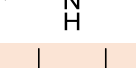
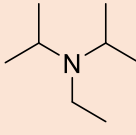
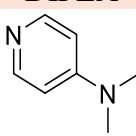
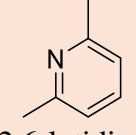
D'autres expériences de ce type, avec différents nucléophiles, pourront être mise en place afin de confirmer le succès, ou non, de cette substitution.

2.3.1.2. Nucléophiles Azotés Neutres

2.3.1.2.1. En présence du méthylmésitylphosphiranium 2.1 modèle

La seconde série de criblage de nucléophiles, s'est concentrée sur les nucléophiles azotés. Le Tableau 12 répertorie l'ensemble des essais de réactions d'ouvertures C-centrées du 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium modèle **2.2** par différents nucléophiles azotés. La *tert*-butylamine et le phtalimide (Entrées 1 et 2) ne permettent pas la réaction et seul le phosphiranium de départ est observé dans le brut de la réaction. La dipropylamine (Entrée 3) réagit, à température ambiante, avec le composé modèle **2.2** pour donner au bout de 24 heures, un mélange d'à peu près 1:1 du substrat de départ **2.2** et du produit oxydé ouvert **2.97**. Afin d'augmenter l'encombrement stérique et de forcer l'attaque vers le carbone, la diisopropylamine a été engagée avec le phosphiranium **2.2**. A température ambiante, la même tendance est observée avec l'apparition d'un signal à 44 ppm en RMN ^{31}P caractéristique du composé **2.97** (Entrée 4). A 50 °C pendant 2 heures (Entrée 5), un nouveau signal à 94 ppm apparaît. Après 15 heures de réaction à 80 °C, le composé **2.97** a totalement disparu, remplacé par le composé **2.102** inconnu, mais il reste encore du phosphiranium en grande quantité (Entrée 6). La DIPEA et la DMAP conduisent toutes deux au composé oxydé ouvert **2.97** en 2 heures à température ambiante (Entrée 7 et 8). La 2,6-lutidine bien que moins réactive (chauffage à 50 °C et conversion incomplète) donne elle aussi l'oxyde de phosphine **2.97**.



Entrée	Nu	N	pKa	T(°C)	t(h)	Produit Obtenu
1		12,35	10,7	50	24	2.2
2	 Phthalimide	-	-	50	2	2.2
3		14,5	11	t.a.	24	2.2 + 2.97
4		-	11,1	t.a.	4	2.2 + 2.97
5		-	11,1	50	2	2.2 + 2.97 + 2.102^(a)
6		-	11,1	80	15	2.2 + 2.102^(a)
7	 DIPEA	17 ^(b)	10,8	t.a.	2	2.97
8	 DMAP	15,51	9,6	t.a.	2	2.97
9	 2,6-lutidine	-	6,7	50	2	2.2 + 2.97

(a) composé inconnu dont la valeur du déplacement en RMN ^{31}P est de 94ppm (b) valeur approximative basée sur la valeur donnée pour la NEt_3

Tableau 12 : Essais de ROCC en présence de nucléophiles azotés

2.3.1.2.2. En présence du méthylsupermésitylphosphiranium 2.59

Certains nucléophiles ont été engagés en présence du supermésitylphosphiranium **2.59** (Tableau 13) afin d'augmenter la protection autour du phosphore et ainsi forcer la sélectivité pour la ROCC. La *tert*-butylamine (Entrées 1 et 2) qui était déjà inerte avec le substrat P-mésityl moins encombré, ne réagit de nouveau pas avec le phosphiranium **2.59**, même à température élevée (80 °C) pendant un temps prolongé (30 heures) et celui-ci est observé inchangé en RMN ^{31}P (-114 ppm). La dipropylamine et la diisopropylamine ne donnent pas davantage de réaction à température ambiante (Entrée 3) ou à 50 °C (Entrée 4 et 6). En revanche, les deux amines semblent avoir un effet à 80 °C (Entrées 5 et 7) : un signal seul apparaît à -42 ppm sur le spectre

RMN ^{31}P . De plus, sur le spectre RMN ^1H , les signaux correspondants aux protons des chaînes carbonées des amines montrent un déplacement induit d'à peu près 0,5 ppm. Malheureusement, la réaction n'étant jamais complète, il a été impossible d'isoler une quantité assez importante du composé **2.103** afin de le caractériser. En revanche, les données obtenues durant les suivis de réaction (notamment les spectres RMN ^1H) nous permettent d'affirmer qu'il ne s'agit pas du produit de C-ouverture. En effet, l'absence de certains signaux (notamment des protons portés par les deux méthylènes liant le phosphore et le nucléophile) et des problèmes d'intégration nous poussent à penser, malgré le déplacement encourageant du signal en RMN ^{31}P , que ce n'est pas le composé attendu. Nous postulons, notamment à cause du décalage des signaux de l'amine en RMN ^1H , que ce composé pourrait être le phosphorane **2.103**, espèce pentavalente du phosphore. Ce type de composé, qui n'a à notre connaissance jamais été rapporté, devrait être relativement instable, expliquant notre incapacité à l'isoler.

$\text{Mes}^*\text{P}^+\text{OTf}^-$ (2.59, -114 ppm) + Nu $\xrightarrow[\text{T}^\circ\text{C, t}]{\text{CDCl}_3}$ $\text{Mes}^*\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Nu}$ (-25 à -50 ppm) + **2.103** (-42 ppm)

<i>Entrée</i>	<i>Nu</i>	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	<i>Produit Obtenu</i>
1		50	5	2.59
2		80	30	2.59
3		t.a.	18	2.59
4		50	5	2.59
5		80	5	2.103
6		50	5	2.59
7		80	84	2.103

Tableau 13 : Essais de ROCC sur le supermésitylphosphiranium en présence de nucléophiles azotés

Malgré un nombre de nucléophiles important mis en présence des deux phosphiraniums, peu semblent pouvoir procéder à la ROCC. En effet, dans la plupart des cas, soit le nucléophile ne réagit pas, soit celui-ci entraîne l'ouverture du cycle par une attaque P-centrée. Cependant, il est important de relever que les iodures peuvent réaliser la réaction et ce, malgré une conversion incomplète, de manière sélective. La poursuite de cette piste prometteuse et à peine effleurée devra être poursuivie, et l'effort devra porter sur l'étude des conditions pour conduire à l'ouverture complète du phosphiranium, puis à l'identification de nucléophiles capables de substituer l'iode efficacement.

2.3.2. Etudes de composés ambivalents

Dans un dernier axe, nous avons également envisagé de développer des séquences d'alkylation/ouverture en tandem en combinant des phosphiranes avec des dérivés ambivalents. Ceux-ci présentent un potentiel intéressant pour conduire à une grande diversité structurale en une seule étape, tout en évitant l'isolement des phosphiraniums intermédiaires. A cette fin, nous avons sélectionné certains dipôles, qui ont récemment démontré leur potentiel dans les réactions de cycloaddition formelles pour l'accès rapide à des hétérocycles azotés ou oxygénés hautement fonctionnalisés.^{90,91} Ces nouvelles possibilités synthétiques en chimie du phosphore sont attractives car, en plus de leur originalité, elles devraient accroître l'espace chimique de notre méthodologie en fournissant des structures cycliques aza- ou oxaphosphorées originales.

Dans cette optique, trois méthodologies ont été envisagées. La méthode A repose sur la quaternarisation du phosphirane par des composés possédant un groupement électro-attracteur. Puis, *via* l'utilisation d'une base ou la formation *in situ* d'un carbène (en fonction des espèces utilisées), elle vise l'ouverture intramoléculaire des phosphiraniums générés transitoirement. La méthode B implique l'utilisation d'accepteurs de Michael. Dans cette stratégie, l'addition du phosphirane sur l'accepteur conduirait à la formation d'un intermédiaire zwitterionique dont la charge négative se situant en β du phosphore qui pourrait réaliser une ROCC intramoléculaire formant un phospholane. Enfin, la méthode C se distingue des deux précédentes par le fait que le partenaire ambivalent intègre d'emblée le nucléophile désigné pour ouvrir le phosphiranium généré *in situ*, alors que le nucléophile sera masqué et généré *in situ* dans les approches **A** et **B**.

⁹⁰ (a) Liu, K. ; Wang, G. ; Cheng, S.-J. ; Jiang, W.-F. ; He, C. ; Ye, Z.-S. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 1885 – 1890. (b) Wang, T. ; Chen, X.-Y. ; Ye, S. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 5488 – 5490. (c) Liu, T. ; He, C. ; Wang, F. ; Shen, X. ; Li, Y. ; Lang, M. ; Li, G. ; Huang, C. ; Cheng, F. *Synthesis* 2021, 53, 03, 518 – 526. (d) Wang, X. ; Fang, T. ; Tong, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 23, 5361 – 5364.

⁹¹ (a) Jia, Q. ; Li, D. ; Lang, M. ; Zhang, K. ; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* 2017, 21, 3837 – 3842. (b) Cheng, X. ; Cao, X. ; Xuan, J. ; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* 2018, 20, 1, 52 – 55. (c) Kwon, Y. ; Choi, S. ; Jang, H. S. ; Kim, S.-G. *Org. Lett.* 2020, 22, 4, 1420 – 1425. (d) Zhang, K. ; Yang, C. ; Yao, H. ; Lin, A. *Org. Lett.* 2016, 18, 4618 – 4621. (e) Feng, J. ; Zhao, M. ; Lin, X. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 15, 9548 – 9560. (f) Force, G. ; Pérot, A. ; Guillot, R. ; Gandon, V. ; Leboeuf, D. *Synthesis* 2020, 52, 04, 553 – 564.

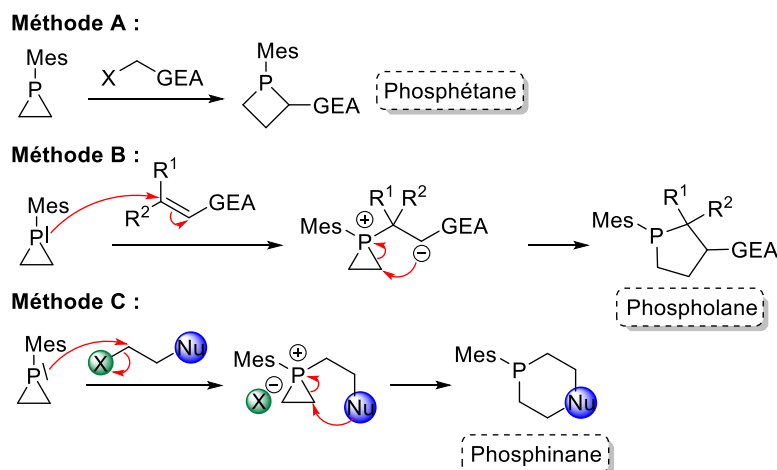


Schéma 91 : Différentes approches de réactions d'agrandissement de cycle à partir du phosphirane modèle 2.1

2.3.2.1. Formation de phosphétane

Nos efforts se sont donc portés sur l'étude d'une réaction de ROCC intramoléculaire. En premier lieu, les phosphiraniums méthylènes esters **2.83** précédemment synthétisés ont été étudiés dans ce sens afin de démontrer qu'ils offrent des opportunités de fonctionnalisation originales. Ces composés possèdent en effet les éléments structuraux (hétérocycle tendu, GEA, protons acides, ...) pour constituer des plateformes intéressantes pour la mise en œuvre de réaction d'agrandissement de cycle en conditions basiques (Méthode A).⁹² Il est ainsi attendu qu'après déprotonation par une base, le carbanion intermédiairement formé, ouvre le cycle pour former le phosphétane **2.104** (Schéma 92). Outre son originalité en série phosphorée, cette transformation constituerait le premier exemple de création de liaison C-C par ROCC d'un sel de phosphiranium.

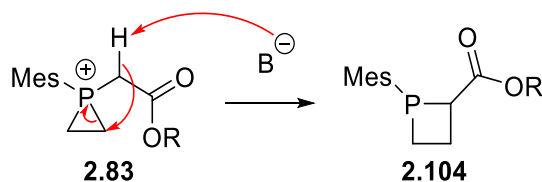
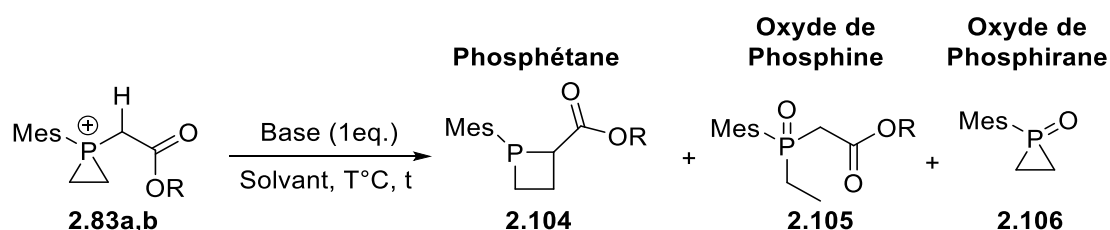


Schéma 92 : Mécanisme envisagé lors de la formation de phosphétane en condition basique

Un criblage de bases et de conditions a ensuite été effectué. Les résultats de celui-ci sont présentés dans le Tableau 14. Quelques expériences ont été réalisées sur le phosphiranium éthyloxyester **2.83b** en présence de KHMDS, NaHMDS et NaH (Entrées 1 à 3 respectivement).

⁹² (a) Feng, J.-J. ; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 10, 6651 – 6661. (b) Dequinal, H. J. ; Schomaker, J. M. *Trends in Chemistry*, **2020**, 2, 10, 874 – 887.

Les réactions ont d'abord été réalisées à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis ont été poursuivies à température ambiante, la conversion du phosphiranium de départ étant très lente (conversion complète observée après 48 heures). Malheureusement, dans ces conditions, seule la formation de mélanges complexes a été observée sur les spectres RMN (^1H et ^{31}P) et CCM de suivis. Dans un souci de simplification des spectres RMN ^1H , les réactions suivantes (Entrées 4 à 7) ont été effectuées à partir du phosphiranium méthyl ester **2.83a**. Des bases de forces et de nature variées ont été testées. Cette fois, des réactions plus rapides ont été observées, avec des conversions complètes observées dès 1 heure et 30 minutes de réaction à température ambiante. Lors de ces réactions, la formation de deux composés phosphorés, dont la nature exacte n'a pu être déterminée, est observée sur les spectres RMN ^{31}P . Par analogie avec certains résultats précédents, nous présumons que le premier signal à 41,3 ppm, souvent majoritaire, pourrait correspondre à l'oxyde de phosphine tertiaire **2.105**. Compte tenu de la réaction mise en jeu, ce dernier pourrait être généré à partir de l'ylure intermédiaire. Des études plus récentes (résultats non présentés) laissent par ailleurs penser que le second signal, à $-44,7$ ppm, pourrait correspondre à l'oxyde du phosphirane **2.106** (déplacement chimique de référence $\delta = -44\text{ppm}$). Ceci impliquerait, que l'action de la base entraîne l'élimination du groupement quaternaire, et oxyde le phosphirane ainsi libéré. A ce stade et en l'absence d'éléments confirmant ces hypothèses, la formation du phosphétane attendu et son éventuelle évolution ne peuvent cependant pas être totalement exclues.



Entrée	R	Base	Solvant	T (°C)	t (h)	Produit Obtenu
1	Et	KHDMS	THF	-78 à ta	48h	Mél.
2	Et	NaHDMS	THF	-78 à ta	48h	Mél.
3	Et	NaH	THF	0 à ta	48h	Mél.
4	Me	NaHDMS	THF	-78	1h30	2.105 + 2.106
5	Me	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	-10 à ta	1h30	2.105 + 2.106
6	Me	Et ₃ N	CH ₃ CN	-10 à ta	1h30	2.105 + 2.106
7	Me	BEMP	CH ₃ CN	-10 à ta	1h30	2.105 + 2.106

Tableau 14 : Résultat du criblage de bases pour la formation d'un phosphétane

Ces premiers résultats décevants soulignent une nouvelle fois la spécificité de ces synthons phosphorés. Nous pensons néanmoins que la formation de l'ylure de phosphore intermédiaire se produit dans les conditions testées. En revanche, nous postulons que ce dernier serait, soit trop instable, soit à l'inverse trop stabilisé pour initier l'ouverture du cycle sur le

carbone et évolue préférentiellement vers la formation de sous-produits de dégradation. Pour vérifier cette hypothèse, il pourrait être intéressant de tester le piégeage de l'ylure intermédiaire par un électrophile externe (plus réactif). L'absence de cyclisation pourrait également résulter de fortes contraintes conformationnelles empêchant la formation du phosphétane ciblé **2.104**, très tendu.

La méthode A a également été mise en place avec le diazo acétate d'éthyle **2.107**. Ce composé est, en effet, susceptible de générer un équivalent de carbène *in situ* en présence d'un catalyseur métallique. Son utilisation en présence d'un phosphirane devrait nous permettre de former un phosphiranium intermédiaire de type phosphiranium méthylène ester, similaire à ceux étudiés dans le Chapitre 2.2.1.. L'insertion du carbène dans la liaison carbone - phosphore devrait alors permettre l'agrandissement de cycle, fournissant le phosphétane **2.104** correspondant. Le phosphirane modèle **2.1** est mis en présence du diazo **2.107** et de CuI (5 mol%) dans l'acétonitrile pendant 20 heures à reflux (Schéma 93). Si malheureusement la formation du phosphétane attendu **2.104** n'a pas été observée, la réaction a conduit à la formation d'un mélange de composés phosphorés dont le composé majoritaire pourrait être l'oxyde de phosphine tertiaire **2.105** ($\delta = 41,7$ ppm). Ce résultat, bien que décevant, semble néanmoins indiquer que la quaternarisation du phosphirane a bien eu lieu, fournissant l'ylure de phosphore intermédiaire. Conformément à ce que nous avons observé précédemment ce serait donc l'étape d'ouverture du cycle par l'ylure intermédiaire qui poserait problème.

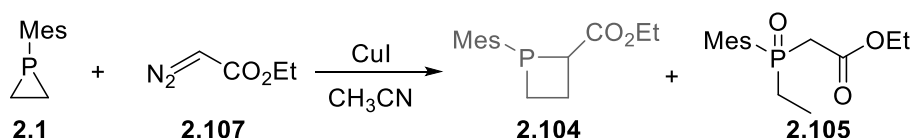


Schéma 93 : Réaction d'agrandissement de cycle en présence d'un précurseur de carbène

2.3.2.2. Formation de phospholane

Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'accepteurs de Michael (Méthode B) qui permettraient en outre de produire un cycle plus grand (*a priori* plus favorable). En premier lieu, l'allénoate d'éthyle **2.108** a été sélectionné. La réaction en présence d'une quantité stœchiométrique de réactif, dans le benzène deutéré à 50 °C, n'a permis qu'une faible conversion du phosphirane de départ, malgré un temps de réaction prolongé de 30 heures, soulignant la faible nucléophilie du phosphirane **2.1**. Notons que la formation d'un nouveau composé minoritaire, donnant un signal à 42,5 ppm en RMN ^{31}P , a aussi été observée.

L'utilisation de deux équivalents d'accepteur a par la suite permis de convertir totalement le phosphirane de départ. L'analyse du brut réactionnel a de nouveau montré la formation du composé phosphoré à 42,5 ppm, mais cette fois de façon majoritaire. Lorsque la réaction a été conduite dans le toluène, seule la formation de ce nouveau composé a été observée. Des analyses, notamment par RMN ^1H , ont dès lors pu être réalisées, permettant de confirmer la structure du produit **2.110**, qui résulterait vraisemblablement de l'addition du phosphirane sur l'allénoate (phospha-Michael). Comme précédemment, l'obtention du zwitterion ne semble pas permettre l'ouverture du cycle, conduisant exclusivement à la formation de la phosphine tertiaire oxydée **2.110** correspondante.

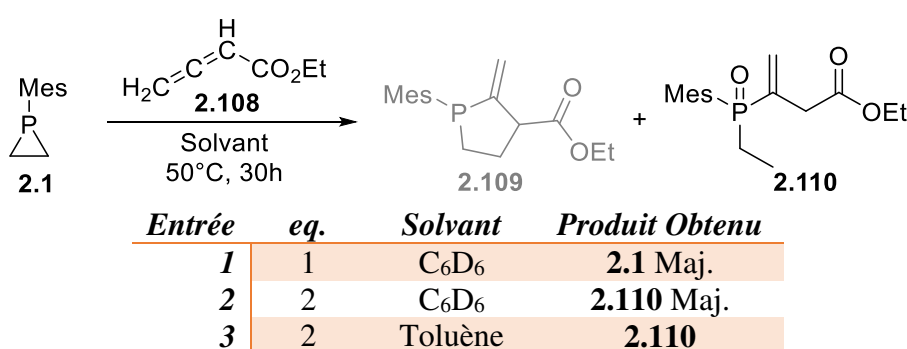
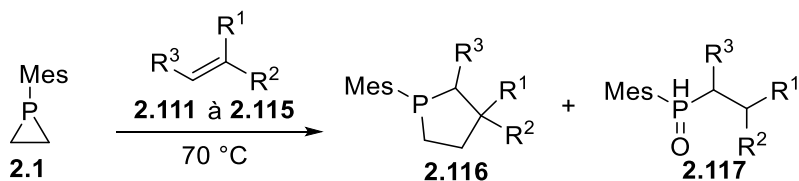


Tableau 15 : Essais de formation d'un phospholane en présence d'un allénoate

Compte tenu de la faible réactivité du phosphirane modèle **2.1**, nous avons ensuite sélectionné quelques accepteurs de Michael di-activés, d'électrophilie comparable, voire supérieure, à l'allénoate **2.110** (Tableau 16). Toutes les réactions ont été réalisées à 70 °C et les solvants ont été modulés suivant la solubilité des espèces mises en jeu. L'accepteur le moins réactif de cette série, le fumarate d'éthyle **2.111**, a, sans surprise, montré une absence totale de réactivité (Entrée 1). Les deux composés dicyano suivants **2.112** et **2.113**, bien que plus réactifs, (Entrées 2 et 3) n'ont également pas réagi avec le phosphirane **2.1**, même après 3 jours de réaction à 70 °C. Dans cette série, seul le composé di-cyano dérivé du 3,4-diméthoxystyrène **2.114** (Entrée 4) a permis, après 4 jours de réaction à 70 °C, la formation d'un composé majoritaire dont le signal en RMN ^{31}P apparaît à 15,1 ppm. Ce déplacement chimique ainsi qu'une expérience complémentaire en RMN ^{31}P couplée proton suggère la formation de l'oxyde de phosphine secondaire **2.117**. Un résultat similaire est obtenu lorsque la di-sulfone **2.115** est utilisée. Notons que, dans ce dernier cas, la réaction a pu être complétée en seulement 24 heures, conduisant à la phosphine oxydée X ($\delta = 36$ ppm) de façon majoritaire. Globalement, cet ensemble de résultats soulignent une nouvelle fois la faible nucléophilie du phosphirane qui nécessite soit l'utilisation de partenaires électrophiles très réactifs, soit l'utilisation de conditions réactionnelles dégradant les intermédiaires formés. Nous ne pouvons cependant

exclure, à ce stade, que la réversibilité de la réaction de Phospha-Michael est un frein à la cyclisation, favorisant la reformation des partenaires réactionnels de départ.



<i>Entrée</i>	<i>Molécule</i>	<i>Solvant</i>	<i>t (h)</i>	<i>Produit Obtenu</i>
1	 2.111	Toluène	96	Absence de réaction
2	 2.112	CH ₃ CN	72	Absence de réaction
3	 2.113	DCE/ CH ₃ CN	72	Absence de réaction
4	 2.114	CH ₃ CN	96	2.117
5	 2.115	Toluène	24	2.117

Tableau 16 : Criblage d'accepteur de Michael pour la formation d'un phospholane

2.3.2.3. Formation de phosphinane

Enfin, l'utilisation de *N*-alkoxy- α -bromoacétamides **2.118** comme partenaires ambivalents pour mettre en œuvre une réaction d'agrandissement de cycle du phosphirane modèle selon la méthode C a été envisagée. En effet, les *N*-alkoxyamides possèdent des propriétés spécifiques de chélation et de réactivité. En particulier, ils possèdent une nucléophilie accrue en comparaison des *N*-alkylamides correspondants.⁹³ Il a de plus été montré que des dérivés d' α -bromoacétamides substitués au pied du brome par un ou plusieurs groupements alkyls pouvaient conduire, dans des conditions douces, à la formation d'intermédiaires

⁹³ (a) Yoritata, M. ; Meguro, T. ; Matsuo, N. ; Shirokane, K. ; Sato, T. ; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8210 – 8216. (b) Champetter, P. ; Castillo-Aguilera, O. ; Taillier, C. ; Brière, J. F. ; Dalla, V. ; Oudeyer, S. ; Comesse, S. *European J. Org. Chem.* **2019**, 7703 - 7710.

zwitterioniques stables de type azaoxyallyliques **2.119**, qui pourraient s'avérer plus réactifs dans la séquence quaternarisation/ouverture envisagée (Schéma 94).⁹⁴

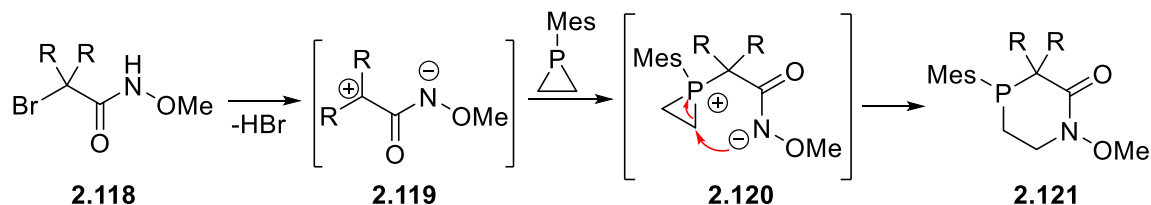


Schéma 94 : Mécanisme souhaité lors de la réaction d'agrandissement de cycle en présence d'une N-alkoxyamine α-bromoacétamide

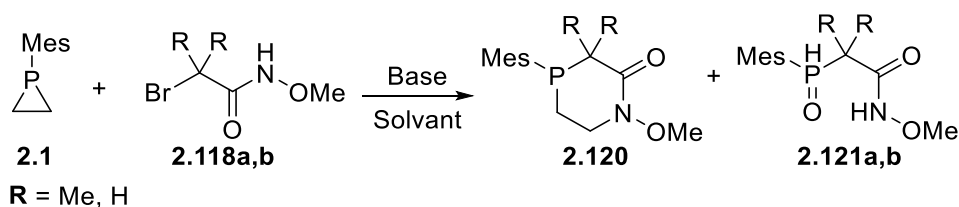
Un premier essai (Tableau 17) a donc été réalisé en présence du composé le plus simple **2.118a** (R = H) et du phosphirane modèle **2.1** en solution dans l'acétonitrile sans additif activateur (Entrée 1). Après 30 heures de réaction à 50 °C le brut réactionnel est filtré sur Alumine. L'analyse du brut montre la formation d'un mélange de composés phosphorés dont le composé majoritaire pourrait être de nouveau un oxyde de phosphine secondaire **2.121a** ($\delta = 39$ ppm). Ce dernier pourrait être obtenu après substitution du bromoacétamide par le phosphirane, fragmentation du cycle libérant de l'éthylène et oxydation de la phosphine. Afin d'augmenter la réactivité du bromoacétamide, la formation *in situ* du triflate correspondant a été envisagée. Une étape préalable de formation du triflate par addition d'AgOTf (1 équivalent) dans le DCM sur le bromoacétamide **2.118a** a donc été réalisée (t.a., 1 h). Afin d'éliminer le bromure d'argent formé, le surnageant a été prélevé puis a été additionné sur le phosphirane **2.1** (Entrée 2). Cependant, après 24 heures de réaction à température ambiante, puis 20 heures à 40 °C, une absence totale de réactivité a été observée. Notons que la formation du triflate intermédiaire n'a pu être confirmée par RMN ¹H.

Dans le but de favoriser la formation d'un intermédiaire azaoxyallylique **2.119**, la réaction a ensuite été testée avec le composé diméthylé (R = Me) **2.118b** en présence de carbonate de sodium, dans l'acétonitrile (Entrée 3). Après 18 heures à température ambiante, seule une faible conversion du phosphirane **2.1** est obtenue. Un nouvel essai dans l'hexafluoroisopropanol (HFIP, Entrée 4), qui est le solvant de choix pour la formation de ce type d'intermédiaire,⁹⁵ a donc été réalisé. Cette fois, la formation d'un nouveau produit

⁹⁴ Jeffrey, C. S. ; Barnes, K. L. ; Eickhoff, J. A. ; Carson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7688 – 7691. (b) Acharya, A. ; Anumandla, D. ; Jeffrey, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14858 – 14860. (c) DiPoto, M. C. ; Hughes, R. P. ; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14861 – 14864.

⁹⁵ Zhao, H.-W. ; Zhao, Y.-D. ; Liu, Y.-Y. ; Zhao, L.-J. ; Song, X.-Q. ; Chen, X.-Q. ; Pang, H.-L. ; Du, J. ; Feng, N.-N. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 55106 – 55109.

majoritaire qui présente un déplacement chimique de -103 ppm en RMN ^{31}P est observée dans le brut réactionnel. Une tentative de purification par chromatographie sur gel de silice n'a malheureusement pas permis d'isoler le produit correspondant et seule une fraction contenant l'oxyde de phosphine secondaire **2.121b** ($\delta = 35$ ppm) a pu être recueillie. Dans un dernier essai (Entrée 5), la base minérale a été remplacée par le 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène (éponge à proton), conduisant uniquement à la formation d'un mélange complexe de produits.



