



HAL
open science

Formation de liaisons C-C et C-hétéroatome catalysée par des métaux plus respectueux de l'environnement ou en leur absence

Maxime Bouquin

► To cite this version:

Maxime Bouquin. Formation de liaisons C-C et C-hétéroatome catalysée par des métaux plus respectueux de l'environnement ou en leur absence. Chimie organique. Montpellier, Ecole nationale supérieure de chimie, 2022. Français. NNT : 2022ENCM0025 . tel-04218244

HAL Id: tel-04218244

<https://theses.hal.science/tel-04218244>

Submitted on 26 Sep 2023

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.

THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'ÉCOLE
NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

En Chimie Organique, Minérale et Industrielle

École doctorale Sciences Chimiques BALARD (ED 459)

Institut Charles GERHARDT Montpellier (UMR 5253
CNRS/UM/ENSCM)

Formation de liaisons C-C et C- Hétéroatome catalysée par des métaux plus respectueux de l'environnement ou en leur absence

Présentée par **Maxime BOUQUIN** le 14 décembre 2022

Sous la direction des Dr. **Marc TAILLEFER** et Dr. **Florian JAROSCHIK**

Devant le jury composé de

Dr. Laurence MIESCH, Directrice de Recherche, CNRS, IC, Strasbourg

Rapporteuse

Pr. Thierry CONSTANTIEUX, Professeur, Université d'Aix-Marseille, iSm2, Marseille

Rapporteur

Dr. Suzanne PEYROTTE, Directrice de Recherche, CNRS, IBMM, Montpellier

Examinatrice

Dr. Florian JAORSCHIK, Chargé de Recherche, CNRS, ICGM, Montpellier

Membre invité, co-encadrant de thèse

Dr. Marc TAILLEFER, Directeur de Recherche, CNRS, ICGM, Montpellier

Directeur de thèse



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER

Sommaire

Remerciements	5
Liste des abréviations	7
Introduction.....	11
1. α -arylation de cétones avec des sels de diaryliodonium catalysée au cuivre	15
1.1. Etat de l'art.....	15
1.1.1. α -arylation de cétones catalysée par des complexes de métaux de transition.....	17
1.1.1.1. α -arylation à partir de cétones énolisables.	17
1.1.1.2. α -arylation à partir d'énols préformés.....	34
1.1.2. Les sels de diaryliodonium	39
1.1.2.1 Structure et réactivité générale	39
1.1.2.2 Synthèse	41
1.1.2.3 Applications synthétiques aux α -arylations.....	45
1.1.3. Conclusion de l'état de l'art	55
1.2. Résultats expérimentaux.....	56
1.2.1 Essais préliminaires	56
1.2.2. Champ d'application de la méthode	65
1.2.3. Proposition mécanistique.....	74
1.3. Conclusion et perspectives.....	76
1.4. Experimental part.....	79
1.4.1. General Information.....	79
1.4.2. Diaryliodonium triflate synthesis	80
1.4.3. Silyl enol ether synthesis	82
1.4.4. General Procedure	84
1.4.5. Characterization data	86
2. Hydrofonctionnalisation de liaisons C-C triple	93
2.1 Hydrothiolation d'ynamides catalysée par des complexes de cuivre	93
2.1.1. Etat de l'art.....	93
2.1.1.1. Synthèse des ynamides	94
2.1.1.2. Hydrofonctionnalisation des ynamides.....	102
2.1.1.3. Conclusion de l'état de l'art	111
2.1.2. Résultats expérimentaux.....	112

2.1.2.1. Hydrothiolation des ynamides sur le carbone β	112
2.1.2.2. Hydrothiolation d'ynamides sur le carbone α	121
2.1.2.3. Aspect mécanistique	126
2.1.3. Conclusion et perspectives.....	129
2.2. Hydrophosphination des alcynes dirigée par liaison hydrogène	131
2.2.1. Synthèse de phosphines vinyliques par hydrophosphination, état de l'art.....	131
2.2.1.1. Hydrophosphination en l'absence de catalyse métallique	133
2.2.1.2. Hydrophosphination en présence de catalyse métallique, accès aux phosphines vinyliques <i>E</i>	137
2.2.2. Conclusion de l'état de l'art	146
2.2.2. Résultats expérimentaux.....	147
2.2.2.1. Essais préliminaires	147
2.2.2.2. Champs d'application de la méthode.....	150
2.2.2.3. Proposition mécanistique.....	153
2.2.3. Conclusion et perspectives.....	154
2.2.4. Experimental part.....	155
2.2.4.1. General information	155
2.2.4.2 Ynamide synthesis.....	156
2.2.4.3. General procedure	157
2.2.4.4. Characterization data	158
Conclusion	173
Abstract	175
Résumé.....	176

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, la Docteure Suzanne PEYROTTE, la Docteure Laurence MIESCH et le Professeur Thierry CONSTANTIEUX pour avoir accepté ces travaux de thèse. Je remercie également mes encadrants Marc TAILLEFER et Florian JAROSCHIK pour m'avoir donné leur confiance et me laisser une grande autonomie au cours de ces trois années.

Je tiens à remercier Alexis PRIETO pour son investissement pour le laboratoire, sa bienveillance et les échanges que j'ai pu partager sur différents projets. J'exprime toute ma sympathie aux permanents de l'ex équipe AM₂N en particulier David VIRIEUX, Jean-Marc CAMPAGNE, Tahar AYAD, Eric LECLERC.

Un remerciement distingué pour Pascale GUIFFREY pour être toujours disponible, sa bonne humeur et sa confiance concernant la GC/MS. J'en profite pour remercier également Joris VEZZANI pour le support technique et les discussions autour du MCU, Cyril BOURGOGNE pour tous mes soucis informatiques, Fabrice CAUSSIDERY et Xavier GAUDU pour la gestion des magasins et leurs soutiens durant les travaux pratiques, Aurélien LEBRUN, Cédric TOTEE, Emmanuel FERNANDEZ pour leur aides précieuses avec les analyses RMN.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à Sébastien LEMOUZY pour son accueil au laboratoire à mes débuts, des connaissances transmises sur divers domaines et des discussions autour du sport.

Je remercie l'étudiant que j'ai pu suivre le temps d'un stage, François MATHIEU, que j'ai eu le plaisir d'accompagner, suivre son évolution, son autonomie à la paillasse et son engagement.

J'en profite pour remercier les anciens étudiants de notre groupe, Angus SHEPHARD de l'université de James Cook en Australie, Gracjan KURPIK de l'université de Poznan en Pologne, Xiaoping LIU qui est retourné dans sa Chine natale, Racha ABED ALI ABDINE, Yassir ZAID, Mohamed RAMI CHEBBI qui volent de leurs propres ailes désormais.

Je tiens à faire des remerciements distingués aux étudiants des différents groupes que j'ai pu côtoyer aux cours de ces trois années. Un grand merci particulier à Nicolas FANTOZZI, Eleonora TOSI, Jordan GARO, Lucas MELE, Raphaël EL BERKI SAUDAIN, Pierre PLOUARD, Pierre HUBERT, Armand TAUSSAT, Ekaterina PYLOVA, Dongjie WANG, Soumyaranjan PATI. Merci pour tous ses moments de folies dans les couloirs du laboratoire mais surtout au bar, l'entraide et les discussions entre nous tous. Que vos chemins croisent celui de la réussite professionnelles et personnelles !

Et je ne peux pas oublier le Tac de Tic, Lucas PAGES, alias l'imitateur compulsif. Je tiens à te remercier grandement dans le soutien que tu m'as fourni dans ces trois années de galère qui auraient été beaucoup compliquées sans toi. Tu as réussi à me supporter depuis 5 ans malgré mes excès de colère, c'est pourquoi tu as toute ma reconnaissance et je suis ravi de voir comment tu as évolué durant la thèse !

Merci à toutes celles et ceux que j'ai pu rencontrer lors de congrès, en particulier le Réseau des Jeunes de la section régionales Occitanie-Méditerranée de la Société Chimique de France (RJ-SCF-OM) avec qui l'organisation des JMJC 2021 a été un pur plaisir et des nombreuses sorties qui ont pu suivre.

Je remercie l'ENSCM pour m'avoir fait confiance pour être moniteur de travaux pratiques et en particulier Chrystelle SALAMEH, Sophie CERNEAUX et Christine JOLY-DUHAMEL. Même si la chimie inorganique n'est pas mon domaine, j'ai apprécié d'être l'autre côté du bureau alors que j'étais élève à ce même cours quelques années avant.

Je tiens à remercier mes amis qui ont pu me donner de vraie bouffée d'air frais lors de week-end tous ensemble. C'est toujours un plaisir de vous retrouver et de voir que peu de choses ont changé malgré la distance.

Et je terminerai par ma famille qui sont depuis le début de mes études une énorme source de motivation et un soutien sans faille. Donc à mon frère, à ma mère et à mon père, je vous remercie de faire en sorte que mes objectifs et rêves peuvent être possibles.

Liste des abréviations

A :

Ac : Acétate
Acac : Acétylacétone
Ad : Adamantyle
AIBN : Azobisisobutyronitrile
Ar : Aromatique

B :

BI-DIME : 3-(*tert*-butyl)-4-(2,6-diméthoxyphényl)-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxaphosphole
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BrettPhos : Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl)phosphine
Bu : Butyle

C :

4CzIPN : 2,4,5,6-Tétra-9H-carbazol-9-yl-1,3-benzènedicarbonitrile
CAAC : Cyclalkylaminocarbène
Cat : catalytique
Cin : Cinnamyle
COD : Cycloocta-1,5-diène
Cy : Cyclohexyle

D :

Daop : Diaminoxophosphine
dba : Dibenzylidèneacétone
DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCE : 1,2-chloroéthylène
dcypt : 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophène
difluorPhos : 5,5'-bis(diphénylphosphino)-2,2,2',2'-tétrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité
Dmba : N,N-diméthylbenzylamine
DMEDA : N,N'-diméthyléthane-1,2-diamine
DMF : Diméthylformamide
DMP : Dess Martin periodinane
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DRX : Diffraction des rayons X
DtBPF : 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène
Dtbpy : 2,6-di-*tert*-butylpyridine
DTPF : 1,1'-bis(di-*o*-tolylphosphino)ferrocène

E :

E : Electrophile
EBX : éthynylbenziodoxolone
Équiv : Equivalent
Et : Ethyle

G :

GC : Chromatographie en phase gazeuse
GEA : Groupement électroattracteur
GED : Groupement électrodonneur

H :

Hex : Hexyle
HMDS : Hexaméthylidisilazane
hmpa : Hexaméthylphosphoramide

I :

IBX : Acide 2-iodoxybenzoïque
Im : Imidazolyle
IPr : 1,3-bis-(2,4,6-tribenzehydrphényl)-1*H*-imidazol-2-ylidène

L :

L : Ligand
LDA : Diisopropylamidure de lithium

M :

*m*CPBA : Acide *mé*ta-chloroperbenzoïque
Me : Méthyle
MePhos : 2-Méthyl-2'-dicyclohexylphosphinobiphényle
Mes : Mésityle
MIBC : Méthylisobutylcétone
Mor-DalPhos : di-(1-adamantyl)-2-morpholinophénylphosphine
MS : Spectrométrie de masse
Ms : Mésyle

N :

NHC : Carbène N-hétérocycle
Nu : Nucléophile

O :

ONSH : Substitution aromatique nucléophile oxydante d'hydrogène

P :

PA : Phosphaadamantane

Ph : Phényle

PhDavePhos : 2-diphénylphosphino-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényle

PIDA : (diacétoxyiodo)benzène

Pin : Pinacol

PPF-*t*Bu₂ : 1-diphénylphosphino-2-(di-*tert*-butylphosphino)-éthylferrocène

P-Phos : 2,2',6,6'-Tetraméthoxy-4,4'-bis(diphénylphosphino)-3,3'-bipyridine

PTC : Catalyseur de transfert de phase

PTS : Polyoxyéthanyl- α -tocophéryle sébacate

Pyr : Pyridine

R :

RMN : Résonance magnétique nucléaire

S :

Sat : Saturé

S_EAr : Substitution électrophile aromatique

SIPr : 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolide-2-ylidène

S_NAR : Substitution nucléophile aromatique

S_m1 : Substitution radicalaire nucléophile de type 1

T :

TBS : *Tert*-butyldiméthylsilyle

*t*Bu : *Tert*-butyle

Tf : Trifluorométhylsulfonyle

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Triméthylsilyle

Tol-BINAP : 2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphtyle

Trip : 2,4,6-triisopropylphényle

Ts : Tosyle

TTSO : S-oxyde de thiantrène

V :

VNSH : Substitution aromatique nucléophile indirecte d'hydrogène

X :

XantPhos : 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

XPhos : 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Y :

YPhos : monophosphine d'ylure

Introduction

Les familles de molécules comportant un motif aromatique occupent une place très importante dans le domaine de la pharmacie, de l'agrochimie, mais aussi des matériaux. Ainsi près de 70% des médicaments incorporent ce motif dans la structure chimique de leur principe actif. Les voies de synthèse permettant d'accéder à ces motifs aromatiques constituent donc des méthodologies stratégiques clés dans le domaine de l'industrie.

A la fin du XX^{ème} siècle, les couplages croisés catalysés par le palladium, impliquant comme partenaires des dérivés halogénés aromatiques et des nucléophiles (espèces organométalliques ou molécules hétéroaromatiques) ont permis de grandes avancées dans ce domaine. Ces découvertes ont été mises à l'honneur par le prix Nobel de 2010 attribué à Richard F. Heck, Ei-Ichi Negishi et Akira Suzuki. L'utilisation de catalyseurs au palladium, si efficace soit-elle, présente cependant des inconvénients. Elle est en effet peu en phase avec les nouvelles réglementations notamment européennes, en raison de la rareté et par conséquent du prix du palladium.

Au tournant du XXI^{ème} siècle, l'équipe a ainsi présenté un nouveau concept permettant de réaliser l'arylation de nucléophiles par catalyse au cuivre (figure 1). Ce principe, décrit simultanément par Stephen L. Buchwald, a permis, dans des conditions particulièrement compétitives en termes de coût et de toxicité, l'élaboration de nombreuses familles de molécules résultant de la formation de liaisons C-N, C-O ou C-C. Plus récemment, des méthodes d'arylations permettant la formation de liaisons C-C en l'absence de métaux de transition ont été mises au point au laboratoire et appliquées notamment à la synthèse de tamoxifène, un agent anti cancéreux utilisé contre le cancer du sein. C'est dans ce contexte que nous avons développé, dans le cadre de cette thèse, une nouvelle méthode pour réaliser l' α -arylation de cétones (figure 3). Cette étude est décrite dans le premier chapitre du manuscrit.

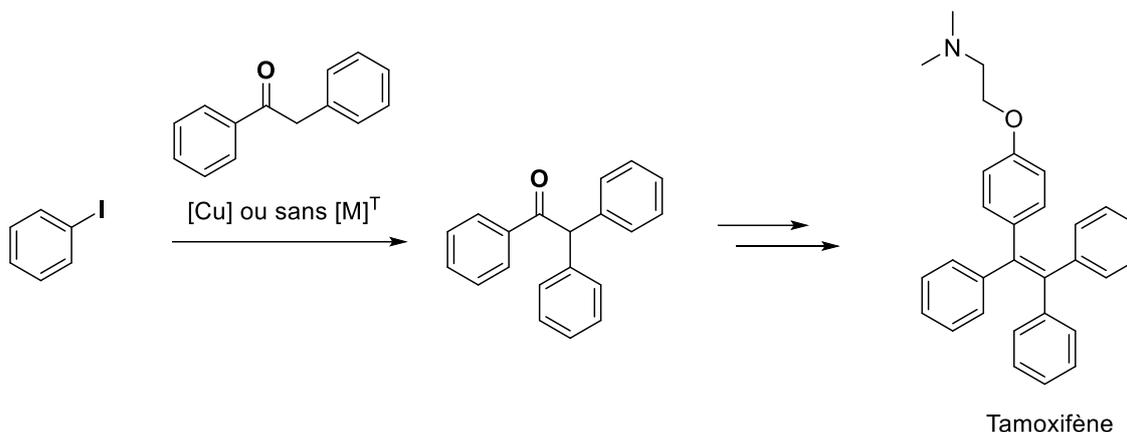
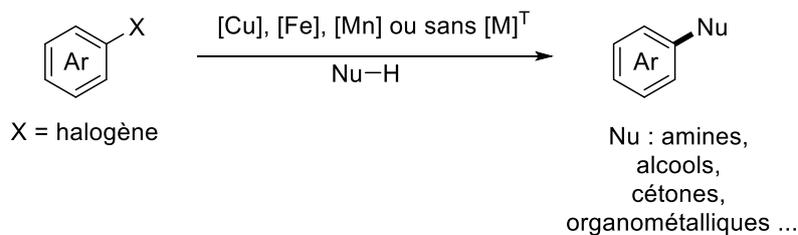


Figure 1 : Travaux du groupe du Dr. Marc Taillefer concernant les arylations de divers nucléophiles.

Une autre thématique bien établie de l'équipe consiste à étudier l'hydrofonctionnalisation de composés insaturés, notamment les alcynes et les allénamides, en présence ou en l'absence de catalyseur à base de cuivre permettant d'obtenir des motifs vinyliques et allyliques fonctionnalisés (figure 2).

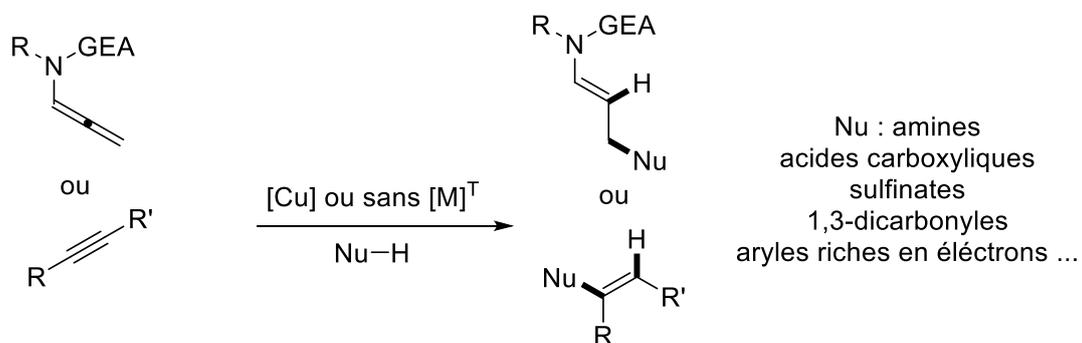


Figure 2 : Travaux de l'équipe du Dr. Marc Taillefer concernant les hydrofonctionnalisations d'alcynes et d'allénamides.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à de nouvelles hydrofonctionnalisations de liaisons triples. En association avec le Dr. Lucas Pagès (2019-2022), dont la thèse est focalisée sur l'hydrofonctionnalisation d'allénamides, nous avons étudié la réaction d'hydrothiolation des ynamides en présence d'un catalyseur de cuivre. Par ailleurs dans la continuité de la thèse du Dr. Janet Bahri (2012-2015), nous avons entrepris l'étude de l'hydrophosphination d'alcynes en l'absence de catalyseur de métal de transition. Le manuscrit est organisé en 2 chapitres, chacun introduit par un état de l'art, conclu par les perspectives et suivi par sa partie expérimentale. Les travaux concernant les hydrofonctionnalisations constituent le chapitre 2 du manuscrit, lui-même se déclinant en deux sous chapitres dédié respectivement aux hydrothiolation d'ynamides et hydrophosphinations d'alcynes.

Chaque chapitre et sous chapitres est introduit par un état de l'art et conclu par des perspectives qui précèdent une partie expérimentale.

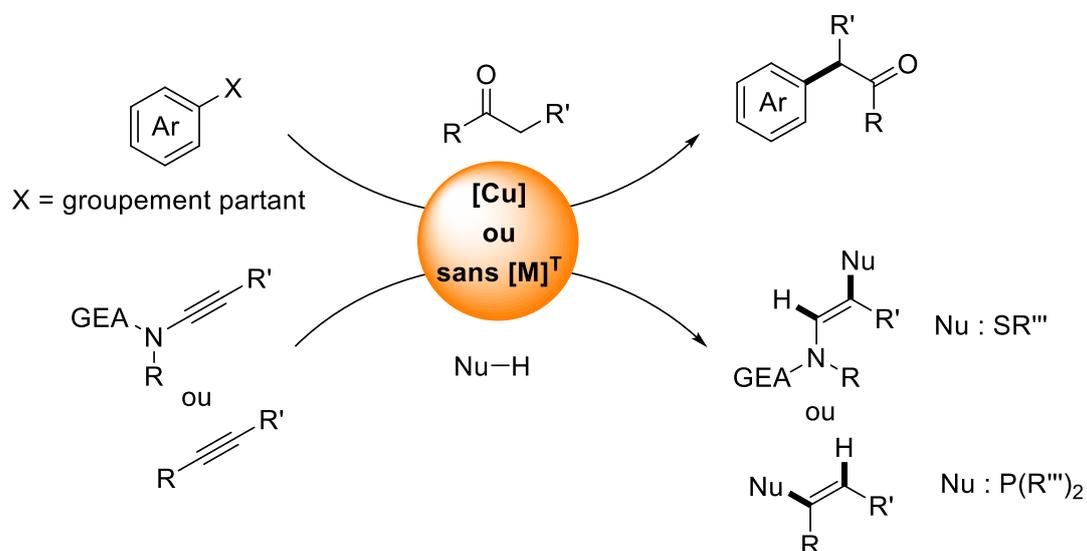


Figure 3 : Résumé des travaux de thèse.

1. α -arylation de cétones avec des sels de diaryliodonium catalysée au cuivre

1.1. Etat de l'art

Les cétones α -arylées sont des motifs fonctionnels que l'on retrouve dans des composés organiques variés présentant des propriétés pharmaceutiques ou encore biologiques (Figure 1.1). Pour cette raison l' α -arylation de cétones est une réaction stratégique clé, dont le développement a fait l'objet de nombreux travaux.

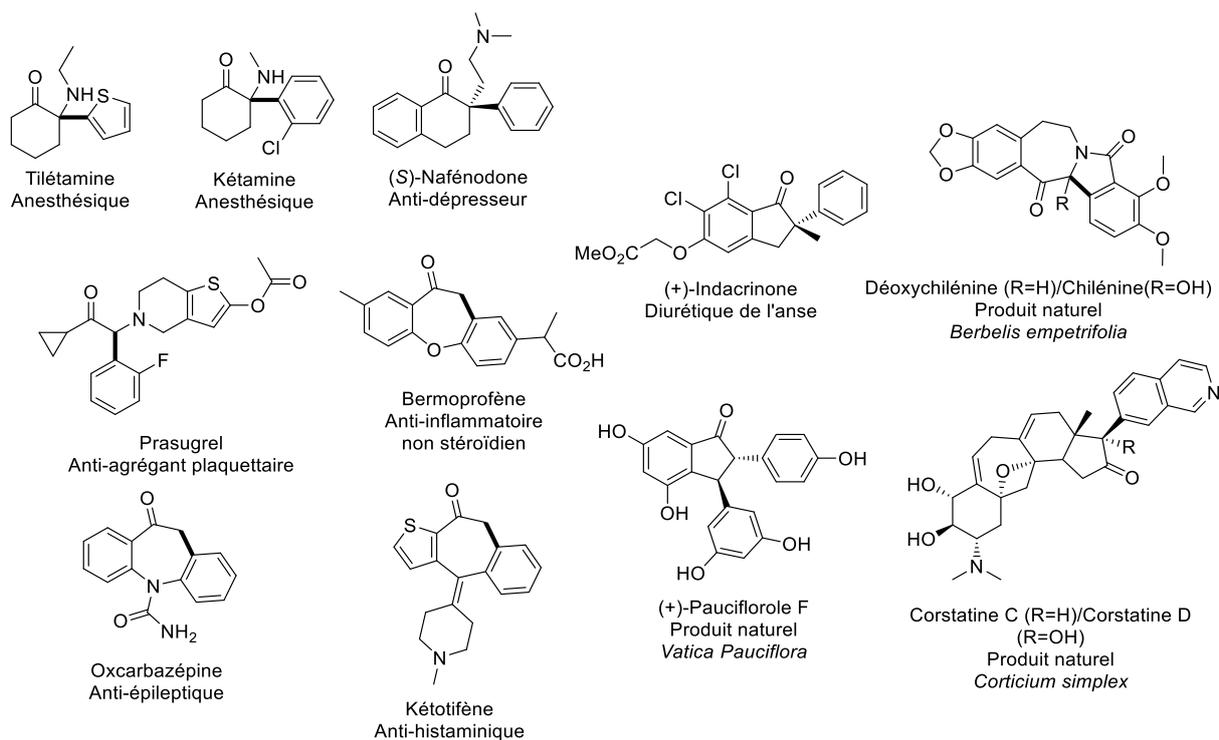


Figure 1.1 : Exemples de cétones α -arylées d'intérêt pharmaceutique ou biologique.

Avant la fin des années 90, l' α -arylation de cétones était majoritairement décrite par substitution nucléophile aromatique (S_NArR , figure 1.2A),¹ par substitution radicalaire nucléophile aromatique ($S_{rn}1$, figure 1.2 B)² ou avec l'utilisation en quantité stœchiométrique d'un réactif métallique souvent toxique (figure 1.2C-E).³ Malheureusement, ces méthodes souffraient de nombreux inconvénients comme la faible tolérance aux groupements fonctionnels ou encore de la toxicité des réactifs utilisés.

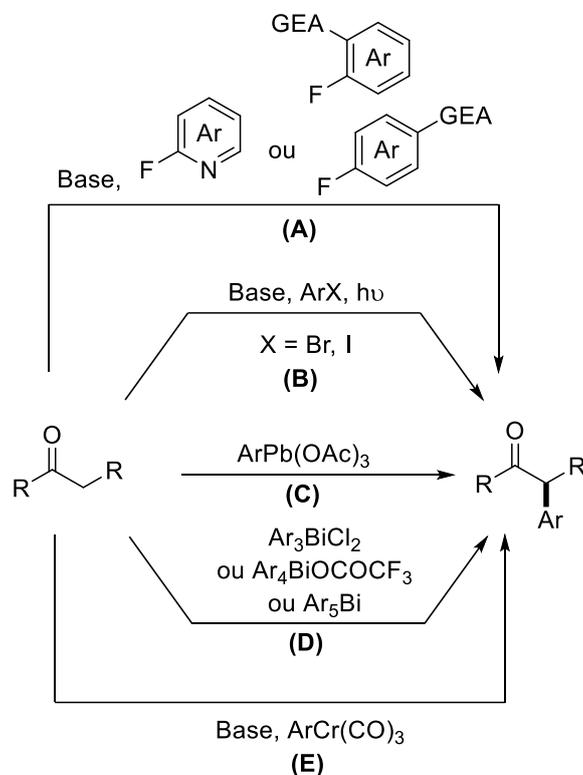


Figure 1.2 : Méthodes classiques d' α -arylation de cétones avant les années 90.

C'est dans les années 90 que l' α -arylation de cétones va connaître son essor avec l'entrée en jeu de la catalyse par les métaux de transitions, et notamment par celle au palladium.

1 R. K. Norris in *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack Eds.; Pergamon Press: New York, NY, **1991**; 4, chapter 2.2.

2 R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. N. Santiago in *Organic reactions*, L. A. Paquette, R. Bittman, Eds.; Wiley: New York, NY, **1999**, 54, 1-271.

3 a) Exemple pour l'utilisation de composés organoplombés : R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J-P. Finet, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 11, 3039-3071 ; b) exemple pour l'utilisation de composés organobismuthés : J-P. Finet, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 7, 1487-1501 ; c) exemple pour l'utilisation de composés organochromés : R. McCague, R. Kuroda, G. Leclercq, S. Stoessel, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 10, 2053-2059.

1.1.1. α -arylation de cétones catalysée par des complexes de métaux de transition

1.1.1.1. α -arylation à partir de cétones énolisables

1.1.1.1.1. Couplage avec des halogénures d'aryle

Dans les années 70, Semmelhack *et al.* ont proposé une méthode d' α -arylation intramoléculaire réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique d'un complexe de nickel comme une étape clé dans la synthèse totale de la céphalotaxinone (figure 1.3).⁴

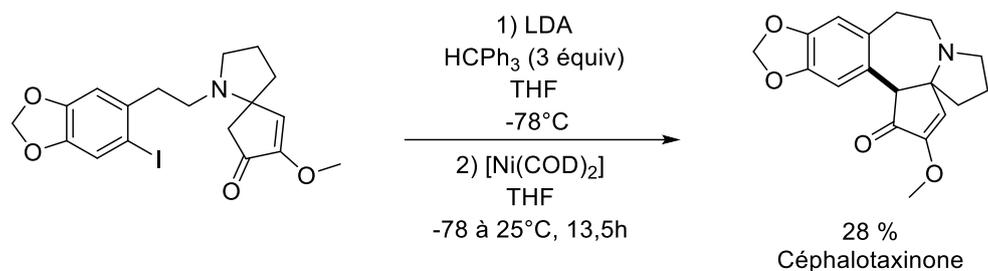


Figure 1.3 : Etape clé de la synthèse de la céphalotaxinone en présence d'un complexe de nickel.

En 1997, les groupes de Miura (figure 1.4),⁵ Buchwald (figure 1.5)⁶ et Hartwig (figure 1.6)⁷ ont décrits indépendamment les premières α -arylations intermoléculaires de cétones catalysées par des complexes de palladium, avec des aryles bromés et iodés.

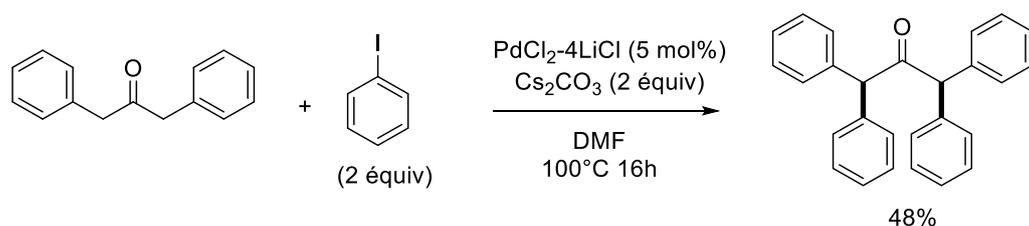


Figure 1.4 : Première α -arylation catalysée par un complexe de palladium.

Alors que Miura et ses collaborateurs n'utilisent uniquement PdCl₂ en présence de Cs₂CO₃ pour obtenir une diarylation avec un rendement modéré, les groupes de Buchwald et de Hartwig ont choisi d'employer un ligand qui s'avère crucial pour atteindre de bons rendements en produit de couplage. Les premiers privilégient l'utilisation de Pd₂(dba)₃ en combinaison avec le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP, L1) ou le 2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyle (Tol-BINAP, L2), en présence d'un équivalent de *t*BuONa. Ils ont également testé des cétones avec deux positions énolisables et ont surtout obtenu l' α -arylation de la cétone du côté le moins encombré. Hartwig *et al.* ont exploré les cétones avec une seule position énolisable en présence de Pd(dba)₂ en présence de 1,1'-bis(di-*o*-tolylphosphino)ferrocène (DTPF, L3), et de 2 équivalents de KHMDS ou *t*BuONa. Ils observent une forte sélectivité en faveur de la monoarylation.

4 M.F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 9, 2507-2516.

5 T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Ang. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 16, 1740-1742.

6 M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 45, 11108-11109.

7 B. C. Hartwig, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 50, 12382-12383.

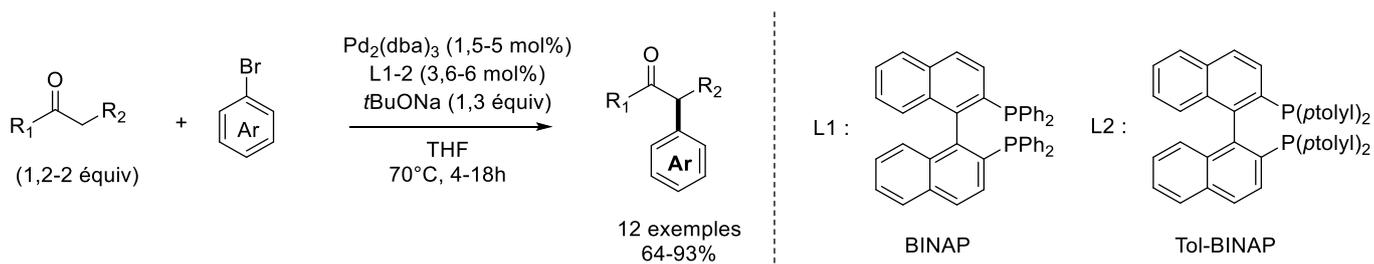


Figure 1.5 : α -arylation catalysée au palladium avec les conditions du groupe de Buchwald.

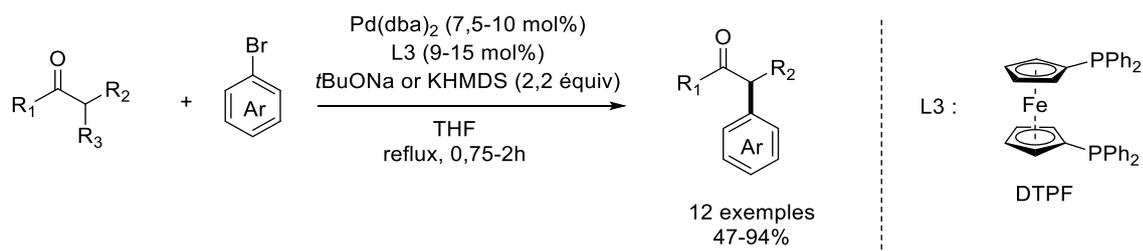


Figure 1.6 : α -arylation catalysée au palladium avec les conditions du groupe de Hartwig.

La diarylation parfois résulte du fait que la cétone α -monoarylée a pour ses protons en α un pKa plus bas que le substrat non α -arylé. En utilisant plus de 2 équivalents de base, le substrat et le produit sont sous forme déprotonée. De par leur différence en pKa, le substrat étant plus réactif que le produit, cela peut expliquer une plus grande sélectivité pour le produit de monoarylation par rapport à celui de diarylation.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction ressemble aux couplages croisés catalysés au palladium avec un carbone nucléophile carboné (figure 1.7). La première étape est l'addition oxydante de la liaison Ar-X sur le complexe de Pd(0) **(A)**, suivie de la substitution de l'halogénure par l'énolate (formé *in-situ* en présence d'une base forte). Deux formes intermédiaires organopalladés coexistent : la forme C-liée **(C)** et la O-liée **(C')**. Toutefois seule la première évolue par élimination réductrice vers la formation de la cétone α -arylée **(D)** et la régénération de l'espèce catalytiquement active Pd(0) **(A)**.

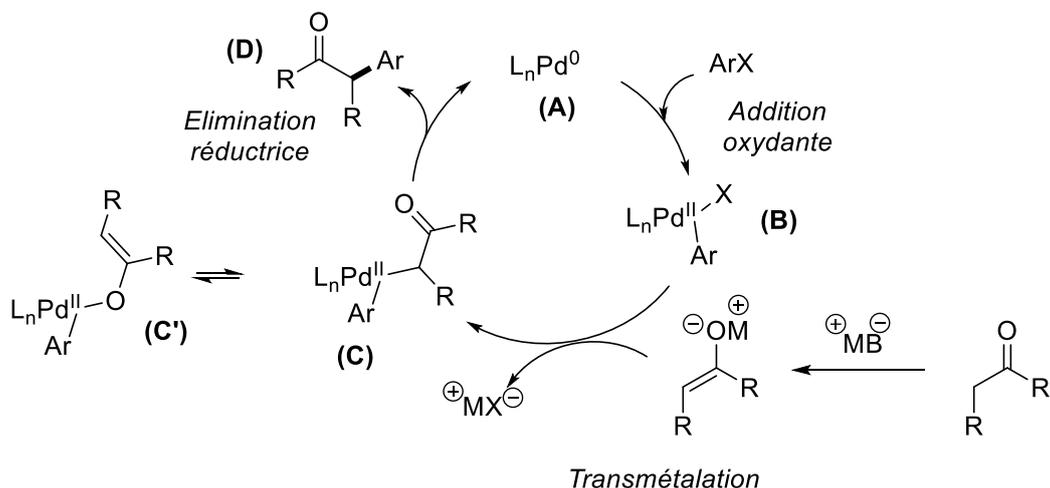


Figure 1.7 : Mécanisme de la réaction d' α -arylation de cétones.

Les ligands bidentés de type P,P, assez volumineux pour stabiliser l'espèce catalytiquement active Pd(0) **(A)**, favorisent sur le complexe de palladium (II) **(C)** le rapprochement de l'aryle et de la cétone pour faciliter l'élimination réductrice. Ils préviennent également une éventuelle β -élimination d'hydrogène ou une arylation du produit. Par ailleurs, le DTPF et la BINAP sont des ligands riches en électrons, favorables à l'étape d'addition oxydante (formation de **(B)**).

Un an plus tard, le groupe de Buchwald a décrit les premiers résultats impliquant des aryles chlorés, moins réactifs que les aryles bromés ou iodés correspondants, en utilisant le ligand 2-diphénylphosphino-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényl (PhDavePhos, L4). Seul le produit de diarylation a été obtenu (figure 1.8).⁸

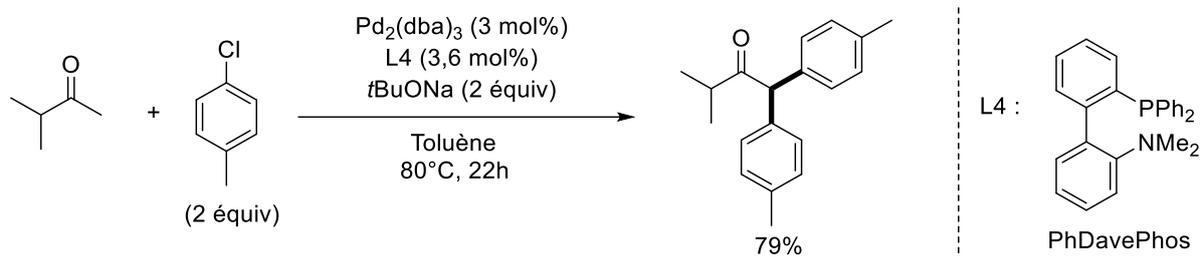


Figure 1.8 : Première α -arylation d'une cétone avec un chlorure d'aryle.

En 1999, Hartwig et ses collaborateurs ont décrit l' α -arylation de cétones à partir d'aryles bromés et chlorés, catalysée au palladium, en utilisant le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et le 1,1'-bis(di-*ter*butylphosphino)ferrocène (DtBPF, L5), ou en associant le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec des ligands plus simples comme les monophosphines $\text{P}(\text{tBu})_3$ et $\text{P}(\text{Cy})_3$ stériquement encombrées (figure 1.9).⁹

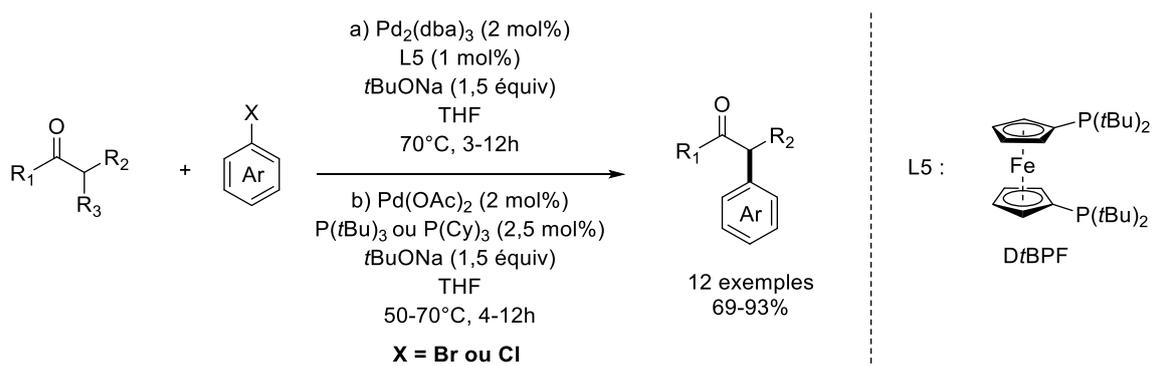


Figure 1.9 : α -arylations de cétones avec des chlorure ou bromure d'aryle.

8 D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 37, 9722-9723.

9 M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7, 1473-1478.

En 1999, Buchwald et ses collaborateurs ont décrit une série de ligands, plus accessible que la PhDavePhos (figure 1.10, L6 et L7), pour réaliser les α -arylations de cétones.¹⁰ Surprenamment, ils parviennent à obtenir de très bons rendements en remplaçant *t*BuONa par K_3PO_4 , malgré un pKa bien inférieur à la cyclohexanone par exemple (12 contre 17) (figure 1.10). Ils suggèrent que la base ne déprotone la cétone énoisable qu'après que le palladium ait interagit avec la fonction carbonyle.

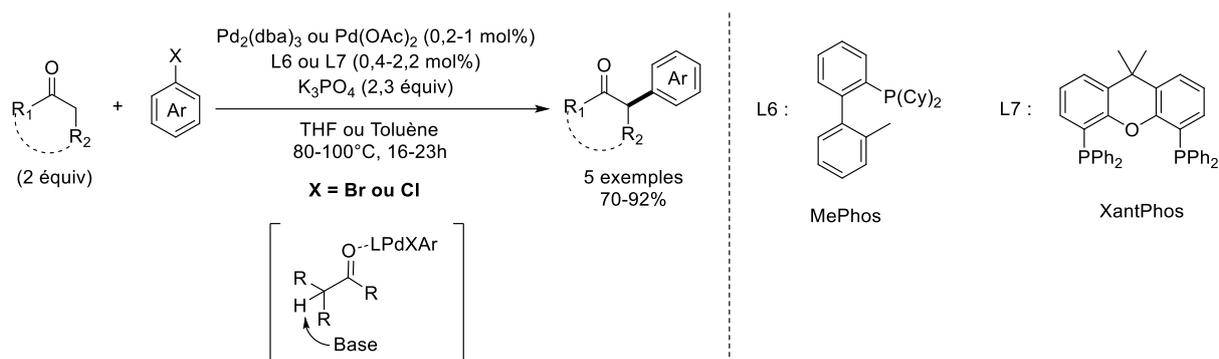


Figure 1. 10 : α -arylation de cétones avec K_3PO_4 comme base

En 2002, en appliquant leurs systèmes à la synthèse en *one-pot* des indoles à partir d'*o*-bromonitroarènes et de cétones, les mêmes auteurs observent l'effet surprenant et bénéfique d'un additif phénolique en quantité catalytique (figure 1.11).¹¹ Trois hypothèses ont été avancées : la stabilisation de l'intermédiaire palladium (II) par l'ion phénoxyde (**A**), le rôle de base joué par l'ion phénoxyde (**B**) et l'interaction d'un complexe palladium (II) phénoxyde avec la cétone qui facilite la déprotonation (**C**).

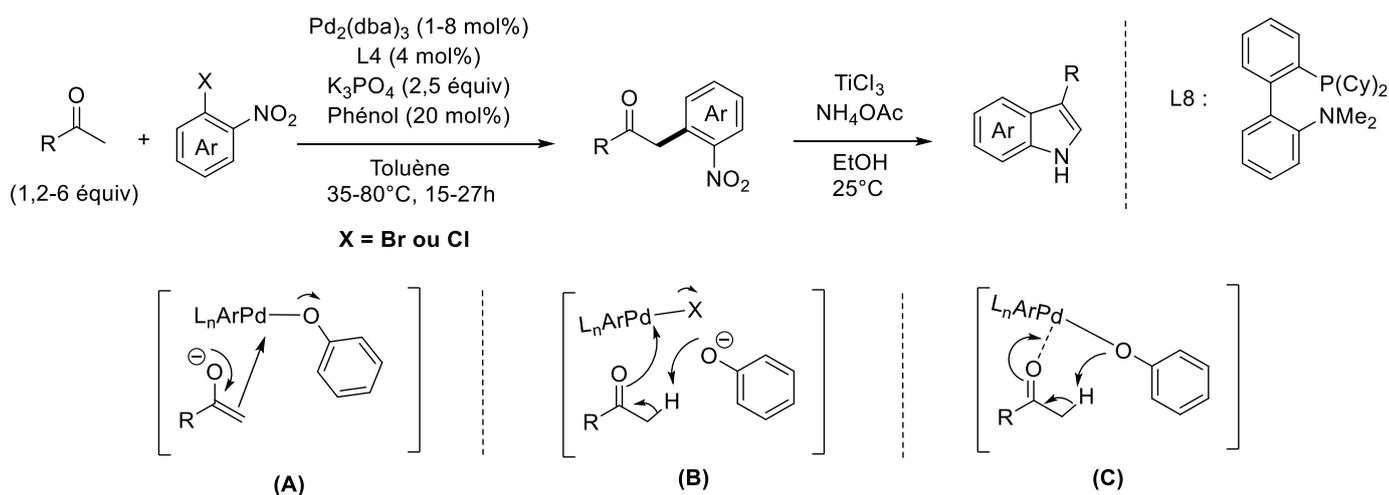


Figure 1. 11 : α -arylation de cétones avec un additif phénolique.

10 J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7, 1360-1370.

11 J. L. Rutherford, M. P. Tainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Soc. Chem.* **2002**, *124*, 51, 15168-15169.

Alors que dans les travaux décrits jusqu'à présent, le catalyseur était généré *in-situ*, certains ont imaginé d'utiliser des complexes de palladium pré-coordiné au ligand (figure 1.12). En 2004, Capretta et ses collaborateurs ont décrit l'utilisation du complexe de palladium associé au 1,3,5,7-tetraméthyl-2,4,8-trioxa-6-phenyl-6-phosphaadamantane (Pd(PA-Ph)₂.dba), LM1) dans une réaction d' α -arylation de cétones.¹² En 2007, Colacot *et al.* ont utilisé un complexe préformé DtBPFpPdCl₂ (LM2) stable à l'air, qui pour ce type de réaction s'est révélé être plus efficace que le palladium associé *in-situ* au DtBPF (figure 1.9, L5).¹³ En 2009, c'est le groupe de Buchwald qui a mis en œuvre un pré-catalyseur préformé associant palladium et le 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle (XPhos, LM3) dans le cadre d'une α -arylation de cétones.¹⁴

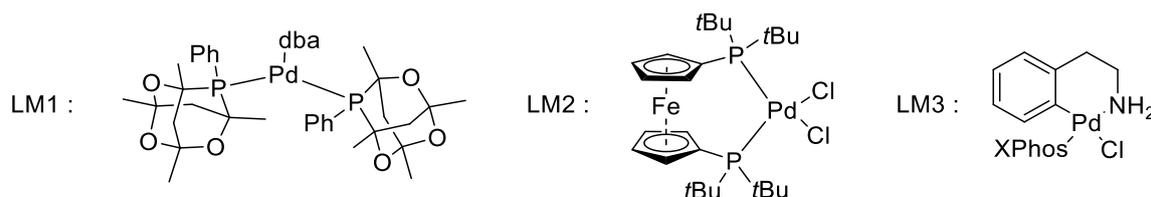


Figure 1. 12 : Pré-catalyseurs de palladium utilisés dans une α -arylation de cétones.

La plupart des ligands utilisés pour l' α -arylation de cétones catalysée par un complexe de palladium sont des phosphines tertiaires. Toutefois en 2002, Nolan et ses collaborateurs ont décrit un système faisant appel à des complexes Pd/NHC (carbène N-hétérocycle) (LM4, figure 1.13), à partir des aryles chlorés.¹⁵ De nombreux travaux associant palladium et carbène ont suivi ces travaux.¹⁶

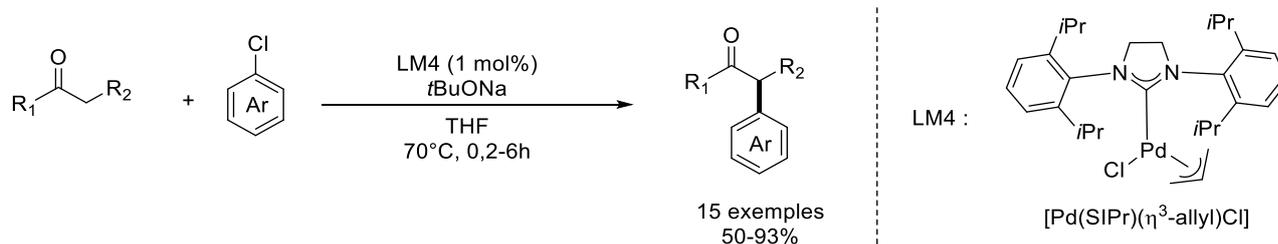


Figure 1. 13 : Première α -arylation de cétones avec un ligand NHC.

12 G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hilhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 15, 5082-5086.

13 G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 26, 5489-5492.

14 M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 8, 1773-1775.

15 M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 23, 4053-4056.

16 Pour une revue sur l'utilisation des NHC sur des réactions d' α -arylation : S. Ostrowska, T. Scattolin, S. P. Nolan, *Chem. Comm.* **2021**, *57*, 4354-4375.

En 2005, Le groupe de Bertrand a décrit l' α -arylation de cétones, en faisant intervenir un CAAC (cyclicalkylaminocarbène) préalablement ligandé au palladium (LM5, figure 1.14).¹⁷ En 2006, Ackermann *et al.* ont utilisé une diaminoxophosphine (daop, L9) généré *in-situ* en tant que ligand, dans une α -arylation de cétones (figure 1.15).¹⁸ En 2019, Gooßen et ses collaborateurs utilisent des monophosphines d'ylure (YPhos, figure 1.16, L10 et L11) comme ligands.¹⁹

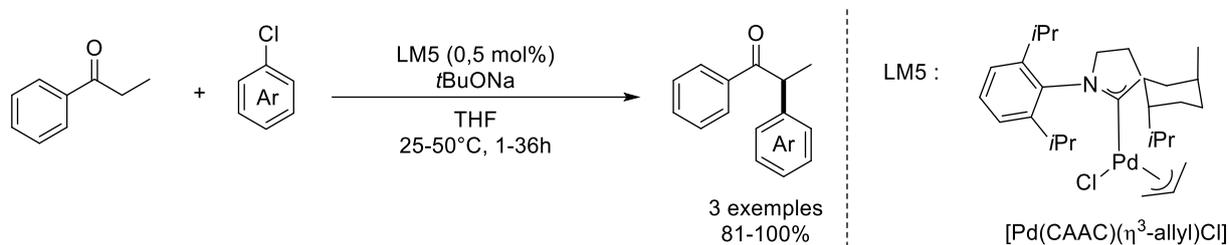


Figure 1. 14 : Première α -arylation de cétones avec un ligand CAAC.

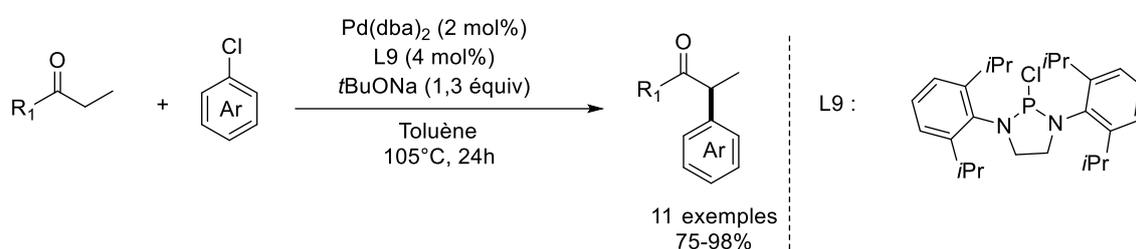


Figure 1. 15 : Première α -arylation de cétones avec un ligand daop.

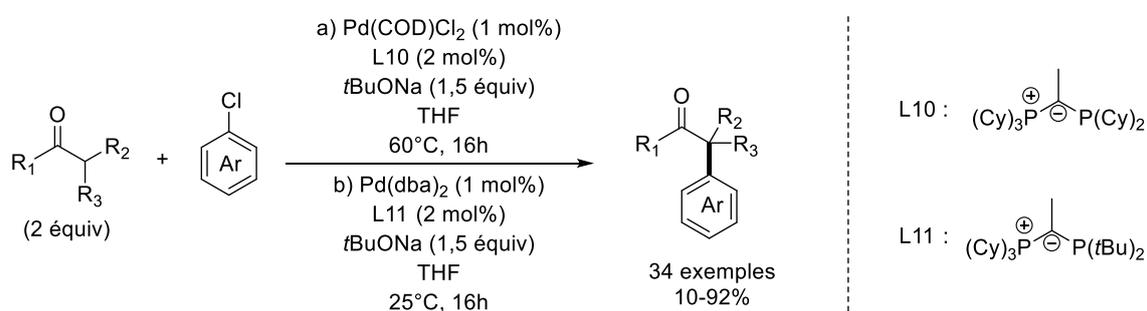


Figure 1. 16 : Première α -arylation de cétones avec un ligand YPhos.

17 V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 35 ; 5705-5079.

18 L. Ackermann, J. H. Spatz, C. J. Gschrei, R. Born, A. Atthammer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 45, 7627-7630.

19 X-Q. Hu, D. Lichte, I. Rodstein, P. Weber, A-K. Seitz, T. Scherpf, V. H. Gessner, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 18, 7558-7562.

Buchwald et ses collaborateurs ont décrit, en 1998, la première α -arylation énantiosélective de cétones avec des aryles bromés, par catalyse au palladium associé à la version énantio pure du BINAP (figure 1.18, L12).²³ 4 ans plus tard, en changeant le ligand par le (*S*)-2-(diisopropylphosphino)-2'-(1-naphtylméthoxy)-1,1'-binaphthyle (figure 1.19, L13), ils ont fait chuter la charge catalytique.²⁴ En 2008, le groupe d'Hartwig a décrit une α -arylation énantiosélective d' α -fluorocétone en présence (*R*)-2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(1-naphtylméthoxy)-1,1'-binaphthyle (figure 1.19, L14).²⁵ 2 ans plus tard, Tang et ses collaborateurs appliqueront l' α -arylation énantiosélective de cétones à la synthèse de (*S*)-Nafedone et de (+)-Sceletium A-4, en utilisant le (*S*)-3-(*tert*-butyl)-4-(2,6-diméthoxyphényl)-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxaphosphole (BI-DIME, figure 1.19, L15).²⁶

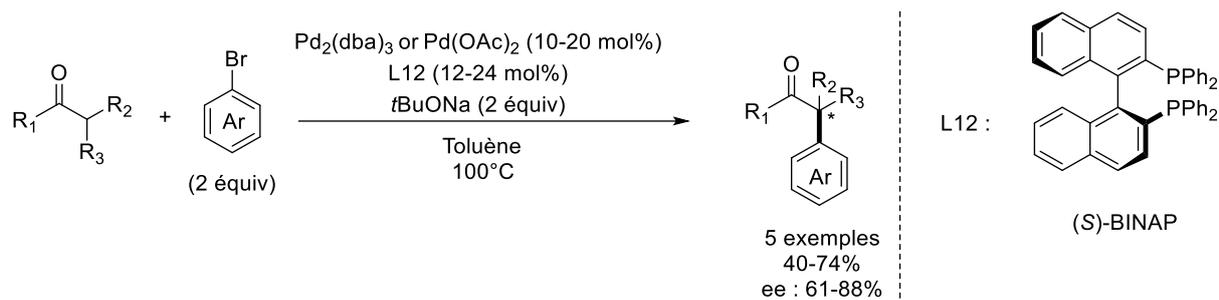


Figure 1. 18 : Première α -arylation énantiosélective de cétones catalysée par un complexe de palladium.

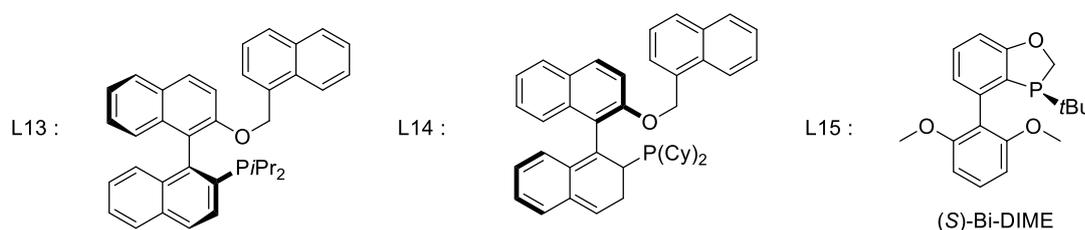


Figure 1. 19 : Des ligands chiraux pour des α -arylations de cétones énantiosélectives.

Une autre méthode d'induction chirale a été proposée en 2011 par Glorius *et al.* qui a utilisé la quinine énantio pure (figure 1.20).²⁷ Le mode d'action de cet inducteur de chiralité semble être différent d'un ligand bidenté du palladium. Ils proposent que la fonction amine tertiaire de la quinine agisse comme un ligand monodenté chiral sur le centre métallique pendant que la fonction hydroxyle interagit avec la forme énolate de la cétone, formant donc « un pont » entre les deux entités.

23 J. Ahman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8, 1918-1919.

24 T. Hamada, A. Chieffi, J. Ahman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7, 1261-1268.

25 Z. Jiao, J. J. Beiger, Y. Jin, S. Ge, J. S. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 49, 15980-15986.

26 X. Rao, N. Li, H. Bai, C. Dai, Z. Wang, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 38, 12328-12332

27 C. Richter, K. V. S. Ranganath, F. Glorius, *Adv. Synth. Catalysis.* **2012**, *354*, 2-3, 377-382.

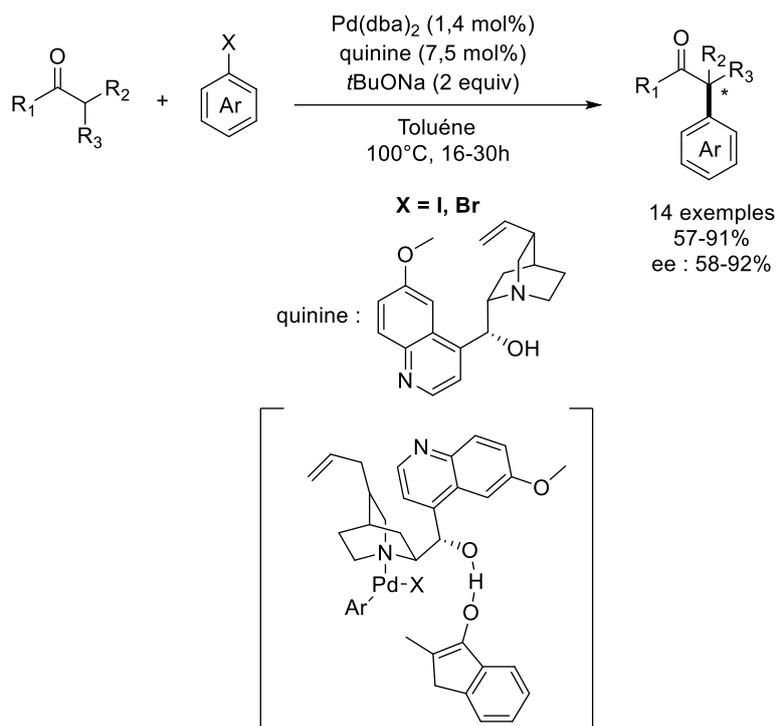


Figure 1. 20 : α -arylation énantiosélective de cétones avec de la quinine.

Même si le palladium a été le métal de choix pour les α -arylations, d'autres métaux de transition ont été envisagés pour pallier son coût élevé ainsi que ceux des ligands utilisés. Cela a été le cas pour des α -arylations catalysées au nickel. Il faut noter que d'un point de vue général, l'utilisation du Ni(0) est délicate du fait qu'il est relativement compliqué de réduire les complexes du Ni(II) et que le Ni(0) est très sensible à l'air ambiant. En 2006, le groupe de Chan a utilisé le Ni(COD)₂ en présence de (*R*)-(+)-2,2',6,6'-Tetraméthoxy-4,4'-bis(diphénylphosphino)-3,3'-bipyridine ((*R*)-P-Phos, L16) pour effectuer l' α -arylation énantiosélective de cétone avec des aryles halogénés (figure 1.21).²⁸

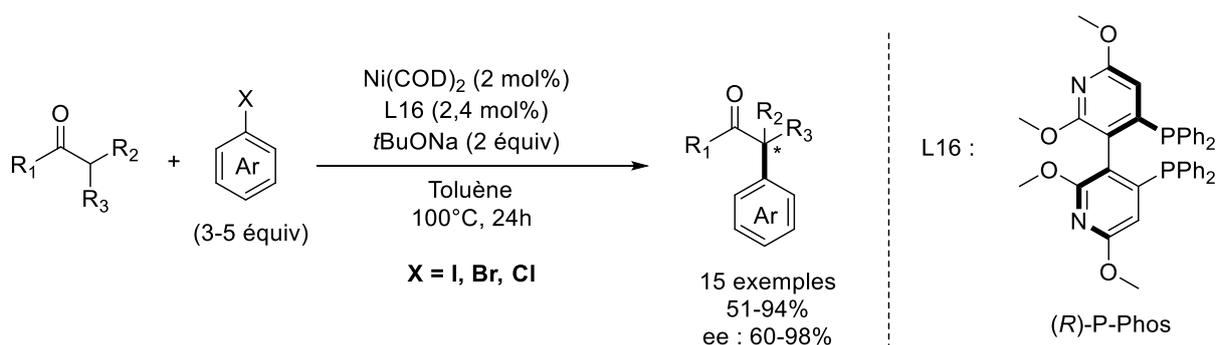


Figure 1. 21 : Première version d' α -arylation énantiosélective catalysée par un complexe au nickel.

