



Formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H sans métal de transition : aspects synthétiques et mécanistiques

Valentin Quint

► To cite this version:

Valentin Quint. Formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H sans métal de transition : aspects synthétiques et mécanistiques. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMC219 . tel-01661462

HAL Id: tel-01661462

<https://theses.hal.science/tel-01661462>

Submitted on 12 Dec 2017

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

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Chimie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Formation de Liaison C-P par Fonctionnalisation de Liaison C-H sans Métal de Transition : Aspects Synthétiques et Mécanistiques

Présentée et soutenue par
Valentin QUINT

Thèse soutenue publiquement le 25 août 2017
devant le jury composé de

Mme Muriel HISSLER	Professeur, Université de Rennes I	Rapporteur
M. François COUTY	Professeur, Université de Versailles-St Quentin en Yvelines	Rapporteur
Mme Laurence GRIMAUD	Directrice de recherche, CNRS, Ecole Normale Supérieure	Examineur
M. Abderrahmane AMGOUNE	Chargé de recherche, CNRS, Université Paul Sabatier, Toulouse	Examineur
M. Sami LAKHDAR	Chargé de recherche, CNRS, Université Caen Normandie	Examineur (Co-encadrant de thèse)
Mme GAUMONT Annie-Claude	Professeur, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Annie-Claude Gaumont,
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique (LCMT, UMR 6508)



THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Chimie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Formation de Liaison C-P par Fonctionnalisation de Liaison C-H sans Métal de Transition : Aspects Synthétiques et Mécanistiques

Présentée et soutenue par
Valentin QUINT

Thèse soutenue publiquement le 25 août 2017
devant le jury composé de

Mme Muriel HISSLER	Professeur, Université de Rennes I	Rapporteur
M. François COUTY	Professeur, Université de Versailles-St Quentin en Yvelines	Rapporteur
Mme Laurence GRIMAUD	Directrice de recherche, CNRS, Ecole Normale Supérieure	Examineur
M. Abderrahmane AMGOUNE	Chargé de recherche, CNRS, Université Paul Sabatier, Toulouse	Examineur
M. Sami LAKHDAR	Chargé de recherche, CNRS, Université Caen Normandie	Examineur (Co-encadrant de thèse)
Mme GAUMONT Annie-Claude	Professeur, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Annie-Claude Gaumont,
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique (LCMT, UMR 6508)



Remerciements

Tout d'abord, je voudrais te remercier Annie-Claude de m'avoir accueilli au LCMT au sein de son équipe. Je te remercie d'avoir accepté avec un grand enthousiasme la proposition d'être la directrice de thèse du jeune garçon inconnu qui débarquait de Paris et voulait s'installer au fond du Cotentin. Merci pour la gentillesse et l'efficacité dont tu as fait preuve dans le suivi de ce travail.

Ensuite, je voudrais te remercier Sami. Tu m'as fait confiance de bout en bout. Tu m'as toujours jugé sur mon travail en me laissant libre dans l'organisation de mon temps. Tu as su être à mon écoute pour orienter ce projet de recherche vers des domaines qui me correspondaient le plus. Grâce à toi, je suis venu chaque jour au laboratoire avec plaisir et envie. Pour tout ça, je te remercie du fond du cœur. J'espère sincèrement que cette aventure scientifique et humaine a été aussi enrichissante pour toi que pour moi et que j'ai pu te rendre, à leur mesure, la confiance et l'attention que tu m'as octroyées pendant ces trois années.

J'exprime ma gratitude au Pr. Muriel Hissler, Professeur à l'Université de Rennes I, au Prof. François Couty, Professeur à l'Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, au Dr. Laurence Grimaud, Directrice de recherche CNRS à l'Ecole Normale Supérieure et au Dr. Abderrahmane Amgoune, Chargé de recherche CNRS à l'Université Paul Sabatier d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail. J'espère qu'ils auront autant de plaisir à lire ce compte-rendu que j'en ai eu à le faire.

Je tiens à remercier le Dr. Fabrice Morlet-Savary et le Pr. Jacques Lalevée de l'IS2M de Mulhouse pour leur collaboration qui nous a aidée pour la compréhension de la réactivité radicalaire organophotocatalytique via la caractérisation d'intermédiaires radicalaires.

Je voudrais maintenant remercier l'ensemble de l'équipe dans laquelle j'ai travaillé. Merci à Jonathan avec qui j'ai passé ces trois années de thèse. Ça a été un vrai plaisir qu'on fasse notre thèse en même temps. J'ai notamment beaucoup apprécié l'énergie, l'enthousiasme, la générosité que tu mettais dans ton travail. C'était très agréable d'avoir à côté de soi quelqu'un d'aussi curieux scientifiquement, et avec qui on pouvait échanger dans la plus grande simplicité et en toute honnêteté. On a su créer une certaine complicité, qui je l'espère, durera encore de longues années.

