



HAL
open science

Développements en chimie des Ions phosphiraniums

Mohammad Ahmad

► **To cite this version:**

Mohammad Ahmad. Développements en chimie des Ions phosphiraniums. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMMLH05 . tel-04507700

HAL Id: tel-04507700

<https://theses.hal.science/tel-04507700>

Submitted on 17 Mar 2024

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

Développements en chimie des ions phosphiraniums

Présentée et soutenue par
MOHAMMAD AHMAD

Thèse soutenue le 16/03/2023
devant le jury composé de

M. PHILIPPE PEIXOTO	CHARGE DE RECHERCHE (HDR), UNIVERSITE DE BORDEAUX	Rapporteur du jury
MME ISABELLE CHATAIGNER	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rouen Normandie	Membre du jury
MME ANGELA MARINETTI	DIRECTEUR DE RECHERCHE EMERITE, UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Membre du jury
MME CATHERINE TAILLIER	MAÎTRE DE CONFERENCES, Université Le Havre Normandie	Membre du jury Co-encadrante
M. GUILLAUME VINCENT	DIRECTEUR DE RECHERCHE, UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Président du jury
M. VINCENT DALLA	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

Développements en chimie des Ions Phosphiraniums

Présentée et soutenue par
MOHAMMAD AHMAD

Thèse soutenue publiquement le 16/03/2023
devant le jury composé de

M. PHILIPPE PEIXOTO	CHARCHE DE RECHERCHE (HDR), UNIVERSITE DE BORDEAUX	Rapporteur du jury
M. GUILLAUME VINCENT	DIRECTEUR DE RECHERCHE, UNIVERSITE PARIS- SACLAY	Rapporteur du jury
MME ISABELLE CHATAIGNER	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rouen Normandie	Membre du jury
MME ANGELA MARINETTI	DIRECTEUR DE RECHERCHE EMERITE, UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Membre du jury
MME CATHERINE TAILLIER	MAITRE DE CONFERENCES, Université Le Havre Normandie	Membre du jury Co-encadrante
M. VINCENT DALLA	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par VINCENT DALLA (Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire)

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier M. Philippe Peixoto et M. Guillaume Vincent qui ont accepté d'évaluer mes travaux de thèse en tant que rapporteur, ainsi que Mme Isabelle Chataigner et Mme Angela Marinetti pour avoir accepté d'être membre de jury. Je les remercie pour leurs remarques sur mon manuscrit de thèse mais également pour les échanges pertinents que nous avons eus pendant ma soutenance.

Ensuite, je souhaite bien évidemment remercier très chaleureusement Vincent Dalla, mon directeur de thèse et Catherine Taillier, ma co-encadrante. Si j'en suis arrivé là, c'est pour sûr en grande partie grâce à vous ! Vous m'avez fait confiance dès le début, vous m'avez conseillé, guidé, aidé, accompagné et bien plus encore.

Je remercie également Sébastien Comesse et Laure Benhamou pour les discussions enrichissantes que nous avons partagées sur mon sujet de thèse. Ce fût un grand plaisir de travailler avec vous. Mes remerciements vont également à Marie-José Tranchant et Vincent Loisel qui m'ont aidé beaucoup tout au long de ces trois années.

Un grand merci aux membres permanents des deux équipes du laboratoire : Adam, Mohamed, Martin, Michel, Céline, Géraldine, Nicolas, Catherine, Ecaterina, Daria ainsi que Faustine et Déborah qui étaient toujours prêtes pour m'aider.

Cette thèse n'aurait jamais été la même sans cette super équipe « Doctorants URCOM » avec qui j'ai passé des moments inoubliables : Adeline, Aurélie, Axelle, Benjamin, Bérénice, Caroline, Cécile, Charbel, Charlotte, Christine, David, Elise, Fabien, Floriane, Kouceila, Marie-Samira, Marie, Mathieu, Michele, Mira, Uchchhal et Victor. Merci pour l'ambiance dans le laboratoire et à l'extérieur et les tous bons moments passés ensemble. Je tiens à remercier aussi les anciens doctorants : Clément, Sami, Ismail, Sidi et Abdel.

Mes remerciements vont également à mes amis libanais que j'ai rencontrés ici au Havre pendant mon séjour. Je vais jamais oublier nos sorties et nos soirées ensembles.

Finalement, je remercie du fond du cœur ma famille et ma chérie pour m'avoir supporté et soutenu au quotidien.

Table des matières

Table des Schémas	10
Table des Figures	14
Table des Tableaux	15
Table des Abréviations	17
Introduction Générale	19
Chapitre I : Etat de l'Art	25
I. 1. Incorporation de motifs phosphorés par activation électrophile	30
I. 1. 1. Activation sous forme de phosphinidène	30
I. 1. 1. 1. Introduction générale sur les phosphinidènes	30
I. 1. 1. 2. Génération de phosphinidènes électrophiles	32
I. 1. 1. 3. Réactivité des phosphinidènes électrophiles	34
I. 1. 1. 3. 1. Réaction avec des liaisons C=C et C≡C	34
I. 1. 1. 3. 2. Réaction avec C=X	38
I. 1. 1. 3. 3. Réaction d'insertion dans une liaison σ	41
I. 1. 2. Activation sous forme d'un phosphénium	44
I. 1. 2. 1. Introduction	44
I. 1. 2. 2. Réactivité des cations phosphéniums	46
I. 1. 2. 2. 1. Réaction avec les alcynes (intermédiaire phosphirénium)	46
I. 1. 2. 2. 2. Addition des nucléophiles sur le phosphore d'un phosphénium	50
I. 1. 2. 2. 2. 1. Phosphénium obtenu à partir d'oxyde de diarylphosphine	50
I. 1. 2. 2. 2. 2. Phosphénium obtenu à partir de phosphonates	51
I. 1. 2. 2. 2. 3. Phosphénium obtenu à partir de (thio)phosphates	53
I. 1. 3. Activation sous forme d'un phosphonium	54
I. 1. 3. 1. Introduction	54
I. 1. 3. 2. Réactivité des cations phosphoniums	54
I. 1. 3. 2. 1. Phosphonium obtenu à partir d'oxydes de phosphine	54
I. 1. 3. 2. 2. Phosphonium obtenu à partir d'un phosphirane	56

I. 1. 3. 2. 2. 1. Introduction	56
I. 1. 3. 2. 2. 2. Phosphiraniums dans la littérature	57
I. 1. 3. 2. 2. 3. Phosphiranium dans une réaction d'ouverture C-centrée (ROCC) ..	60
I. 1. 3. 2. 2. 3. 1. Synthèse de phosphiranium	60
I. 1. 3. 2. 2. 3. 2. Réactivité des phosphiraniums vis-à-vis des nucléophiles	62
I. 2. Apport du fluor sur la réactivité d'espèces phosphorées électrophiles en catalyse.	65
I. 2. 1. Phosphoniums dans la catalyse	66
I. 2. 1. 1. En tant qu'acide de Brønsted	66
I. 2. 1. 2. Phosphonium dans la catalyse par transfert de phase	67
I. 2. 2. Phosphoniums Perfluorés comme Acide de Lewis	74

Chapitre II : Modulation et réactivité des sels de phosphiraniums.....89

II. 1. Synthèse de phosphirane – Etat de l'art	92
II. 1. 1. Cyclisation par formation de deux liaisons C-P	92
II. 1. 2. Cyclisation par formation d'une liaison C-P	94
II. 1. 3. Cyclisation par formation d'une liaison C-C	98
II. 2. Synthèse de nouveaux phosphiranes inédits	100
II. 2. 1. Introduction	100
II. 2. 2. Mésitylphosphirane et supermésitylphosphirane	100
II. 2. 3. Naphtylphosphirane et biphénylphosphirane	102
II. 2. 4. Binaphtylphosphirane et 2,6-diphénylphénylphosphirane	105
II. 2. 5. 3,5-di-tertbutylphénylphosphirane et 3,5-di-méthoxyphénylphosphirane	108
II. 3. Quaternarisation des phosphiranes	109
II. 4. Etude de la réactivité des arylphosphiraniums dans la réaction d'ouverture C-centrée	111
II. 5. Modulation d'agents quaternarisants	114
II. 5. 1. Motifs arylperfluorés	114
II. 5. 1. 1. Synthèse de mésitylphosphiraniums benzylperfluorés	116
II. 5. 1. 1. 1. Synthèse des triflates benzylperfluorés	116

II. 5. 1. 1. 2. Quaternarisation du mésitylphosphirane par les triflates benzylperfluorés	120
II. 5. 1. 2. Synthèse de supermésitylphosphiraniums benzylperfluorés	121
II. 5. 2. p-méthoxybenzyl alcool	122
II. 5. 3. o-bromobenzyl alcool et pentaméthylbenzyl alcool	126
II. 5. 4. Autres phosphiraniums	129
II. 6. Etude de la ROCC sur les ions phosphiraniums	130
II. 6. 1. Réaction d'ouverture du mésitylphosphiranium	130
II. 6. 1. 1. Par la N-méthylaniline	130
II. 6. 1. 2. Par des anilines substituées	136
II. 6. 2. Réaction d'ouverture des supermésitylphosphiraniums par la N-méthylaniline ...	139
II. 6. 3. Influence de l'échelle	142
II. 7. Echelle empirique de réactivité.....	143
Chapitre III : Etude d'ouverture par différent nucléophile	147
III. 1. Ouverture par des amines aliphatiques et amides	150
III. 2. Ouverture par les hydroxylamines	154
III. 2. 1. Ouverture par la O-benzylhydroxylamine	154
III. 2. 2. Ouverture par d'autres dérivés hydroxylamines	158
III. 3. Ouverture par les thiols	163
III. 3. 1. Ouverture par le thiophénol	163
III. 3. 2. Ouverture par d'autres dérivés thiols	168
III. 4. Ouverture par les alcools	174
III. 4. 1. Ouverture par le phénol	174
III. 4. 2. Protection de la phosphine	182
III. 4. 3. Ouverture par d'autres dérivés d'alcools	186
Conclusion générale	189
Partie expérimentale	1

1. Table des schémas

Schéma 1 : Ouverture C-centrée d'un phosphiranium par un nucléophile	20
Schéma 2 : Mécanismes proposés pour l'ouverture d'un phosphiranium.	21
Schéma 3 : Fonctionnalisation de pyridine à partir d'un pyridyl phosphonium.	22
Schéma 4 : Ouverture C-centrée des phosphiraniums par l'aniline.....	22
Schéma 5 : Classes de réactions pouvant conduire à l'incorporation d'un motif phosphoré	27
Schéma 6 : Différentes modes d'activation électrophiles des dérivés phosphorés.....	29
Schéma 7 : Vers des phosphiraniums plus réactifs ?.....	30
Schéma 8 : Formation du mésitylphosphinidène par irradiation lumineuse à basse température.....	31
Schéma 9 : Méthodes de génération de complexes phosphinidènes électrophiles.....	34
Schéma 10 : Réactions entre un phosphinidène et un alcène.	35
Schéma 11 : Réaction entre un phosphinidène et le diphenylacétylène	37
Schéma 12 : Formation d'un phosphirène par réaction entre un phosphinidène et un alcyne	37
Schéma 13 : Formation du 1-chloro-2-vinylphosphirane.....	37
Schéma 14 : Formation d'un composé bicyclique phosphoré via un réarrangement [3,3] de Phospha-Cope.....	38
Schéma 15 : Formation d'un polyphosphirène	38
Schéma 16 : Réaction entre le phenylphosphinidène et la benzophénone.....	39
Schéma 17 : Réaction entre un phosphinidène et une liaison C=N	40
Schéma 18 : Réaction entre un phosphinidène et un thiocarbamate	40
Schéma 19 : Réaction entre le phenylphosphinidène et la <i>N</i> -méthyl(benzylidène)amine	41
Schéma 20 : Réaction entre un phosphinidène et le 4-phenyl-3-butyn-1-ol	42
Schéma 21 : Réaction d'insertion d'un phosphinidène dans une liaison C-Br	42
Schéma 22 : Réaction d'insertion d'un phosphinidène dans la liaison C-H d'un ferrocène.....	43
Schéma 23 : Réaction d'insertion d'un phosphinidène dans la liaison C-H de l'azulène	43
Schéma 24 : Réaction entre un phosphinidène et un acide boronique	43
Schéma 25 : Activation électrophile d'un oxyde de phosphine secondaire par le Tf ₂ O	46
Schéma 26 : Séquence phosphination électrophile/cyclisation d'un alcyne	46
Schéma 27 : Mécanisme proposé pour la réaction de phosphination électrophile/cyclisation.....	47
Schéma 28 : Synthèse de dérivés de benzophosphole	48
Schéma 29 : Mécanisme de la réaction de formation des dérivés de benzophosphole.....	48
Schéma 30 : Hydrophosphorylation des ynamides à partir d'oxydes de diarylphosphines.....	48
Schéma 31 : Mécanisme de l'hydrophosphorylation des ynamides.....	49
Schéma 32 : Réaction de formation d'oxyde d'allénylphosphine.....	49
Schéma 33 : Mécanisme de formation de l'oxyde d'allénylphosphine.....	50
Schéma 34 : Synthèse des dérivés de 3-phosphinoylbenzofurane	50
Schéma 35 : Réactions d'addition des nucléophiles sur le phosphénium	51
Schéma 36 : Synthèse de dibenzophosphole par réaction Phospha-Friedel-Craft intramoléculaire ..	51
Schéma 37 : Réaction d'arylation/alkylation de phosphonate.	52
Schéma 38 : Mécanisme de la réaction d'arylation/alkylation des phosphonates.....	53
Schéma 39 : Réaction d'arylation/alkylation des phosphonates en présence de chlorure de tétraéthylammonium	53

Schéma 40 : Réaction d'arylation/alkylation de phosphate et thiophosphate.....	54
Schéma 41 : Réduction de l'oxyde de trioctylphosphine	55
Schéma 42 : Mécanisme de la réduction de l'oxyde de trioctylphosphine.....	56
Schéma 43 : Réduction de l'oxyde de triphénylphosphine en présence d'un agent de chloration et de H ₂	56
Schéma 44 : Réaction entre la dichlorophénylphosphine et le 2,3-diméthyl-2-butène en présence de chlorure d'aluminium	58
Schéma 45 : Phosphiraniums comme intermédiaires réactionnels dans la synthèse d'alcènes	59
Schéma 46 : Phosphiranium comme intermédiaire réactionnel dans la synthèse d'un cyclopropane	59
Schéma 47 : (a) Synthèse du 1-méthyl-1-phénylphosphiranium . (b) synthèse de 1-méthyl-1-binaphtylphosphiranium	60
Schéma 48 : (a) Réaction entre le 1-méthyl-1-phénylphosphiranium et les alcools (b) polymérisation du 2,4,6-tritertbutylphénylphosphirane.....	60
Schéma 49 : Synthèse de phosphiranium par alkylation ou arylation	63
Schéma 50 : Composés pouvant être obtenus lors de la réaction du phosphiranium et d'un nucléophile	63
Schéma 51 : Mécanisme postulé de la réaction d'ouverture du 1-mésityl-1-méthylphosphiranium par l'aniline	64
Schéma 52 : Exemplification de la réaction d'ouverture C-centrée du mesitylphosphiranium	65
Schéma 53 : (a) Protection/déprotection des alcools en présence de bromure d'acétyl triphénylphosphonium. (b) Cyclotrimérisation de 3-phénylpropanal	67
Schéma 54 : Réaction de Friedel-Crafts entre une cétimine et un hétéroaryle.....	68
Schéma 55 : Réaction de benzoylation du 2-oxocyclopentanecarboxylate de <i>t</i> -butyle par CTP.....	70
Schéma 56 : Amination de β-céto ester catalysée par un tétraalkylphosphonium chiral.	70
Schéma 57 : (a) Réaction d'alkylation de la phosphine en phosphonium. (b) Différents types de phosphoniums binaphtyles	71
Schéma 58 : Réaction de Strecker entre une cétimine et le TMSCN	72
Schéma 59 : Réaction de type Aza-Darzens entre une N-sulfonyl-α-cétimino ester et une cétone α-halogénée.....	73
Schéma 60 : Réaction tandem Mickael/Mickael entre un malonate et une énone.....	74
Schéma 61 : Réaction d'addition de thiophenols sur des imines.....	75
Schéma 62 : Réaction entre un anion α – cyano α – sulfonyle et une imine protégée	75
Schéma 63 : Réaction de Diels-Alder catalysée par un alkoxyphosphonium.....	76
Schéma 64 : Transfert de l'ion fluorure vers le <i>o</i> -phosphonium borane	77
Schéma 65 : Synthèse du fluorophosphonium par abstraction d'un fluorure.....	77
Schéma 66 : Mécanisme de la réaction de hydrodéfluorination d'un fluoroalkane.....	79
Schéma 67 : Mécanisme de la réaction d'isomérisation du 1-hexène.....	80
Schéma 68 : (a) Polymérisation de l'isobutène. (b) dimérisation du 1,1-diphényléthylène	80
Schéma 69 : Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation d'un alcène	81
Schéma 70 : hydrosilylation des cétones, des imines et des nitriles	82
Schéma 71 : (a) Déhydrocouplage de silanes avec des nucléophiles protiques ; (b) déhydrocouplage suivi de l'hydrogénation d'une l'oléfine	82
Schéma 72 : Réaction d'hydroarylation et d'hydrothiolation des oléfines.....	83
Schéma 73 : Mécanisme de la réaction d'hydrodéoxygénation des cétones	84

Schéma 74 : Synthèse du dication [(SImes)PFPh ₂][B(C ₆ F ₅) ₄] ₂	85
Schéma 75 : Synthèse de mono et dication phosphonium à partir de [(o-MeNC ₅ H ₄)PFPh ₂].....	85
Schéma 76 : Différentes méthodes de synthèse de phosphirane.....	92
Schéma 77 : Méthode générale de synthèse de phosphiranes simples par substitution nucléophile	93
Schéma 78 : Réaction du 1,2-dichloroéthane avec le phosphore de sodium.....	93
Schéma 79 : Synthèse d'un phosphirane chiral énantiopur portant un groupement binaphtyl.....	94
Schéma 80 : Formation d'un phosphirane par substitution nucléophile.....	95
Schéma 81 : Formation d'un phosphirane à partir d'un phosphinidène et un acide boronique.....	96
Schéma 82 : Réaction entre la 2,4,6-tri-t-butylphénylphosphine lithiée et l'oxyde de styrène en présence de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle.....	96
Schéma 83 : Formation d'un cyclopropane par réaction entre un carbanion stabilisé et un oxirane.	97
Schéma 84 : Formation d'un phosphirane complexé à partir d'un dérivé de la (diéthoxyphosphoryl) phosphine complexée.....	97
Schéma 85 : Formation d'un phosphirane à partir d'un supermésitylphosphure et un époxyde.....	98
Schéma 86 : Formation de phosphirane par cyclisation des bisylides.....	99
Schéma 87 : Cyclisation de dialkylphosphines tertiaires dilithiées en phosphirane.....	99
Schéma 88 : Formation de phosphirane oxydé à partir d' α-halogénoalkylphosphine.....	99
Schéma 89 : Synthèse de la mésitylphosphine.....	100
Schéma 90 : Conditions optimales de synthèse du phosphirane modèle.....	101
Schéma 91 : Synthèse du supermésitylphosphirane.....	101
Schéma 92 : Séquence triflation/couplage pour introduire le phosphonate.....	103
Schéma 93 : Synthèse du méthoxybinaphtyl phosphirane suivant la méthode d'Higham.....	106
Schéma 94 : Synthèse du binaphtylphosphirane 74 selon la méthode d'Higham.....	107
Schéma 95 : Synthèse du 2,6-diphénylphénylphosphirane.....	108
Schéma 96 : Synthèse des P-méthyl phosphiraniums.....	111
Schéma 97 : Résultats des essais d'ouverture des arylphosphiraniums.....	112
Schéma 98 : Stratégie d'accès à des phosphiraniums plus réactifs.....	115
Schéma 99 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium perfluoré par un nucléophile dérivé d'aniline.....	116
Schéma 100 : Formation du P-benzyl mésitylphosphiranium.....	117
Schéma 101 : Réaction de triflation d 2-CF ₃ benzyl alcool et 3,5-diCF ₃ benzylalcool.....	120
Schéma 102 : Formation et triflation du 2,6-diCF ₃ benzyl alcool.....	120
Schéma 103 : Réaction de triflation du benzyl alcool.....	120
Schéma 104 : Réaction de quaternarisation du mésitylphosphirane avec le 3,5-diCF ₃ benzyl triflate.....	121
Schéma 105 : Formation des phosphiraniums benzylperfluorés.....	121
Schéma 106 : Synthèse du supermésitylphosphiraniums benzylperfluorés.....	123
Schéma 107 : Quaternarisation de PPh ₃ par le benzyl triflate selon la méthode « Quench-Interne ».....	125
Schéma 108 : Quaternarisation du mésitylphosphirane par le benzyl triflate suivant la méthode par « Quench-Interne ».....	126
Schéma 109 : Quaternarisation de PPh ₃ par le p-MeO-benzyl triflate selon la méthode « Quench-Interne ».....	126
Schéma 110 : Quaternarisation du mésitylphosphirane par le triflate de p-OMebenzyl suivant la méthode « Quenche-Interne ».....	127

Schéma 111 : Réaction de triflation de l' <i>o</i> -bromo-benzyl alcool	128
Schéma 112 : Réaction de quaternarisation de la PPh ₃ par le triflate de l' <i>o</i> -bromo-benzyl.....	128
Schéma 113 : Quaternarisation du mésitylphosphirane par le triflate d' <i>o</i> -bromo-benzyl suivant la méthode par « Quench-Interne »	128
Schéma 114 : Réaction de triflation du pentaméthyl-benzyl alcool	129
Schéma 115 : Réaction de formation et de piégeage du triflate de pentaméthylbenzyl par « Quench-interne »	130
Schéma 116 : Introduction de groupes allyl- et benzyl sur les mésityl et supermésitylphosphiranes	131
Schéma 117 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium par la N-Me-aniline et composés fréquemment rencontrés.....	132
Schéma 118 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-méthyl par l'aniline et la N-méthylaniline	133
Schéma 119 : Réaction d'ouverture des phosphiraniums P-allyl et P-benzyl par la N-méthylaniline	133
Schéma 120 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-BnF ₅ à basse et haute température	135
Schéma 121 : Synthèse de triflate de collidinium	136
Schéma 122 : Réactions d'ouverture du phosphiranium P-benzyl en présence de triflate de collidinium	136
Schéma 123 : Réaction d'ouverture des phosphiraniums 178 et 196 par la N-méthylaniline.....	140
Schéma 124 : Réaction d'ouverture du phosphiranium X par la N-méthylaniline sur une plus grande échelle	143
Schéma 125 : Echelle empirique de réactivité de différents ions mésitylphosphiraniums	145
Schéma 126 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium par différents types de nucléophiles.....	149
Schéma 127 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-Me par l' amino malonate	152
Schéma 128 : Premier essai d'ouverture du phosphiranium modèle par la O-benzylhydroxylamine	156
Schéma 129 : Essai d'ouverture du phosphiranium P-BnF ₅ par la O-phénylhydroxylamine.....	159
Schéma 130 : Réactions de déprotection de la fonction hydroxylamine.....	163
Schéma 131 : (a) Réaction d'ouverture du phosphiranium X par le thiophénol. (b) Spectre suivi RMN ³¹ P après 48h d'agitation	166
Schéma 132 : (a) Réactions d'ouverture par différents types de thiols aromatiques. (b) Réaction d'ouverture du phosphiranium P-Me par le mercaptobenzothiazole. (c) Réactions d'ouverture de 83 et 177 par le N,N-diméthylaminothiophénol	171
Schéma 133 : (a) Réaction d'ouverture du phosphiranium par le propanethiol. (b) Réaction d'ouverture du phosphiranium benzylmercaptan	173
Schéma 134 : Résultat d'ouverture du phosphiranium P-Me par le phénol.....	175
Schéma 135 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-benzyl par le phénol.....	175
Schéma 136 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P- BnF ₅ par le phénol.....	176
Schéma 137 : Réaction d'ouverture du phosphiranium 177 par le <i>p</i> -méthoxyphénol.....	181
Schéma 138 : Différents modes de protection de la phosphine	183
Schéma 139 : Réaction de protection du composé 201	184
Schéma 140 : Réactions de formation et de protection de la phosphine 201 suivant un nouveau protocole	185
Schéma 141 : Synthèse de phosphine β-fonctionalisée par ROCC.....	189
Schéma 142 : échelle de réactivité empirique de nos composés phosphiraniums	190
Schéma 143 : Réaction d'ouverture des phosphiraniums par de nouveaux nucléophiles	191

Schéma 144 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-phényl par la N-méthylaniline. Structures envisagées pour des phosphiraniums encore plus réactifs.....	191
Schéma 145 : Résultats préliminaires d'ouverture par la phénylphosphine et l'indole	192

Table des Figures

Figure 1 : Phosphirane et phosphiranium	19
Figure 2 : Tension de cycle de différents hétérocycles à trois chaînons	20
Figure 3 : Carbène, nitrène et phosphinidène	30
Figure 4 : Exemples de phosphinidène nucléophile et électrophile	31
Figure 5 : Exemples de réaction d'addition des phosphinidènes sur des alcènes	36
Figure 6 : Exemples de cations phosphéniums	45
Figure 7 : hétérocycles à trois chaînons	57
Figure 8 : Bis-fluorophosphoniums	86
Figure 9 : Phosphoniums perchlorés	87
Figure 10 : Triphosphoniums stables	88
Figure 11 : Synthèse de nouveaux ions phosphiraniums par deux voies : modulation des groupements Ar et R	91
Figure 12 : P-Aryl phosphiranes cibles	102
Figure 13 : Binaphtylphosphirane et <i>o,o</i> -diphénylphénylphosphirane	105
Figure 14 : Groupements benzylperfluorés envisagés	117
Figure 15 : Comparaison entre aniline et hydroxylamine	155

Table des tableaux

Tableau 1 : Résultats de la séquence réactionnelle conduisant aux naphtyl- et biphenylphosphiranes	104
Tableau 2 : Synthèse du 3,5-di-tertbutylphénylphosphirane et du 3,5-diméthoxyphénylphosphirane	109
Tableau 3 : Résultats d'optimisation de la réaction de triflation du pentafluorobenzyl alcool.....	119
Tableau 4 : Réaction de triflation du <i>p</i> -MeO-benzyl alcool.....	124
Tableau 5 : Résultats et conditions des réactions d'ouverture C-centrée des phosphiraniums benzylperfluorés.....	135
Tableau 6 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums 186, 190 et 194 par la N-méthylaniline	137
Tableau 7 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums 163, 174 et 175 par des dérivés d'anilines .	139
Tableau 8 : Réactions préliminaires d'ouverture du phosphiranium P-Me par différentes amines aliphatiques	151
Tableau 9 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par des amines aliphatiques appauvries, benzamide et <i>p</i> -toluènesulfonamide	153
Tableau 10 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums P-allyl et P-benzyl par la O-benzylhydroxylamine	157
Tableau 11 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums P-BnF ₅ et par la O-benzylhydroxylamine..	158
Tableau 12 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par différents dérivés d'hydroxylamine ...	160
Tableau 13 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par la TBDMS-ONH ₂ et la O-tritylhydroxylamine	162
Tableau 14 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par le thiophénol	165
Tableau 15 : Tableau rassemblant les résultats du traitement basique du composé 248.....	168
Tableau 16 : Résultats du traitement basique de la réaction d'ouverture du phosphiranium P -BnF ₅ par le phénol	177
Tableau 17 : Résultats d'ouverture du phosphiranium P- BnF ₅ par différents dérivés d'alcool	179
Tableau 18 : Réactions d'ouverture du phosphiranium 177 par différents alcools.....	181
Tableau 19 : Réactions d'ouverture et de protection du phosphiranium 177 par différents alcools.	187

Table des Abréviations

Alk = Alkyl

Ar = Aryl

Bn = Benzyl

Boc = tert-Butoxycarbonyl

Bp = biphényl

dppe = 1,2-bis(diphénylphosphino)ethane

Mes = Mesityl = 2,4,6-triméthylphényl

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

nBu = butyl

Np = Naphtyl

Ph = phényl

Pyr = pyridine

ROOC = Réaction d'ouverture C-centrée

tBu = terbutyl

Tol = tolyl

Introduction Générale

Le phosphore est historiquement un élément central de la synthèse organique dont la dimension est illustrée, entre beaucoup d'autres aspects, par la grande variété de réactifs chimiques quotidiennement utilisés par les chimistes de synthèse (Ylures de P, phosphines et leurs oxydes comme nucléophiles/ bases de Lewis y compris chiraux, PX_3 et PX_5 etc.... ainsi que par de nombreux domaines d'applications, entre autres catalyse organométallique et organique, chimie médicinale, science des matériaux ...¹

Malgré la grande attention portée par la communauté des chimistes organiciens, au cours des dernières décennies, au développement de méthodologies simples et efficaces pour la synthèse de nouveaux composés phosphorés, et en particulier de phosphines, ce thème de recherche continue à intriguer et à susciter un vif intérêt. Dans ce contexte pourtant dynamique, il est assez étonnant de constater que les phosphiranes et les sels de phosphiranium ont été peu étudiés, bien qu'ils présentent un potentiel synthétique évident

comme briques moléculaires contenant du phosphore.

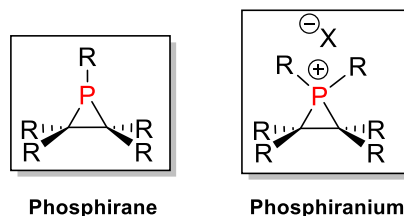


Figure 1 : Phosphirane et phosphiranium

La chimie des cycles saturés à 3 chaînons contenant un hétéroatome a été largement étudiée et exploitée avec succès dans de nombreuses transformations intéressantes pour l'accès rapide et économique en atomes à un large éventail de briques moléculaires fonctionnalisées. Dans ce registre, notamment grâce à leur tension de cycle élevée (Figure 2), les réactions d'ouverture de cycle sont prépondérantes, avec les époxydes et les aziridines comme exemples principaux, qui les positionnent en bonne place dans les

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

intermédiaires de synthèse largement utilisés. L'addition d'un réactif nucléophile se produit couramment, de manière sélective, sur les carbones du cycle en raison de la polarisation de la liaison C-hétéroatome, mais néanmoins l'activation des hétérocycles est souvent nécessaire pour promouvoir l'ouverture du cycle. En série aziridine, l'introduction d'un groupe attracteur d'électrons sur l'azote ou la quaternarisation conduisant à des ions aziridinium comme intermédiaires ont souvent été utilisés comme modes d'activation efficaces pour améliorer la réactivité et la portée de la réaction d'ouverture. Malgré une analogie structurelle évidente, les analogues phosphorés à 3 chaînons ont très rarement été impliqués dans des transformations similaires, et l'ouverture sélective du cycle des dérivés du phosphirane au niveau du carbone pour l'incorporation directe d'unités phosphinoéthylène dans les molécules reste encore un défi. Ceci est largement corrélé à leur relative instabilité, à leur sensibilité à l'oxydation et à l'inversion de polarité de la liaison C-P qui place intrinsèquement l'électrophilie sur le phosphore (EN P = 2,19).

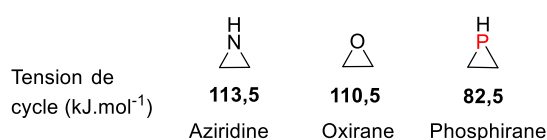


Figure 2 : Tension de cycle de différents hétérocycles à trois chaînons

Depuis quelques années, notre équipe s'intéresse à la chimie des sels de phosphiraniums, avec l'objectif de développer leur ouverture par des nucléophiles, centrée sur les carbones du cycle, et ainsi révéler le potentiel de cet axe de la chimie du phosphore pour la synthèse de phosphines tertiaires β -fonctionnalisées.

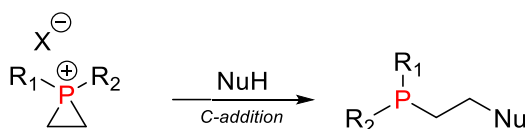


Schéma 1 : Ouverture C-centrée d'un phosphiranium par un nucléophile

Afin de mieux cerner la réactivité de ces espèces, il est important de souligner quelques éléments qui les distinguent. Le phosphore possède des propriétés électrophiles intrinsèques. La polarisation des liaisons C-P, par exemple, place le déficit de charge sur le phosphore dans les composés neutres (valeurs EN P et C selon Pauling). Il est cependant attendu que l'introduction d'un groupe supplémentaire sur le phosphore atténue, voire

inverse cette polarisation, suivant la nature du groupe quaternarisant. En outre, le phosphore, qui est un élément de la troisième période, peut être hypervalent et former jusqu'à cinq liaisons. Les phosphiraniums possèdent donc deux sites réactionnels électrophiles qui peuvent être concurrents dans une réaction d'ouverture avec un nucléophile. Le schéma 2 ci-dessous présente les hypothèses mécanistiques illustrant les différents produits pouvant potentiellement être formés suivant le site réactionnel privilégié (Schéma 2).

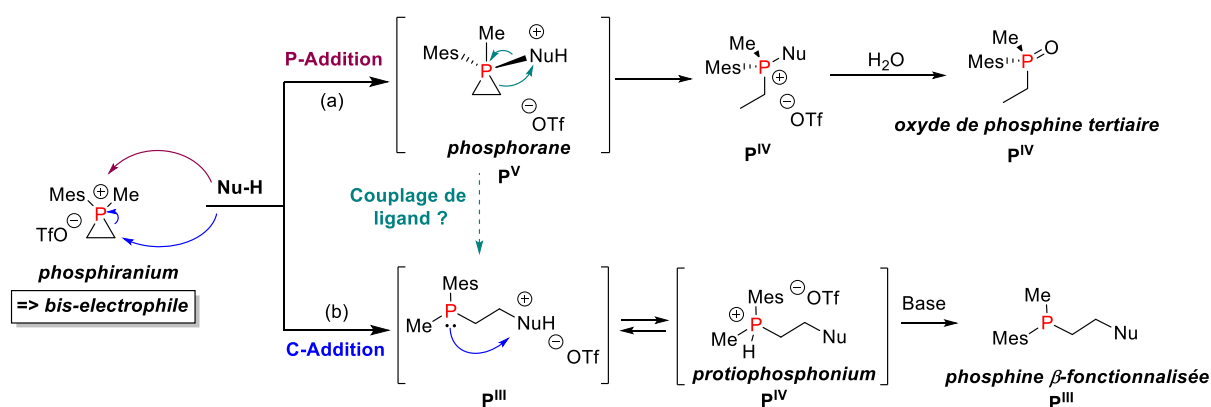


Schéma 2 : Mécanismes proposés pour l'ouverture d'un phosphiranium.

L'addition directe du nucléophile sur le phosphore (voie a) conduit à la formation d'un intermédiaire phosphorane (P^V) qui s'ouvre pour donner un phosphonium, qui évolue, en présence de traces d'eau, vers la formation d'un oxyde de phosphine tertiaire linéaire. Lorsque l'addition du nucléophile se produit sur l'un des carbones du cycle (voie b), l'ouverture du cycle conduit à la formation d'une phosphine β -fonctionnalisée (mécanisme type S_N2). Si le nucléophile mis en jeu est un nucléophile protique, une étape de déprotonation en fin de réaction peut s'avérer nécessaire. Notons qu'un chemin réactionnel alternatif conduisant à la phosphine β -fonctionnalisée peut également être envisagé, à partir de l'intermédiaire phosphorane P^V . Il repose sur un couplage de ligand, qui a été postulé dans des réactions de fonctionnalisation de pyridines à partir de pyridyl phosphoniums.²

² Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13806–13809.

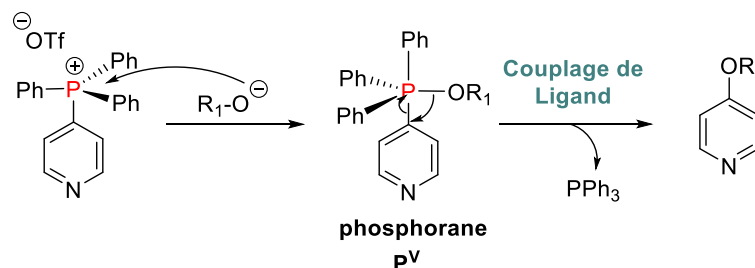


Schéma 3 : Fonctionnalisation de pyridine à partir d'un pyridyl phosphonium.

Il y a quelques années, le laboratoire URCOM a commencé à s'intéresser à cette thématique, couvrant le développement de méthodes de synthèses des phosphiraniums, à partir des phosphiranes, et l'étude de leur réactivité.³ Le laboratoire s'est en particulier attaqué à la problématique de l'ouverture C-centrée des sels de phosphiranium et a pu développer un processus efficace d'ouverture intermoléculaire par des anilines primaires et secondaires (Schéma 4).

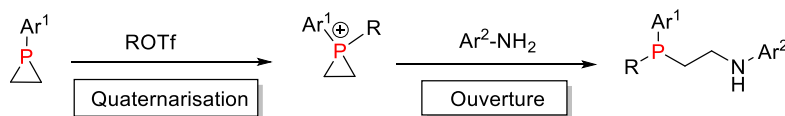


Schéma 4 : Ouverture C-centrée des phosphiraniums par l'aniline

Ce travail préliminaire a permis de mettre en évidence quelques éléments clés pour orienter l'attaque nucléophile sur le carbone : (1) le choix du groupement aromatique porté par le phosphore du phosphirane parent est déterminant pour la stabilité du phosphirane et la sélectivité de l'ouverture, les groupements aromatiques encombrés assurant un rôle de protection stérique sur P ; (2) les propriétés stériques et électroniques du groupement quaternarisant modulent l'électrophilie (et donc la réactivité) du cation formé. (3) la nature et la taille du nucléophile jouent un rôle important dans la sélectivité de l'ouverture. Des paramètres tels que la nucléophilicité et le pKa doivent être judicieusement choisis pour limiter la réaction de P-addition compétitive et/ou la déprotonation en α du motif phosphonium, qui conduirait à la formation d'un ylure.

³ (a) Gasnot, J.; Botella, C.; Comesse, S.; Lakhdar, S.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C.; Dalla, V.; Taillier, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11769–11773. (b) Gasnot, J.; Botella, C.; Comesse, S.; Lakhdar, S.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C.; Dalla, V.; Taillier, C. *Synlett* **2020**, 31, 883–888.

Le projet ANR DePhi, dans lequel s'inscrit cette thèse, vise une exploration en profondeur de la chimie des phosphiraniums, allant de l'étude physico-chimique de ces composés jusqu'au développement de séquences d'ouvertures C-centrées délicates et inédites. Ce travail de thèse, en particulier, a pour principaux objectifs d'élargir la gamme des phosphiranes et phosphiraniums accessibles et d'étendre le domaine d'applicabilité de leur ouverture par des nucléophiles, généralisant leur utilisation pour l'introduction rapide de motifs phosphinoéthylène.

Sur la base des résultats obtenus précédemment dans l'équipe, plusieurs axes de recherche se sont logiquement imposés et les résultats qui en découlent sont présentés dans ce manuscrit en trois chapitres. Le premier chapitre, bibliographique, permettra d'une part de faire un état des lieux sur : (1) les différents modes d'activation électrophiles des dérivés phosphorés, parmi lequel nous présenterons les principaux résultats du laboratoire concernant la réaction d'ouverture C-centrée des phosphiraniums et (2) l'apport du fluor sur la réactivité d'espèces phosphorées électrophiles en catalyse. Les deux chapitres suivants seront dédiés à la description et à la discussion des résultats obtenus au cours de cette thèse. Le chapitre II portera sur la formation et l'étude de la réactivité de nouveaux phosphiraniums en modulant d'une part le groupement aromatique lié au phosphore et d'autre part le groupement quaternarisant, le but étant de déterminer les paramètres influençant la réaction d'ouverture de cycle C-centrée et les limites de cette ouverture. Le chapitre III, finalement, décrira l'étude sur la réactivité d'une nouvelle classe de phosphiraniums portant des groupements fluorés, plus réactifs, et les possibilités d'ouverture de ces nouveaux composés avec différentes classes de nucléophiles.

Chapitre I : Partie bibliographique

Introduction

Le phosphore est un élément du groupe 15 qui est omniprésent dans la structure de produits naturels, de composés biologiquement actifs ou d'agents pharmaceutiques.⁴ De nombreux composés organophosphorés sont en outre fréquemment utilisés comme ligands pour les catalyseurs à base de métaux de transition,⁵ ou comme réactifs pour la synthèse chimique. De nombreux matériaux organiques fonctionnels décrits récemment contiennent également du P comme élément clé.⁶ Par conséquent, beaucoup d'efforts ont porté sur le développement de réactions qui permettent l'introduction de motifs phosphorés dans les squelettes organiques suscite un intérêt de longue date auprès de la communauté synthétique.

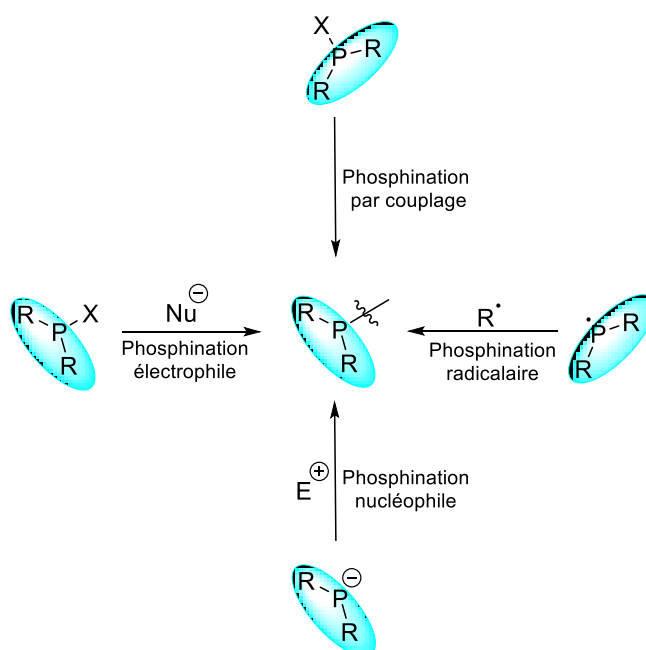


Schéma 5 : Classes de réactions pouvant conduire à l'incorporation d'un motif phosphoré

⁴ Chen, X.; Kopecky, D. J.; Mihalic, J.; Jeffries, S.; Min, X.; Heath, J.; Deignan, J.; Lai, S.; Fu, Z.; Guimaraes, C.; Shen, S.; Li, S.; Johnstone, S.; Thibault, S.; Xu, H.; Cardozo, M.; Shen, W.; Walker, N.; Kayser, F.; Wang, Z. *J Med Chem* **2012**, 55, 3837–3851.

⁵ (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029–3070. (b) Spampinato, V.; Tuccitto, N.; Quici, S.; Calabrese, V.; Marletta, G.; Torrisi, A.; Licciardello, A. *Langmuir* **2010**, 26, 8400–8406. (c) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473.

⁶ Queffélec, C.; Petit, M.; Janvier, P.; Knight, D. A.; Bujoli, B. *Chem Rev* **2012**, 112, 3777–3807.

On peut distinguer plusieurs grandes stratégies pour l'introduction efficace de motifs phosphorés, suivant la nature du groupement fonctionnel formé (phosphoré ou non), le rôle joué par l'espèce phosphorée ou le type de réactions mises en jeu. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons principalement aux dérivés du phosphore (III). Le schéma 5 illustre donc ces différentes approches pour la préparation d'organophosphines : 1) Réactions de phosphinations nucléophiles ; 2) Réactions de phosphinations électrophiles ; 3) Réactions de couplages catalysées par les métaux de transition et 4) Réactions radicalaires (Schéma 5).

Le phosphore à l'état d'oxydation (III) possède une paire d'électrons libres et a donc naturellement un caractère nucléophile. Par conséquent, les chimistes de synthèse ont développé de nombreuses stratégies utilisant des électrophiles carbonés (halogénures organiques, alcènes et alcynes) et des nucléophiles de type phosphines ou phosphures ($H(M)-PR_2$), pour réaliser des réactions de phosphinations nucléophiles. La réactivité inverse, à savoir les réactions de phosphinations électrophiles utilisant des nucléophiles carbonés et des électrophiles phosphorés de type $X-PR_2$ (X = groupe partant), constituent une bonne alternative.

Les chlorophosphines sont indéniablement les réactifs de phosphination électrophile les plus utilisés, qui réagissent facilement avec des réactifs organométalliques tels que les organolithiens et les organomagnésiens, même en l'absence de tout catalyseur, pour fournir les phosphines tertiaires correspondantes. En revanche, leur réactivité/électrophilie vis-à-vis des nucléophiles plus faibles (*e.g.* alcènes, alcynes, arènes, ...) est souvent insuffisante.

Beaucoup d'efforts ont porté, ces dernières décennies, sur le développement de nouvelles méthodes synthétiques plus performantes qui reposent notamment sur l'utilisation d'espèces plus réactives et/ou sur la mise en œuvre de stratégies d'activations électrophiles.

La réaction d'ouverture C-centrée des ions phosphiraniums, développée récemment par notre équipe, s'inscrit dans la liste des réactions d'incorporation d'un motif phosphoré par activation électrophile. L'activation du phosphirane en phosphiranium permet en effet de réaliser, en présence d'un nucléophile azoté, l'ouverture sur les carbones du cycle pour accéder de façon directe à des structures de type β -aminophosphines tertiaires.

Dans le but d'approfondir nos connaissances, de mieux comprendre la réactivité d'ouverture de nos composés et pouvoir proposer des ajustements sur la réaction, nous avons fait le choix dans ce chapitre bibliographique d'étudier le développement et l'utilisation d'espèces électrophiles (autres que les halogénophosphines) suffisamment réactives pour réagir avec des nucléophiles relativement faibles, pour l'incorporation de motifs phosphorés. Pour des raisons de concision, notre recherche ne couvrira pas l'intégralité des travaux sur ce thème, mais nous nous intéresserons plus particulièrement et nous nous limiterons à la réactivité des phosphinidènes, des phosphéniums et phosphoniums.

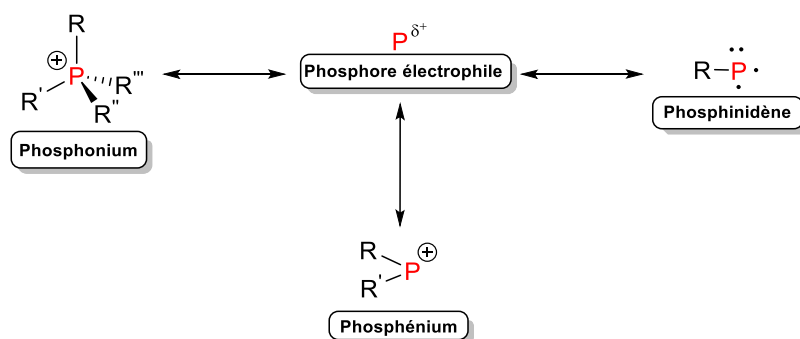


Schéma 6 : Différentes modes d'activation électrophiles des dérivés phosphorés

Dans une deuxième partie, mon chapitre bibliographique décrira des travaux récents montrant l'apport de l'introduction de groupements appauvris en électron (principalement des composés fluorés) sur la réactivité des espèces phosphorées correspondantes. Dans le cadre de nos travaux, même si la réaction d'ouverture C-centrée des phosphiraniums a pu être appliquée avec succès à quelques dérivés azotés, elle était au début de mon projet de thèse encore très limitée en termes de partenaire nucléophile utilisé. Pour surmonter cette limite et étendre la gamme de nucléophiles pouvant être utilisée dans la réaction d'ouverture, nous avons imaginé la synthèse d'une « nouvelle » génération de phosphiraniums, dont la réactivité devrait être exacerbée par l'introduction de groupements quaternarisants « activants », tels que des groupements perfluorés. Cette partie de l'étude bibliographique aura donc pour objectif d'identifier les groupements perfluorés les plus probants, ainsi que leurs apports sur la réactivité des espèces phosphorées associées.

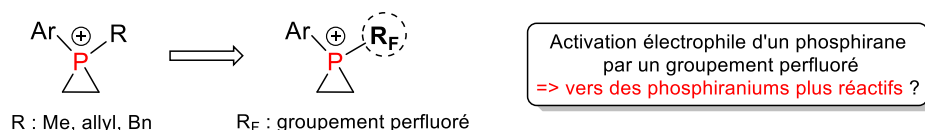


Schéma 7 : Vers des phosphiraniums plus réactifs ?

I. 1. Incorporation de motifs phosphorés par activation électrophile

I. 1. 1. Activation sous forme de phosphinidène

I. 1. 1. 1. Introduction générale sur les phosphinidènes

Les phosphinidènes sont des dérivés organophosphorés avec un état d'oxydation (I). Ils présentent la structure chimique inusuelle R-P avec un seul substituant lié au phosphore. Ils sont classiquement considérés comme les analogues phosphorés des carbènes et des nitrènes.

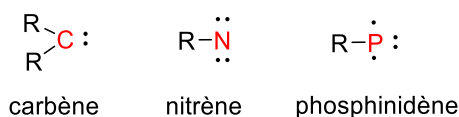


Figure 3 : Carbène, nitrène et phosphinidène

La plupart des phosphinidènes sont très réactifs et présentent une durée de vie très courte. Aussi, dans de nombreuses publications relatant leur formation, ils sont souvent décrits comme des espèces transitoires formées et consommées *in situ*. Malgré de nombreuses tentatives pour confirmer leur formation, les phosphinidènes libres ont longtemps été indétectables. Ce n'est qu'en 1994 que l'équipe de Gaspar a pu prouver la formation du mésitylphosphinidène **2**, par spectroscopie ESR, en irradiant le mésitylphosphirane **1** à basse température (Schéma 8).⁷

⁷ Dillon, K. B.; Mathey, F.; Nixon, J. F. *Phosphorus: The Carbon Copy : From Organophosphorus to Phospho-Organic Chemistry*; Wiley: Chichester, **1998**.

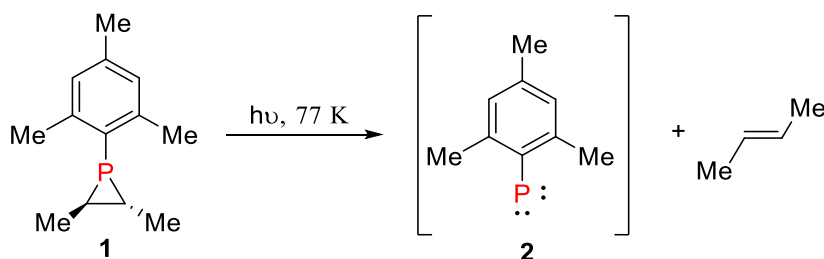


Schéma 8 : Formation du mésitylphosphinidène par irradiation lumineuse à basse température

Depuis, plusieurs essais ont été faits pour isoler des phosphinidènes libres, mais sans succès. Les phosphinidènes comportent six électrons de valence et peuvent adopter deux types de configuration électronique : un état triplet, l'état fondamental, et un état singulet. Dans la plupart des cas, l'écart d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet est relativement important. Toutefois, l'état singulet peut être stabilisé en modifiant le substituant porté par le phosphore. Ainsi, la présence d'atomes possédant des doublets non liants conduit à des phosphinidènes dont les états singulet et triplet ont des énergies très proches (par recouvrement du doublet de l'hétéroatome et de l'orbitale p vacante du phosphinidène).

Les phosphinidènes sont généralement très réactifs et difficiles à isoler, mais ils peuvent être stabilisés par complexation avec un composé base de Lewis (e. g. phosphines) ou par coordination avec un métal de transition. Selon le mode de liaison phosphore-métal, deux types de complexes peuvent être formés : des complexes phosphinidènes électrophiles de type Fisher et des complexes phosphinidènes nucléophiles de type Schrock. Ainsi, les espèces électrophiles sont des complexes datifs entre une phosphinidène singulet et un fragment métallique singulet, alors que les espèces nucléophiles résultent de la combinaison d'une phosphinidène triplet avec un fragment métallique triplet, conduisant à une véritable double liaison P=M. Ils constituent alors formellement des équivalents synthétiques de dianions de type $[RP]^{2-}$.

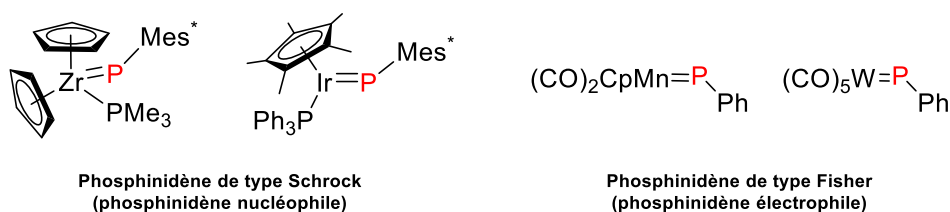


Figure 4 : Exemples de phosphinidène nucléophile et électrophile

Cette différence de réactivité a été soigneusement étudiée d'un point de vue théorique. En particulier, il a été montré que la réactivité chimique des phosphinidènes est principalement influencée par le ligand L du métal.⁸ Cette influence peut être rationalisée par un transfert de densité électronique entre le fragment métallique et le phosphinidène. En résumé, les ligands π -accepteurs réduisent la densité de charge sur P, leur conférant un comportement électrophile. Inversement, les ligands avec de fortes capacités σ -donneurs augmentent la densité électronique sur le phosphore, induisant des propriétés nucléophiles.

Les études sur la réactivité de ces composés s'est principalement concentrée sur deux familles de complexes : les complexes électrophiles du type $(\text{CO})_n\text{M} (= \text{PR})$ ($\text{M} = \text{Fe}$; $n = 4$; $\text{M} = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$; $n = 5$; $\text{R} = \text{Ph}, \text{Me}, \text{Et}_2\text{N}$), qui sont instables et doivent être formés *in situ* de façon transitoire, et les complexes nucléophiles du zirconium, tel que $\text{Cp}_2(\text{PMe}_3)\text{Zr} (= \text{PMe}_3^*)$, qui eux affichent une bonne stabilité.

Notre chapitre bibliographique visant à étudier les espèces phosphorées électrophiles, nous nous intéresserons donc exclusivement aux travaux impliquant des complexes de phosphinidènes électrophiles. Leurs méthodes de génération ainsi que quelques exemples représentatifs illustrant leurs réactivités avec des partenaires nucléophiles seront présentées.

I. 1. 1. 2. Génération de phosphinidènes électrophiles

Comme évoqué en introduction, les complexes phosphinidènes électrophiles sont bien souvent des espèces instables, formées de façon transitoire. Le développement de précurseurs stables s'est donc avéré capital pour cette chimie. En 1982, l'équipe de Mathey et Marinetti a décrit⁹ une première famille de précurseurs stables de phosphinidènes, dérivée du 7-phosphanorbornadiène complexé par $\text{M}(\text{CO})_5$ ($\text{M} = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$) (Schéma 9, 1). En chauffant à 110°C, le précurseur se réarrange pour donner le phosphinidène transitoire dont la réactivité sera discutée ultérieurement. L'avantage de ce précurseur repose sur la possibilité d'introduire différents groupements R sur le phosphore (à l'exception de groupements encombrés). Le phosphinidène peut aussi être généré par décomposition

⁸ Ehlers, A. W.; Baerends, E. J.; Lammertsma, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2831–2838.

⁹ Marinetti, A.; Mathey, F.; Fischer, J.; Mitschler, A. *Chem. Comm.* **1982**, 12, 667–668.

thermique de petits cycles comme un azaphosphirène¹⁰ (Schéma 9, 2) ou un phosphirane¹¹ (Schéma 9, 4). La force motrice de la première décomposition est la formation du composé nitrile, tandis que la deuxième décomposition est favorisée par la libération de l'éthylène. Comme nous le verrons par la suite, si le phosphinidène généré à partir de l'azaphosphirène a pu être utilisé dans plusieurs transformations, la réactivité du phosphinidène formé par la voie phosphirane s'est révélée plus limitée. D'autre part, l'équipe de Carty¹² a réussi à synthétiser des phosphinidènes stables en réalisant l'abstraction d'un chlorure sur un complexe de type $(\text{Pr}_2\text{N})\text{CIPM}(\text{L})_5$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ru}, \text{W}, \text{V}$), avec du chlorure d'aluminium (Schéma 9, 3). Finalement, l'équipe de Lammertsma¹³ a proposé l'utilisation des dérivés de benzophosphépine comme précurseur de phosphinidènes. La décomposition thermique de ce précurseur nécessite un chauffage à 80°C pour former le phosphinidène correspondant et le naphthyle comme sous-produit (Schéma 9, 5). Les groupements R et les métaux complexés tolérés ont été, respectivement, de type Ph, Me, *t*-Bu ainsi que NEt_3 , ainsi que $\text{M} = (\text{Cr}, \text{Mo}, \text{W})$.

¹⁰ Streubel, R.; Wilkens, H.; Ostrowski, A.; Neumann, C.; Ruthe, F.; Jones, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1492–1494.

¹¹ Mercier, F.; Deschamps, B.; Mathey, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9098–9100.

¹² (a) Sterenberg, B. T.; Carty, A. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 696–701. (b) Sterenberg, B. T.; Udachin, K. A.; Carty, A. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 2657–2659. (c) Graham, T. W.; Udachin, K. A.; Zgierski, M. Z.; Carty, A. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 1382–1388. (d) Sánchez-Nieves, J.; Sterenberg, B. T.; Udachin, K. A.; Carty, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2404–2405.

¹³ Borst, M. L. G.; Buló, R. E.; Gibney, D. J.; Alem, Y.; de Kanter, F. J. J.; Ehlers, A. W.; Schakel, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lammertsma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16985–16999

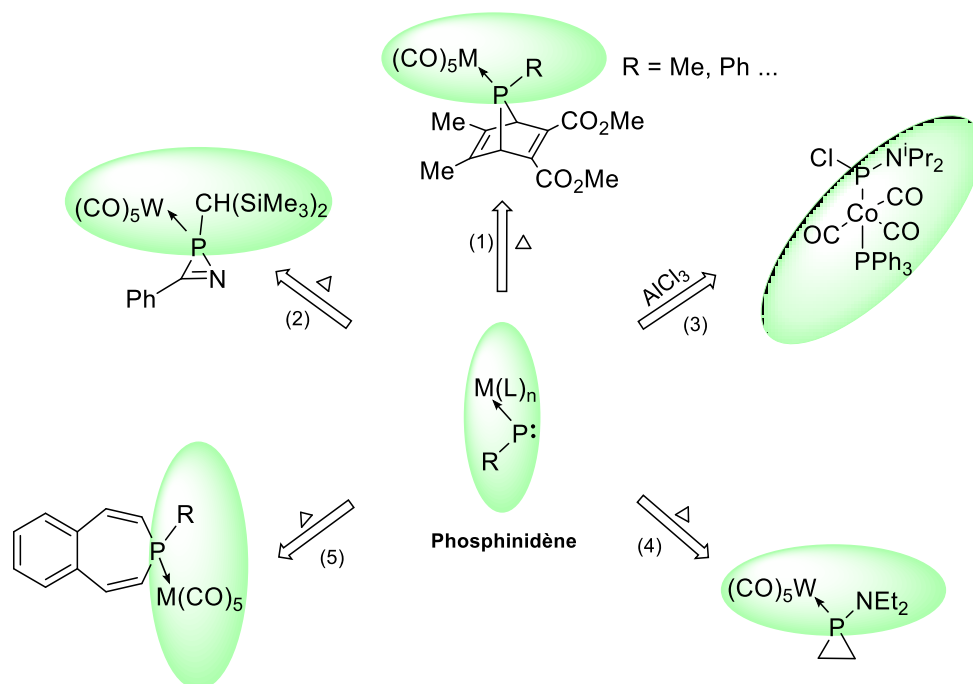


Schéma 9 : Méthodes de génération de complexes phosphinidènes électrophiles

I. 1. 1. 3. Réactivité des phosphinidènes électrophiles

La réactivité des complexes électrophiles a été largement étudiée. Avec les années, cette chimie a été bien développée et des molécules relativement sophistiquées ont été obtenues. Nous allons dans cette partie faire une description non exhaustive des contributions sur ce sujet, en sélectionnant quelques travaux qui illustrent la réactivité électrophile de ces espèces phosphorées, les réactions mises en jeu et le type de partenaires réactionnels avec lesquels elles peuvent être combinées.

I. 1. 1. 3. 1. Réaction avec des liaisons C=C et C≡C

Parmi les réactions les plus exploitées dans l'étude de la réactivité des complexes électrophiles $(CO)_nMPR$ ($M = Cr, Mo, W, n = 5$; $M = Fe, n = 4$), l'addition de liaisons multiples C=C et C≡C sur les phosphinidènes occupe une place importante.

Il est connu que les carbènes réagissent avec la liaison π d'un alcène pour former le cyclopropane correspondant, par cycloaddition. La réactivité des phosphinidènes avec des

composés insaturés a donc logiquement été évaluée. Elle permet de générer des espèces cycliques à trois chaînons, des phosphiranes et des phosphirènes, qui paradoxalement et comme nous venons de le commenter, peuvent eux-mêmes servir de précurseurs aux phosphinidènes

L'équipe de Mathey⁸ a exploité cette réactivité en faisant réagir le phenylphosphinidène **4**, formé *in situ* par décomposition thermique du 7-phosphanorbornadiène **3**, en présence d'un alcène. Une réaction de cycloaddition [2+1] sur le styrène a ainsi permis de former le phosphirane correspondant **5** avec un excellent rendement (92%). La même réactivité a été observée avec le phénylacétylène, fournissant le phosphirène correspondant **6** avec 75% de rendement. En présence d'un diène conjugué ou d'une cétone α,β insaturée, le phosphinidène réagit d'abord sur la double liaison C-C pour former le phosphirane correspondant, qui se réarrange par extension de cycle pour finalement conduire au phospholène ou au 1,2-oxaphospholène correspondant **7**.

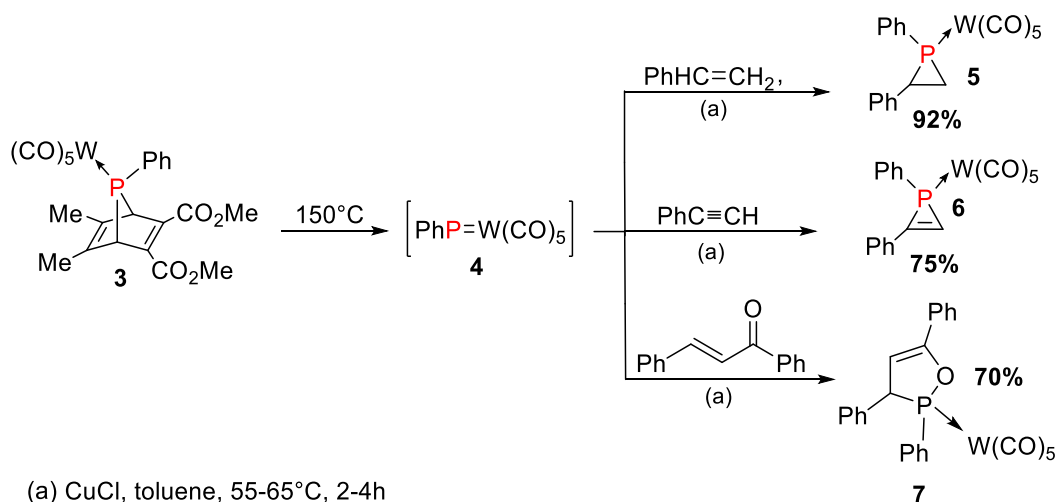


Schéma 10 : Réactions entre un phosphinidène et un alcène.

Inspirés par ce travail, plusieurs équipes ont étendu cette réactivité sur d'autres systèmes. Une large gamme d'alcènes (éthylène, méthylèncycloalcane, trinorbornadiène, oléfines

riches en électrons comme les vinyléthers ou les énamines, oléfines pauvres en électrons comme les esters dérivés de l'acide acrylique ou les halogénures de vinyle) a été utilisée¹⁴.

Ces réactions s'effectuent avec rétention de configuration, ce qui est caractéristique d'un mécanisme concerté. A titre d'exemples, des structures polycycliques fusionnées de type phosphaspiropentane¹⁵ **8**, phosphat[3]triangulane¹⁶ **9**, 2-halophosphirane¹⁷ **10** et des méthylène phosphiranes¹⁸ **11** ont été synthétisés à partir des alcènes correspondants.

Dans le cas de la réaction de l'éther d'éthyle et de vinyle avec le phosphinidène PhP-W(CO)₅ **4**,¹⁹ un phosphirane intermédiaire est formé, puis réagit avec une autre molécule d'éther pour donner l'adduit cyclique à cinq chaînons **12**.

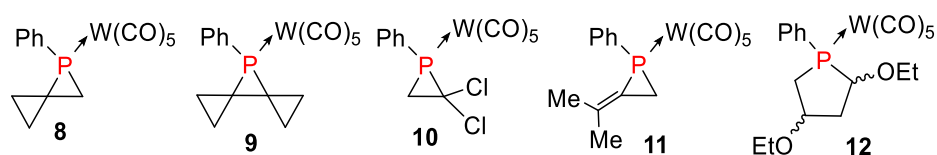
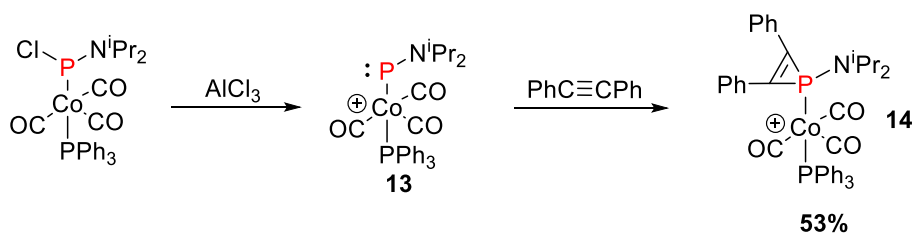


Figure 5 : Exemples de réaction d'addition des phosphinidènes sur des alcènes

Globalement la réactivité des phosphinidènes est constante et indépendante de leur mode de génération. Ainsi l'équipe de Carty,^{12d} a montré que la réaction d'un phosphinidène **13** généré par abstraction d'un chlore en présence de AlCl₃ avec le diphénylacétylène conduit au phosphirène correspondant **14** avec 53% de rendement.



¹⁴ (a) Marinetti, A.; Mathey, F. *Chem. Inf.-dienst* **1985**, 16. (b) Alcaraz, J.-M.; Svara, J.; Mathey, F. *Chem. Inf.-dienst* **1986**, 17. (c) Svara, J.; Marinetti, A.; Mathey, F. *Organometallics* **1986**, 5, 1161–1167. (d) Tran Huy, N. H.; Ricard, L.; Mathey, F. *Organometallics* **1988**, 7, 1791–1795.

¹⁵ Hung, J. T.; Yang, S. W.; Gray, G. M.; Lammertsma, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6786–6790

¹⁶ Lammertsma, K.; Wang, B.; Hung, J.-T.; Ehlers, A. W.; Gray, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11650–11655.

¹⁷ Tran Huy, N. H.; Mathey, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 652–654.

¹⁸ Krill, S.; Wang, B.; Hung, J.-T.; Horan, C. J.; Gray, G. M.; Lammertsma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8432–8437.

¹⁹ Marinetti, A.; Mathey, F. *Organometallics* **1984**, 3, 456–461.

Schéma 11 : Réaction entre un phosphinidène et le diphénylacétylène

De façon similaire, le piégeage par des alcynes internes d'un phosphinidène²⁰ **16** obtenu par fragmentation d'un azaphosphirène **15** : le piégeage par des alcynes internes conduit aux phosphirènes disubstitués correspondants avec des rendements compris entre 52% et 85%.

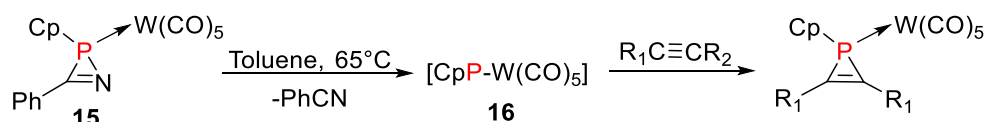


Schéma 12 : Formation d'un phosphirène par réaction entre un phosphinidène et un alcyne

En générant des phosphinidènes portant des substituants insaturés judicieusement fonctionnalisés (à partir des 7-phosphanorbornadiène complexés correspondants), l'équipe de Mathey²¹ a montré qu'il est aussi possible d'effectuer des réactions intramoléculaires et d'accéder à des structures plus complexes. Ainsi, par exemple, le vinylphosphirane conduit après chauffage au complexe phospholène correspondant. Le 1-chloro-2-vinylphosphirane **19**, par exemple, peut être formé à partir du 1-chlorobutenylphosphinidène **18** suivant un processus intramoléculaire concerté à 6 électrons (Schéma 13).

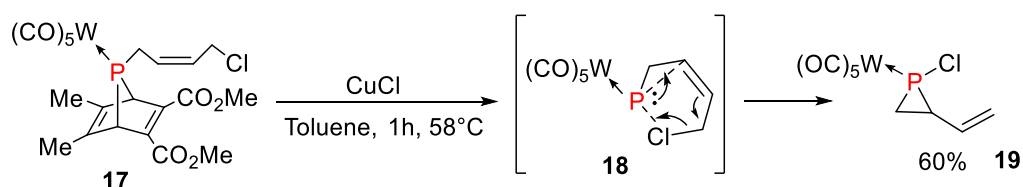


Schéma 13 : Formation du 1-chloro-2-vinylphosphirane

Il est aussi possible de former un composé bicyclique phosphoré par réaction d'un vinyl phosphinidène avec le 2,3-diméthylbutadiène. Dans ce processus, le phosphinidène réagit en premier lieu avec une liaison C=C du diène pour donner un bis-vinyl phosphirane intermédiaire **20**. Du fait de son instabilité, le phosphirane évolue par ouverture de cycle suivant un réarrangement [3,3] de type Phospha-Cope conduisant à un phospho-alcène

²⁰ Streubel R.; Bode M.; Schiemann U.; Wismach C.; Jones P. G.; Monsees A. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2004**, 630, 1215.

²¹ Tran Huy, N. H.; Gryaznova, T. V.; Ricard, L.; Mathey, F. *Organometallics* **2005**, 24, 2930–2934.

cyclique **21** à 7 chaînons.²² Une dernière étape de cycloaddition [4+2] entre le diène et la liaison P=C fournit finalement le composé bicyclique observé **22**.

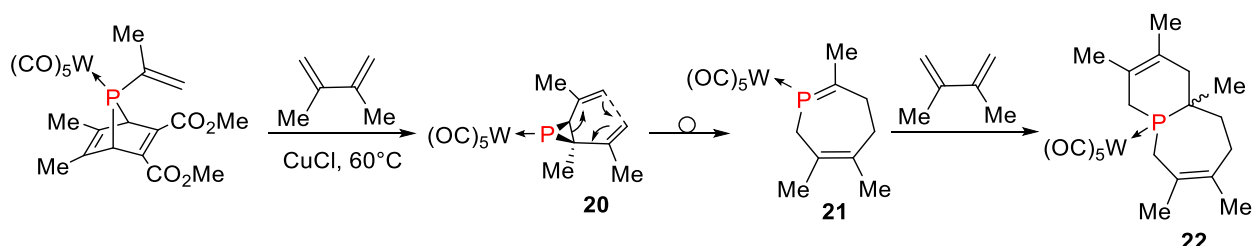


Schéma 14 : Formation d'un composé bicyclique phosphoré via un réarrangement [3,3] de Phospha-Cope

Dans le but de construire une structure de type polyphosphirène, l'équipe de Mathey²³ a également introduit un groupement alcyne sur le phosphinidène. Comme précédemment, la réaction avec le diphénylacétylène conduit à la formation du phosphirène correspondant **23**. Le motif alcyne de ce dernier peut alors réagir avec un autre phosphinidène, fournissant le di-phosphirène correspondant **24**, qui réagit à son tour avec le phosphinidène PhP-W(CO)₅ **4** pour former le polyphosphirène **25** avec 3 motifs de répétition.

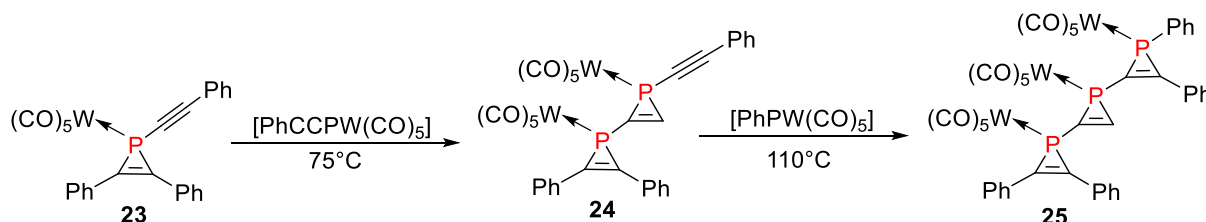


Schéma 15 : Formation d'un polyphosphirène

I. 1. 1. 3. 2. Réaction avec C=X

Dans la partie précédente, nous avons discuté la réactivité des phosphinidènes en présence de doubles et triples liaisons C-C. Nous allons, dans la suite, mentionner quelques travaux sur la réactivité des phosphinidènes avec des liaisons multiples de type C=X (avec X = O, N, S). La réactivité électrophile classique de cette classe de composés les placent plutôt

²² Tran Huy, N. H.; Marinetti, A.; Ricard, L.; Mathey, F. *Organometallics* **1992**, *11*, 1438–1439.

²³ Tran Huy, N. H.; Ricard, L.; Mathey, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1253–1255.

comme partenaires privilégiés des complexes de phosphinidènes nucléophiles, donnant lieu à des réactions de type phospha-Wittig qui permettent la création de liaisons C=P. Plusieurs travaux se sont néanmoins intéressés à la réactivité des complexes phosphinidènes électrophiles avec ce type de composés. De façon assez logique, les réactivités décrites semblent plus imprévisibles, et moins générales. Notons que, dans ces réactions, la création de liaisons X-P est obtenue. Quelques exemples de transformations sont présentés ci-dessous.

L'équipe de Mathey a décrit la réaction du phosphinidène $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$ **4** avec la benzophénone qui fournit le 2-oxyde 1-oxa-2-phosphacyclohex-4-ène **29**.²⁴ Le mécanisme de la réaction démarre par la formation d'un complexe acide-base de Lewis entre la benzophénone et le phosphinidène, formant un adduit **26** de type ylure qui s'additionne sur une autre molécule de benzophénone. Une cyclisation par réaction de substitution électrophile aromatique, suivie d'une isomérisation de la 1-hydroxyalkylphosphine résultante **28** en oxyde de phosphine et de la décomplexation du métal conduit finalement au produit **29** avec 18% de rendement.

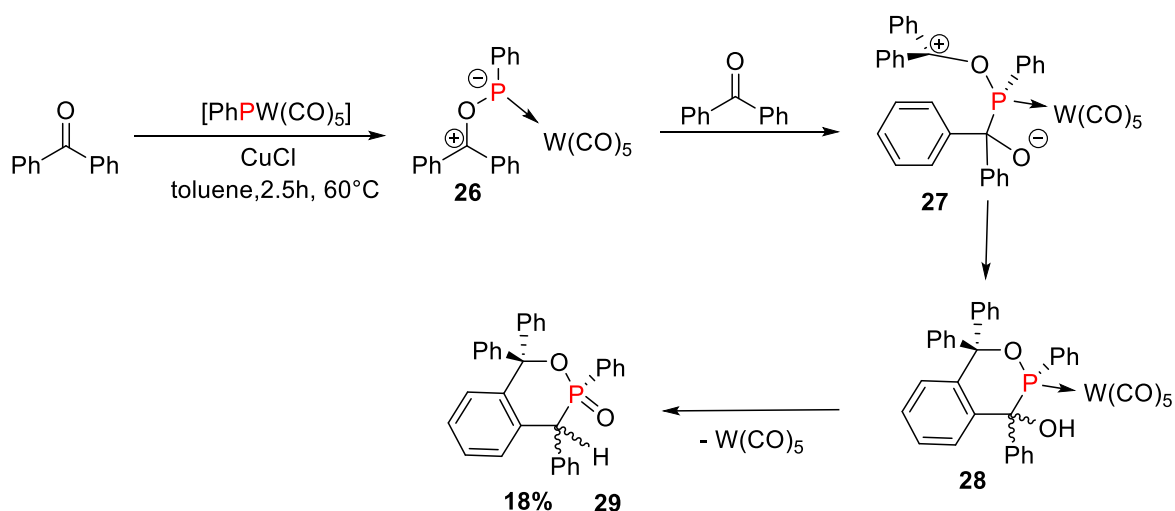


Schéma 16 : Réaction entre le phenylphosphinidène et la benzophénone

²⁴ Inubushi, Y.; Tran Huy, N. H.; Ricard, L.; Mathey, F. J. *Organomet. Chem* **1997**, 533, 83–86.

La première réaction d'addition d'un phosphinidène sur une liaison C=N a été publiée par l'équipe de Streubel en 1997.²⁵ Ces auteurs ont montré qu'un phosphinidène de type $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CHP-W}(\text{CO})_5$, formé par décomposition thermique d'un azaphosphirène **30**, réagit avec la *N*-méthyl(benzylidène)amine pour former l'azaphosphirène **31** cyclique à trois chaînons, avec 26% de rendement.



Schéma 17 : Réaction entre un phosphinidène et une liaison C=N

La même réactivité a aussi été observée en utilisant une $\text{C}=\text{S}$ ²⁶. Le phosphinidène $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CHP-W}(\text{CO})_5$ réagit avec le benzyl *N,N*-diméthylthiocarbamate pour donner le thiophosphirane **32** décomplexé avec 13% de rendement.

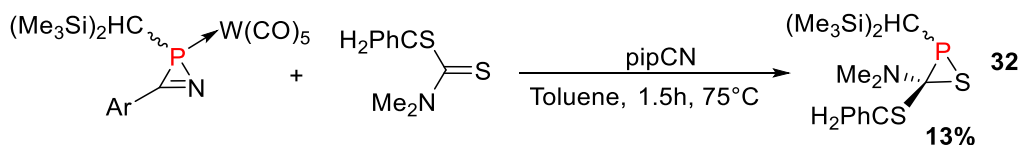


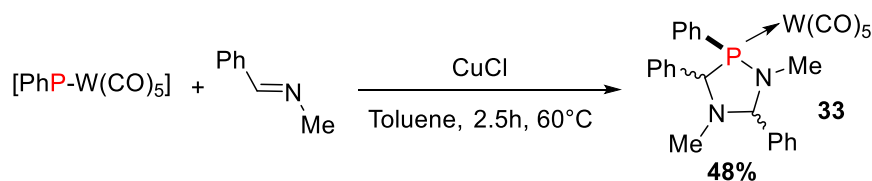
Schéma 18 : Réaction entre un phosphinidène et un thiocarbamate

De son côté, l'équipe de Mathey²⁷ a étudié la réactivité du phosphinidène $\text{PhP-W}(\text{CO})_5$ **4** formé à partir du 7-phosphanorbornadiène **3** en présence de la *N*-méthyl(benzylidène)amine. Contrairement au travail de Streubel, le produit **33** obtenu dans ce cas résulte d'une réaction de cycloaddition [1+2+2] mettant en jeu le phosphinidène et deux équivalents de l'imine. Cette différence de réactivité peut être rationalisée par la différence de taille entre les groupes sur le phosphore. En effet, dans le cas de la réaction décrite par Streubel, le substituant $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{HC}$, du fait de sa taille, pourrait empêcher l'intervention d'une autre molécule d'imine.