28 G. Chen, F. Y. Kwong, H. O. Chan, W-Y. Yiu, A. S. C. Chan, *Chem. Comm.* **2006**, 1413-1415.

En 2007, Matsubara et ses collaborateurs ont décrit une α -arylation de cétones avec un pré-catalyseur au nickel et un NHC comme ligand (LM6, figure 1.22A).²⁹ En 2015, le groupe de Nolan décrit des conditions d' α -arylation de cétones avec un pré-catalyseur au nickel permettant l'utilisation d'aryles chlorés de manière efficace (LM7, figure 1.22B).³⁰

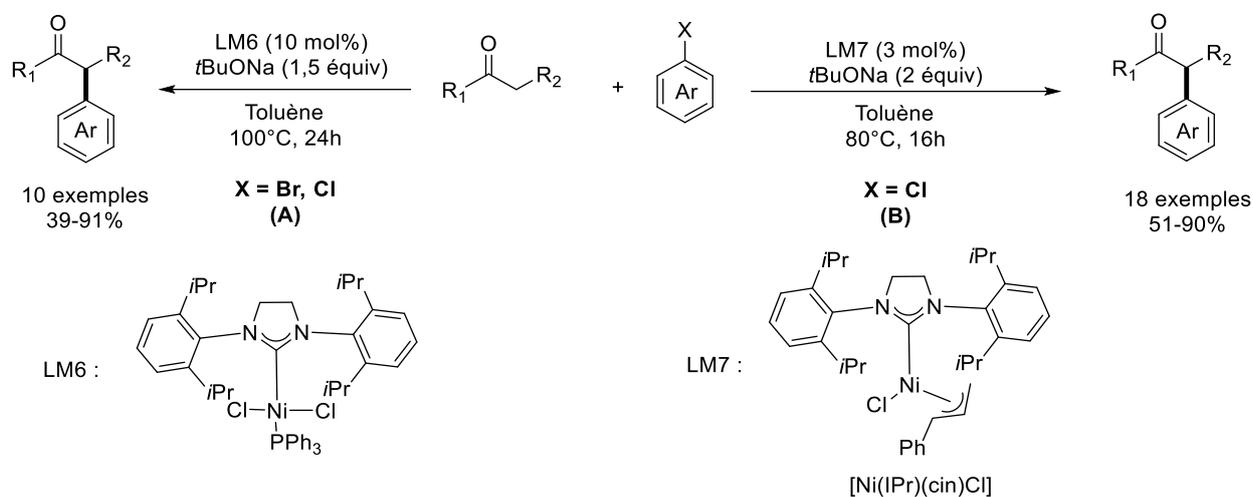


Figure 1. 22 : α -arylation de cétones avec des pré-catalyseur au nickel.

La catalyse au cuivre a été aussi explorée pour des procédés d' α -arylation car c'est un métal de transition abondant, peu onéreux et très peu toxique comparé au nickel ou au palladium. En 2010, Lei *et al.* ont décrit la première α -arylation de cétones catalysée au cuivre à partir d'aryles iodés et bromés et d'1,3-dicétones (figure 1.23).³¹ Toutefois, c'est un procédé dé-acylant nécessitant des 1,3-dicétones symétriques comme substrat de départ, ce qui limite son champ d'application. 2 ans plus tard, Taillefer et ses collaborateurs présentent une α -arylation de benzyle phényle cétones catalysée au cuivre, en présence de phénanthroline (L17), de bathophénanthroline (L18) ou de 2-acétylcyclohexanone (L19), à partir d'aryles iodés (figure 1.24).³² La méthode a été notamment appliquée à la synthèse du tamoxifène.

29 K. Matsubara, K. Uenon, Y. Koga, K. Hara, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 14, 5069-5076

30 J. A. Fernandez-Salas, E. Marelli, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10, 3906-3909.

31 C. He, S. Guo, L. Huang, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 24, 8273-8275.

32 G. Danoun, A. Tlili, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 51, 12815-12819.

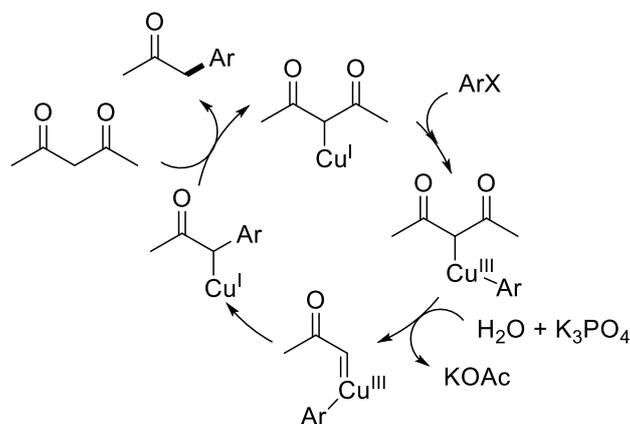
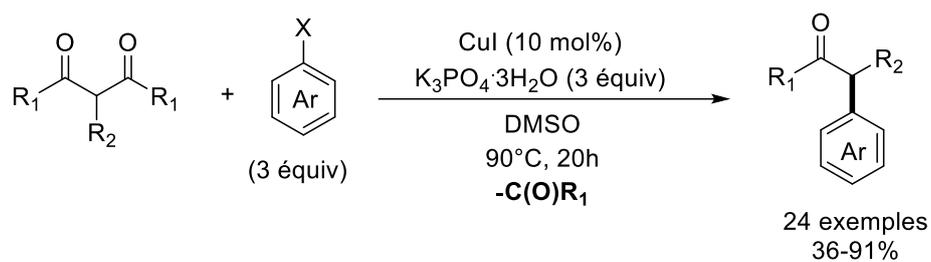


Figure 1. 23 : Premi\u00e8re α -arylation de 1,3-dic\u00e9tones catalys\u00e9e par un complexe au cuivre et proposition m\u00e9canistique.

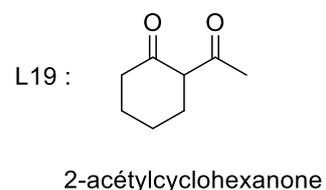
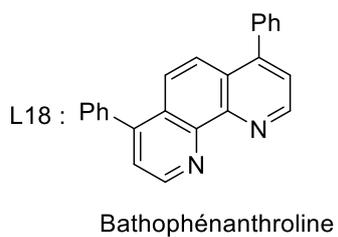
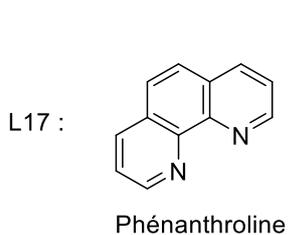
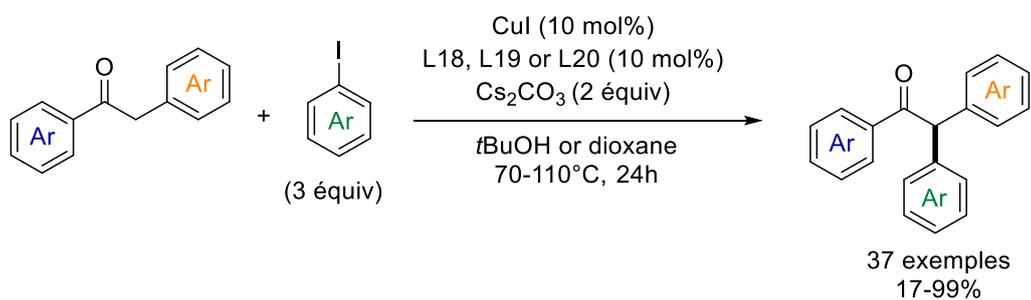


Figure 1. 24 : α -arylation de benzylph\u00e9nylc\u00e9tones catalys\u00e9e par un complexe au cuivre.

1.1.1.1.2. Couplage avec des dérivés du phénol

Les aryles halogénés sont les sources d'aryles les plus fréquemment utilisées dans une α -arylation, mais d'autres sources d'aryles ont été explorées. Cela a été le cas pour les aryles sulfonates, obtenus à partir du phénol correspondant. En 1999, Hartwig *et al.* ont rapporté pour la première fois l'utilisation d'aryles tosylates (*p*-toluylsulfonate) dans une α -arylation de cétones catalysée au palladium en utilisant le 1-diphénylphosphino-2-(di-*ter*-butylphosphino)-éthylferrocène (PPF-*t*Bu₂, L20) comme ligand (figure 1.25).⁹ 4 ans plus tard, le groupe de Buchwald décrira une α -arylation de cétones catalysée au palladium associé au XPhos (L21) comme ligand à partir d'aryles de (*p*-*ter*butyl)phenylsulfonate (figure 1.26).³³

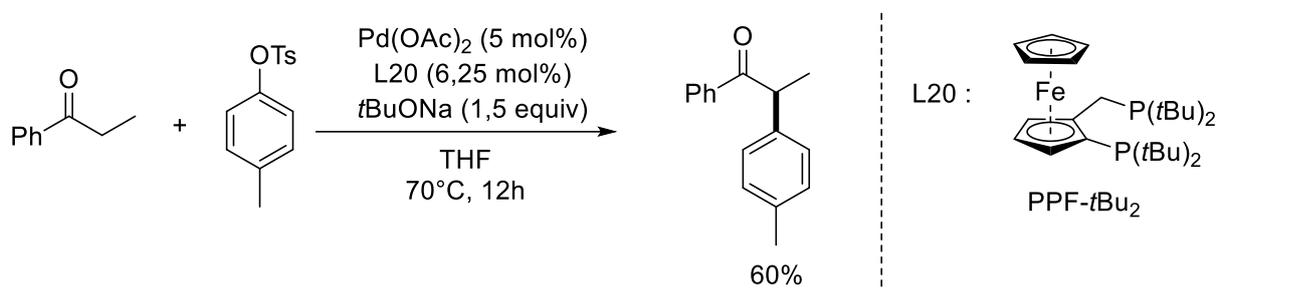


Figure 1. 25 : Première α -arylation de cétones à partir d'un aryle sulfonate, catalysée au palladium.

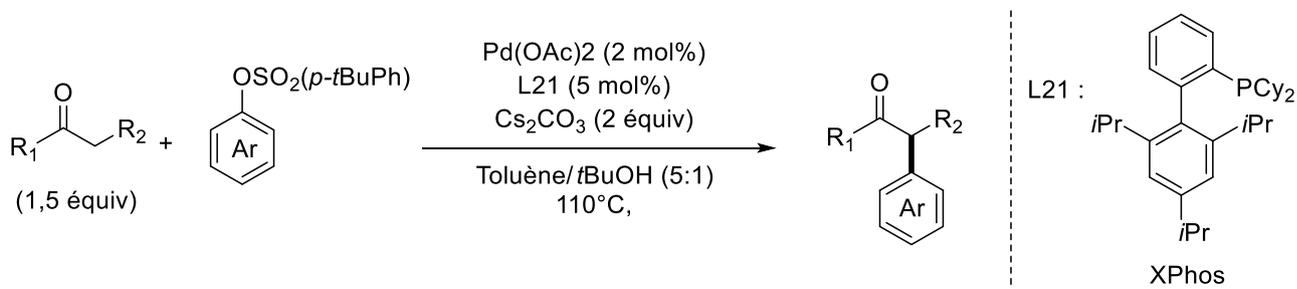


Figure 1. 26 : α -arylation de cétones à partir des aryles de (*p*-*ter*butyl)phenylsulfonate catalysée au palladium.

Entre-temps, Nolan et ses collaborateurs ont réussi en 2002 à engager des aryles triflates (trifluoromethylsulfonate) dans une α -arylation de cétones à l'aide du pré-catalyseur LM4 (cf figure 1.13) (figure 1.27).¹⁵ Ce même réactif sera utilisé 6 ans plus tard par Hartwig *et al.* dans une version énantiosélective de l' α -arylation de cétones catalysée au palladium et au nickel avec le (*R*)-5,5'-bis(diphénylphosphino)-2,2,2',2'-tétrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole (difluorPhos, L22) comme ligand (figure 1.28).³⁴

33 H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 39, 11818-11819.

34 X. Liao, Z. Weng, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1, 195-200.

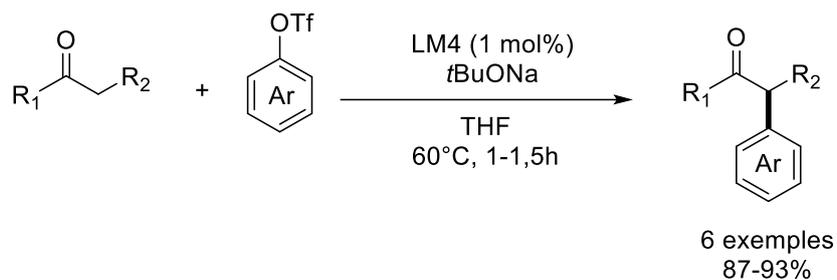


Figure 1. 27 : Première α -arylation de cétones avec des aryles triflates, catalysée au nickel.

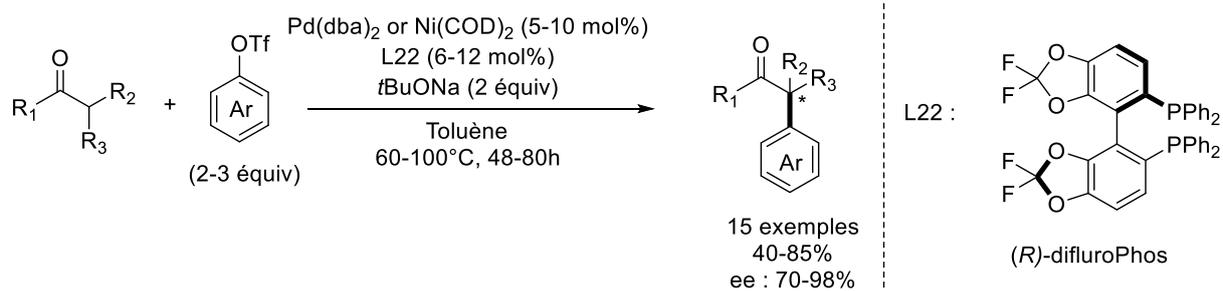


Figure 1. 28 : α -arylation de cétones énantiosélective avec des aryles triflates, catalysée au palladium et au nickel.

L'ordre de réactivité des aryles halogénés et aryles sulfonates dans une α -arylation catalysée par un complexe de palladium est bien établi : $\text{ArOTf} < \text{ArCl} < \text{ArOTf} < \text{ArBr} < \text{ArI}$.³⁵ Le groupe de So en 2022 est parvenu en utilisant le SelectPhos (L23) comme ligand, et des chloroaryles triflates comme substrat (figure 1.29).³⁶ En effet, ils parviennent à α -aryler des cétones avec une totale régiosélectivité sur la position du chlore de l'aryle.

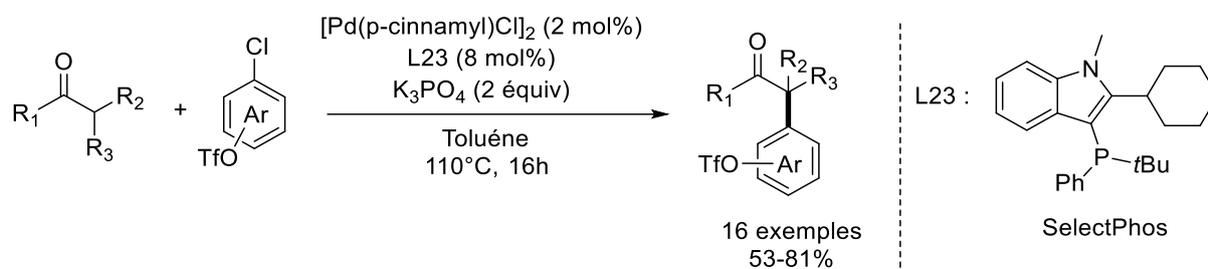


Figure 1. 29 : α -arylation de cétones avec une inversion de l'ordre de réactivité entre aryle chloré et aryle triflate.

Ackermann et ses collaborateurs ont décrit en 2012 une α -arylation catalysée au palladium en utilisant des aryles imidazosulfonates, qui sont des dérivés d'aryles sulfonates plus réactifs que les tosylates correspondants (figure 1.30).³⁷ 1 an plus tard, Stradiotto *et al.* ont trouvé des conditions pour réaliser des α -arylations de cétones à partir d'aryles mesylates (méthylsulfonate) en utilisant le di-1-adamantyl-2-morpholinophénylphosphine (Mor-DalPhos, L24) comme ligand, réduisant ainsi la taille du groupement partant (figure 1.31).³⁸

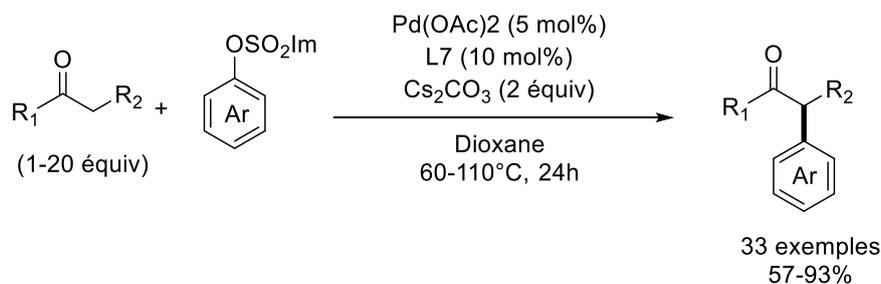


Figure 1. 30 : Première α -arylation de cétones avec des aryles imidazosulfonates catalysée au palladium.

35 Exemple de publication vérifiant l'ordre de réactivité : a) A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics*, **1995**, *14*, 4, 1810-1817 ; b) L. M. Alcaraz-Roman, J. F. Hartwig, *Organometallics*, **2002**, *21*, 3, 491-502 ; c) I. H. Hills, M. R. Netherton, G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 46, 5749-5752; d) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics*, **2004**, *23*, 2, 194-202; e) S. Bajo, G. Laidlaw, A. R. Kennedy, S. Sproules, D. J. Nelson, *Organometallics*, **2017**, *36*, 8, 1662-1672.

36 Z. Chen, C. Gu, O. Y. Yuen, C. M. So, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 4762-4769.

37 L. Ackermann, V. P. Mehta, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 33, 10230-10233.

38 P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 28, 7242-7246.

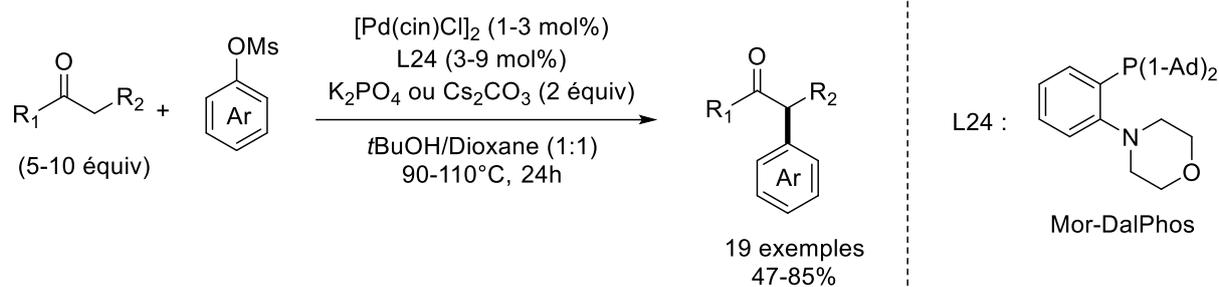


Figure 1. 31 : Première α -arylation de cétones avec des aryles mesylates catalysée au palladium.

En 2014, le groupe d'Itami a développé une α -arylation de cétones catalysée au nickel, en utilisant des aryles pivalates et un aryle carbamate comme source d'aryles (figure 1.32).³⁹ L'année suivante, les aryles pivalates seront engagés par Martin et ses collaborateurs dans une version énantiosélective d' α -arylation.⁴⁰ En 2019, ce sont des aryles phosphonates qui seront utilisés dans une α -arylation de cétones, catalysée par un complexe de palladium décrit par le groupe de So (figure 1.33).⁴¹

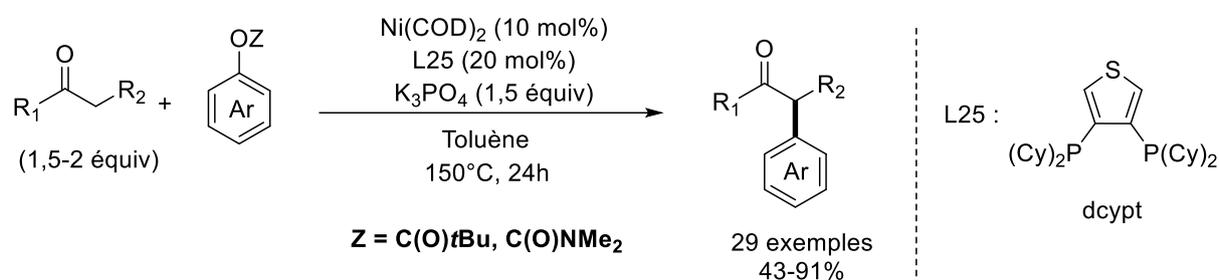


Figure 1. 32 : Première α -arylation de cétones avec des aryles mésitylate catalysée au palladium.

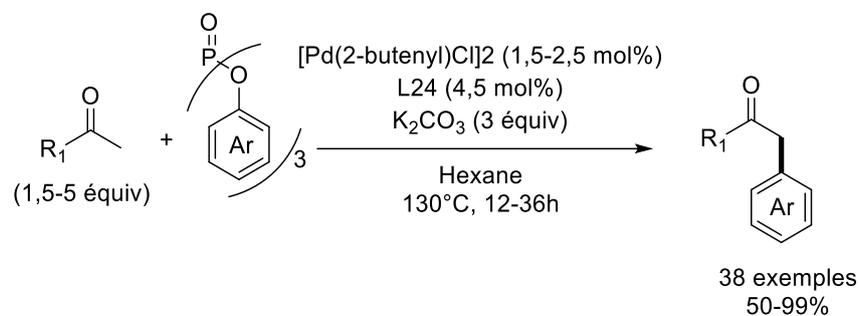


Figure 1. 33 : Première α -arylation de cétones avec des aryles phosphonates catalysée au palladium.

39 R. Takise, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 26, 6791-6794.

40 J. Cornella, E. P. Jackson, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13, 4075-4078.

41 X. Chen, Z. Chen, C. M. So, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 10, 6337-6346.

1.1.1.1.3. A partir d'autres sources d'aryles

Au cours de la dernière décennie, de nouvelles sources d'aryles ont été employées dans des réactions d' α -arylations de cétones énoisables. En 2016, Wang *et al.* ont utilisé des sels d'aryltriméthylammonium comme substrat dans une α -arylation catalysée au nickel, valorisant ainsi les anilines (figure 1.34).⁴²

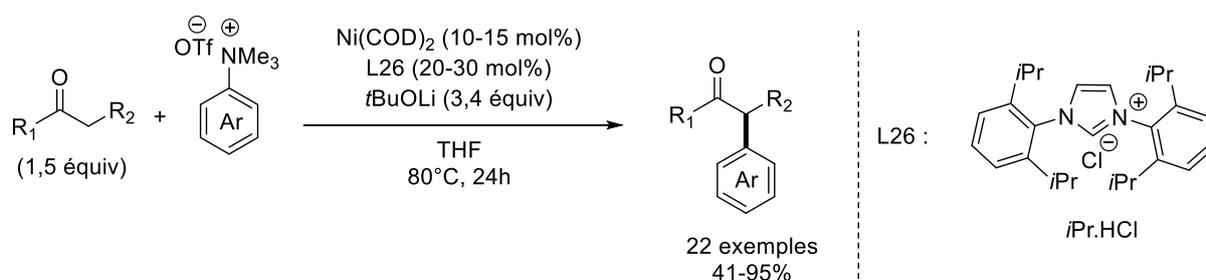


Figure 1. 34 : Première α -arylation de cétones avec des triflates d'aryltriméthylammonium catalysée au nickel.

La même année, Yorimitsu et ses collaborateurs utiliseront l'anion azaallylique, qui résulte d'une déprotonation en α d'une cétimine, afin d'effectuer une α -arylation de dérivés de cétones catalysé au palladium (LM8), à partir d'aryles méthyles thioéthers (figure 1.35).⁴³

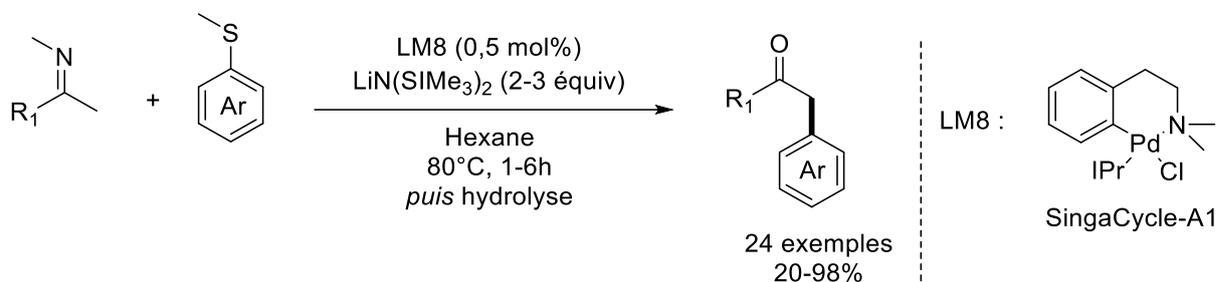


Figure 1. 35 : Première α -arylation de cétimines, dérivant de cétone avec des aryles méthyles thioéthers, catalysée au palladium.

42 J. Li, Z-X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7579-7584.

43 K. Gao, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, *14*, 4649-4652.

Récemment, les aryles de sulfoxonium et notamment le sulfoxium dérivant du S-oxyde de thiantrène, ont été engagés par le groupe de Wang avec succès dans une α -arylation catalysée au palladium impliquant un arène comme partenaire de couplage (figure 1.36).⁴⁴

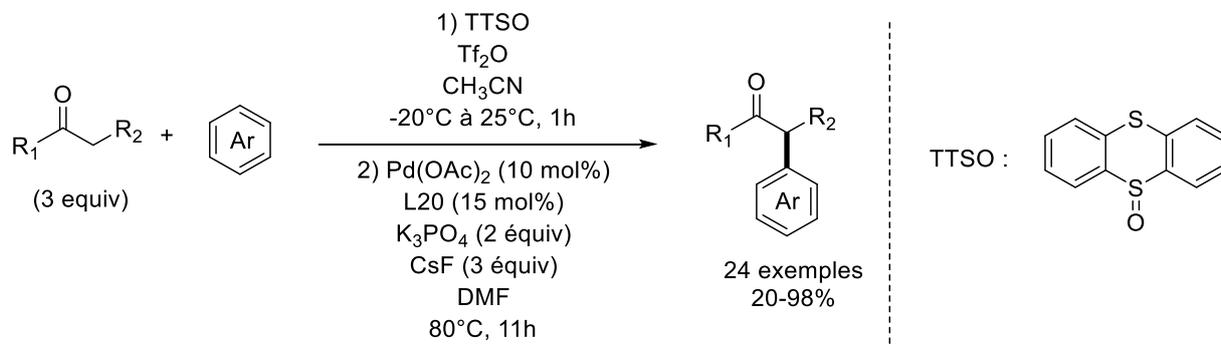


Figure 1. 36 : Première α -arylation de cétones avec des aryles de sulfoxonium catalysée au palladium.

Les nitroarènes ont été souvent utilisés dans des procédés de S_NAr ,¹ de substitution aromatique nucléophile oxydative d'hydrogène (ONSH) ou encore de substitution aromatique nucléophile indirecte d'hydrogène (VNSH).⁴⁵ Wu *et al.* sont parvenus à utiliser le nitro comme groupement partant pour effectuer une α -arylation de cétones catalysée au palladium (figure 1.37).⁴⁶

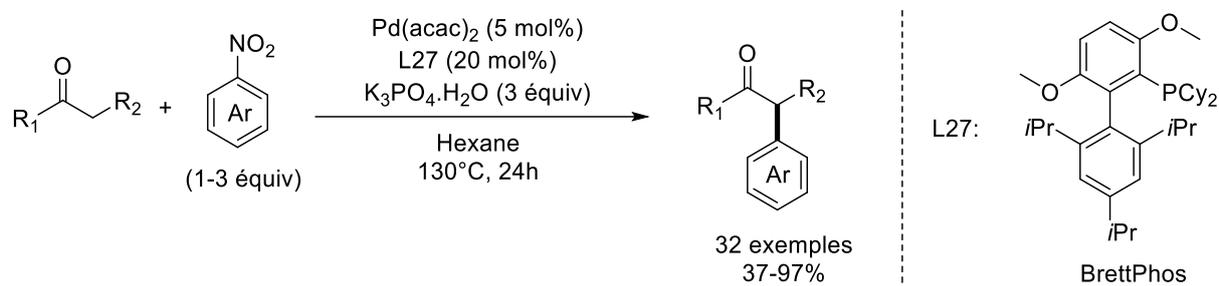


Figure 1. 37 : Première α -arylation de cétones avec des nitroarènes catalysée au palladium.

1.1.1.2. α -arylation à partir d'énols préformés

Dans la plupart des méthodes vues précédemment la présence d'une base forte pour générer l'énolate de la cétone, limite la tolérance envers certains groupes fonctionnels et induit une compétition entre le produit de monoarylation et celui de diarylation. Une des solutions pour pallier ces limitations consiste à employer des énols préformés qui évitent l'utilisation d'une base forte dans le procédé d' α -arylation, même si cela nécessite une étape supplémentaire de synthèse.

44 X-X. Nie, Y-H. Huang, P. Wang. **2020**, 22, 19, 7716-7720.

45 M. Makosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5, 2631-2666.

46 Z. Li, Y. Peng, T. Wu. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3, 881-885.

1.1.1.2.1. α -arylation à partir d'éthers d'énol silylés

Le premier exemple où des énols préformés ont été utilisés dans une α -arylation de cétones a été rapporté en 1982 par Urabe et ses collaborateurs (figure 1.38). Les éthers d'énol silylés en présence d'un pré-catalyseur au palladium, d'aryles bromés et d'une quantité stœchiométrique d'un sel de fluorure d'étain, ont été employés pour réaliser cette réaction.⁴⁷

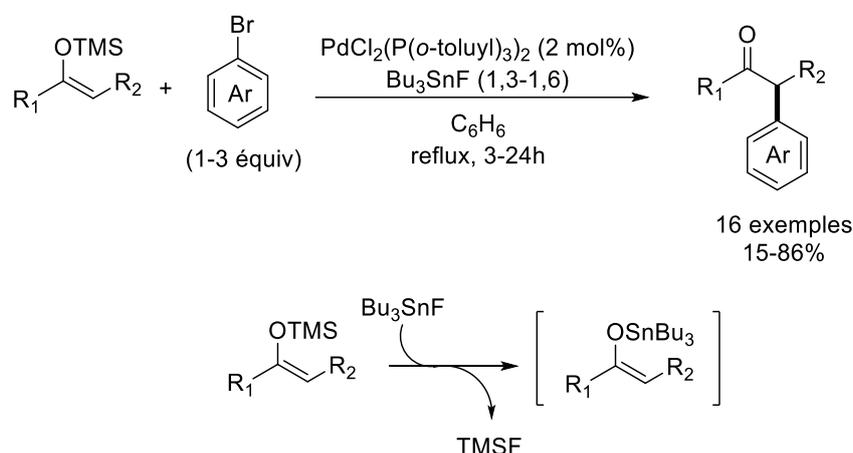


Figure 1. 38 : Première α -arylation avec des éthers d'énol silylés dérivant de cétones catalysée, au palladium.

L'énolate d'étain se forme *in-situ*, avant d'intégrer le cycle catalytique du palladium selon un processus similaire à celui observé dans le cas où l'énolate est généré par une base (cf partie 1.1.1.1, figure 1.7). Rawal *et al.* utiliseront en 2006 un catalyseur de palladium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), un ligand plus encombré ($\text{P}(\text{tBu})_3$) et un sel d'étain pour réaliser une α -arylation de cétones pouvant être efficace avec des aryles chlorés.⁴⁸ Le groupe de Shreeve appliquera l'année suivante des conditions similaires à celles du groupe de Rawal sur des α,α -difluorocétones.⁴⁹

En 2006, Hartwig et ses collaborateurs parviendront à éviter d'utiliser des sels de fluorure d'étain, qui sont toxiques, en les remplaçant par une combinaison de sels de fluorure de zinc et de manganèse (figure 1.39). Ce serait l'énolate de zinc qui jouerait le rôle de l'énolate d'étain précédemment décrit, lors de l'étape de transmétallation dans le cycle catalytique du palladium.⁵⁰

47 I. Kuwajima, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 24, 6831-6833.

48 T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 25, 5725-5728.

49 Y. Guo, J. Shreeve, *Chem. Comm.* **2007**, 3583-3585.

50 W. Su, S. Raders, J. G. Verkade, X. Liao, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 35, 5852-5855

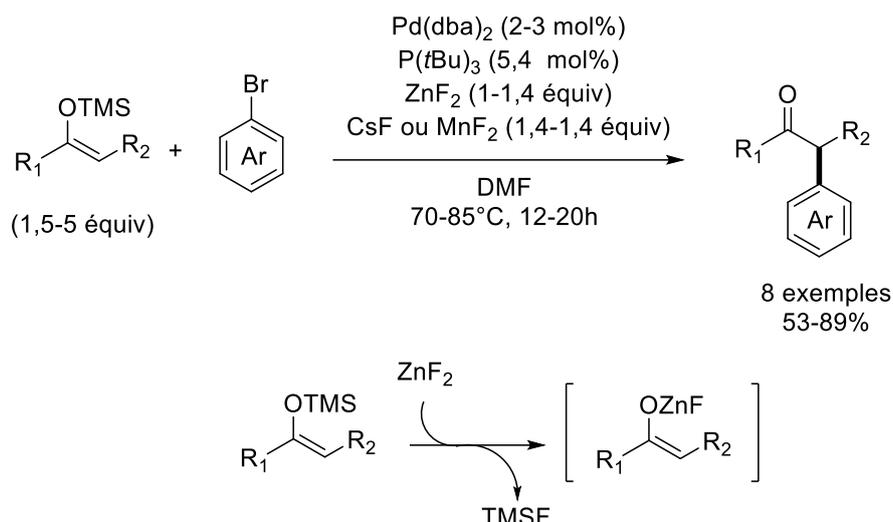


Figure 1. 39 : α -arylation avec des éthers d'énol silylés dérivant de cétones, catalysée au palladium en présence de sel de zinc.

1.1.1.2.2. α -arylation à partir de dérivés d'acétates de vinyle

En 1983, Migata et ses collaborateurs ont décrit une réaction d' α -arylation de cétones à partir de dérivés d'acétates de vinyle, similaire à celle décrite par le groupe d'Urabe⁴⁷ (figure 1.40) (utilisant aussi des sels d'étain et des aryles bromés).⁵¹

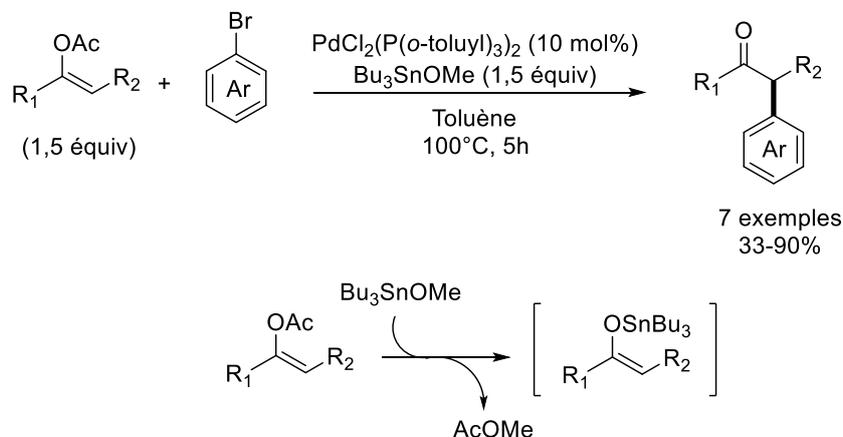


Figure 1. 40 : Première α -arylation avec des dérivés d'acétates de vinyle dérivant de cétones, catalysées au palladium.

L'énolate d'étain se forme *in-situ* avant d'interagir avec le centre palladé. Cette méthode d' α -arylation de cétones sera notamment utilisée dans la synthèse totale de l'acétonylinosine^{52a} et de la florésolide B.^{52b} En 2013, Zhou *et al.* ont rapporté une version énantiosélective de l'utilisation des

51 a) M. Kosugi, I. Hagiwara, T. Sumiya, T. Migata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 344-345; b) M. Kosugi, I. Hagiwara, T. Sumiya, T. Migata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 242-246.

52 a) M. Gupta, V. Nair, *Tetrahedron letters*, **2005**, 46, 7, 1165-1167 ; b) K. C. Nicolaou, H. Xu, *Chem. Comm.*, **2006**, 600-602.

dérivé d'acétates de vinyle dans une α -arylation de cétones.⁵³ Ils ont utilisé principalement des aryles bromés, mais aussi des aryles chlorés et des triflates.

1.1.1.2.3. α -arylation à partir d'énamines et d'énamides

Les énamines, qui sont les dérivés azotés des éthers d'énol, peuvent être utilisées préformées ou générées *in-situ*, notamment dans le cadre d'une organocatalyse. C'est par exemple le cas pour des α -arylations d'aldéhydes dans la littérature catalysées par des complexes de métaux de transition et par une quantité catalytique d'amine secondaire.⁵⁴ Il est cependant plus compliqué d'appliquer l'organocatalyse aux cétones car il est plus difficile de former les énamines avec elles qu'avec les aldéhydes. Toutefois, le groupe de Dong réussira en 2016 à trouver des conditions catalysées au palladium pour une α -arylation de cétones avec une quantité catalytique de pyrrolidine (figure 1.41).⁵⁵

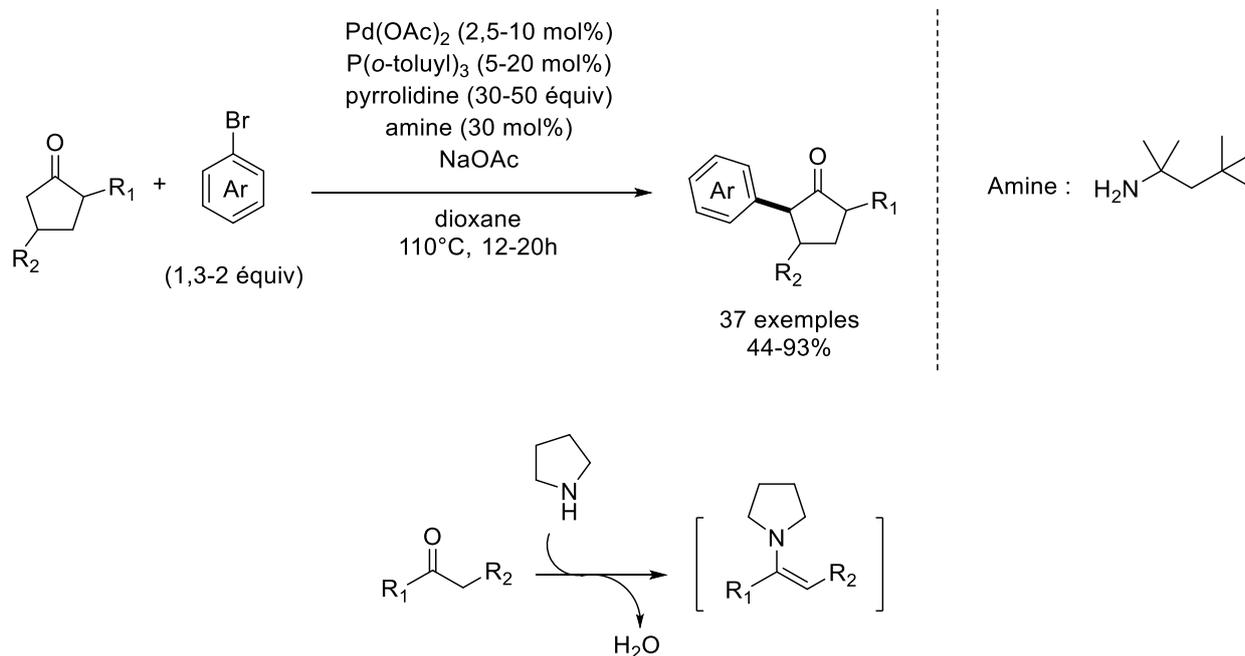


Figure 1. 41 : Première α -arylation cétones combinant organocatalyse et catalyse au palladium.

53 Z. Huang, L. H. Lim, Z. Chen, Y. Li, F. Zhou, H. Su, J. S. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 18, 4909-4911.

54 Exemple d' α -arylation d'aldéhyde avec une catalyse métallique et une organocatalyse : A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12, 4260-4263.

55 Y. Xu, T. Su, Z. Huang, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7, 2559-2563.

En 2014, Kesavan *et al.* ont utilisé la catalyse au cuivre avec des sels de diaryliodonium afin d'effectuer une α -arylation d'énamides préformées dérivant de cétones (figure 1.42).⁵⁶

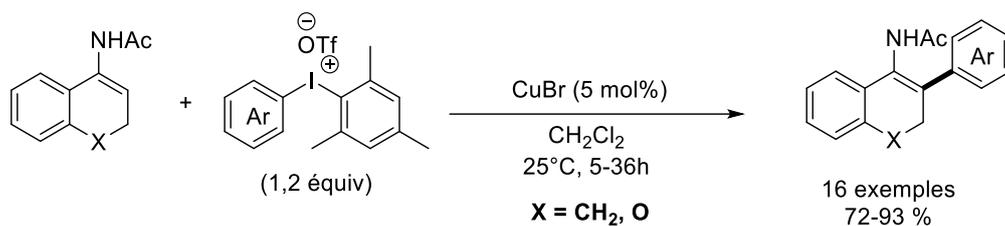


Figure 1. 42 : α -arylation d'énamides dérivant de cétones avec des sels de diaryliodonium et une catalyse au cuivre.

1.1.2. Les sels de diaryliodonium

1.1.2.1 Structure et réactivité générale

Les iodes hypervalents font l'objet depuis longtemps d'un grand intérêt notamment en raison de leurs propriétés non toxiques et de leurs pouvoirs oxydants doux. On notera par exemple le Dess-Martin Periodinane (DMP), l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX, I(V)) ou le (diacétoxyiodo)benzène (PIDA, I(III)) (figure 1.43).⁵⁷ Ces espèces d'iode hypervalents sont composées d'un ligand aryle et de deux ligands oxygénés aux propriétés oxydantes. Leurs dérivés avec deux ligands carbonés peuvent être engagés dans des réactions similaires à des réactions métallo catalysés.⁵⁸ Un des iodes hypervalents avec deux ligands carbonés le plus connu sont les sels de diaryliodonium.

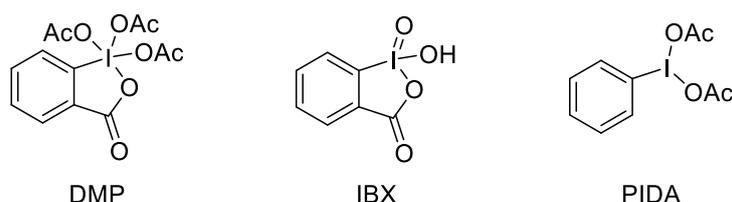


Figure 1. 43 : Exemples d'iodes hypervalents fréquemment utilisés dans des oxydations.

Les sels de diaryliodonium ont été décrits pour la première fois en 1894 par Hartmann et Meyer (figure 1.44A).⁵⁹ Ils sont constitués par deux fragments aryles, identiques ou différents, et un anion X⁻. La plupart du temps l'anion est un triflate (OTf), un tosylate (OTs) ou un tétrafluoroborate (BF₄) qui sont préférés aux halogénures car ils sont moins nucléophiles et confèrent à la paire d'ions une meilleure solubilité dans les solvants organiques. Ce sont des sels stables à l'air et à l'humidité ambiante. La nomenclature pour ce type de composé est « diaryl-λ³-iodane », mais l'appellation « sel de diaryliodonium » est toujours utilisée, bien qu'elle puisse induire en erreur sur leur véritable structure. En effet, par diffraction aux rayons X (DRX), l'iode hypervalent se présente en forme de T relié dans le même plan par un aryle ainsi que deux doublets non liants, et deux ligands apicaux, un autre aryle et l'anion qui partage une liaison hypervalente (figure 1.44B).⁶⁰ Toutefois la forme des sels de diaryliodonium en solution est toujours soumise à débat. Le centre linéaire à trois chaînons et 4 électrons (3c-4e) L-Ar-L est hautement polarisé dû à l'orbitale non liante pleine qui comporte un nœud sur le centre iodé (figure 1.44C).

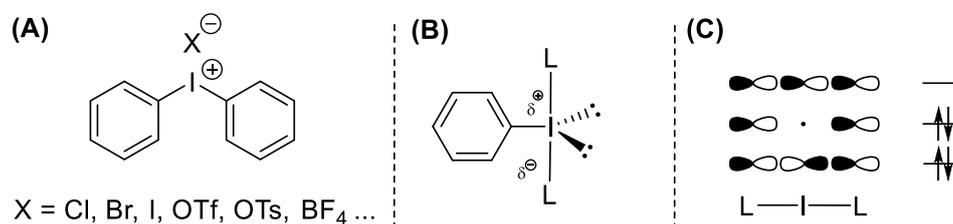


Figure 1. 44 : Structure des sels de diaryliodoniums.

57 V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 7, 2523-2584.

58 P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8, 2997-3008.

59 C. Hartmann, V. Meyer, *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 426.

60 M. Ochiai, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 224, 5-68.

Cette caractéristique donne aux sels de diaryliodonium un caractère électrophile. Leur haute réactivité est expliquée par l'habileté « d'hypergroupe partant » de l'ArI.⁶¹ Les sels de diaryliodonium réagissent avec une variété de nucléophiles par la formation initiale d'une liaison Nu-I, avec relargage de l'un des deux ligands. Une élimination réductrice menant au produit Nu-L (L = Ar pour les sels de diaryliodonium) et au sous-produit ArI intervient ensuite (figure 1.45A). Les sels de diaryliodonium peuvent également réagir avec les métaux de transitions. Ils se comportent comme des sources d'aryle plus réactives que leurs homologues aryles iodés, et délivrent un fragment aryle et un ligand au centre métallique. Par la suite le complexe métal-aryle peut être engagé dans un couplage croisé (figure 1.45B).

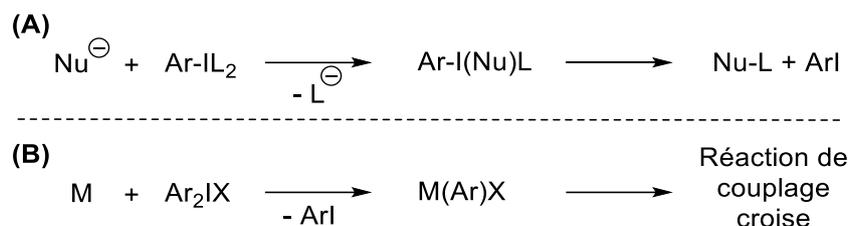


Figure 1. 45 : Réactivité générale des sels de diaryliodoniums.

Lorsqu'ils interviennent dans une réaction, l'utilisation de sels de diaryliodonium symétriques est préférable pour éviter d'éventuels problèmes de sélectivité. Toutefois, le transfert d'un aryle pouvant être contrarié par des critères stériques et électroniques, l'emploi de sels de diaryliodonium dissymétriques peut être requis pour pallier ces limitations. On utilisera alors un aryle non-transférable qui agira comme un ligand sacrificiel.

61 T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3667

1.1.2.2 Synthèse

Les premières synthèses décrites de sels de diaryliodonium impliquaient en général deux à trois étapes incluant une étape d'oxydation d'un aryle iodé (I) en aryle iodé (III), puis un échange de ligands avec un arène ou un réactif organométallique (figure 1.46A). Cette voie de synthèse permet de synthétiser des sels de diaryliodonium symétriques mais aussi dissymétriques.⁶² Selon la nature du contre-anion souhaité, une étape d'échange d'anion peut être effectuée en dernier lieu.⁶³ Une voie de synthèse alternative est possible à partir d'iodes (III) inorganiques mais ils doivent être préparés au préalable et la méthode n'est applicable que pour certains sels de diaryliodonium symétriques (figure 1.46B).⁶⁴ Récemment, comme nous le verrons par la suite, de nouvelles méthodes one-pot ont été décrites facilitant la synthèse des sels de diaryliodonium (figure 1.46C-D).

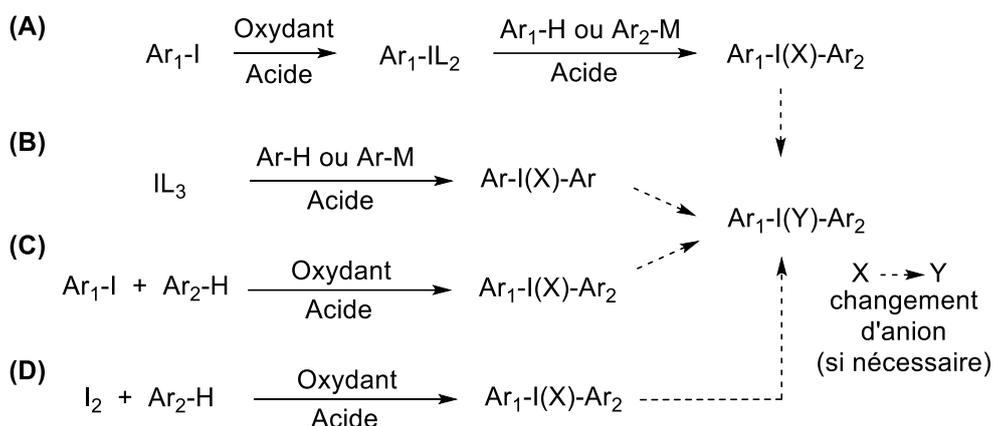


Figure 1. 46 : Différentes voies de synthèse des sels de diaryliodoniums symétriques et dissymétriques.

62 Exemples de synthèse de sels de diaryliodonium avec des aryles iodés (III) pré-formés : a) F.M. Beringer, R. A. Falk, M. Karniol, I. Lillien, G. Masullo, M. Mausner, E. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2, 342-351; b) C. S. Carman, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 15, 2534-2539; c) T. Kitamura, J.-I. Matsuyuki, H. Taniguchi, *Synthesis*, **1994**, 2, 147-148; d) M. A. Carroll, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 28, 5393-5396.

63 M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, M. Kunishima, Y. Nagao, M. Shiro, E. Fujita, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 13, 4095-4112

64 Exemples de synthèse de sels de diaryliodonium avec des iodes (III) inorganiques : a) I. Masson, *Nature* **1937**, *139*, 150-151 ; b) N. S. Zefirov, T. M. Kasumov, A. S. Koz'min, V. D. Sorokin, O. J. Sang, V. V. Zhdankin, *Synthesis*, **1993**, *12*, 1209-1210 ; c) W. Tyrra, H. Butler, D. Neumann, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *60*, 1, 79-83 ; d) K. Kraszkiwicz, L. Skulski, *Synthesis*, **2008**, *15*, 2373-2380.

Par exemple, le groupe de Kitamura a développé à partir de 2006 un procédé one-pot en utilisant le persulfate de potassium comme agent oxydant.⁶⁵ Son procédé souffre cependant d'un champ d'application limité. En 2007, Olofsson et ses collaborateurs ont privilégié l'utilisation du *m*CPBA comme agent d'oxydation de l'aryle iodé (Le *m*CPBA est également utilisé dans la synthèse des (diacétoxyiodo)arènes.⁶⁶ Ces deux composés sont mis en présence d'un arène et d'acide triflique (trifluorométhanesulfonique, TfOH) qui en plus d'être l'activateur de l'oxydant est la source d'ion triflate (figure 1.47).

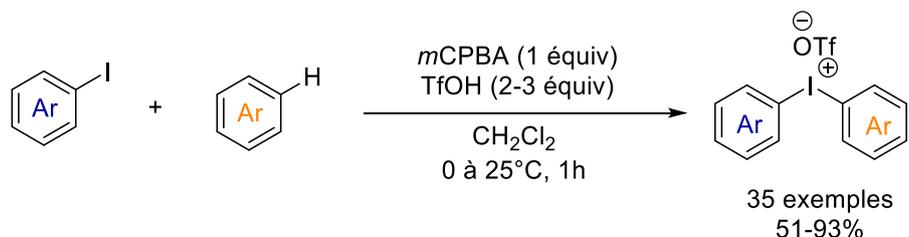


Figure 1. 47 : Synthèse de sels de diaryliodonium à partir d'un aryle iodé, d'un arène, d'après les conditions du groupe d'Olofsson.

Dans un temps court et avec de bons rendements, la méthode permet d'élargir le champ d'application à une large gamme de sels de diaryliodonium symétriques et dissymétriques. Toutefois des limitations ont été observées à partir d'aryles fortement électro-riche ou électro-déficient pour la synthèse de sels de diaryliodonium symétriques. Il faut noter que le *m*CPBA et son sous-produit étant solubles dans la plupart des solvants organique, cela facilite le procédé de purification des sels de diaryliodonium qui eux précipitent dans des solvant comme Et₂O. Des conditions similaires ont été utilisées pour synthétiser des sels de diaryliodonium symétriques à partir de diiode et d'arènes (figure 1.48).

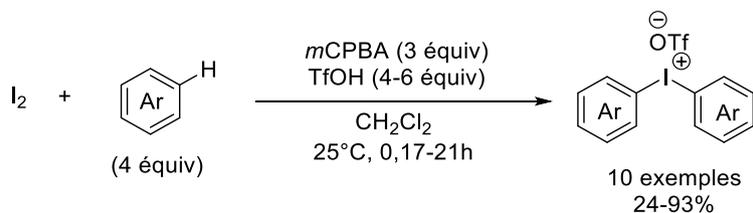


Figure 1. 48 : Synthèse de sels de diaryliodonium avec le diiode et un arène dans les conditions du groupe d'Olofsson.

65 Exemples de synthèse de sels de diaryliodonium développés par le groupe de Kitamura : a) M. D. Hossain, T. Kitamura, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 29, 6955-6960, b) M. D. Hossain, T. Kitamura, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 45, 7889-7891 ; c) M. D. Hossain, Y. Ikegami, T. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 26, 9903-9905; d) M. D. Hossain, T. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 11, 2213-2219.

66 A) M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Comm.* **2007**, 2521-2523; b) M. Bielawski, M. Zhu, B. Olofsson, *Adv. Synth. Cat.* **2007**, 349, 2610-2618.

Une année plus tard, une version alternative présentée par les mêmes auteurs utilise de l'acide tosylique (*p*-toluènesulfonique, TsOH) au lieu du TfOH, permettant la synthèse de sels de diaryliodonium symétriques avec des groupements fortement donneurs. L'anion est un tosylate ou après un échange d'anion découlant d'un traitement au TfOH, un triflate (figure 1.49).⁶⁷ Ce système avec TsOH est également applicable à partir du diiode et d'un excès d'arène.

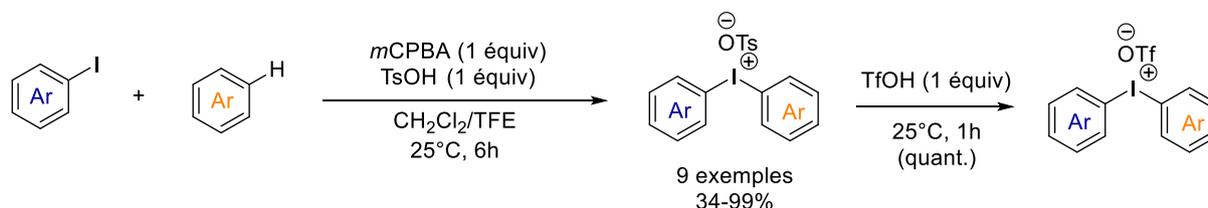


Figure 1. 49 : Synthèse de sels de diaryliodonium TsOH dans les conditions du groupe d'Olofsson.

En termes de mécanisme, l'aryle iodé est oxydé en présence d'un acide fort HX pour former l'iode hypervalent ArI(III)X_2 . Ce dernier peut être isolé ou utilisé *in-situ* pour une autre réaction telle que par exemple une substitution électrophile aromatique ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) de l'arène pour former le sel de diaryliodonium correspondant $\text{Ar}_2\text{I(III)X}$ (figure 1.50).

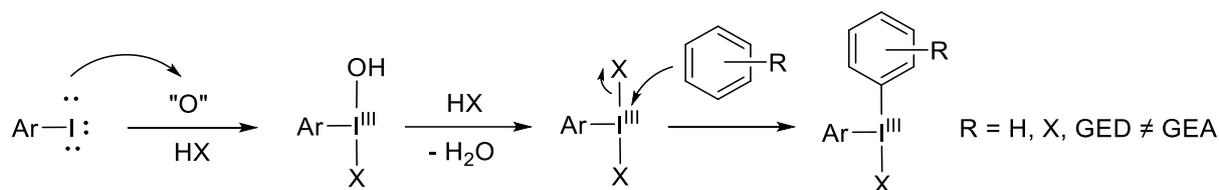


Figure 1. 50 : Mécanisme de formation d'un sel de diaryliodonium avec un aryle iodé, un arène, un oxydant et un acide fort.

Dans ce cas de figure seuls les arènes riches en électrons sont compatibles. Par ailleurs, les règles de la $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ s'appliquant, le sel de diaryliodonium *para* substitué sera l'unique isomère formé (ou grandement majoritaire devant le dérivé *ortho* substitué).

En 2008, Olofsson *et al.*, toujours en présence du *m*CPBA comme oxydant, échangent le TfOH par le trifluorure de bore étherate (BF₃.Et₂O) en utilisant des acides arylboroniques comme source d'aryle.⁶⁸ Des sels de diaryliodonium symétriques et dissymétriques sont synthétisés avec comme anion le tétrafluoroborate (BF₄) (figure 1.51).

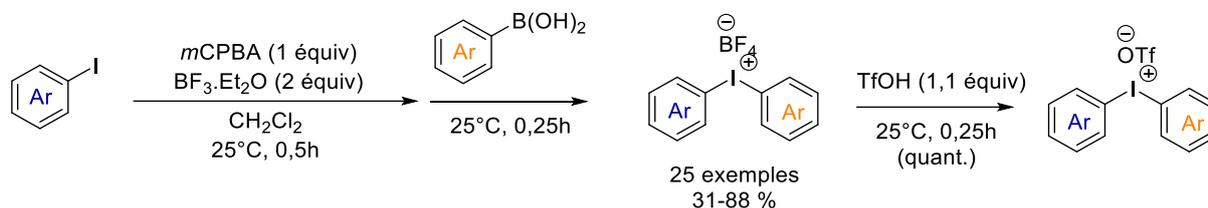


Figure 1. 51 : Synthèse de sels de diaryliodonium avec un aryle iodé, un acide arylboronique et les conditions du groupe d'Olofsson.

Le même groupe parviendra un an plus tard à utiliser l'urée-peroxyde d'hydrogène comme oxydant⁶⁹, mais aussi à synthétiser des sels de diaryliodonium dissymétriques avec des hétérocycles azotés sous forme protoné ou déprotoné.⁷⁰

Depuis les travaux d'Olofsson, d'autres groupes ont proposé des variations incluant par exemple l'utilisation de l'oxone comme oxydant,⁷¹ ou l'emploi de techniques de synthèse comme la chimie en flux⁷² ou l'électrochimie⁷³, avec comme résultat l'élargissement du panel de sels de diaryliodonium.

68 M. Bielawski, D. Aili, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 12, 4602-4607.

69 E. A. Merritt, J. Malmgren, F. J. Klinke, B. Olofsson, *Synlett*, **2009**, *14*, 2277-2280.

70 M. Bielawski, J. Malmgren, L. P. Pardo, Y. Wikmark, B. Olofsson, **2014**, *3*, 1, 19-22.

71 N. Soldatova, P. Postnikov, O. Kukurina, V. V. Zhdankin, A. Yishimura, T. Wirth, M. S. Yusubov, *Belstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 849-855

72 G. Laudadio, H. P. L. Gemoets, V. Hessel, T. Noël, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 22, 11735-11741.

73 M. Elsherbini, W. J. Moran, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4706-4711.

1.1.2.3 Applications synthétiques des sels de diaryliodonium dans le cadre de α -arylations

Les sels de diaryliodonium sont des agents arylants performants, capables de réagir d'un complexe de métal de transition (souvent avec du cuivre), ou sans ces derniers (cf partie 1.1.2.1, figure 1.45). Ce type de réactif a été engagé dans la formation de liaisons C-C, C-O, C-N, C-P, C-S, C-B, C-X ou C-C.⁷⁴ C'est ce dernier cas que nous traiterons dans le cadre de l' α -arylation de dérivés carbonylés avec les sels de diaryliodoniums.