Je voudrais remercier Giovanni. Ton exemple et les discussions qu'on a pu avoir m'ont beaucoup aidé, notamment pour retrouver de la sérénité quand j'en manquais. Tu as toujours su être à mon écoute et pour ça je t'en remercie du fond du cœur.

J'ai une pensée particulière pour Hashim, le grand sage du laboratoire. Ta bonne humeur permanente est très précieuse. J'ai beaucoup aimé toutes les discussions que l'on a eues ensemble, qu'elles soient religieuses ou footballistiques. J'espère que l'on restera en contact et que tu viendras voir nos petits caprins et bientôt ovins du Cotentin.

Je voudrais remercier les autres membres permanents de l'équipe : Stéphane et Vincent pour leurs remarques sulfurantes et sulfureuses, Jeff pour les discussions variées du laboratoire, la musique classique dont tu as du mal à décrocher et les clichés R-X, Jocelyne pour l'almanach de la Manche, Elodie pour son enthousiasme. Ensuite je voudrais remercier les autres membres contractuels de l'équipe : Ludovik pour les discussions ariégeoises, David pour sa gentillesse, Thomas, Hamid, Alain pour sa barbe, Frédérique, Thomas et William.

Je voudrais remercier Gary, stagiaire M2, qui m'a aidé pendant quelques mois à la fin de la première année. J'espère que tu sauras trouver une voie stable dans laquelle tu t'épanouiras. Je voudrais remercier Corentin et Victor, stagiaires L3, qui ont mis beaucoup d'enthousiasme dans leur travail. J'espère avoir été suffisamment à votre écoute et avoir su vous transmettre l'envie de continuer dans cette voie. En tout cas, vous avoir tous les trois encadrés a été un réel plaisir pour moi.

Je voudrais maintenant remercier le reste des membres du LCMT. Je commencerai par Marie-Cécile qui est d'une aide très précieuse pour toute la gestion administrative faite avec une efficacité remarquable. Merci à Babeth, Jeannine, Catherine et Catherine. Merci à Lylie pour sa présence égayée quotidienne. Merci à Karine pour sa simplicité et son efficacité pour la détermination de masse. Merci à Rémi, pour les analyses RMN mais surtout pour les discussions, les instants rigolades, ton amour partagé de la grande Céline, nos envolées lyriques et tout le reste. Merci également à Guillaume, Hussein et Baptiste pour le temps et l'attention qu'ils m'ont consacrés.

J'ai une pensée particulière pour Aurélien et sa fougue rieuse, Eléonore l'erreur de casting des Rouden, Margaux pour sa générosité, Sylvain qui a été mon référent extérieur pendant ses trois années thèse, Jean-Luc, Sébastien, Alexis, Manu pour ses clins d'œil pas toujours bien appropriés, Romain pour sa joie de vivre et sa simplicité à toute épreuve., Thierry, Nathalie pour son aide dans les enseignements, Pierre-François notre Saint-Ours de Loches, Honoré, Mélodie pour son enthousiasme, Ronan, Ronan, Isabelle, Nhan. Je voudrais remercier chaleureusement Cyril avec qui j'ai fait pendant 3 années des TP dans une excellente ambiance. Que ce soit pour l'organisation ou la bonne humeur, tu as été très précieux, toujours prêt à rendre service. Au laboratoire aussi, ton enthousiasme simple et non calculé m'a fait un grand bien. J'ai beaucoup rigolé avec toi (« C'est vendredi, tout est permis »).

J'espère que tu auras l'énergie de rester encore de longues années cette merveilleuse personne avec la main sur le cœur. Je remercie aussi les autres membres du LCMT.

Maintenant, je voudrais remercier les personnes extérieures au laboratoire qui ont permis que ces trois années de thèse soient un moment agréable. Je commencerai par Bernard. Je te remercie pour tout le soutien logistique que tu nous as procuré mais surtout pour tout le soutien moral que tu nous as apporté. Tu nous as notamment ouvert les portes de ta maison pendant une année à temps complet pour nous laisser le temps de nous installer chez nous dans des conditions agréables. Je ne connais pas grand monde qui se fait emboutir sa voiture (sans oublier les batteries vidées sur le parking, les trains ratés,...) et qui est prêt à continuer l'aventure avec enthousiasme. Partager une partie des trajets avec toi a rendu plus facile ces quelques années. Les discussions qu'on a eues ensemble m'ont permis de m'affirmer. Pour tout ça et bien d'autres choses (comme les repas du dimanche midi entre autres), je te remercie chaleureusement.