²⁵ Streubel, R.; Ostrowski, A.; Wilkens, H.; Ruthe, F.; Jeske, J.; Jones, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 378–381.

²⁶ Streubel, R.; Neumann, C. *Chem. Comm.* **1999**, 6, 499–500.

²⁷ Tran Huy, N. H.; Ricard, L.; Mathey, F. *Heteroat. Chem.* **1998**, 9, 597–600.

Schéma 19 : Réaction entre le phenylphosphinidène et la *N*-méthyl(benzylidène)amine

I. 1. 1. 3. 3. Réaction d'insertion dans une liaison σ

La réaction d'insertion d'un phosphinidène $[\text{RP-M}(\text{L}_n)]$ dans une liaison σ constitue une autre réactivité des phosphinidènes. Etant des espèces positivement chargées, ils sont capables de s'insérer dans des liaisons σ polarisées créant ainsi de nouvelles liaisons P-X (X = C, O, Cl). Si la réactivité des phosphinidènes s'apparente largement à celle des carbènes, la réaction d'insertion de ces derniers²⁸ dans des liaisons σ est plus développée que celle avec les phosphinidènes.

Afin de vérifier la réactivité d'un phosphinidène en présence d'un substrat bifonctionnel, le 4-phenyl-3-butyn-1-ol a été mis en réaction avec le phosphinidène $[\text{PhP-Mo}(\text{CO})_5]$ **34**.²⁹ Ce dernier réagit d'abord avec la triple liaison pour donner le phosphirène **35** correspondant, puis la réaction continue par insertion d'un autre phosphinidène dans la liaison O-H. Finalement, l'hydrophosphination de l'une des liaisons P-C du motif phosphirène, par l'alkoxyphosphine formée, fournit le produit final **37** avec un rendement de 95%.

²⁸ Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704–724.

²⁹ Kalinina, I.; Donnadiou, B.; Mathey, F. *Organometallics* **2005**, 24, 696–699.

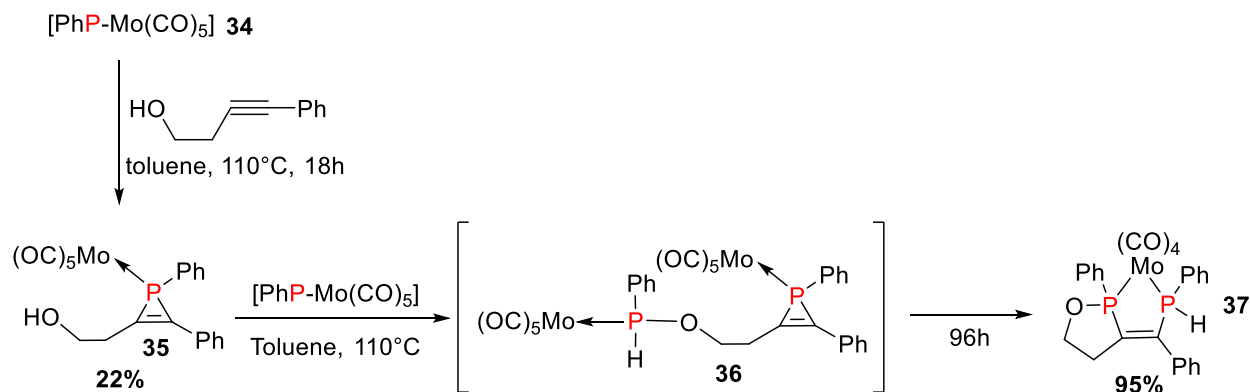


Schéma 20 : Réaction entre un phosphinidène et le 4-phenyl-3-butyn-1-ol

L'équipe de Streubel³⁰ a montré qu'un phosphinidène formé par décomposition thermique de l'azaphosphirène **30** peut réagir avec le bromure de benzyle et s'insérer dans la liaison carbone-brome. L'équipe a proposé le passage par un intermédiaire phosphinidène-base de Lewis **38** avant de former le produit **39** avec 65% de rendement.

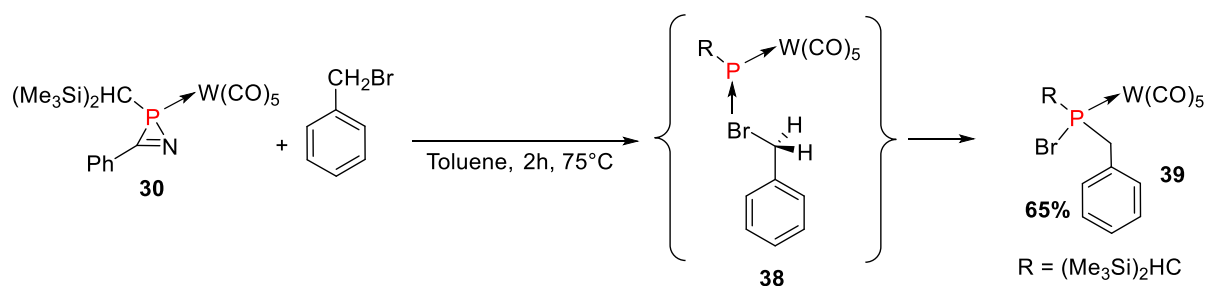


Schéma 21 : Réaction d'insertion d'un phosphinidène dans une liaison C-Br

Etant des espèces positivement chargées, les phosphinidènes sont également capables aussi de s'insérer dans une liaison C-H d'un système riche en électron. Cette insertion demeure plus délicate étant donné qu'elle s'effectue avec une liaison non polarisée. L'équipe de Mathey³¹ a illustré ce potentiel en démontrant la synthèse d'une ferrocénylphosphine secondaire par insertion du phosphinidène **4** dans une des liaisons C-H du ferrocène. De plus, ils ont réussi à fonctionnaliser la liaison P-H par alkylation, pour former des phosphines tertiaires.

³⁰ Khan, A. A.; Wismach, C.; Jones, P. G.; Streubel, R. *Chem. Comm.* **2003**, 23, 2892–2893.

³¹ Svara, J.; Mathey, F. *Organometallics* **1986**, 5, 1159–1161.

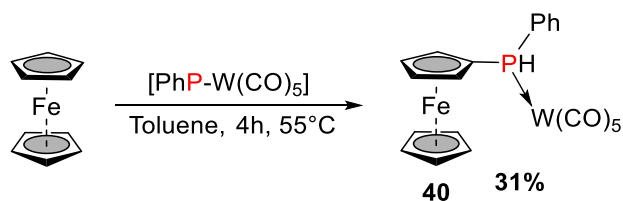


Schéma 22 : Réaction d'insertion d'un phosphinidène dans la liaison C-H d'un ferrocène

L'insertion d'un phosphinidène a également été réalisée sur l'azulène.³² Ainsi, la réaction entre le phosphinidène **4** et l'azulène donne le produit d'insertion **41** avec 55% de rendement et le produit d'addition 1,4 intramoléculaire subséquente **42** avec 45% de rendement, sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères.

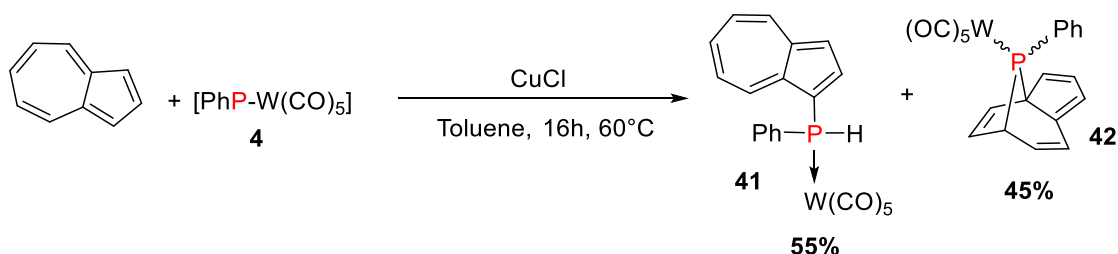


Schéma 23 : Réaction d'insertion d'un phosphinidène dans la liaison C-H de l'azulène

Une réaction élégante, qui ressemble au couplage de Suzuki, a été développée par l'équipe de Mathey³³. Cette réaction mettant en jeu le phosphinidène **4** et un acide boronique permet la création d'une liaison P-C avec de bons rendements. Il est bien de souligner que différents groupements aromatiques et hétéroaromatiques peuvent être tolérés sur l'acide boronique, fournissant un assortiment intéressant de phosphines secondaires.

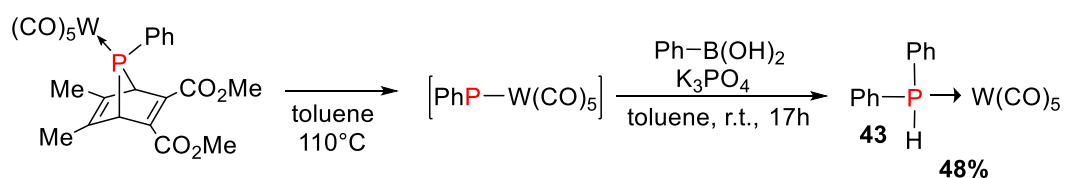


Schéma 24 : Réaction entre un phosphinidène et un acide boronique

³² Buló, R. E.; Ehlers, A. W.; de Kanter, F. J. J.; Schakel, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lammertsma, K.; Wang, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2732–2738.

³³ Tran Huy, N. H.; Mathey, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14140–14142.

Bien que les phosphinidènes aient montré une réactivité intéressante que ce soit en s'additionnant sur une liaison π , ou en s'insérant dans une liaison σ , leur utilisation n'est pas dépourvue de désavantages. En effet, dans la plupart des cas la diversité structurale du groupement lié au phosphore est limitée. En plus, leurs formations nécessitent dans tous les cas une synthèse de leurs précurseurs, et à la fin de leurs incorporations une étape de décomplexation (souvent en utilisant de l'amine) est nécessaire afin de récupérer la phosphine libre. Dans la suite de ce chapitre nous allons discuter de l'activation sous forme d'une nouvelle espèce phosphorée : les phosphéniums.

I. 1. 2. Activation sous forme d'un phosphénium :

I. 1. 2. 1. Introduction :

Les ions phosphéniums $[R_2P]^+$ sous leur forme native, sont des espèces hautement réactives à six électrons de valence, qui possèdent une paire d'électrons libres et une orbitale p vacante. Ils sont isoélectroniques des carbènes neutres $[R_2C]^{34}$. Cependant, du fait de leur charge positive, ils sont également très proches des ions carbéniums et silyliums $[R_3E]^+$ (E = C, Si), fortement acides de Lewis.³⁵ Contrairement à ces derniers, seuls deux substituants sont disponibles pour protéger l'atome de phosphore dans $[R_2P]^+$ et empêcher la coordination du contre-ion.

Par conséquent, les ions phosphéniums sont des espèces très insaisissables et tous les ions décrits dans la littérature sont soit formés *in situ*, soit sont stabilisés par au moins un substituant fortement électro-donneur (souvent un groupe amido- ou thiolato-). D'autres stratégies de stabilisation comprennent l'utilisation de groupes (pentaméthyl) cyclopentadiényles riches en électrons ou des bases de Lewis (par exemple, des donneurs de N ou de P), qui augmentent la coordination et aident ainsi à disperser la charge positive de

³⁴ Cowley, A. H.; Kemp, R. A. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 367–382.

³⁵ Rosenberg, L. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 606–626.

l'ion phosphénium.³⁶ Dès lors, certains espèces, notamment les ions phosphénium N-hétérocycliques, sont désormais étudiés et utilisés pour leurs capacités catalytiques.³⁷

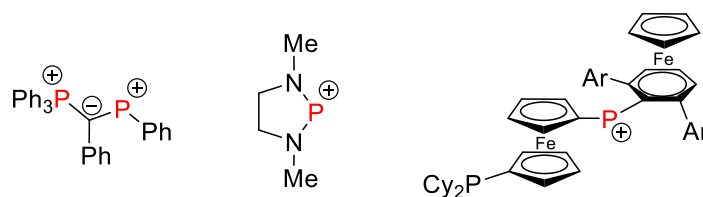


Figure 6 : Exemples de cations phosphéniums

Les cations phosphéniums simples, portant des substituants alkyls, aryls ou halogènes sont extrêmement réactifs de sorte qu'ils doivent impérativement être générés *in situ*. Dans certains cas, cela peut être réalisé à partir d'halogénophosphines avec un agent d'abstraction d'halogénure approprié.

En 2017, Miura et Hirano ont été les premiers à utiliser Tf_2O avec des oxydes de diarylphosphine (Schéma 25) pour générer un ion phosphénium et développer des réactions de phosphination électrophile cyclisante, sans métal, avec des alcynes comme partenaires nucléophiles.³⁸

Notons que, par rapport à l'atome d'oxygène des amides et des sulfoxydes, celui des oxydes de phosphine présente une faible réactivité, et son activation électrophile par Tf_2O a été peu étudiée avant les travaux de Miura et Hirano.

Le principe de l'activation par Tf_2O est présenté sur le schéma 25 : l'hydroxyphosphine P(III) en équilibre tautomère avec l'oxyde de phosphine secondaire P(V) réagit avec Tf_2O pour donner une espèce hautement électrophile, capable de réagir à son tour avec différents types de nucléophiles. Cette espèce cationique est de type phosphénium et est formée *in situ* sous forme d'une paire d'ion avec le triflate.

³⁶ Slattery, J. M.; Hussein, S. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 1808–1815.

³⁷ Caputo, C. A.; Price, J. T.; Jennings, M. C.; McDonald, R.; Jones, N. D. *Dalton Trans.* **2008**, 26, 3461–3469.

³⁸ Unoh, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6106–6109.

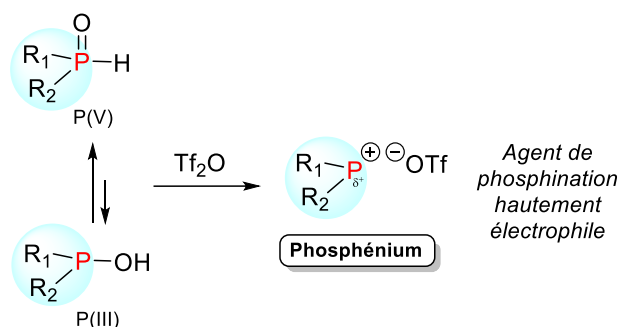


Schéma 25 : Activation électrophile d'un oxyde de phosphine secondaire par le Tf_2O

Dans la suite de cette partie bibliographique, nous allons présenter les travaux qui décrivent l'incorporation d'un motif phosphoré, reposant sur l'activation électrophile des oxydes de phosphore médiée par Tf_2O .³⁹ Comme dans la partie précédente, nous classerons les transformations décrites selon le type de partenaire nucléophile associé.

I. 1. 2. 2. Réactivité des cations phosphéniums

I. 1. 2. 2. 1. Réaction avec les alcynes (intermédiaire phosphirénium)

Comme mentionné précédemment, l'équipe de Miura et Hirano a été la première à utiliser cette approche pour synthétiser des composés phosphorés. Ils ont développé une séquence phosphination électrophile/cyclisation à partir d'oxydes de diarylphosphines et d'anilines propargyliques (Schéma 26).

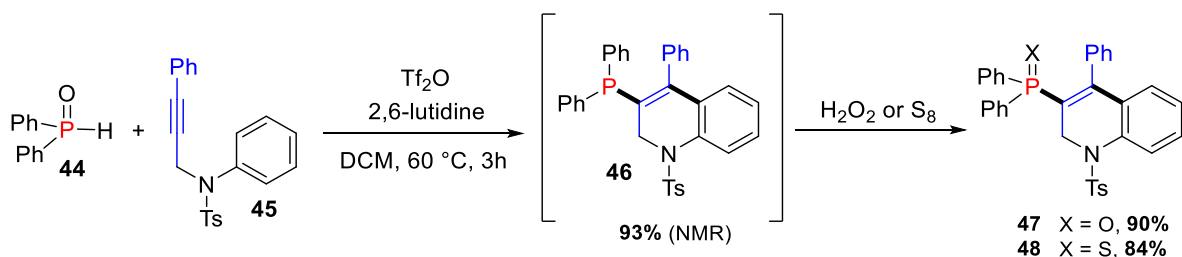


Schéma 26 : Séquence phosphination électrophile/cyclisation d'un alcyne

³⁹ Huang, H.; Kang, J. Y. *Synthesis* **2022**, 54, 1157–1202.

En se basant sur des études RMN ^{31}P , les auteurs ont proposé le mécanisme suivant (Schéma 27) : Après formation *in situ* de l'espèce électrophile phosphorée **49** par réaction entre l'oxyde de diphenylphosphine **44** et Tf_2O , cette dernière réagit avec le motif alcyne **45**, suivant une réaction de cycloaddition [1+2], pour former un ion phosphirénium **50** de façon transitoire. Une dernière étape de SEAr intramoléculaire entraîne l'ouverture du cycle phosphoré libérant la phosphine tertiaire. Cette dernière est finalement isolée sous sa forme oxydée, pour des raisons de stabilité.

Il est important de souligner que la deuxième étape dans cette séquence (la cyclisation) est particulièrement intéressante dans le contexte de notre étude, puisqu'elle constitue l'un des rares exemples d'ouvertures C-centrées d'un ion phosphonium cyclique à trois chaînons (un phosphirénium dans ce cas). Notons qu'il s'agit dans ce cas d'une réaction intramoléculaire, ce qui peut fortement influencer la sélectivité de l'ouverture.

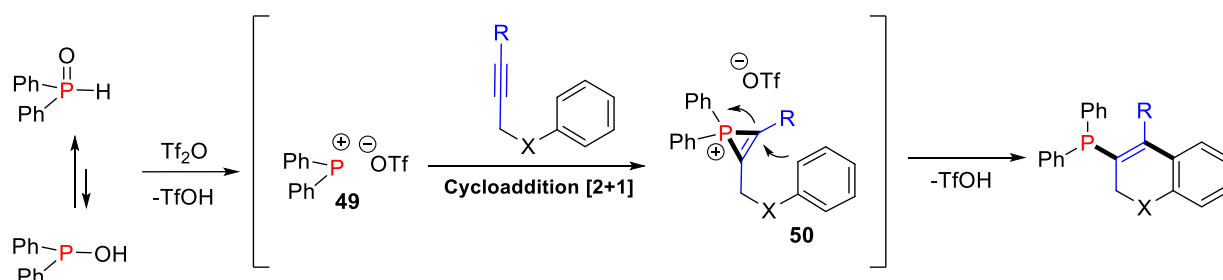


Schéma 27 : Mécanisme proposé pour la réaction de phosphination électrophile/cyclisation

L'équipe a ensuite continué à exploiter la réactivité électrophile de ces ions phosphéniums avec des alcynes internes. En 2018, ils ont publié leur travail sur la synthèse de benzophospholes par réaction de cycloaddition [3+2] entre l'oxyde de diarylphosphine et l'alcyne (Schéma 28).⁴⁰

⁴⁰ Nishimura, K.; Unoh, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 13089–13092.

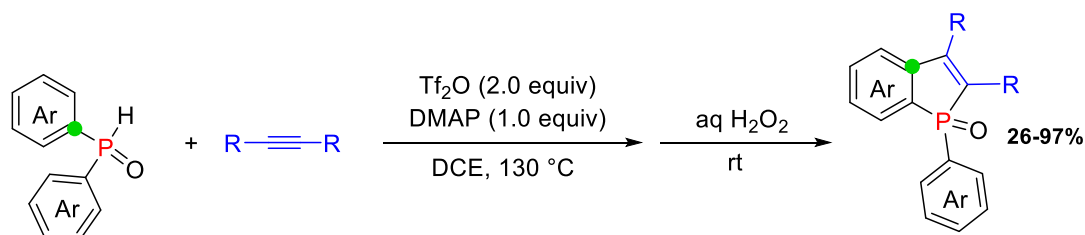


Schéma 28 : Synthèse de dérivés de benzophosphole

Contrairement à l'oxyde d'arylphosphine *mé*ta-substitué, les composés *ortho* et *para*-substitués n'ont conduit à la formation que d'un seul régioisomère, issu de la migration de la liaison C-P vers le carbone vinylique comme le montre le mécanisme ci-dessous (Schéma 29). Le phosphénium vinylique ainsi formé subit alors une réaction inusuelle de phosha-Fiedel-Crafts pour donner le benzophosphole. Il convient de souligner que seul l'oxyde de vinylphosphine a été isolé en partant de l'oxyde de dimesitylphosphine, dépourvu de site réactionnel en position *ortho*, ce qui suggère que la migration de la liaison C-P se fait avant la construction du benzophosphole.

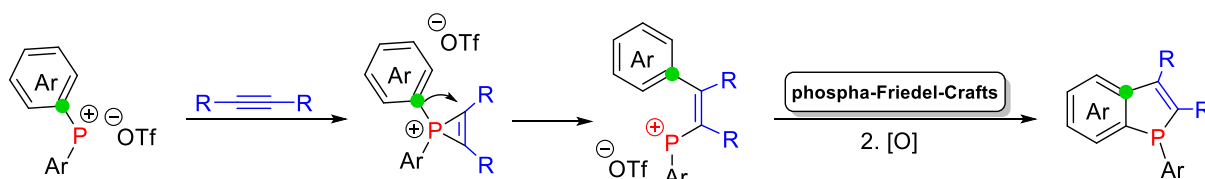


Schéma 29 : Mécanisme de la réaction de formation des dérivés de benzophosphole

Inspirés par les travaux de Miura et Hirano et dans la continuité de leurs études sur la fonctionnalisation des ynamides, l'équipe de Kang⁴¹ a développé une réaction d'hydrophosphorylation hautement régio et stéréosélective pour synthétiser des dérivés de type oxydes de β -aminovinylphosphine, avec une grande variété de substituants aryles et alkyles sur l'alcyne.

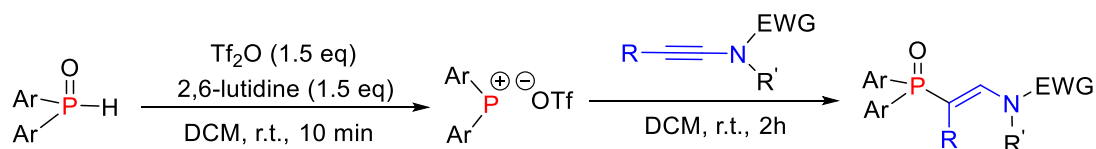


Schéma 30 : Hydrophosphorylation des ynamides à partir d'oxydes de diarylphosphines

⁴¹ Huang, H.; Zhu, H.; Kang, J. Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2778–2781.

Sur la base des résultats obtenus, notamment dans des expériences de contrôle en présence de D₂O (Schéma 31), les auteurs postulent que le niveau élevé de régio- et stéréosélectivité de cette hydrophosphorylation est associée à un processus d'ouverture de cycle concerté. Dans le mécanisme proposé, après formation d'un aminophosphirénium intermédiaire **51** par cycloaddition [2+1] entre le phosphénium et l'ynamide, l'addition d'eau sur le phosphore s'accompagnerait d'une ouverture de cycle concertée pour donner l'oxyde de β-aminovinylphosphine correspondante.

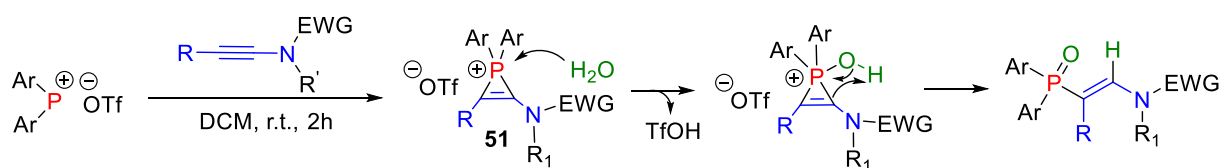


Schéma 31 : Mécanisme de l'hydrophosphorylation des ynamides

En 2019, l'équipe de Chang⁴² a réalisé le couplage, en présence de Tf₂O et de 2,6-lutidine, de l'oxyde de diphenylphosphine avec un alcyne portant un groupement partant en position propargylique pour accéder à des molécules de type oxydes d'allenylphosphines (Schéma 32). La réaction a bien toléré différents groupements alkyl, aryl et silyl sur le motif propargyle ainsi que différents groupements partants.

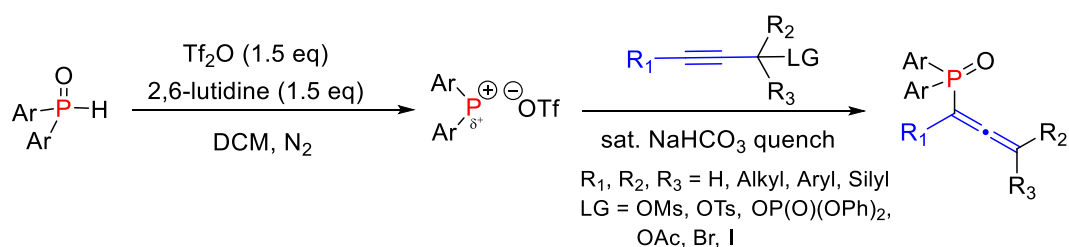


Schéma 32 : Réaction de formation d'oxyde d'allenylphosphine

En toute logique, pour le mécanisme de la réaction (Schéma 33), les auteurs proposent le passage par un intermédiaire phosphirénium **53**. Après traitement par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, un ion hydroxyde vient s'additionner sur le phosphirénium intermédiaire, entraînant l'ouverture du cycle et l'élimination du groupe partant.

⁴² Yang, C.-H.; Fan, H.; Li, H.; Hou, S.; Sun, X.; Luo, D.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9438–9441.

L'intermédiaire hydroxyphosphonium **54** résultant est finalement converti en oxyde d'allénylphosphine, par déprotonation.

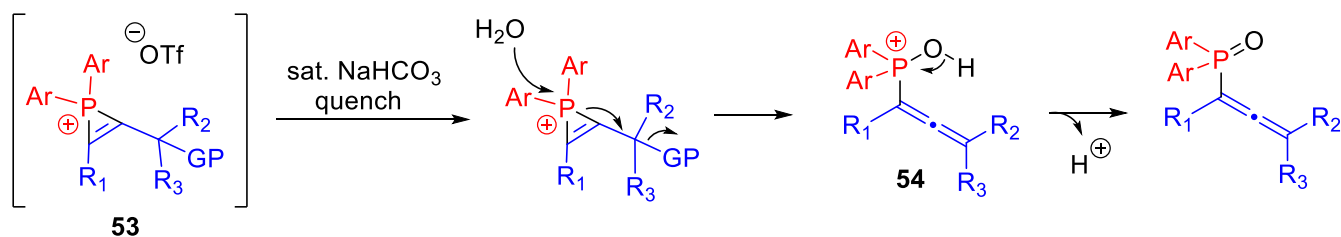


Schéma 33 : Mécanisme de formation de l'oxyde d'allénylphosphine

Cette stratégie a aussi été utilisée par l'équipe de Zhou⁴³ pour la synthèse de dérivés de 3-phosphinoylbenzofuranes. La réaction implique une phosphination du dérivé 1-méthoxy-2-(alcynyl)benzène **55** par l'ion phosphénium formé *in situ*, suivie d'une cyclisation pour donner les benzo furan-3-yl phosphines (avec libération de MeOTf), qui sont ensuite oxydées par H₂O₂ pour fournir les 3-phosphinoylbenzofuranes. Il est à noter que les substituants attracteurs et donneurs d'électrons sur le groupe aryle des alcynes ont fourni les produits souhaités avec une bonne efficacité. Cette stratégie de synthèse s'est également avérée efficace pour la synthèse des analogues soufrés, les 3-phosphinoylbenzothiophènes.

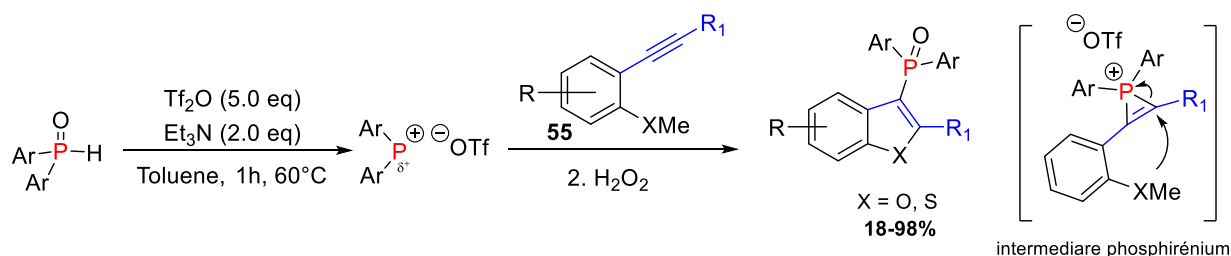


Schéma 34 : Synthèse des dérivés de 3-phosphinoylbenzofurane

I. 1. 2. 2. 2. Addition des nucléophiles sur le phosphore d'un phosphénium :

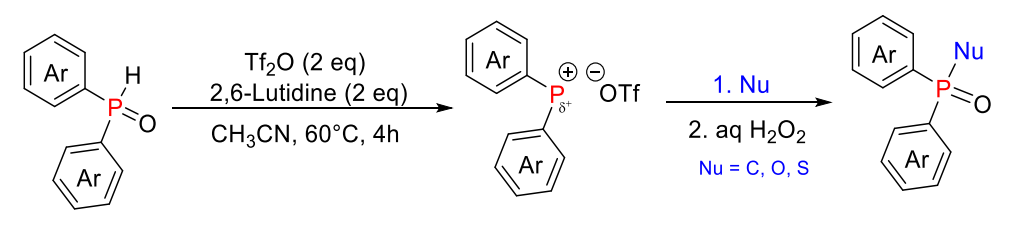
Les phosphéniums obtenus par activation électrophile des oxydes de phosphines secondaires peuvent également servir de partenaires électrophiles dans des réactions

⁴³ Wang, J.; Deng, Y.-J.; Yan, X.-X.; Liu, Y.-J.; Ge, C.-P.; Yan, Y.; Chao, S.; Zhou, P.-X. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 715–722

d'addition directe sur le phosphore. Ce principe a été largement utilisé pour créer de nouvelle liaison P-C et P-X (X = O, S ...).

I. 1. 2. 2. 1. Phosphénium obtenu à partir d'oxyde de diarylphosphine

La première équipe à avoir travaillé sur ce principe était l'équipe de Lu.⁴⁴ L'équipe a développé une réaction de phosphination d'arènes enrichis, d'alcools et de thiols aromatiques à partir des oxydes de diarylphosphines (Schéma 35).



Exemples de produits synthétisés

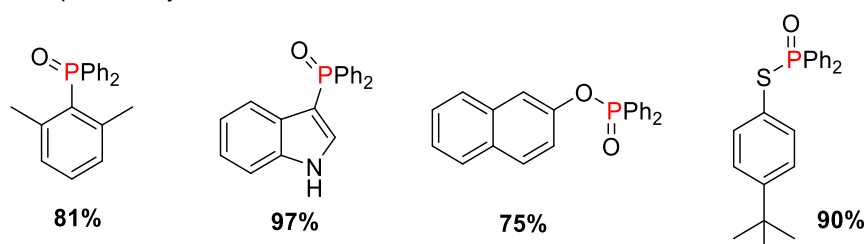


Schéma 35 : Réactions d'addition des nucléophiles sur le phosphénium

Une approche similaire a été utilisée par l'équipe de Miura pour synthétiser des dérivés de dibenzophospholes à partir de l'oxyde de diarylphosphine *via* une réaction de type Phospha-Friedel-Crafts intramoléculaire.⁴⁵ Des hétéroaryles de type indole, furane et thiophène ont aussi été introduits avec succès (Schéma 36).

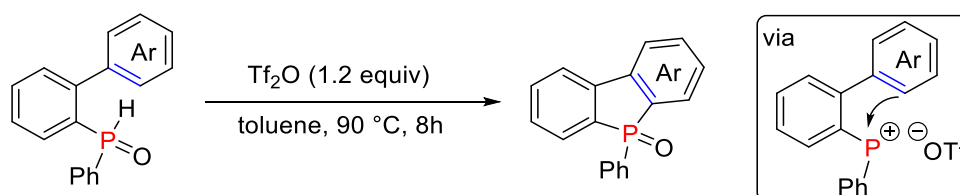


Schéma 36 : Synthèse de dibenzophosphole par réaction Phospha-Friedel-Craft intramoléculaire

I. 1. 2. 2. 2. Phosphénium obtenu à partir de phosphonates

⁴⁴ Yuan, T.; Huang, S.; Cai, C.; Lu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *16*, 30–33.

⁴⁵ Nishimura, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1467–1470.

Le groupement fonctionnel phosphonate est un groupement largement présent en chimie pharmaceutique⁴⁶, en agrochimie⁴⁷ et on les retrouve souvent dans la structure de ligands en biologie.⁴⁸ Afin d'accéder à ce type de molécule et dans le but de parvenir à former des phosphonates mixtes, plusieurs équipes ont étudié l'activation électrophile à partir de phosphonates. L'équipe de Kang⁴⁹ a développé une réaction d'arylation/alkylation directe à partir du diéthylphosphonate pour obtenir des phosphonates mixtes (Schéma 37). La réaction consiste en une substitution de l'un des deux groupements éthyles par un nucléophile oxygéné. Des groupements R et R₁ de type aryls (enrichis ou pas) ont été utilisés ainsi que des alcools aliphatiques et aromatiques. Pour montrer l'intérêt de leur stratégie, l'équipe a réussi aussi à fonctionnaliser ("late-stage phosphorylation") plusieurs molécules biologiquement actives, prouvant le fort potentiel de cette méthode en chimie médicinale.

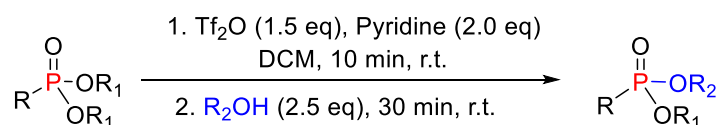


Schéma 37 : Réaction d'arylation/alkylation de phosphonate.

Il est important de souligner que dans ce cas, l'activation du diéthylphosphonate requiert l'utilisation conjointe de Tf₂O et de pyridine, pour générer l'espèce phosphorée réactive. D'un point de vue mécanistique (Schéma 38), l'oxygène terminal du phosphonate réagit avec Tf₂O pour former un phosphonium triflate intermédiaire **56**, qui subit ensuite une réaction de type S_N1 conduisant à la formation d'un phosphonate triflate **57** et libérant de l'éthyltriflate. La substitution du triflate par la pyridine forme finalement une espèce phosphorée très électrophile de type phosphoryl pyridium **58**, qui réagit avec différentes classes de nucléophiles, comme les dérivés d'alcools pour donner les phosphonates mixtes correspondant.

⁴⁶ (a) Horsman, G. P.; Zechel, D. L. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 5704–5783. (b) Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5955–5980.

⁴⁷ Nowack, B. *Water Res.* **2003**, 37, 2533–2546.

⁴⁸ Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473.

⁴⁹ Huang, H.; Denne, J.; Yang, C.-H.; Wang, H.; Kang, J. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6624–6628.

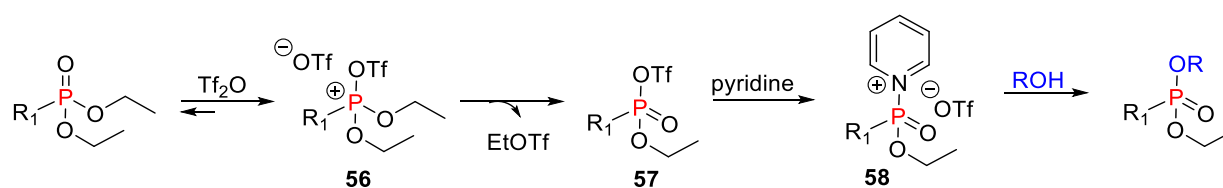


Schéma 38 : Mécanisme de la réaction d'arylation/alkylation des phosphonates

En remplaçant la pyridine par le chlorure de tétraéthylammonium, l'équipe de Maulide⁵⁰ a réussi à étendre la gamme de nucléophiles utilisés dans la réaction d'arylation/alkylation des phosphonates (Schéma 39). Dans ce cas, l'intermédiaire formé de façon transitoire est un chlorure de phosphoryle.

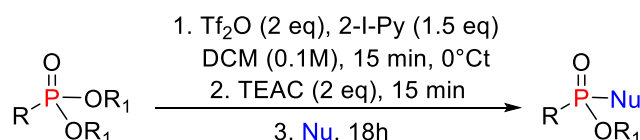


Schéma 39 : Réaction d'arylation/alkylation des phosphonates en présence de chlorure de tétraéthylammonium

Cette variante de la réaction a ainsi permis l'introduction de nucléophiles déprotonés variés (alcools aliphatiques et aromatiques, thiols aliphatiques et aromatiques, amines, sulfonamides et alcynes terminaux) conduisant aux dérivés de types phosphonates mixtes, phosphothionates, phosphoramidates et phosphinates.

I. 1. 2. 2. 2. 3. Phosphénium obtenu à partir de (thio)phosphates

Les phosphates constituent une autre classe importante de composés organophosphorés pentavalents. Dans la continuité de leurs travaux et dans le but de montrer la possibilité d'effectuer l'activation électrophile sur d'autres espèces phosphorées, l'équipe de Kang a repris les conditions utilisées avec le phosphonate et a réussi à étendre leur réaction d'arylation/alkylation sur des dérivés de types phosphates et thiophosphates (Schéma 40).^{51,52} A noter que le mécanisme de la réaction est similaire à celui décrit avec les phosphonates impliquant l'intermédiaire réactif de type pyridinium phosphoryle.

⁵⁰ Adler, P.; Pons, A.; Li, J.; Heider, J.; Brutiu, B. R.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13330–13334.

⁵¹ Huang, H.; Ash, J.; Kang, J. Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4938–4941.

⁵² Ash, J.; Huang, H.; Kang, J. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3812–3818.

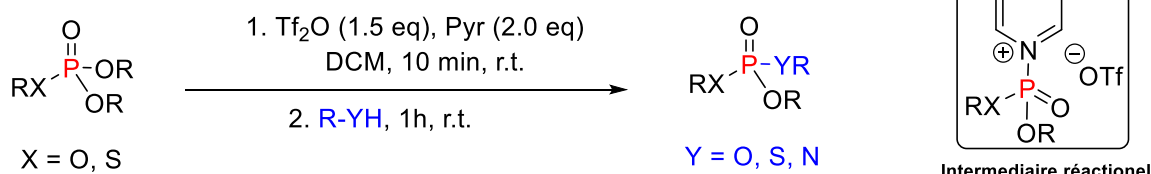


Schéma 40 : Réaction d'arylation/alkylation de phosphate et thiophosphate

Comme nous l'avons vu dans cette partie, les cations phosphéniums présentent une forte réactivité. Bien que leur utilisation pour l'incorporation des motifs phosphorés ait commencé à attirer l'attention de la communauté scientifique, un grand potentiel synthétique reste encore à explorer. Récemment, les espèces phosphéniums sont entrées dans le domaine de la catalyse et des phosphéniums transitoires⁵³ ont été évalués comme espèces catalytiques pour la réduction des carbonyles en présence de silanes.

I. 1. 3. Activation sous forme d'un phosphonium :

I. 1. 3. 1. Introduction :

Les ions phosphoniums sont des espèces cationiques phosphorées tétracoordinées P(V) de type PR_4^+ . La plupart des synthèses des ions phosphoniums exploitent les propriétés nucléophiles de la paire d'électron non-liante d'électrons des phosphines correspondantes, pour créer de nouvelles liaisons avec une variété d'espèces électrophiles. En particulier, l'introduction directe de groupes alkyles sur les phosphines tertiaires à l'aide d'halogénures d'alkyle (Cl, Br, I) ou des sulfonates (Ms, Ts, Tf) en tant que partenaires électrophiles, a été largement exploitée au fil des années. Les phosphoniums ont été utilisés dans plusieurs réactions chimiques classiques telles que la fameuse réaction de Wittig qui met en jeu un ylure (formé par déprotonation en α d'un phosphonium) et un carbonyle pour créer une nouvelle liaison double C-C.

La quaternarisation de phosphine en phosphonium change la réactivité de l'espèce phosphorée en la rendant une espèce hautement électrophile. Comme nous allons voir dans la suite, ce caractère électrophile a été largement étudié et surtout en reposant sur le principe d'activation sous forme de phosphonium.

⁵³ Gasperini, D.; Neale, S. E.; Mahon, M. F.; Macgregor, S. A.; Webster, R. L. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5452–5462.

I. 1. 3. 2. Réactivité des cations phosphoniums

I. 1. 3. 2. 1. Phosphonium obtenu à partir d'oxydes de phosphine

Une voie d'accès aux phosphines tertiaires est la réduction de l'oxyde de phosphine correspondant. L'activation de cet oxyde par un électrophile pourrait augmenter l'électrophilie du phosphore et rendre sa réduction plus facile. Cette stratégie a été utilisée par l'équipe de Sivaramakrishna⁵⁴ pour réduire des oxydes de phosphines aliphatiques et aromatiques. En effet, l'équipe a montré qu'en présence d'un hydrazide et de dichlorométhylsilane, l'oxyde de trioctylphosphine **59** peut être réduit en sa forme phosphine libre **60** avec un bon rendement (Schéma 41).

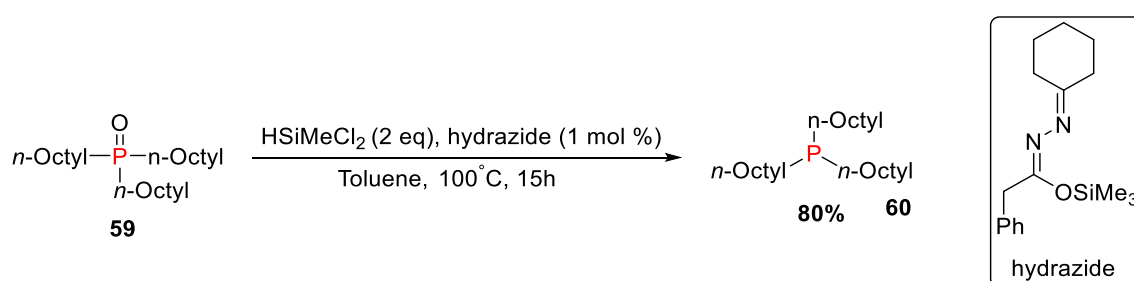


Schéma 41 : Réduction de l'oxyde de trioctylphosphine

Dans cette réaction, l'activation de la liaison P=O est assurée par un complexe silylé **62**, formé in situ par réaction du chlorosilane sur l'hydrazide **61**. Le groupement silyloxyphosphonium **63** résultant est alors déplacé par l'hydrure (SN intramoléculaire) pour donner le protio-phosphonium **64** qui, une fois déprotoné libère la phosphine tertiaire libre **60**.

⁵⁴ Janardan, S.; Anand, A. S. V.; Suman, P.; Lone, M. Y.; Jha, P. C.; Rao, C. V. S. B.; Sivaramakrishna, A. *Silicon* **2021**, 13, 2881–2893.

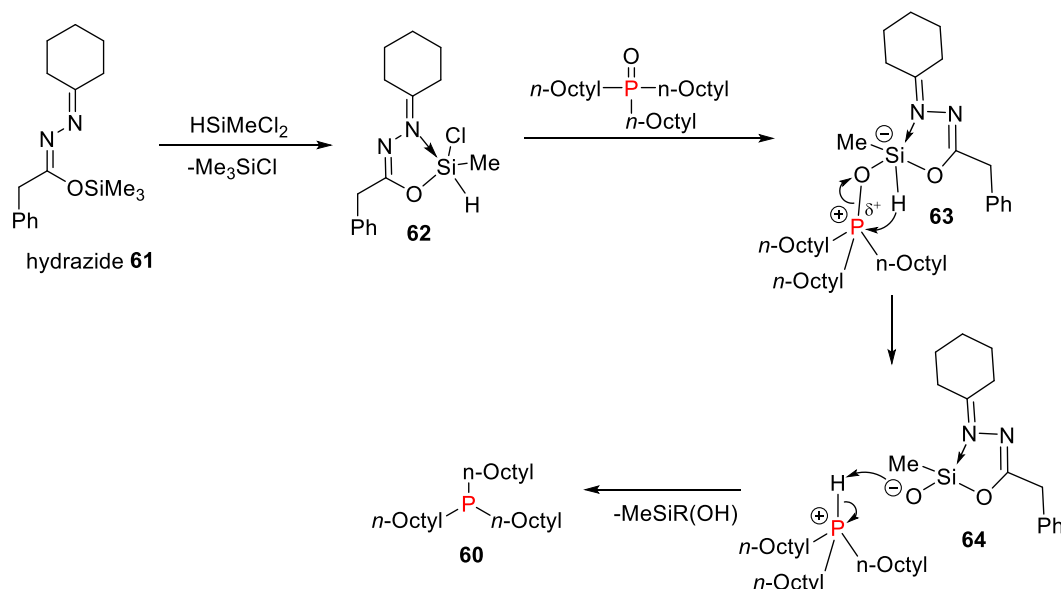
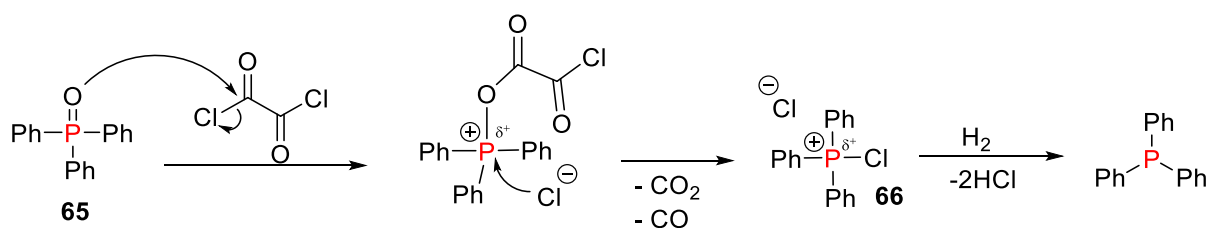


Schéma 42 : Mécanisme de la réduction de l'oxyde de trioctylphosphine

De son côté, l'équipe de Grimme⁵⁵ a étudié par des calculs DFT, le mécanisme de la réduction de l'oxyde de triphénylphosphine **65** en présence d' H_2 comme source d'hydrure et d'un agent de chloration, le chlorure d'oxalyle $(\text{COCl})_2$, comme activateur électrophile (Schéma 43). Il a prouvé que la phosphine libre provient de la réduction du phosphonium intermédiaire **66** par le H_2 qui s'accompagne de l'élimination de HCl dans le milieu.

Schéma 43 : Réduction de l'oxyde de triphénylphosphine en présence d'un agent de chloration et de H_2

Il est important de souligner que si ces réactions ont été traitées indépendamment de l'activation des oxydes de phosphines par Tf_2O (cf I. 1. 2. 2.), le principe d'activation est similaire puisqu'il repose à chaque fois sur l'addition de l'oxygène sur un agent d'activation (Tf_2O , complexe silylé dérivé de l'hydrazide, COCl_2). C'est la nature de l'espèce électrophile qui est différente, ici ce sont des phosphoniums.

I. 1. 3. 2. 2. Phosphonium obtenu à partir d'un phosphirane

I. 1. 3. 2. 2. 1. Introduction

⁵⁵ Zhu, H.; Qu, Z.-W.; Grimme, S. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 4670–4672.

Dans la suite de cette partie du chapitre, nous allons présenter les travaux décrivant une activation électrophile d'une phosphine cyclique à trois chaînons ainsi que la réactivité des espèces ainsi formées. Ceci représente le corps des travaux développés au sein du laboratoire URCOM, dans lequel ma thèse se déroule.

Une phosphine cyclique à trois chaînons (phosphirane) représente l'équivalent phosphoré des oxiranes et aziridines. Le doublet du phosphore étant toujours présent, il peut accepter des électrons pour former un cation phosphiranium, qui adopte alors un comportement électrophile. Cette étape de quaternarisation du phosphirane en phosphiranium peut être considérée comme une activation électrophile et modifie la réactivité du cycle. C'est précisément sur ce mode d'activation électrophile que notre équipe a misé pour promouvoir l'ouverture C-centrée de ces espèces par des nucléophiles, qui donne un accès direct à des phosphines β -fonctionnalisées.

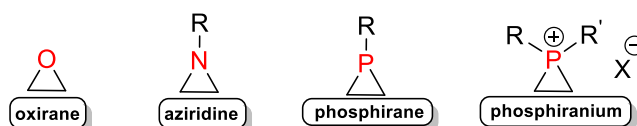


Figure 7 : hétérocycles à trois chaînons

I. 1. 3. 2. 2. 2. Phosphiraniums dans la littérature

Les phosphiraniums sont des espèces souvent instables en raison, principalement, de leur forte tension de cycle. Initialement, leurs formations ont été proposées comme intermédiaires réactionnels dans certains mécanismes. En 1975, l'équipe de Crews⁵⁶ a postulé le passage par ces espèces cationiques pour expliquer le mécanisme de la réaction de formation de l'acide phosphinique par addition de la dichlorophénylphosphine sur le 2,3-diméthyl-2-butène en présence de chlorure d'aluminium (Schéma 44).

⁵⁶ Crews, P. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1170-1173

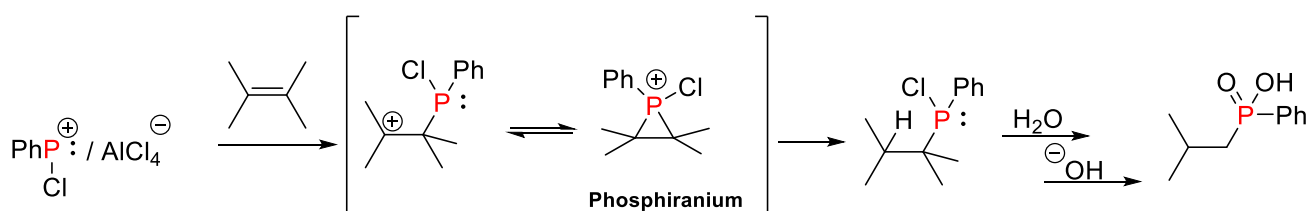


Schéma 44 : Réaction entre la dichlorophénylphosphine et le 2,3-diméthyl-2-butène en présence de chlorure d'aluminium

L'équipe de Lawrence⁵⁷ quant à elle avait également suggéré aussi la formation de ces ions phosphiraniums comme intermédiaires réactionnels dans leurs travaux sur la synthèse d'alcènes à partir de β -hydroxyphosphines, en présence de trichlorure de phosphore et de triéthylamine. Pour rationaliser la stéréosélectivité trans observée, ils postulent que la réaction se déroule via la formation d'un sel de phosphiranium intermédiaire **67**, formé par déplacement intramoléculaire du groupement oxyphosphore généré *in situ* par réaction du PCl₃ sur le groupement hydroxy. L'addition de la triéthylamine sur le phosphore entraîne alors son extrusion et conduit à la formation des alcènes de configuration *E*. Afin de vérifier la validité de cette hypothèse, ils ont argumenté que si la réaction se déroule effectivement via la formation d'un ion phosphiranium intermédiaire, alors toute autre méthode de formation de ce dernier pourrait être une voie d'accès potentielle vers les alcènes. Ils ont alors choisi de construire le cycle à trois chaînons par une autre voie qui forme la liaison carbone-carbone du cycle en fin de synthèse. Cette approche a été testée à partir d'un dibenzyl phosphonium **68**. Après introduction d'un atome de brome sur l'une des positions benzyliques, ce dernier est déplacé par l'ylure obtenu par déprotonation de l'autre position benzylique. Comme dans leur première stratégie, l'alcène *E* est obtenu en fin de la réaction.

⁵⁷ Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5903–5906.

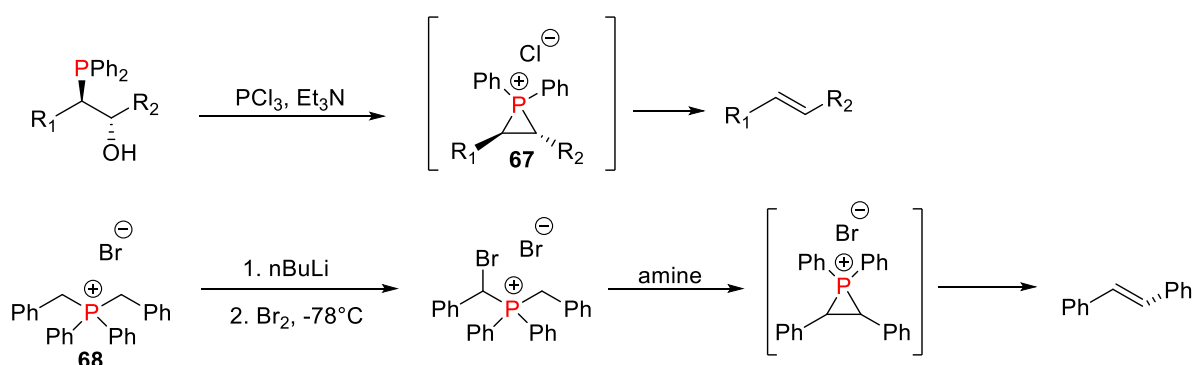


Schéma 45 : Phosphiraniums comme intermédiaires réactionnels dans la synthèse d'alcènes

Plus récemment, l'équipe d'Erker⁵⁸ a décrit un mécanisme de formation de cyclopropane **71**, à partir d'éther silylés dérivés de β-hydroxyphosphines allyliques **69**, dans lequel ils mettent en évidence l'intervention d'un phosphiranium intermédiaire **70** par RMN ³¹P ($\delta = -117,5$ ppm).

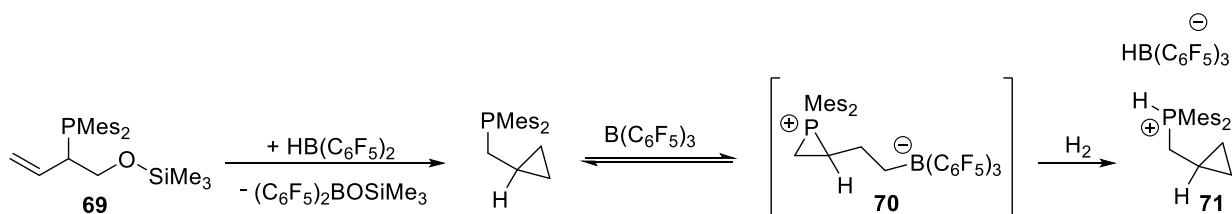


Schéma 46 : Phosphiranium comme intermédiaire réactionnel dans la synthèse d'un cyclopropane

Si les travaux précédents constituent quelques exemples de formation des cations phosphiraniums d'une manière transitoire, d'autres équipes ont tenté la synthèse et l'isolement de ces ions à partir des phosphiranes correspondants. Le premier exemple de synthèse et d'isolement d'un ion phosphiranium a été décrit en 1995 par l'équipe de Hockless⁵⁹. En faisant réagir le 1-phénylphosphirane **72** avec le méthyltriflate, ils ont réussi à obtenir le 1-méthyl-1-phénylphosphiranium **73** avec 73% de rendement. Depuis, l'équipe de Higham⁶⁰ a décrit l'obtention de deux nouveaux ions phosphiraniums en utilisant la même voie de synthèse à partir du binaphtylphosphirane.

⁵⁸ Krupski, S.; Kehr, G.; Daniliuc, C. G.; Erker, G. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 2695–2697.

⁵⁹ Hockless, D. C. R.; McDonald, M. A.; Pabel, M.; Wild, S. B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 2, 257–258.

⁶⁰ Ficks, A.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Higham, L. J. *Organometallics* **2014**, 33, 6319–6329.

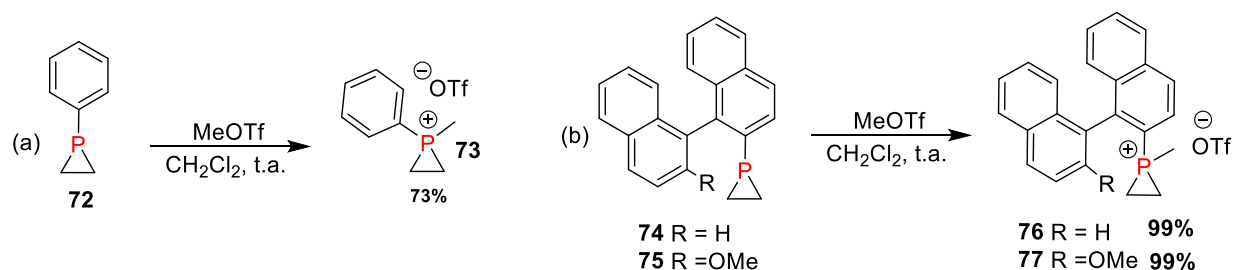


Schéma 47 : (a) Synthèse du 1-méthyl-1-phénylphosphiranium . (b) synthèse de 1-méthyl-1-binaphtylphosphiranium

A notre connaissance, ces deux travaux étaient les seuls à décrire la synthèse et l'isolement d'ions phosphiraniums, avant le début de nos travaux.

L'équipe de Hockless a également étudié la réactivité du 1-méthyl-1-phénylphosphiranium **73** en présence de trois nucléophiles oxygénés (eau, méthanol et éthanol). Dans les trois cas, seule l'attaque sur le phosphore suivie de l'ouverture de cycle a été observée et les produits de type oxyde de phosphine **78** ou alkoxyphosphoniums ouverts **79** ont été obtenus quantitativement.

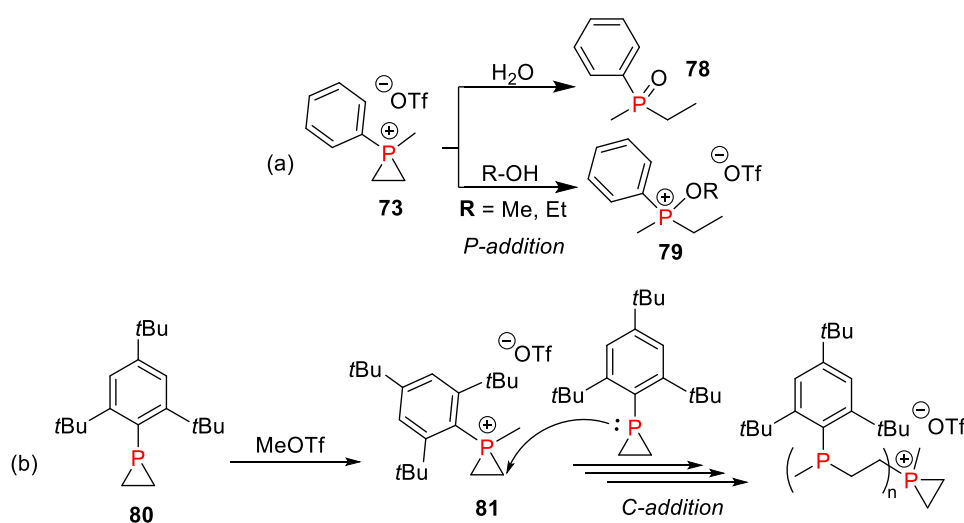


Schéma 48 : (a) Réaction entre le 1-méthyl-1-phénylphosphiranium et les alcools (b) polymérisation du 2,4,6-tritertbutylphénylphosphirane

Si l'étude de la réactivité des ions phosphiraniums isolés se limite aux travaux de Hockless, il est également important de mentionner les travaux de Kobayashi⁶¹ qui décrivent les premiers exemples d'ouverture C-centrée d'un phosphiranium formé *in situ*. L'équipe a

⁶¹ Kobayashi, S.; Kadokawa, J.-i., *Macromol. Rapid Commun.* **1994**, *15*, 567- 571.

étudié une réaction de polymérisation (de 6 à 25 motifs) du 2,4,6-tri-*tert*-butylphénylphosphiranium **81** formé *in situ* à partir du 2,4,6-tri-*tert*-butylphénylphosphirane **80**.

I. 1. 3. 2. 2. 3. Phosphiranium dans une réaction d'ouverture C-centrée (ROCC) (travaux de l'équipe)

I. 1. 3. 2. 2. 3. 1. Synthèse de phosphiranium

Malgré le peu de données reportées dans la littérature sur la réactivité de ces espèces cationiques, il ressort de ces études que deux sites électrophiles sont en compétition vis-à-vis d'une attaque par un réactif nucléophile, le phosphore cationique et les carbones du cycle. Quelques paramètres semblent pouvoir influencer sur cette compétition : la nature du nucléophile, sa dureté ou sa mollesse [l'attaque sur le phosphore semblant être favorisée dans le cas des nucléophiles durs, tels que les alcools ou les halogènes (Wild, Crews, Lawrence) et inversement dans le cas des nucléophiles plus mous (Kobayashi), l'encombrement stérique autour du phosphore pouvant assurer un rôle de protection stérique (Erker, Kobayashi)].

Armé de ces quelques informations, le laboratoire URCOM s'est lancé dans le développement de réactions d'ouvertures C-centrées des ions phosphiraniums et a pu développer un processus efficace d'ouverture intermoléculaire par des anilines primaires et secondaires. L'essentiel de ces travaux préliminaires et antérieurs à ma contribution, à la fois sur la synthèse des ions phosphiraniums et leurs ouvertures, est présenté ci-après.

Le travail initié par le Dr. Julien Gasnot (2014 – 2017) et poursuivi par le Dr. Clément Botella (2017-2020) a permis d'abord le développement d'une voie d'accès efficace pour la synthèse des ions phosphiraniums.³ A partir du mésitylphosphirane, qui présente un juste équilibre entre stabilité et réactivité et qui a été choisi comme phosphirane modèle, une série de phosphiraniums alkylés et arylés a été synthétisée.

En adaptant les conditions de quaternarisation décrites par Hockless⁵⁹, le 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium **83** peut être obtenu avec un rendement quantitatif. Comme les autres cycles tendus à trois chaînons, ce phosphiranium se caractérise par des déplacements

chimiques en RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P dans les champs forts, ainsi que par de grandes constantes de couplage $J_{\text{P-C}}$ et $J_{\text{P-H}}$. De plus, lorsqu'il est stocké à -20°C et en l'absence totale d'eau et d'air, celui-ci s'est avéré suffisamment stable pour être conservé sur de longues périodes (plusieurs mois).

Il est à noter qu'une variation du contre ion a également été considérée. Dans cette étude préliminaire, le changement d'agent alkylant est apparu comme la méthode la plus évidente, afin de s'affranchir d'une étape délicate de métathèse d'anions. Plusieurs agents alkylants ont été essayés (MeOMs, MeOTs, MeI, ou encore $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$) mais seul le sel de Meerwein Me_3OBF_4 a permis d'isoler l'ion phosphiranium P-Me correspondant. Ces premiers résultats soulignent l'importance d'utiliser des agents de quaternarisation fortement réactifs.

L'effort de diversification s'est ensuite poursuivi avec l'étude du 1-benzyl-1-mésitylphosphiranium et du 1-allyl-1-mésitylphosphiranium. La difficulté a été la formation des composés triflates qui se sont avérés instables à température ambiante. Pour contourner ce problème, les réactions de formation du triflate et de quaternarisation ont été réalisées dans le même pot, selon des conditions opératoires décrites par l'équipe de Corey,⁶² en veillant de ne pas dépasser une température de -30°C . Contrairement au benzyl- et allyl triflate, les triflates dérivés des méthylènes esters ont été préparés et ont pu être isolés avant d'être ajoutés sur le phosphirane modèle pour obtenir les phosphiraniums alkylés correspondants. La quaternarisation par ces triflates a été réalisée dans l'acétonitrile à t.a. pendant 24h, soulignant la faible nucléophilie des phosphiranes. L'accès à des diarylphosphiraniums a également été étudié. En reprenant les conditions utilisées par Kondo⁶³, l'arylation électrophile du phosphiranium modèle a pu être réalisée dans des conditions relativement drastiques dérivés diaryliodonium, en présence d'une catalyse au cuivre (I), fournissant deux nouveaux phosphiraniums P-aryl.

⁶² Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5675–5678.

⁶³ Hanamoto, T.; Kiguchi, Y.; Shindo, K.; Matsuoka, M.; Kondo, M. *Chem. Comm.* **1999**, 2, 151–152.

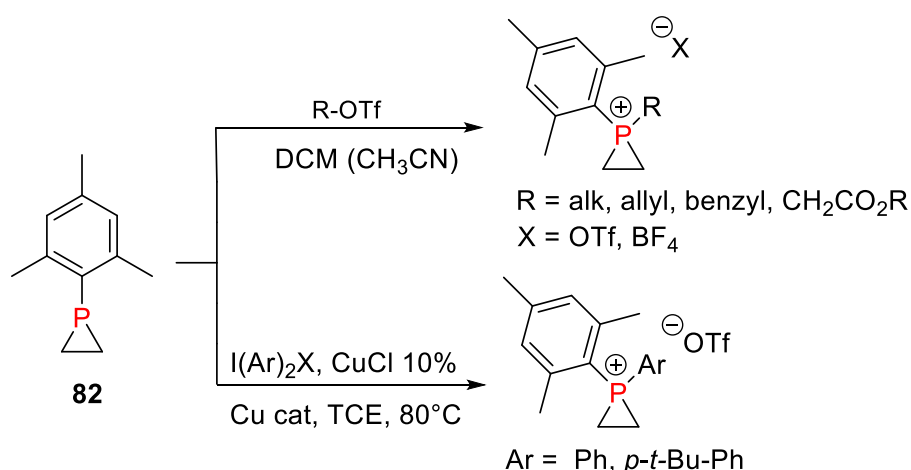


Schéma 49 : Synthèse de phosphiranium par alkylation ou arylation

I. 1. 3. 2. 2. 3. 2. Réactivité des phosphiraniums vis-à-vis des nucléophiles

L'étude de l'ouverture par un nucléophile a d'abord été conduite sur le 1-mésityl-1-méthylphosphiranium modèle **83**. En effet, ce dernier présente les mêmes atouts que le 1-mésitylphosphirane précurseur **82** : une facilité d'accès d'une part, et une stabilité suffisante pour être manipulé sans craindre une dégradation trop rapide, d'autre part.

Comme évoqué précédemment, les phosphiraniums possèdent deux sites réactionnels concurrents pouvant réagir avec un nucléophile. Le Schéma 50 ci-dessous illustre les différents produits pouvant potentiellement être formés par réaction du 1-mésityl-1-méthylphosphiranium **83** avec un nucléophile. Une attaque sur l'un des carbones du cycle, comme attendu, conduit à la formation d'une phosphine ouverte β -fonctionnalisée **84** (réaction visée). Une attaque sur le phosphore évolue, quant à elle, vers la formation de phosphines oxydées ouvertes, résultant d'un échange entre le nucléophile porté par le phosphore et l'eau présente dans le milieu réactionnel. L'oxyde de phosphine **86** résulte directement du produit de l'ouverture P-centrée et l'oxyde de phosphine **87** est formé par élimination d'éthylène.

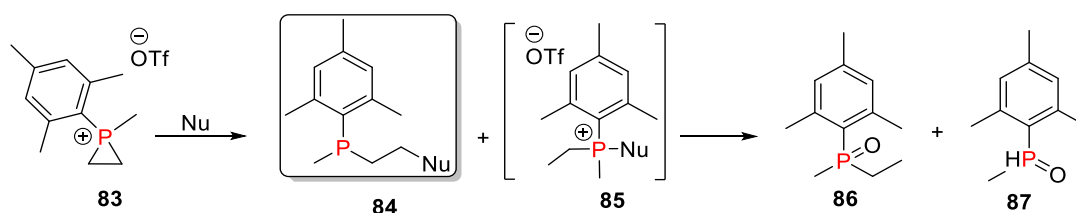


Schéma 50 : Composés pouvant être obtenus lors de la réaction du phosphiranium et d'un nucléophile

Après plusieurs essais d'ouverture en présence d'un grand nombre de nucléophiles, l'aniline^{3a} s'est révélée être le seul composé capable de réaliser l'ouverture C-centrée, et ce, avec une très bonne sélectivité (aucun composé provenant d'une attaque sur le phosphore n'est observé dans le brut réactionnel) pour donner le produit ouvert **89** avec 84% de rendement après 16h de réaction à 50°C. Il est important de souligner que la réaction d'ouverture C-centrée avec l'aniline ne conduit pas directement à la β -amino phosphine ouverte mais au protio-phosphonium intermédiaire **88** (Schéma 51). Le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel, montre en effet un signal large à -20 ppm. Cette forme laisse penser qu'un équilibre entre le protio-phosphonium et le protio-ammonium est possible. En revanche, la présence de cet intermédiaire ammonium n'a jamais pu être mise en évidence. Cela souligne, dans la réaction d'ouverture avec un nucléophile protique, l'importance de la basicité de ce dernier (et donc son pKa). Une rapide filtration du brut réactionnel est réalisée sur alumine basique en fin de réaction pour libérer le composé attendu, qui donne un signal bien résolu en RMN ³¹P à -49 ppm.

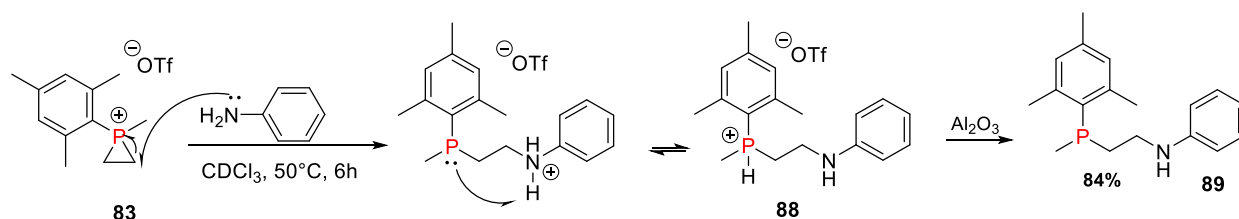


Schéma 51 : Mécanisme postulé de la réaction d'ouverture du 1-mésityl-1-méthylphosphiranium par l'aniline

L'équipe a essayé ensuite d'étendre cette réactivité aux autres phosphiraniums synthétisés. Le Schéma 52 ci-dessous regroupe quelques exemples de diversification de la réaction d'ouverture C-centrée par des dérivés d'aniline. L'ouverture du 1-mésityl-1-méthylphosphiranium modèle a été réalisée par des anilines primaire ou secondaire, encombrées, électroniquement enrichies ou appauvries en électron pour donner les produits ouverts avec des rendements plutôt acceptables. Dans tous les cas, un chauffage à 50°C a été nécessaire pour obtenir une conversion complète du phosphiranium. L'étude de la réaction a montré que la cinétique et la sélectivité de l'ouverture sont influencées par la nature des dérivés d'aniline utilisés. Les anilines secondaires ou primaires plus encombrées

que l'aniline ont tendance à être moins réactives, nécessitant des temps de réaction plus longs, mais donnent une meilleure sélectivité sur le carbone.

En remplaçant le méthyle par un allyl ou un benzyl, la réaction d'ouverture par l'aniline se produit à température ambiante pour donner les produits ouverts avec des bons rendements, montrant que ces deux espèces sont plus réactives que le phosphiranium méthyle. Une réactivité encore plus grande a été observée dans le cas où le phosphirane est quaternarisé par un aryl. Les phosphiraniums quaternarisés par un groupement méthylène ester, quant à eux, ont également montré une réactivité intéressante, mais avec une baisse significative d'efficacité.

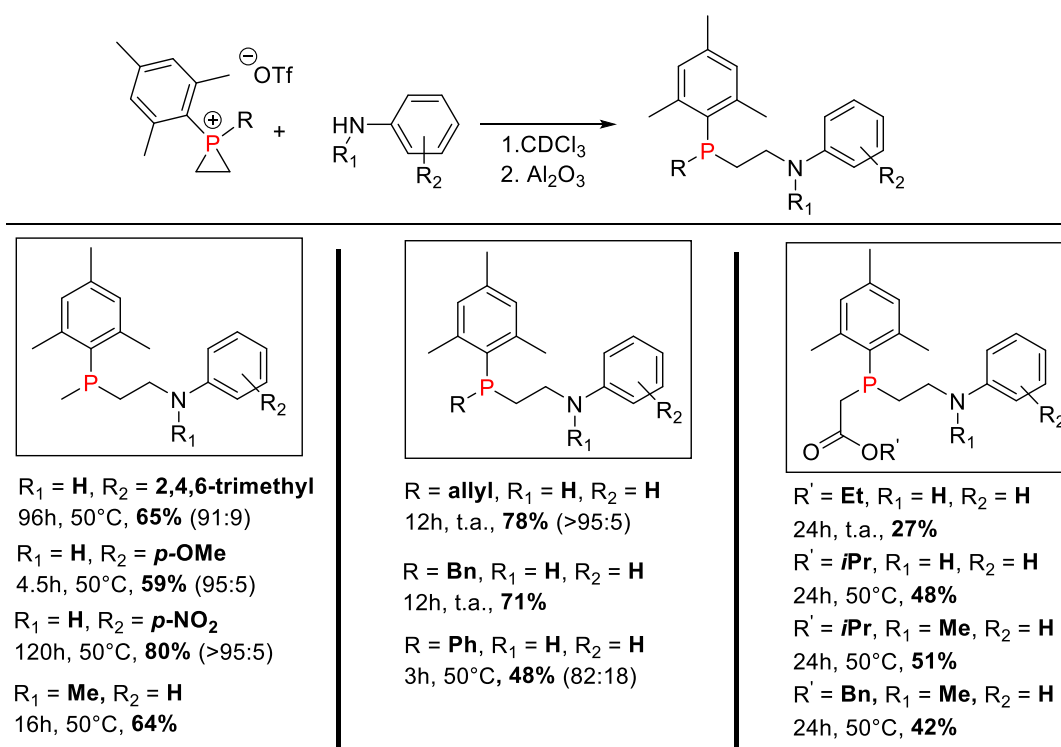


Schéma 52 : Exemplification de la réaction d'ouverture C-centrée du mesitylphosphiranium

La partie précédente de mon chapitre bibliographique représente une liste non exhaustive - mais néanmoins représentative - des principaux modes d'activations électrophiles des dérivés phosphorés permettant de réaliser des réactions avec des nucléophiles relativement faibles. Ainsi, nous avons vu que l'activation peut se faire sous forme de phosphinidènes, de phosphéniums ou même de phosphoniums pour permettre l'introduction efficace de motifs phosphorés au sein de molécules de structures très variées.

I. 2. Apport du fluor sur la réactivité d'espèces phosphorées électrophiles en catalyse

La catalyse des réactions chimiques a pendant longtemps exclusivement mis en jeu des catalyseurs métalliques (complexes de métaux de transition ou métaux lourds). Afin de minimiser le coût environnemental et économique, beaucoup d'efforts se sont orientés ces dernières années sur le développement de catalyseurs à base de métaux plus abondants ou de catalyseurs non métalliques (organocatalyse). Dans ce contexte, et bien que généralement moins étudiée, l'utilisation de catalyseurs à base des éléments principaux, avec entre autres les composés phosphorés, a commencé à recueillir de plus en plus d'attention au cours de la dernière décennie.

Comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre, la deuxième partie de cette étude bibliographique sera consacrée aux travaux récents décrivant l'utilisation d'espèces phosphorées, portant des groupements fluorés, comme catalyseurs. Un regard préliminaire et général sur ce sujet dans la littérature montre que cette stratégie a été largement utilisée pour modifier les propriétés et le comportement des composés organophosphorés. S'il existe beaucoup d'exemples de réactions mettant à profit l'utilisation de phosphines fluorées, comme ligands de métaux de transition, nous avons fait le choix ici d'étudier l'apport du fluor sur la réactivité d'espèces organophosphorées électrophiles. En effet, les chimistes organiciens ont tiré profit de l'augmentation du caractère électrophile induite par l'introduction d'atomes de fluor ou de groupements fluorés sur le phosphore, pour évaluer le potentiel de ces espèces comme organocatalyseurs (notamment acides de Brønsted, catalyseurs de transfert de phase ou acides de Lewis). Rappelons qu'une grande partie de mon objectif de travail est d'évaluer l'apport d'une activation électrophile des phosphiranes reposant sur l'introduction de groupements perfluorés dans la perspective d'exacerber la réactivité des phosphiraniums, pour notamment permettre l'élargissement de la gamme de nucléophiles utilisables, et notamment faciliter l'ouverture par des nucléophiles trop faibles pour ouvrir nos phosphiraniums de première génération.

I. 2. 1. Phosponiums dans la catalyse

I. 2. 1. 1. En tant qu'acide de Brønsted

Les acides de Brønsted représentent une classe importante d'organocatalyseurs en chimie organique. Au sein de la famille des composés organophosphorés, ce sont indéniablement les acides phosphoriques et leurs dérivés qui constituent la classe d'acides de Brønsted la plus représentée. En comparaison, l'utilisation de phosphoniums en tant que catalyseurs acides de Brønsted est peu décrite dans la littérature. Pourtant, cette classe de composés peut être considérée comme des acides de Brønsted potentiels, du fait de l'acidité accrue du proton en α du phosphore cationique. En 1999, l'équipe de Hon⁶⁴ a publié un des premiers travaux sur l'utilisation de phosphoniums comme acides de Brønsted. Ils ont réussi à catalyser la réaction de protection et de déprotection des alcools (primaires, secondaires, tertiaires et phénoliques) sous forme de R-OTHP, R-OTHF et R-OEE, en présence de 0,1 équivalent de bromure d'acétyl triphénylphosphonium (ATPB) (Schéma 53, a). En utilisant ce phosphonium, ils ont également réussi à catalyser la réaction de cyclotrimérisation du 3-phénylpropanal pour donner le produit **90** (Schéma 53, b). Par contre, les auteurs n'ont pas justifié un intérêt particulier d'utiliser ce phosphonium plutôt qu'un acide plus classique (tel que APTS).