1.1.2.3.1. α -arylation en l'absence de métal de transition

En 1960, Beringer *et al.* ont décrit pour la première fois l'utilisation des sels de diaryliodonium dans l' α -arylation de la dimédone (figure 1.52).⁷⁵ Suivront les années suivantes l'emploi de cette source d'aryles dans l' α -arylation de 1,3-dicétones,^{76a} de malonates^{76b}, d'esters, de β -cétocesters,^{76c} de cétones^{76d} ou encore d'un acide de meldrum.^{76e} Le *t*BuOH à reflux est utilisé comme solvant et le *t*BuONa ou *t*BuOK comme base.

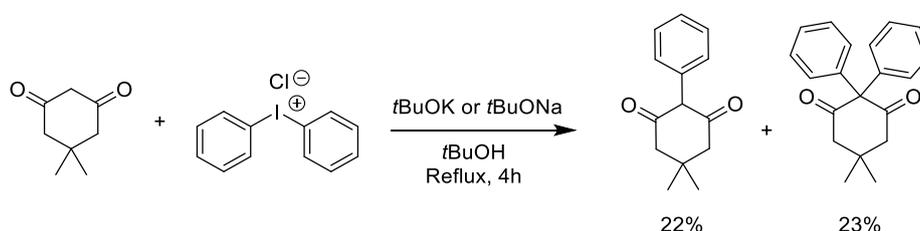


Figure 1. 52 : Première α -arylation de dimédone avec des sels de diaryliodonium, réalisée sans métal de transition.

Les auteurs ont remarqué que les espèces carbonylées non substituées en α sont plus favorable à une diarylation à une monoarylation. Ils ont également noté une chimiosélectivité intéressante, puisqu'en engageant le chlorure de (*p*-nitrophényl)phényliodonium, seul le *p*-nitrophényle (le plus électrodéficient) est transféré. Le groupe de Beringer a proposé un mécanisme radicalaire du fait de la présence d'un sous-produit diiodé, mais cette hypothèse sera plus tard remise en question.

74 Exemple de revue recensant différente formation de liaison C-C ou C-hétéroatome : K. Aradi, B. L ; Toth, G. L. Tolnai, Z. Novak, *Synlett*, **2016**, 27, 10, 1456-1485.

75 F. M. Beringer, P. S. Forgione, M. D. Yudis, *Tetrahedron*, **1960**, 8, 1-2, 49-63

76 a) F. M. Beringer, W. J. Daniel, S. A. Galton, G. Rudin, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 12, 4315-4318; b) F. M. Beringer, P. S. Forgione, *Tetrahedron*, **1963**, 19, 5, 739-748; c) F. M. Beringer, P. S. Forgione, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3, 714-717; d) F. M. Beringer, W. J. Daniel, S. A. Galton, G. Rudin, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 12, 4315-4318; e) Z. Chen, Y. Jin, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 18, 4115-4117.

En 1999, Oh et ses collaborateurs ont rapporté l' α -arylation de malonates en opérant dans des conditions plus douces (à température ambiante en présence de NaH comme base dans le DMF).⁷⁷ Ils n'ont pas observé le sous-produit déiodé (figure 1.53) et le mécanisme qu'ils ont proposé est une addition-élimination.

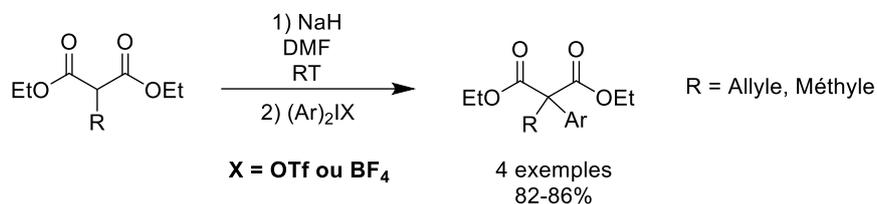
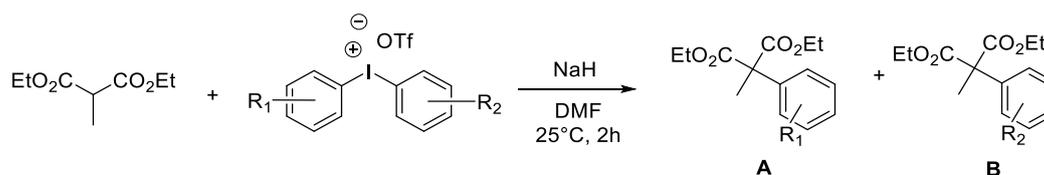


Figure 1. 53 : α -arylation de malonates avec des sels de diaryliodonium, réalisée sans métal de transition.

Comme dans les travaux du groupe de Beringer, ils ont observé également le transfert de l'aryle le plus électro déficient. Par ailleurs la chimiosélectivité augmente lorsque la différence d'électrodéficiency entre les deux aryles du sel de diaryliodonium s'accroît (tableau 1.1).



R ₁	R ₂	Rendement de A (%)	Rendement de B (%)
H	<i>p</i> -Me	68	22
H	<i>p</i> -OMe	74	6
<i>p</i> -Me	<i>p</i> -OMe	74	8
<i>p</i> -Me	2,4,6-(OMe) ₃	90	0

Tableau 1. 1 : Différence de chimiosélectivité selon le sel de diaryliodonium dissymétrique employé.

En 2003, le groupe de Ochiai a également écarté l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire puisque l'expérience avec un (*o*-allyloxyphényl)phényliodonium tétrafluoroborate n'engendre aucune cyclisation (figure 1.54).⁷⁸

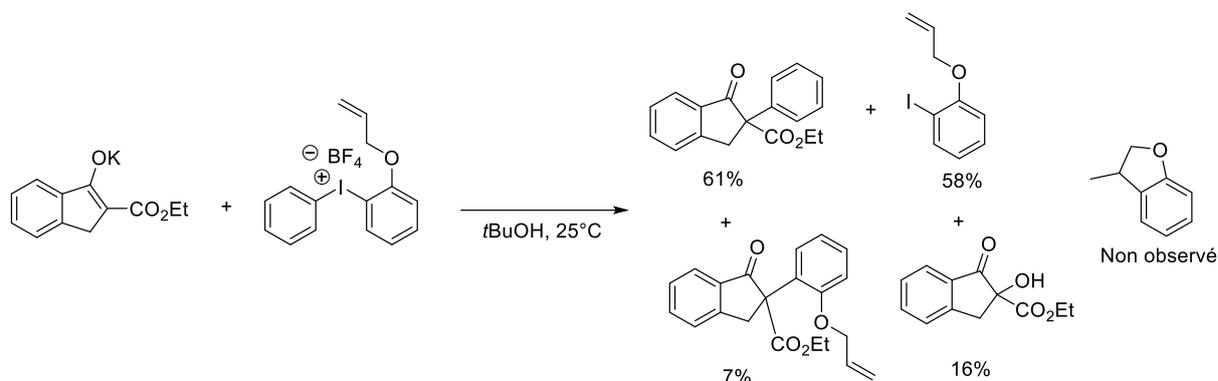


Figure 1. 54 : Expérience réalisée par le groupe de Ochiai avec un groupement piègeur de radicaux.

En 2010, Olofsson *et al.* ont décrit une étude mécanistique poussée sur les α -arylations d'espèces carbonylées avec les sels de diaryliodoniums (figure 1.55).⁷⁹ Ils ont remarqué qu'une induction de chiralité par un catalyseur de transfert de phases (PTC) ou par un contre-anion du sel du diaryliodonium chiral ne permettait pas d'obtenir de réaction énantiosélective. Dans le cadre d'une étude par calculs DFT, deux types de couplage de l'énolate par le sel de diaryliodonium ont été envisagés (liaison C-C ou C-O). Les deux intermédiaires possibles étant neutres, l'induction chirale par le PTC est impossible. Par ailleurs, ces deux formes sont en équilibre, ce qui fait perdre une induction chirale éventuellement obtenue lors de la formation de la forme C-liée. Concernant l'étape finale pour obtenir le produit, la forme C-liée doit effectuer un réarrangement [1,3] alors que la forme O-liée subit un réarrangement [2,3] a priori plus favorable.

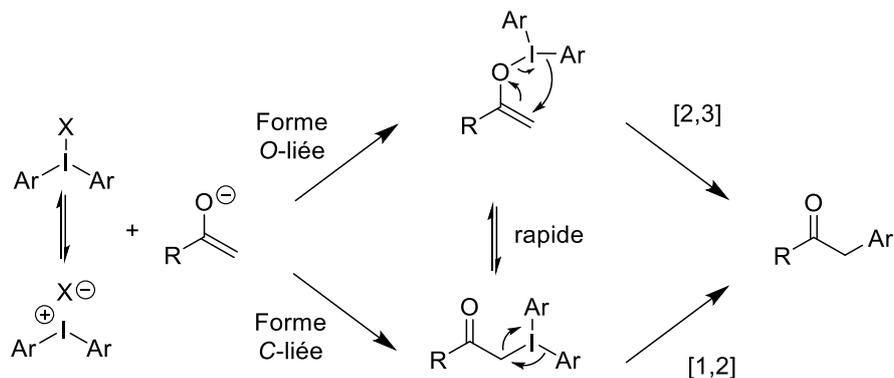
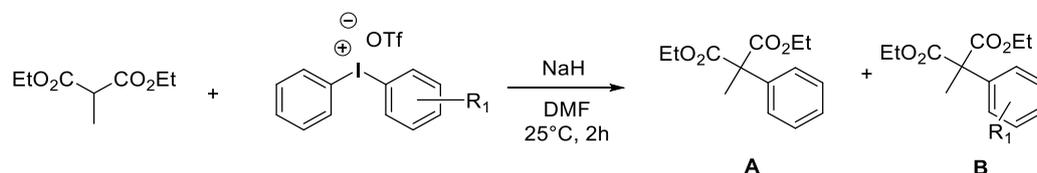


Figure 1. 55 : Mécanisme de la réaction entre un énolate et un sel de diaryliodonium.

78 M. Ochiai, Y. Kitagawa, M. Toyonari, *ARKIVOC*, **2003**, vi, 43-48.

79 P-O Norrby, T. B. Petersen, M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 8251 – 8254.

3 ans plus tard, le même groupe a réalisé une étude à partir des sels de diaryliodonium dissymétriques.⁸⁰ Le transfert de l'aryle le plus électrodéficient est de nouveau observée, mais il se juxtapose à un effet stérique qui influe également la chimiosélectivité (table 1.2). Ainsi, lorsque qu'un triflate de (*o*-méthylphényl)phényliodonium est engagé dans la réaction, la sélectivité observé est plus importante qu'avec un (*p*-méthylphényl)phényliodonium. Cette observation est appelée « l'effet anti ortho ».



R ₁	Ratio A/B	Rendement de A+B (%)
<i>p</i> -Me	3.3/1	54
<i>o</i> -Me	11.1/1	64
<i>o,o</i> -(Me) ₂	seulement A	26
<i>p</i> -OMe	13/1	36
<i>o,m</i> -(OMe) ₂	seulement A	57

Tableau 1. 2 : Exemples de différence de chimiosélectivité observée à partir de sels de diaryliodonium dissymétriques.

Les rendements sont plus faibles à partir des sels de diaryliodonium dissymétriques comportant des substituants *ortho* qu'à partir de la même catégorie de sels de diaryliodonium symétriques. Cela peut provenir d'un échange d'aryles opérant *in-situ*. Les auteurs ont en effet noté lors d'une expérience mettant en jeu un malonate et un triflate de (*o,m*-diméthoxyphényl)phényliodonium, la formation d'un mélange de sels de diaryliodonium symétriques : le triflate de diphenyliodonium et le triflate de di(*o,m*-diméthoxyphényl)iodonium.

Depuis ces études, de nombreux méthylènes activés ont été engagés comme substrats lors d'une α -arylation impliquant des sels de diaryliodonium (figure 1.56)^{81a-f}

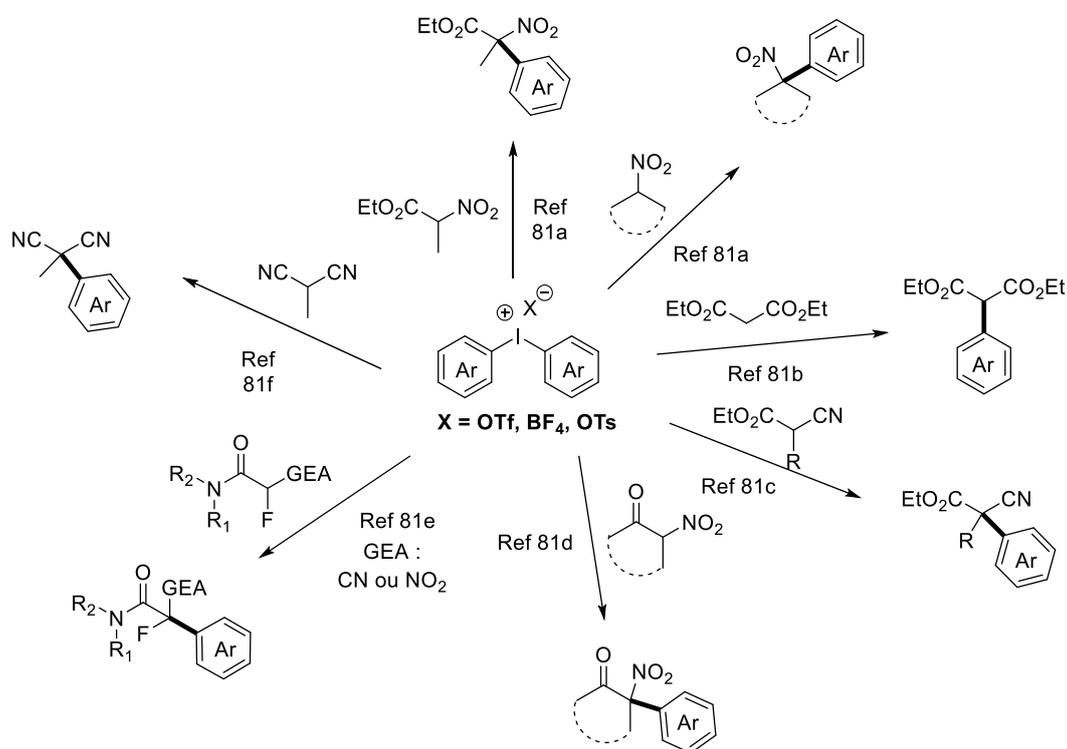


Figure 1. 56 : Exemples d' α -arylation de méthylènes activés avec des sels de diaryliodonium sans métal de transition.

Parmi ces exemples, on peut noter que les α -nitrocétones ont été utilisées dans une synthèse de la Tilétamine, un anesthésique (figure 1.57).^{81d}

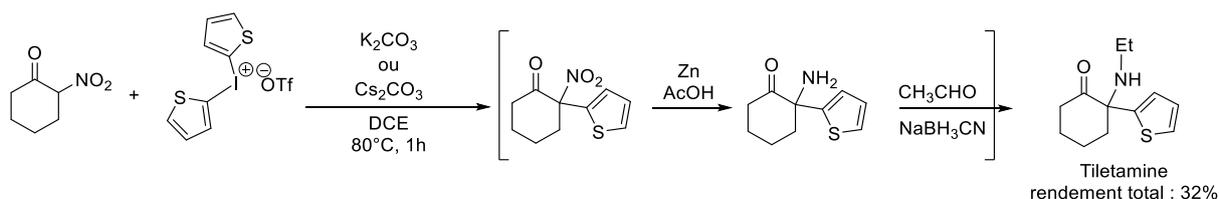


Figure 1. 57 : Synthèse de la Tilétamine par α -arylation avec un sel de thiophényliodonium.

81 a) C. Dey, E. Lindstedt, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 18, 4554-4557; b) A. Monastyrskiy, N. K. Namelikonda, R. Manetsch, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5, 2513-2520 c) X. Qian, J. Han, L. Wang, *Adv. Synt. Catal.* **2016**, *358*, 6, 940-946 ; d) Y. An, X-M. Zhang, Z-Y. Li, W-H. Xiong, R-D. Yu, F-M. Zhang, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 119-122; e) M. K. Zaheer, E. Gupta, R. Kant, K. Mohanan, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 153-156; f) J. Han, X. Qian, B. Xu, L. Wang, *Synlett*, **2017**, *28*, 16, 2139-2142.

Des sels diaryliodonium dissymétriques ont été également exploités dans les α -arylations pour introduire des groupements peu fréquents tels que des groupements esters de pinacols boroniques (figure 1.58A)^{82a}, un diazirine (figure 1.58B)^{82b}, un pentafluorophényle (figure 1.58C)^{82c} ou encore pentafluorosulfanyle (figure 1.58C).^{82d}

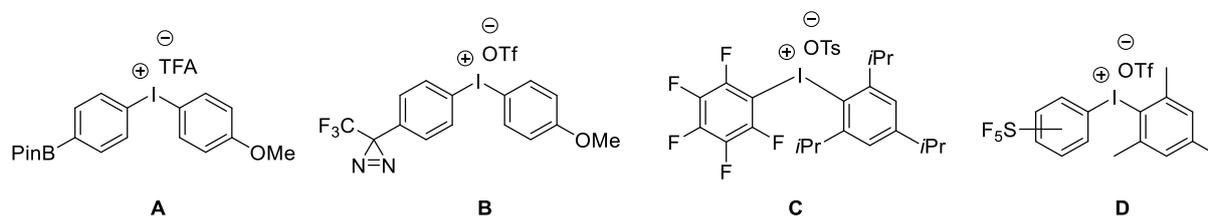


Figure 1. 58 : Exemples de sels de diaryliodoniums dissymétrique pouvant introduire des groupements exotiques.

Alors que classiquement, l' α -arylation se fait à partir de méthylènes activés en présence d'une base, Koser et ses collaborateurs ont décrit en 1991 l' α -arylation d'éthers d'énol silylés avec la seule présence de fluorures de diaryliodonium (figure 1.59).⁸³ Ce résultat, sera confirmé par Gaunt en 2014, qui montrera que l' α -arylation d' α -cyanoesters par un sel de diaryliodonium en absence de base est possible via une activation par des fluorures provenant d'un fluorure de diaryliodonium ou d'un additif fluoré.⁸⁴ En 2020, Szabo *et al.* ont également décrit l' α -arylation de cétones difluorées en utilisant des dérivés silylés.⁸⁵

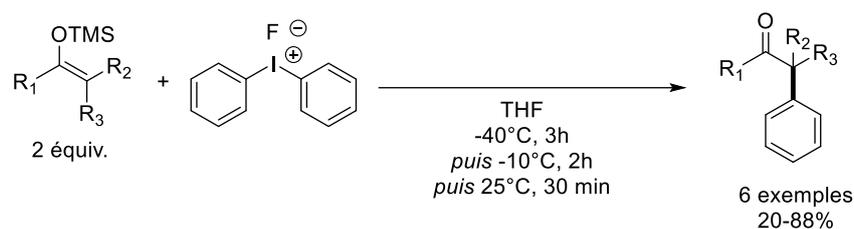


Figure 1. 59 : Première α -arylation réalisée sans base à partir des sels de diaryliodoniums fluorés et d'éthers d'énol silylés.

82 a) M. Ito, I. Itani, Y. Toyoda, K. Morimoto, T. Dohi, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 50, 12555-12558; b) P. Y. Savenchenkov, X. Zhang, D. C. Chiara, D. S. Stewart, R. Ge, X. Zhou, D. E. Raines, J. B. Cohen, S. A. Forman, K. W. Miller, K. S. Bruzik, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 14, 6554-6565; c) K. Matsuzaki, K. Okuyama, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, *ChemistryOpen*, **2014**, *3*, 6, 233-237; d) K. Matsuzaki, K. Okuyama, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Saito, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 12, 3038-3041

83 K. Chen, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 20, 5764-5767.

84 L. Chan, A. McNally, Q. Y. Toh, A. Mendoza, M. J. Gaunt, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 2, 1277-1281.

85 X. Jiang, D. Meyer, D. Baran, M. A. Cortes Gonzalez, K. J. Szabo, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13, 8311-8319.

1.1.2.3.2. L' α -arylation catalysée par des sels de cuivre

En 1956, Beringer et ses collaborateurs avaient découvert que les sels de diaryliodoniums se dégradent rapidement en présence de sels de cuivre.^{86,87} En 1997, Stang *et al.* rapportent que pour une α -arylation de cétones, le rendement est meilleur avec un énolate de cuivre qu'un énolate au lithium.⁸⁸

En 2008, le groupe de Gaunt a décrit le premier exemple d'arylation de nucléophiles (les indoles) impliquant des sels de diaryliodonium et une catalyse au cuivre (figure 1.60).⁸⁹ Inspiré par d'anciens travaux jouant sur les effets stériques pour favoriser le transfert d'un aryle plutôt que l'autre (cf partie 1.1.2.3.1), ils réalisent l'arylation en C3 des indoles avec une chimiosélectivité totale à partir de sels d'aryl(2,4,6-triisopropylphényl)iodonium, et appliquent la méthode à la synthèse de la dictyodendrin B.⁹⁰

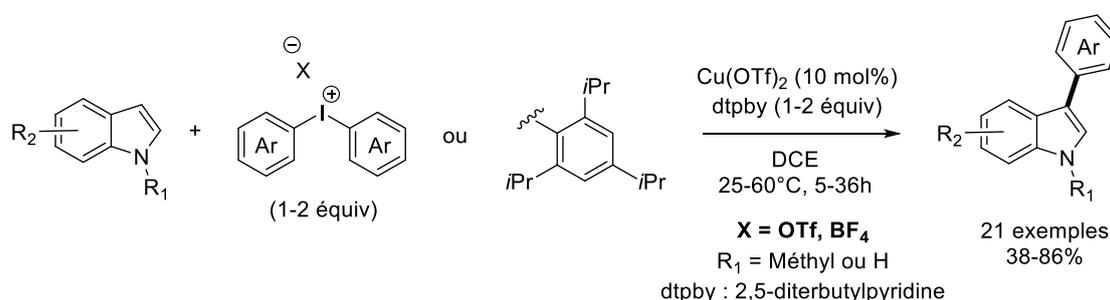


Figure 1. 60 : Première fonctionnalisation C-H d'indoles avec des sels de diaryliodonium catalysée par un sel de cuivre.

86 F. M. Beringer, E. J. Geering, I. Kuntz, M. Mausner, *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 141-150.

87 Autre exemple attestant la dégradation des sels de diaryliodonium avec des sels de cuivre : a) M. C. Caserio, D. L. Glusker, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 336-342; b) T. P. Lockhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1940-1946.

88 J. H. Ryan, P. J. Stang, *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 38, 5061-5064.

89 R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 26, 8172-8174.

90 A. K. Pitts, F. O'Hara, R. H. Snell, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 18, 5451-5455.

Ils proposent qu'un Cu(I) se forme tout d'abord par réduction du Cu(II) par l'indole. L'addition oxydante du sel de diaryliodonium sur le Cu(I) génère alors un aryle-Cu(III) **(A)** très électrophile, qui est sujet à l'attaque nucléophile de l'indole pour former le complexe **(B)** (figure 1.61). Après une ré aromatisation de l'indole (complexe **(C)**), une élimination réductrice se produit conduisant au produit arylé ainsi qu'à la régénération du Cu(I). Ce mécanisme sera la référence pour toutes les réactions d'arylation catalysées au cuivre impliquant des sels de diaryliodonium, pour lesquelles l'indole est remplacé par un autre nucléophile.

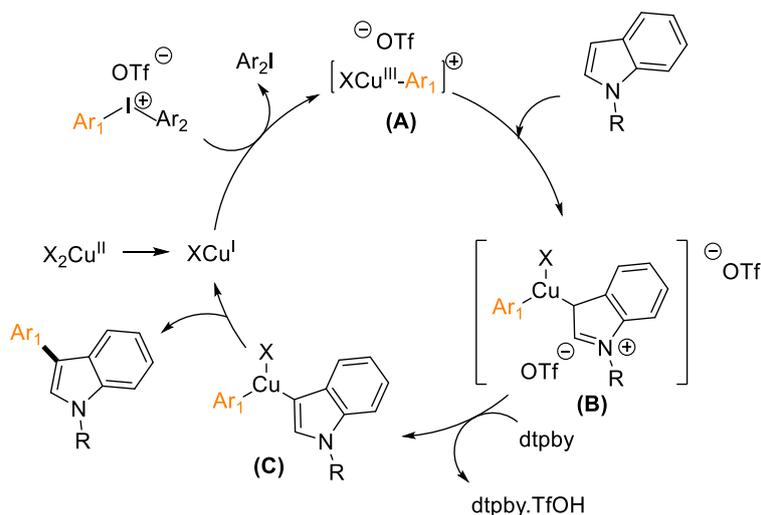


Figure 1. 61 : Proposition de mécanisme par l'arylation de l'indole à partir de sels de diaryliodonium et d'une catalyse au cuivre.

C'est en 2011 que la catalyse au cuivre avec des sels de diaryliodoniums a été appliquée à l' α -arylation de composés carbonylés. Le groupe de MacMillan a décrit une α -arylation énantiosélective d'aldéhyde associant une organocatalyse et une catalyse au cuivre avec comme source d'aryle les sels de diaryliodonium (figure 1.62).⁹¹ La première étape consiste à former *in-situ* une énamine en présence d'une amine chirale qui interviendra dans l'attaque nucléophile sur le Cu(III). Ce procédé sera notamment engagé dans la synthèse du (S)-kétoprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien.

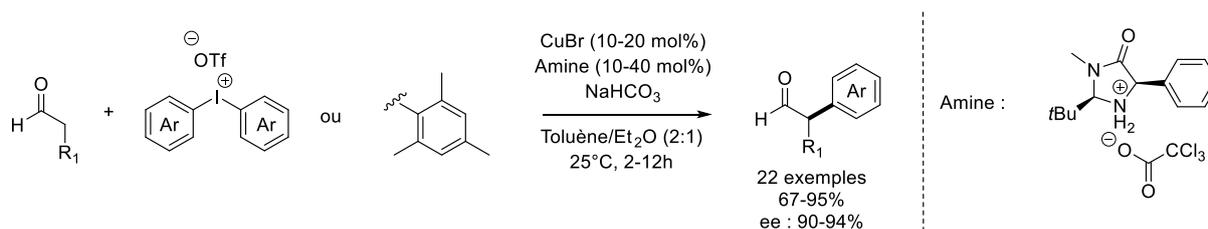


Figure 1. 62 : Première α -arylation énantiosélective de dérivé carbonylé utilisant la catalyse au cuivre et les sels de diaryliodonium.

91 A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12, 4260-4263.

La même année, le groupe de Gaunt et MacMillan ont rapporté simultanément des conditions similaire d' α -arylation énantiosélective de dérivés N-acyloxazolidones et de lactones, utilisées sous leurs formes éthers d'énol silylés (figure 1.63).⁹² Alors que l'induction de chiralité avec les sels de diaryliodonium semblait difficile à obtenir (cf partie 1.1.2.3.1), la présence d'un catalyseur de cuivre avec un ligand chiral de type bisoxazolidine (PhBOX, LM9) leurs permettait d'obtenir un carbone asymétrique tertiaire.

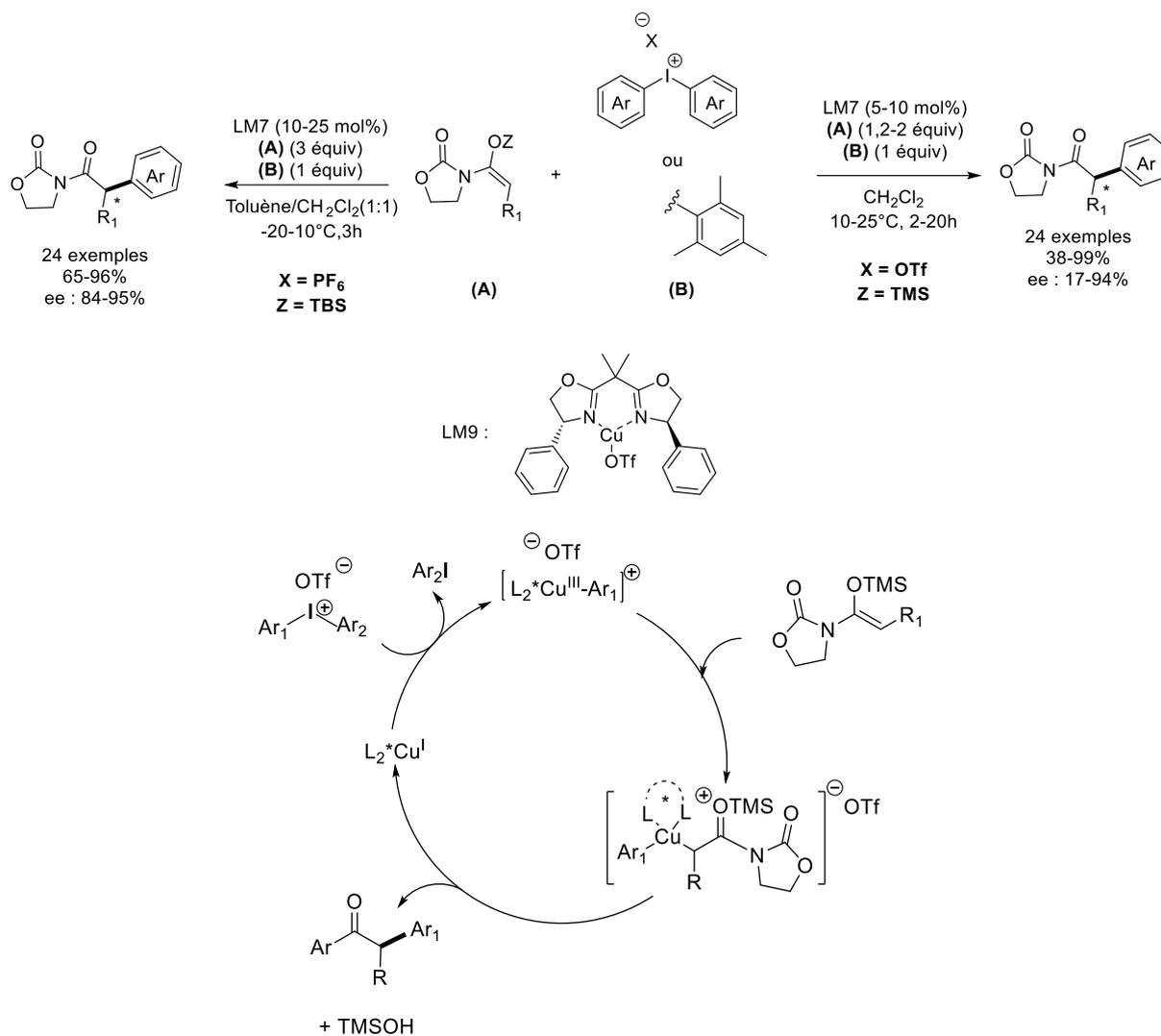


Figure 1. 63 : α -arylation énantiosélective de dérivé N-acyloxazolidinone utilisant la catalyse au cuivre avec un ligand chiral et des sels de diaryliodonium.

92 a) J. S. Harvey, S. P. Simonovich, C. R. Jamison, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 35, 13782-13785; b) A. Bigot, A. E. Williamson, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 35, 13778-13781.

En 2013, Pannecoucke, Gillaizeau et collaborateurs utiliseront la catalyse au cuivre et des sels de diaryliodonium pour réaliser l' α -arylation d'énamides cycliques.⁹³ Ces résultats seront suivis un an plus tard par le groupe de Kesavan qui a décrit l' α -arylation d'énamides dérivés de cétones (cf partie 1.1.1.2.3, figure 1.41).⁵⁶ En 2016, Zhang et al. ont décrit une séquence enchaînant one-pot une addition de Michael et une α -arylation de cétones α,β -insaturées (figure 1.64). La première étape fait appel à des organocuprates et l'énolate qui en découle est alors engagé dans la réaction d' α -arylation en présence d'un catalyseur au cuivre et de sels de diaryliodonium.⁹⁴

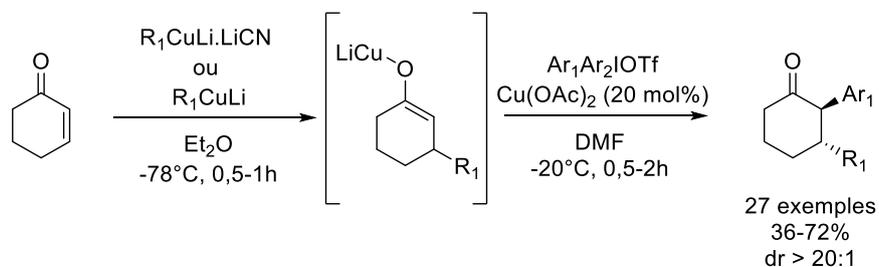


Figure 1. 64 : Addition de Michael suivi d'une α -arylation avec des sels de diaryliodonium, en présence d'organocuprates et d'un catalyseur au cuivre.

93 N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2, 278-281.

94 J-L. Pan, T. Chen, Z-Q. Zhang, Y-F. Li, X-M. Zhang, F-M. Zhang, *Chem. Comm.* **2016**, 52, 2382-2385.

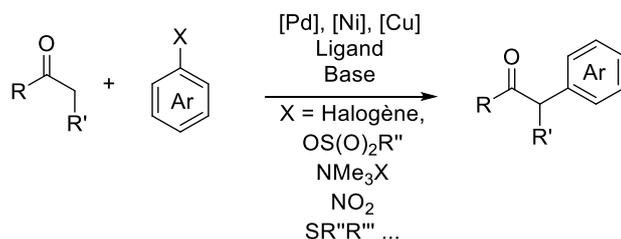
1.1.3. Conclusion de l'état de l'art

D'un point de vue générale, les α -arylations de cétones ont été essentiellement développées à l'aide de catalyseurs au palladium et au nickel (figure 1.65a). Le cuivre, moins toxique et moins coûteux que ces métaux, s'est déjà montré capable d'effectuer des α -arylations de cétones mais seulement sur des substrats spécifiques.

Les sels de diaryliodoniums sont des substrats largement décrits dans des procédés d' α -arylation en l'absence de catalyseur de métal de transition, mais dans la plupart des cas les substrats sont des méthylènes activés et sont soumis à une forte probabilité de diarylation importante. Les travaux du groupe de Mac Millan et Gaunt ont montrés le potentiel de la catalyse au cuivre avec les sels de diaryliodoniums dans un procédé d' α -arylation (figure 1.63). Leurs méthodes présentent cependant un certains de limitations parmi lesquelles l'utilisation de substrats spécifique. Pendant la préparation de ce projet, une α -arylation énantiosélective de cétones utilisant les éthers d'énol silylés, les sels de diaryliodoniums et une catalyse au cuivre a été décrite par le groupe d'Orlandi.⁹⁵ Ils s'intéressent à la version énantiosélective de cette réaction, et utilisent comme Gaunt et Mac Millan, des ligands chiraux.

Pour notre part, nous avons tenté de mettre au point une réaction du même genre mais opérant dans des conditions simples, et à plus large spectre en termes de substrat (figure 1.65b).

a) Travaux précédent :



b) Ce travail :

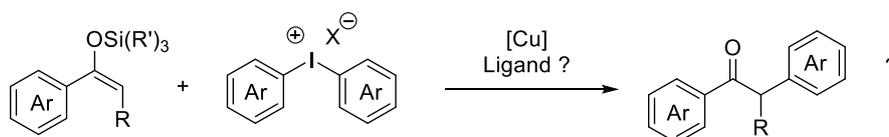


Figure 1. 65 : Etat de l'art de l' α -arylation de cétones aromatiques catalysée par des métaux de transitions et de l'utilisation des sels de diaryliodonium dans ce procédé.

⁹⁵ M. Escudero-Casao, G. Licini, M. Orlandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9, 3289-3294

1.2. Résultats expérimentaux

1.2.1 Essais préliminaires

Afin d'étudier l' α -arylation de cétones aromatiques par des sels de diaryliodonium par catalyse au cuivre, nous avons choisi comme substrats modèles l'éther d'énol triméthylsilylé de la 1-phényléthanone (acétophénone) **1a**, et le triflate de diphenyliodonium **2a** (figure 1.66).

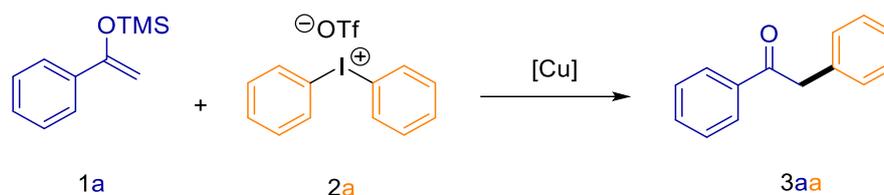


Figure 1. 66 : α -arylation de **1a** par **2a** par catalyse au cuivre.

Pour les premiers essais, nous avons opté pour un excès de **1a** (3 équivalents) par rapport à **2a** (1 équivalent). Le catalyseur est l'acétate de cuivre (II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) utilisé à hauteur de 10 mol% en présence de phénanthroline (ratio 1/1 avec le cuivre), un ligand classique pour les couplages au cuivre. Les solvants chlorés étant classiquement utilisés pour les réactions faisant appel aux sels de diaryliodonium en présence de catalyseurs au cuivre (cf partie 1.1.2.3.2), le dichlorométhane anhydre a été le premier solvant testé. Avec une dilution 0,5 M basée sur **2a**, la réaction réalisée sous atmosphère inerte pendant 16 heures à 25°C, a permis d'obtenir un rendement RMN de 55% de **3aa** (figure 1.67). Les sous-produits observés en GC/MS après réaction sont notamment la cétone désilylée **4a** et la molécule résultant de la condensation de cette dernière avec l'éther d'énol silylé **5a**.

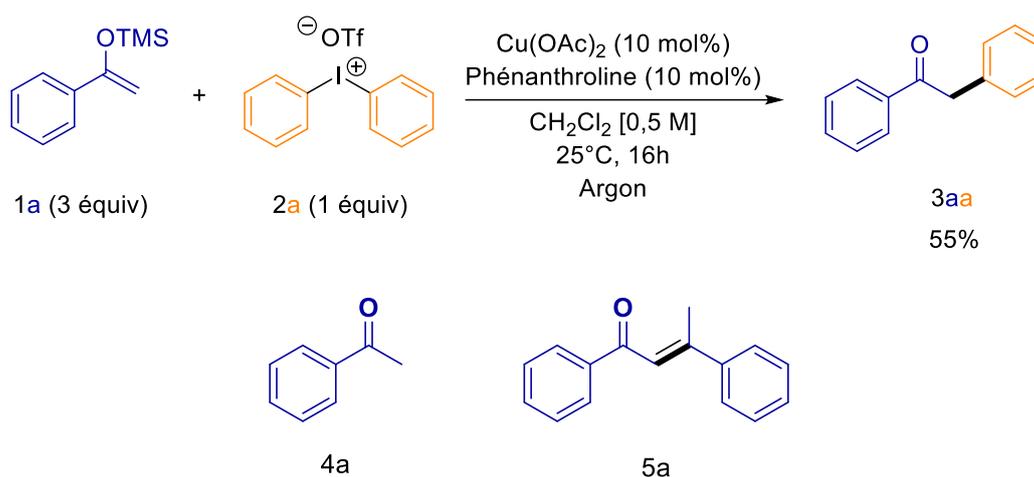


Figure 1. 67 : Essai préliminaire d'une α -arylation de **1a** avec **2a** catalysée au cuivre.

Motivé par ce résultat, nous avons testé différents solvants, chlorés et non chlorés (tableau 1.3). Le DCE conduit à des résultats similaires au dichlorométhane (entrée 2), contrairement aux solvants non chlorés qui donnent des rendements faibles (dioxane ou méthyle isobutyle cétone) ou nuls (DMF, MeCN, toluène, DMSO).

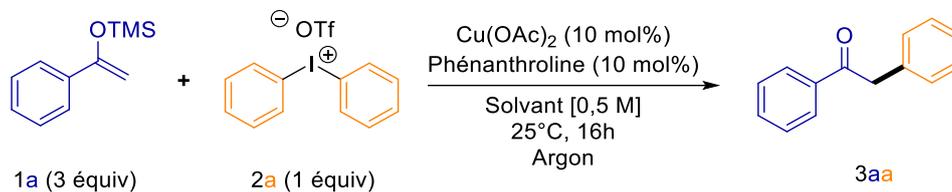


Tableau 1. 3 : Variation de la nature du solvant

Entrée ^[a]	Solvant	Rendements (%) ^[b] de 3aa
1	CH ₂ Cl ₂	55
2	DCE	53
3	Dioxane	25
4	MIBC ^[c]	12
5	MeCN, DMF	<2
6	DMSO, Toluène	0

a) Conditions de réaction : **1a** (0,75 mmol), **2a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (0,025 mmol), phénanthroline (0,025 mmol) et le solvant (0,5 mL) à 25°C pendant 16h; b) rendement RMN ; c) méthyl isobutyl cétone.

Nous avons par la suite optimisé la température réactionnelle (tableau 1.4). Afin d'éviter des conditions à reflux dans le réacteur, le DCE a été choisi pour son point d'ébullition (80°C pour le DCE contre 40°C pour le dichlorométhane). Les résultats indiquent qu'une hausse de la température permet d'augmenter le rendement de **3aa** avec un optimum à 70°C (entrée 3). Au-delà, le rendement chute brutalement (entrée 4).

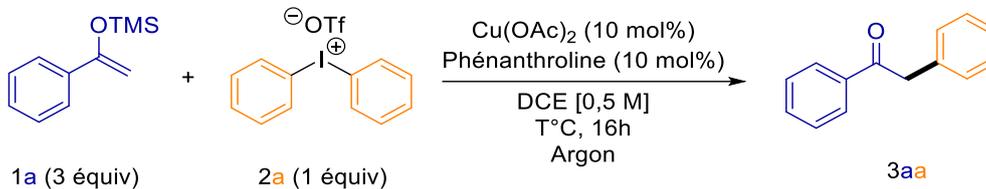


Tableau 1. 4 : Effet de la variation de la température réactionnelle

Entrée ^[a]	Température (en °C)	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	25	53
2	50	67
3	70	80
4	90	15

a) Conditions de réaction : **1a** (0,75 mmol), **2a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (0,025 mmol), phénanthroline (0,025 mmol) et DCE (0,5 mL) à la température indiquée pendant 16h; b) rendement RMN.

Nous avons ensuite examiné l'influence de la nature du ligand en conservant une température réactionnelle de 70°C (tableau 1.5). Différents ligands bidentés de type N,N (2,2-bipyridine, (S,S)-2,2'-Bis(4-benzyl-2-oxazoline)), O,O (acétylacétone) ou encore P,P (BINAP) ont été engagés, sans évolution positive du rendement. Finalement, l'expérience sans ligand (entrée 6) nous a permis d'atteindre un rendement similaire à celui en présence de 10 mol% de phénanthroline, et donc d'éviter l'utilisation de celui-ci pour la suite de l'étude.

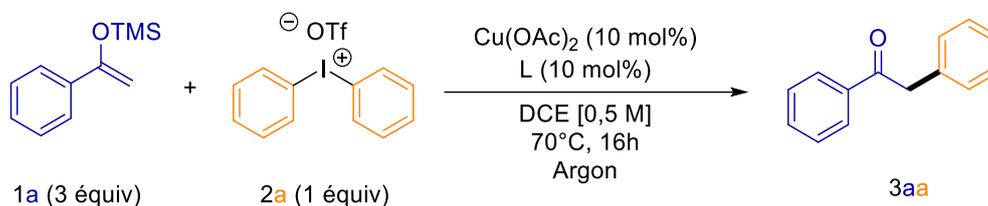
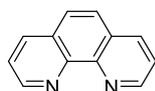


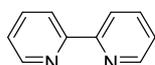
Tableau 1. 5 : Influence de la nature du ligand

Entrée ^[a]	Ligand	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	Phénanthroline	80
2	2,2-Bipyridine	37
3	(S,S)-2,2'-Bis(4-benzyl-2-oxazoline)	48
4	Acétylacétone	75
5	BINAP	80
6	Aucun	82

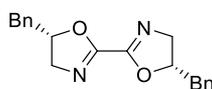
a) Conditions de réaction : **1a** (0,75 mmol), **2a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (0,025 mmol), le ligand (0,025 mmol) et DCE (0.5 mL) à 70°C pendant 16h; b) rendement RMN.



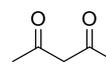
Phénanthroline



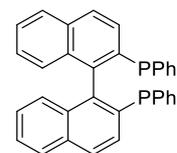
2,2-Bipyridine



(S,S)-2,2'-Bis(4-benzyl-2-oxazoline)



Acétylacétone



BINAP

Différentes sources de cuivre (I) et (II) ont ensuite été évaluées en absence de ligand (tableau 1.6). Pour ces deux degrés d'oxydation de cuivre, plusieurs essais se sont montrés positifs. Nous avons par ailleurs vérifié que la présence de cuivre était primordiale puisque l'expérience réalisée sans catalyseur ne permet d'obtenir le produit qu'à l'état de traces. La meilleure source de cuivre, et celle que nous retiendrons par la suite, est le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

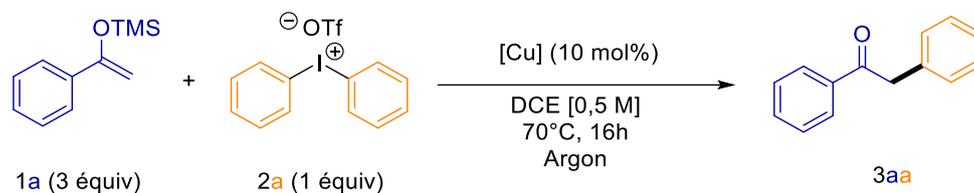


Tableau 1. 6 : Etude de l'influence de la source de cuivre.

Entrée ^[a]	Source de cuivre	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	82
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	75
3	CuCl_2	58
4	CuI	76
5	CuBr	74
6	CuCl	62
7	CuOTf.Toluène	22
8	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	46
9	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$	39
10	$\text{Cu}_2\text{O}^{[c]}$	76
11	Aucun	Traces

a) Conditions de réaction : **1a** (0,75 mmol), **2a** (0,25 mmol), la source de cuivre (0,025 mmol) et DCE (0,5 mL) à 70°C pendant 16h ; b) rendement RMN ; c) 0,012 mmol de Cu_2O ont été utilisés.

Une dernière étude, couvrant plusieurs paramètres, a été entreprise (tableau 1.7). Nous avons d'abord constaté que réaliser la réaction sous air ambiant entraîne une chute de rendement (entrée 2). Nous avons aussi échangé le contre-anion triflate du diphényliodonium par un hexafluorophosphate, et cette opération s'est également traduite par une baisse du rendement (entrée 3). Par contre une réduction du temps de réaction à 2 heures et de la charge catalytique du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ à 0,5 mol% n'a pas modifié le rendement (entrées 5 et 6). Il est important de noter qu'une charge catalytique de seulement 0,05 mol% de catalyseur est suffisante pour obtenir un rendement raisonnable de 49% de **3aa** (entrée 8). Par ailleurs avec 0,5 mol% en catalyseur, une dilution plus importante (0.25 M) a permis d'obtenir des rendements similaires (entrée 9), alors qu'une dilution moins forte (1M) fait légèrement baisser celui-ci (entrée 10). Le dernier défi de cette étude paramétrique était de baisser le nombre d'équivalents de **1a** (3 équivalents). La diminution de moitié de la charge de **1a** (1,5 équivalents) induit seulement une légère baisse du rendement. Surprenamment, une diminution du temps de réaction à 30 minutes avec 1,5 équivalents de **1a** permet d'obtenir **3aa** avec un rendement brut de 84% de rendement brut et 80% après purification (entrée 12). Finalement, un rendement optimum a été obtenu avec 2,5 équivalents de **1a** après 30 minutes de réaction (entrée 15).

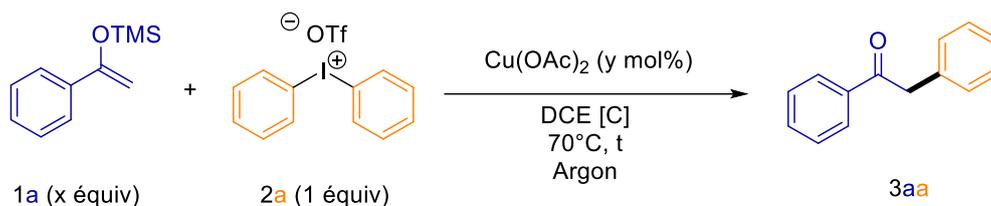


Tableau 1. 7 : Etude de l'influence du temps de réaction, charge catalytique, du nombre d'équivalents de **1a** et de la concentration.

Entrée ^[a]	x (équiv)	y (mol%)	t (en heures)	[C] (M)	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	3	10	16	0,5	82
2 ^[c]	3	10	16	0,5	60
3 ^[d]	3	10	16	0,5	73
4	3	10	2	0,5	75
5	3	5	2	0,5	84
6	3	0,5	2	0,5	84
7	3	0,25	2	0,5	42
8	3	0,05	2	0,5	49
9	3	0,5	2	0,25	85
10	3	0,5	2	1	72
11	1,5	0,5	2	0,5	70
12	1,5	0,5	0,5	0,5	84 (80) ^[e]
13	1	0,5	0,5	0,5	55
14	2	0,5	0,5	0,5	88
15	2,5	0,5	0,5	0,5	93
16	3	0,5	0,5	0,5	94

a) Conditions de réaction : **1a** (x équiv), **2a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (y mol%) et DCE (0,5 mL) à 70°C pendant le temps indiqué; b) rendement RMN ; c) sous air ambiant ; d) le contre anion est l'hexafluorophosphate ; e) rendement isolé.

Les conditions standards retenues pour la suite de l'étude seront basées sur l'utilisation de 1,5 équivalents de **1a**. Cependant des expériences avec 2,5 équivalents de **1a** ou ses dérivés seront réalisées pour les cas où les rendements seront faibles avec les conditions optimales.

Notre étude paramétrique a été réalisée avec **2a**, un sel de diaryliodonium symétrique **B1**, dont la synthèse implique un aryle iodé et l'arène nucléophile correspondant (cf partie 1.1.2.2, figure 1.47). Ce type de synthèse ne permet pas d'accéder à des sources d'aryles **B1** comportant un groupement électroattracteur. Il est toutefois possible de contourner cette limitation par l'utilisation d'un sel de diaryliodonium dissymétrique comportant un aryle très encombré rendant seulement le second aryle réactif. L'aryle encombré est alors « sacrifié » et l'un des groupements les plus utilisés dans ce type de stratégie est le groupement mésityle (2,4,6-triméthylphényle) correspondant aux sels de mésitylaryliodonium **B2** (figure 1.68). Ces derniers sont synthétisés à partir du mésitylène (1,3,5-triméthylbenzène), qui avec la présence de trois groupements inductifs donneurs est suffisamment nucléophile pour accéder à de nombreux sels de mésitylaryliodonium **B2**. De par la présence de deux groupements méthyles en position ortho sur le mesityle, ce groupement permet d'induire assez d'encombrement stérique pour favoriser le transfert de l'autre aryle du sel de mésitylaryliodonium **B2**.

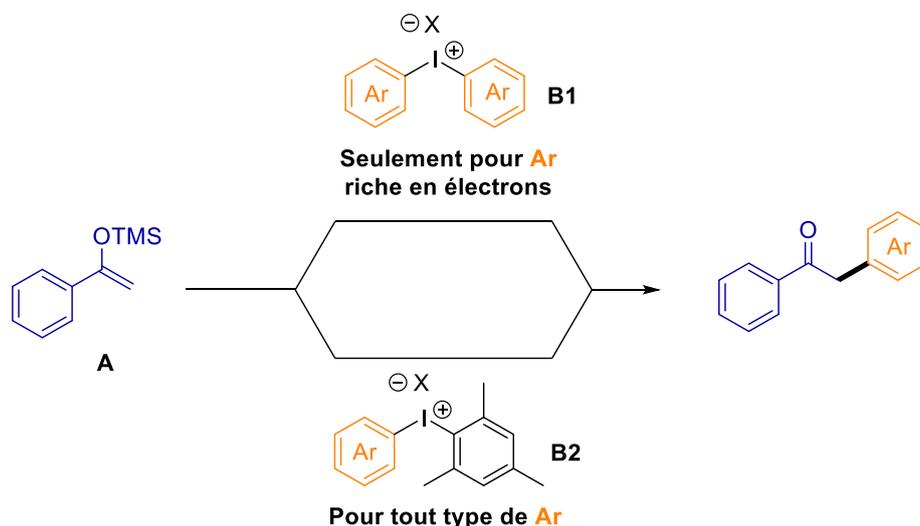


Figure 1. 68 : α -arylation en présence de deux types de sels de diaryliodonium symétriques et dissymétriques.

Une courte étude paramétrique a été alors effectuée avec le mésitylphenyliodonium triflate **2a'**. Alors que les conditions précédentes (tableau 1.8, entrée 12) en présence de **2a'** conduisent à un rendement de 73% de **3aa** (tableau 1.8, entrée 1), l'augmentation du nombre équivalent de **1a** à 2 équivalents permet d'obtenir des rendements similaires à ceux à partir de **2a** (entrée 2).

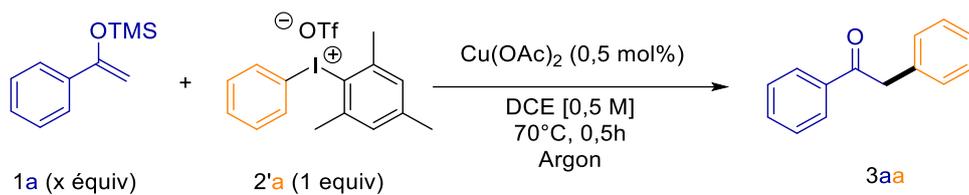


Tableau 1. 8 : Etude du nombre d'équivalents dans la réaction de **1a** avec **2'a**.

Entrée ^[a]	x (équiv)	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	1,5	73
2	2	83 (79) ^[c]
3	2,5	88

a) Conditions de réaction : **1a** (x équiv), **2'a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (0,0012 mmol) et DCE (0,5 mL) à 70°C pendant 0,5h; b) rendement RMN ; c) rendement isolé.

Sur le schéma ci-dessous sont reportées les conditions optimales découlant de l'étude d'optimisation réalisée à partir du diaryliodonium symétrique **2a** et dissymétrique **2'a** :

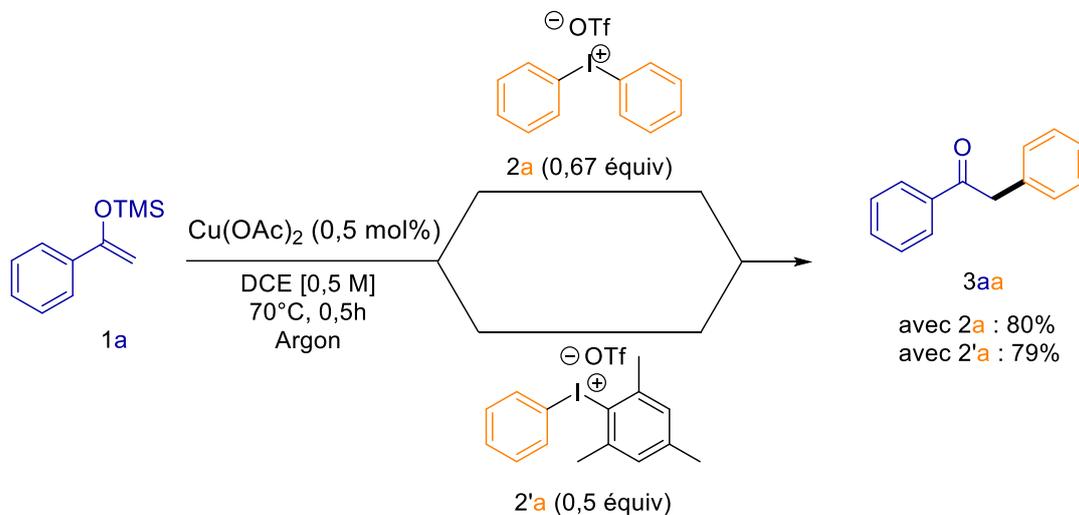


Figure 1. 69 : Conditions optimales pour les α -arylation en présence de **2a** et **2'a**.

1.2.2. Champ d'application de la méthode

Nous avons débuté l'étude du champ d'application de la méthode en testant divers sels de diaryliodonium symétriques **2x** et mésitylaryliodoniums **2x'** en présence de l'éther d'énol trimethylsilylé de la 1-phényléthanone **1a** comme partenaire (figure 1.70).

Dans un premier temps, une comparaison a été faite entre les sels de diaryliodonium symétriques et les sels de mésitylaryliodonium portant un même substituant et donc aboutissant au même produit (figure 1.70).

Alors que les produits d' α -arylation comportant des substituants *p*-chloro **3ab**, *p*-bromo **3ac** et *p*-méthyle **3ad** sont obtenus dans des rendements comparables (54-82%) à partir des deux types de sels de diaryliodonium **2b-2d** et **2'b'-2'd**, un résultat inattendu a été observé avec le produit portant un substituant *p*-fluoro **3ae**, puisque celui-ci a été observé uniquement à partir du sel de mésitylaryliodonium correspondant **2'e** (70%). L'absence de réactivité à partir du sel de diaryliodonium symétrique correspondant **2e** provient peut-être d'une trop grande désactivation du centre iodé par l'effet inductif attracteur des deux groupements *p*-fluoro.

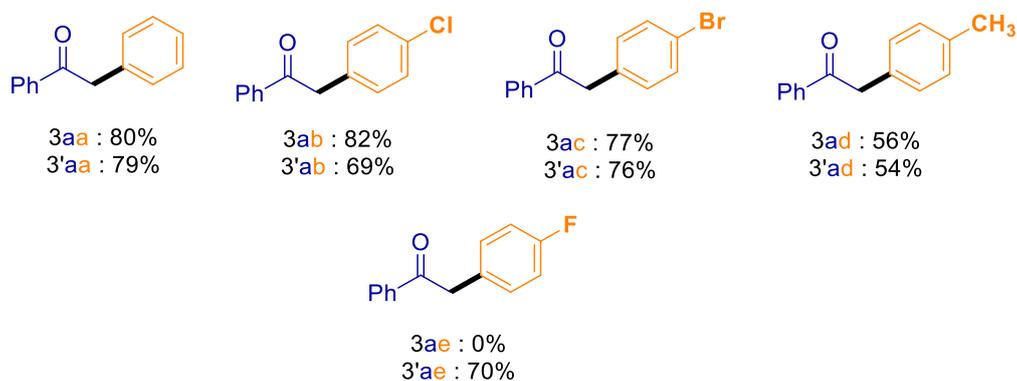


Figure 1. 70 : Comparaison de la réactivité des sels de diaryliodonium symétriques et des sels de mésitylaryliodonium.

Nous avons poursuivi l'étude en variant la nature des groupements aryles des sels de mésityliodonium (figure 1.71). En engageant dans les conditions optimales les sels de mésitylaryliodonium **2f** (*p*-CF₃), **2g** (*p*-CO₂Et), **2h** (*p*-C(O)Me) et **2i** (*p*-Ph), nous avons obtenu les produits correspondants **3af-3ai** avec des rendements modérés à bons (63-84%). L'utilisation de sels de mésitylaryliodonium présentant des substituants donneurs sur le noyau aromatique, **2j** (*m*-Me) et **2k** (*o*-Me), nous a permis de synthétiser les produits d' α -arylation correspondants **3aj** et **3ak** avec des résultats contrastés, attestant de la sensibilité de la méthode à la gêne stérique.

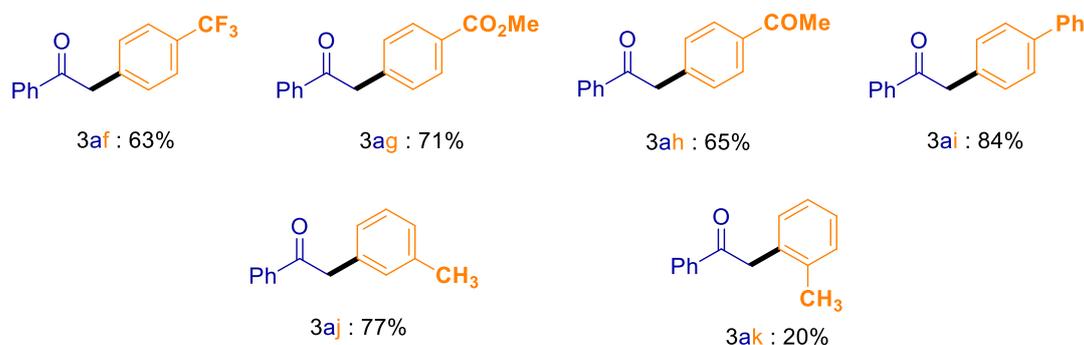


Figure 1. 71 : Variation des sels de mésitylaryliodonium.

Certains substituants ont rendu la méthode inefficace, même dans nos conditions optimales (figure 1.72). C'est le cas pour les sels de diaryliodonium portant des groupements mésomères fortement attracteurs tels que *p*-NO₂ (**2l**) et *p*-CN (**2m**). Les sels de diaryliodonium porteurs d'aryles trop encombrants de type méstyle (**2n**) et 1-naphtyle (**2o**) ne sont pas non plus compatibles avec notre méthode. L'hétérocycle 3-pyridyle (**2p**) a été testé sans succès, probablement en raison du pouvoir chélateur du groupement pyridyle.