Entrée	R	Additif	Solvant	t (h)	T (°C)	Produit Obtenu
1	H	-	ACN	30	50	2.121a ^(a)
2	H	AgOTf	DCM	24 + 20	t.a. puis 40	Aucune Réaction
3	Me	Na ₂ CO ₃	ACN	18	t.a.	2.1
4	Me	Na ₂ CO ₃	HFIP	18	t.a.	2.121b
5	Me	Eponge à H ⁺	HFIP	18	t.a.	Mélange

(a) Après filtration sur Al₂O₃

Tableau 17 : Essais de réaction d'agrandissement de cycle en présence de N-alkoxyamine α -bromoacétamide

Comme précédemment, les difficultés rencontrées peuvent être corrélées à la faible réactivité du phosphirane qui requiert l'utilisation de partenaires particulièrement réactifs et/ou nécessitent l'utilisation de conditions réactionnelles incompatibles avec l'instabilité des phosphiraniums intermédiairement formés.

2.4.4. Conclusion

La recherche de nucléophiles, autres que les dérivés d'aniline et d'hydroxylamine, capables de réaliser la ROCC, malgré un nombre conséquent de tentatives effectuées durant cette thèse, semble se conclure par un échec. Pourtant, l'utilisation de l'iodure en présence du phosphiranium supermésityle donne des résultats plus qu'intéressants et ouvre une voie qu'il faudra probablement creuser de manière plus approfondie. En effet, bien que la conversion ne soit pas complète, il est clair qu'il permet l'obtention du composé ouvert. La recherche de nucléophile permettant la substitution de l'iode et la stabilisation du composé semble être une perspective intéressante.

Enfin, l'étude de partenaires ambivalents capables à la fois de procéder à la quaternarisation et à la ROCC intramoléculaire, a permis de montrer l'intérêt de certains

composés. En effet, certains d'entre eux semblent tout de même permettre la quaternarisation, en témoigne les composés (supposés) oxydés et substitués retrouvés en fin de réaction. Des méthodes de quaternarisation plus douces pourront peut-être être mise en place afin d'accéder à de nouvelles structures.

Chapitre III :
Arylation de
Phosphines par
Catalyse Photorédox

diazoniums comptent parmi les agents arylants les plus classiquement utilisés dans ce domaine. C'est pourquoi l'utilisation de ces deux classes de réactifs a paru pertinente pour étudier la faisabilité de l'arylation des phosphiranes par photocatalyse. Un grand nombre de ces dérivés (avec divers groupes Ar' et différents contre-ions X⁻) sont en outre commerciaux ou facilement synthétisables en peu d'étapes. Une telle méthode devrait donc permettre d'accéder rapidement à un large catalogue de diarylphosphiraniums diversement substitués sur le phosphore et/ou possédant différents contre-ions.

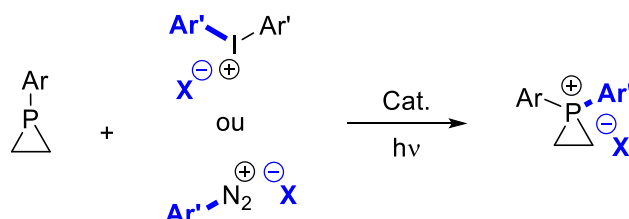


Schéma 96 : Partenaires envisagés pour la synthèse photocatalysée des diarylphosphiraniums

Deux approches par photocatalyse ont été envisagées au sein du laboratoire : la première est axée sur la fonctionnalisation sélective de phosphines primaires et secondaires. La seconde porte sur la quaternarisation des phosphiranes.

Ainsi, après avoir brièvement présenté les principales stratégies de catalyse photorédox dans une courte introduction bibliographique, les résultats préliminaires obtenus en fin de thèse seront présentés.

3.1. Etat de l'art

La catalyse photorédox fait l'objet de nombreux travaux répertoriés dans la littérature. Dans un souci de concision, nous ne chercherons pas à dresser un bilan exhaustif des travaux réalisés dans ce domaine. Ainsi, dans cette partie introductive, seront uniquement présentées les principales stratégies de réactions photocatalytiques, qui seront illustrées par quelques exemples pertinents en chimie du phosphore afin d'introduire et de situer les approches qui ont été envisagées au cours de nos travaux.

Johannes, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 42, 13219 – 13223. (e) Meyer, A. U. ; Berger, A. L. ; König, B. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 10918 – 10921.

Cette partie introductive s'appuie sur les revues de Reiser et König,⁹⁷ qui est une excellente introduction et synthèse des travaux en photocatalyse, de Romero et Nicewicz,⁹⁸ autour de la photocatalyse organique et celle de Jurberg et Paixao,⁹⁹ traitant de la photocatalyse autour des complexes de transfert de charges.

Les réactions photocatalysées peuvent se produire suivant plusieurs mécanismes. Deux d'entre eux sont décrits ci-dessous : les réactions en présence d'un catalyseur photo-activé (photocatalyseur, PC) et celles mettant en jeu un complexe de transfert de charge (CTC).

3.1.1. Photocatalyseur

Les photocatalyseurs sont des molécules capables d'absorber l'énergie lumineuse afin de passer d'un état fondamental à un état excité (Schéma 97). C'est dans cet état excité, que le PC peut jouer le rôle de réducteur (Schéma 97, **(a)**). En présence d'une molécule capable d'accepter un électron (molécule **A**), il est alors possible de procéder à un transfert d'électron et ainsi de réduire la molécule **A**, généralement en radical anion. Le photocatalyseur revient à son état fondamental en oxydant une molécule donneuse d'électron (molécule **D**). Les deux radicaux ainsi formés peuvent réagir l'un avec l'autre afin de former la molécule **A-D** (Schéma 97, **(c)**). Le photocatalyseur est généralement présent en quantité catalytique (entre 2 et 10 mol%).

⁹⁷ Marzo, L. ; Pagire, S. K. ; Reiser, O. ; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10034 – 10072.

⁹⁸ Romero, R. A. ; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 17, 10075 – 10166.

⁹⁹ Carolina G. S. Lima, C. G. S. ; Thiago de M. Lima, T. M. ; Marcelo Duarte, M. ; Igor D. Jurberg, I. D. ; Paixão, M. W. *ACS Catal.* **2016**, 6, 1389 – 1407.

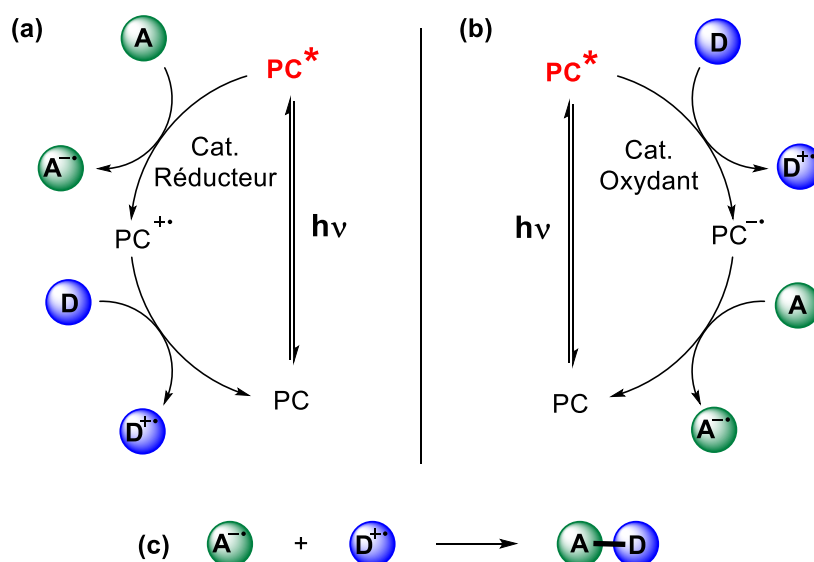


Schéma 97 : Mécanisme d'une réaction de catalyse photorédox en présence d'un photocatalyseur

La réaction peut aussi s'effectuer avec un catalyseur excité capable de se comporter comme un oxydant (Schéma 97, **(b)**). Le cycle catalytique commence alors par l'oxydation de la molécule **D** puis réduit la molécule **A** afin que le catalyseur retourne à son état fondamental.

Il existe plusieurs types de photocatalyseurs, dont certains utilisés dans nos travaux, sont présentés en Figure 8. Certains composés, tels que la DDQ ou la cétone de Michler, ne sont capables que de jouer le rôle de l'oxydant (Figure 8, **(a)**). D'autres (Figure 8, **(b)**), tels que des molécules organiques connues pour être des colorants ou encore certains complexes métalliques, sont capables à l'état excité, d'être réduits ou oxydés.

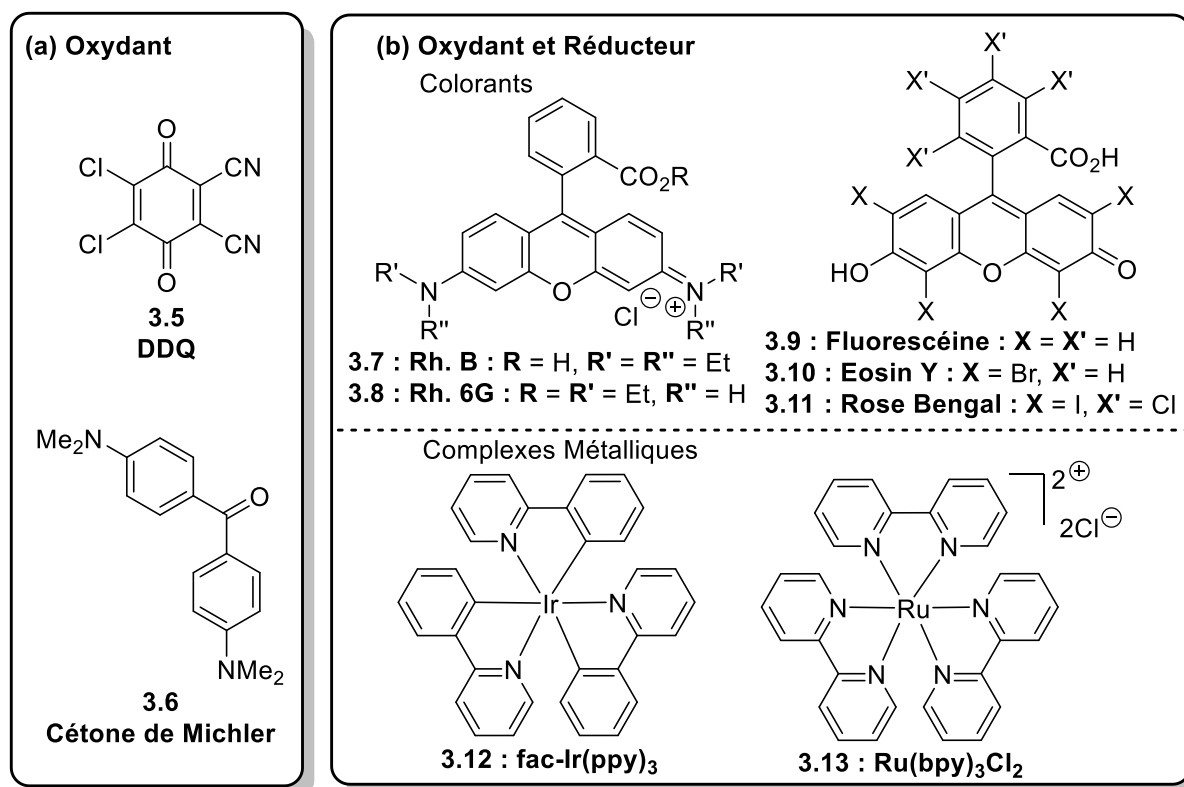


Figure 8 : Exemples de Photocatalyseurs

Plusieurs équipes ont développé des réactions mettant en jeu un partenaire phosphoré, basées sur cette réactivité particulière, pour la création de liaisons C-P. Ainsi, cette dernière décennie a vu apparaître un grand nombre de réactions d'hydrophosphorylation de composés insaturés en présence de photocatalyseurs : hydrophosphination d'alcènes et d'alcynes par des phosphines primaires et secondaires (§ 1.1.2.2.), hydrophosphosphination d'alcènes¹⁰⁰ et d'alcynes¹⁰¹ par des oxydes de phosphines secondaires ou encore des phosphinates.¹⁰² Kobayashi *et al.*,^{98a} notamment, décrit l'hydrophosphinylation d'alcènes non activés avec des oxydes de phosphines secondaires (Schéma 98, (a)). Dans cet exemple, la présence de la

¹⁰⁰ (a) Yoo, W.-J. ; Kobayashi, S. *Green Chem.* **2013**, 15, 1844 – 1848. (b) Shi, Y. ; Chen, R. ; Guo, K. ; Meng, F. ; Cao, S. ; Gu, C. ; Zhu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 2062 – 2065.

¹⁰¹ (a) Wang, H. ; Li, Y. ; Tang, Z. ; Wang, S. ; Zhang, H. ; Cong, H. ; Lei, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 10599 – 10605. (b) Bu, M.-J. ; Lu, G.-P. ; Cai, C. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 413 – 416. (c) Quint, V. ; Morlet-Savary, F. ; Lohier, J.-F. ; Lalevée, J. ; Gaumont, A.-C. ; Lakhdar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7436 – 7441.

¹⁰² Fausti, G. ; Morlet-Savary, F. ; Lalevée, J. ; Gaumont, A.-C. ; Lakhdar, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2144 – 2148.

Rhodamine B **3.7** à l'état excité (par la lumière blanche), permet la formation d'un radical phosphinoyl **3.22** qui s'additionne sur le composé insaturé.

Les réactions d'arylation de groupes phosphorés sont également assez répandues.¹⁰³ La réaction de couplage croisé entre des oxydes de diarylphosphine **3.18** et des iodures aryles **3.17** décrite par Xiao *et al.*^{100c} peut être citée, elle repose sur l'utilisation combinée d'une catalyse métallique et d'une catalyse photorédox (Schéma 98, (b)). Comme précédemment, la présence du photocatalyseur excité par la lumière (ici un complexe au ruthénium) permet la formation de l'espèce radicalaire réactive (premier cycle catalytique), qui est ensuite impliquée dans la réaction de couplage catalysée par le nickel (deuxième cycle catalytique) pour fournir les oxydes de triarylphosphines **3.19** correspondants. Un transfert d'électron entre les deux complexes métalliques permet leur retour à leur état d'oxydation initial.

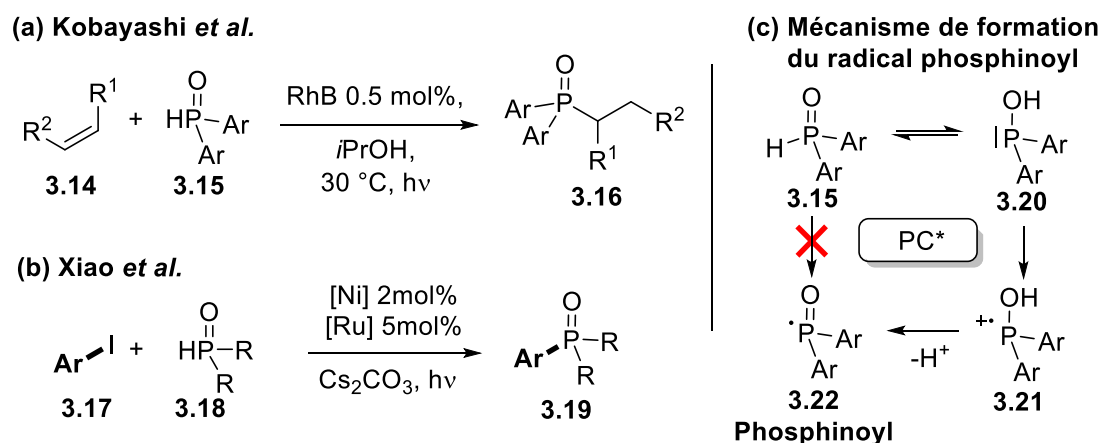


Schéma 98 : Réactions photocatalytiques pour la formation de liaisons C-P

Il est intéressant de noter que, dans les deux cas, les auteurs proposent un mécanisme similaire pour la formation du radical phosphinoyl, basé sur les travaux de Yasui.¹⁰⁴ Comme montré sur le Schéma 98, équation (c), l'obtention du phosphinoyl ne serait pas directement formé par abstraction d'un radical HO sur l'oxyde de phosphine secondaire **3.15**. Celle-ci est apparemment rendue possible par l'équilibre entre l'oxyde **3.15** et l'acide phosphineux **3.20** (tautomérie). C'est cette espèce qui est oxydée par le photocatalyseur pour former le radical cation **3.21**. L'élimination du proton acide conduit ainsi au radical phosphinoyl **3.22** réactif.

¹⁰³ (a) He, Y.; Wuab, H.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1194 – 1198. (b) Shaikh, R. S.; Düsel, S. J. S.; König, B. *ACS Catal.* **2016**, 6, 8410 – 8414. (c) Xuan, J.; Zeng, T.-T.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao W.-J. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4962 – 4965.

¹⁰⁴ Yasui, S.; Shioji, K.; Ohno, A.; Yoshihara, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2099 – 2105.

Notons, que la même année, Toste et coll. ont décrit l'arylation oxydante de dialkylphosphites, basée sur l'utilisation d'un système de catalyse duale, catalyse photorédox/catalyse à l'or, avec des sels d'aryldiazonium.^{100a}

Comme l'illustrent ces quelques travaux, l'utilisation de partenaires réactionnels phosphorés est compatible avec la catalyse photorédox. En revanche, il est important de souligner que la plupart des réactions développées mettent en jeu des groupes fonctionnels du Phosphore (V). En comparaison, la fonctionnalisation des dérivés du Phosphore (III) demeure un défi supérieur. Au vu de ces éléments, un exemple d'arylation de phosphines tertiaires a particulièrement retenu notre attention. Ainsi, en 2016, l'équipe de Denton développe une méthode de quaternarisation de phosphines tertiaires (Schéma 99).¹⁰⁵ Ainsi, en présence de triflate de diaryliodonium et du photocatalyseur au ruthénium **3.13**, Ru(bpy)₃Cl₂, sous irradiation lumineuse, il est possible de quaternariser des triarylyphosphines (Ar¹ = Ar² et Ar¹ ≠ Ar²) et d'obtenir les sels de phosphoniums, avec des rendements isolés compris entre 46 et 85%.

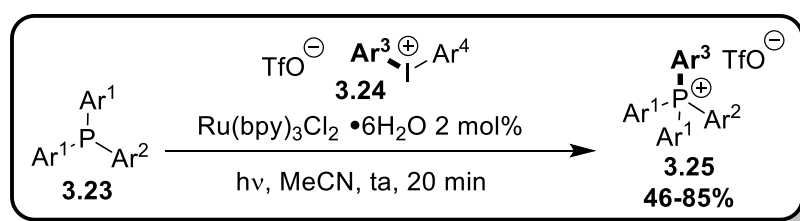


Schéma 99 : Réaction de quaternarisation de triarylyphosphines par catalyse photorédox

De façon intéressante, Denton montre qu'il est possible, sur un exemple, d'aryler une phosphine tertiaire portant un groupe alkyl, la méthyldiphénylphosphine **3.26** (Ar¹ = Ph ; Ar² = Me) dans ces conditions.

En s'appuyant sur la littérature et quelques expériences complémentaires, ils proposent le mécanisme présenté précédemment en Schéma 97, (b). Le photocatalyseur au ruthénium **3.13** excité sous l'effet de la lumière (Schéma 100), oxyde la phosphine **3.23** conduisant à la formation du radical cation phosphoniumyl **3.27**. Dès lors, le complexe du ruthénium formé **3.28** (au degré d'oxydation +I), réduit le diaryliodonium **3.29** qui se fragmente et libère l'iodobenzène **3.29** et le radical phényl **3.30**. Le sel de phosphonium est finalement obtenu par couplage radicalaire entre le radical cation phosphoré **3.27** et le radical phényl **3.30**.

¹⁰⁵ Fearnley, A. F. ; An, J. ; Jackson, M. ; Lindosvska, P. ; Denton, R. M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4987 – 4990.

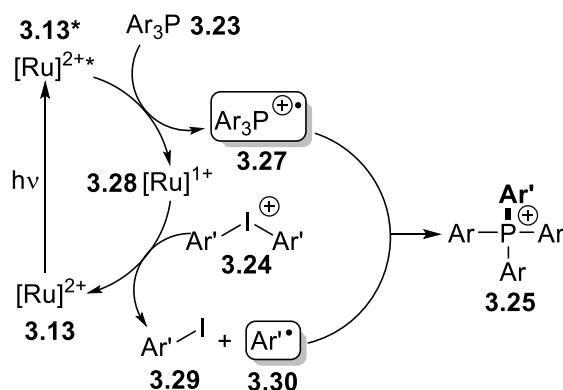


Schéma 100 : Mécanisme proposé par Denton pour son arylation de phosphines tertiaires

A priori, la possibilité de l'addition du radical phényle sur la phosphine, suivant un mécanisme radicalaire en chaîne, a été envisagée puis finalement exclue par les auteurs.

3.1.2. Complexe de Transfert de Charge

La seconde méthode de catalyse photorédox évoquée dans ce manuscrit met en jeu un Complexe de Transfert de Charge, CTC. Celui-ci est généralement formé par deux espèces (Schéma 101), un composé donneur D, riche en électrons (agent réducteur, nucléophile) et un composé accepteur A, pauvre en électrons (agent oxydant, électrophile). Lorsque le CTC est soumis à la bonne longueur d'onde, il se produit un transfert d'électron entre les composés D et A, et le radical cation $D^{\bullet+}$ et le radical anion $A^{\bullet-}$ sont formés. Ces espèces radicalaires peuvent soit directement réagir ensemble pour former l'espèce A-D (eq. a), soit le radical anion $A^{\bullet-}$ peut réagir avec une troisième espèce B et former le radical anion A-B $^{\bullet-}$ qui conduit à la molécule A-B, après réduction du radical $D^{\bullet+}$ (eq. b). Suivant la nature de B, il est également possible d'obtenir la molécule D-B par réaction de la molécule B avec le radical cation $D^{\bullet+}$.

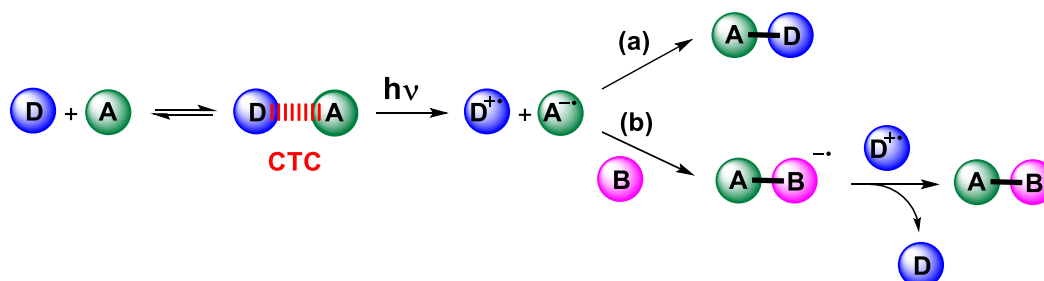


Schéma 101 : Principe des complexes à tranfert de charge en photocatalyse

Afin de déterminer si deux molécules peuvent former un CTC et la longueur d'onde maximale à laquelle celui-ci absorbe, il est possible de réaliser une expérience de spectroscopie UV-visible (Figure 9). Si le spectre du mélange A+D est différent de la superposition des

spectres de A et D, alors ces composés forment un CTC. De plus, le maximum d'absorption de la courbe correspond à la longueur d'onde à laquelle le CTC est le plus susceptible de procéder au transfert d'électron.

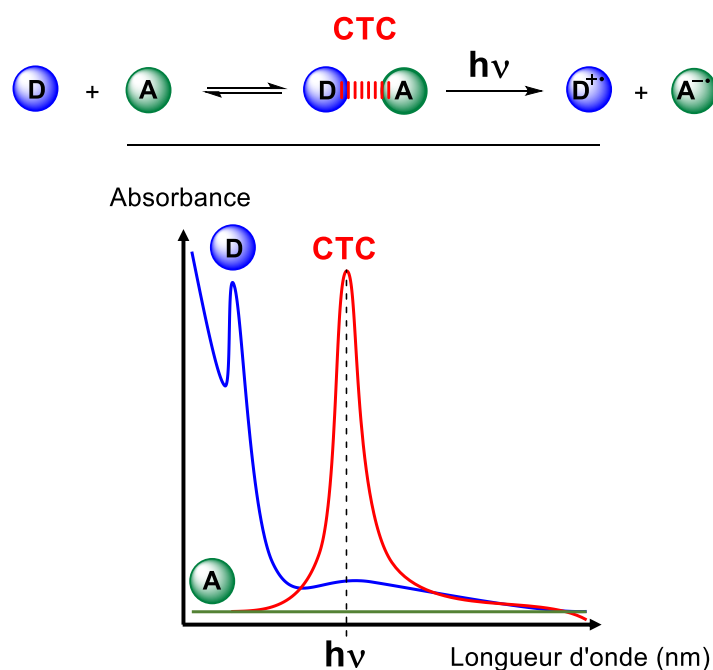


Figure 9 : Schéma d'un spectre UV-Visible de composés formant un CTC

Lakhdar et son équipe ont récemment exploité ce principe pour le développement d'une réaction d'arylation de phosphites **3.31**, qui se déroule sans photo-catalyseur (Schéma 102), pour la formation d'arylphosphonates **3.32**.¹⁰⁶ Dans cette réaction, un phosphite **3.31** mis en présence d'un sel de diaryliodonium **3.24** peut former le complexe de transfert de charge **3.33**. Sous irradiation lumineuse, celui-ci effectue un transfert d'électron et forme le radical aryl **3.30** et le radical cation phosphoré **3.34**. Un couplage de ces deux espèces conduit au phosphonium **3.35** dont l'un des groupements R est finalement déplacé en présence du carbonate de potassium. Notons que dans cette réaction, l'intervention d'un mécanisme en chaîne radicalaire pour la formation du phosphonium **3.35** intermédiaire, bien que peu probable, ne peut être totalement exclu. Il est par ailleurs important de souligner que les diaryliodoniums utilisés dans cette méthodologie sont tous symétriques. Aucun problème de sélectivité (groupe transféré) n'a donc été rencontré.

¹⁰⁶ W. Lecroq, P. Bazille, F. Morlet-Savary, M. Breugst, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4164 – 4167.

Les auteurs montrent que l'étendue de la méthode est assez importante en termes de sels de diaryliodonium utilisables et permet d'obtenir les arylphosphonates avec des rendements généralement élevés.

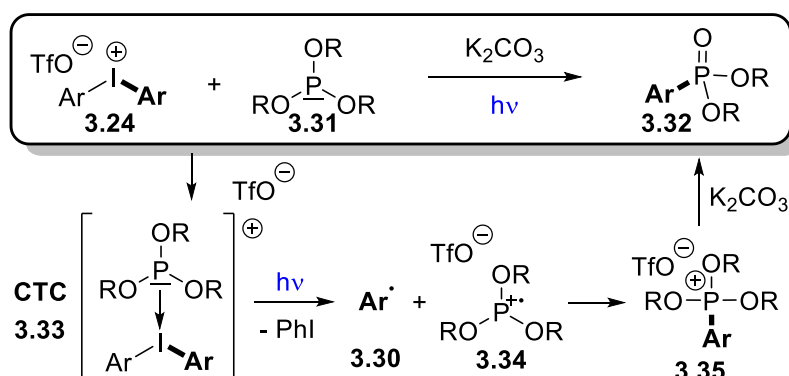


Schéma 102 : Synthèse par photocatalyse d'arylphosphonate développée par Lakhdar

L'équipe de Che a par ailleurs décrit une réaction de phosphinylation d'halogénopyridines **3.36** par un oxyde de phosphine secondaire **3.37**, reposant sur la formation d'un CTC **3.40**.¹⁰⁷ Cette fois, le mécanisme proposé pour cette transformation suit la voie (b) du Schéma 101. La réaction met en jeu du *tert*-butylate de potassium **3.39** qui forme un CTC **3.40** avec la chloropyridine **3.36**. Par irradiation lumineuse, un radical *tert*-butoxy **3.42** et un radical pyridinyl **3.43** (après élimination d'un ion chlorure) sont générés. L'abstraction de l'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire **3.37** par le radical *t*-BuO[•] **3.42**, conduit ensuite à la formation d'un radical phosphinoyl **3.44**. Finalement, un couplage des deux radicaux ainsi obtenus, forme l'oxyde de phosphine arylée **3.45** (Schéma 103).