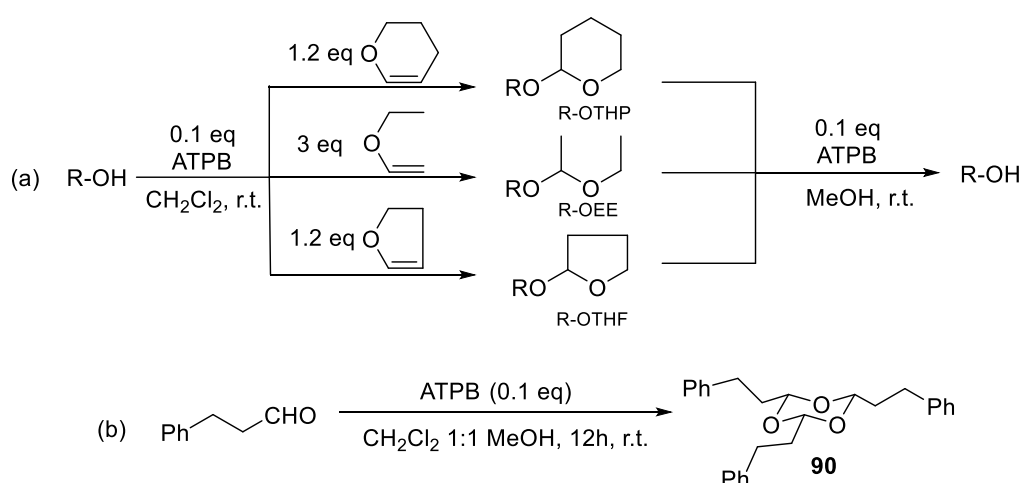


Schéma 53 : (a) Protection/déprotection des alcools en présence de bromure d'acétyl triphénylphosphonium. (b) Cyclotrimérisation de 3-phénylpropanal

⁶⁴ Hon, Y.-S.; Lee, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2389–2392.

Plus récemment, l'équipe de Chen⁶⁵ a réalisé la réaction de Friedel-Crafts entre une cétimine et un hétéroaryle (dérivé d'indole et d'aniline) en utilisant un phosphonium comme acide de Brønsted. Lorsqu'ils ont testé la réaction avec plusieurs phosphoniums synthétisés à partir de la triphénylphosphine, il a été montré que le phosphonium quaternarisé par un groupement perfluoré **91** donne la meilleure activité catalytique. Ceci peut être expliqué par l'augmentation du caractère acide du proton en α du phosphore. Les auteurs ont également testé une variante asymétrique de la réaction, en utilisant un phosphonium chiral, mais sans toutefois obtenir de stéréoinduction.

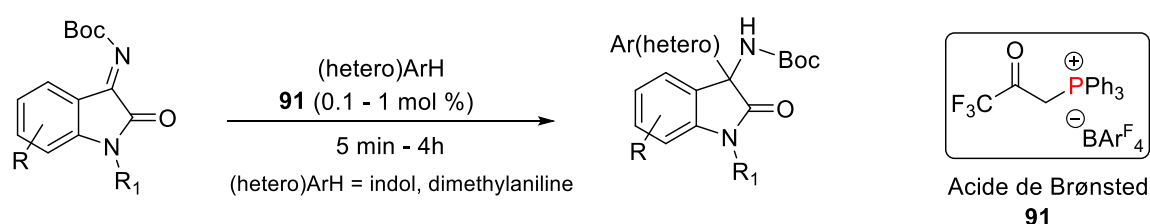


Schéma 54 : Réaction de Friedel-Crafts entre une cétimine et un hétéroaryle

I. 2. 1. 2. Phosphonium dans la catalyse par transfert de phase

Le principe de « catalyse par transfert de phase » (CTP) a été introduit par Starks⁶⁶ en 1971 pour expliquer l'effet bénéfique de l'utilisation des ions tétraalkylammoniums dans des réactions où les deux partenaires d'une réaction ne sont pas présents dans la même phase. En particulier, le principe de la CTP repose sur le transfert d'un réactif anionique en phase organique par formation d'une paire d'ions lipophiles avec un cation lipophile, le catalyseur de transfert de phase. Cette technique est applicable à une grande variété de réactions au cours desquelles des anions, organiques ou inorganiques, réagissent avec des substrats organiques.^{67,68} Bien que l'utilisation des oniums de type ammoniums ait été largement développée depuis des années, y compris en version chirale pour le développement de réactions asymétriques, l'utilisation de leurs équivalents phosphorés est moins abondante et plus récente.

⁶⁵ Chen, L.; ben-xian, X.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5733-5736.

⁶⁶ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195-199.

⁶⁷ Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1583-1585.

⁶⁸ Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives*; Chapman & Hall: New York, **1994**.

Dans les réactions se déroulant en conditions basiques, les sels de tétraalkylphosphonium quaternaires chiraux ont longtemps été exclus comme catalyseurs de transfert de phase, du fait de la formation facile des ylures correspondants. Le développement de nouveaux composés, plus stables en milieu basique, plus performants et plus sélectifs, permet aujourd'hui de positionner les phosphoniums en bonne place dans la catégorie des catalyseurs par transfert de charge.

Dans la suite, nous allons présenter quelques exemples de réactions employant des phosphoniums comme catalyseurs de transfert de phase, et nous décrirons quelques travaux qui montrent la supériorité catalytique des phosphoniums portant des groupes benzylperfluorés.

L'un des premiers travaux décrivant l'utilisation d'un phosphonium comme catalyseur de transfert de phase a été publié en 1998 par l'équipe de Manabe⁶⁹. La benzylation du 2-oxocyclopentanecarboxylate de *t*-butyle a été effectuée en utilisant comme catalyseur un tétra-aryl phosphonium **92** dont l'un des quatre noyaux phényle porte un groupement aryle 1,3-disubstitués par deux motifs mandelamides comme source de chiralité. D'après les auteurs, la réaction de benzylation de l'énolate intermédiaire se déroule dans « la poche » chirale du phosphonium (*via* l'établissement de liaisons H avec les motifs mandelamides). Bien que l'excès énantiomérique obtenu soit modeste, cette réaction constitue un des premiers exemples d'utilisation des phosphoniums chiraux, dans des réactions de CTP. Le produit racémique a été obtenu dans le cas où le phosphonium porte un seul groupement mandelamide, montrant l'importance de créer une sorte de cavité chirale, pour obtenir une induction asymétrique appréciable.

⁶⁹ Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5807–5810.

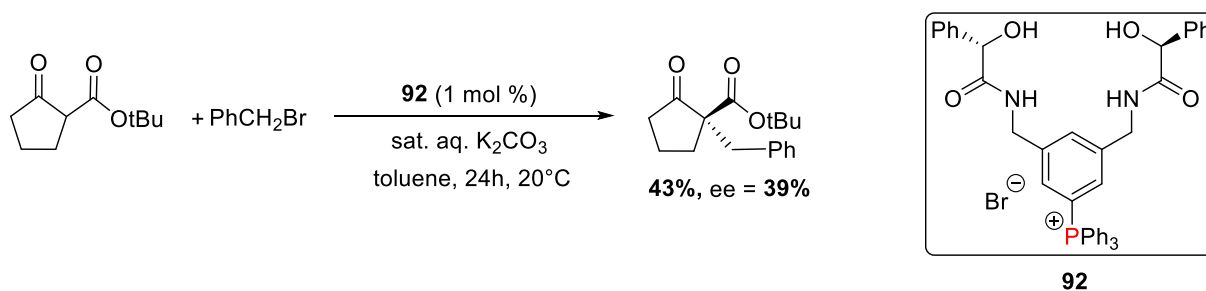


Schéma 55 : Réaction de benzylation du 2-oxocyclopentanecarboxylate de *t*-butyle par CTP

En 2008, l'équipe de Maruoka⁷⁰ a décrit un nouveau bromure de tétraalkylphosphonium quaternaire **93** possédant un squelette binaphtyl chiral catalysant l'amination asymétrique de céto esters cycliques et de dicétones, par le di-*tert*-butylazodicarboxylate. Il s'agit du premier exemple de catalyseur de type tétraalkylphosphonium, permettant de catalyser ce type de transformations et donner les produits d'addition avec une bonne efficacité et une énantiosélectivité satisfaisante.

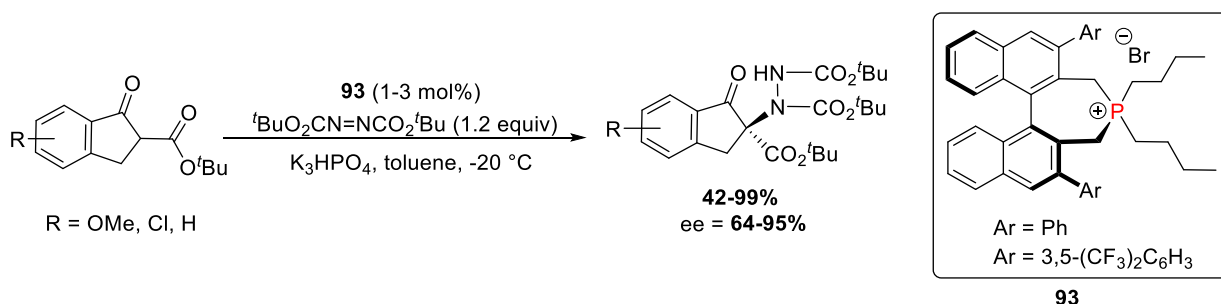


Schéma 56 : Amination de β -céto ester catalysée par un tétraalkylphosphonium chiral.

Au fil des années, l'équipe de Maruoka a modulé la structure des sels de binaphthylphosphonium dans l'optique d'améliorer leurs performances catalytiques. Ils ont montré dans un premier temps que l'efficacité et l'énantiosélectivité de la réaction d'addition de Michael du 3-aryloxindole sur l'acroléine peut être améliorée en introduisant un groupement hydroxyle sur le noyau binaphtyl, qui interagit avec l'électrophile. Dans ces catalyseurs phosphonium bifonctionnels, ce groupement hydroxyle a été remplacé dans une autre réaction par un groupement amide⁷¹ dont l'acidité peut être modulée en modifiant les substituants sur l'amide. Une autre réaction de type S_NAr entre le 3-aryloxindole et le 2,4-

⁷⁰ He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466–9468.

⁷¹ Shirakawa, S.; Tokuda, T.; Kasai, A.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3350–3353.

dinitrofluorobenzene⁷² a été également été développée, en utilisant un phosphonium binaphtyl portant un groupement urée comme substituant. La double activation du groupement nitro par l'établissement de deux liaisons hydrogène avec la fonction urée rigidifie l'état de transition, permettant de former les produits avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés. Notons que l'accès à ces différents phosphoniums a simplement été réalisé par alkylation de type S_N2 des binaphtyl phosphines par l'halogénure (souvent le bromure) de benzyle correspondant.

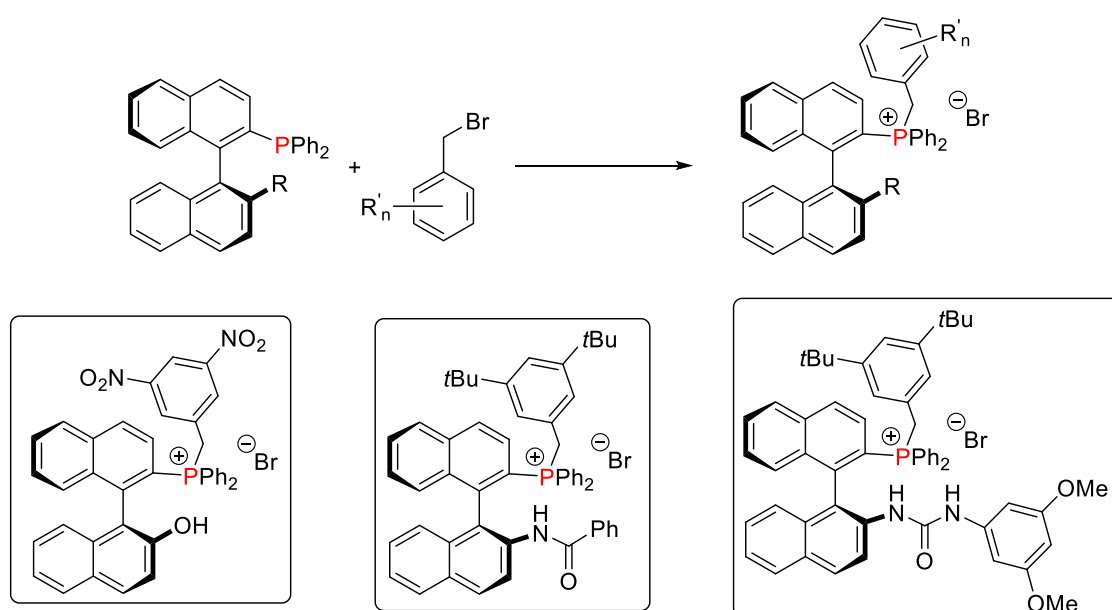


Schéma 57 : (a) Réaction d'alkylation de la phosphine en phosphonium. (b) Différents types de phosphoniums binaphtyles

Une autre équipe ayant largement contribué à cette chimie est l'équipe de Zhao. Ce groupe s'est inspirée des travaux antérieurs en catalyse PTC et a développé de nombreuses réactions mettant en jeu un catalyseur de transfert de charge de type phosphoniums. Dans ces travaux, les catalyseurs sont des phosphoniums dérivés d'acides aminés et de peptides. Ils ont été synthétisés à partir des acides aminés et peptides commerciaux et présentent une bifonctionnalité similaire aux dérivés binaphtyles de Maruoka mentionnés précédemment (possibilité de former une paire d'ion entre le P⁺ et un anion et une liaison hydrogène entre l'azote de l'amide et l'électrophile).

⁷² Shirakawa, S.; Koga, K.; Tokuda, T.; Yamamoto, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6220–6223.

La réaction de Strecker⁷³ entre une cétimine et le TMS-CN représente un bon exemple pour illustrer le bénéfice de l'introduction d'un groupement perfluoré branché sur le phosphore, notamment sur l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, une amélioration considérable de l'excès énantiomérique est obtenue lorsque le groupement 3,5-diCF₃-benzyle remplace le groupement benzyle sur le phosphore du catalyseur (*ee* = 54% avec le catalyseur benzylé vs *ee* = 90% avec le catalyseur 3,5-diCF₃-benzyle). Ce gain d'énantiosélectivité peut être rationalisé par un meilleur arrangement spatial, dû principalement à une augmentation du caractère acide du phosphore : une interaction plus forte peut s'établir entre le carbonyle de l'oxindole et le cation phosphoré dans ce cas, favorisant ainsi la formation d'un énantiomère de façon très majoritaire. L'équipe a montré aussi qu'en méthylant un des deux azotes de la fonction thiourée, l'énantiosélectivité de la réaction chute à 55%, prouvant de nouveau l'intérêt d'utiliser des catalyseurs de transfert de phase bifonctionnels, capables aussi d'établir des liaisons hydrogène coopératives à l'interaction coulombienne.

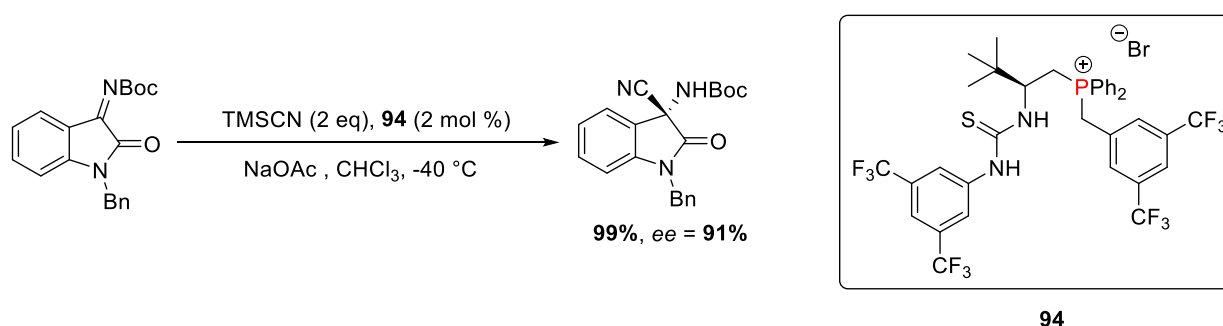


Schéma 58 : Réaction de Strecker entre une cétimine et le TMS-CN

Cette tendance à améliorer l'énantiosélectivité des transformations catalysées a été observée dans beaucoup de transformations faisant intervenir des phosphoniums quaternarisés par des systèmes benzyles perfluorés. Par exemple, au cours de l'optimisation de la réaction d'Aza-Darzens⁷⁴ entre un N-sulfonyl- α -cétimino ester et une cétone α -halogénée, l'équipe de Wang a également pu observer une augmentation significative de l'énantiosélectivité en changeant le groupement quaternarisant lié au phosphore : Alors que

⁷³ Wang, H.; Wang, K.; Ren, Y.; Li, N.; Tang, B.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1819–1824.

⁷⁴ Pan, J.; Wu, J.-H.; Zhang, H.; Ren, X.; Tan, J.-P.; Zhu, L.; Zhang, H.-S.; Jiang, C.; Wang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7425–7430.

le catalyseur phosphonium P-Me fournit le produit avec 48% d'excès énantiomérique, l'utilisation du catalyseur analogue P-3,5-diCF₃Bn permet de former l'adduit avec un excès énantiomérique de 72% (Schéma 59).

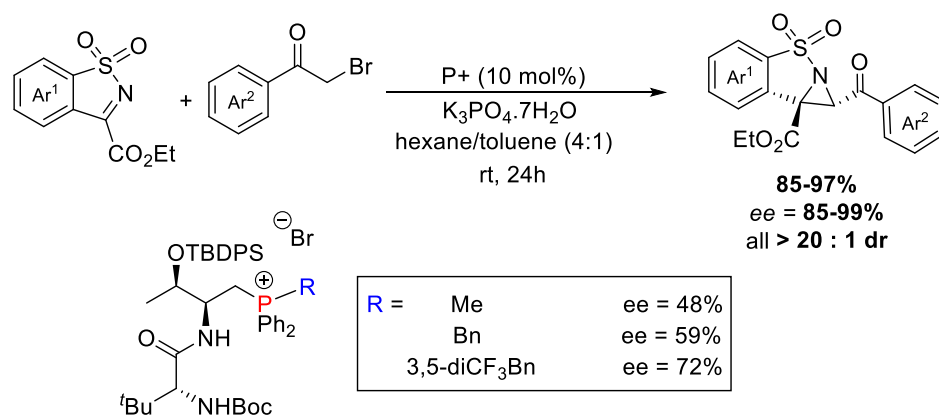


Schéma 59 : Réaction de type Aza-Darzens entre une N-sulfonyl- α -cétimino ester et une cétone α -halogénée

Une autre famille de phosphoniums, qui incorporent dans leur structure un motif dipeptide et un groupement carbamate susceptible de former trois liaisons hydrogènes, constitue la génération la plus sophistiquée de phosphoniums utilisés comme catalyseurs de transfert de phase. L'équipe de Zhao⁷⁵ a introduit ce type de catalyseur pour la première fois en 2015. Un an plus tard, une réaction⁷⁶ tandem Michael/Michael entre un malonate et une énone qui conduit à la formation de cyclopentanes substitués, a été développée. De nouveau, parmi tous les phosphoniums synthétisés, celui portant le groupement perfluoré 3,5-diCF₃benzyl s'est révélé être le plus énantiosélectif.

⁷⁵ Cao, D.; Zhang, J.; Wang, H.; Zhao, G. *Eur. J. Chem.* **2015**, 21, 9998–10002.

⁷⁶ Lu, Y.; Cao, D.; Zhang, J.; Wang, H.; Zou, G.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4141–4150.

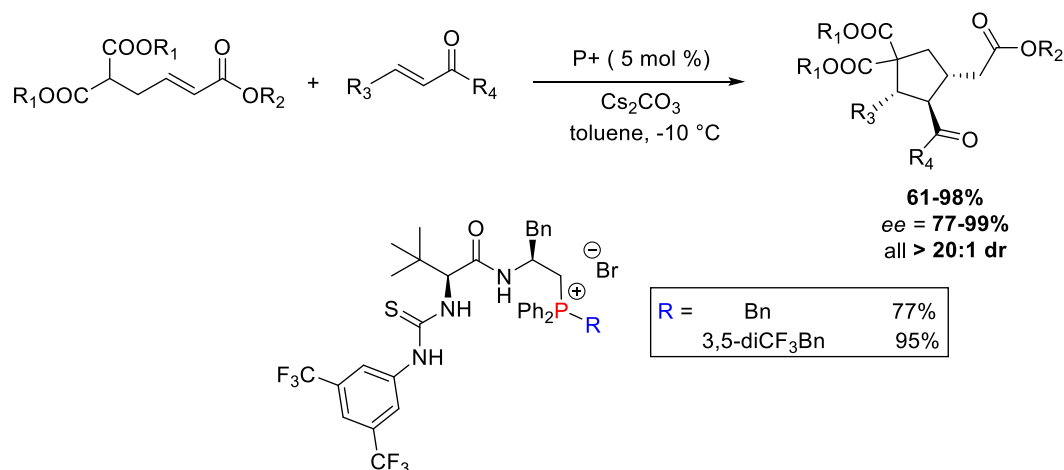


Schéma 60 : Réaction tandem Mickael/Mickael entre un malonate et une énone

A ces trois exemples de catalyse de transfert de phase peuvent s'ajouter de nombreuses autres réactions⁷⁷ où les auteurs se sont servis de ces groupements perfluorés pour optimiser la performance des catalyseurs et ainsi l'énantiosélectivité de la réaction.

Comme nous l'avons vu sur les exemples précédents, les phosphoniums bifonctionnels, portant ou non un groupement perfluoré, peuvent catalyser différents types de réactions énantiosélectives (Mannich, Mickael, Strecker et autres) par le biais d'une double activation (liaison hydrogène + interaction électrostatique entre P⁺ et nucléophile). Cette activation positionne les deux réactifs dans un état de transition favorable et permet d'induire la chiralité pendant la transformation.

Il est à noter que l'apport des groupements benzyl perfluorés ne se limite pas seulement aux phosphoniums, utilisés en CTP. En effet, si nous nous intéressons prioritairement dans ce manuscrit aux dérivés cationiques phosphorés, il n'est pas sans intérêt de montrer que ce type « d'activation électrophile » a également été utilisé avec des cations de type ammoniums⁷⁸ et 1,2,3-triazoliums.⁷⁹ A titre d'exemple, une réaction d'addition de thiophénols sur une imine mettant en jeu l'utilisation d'un ammonium comme catalyseur, a

⁷⁷ (a) Cao, D.; Fang, G.; Zhang, J.; Wang, H.; Zheng, C.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9973–9982. (b) Zhang, J.; Cao, D.; Wang, H.; Zheng, C.; Zhao, G.; Shang, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10558–10568.

⁷⁸ (a) Zhang, J.-X.; Wang, H.-Y.; Jin, Q.-W.; Zheng, C.-W.; Zhao, G.; Shang, Y.-J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4774–4777. (b) Du, T.; Li, Z.; Zheng, C.; Fang, G.; Yu, L.; Liu, J.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2018**, 74, 7485–7494. (c) Jin, Q.; Zheng, C.; Zhao, G.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4840–4850. (d) Tiffner, M.; Novacek, J.; Busillo, A.; Gratzner, K.; Massa, A.; Waser, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 78941–78949.

⁷⁹ (a) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18706–18709. (b) Ohmatsu, K.; Hamajima, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8794–8797. (c) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Nakashima, T.; Ooi, T. *A Chem* **2016**, 1, 802–810.

été développé par l'équipe de Zhao⁸⁰. A l'instar des réactions décrites précédemment, la quaternarisation de l'azote par le groupement perfluoré permet d'améliorer l'énantiosélectivité du processus, par rapport à la quaternarisation par d'autres groupements, comme le benzyl notamment.

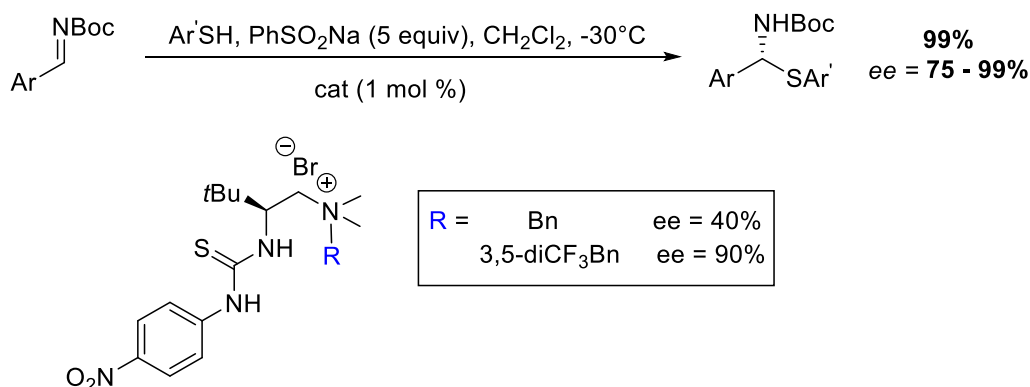


Schéma 61 : Réaction d'addition de thiophenols sur des imines

En 2012, l'équipe de Ooi a développé une réaction⁸¹ de type Mannich entre un anion α -cyano α -sulfonyle et une imine, basée sur l'utilisation d'un catalyseur de type 1,2,3-triazolium (Schéma 62). Au cours de leur étude, ils ont trouvé que le triazolium **95** portant le groupement perfluoré *p*-CF₃benzyle donne la meilleure énantiosélectivité, parmi toute une série de catalyseurs testés, démontrant une nouvelle fois l'influence positive de l'introduction de groupements perfluorés sur la réactivité des espèces cationiques.

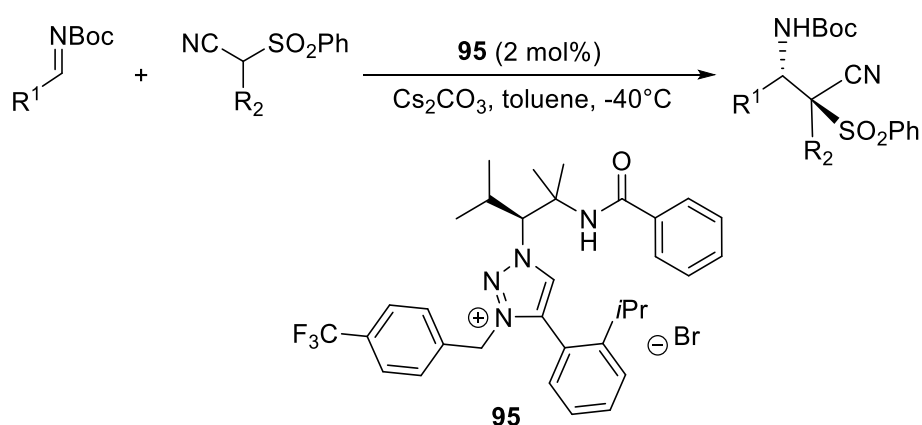


Schéma 62 : Réaction entre un anion α -cyano α -sulfonyle et une imine protégée

⁸⁰ Wang, H.-Y.; Zhang, J.-X.; Cao, D.-D.; Zhao, G. *ACS Catal.* **2013**, 3, 2218–2221.

⁸¹ Ohmatsu, K.; Goto, A.; Ooi, T. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 7913–7915.

I. 2. 2. Phosponiums perfluorés comme Acide de Lewis

Dans cette partie du chapitre bibliographique, nous allons discuter des travaux impliquant des espèces phosphorées électrophiles comme acides de Lewis. Bien que les premières études montrant la capacité acide de Lewis des dérivés phosphorés électrophiles aient été faites sur les phosphéniums⁸², nous avons choisi de focaliser notre recherche sur les espèces phosphoniums P(V) et surtout les travaux de Stephan dans lesquels des phosphoniums portant des groupements perfluorés déficitaires en électrons sont utilisés comme acides de Lewis dans plusieurs transformations.

Contrairement aux acides de Lewis souvent utilisés (borane, alane...) dont l'acidité de Lewis découle du caractère électronique insaturé (l'acidité de Lewis localisée sur l'orbitale p_z vacante), le caractère acide de Lewis des cations phosphoniums provient du niveau abaissé de l'orbitale σ^* opposée au groupement déficitaire en e^- . En 2006, l'équipe de Terada⁸³ a supporté cette proposition par des résultats expérimentaux convaincants, montrant que les cations alkoxyphosphonium dérivés du catéchol agissent comme catalyseurs acide de Lewis dans la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et des amides α,β -insaturés (Schéma 63).

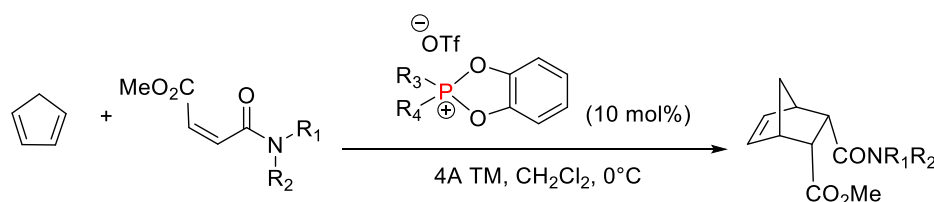


Schéma 63 : Réaction de Diels-Alder catalysée par un alkoxyphosphonium

En 2008, l'équipe de Gabbaï⁸⁴ a examiné l'impact de la proximité d'un phosphonium sur le caractère acide de Lewis d'un borane. Le phosphonium [1-(Mes₂B)-2-(MePh₂P)(C₆H₄)]⁺ **96** dans lequel le phosphore est en position *ortho* du borane a été synthétisé. L'équivalent *para*

⁸² (a) Volodarsky, S.; Dobrovetsky, R. *Chem. Comm.* **2018**, 54, 6931–6934. (b) Cowley, A. H.; Kemp, R. A. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 367–382. (c) Gudat, D.; Haghverdi, A.; Hupfer, H.; Nieger, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3414–3425. (e) Burck, S.; Gudat, D.; Nieger, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4801–4804. (f) Burford, N.; Ragogna, P. J.; Robertson, K. N.; Cameron, T. S.; Hardman, N. J.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 382–383. (g) Slattery, J. M.; Hussein, S. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 1808–1815.

⁸³ Terada, M.; Kouchi, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 401–409.

⁸⁴ Hudnall, T. W.; Kim, Y.-M.; Bebbington, M. W. P.; Bourissou, D.; Gabbaï, F. P. *J Am Chem Soc* **2008**, 130, 10890–10891.

a également été synthétisé et fluoré par le $[S(NMe_2)_3][SiMe_3F_2]$ formant le $[1-(Mes_2BF)-4-(MePh_2P)(C_6H_4)]$ **97**. Quand ces deux espèces sont mises en contact, le transfert quantitatif de fluor du composé *para* vers le composé *ortho* est observé montrant l'acidité accrue du bore dans le produit *ortho*. La structure RX du produit montre une interaction entre le fluor et le phosphore prouvant davantage le caractère électrophile accru du cation phosphonium.

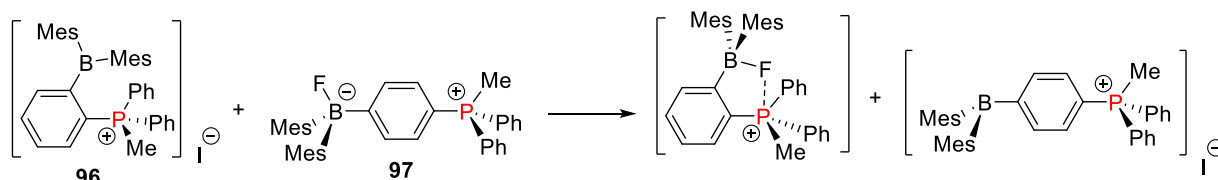


Schéma 64 : Transfert de l'ion fluorure vers le *o*-phosphonium borane

En se basant sur ces travaux ainsi que sur d'autres exemples pionniers d'utilisation de phosphoniums comme acides de Lewis,⁸⁵ l'équipe de Stephan a proposé une nouvelle approche basée sur la génération de catalyseurs phosphoniums acides de Lewis, par activation d'une phosphine appauvrie avec des fluorures. La séquence développée comprend une première étape de fluoration oxydante de la phosphine tertiaire, par le XeF_2 , suivie d'une abstraction d'un ion fluorure par le $B(C_6F_5)_3$ ou le TMSOTf qui forme le phosphonium correspondant. Il convient de noter que, comme mentionné précédemment, la présence d'un groupement attracteur C_6F_5 aide à diminuer le niveau de l'orbitale σ^* opposée à la liaison P-F, rendant l'interaction avec une base de Lewis plus favorable. La géométrie du phosphorane (intermédiaire P(V)) est bipyramidale trigonale tandis que celle du phosphonium est tétraédrique.

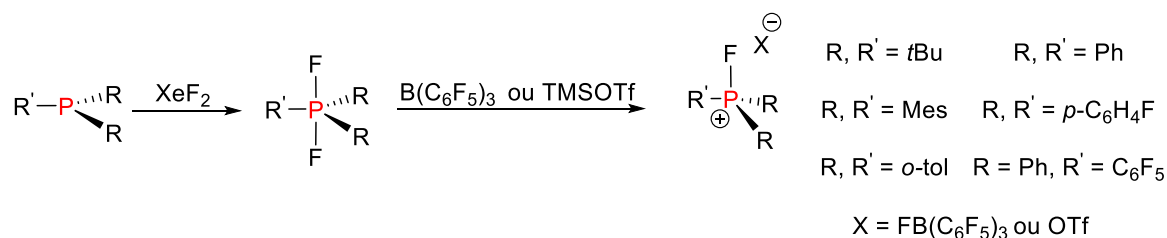


Schéma 65 : Synthèse du fluorophosphonium par abstraction d'un fluorure

⁸⁵(a) Córdoba, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6157–6159. (b) Wang, X.; Tian, S.-K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6010–6013. (c) Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1469–1481.

Dans le but de généraliser cette méthode de synthèse et afin d'établir une échelle d'acidité de Lewis, une série de phosphoniums portant différents groupements alkyles et aryles a été synthétisée (Schéma 65).⁸⁶ En utilisant une méthode de mesure de l'affinité de l'ion fluorure (FIA : Fluoride Ion Affinity) développée par Bartlett⁸⁷, un classement de ces phosphoniums a été fait. En toute logique, cette étude confirme que les groupements perfluorés sur le phosphore donnent les phosphoniums les plus acides et ceux les plus encombrés donnent des phosphoniums les moins acides. Expérimentalement, introduire deux groupements aromatiques perfluorés sur le phosphore rend le phosphonium tellement acide que l'abstraction du fluor par le $B(C_6F_5)_3$ n'est plus possible. Ainsi, des acides de Lewis plus forts de type $Al(C_6F_5)_3$ ou $[Et_3Si][B(C_6F_5)_4]$ sont dans ce cas nécessaires pour abstraire le fluor et ainsi activer l'espèce P-difluorée pour former le catalyseur phosphonium. L'ensemble de ces résultats montre de nouveau le fort impact des groupements perfluorés sur l'acidité et l'électrophilie du phosphore. Il a en outre été montré, par RMN 1H , qu'un excès de DMF ou de Et_3PO peut s'ajouter sur un phosphonium très acide de type $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ **98**. En revanche, lorsqu'un phosphonium moins acide est utilisé (*i.e.* si un C_6F_5 est remplacé par Ph), l'ajout de Et_3PO entraîne seulement l'oxydation du phosphonium.

Ces propriétés acides de Lewis ont encouragé l'équipe de Stephan à étudier la réactivité de ces phosphoniums perfluorés en catalyse. En 2013, ils ont reporté dans *Science*⁸⁸ le premier exemple d'une réaction d'hydrodéfluoration d'un fluoroalcane en utilisant un phosphonium perfluoré comme acide de Lewis.

Dans un premier temps, ils ont montré que le mélange d'une quantité équimolaire de phosphonium $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ **98** (généralisé par abstraction d'un fluorure du précurseur P-difluoré par un équivalent de $[Me_3Si(arene)][B(C_6F_5)_4]$) et Ph_3CF entraîne la migration du fluorure qui conduit aux produits $[(C_6F_5)_3PF_2]$ **99** et $[Ph_3C^+][B(C_6F_5)_4^-]$. Ce résultat les a encouragés à tester la réaction d'hydrodéfluoration en présence de triéthylsilane (Et_3SiH) comme source d'hydrure. Ainsi, En présence de 1 mol % du phosphonium

⁸⁶ Caputo, C. B.; Winkelhaus, D.; Dobrovetsky, R.; Hounjet, L. J.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12256–12264.

⁸⁷ Mallouk, T. E.; Rosenthal, G. L.; Mueller, G.; Brusasco, R.; Bartlett, N. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3167–3173.

⁸⁸ Caputo, C. B.; Hounjet, L. J.; Dobrovetsky, R.; Stephan, D. W. *Science* **2013**, 341, 1374–1377.

$[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ **98**, les réactions d'hydrodéfluorination du 1-fluoroadmantane, du 1-fluoropentane, du fluorocyclohexane et du α,α,α -trifluorotoluène ont été réalisées pour donner les alcanes correspondants (Schéma 66).. Il est intéressant de noter que l'hydrodéfluorination de l'octafluorotoluène produit seulement le pentafluorotoluène ($C_6F_5CH_3$) qui résulte de l'activation sélective des liaisons C-F du C_{sp^3} .

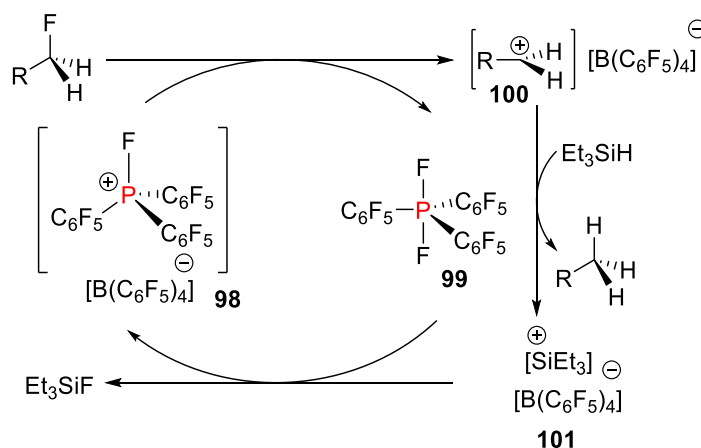


Schéma 66 : Mécanisme de la réaction de hydrodéfluorination d'un fluoroalkane

Sous l'influence de la FIA très élevée du sel du fluorophosphonium, Le mécanisme de la réaction démarre par une activation de la liaison C-F du fluoroalkane par le phosphonium **98** pour donner le phosphorane difluoré intermédiaire **99** et le carbocation **100**. De manière catalytique, ce carbocation est quenché par l'hydrosilane pour donner l'alcane correspondant et un ion silylium transitoire **101**, qui selon les auteurs abstrait l'ion fluorure du phosphorane (FIA $Me_3Si(arene)[B(C_6F_5)_4] = 952 \text{ kJ mol}^{-1} > \text{FIA } [(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4] = 777 \text{ kJ mol}^{-1}$) et régénère l'acide de Lewis. L'équipe de Stephan a développé ensuite une série de réactions dans lesquelles divers phosphoniums perfluorés ont été utilisés comme catalyseurs acides de Lewis. L'isomérisation du 1-hexène en 2-hexène a été réalisée en utilisant le $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ **98** comme catalyseur (Schéma 67). Cette fois ci une activation de la double liaison par le phosphonium formant un carbocation intermédiaire **102** a été proposée, suivie de la migration 1,3 du proton aboutissant au produit attendu sous la forme *trans* majoritairement. Ce nouveau mode d'activation témoigne de la polyvalence de ces sels de fluorophosphonium hautement électrophiles, illustrée par un caractère acide de Lewis qui peut s'exprimer de façon \square (activation des fluoroalcanes) ou \square (activation de liaisons C-C insaturées).

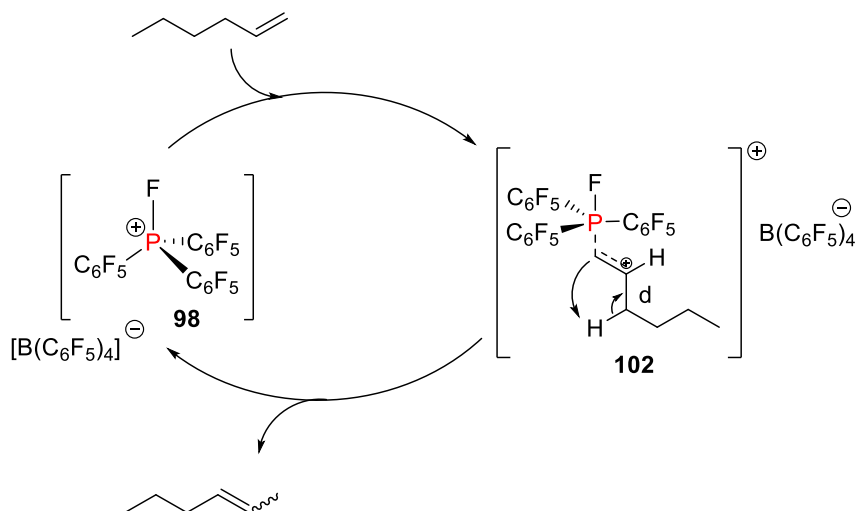


Schéma 67 : Mécanisme de la réaction d'isomérisation du 1-hexène

L'utilisation de l'isobutène comme substrat, en présence du fluorophosphonium $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ **98** donne le produit de la polymérisation. Ceci est favorisé par la formation du carbocation tertiaire stable. De son côté, l'utilisation du 1,1-diphényléthylène entraîne une dimérisation de type Friedel-Crafts du produit.

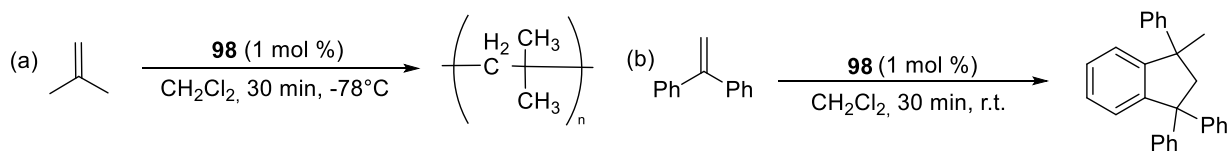


Schéma 68 : (a) Polymérisation de l'isobutène. (b) dimérisation du 1,1-diphényléthylène

Il a de plus été montré que ces phosphoniums perfluorés peuvent catalyser la réaction d'hydrosilylation des alcènes et des alcynes en présence de Et_3SiH .⁸⁹ Pour rationaliser ce processus, les auteurs proposent un troisième mode d'activation pour leur catalyseur : celui-ci interagit préférentiellement avec l'hydrosilane et provoque une activation du caractère électrophile du silicium ; l'addition de l'alcène (ou de l'alcyne) sur le l'atome de silicium ainsi activé **103** génère un carbocation **104** sur lequel l'hydrure est délivré en *anti*. La stabilité des cations fluorophosphonium tout au long du processus soutient l'idée que le silylium libre

⁸⁹ Pérez, M.; Hounjet, L. J.; Caputo, C. B.; Dobrovetsky, R.; Stephan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18308–18310.

n'est pas généré. Si tel était le cas, ce dernier entrainerait la dégradation du fluorophosphonium, pour produire une liaison Si-F particulièrement forte.

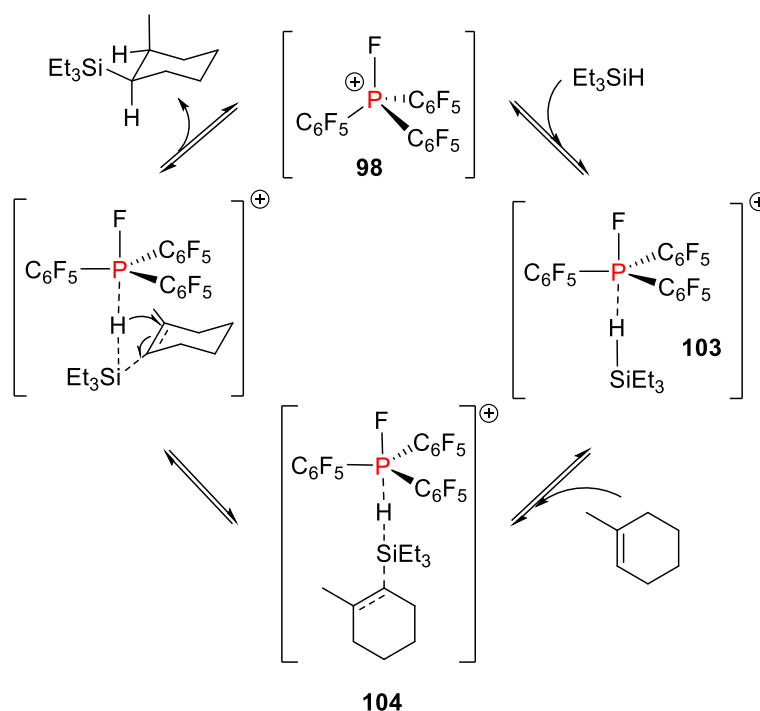


Schéma 69 : Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation d'un alcène

Cette réactivité a été extrapolée sur d'autres composés insaturés. Ainsi, l'hydrosilylation⁹⁰ des cétones, des imines et des nitriles a également été réalisée, en utilisant toujours le $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ **98** comme catalyseur acide de Lewis (Schéma 70). Il est important de souligner que dans le cas des imines, une aldimine portant un groupement *tert*-butyle sur l'azote est indispensable car un groupement moins encombré favorise une interaction donneur-accepteur entre l'azote et le phosphore empêchant ce dernier de jouer son rôle de catalyseur. Le mécanisme de la réaction est similaire à celui proposé précédemment pour l'hydrosilylation des alcènes : Après activation de la liaison Si-H par le phosphonium, l'hétéroatome s'additionne sur le silane activé pour former un carbocation intermédiaire, sur lequel est transféré l'hydrure.

⁹⁰ Pérez, M.; Qu, Z.-W.; Caputo, C. B.; Podgorny, V.; Hounjet, L. J.; Hansen, A.; Dobrovetsky, R.; Grimme, S.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6491–6500.

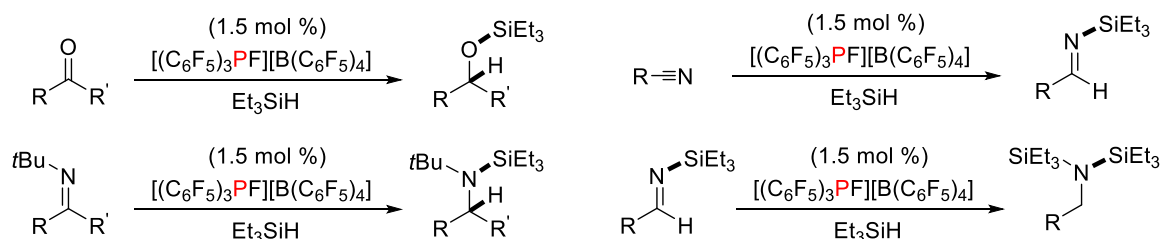


Schéma 70 : hydrosilylation des cétones, des imines et des nitriles

Une autre réaction développée par l'équipe de Stephan utilisant le $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ comme catalyseur acide de Lewis est la réaction de déhydrocouplage⁹¹ des silanes avec les anilines, les thiols, les alcools et les acides carboxyliques qui fournit les produits silylés résultant de la création d'une liaison E-Si et qui s'accompagne de la libération de H_2 . Comme précédemment, le mécanisme de la réaction met en jeu une activation de la liaison Si-H et l'attaque nucléophile de l'hétéroatome sur le silane activé. L'équipe a également étudié la possibilité de réduire une oléfine avec le dihydrogène libérée à la fin du déhydrocouplage (Schéma 71, b). Ainsi, un mélange équimolaire de $p\text{-Me}(C_6H_4)_2NH$, de Et_3SiH et de 1,1-diphényléthylène en présence du phosphonium **98** a donné le produit du déhydrocouplage et le 1,1-diphényléthane avec 66% et 99% de rendements respectivement. La réaction tolère plusieurs combinaisons de E-H et d'oléfines mono, di- ou tri-substituées. Il est important de souligner que cette réaction peut être considérée comme le premier exemple catalytique d'hydrogénation des oléfines induite par un catalyseur à base des éléments principaux.

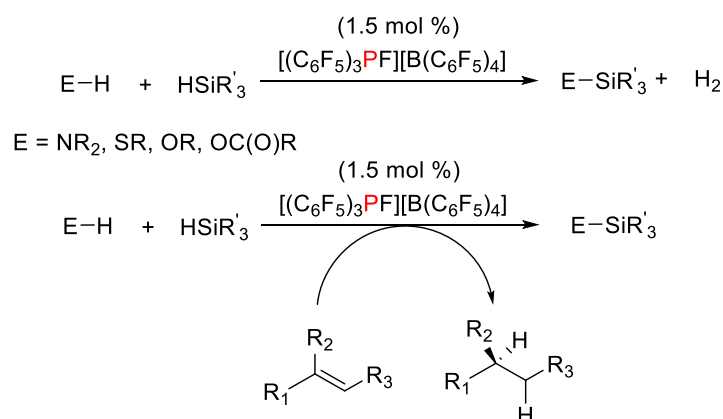


Schéma 71 : (a) Déhydrocouplage de silanes avec des nucléophiles protiques ; (b) déhydrocouplage suivi de l'hydrogénation d'une oléfine

⁹¹ Pérez, M.; Caputo, C. B.; Dobrovetsky, R.; Stephan, D. W. *PNAS* **2014**, 111, 10917–10921.

Le phosphonium perfluoré $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ s'est aussi montré capable de catalyser la réaction d'hydroarylation et d'hydrothiolation des oléfines (Schéma 72).⁹² En présence de 1 mol % de **98**, les produits d'hydroarylation d'alcènes terminaux avec des anilines, des phénols, des thiophénols et des indoles ont été obtenus avec de bons rendements. L'activation de l'oléfine par le phosphonium, suivie de l'addition du nucléophile a de nouveau été proposée pour expliquer le mécanisme de la réaction.

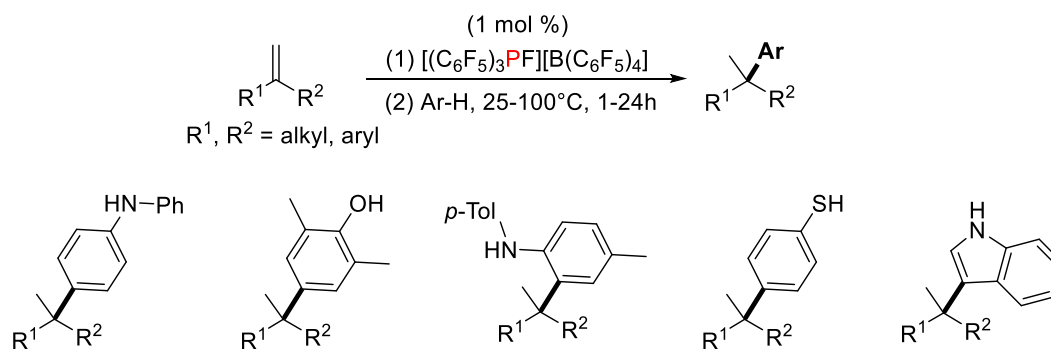


Schéma 72 : Réaction d'hydroarylation et d'hydrothiolation des oléfines

En utilisant deux équivalents de silane, le $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ peut catalyser la réaction de hydrodéoxygénation⁹³ des cétones alkylés ou arylés (Schéma 73). Un seul équivalent de silane donne le produit de l'hydrosilylation tandis que le deuxième permet la formation de l'alcane correspondant.

⁹² Pérez, M.; Mahdi, T.; Hounjet, L. J.; Stephan, D. W. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 11301–11304.

⁹³ Mehta, M.; Holthausen, M. H.; Mallov, I.; Pérez, M.; Qu, Z.-W.; Grimme, S.; Stephan, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8250–8254.

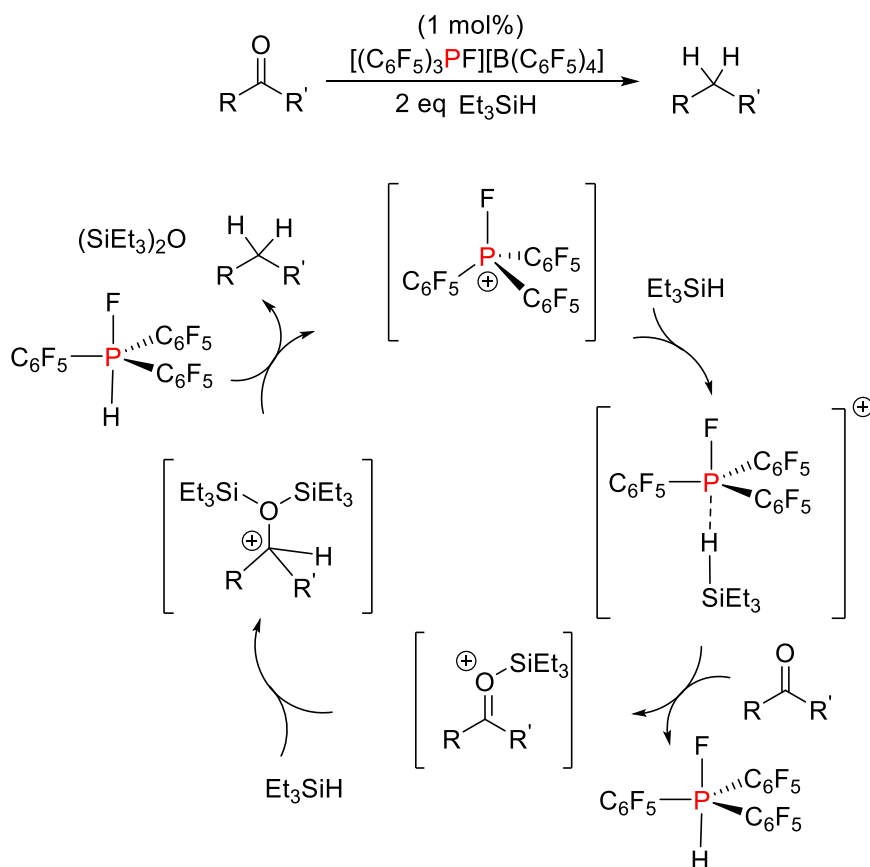


Schéma 73 : Mécanisme de la réaction d'hydrodéoxygénation des cétones

Après avoir montré la grande applicabilité de ces ions phosphoniums perfluorés dans la catalyse acide de Lewis, l'équipe de Stephan s'est engagée ensuite dans le développement d'autres phosphoniums acides de Lewis en changeant les groupements sur le phosphore mais en gardant toujours la séquence de synthèse d'origine (oxydation par XeF₂ puis abstraction du fluorure). Le but étant d'étendre la gamme de phosphoniums acides de Lewis, une série impressionnante de travaux a été publiée sur ce sujet.

Le premier exemple dans cette série est le dication⁹⁴ [(SIMes)PPh₂][B(C₆F₅)₄]₂ **104** préparé à partir du carbène hétérocyclique et du chlorure de diphénylphosphine (Schéma 74). Ce phosphonium a montré une efficacité légèrement supérieure à celle du phosphonium perfluoré [(C₆F₅)₃PF][B(C₆F₅)₄] **98** dans les réactions d'hydrodéfluoration des fluoroalcane et la réaction d'hydrosilylation des alcènes et des alcynes. Cette amélioration semble être la conséquence d'un caractère fluorophile supérieur, qui a été démontré par une abstraction

⁹⁴ Holthausen, M. H.; Mehta, M.; Stephan, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 6538–6541.

quantitative d'un fluorure du difluorophosphorane $(C_6F_5)_3PF_2$ par ce fluorophosphonium dicationique $[(SIMes)PPh_2][B(C_6F_5)_4]_2$.

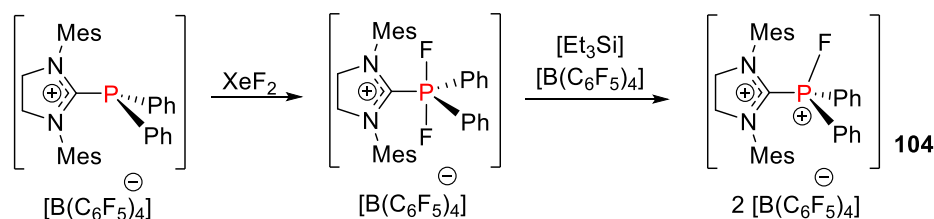


Schéma 74 : Synthèse du dication $[(SIMes)PPh_2][B(C_6F_5)_4]_2$

Dans le même esprit, des nouveaux mono- et dications phosphoniums ont été synthétisés à partir de dérivés pyridiniques $[(o-MeNC_5H_4)PPh_2]$,⁹⁵ et leurs activités catalytiques ont été étudiées dans les réactions de dimérisation du 1,1-diphényléthylène, l'hydrodéfluoration du 1-fluoropentane, l'hydrosilylation de l' α -méthylstyrène, le déhydrocouplage des phénols par Et_3SiH et l'hydrodéoxygénation de la benzophénone. L'ensemble des résultats obtenus a montré que le mono cation **105** n'est pas stable en présence de Et_3SiH . La protonation de la pyridine et le transfert du fluorure pour former le Et_3SiF sont observés dans ce cas. Bien que le dication diméthylé **107** puisse catalyser l'ensemble des réactions examinées, il s'est avéré moins performant que l'analogue dicationique fluorophosphonium **106** qui a montré une activité catalytique similaire à celle observée avec le phosphonium $[(SIMes)PPh_2][B(C_6F_5)_4]_2$ **104**.

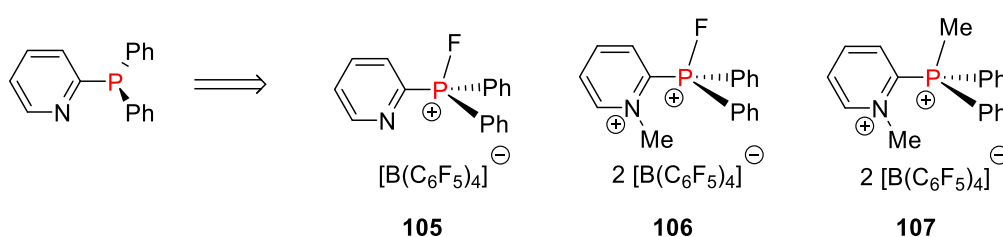


Schéma 75 : Synthèse de mono et dication phosphonium à partir de $[(o-MeNC_5H_4)PPh_2]$

Des bis-fluorophosphoniums⁹⁶ " $[(Ph)_2PF^+]$ " dépourvus de motifs C_6F_5 ont également été conçus pour montrer que l'acidité d'un phosphonium peut être accrue par proximité d'un autre centre acide de Lewis. Un premier représentant **108** synthétisé à partir du 1,8-bis(diphénylphosphino)naphtalène, et une seconde catégorie où les sites cationiques sont

⁹⁵ (1) Bayne, J. M.; Holthausen, M. H.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 5949–5957.

⁹⁶ Holthausen, M. H.; Hiranandani, R. R.; Stephan, D. W. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2016–2021.

séparés par des oligo(méthylène)s ont été développés. Si le test d'acidité de Lewis par ajout de Et_3PO (test de Gutmann-Beckett) a montré que le phosphonium **108** est moitié moins acide que le $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, la proximité de la deuxième charge positive a rendu ce phosphonium beaucoup plus acide que le $[\text{Ph}_3\text{PF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ mais moins que le fluorophosphonium leader $[(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$. Dans le même temps, le bis-fluorophosphonium lié par un seul méthylène a montré une activité catalytique plus élevée que celles observées pour l'ensemble des autres composés de cette étude: le dérivé binaphthyl et ceux où les deux centres sont éloignés par plusieurs méthylènes ($n = 2-5$)

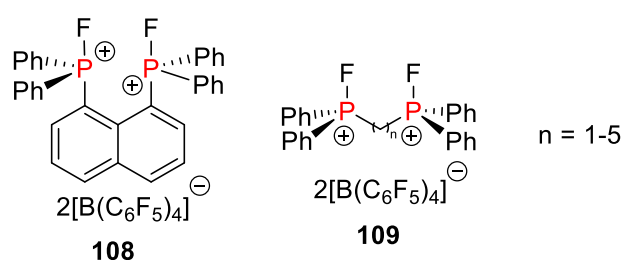


Figure 8 : Bis-fluorophosphoniums

L'équipe d'Ashley a montré dans ses études qu'en remplaçant les fluors par des chlores sur l'acide de Lewis $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, le catalyseur bénéficie d'une bien meilleure stabilité dans l'air, tout en gardant son activité catalytique.⁹⁷ Inspirée par ces travaux, l'équipe de Stephan⁹⁸ a synthétisé des nouveaux phosphoniums portant des groupements aryl perchlorés et leurs performances ont été étudiées dans des réactions d'hydrosilylation, d'hydrodéfluoration et d'hydrodéoxygénation. Ces phosphoniums ont finalement montré une activité catalytique légèrement inférieure à celle de leurs équivalents perfluorés, mais avec une bien meilleure stabilité.

A titre d'exemple, le phosphonium fluoré $[(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ **98** commence à se dégrader après seulement 1 minute, après exposition à l'air, et sa décomposition est totale après seulement une heure. Le phosphonium chloré $[(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\text{PhPF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ **111**, de son côté,

⁹⁷ (a) Zaher, H.; Ashley, A. E.; Irwin, M.; Thompson, A. L.; Gutmann, M. J.; Krämer, T.; O'Hare, D. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 9755–9757. (b) Scott, D. J.; Fuchter, M. J.; Ashley, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10218–10222. (c) Ashley, A. E.; Herrington, T. J.; Wildgoose, G. G.; Zaher, H.; Thompson, A. L.; Rees, N. H.; Krämer, T.; O'Hare, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14727–14740.

⁹⁸ Postle, S.; Podgorny, V.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 14651–14657.

résiste pendant 48h, sans aucune dégradation. Pour expliquer cette différence, les auteurs ont proposé que l'encombrement stérique plus important autour de la liaison sensible P-F, empêche la décomposition du catalyseur.

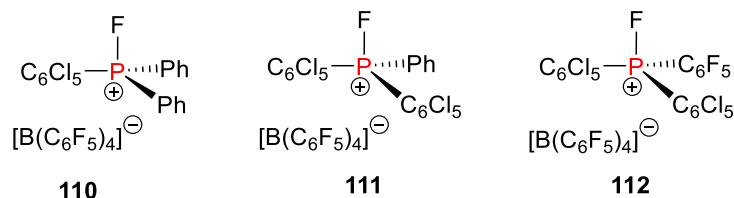


Figure 9 : Phosphoniums perchlorés

Une stratégie alternative pour accéder à des phosphoniums stables a été de remplacer le fluor dans la liaison P-F par un CF_3 . Ainsi, deux nouveaux phosphoniums⁹⁹ ont été synthétisés et ont montré une bonne stabilité. En effet, ces phosphoniums peuvent être stockés pendant des mois sans dégradation et ils peuvent résister au chauffage (100°C), même en présence d'alcool ou de HCl. En revanche, en présence d'un mélange eau/base ces phosphoniums commencent à se dégrader et à former les oxydes de phosphine et HCF_3 . Pour surmonter cette difficulté, l'équipe de Stephan a envisagé le remplacement du groupe P-Ph par un groupe P-méthyl. En retour, ce changement entraîne une diminution de l'acidité de Lewis du catalyseur. Afin de compenser cette baisse de réactivité tout en maintenant une meilleure stabilité, l'équipe a proposé la synthèse de trications phosphoniums méthylés. Deux nouveaux trications phosphoniums¹⁰⁰ ont été synthétisés à partir des phosphines commerciales correspondantes et leurs activités catalytiques ont pu être démontrées dans la réaction d'amination réductrice entre le benzaldéhyde et l'aniline. Il est intéressant de noter que ces phosphoniums ont montré une grande stabilité, y compris en présence d'un mélange eau /base. Cependant, les voies de synthèses utilisées ont imposé des limites, et en particulier seuls des sels de triflates ont pu être accessibles. En conséquence, en parfait accord avec les très forts effets de contre-ions démontrés à plusieurs reprises dans les travaux de Stephan ($[\text{B(C}_6\text{F}_5)_4]^- > \text{OTf}$), et non commentés dans notre section, il est probable que les diverses réactions discutées précédemment ne peuvent pas être catalysées par ces trications triflates.

⁹⁹ Fasano, V.; LaFortune, J. H. W.; Bayne, J. M.; Ingleson, M. J.; Stephan, D. W. *Chem. Comm.* **2018**, 54, 662–665.

¹⁰⁰ Bayne, J. M.; Fasano, V.; Szkop, K. M.; Ingleson, M. J.; Stephan, D. W. *Chem. Comm.* **2018**, 54, 12467–12470.

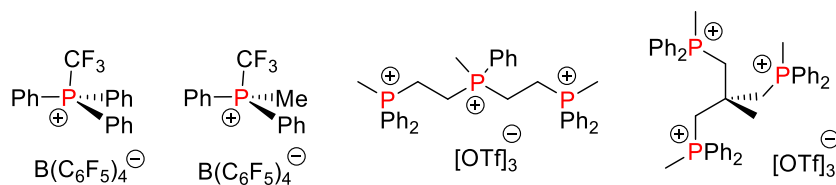


Figure 10 : Triphosponiums stables

Conclusion

Pour conclure sur ce chapitre bibliographique qui a été consacré aux différents modes d'activation des dérivés phosphorés, ainsi que sur l'apport des groupements perfluorés sur la réactivité des phosphoniums, nous allons faire un résumé de ce qui ressort de cette étude.

D'abord, nous avons vu qu'en plus de la réactivité classique du phosphore (phosphure, radical phosphoré, couplage par les métaux de transition), l'incorporation d'un motif phosphoré obtenue par activation électrophile d'un dérivé phosphoré non réactif, est une méthode puissante. Cet axe de recherche s'est intensifié ces dernières années et les applications en synthèse organique deviennent plus nombreuses. En ce qui nous concerne, nous avons vu que l'activation électrophile d'un phosphirane en phosphiranium a permis le développement d'une séquence originale de quaternarisation/ouverture C-centrée par des dérivés d'anilines, qui permet l'incorporation de motifs phosphinoéthylènes. Si cette réactivité est, à ce stade, limitée aux nucléophiles azotés, les quelques conclusions tirées de la deuxième partie de notre recherche bibliographique, nous incitent à concevoir et étudier la réactivité de phosphiraniums activés par l'introduction de groupements fluorés électroattracteurs. A noter, que nous attendons de cette activation, une réactivité accrue sur les carbones du cycle. Toutefois, il est également à prévoir que le branchement d'un groupement électro-appauvri sur le phosphore favorise la P-addition compétitive du nucléophile, d'où l'attention à porter tout au long de notre étude sur l'équilibre réactivité/stabilité/sélectivité des ions phosphiraniums.

Chapitre II : Modulation et Réactivité des Sels de Phosphiranium

Introduction

Ce premier chapitre, consacré à la discussion de mes travaux de thèse, sera divisé en deux grandes parties. Ces deux parties tourneront autour de la synthèse et l'étude de la réactivité de nouveaux ions phosphiraniums vis-à-vis de la réaction d'ouverture C-centrée (ROCC). La variation du groupement aromatique porté par le phosphore (tout en gardant le méthyle comme groupement quaternarisant) sera notre première voie d'accès à ces nouveaux ions, tandis que la variation du groupement quaternarisant (en gardant le groupement mésityl comme groupement aromatique) sera notre deuxième voie de synthèse (Figure 11).

Pour rappel, l'équipe avait déjà trouvé que le mésitylphosphirane présente plusieurs caractéristiques (reproductibilité de synthèse, équilibre stabilité/réactivité...) qui lui ont permis d'être considéré comme le phosphirane modèle tout au long de l'étude préliminaire. L'ion 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium, obtenu par méthylation du mésitylphosphirane était de son côté considéré comme le phosphiranium modèle pour les mêmes raisons.

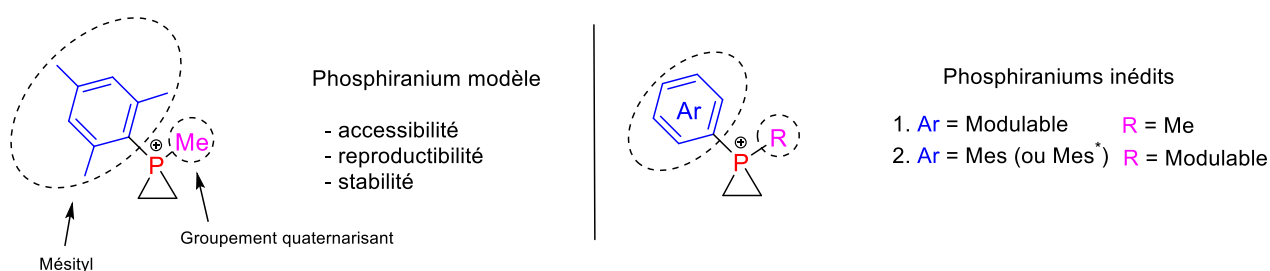


Figure 11 : Synthèse de nouveaux ions phosphiraniums par deux voies : modulation des groupements Ar et R

Une bibliothèque de nouveaux phosphiranes – précurseurs des ions phosphiraniums – sera synthétisée puis quaternarisée pour donner les ions phosphiraniums correspondants, qui sont inédits. Dans la perspective d'établir une relation structure/réactivité des ions phosphiraniums, tous les ions qui ressortent ainsi feront l'objet ensuite d'une étude comparative de réactivité vis-à-vis de la réaction d'ouverture C-centrée par des dérivés d'aniline.

Avant de commencer la description de résultats obtenus, une petite étude bibliographique sur les méthodes principales de synthèse des phosphiranes a été réalisée, en privilégiant les méthodes les plus générales (principalement des cyclisations).

II. 1. Synthèse de phosphirane – Etat de l’art

Les phosphiranes sont des hétérocycles à trois chaînons contenant un atome de phosphore. A cause de leur instabilité intrinsèque, dûe à leur grande tension de cycle, ces molécules n’ont pas été étudiées d’une manière approfondie par rapport à leurs analogues oxygénés et azotés. Au fil des années qui ont suivies la découverte et la description du premier phosphirane par Wagner en 1967,¹⁰¹ plusieurs équipes ont mis au point de nouvelles synthèses permettant notamment de diversifier les structures accessibles. Parmi ces méthodes, on compte des stratégies de contractions de cycle ou de cyclisations, au cours desquelles une ou plusieurs liaisons C-P et/ou la liaison C-C sont créées. Les approches par contraction de cycles sont relativement moins développées et davantage limitées en termes de diversité structurale. En comparaison, les approches par cyclisation sont nettement plus répandues et, de ce fait, reposent sur un panel assez large de substrats et de réactivité.

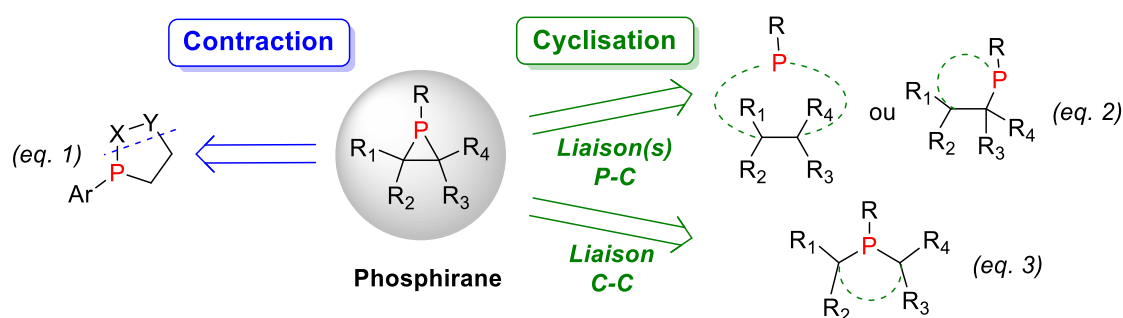


Schéma 76 : Différentes méthodes de synthèse de phosphirane

Dans cette partie, une sélection des principales méthodes de synthèse des phosphiranes sera présentée, en privilégiant les méthodes les plus générales (principalement des cyclisations). Une classification des méthodes selon le type et le nombre de liaisons formées pour obtenir le cycle a été choisie. Une attention particulière sera portée à l’analyse de l’étendue et des limites de chaque méthode, en termes de diversité structurale notamment.

¹⁰¹ Wagner, R. I.; Freeman, L. D.; Goldwhite, H.; Rowsell, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1102-1104.

II. 1. 1. Cyclisation par formation de deux liaisons C-P

Deux approches principales exploitent la création des deux liaisons C-P au cours du processus de cyclisation. La première utilise la réactivité nucléophile des anions dérivés des phosphines primaires (Schéma 77). Elle offre la possibilité d'accéder de façon directe à une gamme assez variée de phosphiranes substitués ou non sur les carbones tout en modulant le groupe porté par le phosphore.

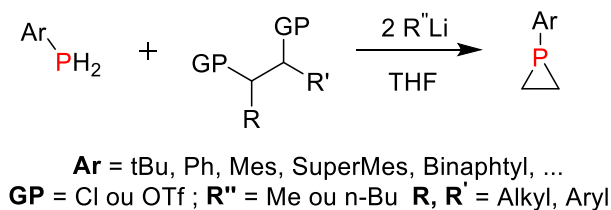


Schéma 77 : Méthode générale de synthèse de phosphiranes simples par substitution nucléophile

Les phosphines primaires ont toujours été des précurseurs de phosphiranes très intéressants. C'est à partir d'un dérivé de phosphine primaire que Wagner a pu décrire le premier phosphirane en 1967.¹⁰¹⁰¹ La voie de synthèse originale s'appuie sur la réaction d'un phosphure de sodium (NaPH₂) en présence de DCE dans l'ammoniac à -78°C fournissant le phosphirane **113** avec un rendement de 74% (Schéma 78)

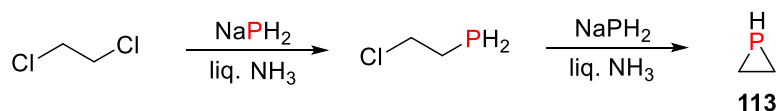


Schéma 78 : Réaction du 1,2-dichloroéthane avec le phosphure de sodium

En 1985, Oshikawa et Yamashita¹⁰² publient leurs travaux sur la synthèse d'arylphosphiranes, non ou peu substitués sur les carbones du cycle. Ils font réagir une arylphosphine (mésityl = 2,4,6-triméthylphényl ou supermésityl = 2,4,6-tri-*tert*-butylphényl) avec le ditosylate dérivé de l'éthylène glycol, en présence de n-butyllithium dans le THF anhydre.

En 1996, l'équipe de Gaspar¹⁰³ a étudié la synthèse stéréosélective de phosphiranes à partir de phosphines primaires et de ditosylates substitués. Ils ont réussi à synthétiser les

¹⁰² Oshikawa, T.; Yamashita, M. *Synthesis* **1985**, 290-291.

¹⁰³ Xinhua Li; Kerry D. Robinson; Peter P. Gaspar, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7702-7710

quatre isomères optiques du 1-mésityl-2,3-diméthylphosphirane, les isomères (2*S*, 3*S*)-(+), (2*R*, 3*R*)-(-), anti-cis-(*meso*), et syn-cis-(*meso*), à partir de la mésitylphosphine et des ditosylates des diols correspondants.

Finalement, l'équipe de Higham¹⁰⁴ a décrit la synthèse de phosphiranes chiraux énantiopurs possédant un groupement binaphtyl sur l'atome de phosphore, (chiralité du squelette carboné). Ils ont démontré que ces phosphiranes présentent une stabilité thermique remarquable, sont très résistants à l'oxydation de l'air et sont des ligands efficaces dans des réactions catalytiques d'hydrosilylations asymétriques à base de palladium. Cette augmentation de stabilité a été expliquée par l'augmentation de la résonance électronique du doublet du phosphore sur le groupement aromatique porté par ce dernier.

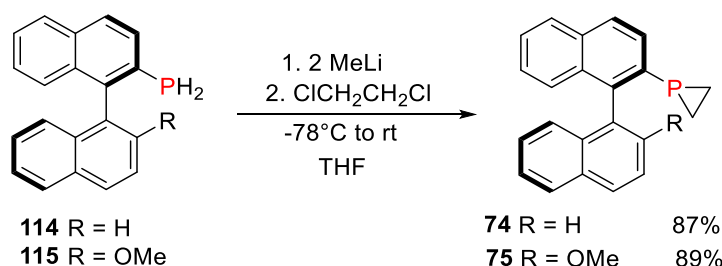


Schéma 79 : Synthèse d'un phosphirane chiral énantiopur portant un groupement binaphtyl

II. 1. 2. Cyclisation par formation d'une liaison C-P

En toute logique, les méthodes précédentes, qui ont permis la création simultanée des deux liaisons P-C du phosphirane, ont également été exploitées pour la formation d'une seule de ces liaisons, conduisant à la fermeture du cycle. Un exemple représentatif met en jeu la cyclisation d'une β -haloalkylphosphine complexée **115** en présence d'une base pour conduire à la formation du phosphirane correspondant **116** (Schéma 80). L'accès au précurseur de cyclisation complexé exploite à nouveau la chimie des phosphinidènes discutée dans le premier chapitre. Dans ce cas, le chloroéthylphosphinidène (ClCH₂CH₂P=M(CO)₅) intermédiaire est initialement généré par décomposition thermique du

¹⁰⁴ A. Ficks, I. Martinez Botella, B. Stewart, R. W. Harrington, W. Clegg, L. J. Higham, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 8274-8276.

7- β -chloroéthyl-7-phosphanorbonadiène complexé ($W(CO)_5$), puis sa capture par l'aniline¹⁰⁵, le ferrocène¹⁰⁶ ou le malonate¹⁰⁷ conduit à la formation des β -chloroethylphosphines complexées correspondantes. Une étape finale de substitution nucléophile intramoléculaire, initiée par la déprotonation de la phosphine par une base forte, le *n*-BuLi, permet finalement la formation des phosphiranes complexés correspondants avec des rendements compris entre 32 et 81%.

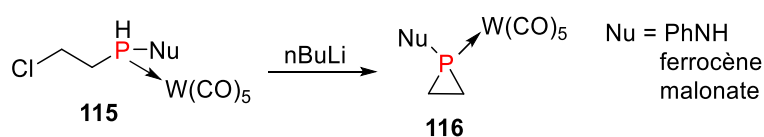


Schéma 80 : Formation d'un phosphirane par substitution nucléophile

Une autre voie d'accès aux phosphiranes reposant sur la réactivité des phosphinidènes met en jeu le transfert d'un aryl à partir d'un acide boronique, suivi de la cyclisation du phosphore intermédiaire (Schéma 81). Comme dans le couplage de Suzuki-Miyaura, les auteurs ont constaté que la réaction ne marche qu'avec des acides boroniques arylés, et que l'utilisation d'acides boroniques alkylés entraîne la réduction du phosphinidène complexé par α ou β élimination après transfert de l'alkyl. Les groupements aryl incorporés selon cette voie sont généralement enrichis en électrons (Ph, 4-MeO-Ph, 2-thiophène et 2-furane). En effet, la nature du groupement aryl est déterminante dans cette réaction puisque la nucléophilie du phosphore intermédiaire est étroitement corrélée aux propriétés électroniques du groupe aryle. Des rendements faibles sont cependant à déplorer (20-30%). D'après les spectres de suivi par RMN ³¹P, la réaction de couplage entre l'acide boronique et le phosphinidène semble propre. Mais, dans certains cas, en particulier le 2-thiophènegphosphirane, la phosphine complexée réduite non cyclisée est toujours présente, expliquant les faibles rendements en phosphiranes obtenus.