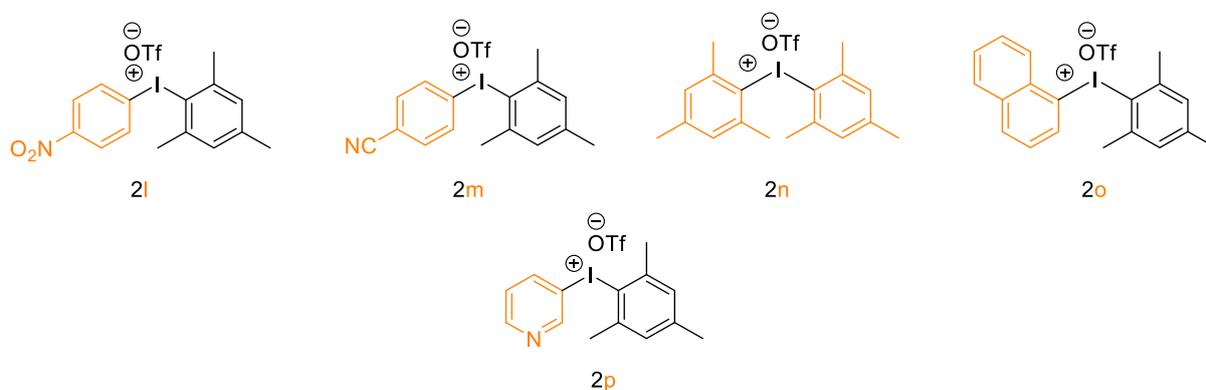
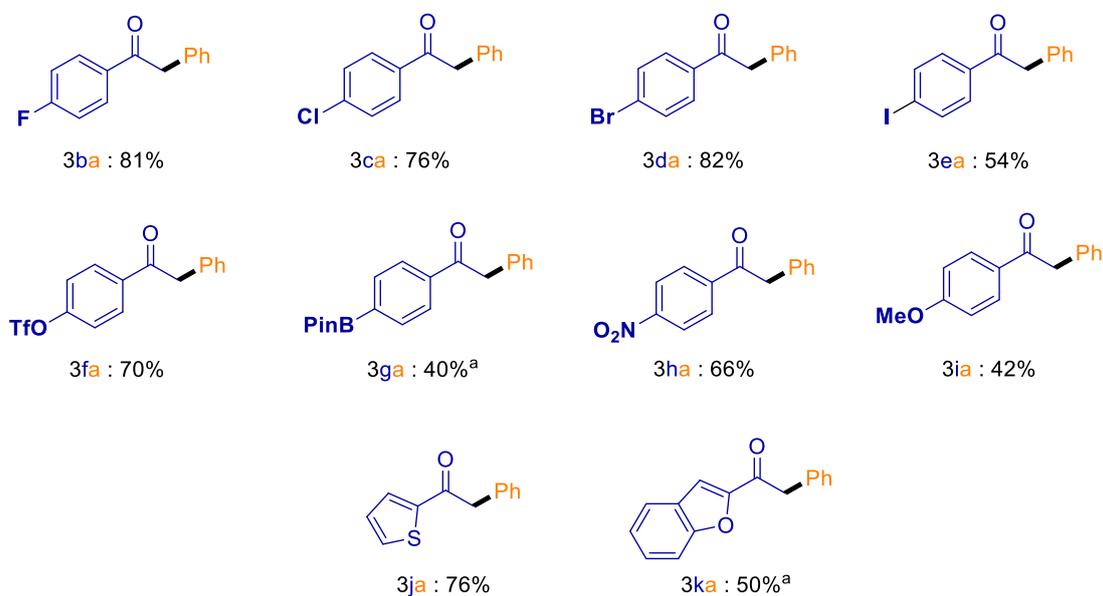


Figure 1. 72 : Les sels de diaryliodonium et de mésitylaryliodonium incompatibles avec la méthode.

Le champ d'application de la méthode a été étendu aux dérivés d'1-aryléthanone (sous leur forme d'éther d'énol triméthylsilylé), en présence du diphenyliodonium triflate **2a** (figure 1.73). Cette diversification a été effectuée avec 2,5 équivalents d'éther d'énol triméthylsilylé, car nous avons observé une baisse des rendements lors du changement des dérivés de cétone aromatique avec 1,5 équivalents. Les dérivés *para* halogénés **1b-1e** sont compatibles avec la méthode et conduisent aux produits correspondant **3ba-3ea** avec des rendements modérés à bons (54-82%). C'est notamment le cas pour le dérivé *p*-iodo **1e** à partir duquel aucun produit de déhalogénéation ou de couplage n'a été observé. Cette compatibilité d'un groupement iodo est plutôt rare dans une réaction d' α -arylation catalysée par des métaux de transition. Dans le même esprit nous avons été capable de faire réagir les dérivés *p*-OTf **1f** et *p*-B(Pin) **1g** sans dégradation ou réaction secondaire de ces groupements, et d'obtenir les produits **3fa** (70%) et **3ga** (rendement brut : 40%). Les éthers d'énols triméthylsilylés avec un groupement électroattracteur *p*-NO₂ **1h**, et un groupement électrodonneur *p*-OMe **1i**, ont été engagés et ont permis d'obtenir les produits **3ha** et **3ia** avec des rendements modérés (66% et 42% respectivement). Les dérivés hétérocycliques comportant un groupement 2-thiényle **1j** (76%) ou 2-benzofuryle **1k** (rendement brut : 50%) ont été testés avec succès.



a) Rendement brut.

Figure 1. 73 : Variation des éthers d'énol silylés.

Nous avons ensuite envisagé une protection temporaire d'un groupement nucléophile sur les 1-arylphényléthanones, et notamment sur celle portant un groupement phénol (**4l**) (figure 1.74). Ce dernier peut être protégé lors de la préparation de l'éther d'énol silylé, conduisant ainsi au composé di-triméthylsilylé **1l** en une étape. Après réaction avec **2a** et un traitement légèrement acide ($\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$) de celui-ci, le produit correspondant d' α -arylation **3la**, avec la fonction phénol déprotégée, est obtenu avec un rendement faible.

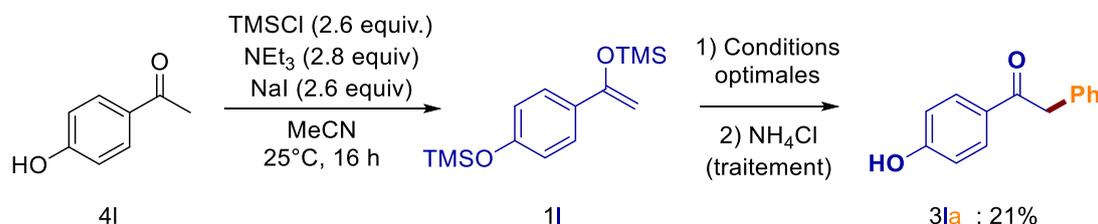


Figure 1. 74 : Stratégie de protection temporaire d'un groupement nucléophile.

Nous avons par la suite constaté que les groupements 2-pyridyle **1m** et 3-pyridyle **1n** n'ont pas été compatibles dans les conditions optimales avec **2a** (figure 1.75).



Figure 1. 75 : Les éthers d'énol silylés incompatibles.

Nous avons ensuite travaillé sur de plus grosses quantités (2,5 mmol au lieu de 0,25 mmol) et avons obtenu un bon rendement avec 2,5 équivalents de **1a** (tableau 9, entrée 2), aucune différence n'étant ainsi observée lors de la montée en échelle.

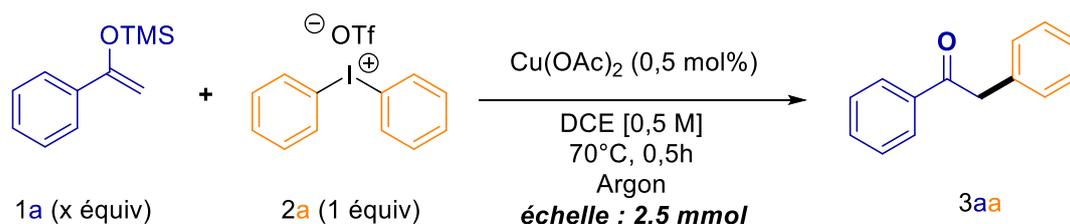


Tableau 1. 9 : Montée en échelle de la réaction entre **1a** et **2a** avec une catalyse au cuivre.

Entrée ^[a]	x (équiv)	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	1,5	60
2	2,5	86

a) Conditions de réaction : **1a** (X equiv), **2a** (2,5 mmol), Cu(OAc)_2 (0,012 mmol) et DCE (5 mL) à 70°C pendant 0,5h; b) rendement isolé.

Encouragés par le résultat de la stratégie de protection temporaire de groupement nucléophile, nous avons tenté de réaliser une synthèse courte de l'oxcarbazépine, un antiépileptique. En effet la synthèse la plus efficace connu de nos jours a été décrite par E. Dominguez *et al.* en 5 étapes à partir de la 1-(2'-aminophényl)éthanone **4o** : 1) protection du groupement -NH₂; 2) α -arylation catalysée au palladium ; 3) clivage de la protection du groupement -NH₂; 4) couplage de Buchwald-Hartwig ; 5) formation de la fonction urée (figure 1.76).⁹⁶

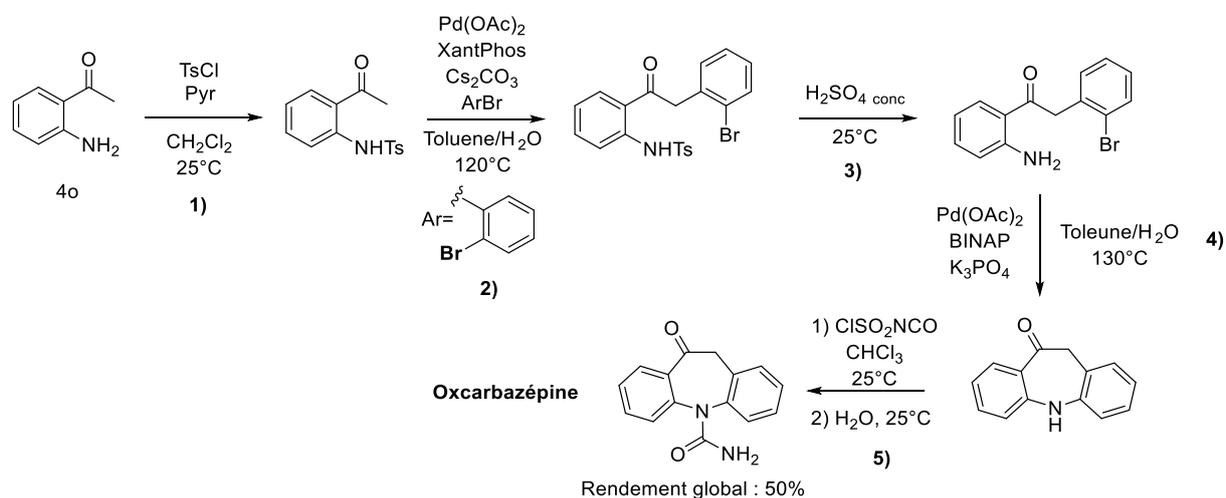


Figure 1. 76 : Synthèse de l'oxcarbazépine la plus efficace décrite à ce jour

Grâce à la stratégie de protection temporaire, on peut envisager la synthèse de l'oxcarbazépine en 4 étapes à partir du même synthons **4o** : 1) formation de l'éther d'énol silylé et protection du groupement -NH₂ (composé **1o**), 2) α -arylation via notre méthode avec **2q** et récupération du produit clivé **3oq**, 3) couplage entre le groupement aniline et l'aryle bromé, 4) formation de la fonction urée (figure 1.77).

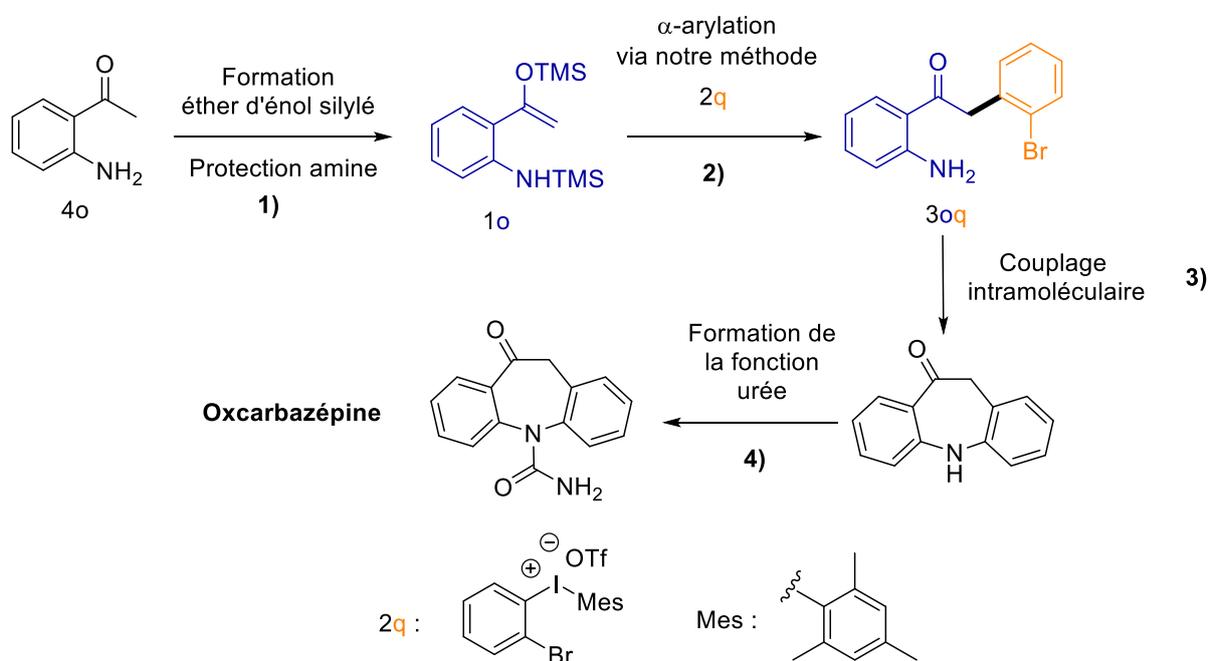


Figure 1. 77 : Proposition d'une stratégie pour la synthèse de l'oxcarbazépine.

Bien que nous soyons parvenus à synthétiser le composé **1o**, nous n'avons pas observé la formation du produit **3oq**, probablement en raison de la sensibilité de notre méthode à l'encombrement stérique (figure 1.78).

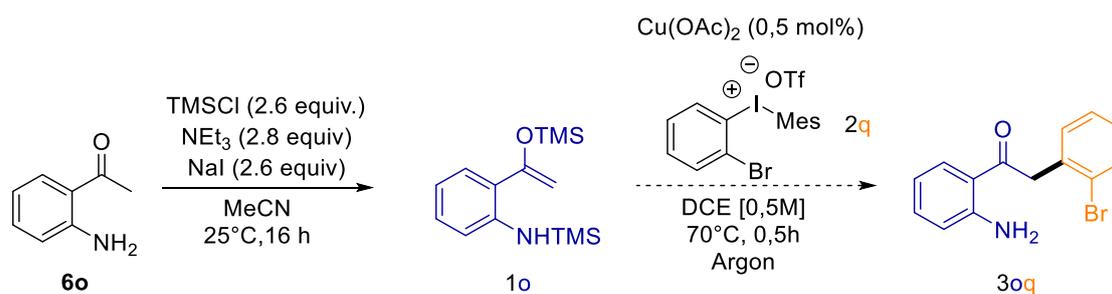


Figure 1. 78 : Tentative de synthèse de **3oq**.

Après avoir exploré les dérivés de la 1-aryléthanone, nous avons testé la méthode sur des éthers d'énol silylés de cétones aromatiques déjà substituées en position α . Nous avons en particulier étudié l'1-phénylbutanone **4p** dont le produit d' α -arylation **3pa** correspond à un intermédiaire de la synthèse du Tamoxifène (figure 1.79).³²

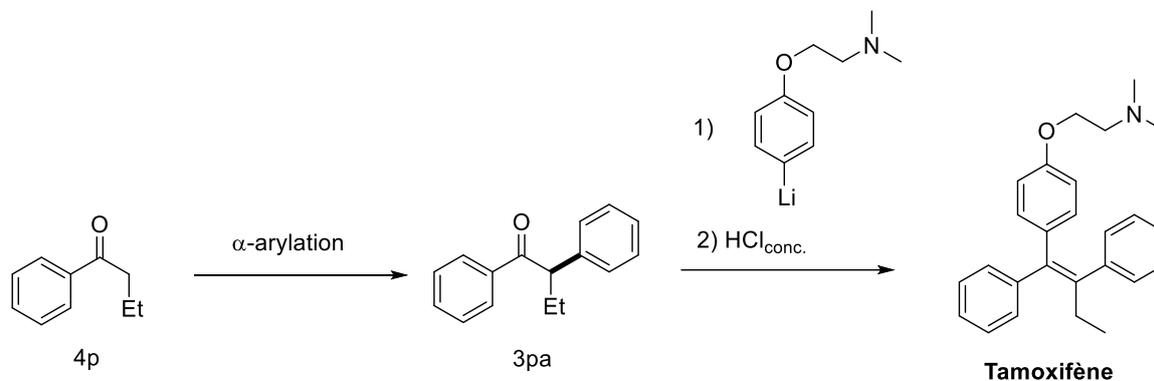
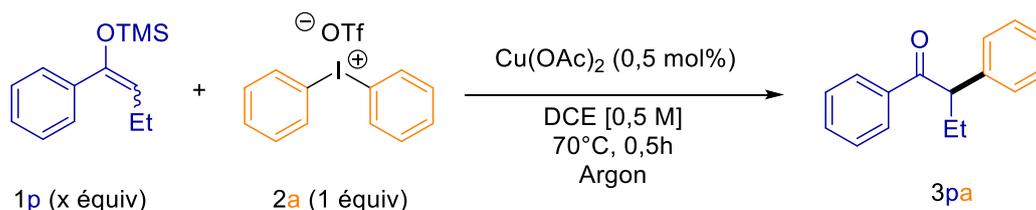


Figure 1. 79 : Synthèse du Tamoxifène à partir de **4p** via une α -arylation.

A partir de l'éther d'énol silylé **1p** et dans nos conditions optimales, le produit **3pa** a été obtenu avec un rendement de 24% avec 1,5 équivalents de **1p**, et de 50% avec 2,5 équivalents de **1p** (tableau 1.10).



Entrée ^[a]	x (équivalent)	Rendements(%) ^[b] de 3pa
1	1,5	24
2	2,5	50

a) Conditions de réaction : **1a** (x équivalent), **2a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (0,0012 mmol) et DCE (0,5 mL) à 70°C pendant 0,5h; b) rendement RMN.

Tableau 1. 10 : Rendements de **3pa** avec la méthode.

Nous avons ensuite examiné la compatibilité de la méthode d' α -arylation sur des dérivés de cétones aliphatiques en choisissant comme substrat l'éther d'énol silylé de la cyclopentanone **1q**. Dans nos conditions optimales définies pour les cétones aromatiques, le produit d' α -arylation **3qa** a été estimé à 53% par RMN (figure 1.80).

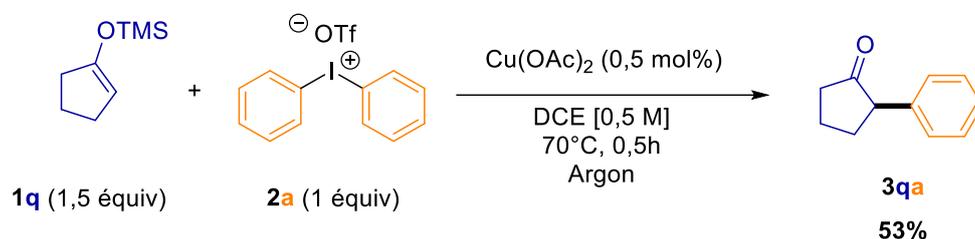


Figure 1. 80 : α -arylation de **1q** dans les conditions optimales précédemment établies.

Nous avons tenté d'améliorer ce rendement. L'augmentation du nombre d'équivalents de **1q** est bénéfique (tableau 1.11, entrée 2, 67%), contrairement à celle de la charge catalytique qui est sans effet (entrée 3, 65%). Une baisse de la température à 25°C inhibe la réaction au cours des 30 premières minutes (entrée 4) mais permet tout de même d'atteindre un bon rendement après 16h de réaction (entrée 5, 70%). Il est important de noter que ce prolongement du temps de réaction n'a aucun impact sur le rendement à 70°C (entrée 6, 72%). Nous avons alors continué notre étude à 25°C avec un temps de réaction de 16h et obtenu 83% de rendement brut en travaillant avec 4 équivalents de **1q** (entrée 9). Il est à noter que la diminution de la charge catalytique et du nombre d'équivalents fait chuter le rendement (entrée 7 et 8).

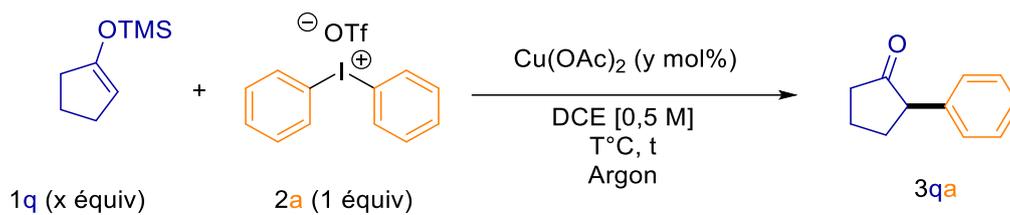


Tableau 1. 11 : Etude paramétrique de la réaction entre **1q** et **2a**.

Entrée ^[a]	x (equiv)	y (mol%)	T (en heures)	T (°C)	Rendements(%) ^[b] de 3qa
1	1,5	0,5	0,5	70	53
2	3	0,5	0,5	70	67
3	3	10	0,5	70	65
4	3	10	0,5	25	traces
5	3	10	16	25	70
6	3	10	16	70	72
7	3	5	16	25	60
8	2	10	2	25	31
9	4	10	16	25	83

a) Conditions de réaction : **1q** (x équiv), **2a** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂ (y mol%) et DCE (0,5 mL) à 70°C pendant le temps indiqué; b) Rendement brut.

1.2.3. Proposition mécanistique

Nous supposons que le mécanisme de cette réaction ne passe pas par une voie radicalaire. En effet, la bonne tolérance de la méthode envers les substituants halogénés du noyau aromatique de l'iodonium, notamment le groupement iodo, semble indiquer que la voie radicalaire est peu probable.

Notre proposition mécanistique se base sur la littérature (cf partie 1.1.2.3.2, figure 1.63). La première étape correspondrait à l'addition oxydante impliquant du cuivre (I) et le sel de diaryliodonium, afin de former le complexe de cuivre (III) **A** (figure 1.81). Cette étape libèrerait l'aryle iodé Ar_2I correspondant. N'imaginant pas que le cuivre (II) soit capable de s'oxyder en cuivre (IV), nous pensons que la source de cuivre (II) serait préalablement réduite par l'éther d'énol silylé générant le cuivre (I), espèce catalytiquement active. Après la formation du complexe **A**, une substitution par l'éther d'énol silylé aurait lieu pour donner un complexe mixte arylalkylCu(III) **B**. Ce dernier subirait une élimination réductrice pour régénérer le cuivre (I) et, après un clivage du groupement silylé, pour libérer la cétone aromatique α -arylée. La source clivante du groupement silylé, pour le moment non identifié, pourrait être le contre-anion du sel de diaryliodonium (OTf).

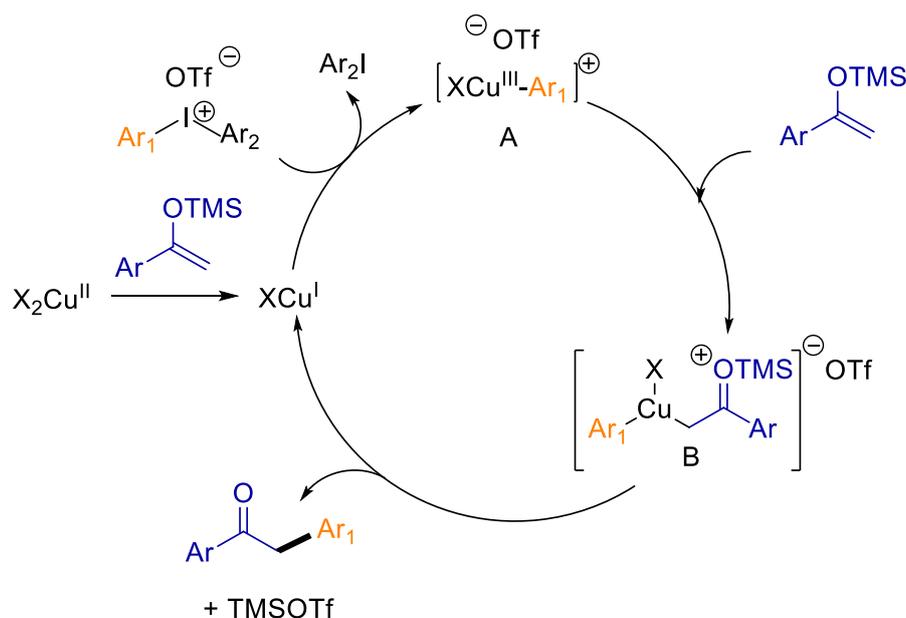


Figure 1. 81 : Proposition mécanistique de la réaction à partir de la littérature.

Toutefois, nous avons imaginé un deuxième mécanisme. Dans les réactions de Mukaiyama vinylogues, le complexe de cuivre est capable de former l'énolate de cuivre à partir de l'éther d'énol silylé **A'**.⁹⁷ Cela pourrait également intervenir dans notre cas.⁹⁸ Suivrait ensuite une addition oxydante du sel de diaryliodonium avec l'énolate de cuivre pour former le complexe mixte arylalkylCu(III) **B'** qui après élimination réductrice donnerait le produit α -arylé et la régénération du Cu(I) (figure 1.82).

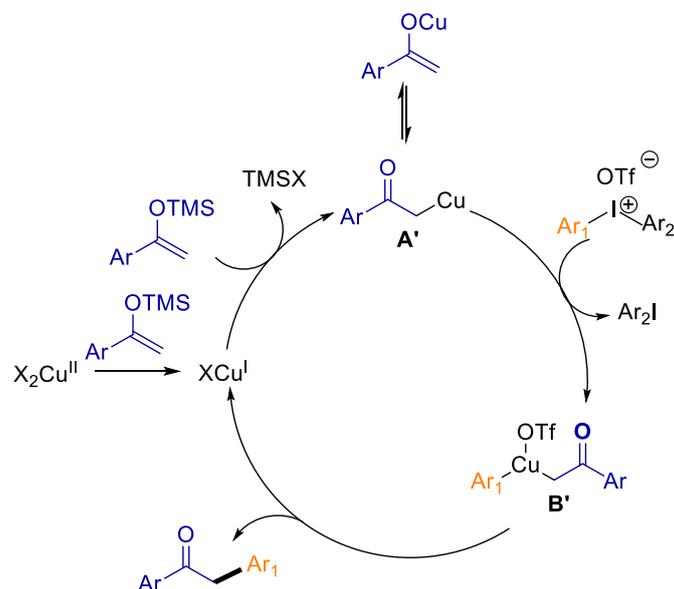


Figure 1. 82 : Autre proposition mécanistique.

⁹⁷ Exemples de Mukaiyama vinylogues proposant la génération de l'énolate de cuivre : B. L. Pagenkopf, K. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 22, 3124-3126; b) B. Bazan-Tejeda, G. Bluet, G. Broustal, J-M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8358-8366; c) S. Bouaouli, K. Spielmann, E. Vrancken, J-M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 25, 6617-6624

⁹⁸ Exemple de proposition où une cupration a lieu avant l'addition oxydante d'un sel de diaryliodonium : D. Kumar, M. Pilania, V. Arun, S. Pooniya, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6340-6344.

1.3. Conclusion et perspectives

Nous avons développé une méthode rapide d' α -arylation catalysée au cuivre de cétones aromatiques sous leurs formes d'éthers d'énol silylé, à partir des sels de diaryliodoniums.⁹⁹ Notre méthode ne nécessite pas l'emploi d'un ligand et n'utilise qu'une très faible quantité d'une espèce catalytique bon marché (0.5 mol% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) à petite et moyenne échelle. Nos conditions permettent une grande tolérance notamment envers des groupements iodo, trifluorométhanesulfonyl ainsi qu'ester boronique qui sont difficilement compatibles dans la plupart des α -arylations catalysées par des métaux de transitions.

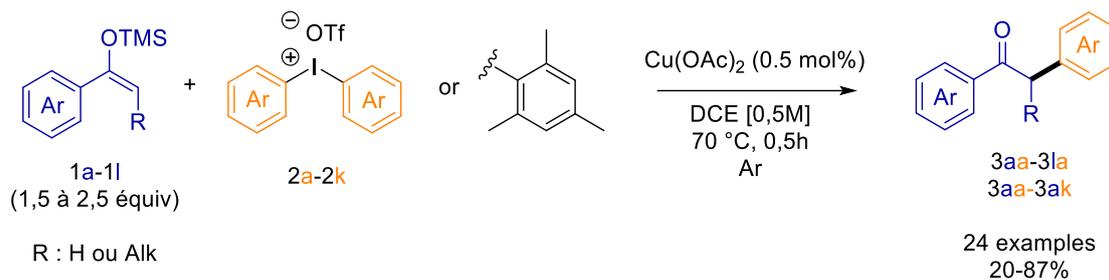


Figure 1.83 : Résumé de notre méthode d' α -arylation catalysée au cuivre de cétones aromatiques sous leurs formes d'éthers d'énol silylé, à partir de sels de diaryliodonium.

Alors que la famille de substrats ciblée concernait les cétones aromatiques, notre méthode a été étendue à des cétones aliphatiques nécessitant toutefois de plus amples réglages des paramètres pour atteindre les conditions optimales.

⁹⁹ M. Bouquin, F. Jaroschik, M. Taillefer, *tetrahedron Letters*, **2021**, 75, 153208-153212.

Les perspectives de ce projet pourraient être la réutilisation des sels de diaryliodonium en présence de cuivre notamment avec des cétones α,β -insaturées. Sous la forme d'éther d'énol silylé, les deux insaturations seraient conjuguées conduire à une possible γ -arylation des cétones.^{100,101,102}

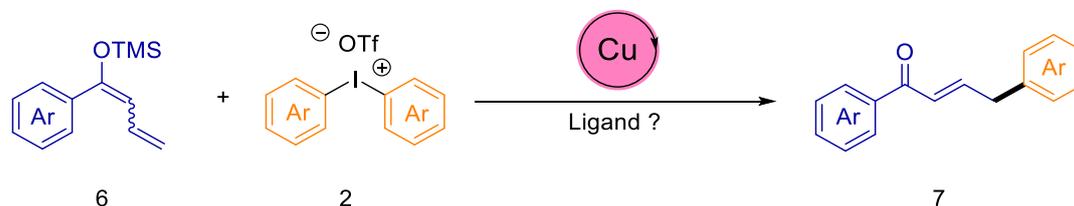


Figure 1.84 : Plan pour une γ -arylation de cétones α,β -insaturée avec les sels de diaryliodonium et une catalyse au cuivre.

100 Exemples de γ -arylation de carbonyles α,β -insaturées catalysée au palladium : a) Y. Terao, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 34, 6203-6206 ; b) R. Martin, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 38, 7374-7377; c) A. M. Hyde, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1, 177-180; d) A. M. Hyde, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, 11, 12, 2663-2666; e) O. Y. Yuen, C. M. So, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 52, 23438-23444; f) S. Li, Q. Chen, D. Yang, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, 23.

101 Exemples de γ -arylation de carbonyles α,β -insaturées sous leurs formes d'éthers d'énol silylé : a) D. S. Huang, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 33, 5757-5761; b) G. Saini, A. Mondal, M. Kapur, *Org. Lett.* **2019**, 21, 22, 9071-9075

102 Exemples de γ -arylation avec des sels de diaryliodonium catalysée au cuivre : a) N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, M-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2, 278-281; b) T. S. Alexander, T. J. Clay, B. Maldonado, J. M. Nguyen, D. B. C. martin *Tetrahedron*, **2019**, 75, 14, 2229-2238.

Une autre possibilité à envisager à partir des sels de diaryliodoniums et d'un catalyseur au cuivre, serait l'ouverture de cyclopropanols aboutissant à la synthèse de cétones β -arylés.^{103,104,105} Récemment, la trifluorométhylation et la trifluorométhylthiolation ont été décrites par le biais d'iodes hypervalents et d'une catalyse au cuivre.¹⁰⁶ Inspiré par ce travail, des essais préliminaires ont été effectués et le produit de β -arylation a été observé à l'état de trace en GC/MS.

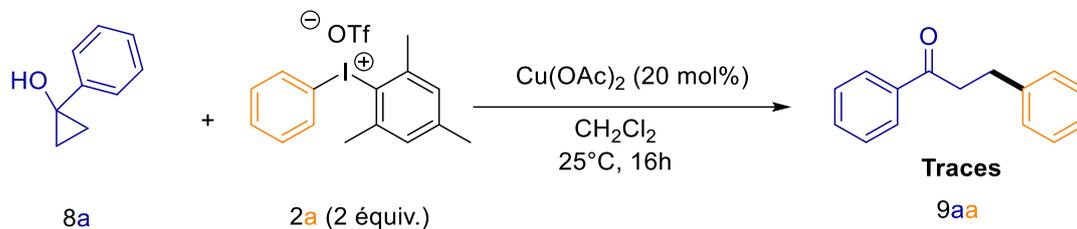


Figure 1.85 : Essai préliminaire pour la β -arylation par ouverture de cyclopropanol.

103 Exemples de β -arylation de carbonyle catalysée au palladium : a) A. Renaudat, L. Jean-Gérard, R. Jazzar, C. E. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 40, 7261-7265 ; b) P. Larini, C. E. Kefalidis, R. Jazzar, A. Renaudat, E. Clot, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7, 1932-1944 ; c) S. Aspin, A-S. Goutierre, P. Larini, R. Jazzar, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 43, 10808-10811 ; d) S. Aspin, L. Lopez-Suarez, P. Larini, A-S. Goutierre, R. Jazzar, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 19, 5056-5059 ; e) X. Hu, X. Yang, X-J. Dai, C-J. Li, *Adv. Synth. & Cat.* **2017**, *359*, 14, 2402-2406; f) H-S. Yoo, S. H. Son, Y. Y. Cho, S. J. Lee, H. J. Jang, Y. M. Kim, D. H. Kim, N. Y. Kim, B. Y. Park, Y. S. Lee, N-J. Kim, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16, 10012-10023; g) Z. Huang, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 47, 17747-17750; Z; Huang, Q; Sam, G. Dong, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5491-5498; h) M. Chen, F. Liu, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14, 3615-3819.

104 Exemples de β -arylation de carbonyle par voie radicalaire : a) M. T. Pirnot, D. A. Rankic, D. B. C. Martin, D. W. C. Macmillan, *Science*, **2013**, *339*, 6127, 1593-1596 ; b) W. Xie, D. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 49, 20588-20593; c) K. Liu, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**.

105 Exemples de β -arylation par ouverture de cyclopropanol : a) D ; Rosa, A. Orellana, *Chem. Comm.*, **2013**, *49*, 5420-5422 ; b) X. Zhou, S. Yu, L. Kong, X. Li, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2, 647-651 ; c) D. Chen, Y. Fu. X. Cao, J. Luo, F. Wang, S. Huang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 14, 5600-5605; d) T. Ramar, M. A. M. Subbaiah, A. Ilangoan, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12, 7711-7727.

106 a) Y. Li, Z. Ye. T. M. Bellman, T. Chi, M. Dai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 9, 2186-2189; b) D. G. Kananovich, Y. A. Konik, D. M. Zubrytski, I. Järving, M. Lopp, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 8349-8352; c) C. Jiang, L. Wang, H. Zhang, P. Chen, Y-L. Guo, G. Liu, *Chem.* **2020**, *6*, 9, 2407-2419.

1.4. Experimental part

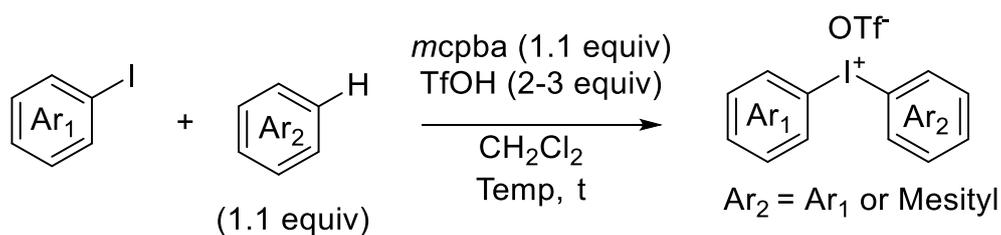
1.4.1. General Information

The copper-catalyzed α -arylation reactions were performed in flame dried 4 mL screw under an atmosphere of argon. 1,2-dichloroethane (DCE, 99% anhydrous) was purchased from Sigma-Aldrich[®]. All diaryliodoniums salts and silyl enol ethers were previously synthesized before use, excepting for the 1-(trimethylsiloxy)cyclopentene 1q. All NMR spectroscopy measurements were performed with a Bruker AC 400 MHz spectrometer. For ¹H NMR (400 MHz), the internal standard was CHCl₃ and TMS (δ = 7.27 and 0 ppm) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For ¹³C NMR (101 MHz), all spectra were decoupled from the proton and the internal standard was CHCl₃ (δ = 77.2 ppm). For ¹⁹F NMR (377 MHz), all spectra were decoupled from the proton. Cu(OAc)₂ (99.999% metal basis) was purchased from Sigma-Aldrich[®] and stored in a desiccator (P₂O₅ was used as a drying agent). Reagents were purchased from Fluorochem[®], TCI[®], Alfa Aesar[®] or Sigma-Aldrich[®] and were not purified before use. All reagents were weighed under ambient air. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent 6210 ESI TOF (time of flight) mass spectrometer or on a JEOL JMS-DX300 mass spectrometer (3 keV, xenon) in an *m*-nitrobenzylalcohol matrix. Silica gel 43-60 μ m was used for all column chromatographies. Analytical thin-layer chromatographies (TLC) were performed on Silica gel 60 F₂₅₄ plates, purchased from Merck[®], and components was detected by UV (254 nm).

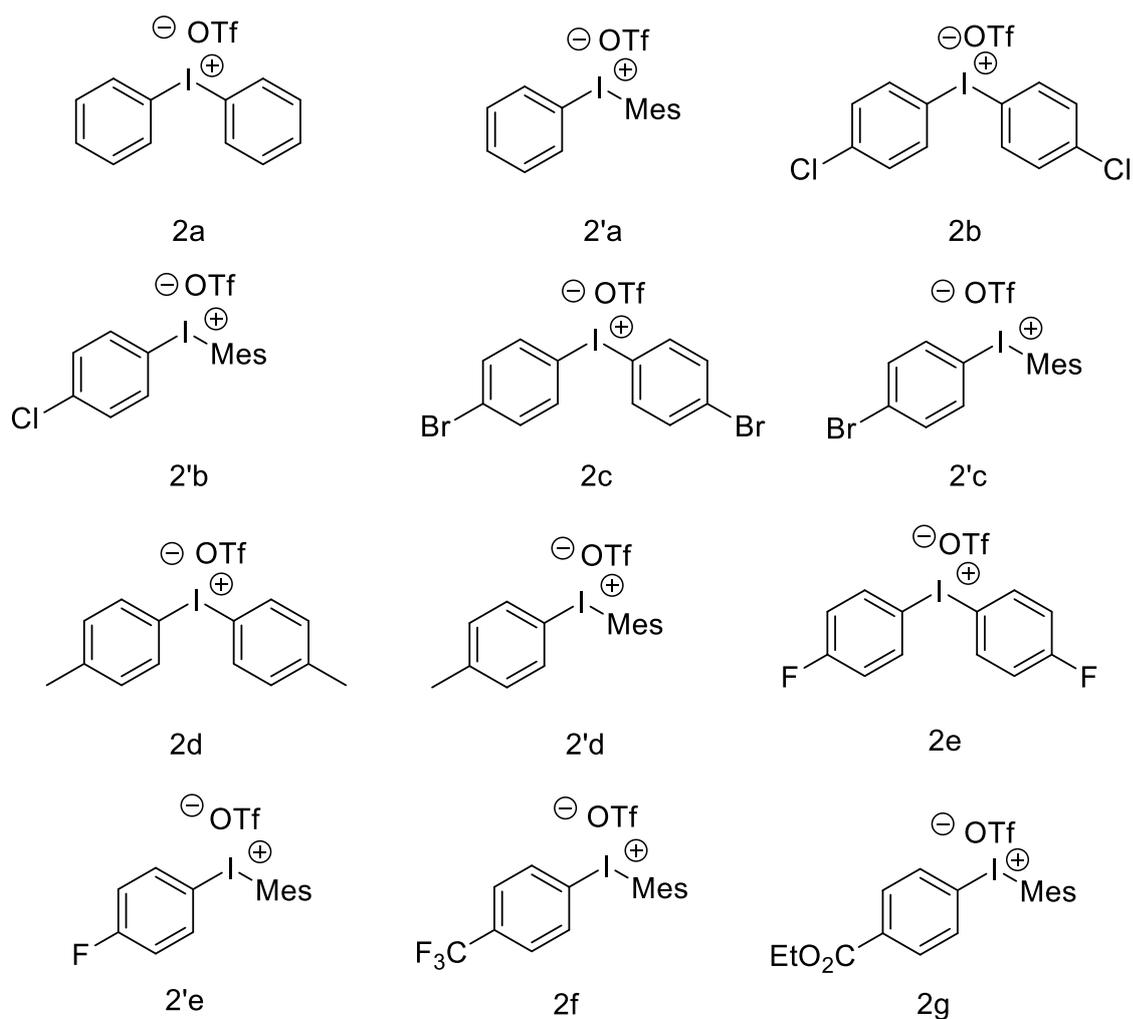
General Note on Safety:

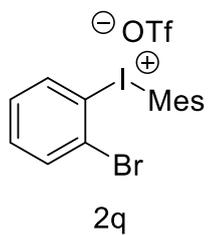
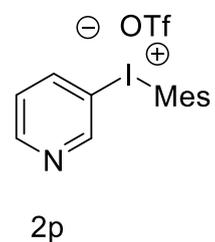
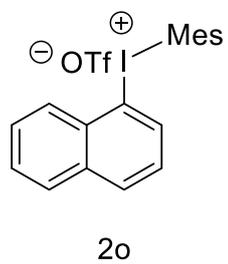
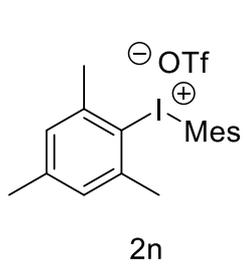
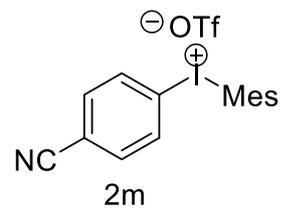
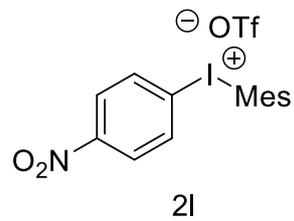
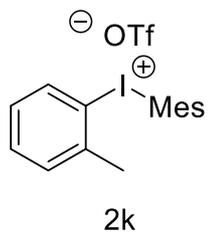
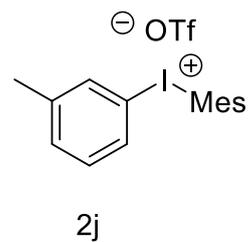
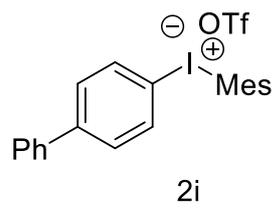
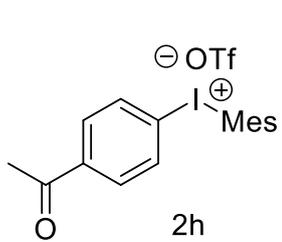
Trifluoromethanesulfonic acid (TfOH) is a very harmful compounds and able to react violently with the skin. Thus, we handled TfOH with all safety equipment (nitrile gloves, safety glasses, lab coat) under a fume hood.

1.4.2. Diaryliodonium triflate synthesis

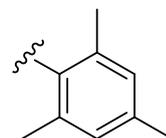


m-Chloroperbenzoic acid (m-CPBA, 77% active oxidant, 2.2 mmol) and aryl iodide (2 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) in a round-bottom flask. The arene (2.2 mmol) was added and the solution was cooled to the tabulated temperature, according to the literature, followed by dropwise addition of TfOH (4-6 mmol). The solution was stirred at the indicated temperature and time and concentrated in vacuo while still cold. Et₂O was added and the mixture was stirred at rt for 10 min to precipitate out an off-white solid. The flask was stored in the freezer for 30 min, then the solid was filtered off, washed with cold Et₂O and dried under vacuum to give the corresponding diaryliodonium salts. All spectral data correspond to those given in the literature.⁶⁶

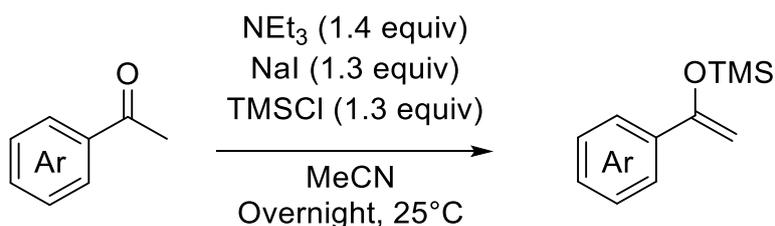




Mes :

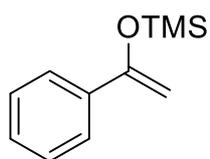


1.4.3. Silyl enol ether synthesis

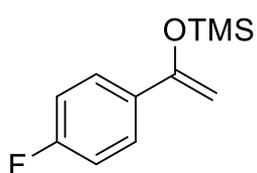


Freshly-dried NaI (6.5 mmol), NEt₃ (7 mmol) and aryl ketones (5 mmol) were dissolved in freshly-distilled MeCN (10 mL) in a round-bottom flask under an argon atmosphere. The solution was stirred and trimethylchlorosilane (TMSCl, 6.5 mmol) was added over 30 min at 25°C. Once the addition was over, the mixture was left overnight. The solution was quenched by ice-cold water. The product was extracted with pentane, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The product was distilled under vacuum to give the corresponding silyl enol ether. All spectral data correspond to those given in the literature.¹⁰⁷

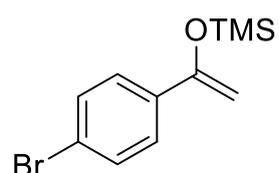
¹⁰⁷ a) P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Badot, J. Dunogues, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 9 2075-2088 ; b) I. Khan, B. G. Reed-Berendt, R. L. Merien, L. C. Morrill, , *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 38, 12356-1359; c) E. Tatunashvili, B. Chan, P. E. Nashar, C. S. P. McErlean, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1812-1819; d) S. Wei, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 35, 12261-12264; e) T. Saitoh, T. Oyama, K. Sakurai, Y. Niimura, M. Hinata, Y. Horiguchi, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 5, 956-966; f) B. Zhao, R. Shang, G-Z. Wang, S. Wang, H. Chen, Y. Fu, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2, 1334-1343



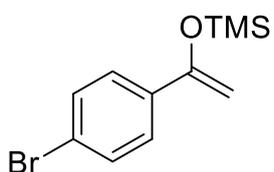
1a



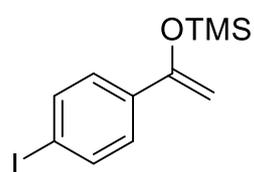
1b



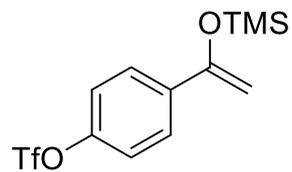
1c



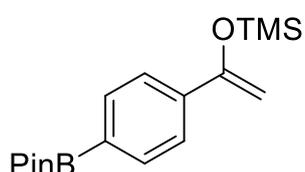
1d



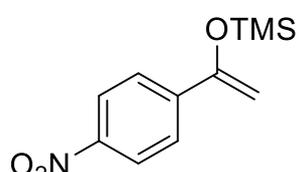
1e



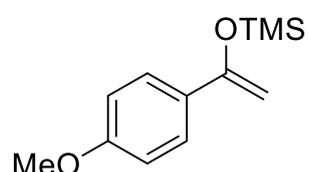
1f



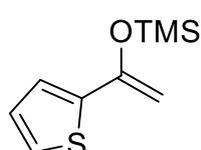
1g



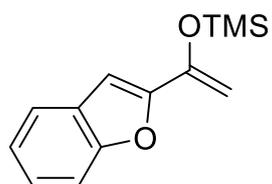
1h



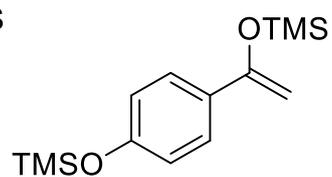
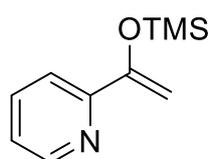
1i



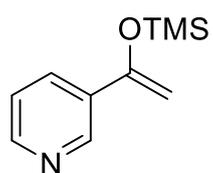
1j



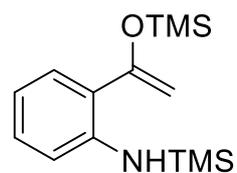
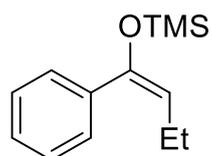
1k

1l^a

1m



1n

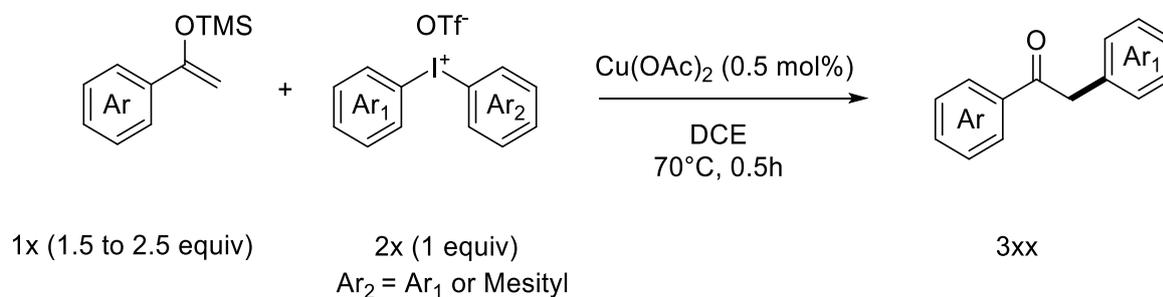
1o^a

1p

a) Reaction performed with 2.8 equiv of NEt_3 , 2.6 equiv of NaI and 2.6 equiv of TMSCl

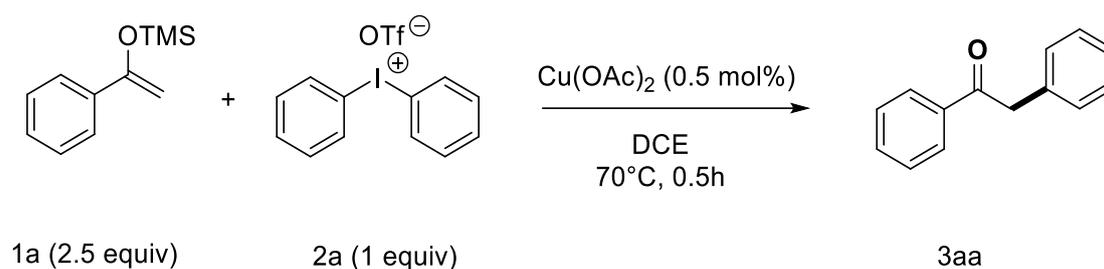
1.4.4. General Procedure

General procedure A:



In a flamed-dried 4 ml screw vial backfilled with argon closed by a septum cap was added diaryliodonium triflate (1.0 equiv, 0.25 mmol) and 0.5 mL of a solution of 5 mol% of Copper (II) acetate (0.5 mol%) in 5 ml of DCE. Then, silyl enol ether (1.5 to 2.5 equiv, 0.375 to 0.625 mmol) was added with a syringe and the cap was changed by an impervious cap under an argon flow. The mixture was stirred at 70 °C during 0.5 h and was after quenched by a saturated solution of NH₄Cl. The product was extracted with Et₂O, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under vacuum. The product was purified on silica column chromatography (*n*hexane/CH₂Cl₂) to give the corresponding α -arylated aromatic ketone.

General procedure B (scale-up experiment):

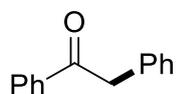


In a flamed-dried schlenk backfilled with argon closed by a septum was added diphenyliodonium triflate **1a** (2.5 mmol), Copper (II) acetate (0.0125 mmol) and 5 ml of DCE. Then, 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene **2a** (6.25 mmol) was added with a syringe and the cap was changed by an impervious cap under an argon flow. The mixture was stirred at 70°C during 0.5 h and was after quenched by a saturated solution of NH_4Cl . The product was extracted with Et_2O , dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under vacuum. The product was purified on silica column (hexane/ CH_2Cl_2 6:4) to give 2-phenylacetophenone **3aa** (416.91 mg, 2.15 mmol, 86%).

1.4.5. Characterization data

3aa

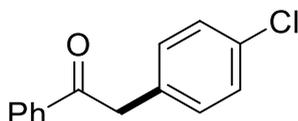
2-phenylacetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.375 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2a**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3aa** as a white solid (39.35 mg, 0.2 mmol, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 4.33 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.7, 136.6, 134.6, 133.2, 130.2, 129.5, 128.7, 128.6, 126.9, 45.5. Data corresponding to the literature.¹⁰⁸

3ab

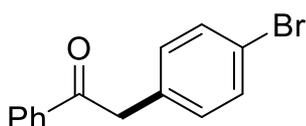
2-(4-chlorophenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.375 mmol) with di(4-chlorophenyl)iodonium triflate (**2b**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ab** as a white solid (47.29 mg, 0.21 mmol, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.27 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.1, 136.4, 133.4, 132.9, 132.9, 130.9, 128.8, 128.8, 128.5, 44.7. Data corresponding to the literature.¹⁰⁹

3ac

2-(4-bromophenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.375 mmol) with di(4-bromophenyl)iodonium triflate (**2c**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ac** as a white solid (52.94 mg, 0.19 mmol, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 4.27 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.0, 136.4, 133.5, 133.4, 131.8, 131.3, 128.8, 128.5, 121.0, 44.8. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

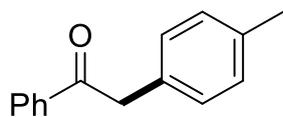
¹⁰⁸ M. P. Drapeau, I. Fabre, L. Grimaud, I. Ciofini, T. Ollevier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 36, 10587-10591.

¹⁰⁹ J-C. Hsieh, Y-C. Chen, A-Y. Cheng, H-C. Tseng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5, 1282-1285.

¹¹⁰ M. Luo, Y. Zhang, P. Fang, Y. Li, C. Qi, Y. Li, R. Shen, K. Cheng, H. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 630-635.

3ad

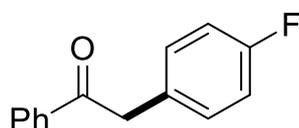
2-(4-methylphenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.375 mmol) with di(4-methylphenyl)iodonium triflate (**2d**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ad** as a yellow solid (29,40 mg, 0.14 mmol, 56%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.8, 136.7, 136.5, 133.1, 131.4, 129.4, 129.3, 128.6, 128.6, 45.2, 21.1. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3ae

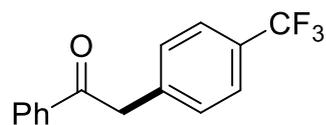
2-(4-fluorophenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with mesityl(4-fluorophenyl)iodonium triflate (**2'e**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ae** as a white solid (37,45 mg, 0.17 mmol, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 4.30 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.4, 163.1, 160.7, 136.5, 133.3, 131.1, 131.0, 130.2, 128.7, 128.5, 115.6, 115.4, 44.5. Data corresponding to the literature.¹⁰⁹

3af

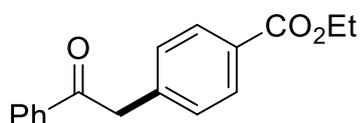
2-(4-trifluoromethylphenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with di(4-methylphenyl)iodonium triflate (**2f**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3af** as a white solid (41.62 mg, 0.16 mmol, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 3H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 4.39 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.7, 138.5, 136.4, 133.5, 130.0, 128.8, 128.5, 125.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 45.1. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3ag

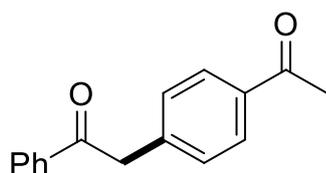
Ethyl 4-(2-oxo-2-phenylethyl) benzoate



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with mesityl(4-ethoxycarbonylphenyl)iodonium triflate (**2g**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ag** as a white solid (47.57 mg, 0.18 mmol, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 – 7.97 (m, 4H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.9, 166.4, 139.7, 136.4, 133.4, 129.9, 129.6, 129.2, 128.8, 128.6, 61.0, 45.45, 14.4. Data corresponding to the literature.¹¹¹

3ah

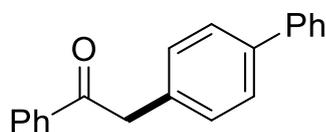
2-(4-acetylphenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with mesityl(4-acetylphenyl)iodonium triflate (**2h**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ah** as a white solid (38.72 mg, 0.16 mmol, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.75, 196.74, 140.04, 136.39, 135.89, 133.48, 129.86, 128.78, 128.72, 128.54, 45.36, 26.62. Data corresponding to the literature.¹¹²

3ai

2-([1,1'-biphenyl]4-yl)acetophenone



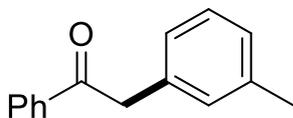
The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with mesityl(4-biphenyl)iodonium triflate (**2i**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ai** as a white solid (57.12 mg, 0.21 mmol, 84%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 – 7.96 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 5H), 7.55 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 4.37 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.6, 140.8, 136.6, 133.5, 133.3, 130, 128.7, 128.7, 128.6, 127.5, 127.3, 127.1, 45.1. Data corresponding to the literature.¹⁰⁹

¹¹¹ J. Templ, M. Schnürch, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6, 4305-4315.

¹¹² I. A. Bidusenko, E. Y. Schmidt, I. A. Ushakov, V. B. Orel, D. Z. Absalyamov, N. M. Vitkovskaya, B. A. Trofimov, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *23*, 3480-3485.

3aj

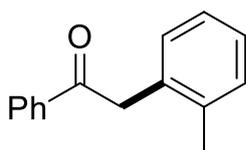
2-(3-methylphenyl)acetophenone



The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with mesityl(3-methylphenyl)iodonium triflate (**2j**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3aj** as a yellow solid (40,48 mg, 0.19 mmol, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.36 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.8, 138.3, 136.7, 134.4, 133.1, 130.2, 128.7, 128.6, 128.6, 127.7, 126.5, 45.5, 21.4. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3ak

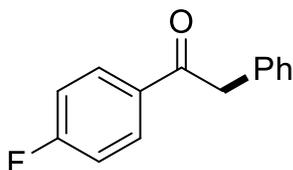
2-(2-methylphenyl)acetophenone



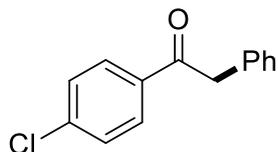
The reaction of 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (**1a**, 0.5 mmol) with mesityl(2-methylphenyl)iodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3kj** as a yellow oil (10,5 mg, 0.05 mmol, 20%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 197.5, 136.9, 133.5, 133.2, 130.4, 130.3, 128.7, 128.4, 127.2, 126.1, 43.50, 19.8. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3ba

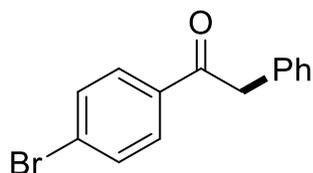
1-(4-fluorophenyl)-2-phenylethanone



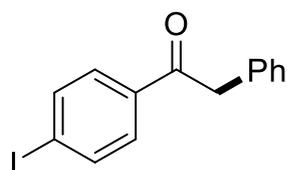
The reaction of 1-(4-fluorophenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1b**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ba** as a white solid (43.38 mg, 0.20 mmol, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 4.29 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.08, 165.78 (d, $J = 255.0$ Hz), 134.35, 132.98 (d, $J = 3.0$ Hz), 131.31 (d, $J = 9.4$ Hz), 129.42, 128.78, 127.04, 115.80 (d, $J = 21.9$ Hz), 45.54. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3ca*1-(4-chlorophenyl)-2-phenylethanone*

The reaction of 1-(4-chlorophenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1c**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ca** as a white solid (43.8 mg, 0.19 mmol, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 – 7.87 (m, 2H), 7.55 – 7.37 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 4.29 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.5, 139.7, 134.8, 134.2, 130.1, 129.4, 129.0, 128.8, 127.1, 45.6. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3da*1-(4-bromophenyl)-2-phenylethanone*

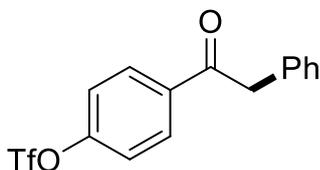
The reaction of 1-(4-chlorophenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1d**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3da** as a white solid (56.41 mg, 0.21 mmol, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 4.27 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.6, 135.3, 134.1, 132.0, 130.2, 129.4, 128.8, 128.4, 127.1, 45.5. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

3ea*1-(4-iodophenyl)-2-phenylethanone*

The reaction of 1-(4-iodophenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1e**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ea** as a white solid (0.13 mmol, 43.47 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 4.35 – 4.20 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.91, 137.98, 135.81, 134.15, 130.05, 129.38, 128.79, 127.06, 101.21, 45.50. ESI-HRMS: m/z calcd: 322.9927 [M^+]; found: 322.9930 [M^+].