Je te remercie aussi Marie-Lise pour toute l'aide et le soutien que tu nous témoignes. Avoir des gens sages avec un grand cœur comme toi à nos côtés m'aide beaucoup à avoir l'énergie et la foi de faire les choses les plus cohérentes plutôt que les choses les plus simples. Merci pour toute la générosité que tu apportes notamment à nos enfants.

Merci à Louis qui est un élément essentiel à l'équilibre de tout cet ensemble. J'ai un grand plaisir à partager des moments de vie et de sport avec toi. Merci aussi pour toute l'attention, la patience et l'amour que tu portes à ton neveu et à ta nièce.

Merci à Jean-Louis et Liisa qui nous ont, eux aussi, très souvent ouvert les portes de leur maison pour nous faciliter la vie, mais surtout pour partager un moment convivial toujours apprécié. Je suis très honoré d'avoir fait perdurer l'histoire de Jean-Louis au LCMT.

Je voudrais remercier l'ensemble de nos amis qui sont venus si souvent chez nous tout au long de ces trois années pour nous apporter leur joie de vie, partager des moments à nos côtés et nous aider dans nos travaux. Je pense tout d'abord à Baptiste et Julie et leur énergie, générosité et simplicité sans failles. C'est un vrai bonheur et soulagement que de vous savoir à nos côtés. Je pense aussi à Jérémy et Alexandra, à Samuel et Julie, à Amélie, à Félix, à Raphaël et Tiffany, à Rémi, à Camille, à la famille Querelou, à Marie, à Chrysostome, à Schraß. Merci pour votre soutien de quelque sorte qu'il soit. Tout est plus simple et a plus de sens grâce à vous.

Je voudrais maintenant remercier le reste de ma famille. Tout d'abord, je voudrais remercier Alexandre et Pauline. Vous avez été très présents et m'avez beaucoup apporté dans les premières

années de ma vie. J'espère que l'on saura continuer à partager des moments simples et agréables de convivialité.

Je voudrais remercier mes parents pour tout le soutien et l'amour qu'ils m'ont apportés durant ces trois années et les années précédentes. C'est grâce à vous que je suis une personne libre, épanouie, et prête à se construire dans la cohérence vis-à-vis de ce que vous m'avez transmis plutôt que la simplicité.

Je voudrais remercier mes grand-mères pour tout l'amour qu'elles ont porté à leur petit-fils. Chacune à leur façon, elles sont un exemple de générosité sans faille et me donne la force de réfléchir au quotidien. Je remercie aussi le reste de ma famille pour tout ce qu'ils ont pu m'apporter. J'ai une pensée particulière pour Olivier qui est souvent venu nous aider durant ces trois années.

Enfin, je voudrais remercier mes deux enfants, leur dire mon immense joie de partager ma vie à leur côté. L'enthousiasme que vous avez apporté ces dernières années a été essentiel pour notre équilibre.

Pour finir, je voudrais remercier ma femme, lui dire à quel point elle est un merveilleux partenaire de vie. Je suis admiratif de la force et de l'énergie qu'elle a pour nous mener vers une vie équilibrée, où l'on se sent profondément mieux. J'espère pouvoir être dans le futur encore plus à tes côtés pour que tu puisses, à ton tour, te laisser guider.

Sommaire

Sommaire.....	11
Liste des abréviations.....	21
Chapitre 1 : La formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H.....	25
I. Les méthodes de synthèse de liaison C-P.....	30
A. Substitution utilisant un phosphore électrophile.....	30
B. Substitution utilisant un phosphore nucléophile.....	31
C. Hydrophosphination.....	31
D. Couplages organométalliques.....	31
II. La synthèse de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H.....	32
A. Couplage oxydant par mécanisme ionique.....	32
1. Couplage nécessitant la complexation par un métal de transition.....	32
i. Formation d'une liaison Csp^2-P	32
ii. Formation d'une liaison $Csp-P$	37
2. Couplage sans complexation par un métal de transition.....	39
B. Couplage oxydant par mécanisme radicalaire.....	42
Chapitre 2 : Phosphorylation régiosélective de pyridines activées par un acide de Lewis, via la fonctionnalisation d'une liaison C-H	55
I. Les pyridines phosphorylées.....	57