¹⁰⁵ Deschamps, B.; Ricard, L.; Mathey, F., *Polyhedron*, **1989**, 8, 2671-2676.

¹⁰⁶ Svava, J.; Mathey, F., *Organometallics*, **1986**, 5, 1159-1161.

¹⁰⁷ Compain, C.; Huy, N. H. T.; Mathey, F., *Heteroat. Chem.*, **2004**, 15, 258-262.

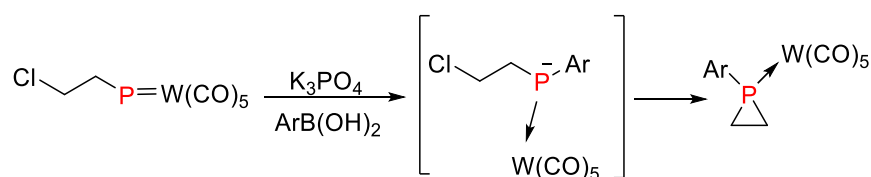
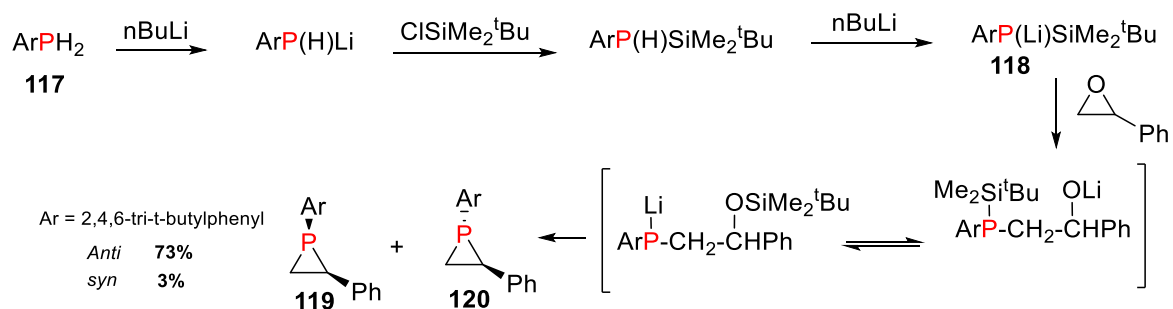


Schéma 81 : Formation d'un phosphirane à partir d'un phosphinidène et un acide boronique

A ce jour, aucune méthode de synthèse de phosphiranes, raisonnablement générale, par création d'une liaison C-P à partir d'un phosphinidène n'est disponible, à l'exception des quelques exemples décrits précédemment. Quelques réactions, a priori moins générales mais qui semblent posséder un potentiel synthétique intéressant, ont néanmoins aussi retenu notre attention. Ces réactions mettent en jeu l'ouverture d'oxiranes substitués par un dérivé de phosphine pour la création d'une liaison P-C du cycle.

Le premier exemple exploitant cette stratégie a été décrit par Yoshifugi¹⁰⁸ en 1985. Les stéréoisomères *anti* **120** et *syn* **119** du 1-(2,4,6-tri-*tert*-butylphényl)-2-phénylphosphirane ont été synthétisés à partir de l'anion lithié de la 2,4,6-tri-*tert*-butylphénylphosphine **117** et de l'oxyde de styrène en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. Après ouverture de l'époxyde par le phosphore de lithium **118**, le mécanisme de la réaction implique une migration du groupement silylé (P vers O) et une élimination inhabituelle de l'éther silylé. La formation majoritaire du diastéréoisomère *anti* a été observée.

Schéma 82 : Réaction entre la 2,4,6-tri-*t*-butylphénylphosphine lithiée et l'oxyde de styrène en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle

¹⁰⁸ Yoshifugi M. et al, *Chem. Lett.*, **1985**, 441-442.

Une autre synthèse, développée par Mathey en 1991¹⁰⁹ s'inspire d'une méthode de synthèse bien connue des cyclopropanes,¹¹⁰ mettant en jeu l'ouverture d'un oxirane par un carbanion stabilisé par un groupement phosphonate.

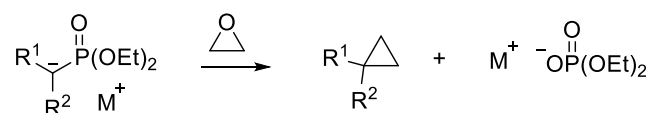


Schéma 83 : Formation d'un cyclopropane par réaction entre un carbanion stabilisé et un oxirane

Le schéma 84 montre cette synthèse et le mécanisme proposé par l'équipe de Mathey. Le phosphore **122**, obtenu par déprotonation de la (diéthoxyphosphoryl)phosphine complexée **121**, réagit avec l'oxirane pour donner l'hétérocycle à cinq chaînons **123**, qui après ouverture du cycle, conduit à la formation du phosphirane complexé **125** par substitution nucléophile intramoléculaire, entraînant le départ du phosphonate. Selon cette voie, les auteurs ont décrit la synthèse de plusieurs exemples de phosphiranes complexés monosubstitués (Ph, Me) portant des groupements Me, Ph, tert-butyl ou CH=CH-Ph sur le phosphore, avec de bons rendements (65-85%). Les oxiranes disubstitués se sont avérés inertes dans cette méthode. Les auteurs ne proposent aucune explication pour ce résultat. Cependant, il est raisonnable de penser que la gêne stérique liée à la présence d'un substituant sur le carbone adjacent au phosphonate dans l'intermédiaire **124** empêche la cyclisation, bloquant la formation du phosphirane.

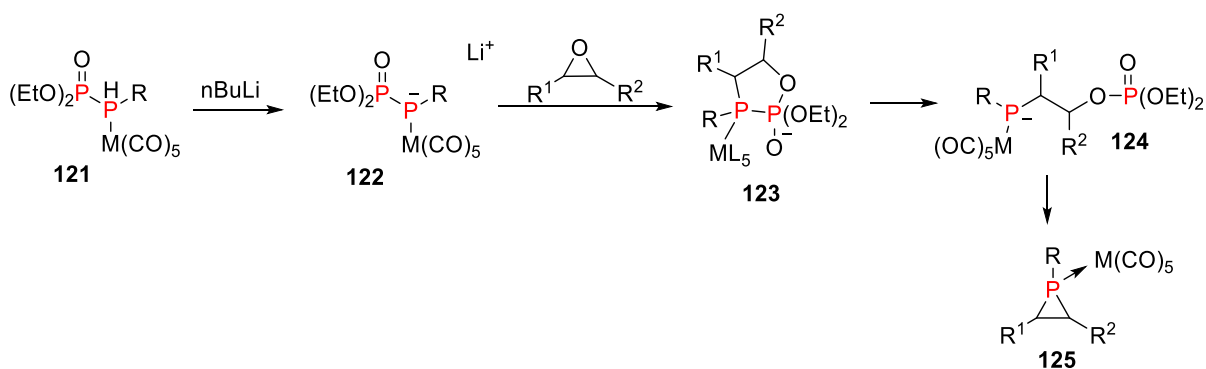


Schéma 84 : Formation d'un phosphirane complexé à partir d'un dérivé de la (diéthoxyphosphoryl) phosphine complexée

¹⁰⁹ Marinetti, A.; Ricard, L.; Mathey, F. *Synthesis*, **1992**, 157 -162

¹¹⁰ Smith, D.J.H, *Organophosphorus reagent in organic synthesis*; Cadogan; Academic Press, **1979**, 214-217

Il est à noter que dans le cas où l'oxirane monosubstitué utilisé est optiquement actif, la stéréochimie du substituant est inversée et un mélange de phosphiranes complexés stéréoisomères, *syn* et *anti*, est obtenu. Dans une autre étude, la même équipe a montré que le 1-mentyl-2-phénylphosphirane coordonné au molybdène(pentacarbonyle), synthétisé par cette voie, peut être décomplexé en présence de bis-(diphénylphosphino) éthane, à 100°C dans le toluène, libérant le phosphirane avec un rendement de 70%.

Récemment, l'équipe de Hughes a développé une nouvelle approche permettant la synthèse de phosphiranes C-monosubstitués, à partir d'un phosphore dérivé de la supermésitylphosphine et un époxyde utilisé comme source de bis-électrophile. L'attaque du phosphore entraîne l'ouverture de l'époxyde, générant l'alcoolate **126** qui, par réaction avec du TsCl ajouté en cours de réaction, forme un ester de tosyl *in situ*. Celui-ci est ensuite déplacé de façon intramoléculaire par la phosphine, et l'ion tosylate libéré déprotone le protiphosphiranium formé. Il est à noter que, bien que cette dernière méthode semble être très prometteuse pour l'accès à des phosphiranes substitués sur le(s) carbone(s) du cycle, le nombre d'exemples décrits avec des rendements intéressants d'un point de vue synthétique reste encore assez limité (4 exemples, 63-74%).

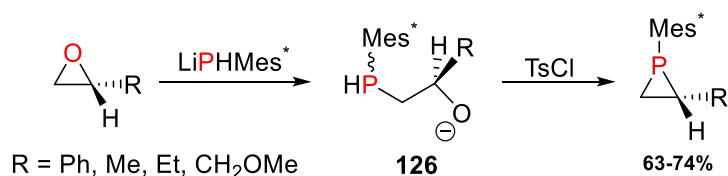


Schéma 85 : Formation d'un phosphirane à partir d'un supermésitylphosphure et un époxyde

II. 1. 3. Cyclisation par formation d'une liaison C-C

La cyclisation de composés présentant un motif linéaire C-P-C constitue une autre voie d'accès au squelette cyclique des phosphiranes. Plusieurs voies de synthèses utilisent ce type de stratégie. La première met en jeu la cyclisation de bis-ylures (Schéma 86).¹¹¹ L'équipe de Schoeller¹¹² a utilisé cette méthode pour former le 1-H-phosphirane simple, non substitué. Si les auteurs ont étudié de façon approfondie la cinétique et la géométrie de la

¹¹¹ Fluck, E.; Braun, R., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.*, **1989**, 44, 291-301.

¹¹² Schoeller W.W.; Busch T., *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1319-1923

réaction de cyclisation, aucune extension de la méthode pour la préparation de phosphiranes substitués, que ce soit sur le phosphore ou sur le carbone, n'a été décrite.

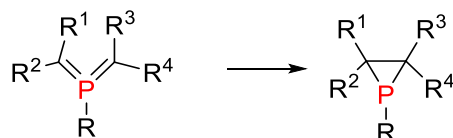


Schéma 86 : Formation de phosphirane par cyclisation des bisylures

D'autres phosphiranes plus encombrés, comme le 1-*tert*-butyl-2,3-diphénylphosphirane et le 1-benzyl-2,3-diphénylphosphirane, ont par ailleurs été obtenus par l'équipe de Kolodyazhnaya¹¹³ par réaction des dibenzylphosphines tertiaires dilithiées en positions α, α' , avec le tétrachloréthane (Schéma 87).

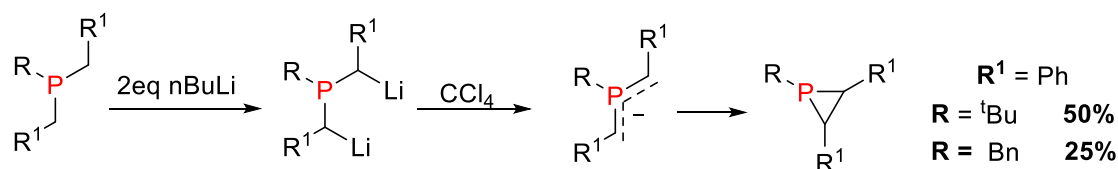


Schéma 87 : Cyclisation de dialkylphosphines tertiaires dilithiées en phosphirane

En présence d'une base forte de type *n*-BuLi, il a été montré que les oxydes d' α -halogénoalkylphosphines peuvent conduire aux phosphiranes oxydés par réaction de substitution nucléophile intramoléculaire (Schéma 88).

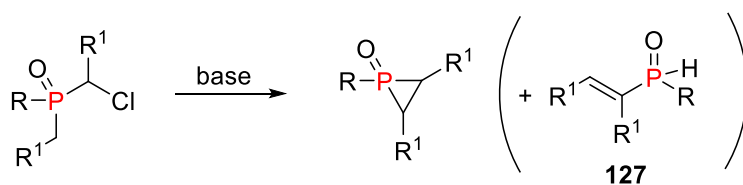


Schéma 88 : Formation de phosphirane oxydé à partir d' α -halogénoalkylphosphine

Des phosphiranes oxydés portant des substituants de type *tert*-butyl¹¹⁴ et acétate¹¹⁵ ont été synthétisés suivant cette méthode avec des rendements de 52% et 75%, respectivement. Dans les deux cas, des oxydes de phosphines α, β -insaturés **127**, issus de la fragmentation des phosphiranes oxydés, ont été obtenus comme produits secondaires soulignant la

¹¹³ Kolodyazhnaya O. O.; Kolodyazhnyi O. I., *Russ. J. of Gen. Chem.*, **2005**, 85, 436-440

¹¹⁴ Quast, H.; Heuschmann, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 867-868.

¹¹⁵ Oshikawa, T.; Yamashita, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 3293-3294.

fragilité de cette classe de composés. Notons par ailleurs que seuls des composés portant des groupements *tert*-butyl et phényl sur P ont été décrits et qu'aucune information sur la possibilité de réduire l'oxyde de phosphine n'a été démontrée.

II. 2. Synthèse de nouveaux phosphiranes inédits

II. 2. 1. Introduction

La première partie de mon travail a comme objectif la synthèse d'une librairie de phosphiranes inédits, portant différents groupements aromatiques sur le phosphore. Ces phosphacycles à trois centres sont les précurseurs des ions phosphiraniums visés pour la réaction d'ouverture C-centrée. Avec à l'esprit la fragilité intrinsèque des phosphiranes en général, nous avons considéré la synthèse d'une série de ces composés portant des groupements aromatiques encombrés comme éléments de stabilisation, l'encombrement et/ou la délocalisation du doublet permettant généralement de limiter l'oxydation et/ou les réactions de dégradation parasites.

II. 2. 2. Mésitylphosphirane et supermésitylphosphirane

Dans leur étude sur l'optimisation de la synthèse du phosphirane modèle **82** - le mésitylphosphirane - l'équipe avait réussi à développer une séquence de synthèse efficace et reproductible. La séquence est présentée ci-dessous (Schéma 89).

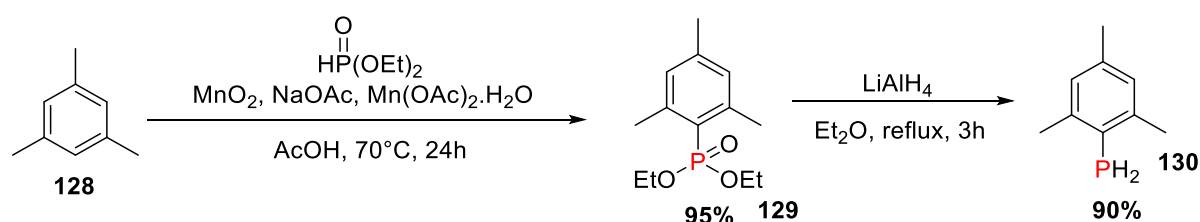


Schéma 89 : Synthèse de la mésitylphosphine

La séquence commence par l'introduction du phosphore via une réaction de couplage entre le mésitylène **128** et le diéthylphosphite, pour donner le mésitylphosphonate **129** avec un bon rendement de 95%. Le produit se caractérise par un déplacement de 20.5 ppm en RMN ³¹P, qui le distingue nettement du diéthylphosphite qui résonne à 7 ppm. Ceci peut être attribué au déblindage du phosphore par l'effet inductif (-I) du groupement mésityl. La séquence continue ensuite par une réduction du phosphonate par le LiAlH₄ dans l'Et₂O, pour

fournir la mésitylphosphine libre **130** avec 90% de rendement (déplacement égal à -154.2 ppm en RMN ^{31}P). Finalement (Schéma 90), la phosphine est déprotonée par le MeLi, et la double substitution nucléophile qui s'ensuit en présence du dichloroéthane aboutit à la formation du phosphirane **82** avec un rendement de 87 %. Etant donné sa forte tension de cycle, on observe un déplacement chimique en RMN ^{31}P dans les champs forts, égal à -240.5 ppm. Les conditions de cyclisation de phosphine en phosphirane, présentées dans le schéma X ci-dessous représentent le résultat de l'optimisation de cette étape (Base, bis-électrophile, solvant, T°...). Ces conditions seront appliquées dans notre synthèse des nouveaux phosphiranes.

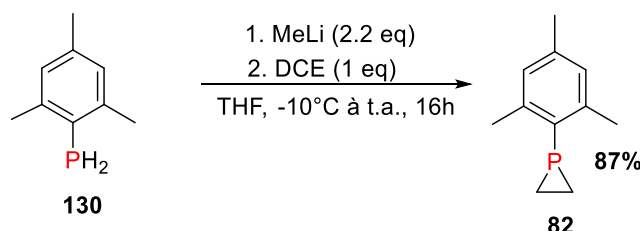


Schéma 90 : Conditions optimales de synthèse du phosphirane modèle

L'équipe avait commencé, avant mon arrivée, la diversification des phosphiranes par modulation du groupement aromatique porté par le phosphore. Dans un premier temps, leur choix s'était porté sur le remplacement des groupements méthyles sur l'aryl du phosphirane modèle, par des groupements *tert*-butyls pour obtenir le phosphirane encombré supermésitylphosphirane **80**, dont la synthèse est décrite dans le Schéma 91. Ces groupements ont été introduits pour fournir une meilleure protection stérique autour du phosphore et améliorer potentiellement la sélectivité de la réaction d'ouverture C-centrée.



Schéma 91 : Synthèse du supermésitylphosphirane

Contrairement à la mésitylphosphine **130**, la supermésitylphosphine **131** est commerciale. Sa cyclisation suivant les conditions déjà décrites dans le Schéma 90 aboutit à la formation

du supermésitylphosphirane **80** avec un excellent rendement de 97%. Comme pour le mésitylphosphirane **82**, ce phosphirane présente un déplacement chimique dans les champs forts en RMN ^{31}P égal à -216.8 ppm. De façon intéressante, le rendement obtenu dans ce cas (97%) est supérieur à celui obtenu avec le mésitylphosphirane (87%). On peut supposer que ce gain peut être corrélé à une plus grande stabilité du produit et/ou à une réactivité accrue du phosphore correspondant (effet donneur des *tert*-butyls supérieur à celui des méthyls).

II. 2. 3. Naphtylphosphirane et biphénylphosphirane

La préparation de nouveaux phosphiranes, portant des groupements aromatiques permettant une plus grande délocalisation du doublet du phosphore, a été entreprise. Nous nous sommes inspirés des travaux de Higham, décrivant la synthèse de binaphtylphosphiranes, pour choisir quelques groupements aromatiques à introduire. En effet, l'équipe britannique a démontré que les binaphtylphosphiranes (R = H, OMe) (ainsi que les phosphines parentes) présentent une grande stabilité à l'air. Sur cette base, cinq nouveaux phosphiranes cibles, comportant les motifs naphtyl (Np) ou biphényl (Bp) ont été définis. Ces cinq composés sont : le 1-naphtyl et 2-naphtylphosphirane, les *o*-biphényl, *m*-biphényl et *p*-biphénylphosphirane.

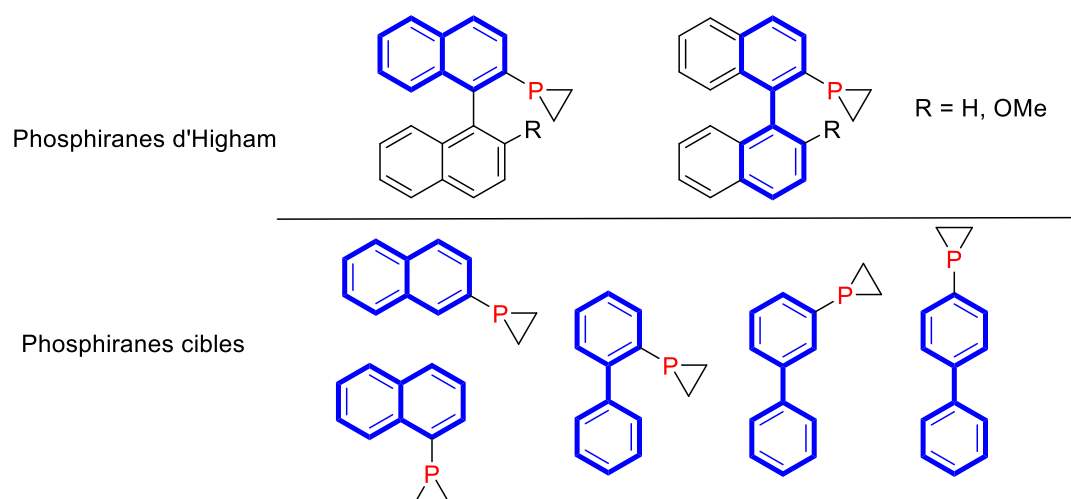


Figure 12 : P-Aryl phosphiranes cibles

Dans un premier temps, la synthèse des arylphosphines primaires correspondantes a été envisagée. Si le couplage entre le mésitylène et le diéthylphosphite (Schéma 89) a permis l'introduction sélective d'un seul groupement phosphonate sur le mésitylène, le manque de

symétrie dans les cas de naphtyl et biphenyl rend cette étape non envisageable. Nous étions donc à la recherche d'une méthode qui nous permette d'introduire le phosphore d'une manière régiosélective. Ceci a été envisagé par une séquence de triflation/couplage pallado-catalysé à partir de l'alcool correspondant (Schéma 92).

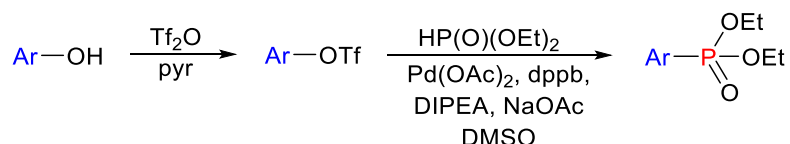
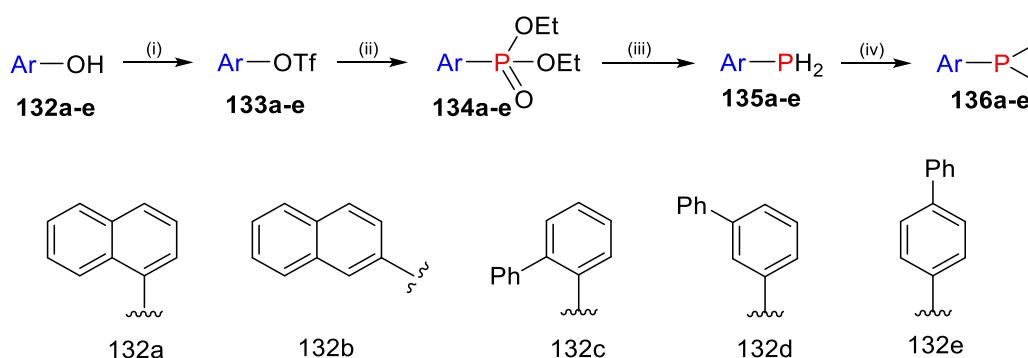


Schéma 92 : Séquence triflation/couplage pour introduire le phosphonate

L'ensemble des résultats obtenus lors de la synthèse des cinq phosphiranes est regroupé dans le tableau 1 ci-dessous. Pour rappel, la séquence comporte quatre étapes à partir de l'alcool correspondant. Il s'agit dans une première étape d'une triflation de l'alcool en présence de la pyridine comme base, la deuxième permet l'introduction du phosphonate par une réaction de couplage pallado-catalysé entre le triflate et le diéthylphosphite, et les deux dernières consistent en une étape de réduction du phosphonate en phosphine libre, et l'étape de cyclisation en présence du dichloroéthane comme bis-électrophile.



Entrée	132	Rdt (133)	Rdt (134)	Rdt (135)	Rdt (136)
1	132a	77%	55%	49%	0%
2	132b	91%	71%	73%	87%
3	132c	93%	76%	97%	54%
4	132d	96%	62%	63%	72%
5	132e	94%	45%	0%	-

- (i) Ti_2O (1.1 eq), Pyr (1.1), DCM, t.a., 16h (ii) HP(O)(OEt)_2 (3 eq), Pd(OAc)_2 (0.1 eq), dppb (0.1 eq), DIPEA (6 eq), NaOAc (0.22 eq), DMSO, 90°C, 16h (iii) LiAlH_4 (3 eq), Et_2O , reflux, 3h (iv) MeLi (2.2 eq), DCE (1 eq), THF, -10°C à t.a., 16h

Tableau 1 : Résultats de la séquence réactionnelle conduisant aux naphtyl- et biphénylphosphiranes

Nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés à l'étape de triflation des deux premiers substrats (les 1- et 2-naphtols **132a** et **132b**) qui a permis l'obtention des triflates **133a** et **133b** correspondants, avec d'excellents rendements (77% et 91% respectivement). La deuxième étape mettant en jeu un couplage pallado-catalysé du triflate formé avec le diéthylphosphite, fournit les phosphonates correspondants **134a** et **134b** avec des rendements acceptables de 55 et 71% après purification par chromatographie sur gel de silice. Ces deux composés se caractérisent par des déplacements chimiques en RMN ^{31}P de 19.2 et 19.1 ppm respectivement. La réduction des phosphonates par le LiAlH_4 conduit ensuite aux phosphines primaires attendues **135a** et **135b** avec des rendements acceptables de 49% et 73% (déplacements chimiques en RMN ^{31}P : -135.9 et -122.0 ppm respectivement). Dans l'étape suivante, si la réaction de cyclisation de la 2-naphtylphosphine **135b** a donné le 2-naphtylphosphirane **136b** avec un très bon rendement de 87% (RMN ^{31}P : -235.7 ppm), plusieurs tentatives de cyclisation à partir de la 1-naphtylphosphine **135a** ont échoué, malgré la conversion complète de cette dernière. Nous pensons que le phosphirane **136a** se forme mais, pour des raisons obscures, se dégrade dans les conditions réactionnelles.

La séquence réactionnelle a également donné des résultats contrastés pour la formation des trois phosphiranes ciblés en série biphényl. La première étape de triflation des alcools portant le groupement biphényl (entrées 3,4 et 5) a permis à nouveau d'obtenir les composés triflates **133c**, **133d** et **133e** avec d'excellents rendements (93 – 96%). L'étape de couplage pallado-catalysée a ensuite fourni les phosphonates avec des rendements acceptables (45 – 76%), après purification sur silice (déplacement en RMN ^{31}P : 18.1, 18.7 et 18.9 ppm respectivement). La réduction des *ortho*- et *méta*-biphényl phosphonates a donné les phosphines primaires libres **135c** et **135d** avec de bons rendements (97% et 63%, déplacement chimique en RMN ^{31}P : -121.9 et -123.1). En revanche, il n'a pas été possible d'isoler la phosphine libre **135e** issue de la réduction du para-biphényl phosphonate **134e**, en raison de son instabilité. Finalement, l'étape de cyclisation a permis de former l'o-

biphénylphosphirane **136c** et son isomère *mé*ta **136d** avec des rendements respectifs de 54 et 72% (déplacement chimique en RMN ^{31}P : -233.5 et -236.2).

Ainsi, bien que certains squelettes P-aryls semblent encore inaccessibles, la séquence a pu être appliquée avec succès à la synthèse d'une première série d'analogues diversement substitués de nos structures modèles. Ces nouveaux phosphiranes semblent toutefois moins stables que les phosphiranes mésityl et supermésityl (quelques jours à température ambiante avant l'apparition de produits de dégradation en RMN ^{31}P , contre quelques semaines pour le phosphirane modèle). En particulier, dans les composés 2-naphtyl-, *o*-biphényl- et *m*-biphénylphosphiranes, il semble que la protection stérique autour du phosphore soit insuffisante, en dépit d'une plus grande délocalisation du doublet non liant du phosphore, (par rapport au groupement mésityl).

II. 2. 4. Binaphtylphosphirane et 2,6-diphénylphénylphosphirane

Sur la base des résultats précédents, et dans le but d'augmenter la contrainte stérique et la délocalisation du doublet du phosphore, nous avons fait le choix d'enrichir notre librairie de phosphiranes, en y intégrant les dérivés méthoxybinaphtyl **75** et binaphtyl **74** préalablement synthétisés par l'équipe d'Higham.⁶⁰ En outre, nous avons envisagé la synthèse d'un phosphirane portant le groupement *o,o*-diphénylphényl (Figure 13). Si la grande stabilité des phosphiranes binaphtyl est déjà clairement établie suite aux synthèses réalisées par l'équipe d'Higham, nous attendons que de son côté le groupement triphényl constitue un biais stérique devant contribuer à stabiliser le phosphirane et le phosphiranium correspondant, tout en orientant la réaction d'ouverture sur les carbones du cycle.

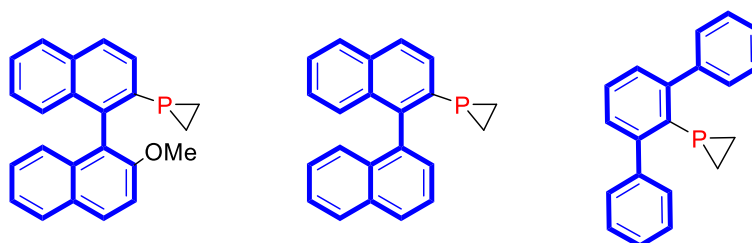


Figure 13 : Binaphtylphosphirane et *o,o*-diphénylphénylphosphirane

Dans un premier temps, la synthèse des deux binaphtylphosphiranes **74** et **75** a été entreprise. Le phosphirane racémique **75** a été préparé suivant la séquence réactionnelle

décrite par Higham (Schéma 93). La séquence débute par une mono-triflation sélective d'un des deux hydroxyles, suivie de la méthylation du deuxième hydroxyle pour donner le produit **139**. Les étapes suivantes sont similaires à la voie de synthèse que nous utilisons. Le couplage pallado-catalysé fournit le phosphonate **140** avec un rendement plutôt faible de 43% (déplacement chimique RMN ^{31}P : 16.7 ppm). Une petite variation des conditions de l'étape de réduction du phosphonate (ajout d'un catalyseur acide de Lewis et réaction faite à T° plus basse) a permis l'obtention de la phosphine libre **115** avec 82% de rendement (déplacement chimique RMN ^{31}P : -126.3 ppm). La cyclisation de cette dernière (à -78°C au lieu de -10°C) donne le phosphirane correspondant **75** avec un rendement élevé de 92% (déplacement chimique RMN ^{31}P : -235.7 ppm).

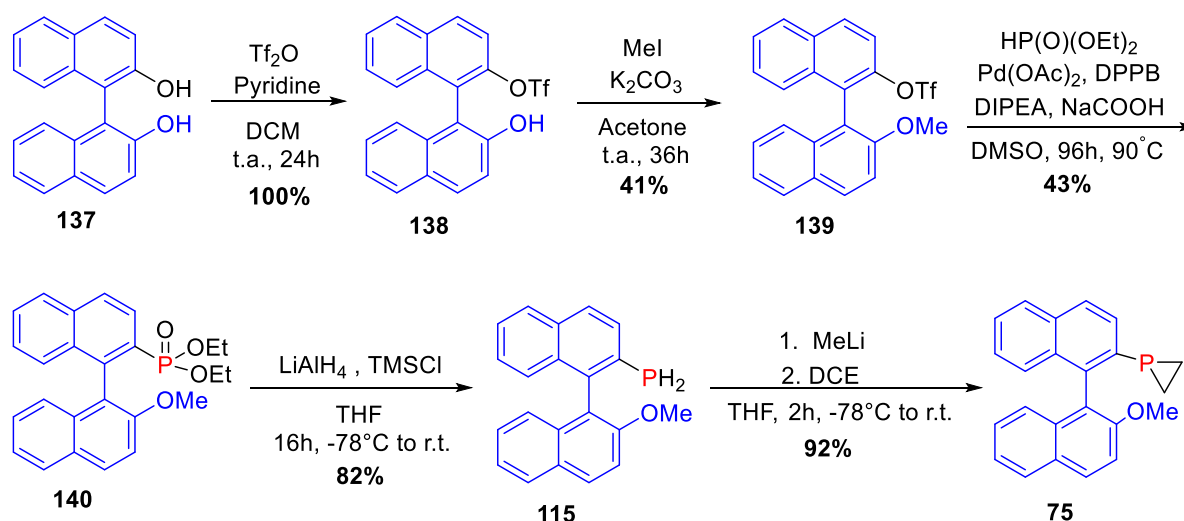


Schéma 93 : Synthèse du méthoxybinaphtyl phosphirane suivant la méthode d'Higham

Nous avons ensuite repris la séquence décrite par Higham pour synthétiser le phosphirane **74** ne portant pas le substituant méthoxy, que malheureusement nous n'avons pas pu reproduire malgré plusieurs tentatives (Schéma 94). L'hydrogénation catalytique d'un des deux hydroxyles permet l'obtention de l'alcool **141**, qui est de nouveau triflé puis transformé en phosphonate par le couplage pallado-catalysé (déplacement chimique en RMN ^{31}P : 17.9 ppm). Bien que l'équipe d'Higham ait réussi à réduire le phosphonate **143**, puis cycliser la phosphine **114** en phosphirane **74**, nous avons rencontré des difficultés dans la préparation de la phosphine libre. Malgré l'utilisation des conditions décrites par Higham (identiques à celles utilisées en série méthoxy), seule la dégradation de la phosphine dans les conditions

réactionnelles a été observée. Sauf erreur de manipulation de notre part, nous n'avons aucune explication pour ce résultat.

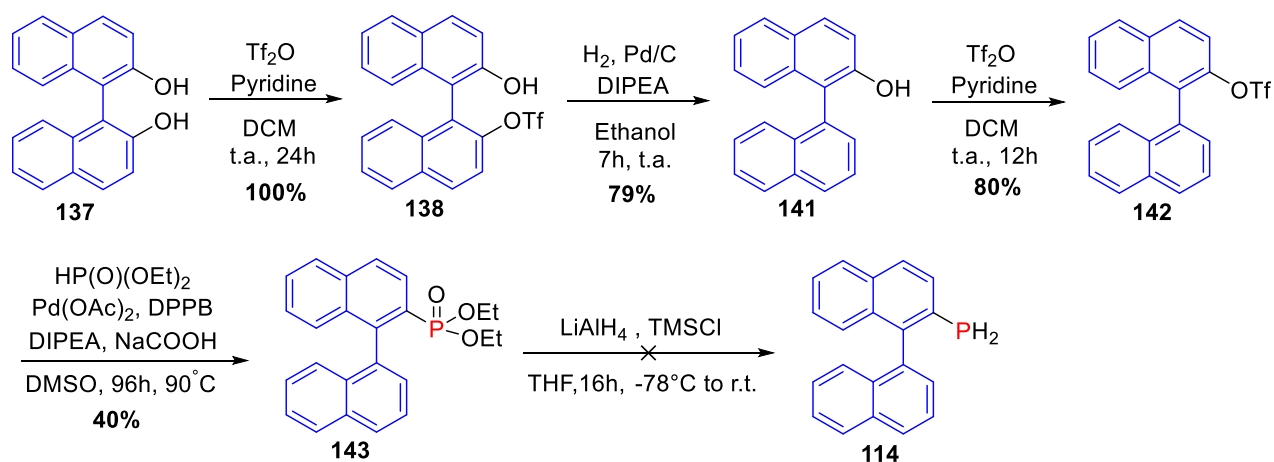


Schéma 94 : Synthèse du binaphtylphosphirane 74 selon la méthode d'Higham

La synthèse du 2,6-diphénylphénylphosphirane **148** a ensuite été entreprise (Schéma 95). Les conditions de triflation de la première étape ont été modifiées dans ce cas. En effet, La méthode classique de triflation utilisée jusqu'alors, utilisant la pyridine comme base, s'est révélée peu efficace pour fournir le triflate dérivé du 2,6-diphénylphénol (rendement faible~ 25%). Compte tenu de la gêne stérique apportée par les deux groupements phényles et de la faible nucléophilie de l'alcool, nous avons fait le choix ici d'utiliser une base plus forte, le *n*-BuLi, afin de former l'alcoolate correspondant. Cette fois, le triflate **145** a pu être obtenu avec un rendement quantitatif. Les étapes de couplage et de réduction du phosphonate ont ensuite permis l'obtention des composés **146** et **147** avec des rendements de 57% et 63% (déplacement chimique en RMN ^{31}P : 17.0 et -130.3 ppm respectivement). Enfin, la réaction de cyclisation a été réalisée pour former le phosphirane correspondant **148** avec un rendement modeste de 37% (déplacement chimique en RMN ^{31}P : -227.15 ppm).

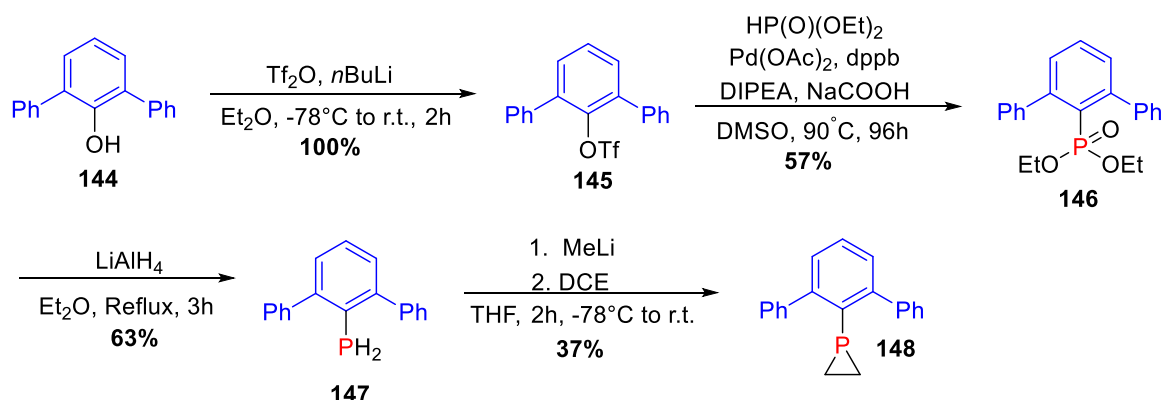


Schéma 95 : Synthèse du 2,6-diphénylphénylphosphirane

II. 2. 5. 3,5-di-*tert*-butylphénylphosphirane et 3,5-di-méthoxyphénylphosphirane

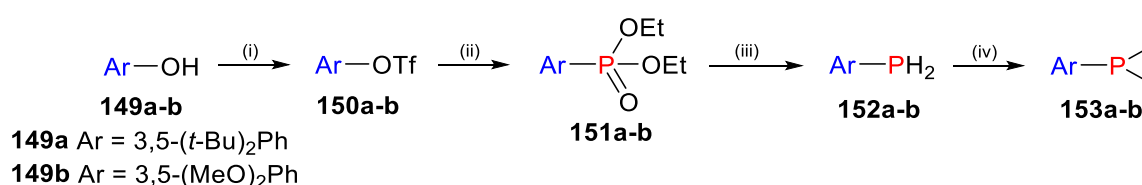
Afin de moduler les propriétés stériques et électroniques des groupes sur le phosphore, nous avons envisagé la synthèse de deux nouveaux phosphiranes portant les groupements donneurs *tert*-butyl (*t*-Bu) et méthoxy (OMe) sur les positions méta du phényle (Tableau 2). Un premier intérêt était de déterminer si de tels substituants pourraient être favorables à la cyclisation (densité de charge plus marquée) mais également à la quaternarisation (augmentation de la nucléophilie du phosphore), et de permettre la réaction avec des agents alkylants plus doux. Le principal but était d'enrichir notre librairie de structures par de nouveaux analogues phosphines primaires \rightarrow phosphiranes \rightarrow phosphiraniums dépourvus de substituants sur les positions *ortho* et *ortho'* du phosphore, afin d'évaluer l'impact de l'absence d'une protection stérique autour du phosphore d'une part sur la stabilité de ces structures, notamment les phosphiranes et phosphiraniums, ainsi que d'autre part et bien entendu, sur le profil réactionnel des réactions d'ouverture.

Les conditions de triflation utilisant le $n\text{BuLi}$ comme base ont de nouveau été utilisées sur les alcools **149a** et **149b** pour former les triflates **150a** et **150b** correspondants avec d'excellents rendements (95 et 99%).

Le premier essai de couplage du triflate **150a** a donné le phosphonate **151a** avec 71% de rendement brut, dont la purification par chromatographie sur gel de silice a provoqué la dégradation complète. Le phosphonate **151a** brut (déplacement chimique en $\text{RMN}^{31\text{P}}$: 20.7 ppm) a donc été directement engagé dans l'étape suivante de réduction par LiAlH_4 pour donner la phosphine primaire libre **152a** (déplacement chimique en $\text{RMN}^{31\text{P}}$: -120.9 ppm),

qui à ce stade a pu être purifiée à ce stade par chromatographie sur gel de silice. Le premier essai de cyclisation de la phosphine **152a** a montré la formation du phosphirane **153a** en RMN ^{31}P , mais ce dernier n'a pas pu être isolé après purification sur silice, traduisant son instabilité. Un autre essai de cyclisation suivi d'une purification sur SiO_2 prétraitée par 10% de Et_3N a en revanche permis d'isoler le phosphirane **153a**, mais avec un faible rendement de 21% (déplacement chimique en RMN ^{31}P : -235.3 ppm).

De son côté, Le triflate **150b** en série bis-méthoxy a pu être converti en phosphonate **151b**. Si cette fois le phosphonate a présenté une stabilité suffisante pour être purifié sur SiO_2 , sa réduction n'a malheureusement abouti qu'à la formation très minoritaire de la phosphine primaire **152b** attendue, avec d'autres sous-produits phosphorés non identifiables. Nous supposons que le manque de protection stérique en ortho du phosphore, et le caractère électrodonneur marqué des OMe ont rendu la phosphine beaucoup plus instable. De nouveaux essais de réduction à une température plus basse et en présence de TMSCl ont été tentés, mais sans aucun succès.



Entrée	149	Rdt (150)	Rdt (151)	Rdt (152)	Rdt (153)
1	149a	95%	71%	99%	21%
2	149b	99%	42%	0%	-

(i) TF_2O (1.1 eq), $n\text{BuLi}$ (1.1), DCM, -78°C à t.a., 2h (ii) HP(O)(OEt)_2 (3 eq), Pd(OAc)_2 (0.1 eq), dppb (0.1 eq), DIPEA (6 eq), NaOAc (0.22 eq), DMSO , 90°C , 72h (iii) LiAlH_4 (3 eq), Et_2O , reflux, 3h (iv) MeLi (2.2 eq), DCE (1 eq), THF , -78°C à t.a., 16h

Tableau 2 : Synthèse du 3,5-di-tertbutylphénylphosphirane et du 3,5-diméthoxyphénylphosphirane

Malgré les difficultés rencontrées, nous avons été capables de synthétiser six phosphiranes dont cinq totalement inédits. Ces nouvelles structures devraient ainsi nous permettre de former une librairie originale de phosphiraniums, dont nous pourrions étudier la stabilité et la réactivité dans la réaction d'ouverture C-centrée par les dérivés d'anilines.

Ce travail de synthèse nous a également renseigné sur le fait que l'absence de substituants sur les deux positions *ortho* et *ortho'* du phosphore était hautement préjudiciable pour l'accès aux phosphines primaires et aux phosphiranes, soulignant ainsi très clairement la nécessité et l'importance d'un certain degré de protection stérique autour du phosphore dans cette chimie. La conception de nouveaux phosphiranes/phosphiraniums selon notre séquence de synthèse standard devra à l'avenir prendre ces éléments en considération.

II. 3. Quaternarisation des phosphiranes

La synthèse des P-méthyl phosphiraniums à partir des différents phosphiranes présentés dans la partie précédente a été entreprise. Les conditions de méthylation sont similaires à celles utilisées pour former le phosphiranium modèle **83** (1-méthyl-1-mésitylphosphiranium) à partir du 1-mésitylphosphirane **82**, à savoir deux équivalents de méthyltriflate à température ambiante dans le CDCl_3 . Notons que l'utilisation d'un seul équivalent d'agent méthyliant peut aussi être pratiquée, moyennant des temps de réactions plus longs. L'avancement de la réaction est suivi par RMN ^{31}P , et la réaction est considérée comme terminée avec la consommation totale du substrat phosphirane. A la fin de la réaction, une simple évaporation de l'excès du méthyltriflate sous pression réduite est effectuée pour récupérer le phosphiranium attendu. Seule la durée de réaction varie et est souvent corrélée à l'encombrement stérique autour du phosphore.

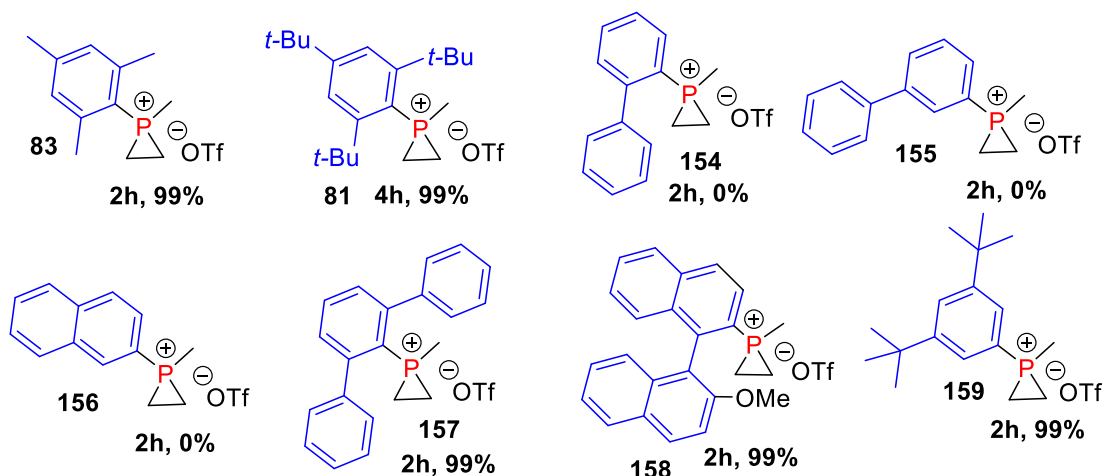
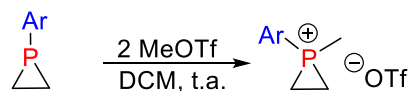


Schéma 96 : Synthèse des P-méthyl phosphiraniums

La méthylation du 1-mésitylphosphirane **82** a permis la formation du phosphiranium **83** avec un rendement quantitatif après 2h à température ambiante. Ce phosphiranium est caractérisé par un déplacement chimique en RMN ^{31}P de -116.1 ppm. En passant du mésitylphosphirane au supermésitylphosphirane, l'encombrement stérique autour du phosphore ralentit la réaction de quaternarisation, pour donner le phosphiranium attendu **81** avec un excellent rendement de 99% après 4h d'agitation à t.a. (Déplacement chimique en RMN ^{31}P : -115.3 ppm). Les réactions de quaternarisation des phosphiranes *o*-biphényl **136c**, *m*-biphényl **136d** et 2-naphtyl **136b**, n'ont abouti qu'à l'obtention de mélanges de produits de dégradations/oxydations. Aucune trace de produits attendus n'a été observée dans les trois cas lors du suivi des réactions en RMN ^{31}P , supposant soit l'instabilité des phosphiranes parents dans les conditions réactionnelles, soit la formation et la dégradation immédiate des phosphiraniums. Enfin, les phosphiraniums issus de la quaternarisation des phosphiranes 2,6-diphénylphényl, MeO-binaphtyl et 3,5-di-*tert*-butylphényl ont été obtenus dans les mêmes conditions que le phosphiranium modèle, en 2h à t.a., avec des rendements quantitatifs.

Bien que certaines structures soient encore hors de portée, la synthèse de cinq P-Me phosphiraniums dont trois totalement inédits, a été réalisée. L'échec de la quaternarisation des phosphiranes **136b**, **136c** et **136d** montrent bien l'instabilité de ces espèces, et la grande

difficulté que nous avons rencontré dans la manipulation des tels composés. La stabilité des trois autres nouveaux phosphiraniums **157**, **158** et **159** a été évaluée par RMN ^{31}P sur cinq jours en solution (à t.a.), et sur un mois sous forme solide (à $-20\text{ }^\circ\text{C}$), et dans tous les cas le suivi par RMN n'a montré aucune dégradation des phosphiraniums avec le temps.

II. 4. Etude de la réactivité des aryphosphiraniums dans la réaction d'ouverture C-centrée

Avec ces nouveaux phosphiraniums en main, l'étude de leurs réactivités d'ouvertures C-centrée par des dérivés d'anilines a été entreprise. Le but était de déterminer l'influence de la variation des groupements aromatiques portés sur le phosphore sur cette réactivité. Pour une meilleure compréhension, les résultats obtenus seront comparés avec ceux issus des réactions du phosphiranium modèle. (Cf I. 1. 3. 2. 2. 3. 2.)

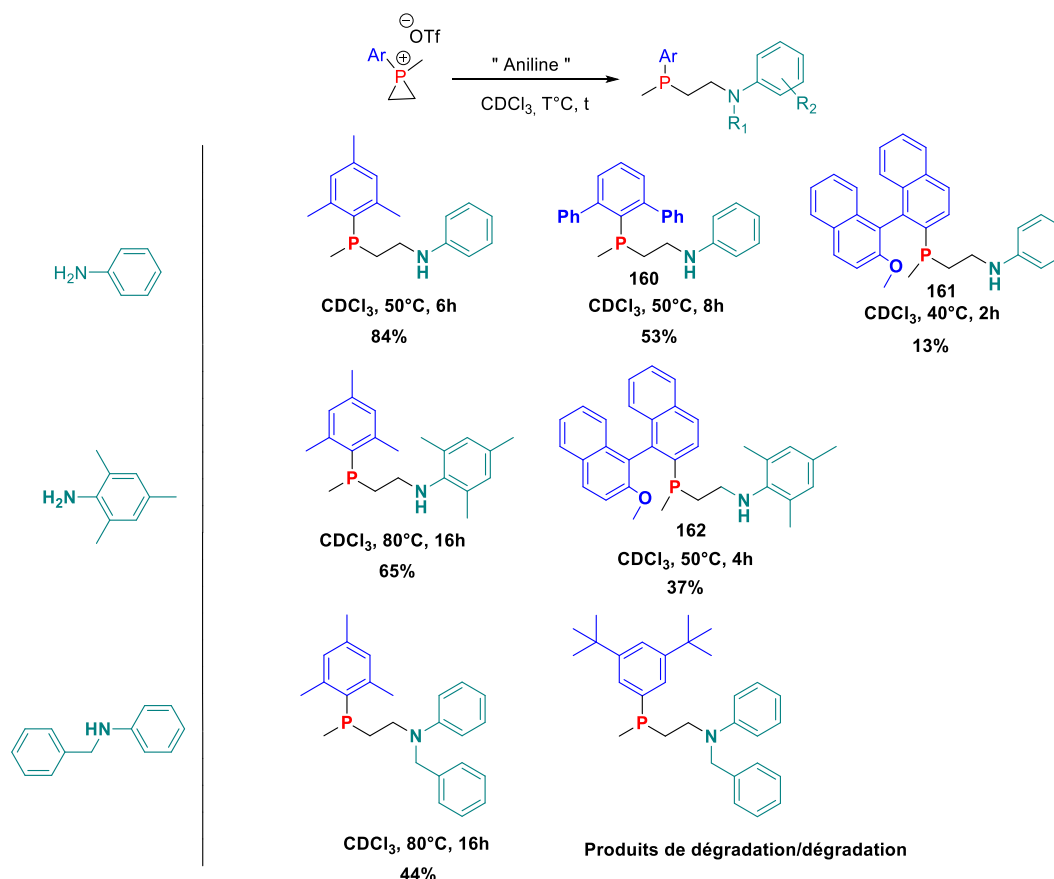


Schéma 97 : Résultats des essais d'ouverture des aryphosphiraniums

Pour rappel, le produit d'ouverture du mésitylphosphiranium méthylyé par l'aniline a été obtenu avec 84 % de rendement après 6h de réaction à 50°C . En comparaison, la réaction du

2,6-diphénylphénylphosphiranium méthylé **157** a conduit au produit d'ouverture **160** par l'aniline avec 53% de rendement, après 8h de réaction à 50°C. Le produit se caractérise par un déplacement chimique de -36,3 ppm en RMN ^{31}P se situant dans la région habituelle pour nos composés d'ouverture. La présence des deux groupements phényl en ortho semble donc avoir pour effet de ralentir la réaction d'attaque du nucléophile, à la fois sur le phosphore (effet attendu) mais également sur les carbones du cycle, d'où le rendement moyen obtenu. En passant au système binaphtyl, le rendement chute de façon significative. En effet, la réaction d'ouverture du OMe-1,2-binaphtylphénylphosphiranium méthylé **158** par l'aniline n'a abouti qu'à 13% de rendement de produit ouvert **161**, qui a été isolé sous forme de deux diastéréoisomères principalement dû à l'obtention des produits de P-addition ou de dégradation (déplacement chimiques des deux diastéréoisomères en RMN ^{31}P : -50.8 et -50.9 ppm). Même si, en remplaçant l'aniline par la mésitylaniline encombrée comme nucléophile, on a pu augmenter le rendement de la réaction à 37% (déplacement chimiques des deux diastéréoisomères en RMN ^{31}P : -50.2 et -50.7 ppm) en orientant davantage l'attaque sur le carbone, ces résultats montrent que la suppression d'un substituant en ortho du phosphore semble, de façon plutôt attendue, favoriser l'attaque du nucléophile sur le phosphore et/ou la dégradation. Selon cette logique il était à craindre que les réactions d'ouverture du 3,5-di-*tert*-butylphénylphosphiranium méthylé **159** par la N-benzylaniline n'a par ailleurs conduit qu'à la dégradation du phosphiranium après seulement 2h de réaction à température ambiante, confirmant l'absolue nécessité de la présence de substituants en ortho, pour permettre l'ouverture C-centrée.

Finalement, en comparaison de l'ensemble des structures imaginées au départ, le nombre restreint de phosphiraniums réellement accessibles et étudiés dans la réaction d'ouverture montre bien la nature capricieuse et sensible de ce type de composés et souligne le défi auquel nous sommes confrontés.

Bien que certains composés semblent encore inaccessibles, l'étude et les synthèses présentées dans cette partie illustrent clairement l'intérêt de la voie développée au laboratoire. Les phosphiranes préparés ont pu être soumis à la réaction de quaternarisation qui s'est révélée être limitante dans un certain nombre de cas, notamment ceux dépourvus d'un degré de protection stérique suffisant. L'étude visant à évaluer la réactivité des ions

phosphiraniums vis-à-vis de la réaction d'ouverture C-centrée en présence de dérivés d'aniline a ensuite permis de confirmer le rôle déterminant de la protection stérique autour du phosphore pour la sélectivité de l'ouverture C-centrée.

A ce stade, nous devons poursuivre nos efforts pour produire de nouvelles structures afin de pouvoir approfondir la compréhension des paramètres régissant l'ouverture des phosphiraniums et à étendre leur domaine d'applicabilité. Dans ce contexte, il semble insuffisant de se limiter à l'approche linéaire de synthèse des phosphiranes, qui reste restreinte en termes de modulations synthétiques. Elle est en outre relativement laborieuse voire incertaine dans certains cas. Une approche complémentaire et plus divergente consiste, à partir d'une petite librairie de phosphiranes robustes, à diversifier le groupement quaternarisant. La variation de ce substituant en une seule étape semble davantage prometteuse afin de moduler facilement l'encombrement stérique et/ou les effets électroniques autour du phosphore.

II. 5. Modulation d'agents quaternarisants

Dans le but d'approfondir nos connaissances et notre compréhension de la chimie des ions phosphiraniums, nous nous sommes alors intéressés à la diversification de leurs structures par le biais de l'introduction de nouveaux groupements quaternarisants, et à l'étude de leur réactivité vis-à-vis d'une ouverture C-centrée par un nucléophile. Les études préliminaires, antérieures à mon arrivée, sur la formation des ions phosphiraniums à partir du mésitylphosphirane modèle ont révélé la nécessité d'utiliser des agents alkylants puissants, ceci afin de compenser la faible nucléophilie des phosphiranes. Ainsi, seuls les composés triflates (ainsi que le tétrafluoroborate de triméthylxonium) se sont avérés suffisamment réactifs pour permettre une quaternarisation efficace. Malgré cette contrainte, les produits obtenus se sont jusque-là révélés relativement stables pour être isolés, caractérisés et facilement manipulés moyennant les précautions d'usage.

Comme évoqué précédemment, l'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore constitue l'un des principaux paramètres ayant un fort impact sur les rendements des réactions d'ouvertures. En effet, en agissant comme un écran autour du phosphore, l'encombrement permet non seulement de rendre ce dernier moins enclin aux réactions

d'oxydation indésirables, mais aussi de limiter son exposition aux attaques nucléophiles, permettant ainsi une meilleure sélectivité de la réaction d'ouverture C-centrée.

II. 5. 1. Motifs arylperfluorés

A partir des études antérieures du laboratoire qui ont permis de valider l'utilisation possible des groupes quaternarisants méthyl, allyl, benzyl et phényle, nous avons ensuite envisagé de moduler leurs propriétés électroniques en introduisant sur ces motifs des substituants appauvris en électrons. Notre choix s'est initialement porté sur l'introduction de motifs benzyl perfluorés sur le phosphore. Ce choix s'appuie notamment sur l'étude bibliographique discutée dans le chapitre précédent, qui a mis en évidence l'apport significatif de l'incorporation des groupements aryl perfluorés sur les propriétés acides de Lewis d'organocatalyseurs de type phosphoniums.

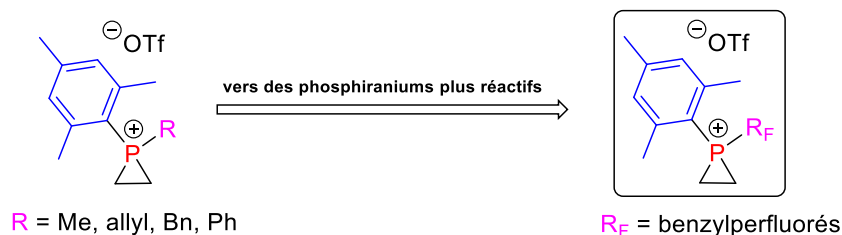


Schéma 98 : Stratégie d'accès à des phosphiraniums plus réactifs

Ce motif attracteur d'électrons permet d'appauvrir la densité électronique autour du phosphore avec pour conséquence attendue une augmentation conjointe de l'électrophilie des carbones du cycle, favorisant ainsi l'attaque d'un nucléophile sur l'un de ces deux derniers. Cependant, l'introduction de ce motif entraîne parallèlement une augmentation du caractère électrophile du phosphore lié directement au benzylperfluoré, risquant également de rendre plus favorable l'attaque P-centrée. Pour rappel, en présence d'un nucléophile un phosphiranium présente deux sites électrophiles réactionnels : le phosphore et les carbones du cycle. En augmentant l'électrophilie du phosphore, nous favorisons théoriquement l'attaque P-centrée non désirable, qui peut conduire à différents produits d'oxydation/dégradation souvent difficilement identifiables. Toutefois, nous misons sur la stabilité des mésitylphosphiraniums P-méthyle et P-benzyle observée précédemment, ainsi que

sur le juste équilibre entre réactivité et stabilité que le groupement mésityl porté par le phosphore a apporté jusque-là.

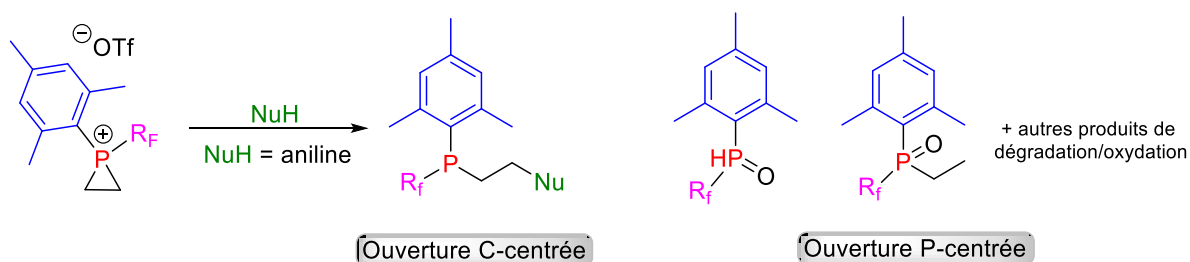


Schéma 99 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium perfluoré par un nucléophile dérivé d'aniline

Même si notre raisonnement ne manque pas des risques et de difficultés (en termes de stabilité et de réactivité des espèces), nous estimons que la synthèse de ces phosphiraniums arylperfluorés présente un grand potentiel synthétique. En effet, la grande réactivité escomptée de ces ions phosphiraniums pourrait nous permettre d'étendre la gamme de nucléophiles utilisés dans la réaction d'ouverture, et ainsi permettre l'incorporation directe du motif phosphoré sur une gamme plus étendue de substrats.

II. 5. 1. 1. Synthèse de mésitylphosphiraniums benzylperfluorés

II. 5. 1. 1. 1. Synthèse des triflates benzylperfluorés

Pour introduire le motif benzylperfluoré, nous avons considéré la quaternarisation du mésitylphosphirane modèle par un triflate benzylperfluoré. Le triflate a été choisi comme électrophile pour compenser la faible nucléophilie du phosphirane comme mentionné précédemment, et pour garder le même contre-ion (TfO^-), une fois le phosphiranium formé. En outre, différents alcools benzylperfluorés, sont commerciaux, peu coûteux ou facilement accessibles. Il devrait ainsi être possible de varier le nombre, le type et la position des substituants fluorés sur le benzyle, et ainsi moduler la réactivité des ions phosphiraniums correspondants. La Figure 14 ci-dessous représente les différentes structures de benzylperfluorés envisagées, pour la réaction de quaternarisation avec le mésitylphosphirane modèle.

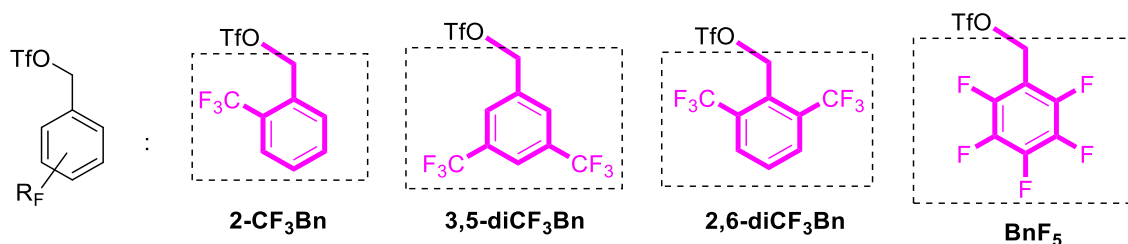


Figure 14 : Groupements benzylperfluorés envisagés

Les quatre structures choisies pour nos premiers essais de quaternarisation par un benzyl perfluoré, varient par le type et la position des substituants fluorés. Nous avons ainsi choisi de placer sur le noyau phényl un groupement trifluorométhyl en position 2-, ainsi que deux groupements trifluorométhyl en positions 3,5- et en positions 2,6-, puis cinq fluors. Dans tous les cas, les espèces ciblées sont hautement électrophiles. Par conséquent, il est attendu que l'étape de triflation et par la suite la manipulation des triflates correspondants soient particulièrement délicates. Rappelons que, la quaternarisation du mésitylphosphirane par le benzyl triflate, effectuée avant mon arrivée au laboratoire, n'a été réalisée qu'en formant le triflate *in-situ* à très basse température (Schéma 100).

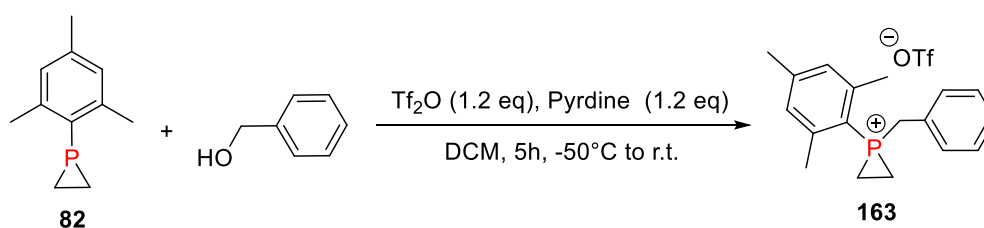
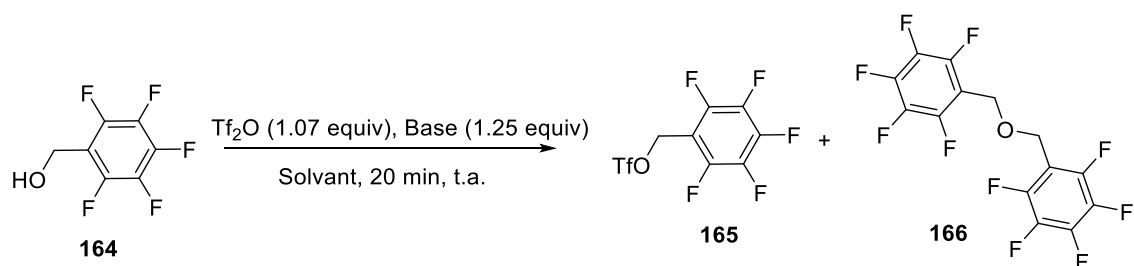


Schéma 100 : Formation du P-benzyl mésitylphosphiranium

Après avoir défini les groupements quaternarisants à introduire sur les phosphiraniums, l'optimisation de la réaction de triflation a été entreprise (Tableau 3). Pour ce faire, nous avons d'abord choisi le pentafluorobenzyl alcool **164** comme substrat de départ pour cette étude. Le premier essai de triflation de l'alcool **164**, selon des conditions classiques de triflation, en utilisant la pyridine comme base et le dichlorométhane comme solvant, n'a pas permis la formation du triflate attendu (entrée 1). L'analyse du brut réactionnel montre la présence du produit de départ et du sel de pyridinium triflate formé par réaction entre la pyridine et l'anhydride triflique. Un résultat similaire a été obtenu en faisant la réaction dans un solvant moins polaire, le tétrachlorométhane (entrée 2). Dans les deux cas, les sels de pyridinium sont solubles, et donc l'ajout de Et₂O pour précipiter ces sels s'est avéré

nécessaire pour analyser le brut de la réaction. En faisant la réaction dans un solvant non polaire, le cyclohexane, un précipité blanc a été formé après quelques minutes d'agitation. Le surnageant a été séparé du précipité blanc par filtration, évaporé et son analyse par RMN a permis de confirmer la formation du triflate attendu **165**, avec un rendement moyen de 49 %. Notons que le triflate est obtenu en mélange avec un sous-produit, l'éther $F_5Bn-O-BnF_5$ **166**, formé par réaction apparemment très rapide de l'alcool de départ sur le triflate. La réaction a été répétée dans les mêmes conditions et le brut a été hydrolysé. De façon surprenante, le triflate a nettement résisté à l'hydrolyse, comme en atteste une faible diminution de rendement au profit d'une augmentation proportionnelle des quantités d'alcool et de dibenzyléther (entrée 4). L'utilisation d'une base moins nucléophile, la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, permet d'améliorer le rendement de la réaction dans le CCl_4 (62%, entrée 5). Une réaction similaire conduite dans le cyclohexane permet d'obtenir le triflate avec 76% de rendement et avec des quantités beaucoup plus faibles d'alcool et de dibenzyléther que celles observées dans le CCl_4 (entrée 6). Nos meilleurs résultats ont finalement été obtenus en utilisant la collidine (2,4,6-triméthylpyridine) comme base. Le triflate a ainsi pu être obtenu avec un excellent rendement de 95% et seulement 3% de dibenzyléther **166** (entrée 7). Une petite optimisation du temps de la réaction (entrée 8), de la température de réaction (entrée 10) et de la stoechiométrie en base et en Tf_2O (entrée 11) ont finalement permis de déterminer les conditions optimales de la réaction de triflation de l'alcool benzylique pentafluoré.



Entrée	Base	Solvant	Rdt (165)	% Alcool (164)	% 166
1	Pyridine	CH_2Cl_2	0%	-	-
2	Pyridine	CCl_4	0%	-	-
3	Pyridine	Cyclohexane	49%	0%	4%
4	Pyridine	Cyclohexane*	36%	7%	14%
5	2,6-diterbutyl-4-méthylpyridine	CCl_4	62%	5%	11%
6	2,6-diterbutyl-4-méthylpyridine	Cyclohexane	76%	0%	6%
7	Collidine	Cyclohexane	95%	0%	3%
8 ^a	Collidine	Cyclohexane	97%	0%	3%
9 ^a	Collidine	CDCl_3	-	0%	15%
10 ^{a,b}	Collidine	Cyclohexane	99%	0%	3%
11^{a,b,c}	Collidine	Cyclohexane	99%	0%	3%

* traitement par hydrolyse à l'eau ; a : t = 5 min, b : T°C = -10°C, c : nb eq Tf_2O = 1.05 et nb eq base = 1.1

Tableau 3 : Résultats d'optimisation de la réaction de triflation du pentafluorobenzyl alcool

Avec les conditions de triflation optimales en main, nous nous sommes ensuite intéressés à la triflation des autres structures benzyl perfluorées présentées dans la figure 14. La triflation du 2- CF_3 -benzyl alcool **167** et 3,5-di CF_3 -benzyl alcool **168** permet l'obtention des composés triflates **169** et **170** avec des rendements de 88% et 99% respectivement, avec dans les deux cas, une quantité minimale des dibenzyl éthers correspondants.

II. 5. 1. 1. 2. Quaternarisation du mésitylphosphirane par les triflates benzylperfluorés

Une fois les triflates formés, nous nous sommes tournés vers la quaternarisation du mésitylphosphirane. Le premier essai de quaternarisation du mésitylphosphirane **82** avec le F₅Benzyl triflate **165** a permis de former le phosphiranium attendu **174**, après 2h d'agitation à t.a. avec un rendement quantitatif, mais en présence d'une proportion non négligeable de F₅benzyl alcool **164** (16%) et de l'éther F₅Bn-O-BnF₅ **166** (8%). En réalisant l'addition du triflate sur le phosphirane à -10 °C, dans des conditions strictement anhydres, le phosphiranium a pu être obtenu avec une meilleure pureté (3% de F₅BnOH et 4% de F₅Bn-O-BnF₅). Ce nouveau sel se caractérise par un déplacement de -110.5 ppm en RMN ³¹P.

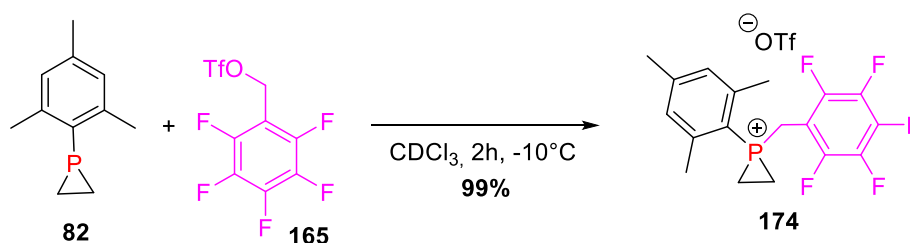


Schéma 104 : Réaction de quaternarisation du mésitylphosphirane avec le 3,5-diCF₃benzyl triflate.

Fort de ce premier résultat, nous nous sommes ensuite tournés vers les autres structures envisagées.

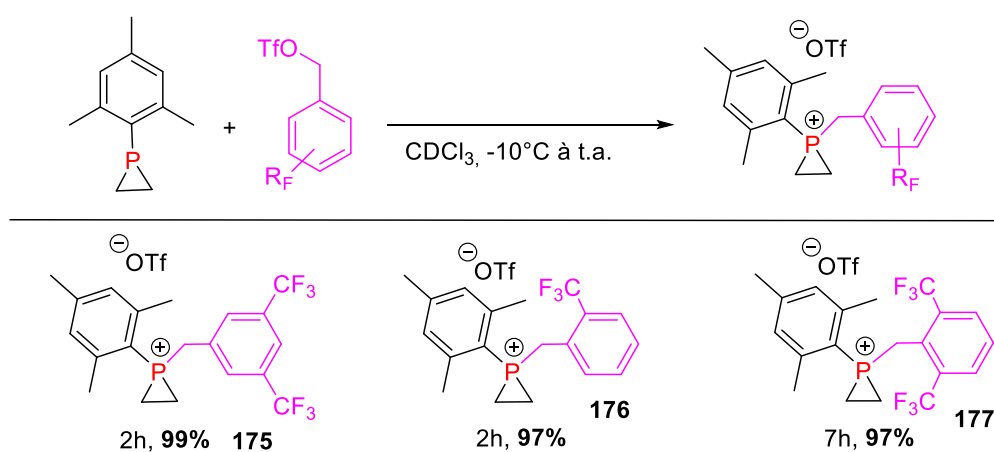


Schéma 105 : Formation des phosphiraniums benzylperfluorés

Dans les trois cas (Schéma 105), d'excellents rendements ont également été obtenus, et ce, avec des quantités de R_FBnOH et de R_FBn-O-BnR_F minimisées et similaires à celles obtenues avec le triflate **165**. En toute logique, la quaternarisation du phosphirane par le 2,6-diCF₃-

Benzyl triflate **173** très encombré a nécessité un temps de réaction prolongé de 7h. Notons que si l'encombrement stérique ralentit ici fortement la réaction, elle devrait en revanche être un atout significatif dans l'étape d'ouverture pour limiter l'attaque P-centrée.

Les quatre nouveaux phosphiraniums se sont avérés suffisamment stables pour être manipulés, isolés et totalement caractérisés. Un suivi par RMN ^{31}P et ^1H (soit en solution pendant 5 jours, soit sous forme pure pendant 1 mois au congélateur) a permis de montrer une excellente stabilité au cours du temps, puisqu'aucune dégradation n'a été observée pendant le laps de temps étudié. Des essais de cristallisation ont par ailleurs été tentés, mais sans succès. De nouvelles tentatives devront être réalisées sur plus grosse échelle, pour déterminer si ces nouveaux composés fluorés peuvent cristalliser et être caractérisés par analyse RX. Il serait particulièrement intéressant de déterminer les longueurs et angles de liaisons de ces nouvelles structures. En RMN ^{31}P , les phosphiraniums se caractérisent tous par un multiplet ($J_{\text{P-F}}$ non mesurable), avec un déplacement chimique compris entre -110 à -113 ppm.

Ainsi, la synthèse des triflates dérivés d'alcools benzyliques perfluorés, suivie de la quaternarisation du mésitylphosphirane par ces triflates, nous a permis d'accéder très efficacement à quatre nouveaux ions phosphiraniums stables pour lesquels nous attendons une réactivité supérieure à celle des phosphiraniums déjà synthétisés par l'équipe.

II. 5. 1. 2. Synthèse de supermésitylphosphiraniums benzylperfluorés

Afin de vérifier la possibilité de former des phosphiraniums benzylperfluorés portant d'autres groupements aromatiques sur le phosphore, sans trop s'éloigner de la structure modèle, nous avons testé la quaternarisation du supermésitylphosphirane par les deux triflates F_5 benzyl **165** et 2,6-di CF_3 benzyl **173**. Dans les deux cas, d'excellents rendements ont été obtenus avec de très faibles proportions d'alcool $\text{R}_\text{F}\text{BnOH}$ et d'éther $\text{R}_\text{F}\text{BnOBnF}_5$ (~ 2% de chaque). En toute logique, compte tenu de l'encombrement stérique autour du phosphore, des temps de réaction prolongés se sont avérés nécessaires pour obtenir la conversion complète du substrat.

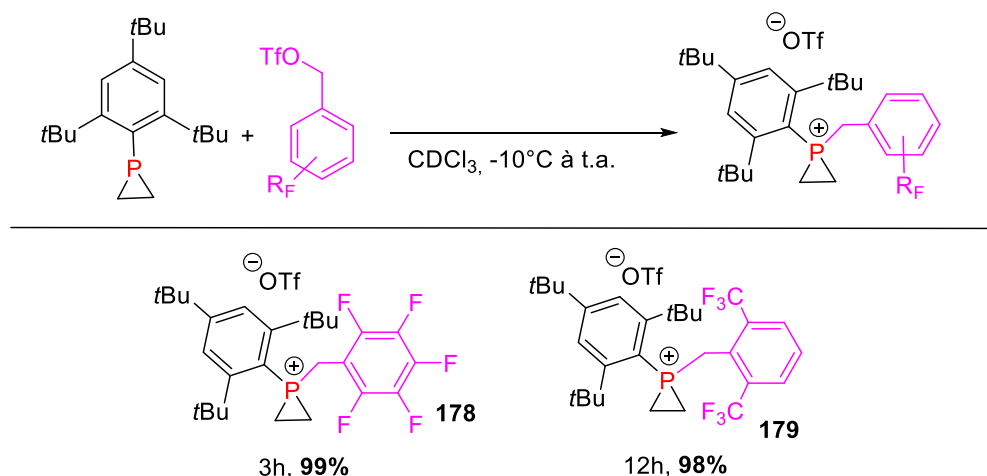


Schéma 106 : Synthèse du supermésitylphosphiraniums benzylperfluorés

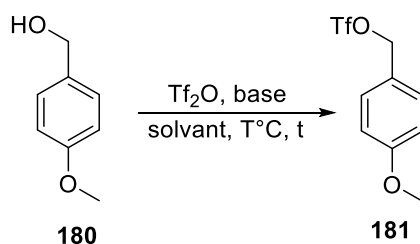
Ces deux composés de structures inédites viennent ainsi compléter la librairie des phosphiraniums à tester dans la réaction d'ouverture C-centrée.

Avant d'entamer l'étude de la réactivité de ces composés, nous avons poursuivi nos efforts visant à diversifier les groupements quaternarisants, en nous intéressant cette fois à l'introduction de groupements électroniquement et stériquement différents : un groupement électro-enrichi, le *p*-MeO-benzyl, un substituant bromé, et un groupement encombré, le (CH₃)₅benzyl.