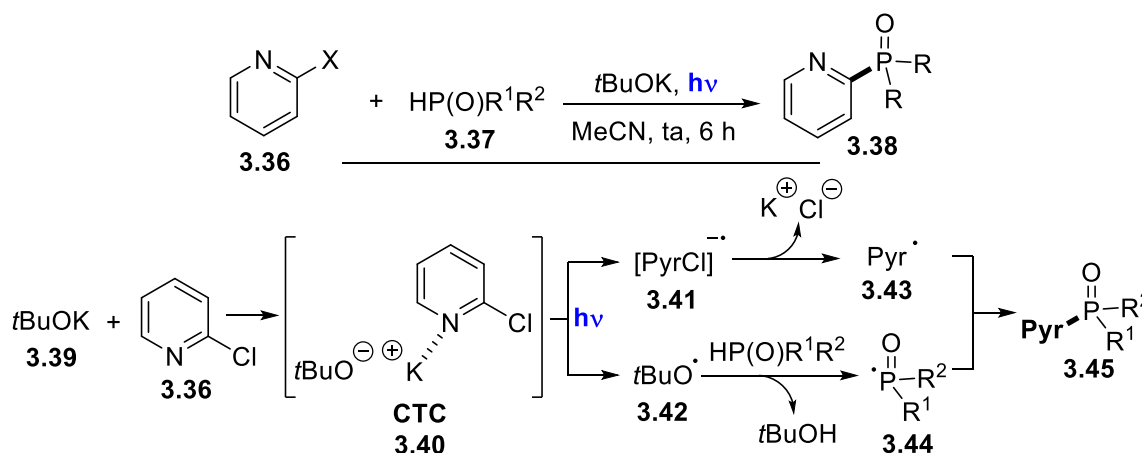


Schéma 103 : Synthèse par photocatalyse de pyridnylphosphonate développée par Che

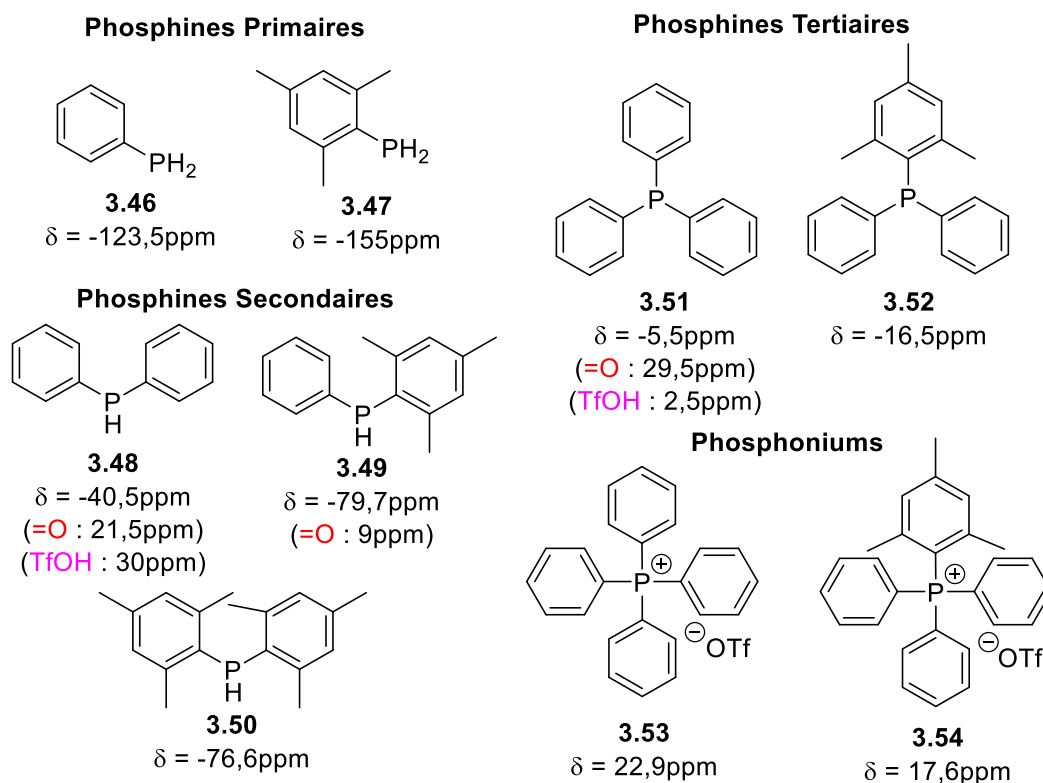
¹⁰⁷ Yuan, J.; To, W.-P.; Zhang, Z.-Y.; Yue, C.-D.; Meng, S.; Chen, J.; Liu, Y.; Yu, G.-A.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7816–7820.

Ces deux exemples montrent qu'il est possible de procéder à l'arylation d'un groupe fonctionnel phosphoré *via* l'utilisation d'un CTC. En revanche, il est intéressant de relever que seuls les travaux de Denton portent sur l'arylation de phosphines tertiaires, par catalyse photorédox.

3.2. Arylation de Phosphines

Avant d'aborder l'arylation des phosphiranes, qui constituent une classe particulière de phosphines tertiaires cycliques, nous avons envisagé d'étudier la fonctionnalisation des phosphines acycliques (P^I à P^{III}), diversement substituées par catalyse photorédox. En effet, en dehors des travaux de l'équipe de Denton, aucune réaction d'arylation de phosphines par photocatalyse n'avait été décrite au début de nos travaux. Il a donc été décidé d'explorer plusieurs voies de synthèse photocatalytique d'arylation de phosphines, tertiaires dans un premier temps, puis secondaires et primaires.

Les espèces obtenues lors des réactions décrites dans ce chapitre sont identifiées par analyse RMN du brut réactionnel, notamment par RMN ^{31}P . En effet, les différentes espèces décrites appartiennent à des classes de phosphines différentes, possédant des déplacements chimiques caractéristiques suivant leur nature (phosphines primaires, secondaires, tertiaires, phosphoniums ou encore oxydes). Ci-dessous (Figure 10) sont répertoriées les principales espèces utilisées comme substrats ou obtenues au cours des réactions avec leur déplacement chimique en RMN ^{31}P . Les signaux des phosphines primaires (**3.46** et **3.47**), très blindés, ont des déplacements chimiques aux alentours de -130 ppm, les secondaires (**3.48**, **3.49** et **3.50**) possèdent une gamme plus large de déplacements chimiques allant de -80 à -40 ppm. Les signaux des phosphines tertiaires (**3.51** et **3.52**) sortent quant à eux autour de 0 ppm, mais toujours avec des valeurs négatives (-5 à -20 ppm). Enfin, les phosphoniums (**3.53** et **3.54**), protio-phosphoniums triflates (sels formés par addition de TfOH) et oxydes de phosphine possèdent des déplacements chimiques dans la même gamme (entre 0 et +30 ppm). Il est alors possible de les différencier par RMN ^{31}P couplée aux protons.

Figure 10 : Déplacement RMN ^{31}P des principales espèces rencontrées

3.2.1. Etude et optimisation de la méthode de Denton

L'étude de la méthode de Denton, qui permet l'arylation de phosphines en présence d'iodonium triflate avec un catalyseur au ruthénium irradié par de la lumière blanche (Schéma 104), a deux objectifs : d'une part, valider le protocole expérimental qui permet de reproduire la réaction, la photocatalyse étant grandement corrélée au matériel utilisé (puissance de la lampe, distance de la source lumineuse du milieu réactionnel, faisceau, verrerie, ...) et, d'autre part, déterminer les paramètres qui peuvent être modifiés voire optimisés pour une extension de la méthode à l'arylation des phosphiranes, composés particulièrement sensibles.

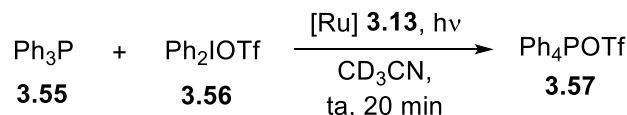


Schéma 104 : Réaction de Denton pour l'arylation de phosphines tertiaires

Dans cet esprit, la réaction a été conduite sur la triphénylphosphine (TPP) dans les conditions présentées dans le Tableau 18. Il est important de noter que ces réactions ont été réalisées avec un seul équivalent de phosphine (contre 1,5 dans la méthodologie de Denton). Cela pour éviter, à terme, d'utiliser un excès de phosphiranes, délicats à préparer. Les

conversions présentées ici, et dans le reste de ce chapitre, sont des estimations déterminées à partir des spectres RMN ^{31}P . En présence du catalyseur au ruthénium **3.13**, la réaction est complète en 20 minutes avec un rendement quantitatif (Entrée 1). Afin de s'affranchir de l'utilisation du catalyseur métallique, une approche basée sur la formation d'un complexe de transfert de charge a été envisagée. L'utilisation de la triéthylamine **3.58** (Entrée 2), sous irradiation bleue (450 nm), permet, en 1 heure, d'obtenir une conversion de 89% de la phosphine en phosphonium. La DIPEA **3.59** (Entrée 3) permet d'obtenir le même résultat mais cette fois-ci en 2 heures. L'aniline **3.60** a aussi été testée, et fournit une conversion de 82% en 17 heures (Entrée 4). Enfin, la réaction peut se produire sans l'ajout de catalyseur (Entrée 5), la TPP **3.55** étant elle-même capable de former un CTC avec le sel de diphényliodonium **3.56**. En revanche, la réaction est beaucoup plus lente (seulement 17% de conversion en 2 heures) et ne permet pas d'avoir une conversion complète même après 17 heures de réaction (conversion = 46%). La présence d'un deuxième équivalent de TPP (Entrée 6) permet tout de même d'augmenter la cinétique de la réaction puisque, dans ces conditions, une conversion de 31% est, cette fois, obtenue après 2 heures de réaction.

Ph_3P 3.55 1 eq.	+	Ph_2IOTf 3.56 1 eq.	$\xrightarrow[\text{CD}_3\text{CN, ta, t}]{\text{Cat. (1 eq.), hv}}$	Ph_4POTf 3.57
---	---	--	--	---

<i>Entrée</i>	<i>Cat.</i>	<i>eq. (Cat.)</i>	<i>hv (nm)</i>	<i>t</i>	<i>Conversion (%)^(a)</i>
1	[Ru]	2mol%	400-800	20 min	100
2	NEt ₃	1	450	1 h	89
3	DIPEA	1	450	2 h	87
4	Aniline	1	450	17 h	82
5	-	1	450	2 h (17 h)	17(46) ^(b)
6	TPP ^(c)	1	450	2 h	31

(a) Estimations des conversions calculées à partir des spectres RMN ^{31}P du brut réactionnel (b) Conversion entre parenthèses obtenue après 17 heures (c) Utilisation de 1 équivalent supplémentaire de TPP

Tableau 18 : Reproduction et développement de la méthode de Denton

Les deux meilleurs résultats (avec le [Ru] **3.13** et la NEt₃ **3.58**, Entrées 1 et 2) ont été reproduits en utilisant le sel de diphényliodonium hexafluorophosphate **3.61** (Tableau 19). En comparant les réactions en présence du catalyseur au ruthénium **3.13** (Entrées 1 et 2), on remarque tout d'abord que la conversion au bout de 20 minutes est bien meilleure avec le sel de TfO⁻ qu'avec le PF₆⁻. De plus, en présence du PF₆⁻, lorsque la réaction est prolongée, la proportion de phosphonium diminue. Le même comportement est retrouvé dans les réactions en présence de la triéthylamine **3.58** (Entrées 3 et 4). On peut donc s'interroger, dans ce cas précis, sur la stabilité du sel de phosphonium PF₆⁻ **3.62**, comparativement à l'analogue TfO⁻ **3.57**, dans les conditions de la réaction.

$$\begin{array}{c}
 \text{Ph}_3\text{P} \quad + \quad \text{Ph}_2\text{IX} \\
 \mathbf{3.55} \quad \quad \mathbf{3.61} \\
 1\text{eq.} \quad \quad 1\text{eq.} \\
 \xrightarrow[\text{CD}_3\text{CN, ta, t}]{\text{Cat., hv}} \\
 \text{Ph}_4\text{PX} \\
 \mathbf{3.62}
 \end{array}$$

Entrée	Cat.	eq. (Cat.)	X ⁻	Conv. (%) ^(a) à 20min	Conv. (%) ^(a) à 1h	Conv. (%) ^(a) à 2h
1	[Ru]	2mol%	TfO ⁻	100		
2	[Ru]	2mol%	PF ₆ ⁻	70	69	65
3	NEt ₃	1	TfO ⁻	40	89	
4	NEt ₃	1	PF ₆ ⁻	6	80	74

(a) Estimations des conversions calculées à partir des spectres RMN ³¹P du brut réactionnel

Tableau 19 : Comparaison de la réaction en présence de deux contre ions : TfO⁻ et PF₆⁻

Afin de vérifier si la réaction en présence de la triéthylamine n'est pas promue par une activation thermique, celle-ci a été reproduite sans irradiation à une température de 40 °C (Schéma 105). En effet, ces réactions sont effectuées dans des tubes scellés irradiés avec des ampoules LED. Le montage est placé dans une boîte en carton, tapissée de papier aluminium, afin de maximiser l'irradiation. Dans ces conditions les ampoules dégagent de la chaleur et la température à l'intérieur de l'enceinte fermée peut atteindre 40 °C. Dans ces conditions, seuls 2% de conversion en phosphonium **3.62** ont été observés après 2 heures de réaction, confirmant que la réaction nécessite une activation lumineuse.

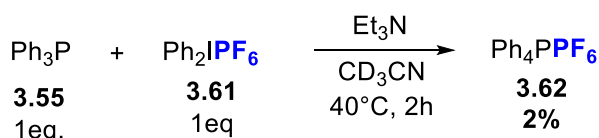


Schéma 105 : Formation de phosphonium par activation thermique

Afin de se rapprocher au plus près de nos composés, l'expérience a ensuite été reproduite sur la diméthylphénylphosphine **3.63**, équivalent non-cyclique des phosphiranes. A nouveau, les réactions en présence du catalyseur au ruthénium **3.13** et de la triéthylamine **3.58** ont été réalisées avec les deux sels de diphenyliodonium **3.56** et **3.61**. Cette fois-ci la tendance est inversée. En effet, en comparant les deux réactions avec le catalyseur **3.13**, il doit être noté que la cinétique des réactions est sensiblement la même et qu'une conversion légèrement supérieure est obtenue en présence du sel de PF₆⁻ **3.61** (Conversion = 92%, Entrée 1 vs Conversion = 94%, Entrée 2). L'effet se confirme avec les réactions en présence de la triéthylamine **3.58** puisque la formation de phosphonium **3.64** avec le triflate n'est pas complète au bout d'une heure alors que la réaction est quantitative en seulement 20 minutes avec le PF₆⁻. Une dernière réaction sans catalyseur a été testée (Entrée 5). Cet essai permet de montrer la formation d'un potentiel CTC entre la diméthylphénylphosphine **3.63** et l'iodonium **3.56** mais que celui-ci semble ralentir la cinétique de la réaction. Il ne permet pas la conversion complète,

même après 2 heures de réaction. Par comparaison avec les résultats obtenus avec la TPP (Tableau 20, entrées 5), ce complexe semble, logiquement, plus réactif.

$$\text{PhPMe}_2 \quad + \quad \text{Ph}_2\text{IX} \quad \xrightarrow[\text{CD}_3\text{CN, ta, t}]{\text{Cat., hv}} \quad \text{Ph}_2\text{PMe}_2^+ \text{X}^-$$

3.63
3.56/3.61
3.64/3.65

1 eq.
1 eq.

Entrée	Cat.	eq. (Cat.)	X ⁻	Conv. (%) à 20min	Conv. (%) à 1h
1	[Ru]	2 mol%	TfO ⁻	92	
2	[Ru]	2 mol%	PF ₆ ⁻	94	
3	NEt ₃	1	TfO ⁻	89	92
4	NEt ₃	1	PF ₆ ⁻	100	
5	-	-	TfO ⁻	22	45 (60) ^(a)

(a) Entre parenthèse conversion obtenue au bout de 2 heures

Tableau 20 : Application de la réaction à une diméthylphénylphosphine

A partir de ces données, il a été envisagé de poursuivre le développement de l'arylation des phosphines tertiaires (triaryl, aryldialkyl, ...) par réaction des sels de diaryliodonium, en présence de triéthylamine (Schéma 106). Cette approche, bien que potentiellement moins rapide que celle de Denton (au vu des résultats précédents) permettrait de substituer le catalyseur métallique par un catalyseur organique extrêmement commun.

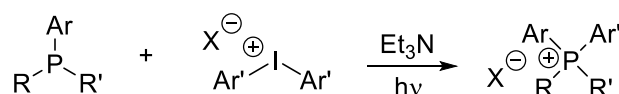


Schéma 106 : Synthèse de phosphoniums par photocatalyse en présence de triéthylamine

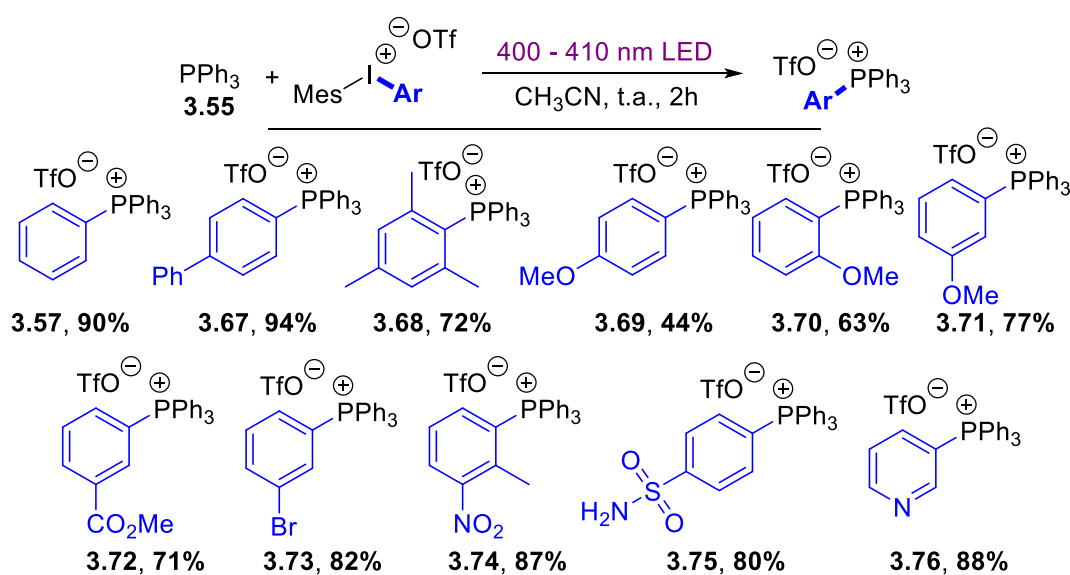
Cependant, à ce stade de nos recherches, une publication décrivant une transformation similaire est parue. Celle-ci proposant une méthodologie permettant de se passer complètement de catalyseur, il a été nécessaire de réviser nos projets. Les travaux poursuivis dans cet axe seront donc développés, après une description de la réaction présentée dans la susdite publication par l'équipe de Karchava.

3.2.2. Travaux de Karchava

Karchava et son équipe ont décrit l'arylation de phosphines tertiaires en présence d'un sel de diaryliodonium sous activation lumineuse, en l'absence de photocatalyseur (Schéma 107).¹⁰⁸ En choisissant la longueur d'onde adéquate (ici 405 nm), ils ont montré que le CTC, formé par la phosphine et le sel de diaryliodonium, pouvait être activé afin de former les espèces

¹⁰⁸ Bugaenko, D. I. ; Volkov, A. A. ; Livantsov, M. V. ; Yurovskaya, M. A. ; Karchava, A. V. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 54, 12502 – 12506.

radicales réactives. En faisant réagir la triphénylphosphine **3.55** et le triflate de mésitylphényliodonium **3.66**, ils obtiennent le tétraphénylphosphonium **3.57** avec 90% de rendement. La réaction peut être réalisée à partir de la triphénylphosphine et un grand nombre de sels de diaryliodonium, formant les phosphoniums correspondants avec des rendements compris entre 44% et 94%. Un échantillon des produits qu'ils ont obtenus est présenté dans le Schéma 107. On peut noter la grande variété de groupements qu'il est possible d'ajouter par cette méthode sur la triphénylphosphine **3.55**. Ainsi, la réaction ne souffre pas, ou très peu, d'une augmentation de l'encombrement stérique (substituants en position *ortho*, molécules **3.68**, **3.70** et **3.74**). De plus, la position des groupements attracteurs sur l'aryl introduit, ne semble pas non plus affecter la réaction (substituants en position *para*, **3.67** et **3.75** ou en position *mé*ta, **3.72**, **3.73**, et **3.74**). Les groupements donneurs se trouvant en position *mé*ta ne semblent également pas avoir un effet néfaste (molécule **3.71**). En revanche, la présence de groupes donneurs sur les positions *ortho/para* occasionnent une baisse de rendement (44% et 63% de rendements respectivement pour **3.69** et **3.70**), mais la réaction reste possible. Il a également été montré que la quaternarisation par un noyau pyridine est permise (**3.76**) avec un bon rendement.



La réaction fonctionne aussi avec des alkylarylphosphines (Schéma 108). Les trois premières molécules (**3.77**, **3.78** et **3.79**) montrent que la réaction est réalisable à partir d'une alkyldiarylphosphine, l'éthyldiphénylphosphine, avec des aryls portant différents groupes fonctionnels. La molécule **3.80**, obtenue avec 91% de rendement à partir de la *tert*-butyldi(*ortho*-tolyl)phosphine, confirme que l'encombrement stérique ne nuit pas à l'efficacité de la réaction. Enfin, Karchava montre que la réaction peut aussi s'effectuer sur une

dialkylarylphosphine, la dibutylphénylphosphine, et une trialkylphosphine, la tributylphosphine. Il obtient les composés **3.81** et **3.82** avec 66 et 74% de rendements respectivement.

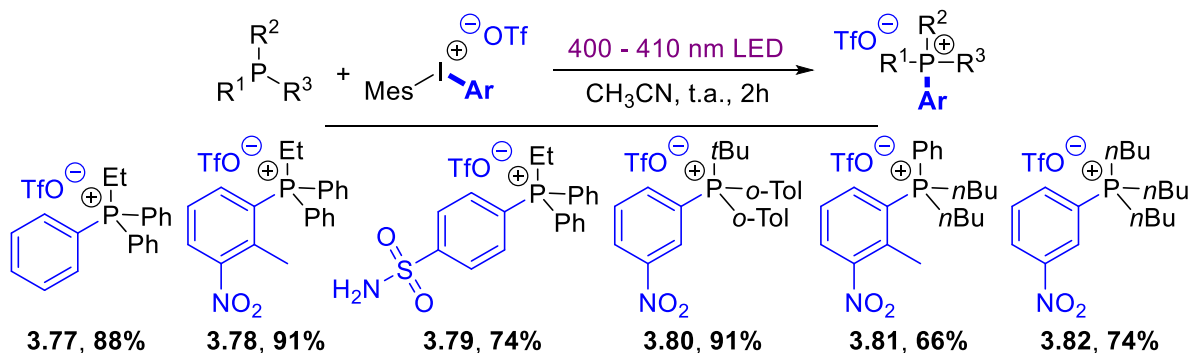


Schéma 108 : Réaction de Karchava appliquée à des alkylphosphines

Ces travaux permettant l'arylation de phosphines tertiaires par catalyse photorédox sans ajout de catalyseur (métallique ou organique) sont très performants et offrent un domaine d'applications assez large. Au vu de ces résultats, il ne nous a plus semblé pertinent de poursuivre le développement de la réaction d'arylation de phosphines en présence de triéthylamine. C'est pourquoi, un nouvel axe de travail a été établi à partir de nos résultats préliminaires et de ceux de Karchava.

3.2.3. Développement d'une nouvelle approche

Deux approches complémentaires de fonctionnalisations de phosphines ont été envisagées. La première (Equation (1), Schéma 109) consiste à réaliser plusieurs arylations successives sur une phosphine primaire ou secondaire, avec un même groupement aryl, en présence de triéthylamine (sous irradiation bleue). Elle devrait permettre, d'une part, de créer le CTC qui génèrera les espèces radicalaires réactives et, d'autre part, de déprotoner les protio-phosphoniums intermédiaires (mécanisme supposé détaillé plus en aval, Schéma 111) et ainsi permettre plusieurs arylations. La deuxième équation s'inspire du travail de Karchava présenté ci-dessus. En effet, appliquée aux phosphines primaires et secondaires, cette méthode pourrait permettre la formation, toujours par arylation *via* un CTC (cette fois directement entre la phosphine et le sel de diaryliodonium sous irradiation violette), d'un protio-phosphonium. En isolant celui-ci puis en le déprotonant, il serait alors possible d'obtenir la phosphine mono-arylée (Equation (2)). En procédant de façon itérative et en reproduisant la réaction sur le composé obtenu avec un sel de diaryliodonium différent, il serait alors possible d'obtenir

sélectivement à partir de phosphines primaires ou secondaires, des phosphines tertiaires ou des phosphoniums quaternaires, incorporant différents groupements aryls.

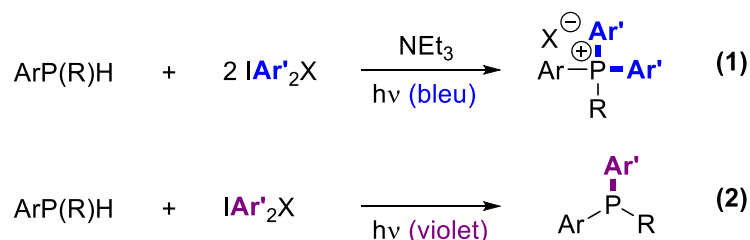


Schéma 109 : Méthodes complémentaires envisagées pour l'arylation de phosphines par photocatalyse

La combinaison de ces deux méthodes avec les travaux d'Olofsson¹⁰⁹ sur la formation des sels de diaryliodonium, devrait offrir une méthode simple, directe et entièrement modulable de phosphines mixtes.

3.2.3.1. Développement de la méthode en présence de triéthylamine

Le développement de notre première approche a débuté par une étude des conditions réactionnelles. La diphénylphosphine **3.83** et le diphényliodonium triflate **3.56** ont été choisis comme substrats modèles pour conduire la première réaction (Schéma 110). Celle-ci a été mise en place comme présentée dans le Schéma 110. Pour permettre deux arylations successives, 2,6 équivalents de sel d'iodonium pour 1 équivalent de phosphine sont tout d'abord employés. Un excès de triéthylamine (1,5 équivalents) est par ailleurs utilisé. En effet, 1 équivalent devrait être sous forme protonée à l'issue de la première arylation et le reste devrait permettre, de manière catalytique, la formation du CTC pour la seconde arylation. Comme attendu, la réaction réalisée dans ces conditions, fournit après 2 heures sous irradiation le composé **3.57** souhaité de façon majoritaire. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à séparer le phosphonium **3.57** ciblé du diphényliodonium **3.56** n'ayant pas réagi.

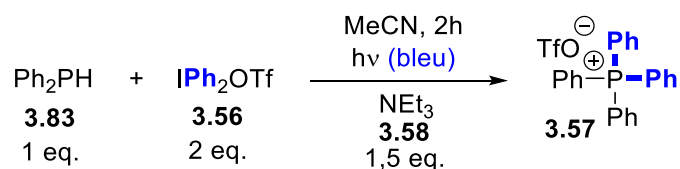


Schéma 110 : Diarylation successive de la diphénylphosphine

Afin de s'affranchir de cette difficulté, une optimisation des conditions réactionnelles et en particulier de la stœchiométrie de la réaction a été entreprise. Les résultats de cette

¹⁰⁹ Bielawski, M. ; Zhu, M. ; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610 – 2618.

optimisation sont présentés dans le Tableau 21. Ainsi, la réaction a été reproduite en réduisant graduellement (Entrées 1-4) la stœchiométrie du sel de diphényliodonium **3.56** jusqu'à atteindre deux équivalents (Entrée 4). De façon surprenante, y compris lorsque la quantité minimum d'agent arylant est utilisée, une conversion incomplète du diphényliodonium **3.56** est observée sur les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels. Une augmentation de la stœchiométrie de la triéthylamine **3.58** a ensuite été étudiée (Entrées 5 et 6). Cette fois, l'iodonium **3.56** est totalement consommé, en revanche le produit **3.57** d'arylation est obtenu en mélange avec la triphénylphosphine **3.55**. La stœchiométrie de la triéthylamine est augmentée à deux équivalents et la réaction est reproduite en augmentant graduellement le nombre d'équivalents de diphényliodonium **3.56** (Entrées 7 à 11). Jusqu'à 2,5 équivalents (Entrées 7 et 8), la quantité de sel ne semble pas suffisante pour réagir avec la totalité de la triphénylphosphine **3.55**, qui ne devrait être qu'un produit intermédiaire, et celle-ci est retrouvée dans le brut réactionnel en fin de réaction. La réaction avec 2,6 équivalents de **3.56** permet finalement d'obtenir le phosphonium **3.57** seul qui peut être isolé avec 80% de rendement, après traitement. Deux autres essais (Entrées 10 et 11) ont ensuite été réalisés afin de déterminer s'il était possible d'augmenter le rendement en augmentant encore le nombre d'équivalents en sel d'iodonium **3.56**. Malheureusement, l'excès de sel utilisé est retrouvé en fin de réaction.

$$\text{Ph}_2\text{PH} \quad + \quad \text{IPh}_2\text{OTf} \xrightarrow[\text{NEt}_3]{\text{MeCN, 2h, } h\nu \text{ (bleu)}} \text{Ph}_3\text{P}^+\text{Ph} \text{ TfO}^- + \text{Ph}_3\text{P}$$

3.83
3.56
3.57
3.55

<i>Entrée</i>	<i>Ph₂PH (eq.)</i>	<i>IPh₂OTf (eq.)</i>	<i>NEt₃ (eq.)</i>	<i>Produits Obtenus</i>
1	1	2,6	1,5	3.57 + 3.56
2	1	2,4	1,5	3.57 + 3.56
3	1	2,2	1,5	3.57 + 3.56
4	1	2	1,5	3.57 + 3.56
5	1	2,1	1,75	3.57 + 3.55
6	1	2,2	1,75	3.57 + 3.55
7	1	2,2	2	3.57 + 3.55
8	1	2,5	2	3.57 + 3.55
9	1	2,6	2	3.57 (80%)^(a)
10	1	2,7	2	3.57 + 3.56
11	1	2,8	2	3.57 + 3.56

(a) Estimation de la conversion à partir du spectre RMN ^{31}P du brut réactionnel

Tableau 21 : Optimisation de la réaction de diarylation successive de la diphénylphosphine

Sur la base des réactions décrites dans la littérature et nos observations, nous proposons que la réaction de polyarylation de la diphénylphosphine réalisée procède selon le mécanisme présenté sur le Schéma 111. En premier lieu, la formation du CTC, entre la triéthylamine **3.58**

et le diphényliodonium **3.56** permet la génération des espèces radicalaires **3.84** et **3.85**, sous irradiation lumineuse (bleue). A ce stade, au vu du mécanisme pour la formation du phosphinoyl proposé par les auteurs de publications mettant en jeu des oxydes de phosphines,^{97b,100c} l'abstraction d'un hydrogène en début de mécanisme, bien que possible, n'est pas proposée. Deux voies sont alors envisageables. La première, en rouge, serait la réaction du radical phényle **3.84** avec la diphenylphosphine **3.83** menant à la formation du radical phosphoranyl **3.86**. Ce dernier pourrait ensuite réduire le radical cation **3.85** pour conduire au protio-phosphonium **3.88**. Dans la seconde voie, en bleu, les étapes élémentaires sont inversées. Ainsi, le transfert d'électron se produirait en premier entre la diphenylphosphine **3.83** et le radical cation **3.85** pour conduire au radical phosphoniumyl **3.87**. Celui-ci réagirait alors avec le radical phényle **3.84** pour former le même protio-phosphonium **3.88** intermédiaire qu'avec la voie rouge. Une déprotonation de **3.88** par la triéthylamine **3.58** présente dans le milieu forme alors la triarylphosphine. Celle-ci peut ensuite être engagée dans une nouvelle réaction d'arylation qui suivrait le même mécanisme que précédemment (voies rouge et/ou bleu) et conduire au tétraphénylphosphonium **3.57**. Notons que ces deux mécanismes pourraient se produire en parallèle.