A. Intérêt des molécules.....	57
B. Méthode de formation de liaison <i>C-P</i> sur un noyau pyridine.....	59
C. Méthode de formation de liaison <i>C-P</i> sur un noyau pyridinique par fonctionnalisation de liaison <i>C-H</i>	60
D. Fonctionnalisation de liaison <i>C-H</i> passant par un mécanisme de type Addition-Oxydation.....	62
1. Présentation.....	62
2. Fonctionnalisation de pyridines.....	65
i. Activation de la pyridine passant par une liaison covalent.....	65
ii. Activation électrophile par complexation avec un acide de Lewis.....	66
E. Les anions d'oxyde de phosphine secondaire.....	69
1. Les oxydes de phosphine secondaire.....	70
2. Réactivité des anions d'oxyde de phosphine secondaire.....	71
II. Développement d'une méthode de phosphorylation régiosélective de pyridines par fonctionnalisation de liaison <i>C-H</i> via une activation par un acide de Lewis.....	74
A. Présentation des précurseurs.....	74
1. Les dérivés de la pyridine.....	74
2. Les dérivés phosphorés.....	75
B. Optimisation des conditions opératoires.	76
1. Influence de l'acide de Lewis.....	77
2. Influence de la base.....	79
3. Influence de l'oxydant.....	81
4. Influence de la température de mélange.....	84
5. Influence du temps de mélange.....	86
6. Influence du solvant.....	87
7. Proportion des réactifs.....	88

C. Extension de la méthodologie.....	90
1. Réactivité des pyridines.....	90
i. Pyridines fonctionnalisées en position -3.....	90
ii. Pyridines fonctionnalisées en position -2.....	95
iii. Pyridines fonctionnalisées en position -4.....	98
iv. Dérivés polycycliques de la pyridine.....	103
2. Réactivité des nucléophiles phosphorés.....	105
i. Oxydes de phosphine secondaire biarylique.....	105
ii. Autres oxydes de phosphine secondaire.....	108
iii. Interprétation de la régiosélectivité observée.....	110
iv. Autres composés phosphorés.....	113
III. Etude mécanistique autour de la phosphorylation régiosélective de pyridines par fonctionnalisation de liaison C-H.....	118
A. Caractérisation par RMN de l'intermédiaire de Meisenheimer.....	118
B. Etude cinétique sur la détermination de l'électrophilie du complexe pyridine-BF ₃	121
IV. Conclusion et perspectives.....	122
 Chapitre 3 : Synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole par organophotocatalyse.....	 125
I. Les oxydes de benzo[b]phosphole.....	127
A. Des molécules aux propriétés photophysiques intéressantes.....	127
1. Les matériaux organophosphorés.....	127
2. Les dérivés des oxydes de phosphole.....	128
3. Application des oxydes de benzo[b]phosphole.....	132
i. Matériaux fluorescents.....	132

ii. Sondes de fluorescence.....	134
iii. Application en catalyse : précurseur de benzo[<i>b</i>]phosphole.....	137
B. Synthèses existantes d'oxyde de benzo[<i>b</i>]phosphole.....	138
1. Synthèse à partir de réactifs préfonctionnalisés.....	139
2. Synthèse par fonctionnalisation d'une liaison <i>C-H</i>	141
C. Design de la méthodologie employée.....	148
II. La génération de radicaux phosphinoyles par organophotocatalyse.....	150
A. Présentation de l'organophotocatalyse.....	150
1. Principe de la photocatalyse.....	150
i. La catalyse par quench oxydant.....	153
ii. La catalyse par quench réducteur.....	155
2. L'organophotocatalyse.....	158
i. Les organophotocatalyseurs.....	158
ii. L'Eosin Y.....	160
B. Réactions photocatalytiques impliquant un atome de phosphore ayant un bilan rédox nul.....	162
C. Réactions photocatalytiques impliquant un atome de phosphore ayant un bilan rédox positif.....	164
D. Design de la méthodologie employée.....	166
E. Choix des couples organophotocatalyseur/oxydant.....	168
1. Présentation des oxydants.....	168
i. Les diaryliodoniums.....	169
ii. Les triarylsulfoniums.....	170
iii. Les <i>N</i> -alkoxypyridiniums.....	172
2. Comparaison des propriétés d'oxydoréduction des oxydants et des organophotocatalyseurs.....	174