II. 5. 2. *p*-méthoxybenzyl alcool

A notre connaissance, le triflate dérivé du *p*-MeO-benzyl alcool n'a jamais été isolé et, dans les réactions qui l'utilisent, sa formation est généralement réalisée *in-situ*, dans des conditions classiques de triflation. Compte tenu de notre succès en série benzyl perfluoré, a priori plus sensible, nous avons choisi d'essayer de l'isoler. Dans un premier essai, nous avons tenté d'utiliser les conditions décrites (pyridine, Et₂O, 0°C) et essayé d'isoler le triflate **181**, mais seul l'alcool de départ **180** a intégralement été récupéré (entrée 1). Notons que la formation du triflate correspondant n'a pas pu être détectée par CCM de suivi. Les conditions utilisées pour trifler les alcools benzylperfluorés (collidine, cyclohexane, -10 °C) ont alors été testées mais n'ont de nouveau pas permis d'obtenir le triflate attendu (entrée 2). Nous avons ensuite repris les conditions décrites dans le Schéma 100, qui sont utilisées pour former le benzyl triflate *in-situ* à basse température (entrée 3). Après 3h d'agitation à -

50°C, de l'Et₂O est ajouté pour précipiter les sels de pyridinium et le surnageant est filtré. Malheureusement, après évaporation des solvants, le seul produit obtenu est à nouveau l'alcool de départ. Ces résultats tendent à montrer que, contrairement aux triflates benzylperfluorés et même au simple triflate de l'alcool benzylique, le triflate de *p*-MeO-benzyl **181** n'est pas suffisamment stable pour être isolé et manipulé.



Entrée	Base	Solvant	T°C	t	Résultat
1	Pyridine	Et ₂ O	0°C	2h	0%
2	Collidine	Cyclohexane	-10°C	15 min	0%
3	Pyridine	DCM	-50°C	3h	0%

Tableau 4 : Réaction de triflation du *p*-MeO-benzyl alcool

Nous avons donc envisagé de tester une séquence triflation-quaternarisation, dans des conditions type Barbier, à savoir formation du triflate instable en présence du nucléophile (ici le phosphirane) afin que le triflate soit directement piégé dès sa formation. Par la suite, cette stratégie de synthèse sera désignée sous le terme « quench interne ».

Dans un premier temps, afin de tester la faisabilité de cette méthode par « quench interne », nous avons fait le choix d'étudier une réaction modèle mettant en jeu des partenaires réactionnels plus pratiques d'utilisation en termes d'accessibilité et de réactivité. La combinaison que nous avons retenue considère d'une part un nucléophile phosphoré commercialement disponible et plus réactif que le phosphirane, la triphénylphosphine, ainsi que l'alcool benzylique non substitué, dont nous savons que la formation du triflate est possible.

Pour valider le choix des conditions de triflation, un premier essai de quaternarisation de la triphénylphosphine par le benzyl triflate a été réalisé selon la procédure utilisée pour former

le phosphiranium benzyle **163**. Le Tf_2O (1.1 equiv) est ajouté à une solution de BnOH (1.1 equiv) et de collidine (1.1 equiv) dans le DCM à -50°C . Après agitation pendant 30 min, de l' Et_2O est ajouté pour précipiter les sels et le surnageant est ajouté à une solution du PPh_3 (1 equiv) dans le DCM à -50°C . La température est lentement ramenée à t.a. sur 3h, puis le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. L'analyse du brut par RMN ^{31}P a alors permis de confirmer la formation du phosphonium attendu **184**, avec un rendement quantitatif (déplacement en RMN ^{31}P : 22.8 ppm). Ces conditions de triflation ont donc été utilisées dans la procédure de « quench-interne » imaginée (Schéma 107). : à une solution de PPh_3 , d'alcool benzylique et de collidine, dans le DCM à -50°C , est ajouté le Tf_2O goutte à goutte. Après agitation pendant 3h à température ambiante, de l' Et_2O est ajouté pour précipiter les sels et le surnageant est évaporé. L'analyse du brut par RMN ^{31}P montre à nouveau la formation quantitative du phosphonium **184**.

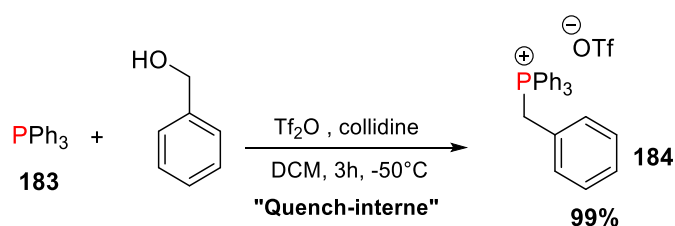


Schéma 107 : Quaternarisation de PPh_3 par le benzyl triflate selon la méthode « Quench-Interne »

Forts de ce résultat encourageant, nous avons alors entrepris de tester la benzylation du mésitylphosphirane selon cette voie. Nous avons donc appliqué le protocole optimisé, avec le mésitylphosphirane **82** comme nucléophile. Un contrôle de la réaction après 3h par RMN ^{31}P a montré la formation du phosphiranium attendu **163**. En revanche, nous n'avons pas réussi à faire précipiter les sels de collidinium après l'ajout d' Et_2O . Le phosphiranium est donc isolé, en mélange avec les sels. Plusieurs tentatives de précipitation ont été faites, mais sans succès.

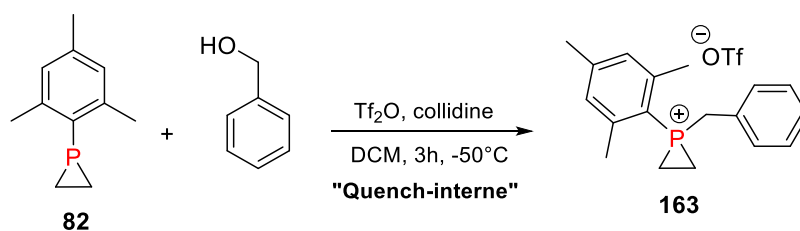


Schéma 108 : Quaternarisation du mésitylphosphirane par le benzyl triflate suivant la méthode par « Quench-Interne »

Avec cette nouvelle méthode de synthèse en main, il est de nouveau possible de considérer la synthèse du phosphiranium *p*-MeO-benzyl. Du fait de la forte instabilité du triflate *p*-MeO-benzyl, nous avons, comme précédemment, d'abord tenté de réaliser la quaternarisation de PPh_3 (Schéma 109). L'ajout de Tf_2O à une solution de PPh_3 , de *p*-MeO-benzyl alcool et de collidine dans le DCM, a donc été réalisé à -50°C . Le mélange réactionnel a ensuite été agité pendant 3h et les sels ont été précipités par ajout d' Et_2O . Le phosphonium **185** correspondant est alors obtenu avec un rendement quantitatif. Notons que la répétition de la réaction à plus basse température (-78°C) permet d'obtenir le produit avec un meilleur profil RMN ^1H , ce qui reflète la forte sensibilité du triflate intermédiaire.

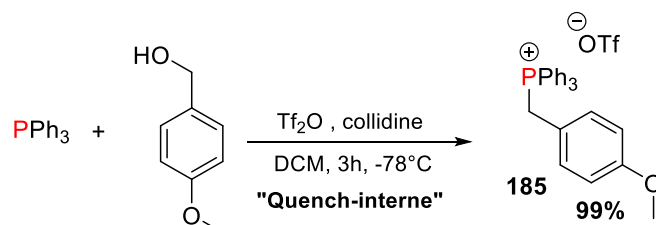


Schéma 109 : Quaternarisation de PPh_3 par le *p*-MeO-benzyl triflate selon la méthode « Quench-Interne »

La formation *in-situ* du triflate de *p*-MeO-benzyl étant mise au point, la quaternarisation du mésitylphosphirane a pu être testée. En remplaçant PPh_3 par le phosphirane et en gardant le même protocole de synthèse, la formation du phosphiranium *p*-MeO-benzyl **186** a pu être observée par RMN ^{31}P , après 3h d'agitation (Schéma 110). Cependant, cette fois et conformément au cas précédent de la simple benzylation, l'ajout d' Et_2O n'a pas permis de précipiter les sels de collidinium afin d'isoler le phosphiranium seul. Plusieurs essais de précipitation ont été faits mais sans succès. Nous avons donc pris le parti de tester l'ouverture de ce phosphiranium, en présence de ces sels. Ce nouveau phosphiranium se caractérise par un déplacement chimique de -111.6 ppm en RMN ^{31}P .

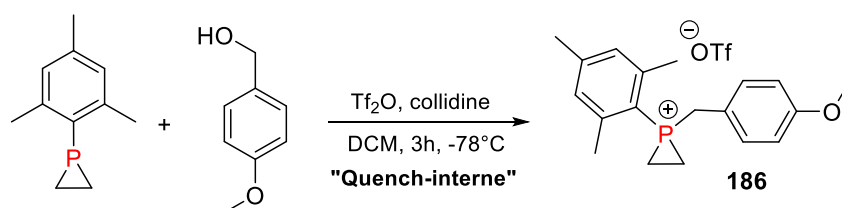


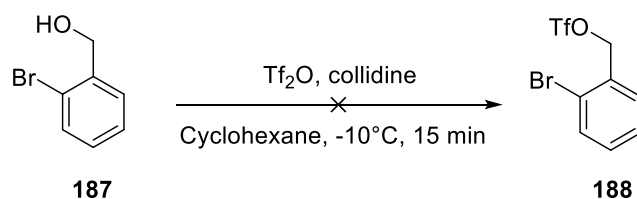
Schéma 110 : Quaternarisation du mésitylphosphirane par le triflate de *p*-OMe benzyl suivant la méthode « Quenche-Interne »

En résumé sur cette étude, nous sommes parvenus à synthétiser le phosphiranium *p*-MeO-benzyl **186** envisagé. L'instabilité du triflate **181** nous a poussé à développer une synthèse alternative par « quench-interne » qui repose sur la formation du triflate en présence du nucléophile. Le protocole mis au point représente une nouvelle voie d'accès aux phosphiraniums, qui devrait pouvoir être considérées et donc étendues dans tout autre cas où les triflates utilisés seraient peu stables et non isolables.

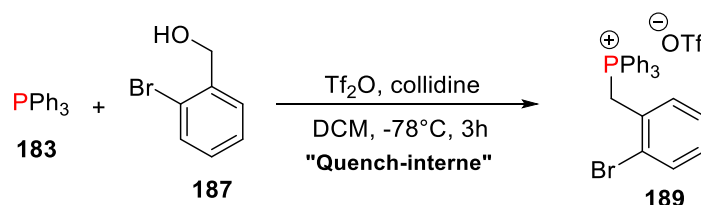
II. 5. 3. *o*-bromobenzyl alcool et pentaméthylbenzyl alcool

Toujours dans l'optique de préparer des phosphiraniums incorporant des groupements quaternarisants avec des propriétés électroniques variées, nous nous sommes ensuite intéressés à la fonctionnalisation du phosphirane par un benzyl portant un autre atome d'halogène que le fluor. Notre choix s'est porté sur le groupement *o*-bromo-benzyl. Le but est d'étendre notre librairie de phosphiraniums appauvris par différents types de substituants électroattracteurs, dans l'optique d'évaluer l'apport des groupements perfluorés sur la réactivité de nos phosphiraniums, mais aussi d'établir une échelle de réactivité de l'ensemble des ions phosphiraniums ainsi que la sélectivité de leurs réactions d'ouverture.

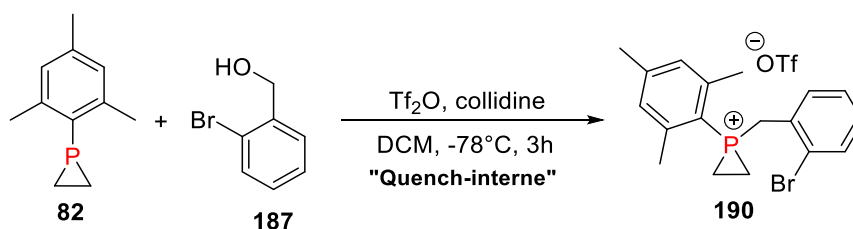
D'une manière similaire au *p*-MeO-benzyl alcool, la réaction de triflation de l'*o*-bromobenzyl alcool **187** s'est avérée délicate. En suivant la procédure classique de triflation, seul l'alcool de départ a été obtenu. Compte tenu de ces difficultés, l'optimisation de la triflation n'a pas été poursuivie et nous nous sommes rapidement tournés vers la méthode par « Quench interne »

Schéma 111 : Réaction de triflation de l'*o*-bromo-benzyl alcool

Comme précédemment, la réaction de quaternarisation de la PPh_3 par le triflate de l'*o*-bromobenzyl **188** a d'abord été entreprise. Le phosphonium **189** a été obtenu avec un rendement quantitatif (déplacement chimique en RMN ^{31}P : 22.2 ppm). Il est à noter que dans cet essai, les sels de collidinium ont de nouveau pu être précipités par ajout d' Et_2O au milieu réactionnel, en fin de réaction, conformément à nos observations précédentes dans les benzylations modèles à partir des alcools benzyle et *p*-MeO-benzyle

Schéma 112 : Réaction de quaternarisation de la PPh_3 par le triflate de l'*o*-bromo-benzyl

L'introduction du groupement *o*-bromobenzyl sur le mésitylphosphirane a donc été testée dans les mêmes conditions de « quench interne ». Après 3h de réaction, la formation du phosphiranium correspondant **190** a pu être confirmée par RMN ^{31}P (déplacement chimique: -112.9 ppm). En revanche, comme dans le cas des phosphiranium **163** et **186**, nous n'avons pas réussi à précipiter les sels de collidinium ce qui nous contraindra par la suite à utiliser ce phosphiranium sous forme de mélange.

Schéma 113 : Quaternarisation du mésitylphosphirane par le triflate d'*o*-bromo-benzyl suivant la méthode par « quench-Interne »

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse d'un phosphiranium portant un benzyl encombré. Si la synthèse des exemples précédents possédant des groupements appauvris en électrons a pour objectif d'augmenter l'électrophilie des phosphiraniums en vue d'étendre la gamme des nucléophiles pouvant être utilisés dans la réaction d'ouverture, l'idée de la synthèse de ce phosphiranium encombré est ici d'augmenter la protection stérique autour du phosphore afin d'essayer de limiter la réaction d'addition sur P dans les cas où l'on observe une sélectivité insuffisante.

Deux alternatives sont envisageables pour encombrer le système benzyl quaternarisant. La première possibilité repose sur l'introduction de substituants encombrés sur le groupement phényle, tandis que la deuxième consiste à ajouter un substituant encombrant sur le carbone benzylique. Nous avons opté pour la première solution car l'ajout d'un substituant sur la position benzylique conduirait d'une part à la formation d'un mélange de diastéréoisomères à l'issue de la réaction d'ouverture. D'autre part, une étude préliminaire visant à former le triflate dérivé de l' α -methyl benzyl alcool a montré les limites de cette approche, conduisant exclusivement au produit d'élimination E2. Nous avons donc choisi le pentaméthyl-benzyl alcool **191** et sa triflation a été entreprise. Malheureusement, tous nos essais de triflation du pentaméthyl-benzyl alcool selon les conditions précédemment utilisées se sont révélés infructueux.

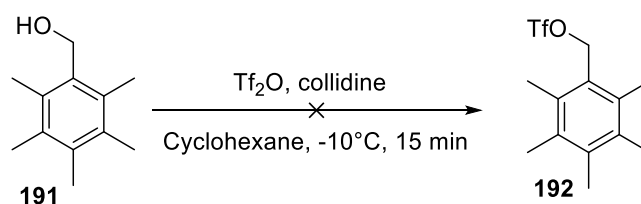


Schéma 114 : Réaction de triflation du pentaméthyl-benzyl alcool

La méthode par « quench Interne » a alors été testée avec PPh_3 comme nucléophile, pour tester si la formation *in situ* du triflate dérivé du pentaméthyl-benzyl alcool **191** est possible. En appliquant les conditions précédemment développées, le phosphonium benzylé correspondant **193** a été obtenu avec un rendement quantitatif (déplacement chimique en RMN ^{31}P = 21.2 ppm). La même séquence a alors été utilisée sur le mésitylphosphirane, fournissant le phosphiranium benzylé **194** (déplacement chimique en RMN ^{31}P = -117.7

ppm). Il est cependant important de souligner que ce phosphiranium n'a pu être isolé. En effet, plusieurs essais de précipitation ou d'isolement avec les sels ont été faits mais sans succès. Nous supposons que ce phosphiranium n'est pas stable à température ambiante, ce qui nous imposera par conséquent à tester sa réactivité dans l'étape d'ouverture, dans une séquence triflation-quaternarisation-ouverture monotope.

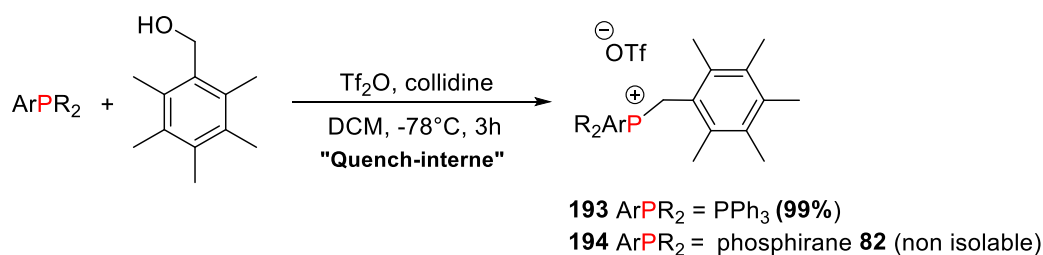


Schéma 115 : Réaction de formation et de piégeage du triflate de pentaméthylbenzyl par « Quench-interne »

II. 5. 4. Autres phosphiraniums

Afin d'évaluer la réactivité des P-benzyl et P-allyl phosphiraniums dans la réaction d'ouverture C-centrée, nous avons entrepris la synthèse des quatre phosphiraniums présents sur le Schéma 116. Il convient de rappeler que la première synthèse des deux phosphiraniums **163** et **195** a été réalisée avant mon arrivée. La méthode utilisée repose sur la formation du triflate correspondant à basse température, puis son ajout sur le mésitylphosphirane en solution dans le DCM. La préparation de ces deux phosphiraniums a d'abord été reproduite, permettant d'obtenir les composés avec d'excellents rendements. Nous avons également été capables d'appliquer cette voie de synthèse pour réaliser la quaternarisation du supermésitylphosphirane, fournissant les phosphiraniums **196** et **197** avec de bons rendements (respectivement 90% et 83%).

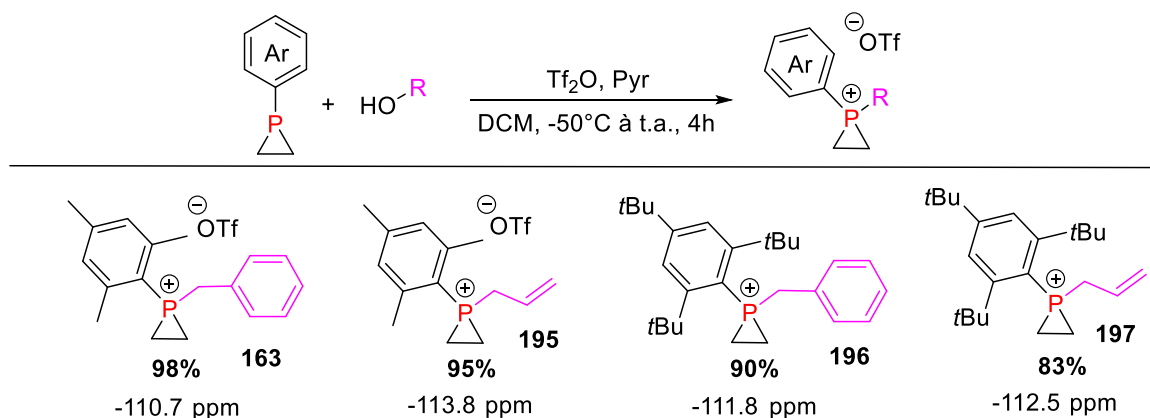


Schéma 116 : Introduction de groupes allyl- et benzyl sur les mésityl et supermésitylphosphiranes

Pour résumer cette partie, une librairie de 13 phosphiraniums dont 11 totalement inédits a été préparée. Tous portent le groupement aromatique modèle mésityle (ou supermésityle), et leur structure varie par le type de groupement quaternarisant introduit par quaternarisation du phosphirane avec le triflate correspondant. En particulier, des phosphiraniums portant des benzyles électriquement et stériquement différents ont été synthétisés dans l'optique de moduler leur réactivité. Si la synthèse et l'isolement de certains triflates de benzyle s'est révélée délicate, leurs formations puis leur introduction sur le phosphirane a été réalisée en piégeant le triflate formé *in situ*, en présence du phosphirane. Bien que son application soit pour l'instant limitée à la synthèse de quelques exemples, cette méthode, que l'on a nommée « quench-interne », présente un fort potentiel qui pourra être étendue à la synthèse de nouveaux phosphiraniums ou même de phosphoniums de structures inédites.

II.6. Etude de la ROCC sur les ions phosphiraniums

II. 6. 1. Réaction d'ouverture du mésitylphosphiranium

II. 6. 1. 1. Par la N-méthylaniline

Afin d'évaluer la réactivité de ces nouveaux phosphiraniums, la réaction d'ouverture par la N-méthylaniline a tout d'abord été étudiée. En général, et avant mon arrivée, les premiers essais d'ouverture d'un nouveau phosphiranium sont faits avec l'aniline. Rappelons que les produits ouverts par l'aniline ont été obtenus avec une faible proportion de produit de di-addition $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Mes})(\text{R})]_2$ (ouverture de deux phosphiraniums par une seule aniline). Afin d'éviter la formation de ce sous-produit non désirable, et parfois non

séparable, nous avons fait le choix de remplacer l'aniline par la N-méthylaniline avec laquelle cette double addition est évidemment impossible.

Toutes les réactions d'ouvertures ont été conduites dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) afin de pouvoir contrôler les réactions. Dans tous les essais, 1.2 équivalents de N-Me-aniline sont utilisés. L'avancement des réactions d'ouverture, notamment la consommation du phosphiranium, a été suivie par RMN ^{31}P . Notons que l'ouverture par un nucléophile protique tel que ce dérivé d'aniline conduit dans un premier temps, à la formation d'un composé de type protiophosphonium **a** (formation confirmée au cours de l'étude préliminaire) (Schéma 117). Celui-ci apparaît sur le spectre RMN ^{31}P sous forme d'un large singulet avec un déplacement aux alentours de -30 ppm lors des analyses de suivis. Il est à noter que, de façon surprenante, dans la plupart des réactions réalisées dans cette partie de l'étude, nous avons constaté que cette espèce n'était pas observable dans les conditions d'une expérience RMN phosphore couplée proton, ôtant toute chance de confirmer sa structure. Lors des suivis, la formation de phosphine oxydées ouvertes qui résultent vraisemblablement de l'addition sur le phosphore et/ou de la dégradation du substrat phosphiranium de départ (certaines structures supposées **b** et **c**, Schéma 117) ont également été observées (signaux compris entre 20 et 80 ppm en RMN ^{31}P , ainsi que des mélanges complexes sur le spectre RMN ^1H). Afin de pouvoir isoler et caractériser les composés d'intérêt, une filtration du milieu réactionnel sur alumine basique est donc systématiquement réalisée, en premier lieu pour déprotoner le produit d'ouverture C-centrée, mais également pour éliminer les produits secondaires oxydés non désirés (produits généralement retenus sur Al_2O_3).

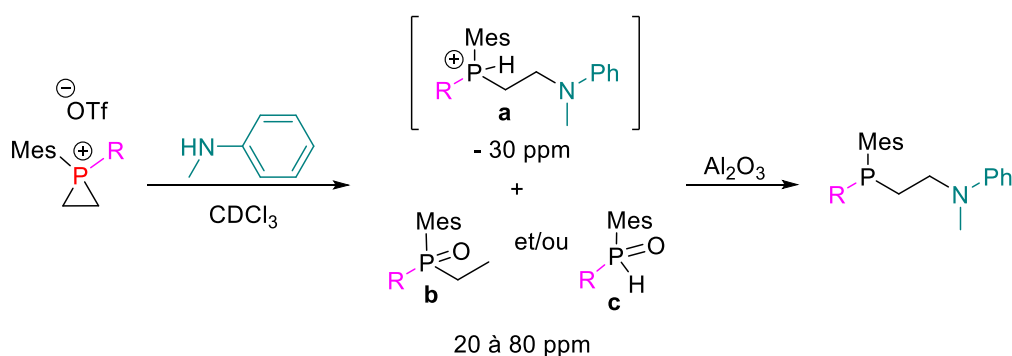


Schéma 117 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium par la N-Me-aniline et composés fréquemment rencontrés

Pour rappel, La réaction d'ouverture du phosphiranium modèle **83** par l'aniline a conduit à la formation du produit attendu **89** avec 84% de rendement après 6h de réaction à 50°C. Comme notre nucléophile modèle est la N-méthylaniline, le premier essai a été la réaction d'ouverture de **83** par la N-méthylaniline. Le produit d'ouverture **198** est alors obtenu avec 64% de rendement, après 16h à 50°C (Schéma 118).

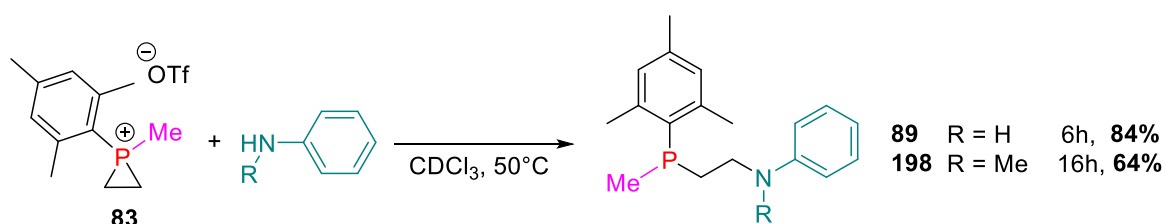


Schéma 118 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-méthyl par l'aniline et la N-méthylaniline

Dans un premier temps, la réaction d'ouverture des phosphiraniums P-allyl **195** et P-benzyl **163** a été entreprise. D'une manière intéressante, les phosphines P-allyl **199** et P-benzyl **200** ont été obtenues avec le même rendement et les mêmes conditions réactionnelles que la phosphine P-méthyl **198** à savoir un rendement de 63% après agitation pendant 16h à 50°C.

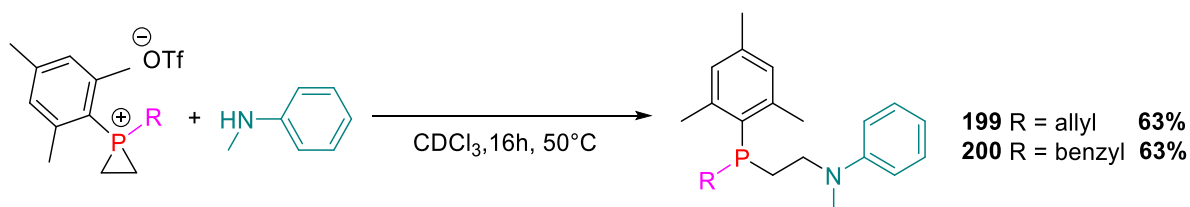
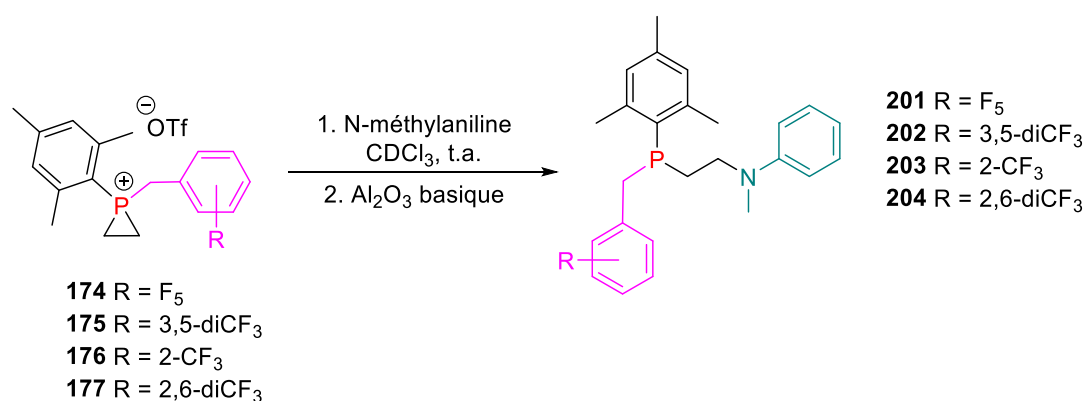


Schéma 119 : Réaction d'ouverture des phosphiraniums P-allyl et P-benzyl par la N-méthylaniline

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude de l'ouverture des phosphiraniums benzyl perfluorés. Comme évoqué précédemment, nous attendons une réactivité accrue pour ces phosphiraniums électroappauvris. Ce gain attendu de réactivité devrait se traduire par des temps de réaction plus courts, ou des températures de réactions plus basses (voire les deux). Le Tableau 5 regroupe les résultats obtenus dans les réactions d'ouverture des phosphiraniums **174-177** par la N-méthylaniline. Comme précédemment, les réactions ont été conduites dans le CDCl₃. Un premier contrôle de suivi a été fait après 2h d'agitation à t.a. pour les quatre réactions afin de vérifier l'avancement et/ou si un chauffage est nécessaire. Dans tous les cas, la conversion du substrat a été observée à t.a. et les réactions ont donc été poursuivies à cette température jusqu'à conversion complète. Les composés ouverts

201-204 ont été obtenus avec des rendements moyens allant de 44 à 65%, après purification sur gel de silice. Le meilleur rendement (65%), comparable à celui de la réaction du phosphiranium P-benzyl simple, a été obtenu avec le phosphiranium **177** qui porte le groupement 2,6-diCF₃ benzyl sur le phosphore. Nous pensons que la présence des deux substituants en ortho limite l'approche du nucléophile sur le phosphore, donnant une meilleure sélectivité lors de l'ouverture, moyennant un temps de réaction plus long. Bien que les rendements obtenus avec les phosphiraniums benzylperfluorés soient inférieurs à celui obtenu avec le phosphiranium P-benzyl **163** (63%), le déroulement des réactions à température ambiante traduit une nette augmentation de réactivité des phosphiraniums de départ. Nous attribuons cette diminution des rendements à une baisse de la sélectivité des réactions d'ouverture, avec une augmentation de l'ouverture P-centrée. Dans ces essais, nous avons en effet observé une proportion non négligeable de sous-produits de type **a** et **b** (cf Schéma 117 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium par la N-Me-aniline et composés fréquemment rencontrés) issus de l'attaque probable de la N-méthylaniline sur le phosphore, ainsi que d'autres espèces oxydées non identifiables qui pourraient être issues de la dégradation/oxydation des espèces phosphorées présentes dans le milieu. Il est important de noter que ces sous-produits n'ont pas été observés lors de l'ouverture du phosphiranium 2,6-diCF₃ **177**, soulignant l'importance de la protection stérique autour du phosphore, qu'il sera vraisemblablement nécessaire d'augmenter pour maximiser la C-sélectivité.



Entrée	R	t (h)	Rendement
1	F ₅	16h	44%
2	3,5-diCF ₃	16h	47%

3	2-CF ₃	16h	40%
4	2,6-diCF ₃	24h	65%

Tableau 5 : Résultats et conditions des réactions d'ouverture C-centrée des phosphiraniums benzylperfluorés

Deux autres réactions d'ouverture à plus basse (0°C) et plus haute (50°C) température ont été réalisées avec le phosphiranium **174**. Ainsi, l'adduit ouvert **201** a été obtenu avec 33%, après seulement 6h d'agitation à 50°C, tandis que 24h à 0°C ont été nécessaires pour l'obtenir avec 48% de rendement. Ce dernier résultat souligne la réactivité accrue des phosphiraniums benzylperfluorés, puisqu'aucune réaction d'ouverture, y compris un nucléophile plus réactif comme l'aniline, n'a jusque-là pu être conduite à 0 °C.

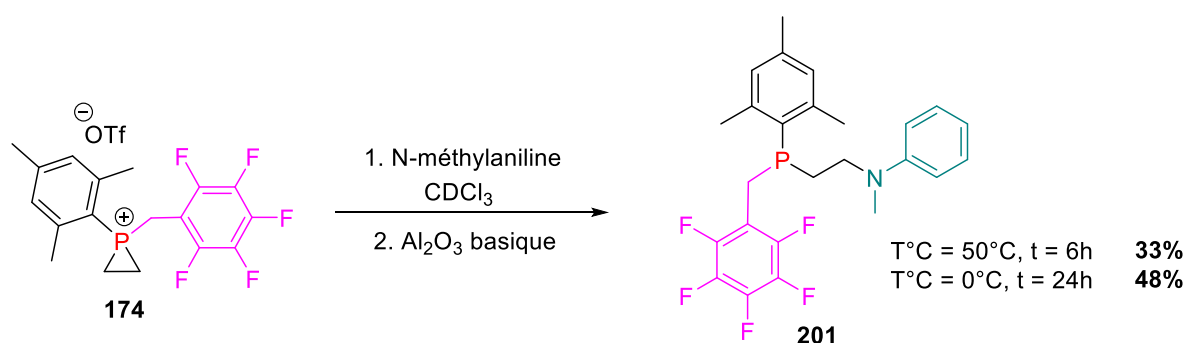


Schéma 120 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-BnF₅ à basse et haute température

L'étude de la réactivité d'ouverture des nouveaux ions phosphiraniums a été poursuivie avec les phosphiraniums **186**, **190** et **194**. Rappelons que ces phosphiraniums ont été synthétisés selon la méthode par « quench – interne », et que, dans ces cas précis, la précipitation des sels de collidinium formés lors de la triflation n'a pas été possible (cf II. 5. 2 et II. 5. 3). Dans ce contexte d'étude, rappelons que l'ouverture du phosphiranium pentaméthylé **194**, devra être réalisée au cours d'une séquence monotope de triflation-quaternarisation-ouverture car, contrairement aux **186** et **190**, ce phosphiranium n'est pas isolable et se dégrade à t.a.

Avant de commencer l'étude de la réactivité d'ouverture de ces trois phosphiraniums, il nous a paru totalement logique de tester une réaction d'ouverture d'un phosphiranium en présence de sels de collidinium, afin d'évaluer leur impact sur la réaction d'ouverture. Ainsi,

les sels de collidinium ont été synthétisés à partir de la collidine, par addition d'acide triflique, dans le dichlorométhane (Schéma 121 : Synthèse de triflate de collidinium).

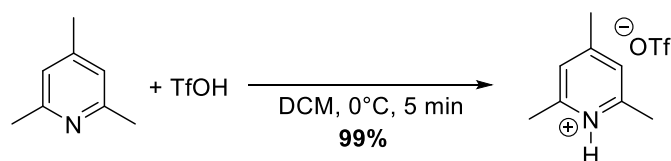


Schéma 121 : Synthèse de triflate de collidinium

Deux essais d'ouverture ont été conduits : le premier avec le phosphiranium P-benzyl **163** synthétisé par la méthode « Quench – interne », sans précipitation des sels de collidinium. Le deuxième avec le phosphiranium P-benzyl **163** pur, en ajoutant les sels de collidinium comme additif. Le Schéma 122 montre les deux réactions mises en jeu. Dans les deux cas, un rendement similaire de 31% a été obtenu après filtration sur alumine basique et purification sur gel de silice. Ce rendement est nettement inférieur à celui obtenu lors de l'ouverture de **163** par la N-méthylaniline (63%), reflétant l'impact négatif des sels de collidinium sur la réaction d'ouverture. Cette diminution de rendement peut être attribuée à la protonation de l'aniline par le proton des sels de collidinium défavorisant l'attribution du nucléophile dans la réaction d'ouverture.

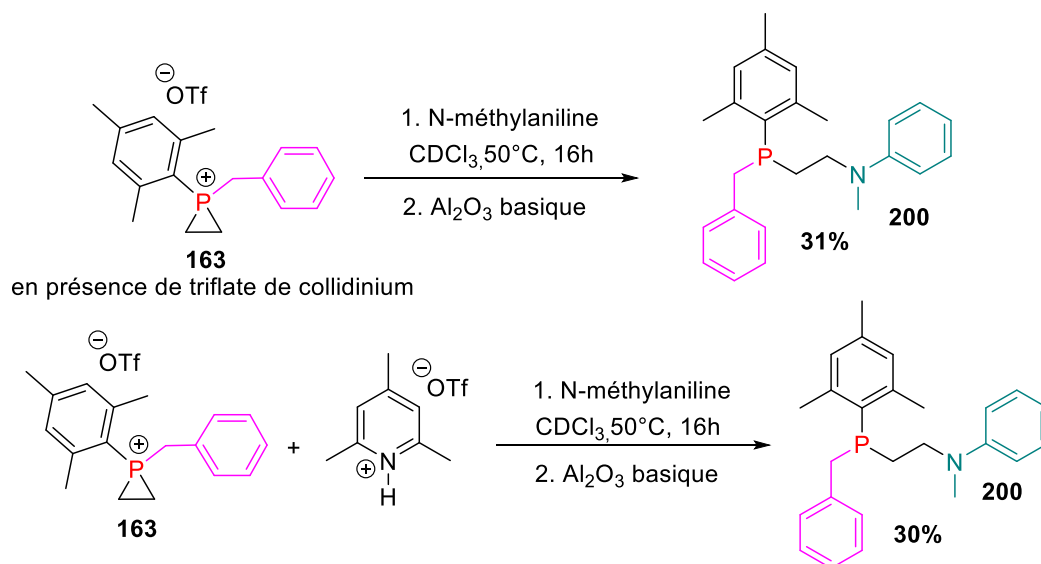
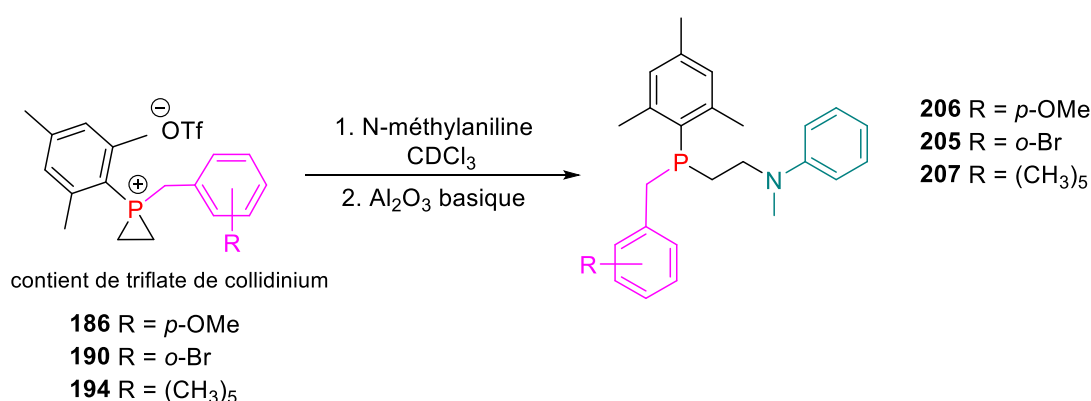


Schéma 122 : Réactions d'ouverture du phosphiranium P-benzyl en présence de triflate de collidinium

Malgré cette baisse de rendement, l'étude de la réactivité d'ouverture des phosphiranium **186**, **190** et **194** a été entreprise. Le Tableau 6 regroupe les résultats obtenus lors de cette

étude. L'ouverture du phosphiranium **190** portant un brome en ortho du benzyl a conduit à l'obtention du composé **205** avec 26% de rendement après purification sur gel de silice. La réaction a été conduite à t.a., soulignant la réactivité accrue du phosphiranium **190** par rapport au phosphiranium P-Me modèle. Le rendement obtenu est acceptable, vu la présence de sels de collidinium dans le milieu (entrée 1). Une extrapolation de l'impact négatif de la présence de ces sels nous amène à penser que l'efficacité de cette transformation est assez comparable à celles des substrats fluorés. La réaction d'ouverture du phosphiranium **186** portant un OMe en position para du benzyl a permis d'obtenir le composé **206** avec 38% de rendement après passage sur silice. Finalement, l'essai d'ouverture du phosphiranium **194** portant cinq substituants méthyls n'a conduit qu'à la formation d'un mélange de produits oxydés non identifiables, vraisemblablement issus de la dégradation du phosphiranium dans le milieu réactionnel. Ceci est relativement cohérent avec les difficultés préalablement rencontrées avec ce système particulier.



Entrée	R	T (°C)	t (h)	Rendement
1	<i>p</i> -Br	t.a.	16h	26%
2	<i>p</i> -OMe	50°C	16h	38%
3*	(CH ₃) ₅	t.a.	2h	0%

* phosphiranium non isolé : la réaction a été faite en mode *one-pot*

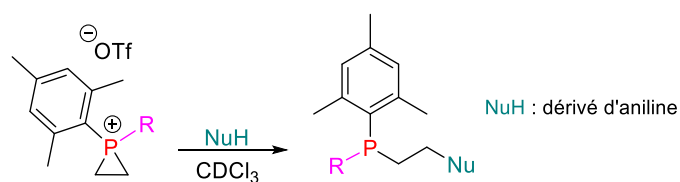
Tableau 6 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums **186**, **190** et **194** par la N-méthylaniline

II. 6. 1. 2. Par des anilines substituées.

Dans le but d'étudier l'étendue de la réaction d'ouverture, nous nous sommes ensuite intéressés à l'ouverture de nos phosphiraniums par d'autres nucléophiles que la N-méthylaniline. Il est bien de noter que le but ici est d'exemplifier la réaction d'ouverture sans

pour autant tester toutes les combinaisons de phosphiraniums et de dérivés d'anilines possibles. Nous avons principalement ciblé des réactions d'ouverture avec les phosphiraniums **163** puis les **174** et **175** les plus réactifs, avec comme nucléophiles, l'aniline, la méesitylaniline et la N-benzylaniline. Comme précédemment, les réactions sont conduites dans le CDCl_3 et le suivi de l'avancement des réactions est fait par RMN ^{31}P . Dans tous les cas, les réactions ont été poursuivies jusqu'à conversion complète des phosphiraniums (Tableau 7).

L'ouverture du phosphiranium P-benzyl **163** par l'aniline (entrée 1), la méesitylaniline (entrée 2) et la N-benzylaniline (entrée 3) permet l'obtention des composés **208**, **209** et **210** avec 71%, 60% et 64% de rendements respectivement. Il est à noter que l'aniline s'est avérée suffisamment réactive pour permettre la réaction sans chauffage, contrairement aux deux autres anilines qui ont nécessité un chauffage à 50 °C. Les réactions d'ouverture des phosphiraniums benzylperfluorés **174** et **175**, par l'aniline d'une part (entrées 4 et 7) et la méesitylaniline d'autre part (entrées 5 et 8) ont par ailleurs permis l'obtention des adduits d'ouverture **211-212** et **214-215** avec des rendements plutôt faibles compris entre 21% et 47% vraisemblablement due à la formation de sous-produits issu de l'attaque P-centrée. En toute logique, des temps de réaction plus longs sont requis dans le cas des réactions avec la méesitylaniline, la moins réactive. Il est cependant remarquable que toutes les réactions puissent être conduites à t.a., limitant la formation de sous-produits de dégradation. En utilisant la N-benzylaniline comme nucléophile, des rendements moyens de 43% et 35% ont également été obtenus (entrées 6 et 9).



Entrée	Phosphiranium	Aniline	Produit	T(h)	T(°C)	Rdt (%)
1		Aniline	208	16	t.a	71
2		Mesitylaniline	209	16	50	60
3		N-benzylaniline	210	16	50	64
4		Aniline	211	6	t.a.	47
5		Mesitylaniline	212	24	t.a.	25
6		N-benzylaniline	213	16	t.a.	35
7		Aniline	214	6	t.a.	30
8		Mesitylaniline	215	24	t.a.	21
9		N-benzylaniline	216	16	t.a.	43

Tableau 7 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums 163, 174 et 175 par des dérivés d'anilines

Bien que les rendements obtenus à partir des sels de phosphiraniums benzylperfluorés soient modestes, ces résultats restent remarquables. En effet, et en plus de la diversification des anilines utilisées, nous avons de nouveau montré la réactivité accrue de ces phosphiraniums : l'ouverture par des anilines encombrées telle que la mésitylaniline et la N-benzylaniline, a été possible à t.a. Pour l'aniline le gain de réactivité s'est traduit par un temps de réaction plus court de 6h, à t.a.

II. 6. 2. Réaction d'ouverture des supermésitylphosphiraniums par la N-méthylaniline

L'étude de l'ouverture par la N-méthylaniline de nos nouveaux phosphiraniums, a été poursuivie avec les phosphiraniums **178** et **196**, portant le 2,4,6-tritertbutylmésityl (supermésityl) comme groupement aromatique sur le phosphore. Ces essais ont deux principaux objectifs : 1) vérifier si la sélectivité de nos réactions peut être améliorée en passant à un système plus encombré sur du phosphore, et 2) vérifier aussi si le gain de réactivité observé avec les mésitylphosphiraniums benzylperfluorés est transposable au système supermésityl encombré (*a priori* moins réactif que le système mésityl modèle).

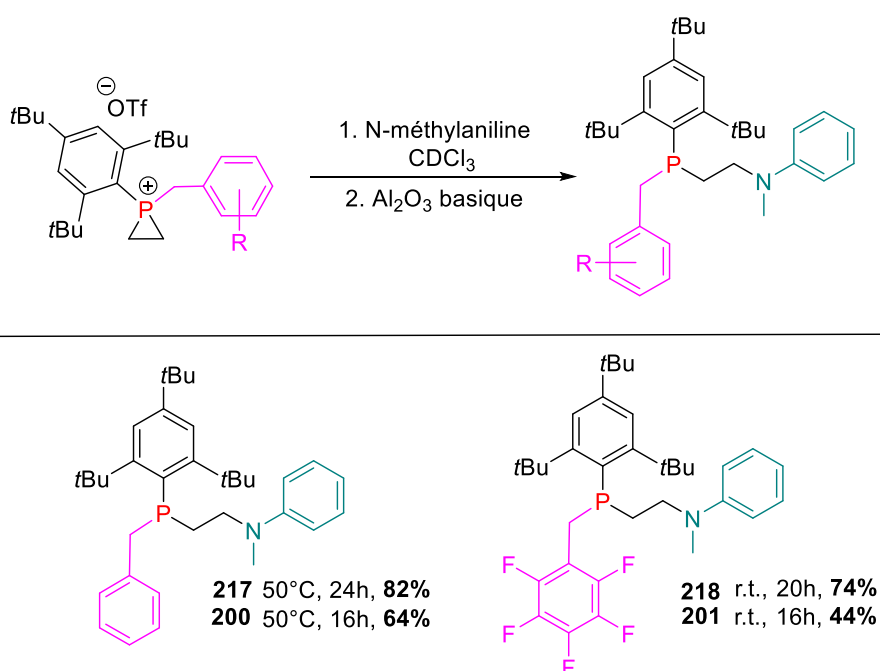


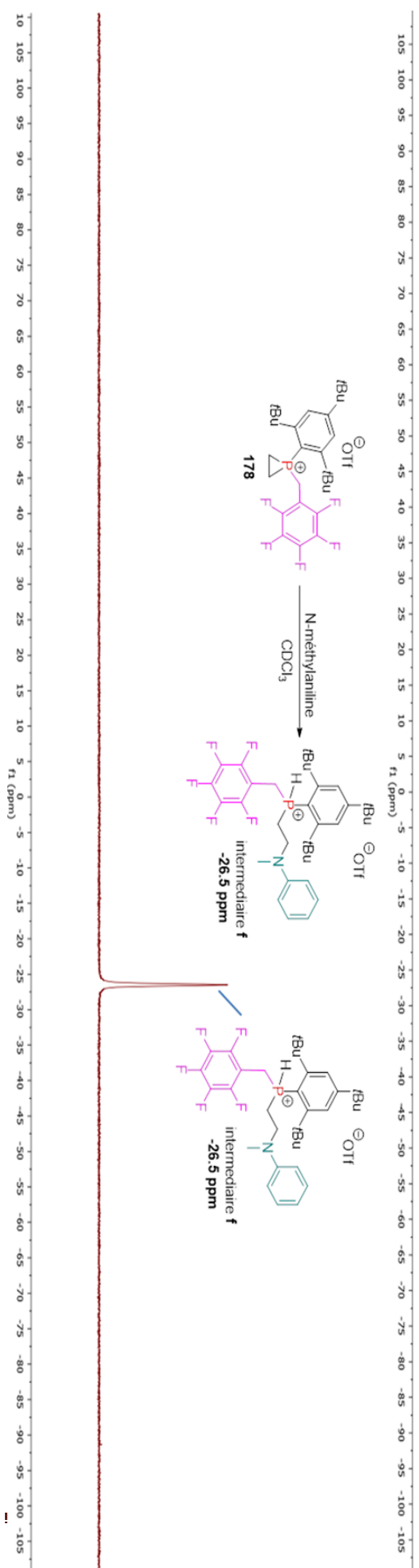
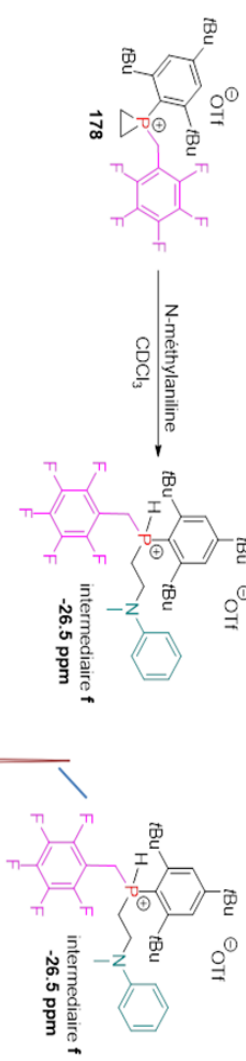
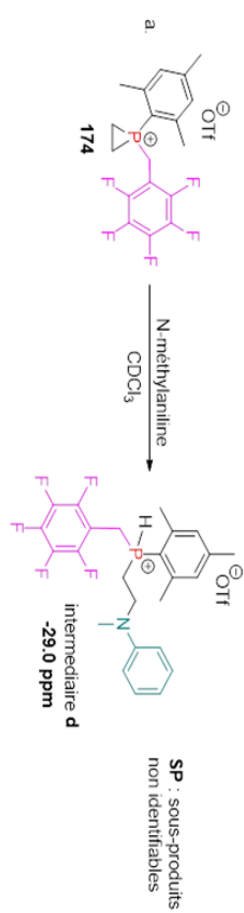
Schéma 123 : Réaction d'ouverture des phosphiraniums **178** et **196** par la N-méthylaniline

Le Schéma 123 regroupe les résultats obtenus avec les phosphiraniums **178** et **196**. L'ouverture du phosphiranium **196** par la N-méthylaniline a permis l'obtention du produit attendu **217** avec un bon rendement de 82% (vs 64% pour le produit analogue mésityl **200**). La réaction a nécessité une agitation plus longue 24h, ce qui est cohérent compte tenu de l'encombrement stérique autour du phosphore. Quant au phosphiranium **178**, son ouverture par la N-méthylaniline a conduit à l'obtention du produit **218** avec 74% (vs 44% pour le produit analogue mésityl **201**). Ces deux essais nous ont permis de valider nos hypothèses quant à l'importance de l'encombrement stérique pour la sélectivité de l'ouverture, ainsi que l'apport significatif des groupements quaternarisants benzylperfluorés sur la réactivité

des phosphiraniums, puisque l'apport électronique des systèmes perfluorobenzyls transcende la diminution de réactivité induite par l'encombrement stérique du groupe supermésityl

Comme évoqué précédemment, nous pensons que la meilleure sélectivité obtenue avec les phosphiraniums portant le groupe supermésityl, et qui a été traduite par des meilleurs rendements de réaction, provient de l'encombrement stérique des substituants tert butyls, orientant ainsi l'attaque du nucléophile sur le carbone. Afin d'illustrer ce résultat, deux spectres RMN ^{31}P seront montrés ci-dessous.

On ne peut cependant pas exclure que le gain apporté par la présence des substituants *tert*-butyls soit associé à une plus grande stabilité des espèces (substrat et/ou produit) limitant la formation de sous-produits, notamment P-oxydés.



Ces deux spectres RMN ^{31}P montrent les suivis de deux réactions, une fois que le substrat phosphiranium est totalement consommé. Les pics à -29.0 et -26.5 ppm correspondent aux composés protiofosphonium **d** et **f**, initialement obtenus avant la filtration sur alumine basique. Dans la réaction **b**, on peut voir que seul le produit issu de l'ouverture C-centrée est présent, tandis que dans la réaction **a**, en plus du composé **d** issu de l'attaque C-centrée, on observe d'autres sous-produits dont un est identifiable (oxyde de phosphine tertiaire ouverte **e**). D'autres sous-produits non identifiables, et provenant vraisemblablement d'une dégradation/oxydation des espèces phosphorées présentes dans le milieu sont aussi observés.

II. 6. 3. Influence de l'échelle

Il a été décidé de reproduire une réaction d'ouverture d'un des phosphiraniums benzylperfluorés en augmentant l'échelle de la réaction, afin de déterminer si celle-ci peut avoir un impact positif sur le rendement de la réaction. L'ouverture du phosphiranium **174** par la N-méthylaniline a été reproduite en triplant l'échelle (0.3 mmol de phosphiranium au lieu de 0.1 mmol). Ainsi, le composé **201** a été obtenu avec 58% de rendement comparé à un rendement de 44% obtenu avec 0.1 mmol de **174** (Schéma 124). Ce résultat laisse penser que les phosphiraniums benzylperfluorés ainsi que les composés ouverts correspondants présentent une stabilité moyenne qu'il pourra être possible de compenser, dans certains cas, par l'augmentation de l'échelle des réactions.

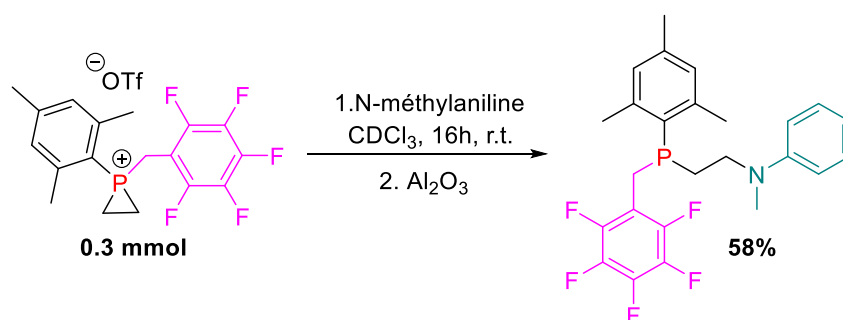


Schéma 124 : Réaction d'ouverture du phosphiranium X par la N-méthylaniline sur une plus grande échelle

II. 7. Echelle empirique de réactivité

L'ensemble de résultats obtenus au cours de l'étude d'ouverture C-centrée des ions phosphiraniums par la N-méthylaniline nous a permis d'établir une échelle empirique de réactivité de ces ions phosphiraniums (Schéma 125). La mise en place de cette échelle s'est basée sur les conditions réactionnelles d'ouverture des différents phosphiraniums. La C-sélectivité de l'ouverture n'est pas prise en compte, cela veut dire qu'un phosphiranium donnant une meilleure sélectivité dans la réaction d'ouverture par la N-méthylaniline, pourrait être moins réactif qu'un autre aboutissant pourtant à une sélectivité inférieure. Tout d'abord, le phosphiranium **83** P-méthyl est classé le moins réactif parmi tous les phosphiraniums, suivi en deuxième place par le phosphiranium **195** P-allyl. Avec des effets inductifs plus forts sur le benzyl, les phosphiraniums **163** et **186** se sont montrés plus réactifs que **195**. A noter que la présence du groupement méthoxy a montré une faible influence sur la réactivité de **186** par rapport à celle de **163**. En passant aux phosphiraniums benzylperfluorés, ceux portant les substituants 3,5-diCF₃ et le mono 2-CF₃ se sont avérés les moins réactifs. Si le phosphiranium **177** a donné la meilleure sélectivité d'ouverture grâce à la protection stérique autour du phosphore, le phosphiranium **174** portant cinq substituants fluor s'est révélé le plus réactif, avec des temps de réaction plus court à t.a.. Cette échelle de réactivité devrait en particulier s'avérer très utile, avec comme perspective d'étendre la gamme de nucléophiles utilisés dans la réaction d'ouverture. En effet, nous anticipons qu'en jouant sur la réactivité des espèces, il est possible d'envisager de nouvelles combinaisons de partenaires réactionnels. En particulier, nous attendons que la réactivité accrue des phosphiraniums (à droite de l'échelle) permette l'utilisation de nucléophiles moins réactifs que les anilines et infructueux vis-à-vis de nos phosphiraniums initiaux les moins réactifs (*i.e.* P-Me, P-allyl).

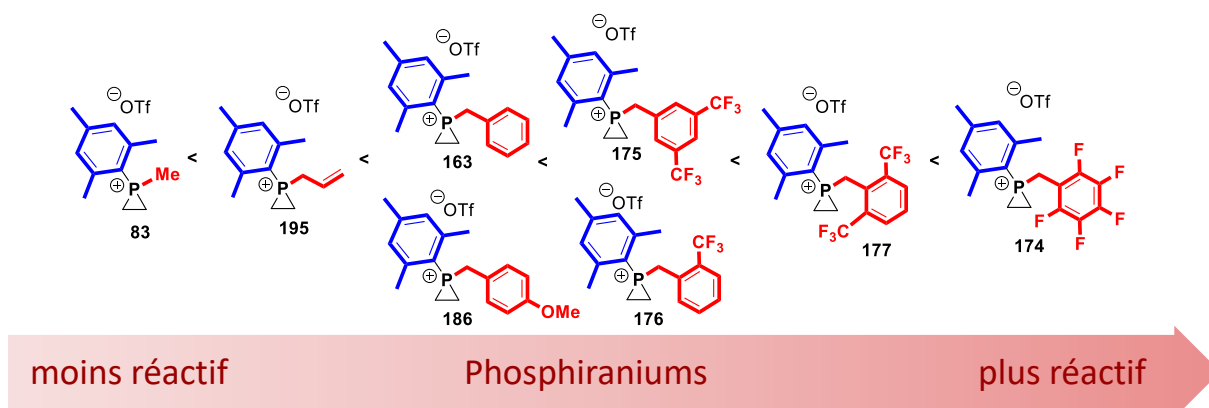


Schéma 125 : Echelle empirique de réactivité de différents ions mésitylphosphiraniums

Conclusion

Nous avons réussi dans ce chapitre à synthétiser deux bibliothèques de nouveaux phosphiraniums en variant soit le groupement aromatique sur le phosphore, soit le groupement quaternarisant. La synthèse d'une dizaine de phosphiraniums totalement inédits et structurellement variés, a ainsi été réalisée. En outre, une nouvelle procédure permettant la triflation/quaternarisation *in-situ* a été développée, afin de contourner le problème d'instabilité de certains triflate de benzyl.

Nous avons ensuite étudié la réactivité de ces ions phosphiraniums dans la réaction d'ouverture C-centrée par des dérivés d'aniline. Les résultats obtenus avec la variation du groupement aromatique sur le phosphore ont été moins encourageants. En effet, des faibles rendements, ainsi que des problèmes de stabilité des substrats et des produits ont été observés. Au contraire, les résultats issus de l'ouverture des phosphiraniums dont le groupement quaternarisant a été varié, se sont montrés plus encourageants. Bien que des rendements d'ouverture moyens aient été obtenus, les phosphiraniums benzylperfluorés ont montré une réactivité accrue par rapport aux phosphiraniums synthétisés avant le début de cette thèse, permettant des réactions d'ouvertures plus rapides et/ou sans chauffage. Enfin, l'exemplification de la réaction a été réalisée avec différents types d'anilines primaires ou secondaires permettant l'obtention d'une dizaine de β -aminophosphines variées. Suite à l'ensemble des résultats obtenus, une échelle empirique de réactivité des ions phosphiraniums a pu être établie. Cette échelle pourra servir de point de départ pour la recherche de nouveaux partenaires nucléophiles, qui constitue la principale perspective de cette partie de l'étude et qui fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III : Extension de la Réaction d'ouverture des Sels de Phosphiranium

Introduction

Ce troisième chapitre sera consacré à l'étude de la réaction d'ouverture C-centrée (ROCC) des ions phosphiraniums par de nouvelles classes de nucléophiles, autres que les dérivés d'anilines. L'objectif est ici d'étendre le domaine d'applicabilité de la réaction afin de la rendre plus générale pour l'introduction directe d'un motif phosphoré sur différents substrats. On s'intéressera en particulier à étendre le type de liaisons créées, au-delà des liaisons C-N formées jusqu'alors avec les anilines, en diversifiant les partenaires nucléophiles employés. Avec une meilleure compréhension de la réactivité des phosphiraniums, nous pouvons, à ce stade du projet, poursuivre la quête des nucléophiles efficaces de manière plus rationnelle.

Le défi de cette étude sera ainsi de trouver des nucléophiles à la fois suffisamment réactifs pour réagir avec les phosphiraniums, mais également sélectifs pour réagir préférentiellement sur les carbones du cycle. La stabilité du produit final sera aussi un élément à considérer : seuls les nucléophiles, conduisant à la formation d'un produit d'ouverture (et d'un intermédiaire protiophosphonium) suffisamment stable pour être manipulé et isolé, pourront être des candidats de choix pour le développement de la réaction.

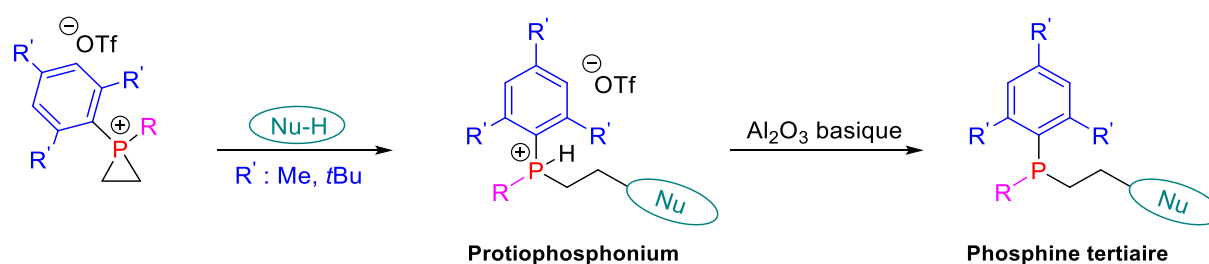


Schéma 126 : Réaction d'ouverture d'un phosphiranium par différents types de nucléophiles

Comme évoqué précédemment dans le premier chapitre, l'ouverture d'un phosphiranium isolé par un nucléophile est très peu décrite. En effet, avant le début des travaux de l'équipe, seuls deux essais d'ouverture mettant en jeu le 1-méthyl-1-phénylphosphiranium **73**, en présence de trois nucléophiles oxygénés différents (eau, méthanol et éthanol) ont été décrits⁵⁹. Dans les trois cas, seule l'attaque sur le phosphore suivie de l'ouverture de cycle a

été observée et les produits de type oxydes de phosphine **78** ou alkoxyphosphonium **79** ont été obtenus de façon quantitative (Schéma 48).

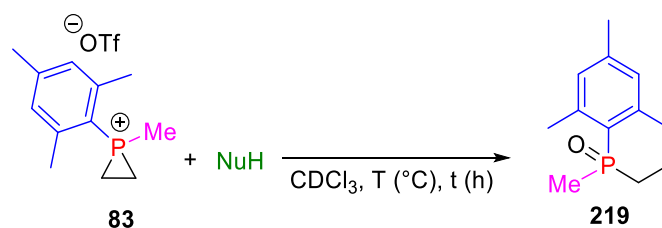
Suite à la découverte de la réactivité des ions phosphiraniums en présence des nucléophiles azotés de type aniline, l'équipe avait débuté, avant mon arrivée, l'étude de l'ouverture par de nouveaux types de nucléophiles.³ Par souci de concision, l'ensemble des essais réalisés au cours de cette étude préliminaire ne seront pas détaillés. Pour résumer, l'ouverture du 1-méthyl-1-mésitylphosphiranium **83** modèle a été testée avec différentes classes de nucléophiles telles que des nucléophiles protiques azotés, soufrés, phosphorés ou oxygénés, ou des nucléophiles anioniques tels que des thiolates, des malonates ou des acétates. Il ressort de ce travail, qu'à l'exception de l'aniline, les réactions d'ouverture ont soit conduit à la formation de produits de type oxydes de phosphine non désirés **219** (pour les nucléophiles les plus forts), soit n'ont pas permis de convertir le phosphiranium de départ.

Dans le chapitre 2, nous avons montré qu'en modulant la nature et surtout les propriétés électroniques des groupes sur le phosphore, il était possible de varier la réactivité des sels de phosphiraniums vis-à-vis de la réaction d'ouverture par les dérivés d'anilines. En particulier, nous avons démontré que l'introduction de groupes quaternarisants perfluorés augmente sensiblement la réactivité des espèces. A ce stade du projet, nous misons donc sur ce gain notable de réactivité pour étendre la gamme des nucléophiles pouvant être valorisés dans la réaction d'ouverture C-centrée des sels de phosphiraniums. Avec une meilleure compréhension de la réactivité des phosphiraniums, nous pouvons donc poursuivre la quête des nucléophiles efficaces de manière plus rationnelle.

III. 1. Ouverture par des amines aliphatiques et amides

Rappelons qu'avant de découvrir la réaction d'ouverture C-centrée des phosphiraniums par les dérivés d'anilines, l'équipe avait étudié la réactivité des amines aliphatiques comme des nucléophiles potentiels pour l'ouverture du phosphiranium modèle P-Me **83**. Quelques exemples d'essais d'ouverture sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8). De cette étude il ressort que les amines testées, que ce soit la cyclohexanamine, l'allylamine, la benzylamine ou la pyrrolidine, ont toutes permis la conversion du phosphiranium mais ont

exclusivement conduit à la formation de l'oxyde de phosphine **219** (produit de P-addition). Ces résultats préliminaires montrent la difficulté, avec les amines aliphatiques primaires et secondaires, d'orienter la réaction d'ouverture sur le carbone du phosphiranium, du fait de leur caractère nucléophile marqué. Cependant, nous présumons qu'il est possible d'inverser la sélectivité de la réaction d'ouverture, en modifiant les propriétés nucléophiles et basiques des amines utilisées, et ainsi se rapprocher de la réactivité de l'aniline.



Entrée	NuH	N (dans MeCN)	t(h)	T (°C)	Résultat
1		15.11	16	50	Produit 219
2		14.37	16	50	Produit 219
3		14.29	16	50	Produit 219
4		18.52	2	t.a.	Produit 219

Tableau 8 : Réactions préliminaires d'ouverture du phosphiranium P-Me par différentes amines aliphatiques

Cette hypothèse a été appuyée avec un autre résultat également obtenu avant mon arrivé qui met en évidence l'ouverture du phosphiranium P-Me **83** par une amine aliphatique appauvrie de type amino malonate **221** pour donner le produit ouvert **222** avec un rendement variable allant jusqu'à 50%.

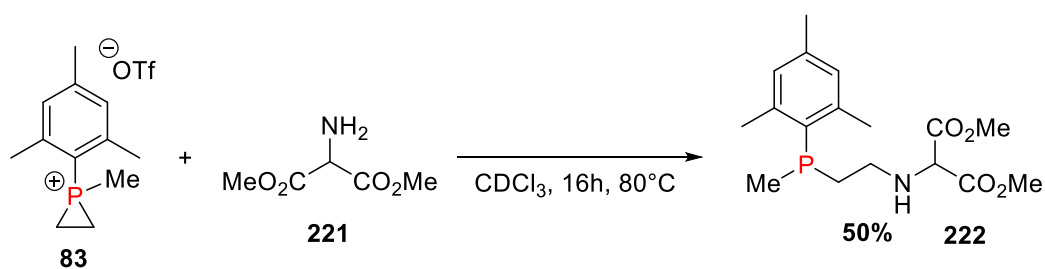
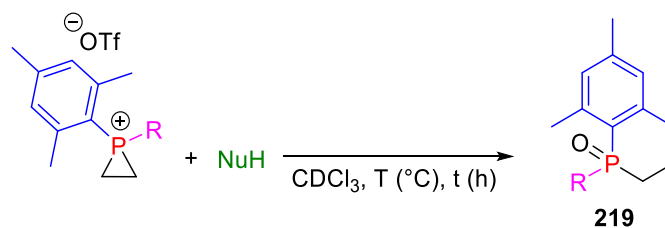


Schéma 127 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-Me par l' amino malonate

L'utilisation d'amines aliphatiques électroappauvries nous a paru alors être une bonne option. Nous avons donc testé l'ouverture du phosphiranium P-Me modèle **83** par deux amines, la (2-(trifluorométhyl)phényl)méthanamine **223** et l'éthyle 2-amino-2-phénylacétate **224**. Malheureusement, les résultats présentés dans le tableau ci-dessous montrent que même dans le cas où l'amine utilisée est fortement appauvrie en électrons, elle aboutit exclusivement à la formation du même type de sous-produit oxydé **219** précédemment observé. Dans la même logique, nous avons ensuite essayé de tester la réactivité d'un amide, le benzamide **225**. Cette fois, la désactivation de l'azote est trop importante et aucune réaction n'est observée, y compris avec le phosphiranium **174** le plus réactif. Seule la dégradation du phosphiranium est observée après un temps de réaction prolongé à 80°C .



Entrée	NuH	R	t (h)	T (°C)	Résultat
1		Me	2	t.a.	Produit 219
2		F ₅ Bn	30 min	t.a.	Produit 219
3		Me	2	t.a.	Produit 219
4		F ₅ Bn	96	80	Dégradation
5		F ₅ Bn	96	80	Dégradation

Tableau 9 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par des amines aliphatiques appauvries, benzamide et *p*-toluènesulfonamide

Une autre réaction d'ouverture mettant en jeu un nucléophile azoté désactivé, le *p*-toluènesulfonamide **226** a été étudiée. Compte tenu de la faible réactivité attendue pour ce nucléophile, seule l'ouverture du phosphiranium perfluoré **174** a de nouveau été testée. Une conversion lente est cette fois observée et, après 96h de réaction à 80°C, un produit phosphoré est majoritairement obtenu (déplacement -8 ppm). Malheureusement, ce produit a été totalement dégradé lors de la filtration et nous n'avons pas pu confirmer sa structure ou évaluer le rendement de la réaction d'ouverture.

Il ressort de ces résultats que contrairement à l'aniline, l'ouverture par des amines aliphatiques ou amides reste une réaction difficile. Un juste équilibre entre une bonne

nucléophilie pour éviter la P-addition, et une bonne réactivité pour réagir avec le phosphiranium est indispensable pour aboutir à l'ouverture C-sélective.

III. 2. Ouverture par les hydroxylamines

III. 2. 1. Ouverture par la O-benzylhydroxylamine

L'étude exploratoire qui a initialement été réalisée par notre équipe, a permis d'identifier l'aniline comme nucléophile de choix dans cette réaction d'ouverture. Les différents résultats obtenus depuis le démarrage du projet semblent indiquer que la réactivité singulière de l'aniline résulte de la combinaison d'un certain nombre de caractéristiques, telles que sa nucléophilicité, son pKa, sa taille, Sur la base de ces observations et considérations, nous avons d'abord commencé notre recherche de nouveaux nucléophiles par des composés possédant des caractéristiques proches de celles de l'aniline et de ses dérivés. En 1994, le groupe de Mayr¹¹⁷ a démontré que les réactions faisant intervenir des électrophiles et des nucléophiles pouvaient faire l'objet d'une description quantitative de leur vitesse de réaction selon l'équation suivante : $\text{Log } K = s(N + E)$

Dans cette équation, le paramètre rendant compte des propriétés de l'électrophile est noté E, tandis que les nucléophiles sont caractérisés par deux paramètres s et N. Dès lors, la description de nombreux composés a été faite, mais celle-ci reste encore incomplète. Par exemple, les électrophiles considérés sont principalement des carbocations, allant du carbocation benzylique (E = 5.74, très électrophile) à des diarylcarbéniums enrichis (E = -7.02, plus stables). Les électrophiles les plus stables donc les moins réactifs étant des dérivés pyridiniques tels que le méthylpyridinium (E = -15.5). De ces différents résultats, Mayr a montré qu'il était important de prendre en compte la nucléophilie du partenaire réactionnel et du solvant, ainsi que l'identité des sous-produits générés pour anticiper d'éventuelles réactions compétitives. Il a également établi une règle empirique qui lui permet de prédire la faisabilité d'une réaction en se basant sur les paramètres E et N : ainsi si $E + N > -5$, la combinaison électrophile-nucléophile considérée est susceptible d'être productive à température ambiante.¹¹⁸

¹¹⁷ Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 938–957.

¹¹⁸ Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77.

Dans un premier temps, en nous basant sur les données de Mayr¹¹⁹, l'hydroxylamine (N = 12.80 dans CH₃CN) qui possède des propriétés nucléophiles très proches de celle de l'aniline (N = 12.64 dans CH₃CN), nous a paru être un bon candidat¹²⁰. Au sein de cette famille, nous avons sélectionné une hydroxylamine O-protégée, la O-benzylhydroxylamine **227**, pour éviter tout risque d'addition compétitive du groupe hydroxyle sur le phosphore. En outre, la O-benzylhydroxylamine possède un poids moléculaire plus élevé que l'hydroxylamine libre non protégée, qui est volatile, lorsqu'elle n'est pas sous forme de sel. Les hydroxylamines sont ainsi souvent stabilisées, stockées et commercialisées sous forme de sels, de chlorhydrate notamment. La O-benzylhydroxylamine présente aussi un pKa¹²¹ (4.7) très proche de celui de l'aniline (4.6). Rappelons que l'ouverture d'un nucléophile entraîne d'abord la formation d'un produit phosphoré protoné (un protiofosphonium intermédiaire), avec un proton échangeable entre le phosphore et l'azote (ou le cas échéant, l'hétéroatome du nucléophile), d'où l'intérêt de commencer par des nucléophiles protiques de basicité proche de celle de l'aniline.



	pKa	nucléophilicité
	4.7	~ 12.8
	4.6	~ 12.6

Figure 15 : Comparaison entre aniline et hydroxylamine

Comme dans les études précédentes, un suivi de l'avancement est réalisé par RMN ³¹P et les réactions sont poursuivies jusqu'à consommation complète du phosphiranium. En outre, dans les cas où un nucléophile protique est utilisé, un traitement du brut réactionnel par l'alumine basique est réalisé en fin de réaction.

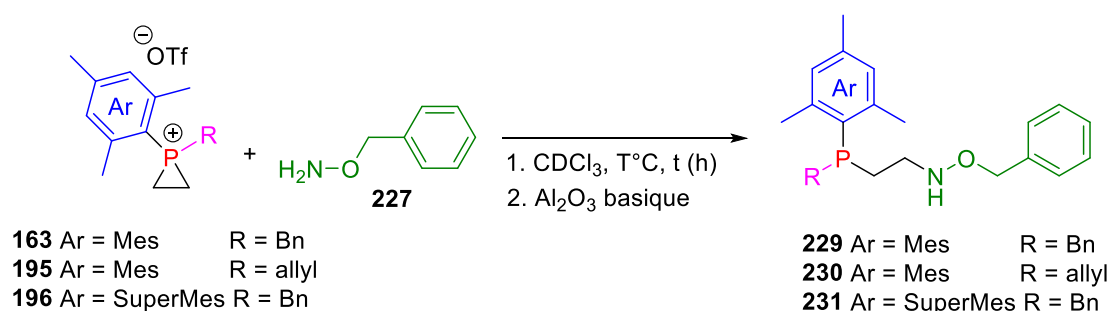
Etant souvent stabilisées sous forme de sels de chlorhydrate, les hydroxylamines qui vont être utilisées dans cette partie de l'étude ont toutes d'abord été déprotonées, en utilisant soit le carbonate de potassium, K₂CO₃, ou la triéthylamine, Et₃N. Un premier essai d'ouverture du mésitylphosphiranium P-Me modèle **83** avec la O-benzylhydroxylamine **227**,

¹¹⁹ (a) Nigst, T. A.; Antipova, A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8142–8155. (b) Mayr's Database Of Reactivity Parameters, www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/

¹²⁰ Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679–3688.

¹²¹ Rees, D.; Hamilton, N. O -Benzylhydroxylamine Hydrochloride; **2001**.

d'ouverture **230** est cette fois obtenu avec 52% après agitation pendant 24h à 50°C. A noter que le produit de la di-addition n'a pas été détecté dans les deux cas, et ceci est due vraisemblablement à l'encombrement stérique qui empêche l'ouverture des phosphiraniums **163** et **195** par les phosphines issues de la mono addition. Ces résultats corrélerent bien avec l'échelle de réactivité que nous avons établi à la fin du chapitre précédent, montrant une réactivité supérieure pour les composés **163** et **195**, qui réagissent ici à 50 °C, par rapport à celle de **83**, qui nécessite un chauffage à 80°C. En passant à l'analogue supermésityl P-benzyl **196**, il est intéressant de noter que le produit d'ouverture **231** peut être obtenu avec un meilleur rendement de 63%. Malgré l'encombrement du phosphiranium **196** et la réactivité plus faible de l'hydroxylamine, la réaction a également pu être conduite à 50°C. Cependant, un temps de réaction prolongé de 72h s'est avéré nécessaire pour obtenir la conversion complète du phosphiranium.