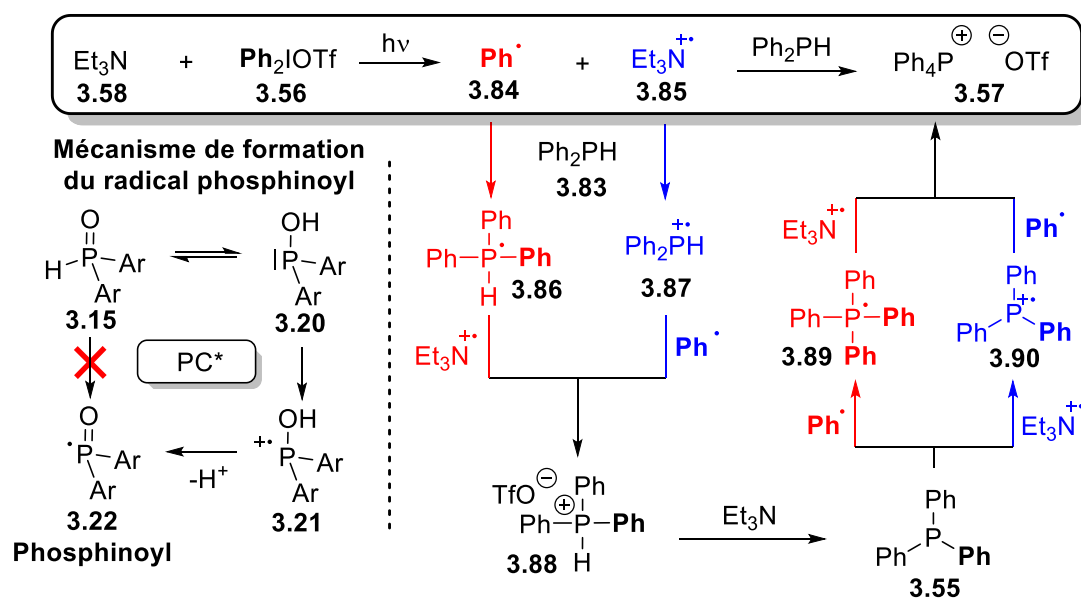


Schéma 111 : Mécanismes possibles de la diarylation successive de la diphenylphosphine par photocatalyse

En parallèle de cette optimisation, la réaction a aussi été conduite en présence du mésitylphényliodonium triflate **3.66** qui a été utilisé par Karchava pour l'incorporation d'un groupement phényle et qui s'est avéré *a priori* plus réactif que le diphenyliodonium analogue. La formation du sel a été réalisée comme décrit par Olofsson (Schéma 112) : l'iodobenzène est

mis en présence de m-CPBA et d'acide triflique le tout en solution dans le dichlorométhane. Le mésitylène est ajouté et la réaction est agitée pendant 1h.



Schéma 112 : Synthèse du mésitylphényliodonium triflate 3.66

Une fois formé et isolé, le diaryliodonium **3.66** est ensuite engagé dans la réaction avec la diphenylphosphine **3.83**. La réaction conduit à un mélange dont un certain nombre de composés a pu être identifié. La structure de ces composés et leur proportion estimée sont représentées sur le Schéma 113. Le phosphonium **3.57** recherché est présent, ainsi que la triphénylphosphine **3.55** (intermédiaire supposé), la diphenylphosphine **3.83**, et leur oxyde respectif (**3.91** et **3.92**), montrant que la réaction n'est pas complète. De plus, la présence du mésityltriphénylphosphonium **3.93** est suspectée (RMN ^{31}P : $\delta = 17,6$ ppm) ce qui semble montrer que le transfert du phényle n'est pas sélectif, contrairement aux résultats décrits par Karchava.

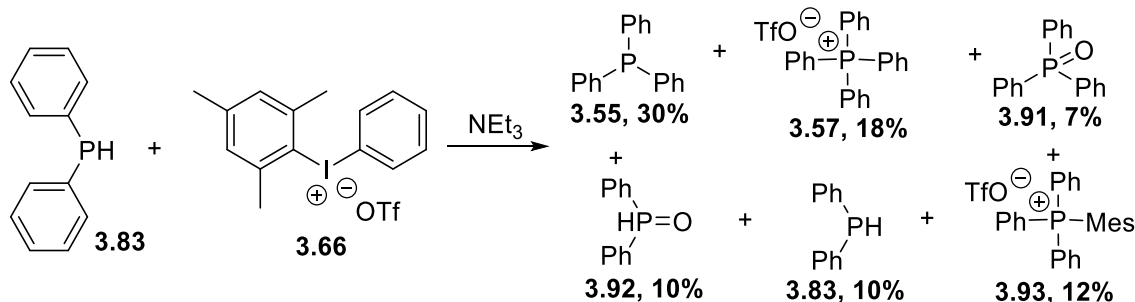
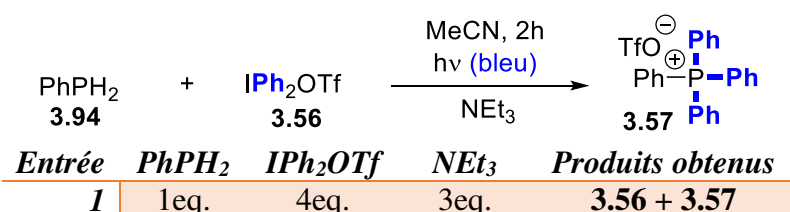


Schéma 113 : Diarylation successive de la diphenylphosphine par le mésitylphényliodonium triflate

Les premiers essais d'arylation successives, à partir de la phénylphosphine primaire **3.94**, ont ensuite été réalisés. Les résultats préliminaires obtenus sont décrits dans le Tableau 22. Sur la base des résultats précédents avec la diphenylphosphine **3.83**, la phosphine primaire **3.94** est mise en réaction avec 3 équivalents de triéthylamine et une quantité variable de diphenyliodonium triflate **3.56** (l'une avec 4 eq. et l'autre avec 3,5). Les spectres RMN ^1H des bruts des deux réactions montrent la présence du sel de diphenyliodonium **3.56** et d'un seul composé phosphoré : le tétraphénylphosphonium **3.57** (en RMN ^1H et ^{31}P).



2 | 1eq. 3,5eq. 3eq. **3.56 + 3.57**
Tableau 22 : Optimisation de la triarylation de la phénylphosphine

Bien qu'il semble possible de réaliser la réaction et d'isoler le phosphonium **3.57** souhaité en jouant sur la stœchiométrie de la réaction, l'étude de cette méthode a été abandonnée au vu des résultats des expériences décrites ci-après, qui ont été effectuées en parallèle.

3.2.3.2. Transposition de la méthode de Karchava

Comme évoqué précédemment, il a été envisagé d'utiliser la méthode développée par Karchava, pour l'arylation itérative de phosphines primaires et secondaires, avec pour objectif la formation de phosphines tertiaires ou de phosphoniums quaternaires mixtes, incorporant différents groupes aryles (Schéma 114). Cette approche qui devrait permettre de contrôler le nombre de groupements aryles introduits, viendrait ainsi compléter les travaux présentés précédemment.

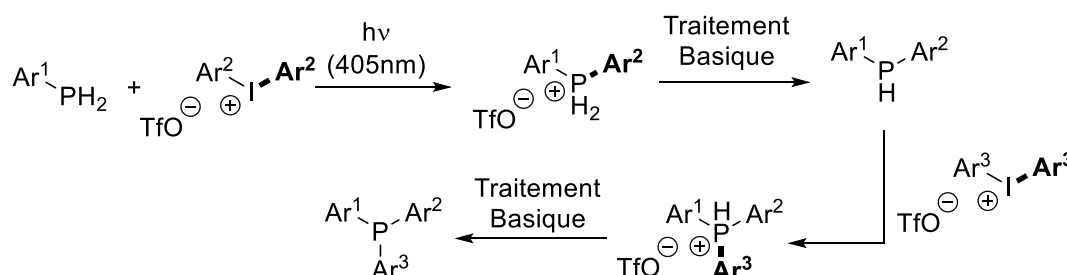


Schéma 114 : Synthèse de triarylphosphines envisagée, à partir de la méthode de Karchava

Afin de valider notre protocole expérimental, une reproduction de la méthode de Karchava sur leur réaction modèle a été mise en place. Le premier essai est conduit en présence de triphénylphosphine **3.55** (1 eq.) et de mésitylphényliodonium triflate **3.66** (1 eq.), sous irradiation par la lumière violette (400-410nm) (Entrée 1). Après deux heures, le spectre RMN ^{31}P montre que la totalité de la triphénylphosphine **3.55** est consommée. Le composé souhaité, le tétraphénylphosphonium **3.57**, est formé de façon majoritaire. Cependant, il est important de noter que la présence du mésityltriphénylphosphonium **3.93** est également observée dans le brut réactionnel (environ 10%), ce qui est en contradiction avec la sélectivité annoncée par Karchava. On note également la présence de l'oxyde de triphénylphosphine **3.91** (environ 20%). La réaction a ensuite été reproduite dans les mêmes conditions mais sous irradiation bleue (440-450nm) (Entrée 2). Après deux heures de réaction, les produits formés sont identiques mais la conversion est incomplète. Logiquement la réaction se produit, car la lumière

bleue irradie aussi à la longueur d'onde requise (405nm) mais avec moins d'intensité, provoquant une activation du CTC (et donc une réaction) plus lente.

La séparation des deux sels de phosphonium **3.57** et **3.93** s'est avérée délicate. Il a donc été envisagé de remplacer l'iodonium **3.66** utilisé par Karchava et son équipe par le diphenyliodonium **3.56** commercial utilisé au laboratoire. La réaction sous irradiation violette, permet la formation du composé souhaité (Entrée 3). En revanche, la réaction n'est pas tout à fait complète, il reste une faible proportion de triphénylphosphine n'ayant pas réagi **3.55** (environ 5%). La réaction correspondante sous irradiation bleue se produit comme précédemment beaucoup plus lentement, ce qui a pour conséquence une faible conversion (15%).

$$\text{PPh}_3 + \text{ArIPhOTf} \xrightarrow[\text{hv}]{\text{CH}_3\text{CN}, 2\text{h}} \text{PPh}_4\text{OTf}$$

3.55
3.56/3.66
3.57

<i>Entrée</i>	<i>Ar</i>	<i>hν (nm)</i>	<i>Résultat</i>
1	Mes	405	3.57 + 3.91 + 3.93
2	Mes	450	3.55 + 3.57 + 3.91 + 3.93
3	Ph	405	3.55 + 3.57
4	Ph	450	3.55 + 3.57

Tableau 23 : Arylation de la TPP par activation lumineuse

Bien que les résultats obtenus soient légèrement différents des travaux de Karchava (présence en particulier du phosphonium mixte **3.93**), ces essais confirment que le montage mis en place au laboratoire permet à la réaction de se produire.

Le Tableau 24 montre les essais réalisés en présence de la diphenylphosphine **3.83** et les sels de diaryliodonium **3.56** et **3.66** (Entrées 1 et 2 respectivement). Après 2 heures de réaction, des signaux (minoritaires) apparaissent sur le spectre RMN ³¹P de suivi. Pour la première réaction (Entrée 1), les signaux observés ont des déplacements chimiques autour de 20 ppm, ne correspondant à aucun produit d'intérêt. En revanche, lors de la réaction avec le sel d'iodonium mixte **3.66**, l'apparition de deux signaux à -5,5 ppm et -16,5 ppm est observée, suggérant la formation des phosphines tertiaires **3.55** (minoritaire) et **3.95** (majoritaire).

$$\text{Ph}_2\text{PH} + \text{ArIPhOTf} \xrightarrow[\text{2 h}]{\text{hv (405nm)}} \text{Ph}_3\text{P} + \text{ArPPh}_2$$

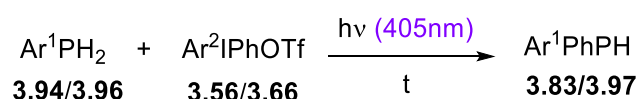
3.83
3.56/3.66
3.55
3.95

<i>Entrée</i>	<i>P (eq.)</i>	<i>Ar</i>	<i>I⁺ (eq.)</i>	<i>Résultat</i>
1	1	Ph	1	Mél.
2	1	Mes	1	3.83 + 3.95 + 3.55

Tableau 24 : Réaction de Karchava appliquée à une phosphine secondaire

Bien que la réaction semble possible en présence du sel de diaryliodonium **3.66**, ce résultat n'est pas satisfaisant. Si une conversion complète de la phosphine secondaire devrait pouvoir être obtenue en prolongeant simplement la réaction, l'absence de sélectivité lors du transfert du groupement aryl semble difficile à résoudre. Pour cette raison, l'étude de cette réaction avec ces conditions n'a pas été poursuivie.

La réaction d'arylation des phosphines primaires a ensuite été testée. Les essais ont été conduits avec la phénylphosphine **3.94** et la mésitylphosphine **3.96** et les sels de diaryliodoniums **3.56** et **3.66** précédemment utilisés. Dans le Tableau 25 sont présentés les principaux résultats des essais réalisés. Les réactions effectuées avec la phénylphosphine **3.94** ne fonctionnent tout simplement pas (Entrées 1 et 2), même après 4 heures de réaction, et ce quel que soit l'iodonium utilisé. Pour expliquer cette absence de réactivité, on postule que le CTC ne se forme pas avec la phénylphosphine. La réaction entre la mésitylphosphine **3.96** et le diphenyliodonium **3.56** donne le même résultat (Entrée 3). En revanche, la réaction entre la mésitylphosphine **3.96** et le mésityliodonium **3.66** (Entrée 4) permet l'obtention, en 3 heures, d'un composé donnant, sur le spectre RMN ^{31}P , un signal large à 23,5 ppm qui pourrait correspondre au protio-phosphonium dérivé de la mésitylphénylphosphine **3.97**. Après passage sur alumine basique, une très petite quantité d'un composé avec un signal à 8 ppm en RMN ^{31}P a pu être obtenue. Le déplacement chimique observé pourrait correspondre à l'oxyde de la mésityldiphénylphosphine **3.98**. Cependant, la faible quantité de produit isolé ne nous a pas permis d'élucider sa structure. Afin de confirmer cette hypothèse, la réaction a donc été répétée mais le résultat n'a pas pu être reproduit.



<i>Entrée</i>	<i>Ar¹</i>	<i>Ar²</i>	<i>t</i>	<i>Résultat</i>
1	Ph	Ph	4h	3.94
2	Ph	Mes	4h	3.94
3	Mes	Ph	3h30	3.96
4	Mes	Mes	3h	3.98 ?

Tableau 25 : Arylation sélective d'une arylphosphine primaire

Dans le but de compléter nos essais visant à réaliser l'arylation de phosphines primaires et secondaires, deux essais d'arylation en présence du photocatalyseur au ruthénium **3.13** ont été réalisés. Le premier essai, mettant en jeu la diphenylphosphine **3.83**, donne deux signaux sur le spectre RMN ^{31}P : un signal à 2,5 ppm et un signal à 30 ppm qui pourraient respectivement correspondre aux protio-phosphoniums dérivés de la triphénylphosphine **3.88**

et de la diphenylphosphine **3.99**. Une expérience RMN ^{31}P - couplée proton montre que le signal à 30 ppm se dédouble, confirmant que le phosphore est substitué par un proton. En revanche, le signal à 2,5 ppm s'élargit mais ne se dédouble pas. Afin de confirmer la nature de ces espèces, le mélange est filtré sur une courte colonne d'alumine basique. Le spectre RMN ^{31}P du mélange obtenu montre toujours deux signaux mais, cette fois-ci, à des déplacements chimiques de -5,5 ppm et -40,5 ppm correspondant respectivement à la triphenylphosphine **3.55** (produit attendu) et à la diphenylphosphine **3.83** (substrat), confirmant ainsi notre hypothèse.

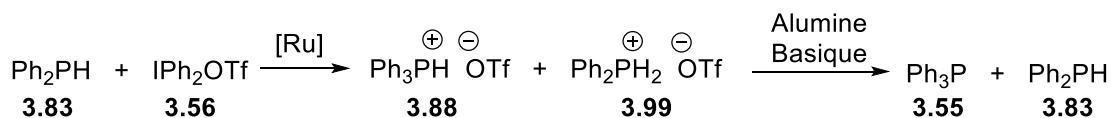


Schéma 115 : Arylation de phosphine secondaire par la méthode de Denton

La protonation du substrat **3.83** pourrait s'expliquer par un échange de proton entre le protio-triphenylphosphonium **3.88** et la diphenylphosphine **3.83** de départ. Cependant, aucune trace de triphenylphosphine n'ayant été détectée au cours du suivi par RMN ^{31}P avant passage sur alumine, il est difficile de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

La réaction analogue (Schéma 116), au départ de la phenylphosphine **3.94** primaire a, quant à elle, conduit à la formation d'un mélange complexe de composé phosphorés qui n'ont pu être identifiés.

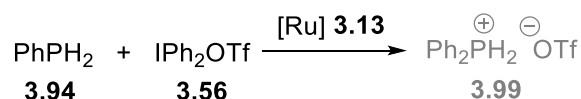


Schéma 116 : Arylation de phosphine primaire par la méthode de Denton

Finalement, face à ces nombreux essais infructueux et par manque de temps, ce projet n'a pu être davantage développé. Toutefois, au vu de ces résultats préliminaires, il serait intéressant de procéder à un criblage de conditions en faisant varier certains paramètres tels que le photocatalyseur (Eosin Y, Rhodamine B, catalyseur à base d'Iridium, ...) ou encore l'agent arylant (aryldiazonium, chlorure de sulfonyle) afin de conclure sur la possibilité de réaliser une mono-arylation sélective de phosphines primaires et secondaires par catalyse photorédox.

En dépit des difficultés rencontrées, il semble important de souligner l'expérience que nous avons pu acquérir au cours de ces travaux et qui sera utile pour appréhender la suite de notre étude centrée sur la réactivité des phosphiranes en conditions de catalyse photorédox.

3.3. Arylation de Phosphiranes

Comme évoqué dans l'introduction de ce chapitre, l'objectif principal de cette partie de nos travaux est le développement d'une méthode d'arylation des phosphiranes en conditions douces afin de permettre la synthèse d'une gamme plus large de diarylphosphiranium. La deuxième partie de nos travaux sur les réactions par catalyse photorédox sera donc centrée sur l'étude de l'arylation de notre phosphirane modèle, le 1-mésitylphosphirane **3.1** en conditions de catalyse photorédox.

Afin de mieux appréhender le comportement de cette classe particulière de molécules, certains de nos composés ont été étudiés, lors de tests préliminaires, par voltammétrie cyclique. Les essais suivants ont été réalisés dans une solution d'acétonitrile dégazée contenant un électrolyte, le tétrabutylammonium de perfluorophosphate (1 mol.L^{-1}), et mesurés à l'aide de trois électrodes : l'une de carbone vitreux, une autre de platine et une référence au calomel saturé. Un blanc comprenant le solvant et l'électrolyte est réalisé avant chaque mesure. Ci-dessous, Figure 11, est présentée la courbe du phosphirane modèle **3.1** soumis à un courant oxydant. Il est possible que notre composé soit oxydé à une valeur de potentiel aux alentours de +1,2 V. L'oxydation est logiquement non réversible. En effet, il est possible que le radical cation centré sur P, se réarrange ou se fragmente (notamment par ouverture du cycle tendu), en l'absence d'un partenaire réactionnel. La courbe de réduction a elle aussi été effectuée mais, comme nous le suspicions, notre composé n'est pas réductible dans ces conditions.

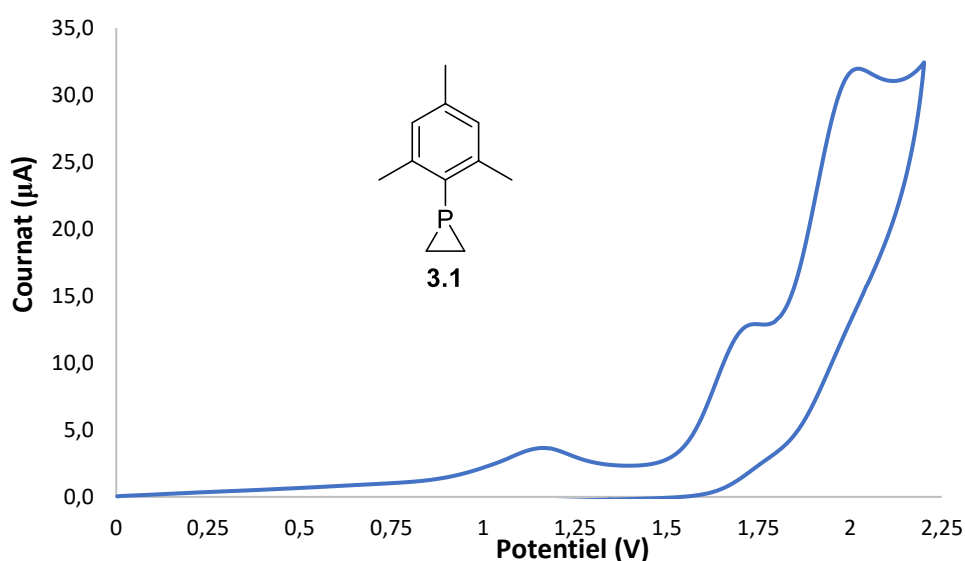


Figure 11 : Courbe de voltammétrie cyclique du phosphirane modèle 3.1

Deux autres composés ont été étudiés : le supermésitylphosphirane **3.100** et celle du méthylphosphiranium **3.101**. La courbe obtenue pour le phosphirane **3.100**, Figure 12, décrit logiquement la même tendance que celle du phosphirane modèle. En effet, on remarque, aux alentours de +1,2 V, un léger pic de courant correspondant à une oxydation. Comme précédemment pour **3.1**, le signal n'est pas symétrique (pas de vague retour observée), suggérant que la forme oxydée n'est pas stable et que l'oxydation n'est pas réversible.

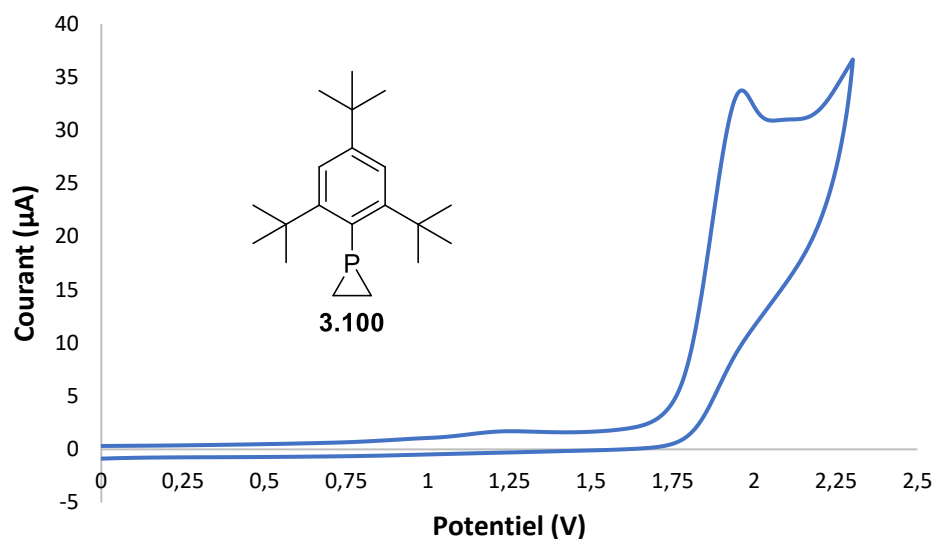


Figure 12 : Courbe de voltammétrie cyclique du supermésitylphosphirane **3.100**

Le phosphiranium modèle **3.101** a, lui aussi, été étudié par voltammétrie cyclique, pour évaluer son comportement rédox (Figure 13). Bien que, logiquement, aucune oxydation n'ait été détectée, il semble que celui-ci soit potentiellement réductible. En effet, bien que sur le voltamogramme présenté, tracé à partir d'essais préliminaires, la présence de dioxygène¹¹⁰ (entouré en rouge sur la courbe) empêche la lecture claire des informations, il semblerait que le phosphiranium **3.101** se réduise autour de -1 V. Une absence de vague retour suggère, là encore, que la forme réduite n'est pas stable et que la réduction n'est pas réversible. Pour la suite de notre étude, ces informations, bien que partielles, nous alertent sur le fait que l'utilisation de photocatalyseurs possédant un potentiel réducteur trop élevé pourrait entraîner la dégradation du phosphiranium après sa formation dans le milieu.

¹¹⁰ Sawyer, D. T. ; Chlerlcato, Jr., G. ; Angells, C. T. ; Nanni, Jr., E. J. ; Tsuchlya, T. *Anal. Chem.* **1982**, 54, 1720 – 1724.

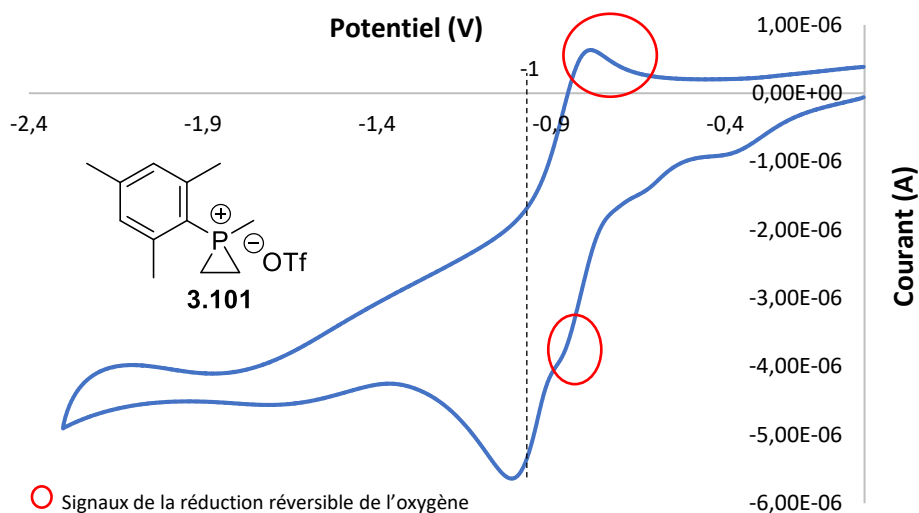


Figure 13 : Courbe de voltammétrie cyclique du phosphiranium modèle 3.101

Il semble donc que l'arylation de phosphiranes par catalyse photo-oxydante, soit possible. En effet, les courbes obtenues pour les phosphiranes **3.1** et **3.101** (Figure 11 et Figure 12) montrent que ceux-ci possèdent des potentiels rédox accessibles (aux alentours de +1,2 V) pour des réactions d'oxydoréduction par photocatalyse. En revanche, toujours au regard de ces résultats, au moins deux types de complications semblent pouvoir survenir. L'oxydation des phosphiranes n'étant pas réversible, le composé formé pourrait se réarranger ou se dégrader rapidement. Il faut donc que la réaction d'arylation s'effectue le plus rapidement possible afin d'éviter des réactions secondaires. La seconde difficulté à prévoir est la possible réduction des phosphiraniums formés, dans les conditions de la réaction. Bien que ceux-ci (diarylphosphiraniums), ne correspondent pas exactement au composé phosphiranium étudié en voltamétrie cyclique (alkylarylphosphiranium), cette expérience permet tout de même de prévoir cette possibilité. Afin d'optimiser nos chances de réussites, deux criblages de catalyseurs en présence du phosphirane **3.1** ont été réalisés, chacun en présence d'un agent arylant différent (diaryliodonium et aryldiazonium).