3fa

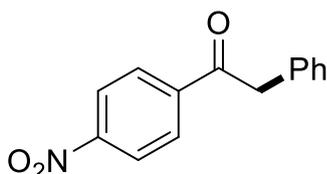
1-(4-trifluoromethanesulfonylphenyl)-2-phenylethanone



The reaction of 1-(4-trifluoromethanesulfonylphenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1f**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3fa** as a white solid (60.25mg, 0.18 mmol, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 4.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 195.75, 136.37, 133.75, 130.92, 129.39, 128.90, 127.25, 121.72, 120.20, 45.73. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -72.75. ESI-HRMS: m/z calcd: 345.0403 [M^+]; found: 345.0405 [M^+].

3ha

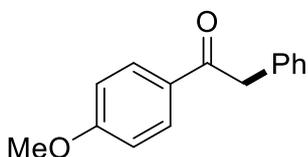
1-(4-nitrophenyl)-2-phenylethanone



The reaction of 1-(4-nitrophenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1h**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ha** as a white solid (39.81 mg, 0.17 mmol, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 – 8.31 (m, 2H), 8.20 – 8.16 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 4.36 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.1, 150.3, 141.0, 133.4, 129.6, 129.4, 129.0, 127.4, 123.9, 46.1. Data corresponding to the literature.¹¹³

3ia

1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethanone

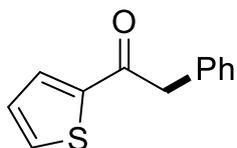


The reaction of 1-(4-methoxyphenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1i**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ia** as a white solid (28.89 mg, 0.11 mmol, 42%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.42 – 7.22 (m, 5H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.27, 163.54, 135.00, 130.99, 129.65, 129.41, 128.67, 126.81, 113.82, 55.51, 45.30. Data corresponding to the literature.¹¹⁰

¹¹³ D. Moustafa, C. Sweet, H. Lim, B. Calapa, P. Kaur, *Tetrahedron Letters*, **2018**, 59, 42, 3816-3820.

3ja

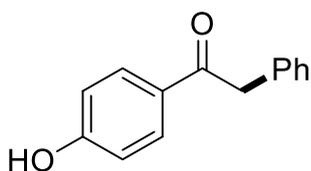
1-(2-thienyl)-2-phenylethanone



The reaction of 1-(2-thienyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1j**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3ja** as a yellow oil (38.43 mg, 0.19 mmol, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.66 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 190.5, 134.3, 134.1, 132.7, 129.4, 128.7, 128.2, 127.1, 46.4. Data corresponding to the literature.¹¹⁴

3la

1-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylethanone



The reaction of 1-(4-trimethylsilyloxyphenyl)-1-trimethylsilyloxyethylene (**1i**, 0.625 mmol) with diphenyliodonium triflate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding α -arylated compound **3la** as a white solid (11.14 mg, 0.05 mmol, 21%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 – 7.87 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 4.27 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.4, 160, 134.9, 131.3, 129.8, 129.4, 128.7, 126.9, 115.4, 45.3. Data corresponding to the literature.¹¹³

¹¹⁴ J-A. Jiang, J-L. Du, Z-G. Wang, Z-N. Zhang, X. Xu, G-L. Zheng, Y-F. Ji, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 10, 1677-1681.

2. Hydrofonctionnalisation de liaisons C-C triple

Les hydrofonctionnalisations correspondent à l'addition formellement d'un nucléophile sur une insaturation. En plus de permettre un accès à des molécules fonctionnalisées facile, elles procèdent avec une totale économie d'atome. Dans le cas des liaisons triples, elle permet d'obtenir des motifs vinyliques. Au cours de nos travaux, deux types d'hydrofonctionnalisation de liaison triple ont été étudiés. La première porte sur l'hydrothiolation des ynamides par catalyse au cuivre et la deuxième concerne l'étude de l'hydrophosphination d'alcyne sans métal de transition.

2.1 Hydrothiolation d'ynamides catalysée par des complexes de cuivre

2.1.1. Etat de l'art

Les ynamides sont une sous-catégorie d'alcyne substitués par un azote. La présence de cet hétéroatome et de son doublet non liant polarise la triple liaison C-C (figure 2.1). Ainsi le carbone α a un caractère électrophile alors que le carbone β peut présenter un caractère nucléophile. La particularité des ynamides par rapport aux ynamines, dont la découverte remonte au XIX^{ème} siècle,¹¹⁵ est la présence d'un groupement électroattracteur sur l'azote, qui les rends donc plus stables face à l'hydrolyse. Historiquement, c'est le groupe de Viehe en 1972 qui a rapporté la première synthèse d'un ynamide porteur d'un fragment urée.¹¹⁶ Toutefois, il a fallu attendre les années 2000 et l'apparition de nouvelles synthèses d'ynamides pour que l'exploration de leur réactivité prennent de l'ampleur.

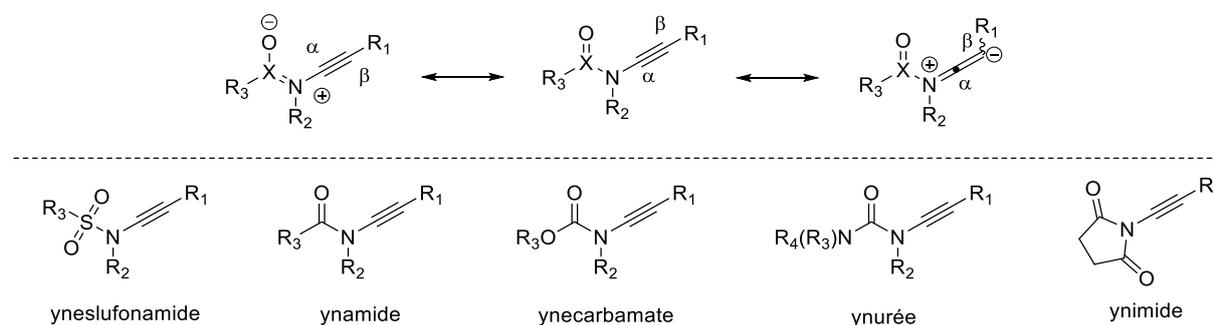


Figure 2. 1 : Equilibre mésomère des ynamides et exemples de structures.

¹¹⁵ J. Bode, *Ann.* **1892**, 267, 268-299.

¹¹⁶ Z. Janousek, J. Collard, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, 11, 10, 917-918.

2.1.1.1. Synthèse des ynamides

2.1.1.1.1. Synthèses d'ynamides par élimination

La première synthèse d'ynamides qui a été décrite a fait intervenir l'élimination en condition basique d'un α -chloroénamide. Ce dernier est préalablement synthétisé en traitant un amide par le chlorure d'iminium dérivé du phosgène suivi d'une hydrolyse basique (figure 2.2).¹¹⁶

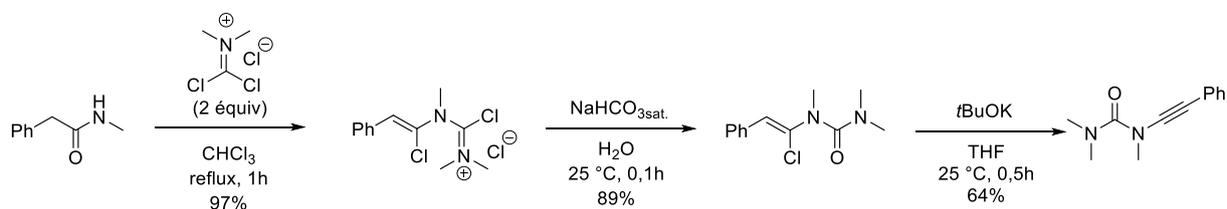


Figure 2. 2 : Première synthèse d'un ynamide par élimination.

En 2000, Brückner a rapporté une synthèse d'ynamides plus simple, qui procède par élimination en présence de *n*BuLi à partir d'un α,α -dibromoénamide. Ce dernier résulte lui-même d'une réaction de Corey-Fuchs sur un formamide (figure 2.3).¹¹⁷ De cette méthode, considérée comme la plus efficace pour obtenir les ynamides terminaux par élimination, ont découlé plusieurs variantes dont celle conduisant à exploiter la formation intermédiaire de l'ion ynamidure de lithium permettant d'accéder à des ynamides internes.¹¹⁸

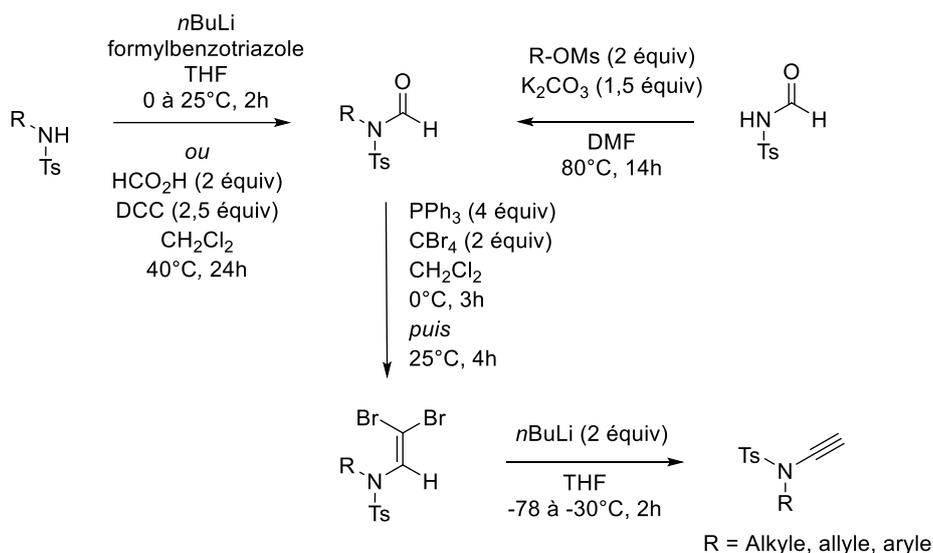


Figure 2. 3 : Synthèse d'ynamides par élimination proposé par le groupe de Brückner.

¹¹⁷ a) D. Brückner, *Synlett*, **2000**, 2000, 10, 1402-1404; b) D. Brückner, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3809-3814.

¹¹⁸ Exemples de post fonctionnalisation : a) D. Rodriguez, M. F. Martinez-Espéron, L. Castedo, C. Saa, *Synlett*, **2007**, 12, 1963-1965 ; b) M. F. Martinez-Espéron, D. Rodriguez, L. Castedo, C. Saa, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 16, 3843-3855 ; c) S. Couty, M. Bazbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett*, **2005**, 6, 905-910.

1 an plus tard, Hsung *et al.* ont décrit la synthèse d'ynamides par élimination à partir d' α -bromoénamides, préalablement formés par la bromation des énamides correspondants.¹¹⁹ En 2015, Anderson et collaborateurs ont rapporté l'utilisation d'énamides α,β -dichlorés, synthétisés à partir d'amides et du trichloroéthylène, pour accéder aux ynamides.¹²⁰ Le groupe de Zhao a publié en 2018 et 2019 deux voies de synthèse d'ynamides faisant intervenir une élimination one-pot à partir d'amides et de dérivés de *gem* et *vic* dichlorures de vinyle pour synthétiser les ynamides par élimination en one-pot (figure 2.4).¹²¹

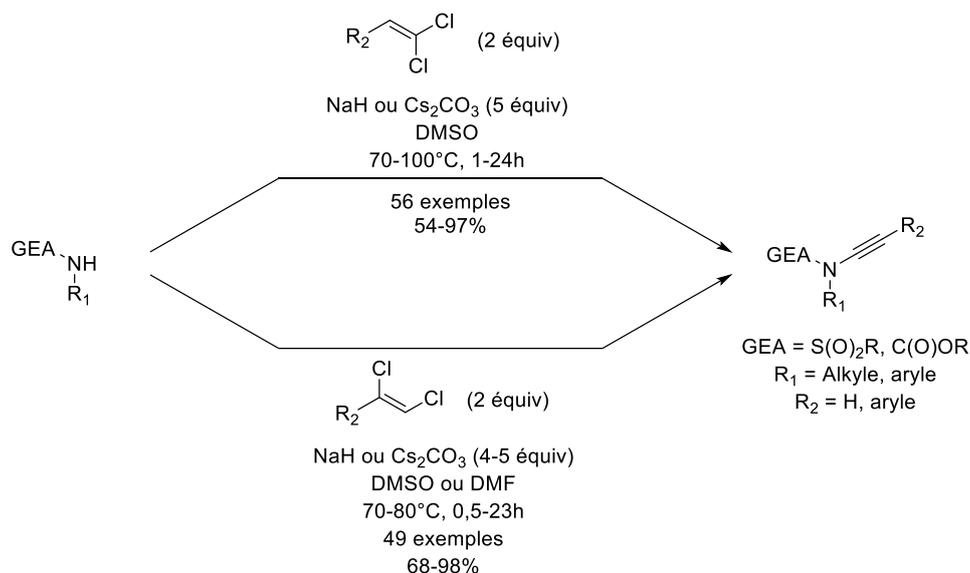


Figure 2. 4 : Première synthèse d'ynamides procédant par élimination one pot.

¹¹⁹ L-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcick, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3, 459-466.

¹²⁰ S. J. Manfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Comm.* **2015**, 51, 3316-3319.

¹²¹ a) Y. Tu, X. Zeng, H. Wang, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1, 280-283; b) X. Zeng, Y. Tu, Z. Zang, C. You, J. Wu, Z. Ye, J. Zhao, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7, 4458-4466.

En 2019, Miesch et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'ynesulfonamides à partir de sulfonamides et de bromoalcynes substitués par un groupement électroattracteur (figure 2.5).¹²² Ce dernier permet l'addition de la sulfonamide en conditions basiques via une addition de Michael. L'ynesulfonamide sera généré par la suite via l'élimination du brome.

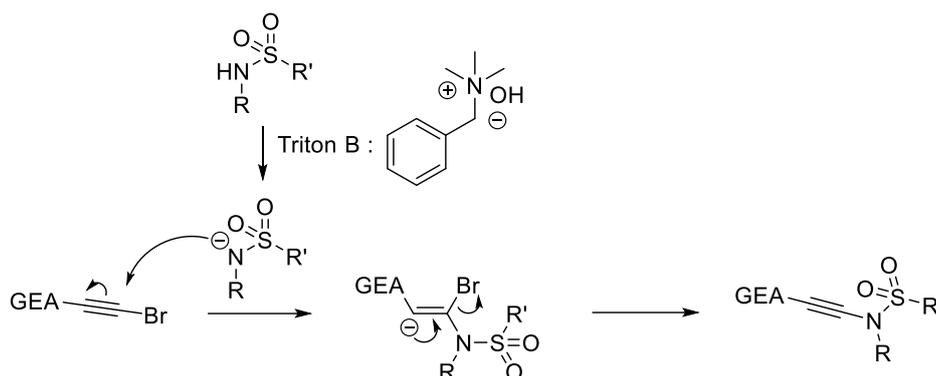
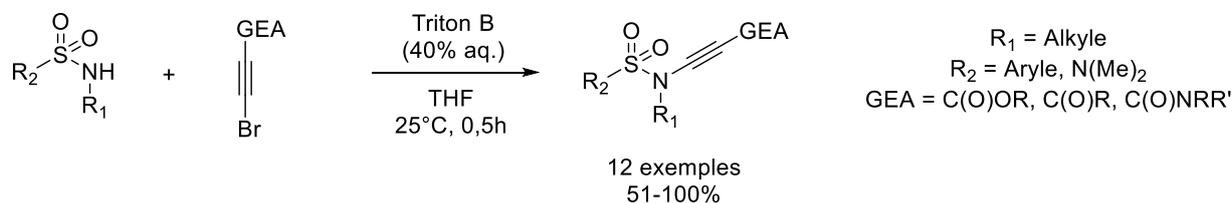


Figure 2. 5 : Synthèse d'ynesulfonamides à partir de bromoalcynes et de sulfonamides en conditions basiques.

¹²² L. Andna, L. Miesch, *Org. Biomol. Chem.* **2019** *17*, 5688-5692.

2.1.1.1.2. Synthèse d'ynamides par utilisation d'iodes hypervalents

En 1994 le groupe de Stang a utilisé des sels d'alcynylphényliodonium pour former des ynamines¹²³ et en 1996 le groupe de Feldman a exploité ces mêmes sels pour synthétiser des ynamides (figure 2.6).¹²⁴ La génération d'un amidure par l'action d'une base sur l'amide et d'une addition en β de l'iode hypervalent conduit à la formation d'un carbène vinylique, qui se réarrange en ynamide via un réarrangement [1,2].

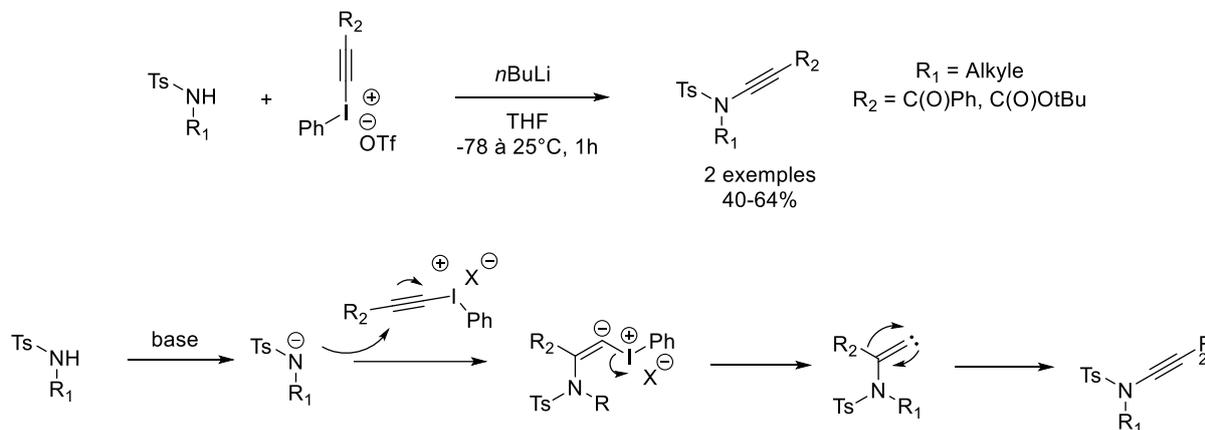


Figure 2.6 : Première synthèse d'ynamides à partir de sels d'alcynylphényliodonium

Ce type de réaction a été plus largement étudiée par Witulski et ses collaborateurs qui ont pour la première fois décrit la synthèse d'ynamides terminaux via une stratégie désilylante (figure 2.7).¹²⁵ Cette dernière a été utilisée plus tard avec des dérivés cycliques d'éthynylbenziodoxolone (EBX) en présence de sulfonamides.¹²⁶

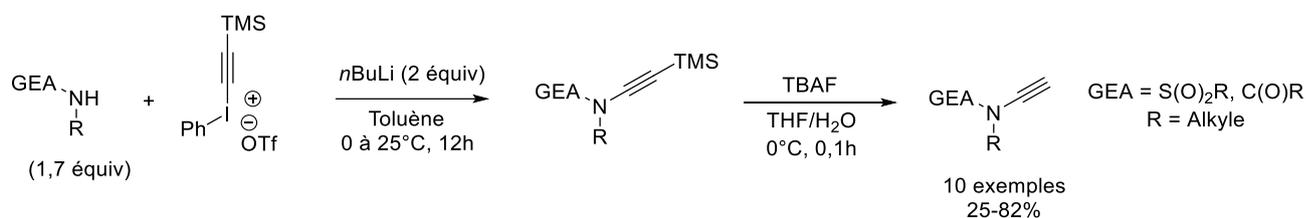


Figure 2.7 : Stratégie désilylante pour la synthèse d'ynamides terminaux avec les sels d'alcynylphényliodonium.

¹²³ P. Murch, B. L. Williamson, P. J. Stang, *Synthesis*, **1994**, 12, 1255-12256.

¹²⁴ K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildkengt, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 16, 5440-5452.

¹²⁵ B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 4, 489-492.

¹²⁶ Exemple de synthèse d'ynamide avec des EBX : a) T. Aubineau, J. Cossy, *Chem. Comm.* **2013**, 49, 3303-3305; b) M. Yudasaka, D. Shimbo, T. Maruyama, N. Tada, A. Itoh, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4, 1098-1102; c) R. Takai, D. Shimbo, N. Tada, A. Itoh, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 6, 4699-4713.

En 2012, Martin *et al.* ont utilisé des iodes hypervalents $\text{ArI}(\text{OAc})\text{N}(\text{SO}_2\text{R})_2$ leur permettant de former des ynamides à partir d'alcynes terminaux (figure 2.8).¹²⁷ Ce réactif a permis la synthèse *in-situ* de sels d'alcynylphényliodonium et le relargage d'un équivalent d'ion sulfoimide qui a servi de nucléophile pour former l'ynamide.

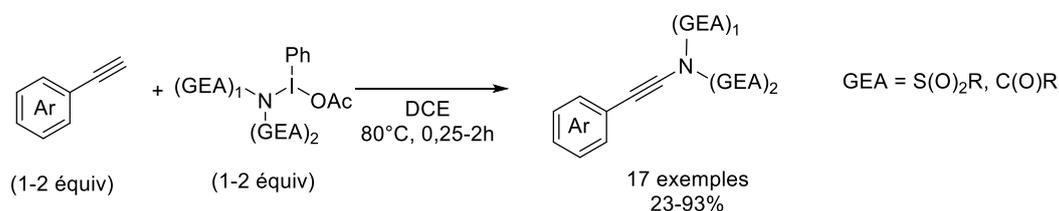


Figure 2. 8 : Synthèse des ynamides avec des alcynes terminaux et des iodes hypervalents.

2.1.1.1.3. Synthèse d'ynamides par couplages métalliques

En 1985, le groupe de Domiano a observé pour la première fois un sous-produit de type ynamide, dans des travaux visant à faire réagir une lactame avec un alkyne terminal en présence d'une quantité stœchiométrique de CuCl .¹²⁸ Il a fallu attendre pratiquement 20 ans pour que Hsung et ses collaborateurs rapportent une méthode permettant le couplage d'amides avec des bromoalcynes en présence d'une quantité catalytique de cuivre (figure 2.9).¹²⁹ Dans ce premier exemple, seuls les carbamates cycliques ont donné de bons rendements.

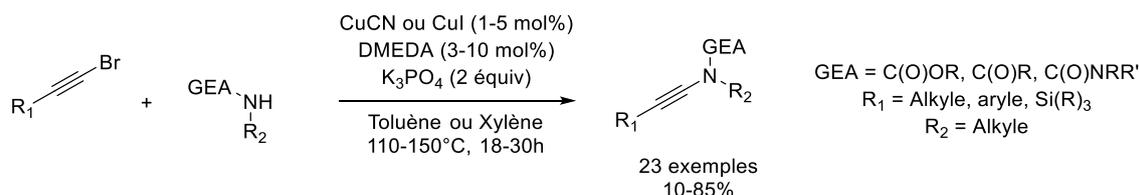


Figure 2. 9 : Première synthèse d'ynamides utilisant des bromoalcynes par une catalyse au cuivre.

La même année, Danheiser *et al.* ont décrit une méthode générale en utilisant des bromoalcynes mais avec une quantité stœchiométrique de cuivre.¹³⁰ Le groupe de Hsung a amélioré son procédé en 2004, en utilisant un nouveau système ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) en présence de phénanthroline comme ligand (figure 2.10).¹³¹ Cette méthode a permis d'élargir le champ d'application aux sulfonamides et aux imidazolidinones en utilisant qu'une quantité catalytique de cuivre. En 2009, le Zhang *et al.* ont décrit une version catalysée au fer.¹³²

¹²⁷ J. A. Souto, P. Becker, A. Iglesias, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 37, 15505-15511.

¹²⁸ A. Balsamo, B. Macchia, F. Macchia, A. Rossello, P. Domiano, *Tetrahedron Letters*, **1985**, *26*, 34, 4141-4144.

¹²⁹ M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9, 2368-2369.

¹³⁰ J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 21, 4011-4014.

¹³¹ Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 7, 1151-1154.

¹³² B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 12, 4630-4633.

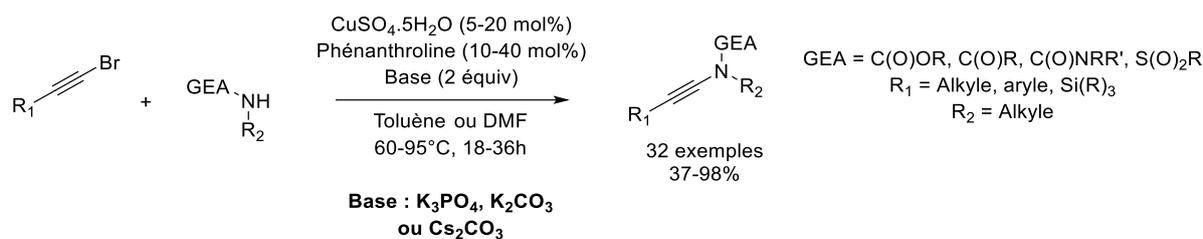


Figure 2. 10 : Amélioration de la synthèse d'ynamides avec les bromoalcynes et une catalyse au cuivre.

En 2008, le Stahl et collaborateurs ont rapporté la première amidation aérobie oxydante d'alcynes terminaux catalysée au Cu(II) (figure 2.11).¹³³ Cette méthode a permis la synthèse d'une large gamme d'ynamides dont certains étaient jusqu'alors difficilement accessibles par couplage métallo-catalysé. Le Cu(II) est impliqué dans l'activation de l'amide et de l'alcyne. L'étape finale permet la libération du produit par élimination réductrice puis que la régénération du Cu(II) par oxydation. Il est important d'utiliser un excès d'amide pour éviter l'homocouplage de l'alcyne (couplage de Glaser), ainsi qu'une atmosphère d'oxygène pour une meilleur régénération du Cu(II).

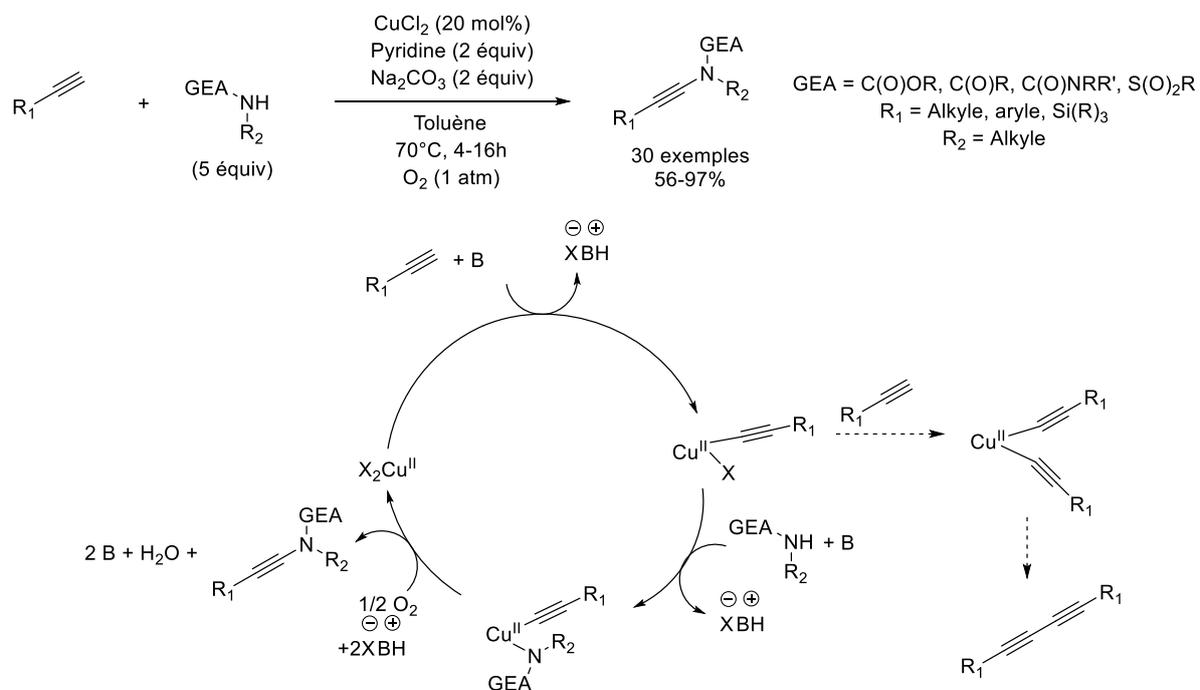


Figure 2. 11 : Première synthèse d'ynamides utilisant des alcynes terminaux et une catalyse au cuivre.

En 2010 Evano *et al.* ont entrepris cette réaction à partir d'alcynyltrifluoroborate.¹³⁴ La même année, le groupe de Jiao a décrit la synthèse d'ynamides par couplage oxydant décarboxylant à partir des acides carboxyliques acétyléniques, ce qui leur a permis d'éviter l'homocouplage de Glaser et de réduire la charge en amide.¹³⁵

¹³³ T. Hamda, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3, 833-835.

¹³⁴ K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 14, 3272-3275.

¹³⁵ W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 9, 2000-2003.

En 2009, Evano *et al.* ont utilisé des 1,1-dibromo-1-alcènes pour former des ynamides avec une catalyse au cuivre (figure 2.12).¹³⁶ Le mécanisme procéderait par une addition oxydante du réactif dibromé, suivie d'une élimination réductrice conduisant à un α -bromoénamide à partir duquel l'ynamide se formerait par élimination en présence de base

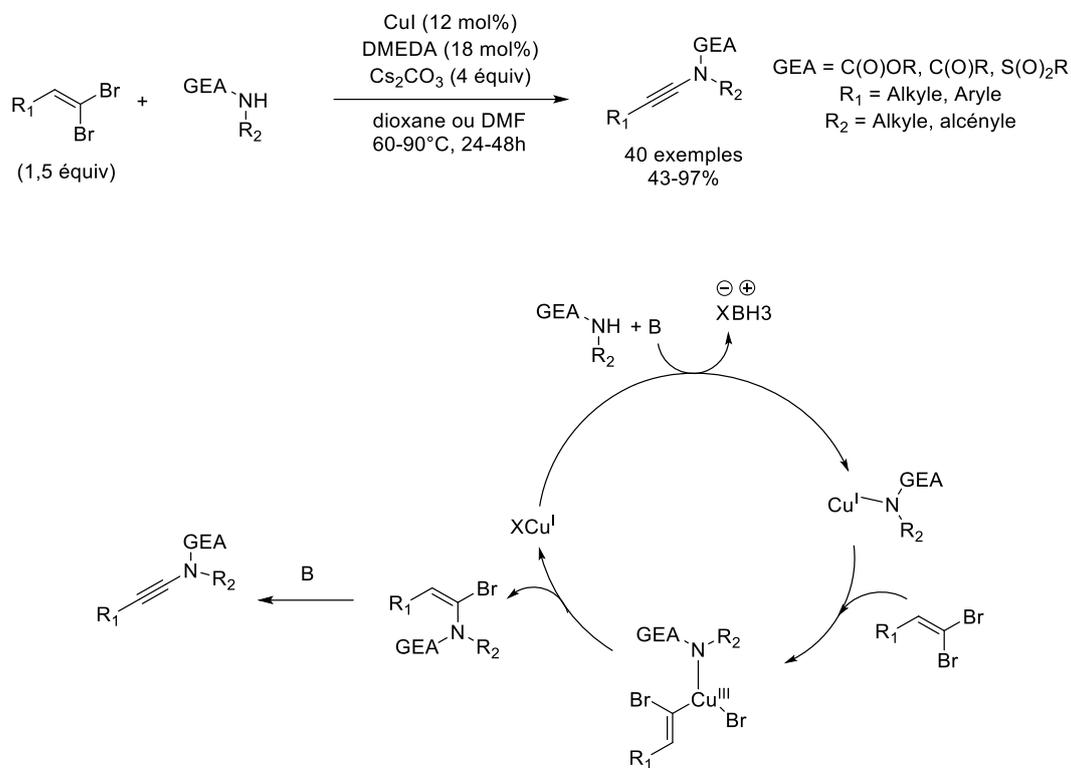


Figure 2. 12 : Synthèse d'ynamides à partir de 1,1-dibromo-1-alcènes, par une catalyse au cuivre.

¹³⁶ A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 24, 4381-4385.

2.1.1.1.4. Réactivité générale des ynamides

Comme indiqué en début de ce chapitre, le doublet non liant de l'azote confère au carbone α un caractère électrophile alors que le carbone β a une tendance à se comporter comme un site nucléophile. Plusieurs types de réactions impliquant les ynamides ont été décrites, avec notamment des cycloadditions et des cycloisomérisations permettant l'accès à une large gamme d'hétérocycles, des réductions, des oxydations et des additions, sans oublier dans cette dernière catégorie les hydrofonctionnalisations (figure 2.13).¹³⁷

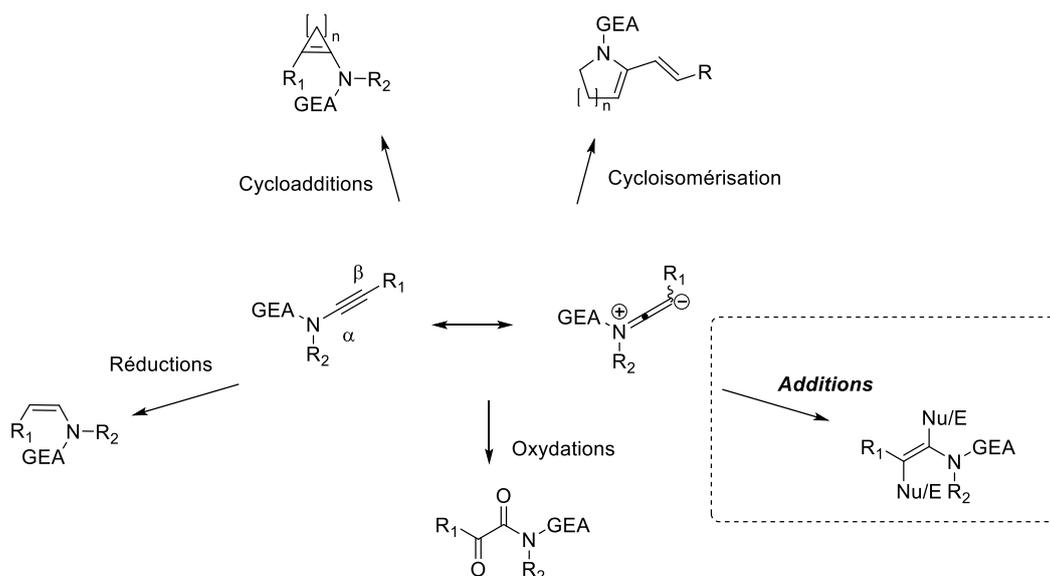


Figure 2. 13 : Réactivité générale des ynamides.

¹³⁷ Exemples de revue décrivant la réactivité des ynamides : a) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 9, 5064-6106; b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 16, 2840-2859; c) X-N. Wang, H-S. Yeom, L-C. Fang, S. He, Z-X Ma., B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2, 560-578

2.1.1.2. Hydrofonctionnalisation des ynamides

Les hydrofonctionnalisations correspondent à l'addition d'un groupement fonctionnel et d'un hydrogène sur une insaturation. Dans le cas des ynamides, c'est donc sur le carbone en α que se déroule l'addition du nucléophile. Néanmoins, ils existent des solutions pour réaliser une hydrofonctionnalisation sur le carbone β .

2.1.1.2.1. Addition sur le carbone α

2.1.1.2.1.1. Utilisation d'acide de Brønsted

En 2003, Hsung et collaborateurs ont rapporté une hydrohalogénéation d'ynamides réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique d'halogénures de magnésium (figure 2.14).¹³⁸ Ils ont remarqué que la présence d'eau est indispensable afin d'avoir de bons rendements. Celle-ci permet la génération *in-situ* de l'acide HX qui conduit à l'ion keteniminium. Ce dernier est lui-même attaqué par l'anion X⁻ pour former l' α -halogénoénamide. Ici, la *cis*-addition est majoritaire.

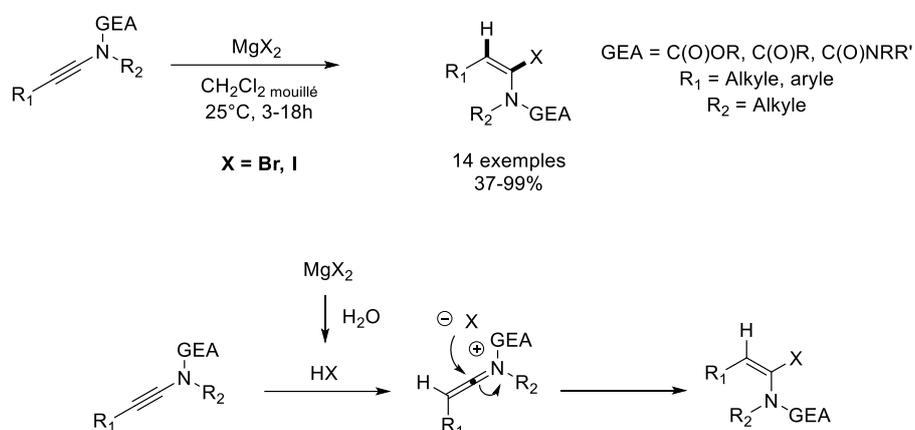


Figure 2. 14 : Première hydrofonctionnalisation en α d'ynamides réalisée en présence d'acide de Brønsted.

¹³⁸ J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zifcsak, *Org. Lett.* **2003**, 5, 9, 1547-1550.

Cette activation par des acides de Brønsted a été utilisée dans plusieurs réactions d'hydrofonctionnalisation notamment pour former des liaisons C-C, C-O, C-S ou encore C-F (figure 2.15).^{139a-e}

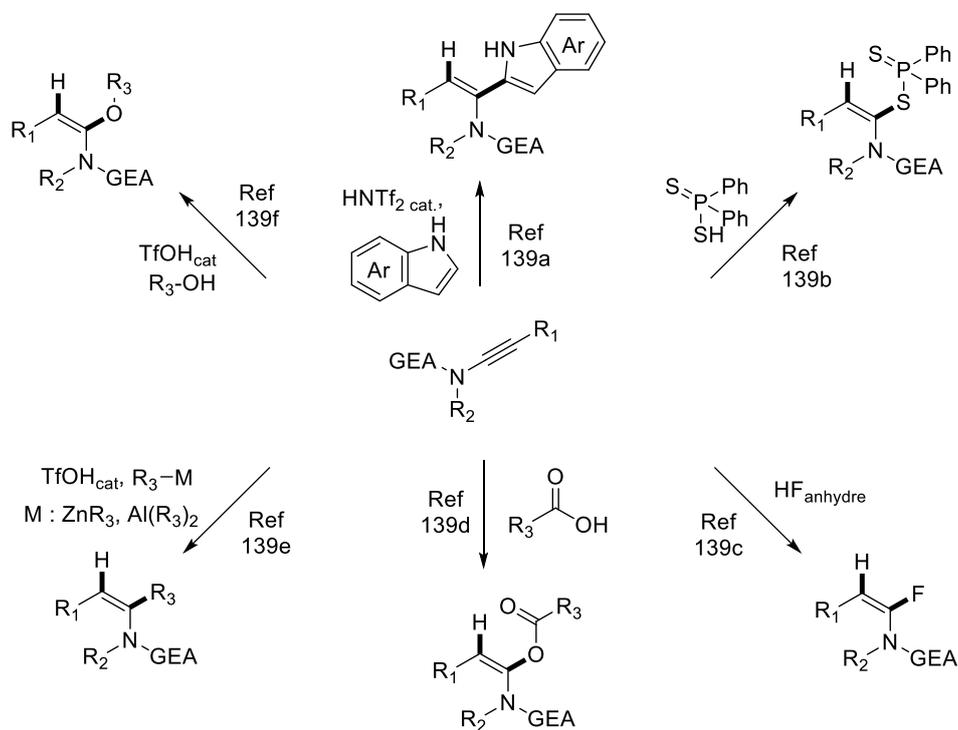


Figure 2. 15 : Exemples d'hydrofonctionnalisations en α d'ynamides en présence d'acides de Brønsted.

¹³⁹ Exemples d'hydrofonctionnalisations des ynamides médiées par des acides de Brønsted a) Y. Zhang, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 38, 6483-6486 ; b) Y. Hiroto, Y. Hideki, O. Koichiro, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1, 40-41; c) G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Comm.* **2012**, *48* 5196-5198; d) L. Hu, Z. Zhao, Y. Yang, Z. Peng, M. Yang, C. Wang, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 40, 13135-13138; e) L. L. Baldassari, A. de la Torre, J. Li, D. S. Lüdtkke, N. Maulide, *Angew Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 49, 15723-.15727; f) H. Wang, M. Hu, X-N. Wang, J. Chang. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3408-3412.

2.1.1.2.1.2. Utilisation de catalyseurs de métaux de transition

En 2006, Buissonneaud et Cintrat ont utilisé une catalyse au palladium pour introduire un groupement stannyle en position α d'ynamide (figure 2.16).¹⁴⁰ Un mélange est observé, avec une majorité d'addition en α ainsi qu'une *cis*-addition.

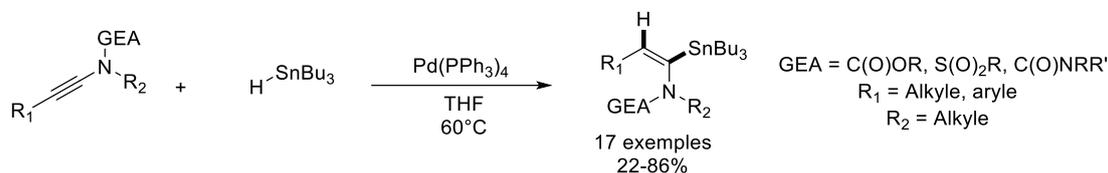


Figure 2. 16: Première hydrofonctionnalisation d'ynamide en α part une catalyse au palladium.

La catalyse au palladium a été ensuite reprise par le groupe de Zhu en 2014 afin d'effectuer une hydroarylation en α à partir des acides arylboroniques (figure 2.17).¹⁴¹ Alors que les expériences menées avec les yncarbamates et les ynamides ont donné le produit découlant de la *cis*-addition, les ynesulfonamides ont fourni l'autre diastéréoisomère. Le mécanisme proposé par une transmétallation de l'acide arylboronique sur le complexe de palladium (**B**) suivie d'une carbopalladation en présence de l'ynamide (**C**). Seuls les ynesulfonamides seraient alors capables de former le carbène **D**, alors que les yncarbamates et les ynamides subiraient une protonolyse pour donner le produit **Z**. Cette formation de carbène **D** permettrait une rotation de la liaison conduisant après protonolyse au produit **E**. Cette variation de diastéréosélectivité illustre l'importance du groupement électroattracteur.

¹⁴⁰ D. Buissonneaud, J-C. Cintrat, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 18, 3139-3143.

¹⁴¹ a) Y. Yang, L. Wang, Z. Zhang, Y. Jin, G. Zhu, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 2347-2349; b) Y. Yang, L. Wang, F. Zhang, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 19, 9319-9324.

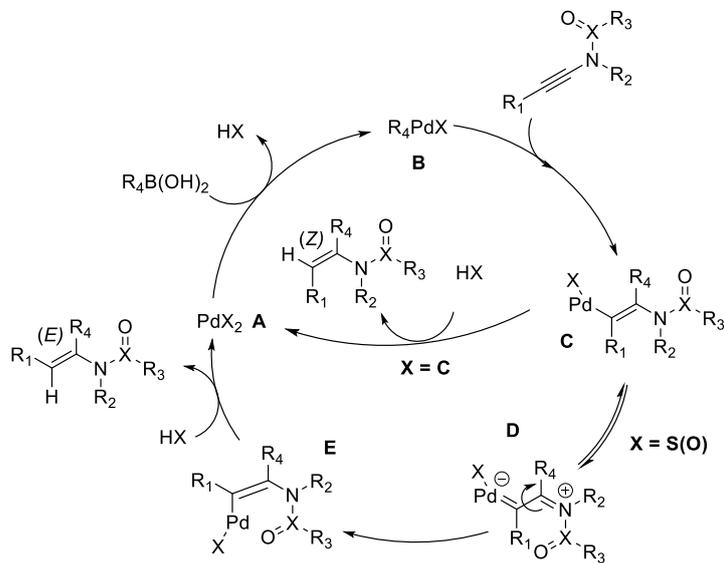
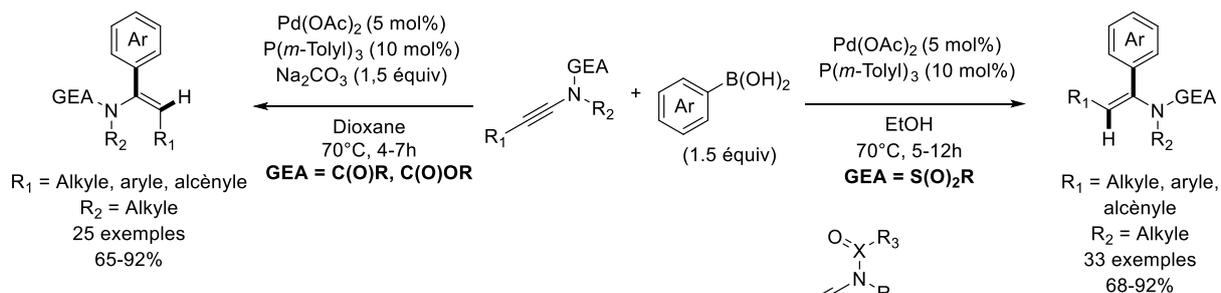


Figure 2. 17 : Divergence de séllectivité selon le groupement électroattracteur, lors d'une hydroarylation d'ynamides catalysée au palladium.

En 2009, Skrydstrup et ses collaborateurs ont décrit une hydroamination catalysée par un complexe d'or (figure 2.18).¹⁴² Ce dernier serait utilisé comme un acide de Lewis afin de former un ion kéteniminium, intermédiaire qui serait alors attaqué en position α par le nucléophile, ici l'amine. Le produit serait libéré et l'acide de Lewis régénéré, par une protonolyse de la liaison C-métal. D'autres hydroaminations ont également été décrites notamment catalysées par des complexes de zinc^{143a}, de nickel^{143b} ou d'ytterbium, avec la même régiosélectivité.^{143c}

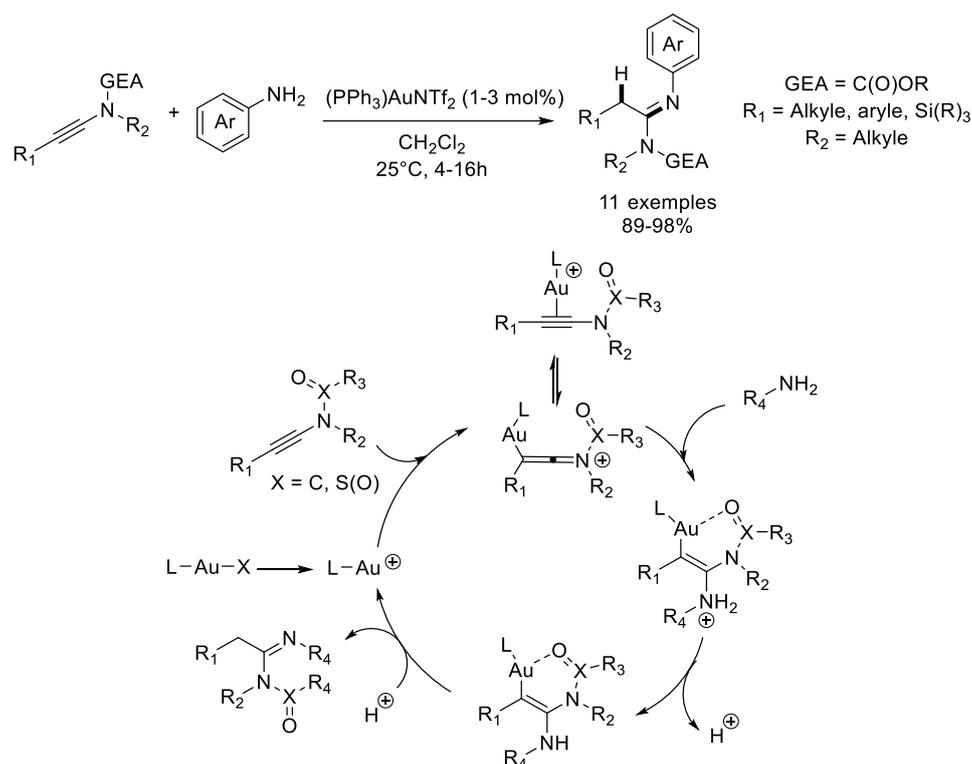


Figure 2. 18 : Première hydrofonctionnalisation en α d'ynamides, faisant appel à un métal de transition comme acide de Lewis.

En 2014, Zhu *et al.* ont décrit une hydrofluoration en α d'ynamides, en utilisant une quantité stœchiométrique de sels d'argent comme acide de Lewis. Le produit de *trans*-addition a été obtenu majoritairement.¹⁴⁴ 2 ans plus tard, Zhu et ses collaborateurs ont employé un complexe de cuivre avec un ligand NHC en quantité catalytique, pour effectuer cette même hydrofluoration avec une diastéréosélectivité similaire.¹⁴⁵

¹⁴² S. Kramer, K. Dooleweerd, A. T. Lindhart, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 18, 4208-4211.

¹⁴³ a) Z. Chen, X-D. Nie, J-T. Sun, A-M. Yang, B-G. Wei, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2492-2501 ; b) X-D. Nie, X-L. Han, J-T. Sun, C-M. Si, B-G. Wei G-Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4, 3433-3443; c) X. Zeng, Q. Gu, W. Dai, Y. Xie, X. Liu, G. Wu, *Synthesis*, **2021**, *53*, 16, 2889-2896.

¹⁴⁴ J. Che, Y. Li, F. Zhang, R. Zheng, Y. Bai, G. Zhu, *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 45, 6240-6242.

¹⁴⁵ G. Zhu, S. Qiu, Y. Xi, Y. Ding, D. Zhang, R. Zhang, G. He, H. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7746-7753.

2.1.1.2.2. Addition sur le carbone β

2.1.1.2.2.1. Chélation entre un métal de transition et le groupement électroattracteur de l'ynamide

Alors que le groupement électroattracteur est à l'origine un stabilisateur de l'ynamide, il peut également être un agent chélateur d'un métal de transition. Il oriente alors l'addition en β puisqu'il stabilise l'intermédiaire métallique en formant un cyclique à 5 chaînons.

Les premiers à tirer profit de cette propriété ont été Marek *et al.* en 2005, en utilisant des organocuivreux (figure 2.19).¹⁴⁶ Comme l'intermédiaire formé par interaction entre le métal positionné en α de l'ynamide et le groupement attracteur est le plus stable, l'addition des chaînes alkyles et aryles se fait donc en β avec une *cis*-addition (la fonctionnalité apportée est ici liée au cuivre). Les auteurs ont également décrit une méthode associant un sel de cuivre en quantité catalytique et un réactif de Grignard.

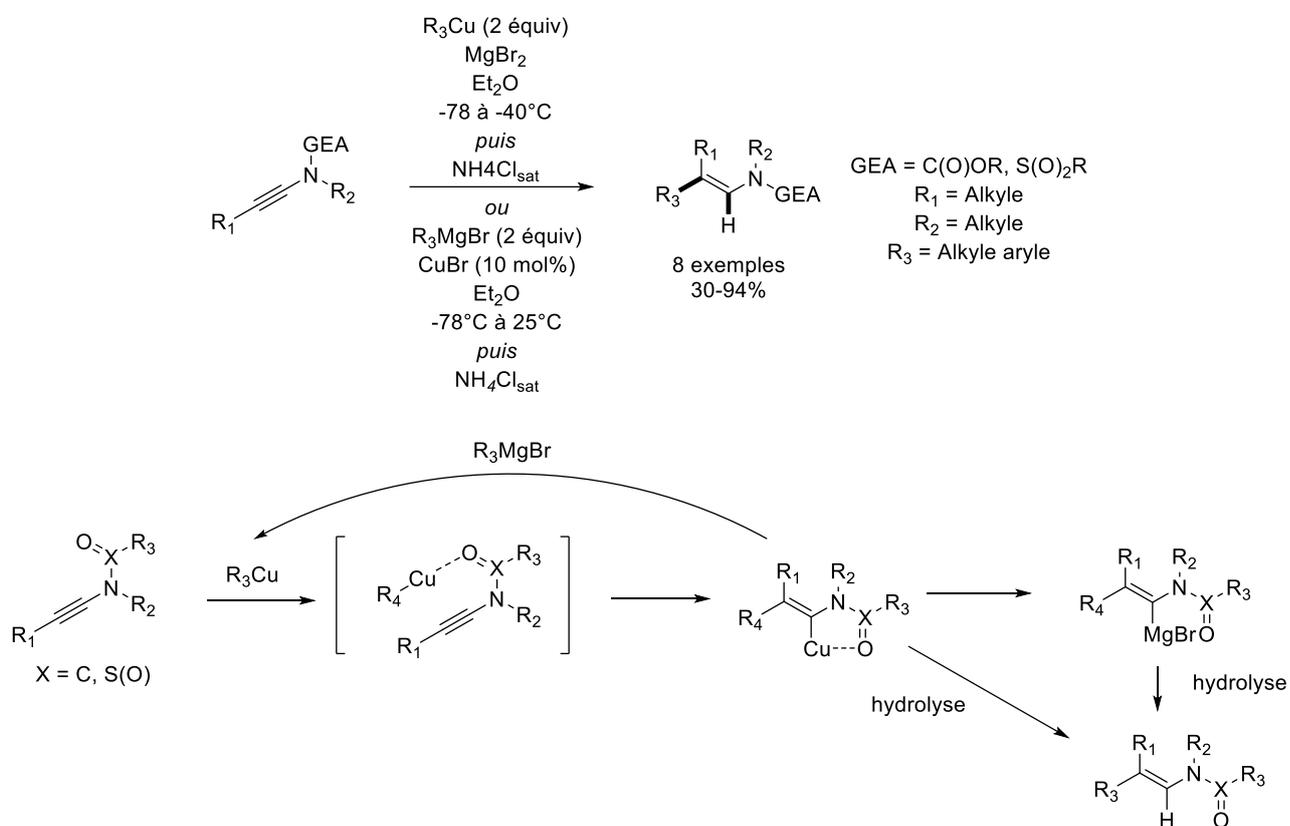


Figure 2. 19 : Première hydrofonctionnalisation en β d'ynamides, via la chélation intermédiaire du métal de transition avec le groupement électroattracteur.

¹⁴⁶ H. Chechik-Lankin, S. Livshin, I. Marek, *Synlett*, **2005**, *13*, 2098-2100.

En 2016, Zhu et ses collaborateurs ont utilisé un complexe de cuivre en quantité catalytique pour effectuer une hydrofluoration en β d'ynamides (figure 2.20).¹⁴⁷ Le cuivre agit ici comme un acide de Lewis sur la liaison triple de l'ynamide et interagit avec le groupement électroattracteur, permettant ainsi une addition en β avec cette fois-ci une *trans*-addition.

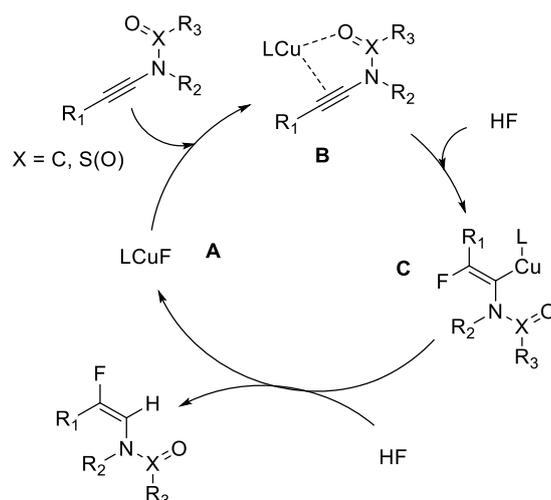
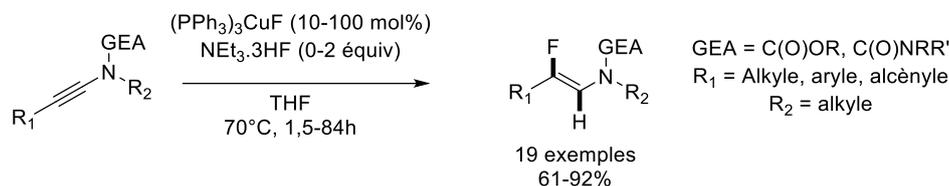


Figure 2. 20 : *Trans*-hydrofonctionnalisation en β d'ynamides, en utilisant une catalyse au cuivre.

Le cuivre a été ensuite utilisé en 2016 en quantité catalytique pour des hydrosilylations par le groupe d'Evano,¹⁴⁸ et en 2017 pour des hydrophosphorylations par le groupe de Yamaguchi.¹⁴⁹

D'autres métaux sont capables de réaliser cette interaction avec le groupement électroattracteur favorisant l'ajout en β . C'est le cas le du rhodium qui en 2009 a été utilisé par le groupe de Lam pour additionner des organozinciques en β .¹⁵⁰ Il a été aussi employé pour réaliser des hydroarylations,¹⁵¹ des hydroacylations¹⁵² et des hydrosilylations.¹⁵³

En 2011, Evano et *et al.* ont décrit une hydrophosphorylation d'ynamides en β , catalysée par un complexe de nickel.¹⁵⁴ En 2017, le cobalt est utilisé comme catalyseur pour des hydroarylations d'ynamide en β , à l'aide des dérivés organozinciques.¹⁵⁵

¹⁴⁷ G. He, S. Qiu, H. Huang, G. Zhu, D. Zhang, R. Zhang, H. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 8, 1856-1859.

¹⁴⁸ S. Vercruysse, K. Jouvin, O. Rant, G. Evano, *Synthesis*, **2016**, *48*, 19, 3373-3381.

¹⁴⁹ A. Kinbara, M. Sato, K. Yumita, T. Yamagishi, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 13, 1705-1710.

¹⁵⁰ B. Gourdet, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11, 3802-3803.

¹⁵¹ B. Gourdet, D. L. Smith, H. W. Lam, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 32, 6026-6031.

¹⁵² R. N. Straker, M. K. Majhail, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7963-7968.

¹⁵³ N. Zheng, W. Song, T. Zhang, M. Li, Y. Zheng, L. Chen, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11, 6210-6216.

¹⁵⁴ A. Fadel, F. Legrand, G. Evano., N. Rabasso, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 2-3, 263-267.

¹⁵⁵ R. Sallio, M. Corpet, L. Habert, M. Durandetti, C. Gosmini, I. Gillaizeau, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2, 1254-1259.

2.1.1.2.2.2. Par utilisation d'une base

En 2014, le groupe de Dodd a utilisé un amidure d'indole généré par une base lors d'une hydroamination en β d'ynamides terminaux (figure 2.21).¹⁵⁶ Alors que l'addition en β d'un nucléophile sans la présence d'un métal chélaté semble contre intuitive, les calculs DFT effectués tendent à dire que la présence du groupement électroattracteur permet de stabiliser la charge négative sur le carbone α . Cela permet ainsi à l'indole déprotoné de s'additionner en position β . Par ailleurs, la *trans*-addition est privilégiée dans ces cas en raison de la gêne stérique entre l'indole et l'intermédiaire anionique lors de la *cis*-addition.