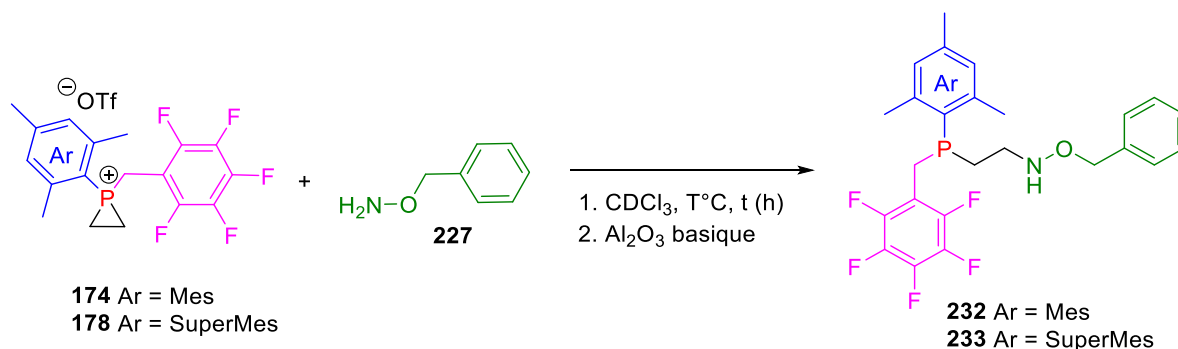


Entrée	Phosphiranium	T°C	t(h)	Rendement (%)
1	163	50°C	48	72%
2	195	50°C	24	52%
3	196	50°C	72	63%

Tableau 10 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums P-allyl et P-benzyl par la O-benzylhydroxylamine

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude de l'ouverture des phosphiraniums P-benzylperfluorés qui ont montré une réactivité remarquable dans l'étude précédente (Tableau 11). L'étude de l'ouverture des phosphiraniums F₅-benzyl mésityl **174** et supermésityl **178** par la O-benzylhydroxylamine **227** a d'abord été entreprise. La réaction de ces deux composés a conduit à la formation des composés ouverts **232** et **233**, avec des rendements moyens de 40 % et 48 % respectivement. D'une manière intéressante, et malgré la réactivité inférieure de la O-benzylhydroxylamine par rapport à l'aniline, les réactions d'ouverture de ces phosphiraniums fluorés ont pu être réalisées à température ambiante,

soulignant de nouveau, leur grande réactivité. Assez logiquement, l'ouverture du composé **178** le plus encombré a nécessité un temps de réaction supérieur (96h vs 16h pour **174**). Dans ces essais, et à l'instar de nos précédentes observations lors des réactions d'ouverture par les dérivés d'aniline, il est à déplorer que l'obtention des produits de C-ouverture **232** et **233** s'accompagne de la formation de sous-produits P-oxydés de dégradation ou de P-addition, expliquant les rendements obtenus.



Entrée	Phosphiranium	T (°C)	t (h)	Rendement (%)
1	174	t.a.	16	40%
2	178	t.a.	96	48%

Tableau 11 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums P-BnF₅ et par la O-benzylhydroxylamine

III. 2. 2. Ouverture par d'autres dérivés hydroxylamines

Après avoir démontré la faisabilité de l'ouverture de différents phosphiraniums par la O-benzylhydroxylamine, notre objectif suivant a été d'exemplifier cette réaction d'ouverture inédite, en testant différents types de dérivés d'hydroxylamine. Dans l'idée de s'approcher au plus près de l'aniline, en termes de taille et de géométrie notamment, nous avons tout d'abord choisi de tester la O-phénylhydroxylamine **234**. L'ouverture du phosphiranium perfluoré **174** par ce nucléophile s'est révélée infructueuse (Schéma 129). En effet, malgré la forte réactivité de ce phosphiranium, seuls des produits de dégradation et d'oxydation non identifiants ont été obtenus après un temps de chauffage prolongé (120h) à 80°C. Selon toute vraisemblance, cette absence de réactivité résulte de la faible nucléophilie de cette hydroxylamine aromatique (en comparaison de celle de la O-benzylhydroxylamine aliphatique). Compte tenu de ce résultat décevant, nous avons décidé de conserver le

groupe protecteur O-benzyl sur l'hydroxylamine et avons choisi de tester quelques analogues substitués.

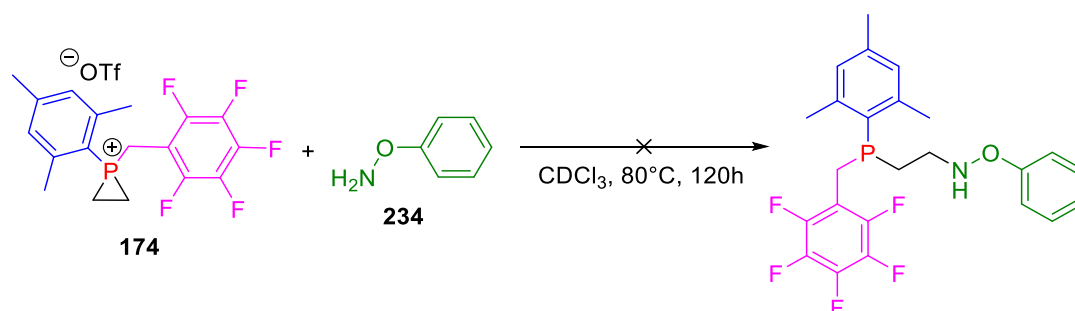
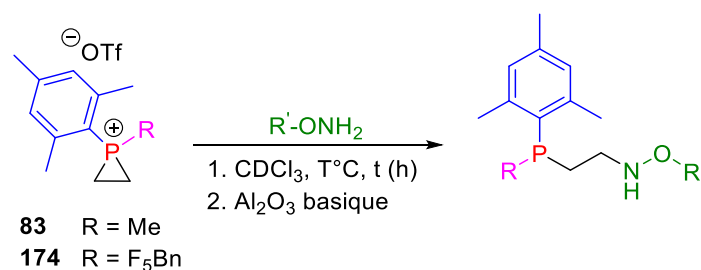


Schéma 129 : Essai d'ouverture du phosphiranium P-BnF₅ par la O-phénylhydroxylamine

Les nucléophiles utilisés dans cette exemplification seront la N-benzyl,O-benzylhydroxylamine **235**, la O-pentafluorobenzylhydroxylamine **236** et la O-*p*-méthoxybenzylhydroxylamine **237**. Le Tableau 12 rassemble les résultats obtenus au cours de cette étude. L'ouverture du phosphiranium P-Me **83** par une benzylhydroxylamine N-alkylée (la N-benzyl-O-benzylhydroxylamine **235**) a permis l'obtention du composé **238** avec 38% de rendement, après 140h de réaction à 80 °C. En utilisant le phosphiranium P-benzylF₅ **174**, le produit attendu **239** est obtenu avec 52% après agitation pendant 24h à 50°C. Il est à souligner que cette fois, la forte réactivité du phosphiranium **174** ne s'est pas avérée suffisante pour permettre de réaliser l'ouverture à t.a.. Nous avons ensuite essayé d'utiliser une benzylhydroxylamine appauvrie en électron, la O-F₅Benzyl-ONH₂ **236**. Les conditions d'ouverture du phosphiranium P-Me **83** par ce nucléophile ont été similaires à celles observées avec le nucléophile précédent, à savoir 48h d'agitation à 80°C pour donner l'adduit ouvert **240** avec 39% de rendement. De nouveau, une réactivité accrue est observée avec le phosphiranium P-benzylF₅ **174**, puisque son ouverture par **236** a pu être réalisée à 50 °C en 16h, malgré la désactivation engendrée par la présence du groupement O-F₅Benzyl sur l'hydroxylamine. L'utilisation d'une benzylhydroxylamine enrichie a ensuite été envisagée. Si la réaction d'ouverture du phosphiranium P-benzylF₅ **174** par la *p*-méthoxybenzylhydroxylamine **237** a pu être conduite à t.a. et n'a nécessité que 12h d'agitation pour arriver à son terme, le rendement en produit d'ouverture **243** est décevant (11%) et une grande proportion de produits de dégradation et de P-addition est observée lors du suivi par RMN ³¹P. Ce résultat décevant semble accréditer l'importance capitale

exercée par l'acidité des hydrogènes NH_2 sur le contrôle de la réactivité des sels de phosphiranium, notamment dans cette série des hydroxylamines.



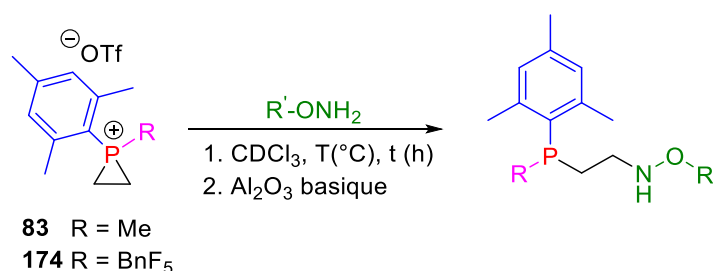
Entrée	Aniline	Phosphiranium	t(h)	T (°C)	Produit	Rendement (%)
1		83	140h	80°C	238	38%
2		174	24h	50°C	239	54%
3		83	48h	80°C	240	39%
4		174	16h	50°C	241	48%
5		174	12h	t.a.	243	11%

Tableau 12 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par différents dérivés d'hydroxylamine

Bien que les rendements qui ressortent de cette exemplification soient un peu modestes, nous avons montré que les dérivés de benzylhydroxylamine réagissent bien avec nos phosphiraniums pour donner les produits ouverts attendus. En outre, il convient de souligner que la réaction d'ouverture a toléré des phosphiraniums possédant différentes réactivités allant du moins réactif qui est le phosphiranium P-Me **83** au phosphiranium **174** le plus réactif.

L'impact d'une substitution supplémentaire sur l'atome d'azote des hydroxylamines s'est uniquement traduit par une diminution des cinétiques d'ouverture, mais n'a pas affecté la

sélectivité, et donc les rendements, de nos transformations. Pour renforcer notre compréhension de l'influence des effets stériques, sur l'ouverture des ions phosphiraniums, nous avons envisagé de tester la réactivité de deux hydroxylamines encombrées **244** et **245**, dont les groupements hydroxyles sont respectivement protégés par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl et par un groupement trityl. Ces composés ont été sélectionnés pour leur taille, dans l'optique de limiter la formation compétitive de produits de P-addition. Dans les essais d'ouverture du phosphiranium P-Me **83** par **244** et **245**, seuls des produits de dégradations et d'oxydations ont été obtenus en fin de réaction. Au vu des temps de réactions prolongés (96h et 120h) requis dans les deux cas, nous supposons que le phosphiranium se dégrade au fil du temps, dans le milieu réactionnel à 80 °C, d'autant qu'aucun pic correspondant à un produit d'ouverture C-centré n'a été détecté pendant les suivis par RMN ³¹P. Les essais ont donc été poursuivis avec le phosphiranium perfluoré **174**. Si un faible rendement brut de 15% a pu être obtenu avec la TBDMS-OH₂, en 24h à température ambiante, seule la dégradation du phosphiranium **174** a été observée avec la O-tritylhydroxylamine **245**. Il est à noter que le produit silylé ouvert **246** s'est avéré trop instable pour être purifié par chromatographie sur gel de silice. Bien que décevants, il serait intéressant de répéter ces deux derniers essais en essayant d'autres méthodes d'isolement. En effet, compte tenu de la fragilité des groupes protecteurs utilisés, notamment en présence de traces d'acide, nous pensons qu'une proportion non négligeable des produits attendus a pu être perdue lors de l'isolement (déprotection probable du groupement hydroxyle lors de la purification sur silice).

Tableau 13 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par la TBDMS-OH₂ et la O-tritylhydroxylamine

Entrée	Hydroxylamine	Phosphiranium	t(h)	T (°C)	Rendement (%)
1		83	96h	80°C	0% (Dégradation)
2	244	174	24h	t.a.	(246) 15%
3		83	120h	80°C	0% (Dégradation)
4	245	174	24h	t.a.	0% (Dégradation)

Enfin, afin de valoriser les produits d'ouverture par cette famille de nucléophiles, nous avons envisagés de réaliser quelques tentatives de coupure de la liaison N-O. Ce type de réaction conduisant à la libération d'une amine libre est largement décrit dans la littérature en utilisant différents types de réactifs (métaux¹²², TFA¹²³...) La difficulté dans notre cas est d'identifier des conditions compatibles avec la présence du motif phosphine tertiaire. Parmi les méthodes les plus fréquemment décrites, nous avons sélectionné des conditions de coupure par hydrogénéolyse en présence de palladium¹²⁴ ou par utilisation du zinc¹²⁵ en présence d'une source acide comme l'acide acétique. Nous avons donc entrepris la coupure du motif benzylhydroxylamine présent dans le composé **228**. Malheureusement, lorsque le composé **228** est mis sous pression de H₂, en présence de palladium sur charbon à t.a. dans l'éthanol, le produit attendu n'est pas obtenu et un mélange complexe de produits non

¹²² Wang, T.; Du, L.-D.; Wan, D.; Li, X.; Chen, X.-Z.; Wu, G.-F. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 1738–1744.

¹²³ Wang, Q.; Ni, C.; Hu, M.; Xie, Q.; Liu, Q.; Pan, S.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 8507–8511.

¹²⁴ Hansen, K. B.; Balsells, J.; Dreher, S.; Hsiao, Y.; Kubryk, M.; Palucki, M.; Rivera, N.; Steinhuebel, D.; Armstrong, J. D.; Askin, D.; Grabowski, E. J. J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 634–639.

¹²⁵ Golantsov, N. E.; Festa, A. A.; Golubenkova, A. S.; Nguyen, K. M.; Yakovenko, E. A.; Varlamov, A. V.; Voskressensky, L. G. *Chem Heterocycl Comp* **2020**, 56, 331–338.

identifiables a été observé. Un résultat similaire est obtenu quand **228** est mis en présence de zinc dans un mélange 3:2 de AcOH/THF.

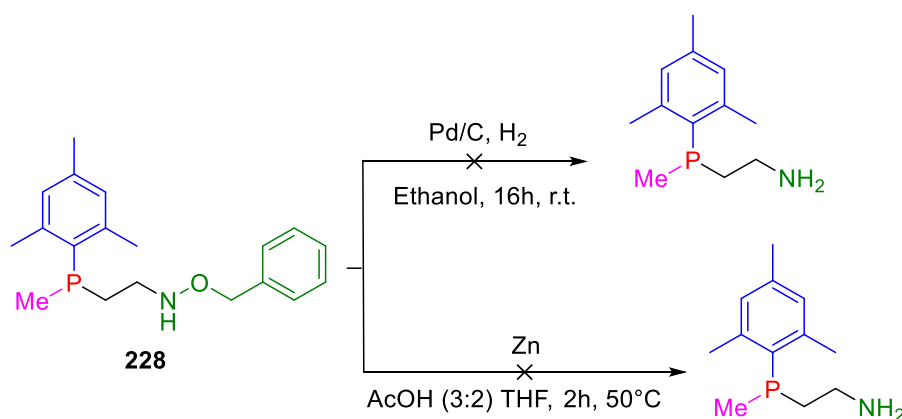


Schéma 130 : Réactions de déprotection de la fonction hydroxylamine

Par manque de temps, les tentatives de coupure n'ont pu être poursuivies mais il serait intéressant de tester d'autres conditions pour former les β -aminophosphines libres correspondantes telle que l'utilisation d'ammoniac en présence d'un catalyseur. Malgré ces premiers résultats décevants, nous gardons cet objectif en perspective car la séquence combinant une réaction d'ouverture par une hydroxylamine, suivie d'une coupure de la liaison N-O, possède selon nous un fort potentiel synthétique. Elle permettrait en effet d'accéder à des composés qui pour l'instant ne sont pas accessibles de façon directe, par ouverture des phosphiraniums par l'ammoniaque NH_3 . Cette transformation demeure néanmoins particulièrement défiante du fait de la présence du motif phosphine et de l'instabilité de nos composés.

III. 3. Ouverture par les thiols

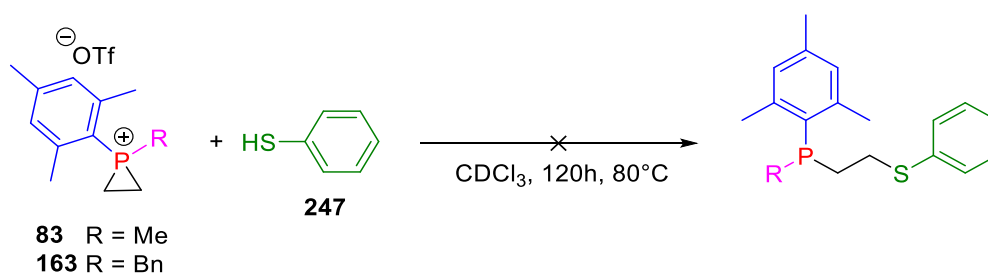
III. 3. 1. Ouverture par le thiophénol

Pour poursuivre nos efforts sur le développement de la réaction d'ouverture C-centrée, nous avons entrepris d'évaluer la réactivité d'une nouvelle famille de nucléophiles. Jusqu'à présent, la réactivité et la sélectivité recherchées ont été exclusivement obtenues avec des nucléophiles azotés, dérivés de l'aniline ou de l'hydroxylamine, fournissant des composés de type β aminophosphines. Dans cette partie de l'étude, nous allons chercher à étendre le

type de liaisons créées, en ciblant notamment la création de liaison C-S. Les thiols, et en particulier les thiophénols, ont donc été logiquement sélectionnés comme nucléophiles protiques potentiels. Leur nucléophilie n'a pas été quantifiée par Mayr^{119b}, mais on peut anticiper une nucléophilie plus faible pour cette classe de nucléophiles, en comparaison de leurs analogues azotés. La réaction d'ouverture des phosphiraniums par les thiols, et *a fortiori* par les dérivés de thiophénol, s'annonce donc plus difficile et, par conséquent, risque de nécessiter des conditions opératoires plus dures. Néanmoins, nous espérons pouvoir surmonter cette baisse attendue de réactivité, en misant sur une synergie associant deux paramètres ayant faits leurs preuves dans nos travaux décrits précédemment : l'acidité relativement importante de l'hydrogène S-H, et la plus forte réactivité des phosphiraniums perfluorés.

Afin d'évaluer la réactivité du thiophénol, nous avons commencé par tester l'ouverture du mésitylphosphiranium P-Me modèle **83**. Le premier essai d'ouverture du phosphiranium **83** par le thiophénol **247** s'est, conformément à nos prédictions, avéré infructueux (Tableau 14, entrée 1). Une absence totale de réactivité a d'abord été observée à t.a. et à 50°C. Après chauffage du milieu réactionnel à 80°C, seule la formation progressive de produits de dégradation et/ou d'oxydation a été révélée lors du suivi par RMN ³¹P.

Lorsque le phosphiranium P-benzyl **163** plus réactif est utilisé, un résultat similaire est obtenu (entrée 2). Ces deux résultats confirment nos pronostics en montrant que le thiophénol n'est pas suffisamment nucléophile pour permettre l'ouverture C-centrée des phosphiraniums les moins réactifs de notre échelle de réactivité.



Entrée	Phosphiranium	Résultats
1	83	Dégradation
2	163	Dégradation

Tableau 14 : Réactions d'ouverture des phosphiraniums par le thiophénol

Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation des composés les plus réactifs, les phosphiraniums benzylperfluorés. Dans un premier temps, les essais d'ouverture par le thiophénol ont été réalisés avec le phosphiranium P-BnF₅ **174**. Contrairement aux réactions d'ouverture avec les dérivés d'aniline, aucune évolution n'est obtenue à t.a. ou à 50 °C et un chauffage à 80°C s'est donc révélé nécessaire. A cette température, on observe une lente mais propre conversion du phosphiranium vers la formation d'un nouveau composé phosphoré, qui se caractérise par l'apparition d'un singulet à -5.3 ppm en RMN ³¹P. La conversion complète du phosphiranium **174** est obtenue après 48h. Malgré le temps de réaction prolongé et le chauffage, la réaction semble sélective, comme en témoigne le spectre RMN du brut réactionnel présenté ci-dessous (Schéma 131). Cette observation est très importante car elle démontre la forte stabilité de ce phosphiranium, et permet sans doute de tempérer des propositions que nous avons pu formuler antérieurement dans ce manuscrit sur une éventuelle dégradation du phosphiranium F₅benzyl sous l'effet de la chaleur face à un manque de réactivité de certains nucléophiles tels que par exemple la O-phénylhydroxylamine. Sur la base du mécanisme de C-ouverture envisagé pour nos réactions, nous postulons que l'espèce phosphorée formée est l'intermédiaire protiophosphonium **248**, qui résulterait de l'ouverture du phosphiranium par le thiophénol (S_N2), suivie du transfert d'un proton du sulfonium formé sur la phosphine libérée. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons essayé de caractériser le produit brut obtenu. Des expériences RMN ³¹P couplé ¹H, ainsi que des essais de cristallisation, ont été réalisés mais

aucune de ces tentatives ne s'est avérée concluante et seule la dégradation du composé a été observée.

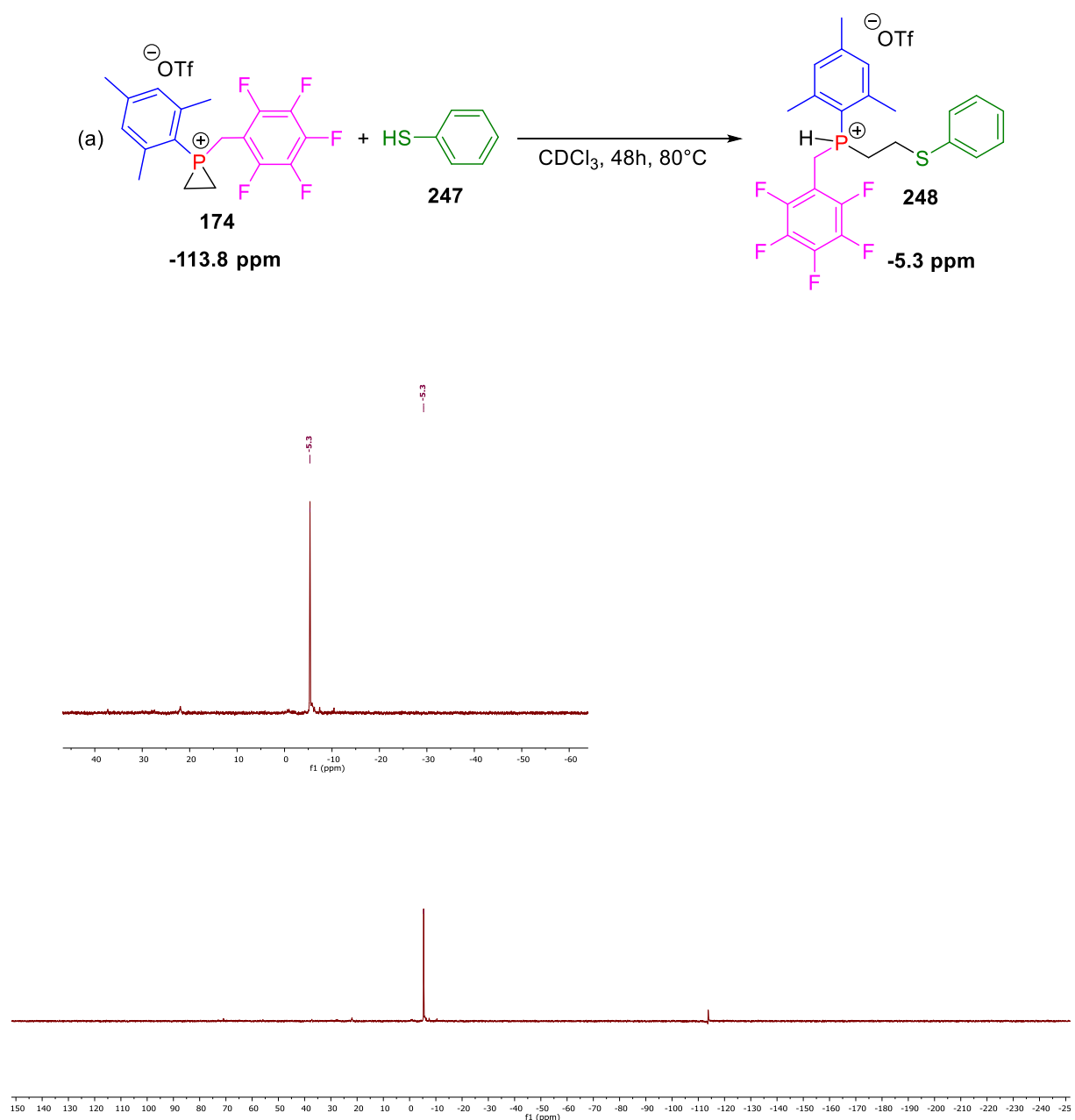


Schéma 131 : (a) Réaction d'ouverture du phosphiranium X par le thiophénol. (b) Spectre suivi RMN ³¹P après 48h d'agitation

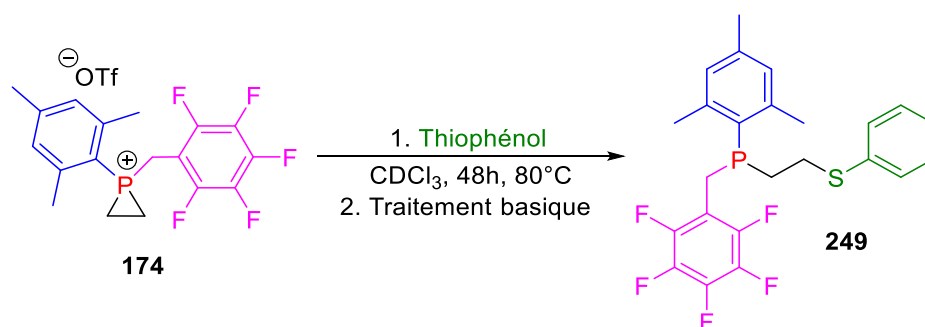
Rappelons que, dans les réactions d'ouverture par les anilines, nous procédons systématiquement à un traitement sur alumine basique afin de déprotoner l'espèce protioosphonium intermédiaire et libérer la phosphine libre. Nous avons donc répété la même procédure de traitement, par filtration sur Al₂O₃ basique, et tenté d'isoler la β-

thiophosphine **249** attendue. Malheureusement, seule une faible proportion de produit déprotoné est obtenue, en mélange avec une grande proportion de divers composés phosphorés non identifiables. A ce stade, nous pensons que le produit ouvert **249** et/ou l'intermédiaire protioosphonium **248** sont soit instables sur alumine, soit se dégradent lors de l'évaporation du solvant sous pression réduite.

Une optimisation de la méthode d'isolement du produit d'ouverture a donc été entreprise. Le tableau ci-dessous (Tableau 15) regroupe les essais effectués et les résultats qui en découlent. Plusieurs réactions d'ouverture du phosphiranium **174** par le thiophénol **247** ont ainsi été réalisées dans les mêmes conditions que précédemment (CDCl_3 , 80 °C, 48h) et différents traitements basiques ont été appliqués en fin de réactions. Le traitement par une solution aqueuse à 5% (m/m) de bicarbonate de sodium ne conduit qu'à la dégradation du composé **248**. Dans l'idée d'utiliser des conditions plus douces, la concentration de la base a été abaissée à 0.1 % (m/m) mais sans succès. De même, l'utilisation du carbonate de potassium à 0.1% (m/m) entraîne aussi la dégradation de **248**. L'utilisation d'une base organique comme l'acétate de sodium, d'une résine basique telle que la DIPEA immobilisée sur billes de Polystyrène, ou une éponge à proton ont également été testées pour piéger le proton mais de nouveau ces essais n'ont conduit qu'à la dégradation du composé **248**. Finalement, lorsque le brut est filtré sur une couche de silice prétraitée par 10 % de Et_3N ,¹²⁶ le produit attendu ouvert **249** est obtenu avec un très bon rendement de 88%. Le produit, qui a montré une bonne stabilité en solution à t.a. pendant quelques jours et au congélateur pendant plusieurs mois, a pu être totalement caractérisé.

Ce résultat est remarquable à double titre : d'une part, il permet de démontrer l'apport significatif du groupement benzylperfluoré sur la réactivité du phosphiranium et, d'autre part, il constitue le premier exemple d'ouverture C-centrée d'un ion phosphiranium par un nucléophile soufré.

¹²⁶ Filtration rapide, sur une fine couche (2-3 cm) de silice prétraitée par 10% de Et_3N et séchée au préalable.



Entrée	Traitement	Résultats
1	NaHCO ₃ 5%	Dégradation
2	NaHCO ₃ 0.1%	Dégradation
3	K ₂ CO ₃ 0.1%	Dégradation
4	NaOAc	Dégradation
5	Diisopropylamine-polystyrène	Dégradation
6	« proton-sponge »	Dégradation
7 ¹²	SiO ₂ (+10% Et ₃ N)	Produit attendu (88%)

Tableau 15 : Tableau rassemblant les résultats du traitement basique du composé 248

III. 3. 2. Ouverture par d'autres dérivés thiols

Nous avons poursuivi l'étude de l'ouverture des phosphiraniums benzylperfluorés en testant d'autres dérivés de type thiophénols, afin de sonder l'étendue de la réaction (Schéma 132). Notons que, dans tous les essais, le traitement par filtration sur silice prétraitée par Et₃N est appliqué. Ainsi, l'ouverture du phosphiranium **174** par le 2-naphtalènethiol **250** aboutit à la formation du composé **251** avec un excellent rendement de 90% après 48h d'agitation à 80°C. L'ajout d'un substituant électrodonneur (*p*-OMe) ou électroattracteur (*p*-Br) sur le thiophénol est toléré, mais affecte le temps et la sélectivité de la réaction : 16h d'agitation pour donner le composé **253** avec 62% de rendement, comparé à 64h d'agitation pour donner le composé **255** avec 57% de rendement. Cette nouvelle réactivité ne se limite pas au phosphiranium F₅benzyle, comme en atteste l'ouverture efficace de l'analogue **175** porteur du motif 3,5-di-CF₃benzyl par le thiophénol **247**, qui donne le produit ouvert attendu **256** avec 72% de rendement. Nous avons également testé l'utilisation d'un nucléophile aromatique, le *N,N*-diméthylaminothiophénol **257** pour réaliser

l'ouverture de **174**. Nous attendons, pour ce thiophénol dont la nucléophilie est en principe considérablement renforcée par le groupement diméthylamino, une forte réactivité qui devrait nous permettre d'abaisser la température de réaction. Si une conversion complète du phosphiranium **174** a effectivement pu être observée à 50 °C, malheureusement et à notre grande surprise, seule la formation majoritaire de l'oxyde de phosphine ouverte **258**, vraisemblablement issue de l'attaque du nucléophile sur le phosphore, est obtenue. Pour surmonter ce manque de sélectivité, la réaction a été testée sur le phosphiranium **177** portant le groupement 2,6-diCF₃benzyl qui devrait davantage protéger le phosphore d'une attaque nucléophile. Un résultat similaire a cependant été obtenu. Au vu de la forte réactivité de ce nucléophile, l'ouverture du phosphiranium P-Me **83** le moins réactif a donc été considérée. Dans ce cas, seule la dégradation complète du substrat est de nouveau observée après 48h d'agitation toujours à 50°C, et aucun produit phosphoré identifiable n'a pu être isolé. Ces résultats négatifs et quelques peu inattendus mettent de nouveau en lumière l'importance de l'acidité de l'hydrogène porté par l'hétéroatome nucléophile sur le contrôle de la réaction d'ouverture C-centrée. Nous avons testé ensuite l'ouverture du phosphiranium **174** par un dérivé soufré particulier, le 2-mercaptobenzothiazole **259**. Ce nucléophile est reconnu pour sa grande nucléophilie,¹²⁷ qui a notamment été exploitée dans des réactions organocatalytiques asymétriques de désymétrisation d'oxétanes *meso*.¹²⁸ D'une manière intéressante, l'ouverture du phosphiranium **174** par le 2-mercaptobenzothiazole **259** n'a nécessité que 30 min d'agitation à température ambiante pour donner le produit ouvert **260** avec un rendement de 71%, soulignant sa forte réactivité et sa grande sélectivité dans la réaction d'ouverture des hétérocycles en général, et des phosphiraniums en particulier. Ce résultat intéressant nous a encouragé à tester l'ouverture par ce nucléophile d'un phosphiranium plus faiblement réactif de notre échelle de réactivité. Rappelons que jusqu'ici aucun nucléophile de type thiol n'a permis de réaliser l'ouverture d'un phosphiranium ne portant pas de groupement benzylperfluoré. Afin d'éprouver la réactivité du 2-mercaptobenzothiazole **259**, la réaction d'ouverture a donc été testée avec le

¹²⁷ Lu, F.-L.; Hussein, W. M.; Ross, B. P.; McGeary, R. P. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1555 – 1580.

¹²⁸ (a) Wang, Z.; Law, W. K.; Sun, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5964–5966. (b) Wang, Z.; Chen, Z.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6685–6688. (c) Wang, Z.; Sheong, F. K.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Lin, Z.; Sun, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5895–5898. (d) Qian, D.; Chen, M.; Bissember, A. C.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3763–3766.

phosphiranium modèle P-Me **83**, le moins réactif de la gamme. Assez logiquement, l'ouverture de **83** a nécessité une température plus élevée et un temps de réaction supérieur (4h vs 30 min) par rapport à **174**. Néanmoins, la formation du produit **261** ouvert a pu être obtenue avec un excellent rendement de 91%. Il est à noter que l'ouverture peut être réalisée à t.a., moyennant plusieurs jours pour être complète.

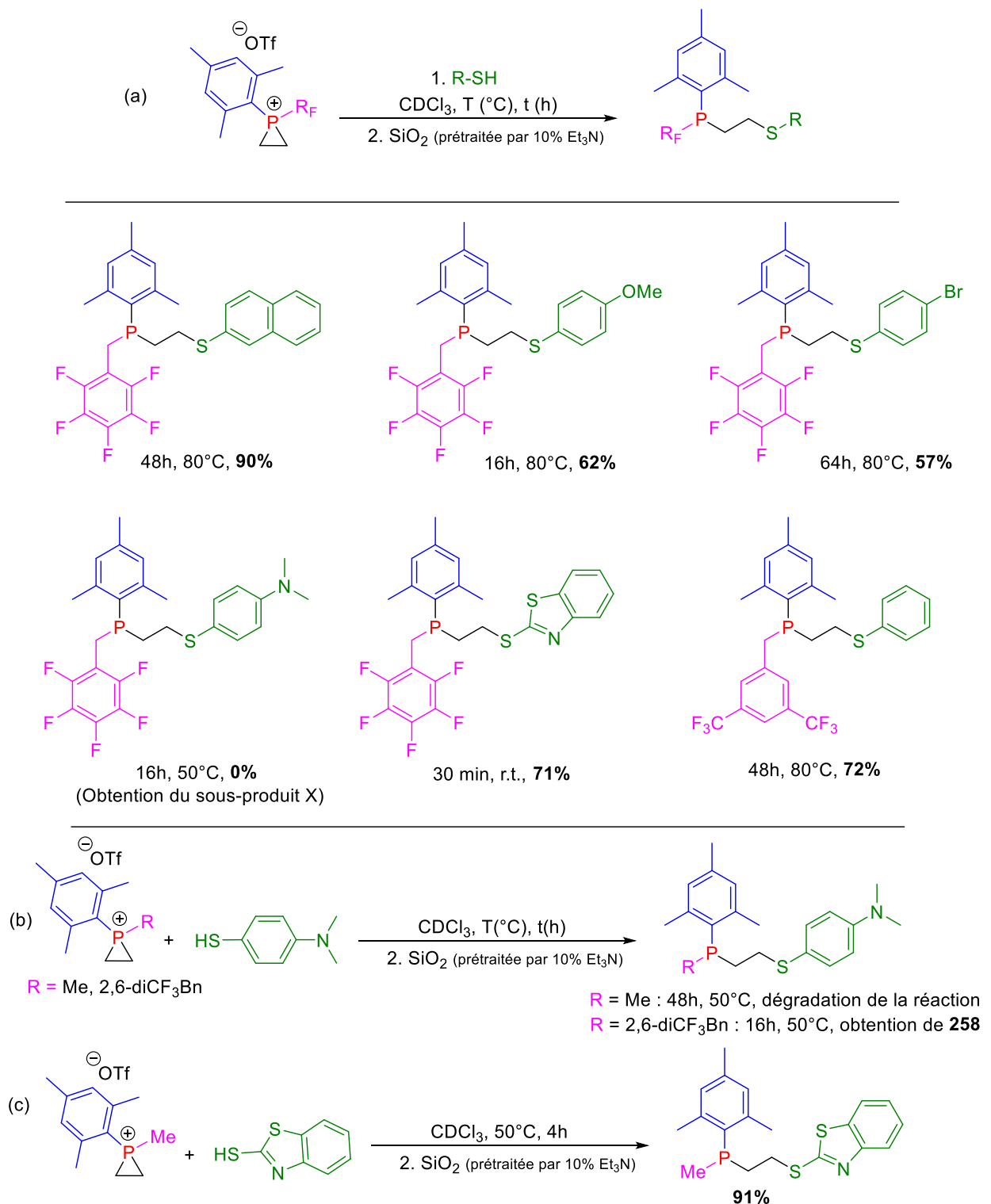


Schéma 132 : (a) Réactions d'ouverture par différents types de thiols aromatiques. (b) Réaction d'ouverture du phosphiranium P-Me par le mercaptobenzothiazole. (c) Réactions d'ouverture de 83 et 177 par le *N,N*-diméthylaminothiophénol

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'utilisation de thiols aliphatiques. Contrairement à l'ouverture par les dérivés de type thiophénol, l'ouverture par le propanethiol **262** peut être réalisée à seulement 50°C (effet de la nucléophilie) pour former le composé **263** avec un rendement moyen de 46% (effet présumé de la plus faible acidité). Lorsque la réaction est conduite à 80°C, sa durée est sensiblement diminuée (40h à 80 °C vs 88h à 50 °C) mais au détriment d'une légère diminution du rendement (Schéma 133, a). Dans les deux cas, la formation d'une proportion non négligeable de produit d'ouverture P-centrée **258** a été observée, ce qui justifié le rendement moyen obtenu avec le propanethiol. Lorsque nous avons voulu diversifier la gamme des thiols aliphatiques en testant le benzylthiol **264** (ou benzylmercaptan), nous avons rencontré des difficultés au niveau de l'isolement du produit. Si la conversion du phosphiranium et la formation satisfaisante de l'espèce phosphorée intermédiaire **265** a pu être confirmée par RMN ^{31}P (déplacement à -6.9 ppm), après 16h de réaction à 80 °C, la filtration du mélange réactionnel sur silice prétraitée par la triéthylamine n'a conduit qu'à la formation d'un mélange complexe de produits phosphorés oxydés, non identifiables. Le produit ouvert apparaît donc trop fragile pour être isolé. Cette observation contribue à marquer les limites actuelles de l'utilisation des thiols comme nucléophiles dans l'ouverture des sels de phosphiraniums.

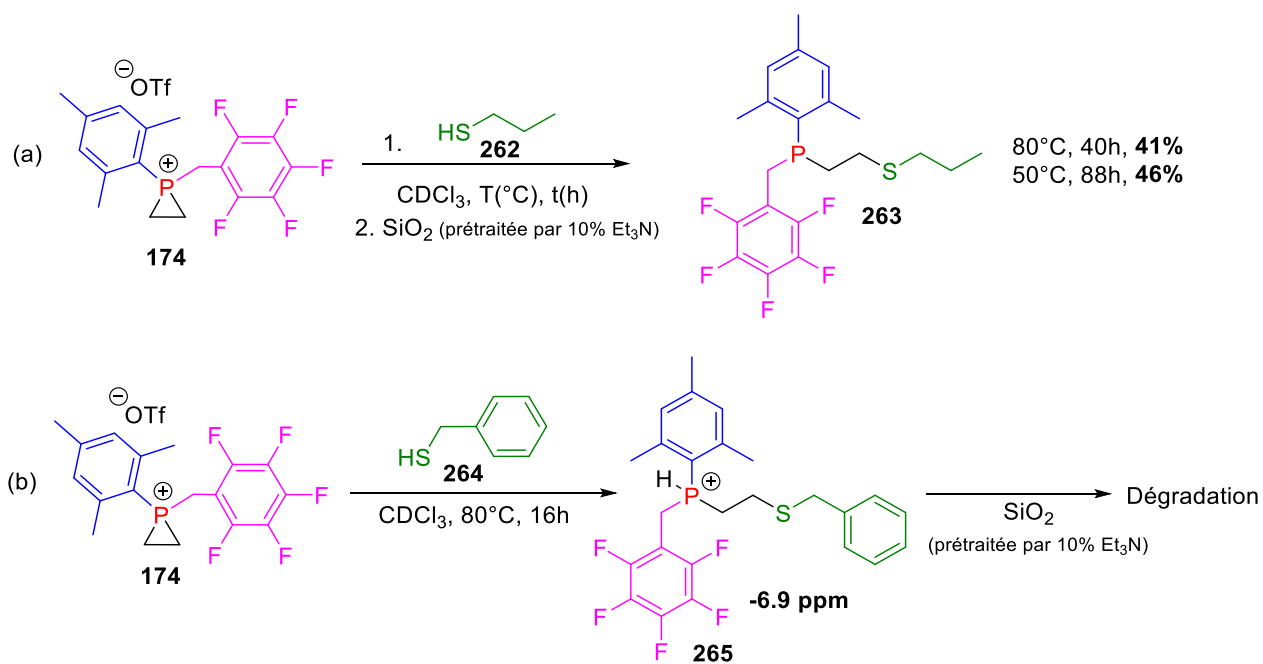


Schéma 133 : (a) Réaction d'ouverture du phosphiranium par le propanethiol. (b) Réaction d'ouverture du phosphiranium benzylmercaptan

Pour conclure sur cette partie, nous avons été capables de réaliser la première réaction d'ouverture d'un ion phosphiranium par un nucléophile soufré. Les dérivés de thiols aromatiques et aliphatiques, enrichies ou appauvris, ont montré la réactivité d'ouverture C-centrée recherchée, avec des rendements variables allant de 41% à 91%. Une série de produits inédits d'ouverture par différents types de thiols ont été obtenus au cours de cette étude. Il est important de souligner que l'utilisation des phosphiraniums P-benzylperfluorés s'est avérée déterminante dans cette étude, pour que la réaction souhaitée puisse aboutir. Dans la plupart des cas, il faut en effet compenser la nucléophilie insuffisante des dérivés soufrés en utilisant les phosphiraniums les plus réactifs. Au contraire, l'ouverture par les thiols des phosphiraniums les moins réactifs n'a conduit dans la plupart des cas qu'à la dégradation du milieu réactionnel, ou à l'obtention de produits d'oxydation ou de P-addition. En outre, l'ensemble des résultats obtenus vient renforcer des observations relevées lors de l'étude précédente impliquant les dérivés d'hydroxylamine et suggérant une contribution importante de l'acidité de l'hydrogène porté par l'hétéroatome du partenaire nucléophile, qui s'appliquerait de façon concertée avec celle la nucléophilie intrinsèque de ce dernier, dans la régulation du processus d'ouverture de cycle des phosphiraniums.

III. 4. Ouverture par les alcools

III. 4. 1. Ouverture par le phénol

L'étude sur l'ouverture des ions phosphiraniums par de nouvelles classes de nucléophile a été poursuivie. Nous nous sommes alors intéressés à l'étude de la réactivité des alcools dans la réaction d'ouverture C-centrée des ions phosphiraniums. Le cas spécifique des nucléophiles oxygénés est particulièrement intéressant, puisque l'élaboration de stratégies capables d'inverser l'affinité naturelle O- à P- en favorisant l'addition de nucléophiles oxygénés sur le carbone constituerait une véritable percée dans la chimie du phosphore.

La transformation visée demeure néanmoins particulièrement défiante. En effet, outre la forte oxophilie du phosphore, les alcools affichent une nucléophilie modérée qui pourrait dans certains cas ne pas être suffisante pour réaliser l'ouverture des phosphiraniums.

Rappelons que les trois seuls essais d'ouverture d'un phosphiranium par des nucléophiles oxygénés, décrits par l'équipe de Hockless⁵⁹ tendent à confirmer l'hypothèse d'une attaque P-centrée préférentielle, tout du moins avec des alcools de petites tailles. (Schéma 47)

Au vu de ces résultats, il nous a paru plus raisonnable dans un premier temps de considérer l'introduction de dérivés de phénols, à la fois pour leur taille et leur caractère nucléophile moins marqué.

Un premier essai d'ouverture du phosphiranium P-Me modèle **83** par le phénol **266** a été réalisé au cours de l'étude préliminaire (Schéma 134). Avec ce phosphiranium de réactivité modérée, à l'instar des observations précédentes avec les nucléophiles soufrés, une absence de réactivité a logiquement été constatée à t.a. et à 50°C, et seule la formation progressive de produits de dégradation, après chauffage du milieu réactionnel à 80°C, a été observée lors du suivi par RMN ³¹P.

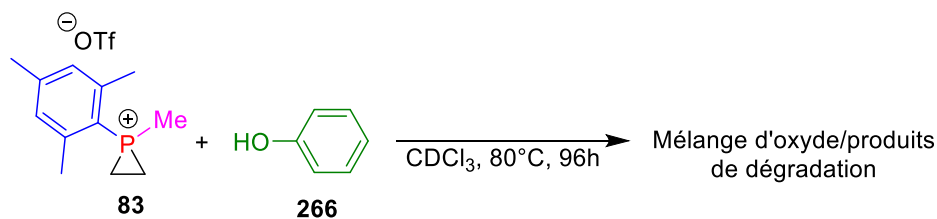


Schéma 134 : Résultat d'ouverture du phosphiranium P-Me par le phénol

Notre étude a donc été poursuivie avec l'utilisation d'un phosphiranium plus réactif que le phosphiranium P-Me **83** de référence. Ainsi, l'ouverture du phosphiranium P-benzyl **163** par le phénol a été testée, mais, comme précédemment avec le thiophénol, aucune conversion n'a été observée et seul un mélange complexe de produits de dégradation non identifiables a été obtenu, après un temps de réaction prolongé à 80 °C.

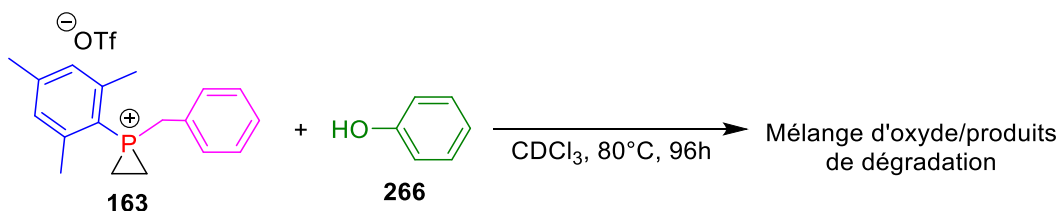


Schéma 135 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-benzyl par le phénol

Pour pallier ce manque de réactivité, nous nous sommes une nouvelle fois tournés vers l'utilisation des phosphiraniums benzylperfluorés, les plus réactifs. En premier lieu, l'ouverture du phosphiranium P-F₅-Bn **174** par le phénol a été testée (Schéma 136). De nouveau, une absence de réactivité est observée à t.a., illustrant la faible nucléophilie du phénol. Un début de conversion est cependant décelé à 80°C et la formation lente d'un nouveau composé phosphoré, qui se caractérise par l'apparition d'un singulet à -5.9 ppm en RMN ³¹P, est observée. La conversion complète du phosphiranium **174** est obtenue après 100h à 80 °C. L'analyse du brut réactionnel en fin de réaction montre la présence de deux composés phosphorés : l'espèce protonée **267** (-5,9 ppm) majoritaire et un composé non identifié (34,2 ppm) minoritaire avec une proportion en RMN ³¹P égale à 2/1.

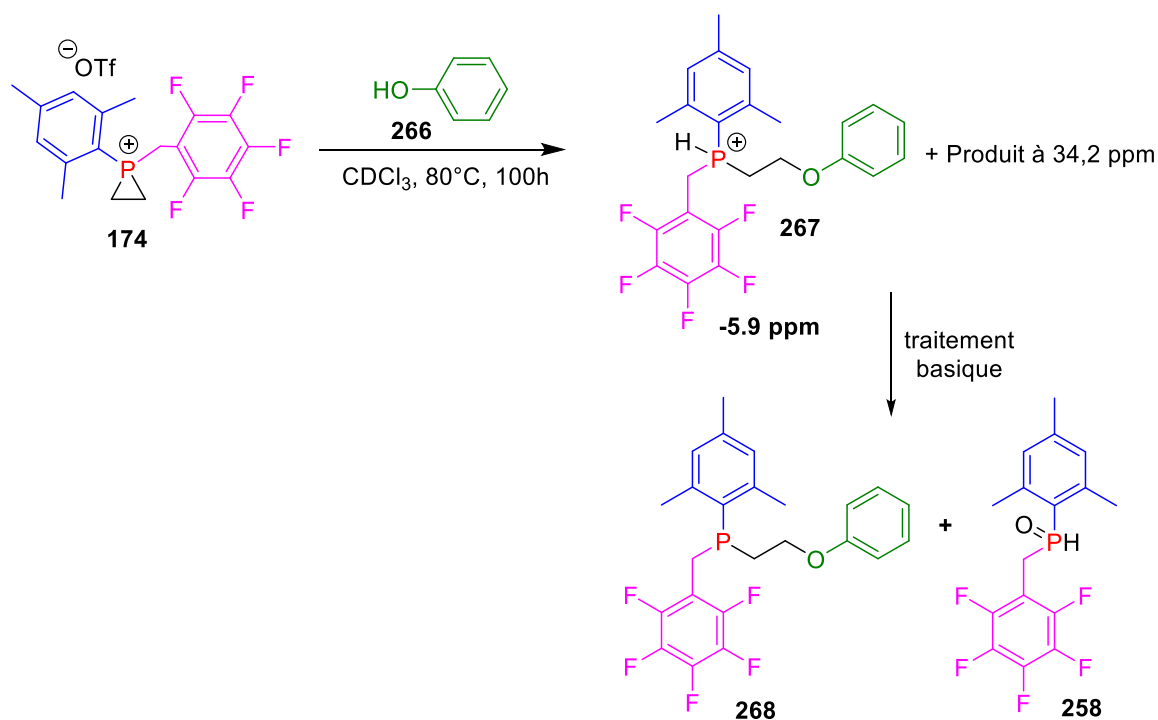


Schéma 136 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P- BnF₅ par le phénol

Ce résultat préliminaire est particulièrement prometteur, puisqu'il pourrait constituer le premier exemple d'ouverture C-centrée d'un ion phosphiranium par un nucléophile oxygéné, sous réserve d'être capable d'isoler la β-phénoxy phosphine déprotonée ciblée **268**. Deux procédures de traitements basiques ont jusqu'ici été utilisées pour déprotoner les intermédiaires protiophosphoniums générés à l'issue de nos réactions d'ouverture : 1) une filtration sur alumine basique, pour isoler les β-amino phosphines issues des réactions d'ouvertures par les anilines et les hydroxylamines ; 2) une filtration sur silice prétraitée par 10% de Et₃N pour isoler les produits issus de l'ouverture des ions phosphiraniums par les dérivés soufrés. Nous avons donc testé ces deux protocoles pour tenter de déprotoner l'intermédiaire **267** et obtenir le produit ouvert **268**. Lorsque le brut réactionnel est filtré sur une couche d'alumine basique, seul un mélange de produits de dégradation non identifiables est obtenu exactement comme en série soufrée. En revanche, quand le brut de la réaction est filtré sur une couche de silice prétraitée par Et₃N, le produit attendu **268** est obtenu mais en mélange avec la phosphine secondaire oxydée **258**, qui est majoritaire. Il est difficile de dire avec certitude si cette dernière résulte d'une réaction de P-addition compétitive ou de la dégradation du substrat, du produit ou du protiophosphonium intermédiaire. Un essai de purification de ce mélange par chromatographie sur gel de silice a

été fait afin d'isoler et quantifier le produit d'ouverture, mais sans succès. Les deux produits co-éluent et une analyse du mélange obtenu montre une augmentation de la proportion du sous-produit majoritaire.

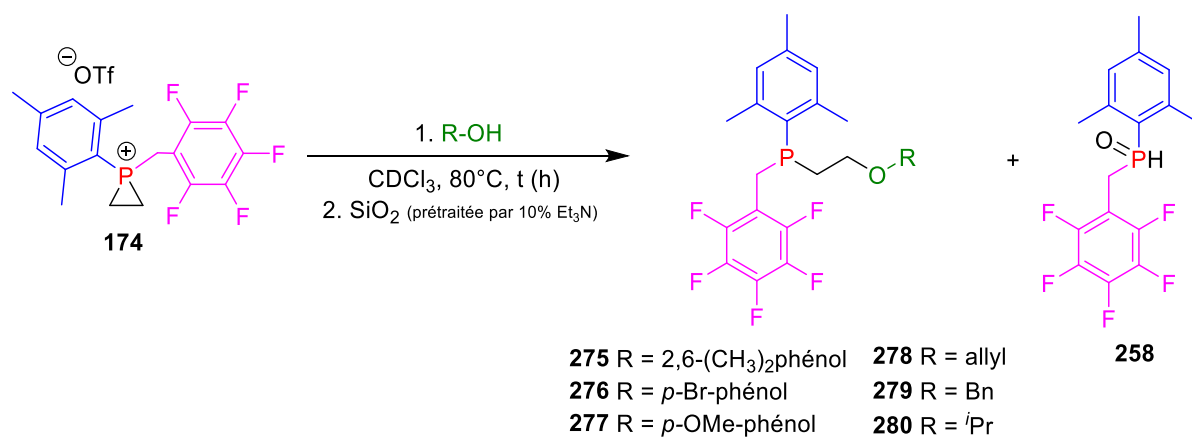
Traitement	Résultat
Alumine basique	Dégradation
SiO ₂ (prétraitée par 10% Et ₃ N)	268 (minoritaire) et 258 (majoritaire)

Tableau 16 : Résultats du traitement basique de la réaction d'ouverture du phosphiranium P -BnF₅ par le phénol

Malgré ce résultat décevant, ces premiers essais semblent confirmer la possibilité d'effectuer une réaction d'ouverture C-centrée d'un phosphiranium par un nucléophile oxygéné. Nous avons donc poursuivi nos efforts dans cette direction.

Nous avons alors entrepris de moduler les propriétés stériques et électroniques du phénol, afin d'évaluer l'influence de ces paramètres sur l'efficacité et la sélectivité de la réaction. A cette fin, l'ouverture du phosphiranium **174** par le 2,6-diméthylphénol **269**, le *p*-bromophénol **270** et le *p*-méthoxyphénol **271** a été testée (Tableau 17). Pour parer au manque de réactivité des phénols, l'ouverture par des alcools primaires (alcool allylique **272** et benzylique **273**) et des alcools secondaires (isopropanol **274**) a également été considérée. Le tableau 17 ci-dessous présente les résultats obtenus dans ces essais. Dans tous les cas, les réactions sont poussées à leur terme et le mélange réactionnel est directement filtré sur silice prétraitée. Toutes les réactions ont été conduites à 80°C, une absence de réactivité étant observée à plus basse température. La réaction d'ouverture par un phénol encombré par deux groupements méthyles **269** (entrée 1) n'a pas permis d'améliorer la sélectivité de la réaction. Au contraire, uniquement des traces du produit ouvert attendu **275** sont détectées après filtration sur silice prétraitée. L'utilisation d'un phénol portant un brome **270** ou un groupement méthoxy comme substituants en para **271** (entrées 2 et 3) donne les produits ouverts attendus **276** et **277** mais, de nouveau, en mélange avec le sous-produit **258** non désiré. Une différence remarquable de temps de réaction est observée entre les deux nucléophiles, passant de 116h d'agitation pour le phénol appauvri à seulement 48h d'agitation pour le phénol enrichi. L'ouverture par l'alcool allylique **272** (entrée 4) et l'isopropanol **274** (entrée 6) ont donné des profils RMN ³¹P sensiblement plus propres (un

seul pic majoritaire à ~ -5 ppm) lors du dernier suivi RMN et avant filtration sur silice. Une fois filtrés sur silice, les composés **278** et **280** désirés ont été obtenus de façon majoritaire, avec seulement cette fois des traces du sous-produit **258**.



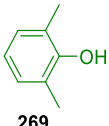
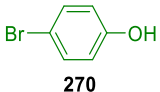
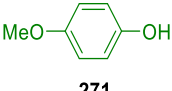

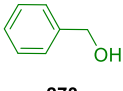

Entrée	R-OH	t (h)	Résultat
1	 269	122	Traces de 275 + 258 majoritaire
2	 270	116	258 majoritaire + 276 minoritaire
3	 271	48	258 majoritaire + 277 minoritaire
4	 272	48	278 majoritaire
5	 273	24	Traces de 279
6	 274	24	280 majoritaire

Tableau 17 : Résultats d'ouverture du phosphiranium P- BnF₅ par différents dérivés d'alcool

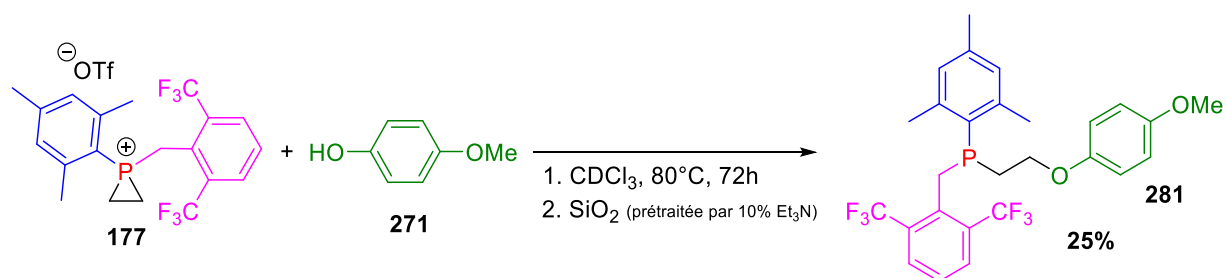
Au vu de ces résultats encourageants, nous avons voulu caractériser les produits bruts obtenus. Malheureusement, ces derniers se sont totalement dégradés lors de la concentration sous pression réduite.

Un dernier essai d'ouverture par l'alcool benzylique **273** (entrée 5) a été réalisé mais sans succès. En effet, comme dans le cas de l'essai d'ouverture du même phosphiranium **174** par le benzyl mercaptan, la réaction n'est pas propre et beaucoup de sous-produits non identifiables sont obtenus.

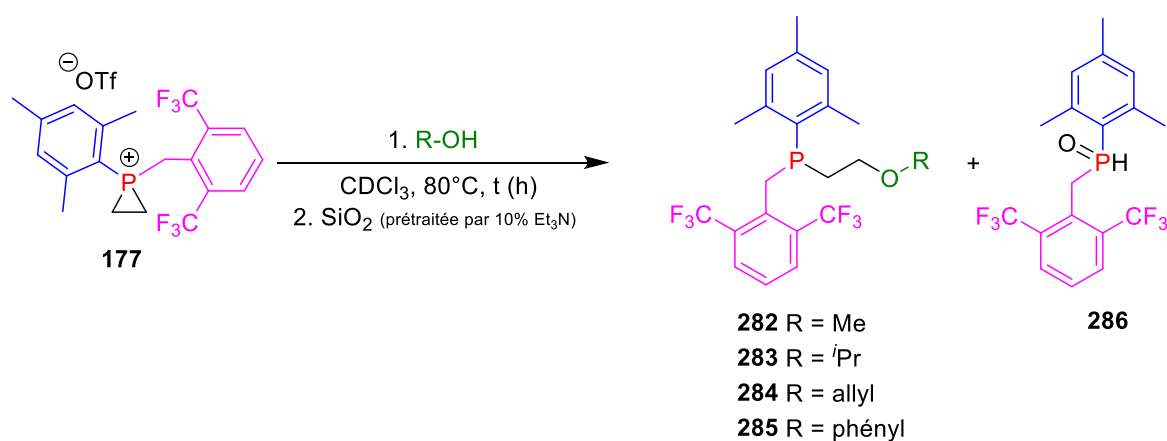
L'ensemble des résultats obtenus jusque-là permet de conclure que la réaction d'ouverture C-centrée des ions phosphiraniums par les alcools est un objectif possible. En revanche, l'isolement des produits d'ouverture se révèle problématique. Les β -alcoxy phosphines obtenues se montrent très instables et sont régulièrement isolées en mélange avec un sous-produit **258**.

Nous avons alors voulu évaluer si l'utilisation du phosphiranium 2,6-(CF₃)₂Bn **177**, qui présente la meilleure balance réactivité/sélectivité dans la réaction d'ouverture par les anilines, pourrait en partie résoudre les problèmes rencontrés. En particulier, nous espérons que ce groupement 2,6-(CF₃)₂Bn, plus encombrant, jouera d'avantage son rôle de protection stérique autour du phosphore, limitant les réactions d'oxydation/dégradation parasites.

Le premier essai d'ouverture du phosphiranium **177** par un nucléophile oxygéné a été fait avec le *p*-méthoxyphénol **271** (Schéma 137). Après agitation pendant 96h à 80°C, un profil RMN ³¹P très propre ne montrant qu'un seul pic à 2.2 ppm a été observé. A l'instar des réactions précédentes, ce signal a été attribué au protiophosphonium issu de l'ouverture C-centrée, et la différence de son déplacement chimique par rapport à celui du protiophosphonium **267** (- 5.9 ppm) est vraisemblablement dû à la différence de répartition électronique entre les groupements quaternarisants F₅Bn et 2,6-(CF₃)₂Bn. Le brut réactionnel est alors filtré sur silice prétraitée par 10% Et₃N et le produit ouvert attendu **281** est obtenu avec 25% de rendement brut. Bien que modeste, ce résultat permet pour la première fois de confirmer sans ambiguïté que nous sommes capables de former et isoler une β -alcoxy phosphine issue de l'ouverture C-centrée d'un ion phosphiranium par un nucléophile oxygéné.

Schéma 137 : Réaction d'ouverture du phosphiranium 177 par le *p*-méthoxyphénol

La suite logique de ce résultat est l'étude de la réactivité d'autres alcools vis-à-vis de la réaction d'ouverture C-centrée du phosphiranium 177. Le tableau 18 ci-dessous regroupe les résultats obtenus avec le méthanol, l'isopropanol, l'alcool allylique et le phénol.



Entrée	R-OH	t (h)	Résultat
1		40	282 majoritaire + 286 minoritaire
2		24	283 majoritaire + 286 minoritaire
3		48	284 majoritaire + 286 minoritaire
4		120	285 majoritaire + 286 minoritaire

Tableau 18 : Réactions d'ouverture du phosphiranium 177 par différents alcools

Contrairement au résultat précédent où les composés **278** et **280** ont pu être isolés directement avec une assez bonne pureté après filtration sur la silice prétraitée, les réactions d'ouverture par ces quatre alcools ont abouti à l'obtention des composés souhaités, mais avec une proportion non négligeable de plusieurs sous-produits oxydés non identifiables. Des essais de purification par colonne ont été faits mais, dans tous les cas, nous ne sommes pas parvenus à éliminer les oxydes.

Il est important ici de souligner que les suivis par RMN ^{31}P (avant filtration sur silice) montrent que les réactions d'ouverture du phosphiranium **177** par ces quatre alcools semblent très sélectives, avec dans chaque cas une seule nouvelle espèce phosphorée formée (déplacements chimiques entre 2 et 3 ppm).

Afin de pouvoir réellement estimer l'efficacité de ces réactions d'ouverture, nous avons alors envisagé de protéger ou modifier les produits bruts obtenus, avant leur isolement, pour éviter leur dégradation.

III. 4. 2. Protection de la phosphine

Dans la littérature, on recense trois méthodes principales qui ont été largement utilisées pour la protection ou le « blocage » des phosphines.¹²⁹ La première méthode permet de bloquer la phosphine sous sa forme oxydée, par réaction avec le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (30% dans l'eau). Une deuxième stratégie met en jeu la formation de complexes phosphine-boranes, par addition d'une solution de borane sur la phosphine. La déprotection des phosphines est ensuite classiquement réalisée, par décomplexation, en présence d'un large excès d'amine (comme la diéthylamine). Une dernière alternative implique la formation de thiophosphines, en utilisant le soufre élémentaire. Des exemples illustrant chacune de ces trois méthodes de protection sur des composés structurellement proches de nos produits d'ouverture sont présentés ci-dessous (Schéma 138).

¹²⁹ (a) Wang, F.; Qu, M.; Chen, F.; Xu, Q.; Shi, M. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 8580–8582. (b) Chan, V. S.; Chiu, M.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6021–6032. (c) Xotlanihua-Flores, A.; Villaseñor-Granados, T. O.; Montes-Tolentino, P.; Flores-Parra, A. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1252, 131916.

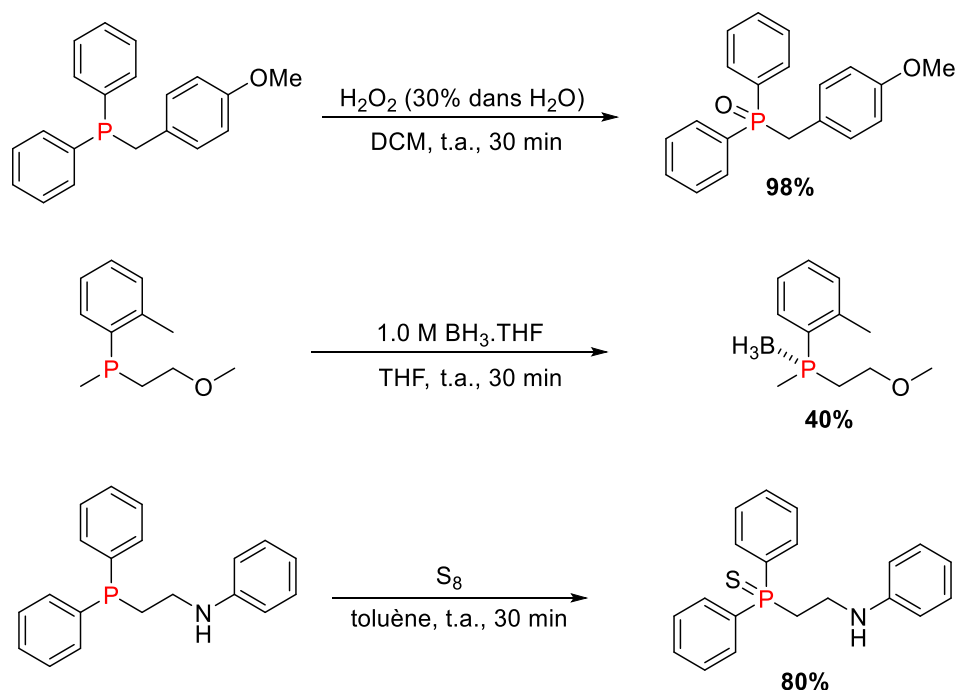


Schéma 138 : Différents modes de protection de la phosphine

Compte tenu des difficultés rencontrées, nous avons donc envisagé d'isoler les produits d'ouverture des phosphiraniums benzylperfluorés par les alcools, sous une de ces trois formes.

Avant de tester ces méthodes sur les β -alcoxy phosphines qui se sont montrées instables, nous avons fait le choix de d'abord valider les conditions de protection sur des composés plus robustes. Dans un premier temps, nous allons donc tester la protection de la β -amino phosphine **201**, issue de l'ouverture du phosphiranium P-F₅Bn **174** par la N-Me aniline, et qui n'a posé aucun problème de dégradation au moment de son isolement (Schéma 139).

L'oxydation de **201** par ajout d'un excès de H₂O₂ (30%, 10 equiv) permet l'obtention de l'oxyde de phosphine **287** avec 32% de rendement, après traitement (neutralisation par NaHSO₃ puis extraction par EtAc) et purification par chromatographie sur gel de silice. La protection de la phosphine **201** sous forme de phosphine borane a été réalisée par l'ajout d'une solution 1.0 M BH₃.THF (10 equiv) pour donner le produit **288** avec 53% de rendement après traitement aqueux et purification sur colonne de silice. Enfin, l'ajout du soufre élémentaire à une solution de **201** dans le toluène permet de totalement convertir le substrat. Malgré la formation d'un produit majoritaire (observé lors du suivi CCM), nous ne

sommes pas parvenus à isoler la thiophosphine correspondante **289** après purification sur colonne de silice. Au regard de ces résultats, nous avons exclu cette troisième méthode de protection.

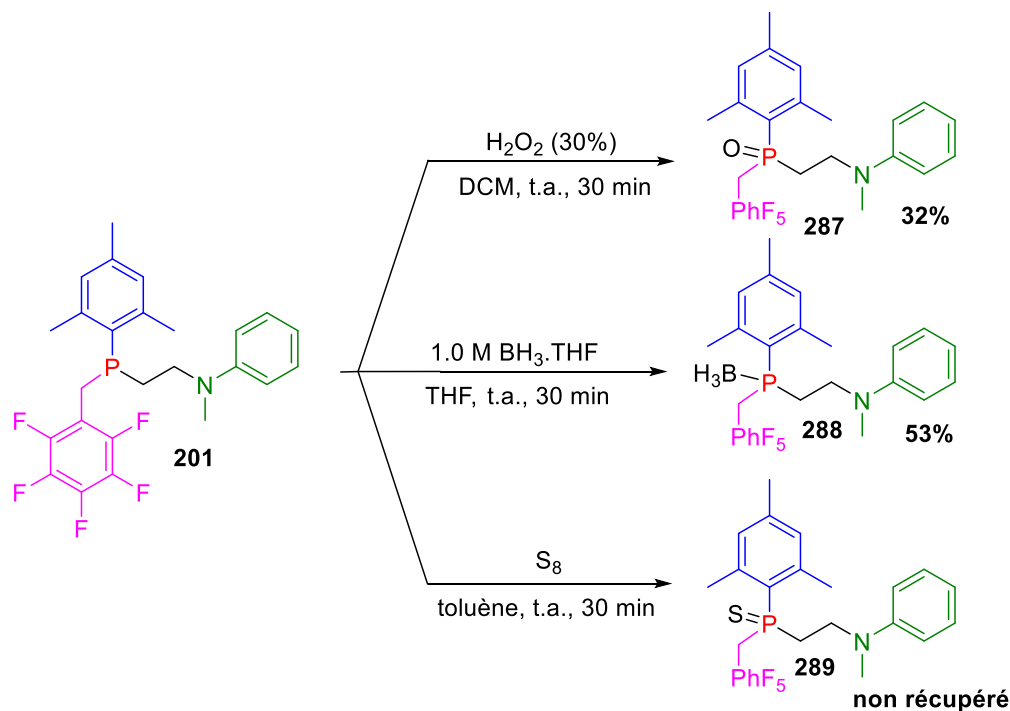


Schéma 139 : Réaction de protection du composé 201

Rappelons que, dans certains cas, la dégradation des β -alcoxyphosphines que nous cherchons à protéger s'est produite lors de la concentration du mélange réactionnel sous pression réduite. Nous avons donc tenté d'adapter les protocoles d'ouverture et de protection, en évitant toute mise à sec du produit avant sa protection.

La réaction d'ouverture du phosphiranium **174** par la *N*-méthylaniline a été réalisée dans le CDCl_3 à température ambiante (cf II. 6. 1. 1.). Une fois la réaction terminée (suivi par RMN ^{31}P), le mélange réactionnel est directement filtré sur une fine couche de silice prétraitée par 10% Et_3N , qui est ensuite rincée par du dichlorométhane. Le solvant est ensuite en partie évaporé jusqu'à atteindre un volume minimal d'environ 1mL. A ce stade, on vérifie par CCM que la phosphine **201** n'a pas été dégradée lors de l'évaporation. L'oxydation de la phosphine est alors réalisée par ajout du peroxyde d'hydrogène en excès. Après traitement par NaHSO_3 , le brut réactionnel est enfin purifié par colonne chromatographique pour isoler l'oxyde de phosphine **287** avec 30% de rendement. Un protocole similaire, en modifiant

principalement l'étape de protection, a été suivi pour protéger la phosphine **201** sous forme de phosphine borane. Notons cependant que dans ce deuxième protocole, nous avons substitué le dichlorométhane par le cyclohexane (pour rincer la silice). Nous avons fait ce changement pour nous placer dans les conditions les plus favorables pour l'étape de boration, pour laquelle le cyclohexane est préconisé comme solvant. La phosphine borane **288** est alors isolée avec 29% de rendement, après purification sur colonne chromatographique.

Les rendements en produits protégés **287** et **288** obtenus par ce protocole d'ouverture-protection sont inférieurs au rendement en β -amino phosphine **201**, obtenue directement à l'issue de la réaction d'ouverture (47%, Tableau 5). Néanmoins, nous avons considéré que cette séquence pourrait constituer une solution viable pour permettre l'isolement des produits d'ouverture des phosphiraniums perfluorés par les alcools, et ainsi valider l'objectif important et ardu de maîtriser la formation de phosphines β -oxygénées par la chimie des phosphiraniums. Le protocole d'oxydation de la phosphine par H_2O_2 est privilégié car plus facile à mettre en œuvre et davantage reproductible.

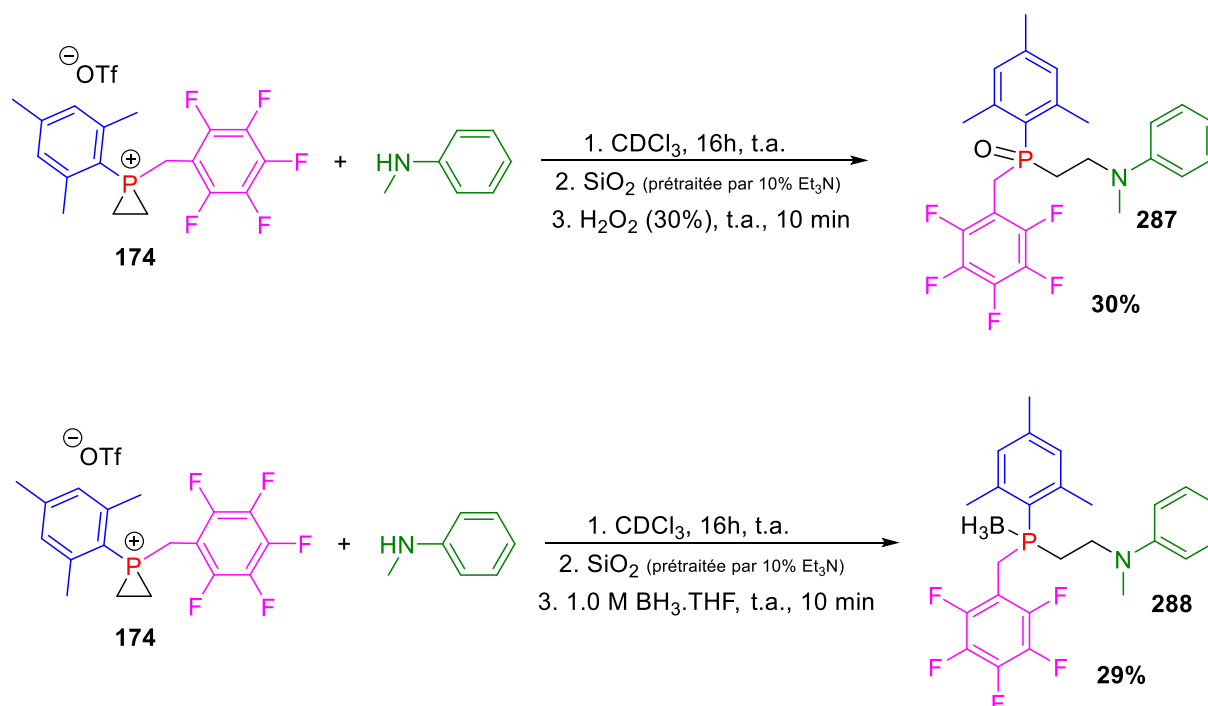
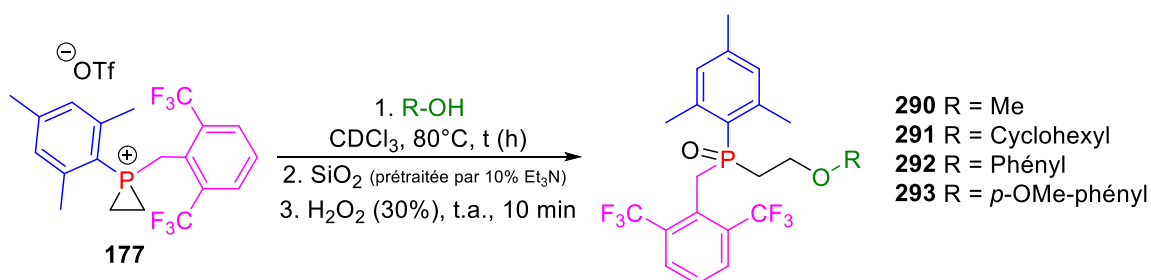


Schéma 140 : Réactions de formation et de protection de la phosphine **201** suivant un nouveau protocole

III. 4. 3. Ouverture par d'autres dérivés d'alcools

Le protocole d'ouverture-protection a donc été appliqué sur le phosphiranium **177** avec différents alcools et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 19 ci-dessous. La réaction d'ouverture du phosphiranium **177** par le méthanol, suivie de son oxydation permet d'obtenir l'oxyde de phosphine **290** avec 56% après purification sur colonne. Dans cet essai, une conversion de seulement 58% (estimée par RMN ^{31}P) est observée et ce, malgré l'utilisation d'un excès de méthanol. Compte tenu de la conversion, le rendement en produit isolé est donc remarquable, démontrant l'efficacité et la sélectivité C-centrée de la réaction d'ouverture. Un résultat proche a été obtenu en utilisant le cyclohexanol comme nucléophile oxygéné. Dans ce cas une meilleure conversion de 66% observée et le produit d'ouverture **291** est obtenu avec un rendement de 64%. L'ouverture par le phénol (durée 120h à 80°C), suivie de l'oxydation par H_2O_2 , a donné le composé ouvert oxydé **292** avec 52% de rendement. Ces résultats sont excellents et démontrent que l'étape de protection est plus efficace en série β -oxygénée qu'en série β -aniline.

Finalement, la séquence d'ouverture par le *p*-méthoxyphénol (72h à 80°C) et oxydation a conduit à la formation du composé **293** avec 48% de rendement. Notons que dans le cas des phénols, une conversion complète du phosphiranium **177** est obtenue.



Entrée	R-OH	t (h)	Conversion (%)	Rendement
1	Me-OH	40	58	56%
2		40	66	64%
4		120	100	52%
5		72	100	48%

Tableau 19 : Réactions d'ouverture et de protection du phosphiranium 177 par différents alcools

Bien que les rendements des produits obtenus avec les alcools soient un peu modestes par rapport à ceux obtenus avec les dérivés de thiols, nous avons montré avec ces quelques exemples la possibilité de réaliser l'ouverture C-centrée sélective des ions phosphiraniums les plus réactifs par des dérivés d'alcools. Par manque de temps, nous n'avons pas pu tester d'autres alcools dans cette réaction. Néanmoins, ces premiers résultats constituent une preuve de concept indéniable, validant la faisabilité de cette transformation.

Conclusion

L'objectif dans cette partie de l'étude était d'étendre le domaine d'applicabilité de la réaction d'ouverture C-centrée des phosphiraniums. La synthèse de phosphiraniums de réactivité variée, décrite dans le chapitre 2, a permis de lever un certain nombre de verrous et d'identifier de nouveaux partenaires nucléophiles. A ce stade du projet, quatre classes de nucléophiles ont pu être utilisées avec succès, fournissant les phosphines β -fonctionnalisées correspondantes.

Au cours de cette étude, nous avons été capables de faire avancer la chimie des ions phosphiraniums avec des découvertes inédites. En particulier, la préparation d'une nouvelle classe des phosphiraniums benzylperfluorés très réactifs a permis d'effectuer l'ouverture par de nouvelles classes de nucléophiles, considérés moins nucléophiles que les dérivés d'anilines initialement utilisés.