3. Energie de liaison.....	176
III. Développement d'une synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole par organophotocatalyse.....	177
A. Présentation des précurseurs.....	177
1. Les dérivés phosphorés.....	178
i. Les oxydes de phosphine secondaire.....	178
ii. Autres composés phosphorés.....	178
2. Les alcynes.....	179
3. Les oxydants organiques.....	180
4. Les sources de lumière.....	181
B. Optimisation des conditions expérimentales.....	182
1. Influence du photocatalyseur et des oxydants.....	183
2. Influence de la base.....	186
3. Influence du solvant.....	187
4. Suivi cinétique de la réaction.....	189
5. Proportion des réactifs.....	190
C. Extension de la méthodologie.....	191
1. Influence des dérivés phosphorés.....	191
i. Réactivité des dérivés phosphorés sans substitution sur les cycles aromatiques.....	191
ii. Réactivité des dérivés phosphorés possédant une substitution sur les cycles aromatiques.....	194
2. Influence des alcynes.....	199
i. Réactivité des alcynes symétriques.....	200
ii. Réactivité des alcynes dissymétriques.....	202
iii. Réactivité des alcynes hétérosubstitués.....	207

iv. Réactivité des alcynes vrais.....	213
v. Réactivité des dialcynes symétriques.....	214
IV. Etude mécanistique de la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole par organophotocatalyse.....	216
A. Caractérisation de radicaux intermédiaires par RPE.....	216
1. Caractérisation du radical éthoxy.....	216
2. Caractérisation du radical phosphinoyle.....	218
B. Mise en évidence d'un complexe à transfert de charge intermédiaire.....	219
1. Exemples de complexe à transfert de charge impliquant des dérivés du xanthène et des pyridiniums.....	219
2. Caractérisation du complexe à transfert de charge Eosin Y/N-éthoxy-2-méthylpyridinium.....	221
i. Par spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	221
ii. Par spectroscopie de fluorescence.....	222
iii. Par électrochimie.....	223
iv. Par résolution d'une structure cristallographique.....	224
v. Par spectroscopie RMN.....	225
C. Autres études photophysiques.....	226
1. Détermination du rendement quantique de la réaction.....	226
i. Présentation du rendement quantique d'une réaction photochimique.....	226
ii. Détermination du rendement quantique de la formation organophotocatalysée d'oxydes de benzo[b]phosphole.....	227
2. Détermination de la constante de quenching de fluorescence.....	229
3. Photolyse.....	230
4. Etude des propriétés d'absorption UV-Visible.....	231
D. Mécanisme proposé de la réaction.....	233

V. Conclusion et perspectives.....	234
---	------------

Chapitre 4 : Formation de liaison C-P par activation photochimique d'un complexe à transfert de charge.....237

I. Comment peut-on utiliser les complexes à transfert de charge pour activer des liaisons C-H et créer des liaisons C-P ?.....239

A. Présentation des complexes à transfert de charge.....	239
B. Utilisation des complexes à transfert de charge en synthèse organique pour former des liaisons covalentes.....	241
C. Applications des complexes à transfert de charge dans la fonctionnalisation de liaison C-H.....	245
D. Comment utiliser les complexes à transfert de charge pour activer des liaisons C-H et former des liaisons C-P ?.....	248

II. Phosphorylation d'alkylaniline par fonctionnalisation de liaisons C-H via la photoexcitation de complexes à transfert de charge.....251

A. Les alkylanilines phosphorylées.....	251
1. Intérêt des molécules.....	252
2. Synthèse des oxydes de phosphine α -aminés.....	254
3. Approche développée pour cette étude.....	257
B. Développement d'une méthode de phosphorylation d'alkylaniline photoinduite par fonctionnalisation d'une liaison C-H.....	258
1. Présentation des substrats.....	258
i. Les anilines.....	258
ii. Les nucléophiles phosphorés.....	259
2. Optimisation des conditions expérimentales.....	260
i. Influence de l'oxydant.....	260

ii. Influence de la base.....	262
iii. Influence du solvant.....	262
iv. Influence de la source de lumière.....	263
v. Influence de la proportion en réactifs.....	265
vi. Suivi cinétique du mélange réactionnel.....	266
3. Extension de la méthodologie.....	267
i. Influence des dérivés phosphorés.....	267
ii. Influence des anilines.....	269
a. Anilines diméthylées.....	270
b. Autres <i>N</i> -alkylanilines.....	272
c. Anilines possédant une liaison <i>N-H</i>	276
d. Triarylamines.....	277
C. Etude mécanistique de la réaction de phosphorylation des alkylanilines.....	281
1. Mise en évidence du complexe à transfert de charge.....	281
i. Etude par spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	282
a. Mise en évidence de l'existence d'un complexe à transfert de charge.....	282
b. Détermination de la stoechiométrie du complexe.....	283
c. Détermination de la constante d'association du complexe.....	284
ii. Etude par voltampérométrie cyclique.....	286
iii. Etude par spectroscopie RMN.....	287
iv. Détermination du complexe à transfert de charge responsable de la réactivité photoinduite.....	288
2. Caractérisation d'intermédiaires réactionnels.....	289
i. Caractérisation à partir de la (<i>N,N</i>)-diméthylaniline.....	289
ii. Caractérisation à partir de la <i>N</i> -phényltétrahydroisoquinoline.....	293