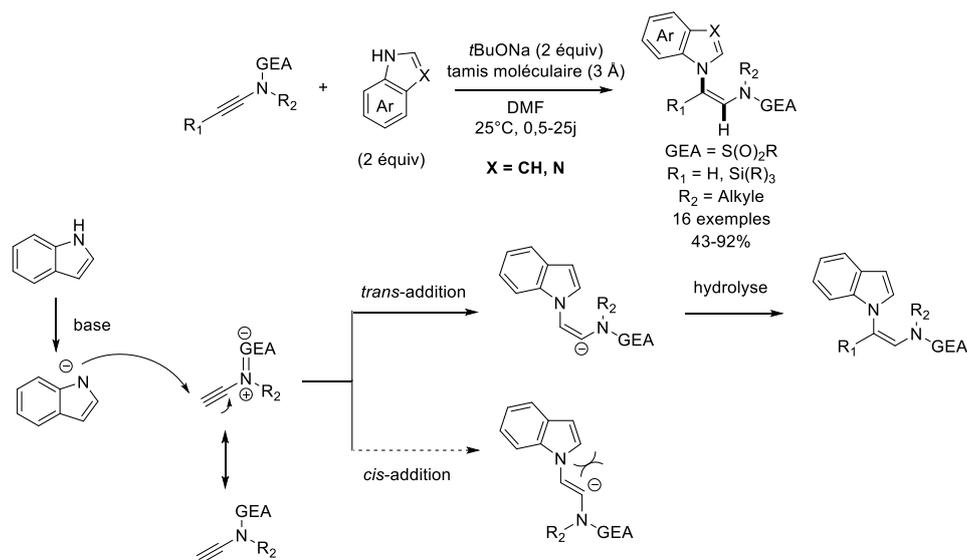


Figure 2. 21 : Première hydrofonctionnalisations en β d'ynamides, promue par une base.

Ce travail a été complété 4 ans plus tard par Zhao et ses collaborateurs qui ont engagé dans ce type de réaction des dérivés carbamates, imides et sulfonamides mais aussi d'autres hétérocycles que les indoles.¹⁵⁷ En 2019, Zhao *et al.* ont également présenté une addition en β d'ynamides, promue par une base, d'oxydes de phosphine secondaires et de H-phosponates.¹⁵⁸

2.1.1.2.2.3. Par voie radicalaire

Pendant les années 2000, l'étude de la réactivité des ynamides a été bien explorée par la voie ionique, mais leur réactivité vis-à-vis des radicaux n'a été que très peu décrite. Pourtant, les ynamides paraissent comme de bons partenaires radicalaires avec la présence d'un hétéroatome conjugué à une insaturation.

En 2009, le groupe de Oshima a décrit la première hydrofonctionnalisation par voie radicalaire lors d'une hydrothiolation (figure 2.22).¹⁵⁹ Pour initier la réaction, ils ont utilisé le triéthylborane qui forme sous air un radical éthyle. Ce dernier va générer en présence d'un thiol le radical thiyle, par abstraction d'hydrogène. Son addition en position β de l'ynamide conduit à un radical vinyle stabilisé par la

¹⁵⁶ A. Hentz, P. Retailleau, V. Gandon, K. Cariou, R. H. Dodd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 32, 8333-8337.

¹⁵⁷ A. Peng, Z. Zhang, Y. Tu, X. Zeng, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, 20, 18, 5688-5691.

¹⁵⁸ Z. Peng, Z. Zhang, X. Zeng, Y. Tu, J. Zhao, *Adv. Synth. Cat.* **2019**, 361, 19, 4489-4494.

¹⁵⁹ A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2009**, 31, 3 570-576.

présence de l'azote. Le produit de *trans*-addition est ainsi généré par un procédé de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) avec une autre molécule de thiol, permettant la propagation de la chaîne radicalaire.

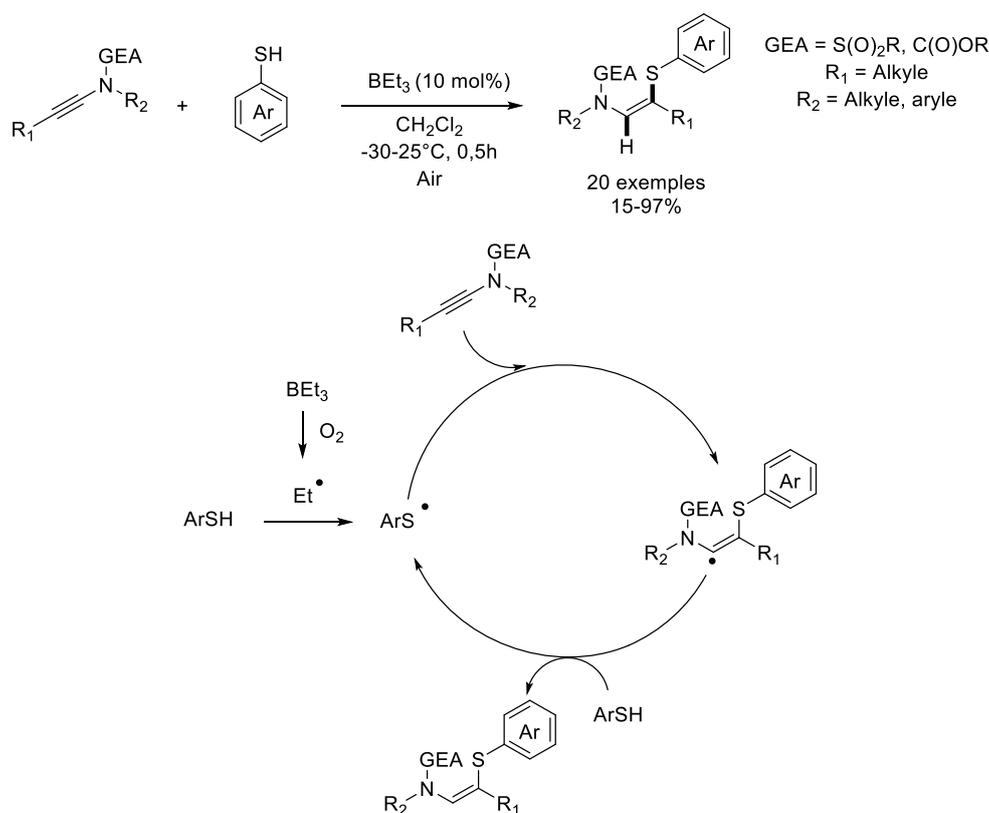


Figure 2. 22 : Première hydrofonctionnalisation en β d'ynamides, en conditions radicalaires.

Alors que les travaux précédents ont impliqué des ynamides substitués par un alkyle et des thiols aromatiques, Castle et ses collaborateurs sont parvenus 1 an plus tard à réaliser une hydrothiolation radicalaire d'alkylthiols et d'ynamides terminaux.¹⁶⁰ Pour cela, ils ont utilisé l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et une activation thermique pour initier la chaîne radicalaire. Ils ont en outre découvert des conditions, en mettant le thiol en excès pour former également le diastéréoisomère *E*. Ce dernier est formé par une isomérisation du produit cinétique *Z* via une seconde addition d'un thiol, rotation de l'intermédiaire et élimination d'une molécule de thiol.

En 2014, l'hydrosilylation radicalaire a été décrite par le groupe de Perez-Luna en utilisant le diéthyle de zinc sous conditions aérobiques comme initiateur.¹⁶¹ Cette même activation a été utilisée 4 ans plus tard pour effectuer une hydrogermylation.¹⁶² En 2022, Wang *et al.* ont décrit la trifluorométhylation radicalaire des ynamides en exploitant l'iode hypervalent $\text{PhI}(\text{CF}_3)\text{Cl}$.¹⁶³ Celui-ci en présence d'un réducteur va former un radical trifluorométhylique et va s'additionner en position β .

¹⁶⁰ B. Banerjee, D. N. Litvinov, J. Kang, J. D. Bettale, S. L. Castle, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 11, 2650-2652.

¹⁶¹ E. Romain, C. Fopp, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackoski, M. Oestreich, A. Perez-Luna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 42, 11333-11337.

¹⁶² K. de la Vega-Hernandez, E. Romain, A. Coffinet, K. Bijouard, G. Gontard, F. Chemla, F. Ferreira, O. Jackowski, A. Perez-Luna, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 50, 17632-17642.

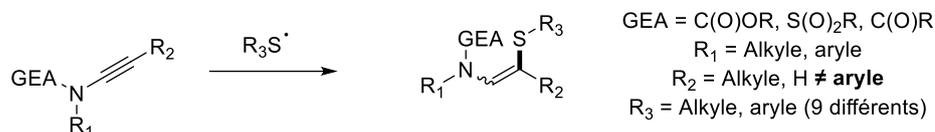
¹⁶³ W. Huang, R. Zhang, R. Zhang, J. Yu, M. Wang, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2169-2175.

2.1.1.3. Conclusion de l'état de l'art

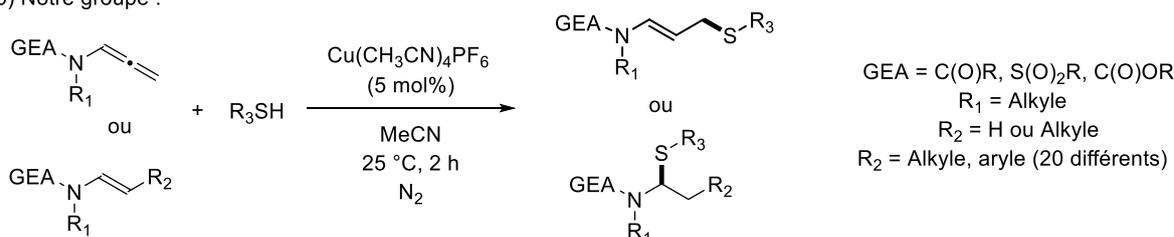
Au regard de la littérature, le champ d'application de l'hydrothiolation des ynamides est restreint avec 9 thiols testés, très peu de groupements fonctionnels mis en jeu et seulement deux publications. Au niveau des ynamides également, peu de variations structurales sont permises. Le mécanisme concerné par voie radicalaire n'est probablement pas sans lien avec ces limitations (figure 2.23a).

Dans le laboratoire, une technique d'hydrothiolation des allenamides et d'énamides catalysée par un sel de cuivre a été développée (figure 2.23b). Par ailleurs, la catalyse au cuivre a déjà prouvé son efficacité dans certaines hydrofonctionnalisations d'ynamides (cf partie 2.1.1.2.). En cohérence avec la similarité structurale entre les allenamides, les énamides et les ynamides (azote conjugué à une insaturation), nous avons tenté de réaliser l'hydrothiolation des ynamides par catalyse au cuivre (figure 2.23c).

a) Travaux précédent :



b) Notre groupe :



c) Ce travail :

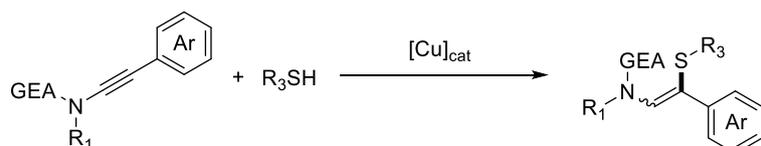


Figure 2. 23 : Etat de l'art des hydrothiolations des ynamides.

2.1.2. Résultats expérimentaux

2.1.2.1. Hydrothiolation des ynamides sur le carbone β

2.1.2.1.1. Essais préliminaires

Afin d'étudier l'hydrothiolation des ynamides par catalyse au cuivre, nous avons choisi comme substrat modèle le 3-(phényléthynyl)oxazolidin-2-one **1a** et le *p*-thiocrésol **2a** (figure 2.24). Si on se base sur la littérature (cf partie 2.1.1.2.2.1), la β addition ainsi que la formation du produit de *cis*-addition sont les plus probable, conduisant potentiellement au β -thioénamide **3aa**.

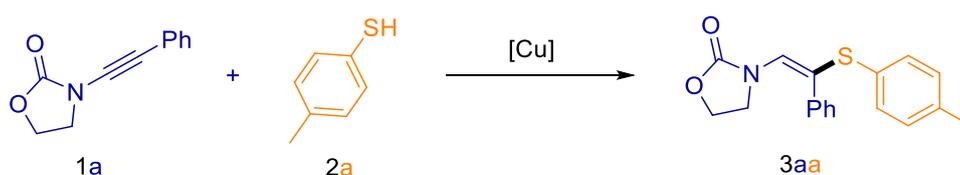


Figure 2. 24 : Hydrothiolation de **1a** et de **2a** par catalyse de cuivre.

Sur la base de l'expérience du laboratoire (cf figure 2.23), nous avons choisi comme précurseur catalytique le complexe hexafluorophosphate de tetrakis (acétonitrile) cuivre ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$), à hauteur de 5 mol%, **1a** et **2a** étaient utilisés en quantités équimolaires. L'acétonitrile a été le premier solvant testé avec une dilution à 1 M, la réaction se déroulant sous atmosphère inerte pendant 1h. Après un premier essai infructueux à 25°C (tableau 2.1, entrée 1), une hausse de la température réactionnelle à 50°C (entrée 2) a permis l'observation en GC/MS d'un mélange de 4 molécules de même masse molaire que **3aa**. Un screening de solvants, effectué à cette température, a montré que le toluène est le plus adapté en permettant l'hydrothiolation catalysée au cuivre de **1a** avec **2a**, conduisant à la seule formation du β -thioénamide **3aa** (46%, entrée 5). Il est à noter que nous avons vérifié la structure de **3aa** par expérience NOE (figure 2.25) où l'interaction dans l'espace entre le proton aromatique $\text{Csp}^2\text{-H}_4$ et les protons de l'oxazolidinone $\text{Csp}^3\text{-H}_2$ a été observée.



Tableau 2. 1 : Variation de la nature de solvant

Entrée ^[a]	Solvant	Rendements (%) ^[b] de 3aa
1	MeCN ^[c]	0
2	MeCN	Mélange de 4 composés ^[d]
3	DCE	43
4	Dioxane	35
5	Toluène	46 (39) ^[e]
6	EtOAc	35
7	MTBE	25
8	THF, Acétone, DMF, DMSO	0

a) Conditions de réaction : **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,25 mmol), Cu(MeCN)₄PF₆ (0,012 mmol), et le solvant (0,25 mL) à 50°C pendant 1h; b) rendement RMN ; c) la réaction s'est déroulée à 25°C ; d) observation GC/MS ; e) rendement isolé. MTBE = Methyl Tert-Butyl Ether.

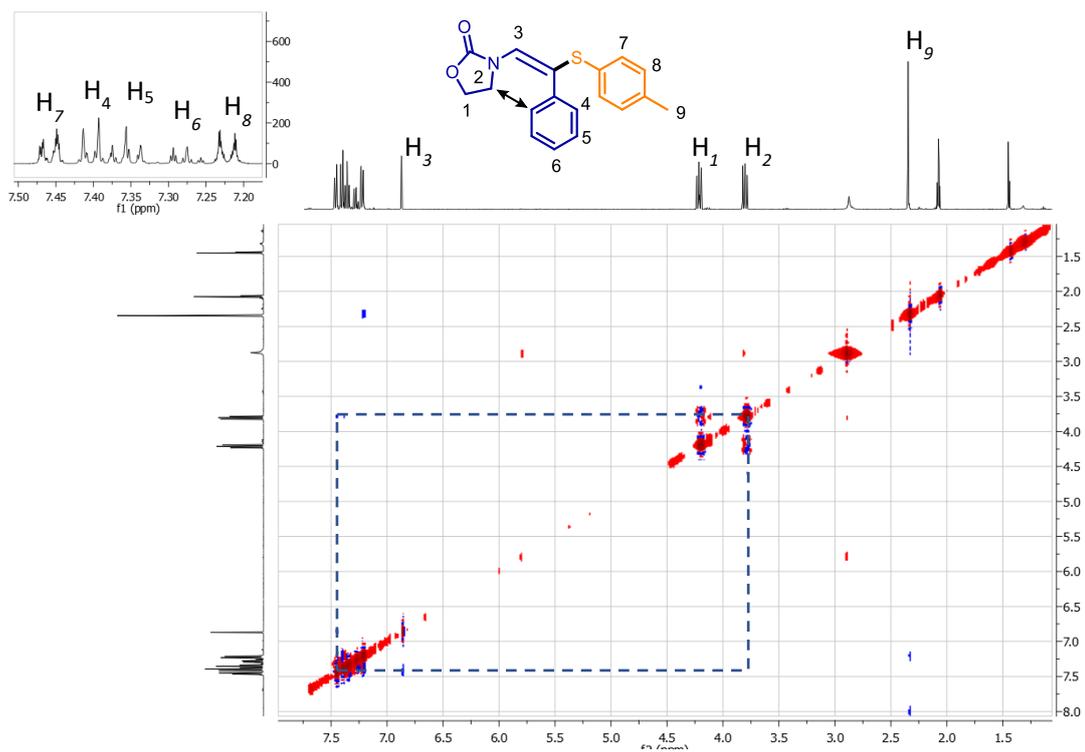


Figure 2. 25 : Expérience NOE pour identifier la structure de **3aa**

La stœchiométrie de la réaction a été ensuite étudiée. Alors que le doublement de la quantité de **2a** engendre une baisse de l'efficacité du système sans pour autant conduire au produit de double addition, le doublement de la quantité de **1a** nous a permis d'obtenir un meilleur rendement en **3aa** (tableau 2.2, entrée 2).

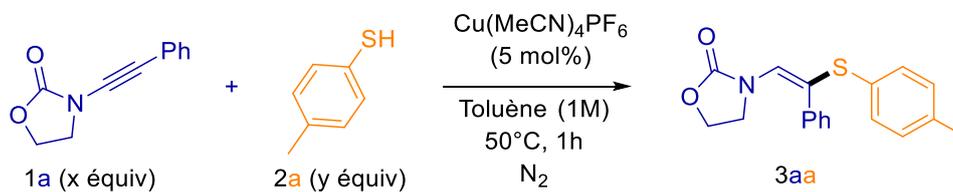


Tableau 2. 2 : Variation du nombre d'équivalent de **1a** et **2a**

Entrée ^[a]	x (équiv)	y (équiv)	Rendements (%) ^[b] de 3aa
1	1	1	46
2	2	1	58
3	1	2	24

a) Conditions de réaction : **1a** (x équiv), **2a** (y équiv), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (0,012 mmol), et toluène (0,25 mL) à 50°C pendant 1h; b) rendement RMN.

Nous avons alors examiné la source de cuivre. Le tétrafluoroborate de tétrakis (acétonitrile) cuivre ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$) et le triflate de cuivre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) ont donné des résultats similaires (tableau 2.3, entrée 2 et 3). Par contre les autres sources comme l'iodure de cuivre (CuI) ou l'acétate de cuivre (II) n'ont donné aucun résultat (entrée 3 et 4). La charge en $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ a été augmentée sans toutefois apporter d'amélioration de rendement (entrée 6). Enfin l'expérience à blanc a montré la nécessité de la présence du catalyseur au cuivre pour obtenir **3aa** (entrée 7).

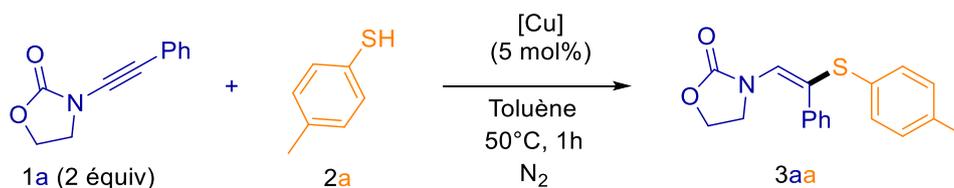


Tableau 2. 3 : Variation de la source de cuivre.

Entr\u00e9e ^[a]	Source de cuivre	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	58
2	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$	57
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	55
4	CuI	0
5	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	0
6	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ^[c]	60
7	Aucun	Traces

a) Conditions de r\u00e9action : **1a** (0,50 mmol), **2a** (0,25 mmol), la source de cuivre (0,012 mmol), et tolu\u00e8ne (0,25 mL) \u00e0 50\u00b0C pendant 1h ; b) rendement RMN ; c) (0,025 mmol) de la source de cuivre.

La réalisation d'expériences sous air a entraîné une baisse de rendement (tableau 2.4, entrée 2), alors qu'un temps de réaction plus long n'a pas amélioré celui-ci (entrée 3 et 4). Une dilution plus importante du milieu a fait chuter le rendement (entrée 5). Une quantité catalytique additionnelle de triflate de zinc (II) ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$), pour une éventuelle transmétallation, a été engagée sans toutefois avoir un réel impact sur les résultats (entrée 6), alors que l'addition d'une quantité stœchiométrique base faible encombrée comme le 2,6-diterbutylpyridine (dtpby) en a neutralisé totalement la réaction (entrée 7). L'addition d'un ligand de type bipyridine a inhibé la processus (entrée 8). Procéder à 70°C au lieu de 50°C a donné des résultats similaires (entrée 9), mais de manière surprenante une augmentation du rendement a été observée lorsque la réaction se déroule à 25°C (entrée 10).

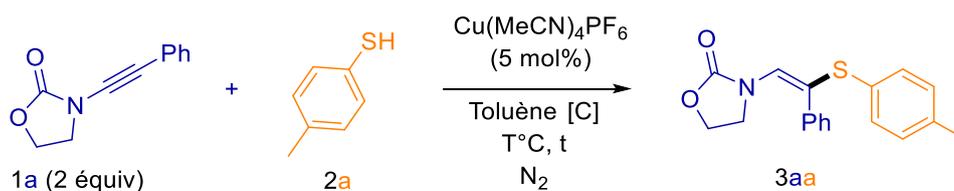


Tableau 2. 4 : Variation du temps, de la concentration et de la température

Entrée ^[a]	t (h)	[C] (M)	T°C	Additif	Rendements(%) ^[b] de 3aa
1	1	1	50	/	58
2 ^[c]	1	1	50	/	48
3	2	1	50	/	53
4	4	1	50	/	54
5	1	0,5	50	/	32
6	1	1	50	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (10 mol%)	62
7	1	1	50	dtpby (2 équiv)	0
8	1	1	50	2,2-bipyridine (10 mol%)	20
9	1	1	70	/	56
10	1	1	25	/	69 (60) ^[d]

a) Conditions de réaction : **1a** (0,50 mmol), **2a** (0,25 mmol), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (0,012 mmol), et toluène ([C]) à la température indiquée pendant le temps indiqué ; b) rendement RMN ; c) sous air ambiant ; d) rendement isolé.

Sur la figure ci-dessous sont reportées les conditions optimales (figure 2.26), résultant de cette étude, conditions que nous avons ensuite utilisées pour étudier le champ d'application de la méthode.

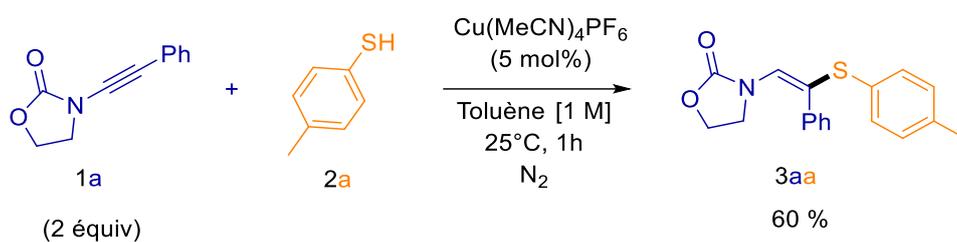
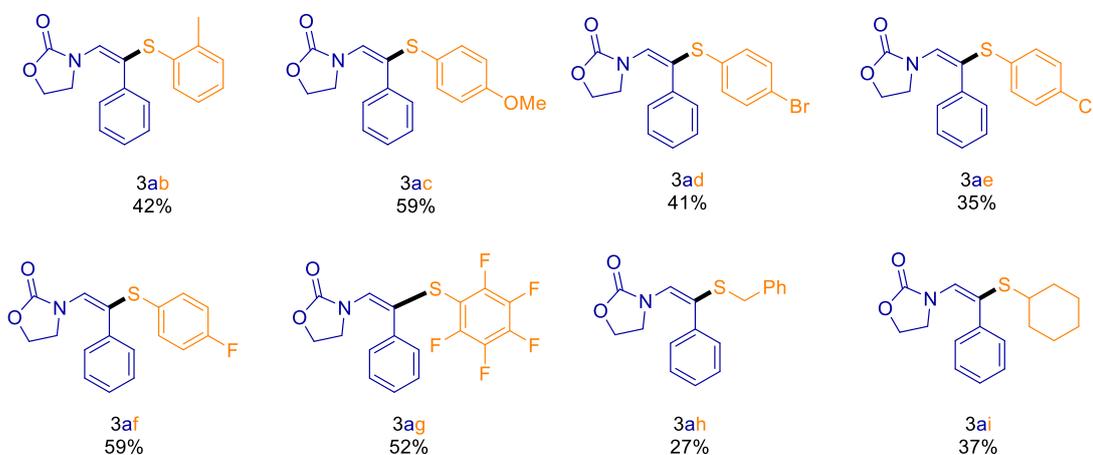


Figure 2. 26 : Conditions optimales choisies pour réaliser l'hydrothiolation des ynamides.

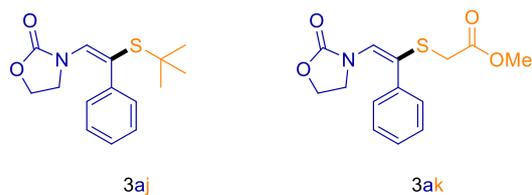
2.1.2.1.2. Champs d'application de la méthode

Nous avons tout d'abord étudié le champ d'application de la méthode en testant divers thiols avec **1a** (figure 2.27). Alors que la présence d'un groupement méthyle en position *ortho* du thiophénol **2b** entraîne une baisse du rendement en **3ab**, l'utilisation du *p*-méthothiophénol **2c** a permis d'obtenir le produit **3ac** avec un bon rendement. Si l'utilisation des dérivés *p*-bromo et *p*-chlorothiophénols (**2d-2e**) induit une baisse de rendement (**3ad-3ae**), celle des thiophénols *p*-fluoré et pentafluoré (**2f-2g**) permet de maintenir celui-ci à des valeurs acceptables (**3af-3ag**). La mise en œuvre des thiols aliphatiques comme le benzylthiol **2h** et le cyclohexylthiol **2i** a conduit à des rendements modérés (**3ah-3ai**). Les produits **3aj** et **3ak** ont été observés en GC/MS. Enfin, les thiophénols contenant des groupements électroattracteurs tels que les dérivés *p*-nitro **2l** et le *p*-trifluorométhylé **2m** ne sont pas compatibles avec notre méthode.

Produits isolés :



Produits non isolés observés :



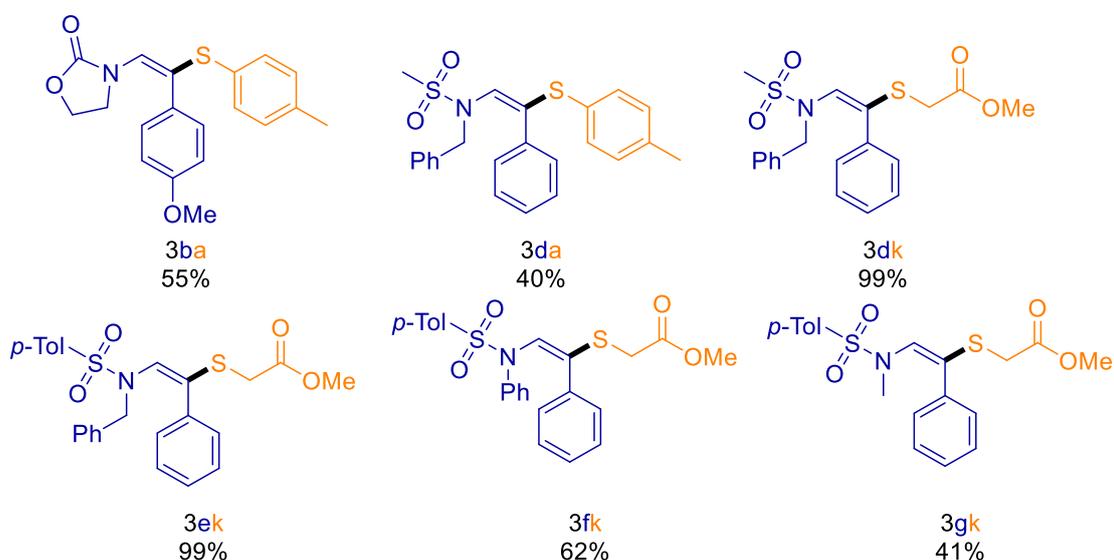
Thiols non compatibles :



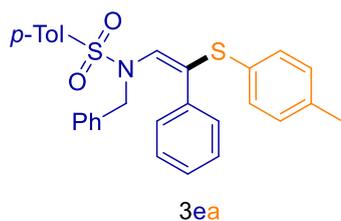
Figure 2. 27 : Variation des thiols

Nous avons poursuivi en testant divers ynamides en présence de **2a** (figure 2.28). L'ynamide **1b** substitué par un *p*-méthoxyphényle a conduit dans nos conditions à un rendement isolé raisonnable pour le produit **3ba** correspondant. Le dérivé **1c** substitué par un groupement *p*-nitro est insoluble dans le milieu et n'a pas fonctionné. En partant d'ynesulfonamides tels que le dérivé *N,N*-mésylbenzyle **1d**, le produit **3ca** a été obtenu avec un rendement modéré, et le produit **3ea** découlant d'une réaction avec le dérivé *N,N*-tosylbenzyle **1e** et observé en GC/MS, n'a pas pu être isolé en raison d'une élution similaire entre **1e** et **3ea**. Par contre, la mise en réaction d'un thiol plus polaire, tel que **2k**, engagé avec **1d**, a permis d'isoler le produit **3dk** avec un rendement quasi quantitatif. Un rendement similaire a été obtenu à partir de l'ynesulfonamide **2e** permettant la synthèse de **3ek**. Le changement du groupement benzyle par un groupe phényle (**2f**) ou méthyle (**2g**) a entraîné une baisse du rendement pour l'obtention de **3fk** et de **3gk**.

Produits isolés :



Produits non isolés observés :



Ynamides non compatibles :

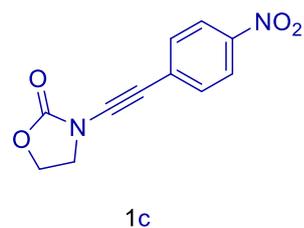


Figure 2. 28 : Réaction de divers ynamides avec **2a** et **2k**

2.1.2.2. Hydrothiolation d'ynamides sur le carbone α

Une hydrothiolation avec **2a** a été envisagée en présence d'un ynamide avec une chaîne alkyle comme substituant, la littérature conduisant dans ce cas à l'addition du thiol en position β (cf partie 2.1.1.2.2.3). Surprenant, lorsque le 3-(oct-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one **1h** est engagé dans nos conditions, nous obtenons la formation d'un mélange de cétènes N,S acétal **4ha** avec un ratio *E/Z* de 70/30, résultant de l'addition en α de la liaison triple (figure 2.29). Ces deux diastéréoisomères ont pu être séparés. A notre connaissance, c'est la première hydrothiolation d'ynamides en α reportée dans la littérature.

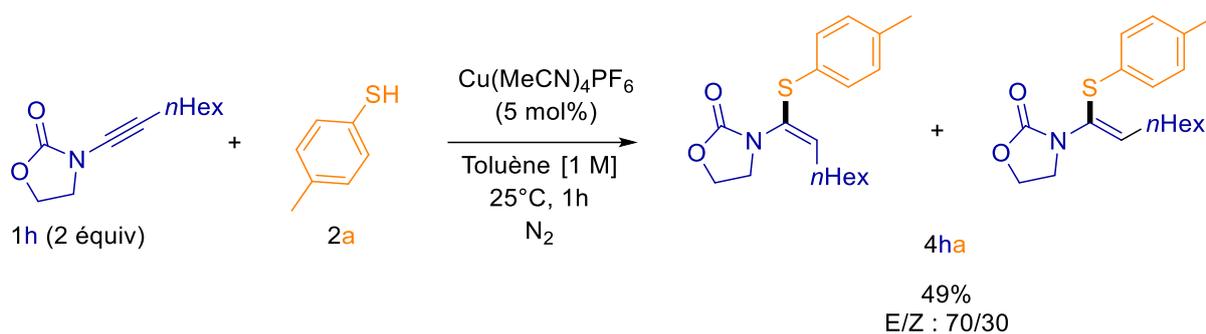


Figure 2. 29 : Hydrothiolation de **1h** avec **2a** par catalyse de cuivre conduisant aux produits d' α addition.

Intrigués par ce résultat, nous avons entrepris une tentative d'optimisation des conditions. La variation de la nature du solvant n'a pas permis de dégager un solvant plus efficace que le toluène (tableau 2.5, entrée 1). Une charge catalytique augmentée à 10 mol% n'a pas permis pas d'obtenir augmentation du rendement (entrée 5). Une température supérieure (entrée 6), une dilution plus importante (entrée 7) ou un temps de réaction plus importants (entrée 8) n'ont que très peu modifié le rendement global et le ratio *E/Z* final.

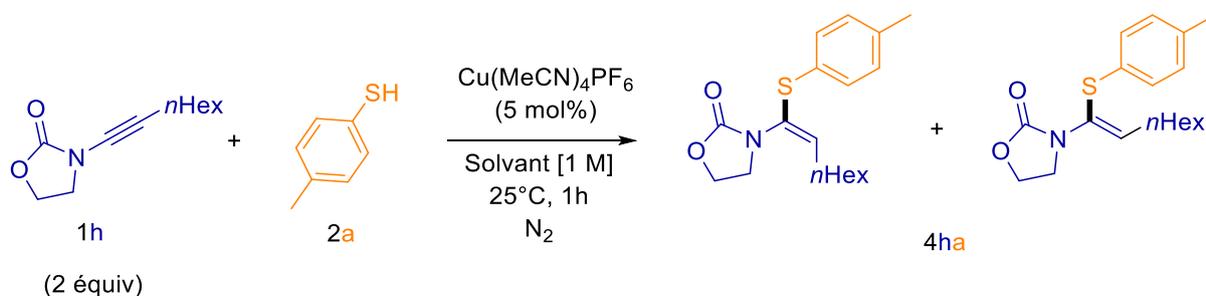


Tableau 2. 5 : Variation du solvant.

Entrée ^[a]	Solvant	Rendements (%) ^[b] de 4ha	Ratio E/Z
1	Toluène	58	70/30
2	MeCN	traces	0
3	DCE	46	70/30
4	THF, DMF, DMSO	0	0
5	Toluène ^[c]	53	70/30
6	Toluène ^[d]	48	70/30
7	Toluène ^[e]	50	70/30
8	Toluène ^[f]	58	70/30

a) Conditions de réaction : **1e** (0,50 mmol), **2a** (0,25 mmol), Cu(MeCN)₄PF₆ (0,012 mmol), et le solvant (0,25 mL) à 25°C pendant 1h ; b) rendement RMN ; c) Cu(MeCN)₄PF₆ (0,025 mmol); d) la réaction s'est déroulée à 50°C ; e) toluène (0,5 mL) ; f) la réaction s'est déroulée pendant 2h.

Au niveau de la source de cuivre, l'utilisation de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ et de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ ont donné des résultats similaires (tableau 2.6, entrée 1 et 2), alors que celle de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et de CuI ont bloqué la réaction (entrée 4 et 5). Le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ a donné un meilleur rendement, mais le ratio E/Z a chuté (entrée 3). Le $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ a donc été conservé et nous avons pu augmenter le rendement, sans toutefois modifier la sélectivité, en engageant des quantités équimolaires de **1h** et **2a** (entrée 6).

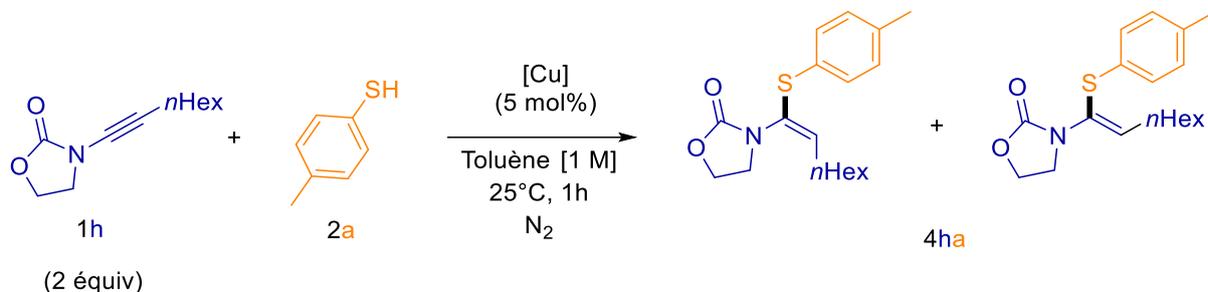


Tableau 2. 6 : Variation de la source de cuivre

Entrée ^[a]	Source de cuivre	Rendements(%) ^[b] de 4ha	Ratio E/Z
1	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	58	70/30
2	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$	57	70/30
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	64	50/50
4	CuI	0	0
5	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	0	0
6	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ^[c]	73(62) ^[d]	70/30

a) Conditions de réaction : **1e** (0,50 mmol), **2a** (0,25 mmol), la source de cuivre (0,012 mmol), et toluène (0,25 mL) à 25°C pendant 1h ; b) rendement RMN ; c) **1e** (0,25 mmol) ; d) rendement isolé.

Différents additifs ont été alors essayés (tableau 2.7). La présence d'eau a fait chuter le rendement (entrée 1) et celle d'une base a annihilé toute réactivité (entrée 2). Plusieurs sources additionnelles de protons (un acide carboxylique, des triéthylammoniums ou un pyridinium) ont été testées pour faciliter l'étape de protonolyse, et ont eu comme effet de bloquer la réaction (entrées 3 à 6).

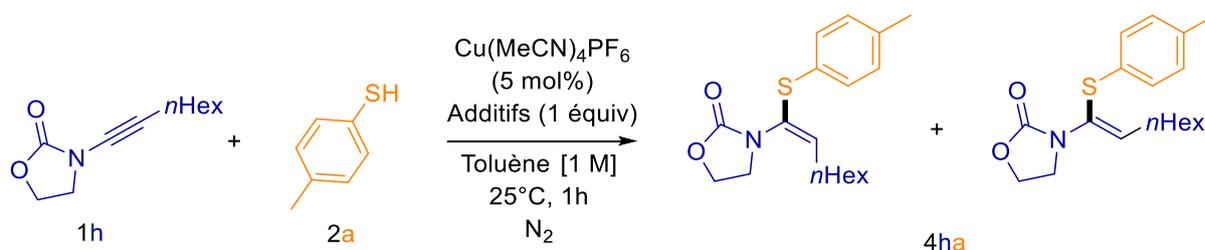


Tableau 2. 7 : Variation d'additifs

Entrée ^[a]	Additifs	Rendements(%) ^[b] de 3aa	Ratio E/Z
1	H ₂ O	33	70/30
2	Cs ₂ CO ₃	0	0
3	Hydrochlorure d'ammonium	0	0
4	Hydromure d'ammonium	0	0
5	Tosylate de pyridinium	0	0
6	Acide p-N,N-diméthylaminobenzoïque	0	0

a) Conditions de réaction : **1e** (0,25 mmol), **2a** (0,25 mmol), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (0,012 mmol), et toluène (0,25 mL) à 25°C pendant 1h ; b) rendement RMN.

Le champ d'application de la méthode a été exploré dans les conditions optimales précédentes. Malgré l'observation des produits attendus en GC/MS et en RMN du brut réactionnel, une dégradation non négligeable s'est produite, probablement dans le tube RMN, ne permettant pas une quantification du rendement. Le thiophénol **2b** a permis d'observer, avec l'ynamide **1h**, le produit d'hydrothiolation **4hb** en α . Le produit **4ha** a été observé lorsque l'ynamide **1h** a été engagé avec **2a** (figure 2.30). L'ynamide terminale **1j** a été étudié et a donné l'addition en α **4ja**.

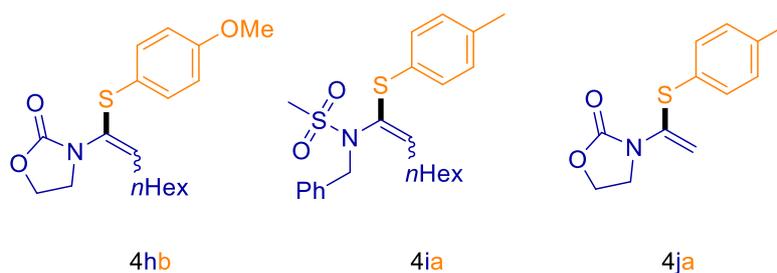


Figure 2. 30 : Variation de thiols et d'ynamides

Motivés par ce résultat avec l'ynamide **1h**, nous avons tenté de trouver une solution pour inverser la fonctionnalisation sur l'ynamide **1a** en faveur de l' α addition, notamment en utilisant des additifs et des précurseurs de métaux de transition, en quantité catalytique (tableau 2.8). Avec le triflate de zinc ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$), le triflate de scandium ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) et le triflate d'argent (AgOTf), nous n'y sommes pas parvenus (entrée 1 à 3). Toutefois, les produit d' α et de β addition en mélange ont été observés par GC/MS en présence d'actétate de fer ($\text{Fe}(\text{OAc})_2$), d'acétylacétonate de fer ($\text{Fe}(\text{acac})_3$), de chlorure de manganèse (II) (MnCl_2) ainsi que le dihydrate d'acétate de manganèse (III) ($\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (entrées 4 à 7). Par ailleurs, la réaction a été testée en présence de respectivement un acide et une base. Alors que le produit d'hydrolyse a été majoritairement observé dans le premier cas (entrée 8), en présence de base le produit d' α addition a été remarqué, avec celui de la β addition (entrée 9).

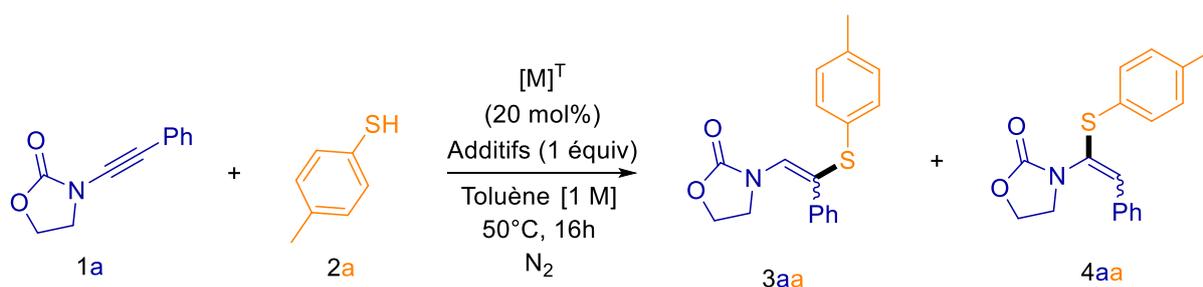


Tableau 2. 8 : Variation du métal de transition et de l'additif

Entrée ^[a]	$[\text{M}]^{\text{T}}$	Additifs	Formation de 3aa ^[b]	Formation de 4aa ^[b]
1	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	Aucun	Oui	Non
2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	Aucun	Oui	Non
3	AgOTf	Aucun	Oui	Non
4	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	Aucun	Oui	Oui
5	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	Aucun	Oui	Oui
6	MnCl_2	Aucun	Oui	Oui
7	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Aucun	Oui	Oui
8	Aucun	AcOH	Non	Non
9	Aucun	Cs_2CO_3	Oui	Oui

a) Conditions de réaction : **1e** (0,25 mmol), **2a** (0,25 mmol), $[\text{M}]^{\text{T}}$ (0,025 mmol) ou additif (0,25 mmol), toluène (0,25 mL) à 25°C pendant 16h ; b) Observation en GC/MS

2.1.2.3. Aspect mécanistique

β -addition

En se référant à la littérature (cf partie 2.1.1.2.), deux types de mécanismes sont plausibles pour la β -addition. La première possibilité ferait intervenir la génération par substitution nucléophile d'une espèce $RSCu$ **A** (figure 2.31, mécanisme **1** et **1'**). Celle-ci se coordonnerait avec la triple liaison et interagirait avec le groupement électroattracteur pour former **B**. Par la suite, la *cis*-addition du thiolate du cuivre en β aurait lieu générant l'intermédiaire **C**. Deux types de protonolyses pour obtenir le produit d'hydrothiolation *E* sont envisagées. La première (mécanisme **1**) serait effectuée avec une autre molécule de thiol molécule générant ainsi l'espèce $RSCu$ **A**. La deuxième (mécanisme **1'**) impliquerait le HX généré préalablement dans le milieu et libérerait donc le sel de cuivre.

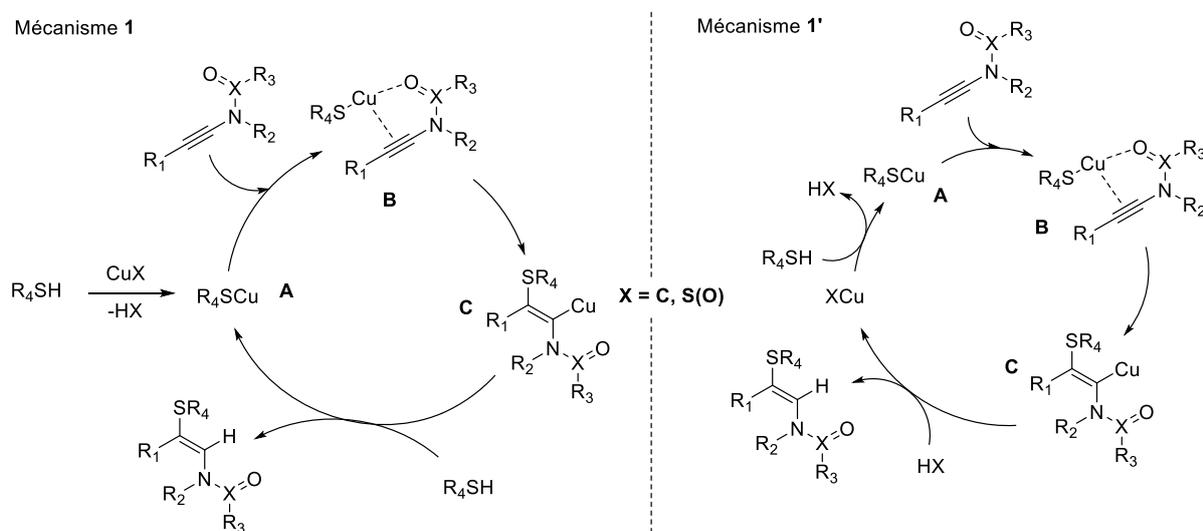


Figure 2. 31 : Propositions de mécanismes pour rendre compte de la *cis*-addition.

L'autre possibilité impliquerait l'interaction du sel de cuivre avec la triple liaison et le groupement électroattracteur formant **A'**, suivie de la *trans*-addition du thiol, générant une molécule HX et l'intermédiaire **B'** (figure 2.32, mécanisme 2). Ce dernier subirait une protonolyse avec la molécule HX pour générer le produit d'hydrothiolation Z.

Mécanisme 2

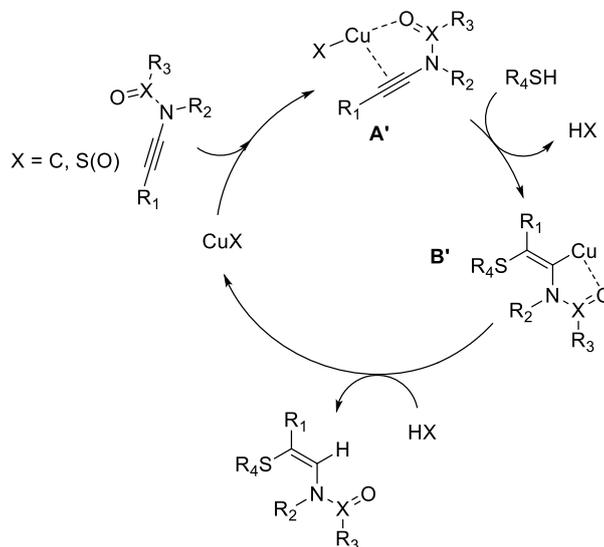


Figure 2. 32 : Proposition de mécanisme dans le cas d'une *trans* addition.

Compte tenu de la sélectivité de notre méthode, les mécanismes **1** et **1'** paraissent les plus probables puisque nous avons obtenu exclusivement le produit *E* découlant de la *cis*-addition.

α -addition

Pour rendre compte de l' α -addition, nous avons envisagé que l'ion kéténiminium **D** puisse se former à partir de l'intermédiaire **B** précédemment invoqué sous l'action d'une espèce de cuivre (figure 2.33). Le thiol s'additionnerait alors en α . Cependant d'après la littérature, une *trans* addition suivi d'une protonolyse, soit par une molécule de HX soit par une autre molécule de thiol, serait la plus probable dans ce cadre de figure, conduisant à la formation majoritaire du produit **Z (F)**.^{143b, 144, 145} Or nous observons le produit **E** majoritairement (**F'**). Une éventuelle hypothèse pourrait faire intervenir une isomérisation à l'issue du cycle, l'isomère **Z** correspondant au produit cinétique et le **E** étant le produit thermodynamique. Cette isomérisation pourrait correspondre à une deuxième addition d'un thiol sur l'insaturation. L'intermédiaire pourrait alors effectuer une rotation vers un intermédiaire plus stable et après élimination du thiol additionné, donner le produit **E**.

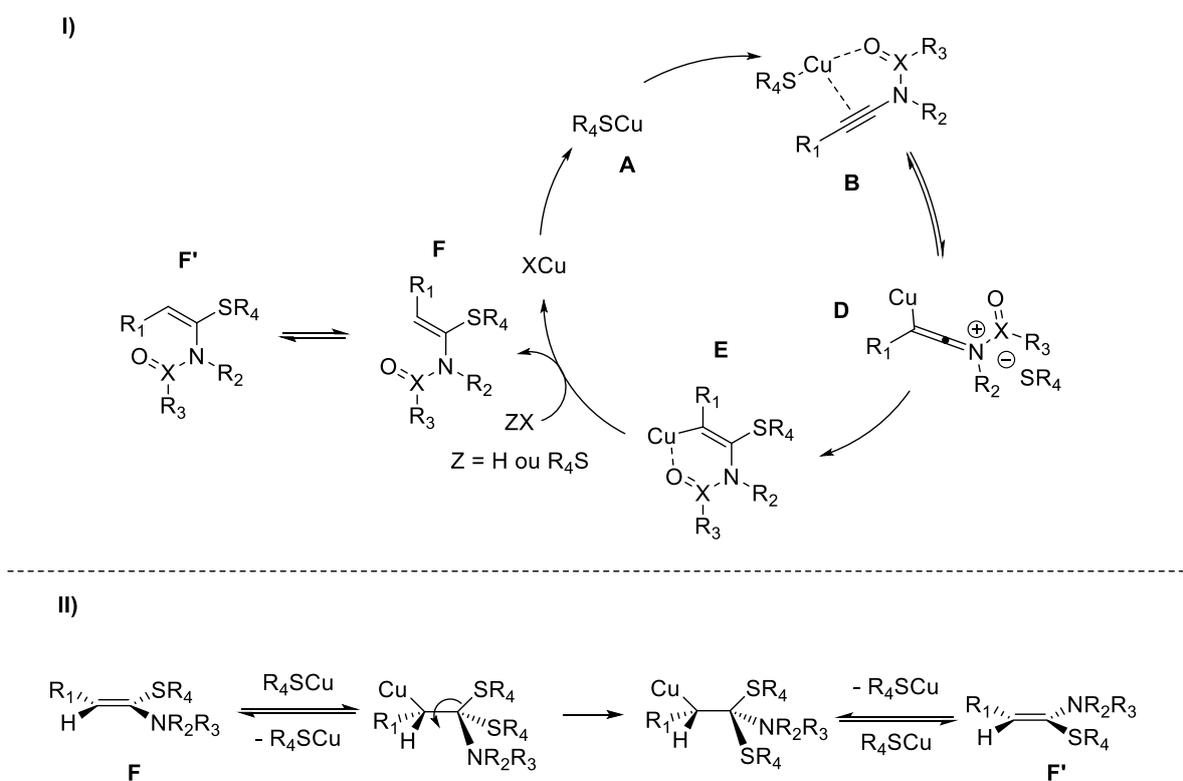


Figure 2. 33 : I) Proposition de mécanisme pour rendre compte de l' α addition ; II) Isomérisation hypothétique de l'intermédiaire **F**

2.1.3. Conclusion et perspectives

Nous avons développé un système permettant l'hydrothiolation des ynamides par catalyse au cuivre (figure 2.34). Ce système a permis d'obtenir les produits de β addition avec une stéréochimie découlant de la *cis*-addition. Alors que les méthodes par voies radicalaires décrites dans la littérature ne permettent pas l'hydrothiolation des ynamides substitués par un aryle, notre système a permis de pallier cette limitation. Par ailleurs, la présence d'un substituant alkyle ou hydrogène a induit une réorientation de la sélectivité en faveur de l' α addition de thiol sur les ynamides. Ce résultat n'avait jusqu'à présent pas été décrit dans la littérature.

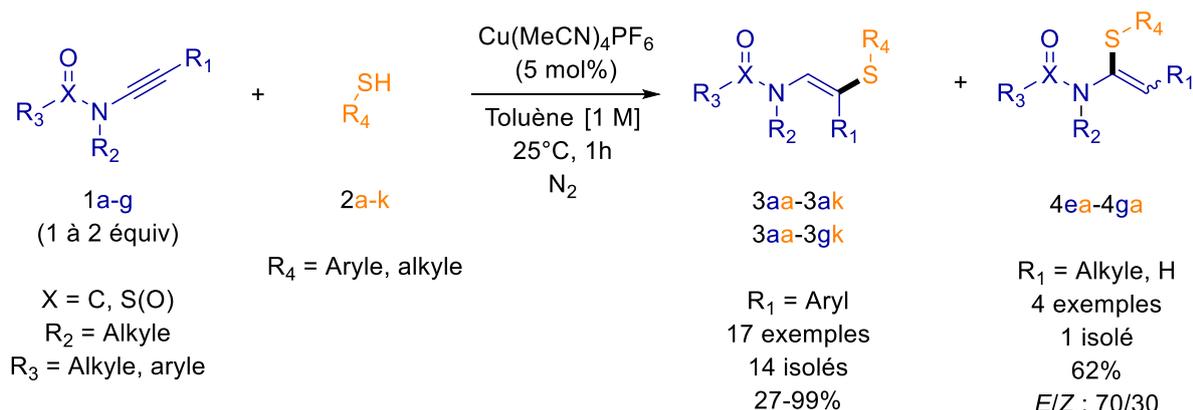


Figure 2. 34 : Hydrothiolation par catalyse au cuivre et variation de la sélectivité de l'addition en fonction des ynamides.

Les derniers résultats avec les différents métaux sont encourageants pour approfondir l'addition en α (tableau 2.8).

Il faut noter que d'autres hydrofonctionnalisations d'ynamides par catalyse au cuivre ont été étudiées et notamment l'hydroarylation. Un résultat préliminaire intéressant a été obtenu puisque l'ynamide **1a**, en présence de l'acide phénylboronique **5a** et d'une catalyse au cuivre a permis la formation, par hydroarylation en β d'un composé **6aa** isolé à hauteur de 60% (figure 2.35).^{141, 146, 150, 151}

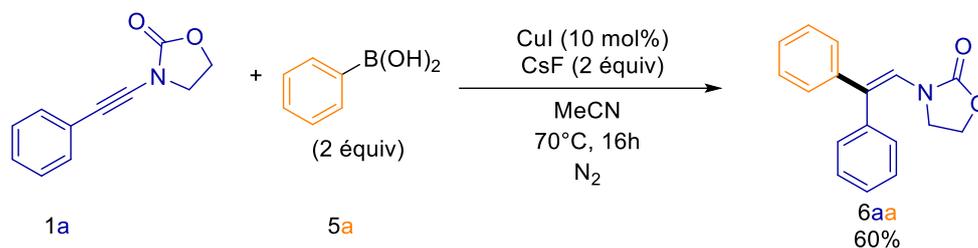


Figure 2. 35 : Hydroarylation en β de **1a** avec **5a** par catalyse au cuivre, essai préliminaire.

Par ailleurs en raison du peu de méthodes décrites pour ce genre de réaction,¹⁵² une hydroacylation d'ynamides a été également envisagée. Par activation photochimique d'un photocatalyseur et d'un acide de Lewis, l'utilisation de l' α -oxoacide **7a** comme source d'acyle a permis d'observer les produits **8aa** et **9aa** en GC-MS (figure 2.37).

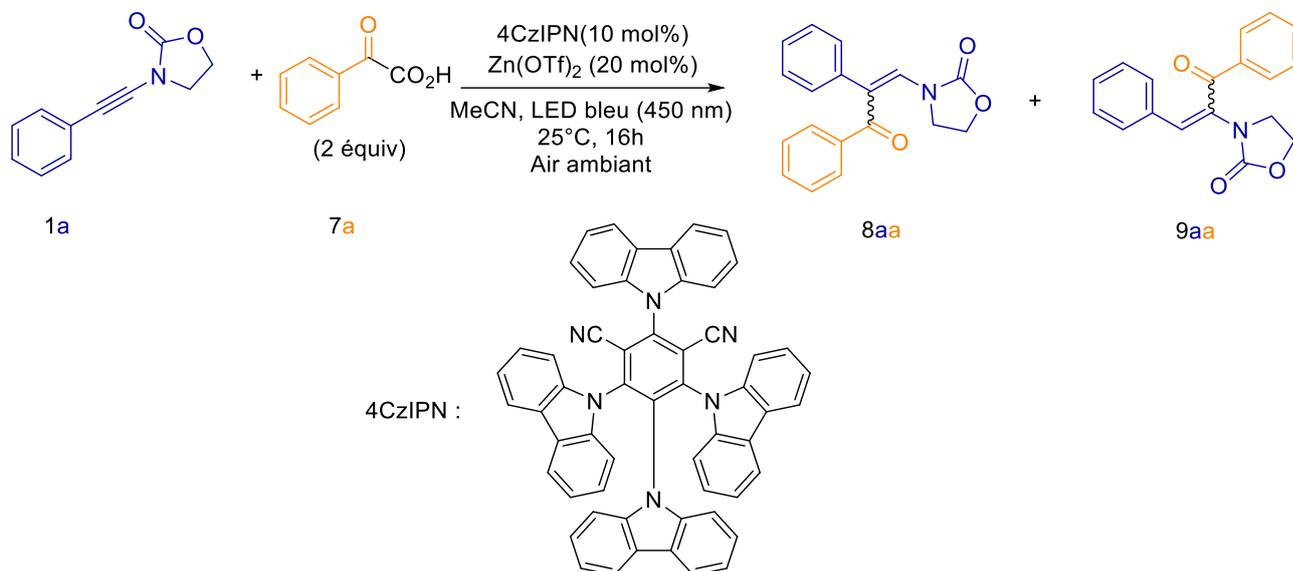


Figure 2. 36 : Hydroacylation de **1a** par activation photochimique avec **7a** et une catalyse au zinc, essai préliminaire.

Enfin inspirés par l'utilisation des sels de diaryliodoniums et d'une catalyse au cuivre sur les alcynes par le groupe de Gaunt et de Liu^{164a-b}, une oxoarylation d'ynamides a été imaginée afin de synthétiser des α -arylamides.¹⁶⁵ En engageant l'ynamide **1a** et le triflate du mésitylphényliodonium **10a**, le produit d'oxoarylation **11aa** a été observé en GC/MS (figure 2.37).

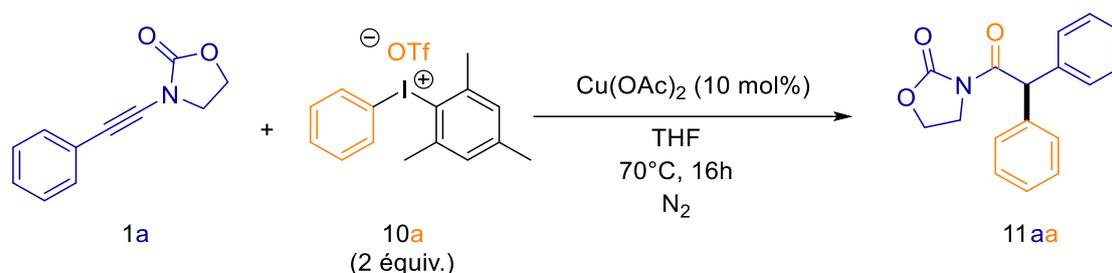


Figure 2. 37 : Oxoarylation de **1a** avec **10a** et une catalyse au cuivre, essai préliminaire.

¹⁶⁴ a) M. G. Suero, E. D. Bayle, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14, 5332-5335; b) Z-F. Xu, C-X. Cai, J-T. Liu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 9, 2096-2099.

¹⁶⁵ Exemples d'oxoarylation d'ynamides : a) S. Bhunia, C-J. Chang, R6S. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 21, 5522-5525; b) B. Peng, X. Huang, L-G. Xie, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 33, 8718-8721 ; c) L. Li, C. Shu, B. Zhou, Y-F. Yu, X-Y. Xiao, L-W. Ye, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4057-4064; d) D. V. Patil, S. W. Kim, Q. H. Nguyen, H. Kim, S. Wang, T. Hoang, S. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13, 3670-3674; e) B. Maryasin, D. Kaldre, R. Galaverna, I. Klose, S. Ruider, M. Drescher, H. Kählig, L. Gonzalez, M. N. Eberlin, I. D. Jurberg, N. Maulide, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4124-4131; f) J. P. Markham, B. Wang, E. D. Stevens, S. C. Burris, Y. Deng, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 26, 6638-6644; g) T-W. Um, G. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5, 1985-1990 ; h) C. Chen, H. Zhang, G. Xu, S. Cui, *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 8, 2551-2554.