Dans l'étude qui suit, l'isolement et la caractérisation des composés obtenus se sont généralement révélées difficiles. Afin de proposer des hypothèses sur la nature des composés formés, les bruts réactionnels ont été systématiquement analysés par RMN ^{31}P et les données obtenues comparées aux données connues de la littérature. Ainsi, la Figure 14 recense les différentes phosphines ou dérivés qui peuvent être formés à partir du phosphirane de

départ^{111,112,113,114,115} ou du phosphiranium attendu (après arylation)^{116,117,118,119,120}, ainsi que les formes oxydées correspondantes. Sous chaque composé présenté est noté le déplacement RMN ³¹P trouvé dans la littérature. Sauf indication contraire, les valeurs sont données dans le chloroforme deutéré. Lorsqu'aucune donnée exacte n'est renseignée dans la littérature, notamment pour les composés découlant d'une ouverture du cycle, les valeurs de composés se rapprochant au plus près des structures représentées sont indiquées entre parenthèse, afin d'avoir un ordre de grandeur du déplacement chimique attendu.

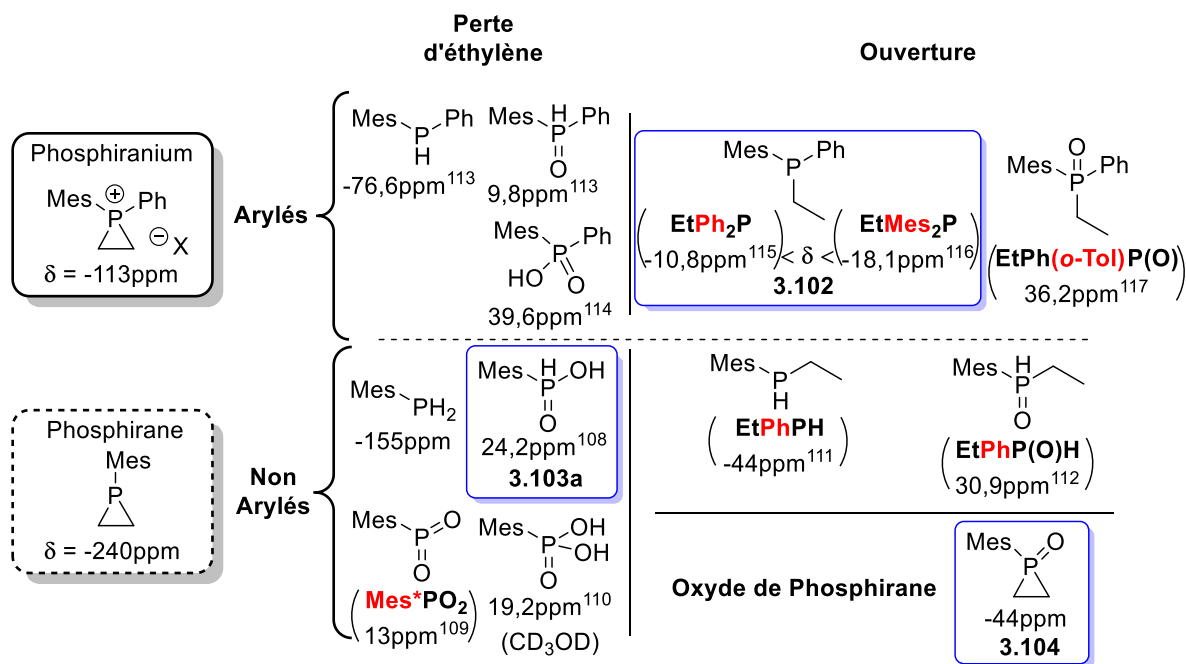


Figure 14 : Déplacements chimiques de référence de phosphines (ou dérivés) pouvant être obtenus

¹¹¹ Andreas Orthaber, A. ; Albering, J. H. ; Belaj, F. ; Pietschnig, R. *J. Fluor. Chem.* **2010**, 131, 1025 – 1031.

¹¹² Caminade, A. M. ; Khatib, F. El ; Koenig, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1983**, 18, 97 – 100.

¹¹³ Arz, M. I. ; Annibale, V. T. ; Kelly, N. L. ; Hanna, J. V. ; Manners, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2894 – 2899.

¹¹⁴ Baccolini, G. ; Boga, C. ; Mazzacurati, M. ; Sangirardi, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 8, 1677 – 1680.

¹¹⁵ Huang, W. ; Byun, J. ; Rçrich, I. ; Ramanan, C. ; Blom, P. W. M. ; Lu, H. ; Wang, D. ; Caire da Silva, L. ; Li, R. ; Wang, L. ; Landfester, K. ; Zhang, K. A. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8316 – 8320.

¹¹⁶ Huang, Y. ; Li, Y. ; Leung, P.-H. ; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4865 – 4868.

¹¹⁷ Eom, D. ; Jeong, Y. ; Kim, Y. R. ; Lee, E. ; Choi, W. ; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 20, 5210 – 5213.

¹¹⁸ Demchuk, O. M. ; Świerczyńska, W. ; Dziuba, K. ; Frynas, S. ; Flis, A. ; Pietrusiewicz, K. M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 1, 64 – 68.

¹¹⁹ Harhausen, M. ; Fröhlich, R. ; Kehr, G. ; Erker, G. *Organometallics* **2012**, 31, 2801 – 2809.

¹²⁰ Bagi, P. ; Varga, B. ; Szilágyi, A. ; Karaghiosoff, K. ; Czugler, M. ; Fogassy, E. ; Keglevich, G. *Chirality* **2018**, 30, 509 – 522.

3.3.1. Méthodes connues d'arylation de phosphines

Les réactions de Karchava et Denton ont en premier lieu été testées sur le phosphirane **3.1** (Schéma 117). Les conditions de Karchava (Schéma 117, (a)) ne conduisent à aucune réaction, le phosphirane **3.1** et le sel de diphenyliodonium **3.56** restant inchangés après deux heures de réaction. Ceci suggère que le CTC ne se forme pas entre le phosphirane et le sel d'iodonium ou, du moins, que cette longueur d'onde (400 – 410nm) ne permet pas le transfert d'électron entre ces deux espèces.

L'application de la méthode de Denton (Schéma 117, (b)) conduit à la formation de 3 composés phosphorés majoritaires dont les déplacements sur le spectre RMN ^{31}P du brut sont : -42,2 (**3.104**), 24,4 (**3.103a**) et 23,4 (**3.103b**) ppm (Figure 14). Le spectre RMN ^1H est logiquement trop compliqué pour être utile à la détermination des espèces formées. Plusieurs tentatives de traitements divers n'ont pas permis de les isoler et/ou déterminer leur nature exacte. Par comparaison avec les données de la littérature (Figure 14), on postule la formation de l'oxyde de phosphirane (**3.104**) et l'acide hypophosphoreux (**3.103a**) provenant d'une élimination d'éthylène et d'une oxydation du phosphore. Enfin, aucune information n'a pu être trouvée sur le troisième composé dont le signal se situe à 23,4 ppm. L'hypothèse a été émise qu'il pourrait s'agir du phosphonite **3.103b**. Il semble donc que la réaction ne conduit qu'à la dégradation du substrat, sans procéder à son arylation.

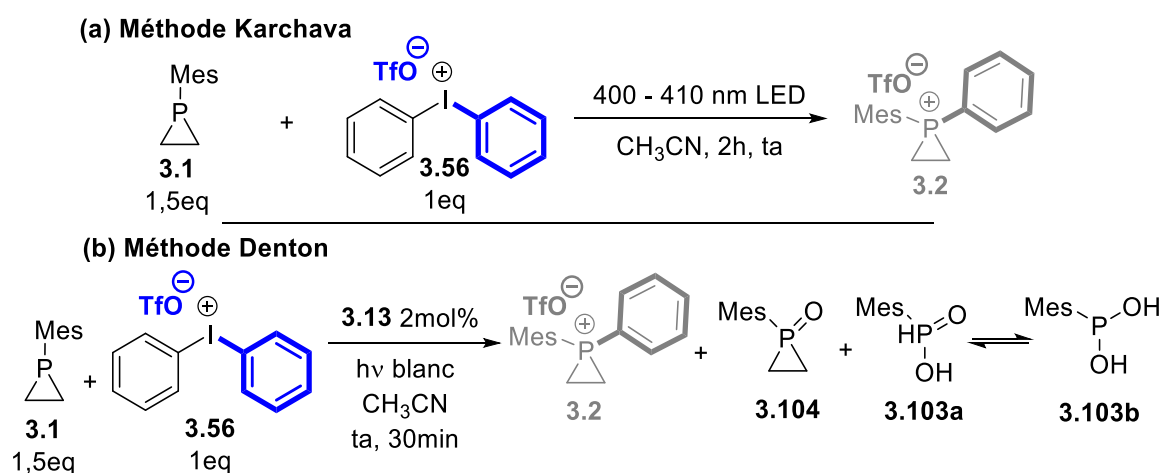
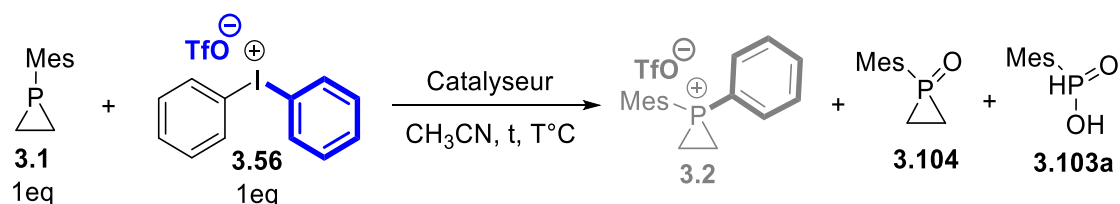


Schéma 117 : Réactions (a) de Karchava et (b) de Denton appliquées au mésitylphosphirane

Une batterie de test a suivi cette première tentative, afin de mieux appréhender la réactivité de notre composé et comprendre quels paramètres peuvent conduire à ces produits. Ainsi, la réaction a été reproduite dans différentes conditions (Tableau 26). Le phosphirane **3.1** a été engagé avec du diaryliodonium **3.56** sans catalyseur et protégé de la lumière (Entrée 2) :

aucune réaction ne se produit. La même expérience est répétée à 50 et 80°C (Entrées 3 et 4), sans davantage de succès. Ces deux expériences montrent que la réaction n'est pas réalisable par simple activation thermique, et que celle-ci n'est pas la cause de la dégradation des substrats. Une réaction sans catalyseur est conduite mais cette fois-ci en présence d'une source lumineuse blanche (Entrée 5). Après 10 h, deux signaux en RMN ^{31}P très minoritaires (-43 ppm et 23 ppm) apparaissent. La présence de ceux-ci, bien que dans des proportions infimes, suggère que la lumière permet l'activation du phosphirane ou d'un potentiel CTC formé entre notre espèce et l'iodonium. Dans tous les cas, ces résultats montrent que le phosphirane **3.1** est moins enclin que les phosphines tertiaires ou secondaires (voir parties précédentes) à former un CTC avec le sel de diphenyliodonium **3.56**. Enfin la réaction est reproduite dans les conditions de Denton mais cette fois à 0°C. Un mélange de composés différents de ceux formés précédemment est obtenu. Ceci montre que l'activation peut se produire à 0°C mais que les composés formés par celle-ci, réagissent différemment, nous laissant penser que les produits **3.104** et **3.103a,b**, seraient des produits thermodynamiques.



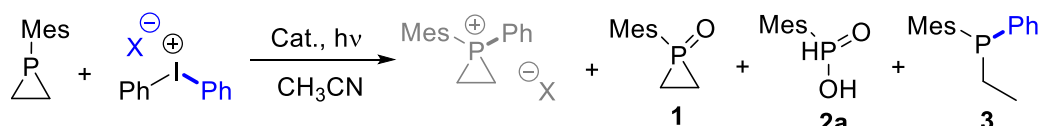
Entrée	Catalyseur	T (°C)	t	Produits Obtenus	δ (ppm)
1	[Ru], hv	t.a.	30min	3.104	-44
				3.103a	24,4
				3.103b	23,4
2	Aucun	t.a.	17h	-	-
3	Aucun	50	6h30	-	-
4	Aucun	80	18h	-	-
5	hv	t.a.	20h	3.104	-44
				3.103b	23,4
6	[Ru], hv	0	3h	Mélange	-

Tableau 26 : Evaluation des paramètres de la réaction de Denton sur le mésitylphosphirane

3.3.2. Essais d'arylation en présence de diaryliodonium

Afin de valider la faisabilité de la réaction envisagée, puis d'en déterminer les meilleures conditions, un criblage des catalyseurs à disposition a été réalisé (Tableau 27). Pour rappel, les structures des photocatalyseurs sont données sur la Figure 8 de l'état de l'art (§ 3.1.1). Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'ENSI Caen. Chaque catalyseur possédant une

longueur d'onde d'absorption maximale, les lampes utilisées sont adaptées en fonction de celles-ci. Un nouveau catalyseur au ruthénium **3.105** (même structure que **3.13** mais possédant les contre ions PF_6^-) permet l'apparition d'un nouveau composé majoritaire avec un signal en RMN ^{31}P de -13 ppm (Entrée 2). Ce composé pourrait être le composé **3.102** résultant de l'ouverture de cycle du phosphiranium arylé. Il semblerait donc que ces conditions permettent la formation du phosphiranium arylé **3.2** qui, malheureusement n'est pas suffisamment stable, dans les conditions de la réaction, pour être isolé. La fluorescéine **3.9** et le rose bengale **3.11** (respectivement Entrées 3 et 4) ne permettent aucune réaction et le signal du phosphirane substrat **3.1** est le seul présent sur le spectre RMN ^{31}P du brut réactionnel. La rhodamine B **3.7** permet, là aussi, d'obtenir le produit **3.102** (Entrée 5), mais cette fois, en proportion égale avec le composé l'oxyde de phosphirane **3.104**. L'éosine Y **3.10** (Entrée 6), enfin, donne un résultat comparable à celui du second catalyseur au ruthénium **3.105** (Entrée 2), à savoir la formation très majoritaire du composé **3.102**. L'action de la DDQ **3.5** (Entrée 7) produit un mélange de composés dont le produit majoritaire est logiquement l'oxyde de phosphirane **3.104**. Enfin, l'utilisation de la triéthylamine **3.58** visant à former un CTC qui pourrait initier le transfert d'électron et générer les espèces radicalaires réactives, donne lieu à la formation d'un mélange complexe de composés phosphorés qui n'ont pu être identifiés.



Entrée	Catalyseur	hv (nm)	X	t	Produits Obtenus ^(a)	δ (ppm)
1	[Ru]Cl ₂ .6H ₂ O	380-750	TfO	30	3.104	-44
				mi	3.103a	24,4
				n	3.103b	23,4
2	[Ru](PF ₆) ₂	450	PF ₆	1h	3.102	-13
3	Fluo	530	PF ₆	1h	-	-
4	RB	530	PF ₆	16h	-	-
5	RhB	530	PF ₆	16	3.104	-44
				h	3.102	-13
6	EY	530	PF ₆	3h	3.102	-13
7	DDQ	405	TfO	1h	3.104	-44
8	NEt ₃	380-750	TfO	4h	Mél.	-

(a) Toutes les réactions donnent lieu à des mélanges de composés phosphorés seul les signaux majoritaires sont renseignés ici.

Tableau 27 : Criblage de catalyseur pour l'arylation du mésitylphosphirane par le diphenyliodonium

Ces résultats encourageants, notamment l'apparition d'un composé potentiellement arylé, laissent penser que certains paramètres peuvent être modifiés pour arriver au résultat souhaité. Les mêmes catalyseurs ont donc été à nouveau utilisés, mais cette fois en utilisant le

phényldiazonium tetrafluoroborate **3.106** comme agent arylant (Tableau 28). Notons que, sauf indication contraire, la conversion complète du phosphirane **3.1** de départ est obtenue dans tous les essais réalisés.

3.3.3. Essais d'arylation en présence d'aryldiazonium

La première expérience en présence du catalyseur au ruthénium **3.13** (Entrée 1) donne un mélange avec un composé majoritaire. Ce composé, dont la formation est observée pour la première fois, donne un signal en RMN ^{31}P à 70 ppm. Au vu de son déplacement en RMN ^{31}P , celui-ci pourrait être, très hypothétiquement, le composé **3.107**, présenté dans le Tableau 28. On observe également, bien que très minoritaire, l'apparition d'un signal à -113 ppm qui pourrait correspondre au phosphiranium **3.108** ciblé. La réaction avec le second catalyseur au ruthénium **3.105** (Entrée 2) montre cette fois la présence majoritaire (toujours au côté du composé **3.107** et en mélange avec d'autres espèces) du composé à -113 ppm (potentiellement **3.108**). Si notre hypothèse selon laquelle ce signal correspondrait au phosphiranium arylé **3.108** se confirme, cet essai constituerait le premier exemple d'arylation d'un phosphirane par catalyse photorédox. L'éosine Y **3.10** (Entrée 3) conduit également à un résultat très intéressant puisqu'à l'instar du ruthénium PF_6 , l'apparition des signaux à 70 et -113 ppm est observée en RMN ^{31}P . De plus, le spectre RMN ^{31}P du brut réactionnel est plus simple, suggérant que moins de composés phosphorés différents se forment. L'utilisation du catalyseur à l'iridium **3.12** (Entrée 4) donne un mélange de signaux avec des déplacements positifs que l'on suppose être des sous-produits d'oxydation et/ou de dégradation. La fluorescéine **3.9** et le rose bengale **3.11** (Entrée 5 et 6) produisent majoritairement un mélange de composés oxydés et/ou de dégradation. La rhodamine B **3.7** (Entrée 7) conduit au même résultat que le catalyseur **3.13**, à savoir, un mélange dont le composé majoritaire est le produit **3.107** et un faible signal laissant penser la formation, à l'état de traces, du phosphiranium **3.108**. Enfin, avec la DDQ (Entrée 8), on observe logiquement la formation majoritaire de l'oxyde **3.104**. Notons que, malgré certains résultats très prometteurs et plusieurs tentatives pour isoler les produits obtenus, il est à déplorer que nous ne soyons pas parvenus à caractériser et totalement élucider la structure de ces nouvelles espèces. Comme observé en conditions de réactivité polaire (cf. Chapitre 2), les réactions mises en jeu pour la synthèse des phosphiranes et phosphiraniums doivent être, dans la mesure du possible, totales et très sélectives pour limiter les étapes de purification qui conduisent, dans la plupart des cas, à une dégradation totale ou partielle des produits.

<i>Entrée</i>	<i>Catalyseur</i>	<i>hν (nm)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Produits Obtenus^(a)</i>	<i>δ (ppm)</i>
1	[Ru]Cl ₂ 6H ₂ O	380-750	1	3.107 3.108 (traces)	70 -113
2	[Ru](PF ₆) ₂	450	1	3.107 3.108	70 -113
3	EY	530	1	3.107 3.108	70 -113
4	fac-[Ir]	450	1	Mél. Ox.	-
5	Fluo	530	1	Mél. Ox.	-
6	RB	530	1	Mél. Ox.	-
7	RhB	530	1	3.107 3.108 (traces)	70 -113
8	DDQ	405	1	3.104 3.108 (traces)	-44 -113

(a) Toutes les réactions donnent lieu à des mélanges de composés phosphorés seul les signaux majoritaires sont renseignés ici.

Tableau 28 : Criblage de catalyseur pour l'arylation du mésitylphosphirane par le phényldiazonium

3.3.4. Conclusion

En l'état actuel des choses, si certaines pistes se dégagent, aucune des conditions testées n'a permis d'isoler les phosphiraniums arylés et ces travaux devront être poursuivis au-delà du cadre de cette thèse. Néanmoins, ces divers tests préliminaires ont permis d'acquérir quelques informations nécessaires à l'approfondissement de ces recherches.

Premièrement, le criblage des catalyseurs permet d'exclure la fluorescéine **3.9** et le rose bengale **3.11** des prochaines expériences à réaliser. La rhodamine B **3.7** pourra elle aussi être mise de côté, compte tenu des résultats obtenus, toujours un peu « en-dessous » des catalyseurs les plus prometteurs. En revanche, les catalyseurs RuPF₆ **3.105** et l'éosin Y **3.10**, qui ont donné les résultats les plus encourageants, seront à prioriser dans les essais futurs. En effet, ceux-ci semblent posséder les atouts définis grâce aux courbes de voltamétrie : un pouvoir oxydant permettant l'oxydation du phosphirane, et un pouvoir réducteur assez faible. En revanche, la présence de composés secondaires dans le brut réactionnel pourrait être due à la réduction d'une partie du phosphiranium. Une recherche plus précise afin de sélectionner un catalyseur possédant un pouvoir réducteur encore plus faible (sans réduire son pouvoir oxydant) pourra être effectuée. L'utilisation de ce catalyseur pourra confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Deuxièmement, la présence du phosphiranium **3.108** recherché, et des composés potentiellement arylés, ne sont postulés que dans les essais où le sel de diazonium est utilisé comme agent arylant. Deux hypothèses peuvent être émises au regard de cette observation. En premier lieu, il est possible de se demander si dans le cas du diaryliodonium, plus difficile à réduire (nécessite un potentiel inférieur à -0.5V alors que le diazonium requiert un potentiel inférieur à 0V), réagit moins vite avec l'espèce oxydée du phosphirane conduisant ainsi à la dégradation de celui-ci. La deuxième hypothèse porte sur la nature du contre-ion. En effet, le contre ion porté par l'agent arylant sera transféré au phosphiranium formé. Plusieurs expériences réalisées lors de la thèse précédente, mais aussi sur les phosphines non cycliques (parties précédentes), suggèrent que la nature de l'anion influence la stabilité du sel de phosphiranium correspondant. Ainsi, la présence du contre-ion BF_4^- pourrait peut-être avoir une influence positive sur la stabilité du sel de phosphonium correspondant, ce qui pourrait expliquer que la formation du phosphiranium BF_4^- **3.108** ait pu être observée (sous réserve que sa formation soit confirmée), contrairement au phosphiranium TfO^- **3.2**. Il serait donc intéressant de reproduire l'expérience, d'une part, avec un sel de tétrafluoroborate de diaryliodonium (Schéma 118, (a)) et d'autre part, avec un sel de triflate de diazonium (Schéma 118, (b)).

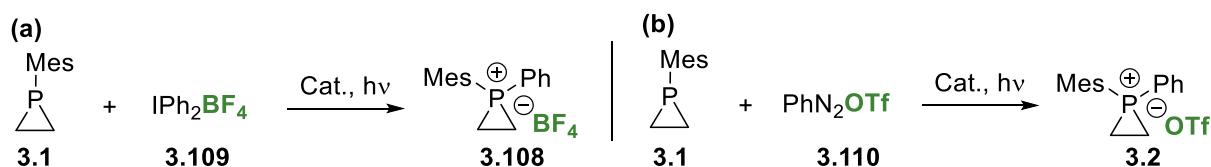


Schéma 118 : Perspectives de synthèse

Ces travaux sur la fonctionnalisation de phosphines par catalyse photorédox n'ont pas pu être menées à leur terme et n'ont pas permis, pour l'instant, d'accéder aux conditions permettant de réaliser les réactions d'arylation visées.

Bien que nous soyons parvenus à identifier des conditions efficaces pour la diarylation de phosphines secondaires acycliques en présence de triéthylamine, le choix a été fait de ne pas poursuivre cette étude compte tenu des difficultés rencontrées pour la formation de phosphines tertiaires mixtes par la méthode de Karchava.

Cependant, il est important de considérer que les travaux sur nos composés cycliques ouvrent quelques perspectives intéressantes pour la fonctionnalisation des phosphiranes par catalyse photorédox. Les derniers résultats nous permettent de fortement suspecter la présence

du phosphiranium recherché, et éventuellement d'espèces provenant de celui-ci. Ces recherches devront donc être poursuivies afin de déterminer les meilleures conditions pour atteindre l'objectif visé.

Conclusion Générale

Ce manuscrit décrit les résultats obtenus lors de mon projet de thèse portant sur des développements innovants pour la synthèse de nouveaux sels de phosphiraniums et leur ouverture C-centrée, jusqu'à lors inédite. Cette réaction permet l'obtention de P^{III}m β-aminées aux structures originales. Ces phosphines tertiaires dissymétriques pourraient se montrer intéressantes dans plusieurs domaines de la chimie du phosphore de par leur structure mais aussi par leur mode de formation permettant une modulation en seulement quelques étapes (Schéma 119).

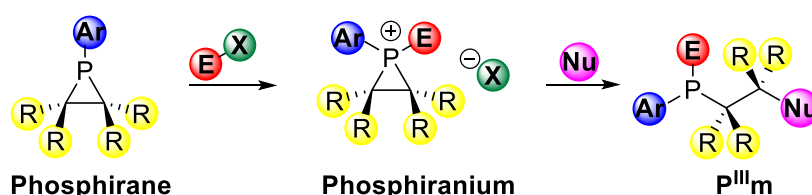


Schéma 119 : Synthèse modulaire de P^{III}m par la ROCC

Le succès de l'optimisation de la synthèse du phosphirane modèle, a permis d'entreprendre la synthèse de nouveaux composés avec efficacité (Schéma 120). Ces premiers essais ne sont que les prémices de ce qui pourra être développé et une nouvelle gamme de phosphiranes est d'ores et déjà en cours d'étude. Cette étude permettra une meilleure visibilité du rôle joué par le groupement aryl dans la stabilité et la réactivité de nos composés. Enfin cela pourra confirmer la nécessité de posséder deux groupements *ortho* pour protéger le phosphore d'une attaque nucléophile ou d'éventuelles oxydations.

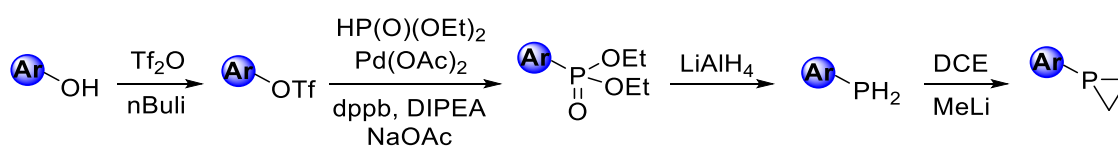


Schéma 120 : Nouvelle synthèse d'arylphosphiranes

Il a par la suite été possible de synthétiser et étudier une nouvelle classe de sel : les phosphiraniums méthylène esters (Schéma 121). Ces composés ont montré une réactivité plus marquée que le composé modèle (réaction à t.a. au lieu de 50 °C) mais une stabilité accrue. En effet, la grande proportion de composés oxydés obtenus lors de la ROCC laisse penser à la fois que le phosphore est plus réactif (résultat attendu) mais aussi que le sel est plus à même de se dégrader. Il est intéressant de noter, que malgré ces difficultés, les P^{III}m obtenues par cette voie possèdent des structures originales β-aminées et β-oxygénées, de la forme NPO, parfois

recherchées en tant que ligands. Enfin, nous avons essayé de valoriser ces sels dans des séquences inédites d'agrandissement de cycle, sans succès à ce jour.

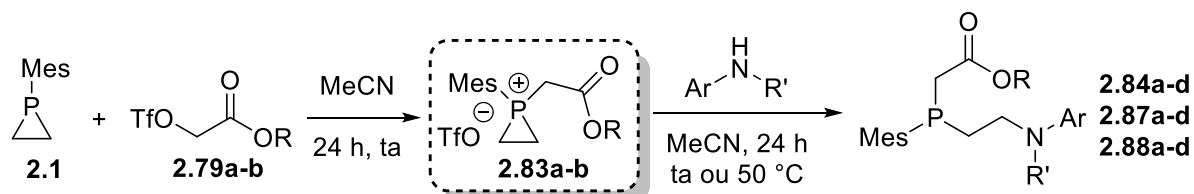


Schéma 121 : Synthèse et ROCC des phosphiraniums méthylène-ester

Bien que la recherche de nouveaux nucléophiles capable de réaliser la ROCC semble ne pas avoir porté ses fruits, le résultat en présence d'iode n'est pas à minimiser. La conversion incomplète du phosphiranium en produit ouvert, ainsi que la faible stabilité du composé obtenu, n'ont pas encore permis de confirmer la structure obtenue. Néanmoins l'obtention d'un tel composé halogéné (même intermédiairement) permettrait l'accès à une nouvelle gamme de structure P^{III}m, notamment par la substitution de l'atome d'iode.

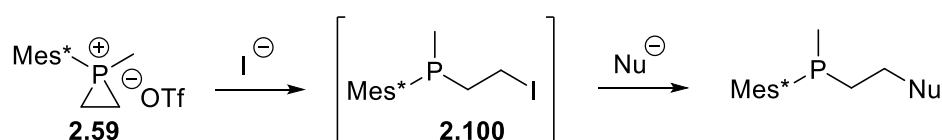


Schéma 122 : Obtention de nouvelles structures par substitution d'iode

Enfin, une grande partie des travaux ont portés sur le développement d'une méthode d'arylation de phosphine par catalyse photorédox. Dans un premier temps, une méthode de quaternarisation de phosphines tertiaires en présence de triéthylamine a été découverte (Schéma 123, (a)). Celle-ci a finalement été abandonnée suite à la publication des travaux de l'équipe de Karchava montrant que la réaction pouvait s'effectuer sans le concours de la triéthylamine, lorsqu'elle est soumise à une lumière violette. Basé sur cette publication, le développement de deux méthodologies originales, permettant d'une part la polyarylation de P^I et P^{II} (Et₃N + lumière bleue, Schéma 123, (b)), et d'autre part leur arylation sélective (lumière violette, Schéma 123, (c)), afin de former des P^{III}m, ont été étudiées. Bien que la réaction de polyarylation donne des résultats intéressants, l'échec de la mise en place de l'arylation sélective, nous a une fois de plus poussé à abandonner ces recherches.