3. Rendement quantique de la réaction.....	294
4. Irradiation fractionnée du milieu réactionnel.....	295
5. Proposition du mécanisme.....	296
D. Conclusion et perspectives.....	296
III. Perspectives pour l'utilisation des complexes à transfert de charge.....	297
Conclusion Générale.....	303
Experimental section.....	309

Liste des abbréviations

Ac	Acétyle	<i>J</i>	Constante de Couplage
AIBN	Azobis(isobutyronitrile)	LED	Light Emitting Diode
AL	Acide de Lewis	M	Mol/L
Alk	Alkyle	Me	Méthyle
An	Aniline	MB	Bleu de Méthylène
Ar	Aryle	MeCN	Acetonitrile
BDE	Bond Dissociation Energy	Men	Menthyle
BINAP	2-2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle	Mes	Mésityle
BL	Base de Lewis	Mes-Acr	9-mesityl-10-methylacridinium
Bn	Benzyle	MTBE	Méthyle- <i>Tert</i> butyle-éther
bpy	2,2'-bipyridine	N	Paramètre de nucléophilie
BQ	Benzoquinone	NEP	<i>N</i> -éthoxy-2-méthylpyridinium
Bu	Butyle	Nu	Nucléophile
BV	Orbitale la plus basse vacante	OLED	Organic Light-Emitting Diode
°C	Degré Celcius	OPS	Oxyde de Phosphine Secondaire
cal	Calorie	PBN	α -phenyl- <i>N-tert</i> -butylnitron
CCM	Chromatographie sur couche mince	PC	Photocatalyseur
CFL	Compact Fluorescent bulb Light	PDI	Pérylène diimide
CT	Charge Transfer	Ph	Phényle
Cy	Cyclohexyle	p <i>K</i> _a	Logarithme décimal de la constante d'acidité
Cyhedien	Cyclohexadiényle	ppm	Partie par million

DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	ppy	2-phénylpyridine
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène	Pyr	Pyridinium
DCM	Dichlorométhane	Q	Quencheur
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone	RB	Rose Bengal
DFT	Density functional Theory	Rdt	Rendement
DMAP	(<i>N,N</i>)-diméthylaminopyridine	R _f	Rapport frontal
DMF	(<i>N,N</i>)-Diméthylformamide	RhB	Rhodamine B
DMSO	Diméthylsulfoxyde	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl- 2,2'-bipyridine	ROESY	Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
δ _P ou δ _H	Déplacement chimique RMN ³¹ P ou ¹ H	RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
E	Paramètre d'électrophilie	SET	Single Electron Transfer
EDA	Electron Donor-Acceptor	S _N	Substitution nucléophile
EDG	Electron Donating Group	S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
ee	Excès énantiomérique	S _N	Paramètre de susceptibilité nucléophile
eq.	Equivalent	SOMO	Singlet Occupied Molecular Orbital
ESI	Electron Spray Ionisation	t.a.	Température ambiante
Et	Ethyle	TASF	Tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
EWG	Electron Withdrawing Group	TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
EY	Eosin Y	^t Bu	Tertio-Butyle
Fc	Ferrocène	Tf	Trifluorométhylsulfonate
FL	Fluorescéine	THF	Tétrahydrofurane

g	gramme	THIQ	Tetrahydroisoquinoline
G	Enthalpie libre	TMS	Triméthylesilyle
h	heure	Tol	Tolyle
H	Enthalpie	TPT	Triphénylpyrylium
HO	Orbitale la plus haute occupée	UV	Ultraviolet
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Vis	Visible
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry	VNS	Vicarious Nucleophilic Substitution
hν	Excitation photochimique d'énergie $E = h\nu$	W	Watt
iPr	Isopropyle		

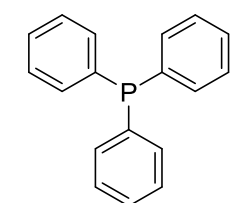
Chapitre 1 :
La Formation de Liaison C-P par
Fonctionnalisation de Liaison C-H

Le phosphore est le 11^{ème} élément chimique le plus abondant dans la constitution de la croûte terrestre. Le monde du vivant l'a intégré au cours de l'évolution dans son fonctionnement, notamment comme pièce centrale de l'assemblage du polymère stockant l'information génétique : l'ADN. A l'intérieur des organismes, le phosphore n'est présent naturellement que sous la forme d'une seule fonction : la fonction phosphate. Avec le développement de la synthèse organique, les chimistes ont développé de nouvelles fonctions impliquant le phosphore et développé des champs d'application pour les réactivités associées. Les quatre principaux champs d'application sont les suivants : la catalyse par les métaux de transition, la chimie médicinale, les matériaux luminescents et l'organocatalyse.