2.2. Hydrophosphination des alcynes, dirigée par liaison hydrogène

2.2.1. Synthèse de phosphines vinyliques par hydrophosphination, état de l'art

Les motifs organophosphorés sont omniprésents, dans les molécules d'intérêt en pharmacie ou en agrochimie. En synthèse leur utilisation en catalyse comme ligand dans les catalyseurs de métaux de transition est essentielle (cf partie 1.1.1.). Ils jouent par ailleurs un rôle majeur en organocatalyse (figure 2.38).^{166, 167}

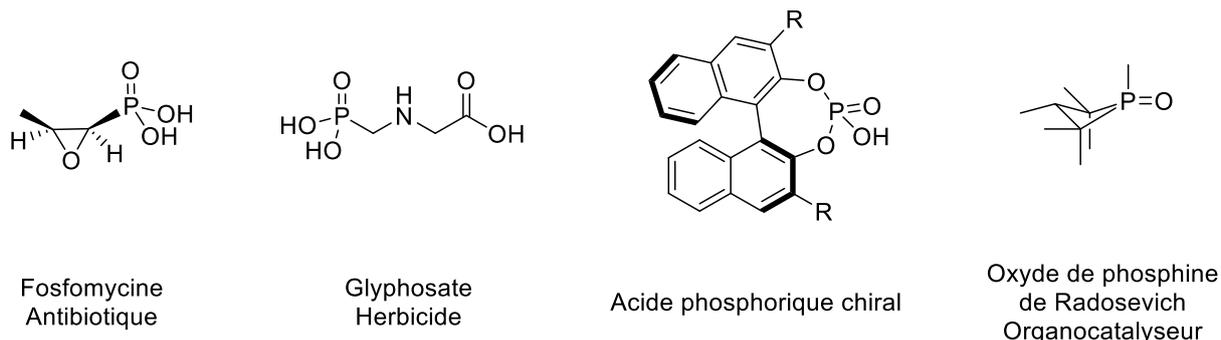


Figure 2. 38 : Exemples de composés organophosphorés et leurs domaines d'application.

Dans les motifs phosphorés, la famille des phosphines vinyliques est sous exploitée.¹⁶⁸ Il existe différentes façons de synthétiser celles-ci comme la substitution d'un phosphore (III) électrophile,¹⁶⁹ la réduction d'un oxyde de phosphine vinylique,¹⁷⁰ le couplage croisé catalysé par des métaux de transition entre une phosphine secondaire et vinyle halogéné ou vinyle sulfonate,¹⁷¹ la réaction de

¹⁶⁶ Exemples de revues traitant de l'utilisation d'acide phosphorique chiral en synthèse énantiosélective : a) M. Terada, *Synthesis*, **2010**, *12*, 1929-1982 ; b) A. Rahman, X. Lin, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4753-4777; c) Y-D. Shao, D-J. Cheng, *ChemCatChem*, **2020**, *13*, 5, 1271-1289.

¹⁶⁷ Exemple de revue traitant de l'utilisation de phosphine en tant qu'organocatalyseur : H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 20, 10049-10293.

¹⁶⁸ Exemples d'utilisation de phosphines vinyliques : a) C. P. Casey, E. L. Paulsen, E. W. Beuttenmeuller, B. R. Proft, B. A. Matter, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1 63-70 ; b) T. Bunlaksananusorn, A. L. Rodriguez, P. Knochel, *Chem. Comm.* **2001**, 745-746 ; c) M. R. Eberhard, E. Carrington-Smith, E. E. Drent, P. S. Marsh, A. Guy Orpen, H. Phetmung, P. G. Pringle, *Adv. Synth. & Catal.* **2005**, *347*, 10, 1354-1348, d) P. Spies, G. Erker, G. Kehr, K. Bergander, R. Frölich, S. Grimme, D. Stephan *Chem. Comm.* **2007**, 5072-5074; e) D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1, 46-76; f) D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 22, 6400-6441; g) G. Kehr, G. Erker, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 8, 803-817

¹⁶⁹ Exemples de synthèse de phosphines vinyliques avec des phosphores (III) électrophiles : a) S. O. Grim, R. P. Molenda, J. D. Mitchell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2, 250-252; b) F. Langer, P. Knochel, *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 26, 4591-4594; c) T. Miyaji, Z. Xi, M. Ogasawara, K. Nakajima, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 23, 8737-8740.

¹⁷⁰ Exemple de synthèse de phosphines vinyliques via une réduction d'un P(V) : J. Gatignol, C. Alayrac, J-F. Lohier, J. Ballester, M. Taillefer, A-C. Gaumont, *Adv. Synth. & Cat.* **2013**, *355*, 14-15, 2822-2826.

¹⁷¹ Exemples de synthèse de phosphines vinyliques par un couplage croisé : a) M. A. Kazankova, E. A. Chirkov, A. N. Kochetkov, I. V. Efimova, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 3, 573-576 ; b) S. R. Gilbertson, Z. Fu, G. W. Starkey, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 49, 8509-8512 ; c) D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 13, 2315-2318 ; d) M. O. Shulyupin, E. A. Chirkov, M. A. Kazankova, I. P. Beletskaya, *Synlett*, **2005**, *4*, 658-660 ; e) D. Julienne, J-F. Lohier, O. Delacroix, A-C. Gaumont, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6, 2247-2250 ; f) D. Julienne, O. Delacroix, A-C. Gaumont, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements*, **2008**, 846-856 ; g) J. Zhu, Y. Ye, Y. Huang, *Organometallics*, **2022**, *41*, 16, 2342-2348.

Wittig à partir d'un diylure de phosphonium traité avec un phosphore électrophile¹⁷² ou encore l'hydrophosphination des alcynes (figure 2.39).

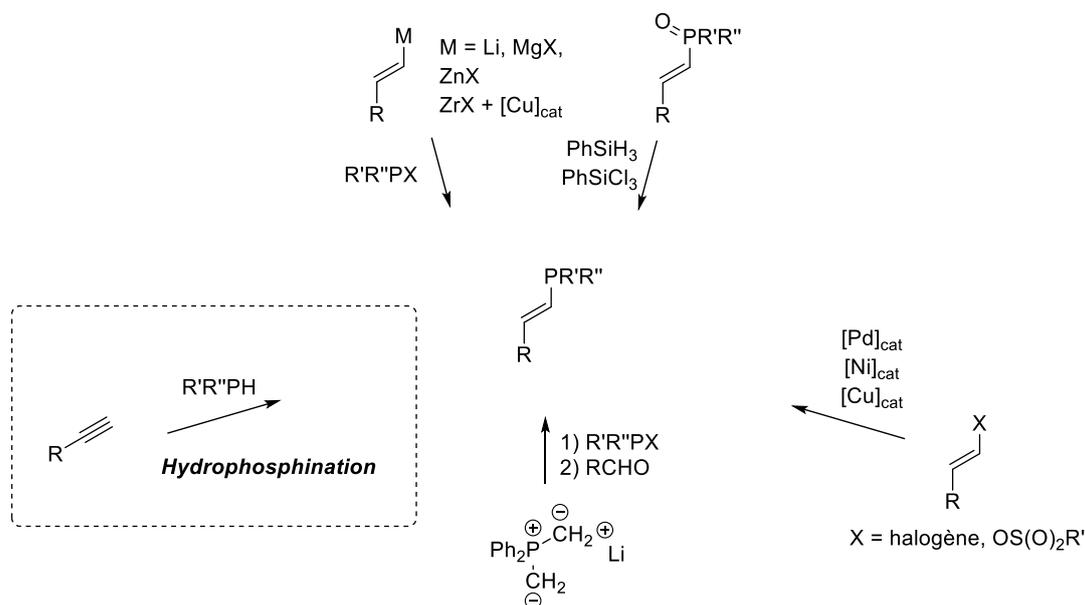


Figure 2. 39 : Principales voie de synthèses de phosphines vinyliques.

Cette dernière voie peut conduire à deux isomères par addition Markovnikov et anti-Markonikov (figure 2.40). Dans ce manuscrit, seules les méthodes d'hydrophosphinations intermoléculaires anti-Markovnikov des alcynes seront décrites car c'est la régiosélectivité obtenue dans des procédés sans métaux de transitions dans lesquels s'inscrivent nos travaux. Les voies d'accès aux dérivés Markovnikov font appel à une catalyse métallique.¹⁷³

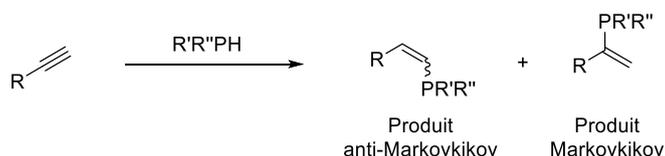


Figure 2. 40 : Les différentes régiosélectivités d'une hydrophosphination d'un alcyne

¹⁷² Exemples de synthèse de phosphines vinylique via une réaction de Wittig : a) M. Taillefer, H-J. Cristau, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 43, 7857-7860 ; b) M. Taillefer, H-J. Cristau, A. Fruchier, V. Vicente, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 1-2, 307-315

¹⁷³ Exemples d'hydrophosphination Markovnikov d'alcynes : a) M. A. Kazankova, I. V. Efimova, A. N. Kochetkov, V. V. Afannasev, I. P. Beletskaya, P. H. Dixneuf, *Synlett*, **2001**, 4, 497-500; b) D. Mimeau, A-C. Gaumont, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 18, 7016-7022; c) S. Nagata, S-I Kawaguchi, M. Matsumoko, I. Kamiya, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 38, 6637-6640; d) S-I. Kawaguchi, S. Nagata, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *J. Org. Chem* **2008**, 73, 20, 7928-7933 ; e) C. A. Bange, R. Waterman, *ACS Catal.* **2016**, 6, 10, 6413-6416.

2.2.1.1. Hydrophosphination en l'absence de catalyse métallique

2.2.1.1.1. Hydrophosphination en conditions radicalaires

En 1961, Raucht et ses collaborateurs ont décrit la première hydrophosphination d'alcynes terminaux (figure 2.41). En utilisant l'AIBN comme initiateur de radicaux libres, ils sont parvenus à synthétiser deux phosphines vinyliques, à partir d'une phosphine primaire ou secondaire, avec de faibles rendements.¹⁷⁴

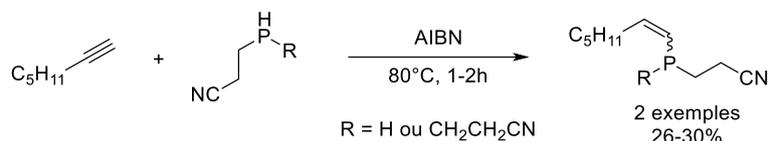


Figure 2. 41 : Première hydrophosphination d'alcynes en conditions radicalaires.

En 1991, le groupe de Mitchell a étudié l'addition de phosphines secondaires sur des alcynes terminaux avec l'AIBN, mais aussi par photoexcitation.¹⁷⁵ Le produit cinétique, qui est la phosphine vinylique *E*, s'isomérise dans le temps vers le produit thermodynamique *Z*. Ils expliquent également la régiosélectivité par la stabilisation du radical intermédiaire par délocalisation dans un groupement phényle ou par hyperconjugaison avec un carbone tertiaire voisin. 2 ans plus tard, ils ont développé dans des conditions similaires une hydrophosphination d'alcynes terminaux portant une fonction hydroxyle ou alkoxy en position β et γ , avec la même stéréosélectivité (figure 2.42).¹⁷⁶

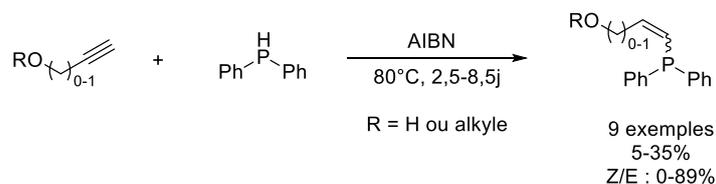


Figure 2. 42 : Hydrophosphination radicalaire d'alcynes porteur d'un groupement hydroxyle ou alkoxy.

2.2.1.1.2. Hydrophosphination en conditions neutres

En 1965, Hoffman *et al.* ont rapporté l'hydrophosphination du phénylacétylène avec la diphenylphosphine sans solvant additionnel. Après 7 jours de réaction à 100°C, un rendement de 62% de phosphine est annoncé, sans que la stéréochimie de la double liaison soit décrite (figure 2.43).¹⁷⁷

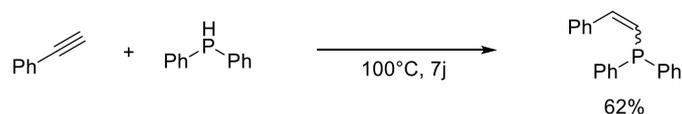


Figure 2. 43 : Première hydrophosphination d'un alcyne en conditions neutres.

¹⁷⁴ M. M. Raucht, H. A. Currier, A. M. Semsel, V. P. Wystrach, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 12, 5138-5145.

¹⁷⁵ T. N. Mitchell, K. Heesche, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 409, 1-2, 163-170.

¹⁷⁶ K. Heesche-Wagner, T. N. Mitchell, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 468, 99-106.

¹⁷⁷ H. Hoffman, H. J. Diehr, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2, 363-368.

En 2003, Gaumont et ses collaborateurs ont décrit une hydrophosphonation d'alcynes terminaux utilisant des phosphines boranes et une activation thermique par micro-onde, en absence de solvant (figure 2.44).^{173b} La stéréochimie Z est observée majoritairement pour la double liaison. Seuls les alcynes aliphatiques sont compatibles (le phénylacétylène a polymérisé dans leurs conditions). Alors que la présence de borane aurait pu être une source de réaction concurrentielle (hydroboration), les expériences au deutérium ont montré que ce groupement n'entre pas en jeu dans la réaction.

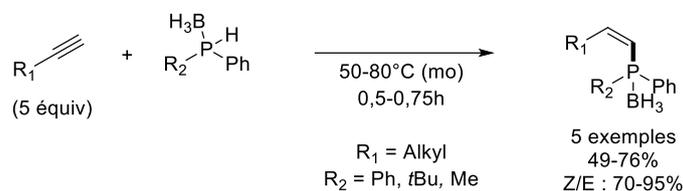


Figure 2. 44 : Hydrophosphination d'alcynes en conditions neutres avec des phosphines boranes secondaires.

En 2016, le groupe d'Alonso a développé une méthode d'hydrophosphination sans solvant avec la diphenylphosphine et des alcynes terminaux ou internes avec une stéréosélectivité Z (figure 2.45).¹⁷⁸ Ils ont proposé que la régiosélectivité était contrôlée par des paramètres stériques. L'hydrogène et le phosphore additionné proviendraient de deux molécules de phosphines différentes. Ils interviendraient de part et d'autre des faces de la triple liaison, expliquant la *trans* addition et la stéréochimie Z en fin de réaction.

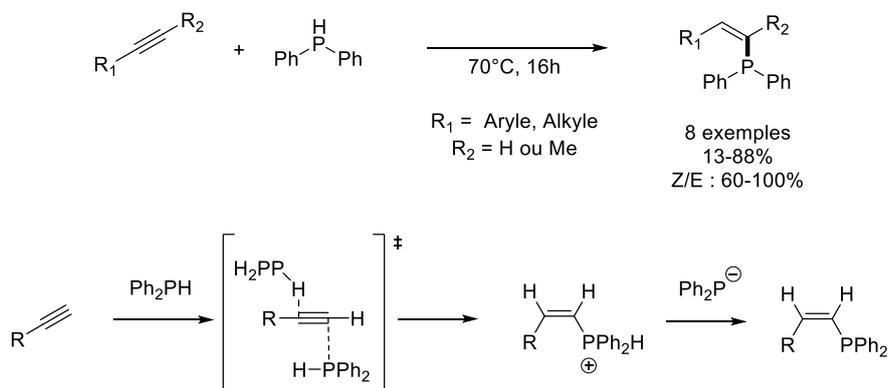


Figure 2. 45 : Hydrophosphination d'alcynes dans les conditions d'Alonso.

¹⁷⁸ Y. Moglie, M. J. Gonzalez-Soria, I. Martin-Garcia, G. Radivoy, F. Alonso, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4896-4907.

2.2.1.1.3. Hydrophosphination en conditions basiques

En 1966, Aguiar *et al.* sont parvenus à faire une hydrophosphination d'alcynes terminaux avec une stéréosélectivité *E* en utilisant le diphénylphosphure de lithium (figure 2.46).¹⁷⁹ Étonnamment, ils ont observé un changement de stéréosélectivité lors de l'ajout d'une amine primaire ou secondaire, conduisant au diastéréoisomère *Z*. Cette évolution pourrait provenir d'une interaction entre l'amine et une espèce lithiée, le phosphore ou un intermédiaire.



Figure 2. 46 : Première hydrophosphination de phénylacétylène en conditions basiques.

En 1988, le groupe de Khachatryan a décrit une hydrophosphination d'alcynes avec la diphénylphosphine dans des conditions superbasiqes (KOH dans le DMSO), sans préciser la stéréochimie obtenue (figure 2.47).¹⁸⁰

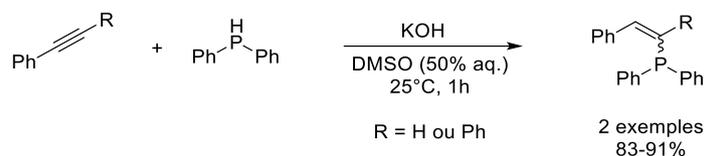


Figure 2. 47 : Hydrophosphination d'alcynes en conditions superbasiqes.

Une quantité catalytique de *t*BuOK a été utilisée en 1989 par Schmidbaur et ses collaborateurs pour effectuer une hydrophosphination du 1,3-diphényl-1-propyne avec la diphénylphosphine.¹⁸¹ Un mélange de régioisomères a été observé avec une stéréosélectivité *Z*. 1 an plus tard, le groupe de Bookham a également employé une quantité catalytique de *t*BuOK dans une réaction mettant en jeu la diphénylphosphine et le diphénylacétylène.¹⁸² Ils ont isolé le produit d'hydrophosphination *E* et le produit de dihydrophosphination issu du produit d'hydrophosphination *Z*. En 1998, le même groupe a engagé des alcynes internes dissymétriques dans les mêmes conditions, n'obtenant alors que les produits d'hydrophosphination *E*.¹⁸³

¹⁷⁹ A. M. Aguiar, T. G. Archibald, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 7, 45, 5471-5475.

¹⁸⁰ R. A. Khachatryan, S. V. Sayadyan, Y. N. Grigoryan, Y. Indzhikyan, *Russian. J. Gen. Chem.* **1988**, 58, 2197-2203.

¹⁸¹ H. Schmidbaur, C. M. Frazao, G. Reber, G. Müller, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 259-263.

¹⁸² J. L. Bookham, W. McFarlane, M. Thornton-Pett, S. Jones, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3621-3627.

¹⁸³ J. L. Bookham, D. M. Smithies, A. Wright, M. Thornton-Pett, W. McFarlane *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 811-818.

En 2019, Macgregor, Whittlesey et leurs collaborateurs ont décrit l'utilisation d'une quantité catalytique de carbène pour réaliser une hydrophosphonylation d'alcynes terminales avec la diphenylphosphine (figure 2.48).¹⁸⁴ Le carbène interagit avec la diphenylphosphine pour former une paire d'ions. L'ion phosphore va alors attaquer la triple liaison et l'intermédiaire anionique formé est protoné par le carbène cationique. Il en résulte la formation du produit d'hydrophosphination (Z dû à la *trans* addition) et la régénération du carbène initial. Une seule exception a été observée avec la 2-éthynylpyridine pour laquelle seul le diastéréoisomère *E* a été obtenu.

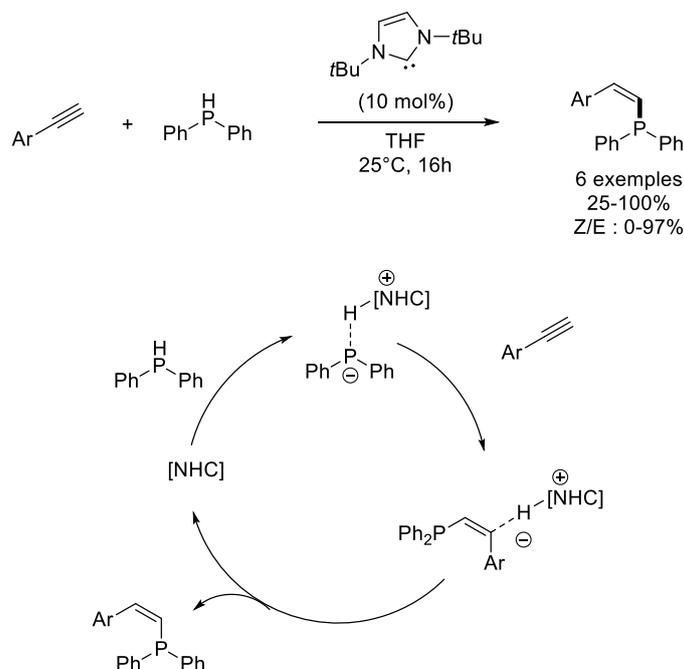


Figure 2. 48 : Hydrophosphination d'alcynes utilisant un NHC en quantité catalytique.

¹⁸⁴ W. J. M. Blackaby, S. E. Neale, C. J. Isaac, S. Sabater, S. A. Macgregor, M. K. Whittlesey, *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 1893-1897.

2.2.1.2. Hydrophosphination en présence de catalyse métallique, accès aux phosphines vinyliques *E*.

Alors que les procédés sans catalyse métallique donnent majoritairement les phosphines vinyliques *Z*, l'introduction d'une catalyse métallique a permis l'accès à une meilleure sélectivité, plus en faveur de l'obtention des phosphines vinyliques *E*.

2.2.1.2.1. Catalyseurs aux lanthanides

Les premiers métaux engagés en quantité catalytique ayant permis l'accès aux phosphines vinyliques *E* à partir des alcynes ont été les lanthanides, et notamment l'ytterbium. En 2001, le groupe de Takaki a utilisé un complexe imine-ytterbium pour réaliser l'hydrophosphination d'alcynes avec la diphénylphosphine (figure 2.49).¹⁸⁵ Une différence de stéréosélectivité a été observée selon la nature de l'alcyne : les produits *E* ont été obtenus à partir des alcynes aromatiques, alors que les alcynes aliphatiques ont conduit majoritairement à une *Z*-sélectivité. Ils ont proposé que le complexe soit au début doublement protoné par la diphénylphosphine pour donner un complexe diphosphido ytterbium et libérer deux molécules d'amines. L'addition de ce complexe sur l'alcyne formerait l'espèce alcényl-Ytterbium qui serait protonée par une amine libérée au début de réaction. Ils ont émis également l'hypothèse que le complexe monoprotoné amidophosphido-ytterbium aurait pu s'additionner, et mener après protonation de l'espèce alcényl-Ytterbium par l'amine libérée ou une molécule de phosphine, au produit d'hydrophosphorylation.

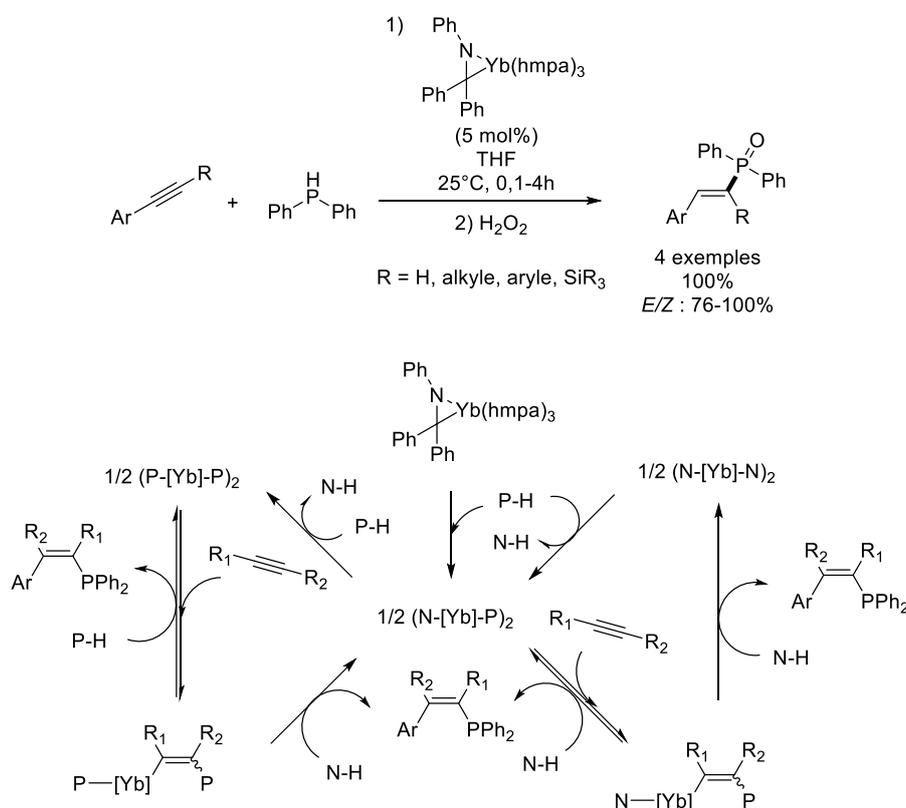


Figure 2. 49 : Hydrophosphination *E* stéréosélective d'alcynes avec une catalyse à l'ytterbium.

¹⁸⁵ a) K. Takaki, M. Takeda, G. Koshiji, T. Shishido, K. Takehira, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 36, 6357-6360; b) K. Takaki, G. Koshiji, K. Komeyama, M. Takeda, T. Shishido, A. Kitani, K. Takehira.

En 2012, un autre complexe d'ytterbium associé à un ligand tridentate imino-amidinate a été utilisé par Cui *et al.* pour former des phosphines vinyliques *E* à partir d'alcynes aromatiques et de la diphenylphosphine.¹⁸⁶ En 2019, Schmidt et ses collaborateurs ont employé un complexe de lanthane pour réaliser des hydrophosphinations d'alcynes aromatiques avec la diphenylphosphine (figure 2.50).¹⁸⁷ Sous l'action de cette dernière, ils ont supposé que le complexe de lanthane ai été transformé en un dimère phosphido lanthane. La coordination de ce dernier avec l'alcyne entrainerait la dissociation d'un phosphore qui s'ajouterait alors sur l'alcyne. Après protonolyse avec une molécule de phosphine, le dimère serait régénéré et le diastéréoisomère *Z* découlant d'une *trans* addition serait obtenu. Celui-ci est en fait le produit cinétique qui, au fil du temps, s'isomérisé en produit thermodynamique *E*, probablement via l'addition du complexe phosphido lanthane. Ainsi, l'intermédiaire alkyl lanthane résultant serait alors capable d'effectuer une rotation conduisant après une β -phosphido élimination, au diastéréoisomère *E*.

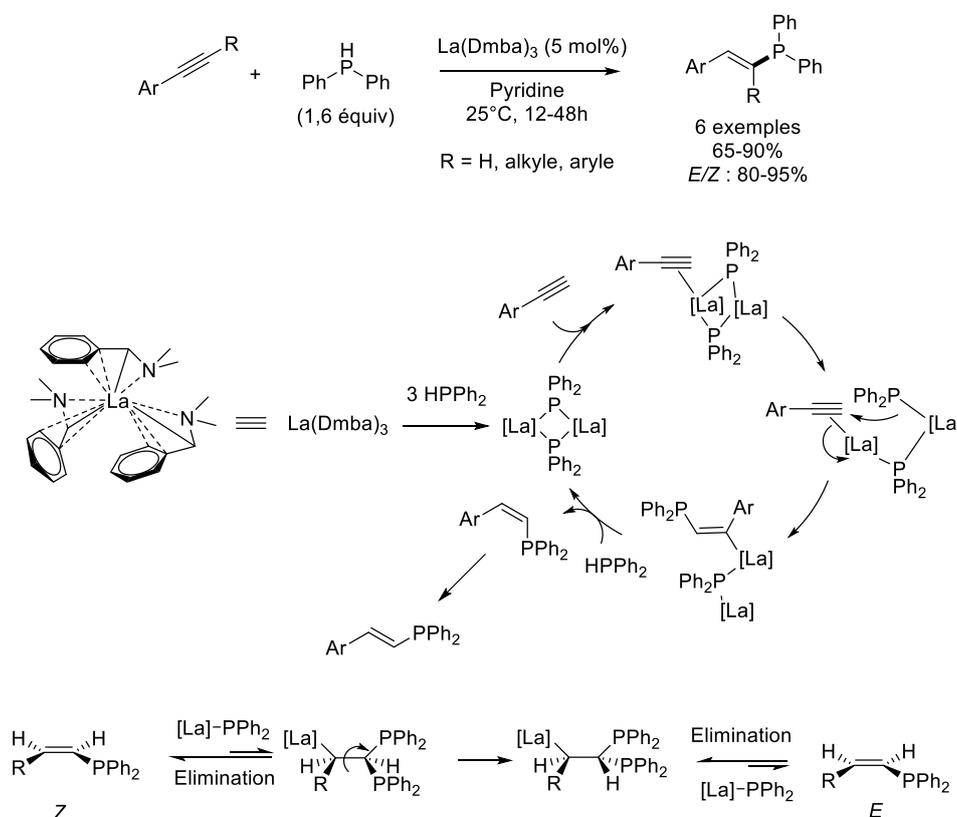


Figure 2. 50 : Hydrophosphination d'alcynes avec une catalyse au lanthane.

2.2.1.2.2. Catalyseur aux métaux de transitions

2.2.1.2.2.1. Catalyse au cobalt

Le premier métal de transition utilisé en quantité catalytique permettant d'obtenir majoritairement une phosphine vinylique *E* a été un complexe de cobalt, décrit par le groupe d'Oshima en 2005 (figure 2.51).¹⁸⁸ En présence d'une quantité catalytique de butyllithium, des alcynes aromatiques et aliphatiques mis en réaction avec la diphenylphosphine, ont conduit à la formation d'un mélange de

¹⁸⁶ H. Hu, C. Cui, *Organometallics*, **2012**, 31, 3, 1208-1211.

¹⁸⁷ M. M. I. Basiouny, D. A. Dollard, J. A. R. Schmidt, *ACS Catal.* **2019**, 9, 8, 7143-7153.

¹⁸⁸ H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 16, 2368-2370.

produits Markovnikov et anti-Markovnikov. Ce dernier est le régioisomère majoritaire avec une stéréochimie *E* de la double liaison.

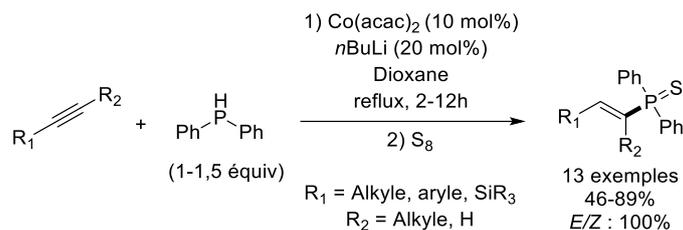


Figure 2. 51 : Hydrophosphination d'alcynes par catalyse au cobalt.

En 2019, Shanmgumam et ses collaborateurs ont utilisé un complexe de cobalt porteur de 4 triméthylphosphines ([Co(PMe₃)₄]) pour effectuer une hydrophosphination d'alcynes aromatiques et aliphatiques avec une complète *E*-sélectivité (figure 2.52).¹⁸⁹ Ils ont proposé que la phosphine secondaire effectue une addition oxydante après dissociation d'une triméthyle phosphine. La coordination et l'insertion de l'alkyne dans la liaison Co-H, serait alors suivi par une élimination réductrice conduisant à la régénération de l'espèce catalytiquement active et à la libération de la phosphine vinylique. La stéréochimie *E* de cette dernière découlerait de la *cis* addition.

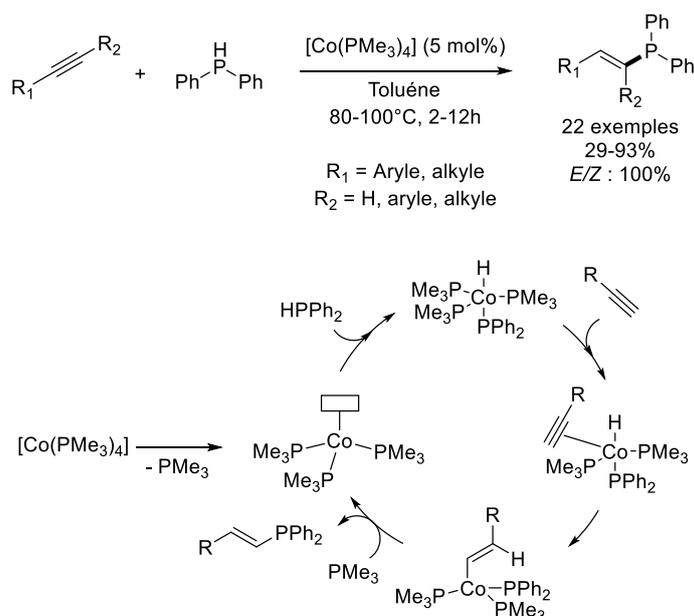


Figure 2. 52 : Hydrophosphination d'alcynes avec une catalyse au cobalt sous les conditions du groupe de Shanmugam.

¹⁸⁹ J. Rajpurohit, P. Kumar, P. Shukla, M. Shanmugam, M. Shanmugam, *Organometallics*, **2019**, 37, 14, 2297-2304.

2.2.1.2.2. Catalyse au rhodium

En 2006, le groupe de Hayashi a utilisé un complexe de rhodium pour réaliser des hydrophosphinations d'alcynes aromatiques et aliphatiques à partir de la silylphosphine, en présence d'un sel d'argent (figure 2.53).¹⁹⁰ Ils ont proposé que l'addition oxydante de la liaison Si-P sur le rhodium, suivi par la coordination de l'alkyne et son insertion dans la liaison Rh-P, conduit à un intermédiaire alcénylrhodium via une *cis*-addition. La liaison Rh-Si, clivée par action du solvant protique, mènerait à l'intermédiaire alcényl-Rh-H (en équilibre avec une forme allène coordonnée avec le rhodium). Après élimination réductrice, le produit d'hydrophosphination *E* serait formé majoritairement et le catalyseur serait régénéré.

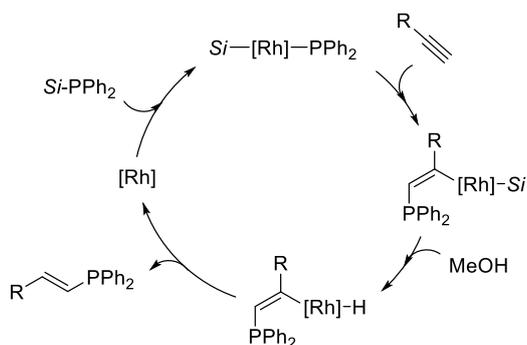
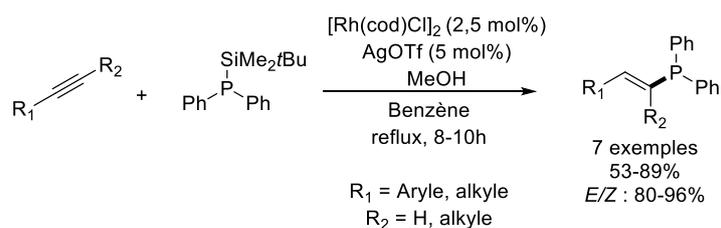


Figure 2. 53 : Hydrophosphination d'alcynes avec une catalyse au rhodium.

¹⁹⁰ M. Hayashi, Y. Matsuura, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 24, 9248-9251.

2.2.1.2.2.3. Catalyse au titane

En 2006, Mindiola *et al.* ont décrit une *cis*-hydrophosphination de la phénylphosphine sur le diphenylacétylène, avec un complexe de titane comme catalyseur (figure 2.54).¹⁹¹ La phosphine protonerait un des ligands du titane, formant ainsi un intermédiaire bisphosphure. Après le départ du ligand, l'espèce catalytiquement active Ti=PPh réagirait avec l'alcyne pour former un intermédiaire phosphamétallacyclobutène après une [2+2]. La liaison Ti-C serait alors protonée par une autre molécule de phosphine, suivi de la rupture de la liaison Ti-P, permettant la régénération de l'espèce catalytiquement active Ti=PPh et la formation de la phosphine vinylique avec une diastéréoisomère *E* majoritaire.

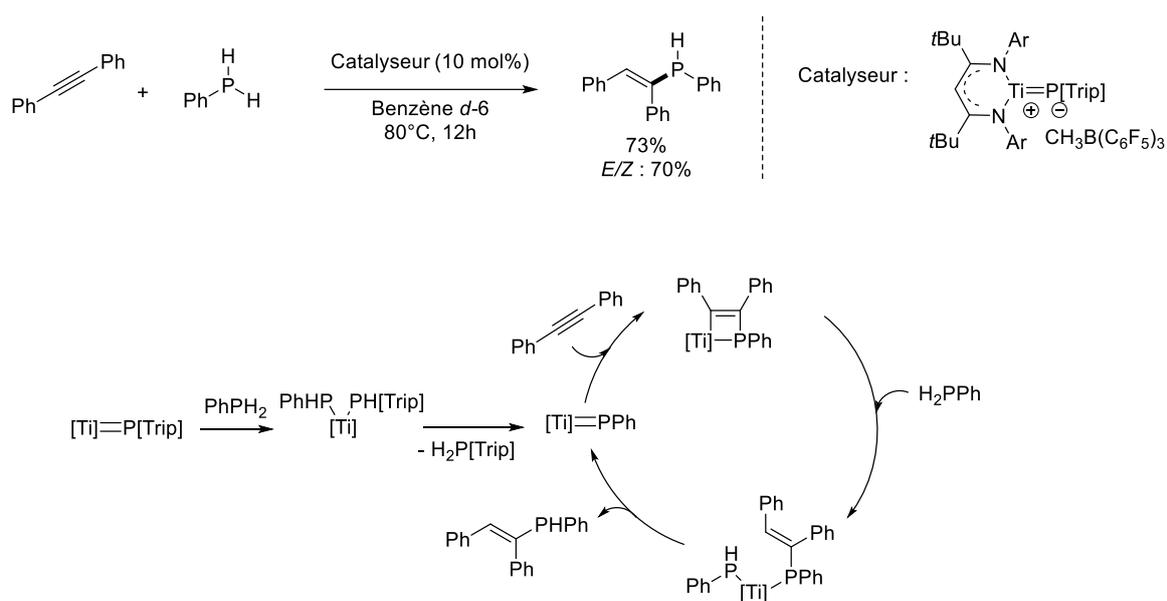


Figure 2. 54 : Hydrophosphination d'alcynes par catalyse au titane.

¹⁹¹ G. Zhao, F. Basuli, U. J. Kilgore, H. Fan, H. Aneetha, J. C. Huffman, G. Wu, D. J. Mindiola, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 41, 13575-13585.

2.2.1.2.2.4. Catalyse au zirconium

En 2010, le groupe de Waterman a décrit un complexe triamidoamine zirconium qu'il a engagé comme catalyseur dans une hydrophosphination d'alcynes terminaux, en obtenant le produit anti-Markovnikov majoritairement (figure 2.55).¹⁹² La série aromatique des alcynes conduit principalement au diastéréoisomère *Z*, alors que la série aliphatique a eu une tendance à donner l'isomère *E*. Le complexe de zirconium se lierait avec une molécule de phosphine et serait en équilibre avec le complexe découlant de la métallation d'un triméthylsilyle du ligand. L'alkyne s'insérerait dans la liaison Zr-P du complexe et la métallation d'un groupement triméthylsilyle permettrait la libération du produit d'hydrophosphination. Le catalyseur serait régénéré par action d'une autre molécule de phosphine.

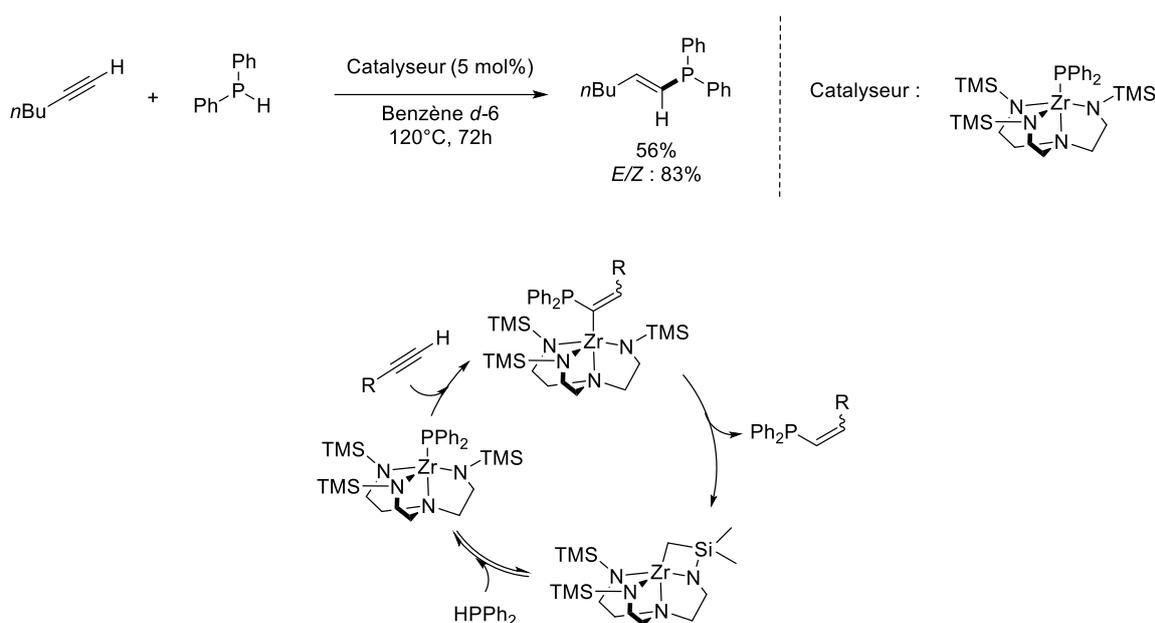


Figure 2. 55 : Hydrophosphination d'alcynes avec une catalyse au zirconium.

En 2016, le même groupe est parvenu à former les phosphines vinyliques *E* avec des alcynes aromatiques internes en utilisant une photo-excitation, avec toutefois une diastéréosélectivité modérée (*E/Z* : 64 à 83%).¹⁹³

¹⁹² A. J. Roering, S. E. Leshinski, S. M. Chan, T. Shalumova, S. N. MacMillan, J. M. Tanski, R. Waterman, *Organometallics*, **2010**, 29, 11, 2557-2565.

¹⁹³ B. T. Novas, C. A. Bange, R. Waterman, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 11-12, 1640-1643.

2.2.1.2.3. Catalyseurs basés sur d'autres métaux

2.2.1.2.3.1. Catalyse au calcium

En 2007, Barret, Hill et ses collaborateurs ont décrit une hydrophosphination du diphenylacétylène avec la diphenylphosphine catalysée avec un complexe de calcium (figure 2.56).¹⁹⁴ Le complexe catalytiquement actif serait généré via une métathèse de la liaison σ P-H de la phosphine avec le départ du ligand bis(triméthylsilyl)amide. Par la suite, l'insertion avec l'alcyne via une *cis*-addition s'effectuerait suivie, par une seconde métathèse de la liaison σ P-H pour former le produit d'hydrophosphination *E* et régénérer le complexe catalytiquement actif.

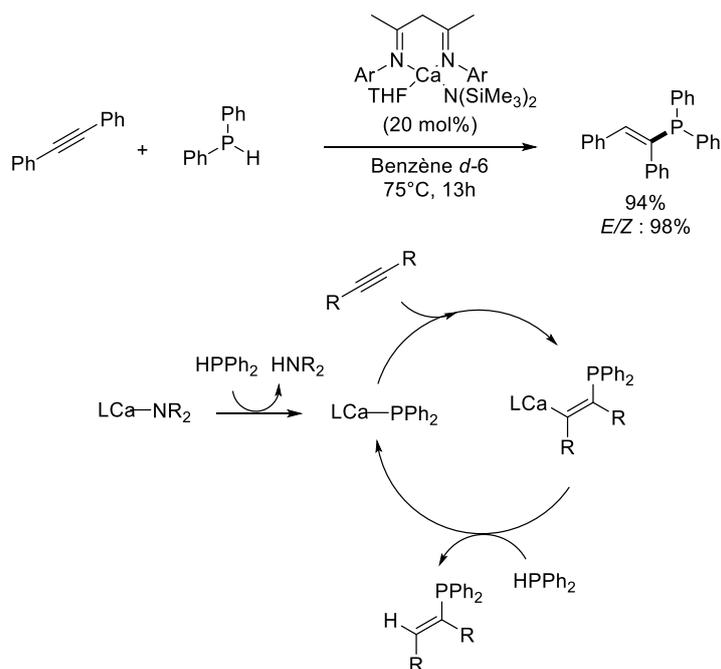


Figure 2. 56 : Hydrophosphination d'alcynes par catalyse au calcium.

1 an plus tard, le calcium complexé avec deux triphénylphosphines ([Ca(PPh₂)₂]) a été utilisé par le groupe de Westerhausen pour réaliser une hydrophosphination du diphenylacétylène avec la diphenylphosphine. La même diastéréosélectivité a été observée.¹⁹⁵

¹⁹⁴ M. R. Crimmin, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. B. Hitchcock, P. A. Procopiou, *Organometallics*, **2007**, *26*, 112, 2953-2956.

¹⁹⁵ T. M. A. Al-Shboul, H. Görls, M. Westerhausen, *Inorg. Chem. Comm.* **2008**, *11*, 12, 1419-1421.

2.2.1.2.3.2. Catalyse à l'aluminium

En 2019, Mulvey *et al.* ont exploité un complexe d'aluminate de lithium pour obtenir des phosphines vinyliques *E* à partir du diphénylacétylène et de la diphénylphosphine (figure 2.57).¹⁹⁶ Ils ont supposé que l'espèce catalytiquement active est générée par déprotonation du complexe d'aluminate de lithium et de la diphénylphosphine, conduisant au diphénylphosphure d'aluminium lithium. Celui-ci subirait une insertion de l'alcyne dans la liaison Al-P qui, après protonolyse avec une deuxième molécule de phosphine, régénérerait le complexe catalytiquement actif ainsi que la formation du produit d'hydrophosphination.

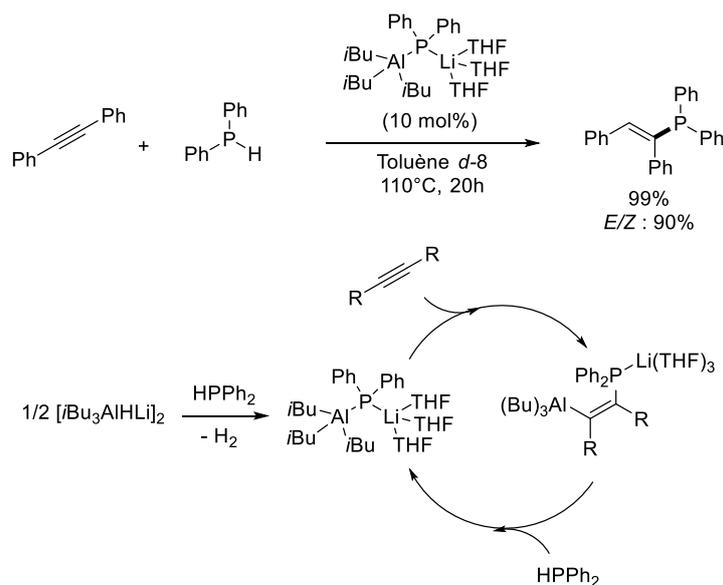


Figure 2. 57 : Hydrophosphination d'alcynes avec une catalyse à l'aluminium.

Alors que le complexe d'aluminium fournit un résultat satisfaisant avec le diphénylacétylène, il est important de noter que la réaction, en remplaçant le complexe d'aluminium par une quantité catalytique de diphénylphosphure de lithium (LiPPH_2), donne un rendement similaire avec une diastéréosélectivité légèrement inférieure.

¹⁹⁶ V. A. Pollard, A. Young, R. McLellan, A. R. Kennedy, T. Tuttle, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 35, 12291-12296.

2.2.1.2.3.3. Catalyse au germanium

En 2020, le groupe de Webster a utilisé un catalyseur au germanium pour réaliser des hydrophosphinations d'alcynes aromatiques internes avec la diphénylphosphine. Une diastéréosélectivité *E* modérée a été observée (figure 2.58).¹⁹⁷ La protonation du complexe de germanium permettrait de générer le complexe tris-phosphido-germanium qui serait l'espèce catalytiquement active. Par la suite, l'alkyne s'insérerait dans la liaison Ge-P pour former l'intermédiaire alcénylgermanium qui, après protonolyse, libérerait le produit d'hydrophosphination ainsi que l'espèce catalytiquement active.

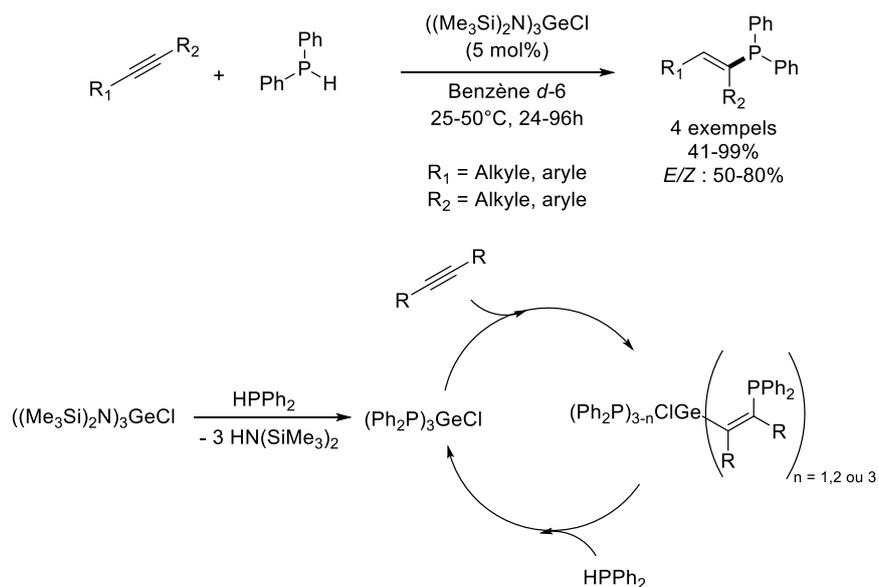


Figure 2. 58 : Hydrophosphination d'alcynes avec une catalyse au germanium.

¹⁹⁷ A. N. Barrett, H. J. Sanderson, M. F. Mahon, R. L. Webster, *Chem Comm.* **2020**, 56, 13623-13626.

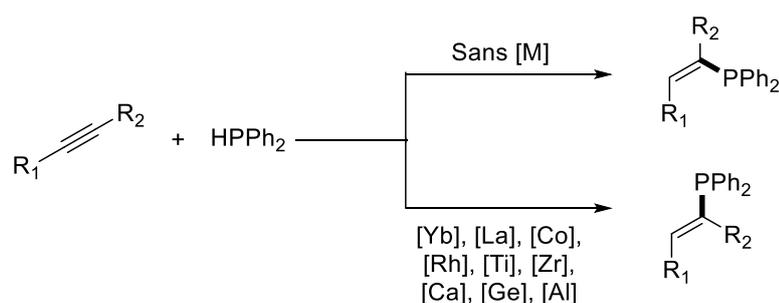
2.2.2. Conclusion de l'état de l'art

D'après la littérature, la synthèse de phosphines vinyliques anti-Markovnikov à partir d'une hydrophosphination d'alcynes est bien connue, que ça soit en présence de catalyseurs métalliques ou non. Toutefois, les procédés sans métaux de transition conduisent dans la plupart des cas aux phosphines vinyliques *Z*. La présence de catalyse métallique permet d'orienter les réactions vers la synthèse de phosphines vinyliques *E* mais la stéréosélectivité avec des complexes métalliques coûteux et peu abondants est parfois faible (figure 2.59a).

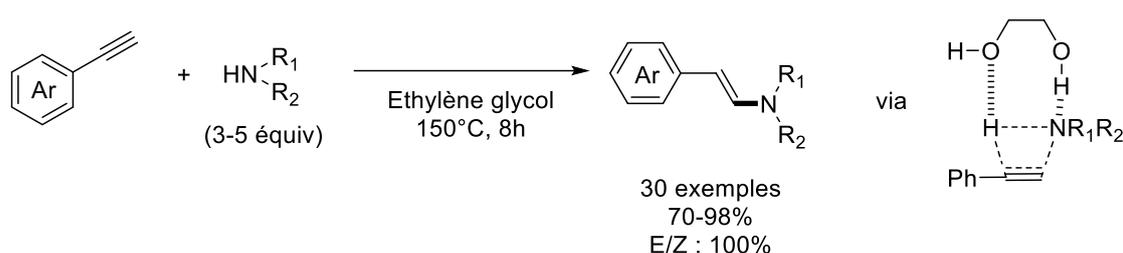
Dans notre laboratoire, une méthode d'hydroamination d'alcynes sans catalyse métallique permettant la synthèse d'énamine *E* a été développée (figure 2.59b).¹⁹⁸ Cette diastéréosélectivité a été permise en utilisant un solvant protique, qui à l'aide de liaisons hydrogènes a conduit à la stéréosélectivité *E* de la double liaison en fin de réaction.

Dans l'optique de proposer une méthode de synthèse de phosphines vinyliques *E* simple et peu onéreuse, il a été envisagé d'utiliser des conditions similaires pour l'hydrophosphination d'alcynes (figure 2.59c).

a) Travaux précédents :



b) Notre groupe :



c) Ce travail :

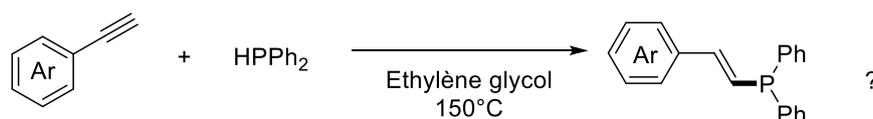


Figure 2. 59 : Etat de l'art de l'hydrophosphination d'alcynes.

¹⁹⁸ J. Bahri, N. Tanbouza, T. Ollevier, M. Taillefer, F. Monnier, *Synlett*, **2019**, 30, 18, 2086-2090.

2.2.2. Résultats expérimentaux

2.2.2.1. Essais préliminaires

Afin d'étudier la réaction d'hydrophosphination d'alcynes dirigée par liaison hydrogène, nous avons choisi comme substrat modèle le phénylacétylène **12a** et la diphenylphosphine **13** (figure 2.60). L'éthylène glycol, à l'origine de la *cis*-addition dans un procédé d'hydroamination d'alcynes (cf figure 2.59b),¹⁹⁸ a été le premier solvant testé pour l'hydrophosphination. Dans l'hypothèse d'une évolution de la réaction similaire à celle observée, le produit majoritaire attendu serait la phosphine vinylique *E* **14a** au détriment du diastéréoisomère *Z* **15a**.

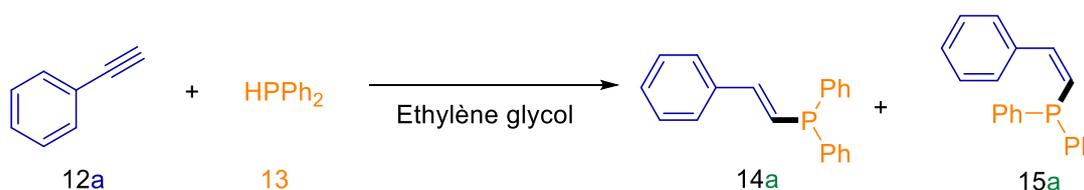


Figure 2. 60 : Hydrophosphination de **12a** avec **13** réalisé dans l'éthylène glycol.

Pour les conditions réactionnelles, nous avons opté pour une température de réaction à 150°C, identique à celle de l'hydroamination, ainsi qu'une concentration de 2M par rapport à **12a**. Une atmosphère inerte a également été privilégiée afin d'éviter l'oxydation de la phosphine. Anticipant une bonne nucléophilicité de la diphenylphosphine **13**, seul un léger excès de cette dernière a été engagé (1,1 equiv). Après 4h de réaction, un rendement RMN de 98% a été obtenu en phosphine vinylique *E* **14a** sans que nous n'observions la formation du diastéréoisomère *Z* **15a** (figure 2.61).

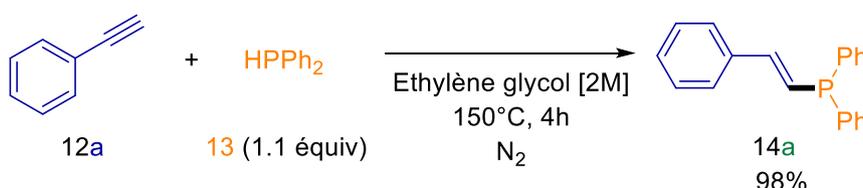


Figure 2. 61 : Essai préliminaire

Différents solvants ont été testés comme le DMF, le DMSO, le NMP, le DMA, le toluène et le dioxane, donnant par contre lieu à la formation majoritaire de **15a** par rapport à **14a** (table 2.9, entrée 2). Le butanol a été essayé mais la diastéréosélectivité est là encore inversée à celle de la réaction de l'éthylène glycol (entrée 3). L'écart entre les deux hydroxyles portés par le glycol semble avoir une influence sur la sélectivité. Alors que le diéthylène glycol, le triéthylène glycol et le polyéthylène glycol 400 ont donné une majorité de *Z* (entrée 4 à 6), le propane-1,3-diol a permis de retrouver la *E*-sélectivité avec toutefois un plus faible rendement qu'avec l'éthylène glycol (entrée 7). Un test sans solvant additionnel a été effectué comme dans le cas des travaux du groupe d'Alonso¹⁷⁸ et un résultat similaire a été obtenu avec l'obtention majoritaire du diastéréoisomère *Z* **15a** (entrée 8).



Tableau 2. 9 : Variation de la nature du solvant.

Entrée ^[a]	Solvant	Rendements (%) ^[b] de 14a	Rendements (%) ^[b] de 15a
1	Ethylène glycol	98 ^[c]	0
2	DMF, NMP, DMSO, DMA, Toluène	10-30	56-75
3	BuOH	25	71
4	Diéthylène glycol	35	60
5	Triéthylène glycol	25	75
6	Polyéthylène glycol (400)	28	72
7	Propane-1,3-diol	70	0
8	/	10	90

a) Conditions de réaction : **12a** (0,5 mmol), **13** (0,55 mmol) et le solvant (0,25 mL) à 150°C pendant 4h sous azote ; b) rendement RMN ; c) rendement isolé.

Nous avons ensuite examiné l'influence de la température réactionnelle, dans les meilleures conditions précédemment décrites. Alors qu'à 150°C l'isomère **15a** n'est pas observé, une baisse de la température favorise sa formation et il devient même majoritaire à 130°C (table 2.10, entrée 2 à 4). Un phénomène similaire est observé également à température plus élevée (entrée 5). Il est à noter qu'une diminution du temps de réaction à 2h dans les conditions standards permet d'obtenir **14a** avec un bon rendement mais non quantitatif (entrée 6).



Tableau 2. 10 : Variation de la température

Entrée ^[a]	Température (°C)	Rendements (%) ^[b] de 14a	Rendements (%) ^[b] de 15a
1	150	98	0
2	140	80	16
3	130	42	57
4	120	40	60
5	160	25	75
6 ^[c]	150	78	0

a) Conditions de réaction : **12a** (0,5 mmol), **13** (0,55 mmol) et le solvant (0,25 mL) à 150°C pendant 4h ; b) rendement RMN ; c) La réaction s'est déroulée sur 2h.

Sur la figure ci-dessous sont reporté les conditions optimales qui seront utilisées pour la suite de l'étude :

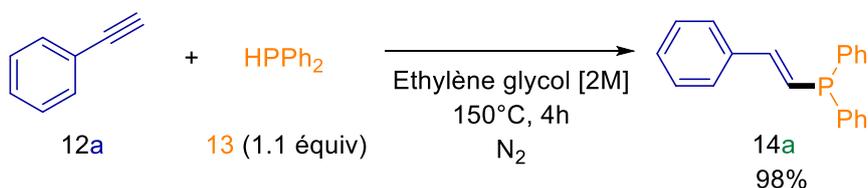


Figure 2. 62 : Conditions optimales pour l'hydrophosphination d'alcynes.

2.2.2.2. Champs d'application de la méthode

Différents alcynes terminaux aromatiques ont été engagés dans les conditions optimales de la méthode. Les différentes positions d'un groupement méthyl ortho (**12b**), méta (**12c**), para (**12d**) sur l'aromatique de l'alcyne ont donné d'excellents rendements (figure 2.63, **14b-d**). La longueur d'une chaîne alkyle (**12e-g**), ou le degré de substitution d'un carbone (**12h-i**) en *para*, n'ont eu aucune influence sur le rendement (**14h-i**). D'autres groupes électrodonneurs ont été essayés comme un *p*-OMe (**12j**), un *o*-OMe (**12k**) et un *p*-SMe (**12l**) et ont conduit aux produits avec de très bon rendement (**14j-l**). La réaction est tolérante envers des halogènes tels que le *p*-fluoro, et le *p*-bromo (**14m-n**). Un alcyne porteur d'un aromatique di *méta* substitué (**12o**), d'un 2-naphthyl (**12p**) ou d'un 3-pyridyle (**12q**) a conduit aux produits d'hydrophosphinations correspondants avec de très bon rendement (**14o-q**).