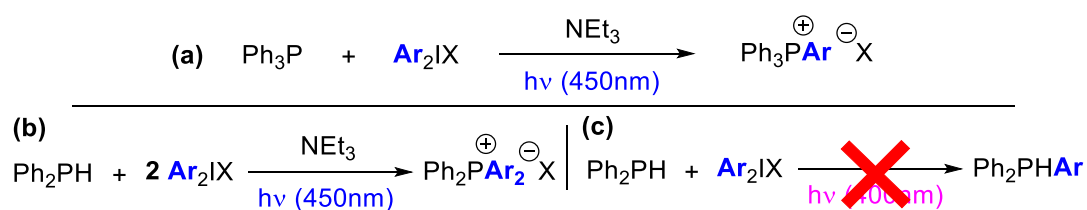


Schéma 123 : Réactions d'arylations de phosphines par catalyse photoredox

En revanche, une étude poussée sur l'arylation de phosphiranes par catalyse photorédox a permis une avancée intéressante. En effet, grâce à un large choix de catalyseurs et quelques agents arylants, il a été possible de mettre en évidence la formation du phosphiranium, sans toutefois avoir pu l'isoler (Schéma 124). L'étude de cette réaction devra donc être poursuivie afin de la compléter, notamment en continuant d'affiner nos recherches de photocatalyseurs plus performants. Le succès de cette réaction, et l'étude de la réactivité des phosphiraniums formés *via* la ROCC pourrait permettre, là aussi, d'accéder à de nouvelles P^{III}m diarylés et β -aminés.

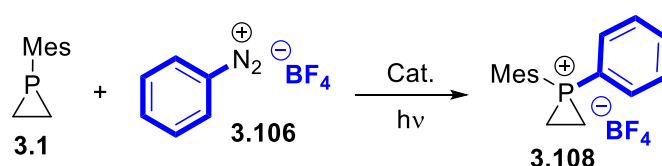


Schéma 124 : Arylation de phosphirane par catalyse photorédox

Il reste encore de nombreuses perspectives à explorer afin de développer et améliorer la ROCC et les produits qui en découlent. La modulation de groupements quaternarisants ayant déjà permis la formation de phosphiraniums, peut permettre d'agrandir la gamme de P^{III}m synthétisables *via* la ROCC. Récemment de nouveaux composés ont été synthétisés à partir de benzylphosphiraniums (Schéma 125, (a)), et l'on peut envisager de développer de nouvelles structures sur la base d'allylphosphiraniums (Schéma 125, (b)).

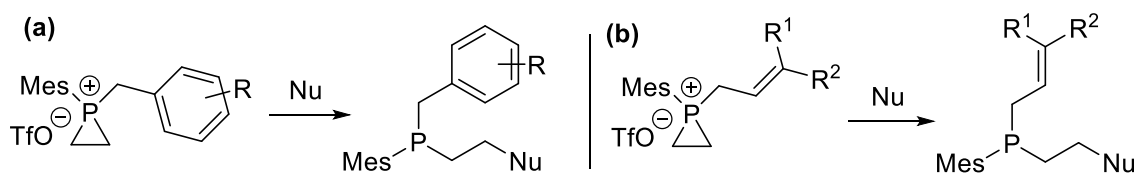


Schéma 125 : Développements récents et perspectives

Enfin, on peut tout à fait imaginer, que ces nouvelles structures de phosphiraniums puissent offrir la possibilité d'exploiter de nouveaux partenaires nucléophiles, sélectifs de la ROCC. Une solution pour l'ouverture de la ROCC à un plus grand nombre de nucléophiles pourra être de concevoir un groupement quaternarisant permettant de diriger, par exemple par l'établissement d'une liaison hydrogène, l'attaque du nucléophile sur les carbones du cycle (Schéma 126).

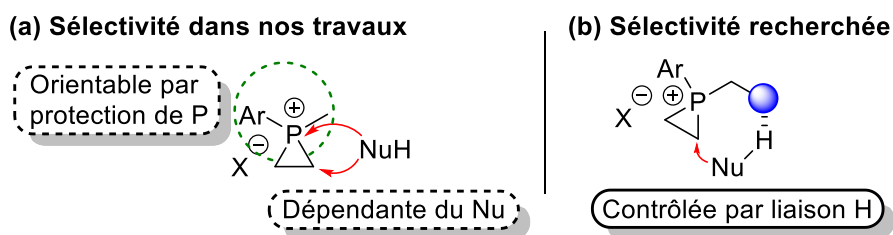


Schéma 126 : Sélectivité (a) dans nos travaux vs. (b) recherchée

L'augmentation ciblée de l'électrophile des carbones du cycle, sans passer par une augmentation de l'électrophilie du phosphore, pourra aussi être une voie à envisager. L'adaptation de la méthode de Johnson⁴⁷ aux phosphiraniums (Schéma 127) offrirait probablement, dans le cas favorable où le substituant nitrile ne déstabiliserait pas trop la structure, une augmentation non négligeable en C-sélectivité. La recherche d'une voie de synthèse de ce type de composés 2-cyanophosphiranes pourra être entreprise.

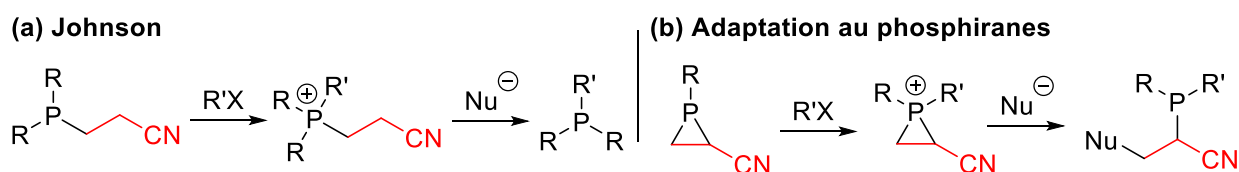


Schéma 127 : Méthode de Johnson adaptée au phosphiraniums

Enfin la boration de l'atome de phosphore pourrait offrir de nouvelles perspectives méthodologiques et synthétiques. D'une part (Schéma 128, (a)), comme discuté dans le paragraphe 2.3.3., elle pourrait permettre l'accès aux phosphines secondaires *via* la ROCC. D'autre part (Schéma 128, (b)), il sera intéressant d'adapter la méthode d'Evans à ces borophosphiranes afin de pouvoir facilement fonctionnaliser les carbones du cycle. Le succès de cette adaptation permettrait alors l'accès à un grand nombre de phosphiranes, et phosphiraniums, à partir d'un seul composé plateforme. En revanche, la boration par le borane ne semblant pas accessible, la recherche de composés borés capable de se lier au phosphirane devra être activement entreprise.

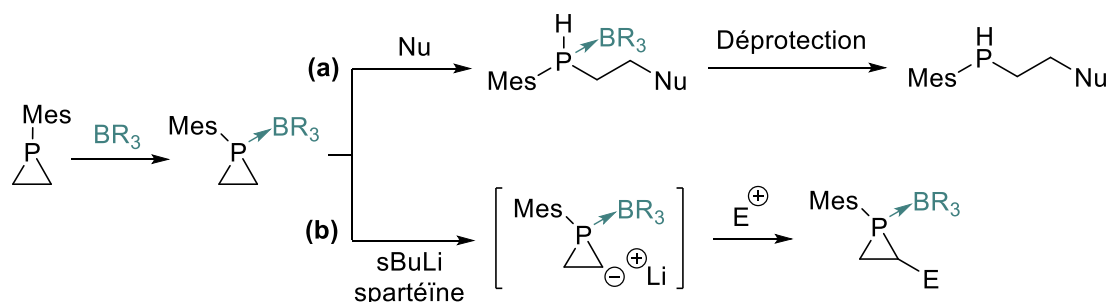
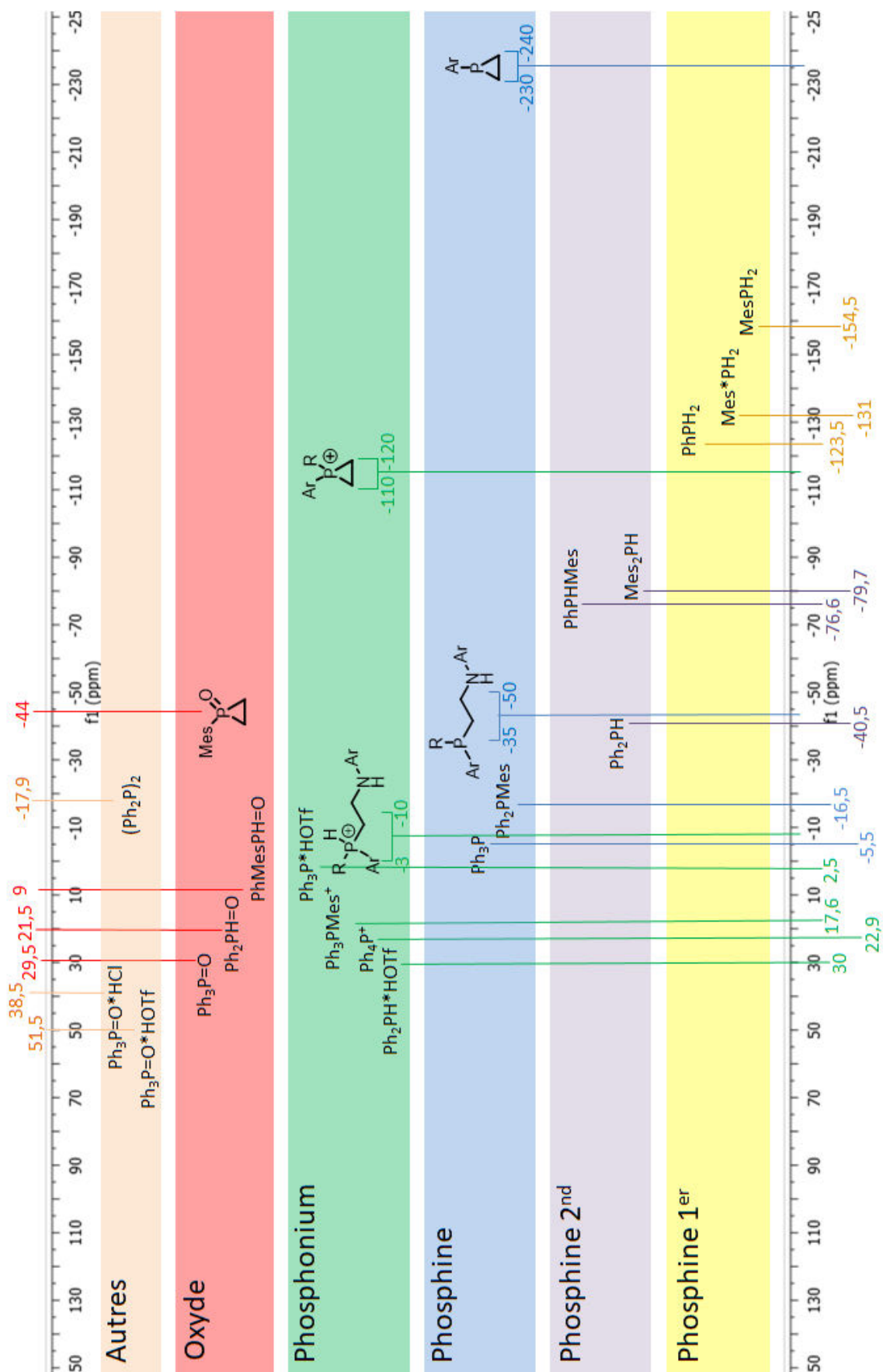


Schéma 128 : Réaction possibles à partir d'un phosphirane boré

Annexes

Table RMN ^{31}P des composés rencontrés au cours de ce projet

Supporting Information

General Consideration

➤ Solvents and reagents

Unless otherwise specified, reagents and deuterated solvent were purchased from commercial sources and used without further purification (Sigma-Aldrich®, Fisher scientific®, TCI®). All solvents were dried and freshly distilled prior to use, taking precaution to exclude moisture by refluxing over CaH₂ for DCM, ACN and DMSO and over Sodium and Benzophenone for THF and Et₂O. All reactions were performed under argon inert atmosphere. All glass apparatus was oven dried and cooled under vacuum before use. Thin layer chromatography (TLC) was performed on pre-coated sheets of silica gel 60 with fluorescent indicator UV254 (Merck). Detection was accomplished by irradiation with a UV lamp and by an ethanolic solution of *p*-anisaldehyde. Chromatographic separations were achieved using either conventional silica gel columns (Kieselgel 60, 40–63 μm, Merck) or a Puriflash Interchim® 430 automatic system (Puriflash® columns 50μ), typically using cyclohexane/ethyl acetate or dichloromethane/acetone eluent systems. In all cases, distilled solvents were used as eluents for column chromatography.

In most cases, yields are given for the crude products since most of the described products were found to be stable enough to be isolated but tend to decompose during purification process.

➤ Characterization

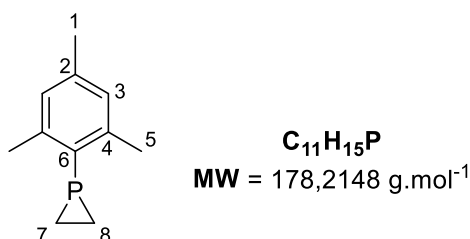
NMR spectra were recorded on a Bruker Avance™ 300 spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz and data are reported as followed: chemical shift (δ) in *ppm*, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, p = pentuplet, hept = heptuplet, b = broad, m = multiplet), coupling constants *J* in *Hz* and integration. ¹³C{¹H} NMR spectra were recorded at 75 MHz and data are reported as followed: chemical shift (δ) in *ppm*+ multiplicity related to coupling with P or F, coupling constants *J* in *Hz* and multiplicity of carbon atom substitution with hydrogens determined from DEPT NMR experiments. ³¹P{¹H} and ¹⁹F{¹H} NMR spectra were recorded respectively at 121 and 282 MHz respectively. Chemical shifts are referenced relative to signals of the deuterated solvents.

High resolution mass spectra (HRMS) were measured on an Agilent 6530 Q-ToF MS system. The Q-TOF MS instrument was operated under the following condition: Ion source ESI⁺ Agilent Jet Stream or APCI both in positive ionization mode. **FT-IR** spectra were recorded with a Perkin-Elmer Frontier and wave numbers (ν) are quoted in cm⁻¹. **Melting points** were determined in open capillaries on a Stuart Scientific SMP 10 analyzer and are uncorrected.

Compounds Description

In the following descriptions, some data are not currently available such as ^{13}C NMR spectra or HRMS due to the instability of the compounds. The missing analysis will be reproduced to complete this supporting information.

2,4,6-trimethylphenylphosphirane 2.1



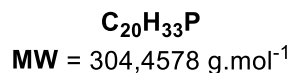
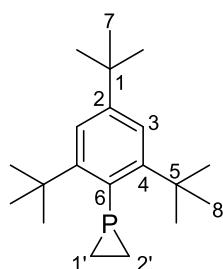
To a solution of 2,4,6-trimethylphenylphosphine **2.23** (0.41 g, 2.70 mmol) in dry THF (55 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methylolithium (1.6 M in Et₂O, 4.00 mL, 6.40 mmol, 2.40 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,1-dichloroethane (0.22 mL, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ^{31}P NMR. Then water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound **2.1** as a colorless oil in 87% yield (0.42 g).

Data in accordance with previously reported results.⁶³

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.68 (s, 2H, H₃), 2.41 (s, 6H, H₅), 2.13 (s, 3H, H₁), 1.34 - 1.12 (m, 2H, H₇+H₈), 1.07 - 1.02 (m, 2 H, H₇+H₈)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 142.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz, 2Cq, C₄), 137.5 (Cq, C₂), 136.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 40.1$ Hz, Cq, C₆), 128.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 0.5$ Hz, 2CH, C₃), 22.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.9$ Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁), 12.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 39.5$ Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -240.5

2,4,6-tri-*tert*-butylphenylphosphirane 2.35

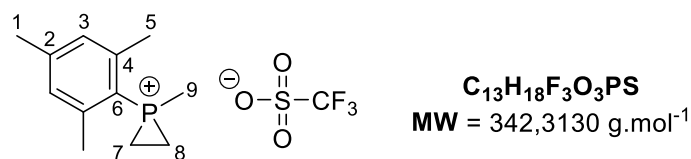
To a solution of 2,4,6-tri-*tert*-butylphenylphosphine **2.34** (0.20 g, 0.71 mmol) in dry THF (55 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 1.35 mL, 2.13 mmol, 3.00 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,1-dichloroethane (0.06 mL, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound **2.35** as a colorless oil in 97% yield (0.21 g).

Data in accordance with previously reported results.⁶²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.15 (d, ⁴J_{H-P} = 2.0 Hz, 2H, H₃), 1.60 (s, 6H, H₈), 1.31 - 1.29 (m, 2H, H₁+H₂), 1.26 (s, 3H, H₇), 1.10 - 1.02 (m, 2 H, H₁+H₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 155.8 (d, ²J_{C-P} = 4.8 Hz, 2Cq, C₄), 150.1 (Cq, C₂), 138.6 (d, ¹J_{C-P} = 57.2 Hz, Cq, C₆), 122.3 (s, 2CH, C₃), 39.1 (d, ³J_{C-P} = 1.9 Hz, 2Cq, C₅), 34.6 (Cq, C₁), 34.1 (3CH₃, C₈), 34.0 (3CH₃, C₈), 31.4 (3CH₃, C₇), 15.2 (d, ¹J_{C-P} = 39.6 Hz, 2CH₂-P, C₁+C₂)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -216.8

1-mesityl-1-methylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 2.2

To a solution of 1-mesitylphosphirane **2.1** (0.15 g, 0.84 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL), was added dropwise methyl trifluoromethanesulfonate (0.19 mL, 1.68 mmol, 2 eq.) at room temperature. The mixture was then stirred 2h. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound **2.2** as a beige solid (0.29 g, 99% yield).

R_f = 0.40 (DCM/ EtOAc: 60/40)

mp 83-85 °C (decomp.)

IR (neat) ν 2988, 1604, 1455, 1386, 1250, 1148, 1089, 754 cm⁻¹

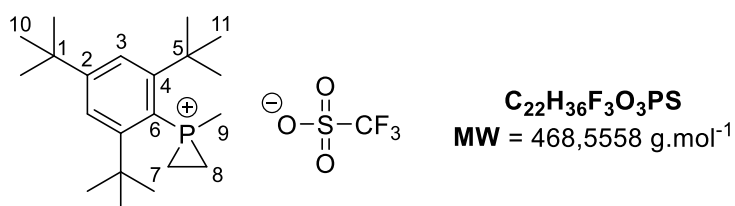
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.99 (d, ⁴J_{H-P} = 6.0 Hz, 2H, H₃), 2.74 – 2.60 (m, 2H, H₇+H₈), 2.57 (d, ⁴J_{H-P} = 1.6 Hz, 6H, H₅), 2.26 (s, 3H, H₁), 2.20 (d, ²J_{H-P} = 17.8 Hz, 3H, H₉), 2.15 – 2.03 (m, 2H, H₇+H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.9 (d, ⁴J_{C-P} = 3.0 Hz, C_q, C₂), 144.5 (d, ³J_{C-P} = 11.0 Hz, 2CH, C₃), 130.0 (d, ²J_{C-P} = 13.2 Hz, 2C_q, C₄), 120.3 (q, ¹J_{C-F} = 320.2 Hz, CF₃), 110.7 (d, ¹J_{C-P} = 93.8 Hz, C_q, C₆), 22.0 (d, ³J_{C-P} = 9.1 Hz, 2CH₃, C₅), 21.3 (d, ⁵J_{C-P} = 1.7 Hz, CH₃, C₁), 9.3 (d, ¹J_{C-P} = 4.4 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈), 5.4 (d, ¹J_{C-P} = 50.1 Hz, CH₃-P, C₉)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -116.1

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ - 78.4

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₂H₁₈P [M]⁺: 193.1146, found: 193.1144.

1-methyl-1-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)phosphiranium trifluoromethanesulfonate 2.57

To a solution of 1-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)phosphirane **2.35** (0.15 g, 0.49 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added dropwise methyl trifluoromethanesulfonate (0.11 mL, 0.98 mmol, 2 eq.) at room temperature. The mixture was then stirred 4h. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound **2.57** as a beige solid (0.22 g, 95% yield).

R_f = 0.45 (DCM/EtOAc: 60/40)

mp 158-160 °C

IR (neat) *ν* 2968, 1595, 1465, 1395, 1360, 1250, 1150, 1029, 752 cm⁻¹

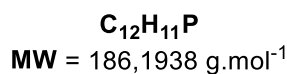
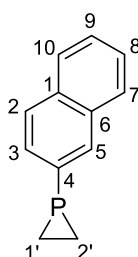
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.53 (d, ⁴*J*_{H-P} = 6.5 Hz, 2H, H₃), 2.72 – 2.51 (m, 2H, H₇+H₈), 2.66 (d, ²*J*_{H-P} = 15.4 Hz, 3H, H₉), 2.00 – 1.75 (m, 2H, H₇+H₈), 1.58 (s, 18H, H₁₁), 1.28 (s, 9H, H₁₀)

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 160.4 (d, ²*J*_{C-P} = 9.3 Hz, 2Cq, C₄), 157.4 (d, ⁴*J*_{C-P} = 4.1 Hz, Cq, C₂), 126.3 (d, ³*J*_{C-P} = 15.1 Hz, 2CH, C₃), 120.8 (q, ¹*J*_{C-F} = 320.5 Hz, CF₃), 108.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 85.6 Hz, Cq, C₆), 39.6 (d, ³*J*_{C-P} = 3.3 Hz, 2Cq, C₅), 35.2 (Cq, C₁), 33.4 (6CH₃, C₁₁), 30.4 (3CH₃, C₁₀), 15.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 8.5 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈), 14.3 (d, ¹*J*_{C-P} = 51.0 Hz, CH₃-P, C₉)

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -115.3

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -78.5

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₃₆P [M]⁺: 319.2555, found: 319.2552.

2-naphtylphosphirane 2.40a

To a solution of 2-phenylphenylphosphine **2.44a** (0.58 g, 3.64 mmol) in dry THF (100 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 5.00 mL, 8.00 mmol, 2.20 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,1-dichloroethane (0.28 mL, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (100 mL) and Et₂O (100 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound **2.40a** as a colorless oil in 87% yield (0.59 g).

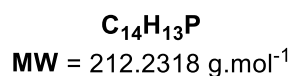
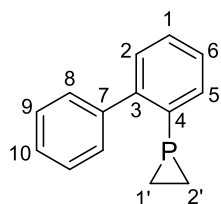
R_f = 0,79 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 3050, 1583, 1498, 1403, 1332, 1133, 897, 745 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.95 (d, ³J_{H-H} = 9.2 Hz, 1H, H₇), 7.87 – 7.76 (m, 2H, H₈+ H₁₀), 7.72 (d, ³J_{H-P} = 8.5 Hz, 1H, H₅), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H₂+ H₃), 7.32 (td, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, 1H, H₉), 1.44 – 1.18 (m, 4H, H₁+ H₂)

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 136.7 (d, ¹J_{H-P} = 40.1 Hz, Cq, C₄), 133.2 (Cq, C₁), 132.6 (d, ²J_{H-P} = 24.8 Hz, CH, C₅), 127.8 (d, ²J_{H-P} = 5.2 Hz, CH, C₃), 127.7 (CH, C₉), 127.4 (CH, C₂), 127.4 (CH, C₁₀), 127.2 (Cq, C₆), 126.4 (CH, C₈), 126.3 (CH, C₇), 9.9 (d, ¹J_{H-P} = 39.7 Hz, 2CH₂-P, C₁+C₂)

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -235.7

2-phenylphenylphosphirane 2.40b

To a solution of 2-phenylphenylphosphine **2.44b** (0.47 g, 2.49 mmol) in dry THF (68 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 4.68 mL, 7.50 mmol, 3.00 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,1-dichloroethane (0.20 mL, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound **2.40a** as a colorless oil in 54% yield (0.29 g).

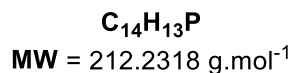
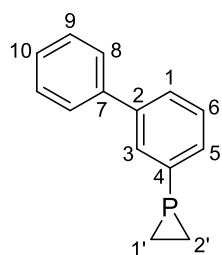
R_f = 0,72 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 3060, 1597, 1449, 1431, 1399, 1293, 1119, 902, 754 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.53 – 7.10 (m, 9H, H₁+ H₂+ H₅+ H₆+ H₈+ H₉+ H₁₀), 1.24 – 0.76 (m, 4H, H_{1'}+ H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 148.3 (d, ³J_{C-P} = 17.4 Hz, Cq, C₇), 142.1 (d, ²J_{C-P} = 3.5 Hz, Cq, C₃), 139.2 (d, ¹J_{C-P} = 43.2 Hz, Cq, C₄), 132.0 (d, ²J_{C-P} = 5.6 Hz, CH, C₅), 129.9 (d, ²J_{C-P} = 4.1 Hz, CH, C₁), 129.6 (d, ³J_{C-P} = 1.8 Hz, CH, C₂), 128.2 (2CH, C₉), 128.0 (2CH, C₈), 127,4 (CH, C₁₀) 127.2 (d, ³J_{C-P} = 1.4 Hz, CH, C₆), 10.8 (d, ¹J_{C-P} = 40.0 Hz, 2CH₂-P, C_{1'}+C_{2'})

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -233.3

3-phenylphenylphosphirane 2.40d

To a solution of 3-phenylphenylphosphine **2.44d** (0.30 g, 1.58 mmol) in dry THF (50 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 2.18 mL, 3.50 mmol, 2.20 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,1-dichloroethane (0.13 mL, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound **2.40d** as a colorless oil in 72% yield (0.24 g).

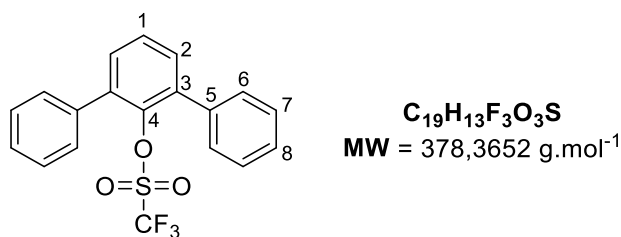
R_f = 0,73 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 3053, 1584, 1495, 1460, 1443, 1426, 1400, 1126, 890, 745 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20 °C) δ 7.62 – 7.30 (m, 9H, H₁+ H₃+ H₅+ H₆+ H₈+ H₉+ H₁₀), 1.38 – 1.29 (m, 2H, H_{1'}+ H_{2'}), 1.25 – 1.16 (m, 2H, H_{1'}+ H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20 °C) δ 141.3 (d, ³*J*_{C-P} = 6.3 Hz, C_q, C₂), 141.0 (C_q, C₇), 140.1 (d, ¹*J*_{C-P} = 40.2 Hz, C_q, C₄), 130.8 (d, ²*J*_{C-P} = 20.7 Hz, CH, C₃), 130.5 (d, ²*J*_{C-P} = 18.1 Hz, CH, C₅), 128.9 (2CH, C₉), 128.8 (d, ³*J*_{C-P} = 6.0 Hz, CH, C₆), 127.6 (CH, C₁), 127.4 (CH, C₁₀), 127.3 (2CH, C₈), 10.1 (d, ¹*J*_{C-P} = 39.6 Hz, 2CH₂-P, C_{1'}+C_{2'})

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20 °C) δ -236.3

2,6-diphenylphenyltrifluoromethanesulfonate 2.54a

To a solution of 2,6-diphenylphenol **2.53a** (15.00 g 6.09 mmol) in Et₂O (21 mL) at -78°C is added a 1.6mol/L solution of nBuLi (4.19 mL, 6.70 mmol, 1.10 eq.). The mixture is stirred 30 minutes and Tf₂O (1.13 mL, 6.7 mmol, 1.1 eq.) is added dropwise. The mixture is stirred 30min at -78°C and 1h at room temperature. 20 mL of water is added. Aqueous phase is extracted and extracted twice with Et₂O. Organic phases are reunited and washed with brine. They are then dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Triflate compound **2.54a** is obtained in quantitative yield (2.30 g).