En premier lieu, il a été montré que les benzylhydroxylamines donnent la réactivité attendue d'ouverture C-centrée avec des phosphiraniums portant différents groupements quaternarisants. Comparée aux résultats obtenus avec les dérivés d'anilines, l'ouverture par les benzylhydroxylamines s'est révélée plus difficile et moins sélective. Néanmoins, une série de produits ouverts avec des rendements acceptables a été obtenue.

Le défi de l'ouverture par des nucléophiles autres que les nucléophiles azotés a également pu être relevé et les premiers exemples de création de liaison C-S et C-O par réaction d'ouverture d'un ion phosphiranium ont été obtenus.

Ainsi, après une longue optimisation du traitement des produits ouverts par les thiols, nous avons réussi à isoler une série de produits d'ouverture inédits avec de bons rendements. Contrairement à l'ouverture par les anilines ou les benzylhydroxylamines, l'ouverture par cette classe de nucléophiles soufrés n'a pu se faire qu'avec les partenaires phosphiraniums benzylperfluorés, qui jouissent d'une réactivité nettement supérieure.

Comme attendu, l'ouverture par les nucléophiles oxygénés s'est avérée plus délicate. Toutefois, nous avons pu démontrer qu'il est possible de surmonter leur réactivité plus limitée et d'inverser l'affinité naturelle O- à P-, en réalisant l'ouverture C-centrée des phosphiraniums les plus réactifs avec des alcools. Si une étape supplémentaire de protection de la phosphine a été nécessaire pour pouvoir isoler les produits, cette découverte constitue une percée significative pour le développement de la chimie des ions phosphiraniums.

A court terme, il serait intéressant d'élargir davantage la gamme des liaisons créées et réussir à ouvrir les phosphiraniums par des nucléophiles carbonés et phosphorés. Des résultats préliminaires dans ce sens ont été obtenus ce qui nous encourage à poursuivre l'exploration de la réactivité de ces ions phosphiraniums.

Conclusion générale

Ce manuscrit décrit les résultats obtenus lors de mon projet de thèse portant sur le développement de la chimie des ions phosphiraniums, notamment la réaction d'ouverture C-centrée (ROCC) par des nucléophiles. Cette réaction développée dans le laboratoire URCOM, permet l'obtention des phosphines β -fonctionnalisées aux structures originales.

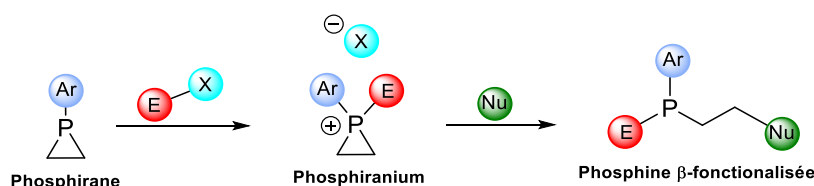


Schéma 141 : Synthèse de phosphine β -fonctionnée par ROCC

D'abord, le succès de la synthèse et de la quaternarisation d'une variété de phosphiranes portant différents groupements aromatiques sur le phosphore, a permis une meilleure compréhension et une plus grande visibilité sur l'importance des effets électroniques et stériques du groupement Ar sur la stabilité et la réactivité de nos composés. La nécessité de posséder deux groupements ortho s'est avérée déterminante pour protéger le phosphore d'une attaque nucléophile ou d'éventuelles oxydations.

Il a par la suite été possible de synthétiser et d'étudier une nouvelle classe d'ions phosphiraniums : les ions phosphiraniums P-benzylperfluorés. Après une étude bibliographique montrant l'intérêt et l'apport de certains groupements arylperfluorés sur la réactivité des espèces phosphoniums, la synthèse et l'étude de la réaction d'ouverture de certains phosphiraniums P-benzylperfluorés totalement inédits par des dérivés d'anilines, a été réalisée. De cette étude, nous avons pu montrer une augmentation significative de la réactivité des cations phosphiraniums, avec des réactions d'ouverture C-centrées ne nécessitant aucun chauffage. En revanche, les rendements obtenus témoignent de l'obtention d'une proportion non-négligeable de produits vraisemblablement issus d'une attaque P-centrée. D'autre part, et en se basant sur les conditions d'ouvertures par les différents dérivés d'aniline, une échelle empirique de réactivité de nos principaux phosphiraniums synthétisés a pu être établie. Cette échelle nous a servi dans notre

découverte de nouveaux nucléophiles pouvant ouvrir sélectivement les ions phosphiraniums sur les carbones du cycle.

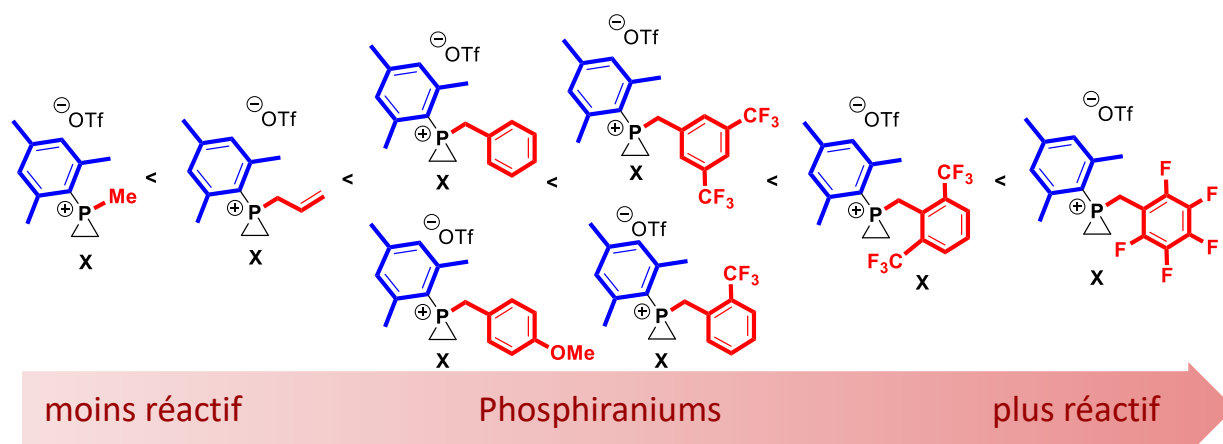
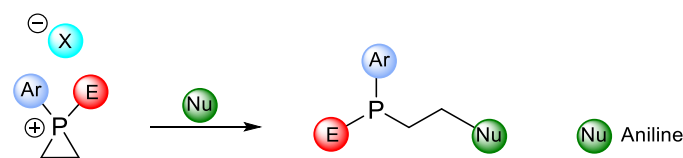


Schéma 142 : échelle de réactivité empirique de nos composés phosphiraniums

Une grande partie de mes travaux ont ensuite portés sur la recherche de nouveaux nucléophiles capables de réaliser la ROOC. Ces travaux ont été basés sur l'ensemble des résultats obtenus lors de l'étude de réactivité des ions phosphiraniums P-benzylperfluorés. Trois nouvelles classes de nucléophiles (les hydroxylamines, les thiols et les alcools) ont montré la réactivité souhaitée permettant la synthèse d'une série de composés inédits de type phosphine β -fonctionnalisées aux structures originales. Contrairement à l'ouverture par les nucléophiles azotés, l'ouverture par les thiols et les alcools n'a été possible qu'avec les phosphiraniums les plus réactifs, mentionnés dans l'échelle ci-dessus. Pour ces deux classes de nucléophiles, une attention particulière a dû être portée sur les procédures traitement et d'isolement des produits ouverts. Une étape supplémentaire de protection des β -hydroxyphosphines résultant de l'ouverture par les alcools a en outre dû être réalisée, pour pouvoir être isolées.

Travaux antérieurs de l'équipe



Ouverture par des nucléophiles inédits

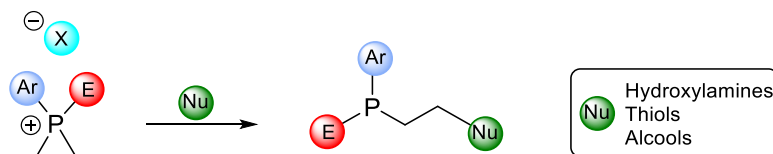


Schéma 143 : Réaction d'ouverture des phosphiraniums par de nouveaux nucléophiles

Il reste encore de nombreuses perspectives à explorer afin de mieux comprendre et améliorer la ROCC et diversifier les produits qui en découlent. En termes de phosphiraniums hautement réactifs, des structures de type P-allylperfluorées ou P-arylperfluorées peuvent être proposées. La conception de ces structures est en particulier basée sur un résultat préliminaire d'ouverture mettant en jeu un phosphiranium P-phényl en présence de la N-méthylaniline. L'ouverture a lieu en seulement 3h à t.a. (par rapport à 16h à t.a. pour le phosphiranium P-BnF₅). Nous anticipons donc une réactivité remarquable pour les analogues P-arylperfluorés, qui pourraient devenir les espèces les plus réactives de notre échelle de réactivité.

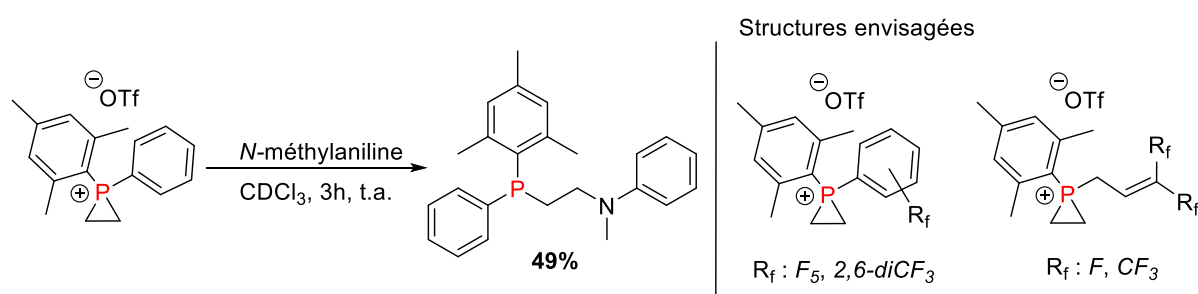


Schéma 144 : Réaction d'ouverture du phosphiranium P-phényl par la N-méthylaniline. Structures envisagées pour des phosphiraniums encore plus réactifs

Avec la compréhension que nous avons acquise sur la réactivité des phosphiraniums, nous pouvons maintenant poursuivre la quête de nouveaux partenaires nucléophiles de manière plus rationnelle. En particulier, l'ouverture par d'autres catégories de nucléophiles encore

plus « challenging » peut désormais être envisagée. Parmi les différentes pistes à explorer, nous priorisons les nucléophiles permettant la création d'une liaison C-P ou d'une liaison C-C. Un ajustement des paramètres électroniques et stériques, à la fois sur le partenaire cationique phosphoré et sur la classe de nucléophiles choisie, devra être étudiée avec soin. Quelques résultats préliminaires très encourageants obtenus récemment viennent valider la faisabilité de telles transformations. En effet, les premiers essais d'ouverture du phosphiraniums P-BnF₅ par un nucléophile phosphoré (la phénylphosphine) et un nucléophile carboné (l'indole) ont permis de mettre en évidence la formation de produits d'ouverture C-centrée. Si, à ce stade, une conversion incomplète du phosphiranium et des rendements modestes ont été obtenus, une optimisation des conditions réactionnelles et du protocole d'isolement des produits devrait permettre de développer ces nouvelles variantes de la réaction d'ouverture.

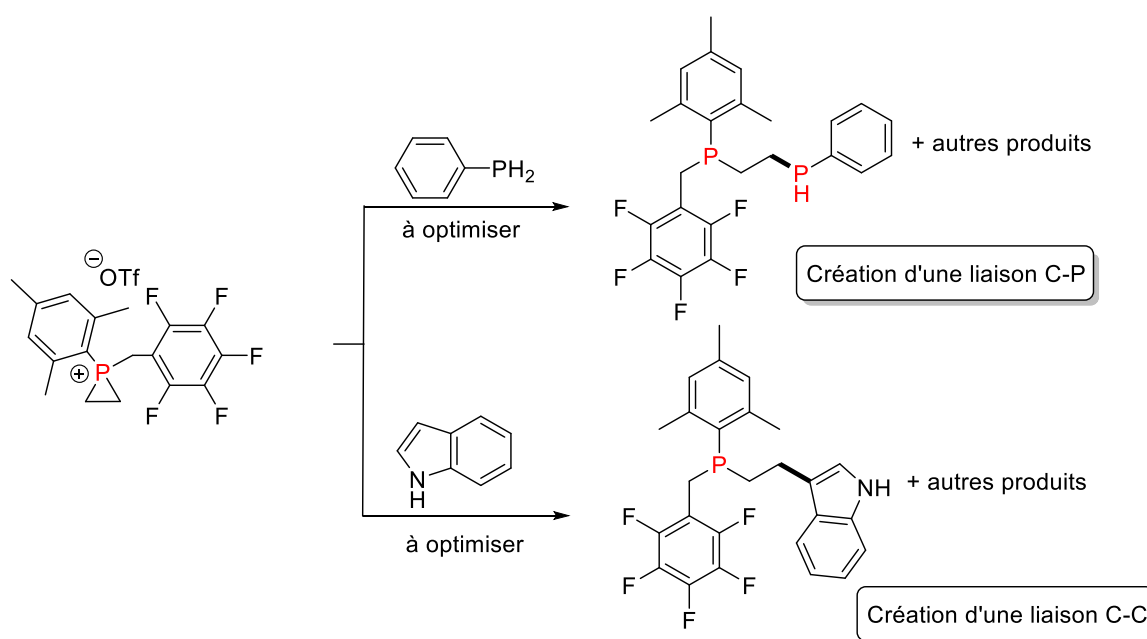
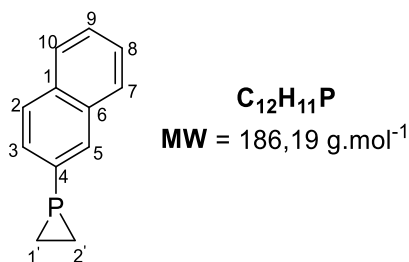


Schéma 145 : Résultats préliminaires d'ouverture par la phénylphosphine et l'indole

Un autre aspect qui mérite également d'être étudié, concerne l'influence du contre ion sur la réactivité des phosphiraniums. A ce stade, une grande partie de l'étude que nous avons menée sur la ROCC met en jeu un phosphiranium avec un contre ion de type CF₃SO₃⁻. Il serait intéressant d'étudier le comportement de ces composés avec des contre ions plus coordinants, tels que des contre ions de type (mésylate, acétate ...). Nous pensons que ces anions, connus pour être des contre ions plus coordinants (et plus basiques) avec les métaux

de transitions, pourraient favoriser une interaction avec les nucléophiles protiques (via une liaison hydrogène) et accroître la réactivité du nucléophile. A l'inverse, l'introduction de contre ions moins coordinants pourrait exacerber la réactivité des phosphiraniums. Cela est conditionné par le fait que les phosphiraniums portant ces contre ions soient suffisamment stables et isolables. Enfin, des études physico-chimiques des partenaires réactionnels (détermination du potentiel E° des phosphiraniums, de leur électrophilie *via* l'équation de Mayr) peuvent aussi être envisageables pour mieux diriger les futurs essais. Afin de mieux comprendre le mécanisme de la ROCC, des calculs DFT de la réaction d'ouverture ainsi que la modélisation de cette réaction pourront présenter un grand intérêt pour la compréhension et le développement de la chimie des ions phosphiraniums.

Partie expérimental

2-naphtylphosphirane 136b

To a solution of 2-naphtylphosphine (0.58 g, 3.64 mmol) in dry THF (100 mL) at -10°C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 5.00 mL, 8.00 mmol, 2.2 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,2-dichloroethane (0.28 mL, 3.64 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (100 mL) and Et₂O (100 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound as colorless oil in 87% yield (0.59 g).

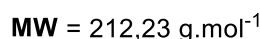
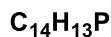
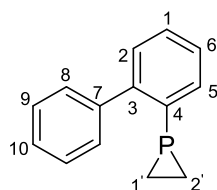
R_F 0,79 (Cyclohexane)

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.95 (d, ³J_{H-H} = 9.2 Hz, 1H, H₇), 7.87 – 7.76 (m, 2H, H₈ + H₁₀), 7.72 (d, ³J_{H-P} = 8.5 Hz, 1H, H₅), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H₂ + H₃), 7.32 (td, J_{H-H} = 8.0 and 1.3 Hz, 1H, H₉), 1.44 – 1.18 (m, 4H, H_{1'} + H_{2'}).

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

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

1-([1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphirane 136c

To a solution of 1-([1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine (0.47 g, 2.49 mmol, 1.00 eq) in dry THF (68 mL) at -10°C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 4.68 mL, 7.50 mmol, 2.2 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,2-dichloroethane (0.20 mL, 2.49 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (50 mL) and Et₂O (50 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound colorless oil in 54% yield (0.29 g).

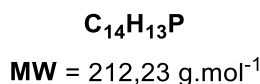
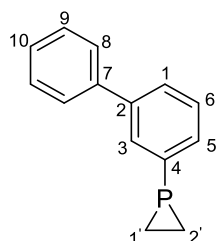
R_f 0.72 (cyclohexane)

IR (neat) ν 3060, 1597, 1460, 1449, 1431, 1399, 1293, 1119, 902, 745 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.53 – 7.10 (m, 9H, H₁ + H₂ + H₅ + H₆ + H₈ + H₉ + H₁₀), 1.24 – 0.76 (m, 4H, H_{1'} + H_{2'}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.3 (d, ³J_{C-P} = 17.4 Hz, C_q, C₇), 142.1 (d, ²J_{C-P} = 3.5 Hz, C_q, C₃), 139.2 (d, ¹J_{C-P} = 43.2 Hz, C_q, C₄), 132.0 (d, ²J_{C-P} = 5.6 Hz, CH, C₅), 129.9 (d, ⁴J_{C-P} = 4.1 Hz, CH, C₁), 129.6 (d, ³J_{C-P} = 1.8 Hz, CH, C₂), 128.2 (2 CH, C₉), 128.0 (2 CH, C₈), 127,4 (CH, C₁₀) 127.2 (d, ³J_{C-P} = 1.4 Hz, CH, C₆), 10.8 (d, ¹J_{C-P} = 40.0 Hz, 2 CH₂-P, C_{1'}+C_{2'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -236.3 ppm

1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)phosphirane 136d

To a solution of [1,1'-biphenyl]-3-ylphosphine (0.3 g, 1.58 mmol, 1.00 eq) in dry THF (50 mL) at -10°C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et_2O , 2.18 mL, 3.50 mmol, 2.2 eq.). After 30 min of stirring at -10°C , 1,2-dichloroethane (0.13 mL, 1.58 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ^{31}P NMR. Then water (50 mL) and Et_2O (50 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et_2O (2x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to give the title compound as colorless oil in 72% yield (0.24 g).

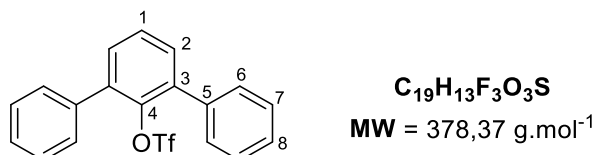
$R_f = 0.73$ (Cyclohexane)

IR (neat) ν 3053, 1584, 1460, 1443, 1426, 1400, 1126, 890, 745 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.62 – 7.30 (m, 9H, $\text{H}_1 + \text{H}_3 + \text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_8 + \text{H}_9 + \text{H}_{10}$), 1.38 – 1.29 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$ + $\text{H}_{2'}$), 1.25 – 1.16 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$ + $\text{H}_{2'}$)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 141.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, Cq, C_2), 141.0 (Cq, C_7), 140.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 40.2$ Hz, Cq, C_4), 130.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 20.7$ Hz, CH, C_3), 130.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 18.1$ Hz, CH, C_5), 128.9 (2 CH, C_9), 128.8 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz, CH, C_6), 127.6 (CH, C_1), 127.4 (CH, C_{10}), 127.3 (2 CH, C_8), 10.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 39.6$ Hz, 2 $\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{C}_{1'}$ + $\text{C}_{2'}$)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -236.3 ppm

[1,1':3',1''-terphenyl]-2'-yl trifluoromethanesulfonate 145

To a solution of [1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ol (1.5 g, 6.09 mmol, 1.0 eq) in Et₂O (21 mL) at -78°C is added nBuLi (1.6 M in Et₂O, 4.19 mL, 6.70 mmol, 1.10 eq.). After 30 min of stirring at -10°C, Tf₂O (1.13 mL, 6.7 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 30min at -78°C and 1h at room temperature. Then water (50 mL) was added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound in quantitative yield (2.30 g).

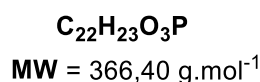
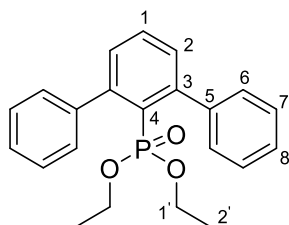
R_f = 0,57 (cyclohexane/AcOEt: 7/3)

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.59 – 7.40 (m, 13H, H₁+ H₂+ H₆+ H₇+ H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 137.0 (2 Cq, C₃), 136.4 (2 Cq, C₅), 131.1 (2 CH, C₂), 129.8 (4 CH, C₇), 128.5 (4 CH, C₆), 128.5 (CH, C₁), 128.4 (2 CH, C₈), 117.7 (q, ¹J_{C-F} = 320.8 Hz, CF₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -75.1 ppm

Diethyl [1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ylphosphonate 146

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.12 g, 0.10 eq.), NaCOOH (0.08 g, 0.22 eq.), DIPEA (5.70 mL, 6.00 eq.) and dppb (0.23 g, 0.10 eq.) are poured in a solution of [1,1':3',1''-terphenyl]-2'-yl trifluoromethanesulfonate **145** (2.06 g, 5.44 mmol) in DMSO (224 mL). The mixture was stirred for 3 days at 90°C. Temperature is decreased to rt and water (300 mL) and Et_2O (250 mL) are added to the crude. Aqueous phase is extracted twice with Et_2O (250 mL). Organic phases are reunited, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude is purified by chromatographic column (cyclohexane/ AcOEt : 8/2 then 5/5) to give the phosphonate in 57% yield (1.13 g).

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

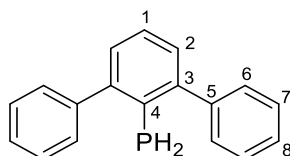
IR (neat) ν 3055, 1598, 1494, 1450, 1239, 1100 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.62 – 7.32 (m, 13H, $\text{H}_1 + \text{H}_2 + \text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_8$), 3.54 (m, $\text{H}_{1'}$), 3.13 (m, $\text{H}_{1'}$), 0.76 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 6H, H_2')

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 148.0 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz, CH, C_1), 143.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.3$ Hz, 2 CH, C_2), 130.8 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz, 2 Cq, C_5), 130.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.5$ Hz, 2 Cq, C_3), 129.4 (4 CH, C_7), 128.0 (4 CH, C_6), 127.1 (2 CH, C_8), 125.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 188.3$ Hz, Cq, C_4), 61.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz, 2 CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 15.8 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz, 2 CH_3 , $\text{C}_{2'}$)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 17.0 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.1463, found: 367.1466

[1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ylphosphane 147

C₁₈H₁₅P
MW = 262,29 g.mol⁻¹

To a suspension of LiAlH₄ (0.12 g, 3.27 mmol, 3.00 eq.) in Et₂O (6.5 mL) was added dropwise at -10°C a solution of diethyl [1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ylphosphonate **146** (0.40 g, 1.09 mmol, 1.0 eq) in Et₂O (3.5 mL). The mixture was stirred 1h at -10°C and 2h30 at reflux. The reaction was then cooled down to -10°C and 6 mL of HCl 20% was added dropwise. The mixture was stirred 30 min and then filtrated over celite. Phases were separated and the aqueous one was extracted with Et₂O (2x5 mL). Organic phases were reunited, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the phosphine is obtained in 63% yield (0.18 g).

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

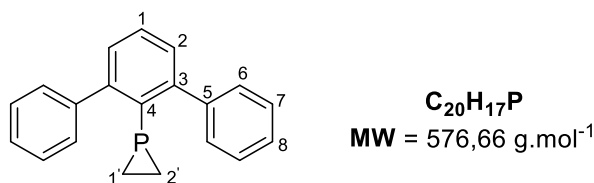
IR (neat) ν 3054, 2296, 1596, 1492, 1448, 1437, 1390, 1075, 751 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.58 – 7.13 (m, 13H, H₁+ H₂+ H₆+ H₇+ H₈), 3.33 (d, ¹J_{P-H} = 213.0 Hz, 2H, H_P)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₂, 20°C) δ 146.5 (d, ¹J_{C-P} = 5.6 Hz, C_q, C₄), 142.5 (2 C_q, C₃) 128.4 (4 CH, C₇), 128.0 (2 CH, C₂), 127.9 (4 CH, C₆), 126.9 (2 CH, C₈), 126.6 (CH, C₁)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -130.1 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₈H₁₆P [M+H]⁺ : 263.0990, found: 263.0978

1-([1,1':3',1''-terphenyl]-2'-yl)phosphirane 148

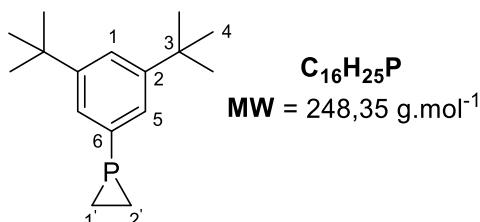
To a solution of [1,1':3',1''-terphenyl]-2'-ylphosphane **147** (0.054 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) in dry THF (1.5 mL) at -78°C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 0.28 mL, 0.45 mmol, 2.2 eq.). After 30 min of stirring at -78°C, 1,2-dichloroethane (0.018 mL, 0.22 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (1.5 mL) and Et₂O (2 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x2 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the desired compound in 37% yield (0.022 g).

R_f 0,72 (cyclohexane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.94 – 6.88 (m, 13H, H₁+ H₂+ H₆+ H₇+ H₈), 1.86 – 0.14 (m, 4H, H_{1'}+ H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.1 (d, ²J_{C-P} = 8.4 Hz, 2 Cq, C₃), 140.0 (d, ¹J_{C-P} = 42.3 Hz, Cq, C₄), 137.1 (d, ³J_{C-P} = 6.7 Hz, 2 Cq, C₅), 135.0 (d, ⁴J_{C-P} = 2.5 Hz, CH, C₁), 130.0 (2 CH, C₂), 126.2 (4 CH, C₇), 125.1 (2 CH, C₈), 124.8 (4 CH, C₆), 10.8 (d, ¹J_{C-P} = 46.2 Hz, 2 CH₂-P, C_{1'}+C_{2'}).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -227.1 ppm

1-(3,5-di-tert-butylphenyl)phosphirane 153a

To a solution of (3,5-di-tert-butylphenyl)phosphine **152a** (0.25 g, 1.12 mmol, 1.0 eq) in dry THF (25 mL) at -10 °C was added dropwise a solution of methyllithium (1.6 M in Et₂O, 2.80 mL, 4.48 mmol, 4 eq.). After 30 min of stirring at -10 °C, 1,2-dichloroethane (0.09 mL, 1.12 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. Then water (25 mL) and Et₂O (30 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2x30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound as colorless oil in 21% yield (0.06 g).

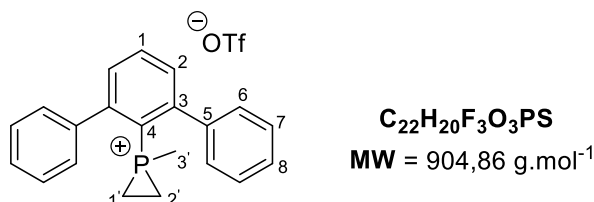
R_f 0,56 (Cyclohexane)

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.44 (m, 1H, H₁), 7.23 (m, 2H, H₅), 1.39 – 1.29 (m, 4H, H_{1'} + H_{2'}), 1.34 (s, 18H, H₄)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 150.8 (2 Cq, C₂), 125.8 (d, ²J_{C-P} = 20.1 Hz, 2 CH, C₅), 122.5 (CH, C₁), 35.0 (2 Cq, C₃), 31.6 (6 CH₃, C₄), 9.9 (d, ¹J_{C-P} = 39.7 Hz, 2 CH₂-P, C₁ + C₂)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -235.3 ppm

1-([1,1':3',1''-terphenyl]-2'-yl)-1-methylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **157**

To a solution of 1-([1,1':3',1''-terphenyl]-2'-yl)phosphirane **148** (0.02 g, 0.08 mmol, 1.0 eq) in CDCl₃ (0.5 mL) methyltriflate (0.02 mL, 0.16 mmol, 2.0 eq.) was added. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was then concentrated under reduced pressure to remove the excess of methyltriflate to give the desired product in quantitative yield (0.04 g) without further purification.

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

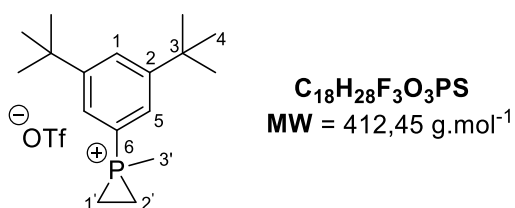
IR (neat) ν 3061, 1567, 1448, 1257, 1223, 1156, 1027, 757 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.84 – 7.37 (m, 13H, H₁+H₂+H₆+H₇+H₈), 2.17 (d, ²J_{H-P} = 17.6 Hz, 3H, H_{3'}), 2.05 (d, ²J_{H-P} = 10.7 Hz, 1H, H_{1'}), 1.72 – 1.26 (m, 3H, H_{1'}+H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 150.8 (d, ²J_{C-P} = 10.4 Hz, 2 Cq, C₃), 141.6 (d, ¹J_{C-P} = 45.8 Hz, Cq, C₄), 139.0 (d, ³J_{C-P} = 5.7 Hz, 2 Cq, C₅), 135.2 (d, ⁴J_{C-P} = 2.3 Hz, CH, C₁), 129.8 (2 CH, C₂), 128.9 (4 CH, C₇), 128.9 (2 CH, C₈), 127.4 (4 CH, C₆), 11.9 (d, ¹J_{C-P} = 5.1 Hz, 2 CH₂-P, C_{1'}+C_{2'}), 10.2 (d, ¹J_{C-P} = 51.4, CH₃-P, C_{3'})

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

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -109.3 ppm

1-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1-methylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 159

To a solution of 1-(3,5-di-tert-butylphenyl)phosphirane **153a** (0.05 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) in CDCl₃ (0.5 mL) methyltriflate (0.044 mL, 0.4 mmol, 2.0 eq) was added dropwise. The mixture was stirred 2h at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction was then concentrated under reduced pressure to remove the excess of methyltriflate to give the desired product as an oil (83 mg, 99% yield).

R_f 0,24 (DCM/Acetone: 7/3)

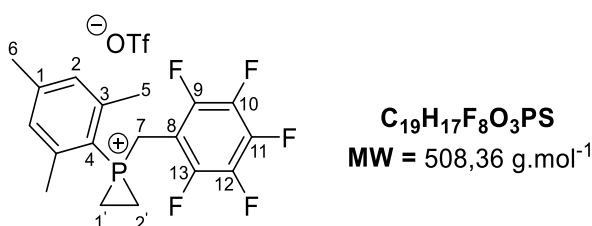
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.43 (s, 1H, H₁), 7.22 (m, 2H, H₅), 2.53 (d, ²J_{H-P} = 18.1 Hz, 3H, H_{3'}), 1.39-1.28 (m, 22H, H₄ + H_{1'} + H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 150.6 (2 C_q, C₂), 127.8 (d, ¹J_{C-F} = 349.9 Hz, CF₃), 122.4 (CH, C₁), 122.21 (2 CH, C₅), 34.81 (2 C_q, C₃), 31.47 (6 CH₃, C₄)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -97.37 ppm

General procedure for the synthesis of Perfluorinated-benzyl triflate

To a solution of benzyl alcohol (1.0 eq) in cyclohexane (0.1 M) was added collidine (1.1 eq) and Tf₂O (1.1 eq) at 0°C. White precipitates were formed when adding the sulfonic anhydride. After 10 min of stirring at room temperature, the white precipitates were separated by filtration and the filtrate was concentrated to give the title product as a grey oil.

1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 174

To a solution of 1-mesitylphosphirane **82** (0.05 g, 0.28 mmol, 1.0 eq) in CDCl₃ (0.8 mL) was added a solution of pentafluorobenzyl triflate (0.093 g, 0.28 mmol, 1.0 eq) at 0°C. The mixture was then stirred 2h at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound as an uncolored oil (0.142 g, 99% yield).

R_f 0.2 (EtAc)

IR (neat) ν 2928, 1591, 1504, 1222, 1123, 985, 749, 692 cm⁻¹

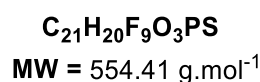
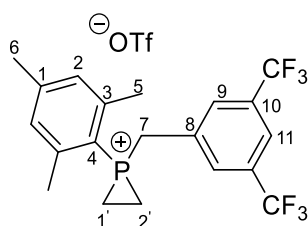
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.03 (d, ⁴J_{H-P} = 6.1 Hz, 2H, H₂), 4.21 (d, ²J_{H-P} = 18.0 Hz, 2H, H₇), 3.02 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'}), 2.58 – 2.36 (m, 8H, H₅ + H_{1'} + H_{2'}), 2.33 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.2 (d, ⁴J_{C-P} = 3.2 Hz, C_q, C₁), 146.9 (m, C_q, C₁₀), 145.3 (d, ²J_{C-P} = 11.0 Hz, 2 C_q, C₃), 143.5 (m, C_q, C₁₂), 140.1 (m, C_q, C₉), 139.4 (m, C_q, C₁₃), 136.1 (m, C_q, C₁₁), 130.4 (d, ³J_{C-P} = 13.5 Hz, 2 CH, C₂), 120.5 (q, ¹J_{C-F} = 320.1 Hz, CF₃), 107.6 (d, ¹J_{C-P} = 87.5 Hz, C_q, C₄), 103.3 (m, C_q, C₈), 22.1 (d, ³J_{C-P} = 8.2 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.7 (d, ⁵J_{C-P} = 1.5 Hz, CH₃, C₆), 16.9 (d, ¹J_{C-P} = 46.7 Hz, CH₂, C₇), 10.9 (2 CH₂, C_{1'} + C_{2'}).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -113.7 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -78.6, -139.4, -150.1, -159.0 ppm

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate
175



To a solution of 1-mesitylphosphirane **82** (0.050 g, 0.28 mmol, 1.0 eq) in CDCl₃ (2.8 mL) was added a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl triflate (0.105 g, 0.28 mmol, 1.0 eq) at 0°C. The mixture was then stirred 2h at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound as an uncolored oil (0.153 g, 98%).

R_f 0.27 (EtAc)

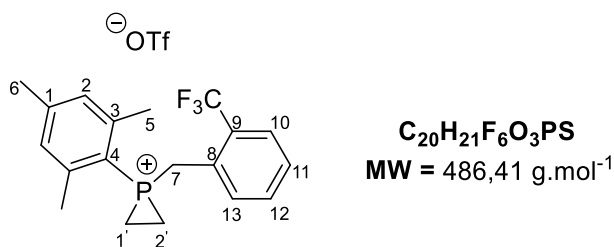
IR (neat) ν 2992, 1606, 1559, 1374, 1276, 1165, 1131, 1029, 902, 682 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.78 (s, 1H, H₁₁), 7.64 (s, 2H, H₉), 7.00 (d, ⁴J_{H-P} = 5.8 Hz, 2H, H₂), 4.33 (d, ²J_{H-P} = 18.3 Hz, 2H, H₇), 3.09 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'}), 2.32 (s, 3H, H₆), 2.30 – 2.14 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'}), 2.26 (s, 6H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 147.9 (d, ⁴J_{C-P} = 3.1 Hz, Cq, C₁), 145.3 (d, ²J_{C-P} = 10.7 Hz, 2Cq, C₃), 132.7 (qd, *J* = 33.9 and 4.2 Hz, 2Cq, C₁₀), 131.9 (d, ²J_{C-P} = 11.9 Hz, Cq, C₈), 130.3 (d, ³J_{C-P} = 13.5 Hz, 2 CH, C₂), 127.5 (CH, C₁₁), 122.6 (q, ¹J_{C-F} = 273.1 Hz, 2 CF₃), 122.4 (2 CH, C₉), 107.8 (d, ¹J_{C-P} = 87.2 Hz, Cq, C₄), 27.5 (d, ¹J_{C-P} = 41.9 Hz, CH₂, C₇), 22.0 (d, ³J_{C-P} = 7.6 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.6 (d, ⁵J_{C-P} = 1.4 Hz, CH₃, C₆), 10.3 (2 CH₂, C_{1'} + C_{2'}).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -110.33 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -63.3, -78.6 ppm

1-mesityl-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 176

To a solution of 1-mesitylphosphirane **82** (0.067 g, 0.38 mmol, 1.0 eq) in CDCl₃ (3.8 mL) was added a solution of 2-(trifluoromethyl)benzyl triflate (0.115 g, 0.38 mmol, 1.0 eq) at 0°C. The mixture was then stirred 2h at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound as an uncolored oil (0.177 g, 97%).

Rf 0.1 (EtAc)

IR (neat) ν 2934, 1520, 1498, 1252, 1150, 961, 769, 674 cm⁻¹

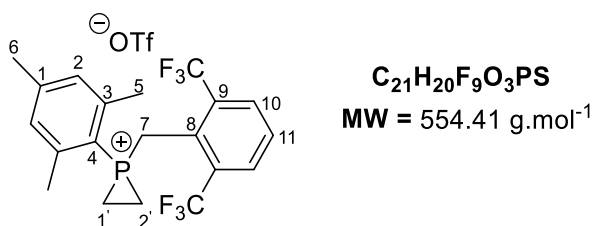
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) 7.73 (m, 1H, H₁₀), 7.68 – 7.57 (m, 2H, H₁₂ + H₁₃), 7.49 (m, 1H, H₁₁), 4.30 (d, ²J_{H-P} = 18.4 Hz, 2H, H₇), 3.09 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'}), 2.37 – 2.24 (m, 9H, H₅ + H₆), 2.23 – 2.14 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) 147.46 (d, ⁴J_{C-P} = 3.2 Hz, Cq, C₁), 145.3 (d, ²J_{C-P} = 11.0 Hz, 2 Cq, C₃), 133.5 (CH, C₁₀), 133.4 (CH, C₁₃), 130.2 (d, ³J_{C-P} = 13.5 Hz, 2 CH, C₂), 129.5 (CH, ⁵J_{C-P} = 4.7 Hz, C₁₁), 128.8 (m, Cq, C₉), 127.0 (m, CH, C₁₂), 126.5 (d, ²J_{C-P} = 11.9 Hz, Cq, C₈), 123.6 (q, ¹J_{C-F} = 273.9 Hz, CF₃), 109.3 (d, ¹J_{C-P} = 85.5 Hz, Cq, C₄), 25.7 (d, ¹J_{C-P} = 41.8 Hz, CH₂, C₇), 22.0 (d, ³J_{C-P} = 7.9 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.6 (CH₃, ⁵J_{C-P} = 1.5 Hz, CH₃, C₆), 10.7 (2 CH₂, C_{1'} + C_{2'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) : -111.29 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.82 and -78.4 ppm

1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate
177



To a solution of 1-mesitylphosphirane **82** (0.077 g, 0.43 mmol, 1.0 eq) in CDCl₃ (4 mL) was added a solution of 2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl triflate (0.163 g, 0.43 mmol, 1.0 eq) at 0°C. The mixture was then stirred 2h at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ³¹P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound as an uncolored oil (0.235 g, 98%).

R_f 0.15 (EtAc 8 : 2 MeOH)

IR (neat) ν 2970, 1595, 1495, 1270, 1116, 1091, 921, 788, 674 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 8.03 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 7.8 (t, ³J_{H-H} = 15.7 Hz, 1H, H₁₁), 7.05 (d, ⁴J_{H-P} = 6.2 Hz, 2H, H₂), 4.44 (d, ²J_{H-P} = 19.3 Hz, 2H, H₇), 2.59 – 2.36 (m, 10H, H₅ + H_{1'} + H_{2'}), 2.34 (s, 3H, H₆).

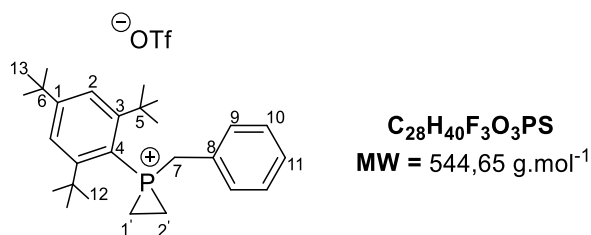
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 147.9 (d, ⁴J_{C-P} = 3.3 Hz, Cq, C₁), 145.6 (d, ²J_{C-P} = 11.4 Hz, 2 Cq, C₃), 131.9 (m, 2 CH, C₁₀), 131.6 (qd, 2 Cq, C₉), 131.0 (d, ⁵J_{C-P} = 4.7 Hz, CH, C₁₁), 130.5 (d, ³J_{C-P} = 13.7 Hz, 2 CH, C₂), 123.9 (d, ²J_{C-P} = 11.8 Hz, Cq, C₈), 123.1 (q, ¹J_{C-F} = 274.7 Hz, 2 CF₃), 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 319.9 Hz, OCF₃), 109.2 (d, ¹J_{C-P} = 85.8 Hz, Cq, C₄), 22.3 (d, ¹J_{C-P} = 44.6 Hz, CH₂, C₇), 22.1 (d, ³J_{C-P} = 8.3 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.6 (d, ⁵J_{C-P} = 1.5 Hz, CH₃, C₆), 10.8 (2 CH₂, C_{1'} + C_{2'}).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -109.3 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -57.3, -78.6 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{20}H_{20}F_6P$ $[M+H]^+$: 405.1206, found : 405.1206

1-benzyl-1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 196



To a solution of diisopropylethylamine (0.021 mL, 0.12 mmol, 1.1 equiv) and benzyl alcohol (0.013 mL, 0.12 mmol, 1.1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (0.2 mL) at $-50\text{ }^\circ C$ was added dropwise trifluoromethanesulfonic anhydride (0.021 mL, 0.12 mmol, 1.1 equiv) under argon atmosphere. The reaction mixture was successively stirred 10 min at $-50\text{ }^\circ C$, warmed to $0\text{ }^\circ C$ and stirred for 10 min. The reaction mixture was again cooled to $-50\text{ }^\circ C$. Then, dry Et_2O (1 mL) was added to precipitate the ammonium salts. After decantation, the supernatant solution was added dropwise to a solution of 1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphirane (0.034 g, 0.11 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (0.2 mL) at $-50\text{ }^\circ C$. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature over a period of 4 h. Evaporation of the solvent under reduced pressure then afforded the title product as colorless oil. (55 mg, 90%)

R_f 0.22 (EtAc 8 : 2 MeOH)

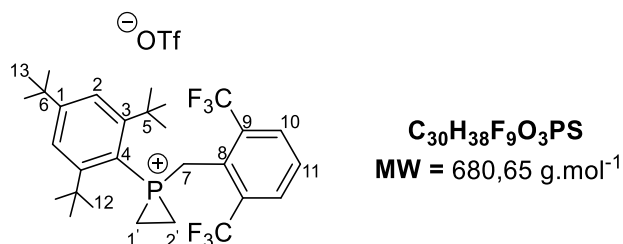
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $20\text{ }^\circ C$) 7.54 (d, $^4J_{H-P} = 6.5$ Hz, 2H, H_2), 7.46-7.32 (m, 5H, $H_9 + H_{10} + H_{11}$), 4.61 (d, $^2J_{H-P} = 14.1$ Hz, 2H, H_7), 2.17 (m, 2H, $H_{1'}$ + $H_{2'}$), 1.78 (m, 2H, $H_{1'}$ + $H_{2'}$), 1.64 (s, 18H), 1.31 (s, 9H)

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, $20\text{ }^\circ C$) δ 160.6 (d, $^2J_{C-P} = 9.7$ Hz, 2 Cq, C_3), 157.21 (d, $^4J_{C-P} = 4.1$ Hz, Cq, C_1), 130.3 (d, $^3J_{C-P} = 7.2$ Hz, 2 CH, C_2), 129.9 (d, $^4J_{C-P} = 4.5$ Hz, 2 CH, C_{10}), 129.6 (d, $^5J_{C-P} = 5.5$ Hz, CH, C_{11}), 127.7 (d, $^2J_{C-P} = 12.1$ Hz, Cq, C_8), 126.4 (d, $^3J_{C-P} = 14.4$ Hz, 2 CH, C_9), 120.7 (q, $^1J_{C-F} = 320.3$ Hz, OCF_3), 108.4 (d, $^1J_{C-P} = 70.0$ Hz, Cq, C_4), 39.6 (d, $^3J_{C-P} = 3.3$ Hz, 2 Cq, C_5), 35.3 (Cq, C_6), 33.9 (6 CH_3 , C_{12}), 33.8 (d, $^1J_{C-P} = 33.3$ Hz, CH_2 , C_7), 30.7 (3 CH_3 , C_{13}), 12.9 (d, $^1J_{C-P} = 7.7$ Hz, 2 CH_2 , $C_{1'}$ + $C_{2'}$).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -111.7 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -78.2 ppm

1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate 179



To a solution of 1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphirane (0.050 g, 0.16 mmol, 1.0 eq) in CDCl_3 (1.6 mL) was added a solution of 2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl triflate (0.062 g, 0.16 mmol, 1.0 eq) at 0°C. The mixture was then stirred 12h at room temperature. Conversion of the starting material was monitored by ^{31}P NMR. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give the title compound as an uncolored oil (110 mg, 98%).

R_f 0.24 (EtAc 8 :2 MeOH)

IR (neat) ν 2972, 1735, 1598, 1253, 1122, 1026, 945, 674 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 8.05 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 2H, H₁₀), 7.80 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 1H, H₁₁), 7.55 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 7.0$ Hz, 2H, H₂), 4.9 (d, $^2J_{\text{H-P}} = 17.7$ Hz, 2H, H₇), 3.19 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'}), 1.54 – 1.28 (m, 2H, H_{1'} + H_{2'}), 1.43 (s, 18H, H₁₂), 1.3 (s, 9H, H₁₃)

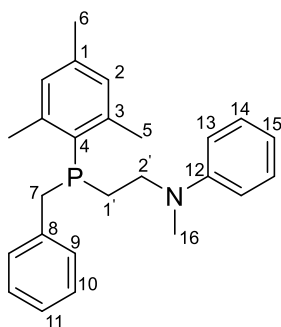
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 159.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 11.4$ Hz, 2 Cq, C₃), 156.8 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 4.1$ Hz, Cq, C₁), 131.6 (m, 2 Cq, C₉), 131.5 (m, 2 CH, C₁₀), 130.5 (d, $^5J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz, CH, C₁₁), 127.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 15.5$ Hz, 2 CH, C₂), 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.2$ Hz, 2 CF₃), 120.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 320.3$ Hz, OCF₃), 110.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 71.7$ Hz, Cq, C₄), 39.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz, 2 Cq, C₅), 35.3 (Cq, C₆), 33.5 (6 CH₃, C₁₂), 31.6 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 35.8$ Hz, CH₂, C₇), 30.7 (3 CH₃, C₁₃), 18.2 (2 CH₂, C_{1'} + C_{2'})

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -112.5 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -57.4 and -78.4 ppm

General procedure for ring opening product :

To a solution of phosphiranium salt in CDCl_3 (0.075 mmol/mL) was added the nucléophile derivative at room temperature. The mixture was stirred and eventually heated when necessary (see reaction time and temperature specified for each compound). Conversion of the starting material was monitored by ^{31}P NMR. After cooling down to room temperature, the resulting crude was filtered.

N-(2-(benzyl(mesityl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 200

C₂₅H₃₀NP
MW = 375,5 g.mol⁻¹

Prepared from 1-benzyl-1-mesitylphosphiranium trifluoromethanesulfonate **163** (0.058 g, 0.14 mmol, 1 equiv) and N-méthylaniline (0.016 mL, 0.15 mmol, 1.1 equiv) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (1.5 mL). Reaction time: 16 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 98:02) as a colorless oil (32 mg, 63%).

R_f 0.78 (Cyclohexane 90 : 10 EtAc).

IR (neat) ν 2950, 1600, 1504, 1258, 746, 690 cm⁻¹

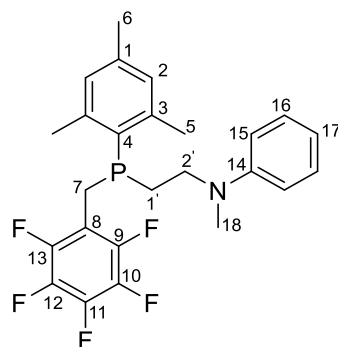
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.45 – 7.12 (m, 7H, H₉ + H₁₀ + H₁₁ + H₁₄), 6.88 (bs, 2H, H₂), 6.67 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, H₁₅), 6.53 (d, ³J_{H-H} = 9.1 Hz, 2H, H₁₃), 3.27 (s, 2H, H₇), 3.22 (m, 2H, H_{2'}), 2.82 (s, 3H, H₁₆), 2.50 (s, 6H, H₅), 2.28 (s, 3H, H₆), 2.22 (m, 2H, H_{1'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.6 (Cq, C₁₂), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 14.8 Hz, 2 Cq, C₃), 139.3 (Cq, C₁), 138.9 (d, ²J_{C-P} = 8.8 Hz, Cq, C₈), 129.8 (d, ³J_{C-P} = 3.8 Hz, 2 CH, C₂), 129.4 (d, ¹J_{C-P} = 23.2 Hz, Cq, C₄), 129.1 (2 CH, C₁₄), 129.0 (d, ³J_{C-P} = 6.4 Hz, 2 CH, C₉), 128.4 (d, ⁴J_{C-P} = 2.0 Hz, 2 CH, C₁₀), 125.9 (d, ⁵J_{C-P} = 3.0 Hz, CH, C₁₁), 51.5 (d, ²J_{C-P} = 36.7 Hz, CH₂, C_{2'}), 37.9 (CH₃, C₁₆), 33.8 (d, ¹J_{C-P} = 16.6 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 18.5 Hz, 2 CH₃, C₅), 23.1 (d, ¹J_{C-P} = 18.4 Hz, CH₂, C₇), 20.9 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -28.9 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{25}H_{31}NP$ $[M+H]^+$: 376.2194, found : 376.2190

N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 201



$C_{25}H_{25}F_5NP$
 MW = 465,45 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.066 g, 0.11 mmol, 1.0 eq) and N-methylaniline (0.012 ml, 0.11 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in $CDCl_3$ (1 mL). Reaction time: 16h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (26 mg, 44%).

R_f 0.78 (Cyclohexane).

IR (neat) ν 2915, 1599, 1505, 1451, 1028, 746, 693 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 20°C) δ 7.24 – 7.14 (m, 2H, H₁₆), 6.89 (d, ⁴ J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 6.69 (t, ³ J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, H₁₇), 6.57 (d, ³ J_{H-H} = 7.8 Hz, 2H, H₁₅), 3.42 – 3.14 (m, 4H, H₇ + H_{2'}), 2.86 (s, 3H, H₁₈), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.47 – 2.14 (m, 2H, H_{1'}), 2.28 (s, 3H, H₆)

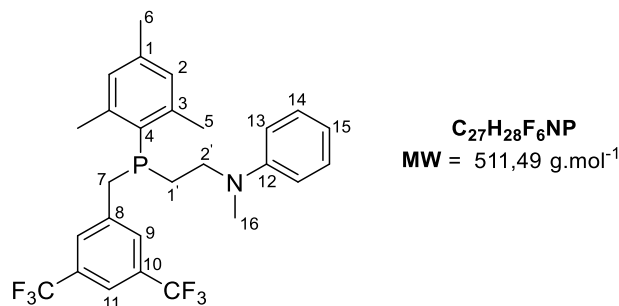
¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 20°C) δ 148.6 (Cq, C₁₄), 146.4 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ² J_{C-P} = 15.7 Hz, 2 Cq, C₃), 143.1 (m, Cq, C₁₂), 140.0 (d, ⁴ J_{C-P} = 1.4 Hz, Cq, C₁), 139.1 (m, Cq, C₉), 137.7 (m, Cq, C₁₃), 135.8 (m, Cq, C₁₁), 130.0 (d, ³ J_{C-P} = 4.2 Hz, 2 CH, C₂), 129.2 (2 CH, C₁₆), 128.2 (d, ¹ J_{C-P} = 22.9 Hz, Cq, C₄), 116.5 (CH, C₁₇), 113.5 (m, Cq, C₈), 112.4 (2 CH, C₁₅), 51.1 (d, ² J_{C-P} = 33.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 38.2 (CH₃, C₁₈), 24.0 (d, ¹ J_{C-P} = 18.6 Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, ³ J_{C-P} = 19.0 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹ J_{C-P} = 20.5 Hz, CH₂, C_{1'})

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -27.7 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -142.5, -157.8, -162.4 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.1723, found 466.1738.

N-(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 202



Prepared from 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **175** (0.132 g, 0.21 mmol, 1.0 eq) and N-methylaniline (0.023 mL, 0.21 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl_3 (3 mL). Reaction time: 16 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (0.044 g, 45%).

R_f 0.68 (Cyclohexane).

IR (neat) ν 2933, 1601, 1505, 1371, 1274, 1167, 1126, 892, 748, 681 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.63 (s, 1H, H_{11}), 7.39 (s, 2H, H_9), 7.25 – 7.17 (m, 2H, H_{14}), 6.85 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.4$ Hz, 2H, H_2), 6.71 (bt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 1H, H_{15}), 6.63 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 2H, H_{13}), 3.48 – 3.20 (m, 4H, $\text{H}_7 + \text{H}_2'$), 2.88 (s, 3H, H_{16}), 2.45 – 2.20 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$), 2.40 (s, 6H, H_5), 2.26 (s, 3H, H_6).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 148.7 (Cq, C_{12}), 144.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz, 2 Cq, C_3), 141.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz, Cq, C_8), 140.2 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz, Cq, C_1), 131.3 (qd, $J_{\text{C-P}} = 33.1$ Hz and 1.7 Hz, 2 Cq, C_{10}), 130.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz, 2 CH, C_2), 129.4 (2 CH, C_{14}), 129.0 (2 CH, C_9), 127.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 23.4$ Hz, Cq, C_4), 123.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.9$ Hz, 2 CF_3), 119.7 (CH, C_{11}), 116.7 (CH, C_{15}), 112.6 (2 CH, C_{13}), 51.4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 33.9$ Hz, CH_2 , C_2'), 38.4 (CH_3 , C_{16}), 33.8

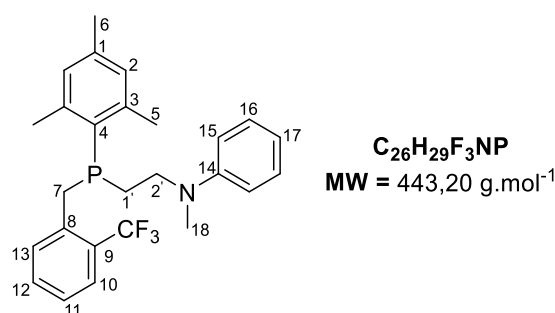
(d, $^1J_{C-P} = 19.3$ Hz, CH₂, C₇), 23.7 (d, $^1J_{C-P} = 18.6$ Hz, CH₂, C_{1'}), 23.5 (d, $^3J_{C-P} = 18.4$ Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -26.2 ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -62.9 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₇H₂₈F₆NP [M+H]⁺: 512.1942, found 512.1958.

N-(2-(mesityl(2-(trifluoromethyl)benzyl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 203



Prepared from 1-mesityl-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **176** (0.076 g, 0.16 mmol, 1 eq) and N-méthylaniline (0.017 mL, 0.16 mmol, 1 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (2 mL). Reaction time: 16h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (28 mg, 40 %).

R_f 0.17 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2930, 1593, 1496, 1123, 959, 850, 745, 691 cm⁻¹

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.63 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1H, H₁₀), 7.38 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1H, H₁₂), 7.31 – 7.26 (m, 2H, H₁₁ + H₁₃), 7.17 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2H, H₁₆), 6.90 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.4$ Hz, 2H, H₂), 6.67 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 1H, H₁₇), 6.54 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 2H, H₁₅), 3.45 (m, 2H, H₇), 3.28 (m, 2H, H_{2'}), 2.83 (s, 3H, H₁₈), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.44 – 2.16 (m, 2H, H_{1'}), 2.29 (s, 3H, H₆)

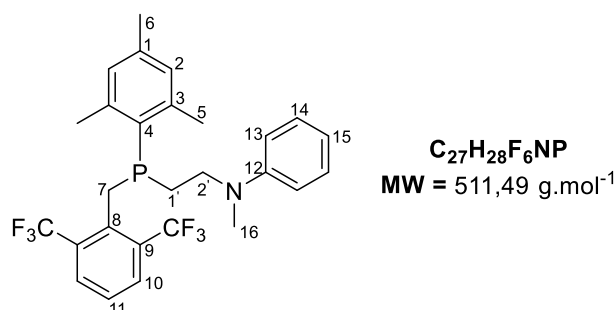
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.6 (Cq, C₁₄), 144.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 15.3$ Hz, 2 Cq, C₃), 139.6 (Cq, C₁), 138.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12.2$ Hz, C₈), 131.6 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz, CH, C₁₂), 131.4 (CH, C₁₁), 129.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz, 2 CH, C₂), 129.2 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 23.9$ Hz, Cq, C₄), 129.1 (2 CH, C₁₆),

128.2 (qd, $J = 29.4$ and 4.0 Hz, Cq, C₉), 126.3 (m, CH, C₁₀), 125.9 (d, $^3J_{C-P} = 2.8$ Hz, CH, C₁₃), 124.6 (q, $^1J_{C-F} = 273.5$ Hz, CF₃), 116.2 (CH, C₁₇), 112.3 (2 CH, C₁₅), 51.1 (d, $^2J_{C-P} = 35.7$ Hz, CH₂, C_{2'}), 37.9 (CH₃, C₁₈), 30.5 (d, $^1J_{C-P} = 18.7$ Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, $^3J_{C-P} = 18.7$ Hz, 2 CH₃, C₅), 23.3 (d, $^1J_{C-P} = 18.9$ Hz, CH₂, C_{1'}), 21.0 (CH₃, C₆).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -26.4 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.3 ppm

N-(2-((2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 204



Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.025 g, 0.045 mmol, 1.0 eq) and N-methylaniline (0.005 mL, 0.045 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (0.6 mL). Reaction time: 24h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (15 mg, 65%).

R_f 0.21 (Cyclohexane 98 : 2 EtAc)

IR (neat) ν 2918, 1598, 1494, 1455, 1336, 1283, 1159, 1091, 836, 763, 673 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.85 (d, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 2H, H₁₀), 7.42 (t, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H, H₁₁), 7.14 (m, 2H, H₁₄), 6.91 (d, $^4J_{H-P} = 2.5$ Hz, 2H, H₂), 6.65 (t, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, 1H, H₁₅), 6.47 (d, $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 2H, H₁₃), 3.70 (m, 2H, H₇), 3.16 (m, 2H, H_{2'}), 2.81 (s, 3H, H₁₆), 2.59 – 2.18 (m, 2H, H_{1'}), 2.49 (s, 6H, H₅), 2.30 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.6 (Cq, C₁₂), 143.8 (d, $^2J_{C-P} = 15.4$ Hz, 2 Cq, C₃), 140.5 (d, $^2J_{C-P} = 21.0$ Hz, Cq, C₈), 139.3 (d, $^4J_{C-P} = 1.7$ Hz, Cq, C₁), 130.3 (qd, 2 Cq, C₉), 130.2 (m, 2 CH, C₁₀), 129.8 (d, $^3J_{C-P} = 4.2$ Hz, 2 CH, C₂), 129.5 (d, $^1J_{C-P} = 21.1$ Hz, Cq, C₄),

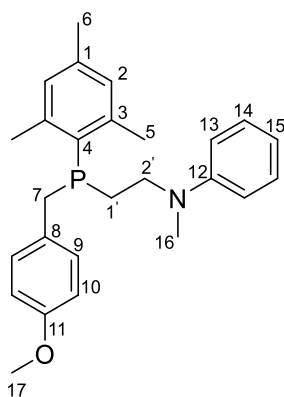
129.0 (2 CH, C₁₄), 126.1 (d, ⁵J_{C-P} = 3.1 Hz, CH, C₁₁), 123.9 (d, ¹J_{C-F} = 274.6 Hz, 2 CF₃), 116.2 (CH, C₁₅), 112.3 (2 CH, C₁₃), 50.3 (d, ²J_{C-P} = 32.1 Hz, CH₂, C_{2'}), 37.8 (CH₃, C₁₆), 27.7 (d, ¹J_{C-P} = 24.0 Hz, CH₂, C₇), 24.4 (d, ¹J_{C-P} = 19.5 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.0 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₆).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -20.9 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.2 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₇H₂₉F₆NP [M+H]⁺ : 512.1941; found 512.1932

N-(2-(mesityl(4-methoxybenzyl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 206



C₂₆H₃₂NOP
MW = 405,52 g.mol⁻¹

To a solution of 1-mesityl-1-(4-methoxybenzyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **186** (0.036 g, 0.08 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added N-méthylaniline (0.009 mL, 0.09 mmol, 1 eq) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 16 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 98:02) as a colorless oil (12 mg, 38%).

R_f 0.58 (Cyclohexane).

IR (neat) ν 2923, 1599, 1506, 1243, 1175, 1032, 831, 745, 691 cm⁻¹

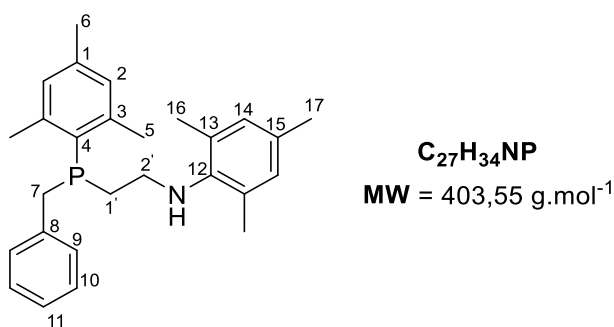
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.19 – 7.14 (m, 2H, H₁₄), 7.07 (dd, J_{H-H} = 8.6 and 1.9 Hz, 2H, H₉), 6.86 (s, 2H, H₂), 6.79 (d, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H, H₁₀), 6.66 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, H₁₅), 6.52 (m, 2H, H₁₃), 3.78 (s, 3H, H₁₇), 3.28 – 3.18 (m, 4H, H₇ + H_{2'}), 2.81 (s, 3H, H₁₆), 2.50 (s, 6H, H₅), 2.27 (s, 3H, H₆), 2.24 – 2.08 (m, 2H, H_{1'})

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 157.9 (d, $^5J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz, Cq, C₁₁), 148.6 (Cq, C₁₂), 144.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 14.6$ Hz, 2 Cq, C₃), 139.3 (Cq, C₁), 130.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz, Cq, C₈), 129.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 11.1$ Hz, 2 CH, C₂), 129.9 (2 CH, C₉), 129.5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 23.8$ Hz, Cq, C₄), 129.1 (2 CH, C₁₄), 116.1 (CH, C₁₅), 113.9 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz, 2 CH, C₁₀), 112.3 (2 CH, C₁₃), 55.3 (CH₃, C₁₇), 51.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 36.6$ Hz, CH₂, C_{2'}), 37.9 (CH₃, C₁₆), 32.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 15.8$ Hz, CH₂, C₇), 23.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 18.5$ Hz, 2 CH₃, C₅), 23.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 18.2$ Hz, CH₂, C_{1'}), 21.0 (CH₃, C₆)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -29.67 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NOP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.2300, found 406.2308.

N-(2-(benzyl(mesityl)phosphaneyl)ethyl)-2,4,6-trimethylaniline 209



Prepared from 1-benzyl-1-mesitylphosphiranium trifluoromethanesulfonate **163** (0.073 g, 0.17 mmol, 1.0 eq) and mesitylaniline (0.025 mL, 0.17 mmol, 1.0 equiv) following the general procedure at 50°C in CDCl_3 (2 mL). Reaction time: 16 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 98:02) as a colorless oil (42 mg, 60%).

R_f 0.54 (Cyclohexane).

IR (neat) ν 3350, 2914, 1602, 1482, 1450, 1029, 851, 767, 691 cm^{-1}

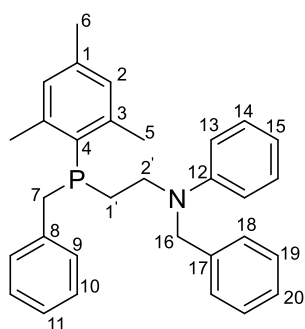
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.24 – 7.09 (m, 5H, H₉ + H₁₀ + H₁₁), 6.84 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.3$ Hz, 2H, H₂), 6.77 (s, 2H, H₁₄), 3.26 (d, $^1J_{\text{H-P}} = 3.6$ Hz, 2H, H₇), 2.88 (m, 2H, H_{2'}), 2.48 (s, 6H, H₅), 2.37 – 2.27 (m, 2H, H_{1'}), 2.26 (s, 3H, H₆), 2.21 (s, 3H, H₁₇), 2.10 (s, 6H, H₁₆).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 144.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz, 2 Cq, C₃), 143.2 (Cq, C₁₂), 139.2 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz, Cq, C₁), 138.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.6$ Hz, Cq, C₈), 131.1 (Cq, C₁₅), 129.9 (2 Cq, C₁₃), 129.8 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, 2 CH, C₂), 119.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 23.6$ Hz, Cq, C₄), 129.3 (2 CH, C₁₄), 128.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, 2 CH, C₉), 128.4 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz, 2 CH, C₁₀), 125.8 (d, $^5J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz, CH, C₁₁), 47.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 28.4$ Hz, CH₂, C_{2'}), 34.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 16.8$ Hz, CH₂, C₇), 28.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 16.7$ Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 18.4$ Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 20.6 (CH₃, C₁₇), 18.3 (2 CH₃, C₁₆)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -28.67 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.2507, found 404.2500

N-benzyl-N-(2-(benzyl(mesityl)phosphaneyl)ethyl)aniline 210



$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NP}$
MW = 451,59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared from 1-benzyl-1-mesitylphosphiranium trifluoromethanesulfonate **163** (0.029 g, 0.07 mmol, 1 equiv) and N-benzylaniline (0.014 g, 0.08 mmol, 1.1 equiv) following the general procedure at 50°C in CDCl_3 (1 mL). Reaction time: 16 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 98:02) as a colorless oil (20 mg, 64%).

R_f 0.83 (Cyclohexane 90 : 10 EtAc).

IR (neat) ν 2960, 1610, 1503, 1268, 746, 690 cm^{-1}

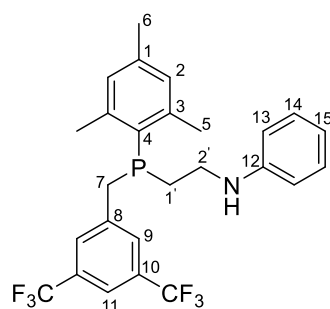
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.45 – 7.06 (m, 10H, H₉ + H₁₀ + H₁₁ + H₁₄ + H₁₈), 6.86 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.3$ Hz, 2H, H₂), 6.73 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 1H, H₁₅), 6.70 – 6.68 (m, 3H, H₁₉ + H₂₀),

6.49 (d, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 2H, H₁₃), 4.34 (s, 2H, H₁₆), 3.30 (m, 2H, H_{2'}), 3.25 (s, 2H, H₇), 2.48 (s, 6H, H₅), 2.35 – 2.25 (m, 5H, H₆ + H_{1'})

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 147.8 (Cq, C₁₂), 144.6 (d, $^2J_{C-P} = 14.9$ Hz, 2 Cq, C₃), 139.4 (d, $^4J_{C-P} = 4.2$ Hz, Cq, C₁), 138.9 (Cq, C₁₇), 138.8 (d, $^2J_{C-P} = 8.6$ Hz, Cq, C₈), 129.9 (d, $^3J_{C-P} = 3.9$ Hz, 2 CH, C₂), 129.4 (d, $^1J_{C-P} = 23.2$ Hz, Cq, C₄), 129.3 (2 CH, C_{Ph}), 129.2 (2 CH, C_{Ph}), 129.0 (d, $^3J_{C-P} = 6.4$ Hz, 2 CH, C₉), 128.6 (2 CH, C_{Ph}), 128.5 (2 CH, C₁₀), 127.5 (2 CH, C_{Ph}), 126.5 (CH, C_{Ph}), 125.9 (d, $^5J_{C-P} = 2.9$ Hz, CH, C₁₁), 54.2 (CH₂, C₁₆), 49.9 (CH₂, C_{2'}), 33.8 (d, $^1J_{C-P} = 16.7$ Hz, CH₂, C₇), 23.9 (d, $^1J_{C-P} = 18.1$ Hz, CH₂, C_{1'}), 23.5 (d, $^3J_{C-P} = 18.5$ Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -29.4 ppm

N-(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)phosphaneyl)ethyl)aniline 211



$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{NP}$
MW = 497,47 g.mol⁻¹

Prepared from 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **175** (0.122 g, 0.22 mmol, 1.0 eq) and aniline (0.020 mL, 0.22 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (3 mL). Reaction time: 8h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (34 mg, 47%).

R_f 0.39 (Cyclohexane).

IR (neat) ν 3406, 2921, 1602, 1505, 1371, 1277, 1168, 1127, 893, 748, 681 cm⁻¹

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.63 (s, 1H, C₁₁), 7.39 (s, 2H, C₉), 7.16 (m, 2H, C₁₄), 6.84 (d, $^4J_{H-P} = 2.4$ Hz, 2H, C₂), 6.70 (m, 1H, C₁₅), 6.53 (d, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, 2H, C₁₃), 3.81 (b,

^1H , NH), 3.45 – 3.21 (m, 4H, $\text{H}_7 + \text{H}_{2'}$), 2.50 – 2.21 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$), 2.40 (s, 6H, H_5), 2.21 (s, 3H, H_6)

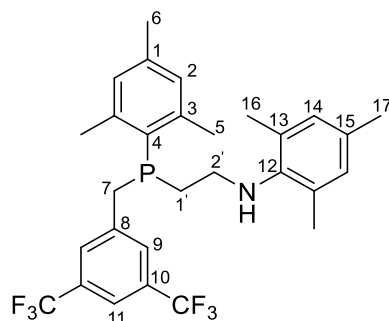
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 147.6 (Cq, C_{12}), 144.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz, 2 Cq, C_3), 141.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz, Cq, C_8), 140.1 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz, Cq, C_1), 131.3 (qd, $J = 31.3$ and 1.8 Hz, 2 Cq, C_{10}), 130.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz, 2 CH, C_2), 129.3 (2 CH, C_{14}), 128.9 (2 CH, C_9), 127.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 22.3$ Hz, Cq, C_4), 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz, 2 CF_3), 119.7 (CH, C_{11}), 117.6 (CH, C_{15}), 112.9 (2 CH, C_{13}), 42.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 28.8$ Hz, CH_2 , $\text{C}_{2'}$), 33.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 19.1$ Hz, CH_2 , C_7), 26.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 16.7$ Hz, CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 23.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 18.4$ Hz, 2 CH_3 , C_5), 28.9 (CH_3 , C_6)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -26.2 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -62.9 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 498.1785, found 498.1775

N-(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)phosphaneyl)ethyl)-2,4,6-trimethylaniline 212



$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{NP}$
MW = 539,55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared from 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **175** (0.055 g, 0.1 mmol, 1 eq) and mesitylaniline (0.011 mL, 0.1 mmol, 1eq) following the general procedure at room temperature in CDCl_3 (1 mL). Reaction time: 24 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 90:10%) as a colorless oil (9 mg, 25%).

R_f 0.4 (Cyclohexane).

IR (neat) ν 2924, 1604, 1483, 1371, 1275, 1168, 1128, 892, 728, 681 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) 7.62 (s, 1H, H_{11}), 7.39 (s, 2H, H_9), 6.82 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.4$ Hz, 2H, H_2), 6.78 (s, 2H, H_{14}), 3.34 (m, 2H, H_7), 3.00 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$), 2.39 (s, 6H, H_5), 2.29-2.19 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$), 2.24 (s, 3H, H_6), 2.21 (s, 3H, H_{17}), 2.17 (s, 6H, H_{16})

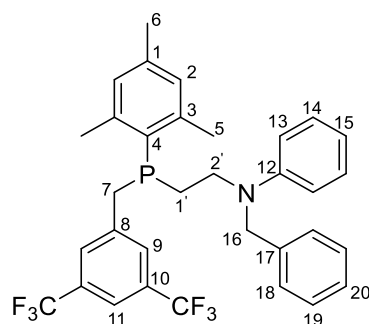
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 144.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz, 2 Cq, C_3), 142.9 (Cq, C_{12}), 141.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, Cq, C_8), 140.0 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.0$ Hz, Cq, C_1), 131.6 (Cq, C_{15}), 131.3 (qd, $J_{\text{C-P}} = 33.3$ and 1.4 Hz, 2 Cq, C_{10}), 130.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz, 2 CH, C_2), 129.9 (2 Cq, C_{13}), 129.4 (2 CH, C_{14}), 128.9 (2 CH, C_9), 127.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 22.6$ Hz, Cq, C_4), 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz, 2 CF_3), 119.6 (CH, C_{11}), 46.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 27.7$ Hz, CH_2 , $\text{C}_{2'}$), 33.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 19.0$ Hz, CH_2 , C_7), 28.14 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 17.1$ Hz, CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 23.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 18.4$ Hz, 2 CH_3 , C_5), 20.9 (CH_3 , C_6), 20.5 (CH_3 , C_{17}), 18.2 (2 CH_3 , C_{16})

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -26.4 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -62.97 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{NP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540.2255, found 540.2270.

N-benzyl-N-(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)phosphaneyl)ethyl)aniline **213**



$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{NP}$
MW = 587,59 g.mol $^{-1}$

Prepared from 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.071 g, 0.13 mmol, 1.0 eq) and N-benzylaniline (0.021 mL, 0.12 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl_3 (1 mL). Reaction time: 24 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (21 mg, 35%).

R_f 0.4 (DCM 1:1 Cyclohexane)

IR (neat) ν 2933, 1602, 1468, 1371, 1275, 1178, 1127, 748, 681 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.62 (s, 1H, H_{11}), 7.38 (s, 2H, H_9), 7.34 – 7.12 (m, 7H, $\text{H}_{14} + \text{H}_{18} + \text{H}_{19} + \text{H}_{20}$), 6.84 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.4$ Hz, 2H, H_2), 6.69 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 1H, H_{15}), 6.62 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 2H, H_{13}), 4.50 (s, 2H, H_{16}), 3.54 – 3.19 (m, 4H, $\text{H}_7 + \text{H}_2'$), 2.53 – 2.20 (m, 2H, H_1'), 2.38 (s, 6H, H_5), 2.26 (s, 3H, H_6)

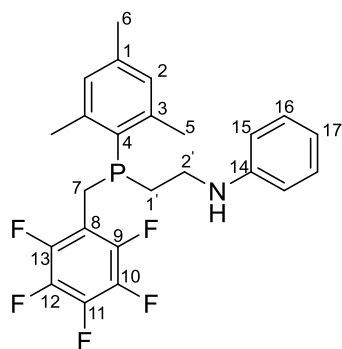
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 147.9 (Cq, C_{12}), 144.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz, 2 Cq, C_3), 141.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, Cq, C_8), 140.2 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz, Cq, C_1), 138.9 (Cq, C_{17}), 131.3 (qd, $J = 33.0$ and 1.8 Hz, 2 Cq, C_{10}), 130.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz, 2 CH, C_2), 129.5 (2 CH, C_{14}), 129.0 (2 CH, C_9), 128.7 (2 CH, C_{19}), 127.4 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 21.7$ Hz, Cq, C_4), 127.0 (CH, C_{20}), 126.8 (2 CH, C_{18}), 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz, 2 CF_3), 119.8 (CH, C_{11}), 116.6 (CH, C_{15}), 112.5 (2 CH, C_{13}), 54.6 (CH_2 , C_{16}), 49.4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 36.0$ Hz, CH_2 , C_2'), 33.6 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 19.4$ Hz, CH_2 , C_7), 24.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 18.4$ Hz, CH_2 , C_1'), 23.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 18.3$ Hz, 2 CH_3 , C_5), 20.9 (CH_3 , C_6)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ - 26.9 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -62.9 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{NP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 588.2255, found 588.2235

N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)aniline **214**



$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{NP}$
MW = 451,42 g.mol $^{-1}$

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.026 g, 0.05 mmol, 1.0 eq) and aniline (0.005 ml, 0.05 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl_3 (0.7 mL). Reaction time: 6h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (7 mg, 30%).

R_f 0.65 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2925, 1600, 1525, 1432, 1038, 746, 693 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.13 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 2H, H_{16}), 6.89 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 2.5$ Hz, 2H, H_2), 6.68 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 1H, H_{17}), 6.47 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H, H_{15}), 3.75 (b, 1H, NH), 3.31 (m, 2H, H_7), 3.20 (m, 2H, H_2'), 2.52 (s, 6H, H_5), 2.37 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$), 2.28 (s, 3H, H_6)

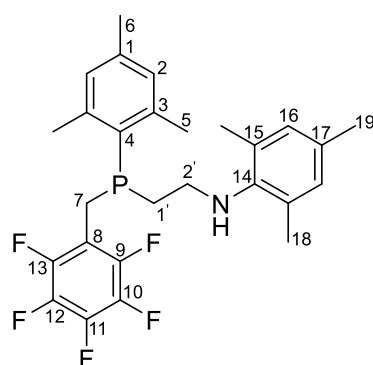
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 147.6 (Cq, C_{14}), 146.2 (m, Cq, C_{10}), 144.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 15.7$ Hz, 2 Cq, C_3), 143.0 (m, Cq, C_{12}), 140.1 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 1.5$ Hz, Cq, C_1), 139.0 (m, Cq, C_9), 137.7 (m, Cq, C_{13}), 135.8 (m, Cq, C_{11}), 130.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.1$ Hz, 2 CH, C_2), 129.2 (2 CH, C_{16}), 128.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 22.6$ Hz, Cq, C_4), 117.5 (CH, C_{17}), 113.7 (m, Cq, C_8), 112.8 (2 CH, C_{15}), 42.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 28.0$ Hz, CH_2 , $\text{C}_{2'}$), 27.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 16.7$ Hz, CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 23.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 18.8$ Hz, 2 CH_3 , C_5), 21.0 (CH_3 , C_6), 20.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 19.5$ Hz, CH_2 , C_7)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -27.5 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -142.6, -157.7, -162.4 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{NP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452.1566, found 452.1561

N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)-2,4,6-trimethylaniline 215



$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{NP}$
MW = 493,50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.062 g, 0.12 mmol, 1.0 eq) and mesitylaniline (0.017 mL, 0.13 mmol, 1.1 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl_3 (1.2 mL). Reaction time: 24h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (13 mg, 21%).