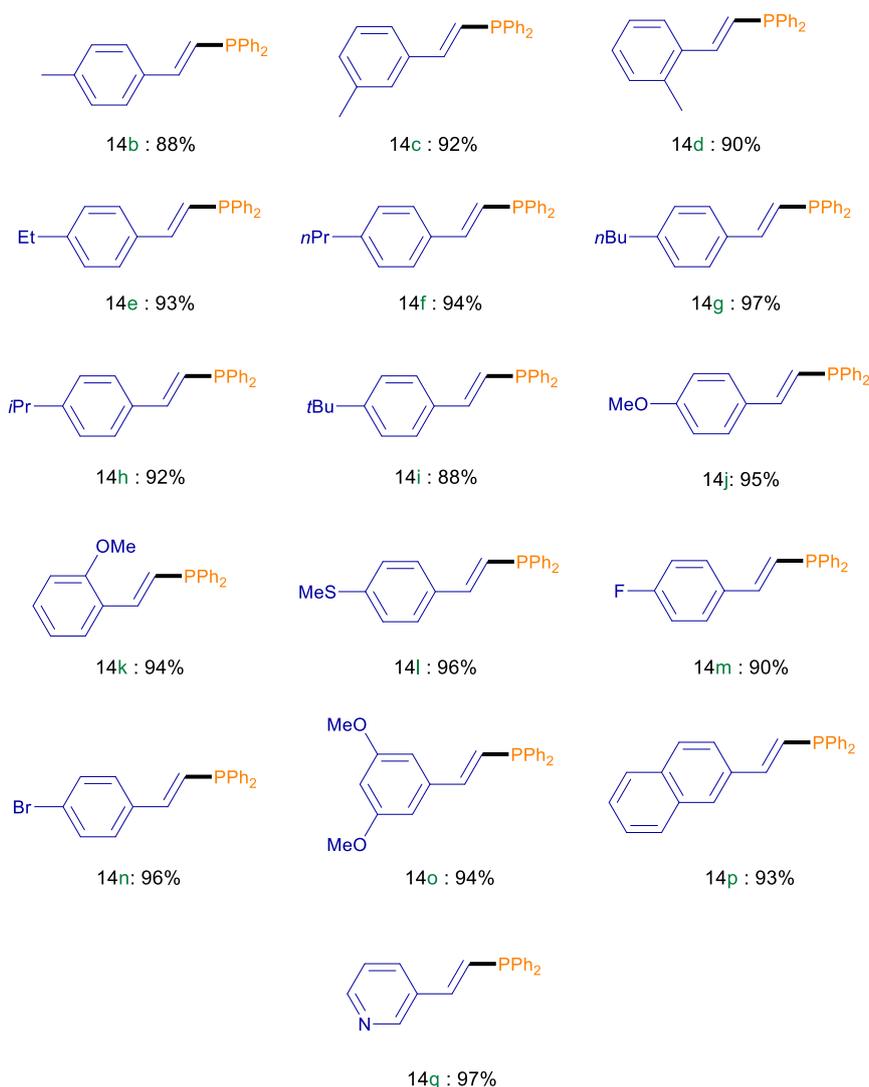


Figure 2. 63 : Variation d'alcynes terminaux

Nous avons ensuite tenté d'étendre le champ d'application à des alcynes terminaux aliphatiques en engageant notamment le n-octyne (**12r**). Malheureusement, aucun produit d'hydrophosphination n'a été observé (figure 2.64).

Le diphenylactylène (**12w**), engagé dans nos conditions, n'a pas permis d'obtenir le produit d'hydrophosphination **14w** (figure 2.67).

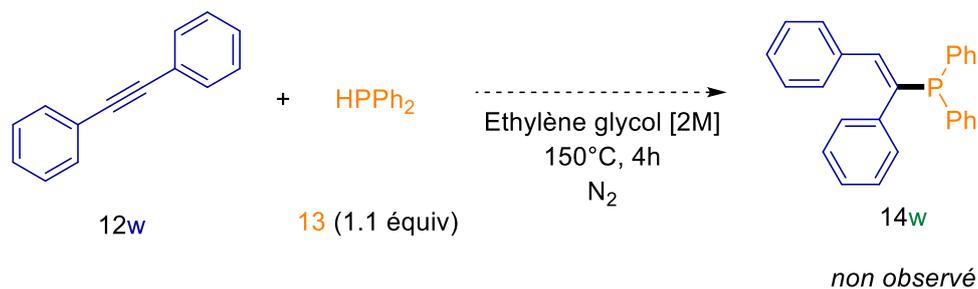


Figure 2. 67 : résultat dans les conditions optimales avec **12w**.

Il faut noter que nous avons tenté d'appliquer les conditions optimales avec l'oxyde de diphenylphosphine **17**. Toutefois, aucun produit d'hydrofonctionnalisation **16a** n'a été observé quand il a été engagé avec **12a** (figure 2.68).

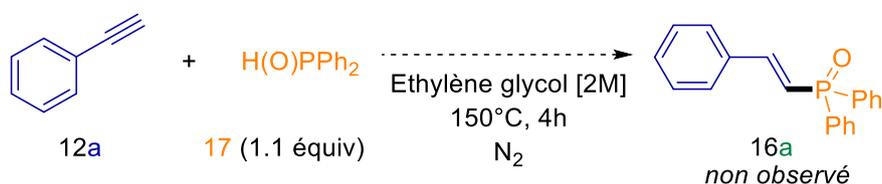


Figure 2. 68 : Résultat dans les conditions optimales avec **17**.

Pour montrer la robustesse de cette méthode, une montée en échelle a été envisagée. En passant de 0,5 mmol à 10 mmol des réactifs, un rendement similaire est obtenu à partir du phénylacétylène **12a** et de la diphenylphosphine **13** (figure 2.69).

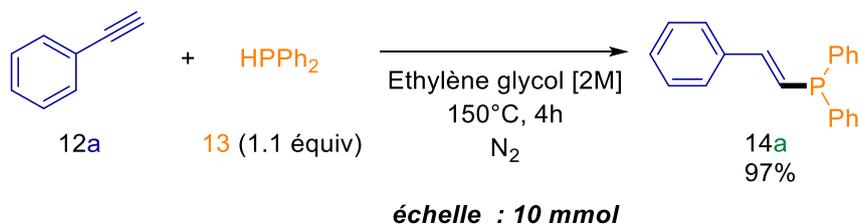


Figure 2. 69 : Rendement de la montée en échelle.

2.2.2.3. Proposition mécanistique

Notre avons basés notre proposition de mécanisme sur les études mécanistiques réalisés auparavant sur l'hydroamination d'alcynes avec un système similaire.¹⁹⁸ Nous avons par ailleurs écarté le mécanisme par voie radicalaire dans la mesure où les expériences avec des piègeurs de radicaux (tempo, 1,2-diphénylthène ou Galvinoxyl) n'ont pas inhibé la réaction.

La diastéréosélectivité observée pourrait provenir d'une interaction entre l'éthylène glycol et la diphénylphosphine (figure 2.70), qui permettrait d'orienter l'addition à l'approche de l'alcyne en *cis*, avec l'ajout du groupement phosphoré sur le carbone le moins encombré. L'origine du proton du produit d'hydrophosphination pourrait provenir de deux sources différentes : la diphénylphosphine (a) ou l'éthylène glycol (b).

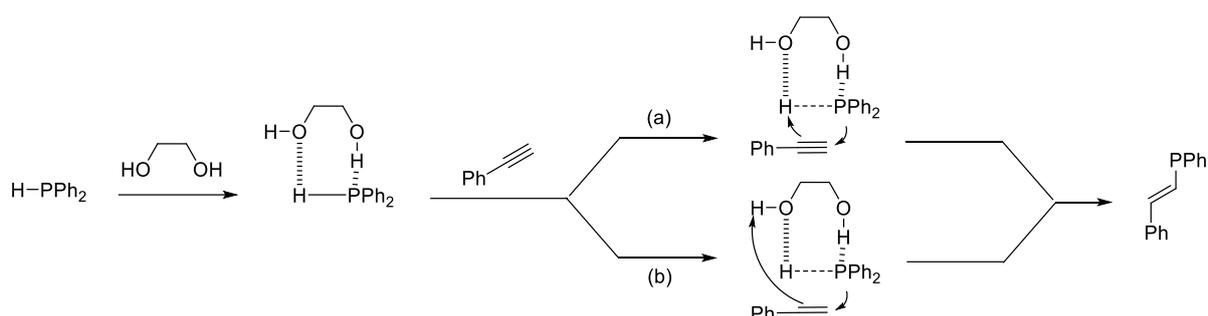


Figure 2. 70 : Proposition du mécanisme de la réaction.

Lors de l'étude mécanistique sur l'hydroamination,¹⁹⁸ la présence des protons de l'éthylène glycol s'est révélée indispensable pour obtenir un bon rendement (figure 2.71).

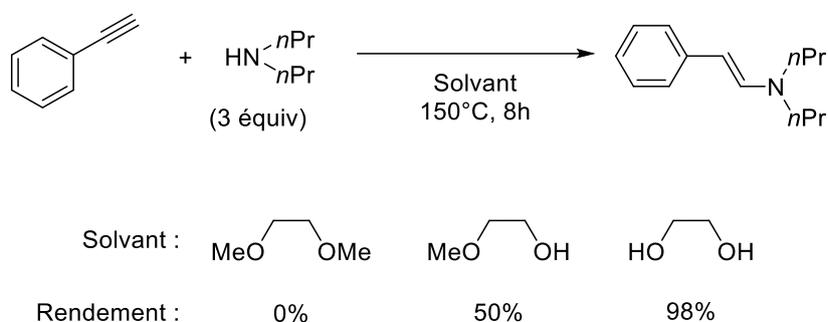


Figure 2. 71 : Etude mécanistique lors de l'hydroamination d'alcynes avec différent solvants protiques ou aprotiques.

Des études de mécanismes par calculs DFT sont en cours, réalisées en collaboration avec le Dr. Jean-Marc Soutiropoulos.

2.2.3. Conclusion et perspectives

Alors que les synthèses de phosphines vinyliques réalisées en absence de catalyse métallique ont conduit majoritairement au diastéréoisomère *Z*, et que le diastéréoisomère *E* n'a été obtenu qu'en présence de complexe métallique complexe et coûteux, nous sommes parvenus à développer une méthode simple et économique sans catalyse métallique et avec de très bons rendements afin de synthétiser des phosphines vinyliques *E* (figure 2.72). En outre, notre méthode demeure efficace à plus grandes échelles.

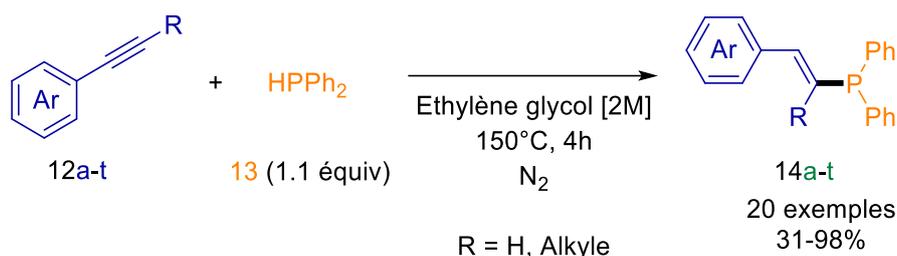


Figure 2. 72 : Hydrophosphination stéréosélective des alcynes avec des diphenylphosphine dirigées par liaison hydrogène.

Une des perspectives de ce projet pourrait consister à étendre le champ d'amplification de la méthode aux thiols et ainsi envisager une hydrothiolation d'alcynes aboutissant au thioéther vinylique *E* (figure 2.73).^{199,200}

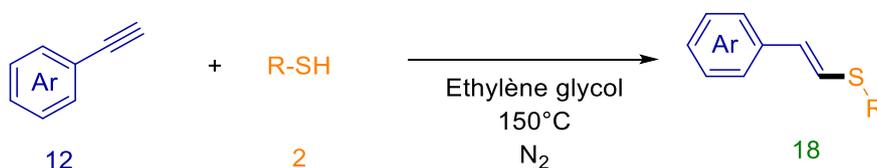


Figure 2. 73 : Hydrothiolation d'alcynes dirigée par liaison hydrogène.

¹⁹⁹ Exemples de revues traitant de l'hydrothiolation d'alcynes : a) R. Castarlenas, A. Di Giuseppe, J. J. Pérez-Torrente, L. A. Oro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1, 211-22 ; b) N. V. Orlov, *ChemistryOpen*, **2015**, 4, 6, 682-697.

²⁰⁰ Recents exemples d'hydrothiolation d'alcynes : S. S. Zalesskiy, N. S. Shlapakov, V. P. Ananikov, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 6740-6745 ; b) H. Wang, Q. Lu, C-W. Chiang, Y. Luo, J. Zhou, G. Wang, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 2, 595-599; c) S. Kaur, G. Zhao, E. Bush, T. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 17, 1955-1961; d) J. V. Burykina, N. S. Shlapakov, E. G. Gordeev, B. König, V. P. Ananikov *Chem. Sci.* **2020**, 11, 10061-10070.

Nous pourrions également envisager d'engager d'autres types de liaison triple, afin de réaliser une hydrophosphination de nitrile. Cela pourrait aboutir soit à des N-phosphenylimines^{201a} soit à des phosphinoketimines (figure 2.74).^{201b}

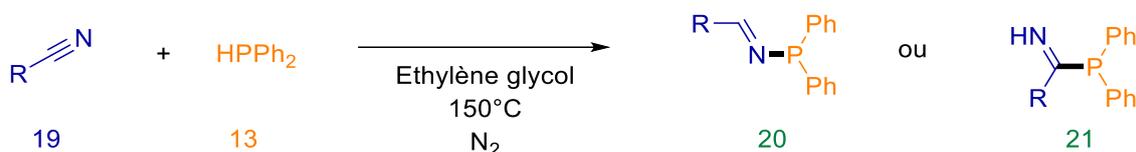


Figure 2. 74 : Hydrophosphination de nitriles dirigée par liaison hydrogène.

2.2.4. Experimental part

2.2.4.1. General information

All reactions were performed in oven-dried Schlenk flasks under nitrogen atmosphere. Unless otherwise mentioned, all reagents were purchased from commercial sources and were used without further purification and weighed in air without precautions. The solvents were distilled over Na/benzophenone or CaH₂.

¹H, ¹H{¹⁹F}, ¹³C{¹H}, ¹³C{¹H}{¹⁹F}, ¹⁹F{¹H} NMR and APT and NOESY spectra were recorded with a Bruker AC-400 MHz spectrometer in CDCl₃ or acetone-*d*₆, and the residual solvent protons (7.26 for ¹H) or carbons (77.16 for ¹³C) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm), and the coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: *s*, singlet; *d*, doublet; *dd*, doublet of doublets; *dt*, doublet of triplets; *t*, triplet; *hept*, heptuplet; and *m*, multiplet. A TOF-type mass analyzer was used for the HRMS measurements. Electrospray ionization (ESI) high-resolution mass spectra were recorded on a Waters SYNAPT G2-S (SN: UEB205) high-definition mass spectrometer in the positive ion mode from 100 to 1500 Da. Products were dissolved in either MeOH or a basic aqueous solution, depending on the case, and were introduced directly into the spectrometer. The capillary voltage was 3000 V, and the cone voltage was 30 V. The source and desolvation temperatures were 100 and 150 °C respectively. The data were reprocessed by the Masslynx 4.1 software.

²⁰¹ Exemples d'hydrophosphination de nitriles : a) A. Maraval, K. Owsianik, D. Arquier, A. Igau, Y. Coppel, B. Donnadiou, M. Zablocka, J-P. Majoral, *Eur. J. Inorg. Cem.* **2003**, 5, 960-968 ; b) K. J. L. Paciorek, J.H Nakahara, R.H. Kratzer, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 30, 3, 289-295.

2.2.4.3. General procedure

General procedure A:

In a flame-dried Schlenk tube of appropriate size was added the copper catalyst (5 mol%) under a stream of nitrogen. After a vacuum and backfill cycle with nitrogen, toluene (1 M) was then added, followed by the ynamide (2.0 equiv, 0.4 mmol) and then the thiol (1.0 equiv, 0.2 mmol), when liquids. If the ynamide is solid, it is introduced at the beginning, simultaneously with the catalyst. The addition of the thiol immediately changed the color of the reaction mixture. The mixture was stirred at 25 °C for 1 hour. Water was then added in the mixture and the product was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/Et₂O) to obtain the corresponding hydrothiolation product.

General procedure B:

In a flame-dried Schlenk tube of appropriate size was added the copper catalyst (10 mol%), CsF (2 equiv, 0.5 mmol) and arylboronic acid (2.0 equiv, 0.5 mmol) under a stream of nitrogen. After a vacuum and backfill cycle with nitrogen, acetonitrile (0.5 M) was then added, followed by the ynamide (2.0 equiv, 0.4 mmol). If the ynamide is solid, it is introduced at the beginning, simultaneously with the catalyst. The mixture was stirred at 70 °C for 16 hour. Water was then added in the mixture and the product was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) to obtain the corresponding hydrothiolation product.

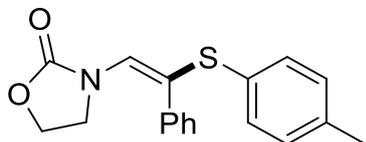
General procedure C:

In a flame-dried Schlenk tube of appropriate size was added the alkyne (1 equiv, 0.5 mmol), when it is solid, under a stream of nitrogen. After a vacuum and backfill cycle with nitrogen, ethylene glycol (2 M) was then added, followed by the alkyne (1.0 equiv, 0.5 mmol), when it is liquid, and diphenylphosphine (1.1 equiv, 0.55 mmol). The mixture was stirred at 150 °C for 4 hours and was allowed to cool down to room temperature after. Toluene was then added in the mixture, washed with ethylene glycol and the product was extracted. The organic layer was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) to obtain the corresponding hydrophosphination product.

2.2.4.4. Characterization data

3aa

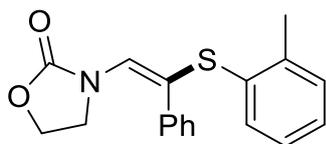
(E)-3-(2-phenyl-2-(*p*-tolylthio)vinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with 4-methylthiophenol (**2a**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3aa** as a white solid (46.8 mg, **60%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.46 (*m*, 2H), 7.40 (*m*, 2H), 7.36 (*m*, 1H), 7.28 (*m*, 1H), 7.22 (*m*, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (*s*, 1H) 4.21 (*dd*, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (*dd*, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 2H), 2.35 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.5, 138.0, 135.2, 131.3, 130.5, 130.0, 129.9, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 62.0, 44.8, 20.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ 312.1053, found 312.1050.

3ab

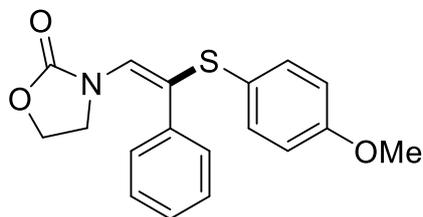
(E)-3-(2-phenyl-2-(*o*-tolylthio)vinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with 2-methylthiophenol (**2b**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ab** as a white solid (32.7 mg, **42%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.53-7.51 (*m*, 1H), 7.46-7.44 (*m*, 1H), 7.38-7.34 (*m*, 2H), 7.33-7.25 (*m*, 3H), 7.24-7.19 (*m*, 1H), 6.83 (*s*, 1H), 4.24-4.20 (*m*, 2H), 3.80 – 3.76 (*m*, 2H), 2.50 (*s*, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.5, 139.5, 135.2, 132.5, 131.1, 130.8, 130.6, 129.5, 128.5, 128.3, 128.3, 127.92, 126.6, 62.0, 44.8, 19.7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ 312.1103, found 312.1104.

3ac

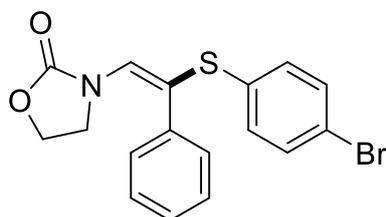
(*E*)-3-(2-((4-methoxyphenyl)thio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with 4-methoxythiophenol (**2c**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ac** as a white solid (48.4 mg, **59%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.50 – 7.42 (*m*, 4H), 7.38 – 7.33 (*m*, 2H), 7.28 (*m*, 1H), 7.02 – 6.94 (*m*, 2H), 6.81 (*s*, 1H), 4.21 (*dd*, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (*s*, 3H), 3.79 (*dd*, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 160.2, 154.5, 135.2, 134.0, 131.2, 129.3, 128.5, 128.3, 127.8, 122.0, 114.9, 62.4, 54.8, 44.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ 328.1002, found 328.1004.

3ad

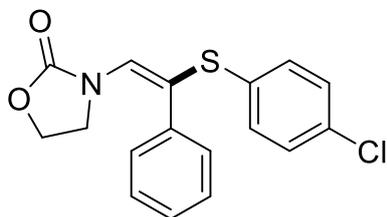
(*E*)-3-(2-((4-bromophenyl)thio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with 4-bromothiophenol (**2d**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ad** as a white solid (38.6 mg, **41%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.59 – 7.55 (*m*, 2H), 7.51 – 7.47 (*m*, 2H), 7.46 – 7.42 (*m*, 2H), 7.40 – 7.35 (*m*, 2H), 7.33 – 7.29 (*m*, 1H), 6.97 (*s*, 1H), 4.33 – 4.28 (*m*, 2H), 3.88 – 3.83 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.4, 135.0, 132.6, 132.3, 132.2, 132.0, 128.5, 128.5, 128.25, 121.18, 62.3, 45. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$ 376.0013, found 376.005.

3ae

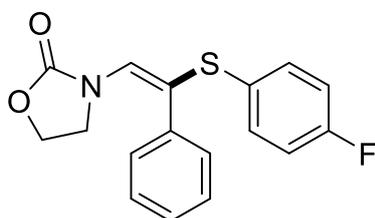
(E)-3-(2-((4-chlorophenyl)thio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with 4-chlorothiophenol (**2e**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ae** as a white solid (29 mg, **35%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): δ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.6, 135.0, 132.4, 132.4, 132.1, 131.6, 129.4, 128.6, 128.5, 128.2, 127.1, 62.2, 45.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ 332.0507, found 332.0508.

3af

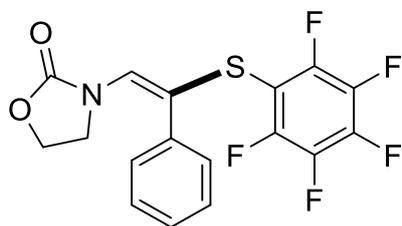
(E)-3-(2-((4-fluorophenyl)thio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with 4-fluorothiophenol (**2f**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3af** as a yellow oil (46.5 mg, **59%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) : δ 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6) : δ 162.6 (d, $J = 246.3$ Hz), 154.5, 135, 133.6 (d, $J = 8.5$ Hz), 131.3, 129.6, 128.5 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.1, 127.7 (d, $J = 3.2$ Hz), 116.3 (d, $J = 22.3$ Hz), 62.2, 44.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, Acetone- d_6): δ -116.80. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$ 316.0806, found 316.0805.

3ag

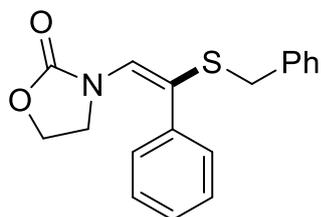
(*E*)-3-(2-((pentafluorophenyl)thio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with pentafluorothiophenol (**2g**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ag** as a yellow oil (46.5 mg, **59%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.49 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H). ^{13}C { ^1H , ^{19}F } NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.66, 142.65, 135.67, 134.08, 129.49, 128.90, 128.72, 128.49, 127.44, 125.17, 106.11, 62.47, 44.39. ^{19}F { ^1H } NMR (377 MHz, Acetone- d_6): δ -133.51, -152.82, -163.21. HRMS (ESI) m/z : [M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{NO}_2\text{S}$ 388.0425, found 388.0424.

3ah

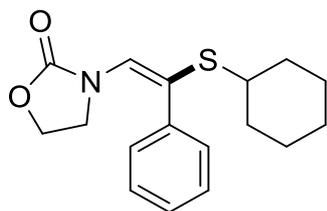
(*E*)-3-(2-(benzylthio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with benzylmercaptan (**2h**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ah** as a brown oil (21.1 mg, **27%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 6H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.40 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 2H). ^{13}C { ^1H } NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.8, 138.0, 135.1, 131.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.1, 62.3, 44.8, 36.9. HRMS (ESI) m/z : [M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ 312.1053, found 312.1047.

3ai

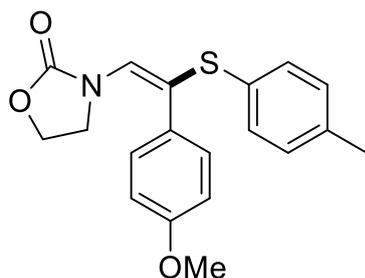
(*E*)-3-(2-(cyclohexylthio)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with cyclohexylthiol (**2i** 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ai** as colorless liquid (28.1 mg, **37%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.27 (*d*, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (*t*, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (*t*, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (*s*, 1H), 4.42 – 4.31 (*m*, 2H), 3.89 – 3.78 (*m*, 2H), 2.90 – 2.79 (*m*, 1H), 1.61 (*m*, 2H), 1.52 – 1.39 (*m*, 1H), 1.33 – 1.07 (*m*, 7H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 154.6, 135.3, 132.6, 129.9, 128.5, 128.2, 127.8, 62.3, 45.0, 44.1, 33.0, 25.6, 25.5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ 304.1366, found 304.1368.

3ba

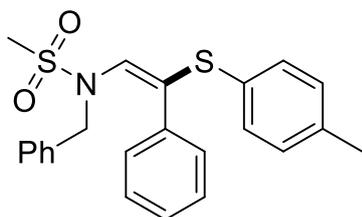
(*E*)-3-(2-(4-methoxyphenyl)-2-(*p*-tolylthio)vinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-((4-methoxyphenyl)ethynyl)oxazolidin-2-one (**1b**, 0.5 mmol) with 4-methylthiophenol (**2a**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ba** as a white solid (47 mg, **55%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.24 (*m*, 4H), 7.04 (*m*, 2H), 6.76 (*m*, 2H), 6.67 (*s*, 1H), 4.08 (*dd*, J = 16.0, 8.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.55 (*m*, 5H), 2.17 (*s*, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 159.6, 137.7, 131.1, 130.9, 130.7, 130.0, 129.3, 129.1, 127.7, 127.1, 113.9, 62.4, 54.9, 44.9, 20.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ 342.1158, found 342.1159.

3da

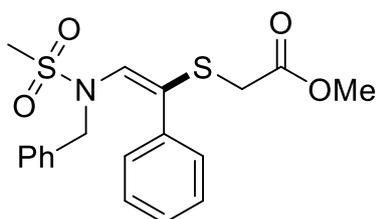
(E)-*N*-benzyl-*N*-(2-phenyl-2-(*p*-tolylthio)vinyl)methanesulfonamide



The reaction of *N*-benzyl-*N*-(phenylethynyl)methanesulfonamide (**1d**, 0.5 mmol) with 4-methylthiophenol (**2a**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3da** as a white solid (41 mg, **40%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.38 (*m*, 2H), 7.25 (*m*, 2H), 7.18 – 7.00 (*m*, 10H), 6.35 (*s*, 1H), 4.46 (*s*, 2H), 2.81 (*s*, 3H), 2.20 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 138.7, 135.3, 135.1, 135.0, 134.6, 132.8, 130.3, 130.0, 129.6, 128.6, 128.2, 128.0, 53.0, 40.3, 20.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ 410.1243, found 410.1231.

3dk

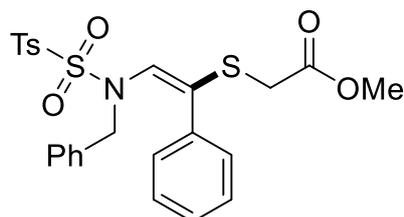
Methyl (*E*)-2-((2-(*N*-benzylmethylsulfonamido)-1-phenylvinyl)thio)acetate



The reaction of *N*-benzyl-*N*-(phenylethynyl)methanesulfonamide (**1d**, 0.5 mmol) with methyl 2-mercapto acetate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3dk** as a colorless oil (96.8 mg, **99%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.41 – 7.38 (*m*, 2H), 7.36 – 7.32 (*m*, 2H), 7.29 – 7.25 (*m*, 6H), 6.77 (*s*, 1H), 4.59 (*s*, 3H), 3.74 (*s*, 2H), 3.07 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 169.3, 135.4, 134.6, 134.2, 133.5, 129.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 52.8, 51.9, 40.7, 36.5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$ 392.1043, found 392.1047.

3ek

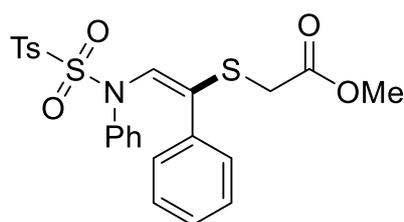
Methyl (E)-2-((2-((N-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-1-phenylvinyl)thio)acetate



The reaction of *N*-benzyl-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (**1e**, 0.5 mmol) with methyl 2-mercapto acetate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ek** as a colorless oil (115,7 mg, **99%**). ¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 4H), 7.07 – 6.97 (m, 8H), 6.58 (s, 1H), 4.43 (s *broad*, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s *broad*, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 169.2, 144.39, 136.8, 135.2, 135.1, 134.6, 133.3, 129.7, 129.6, 128.8, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 52.6, 51.9, 36.8, 20.7. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅NO₄S₂ 468.1298, found 468.1288.

3fk

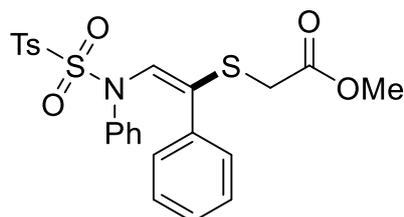
Methyl (E)-2-((2-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)-1-phenylvinyl)thio)acetate



The reaction of 4-methyl-*N*-phenyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (**1f**, 0.5 mmol) with methyl 2-mercapto acetate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3fk** as a yellow oil (70.3 mg, **62%**). ¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.74 – 7.67 (m, 4H), 7.41 – 7.26 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 169.06, 144.41, 139.98, 136.79, 134.90, 134.41, 133.73, 130.65, 129.64, 129.30, 128.91, 128.76, 128.57, 128.36, 127.61, 126.82, 125.21, 51.94, 37.13, 20.52. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₃O₄S₂ 454.1141, found 454.1146.

3gk

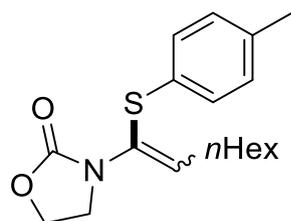
Methyl *E*-2-((2-((*N*,4-dimethylphenyl)sulfonamido)-1-phenylvinyl)thio)acetate



The reaction of *N*,4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (**1g**, 0.5 mmol) with methyl 2-mercapto acetate (**2k**, 0.25 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3fk** as a yellow oil (40.1 mg, **41%**). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.11 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 169.2, 143.9, 136.4, 134.9, 134.7, 133.5, 129.5, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 51.9, 36.3, 35.3, 20.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}_2$ 392.0985, found 392.0989.

4ha

3-(3-oxo-1-(*p*-tolylthio)oct-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(oct-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (**1e**, 0.25 mmol) with 4-methylthiophenol (**2a**, 0.25 mmol) according to a modified procedure A (a 1:1 ratio of the ynamide and thiophenol derivative) afforded a mixture of *E*/*Z* isomers of the corresponding hydrothiolation compound **4ea** as a colorless liquid (51.6 mg, **62%**, dr : 70:30).

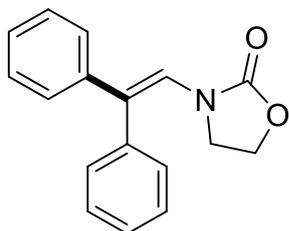
(*E*)-4ea: ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.13 (*d*, J = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (*d*, J = 7.9 Hz, 2H), 5.85 (*t*, J = 7.1 Hz, 1H), 4.07 (*t*, J = 7.8 Hz, 2H), 3.57 (*t*, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (*s*, 3H), 2.03 (*q*, J = 7.3 Hz, 2H), 1.12–1.20 (*m*, 6H), 0.72–0.78 (*m*, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 155.1, 137.0, 136.3, 129.8, 129.6, 127.3, 62.2, 45.0, 31.6, 22.4, 20.1, 13.4.

(*Z*)-4ea: ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.11 (*d*, J = 7.1 Hz, 2H), 7.02 (*d*, J = 7.7 Hz, 2H), 6.03 (*t*, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (*t*, J = 7.9 Hz, 2H), 3.57 (*t*, J = 7.9 Hz, 2H), 2.30 (*q*, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (*s*, 3H), 1.13–1.19 (*m*, 6H), 0.72–0.77 (*m*, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 153.9, 136.7, 135.2, 129.9, 129.8, 129.1, 127.8, 61.4, 45.3, 31.3, 22.2, 20.0, 13.3.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ 304.1366, found 304.1368.

6aa

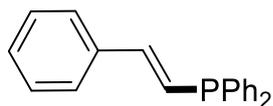
3-(2,2-diphenylvinyl)oxazolidin-2-one



The reaction of 3-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one (**1a**, 0.5 mmol) with phenylbromoic acid (**5a**, 0.5 mmol) according to the general procedure B afforded the corresponding hydroarylation compound **6aa** as a white solid (79.4 mg, **60%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.08 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 157.30, 140.89, 138.06, 130.91, 128.28, 127.86, 127.08, 126.16, 122.46, 62.46, 45.01. Data corresponding to the literature.²⁰³

14a

(*E*) diphenyl(styryl)phosphine

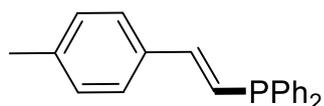


The reaction of phenylacetylene (**12a**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14a** (141.1 mg, **98%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.39 (m, 9H), 7.46-7.51 (m, 6H), 6.96-6.99 (d, J = 10.8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 143.7-144 (d, J = 30.6 Hz), 138.2-138.3 (d, J = 9.4 Hz), 137-137.1 (d, J = 13 Hz), 133-133.2 (d, J = 18.9 Hz), 132.7-132.9 (d, J = 18.8 Hz), 131.4-131.5 (d, J = 10 Hz), 128.6-128.7 (m), 128.5, 126.9, 126.7-126.8 (d, J = 11.3 Hz). ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

²⁰³ Y. Liu, C-M. Paark, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 30, 7333-7336.

14b

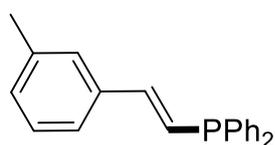
(*E*) diphenyl(4-methylstyryl)phosphine



The reaction of 4-methylphenylacetylene (**12b**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14b** (133.03 mg, **88%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.39 (m, 4H), 7.24-7.27 (m, 8H), 7.15-7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.86-7.01 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 143.9-144.2 (d, $J = 31.8$ Hz), 138.6, 138.4-138.5 (d, $J = 9.4$ Hz), 134.3-134.4 (d, $J = 13.6$ Hz), 133-133.1 (d, $J = 10.5$ Hz), 129.4, 128.6, 128.5-128.6 (d, $J = 6.8$ Hz), 126.9, 125.4-125.5 (d, $J = 10.5$ Hz), 21.3. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.7. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14c

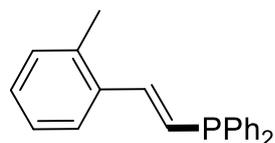
(*E*) diphenyl(3-methylstyryl)phosphine



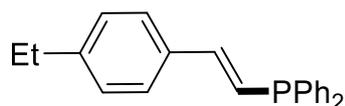
The reaction of 3-methylphenylacetylene (**12c**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14b** (139.1 mg, **92%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.4 (m, 4H), 7.27-7.29 (m, 6H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.01-7.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.83-6.86 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 139.9-144.2 (d, $J = 30.4$ Hz), 138.3, 138.2, 136.9-137 (d, $J = 13.2$ Hz), 133-133.2 (d, $J = 18.8$ Hz), 132.7-132.8 (d, $J = 19$ Hz), 131.9, 128.6-128.7 (d, $J = 13$ Hz), 128.5-128.6 (d, $J = 7$ Hz), 127.5, 126.3-126.4 (d, $J = 10.3$ Hz), 124.1, 21.4. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{P}$ 303.1223, found 303.1224.

14d

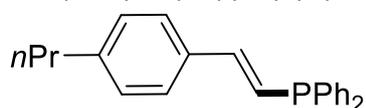
(*E*) diphenyl(2-methylstyryl)phosphine



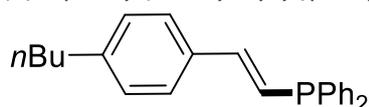
The reaction of 3-methylphenylacetylene (**12c**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14c** (136.1 mg, **90%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.58 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 5H), 7.14-7.24 (m, 4H), 6.83-6.89 (dd, $J = 17\text{Hz}$, $J = 8$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 141.8, 142.1 (d, $J = 31.5$ Hz), 138.3-138.4 (d, $J = 9.3$ Hz), 136.2-136.3 (d, $J = 13$ Hz), 135.9, 133-133.2 (d, $J = 18.8$ Hz), 131.4-131.5 (d, $J = 9.9$ Hz), 130.5, 128.5-128.7 (t, $J = 7$ Hz), 128.4, 128.1-128.2 (d, $J = 10.8$ Hz), 126.2, 125.8, 19.7. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{P}$ 303.1224, found 303.1224.

14e*(E) diphenyl(4-methylstyryl)phosphine*

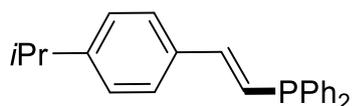
The reaction of 4-ethylphenylacetylene (**12e**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14e** (147.1 mg, **93%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47-7.51 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 8H), 7.19-7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88-7.03 (m, 2H), 2.64-2.7 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24-1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 145, 143.9-144.3 (d, J = 31.8 Hz), 138.4-138.5 (d, J = 9.4 Hz), 134.5-134.6 (d, J = 13.6 Hz), 133-133.2 (d, J = 18.8 Hz), 128.7, 128.5-128.6 (d, J = 6.7 Hz), 128.2, 126.9, 125.4-125.5 (d, J = 10.4 Hz), 28.7, 15.6. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{P}$ 317.1381, found 317.1381.

14f*(E) diphenyl(4-propylstyryl)phosphine*

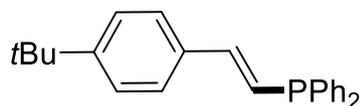
The reaction of 4-propylphenylacetylene (**12f**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14f** (155.3 mg, **94%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.49 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 8H), 7.15-7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86-7 (m, 2H), 2.57-2.61 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 0.93-0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 144-144.3 (d, J = 31.8 Hz), 143.5, 138.4-138.4 (d, J = 8.5 Hz), 134.5-134.6 (d, J = 13.7 Hz), 133-133.2 (d, J = 18.8 Hz), 132.6-132.8 (d, J = 18.7 Hz), 131.4-131.5 (d, J = 9.9 Hz), 128.7-128.8 (d, J = 14.8 Hz), 128.5-128.6 (d, J = 6.8 Hz), 126.8, 37.8, 24.5, 13.8. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{P}$ 331.1537, found 331.1537.

14g*(E) diphenyl(4-butylstyryl)phosphine*

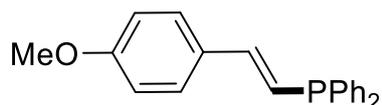
The reaction of 4-butylphenylacetylene (**12g**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14g** (166.8 mg, **97%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.5 (m, 4H), 7.35-7.4 (m, 8H), 7.16-7.18 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.87-7.02 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 0.9-0.98 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 138.4-138.5 (d, J = 9.3 Hz), 144-144.3 (d, J = 31.8 Hz), 134.5-134.6 (d, J = 13.6 Hz), 132.9-133.2 (d, J = 18.8 Hz), 132.7-132.8 (d, J = 18.8 Hz), 128.6-128.8 (d, J = 16.9 Hz), 128.5-128.6 (d, J = 6.8 Hz), 126.8, 125.3-125.4 (d, J = 10.3 Hz), 37.8, 26.9, 24.5, 13.8. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{P}$ 345.1694, found 345.1694.

4h*(E)* diphenyl(4-isopropylstyryl)phosphine

The reaction of 4-isopropylphenylacetylene (**12h**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14h** (152 mg, **92%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.49 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 8H), 7.2-7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.86-7.01 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 1.25-1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 144-144.3 (d, $J = 31.8$ Hz), 138.5-138.6 (d, $J = 9.4$ Hz), 134.7-134.8 (d, $J = 13.6$ Hz), 133-133.2 (d, $J = 18.8$ Hz), 132.7-132.9 (d, $J = 18.7$ Hz), 131.4-131.5 (d, $J = 10$ Hz), 128.7, 128.5-128.6 (d, $J = 6.8$ Hz), 126.8-127 (d, $J = 19.3$ Hz), 125.5-125.6 (d, $J = 10$ Hz), 34, 24. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{P}$ 331.1537, found 331.1535.

14i*(E)* diphenyl(4-tert-butylstyryl)phosphine

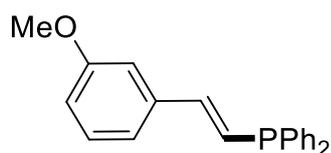
The reaction of 4-tert-butylphenylacetylene (**12i**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14i** (151.4mg, **88%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.49 (m, 14H), 6.86-7.02 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 151.9, 143.8-144.1 (d, $J = 31.6$ Hz), 138.4-138.5 (d, $J = 9.4$ Hz), 134.3-134.4 (d, $J = 13.5$ Hz), 133-133.2 (d, $J = 18.8$ Hz), 131.4-131.5 (d, $J = 10$ Hz), 128.5-128.6 (d, $J = 7\text{Hz}$), 126.7, 125.8, 125.6, 34.7, 31.3. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14j*(E)* diphenyl(4-methoxystyryl)phosphine

The reaction of 4-methoxyphenylacetylene (**12j**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14j** (151.2 mg, **95%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49-7.53 (m, 4H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 6H), 6.97-7.05 (dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 14.5$ Hz, 5H), 6.9-6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.8-6.86 (dd, $J = 17.8$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 160.1, 143.8-144.2 (d, $J = 33.4$ Hz), 138.7-138.8 (d, $J = 9.2$ Hz), 132.9-133.1 (d, $J = 18.7$ Hz), 129.9-130 (d, $J = 14.3$ Hz), 128.58-128.61 (d, $J = 2.8$ Hz), 128.5, 128.3, 123.7-123.8 (d, $J = 9.6$ Hz), 114.1, 55.4. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14k

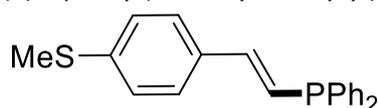
(*E*) diphenyl(3-methoxystyryl)phosphine



The reaction of 3-methoxyphenylacetylene (**12k**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14k** (151.2 mg, **90%**) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.45 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.32-7.4 (m, 5H), 7.23-7.29 (m, 6H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.82-6.9 (m, 2H), 6.77-6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 157.1, 139.3-139.6 (d, *J* = 36 Hz), 138.8-138.9 (d, *J* = 9.5 Hz), 132.9-133.1 (d, *J* = 21.6 Hz), 129.7, 128.52-128.53 (d, *J* = 1.7 Hz), 128.5, 127.3, 127-127.1 (d, *J* = 9.6 Hz), 126.1-126.2 (d, *J* = 14.4 Hz), 120.6, 111.1, 55.5. ³¹P (162MHz, CDCl₃): δ -11.1. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉OP 319.1172, found 319.1174.

14l

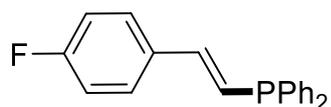
(*E*) diphenyl(4-methylthiostyryl)phosphine



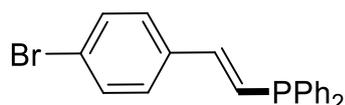
The reaction of 4-methoxyphenylacetylene (**12l**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14l** (160.5 mg, **96%**) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.48 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 8H), 7.2-7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 6.91-6.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.9 (s, 1H), 2.5 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 143.1-143.4 (d, *J* = 31.3 Hz), 139.2, 138.2-138.3 (d, *J* = 9.4 Hz), 133.8-133.9 (d, *J* = 13.3 Hz), 133-133.2 (d, *J* = 18.9 Hz), 128.7, 128.5-128.6 (d, *J* = 6.8 Hz), 127.3, 126.4, 125.8-125.9 (d, *J* = 11.1 Hz), 15.7. ³¹P (162MHz, CDCl₃): δ -11.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉PS 335.0943, found 335.0945.

14m

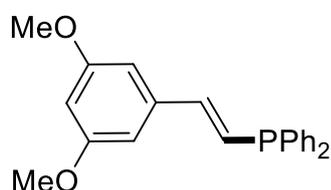
(*E*) diphenyl(4-fluorostyryl)phosphine



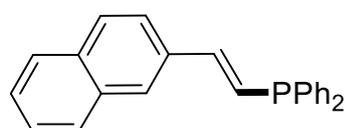
The reaction of 4-fluorophenylacetylene (**12m**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14m** (143.3 mg, **90%**) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.48 (m, 6H), 7.35-7.37 (m, 6H), 7.01-7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82-6.95 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.3, 161.9, 141.8-142.1 (dd, *J* = 28.8 Hz, *J* = 2.5 Hz), 139.2-139.4 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 7.5 Hz), 137.6-137.7 (d, *J* = 9.3 Hz), 133.1-133.2 (d, *J* = 19.1 Hz), 130.1-130.2 (d, *J* = 8.4 Hz), 128.9, 128.6-128.7 (d, *J* = 6.9 Hz), 128.5, 126.4-126.5 (d, *J* = 11.4 Hz), 115.5-115.7 (d, *J* = 21.7 Hz). ³¹P (162MHz, CDCl₃): δ -11.6. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14n*(E)* diphenyl(4-bromostyryl)phosphine

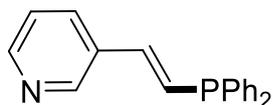
The reaction of 4-bromophenylacetylene (**12n**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14n** (176.3 mg, **96%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.48 (m, 14H), 6.79-6.98 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 141.9-142.2 (d, $J = 29.3$ Hz), 137.7-137.8 (d, $J = 9.3$ Hz), 135.9-136 (d, $J = 12.5$ Hz), 133.1-133.3 (d, $J = 19$ Hz), 131.8, 128.9, 128.6-128.7 (d, $J = 6.8$ Hz), 128.3, 127.8-128 (d, $J = 12.4$ Hz), 122.4. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.4. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14o*(E)* diphenyl(3,5-dimethoxystyryl)phosphine

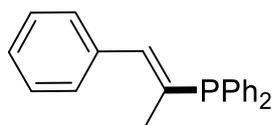
The reaction of 3,5-dimethoxyphenylacetylene (**12o**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14o** (163.7 mg, **94%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.51 (m, 4H), 7.37-7.38 (m, 6H), 6.82-6.98 (m, 2H), 6.61-6.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.43-6.44 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 161, 143.4-143.7 (d, $J = 29.9$ Hz), 139-139.1 (d, $J = 12.8$ Hz), 138-138.1 (d, $J = 9.5$ Hz), 133.1-133.3 (d, $J = 19$ Hz), 128.8, 128.6-128.7 (d, $J = 6.8$ Hz), 127.4-127.5 (d, $J = 11.9$ Hz), 104.9, 100.8, 55.5. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{P}$ 349.1279, found 349.1280.

14p*(E)* (2-(naphthalene-2-yl)vinyl)diphenylphosphine

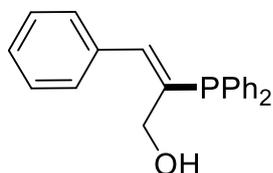
The reaction of 2-ethynyl naphthalene (**12p**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14p** (178.5 mg, **93%**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.82 (m, 4H), 7.67-7.7 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 6H), 7.37-7.39 (m, 6H), 7.02-7.16 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 142.5-142.7 (d, $J = 29.2$ Hz), 137-137.1 (d, $J = 9.4$ Hz), 133.3-133.4 (d, $J = 12.8$ Hz), 132.3-132.4 (d, $J = 8.5$ Hz), 132-132.2 (d, $J = 19$ Hz), 131.6-131.8 (d, $J = 18.9$ Hz), 127.7, 127.5-127.6 (d, $J = 6.8$ Hz), 127.2-127.3 (d, $J = 8.5$ Hz), 126.7, 126.2, 126-126.1 (d, $J = 11.5$ Hz), 125.3-125.4 (d, $J = 10.9$ Hz), 122.5, 25.4. ^{31}P (162MHz, CDCl_3): δ -11.2. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14q*(E)*-3-(2-diphenylphosphino)vinyl)pyridine

The reaction of 3-ethynylpyridine (**12q**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14q** (140.2 mg, **97%**) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 8.5-8.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 6H), 7.3-7.33 (m, 1H), 7.04-7.11 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 11 Hz, 1H), 6.67-6.84 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 11.9 Hz, 6H). ¹³C NMR δ 147.8-148.4 (d, *J* = 55 Hz), 138.4-138.7 (d, *J* = 27.1 Hz), 137-137.1 (d, *J* = 9.3 Hz), 133.9, 133.2-133.4 (d, *J* = 19.3 Hz), 132.9-133.4 (d, *J* = 19.3 Hz), 131.3-131.4 (d, *J* = 10 Hz), 130.7-130.9 (d, *J* = 14.6 Hz), 129.1, 128.7-128.8 (d, *J* = 7 Hz), 123.8. ³¹P (162MHz, CDCl₃): δ -10.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆NP 339.1224, found 339.1224.

14s*(E)* 1-phenyl-2-diphenylphosphino-1-propene

The reaction of 1-phenyl-1-propyne (**12s**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14s** (51.4 mg, **34%**) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26-7.47(m, 16H), 1.85 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 143.2 (d, *J* = 29.1 Hz), 137.4 (d, *J* = 6.5 Hz), 136.9 (d, *J* = 12.2 Hz), 134. (d, *J* = 14.6 Hz), 133.8 (d, *J* = 12.3 Hz), 133.2 (d, *J* = 18.6 Hz), 129.4 (d, *J* = 7.2 Hz), 128.5 – 128.2 (m), 127.9, 127.4, 24.8. ³¹P (162MHz, CDCl₃): -13.35. Data corresponding to the literature.¹⁸⁹

14t*(E)* 2-(diphenylphosphanyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol

The reaction of 3-phenyl-2-propyn-1-ol (**12t**, 0.5 mmol) with diphenylphosphine (**13**, 0.55 mmol) according to the general procedure C afforded the corresponding hydrophosphination compound **14t** (49.3 mg, **31%**) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.58 (d, *J* = 25.1 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 6H), 7.13-7.24 (m, 9H), 3.92-3.96 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 141.4-141.6 (d, *J* = 26.3 Hz), 136.7-136.8 (d, *J* = 5.6 Hz), 135.7-135.9 (d, *J* = 11.8 Hz), 135.4-135.7 (d, *J* = 23.0 Hz), 133.1-133.4 (d, *J* = 18.9 Hz), 129.6-129.7 (d, *J* = 7.4 Hz), 128.7, 128.6, 128, 127.8, 66.3. ³¹P (162MHz, CDCl₃): -18.98. [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆NP 319.1246, found 319.1242.

Conclusion

Au cours de cette thèse, deux thématiques ont été étudiées. Tout d'abord, nous avons développé une nouvelle méthode d' α -arylation de cétones catalysée par une faible quantité catalytique de sel de cuivre en employant leurs dérivés d'éthers d'énol silylés et des sels de diaryliodoniums à petite et moyenne échelle. Deux types conditions opératoires procédant en absence de ligand ou de base, ont été mises en place à partir de sels de diaryliodonium symétriques et dissymétriques nous permettant d'engager des groupements aryles diversement fonctionnalisés. Nous avons pu également démontrer la tolérance de nos conditions avec des substrats comportant des fonctions sensibles (comme un atome d'iodo, une fonction triflate ou encore un ester boronique) qui sont difficilement obtenus dans le cadre des α -arylations catalysées par des métaux de transition. Des perspectives utilisant ce même système catalytique au cuivre avec des sels de diaryliodoniums ont été envisagées avec des résultats préliminaires encourageants comme la double arylation contrôlée, la γ -arylation avec des cétones conjuguées ou encore la synthèse de cétones β -arylées à partir d'une ouverture de cycle de cyclopropanols (cf partie 1.3.).

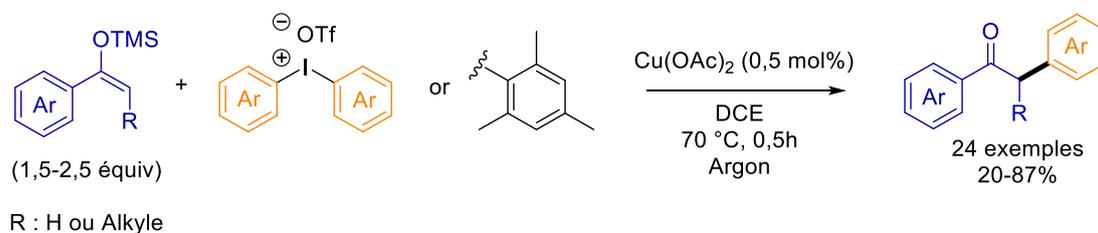


Figure 4 : α -arylation de cétones utilisant leurs dérivés d'éthers d'énol silylés, des sels de diaryliodoniums et une catalyse au cuivre.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à des hydrofonctionnalisations de liaisons triples C-C. Nous avons étendu la réaction d'hydrothiolation des allénamides et énamides catalysée par le cuivre, en cours d'étude dans notre groupe, aux ynamides permettant l'accès à des β -thioénamides. Ces conditions ont permis de lever la limitation des hydrothiolations sur des ynamides substitués par un groupement aryle, avec une complète *E*-sélectivité. De façon surprenante, le remplacement du substituant aryle, par un alkyle a entraîné un changement de régiosélectivité et a permis la synthèse de cétènes N,S acétale. Cette α -addition de thiols sur les ynamides n'était pas encore décrite dans la littérature. Le changement de catalyseur nous encourage à croire qu'il serait envisageable de développer une méthode avec cette unique régiosélectivité. Différentes fonctionnalisations d'ynamides ont été ensuite étudiées, comme l'hydroarylation, l'hydroacylation et l'oxoarylation, avec des premiers résultats prometteurs (cf partie 2.1.3.).

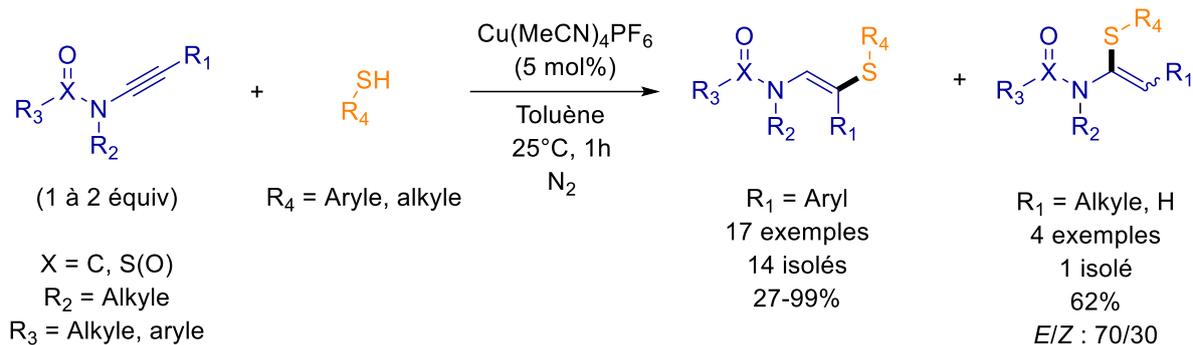


Figure 5 : Hydrothiolation des ynamides avec une catalyse au cuivre.

En exploitant des conditions développées par notre groupe, nous avons mis au point une réaction d'hydrophosphination d'alcynes. Cette méthode dirigée par liaisons hydrogène, permet d'obtenir uniquement des phosphines vinyliques *E*. Ces dernières n'ont pu jusqu'à présent être obtenues qu'en présence de métaux de transition peu abondants avec parfois des excès diastéréoisomériques insatisfaisants. Par ailleurs, notre méthode est applicable à petite et grande échelle.

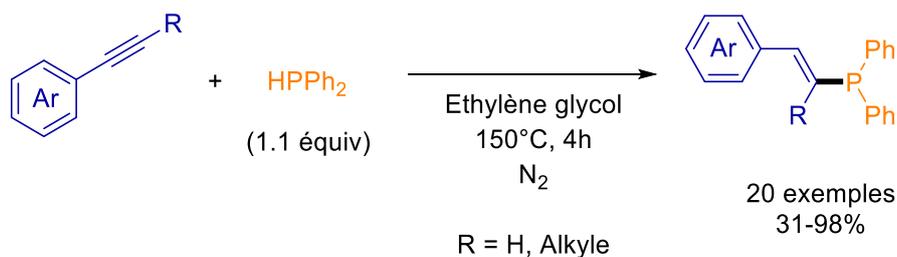


Figure 6 : Hydrophosphination d'alcynes dirigée par liaisons hydrogènes.

Au cours de cette thèse, nous avons développé de nouvelles méthodes permettant la formation de liaisons C-C, C-S ou C-P. Ces procédés sont basés sur l'utilisation de systèmes catalytique métalliques facilement accessibles, peu toxiques, peu coûteux et simples à employer, ou sur l'utilisation de conditions procédant en l'absence de catalyseurs métalliques. Ces méthodes permettent donc un certain nombre d'avancées dans des domaines aussi généraux que la tolérance fonctionnelle ou la régiosélectivité. Elles s'inscrivent de manière générale dans les thématiques du groupe, visant à découvrir de nouvelles synthèses toujours plus en phase avec le développement durable et l'évolution de la société.

Abstract

Molecules containing an aromatic entity are very interesting building blocks in organic chemistry since they constitute the main part (about 70%) of active molecules in life sciences (pharmaceuticals, agrochemicals). Their synthesis is thus of major importance for industry. At the end of the XXth century, palladium-catalyzed cross couplings allowed a huge advancement for the bond formation between an aryl group and nucleophiles, such as organometallic reagents or heteroatoms. However, palladium is an expensive transition metal on Earth with low abundance and certain toxicity. It is therefore necessary to develop new catalytic systems with cheaper, greener and more abundant transition metals or original metal-free reactions. Our team has previously disclosed new arylation processes using transition metal catalysis based on copper, iron or manganese and also in transition metal free conditions.

Furthermore, over the last five years, our group has investigated several hydrofunctionalization reactions of unsaturated compounds, such as alkynes or allenamides, in the presence or absence of transition metal catalysts or without in order to synthesize functionalized vinylic or allylic moieties.

In this context, this thesis work is devoted to the development of arylation processes under more environmentally friendly conditions and the study of new hydrofunctionalizations of unsaturated compounds. First, we studied an α -arylation of aromatic ketones using copper catalysis and diaryliodonium salts (cf part 1). Then, we investigated two kinds of hydrofunctionalization reactions (cf part 2). The first one was related to the formation of a C-S bond in the presence of a copper catalyst employing ynamides as unsaturated substrates (cf part 2.1). The second one was about the formation of C-P bonds in transition metal free conditions using alkynes (cf part 2.2)

Résumé

La famille des molécules aromatiques occupe une place importante (environ 70%) dans les principes actifs ou les composés agrochimiques, représentant donc un défi important pour l'industrie. A la fin du XX^{ème} siècle, les couplages croisés catalysés par le palladium ont permis une grande avancée notamment dans la formation entre un groupement aryle et un nucléophile comme des espèces organométalliques ou des hétéroatomes. Toutefois, le palladium reste un métal peu abondant sur Terre avec un prix élevé et une certaine toxicité. Il est donc nécessaire de trouver des alternatives permettant d'effectuer le même type de réactions, que ça soit avec d'autres métaux de transition ou en absence de ces derniers. Notre équipe a développé de nouvelles méthodes d'arylations à partir de métaux de transition abondants peu onéreux et moins toxiques comme le cuivre, le fer ou le manganèse, ou même en absence de métaux de transition.

De plus, notre équipe a investigué depuis quelques années de nombreuses hydrofonctionnalisations de composés insaturés, notamment des alcynes et des allénamides, en présence ou en l'absence de catalyseur à base de cuivre permettant d'obtenir des motifs vinyliques et allyliques fonctionnalisés.

Dans ce contexte, ces travaux de thèse sont consacrés aux développements de réactions d'arylation dans des conditions plus respectueuses de l'environnement ainsi que l'étude de nouvelles hydrofonctionnalisations de composés insaturés. Dans un premier temps, nous avons étudié une α -arylation de cétones aromatique par l'utilisation d'une catalyse au cuivre et des sels de diaryliodonium (cf partie 1.). Ensuite, nous avons exploré deux hydrofonctionnalisations (cf partie 2). La première concerne la formation de liaison C-S en présence d'un catalyseur de cuivre avec un nouveau type de substrat insaturé : les ynamides (cf partie 2.1). La deuxième porte sur l'étude d'une formation de liaison C-P en absence de catalyseur métallique sur des alcynes (cf partie 2.2).