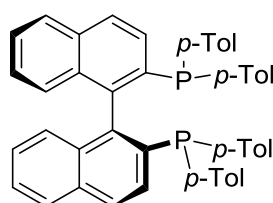
La catalyse par les métaux de transition

Les défis de la synthèse organique ont poussé les chimistes organiciens à développer de nouvelles méthodologies pour créer des liaisons carbone-carbone. Parmi ces méthodologies, la catalyse organométallique, notamment celle au palladium, a connu un grand essor durant les trente dernières années. L'efficacité d'une catalyse organométallique réside souvent dans la richesse électronique du métal de départ ; richesse qui est modulée par les ligands que porte le centre métallique. Ainsi le développement de la catalyse organométallique a fait naître un besoin en ligands électro-donneurs. Les deux familles de composés qui se sont avérées être les plus performantes sont les carbènes¹ et les phosphines.²

Les phosphines possèdent, sur l'atome phosphore, un doublet non liant diffus et polarisable qui interagit efficacement avec les orbitales d des métaux de transition, ce qui en fait un ligand de choix pour ce type de métal. De plus, comme l'atome de phosphore a la propriété de conserver sa configuration absolue, des synthèses sélectives de phosphines énantio ou diasétoselectives ont pu être développées. Les phosphines énantio ou diastéreoenrichies ainsi obtenues sont non seulement efficace dans des procédés de catalyse organométallique, mais peuvent aussi induire une énantiosélectivité à partir d'une quantité catalytique de ligand.³



Triphénylphosphine



(S)-Tol-BINAP

¹ Nolan, S. *N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2014**.

² Kamer, P.; Van Leeuwen, P. *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**.

³ Börner, A. *Phosphorous ligand in asymmetric catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008**.

Figure 1. Exemples de ligands phosphorés utilisés en catalyse organométallique

La chimie médicinale

L'essor de la chimie pharmaceutique a initié le développement de nouveaux principes actifs permettant des traitements plus sélectifs et plus efficaces. Pour augmenter l'efficacité de ces principes actifs, le concept de mimes de fonctions a été largement utilisé ces dernières années (l'exemple des fluoroalcènes utilisés comme mime de la fonction peptidique est l'un des plus étudiés).⁴ La fonction acide phosphinique, qui n'est pas une fonction présente dans la nature, s'est montrée efficace pour bloquer différents types d'enzymes.⁵

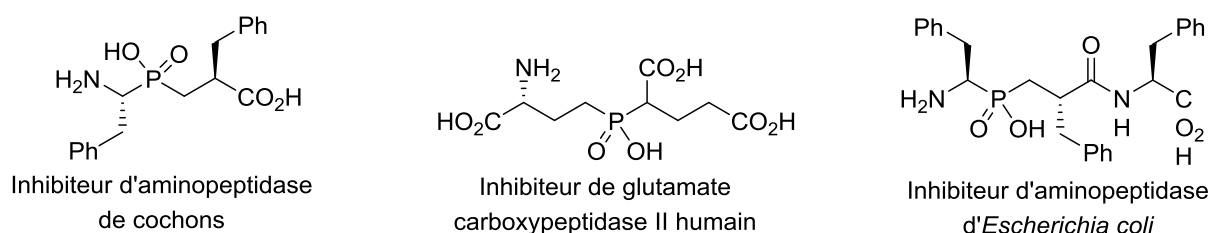


Figure 2. Exemples de molécules organophosphorées développées pour leur activité biologique

Les matériaux luminescents

Les besoins de notre société pour des appareils luminescents ont permis l'essor de matériaux comme les LEDs (diodes électroluminescentes). Les premières générations de LEDs étaient composées de métaux rares.⁶ La disponibilité limitée de ces métaux à la surface de la Terre, ainsi que leur difficile recyclage, ont poussé les chercheurs à développer de nouveaux matériaux luminescents, constitués d'éléments chimiques plus disponibles sur notre planète comme le phosphore.⁷

⁴Brown, N. *Bioisosters in Medicinal Chemistry*; Wiley VCH, **2012**.

⁵(a) Mucha, A. ; Lämmerhofer, M.; Lindner, W.; Pawelczak, M.; Kafarski, P. *Bioorg. Chem. Lett.* **2008**, 5, 1550; (b) Barinka, C.; Hlouchova, K.; Rovenska, M.; Majer, P. ; Dauter, M.; Hin, N.; Ko, Y. ; Tsukamoto, T.; Slusher, B.; Konvalinka, J.; Lubkowski, J. *J. Mol. Bio.* **2008**, 5, 1438; (c) Fournié-Zaluski, M.; Poras, H.; Roques, B.; Nakajima, Y.; Ito, K.; Yoshimoto, T. *Acta. Crystallograph. D Bio Crystallograph.* **2009**, 8, 814.