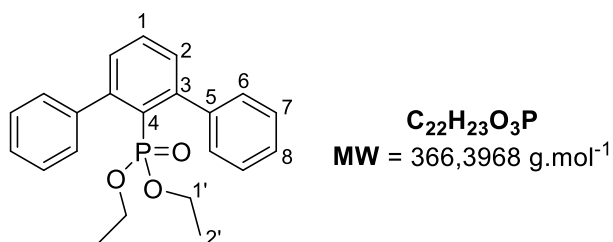
R_f = 0,57 (cyclohexane/AcOEt: 7/3)

IR (neat) ν 3045, 1596, 1497, 1420, 1221, 1195, 1133 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.59 – 7.40 (m, 13H, H₁+ H₂+ H₆+ H₇+ H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 137.0 (2Cq, C₃), 136.4 (2Cq, C₅), 131.1 (2CH, C₂), 129.8 (4CH, C₇), 128.5 (4CH, C₆), 128.5 (CH, C₁), 128.4 (2CH, C₈), 117.7 (q, ¹J_{C-F} = 320.8 Hz, CF₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -75.1

Diethyl 2,6-diphenylphenylphosphonate 2.55a

Pd(OAc)₂ (0.12 g, 0.10 eq.), NaCOOH (0.08 g, 0.22 eq.), DIPEA (5.70 mL, 6.00 eq.) and dppb (0.23 g, 0.10 eq.) are poured in a solution of 2,6-diphenylphenyltriflate **2.54a** (2.06 g, 5.44 mmol) in DMSO (224 mL). The mixture is stirred 3 days at 90°C. Temperature is decreased to rt and water (300 mL) and Et₂O (250 mL) are added to the crude. Aqueous phase is extracted twice with Et₂O (250 mL). Organic phases are reunited, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude is purified by chromatographic column (cyclohexane/AcOEt: 8/2 then 5/5). Phosphonate **2.55a** is obtained in 57% yield (1.13 g).

R_f = 0,70 (DCM/Acetone: 7/3)

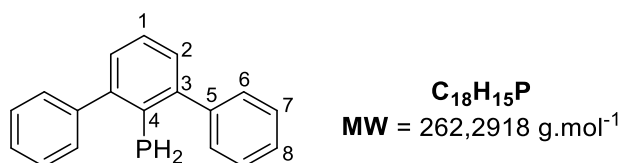
IR (neat) ν 3055, 1598, 1494, 1450, 1239, 1100 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.62 – 7.32 (m, 13H, H₁+ H₂+ H₆+ H₇+ H₈), 3.54 (m, H_{1'}), 3.13 (m, H_{1'}), 0.76 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 6H, H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 148.0 (d, ⁴J_{C-P} = 9.5 Hz, CH, C₁), 143.4 (d, ³J_{C-P} = 4.3 Hz, 2CH, C₂), 130.8 (d, ³J_{C-P} = 2.4 Hz, 2Cq, C₅), 130.7 (d, ²J_{C-P} = 13.5 Hz, 2Cq, C₃), 129.4 (4CH, C₇), 128.0 (4CH, C₆), 127.1 (2CH, C₈), 125.9 (d, ¹J_{C-P} = 188.3 Hz, Cq, C₄), 61.2 (d, ²J_{C-P} = 6.7 Hz, 2CH₂, C_{1'}), 15.8 (d, ³J_{C-P} = 6.9 Hz, 2CH₃, C_{2'})

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 17.0

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₂₄O₃P [M+H]⁺: 367.1463, found: 367.1466

2,6-diphenylphenylphosphine 2.56a

To a suspension of LiAlH₄ (0.12 g, 3.27 mmol, 3.00 eq.) in Et₂O (6.5 mL) is added dropwise at -10°C a solution of diethyl 2,6-diphenylphenylphosphonate **2.55a** (0.40 g, 1.09 mmol) in Et₂O (3.5 mL). The mixture is stirred 1h at -10°C and 2h30 at reflux. Temperature is then cooled down to -10°C and 6 mL of HCl 20% is added dropwise. The mixture is stirred 30 min and then filtrated over cellite. Phases are separated and the aqueous one is extracted with Et₂O (2x5 mL). Organic phases are reunited, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Phosphine **2.56a** is obtained in 63% yield (0.18 g).

R_f = 0,82 (cyclohexane/AcOEt: 7/3)

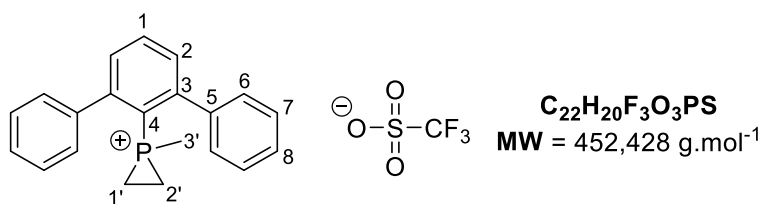
IR (neat) ν 3054, 2296, 1596, 1492, 1448, 1437, 1390, 1075, 751 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.58 – 7.13 (m, 13H, H₁+ H₂+ H₆+ H₇+ H₈), 3.33 (d, ¹*J*_{P-H} = 213.0 Hz, 2H, H_P)

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 146.5 (d, ¹*J*_{C-P} = 5.6 Hz, C_q, C₄), 142.5 (2C_q, C₃) 128.4 (4CH, C₇), 128.0 (2CH, C₂), 127.9 (4CH, C₆), 126.9 (2CH, C₈), 126.6 (CH, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -130.1

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₈H₁₅P [M+H]⁺: 263.0990, found: 263.0978

1-methyl-1-(2,6-diphenylphenyl)phosphiranium triflate 2.61

To a solution of 2,6-diphenylphenylphosphirane **2.45** (0.02 g, 0.08 mmol) in DCM (0.5 mL) methyltriflate (0.02 mL, 2.00 eq.) is added. The mixture is stirred 2 h at room temperature. The reaction is concentrate under reduced pressure. The compound **2.61** is obtained with 100% yield (0.04 g) without further purification.

R_f = 0,18 (DCM/Acetone: 7/3)

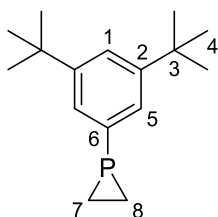
IR (neat) ν 3061, 1567, 1448, 1257, 1223, 1156, 1027, 757 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.84 – 7.37 (m, 13H, H₁+H₂+H₆+H₇+H), 2.17 (d, ²J_{H-P} = 17.6 Hz, 3H, H_{3'}), 2.05 (d, ²J_{H-P} = 10.7 Hz, 1H, H_{1'}), 1.72 – 1.26 (m, 3H, H_{1'}+H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 150.8 (d, ³J_{C-P} = 10.4 Hz, 2Cq, C₃), 141.6 (d, ¹J_{C-P} = 45.8 Hz, Cq, C₄), 139.0 (d, ²J_{C-P} = 5.7 Hz, 2Cq, C₅), 135.2 (d, ⁴J_{C-P} = 2.3 Hz, CH, C₁), 129.8 (2CH, C₂), 128.9 (4CH, C₇), 128.9 (2CH, C₈), 127.4 (4CH, C₆), 11.9 (d, ¹J_{C-P} = 5.1, 2CH₂-P, C_{1'}+C_{2'}), 10.2 (d, ¹J_{C-P} = 51.4, CH₃-P, C_{3'})

It should be noted that the signal of the triflate carbon (C_{CF3}) is not apparent on the ¹³C NMR spectra.

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -109.3

3,5-di-*tert*-butylphenylphosphirane 2.46

C₁₆H₂₅P
MW = 248.3498

To a solution of 3,5-ditri-*tert*-butylphosphine **2.56b** (0.25 g, 1.12 mmol) in dry THF (25 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 2.80 mL, 4.48 mmol, 4 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,1-dichloroethane (0.09 mL, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (25 mL) and Et₂O (30 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound **2.46** as a colorless oil in 14% yield (0.04 g).

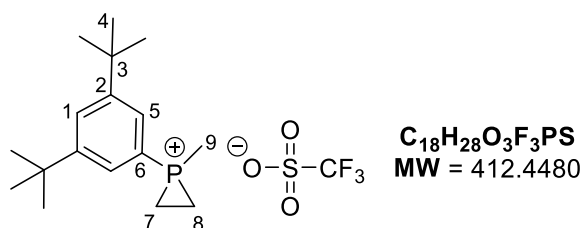
R_f = 0,56 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2959, 1596, 1477, 1421, 1392, 883, 750 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.44 (m, 1H, H₁), 7.23 (m, 2H, H₅), 1.39 – 1.29 (m, 4H, H₇+H₈)
 1.34 (s, 18H, H₄)

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 150.8 (C_q, C₂), 125.8 (d, ²*J*_{C-P} = 20.1 Hz, 2CH, C₅), 122.5 (CH, C₁), 35.0 (2C_q, C₃), 31.6j (6CH₃, C₄), 9.9 (d, ¹*J*_{C-P} = 39.7 Hz, 2CH₂-P, C₁+C₂)

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -235.3

1-methyl-1-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)phosphiranium 2.63

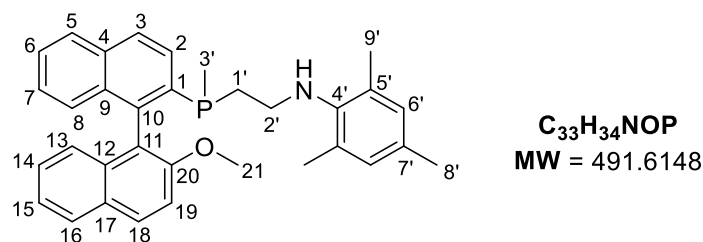
To a solution of 1-(3,5-ditri-*tert*-butyl)phosphirane **2.46** (0.06 g, 0.22 mmol) in CDCl₃ (0.5 mL) was added dropwise methyltrifluoromethanesulfonate (0.05 mL, 0.45 mmol, 2 eq.) at room temperature. The mixture was then stirred 3h. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound **2.63** as a beige solid (0.09 g, 99% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁), 7.63 (dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 2H, C₅), 2.69 (m, 2H, H₇+H₈), 2.53 (d, *J* = 18.1 Hz, 3H, H₉), 2.29 (m, 2H, H₇+H₈), 1.36 (s, 18H, H₄)

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 154.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 15.1 Hz, C_q, C₆), 150.7 (s, 2C_q, C₂), 127.16 (d, ³*J*_{C-P} = 13.1 Hz, 2CH, C₅), 122.3 (s, CH, C₁), 35.0 (s, 2C_q, C₃), 31.6 (s, 6C, C₄), 7.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈), 4.61 (d, *J* = 51.3 Hz, CH₃-P, C₉)

It should be noted that the signal of the triflate carbon (C_{CF3}) is not apparent on the ¹³C NMR spectra.

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -97.4

N-(2-((2'-methoxy-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)(methyl)phosphino)ethyl)-2,4,6-trimethylaniline 2.69

To a solution of phosphiranium **2.62** (16mg, 0.03 mmol) in CDCl₃ (0.5 mL) mesitylaniline (4 μL, 1 eq.) is added. The mixture is stirred 4h at 50°C and it was then filtrated over basic alumina. The compound **2.69** is obtained in 37% yield (11.5 mg).

R_f = 0,51 (cyclohexane/AcOEt: 7/3)

IR (neat) ν 3400, 3052, 1592, 1508, 1462, 1431, 1347, 1248, 1079, 745 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ 8.05 – 7.75 (m, 7H, H_{Ar}), 7.46 (t, 2H, H₇ + H₁₄), 7.19 (t, ³*J*_{H-H} = 7.9 Hz, 2H, H₆ + H₁₅), 6.90 (m, 1H, H_{Ar}), 6.73 (d, ³*J*_{H-H} = 13.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.78 (s, 1H, H₂₁), 2.92 (m, 1H, H_{2'}), 2.75 (m, 1H, H_{2'}), 2.10 (s, 3H, H_{8'}), 1.97 (s, 6H, H_{9'}), 1.12 (d, ²*J*_{H-P} = 4.2 Hz, 1H, H_{3'})

³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 20°C) δ -50.21

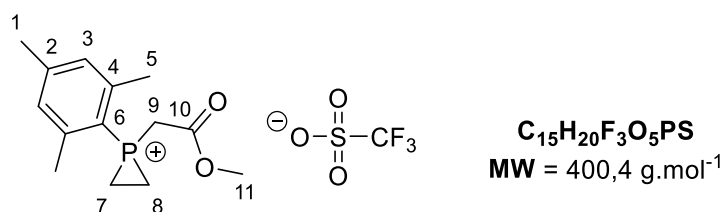
HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₃H₃₅NOP [M+H]⁺: 492.2456, found: 492.2478

General procedure for the synthesis of methylene ester phosphiraniums 2.83a-d

To a solution of phosphirane **1a** in MeCN (7 mL/mmol) was added the triflate reagent **2.79a-d** (1 eq.) neat. The reaction mixture was then stirred at room temperature under inert atmosphere until conversion of phosphirane **1a** was complete (^{31}P NMR monitoring, *ca.* 24 hours). The solvent was then removed under vacuum to give the crude methylene ester phosphiranium salts **2.83a-d**.

General procedure for the synthesis of phosphines 2.84a-d, 2.87a-d, 2.88a-d

To a solution of phosphiranium salt in CDCl_3 or CD_3CN (0.075 mmol/mL) was added the aniline derivative (1 eq.) at room temperature. The mixture was stirred and eventually heated when necessary (*see* reaction time and temperature specified for each compound). Conversion of the starting material was monitored by ^{31}P NMR. After cooling down to room temperature, the resulting crude was filtered through a short pad of basic alumina. The ratio of mono and di-addition products **2.84/2.86** was then determined by ^1H NMR on the crude mixture (*see* ratio **2.84/2.86** specified for each compound when appropriate). Purification by flash column chromatography on silica gel was next performed (eluting with Cyclohexane/EtOAc) to give the corresponding ring-opened products.

1-mesityl-1-(2-methoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 2.83a

Prepared from mesitylphosphirane **2.1** (50 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) and triflate reagent **2.79a** (62 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) in MeCN (2 mL). Reaction time: 24 h. Product isolated as a thick yellow oil. Yield: 80% yield (90 mg, 0.224 mmol).

R_f = 0.33 (50/50 DCM/Acetone)

IR (neat) ν 2960, 1739, 1605, 1439, 1384, 1250, 1155, 1028, 757 cm⁻¹

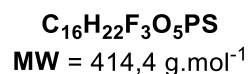
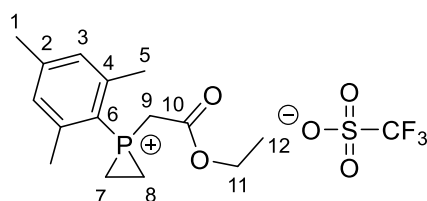
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.09 (d, ⁴J_{P-H} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 4.02 (d, ²J_{P-H} = 16.7 Hz, 2H, H₉), 3.75 (s, 3H, H₁₁), 3.13-3.03 (m, 2H, H₇+H₈), 2.70 (s, 6H, H₅), 2.37 (s, 3H, H₁), 2.30-2.19 (m, 2H, H₇+H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 165.2 (d, ²J_{C-P} = 5.1 Hz, C=O, C₁₀), 147.7 (d, ⁴J_{C-P} = 3.2 Hz, C_q, C₂), 145.8 (d, ³J_{C-P} = 11.5 Hz, 2CH, C₃), 130.6 (d, ²J_{C-P} = 14.0 Hz, 2C_q, C₄), 120.5 (q, ¹J_{F-C} = 319.7, C_{CF3}), 109.1 (d, ¹J_{C-P} = 92.9 Hz, C_q, C₆), 53.9 (d, ⁴J_{C-P} = 1.3 Hz, CH₃, C₁₁), 29.9 (d, ¹J_{C-P} = 56.9 Hz, CH₂-P, C₉), 22.4 (d, ³J_{C-P} = 8.5 Hz, 2CH₃, C₅), 21.7 (d, ⁵J_{C-P} = 1.7 Hz, CH₃, C₁), 10.4 (d, ¹J_{C-P} = 2.8 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -118.6

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -78.5

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₄H₂₀O₂P [M]⁺: 251.1201 ; found: 251.1218.

1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 2.83b

Prepared from mesitylphosphirane **2.1** (72 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) and triflate reagent **2.79b** (92 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) in MeCN (3 mL). Reaction time: 24 h. Product isolated as a clear yellow oil. Yield: 95% yield (158 mg, 0.381 mmol).

R_f = 0.23 (50/50 DCM/Acetone)

IR (neat) ν 2985, 1724, 1606, 1455, 1374, 1243, 1156, 1027, 757 cm⁻¹

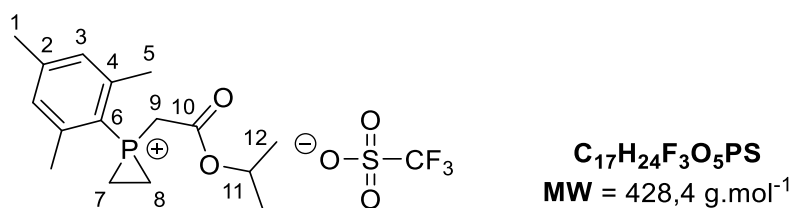
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.09 (d, ⁴J_{P-H} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 4.19 (q, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2H, H₁₁), 4.03 (d, ²J_{P-H} = 16.8 Hz, 2H, H₉), 3.17-3.07 (m, 2H, H₇+H₈), 2.71 (s, 6H, H₅), 2.37 (s, 3H, H₁), 2.28-2.18 (m, 2H, H₇+H₈), 1.24 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 164.6 (d, ²J_{C-P} = 5.1 Hz, C=O, C₁₀), 147.7 (d, ⁴J_{C-P} = 3.2 Hz, C_q, C₂), 145.7 (d, ³J_{C-P} = 11.4 Hz, 2CH, C₃), 130.5 (d, ²J_{C-P} = 14.0 Hz, 2C_q, C₄), 120.4 (q, ¹J_{F-C} = 319.4, C_{CF3}), 109.1 (d, ¹J_{C-P} = 93.0 Hz, C_q, C₆), 63.5 (CH₂, C₁₁), 30.0 (d, ¹J_{C-P} = 56.2 Hz, CH₂-P, C₉), 22.4 (d, ³J_{C-P} = 8.5 Hz, 2CH₃, C₅), 21.7 (d, ⁵J_{C-P} = 1.6 Hz, CH₃, C₁), 13.8 (2CH₃, C₁₂), 10.3 (d, ¹J_{C-P} = 2.7 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -118.6

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -78.5

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₅H₂₂O₂P [M]⁺: 265.1357, found: 265.1360.

1-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 2.83c

Prepared from mesitylphosphirane **2.1** (88 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and triflate reagent **2.79c** (124 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) in MeCN (4 mL). Reaction time: 24 h. Product isolated as a thick yellow oil. Yield: 90% yield (193 mg, 0.45 mmol).

R_f = 0.20 (50/50 DCM/Acetone)

IR (neat) ν 2922, 1722, 1606, 1457, 1377, 1248, 1156, 1029, 756 cm⁻¹

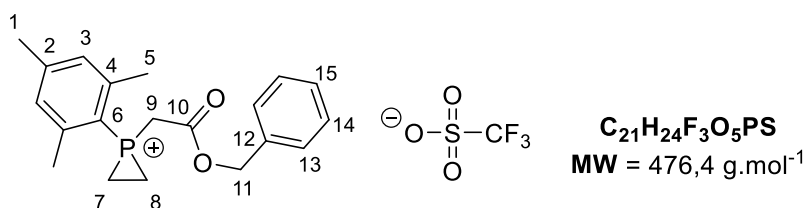
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.09 (d, ⁴*J*_{P-H} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 4.99 (p, ³*J*_{H-H} = 6.2 Hz, 1H, H₁₁), 3.99 (d, ²*J*_{P-H} = 16.9 Hz, 2H, H₉), 3.19-3.08 (m, 2H, H₇+H₈), 2.70 (s, 6H, H₅), 2.37 (s, 3H, H₁), 2.22-2.18 (m, 2H, H₇+H₈), 1.21 (d, ³*J*_{H-H} = 6.2 Hz, 6H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 164.3 (d, ²*J*_{C-P} = 5.0 Hz, C=O, C₁₀), 147.8 (d, ⁴*J*_{C-P} = 3.2 Hz, C_q, C₂), 145.8 (d, ³*J*_{C-P} = 11.4 Hz, 2CH, C₃), 130.6 (d, ²*J*_{C-P} = 14.0 Hz, 2C_q, C₄), 120.5 (q, ¹*J*_{F-C} = 319.9, C_{CF3}), 109.4 (d, ¹*J*_{C-P} = 92.6 Hz, C_q, C₆), 72.2 (CH, C₁₁), 30.4 (d, ¹*J*_{C-P} = 56.2 Hz, CH₂-P, C₉), 22.6 (d, ³*J*_{C-P} = 8.5 Hz, 2CH₃, C₅), 21.8 (d, ⁵*J*_{C-P} = 1.3 Hz, CH₃, C₁), 21.6 (2CH₃, C₁₂), 10.5 (d, ¹*J*_{C-P} = 2.7 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -118.6

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -78.5

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₂₄O₂P [M]⁺: 279.1514, found: 279.1521.

1-(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 2.83d

Prepared from mesitylphosphirane **2.1** (88 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and triflate reagent **2.79d** (156 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) in MeCN (4 mL). Reaction time: 24 h. Product isolated as a thick yellow oil. Yield: 86% yield (205 mg, 0.43 mmol).

R_f = 0.50 (50/50 DCM/Acetone)

IR (neat) ν 2921, 1733, 1605, 1456, 1381, 1249, 1155, 1027, 739 cm⁻¹

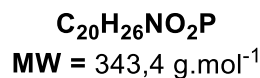
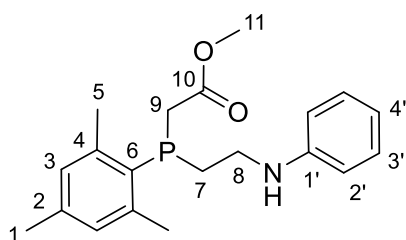
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.38-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03 (d, ⁴J_{P-H} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 5.14 (s, 2H, H₁₁), 4.04 (d, ²J_{P-H} = 17.0 Hz, 2H, H₉), 3.13-3.03 (m, 2H, H₇+H₈), 2.61 (s, 6H, H₅), 2.35 (s, 3H, H₁), 2.23-2.13 (m, 2H, H₇+H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 164.5 (d, ²J_{C-P} = 5.5 Hz, C=O, C₁₀), 147.6 (d, ⁴J_{C-P} = 3.3 Hz, C_q, C₂), 145.8 (d, ³J_{C-P} = 11.5 Hz, 2CH, C₃), 134.2 (CH, C₁₅), 130.5 (d, ²J_{C-P} = 14.0 Hz, 2C_q, C₄), 128.9 (2CH, C₁₃), 128.7 (2CH, C₁₄), 120.4 (q, ¹J_{F-C} = 319.4, C_{CF3}), 109.0 (d, ¹J_{C-P} = 92.8 Hz, C_q, C₆), 69.0 (CH₂, C₁₁), 29.8 (d, ¹J_{C-P} = 54.7 Hz, CH₂-P, C₉), 22.3 (d, ³J_{C-P} = 8.5 Hz, 2CH₃, C₅), 21.7 (d, ⁵J_{C-P} = 1.3 Hz, CH₃, C₁), 10.4 (d, ¹J_{C-P} = 2.5 Hz, 2CH₂-P, C₇+C₈)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -118.4

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -78.4

HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₆O₃P [M]⁺: 327.1514, found: 327.1517.

Methyl 2-(mesityl(2-(phenylamino)ethyl)phosphanyl)acetate 2.84a

Prepared from 1-mesityl-1-(2-methoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83a** (53 mg, 0.13 mmol) and aniline **2.64** (0.012 mL, 0.13 mmol, 1 eq) following the general procedure at rt in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 24 h. Ratio **2.84a/2.86a'** = 85/15. The title product **2.84a** was then isolated (as an inseparable mixture with **2.86a**) after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 20% (9 mg).

R_f = 0.60 (Cyclohexane/AcOEt: 80/20)

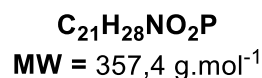
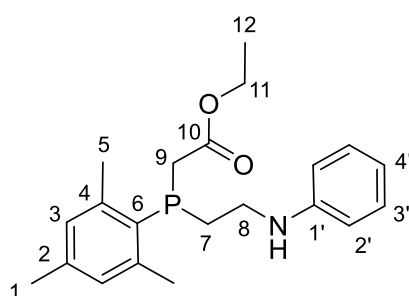
IR (neat) ν 3475, 2951, 2850, 1606, 1453, 1253, 1233, 1017, 822, 776 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.14 (td, ³J_{H-H} = 7.4, 1.9 Hz, 2H, H_{3'}), 6.86 (d, ⁴J_{H-P} = 2.6 Hz, 2H, H₃), 6.68 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 6.53 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H, H_{2'}), 3.63 (s, 3H, H₁₁), 3.33 – 3.24 (m, 2H, H₈), 3.06 (dd, ²J_{H-H} = 12.9 Hz, ²J_{H-P} = 2.4 Hz, 1H, H₉), 2.89 (d, ²J_{H-H} = 12.9 Hz, 1H, H₉), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.39 – 2.32 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 172.3 (d, ²J_{C-P} = 11.1 Hz, C=O, C₁₀), 147.9 (Cq, C_{1'}), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.9 Hz, 2Cq, C₄), 140.1 (d, ⁴J_{C-P} = 1.3 Hz, Cq, C₂), 130.2 (d, ³J_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.6 (d, ¹J_{C-P} = 21.6 Hz, Cq, C₆), 117.6 (CH, C_{4'}), 113.0 (2CH, C_{2'}), 52.2 (CH₃, C₁₁), 42.3 (d, ²J_{C-P} = 28.7 Hz, N-CH₂, C₈), 33.3 (d, ¹J_{C-P} = 23.5 Hz, P-CH₂, C₉), 27.7 (d, ¹J_{C-P} = 16.0 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 19.1 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -35.8

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₀H₂₇NO₂P [M+H]⁺: 344.1779, found 344.1795

Ethyl 2-(mesityl(2-(phenylamino)ethyl)phosphanyl)acetate 2.84b

Prepared from 1-mesityl-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83b** (50 mg, 0.14 mmol) and aniline **22.64** (0.013 mL, 0.14 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 20°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 24 h. Ratio **2.84b/2.86b** = 91/9. The title product **2.84b** was then isolated (as an inseparable mixture with **2.86b**) after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 8:2) as a colorless oil. Yield: 27% (14 mg).

R_f = 0.62 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

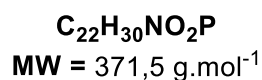
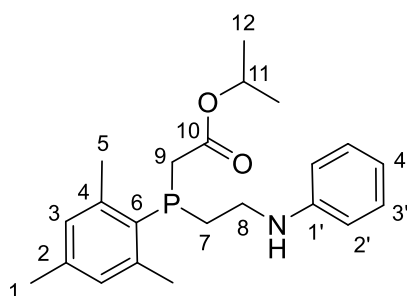
IR (neat) ν 2980, 2925, 1718, 1598, 1506, 1259, 1098, 745, 690 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.14 (bt, ³*J*_{H-H} = 9 Hz, 2H, H_{3'}), 6.85 (bs, 2H, H₃), 6.68 (bt, ³*J*_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 6.53 (bd, ³*J*_{H-H} = 9 Hz, 2H, H_{2'}), 4.07 (q, ³*J*_{H-H} = 7.1 Hz, 2H, H₁₁), 3.34 – 3.24 (m, 2H, H₈), 3.04 (dd, ²*J*_{H-H} = 12.8 Hz, ²*J*_{H-P} = 2.7 Hz, 1H, H₉), 2.89 (d, ²*J*_{H-H} = 12.8 Hz, 1H, H₉), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.44 – 2.31 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁), 1.17 (t, ³*J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.8 (d, ²*J*_{C-P} = 10.8 Hz, C=O, C₁₀), 147.9 (Cq, C_{1'}), 144.6 (d, ²*J*_{C-P} = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 140.0 (d, ⁴*J*_{C-P} = 1.3 Hz, Cq, C₂), 130.1 (d, ³*J*_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.6 (d, ¹*J*_{C-P} = 21.9 Hz, Cq, C₆), 117.5 (CH, C_{4'}), 113.0 (2CH, C_{2'}), 61.0 (CH₂, C₁₁), 42.3 (d, ²*J*_{C-P} = 28.6 Hz, N-CH₂, C₈), 33.5 (d, ¹*J*_{C-P} = 23.4 Hz, P-CH₂, C₉), 27.7 (d, ¹*J*_{C-P} = 15.9 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³*J*_{C-P} = 19.2 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁), 14.3 (CH₃, C₁₂)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.0

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₂₉NO₂P [M+H]⁺: 358.1930, found 358.1933.

Isopropyl 2-(mesityl(2-(phenylamino)ethyl)phosphaneyl)acetate 2.84c

Prepared from 1-mesityl-1-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83c** (53 mg, 0.12 mmol) and aniline **2.64** (0.012 mL, 0.12 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 50°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 22 h. Ratio **2.84c/2.86c** = 91/9. The title product **2.84c** was then isolated (as an inseparable mixture with **2.86c**) after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 8:2) as a colorless oil. Yield: 48% (21 mg).