R_f 0.46 (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%)

IR (neat) ν 2923, 1605, 1503, 1121, 965, 854, 755, 688 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.83 (m, 2H, H₂), 6.77 (s, 2H, H₁₆), 3.28 (m, 2H, H₇), 2.93 (m, 2H, H_{2'}), 2.31 – 2.10 (m, 20H, H₁ + H₅ + H₆ + H₁₈ + H₁₉)

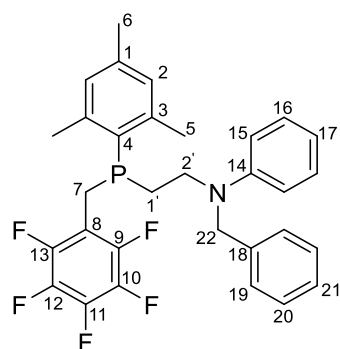
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.1 (m, Cq, C₁₂), 142.9 (Cq, C₁₄), 140.0 (d, ⁴J_{C-P} = 1.2 Hz, Cq, C₁), 139.1 (m, Cq, C₉), 137.3 (m, Cq, C₁₃), 135.2 (m, Cq, C₁₁), 131.6 (Cq, C₁₇), 130.9 (2 Cq, C₁₅), 129.9 (d, ³J_{C-P} = 4.3 Hz, 2 CH, C₂), 129.6 (2 CH, C₁₆), 128.6 (d, ¹J_{C-P} = 28.0 Hz, Cq, C₄), 113.6 (m, Cq, C₈), 46.6 (d, ²J_{C-P} = 27.7 Hz, CH₂, C_{2'}), 28.5 (d, ¹J_{C-P} = 17.1 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 19.0 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.8 (d, ¹J_{C-P} = 19.0 Hz, CH₂, C₇), 20.5 (CH, C₁₉), 17.9 (2 CH, C₁₈), 17.7 (CH, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -28.12 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.5, -157.8, -162.5 ppm

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₇H₃₀F₅NP [M+H]⁺: 494.2036, found : 494.2056

N-benzyl-N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)aniline 216



C₃₁H₂₉F₅NP
MW = 541,55 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.059 g, 0.12 mmol, 1.0 eq) and N-benzylaniline (0.022 g, 0.12 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 24h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil. (27 mg, 43%).

R_f 0.87 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2923, 1656, 1599, 1518, 1500, 1120, 963, 746, 692 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.41 -7.10 (m, 7H, H₁₄ + H₁₈ + H₁₉ + H₂₀), 6.89 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 6.66 (m, 1H, H₁₅), 6.57 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₃), 4.49 (s, 2H, H₁₆), 3.48 – 3.12 (m, 4H, H₇ + H₂'), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.47 – 2.2 (m, 2H, H₁'), 2.29 (s, 3H, H₆)

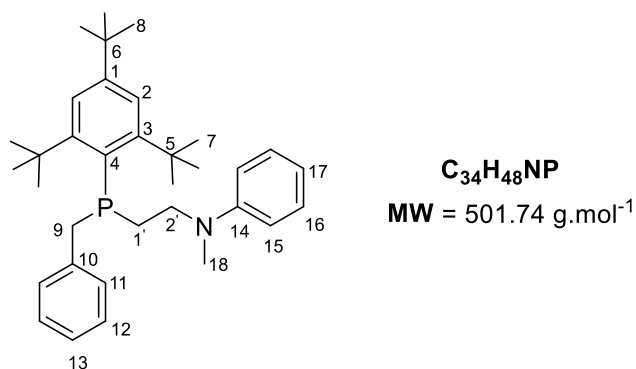
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 147.8 (Cq, C₁₄), 146.2 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.2 (m, Cq, C₁₂), 140.1 (d, ⁴J_{C-P} = 1.4 Hz, Cq, C₁), 139.1 (m, Cq, C₉), 138.7 (Cq, C₁₈), 137.8 (m, Cq, C₁₃), 135.8 (m, Cq, C₁₁), 130.0 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 129.3 (2 CH, C₁₆), 128.5 (2 CH, C₂₀), 128.1 (d, ¹J_{C-P} = 22.8 Hz, Cq, C₄), 126.8 (CH, C₂₁), 126.6 (2 CH, C₁₉), 116.5 (CH, C₁₇), 113.5 (m, Cq, C₈), 112.2 (2 CH, C₁₅), 54.4 (CH₂, C₂₂), 49.3 (d, ²J_{C-P} = 35.0 Hz, CH₂, C₂'), 24.6 (d, ¹J_{C-P} = 18.6 Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 19.0 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.6 (d, ¹J_{C-P} = 20.2 Hz, CH₂, C₁')

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -28.4 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.4, -157.7, -162.3 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₁H₃₀F₅NP [M+H]⁺: 542.2036, found 542.2039

N-(2-(benzyl(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphaneyl)ethyl)-N-methylaniline 217



Prepared from 1-benzyl-1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **196** (0.037 g, 0.067 mmol, 1.0 eq) and N-méthylaniline (0.009 mL, 0.074 mmol, 1.1 eq) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (0.7 mL). Reaction

time: 24 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 97:03) as a colorless oil (27 mg, 82%).

R_f 0.31 (Cyclohexane 9 :1 DCM)

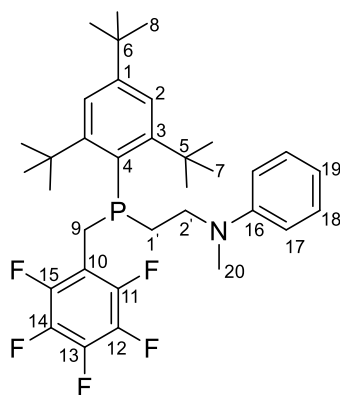
IR (neat) ν 2957, 1599, 1506, 1360, 1094, 874, 745, 694 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.40 – 7.35 (m, 3H, H₁₂ + H₁₃), 7.25 – 7.03 (m, 6H, H₁₁ + H₁₆ + H₂), 6.62 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H₁₇), 6.38 (d, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, 2H, H₁₅), 3.35 (m, 2H, H₉), 2.85 (m, 2H, H_{2'}), 2.68 (s, 3H, H₁₈), 2.08 (m, 2H, H_{1'}), 1.56 (s, 18H, H₇), 1.32 (s, 9H, H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 158.8 (d, ²J_{C-P} = 12.7 Hz, 2Cq, C₃), 150.0 (d, ⁴J_{C-P} = 9.1 Hz, Cq, C₁), 148.6 (Cq, C₁₄), 139.4 (d, ²J_{C-P} = 13.5 Hz, Cq, C₁₀), 134.0 (d, ¹J_{C-P} = 47.9 Hz, Cq, C₄), 129.5 (d, ³J_{C-P} = 6.8 Hz, 2CH, C₂), 129.2 (2 CH, C₁₆), 128.4 (2 CH, C₁₂), 125.9 (d, ⁵J_{C-P} = 3.1 Hz, CH, C₁₃), 122.5 (d, ³J_{C-P} = 6.9 Hz, 2 CH, C₁₁), 115.9 (CH, C₁₇), 112.2 (2 CH, C₁₅), 51.7 (d, ²J_{C-P} = 44.8 Hz, CH₂, C_{2'}), 39.2 (d, ³J_{C-P} = 4.4 Hz, 2 Cq, C₅), 37.8 (CH₃, C₁₈), 36.6 (d, ¹J_{C-P} = 27.0 Hz, CH₂, C₉), 34.8 (Cq, C₆), 34.3 (d, ⁴J_{C-P} = 7.9 Hz, 6 CH₃, C₇), 31.4 (3 CH₃, C₈), 25.3 (d, ¹J_{C-P} = 28.7 Hz, CH₂, C_{1'}).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -24.4 ppm

N-methyl-N-(2-(((perfluorophenyl)methyl)(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphaneyl)ethyl)aniline 218



C₃₄H₄₃F₅NP
MW = 591,69 g.mol⁻¹

Prepared from 1-((perfluorophenyl)methyl)-1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate (0.04 g, 0.06 mmol, 1.0 eq) and N-méthylaniline (0.008 g, 0.07 mmol, 1.1 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl_3 (0.8 mL). Reaction time: 96 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 97:03) as a colorless oil (18 mg, 48%).

R_f 0.85 (Cyclohexane/EtOAc = 95:05)

IR (neat) ν 2957, 1598, 1522, 1500, 1361, 1121, 961, 747, 691 cm^{-1}

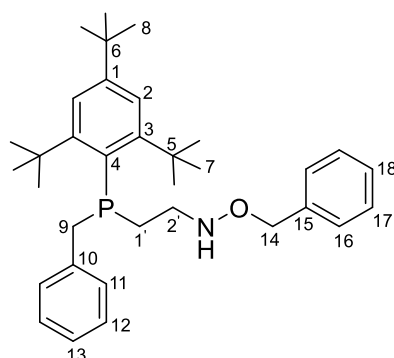
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 7.39 (d, $^4J_{\text{H-P}} = 1.9$ Hz, 2H, H₂), 7.18 (m, 2H, H₁₈), 6.67 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 1H, H₁₉), 6.50 (m, 2H, H₁₇), 3.32 (m, 2H, H₉), 3.00 (m, 2H, H_{2'}), 2.79 (s, 3H, H₂₀), 2.24 (m, 2H, H_{1'}), 1.52 (s, 18H, H₇), 1.32 (s, 9H, H₈)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 158.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz, 2 Cq, C₃), 150.6 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.6$ Hz, Cq, C₁), 148.4 (Cq, C₁₆), 146.3 (m, Cq, C₁₂), 143.1 (m, Cq, C₁₄), 139.0 (m, Cq, C₁₁), 137.6 (m, Cq, C₁₅), 135.7 (m, Cq, C₁₃), 132.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 46.0$ Hz, Cq, C₄), 129.1 (2CH, C₁₈), 122.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz, 2CH, C₂), 116.3 (CH, C₁₉), 113.7 (m, Cq, C₁₀), 112.2 (2CH, C₁₇), 51.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 41.9$ Hz, CH₂, C_{2'}), 39.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz, 2Cq, C₅), 37.9 (CH₃, C₂₀), 34.8 (Cq, C₆), 34.0 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 7.7$ Hz, 6CH₃, C₇), 31.2 (3CH₃, C₈), 26.4 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 28.8$ Hz, CH₂, C_{1'}), 23.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 31.0$ Hz, CH₂, C₉)

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -24.8 ppm

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ -141.7, -157.9, -162.9 ppm

O-benzyl-N-(2-(benzyl(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphaneyl)ethyl)hydroxylamine 231



$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{NOP}$
MW = 517,74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared from 1-benzyl-1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **196** (0.036 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) and *O*-benzylhydroxylamine (0.009 g, 0.07 mmol, 1.1 eq) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 72 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 97:03) as a colorless oil (21 mg, 63%).

R_f 0.46 (Cyclohexane/EtOAc = 98:02)

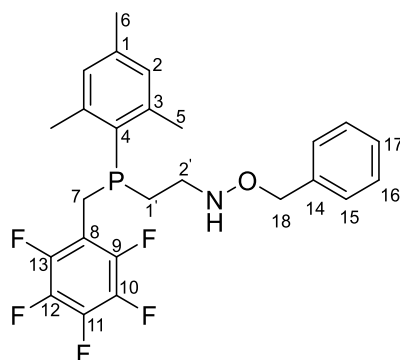
IR (neat) ν 2957, 1594, 1494, 1454, 1361, 875, 732, 691 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.37 – 7.27 (m, 7H, H₁₁ + H₁₂ + H₁₃ + H₁₇), 7.18 – 7.04 (m, 3H, H₁₆ + H₁₈), 6.87 (d, ⁴J_{H-P} = 5.6 Hz, 2H, H₂), 4.58 (s, 2H, H₁₄), 3.24 (m, 2H, H₉), 2.71 (m, 2H, H_{2'}), 2.19 (m, 2H, H_{1'}), 1.50 (s, 18H, H₇), 1.31 (s, 9H, H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 158.6 (d, ²J_{C-P} = 12.8 Hz, 2 Cq, C₃), 149.7 (d, ⁴J_{C-P} = 2.5 Hz, Cq, C₁), 139.5 (d, ²J_{C-P} = 14.3 Hz, Cq, C₁₀), 137.9 (Cq, C₁₅), 133.4 (d, ¹J_{C-P} = 48.0 Hz, Cq, C₄), 129.2 (d, ³J_{C-P} = 6.5 Hz, 2 CH, C₂), 128.3 (d, *J* = 4.6 Hz, 2 CH, C_{Ph}), 128.1 (d, *J* = 1.9 Hz, 2 CH, C_{Ph}), 127.7 (CH, C_{Ph}), 125.5 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 CH, C_{Ph}), 75.9 (CH₂, C₁₄), 50.8 (d, ²J_{C-P} = 36.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 39.0 (d, ³J_{C-P} = 4.5 Hz, 2 Cq, C₅), 37.0 (d, ¹J_{C-P} = 25.4 Hz, CH₂, C₉), 34.7 (Cq, C₆), 34.1 (d, ⁴J_{C-P} = 7.7 Hz, 6 CH₃, C₇), 31.3 (3 CH₃, C₈), 26.8 (d, ¹J_{C-P} = 27.6 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -23.00 ppm

O*-benzyl-N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)hydroxylamine **232*



C₂₅H₂₅F₅NOP
MW = 481,45 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.045 g, 0.09 mmol, 1.0 eq) and *O*-benzylhydroxylamine (0.011 g, 0.09 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 16h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (17 mg, 40%).

R_f 0.36 (Cyclohexane 9 :1 DCM)

IR (neat) ν 2921, 1604, 1518, 1500, 1120, 962, 851, 737, 697 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.38 – 7.26 (m, 5H, H₁₅ + H₁₆ + H₁₇), 6.86 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 5.58 (b, 1H, NH), 4.61 (s, 2H, H₁₈), 3.28 (m, 2H, H₇), 2.95 (m, 2H, H_{2'}), 2.50 (s, 6H, H₅), 2.31 (m, 2H, H_{1'}), 2.26 (s, 3H, H₆)

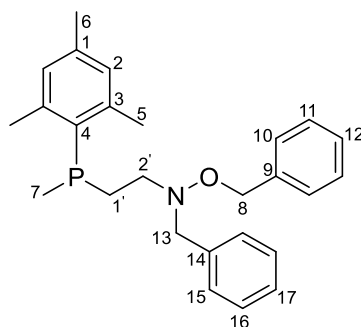
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.4 (m, C_q, C₁₀), 144.5 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 C_q, C₃), 143.0 (m, C_q, C₁₂), 139.9 (d, ⁴J_{C-P} = 1.3 Hz, C_q, C₁), 139.2 (m, C_q, C₉), 137.8 (C_q, C₁₄), 137.4 (m, C_q, C₁₃), 135.7 (m, C_q, C₁₁), 129.9 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 128.3 (2 CH, C₁₆), 128.3 (d, ¹J_{C-P} = 22.9 Hz, C_q, C₄), 128.2 (2 CH, C₁₅), 127.8 (CH, C₁₇), 76.1 (CH₂, C₁₈), 50.1 (d, ²J_{C-P} = 27.2 Hz, CH₂, C_{2'}), 25.0 (d, ¹J_{C-P} = 16.1 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.8 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.8 (d, ¹J_{C-P} = 19.8 Hz, CH₂, C₇)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -27.1 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -142.5, -158.0, -162.6 ppm

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₂₆F₅NOP [M+H]⁺: 482.1672, found : 482.1681

N,O-dibenzyl-N-(2-(mesityl(methyl)phosphaneyl)ethyl)hydroxylamine **238**



C₂₆H₃₂NOP
MW = 405,52 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-methylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **83** (0.088 g, 0.26 mmol, 1.0 eq) and *N,O*-dibenzylhydroxylamine (0.055 g, 0.26 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (3.4 mL). Reaction time: 140h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil. (39 mg, 38%).

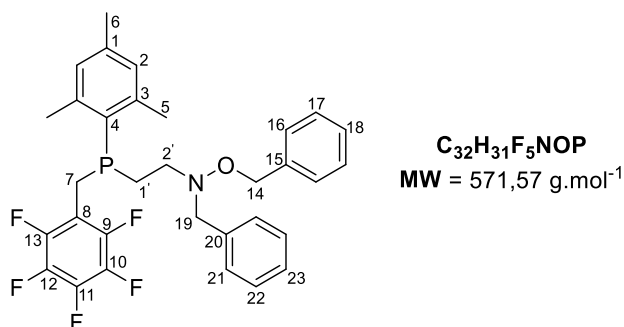
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.52 – 7.19 (m, 10H, H₁₀ + H₁₁ + H₁₂ + H₁₅ + H₁₆ + H₁₇), 6.8 (d, ⁴J_{H-P} = 2.3 Hz, 2H, H₂), 4.40 (s, 2H, H₈), 3.85 (s, 2H, H₁₃), 2.89 (m, 2H, H₂'), 2.56 (s, 6H, H₅), 2.29 (s, 3H, H₆), 2.20 (m, 2H, H₁'), 1.49 (d, ²J_{H-P} = 5.1 Hz, 3H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 144.4 (d, ²J_{C-P} = 14.8 Hz, 2 Cq, C₃), 140.0 (Cq, C₁), 137.6 (Cq, C₉), 137.2 (Cq, C₁₄), 130.8 (d, ¹J_{C-P} = 21.5 Hz, Cq, C₄), 130.0 (2 CH, C_{Ph}), 129.9 (2 CH, C_{Ph}), 129.0 (2 CH, C_{Ph}), 128.2 (d, ³J_{C-P} = 6.5 Hz, 2 CH, C₂), 128.1 (2 CH, C_{Ph}), 127.9 (CH, C_{Ph}), 127.3 (CH, C_{Ph}), 63.2 (CH₂, C₈), 56.9 (d, ²J_{C-P} = 27.3 Hz, CH₂, C₂'), 54.0 (CH₂, C₁₃), 25.8 (d, ¹J_{C-P} = 11.7 Hz, CH₂, C₁'), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 19.3 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 10.9 (d, ¹J_{C-P} = 14.9 Hz, CH₃, C₇)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ - 47.1 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₆H₃₃NOP [M + H]⁺ : 406.2299, found : 406.2240

N,O-dibenzyl-*N*-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)hydroxylamine 239



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.064 g, 0.13 mmol, 1.0 eq) and *N,O*-dibenzylhydroxylamine (0.027 g, 0.13 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (1.7 mL). Reaction time: 24h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (39 mg, 54%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.40 – 7.20 (m, 10H, H₁₆ + H₁₇ + H₁₈ + H₂₁ + H₂₂ + H₂₃), 6.87 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 4.67 (s, 2H, H₁₄), 4.06 (s, 2H, H₁₉), 3.26 (m, 2H, H₇), 2.74 (m, 2H, H_{2'}), 2.50 (s, 6H, H₅), 2.38 (m, 2H, H_{1'}), 2.27 (s, 3H, H₆)

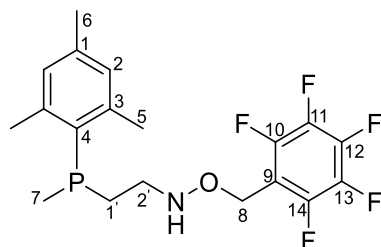
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.3 (m, Cq, C₁₂), 140.0 (Cq, C₁), 139.0 (m, Cq, C₉), 138.1 (m, Cq, C₁₃), 137.8 (Cq, C₁₅), 137.6 (Cq, C₂₀), 135.7 (m, Cq, C₁₁), 129.0 (2 CH, C_{Ph}), 128.7 (d, ¹J_{C-P} = 14.3 Hz, Cq, C₄), 128.5 (2 CH, C_{Ph}), 128.4 (³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 128.2 (2 CH, C_{Ph}), 128.1 (2 CH, C_{Ph}), 127.5 (CH, C_{Ph}), 127.3 (CH, C_{Ph}), 113.5 (m, Cq, C₈), 63.2 (CH₂, C₁₄), 56.5 (CH₂, C₁₉), 56.4 (d, ²J_{C-P} = 28.4 Hz, CH₂, C_{2'}), 24.6 (d, ¹J_{C-P} = 16.1 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 19.0 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.8 (d, ¹J_{C-P} = 20.3 Hz, CH₂, C₇)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -26.0 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.4, -157.9, -162.5 ppm

N-(2-(mesityl(methyl)phosphaneyl)ethyl)-O-((perfluorophenyl)methyl) hydroxylamine

240



C₁₉H₂₁F₅NOP
MW = 405,36 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-methylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **83** (0.032 g, 0.093 mmol, 1.0 eq) and O-((Perfluorophenyl)methyl)hydroxylamine (0.020 g, 0.093 mmol,

1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (1.3 mL). Reaction time: 48h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane /EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (15 mg, 39%).

R_f 0.37 (Cyclohexane 9 : 1 EtAc)

IR (neat) ν 2921, 1604, 1521, 1504, 1454, 1124, 937, 850, 762, 677 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.84 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 5.81 (b, 1H, NH), 4.74 (s, 2H, H₈), 2.83 (m, 2H, H₂'), 2.50 (s, 6H, H₅), 2.24 (s, 3H, H₆), 2.06 (m, 2H, H₁'), 1.45 (d, ²J_{H-P} = 4.9 Hz, 3H, H₇)

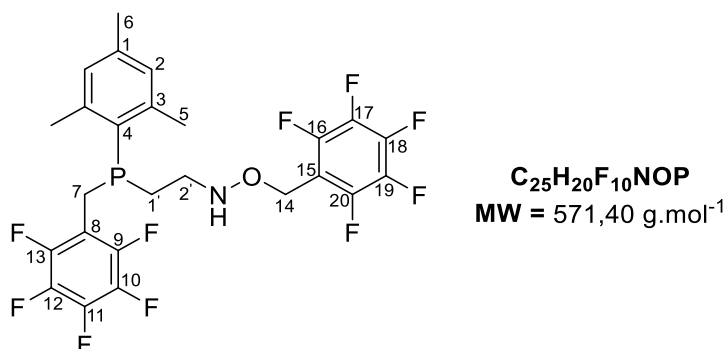
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.3 (m, Cq, C₁₁), 144.3 (d, ²J_{C-P} = 14.8 Hz, 2 Cq, C₃), 143.2 (m, Cq, C₁₃), 139.2 (Cq, C₁), 139.0 (m, Cq, C₁₀), 137.5 (m, Cq, C₁₄), 135.9 (m, Cq, C₁₂), 131.3 (d, ¹J_{C-P} = 11.2 Hz, Cq, C₄), 129.8 (d, ³J_{C-P} = 3.9 Hz, 2 CH, C₂), 113.5 (m, Cq, C₉), 62.5 (CH₂, C₈), 50.3 (d, ²J_{C-P} = 25.8 Hz, CH₂, C₂'), 26.0 (d, ¹J_{C-P} = 12.4 Hz, CH₂, C₁'), 23.2 (d, ³J_{C-P} = 19.4 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 10.8 (d, ¹J_{C-P} = 17.7 Hz, CH₃, C₇)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -48.7 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.4, -154.3, -162.4 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₉H₂₂NF₅OP [M + H]⁺ : 406.1359, found : 406.1359

N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)-O-((perfluorophenyl)methyl)hydroxylamine 241



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.023 g, 0.045 mmol, 1.0 eq) and *O*-((perfluorophenyl)methyl)hydroxylamine (0.010 g, 0.045 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (0.5 mL). Reaction time: 16h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (12 mg, 48%).

IR (neat) ν 2924, 1604, 1519, 1123, 963, 851, 762, 677 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.86 (d, ⁴*J*_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 5.67 (b, 1H, NH), 4.70 (s, 2H, H₁₄), 3.26 (m, 2H, H₇), 2.87 (m, 2H, H_{2'}), 2.49 (s, 6H, H₅), 2.26 (s, 3H, H₆), 2.20 (m, 2H, H_{1'})

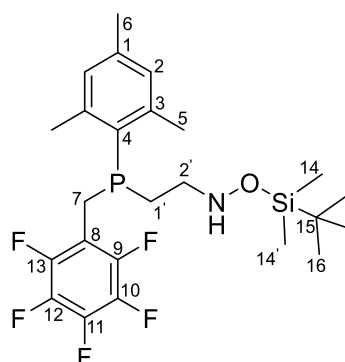
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 147.3 (m, Cq, C₁₇), 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.5 (d, ²*J*_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 144.1 (m, Cq, C₁₉), 142.9 (m, Cq, C₁₂), 140.0 (Cq, C₁), 139.2 (m, 2 Cq, C₁₆ + C₉), 137.9 (m, 2 Cq, C₂₀ + C₁₃), 135.9 (m, 2 Cq, C₁₈ + C₁₁), 130.0 (d, ³*J*_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 128.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 22.7 Hz, Cq, C₄), 113.4 (m, 2 Cq, C₁₅ + C₈), 62.5 (CH₂, C₁₄), 50.1 (d, ²*J*_{C-P} = 27.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 24.8 (d, ¹*J*_{C-P} = 16.2 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.3 (d, ³*J*_{C-P} = 18.9 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹*J*_{C-P} = 19.8 Hz, CH₂, C₇)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -27.6 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.5, -142.5, -153.9, -157.9, -162.3, -162.5 ppm

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₂₁NF₁₀OP [M + H]⁺ : 572.1201, found : 572.1253

O-(tert-butyldimethylsilyl)-N-(2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphanyl)ethyl)hydroxylamine **246**



C₂₄H₃₃F₅NOPSi
MW = 505,20 g.mol⁻¹

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.035 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) and O-(tert-butyl)dimethylsilylhydroxylamine (0.017 mL, 0.08 mmol, 1.1 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (1.2 mL). Reaction time: 24h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 95:5%) as a colorless oil (5 mg, 15%).

R_f 0.57 (Cyclohexane 9 : 1 EtAc)

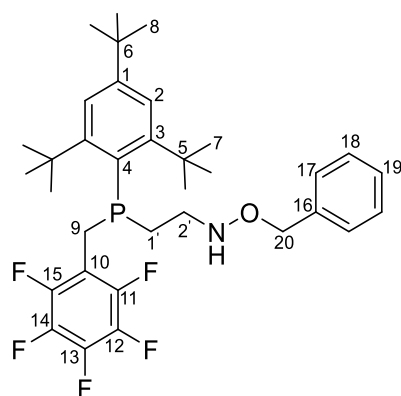
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.86 (d, ⁴J_{H-P} = 2.4 Hz, 2H, H₂), 5.08 (b, 1H, NH), 3.30 (m, 2H, H₇), 2.90 (m, 2H, H_{2'}), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.29 (m, 2H, H_{1'}), 2.26 (s, 3H, H₆), 0.87 (s, 9H, H₁₆), 0.05 (s, 3H, H₁₄), 0.04 (s, 3H, H_{14'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.5 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.1 (m, Cq, C₁₂), 139.9 (Cq, C₁), 139.1 (m, Cq, C₉), 137.6 (m, Cq, C₁₃), 135.8 (m, Cq, C₁₁), 129.9 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 128.3 (d, ¹J_{C-P} = 23.0 Hz, Cq, C₄), 113.7 (m, Cq, C₈), 52.2 (d, ²J_{C-P} = 27.2 Hz, CH₂, C_{2'}), 26.2 (3 CH₃, C₁₆), 24.5 (d, ¹J_{C-P} = 16.0 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.3 (d, ³J_{C-P} = 18.9 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 20.8 (d, ¹J_{C-P} = 19.7 Hz, CH₂, C₇), 17.9 (Cq, C₁₅), -5.5 (CH₃, C₁₄), -5.3 (CH₃, C_{14'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -27.6 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.5, -157.9, -162.5 ppm

O-benzyl-N-(2-(((perfluorophenyl)methyl)(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphaneyl)ethyl)hydroxylamine



C₃₄H₄₃F₅NOP
MW = 607,69 g.mol⁻¹

Prepared from 1-((perfluorophenyl)methyl)-1-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate (0.050 g, 0.08 mmol, 1.0 eq) and *O*-benzylhydroxylamine (0.010 g, 0.08 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 96 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc = 97:03) as a colorless oil (23 mg, 48%).

R_f 0.47 (Cyclohexane 9 : 1 EtAc)

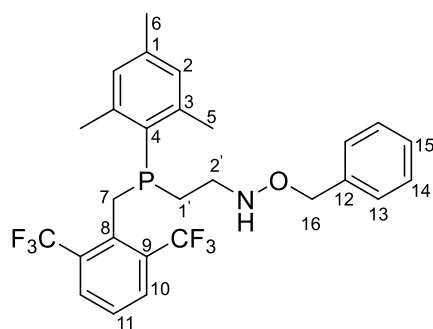
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.42 – 7.28 (m, 7H, H₁₇ + H₁₈ + H₁₉ + H₂), 4.64 (s, 2H, H₂₀), 3.23 (m, 2H, H₉), 2.84 (m, 2H, H_{2'}), 2.34 (m, 2H, H_{1'}), 1.49 (s, 18H, H₇), 1.30 (s, 9H, H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 158.65 (d, ²J_{C-P} = 13.3 Hz, 2 Cq, C₃), 150.6 (d, ⁴J_{C-P} = 2.5 Hz, Cq, C₁), 146.3 (m, Cq, C₁₂), 143.1 (m, Cq, C₁₄), 139.1 (m, Cq, C₁₁), 137.9 (Cq, C₁₆), 137.5 (m, Cq, C₁₅), 135.6 (m, Cq, C₁₃), 131.9 (d, ¹J_{C-P} = 45.9 Hz, Cq, C₄), 128.3 (d, ³J_{C-P} = 6.3 Hz, 2 CH, C₂), 127.8 (2 CH, C₁₈), 122.6 (2 CH, C₁₇), 122.5 (CH, C₁₉), 114.0 (m, Cq, C₁₀), 76.0 (CH₂, C₂₀), 50.3 (d, ²J_{C-P} = 35.6 Hz, CH₂, C_{2'}), 38.9 (d, ³J_{C-P} = 13.3 Hz, 2 Cq, C₅), 34.8 (Cq, C₆), 34.0 (d, ⁴J_{C-P} = 7.7 Hz, 6 CH₃, C₇), 31.1 (3 CH₃, C₈), 27.5 (d, ¹J_{C-P} = 27.6 Hz, CH₂, C₉), 23.6 (d, ¹J_{C-P} = 28.7 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -24.6 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -141.8, -158.3, -163.2 ppm

***O*-benzyl-N-(2-((2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)phosphaneyl)ethyl)hydroxylamine**



C₂₇H₂₈F₆NOP
MW = 527,49 g.mol⁻¹

Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.030 g, 0.05 mmol, 1 eq) and *O*-benzylhydroxylamine (0.007 g, 0.05 mmol, 1 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (0.7 mL). Reaction time: 48h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (11 mg, 38%).

R_f 0.24 (Cyclohexane 96 : 4 EtAc)

IR (neat) ν 2921, 1603, 1592, 1453, 1336, 1281, 1164, 839, 765, 674 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.84 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 7.41 (t, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.35 -7.18 (m, 5H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 6.86 (d, ⁴J_{H-P} = 2.4 Hz, 2H, H₂), 4.58 (s, 2H, H₁₆), 3.68 (m, 2H, H₇), 2.83 (m, 2H, H_{2'}), 2.47 (s, 6H, H₅), 2.36 (m, 2H, H_{1'}), 2.27 (s, 3H, H₆)

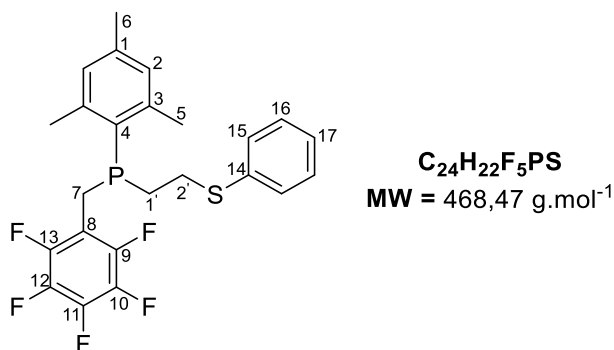
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 143.8 (d, ²J_{C-P} = 15.7 Hz, 2 Cq, C₃), 140.5 (d, ²J_{C-P} = 22.3 Hz, Cq, C₈), 139.2 (Cq, C₁), 137.9 (Cq, C₁₂), 130.9 (d, ¹J_{C-P} = 23.2 Hz, Cq, C₄), 130.3 (m, 2 CH, C₁₀), 130.0 (m, 2 Cq, C₉), 129.7 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 128.3 (4 CH, C₁₃ + C₁₄), 127.7 (CH, C₁₅), 126.1 (d, ⁵J_{C-P} = 2.9 Hz, CH, C₁₁), 123.9 (q, ¹J_{C-F} = 274.9 Hz, 2 CF₃), 76.0 (CH₂, C₁₆), 50.1 (d, ²J_{C-P} = 26.1 Hz, CH₂, C₇), 26.1 (d, ¹J_{C-P} = 17.5 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 17.9 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -19.24 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.2 ppm

HRMS (ESI) *m/z* calculated C₂₇H₂₉F₆NOP [M+H]⁺ : 528.1890, found : 528.1933

mesityl((perfluorophenyl)methyl)(2-(phenylthio)ethyl)phosphane **249**



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.035 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) and thiophenol (0.007 mL, 0.07 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 48h. the title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil. (28 mg, 88%).

R_f 0.32 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2924, 1604, 1584, 1518, 1500, 1121, 963, 850, 738, 690 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.40 – 7.17 (m, 5H, H₁₅ + H₁₆ + H₁₇), 6.90 (s, 2H, H₂), 3.32 (m, 2H, H₇), 2.91 (m, 2H, H_{2'}), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.31 (s, 3H, H₆), 2.25 (m, 2H, H_{1'})

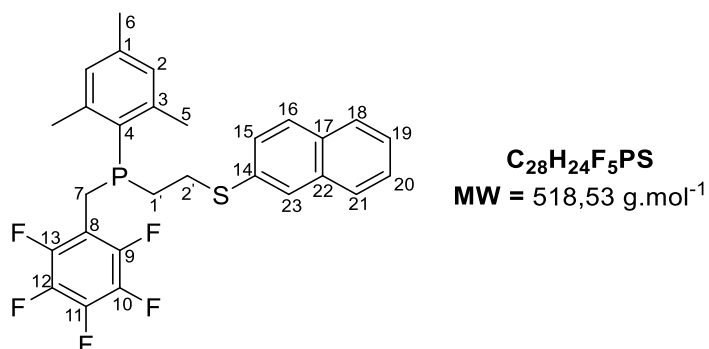
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.0 (m, Cq, C₁₂), 140.1 (d, ⁴J_{C-P} = 1.5 Hz, Cq, C₁), 139.1 (m, Cq, C₉), 137.8 (m, Cq, C₁₃), 135.8 (m, Cq, C₁₁), 135.6 (Cq, C₁₄), 130.0 (d, ³J_{C-P} = 4.0 Hz, 2 CH, C₂), 129.6 (2 CH, C₁₆), 128.9 (2 CH, C₁₅), 127.8 (d, ¹J_{C-P} = 23.8 Hz, Cq, C₄), 126.3 (CH, C₁₇), 113.6 (m, Cq, C₈), 31.7 (d, ²J_{C-P} = 31.1 Hz, C_{2'}), 26.7 (d, ¹J_{C-P} = 18.3 Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.7 Hz, CH₂, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹J_{C-P} = 20.5 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -23.4 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.5, -157.9, -162.5 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₄H₂₃F₅PS [M+H]⁺ : 469.1178; found 469.1163

mesityl(2-(naphthalen-2-ylthio)ethyl)((perfluorophenyl)methyl)phosphane **251**



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.029 g, 0.057 mmol, 1.0 eq) and 2-Naphthalenethiol (0.009 g, 0.057 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (0.8 mL). Reaction time: 63 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (27 mg, 90%).

R_f 0.42 (Cyclohexane 98 : 2 EtAc)

IR (neat) ν 2924, 1655, 1604, 1519, 1502, 1473, 1122, 1090, 965, 851, 730, 691 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.82 – 7.62 (m, 4H, H_{Naph}), 7.52 – 7.39 (m, 2H, H_{Naph}), 7.28 – 7.26 (m, 1H, H_{Naph}), 6.86 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 3.28 (m, 2H, H₇), 3.00 (m, 2H, H_{2'}), 2.62 – 2.14 (m, 2H, H_{1'}), 2.47 (s, 6H, H₅), 2.28 (s, 3H, H₆)

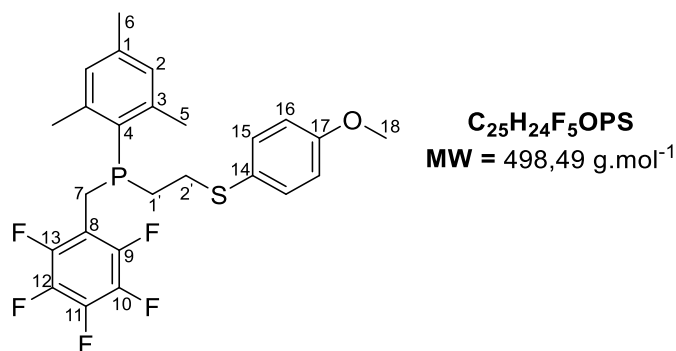
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.4 (m, C_q, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.7 Hz, 2 C_q, C₃), 143.0 (m, C_q, C₁₂), 140.1 (C_q, C₁), 139.1 (m, C_q, C₉), 137.8 (m, C_q, C₁₃), 135.8 (m, C_q, C₁₁), 133.6 (C_q, C₁₄), 133.0 (C_q, C_{Naph}), 131.8 (C_q, C_{Naph}), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 4.0 Hz, 2 CH, C₂), 128.4 (CH, C_{Naph}), 127.7 (CH, C_{Naph}), 127.5 (CH, C_{Naph}), 127.4 (CH, C_{Naph}), 127.1 (CH, C_{Naph}), 126.5 (CH, C_{Naph}), 125.7 (CH, C_{Naph}), 113.8 (m, C₈), 31.6 (d, ²J_{C-P} = 31.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 26.8 (d, ¹J_{C-P} = 17.9 Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.7 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹J_{C-P} = 20.3 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -23.23 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -139.6, -155.3, -162.1 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₈H₂₅F₅PS [M + H]⁺ : 519.1334; found : 519.1340

mesityl(2-((4-methoxyphenyl)thio)ethyl)((perfluorophenyl)methyl)phosphane 253



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.033 g, 0.065 mmol, 1.0 eq) and 4-Methoxythiophenol (0.009 g, 0.065 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (0.9 mL). Reaction time: 16 h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil. (20 mg, 62%).

R_f 0.39 (Cyclohexane 90 : 10 DCM)

IR (neat) ν 2925, 1655, 1591, 1502, 1285, 1171, 964, 827, 752, 691 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.30 – 7.20 (m, 2H, H₁₅), 6.85 (s, 2H, H₂), 6.79 (m, 2H, H₁₆), 3.80 (s, 3H, H₁₈), 3.26 (m, 2H, H₇), 2.75 (m, 2H, H_{2'}), 2.59 – 2.36 (m, 2H, H_{1'}), 2.46 (s, 6H, H₅), 2.27 (s, 3H, H₆)

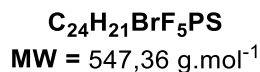
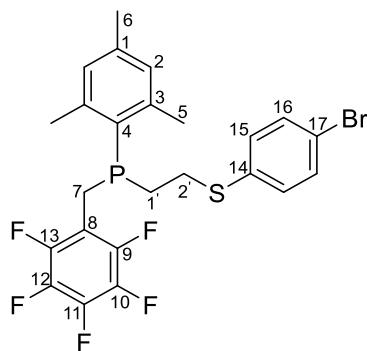
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 159.1 (Cq, C₁₇), 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.1 (m, Cq, C₁₂), 140.0 (Cq, C₁), 139.3 (m, Cq, C₉), 137.6 (m, Cq, C₁₃), 135.9 (m, Cq, C₁₁), 133.8 (2 CH, C₁₅), 130.0 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 127.9 (d, ¹J_{C-P} = 23.9 Hz, Cq, C₄), 114.5 (2 CH, C₁₆), 113.6 (m, Cq, C₈), 55.3 (CH₃, C₁₈), 33.8 (d, ²J_{C-P} = 30 Hz, CH₂, C_{2'}), 26.9 (d, ¹J_{C-P} = 18.1 Hz, CH₂, C₇), 23.3 (d, ³J_{C-P} = 18.7 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹J_{C-P} = 20.9 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -23.6 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.4, -157.9 and -162.4 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₂₅F₅OPS [M + H]⁺ : 499.1283; found : 499.1266

(2-((4-bromophenyl)thio)ethyl)(mesityl)((perfluorophenyl)methyl)phosphane 255



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.038 g, 0.075 mmol, 1.0 eq) and 4-Bromothiophenol (0.014 g, 0.075 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 63h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil. (23 mg, 57%).

R_f 0.41 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2923, 1655, 1604, 1518, 1500, 1473, 1122, 963, 851, 729, 691 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.35 (m, 2H, H₁₆), 7.05 (m, 2H, H₁₅), 6.87 (s, 2H, H₂), 3.28 (m, 2H, H₇), 2.86 (m, 2H, H_{2'}), 2.48 (s, 6H, H₅), 2.28 (s, 3H, H₆), 2.18 (m, 2H, H_{1'})

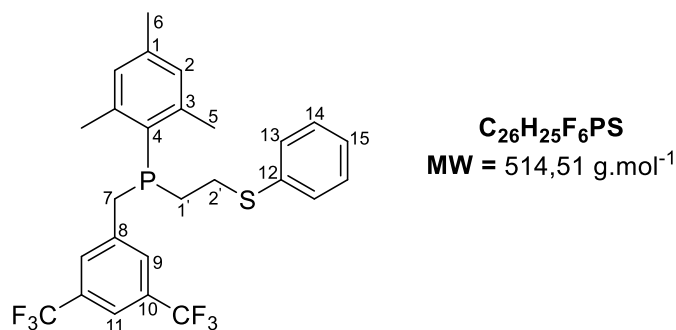
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.4 (m, C_q, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.7 Hz, 2 C_q, C₃), 143.2 (m, C_q, C₁₂), 140.2 (d, ⁴J_{C-P} = 1.5 Hz, C_q, C₁), 139.1 (m, C_q, C₉), 137.3 (m, C_q, C₁₃), 135.8 (m, C_q, C₁₁), 134.9 (C_q, C₁₄), 131.9 (2 CH, C₁₆), 131.0 (2 CH, C₁₅), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 127.7 (d, ¹J_{C-P} = 23.6 Hz, C_q, C₄), 120.1 (C_q, C₁₇), 113.4 (m, C_q, C₈), 31.9 (d, ²J_{C-P} = 31.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 26.6 (d, ¹J_{C-P} = 18.5 Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.7 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹J_{C-P} = 20.2 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -23.5 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.5, -157.6 and -162.3 ppm

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₂F₅PSBr [M+H]⁺ : 547.0283; found 547.0274

(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)(2-(phenylthio)ethyl)phosphane 256



Prepared from 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **175** (0.031 g, 0.056 mmol, 1.0 eq) and thiophenol (0.006 mL, 0.056 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (0.8 mL). Reaction time: 48h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil. (22 mg, 75%).

R_f 0.29 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2921, 1605, 1584, 1371, 1275, 1168, 1129, 893, 737, 681 cm⁻¹

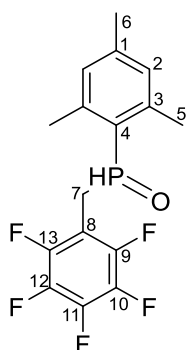
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.51 (s, 1H, H₁₁), 7.26 (s, 2H, H₉), 7.20 – 7.03 (m, 5H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅), 6.72 (d, ⁴J_{H-P} = 2.4 Hz, 2H, H₂), 3.20 (m, 2H, H₇), 2.87 (m, 2H, H_{2'}), 2.42 – 2.06 (m, 2H, H_{1'}), 2.25 (s, 6H, H₅), 2.14 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 144.6 (d, ²J_{C-P} = 14.9 Hz, 2 Cq, C₃), 141.4 (d, ²J_{C-P} = 9.2 Hz, Cq, C₈), 140.1 (Cq, C₁), 135.6 (Cq, C₁₂), 131.3 (qd, *J* = 33.2 and 1.7 Hz, 2 Cq, C₁₀), 130.1 (d, ³J_{C-P} = 3.9 Hz, 2 CH, C₂), 129.6 (2 CH, C₁₄), 129.0 (2 CH, C₁₃), 128.9 (2 CH, C₉), 126.9 (d, ¹J_{C-P} = 23.6 Hz, Cq, C₄), 126.3 (CH, C₁₅), 123.4 (q, ¹J_{C-F} = 272.7 Hz, 2 CF₃), 119.7 (CH, C₁₁), 33.7 (d, ¹J_{C-P} = 19.9 Hz, CH₂, C₇), 32.0 (d, ²J_{C-P} = 31.9 Hz, CH₂, C_{2'}), 26.4 (d, ¹J_{C-P} = 18.2 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.3 (d, ³J_{C-P} = 18.2 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -21.7 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -63.0 ppm

mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphine oxide 258



$C_{16}H_{14}F_5OP$
 MW = 348,25 g.mol⁻¹

R_f 0.1 (Cyclohexane 9 : 1 EtAc)

IR (neat) ν 2931, 1657, 1605, 1519, 1503, 1454, 1200, 961, 709 cm⁻¹

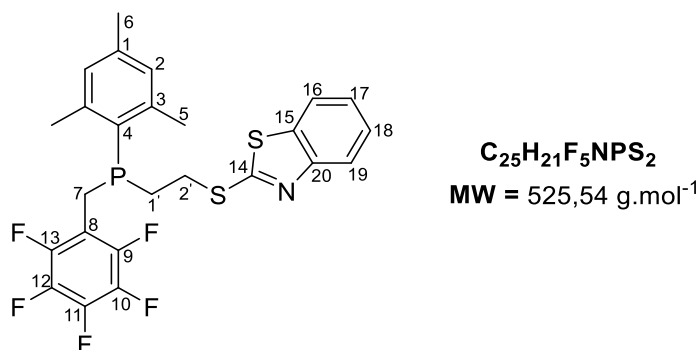
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 8.82 (m, 0.5H, H_P), 7.20 (m, 0.5H, H_P), 6.89 (d, ⁴J_{H-P} = 4.3 Hz, 2H, H₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.8 (m, C_q, C₁₀), 143.5 (m, C_q, C₁₂), 143.3 (C_q, C₁), 141.66 (d, ²J_{C-P} = 10.2 Hz, 2 C_q, C₃), 142.0 (m, C_q, C₉), 139.1 (m, C_q, C₁₃), 136.0 (m, C_q, C₁₁), 130.5 (d, ³J_{C-P} = 10.8 Hz, 2 CH, C₂), 122.3 (d, ¹J_{C-P} = 99.9 Hz, C_q, C₄), 106.2 (m, C_q, C₈), 25.1 (d, ¹J_{C-P} = 60.3 Hz, CH₂, C₇), 21.3 (d, ⁵J_{C-P} = 1 Hz, CH₃, C₆), 21.2 (d, ³J_{C-P} = 7.7 Hz, 2 CH₃, C₅).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 14.1 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -141.4, -154.4 and -161.1 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₆H₁₅F₅OP [M + H]⁺ : 349.0780, found : 349.0792

2-((2-(mesityl((perfluorophenyl)methyl)phosphaneyl)ethyl)thio)benzo[d]thiazole **260**

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.037 g, 0.072 mmol, 1.0 eq) and 2-mercaptobenzothiazole (0.012 g, 0.072 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 0.5h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (27 mg, 71%).

R_f 0.33 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2923, 1655, 1604, 1518, 1500, 1456, 1121, 993, 962, 850, 755, 671 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.82 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 1H, H₁₉), 7.74 (d, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 1H, H₁₆), 7.42 (td, J_{H-H} = 8.2 and 1.1 Hz, 1H, H₁₇), 7.32 (td, J_{H-H} = 8.2 and 1.2 Hz, 1H, H₁₈), 6.87 (d, ⁴J_{H-P} = 2.5 Hz, 2H, H₂), 3.50 – 3.18 (m, 4H, H₇ + H_{2'}), 2.63 (m, 2H, H_{1'}), 2.54 (s, 6H, H₄), 2.27 (s, 3H, H₆)

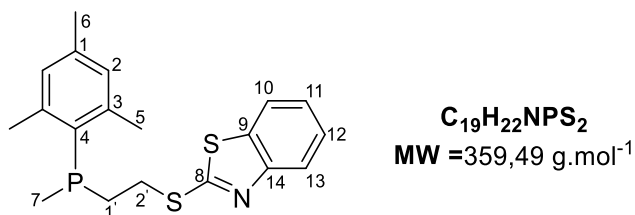
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 166.1 (Cq, C₁₄), 153.2 (Cq, C₂₀), 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.7 (d, ²J_{C-P} = 15.8 Hz, 2 Cq, C₃), 143.2 (m, Cq, C₁₂), 140.2 (Cq, C₁), 139.2 (m, Cq, C₉), 137.8 (m, Cq, C₁₃), 135.7 (m, Cq, C₁₁), 135.3 (Cq, C₁₅), 130.0 (d, ³J_{C-P} = 4.2 Hz, 2 CH, C₂), 127.6 (d, ¹J_{C-P} = 23.4 Hz, Cq, C₄), 126.0 (CH, C₁₈), 124.2 (CH, C₁₇), 121.5 (CH, C₁₆), 120.9 (CH, C₁₉), 113.6 (m, Cq, C₈), 31.5 (d, ²J_{C-P} = 33.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 27.1 (d, ¹J_{C-P} = 18.3 Hz, CH₂, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.8 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹J_{C-P} = 20.5 Hz, CH₂, C_{1'})

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -23.5 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.4, -157.7 and -162.4 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₂₂F₅NPS₂ [M+H]⁺ : 526.0851; found 526.0862

2-((2-(mesityl(methyl)phosphaneyl)ethyl)thio)benzo[d]thiazole 261



Prepared from 1-mesityl-1-methylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **83** (0.024 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) and 2-mercaptobenzothiazol (0.012 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 50°C in CDCl₃ (1 mL). Reaction time: 4h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 90: EtAc 10 %) as a colorless oil (23 mg, 91%).

IR (neat) ν 2923, 1655, 1604, , 1502, 1466, 1121, 995, 962, 850, 765, 671 cm⁻¹

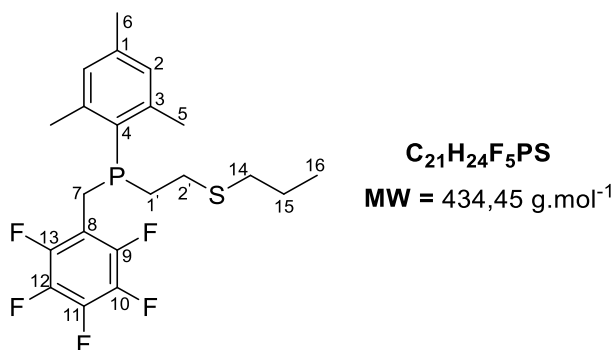
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.84 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H, H₁₃), 7.74 (d, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 1H, H₁₀), 7.41 (td, *J* = 8.0 and 1.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.29 (td, *J* = 8.0 and 1.1 Hz, 1H, H₁₂), 6.86 (s, 2H, H₂), 3.38 (m, 2H, H_{2'}), 2.56 (s, 6H, H₅), 2.6 – 2.32 (m, 2H, H_{1'}), 2.26 (s, 3H, H₆), 1.54 (d, ¹J_{H-P} = 4.9 Hz, 3H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 166.6 (Cq, C₈), 153.3 (Cq, C₁₄), 144.5 (d, ²J_{C-P} = 14.8 Hz, 2 Cq, C₃), 139.3 (Cq, C₁), 135.3 (Cq, C₉), 129.9 (d, ³J_{C-P} = 3.9 Hz, 2 CH, C₂), 129.9 (d, ¹J_{C-P} = 20.9 Hz, Cq, C₄), 126.0 (CH, C₁₂), 124.1 (CH, C₁₁), 121.5 (CH, C₁₀), 120.9 (CH, C₁₃), 31.7 (d, ¹J_{C-P} = 31.1 Hz, CH₂, C_{1'}), 28.3 (d, ²J_{C-P} = 18.3 Hz, CH₂, C_{2'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 19.3 Hz, 2 CH₃, C₅), 20.9 (CH₃, C₆), 10.8 (d, ¹J_{C-P} = 15.4 Hz, CH₃, C₇).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -43.2 ppm

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₃NPS₂ 360.1009, found : 360.1072

mesityl((perfluorophenyl)methyl)(2-(propylthio)ethyl)phosphane 263



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **174** (0.030 g, 0.06 mmol, 1.0 eq) and propanethiol (0.005 mL, 0.06 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (0.8 mL). Reaction time: 40h. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) as a colorless oil (11 mg, 41%).

R_f 0.37 (Cyclohexane)

IR (neat) ν 2961, 1655, 1604, 1518, 1501, 1455, 1121, 963, 850, 698 cm⁻¹

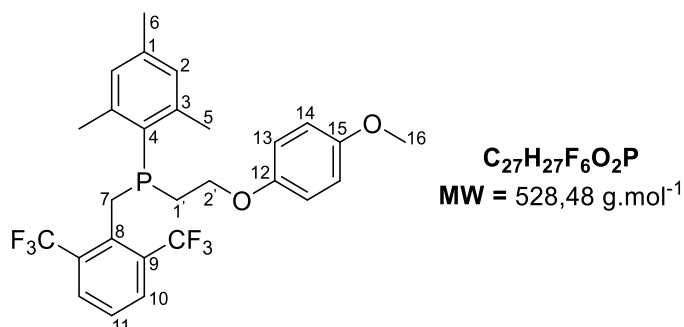
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.87 (s, 2H, H₂), 3.30 (m, 2H, H₇), 2.60 – 2.34 (m, 10H, H₅ + H_{2'} + H₁₄), 2.31 – 2.11 (m, 5H, H₆ + H_{1'}), 1.53 (m, 2H, H₁₅), 0.94 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 3H, H₁₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 146.3 (m, Cq, C₁₀), 144.6 (d, ²J_{C-P} = 15.7 Hz, 2 Cq, C₃), 143.1 (m, Cq, C₁₂), 140.0 (Cq, C₁), 139.0 (m, Cq, C₉), 137.6 (m, Cq, C₁₃), 135.5 (m, Cq, C₁₁), 130.0 (d, ³J_{C-P} = 4.1 Hz, 2 CH, C₂), 128.1 (d, ¹J_{C-P} = 23.9 Hz, Cq, C₄), 113.6 (m, Cq, C₈), 34.2 (CH₂, C₁₄), 29.8 (d, ²J_{C-P} = 29.9 Hz, CH₂, C_{2'}), 27.5 (d, ¹J_{C-P} = 18.0 Hz, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.7 Hz, 2 CH₃, C₅), 22.8 (CH₂, C₁₅), 21.0 (CH₃, C₆), 20.7 (d, ¹J_{C-P} = 24.2 Hz, CH₂, C_{1'}), 13.4 (CH₃, C₁₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -22.9 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -142.5, -158.0 and -162.5 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₂₅F₅PS [M + H]⁺: 435.1334; found : 435.1331

(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)(2-(4-methoxyphenoxy)ethyl)phosphane 281

Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.064 g, 0.115 mmol, 1.0 eq) and 4-methoxyphenol (0.014 g, 0.115 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (1.6 mL). Reaction time: 72h. The title product was then isolated after concentration without purification as a colorless oil. (15 mg, 25%).

R_f 0.82 (Cyclohexane 9 : 1 EtOAc)

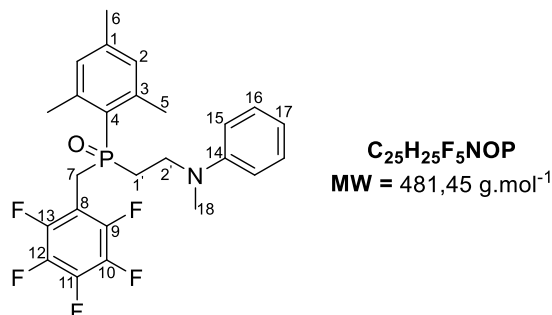
IR (neat) ν 2925, 1603, 1507, 1454, 1336, 1228, 1123, 1091, 824, 764, 674 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.85 (d, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 2H, H₁₀), 7.42 (t, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.89 (s, 2H, H₂), 6.78 – 6.54 (m, 4H, H₁₃ + H₁₄), 3.97 – 3.53 (m, 7H, H₁₆ + H₇ + H_{2'}), 2.73 – 2.4 (m, 8H, H₅ + H_{1'}), 2.28 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 153.7 (Cq, C₁₅), 152.7 (Cq, C₁₂), 143.6 (d, ²J_{C-P} = 15.9 Hz, 2 Cq, C₃), 140.4 (d, ²J_{C-P} = 21.5 Hz, C₈), 139.3 (d, ⁴J_{C-P} = 1.5 Hz, Cq, C₁), 130.3 (m, 2 Cq, C₉), 130.2 (m, 2 CH, C₁₀), 129.7 (d, ³J_{C-P} = 4.3 Hz, 2 CH, C₂), 129.1 (d, ¹J_{C-P} = 24.2 Hz, Cq, C₄), 126.2 (d, ⁵J_{C-P} = 3.0 Hz, CH, C₁₁), 123.9 (q, ¹J_{C-F} = 274.5 Hz, 2 CF₃), 115.4 (2 CH, C₁₃), 114.5 (2 CH, C₁₄), 66.8 (d, ²J_{C-P} = 33.8 Hz, CH₂, C_{2'}), 55.7 (CH₃, C₁₆), 28.7 (d, ¹J_{C-P} = 18.0 Hz, CH₂, C₇), 28.2 (d, ¹J_{C-P} = 23.9 Hz, CH₂, C_{1'}), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 18.0 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -22.0 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -58.3 ppm

mesityl(2-(methyl(phenyl)amino)ethyl)((perfluorophenyl)methyl)phosphine oxide 287

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate (0.036 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) and N-methylaniline (0.008 mL, 0.07 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (0.9 mL). Reaction time: 12h. The resulting crude was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then H₂O₂ (30 % in H₂O, 0.070 mL) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then saturated Na₂S₂O₄ (1 mL) was added to quench the reaction. After decantation, the aqueous phase was extracted with EtAc (2x1 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 80: EtAc 20 %) as a colorless oil (10 mg, 30%).

IR (neat) ν

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) 7.19 (m, 2H, H₁₆), 6.91 (d, ⁴J_{H-P} = 3.6 Hz, 2H, H₂), 6.71 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, H₁₇), 6.59 (d, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, H₁₅), 3.80 – 3.40 (m, 4H, H₇ + H₂), 2.84 (s, 3H, H₁₈), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.51 – 2.33 (m, 2H, H₁), 2.31 (s, 3H, H₆)

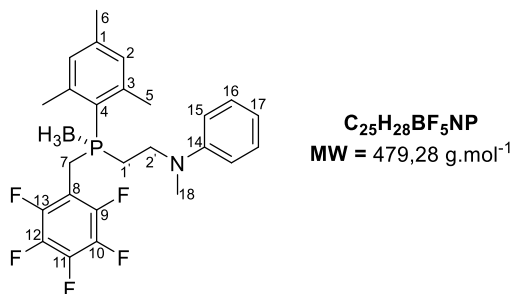
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.3 (Cq, C₁₄), 146.4 (m, Cq, C₁₀), 143.1 (m, Cq, C₁₂), 142.5 (d, ²J_{C-P} = 10.7 Hz, 2 Cq, C₃), 142.2 (d, ⁴J_{C-P} = 2.7 Hz, Cq, C₁), 139.1 (m, Cq, C₉), 137.7 (m, Cq, C₁₃), 135.8 (m, Cq, C₁₁), 131.6 (d, ³J_{C-P} = 11.5 Hz, 2 CH, C₂), 129.4 (2 CH, C₁₆), 124.4 (d, ¹J_{C-P} = 91.3 Hz, Cq, C₄) 117.0 (CH, C₁₇), 113.5 (m, Cq, C₈), 112.8 (2 CH, C₁₅), 46.3 (CH₂, C₂), 38.2 (CH₃, C₁₈), 29.5 (d, ¹J_{C-P} = 63.5 Hz, CH₂, C₇), 28.1 (d, ¹J_{C-P} = 57.6 Hz, CH₂, C₁), 23.5 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.13 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 38.2 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -140.5, -155.6 and -161.9 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₂₆F₅NOP [M + H]⁺ : 482.1672, found 482.1687

288



Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate (0.035 g, 0.069 mmol, 1.0 eq) and N-methylaniline (0.007 mL, 0.069 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at room temperature in CDCl₃ (0.9 mL). Reaction time: 12h. The resulting crude was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using cyclohexane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then BH₃.THF (1.0 M in THF, 0.069 mL, 0.069 mmol, 1.0 eq) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 90: EtAc 10 %) as a colorless oil. Yield: 32 % (11 mg).

R_f 0.14 (Cyclohexane 9 :1 DCM)

IR (neat) ν 2920, 2324, 1659, 1598, 1518, 1504, 1124, 965, 754, 695 cm⁻¹

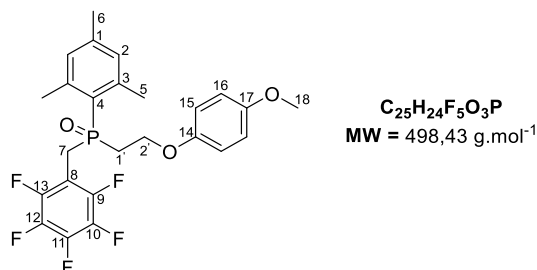
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.20 (t, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₆), 6.95 (d, ⁴J_{H-P} = 3.0 Hz, 2H, H₂), 6.71 (t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, 1H, H₁₇), 6.58 (d, ³J_{H-H} = 8.9 Hz, 2H, H₁₅), 3.80 – 3.17 (m, 4H, H_{2'} + H₇), 2.83 (s, 3H, H₁₈), 2.74 (m, 1H, H_{1'}), 2.60 (s, 6H, H₅), 2.32 (s, 3H, H₆), 2.15 (m, 1H, H_{1'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 148.1 (Cq, C₁₄), 146.9 (m, Cq, C₁₀), 144.4 (d, ²J_{C-P} = 9.6 Hz, 2 Cq, C₃), 143.6 (m, Cq, C₁₂), 142.2 (Cq, C₁), 141.8 (m, Cq, C₉), 139.1 (m, Cq, C₁₃), 135.7 (m, Cq, C₁₁), 131.5 (d, ³J_{C-P} = 8.6 Hz, 2 CH, C₂), 129.3 (2 CH, C₁₆), 119.5 (d, ¹J_{C-P} = 42.2 Hz, Cq, C₄), 116.9 (CH, C₁₇), 112.6 (2 CH, C₁₅), 108.5 (m, Cq, C₈), 47.6 (d, ²J_{C-P} = 5.0 Hz, CH₂, C_{2'}), 38.1 (CH₃, C₁₈), 25.2 (d, ¹J_{C-P} = 31.8 Hz, CH₂, C₇), 24.1 (d, ³J_{C-P} = 4.4 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.7 (d, ¹J_{C-P} = 31.9 Hz, CH₂, C_{1'}), 21.0 (CH₃, C₆).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 12.76 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -139.6, -155.3 and -162.1 ppm

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₂₉BF₅NP [M + H]⁺ : 480.2050, found : 480.2074

mesityl(2-(4-methoxyphenoxy)ethyl)((perfluorophenyl)methyl)phosphine oxide

Prepared from 1-mesityl-1-((perfluorophenyl)methyl)phosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate (0.045 g, 0.089 mmol, 1.0 eq) and 4-methoxyphenol (0.011 g, 0.089 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (0.9 mL). Reaction time: 72h. The resulting crude was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then H₂O₂ (30 % in H₂O, 0.1 mL) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then saturated Na₂S₂O₄ (1 mL) was added to quench the reaction. After decantation, the aqueous phase was extracted with EtAc (2x2 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 70: EtAc 30 %) as a colorless oil (16 mg, 38%).

Rf 0.15 (Cyclohexane 70 : 30 EtAc)

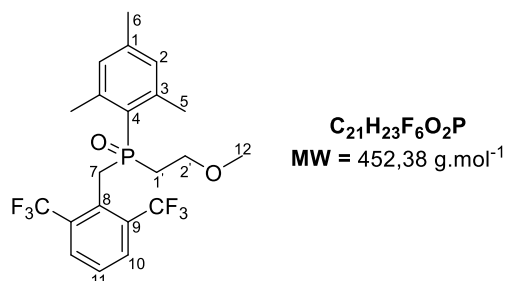
IR (neat) ν 2930, 1606, 1503, 1229, 1122, 1037, 966, 825, 728 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 6.90 (d, ⁴J_{H-P} = 3.7 Hz, 2H, H₂), 6.75 (m, 2H, H₁₅ + H₁₆), 4.26 (m, 2H, H₇), 3.75 (s, 3H, H₁₈), 3.61 (m, 2H, H_{2'}), 2.67 (m, 2H, H_{1'}), 2.54 (s, 6H, H₅), 2.30 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 154.2 (Cq, C₁₇), 152.2 (Cq, C₁₄), 146.9 (m, Cq, C₁₀), 143.6 (m, Cq, C₁₂), 142.2 (d, ²J_{C-P} = 10.8 Hz, C₃), 142.0 (d, ⁴J_{C-P} = 2.9 Hz, C₁), 139.0 (m, Cq, C₉), 137.6 (m, Cq, C₁₃), 135.9 (m, Cq, C₁₁), 131.4 (d, ³J_{C-P} = 11.7 Hz, C₂), 124.6 (d, ¹J_{C-P} = 93.2 Hz, C₄), 115.7 (Cq, C₁₅), 114.6 (Cq, C₁₆), 113.7 (m, Cq, C₈), 62.6 (d, ²J_{C-P} = 2.3 Hz, C_{2'}), 55.7 (C₁₈), 33.2 (d, ¹J_{C-P} = 66.6 Hz, C_{1'}), 28.1 (d, ¹J_{C-P} = 58.5 Hz, C₇), 23.4 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (d, ⁵J_{C-P} = 1.4 Hz, CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 37.1 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) -140.5, -155.6 and -161.9 ppm

(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)(2-methoxyethyl)phosphine oxide 290

Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.090 g, 0.162 mmol, 1.0 eq) and methanol (0.007 mL, 0.162 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (2.2 mL). Reaction time: 40h (conversion 56%). The mixture was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then H₂O₂ (30 % in H₂O, 0.170 mL) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then saturated Na₂S₂O₄ (3 mL) was added to quench the reaction. After decantation, the aqueous phase was extracted with EtAc (2x3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 60: EtAc 40 %) as a colorless oil (40 mg, 56%).

Rf 0.1 (Cyclohexane 90 : 10 EtAc)

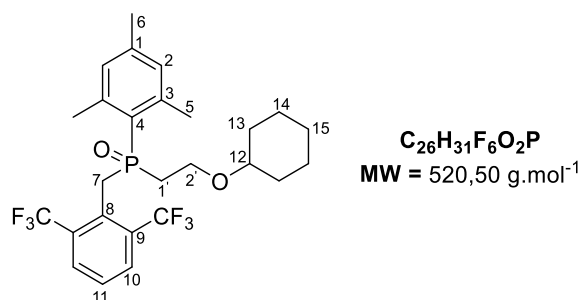
IR (neat) ν 2932, 1605, 1558, 1456, 1335, 1285, 1163, 1089, 851, 739, 673 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.87 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 7.47 (t, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.89 (d, ⁴J_{H-P} = 3.7 Hz, 2H, H₂), 3.96 (d, ²J_{H-P} = 12.2 Hz, 2H, H₇), 3.50 (m, 2H, H_{2'}), 3.18 (3H, H₁₂), 2.75 – 2.42 (m, 8H, H₅ + H_{1'}), 2.30 (3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 141.51 (d, ²J_{C-P} = 10.6 Hz, 2 Cq, C₃), 141.16 (d, ⁴J_{C-P} = 2.8 Hz, Cq, C₁), 131.6 (m, 2 Cq, C₉), 131.3 (m, Cq, C₈), 131.1 (d, ³J_{C-P} = 11.7 Hz, 2 CH, C₂), 130.1 (2 CH, C₁₀), 127.3 (d, ⁵J_{C-P} = 3.1 Hz, C₁₁), 127.0 (d, ¹J_{C-P} = 92.2 Hz, Cq, C₄), 123.9 (d, ¹J_{C-F} = 274.6 Hz, 2 CF₃), 66.6 (CH₂, C_{2'}), 58.4 (CH₃, C₁₂), 35.1 (d, ¹J_{C-P} = 57.9 Hz, CH₂, C₇), 34.8 (d, ¹J_{C-P} = 66.6 Hz, CH₂, C_{1'}), 22.9 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (d, ⁵J_{C-P} = 1.6 Hz, CH₃).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 37.1 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.2 ppm

(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(2-(cyclohexyloxy)ethyl)(mesityl)phosphine oxide 291

Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.097 g, 0.175 mmol, 1.0 eq) and cyclohexanol (0.014 g, 0.018 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (2.3 mL). Reaction time: 40h (conversion 66%). The resulting crude was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then H₂O₂ (30 % in H₂O, 0.170 mL) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then saturated Na₂S₂O₄ (3 mL) was added to quench the reaction. After decantation, the aqueous phase was extracted with EtAc (2x3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 60: EtAc 40 %) as a colorless oil (56 mg, 64%).

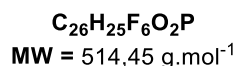
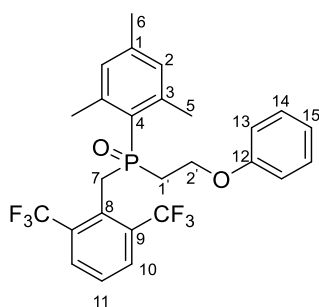
R_f 0.13 (Cyclohexane 90 : 10 EtAc)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.87 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 7.47 (t, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.88 (d, ⁴J_{H-P} = 3.6 Hz, 2H, H₂), 3.96 (d, ²J_{H-P} = 12.2 Hz, 2H, H₇), 3.58 (m, 2H, H₂), 3.06 (m, 1H, H₁₂), 2.72 – 2.39 (m, 2H, H₁), 2.51 (s, 6H, H₅), 2.29 (s, 3H, H₆), 1.83 – 1.36 (m, 6H, H₁₃ + H₁₅), 1.21 – 0.97 (m, 4H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 141.5 (d, ²J_{C-P} = 10.7 Hz, 2 Cq, C₃), 140.9 (d, ⁴J_{C-P} = 2.8 Hz, Cq, C₁), 131.6 (m, 2 Cq, C₉), 131.2 (m, Cq, C₈), 130.9 (d, ³J_{C-P} = 11.6 Hz, 2 CH, C₂), 130.1 (2 CH, C₁₀), 127.2 (d, ¹J_{C-P} = 91.9 Hz, Cq, C₄), 127.1 (d, ⁵J_{C-P} = 3.2 Hz, CH, C₁₁), 123.8 (d, ¹J_{C-F} = 273.9 Hz, 2 CF₃), 77.6 (CH, C₁₂), 61.7 (CH₂, C₂), 35.5 (d, ¹J_{C-P} = 66.4 Hz, C₇), 35.1 (d, ¹J_{C-P} = 57.4 Hz, C₁), 32.0 (d, ⁵J_{C-P} = 2.3 Hz, 2 CH₂, C₁₃), 25.8 (CH₂, C₁₅), 24.0 (2 CH₂, C₁₄), 23.0 (d, ³J_{C-P} = 3.2 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (d, ⁵J_{C-P} = 1.5 Hz, CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 37.5 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.0 ppm

(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)(2-phenoxyethyl)phosphine oxide 292

Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.087 g, 0.157 mmol, 1.0 eq) and phénol (0.015 g, 0.157 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (2 mL). Reaction time: 120h. The resulting crude was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then H₂O₂ (30 % in H₂O, 0.170 mL) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then saturated Na₂S₂O₄ (3 mL) was added to quench the reaction. After decantation, the aqueous phase was extracted with EtAc (2x3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 60: EtAc 40 %) as a colorless oil (42 mg, 52%).

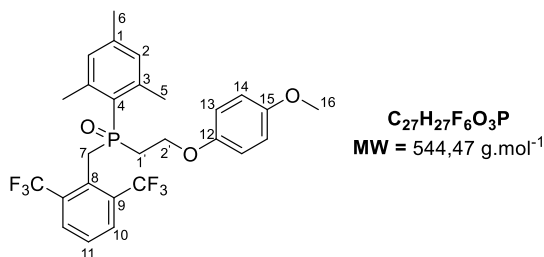
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.88 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 7.49 (t, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.18 (t, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 2H, H₁₄), 6.90 (d, ⁴J_{H-P} = 3.7 Hz, 2H, H₂), 6.87 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 1H, H₁₅), 6.67 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H, H₁₃), 4.34 – 3.95 (m, 4H, H₇ + H₂'), 2.73 (m, 2H, H₁₁), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.30 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 158.2 (Cq, C₁₂), 141.5 (d, ²J_{C-P} = 13.9 Hz, 2 Cq, C₃), 141.3 (d, ⁴J_{C-P} = 2.9 Hz, Cq, C₁), 131.3 (d, ³J_{C-P} = 11.7 Hz, 2 CH, C₂), 131.2 (m, 2 Cq, C₉), 130.9 (m, Cq, C₈), 130.3 (2 CH, C₁₀), 129.4 (2 CH, C₁₄), 127.4 (CH, C₁₁), 126.7 (d, ¹J_{C-P} = 90.2 Hz, Cq, C₁), 123.9 (q, ¹J_{C-F} = 275.1 Hz, 2 CF₃), 121.0 (CH, C₁₅), 114.5 (2 CH, C₁₃), 62.1 (CH₂, C₂'), 35.2 (d, ¹J_{C-P} = 58.3 Hz, CH₂, C₇), 34.2 (d, ¹J_{C-P} = 66.3 Hz, CH₂, C₁'), 23.1 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.1 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 36.86 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.1 ppm

(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)(mesityl)(2-(4-methoxyphenoxy)ethyl)phosphine oxide
293



Prepared from 1-(2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-mesitylphosphiran-1-ium trifluoromethanesulfonate **177** (0.098 g, 0.18 mmol, 1.0 eq) and 4-methoxyphenol (0.022 g, 0.18 mmol, 1.0 eq) following the general procedure at 80°C in CDCl₃ (2.4 mL). Reaction time: 72h. The resulting crude was filtered through a short pad of silica gel (+ 10% Et₃N) using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated (1 mL) and then H₂O₂ (30 % in H₂O, 0.18 mL) was added. The mixture was stirred for 0.5h at room temperature and then saturated Na₂S₂O₄ (1 mL) was added to quench the reaction. After decantation, the aqueous phase was extracted with EtAc (2x4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The title product was then isolated after purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane 70: EtAc 30 %) as a colorless oil (46 mg, 48%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 7.89 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H, H₁₀), 7.49 (t, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 1H, H₁₁), 6.90 (d, ⁴J_{H-P} = 3.8 Hz, 2H, H₂), 6.74 (d, ³J_{H-H} = 9.1 Hz, 2H, H₁₄), 6.62 (d, ³J_{H-H} = 9.1 Hz, 2H, H₁₃), 4.30 – 3.94 (m, 4H, H_{2'} + H₇), 3.72 (s, 3H, H₁₆), 2.72 (m, 2H, H_{1'}), 2.52 (s, 6H, H₅), 2.30 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 153.9 (Cq, C₁₅), 152.2 (Cq, C₁₂), 141.4 (d, ²J_{C-P} = 11.8 Hz, 2 Cq, C₃), 141.2 (d, ⁴J_{C-P} = 2.8 Hz, Cq, C₁), 131.4 (m, 2 Cq, C₉), 131.1 (d, ³J_{C-P} = 11.7 Hz, 2 CH, C₂), 130.2 (2 CH), 127.3 (d, ⁵J_{C-P} = 3.0 Hz, CH, C₁₁), 126.9 (d, ¹J_{C-P} = 92.5 Hz, Cq, C₁₄), 123.8 (d, ¹J_{C-F} = 274.4 Hz, 2 CF₃), 115.4 (2 CH, C₁₄), 114.5 (2 CH, C₁₃), 62.8 (CH₂, C_{2'}), 55.7 (CH₃, C₁₆), 35.1 (d, ¹J_{C-P} = 60.5 Hz, CH₂, C₇), 34.2 (d, ¹J_{C-P} = 67.6 Hz, CH₂, C₁), 23.0 (d, ³J_{C-P} = 3.1 Hz, 2 CH₃, C₅), 21.0 (CH₃, C₆)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 36.97 ppm

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 20°C) δ -58.1 ppm

Développements en chimie des ions phosphiraniums

Depuis quelques années, le laboratoire URCOM a entrepris d'étudier la synthèse, et surtout, la réactivité des ions phosphiranium, phosphoniums cycliques à trois chaînons, très peu documentés dans la littérature. Le laboratoire a développé une réaction d'ouverture C-centrée inédite de ces sels, par les dérivés d'aniline, permettant l'obtention de phosphines tertiaires β -aminées originales.

Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent dans cette démarche de découverte et de compréhension de ces composés originaux, notamment au travers de la synthèse de nouvelles structures originales de phosphiraniums et leur étude via la réaction d'ouverture C-centrée. Afin de continuer à développer cette transformation et accéder à de nouvelles phosphines tertiaires, la recherche de nouveaux partenaires nucléophiles a aussi été réalisée ce qui nous a permis de découvrir de nouvelles classes de nucléophiles pouvant ouvrir C-sélectivement ces phosphiraniums

Mots Clés : phosphiranes, sels de phosphiranium, β -aminophosphine, ouverture de cycle.

Developments in phosphiranium ions chemistry

For a few years, the URCOM laboratory initiated a study aiming at studying the synthesis and reactivity of phosphiranium ions, that are three-membered ring phosphoniums, barely known in the literature. The team developed a new C-centered ring-opening reaction of these salts with aniline derivatives, leading to originals β -amino tertiary phosphines.

The work described in this manuscript is the next logical steps to explore the chemistry of these original compounds, from discovery to understanding, especially through the synthesis of new original structures and their study through the new C-centered ring-opening reaction. To keep developing this transformation and to access to new tertiary phosphines, the search for new nucleophilic partners has been realized, which has enabled us to discover new classes of nucleophiles that can open C-selectively these phosphiraniums

Key Words: phosphiranes, phosphiranium salts, β -aminophosphine, ring-opening.