R_f = 0.72 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

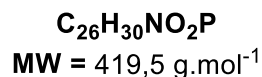
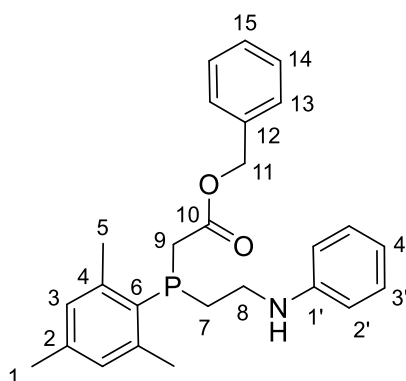
IR (neat) ν 3392, 2979, 2937, 1717, 1602, 1505, 1259, 1099, 747, 692 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.14 (q, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 2H, H_{3'}), 6.85 (d, ³J_{H-H} = 2.5 Hz, 2H, H₃), 6.68 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 6.54 (d, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 2H, H_{2'}), 4.93 (hept, 1H, H₁₁), 3.36 – 3.22 (m, 2H, H₈), 3.00 (dd, ²J_{H-H} = 12.3 Hz, ²J_{H-P} = 3.1 Hz, 1H, H₉), 2.89 (d, ²J_{H-H} = 12.8 Hz, 1H, H₉), 2.52 (d, ⁴J_{H-P} = 1.4 Hz, 6H, H₅), 2.38 – 2.32 (m, 2H, H₇), 2.25 (s, 3H, H₁), 1.13 (d, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.3 (d, ²J_{C-P} = 10.4 Hz, C=O, C₁₀), 147.8 (Cq, C_{1'}), 144.7 (d, ²J_{C-P} = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 140.0 (d, ⁴J_{C-P} = 1.1 Hz, Cq, C₂), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.5 (d, ¹J_{C-P} = 22.1 Hz, Cq, C₆), 117.7 (CH, C_{4'}), 113.1 (2CH, C_{2'}), 68.3 (CH, C₁₁), 42.4 (d, ²J_{C-P} = 28.6 Hz, N-CH₂, C₈), 33.8 (d, ¹J_{C-P} = 23.0 Hz, P-CH₂, C₉), 27.6 (d, ¹J_{C-P} = 15.9 Hz, P-CH₂, C₇), 23.6 (d, ³J_{C-P} = 19.1 Hz, 2CH₃, C₅), 21.9 (CH₃, C₁₂), 21.8 (CH₃, C₁₂), 21.1 (CH₃, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.2

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₃₁NO₂P [M+H]⁺: 372.2092, found 372.2099.

Benzyl 2-(mesityl(2-(phenylamino)ethyl)phosphaneyl)acetate 2.84d

Prepared from 1-mesityl-1-(2-benzyloxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83d** (50 mg, 0.1 mmol) and aniline **2.64** (0.010 mL, 0.1 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 20°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 24 h. Ratio **2.84d/2.86d** = 93/7. The title product **2.84d** was then isolated (as an inseparable mixture with **2.86d**) after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 8:2) as a colorless oil. Yield: 44% (18 mg).

R_f = 0.58 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

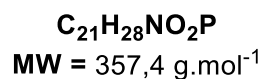
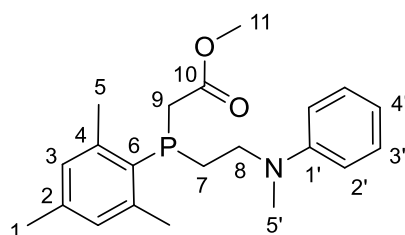
IR (neat) ν 3397, 2922, 1721, 1602, 1505, 1257, 1100, 746, 692 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.34 – 7.20 (m, 5H, H_{13,14,15}), 7.13 (bt, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H_{3'}), 6.84 (bs, 2H, H₃), 6.67 (bt, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H, H_{4'}), 6.50 (bd, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H_{2'}), 5.05 (s, 2H, H₁₁), 3.83 (bs, 1H, NH), 3.31 – 3.20 (m, 2H, H₈), 3.07 (dd, ²J_{H-H} = 12.8 Hz, ²J_{H-P} = 2.8 Hz, 1H, H₉), 2.96 (d, ²J_{H-H} = 12.8 Hz, 1H, H₉), 2.49 (s, 6H, H₅), 2.41 – 2.28 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.6 (d, ²J_{H-P} = 10.7 Hz, C=O, C₁₀), 147.9 (Cq, C_{1'}), 144.7 (d, ²J_{H-P} = 15.9 Hz, 2Cq, C₄), 140.0 (d, ⁴J_{C-P} = 1.2 Hz, Cq, C₂), 135.9 (Cq, C₁₂), 130.2 (d, ³J_{H-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.6 (2CH, C₁₄), 128.4 (d, ¹J_{C-P} = 20.0 Hz, Cq, C₆), 128.4 (2CH, C₁₃), 128.3 (CH, C₁₅), 117.5 (CH, C_{4'}), 113.0 (2CH, C_{2'}), 66.8 (CH₂, C₁₁), 42.2 (d, ²J_{C-P} = 23.9 Hz, N-CH₂, C₈), 33.5 (d, ¹J_{C-P} = 28.6 Hz, P-CH₂, C₉), 27.7 (d, ¹J_{C-P} = 16.1 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 19.1 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -35.6

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₆H₃₁NO₂P [M+H]⁺: 420.2092, found 420.2106.

Methyl 2-(mesityl(2-(methyl(phenyl)amino)ethyl)phosphanyl)acetate 2.87a

Prepared from 1-mesityl-1-(2-methoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83a** (49 mg, 0.12 mmol) and aniline **2.66** (0.013 mL, 0.12 mmol, 1 eq) following the general procedure at rt in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 24 h. The product **2.87a** was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 31% (14 mg).

R_f = 0.62 (Cyclohexane/AcOEt: 80/20)

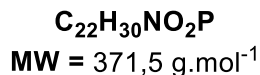
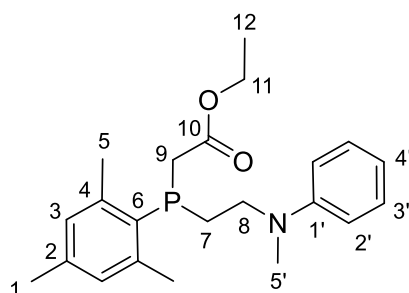
IR (neat) ν 2922, 2855, 1731, 1604, 1485, 1435, 1260, 1110, 853 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.19 (td, ³*J*_{H-H} = 7.2, 2.0 Hz, 2H, H_{3'}), 6.87 (d, ⁴*J*_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₃), 6.68 (bt, ³*J*_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 6.62 (d, ³*J*_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H_{2'}), 3.63 (s, 3H, H₁₁), 3.50 (m, 1H, H₈), 3.33 (m, 1H, H₈), 3.04 (dd, ²*J*_{H-H} = 12.8 Hz, ²*J*_{H-P} = 2.4 Hz, 1H, H₉), 2.89 (d, ²*J*_{H-H} = 12.8 Hz, 1H, H₉), 2.88 (s, 3H, H₅), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.33 – 2.26 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.2 (d, ²*J*_{C-P} = 10.8 Hz, C=O, C₁₀), 148.8 (Cq, C_{1'}), 144.7 (d, ²*J*_{C-P} = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 140.0 (d, ⁴*J*_{C-P} = 1.4 Hz, Cq, C₂), 130.1 (d, ³*J*_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.3 (d, ¹*J*_{C-P} = 22.0 Hz, Cq, C₆), 116.5 (CH, C_{4'}), 112.6 (2CH, C_{2'}), 52.1 (CH₃, C₁₁), 50.9 (d, ²*J*_{C-P} = 34.9 Hz, N-CH₂, C₈), 38.2 (N-CH₃, C_{5'}), 33.2 (d, ¹*J*_{C-P} = 23.6 Hz, P-CH₂, C₉), 24.4 (d, ¹*J*_{C-P} = 17.4 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³*J*_{C-P} = 19.3 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.8

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₂₉NO₂P [M+H]⁺: 358.1936, found 358.1936

Ethyl 2-(mesityl(2-(methyl(phenyl)amino)ethyl)phosphanyl)acetate **2.87b**

Prepared from 1-mesityl-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83b** (49 mg, 0.12 mmol) and aniline **2.66** (0.013 mL, 0.12 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 20°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 24 h. The title product **2.87b** was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 33% (15 mg).

R_f = 0.60 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

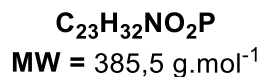
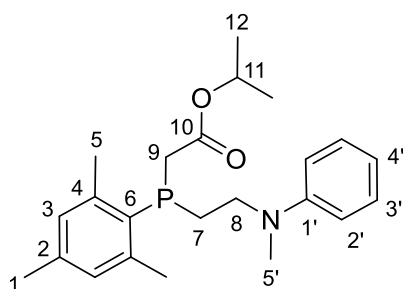
IR (neat) ν 3414, 2925, 2813, 1722, 1603, 1506, 1262, 747, 691 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.19 (dd, ³J_{H-H} = 8.4 and 7.3 Hz, 2H, H_{3'}), 6.86 (d, ⁴J_{H-P} = 2,5 Hz, 2H, H₃), 6.68 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 6.53 (bd, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 2H, H_{2'}), 4.08 (qd, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, ⁴J_{H-P} = 1.2 Hz, 2H, H₁₁), 3.51 (m, 1H, H₈), 3.34 (m, 1H, H₈), 3.04 (dd, ²J_{H-H} = 12.8 Hz, ²J_{H-P} = 2.7 Hz, 1H, H₉), 2.89 (d, ²J_{H-H} = 12.8 Hz, 1H, H₉), 2.88 (s, 3H, H_{5'}), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.33 – 2.27 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁), 1.17 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.7 (d, ²J_{C-P} = 10.4 Hz, C=O, C₁₀), 148.8 (Cq, C_{1'}), 144.8 (d, ²J_{C-P} = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 139.9 (d, ⁴J_{C-P} = 1.4 Hz, Cq, C₂), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.3 (d, ¹J_{C-P} = 22.3 Hz, Cq, C₆), 116.5 (CH, C_{4'}), 112.6 (2CH, C₂), 60.9 (CH₂, C₁₁), 50.9 (d, ²J_{C-P} = 34.7 Hz, N-CH₂, C₈), 38.2 (N-CH₃, C_{5'}), 33.5 (d, ¹J_{C-P} = 23.6 Hz, P-CH₂, C₉), 24.4 (d, ¹J_{C-P} = 17.4 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 19.3 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁), 14.3 (CH₃, C₁₂)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.9

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₃₁NO₂P [M+H]⁺: 372.2092, found 372.2101

Isopropyl 2-(mesityl(2-(methyl(phenyl)amino)ethyl)phosphanyl)acetate 2.87c

Prepared from 1-mesityl-1-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83c** (46 mg, 0.11 mmol) and aniline **2.66** (0.012 mL, 0.11 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 50°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 24 h. The title product **2.87c** was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 8:2) as a colorless oil. Yield: 51% (21 mg).

R_f = 0.64 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

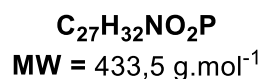
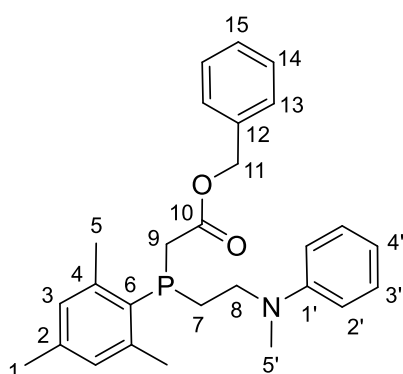
IR (neat) ν 2980, 2925, 1719, 1598, 1506, 1259, 1098, 745,690 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.19 (dd, J_{H-H} = 8.4, 7.3 Hz, 2H, H_{3'}), 6.86 (d, $^4J_{H-P}$ = 2.5 Hz, 2H, H₃), 6.68 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 6.62 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.4 Hz, 2H, H_{2'}), 4.93 (p, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.51 (m, 1H, H₈), 3.33 (m, 1H, H₈), 2.98 (dd, $^2J_{H-H}$ = 12.7 Hz, $^2J_{H-P}$ = 3.0 Hz, 1H, H₉), 2.90 (d, $^2J_{H-H}$ = 12.6 Hz, 1H, H₉), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.33 – 2.29 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁), 1.13 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 3H, H₁₂), 1.13 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.1 Hz, C=O, C₁₀), 148.8 (Cq, C_{1'}), 144.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 15.9 Hz, 2Cq, C₄), 139.9 (d, $^4J_{C-P}$ = 1.3 Hz, Cq, C₂), 130.0 (d, $^3J_{C-P}$ = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.3 (d, $^1J_{C-P}$ = 22.6 Hz, Cq, C₆), 116.5 (CH, C_{4'}), 112.6 (2CH, C_{2'}), 68.3 (CH, C₁₁), 50.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 34.4 Hz, N-CH₂, C₈), 38.2 (N-CH₃, C_{5'}), 33.8 (d, $^1J_{C-P}$ = 23.4 Hz, P-CH₂, C₉), 24.3 (d, $^1J_{C-P}$ = 17.5 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, $^3J_{C-P}$ = 19.4 Hz, 2CH₃, C₅), 21.9 (CH₃, C₁₂), 21.8 (CH₃, C₁₂), 21.1 (CH₃, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -37.0

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₃NO₂P [M+H]⁺: 386.2249, found 386.2262.

Benzyl 2-(mesityl(2-(methyl(phenyl)amino)ethyl)phosphaneyl)acetate2.87d

Prepared from 1-mesityl-1-(2-benzyloxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83d** (51 mg, 0.1 mmol) and N-methylaniline **2.66** (0.011 mL, 0.1 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (3 mL). Reaction time: 45 h. The product was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil.

It should be noted that the title compound 2.87d could only be isolated as an inseparable mixture with N-methylaniline (22 mg, ratio 2.87d/2.66 = 60/40). Corrected yield in 2.87d: 42%.

R_f = 0.73 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

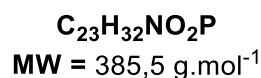
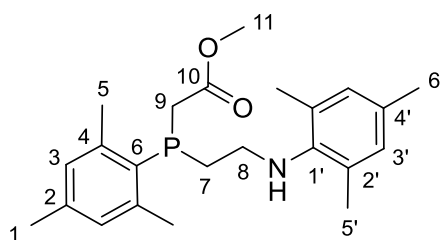
IR (neat) ν 3031, 2921, 1724, 1600, 1506, 1227, 1097, 747, 692 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C); 7.32–7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24–7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22–7.15 (m, 2H, H_{3'}), 6.85 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₃), 6.71 (m, 1H, H_{4'}), 6.61 (t, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H, H_{2'}), 5.05 (s, 2H, H₁₁), 3.47 (m, 1H, H₈), 3.31 (m, 1H, H₈), 3.05 (dd, ²J_{H-H} = 12.6 Hz, ²J_{H-P} = 2.7 Hz, 1H, H₉), 2.97 (d, ²J_{H-H} = 12.7 Hz, 1H, H₉), 2.84 (s, 3H, H_{5'}), 2.49 (s, 6H, H₅), 2.32 – 2.22 (m, 2H, H₇), 2.26 (s, 3H, H₁)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.6 (d, ²J_{C-P} = 10.6 Hz, C=O, C₁₀), 148.8 (Cq, C_{1'}), 144.8 (d, ²J_{C-P} = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 140.0 (d, ⁴J_{C-P} = 1.1 Hz, Cq, C₂), 135.9 (Cq, C₁₂), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.3 (2CH, C_{3'}), 128.6 (2CH, C₁₄), 128.5 (d, ¹J_{C-P} = 23.6 Hz, Cq, C₆), 128.4 (2CH, C₁₃), 128.3 (CH, C₁₅), 116.5 (CH, C_{4'}), 112.6 (2CH, C_{2'}), 66.8 (CH₂, C₁₁), 50.8 (d, ²J_{C-P} = 34.4 Hz, N-CH₂, C₈), 38.2 (N-CH₃, C_{5'}), 33.4 (d, ¹J_{C-P} = 24.2 Hz, P-CH₂, C₉), 24.4 (d, ¹J_{C-P} = 17.7 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 19.3 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.5

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₇H₃₃NO₂P [M+H]⁺: 434.2249, found 434.2255.

Methyl 2-(mesityl(2-(mesitylamino)ethyl)phosphaneyl)acetate **2.88a**

Prepared from 1-mesityl-1-(2-methoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83a** (53 mg, 0.13 mmol) and aniline **2.65** (0.019 mL, 0.13 mmol, 1 eq) following the general procedure at rt in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 40 h. Ratio **2.88a/2.88a'** > 95/5. The product was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 32% (16 mg).

R_f = 0.58 (Cyclohexane/AcOEt : 80/20)

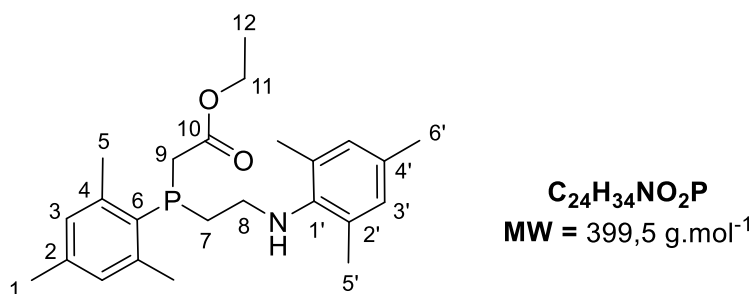
IR (neat) ν 3392, 2979, 2923, 1717, 1602, 1505, 1259, 1099, 747, 692 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.85 (d, ⁴J_{H-P} = 2.6 Hz, 2H, H₃), 6.78 (s, 2H, H_{3'}), 3.61 (s, 3H, H₁₁), 3.10 (m, 1H, H₈), 3.03 (dd, ²J_{H-H} = 12.8, ²J_{H-P} = 2.5 Hz, 1H, H₉), 2.96 (m, 1H, H₈), 2.89 (d, ²J_{H-H} = 12.7 Hz, 1H, H₉), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.40 – 2.28 (m, 2H, H₇), 2.24 (s, 3H, H₁), 2.20 (s, 3H, H_{6'}), 2.19 (s, 6H, H_{5'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 172.2 (d, J = 10.3 Hz, C=O, C₁₀), 144.6 (d, J = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 143.2 (Cq, C_{1'}), 140.0 (d, ⁴J_{C-P} = 1.2 Hz, Cq, C₂), 131.5 (Cq, C_{4'}), 130.1 (d, J = 4.1 Hz, 2CH, C₃), 130.0 (2Cq, C_{2'}), 129.5 (2CH, C_{3'}), 128.5 (d, ¹J_{C-P} = 22.0 Hz, Cq, C₆), 52.1 (CH₃, C₁₁), 46.7 (d, ²J_{C-P} = 28.3 Hz, N-CH₂, C₈), 33.3 (d, ¹J_{C-P} = 24.0 Hz, P-CH₂, C₉), 29.1 (d, ¹J_{C-P} = 16.2 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 19.2 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁), 20.7 (CH₃, C_{6'}), 18.4 (2CH₃, C_{5'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.5

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₃NO₂P [M+H]⁺: 386.2249, found 386.2258.

Ethyl 2-(mesityl(2-(mesitylamino)ethyl)phosphaneyl)acetate 2.88b

Prepared from 1-mesityl-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83b** (67 mg, 0.16 mmol) and aniline **2.65** (0.033 mL, 0.16 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 50°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 41 h. Ratio **2.88b/2.88b'** > 95/5. The title product **2.88b** was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 66% (42 mg).

R_f = 0.60 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

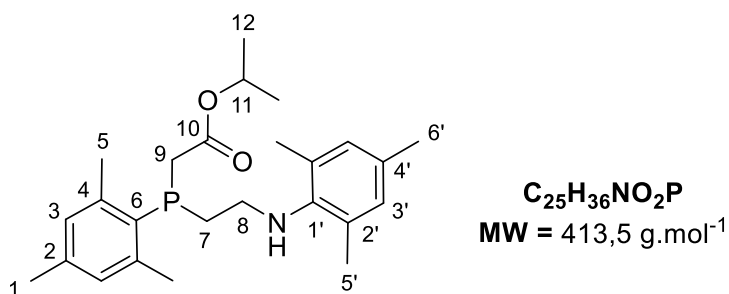
IR (neat) ν 2919, 2857, 1725, 1483, 1252, 1102, 1030, 851, 732 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.85 (d, ⁴*J*_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H_{3'}), 6.78 (s, 2H, H₃), 4.05 (qd, ³*J*_{H-H} = 7.1 Hz, ⁵*J*_{H-P} = 1.5 Hz, 2H, H₄), 3.11 (m, 1H, H₈), 3.02 (dd, ²*J*_{H-H} = 12.8, ²*J*_{H-P} = 2.6 Hz, 1H, H₉), 2.96 (m, 1H, H₈), 2.91 (d, ²*J*_{H-H} = 12.8 Hz, 1H, H₉), 2.53 (s, 6H, H₅), 2.40 – 2.27 (m, 2H, H₇), 2.24 (s, 3H, H₁), 2.21 (s, 3H, H_{6'}), 2.19 (s, 6H, H_{5'}), 1.15 (t, ³*J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.7 (d, ²*J*_{C-P} = 9.9 Hz, C=O, C₁₀), 144.7 (d, ²*J*_{C-P} = 16.0 Hz, 2Cq, C₄), 143.1 (Cq, C_{1'}), 139.9 (d, ⁴*J*_{C-P} = 1.3 Hz, Cq, C₂), 131.5 (Cq, C_{4'}), 130.1 (d, ³*J*_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 130.0 (2Cq, C_{2'}), 129.5 (2CH, C_{3'}), 128.5 (d, ¹*J*_{C-P} = 22.1 Hz, Cq, C₆), 60.9 (CH₂, C₁₁), 46.7 (d, ²*J*_{C-P} = 28.1 Hz, N-CH₂, C₈), 33.5 (d, ¹*J*_{C-P} = 23.8 Hz, P-CH₂, C₉), 29.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 16.2 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³*J*_{C-P} = 19.2 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁), 20.7 (CH₃, C₁₂), 18.5 (2CH₃, C_{5'}), 14.2 (CH₃, C_{6'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.6

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₃₅NO₂P [M+H]⁺: 400.2405, found 400.2408.

Isopropyl 2-(mesityl(2-(mesitylamino)ethyl)phosphaneyl)acetate 2.88c

Prepared from 1-mesityl-1-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83c** (47 mg, 0.11 mmol) and aniline **2.65** (0.015 mL, 0.11 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 50°C in CD₃CN (3 mL). Reaction time: 45 h. Ratio **2.88c/2.88c'** > 95/5. The title product **2.88c** was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 41% (19 mg).

R_f = 0.60 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

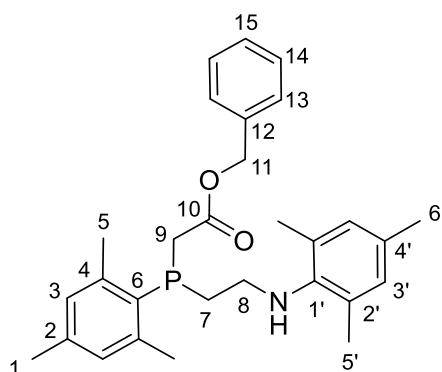
IR (neat) ν 2923, 2854, 1720, 1604, 1484, 1453, 1259, 1100, 851 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.84 (d, ⁴*J*_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₃), 6.78 (s, 2H, H_{3'}), 4.90 (hept, ³*J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.11 (m, 1H, H₈), 2.96 (dd, ²*J*_{H-H} = 12.7, ²*J*_{H-P} = 3.0 Hz, 1H, H₉), 2.95 (m, 1H, H₈), 2.90 (d, ²*J*_{H-H} = 12.7 Hz, 1H, H₉), 2.53 (s, 6H, H₅), 2.40–2.26 (m, 2H, H₇), 2.24 (s, 3H, H₁), 2.21 (s, 3H, H_{6'}), 2.19 (s, 6H, H_{5'}), 1.11 (d, ³*J*_{H-H} = 6.3 Hz, 3H, H₁₂), 1.10 (d, ³*J*_{H-H} = 6.3 Hz, 3H, H₁₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.2 (d, ²*J*_{C-P} = 9.6 Hz, C=O, C₁₀), 144.8 (d, ²*J*_{C-P} = 16.0 Hz, 2C_q, C₄), 143.2 (C_q, C_{1'}), 139.8 (d, ⁴*J*_{C-P} = 1.3 Hz, C_q, C₂), 131.5 (C_q, C_{4'}), 130.0 (d, ³*J*_{C-P} = 4.2 Hz, 2CH, C₃), 129.9 (2C_q, C_{2'}), 129.5 (2CH, C_{3'}), 128.5 (d, ¹*J*_{C-P} = 22.5 Hz, C_q, C₆), 68.2 (CH, C₁₁), 46.6 (d, ²*J*_{C-P} = 27.8 Hz, N-CH₂, C₈), 33.8 (d, ¹*J*_{C-P} = 23.7 Hz, P-CH₂, C₉), 29.1 (d, ¹*J*_{C-P} = 16.2 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³*J*_{C-P} = 19.3 Hz, 2CH₃, C₅), 21.8 (CH₃, C₁₂), 21.8 (CH₃, C₁₂), 21.1 (CH₃, C₁), 20.7 (CH₃, C_{6'}), 18.5 (2CH₃, C_{5'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.8

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₃₇NO₂P [M+H]⁺: 414.2562, found 414.2577.

Benzyl 2-(mesityl(2-(mesitylamino)ethyl)phosphaneyl)acetate 2.88d

C₂₉H₃₆NO₂P
MW = 461,6 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-(2-benzyloxy-2-oxoethyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **2.83d** (102 mg, 0.21 mmol) and aniline **2.65** (0.029 mL, 0.21 mmol, 1 eq.) following the general procedure at 50°C in CD₃CN (5 mL). Reaction time: 45 h. Ratio **2.88d/2.88d'** > 95/5. The title product **2.88d** was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as a colorless oil. Yield: 88% (83 mg).

R_f = 0.60 (80/20 Cyclohexane/AcOEt)

IR (neat) ν 3390, 2919, 2857, 1722, 1483, 1455, 1254, 1100, 732, 696 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.33 – 7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.25 – 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 6.83 (d, ⁴J_{H-P} = 1.9 Hz, 2H, H₃), 6.78 (s, 2H, H_{3'}), 5.03 (d, ⁵J_{H-P} = 2.3 Hz, 2H, H₁₁), 3.14 – 2.88 (m, 2H, H₈), 3.05 (dd, ²J_{H-H} = 12.7 Hz, ²J_{H-P} = 2.8 Hz, 1H, H₉), 2.98 (d, ²J_{H-H} = 12.7 Hz, 1H, H₉), 2.50 (s, 6H, H₅), 2.39 – 2.28 (m, 2H, H₇), 2.25 (s, 3H, H₁), 2.21 (s, 3H, H_{6'}), 2.17 (s, 6H, H_{5'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 171.5 (d, ²J_{C-P} = 9.9 Hz, C=O, C₁₀), 144.7 (d, ²J_{C-P} = 16.1 Hz, 2C_q, C₄), 143.2 (C_q, C_{1'}), 139.9 (d, ⁴J_{C-P} = 1.3 Hz, C_q, C₂), 135.9 (C_q, C₁₂), 131.5 (C_q, C_{4'}), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2CH, C₃), 130.0 (2C_q, C_{2'}), 129.5 (2CH, C_{3'}), 128.6 (2CH, C₁₄), 128.3 (2CH, C₁₃), 128.2 (CH, C₁₅), 128.1 (d, ¹J_{C-P} = 24.0 Hz, C_q, C₆), 66.7 (CH₂, C₁₁), 46.6 (d, ²J_{C-P} = 28.1 Hz, N-CH₂, C₈), 33.5 (d, ¹J_{C-P} = 24.4 Hz, P-CH₂, C₉), 29.0 (d, ¹J_{C-P} = 16.3 Hz, P-CH₂, C₇), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 19.1 Hz, 2CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₁), 20.7 (CH₃, C_{6'}), 18.5 (2CH₃, C_{5'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -36.1

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₉H₃₇NO₂P [M+H]⁺: 462.2562, found 462.2589.

Etude des ions phosphiranium : synthèse et réactivité

Depuis quelques années, le laboratoire URCOM a entrepris d'étudier la synthèse, et surtout, la réactivité des ions phosphiranium, phosphoniums cycliques à trois chaînons, très peu documentés dans la littérature. Le laboratoire a développé une réaction d'ouverture C-centrée inédite de ces sels, par les dérivés d'aniline, permettant l'obtention de phosphines tertiaires β -aminées originales.

Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent dans cette démarche de découverte et de compréhension de ces composés originaux, notamment au travers de la synthèse de nouvelles structures originales de phosphiraniums et leur étude *via* la réaction d'ouverture C-centrée. Afin de continuer à développer cette transformation et accéder à de nouvelles phosphines tertiaires, la recherche de nouveaux partenaires nucléophiles a aussi été réalisée. Enfin, une nouvelle méthodologie de synthèse, par catalyse photorédox, a été explorée afin d'accéder à une plus grande gamme d'ions phosphiranium.

Mots Clés : phosphiranes, sels de phosphiranium, β -aminophosphine, ouverture de cycle, catalyse photorédox, complexes à transfert de charge.

Study of phosphiranium ions : synthesis and reactivity

For a few years, the URCOM laboratory initiated a study aiming at studying the synthesis and reactivity of phosphiranium ions, that are three-membered ring phosphoniums, barely known in the literature. The team developed a new C-centered ring-opening reaction of these salts with aniline derivatives, leading to originals β -amino tertiary phosphines.

The work described in this manuscript is the next logical steps to explore the chemistry of these original compounds, from discovery to understanding, especially through the synthesis of new original structures and their study through the new C-centered ring-opening reaction. To keep developing this transformation and to access to new tertiary phosphines, the search for new nucleophilic partners has been realized. Finally, a new synthesis using photoredox catalysis, has been explored to access to a larger range of phosphiranium ions.

Key Words: phosphiranes, phosphiranium salts, β -aminophosphine, ring-opening, photoredox catalysis, electron donor-acceptor complexes.