⁶ Thorp-Greenwood, F. *Organometallics* **2012**, 31, 5686.

⁷ (a) Fave, C. ; Cho, T. Y. ; Hissler, M. ; Chen, C. W.; Luh, T. Y. ; Wu, C. C. ; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9254; (b) Su, H. C. : Fadhel, O. ; Yang, C. J. ; Cho, T. Y. ; Fave, C. ; Hissler, M. ; Wu, C. C. ; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 983; (c) Fadhel, O.; Gras, M.; Lemaitre, N.; Deborde, V.; Hissler, M.; Geffroy, B.; Réau, R. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1261; (d) Dienes, Y.; Eggenstein, M.; Kárpáti, T.; Sutherland, T. C.; Nyulász, L.; Baumgartner, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9878.

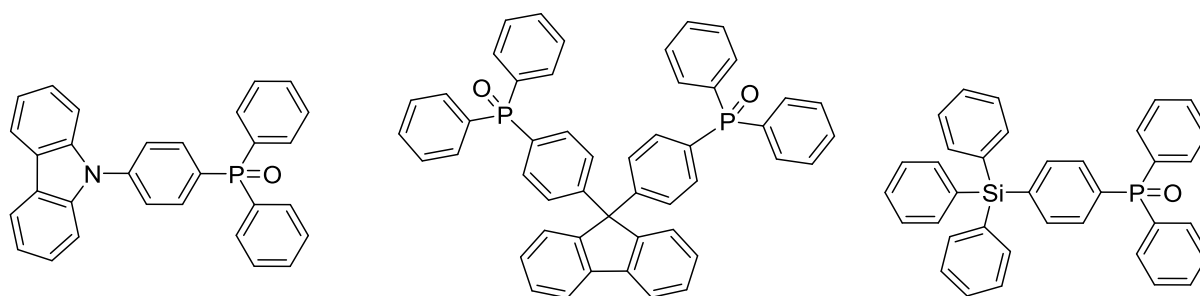


Figure 3. Exemple de molécules organophosphorées utilisées dans des matériaux luminescents

L'organocatalyse

La raréfaction des métaux de transition a poussé les chimistes à développer des catalyses qui ne sont basées que sur des molécules organiques comme le fait l'organocatalyse⁸. Certaines molécules organophosphorées, possèdent un doublet non liant sur le phosphore, ce qui leur confère un très fort pouvoir nucléophile qui peut être utilisé pour des catalyses nucléophiles comme dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman.⁹ De plus, comme l'atome de phosphore a la propriété de conserver sa configuration relative, il est possible d'obtenir des phosphines énantiomériquement enrichies qui peuvent induire une énantiosélectivité dans des réactions exploitant cette catalyse nucléophile (Figure 4).¹⁰

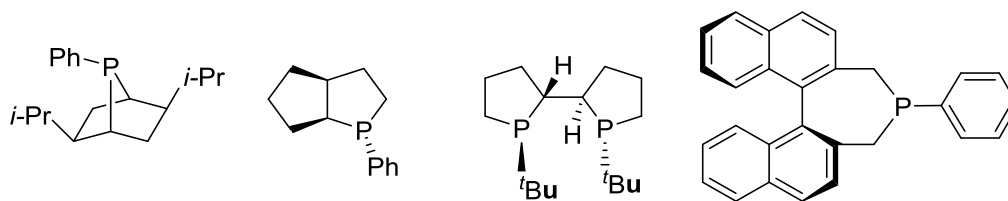


Figure 4. Exemple de molécules organophosphorées utilisées en catalyse nucléophile

Tous les composés cités précédemment possèdent un élément en commun : la présence de liaisons C-P. Aucun composé naturel ne possède cette liaison. Le développement de méthode permettant la synthèse de liaison C-P revêt donc une grande importance pour tous les domaines d'application cités précédemment.

I. Les méthodes de synthèse de liaison C-P

⁸ Dalko, P. *Comprehensive enantioselective organocatalysis : Catalysts, Reactions, Applications*; Wiley VCH, 2013.

⁹ Methot, J. ; Roush, W. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1035.

¹⁰ Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2089.

Les principales méthodes qui ont, pour l'instant, été utilisées sont les suivants : a) la substitution nucléophile sur un phosphore électrophile, b) la substitution nucléophile utilisant un phosphore nucléophile, c) l'hydrophosphination et d) les réactions de couplage organométallique.

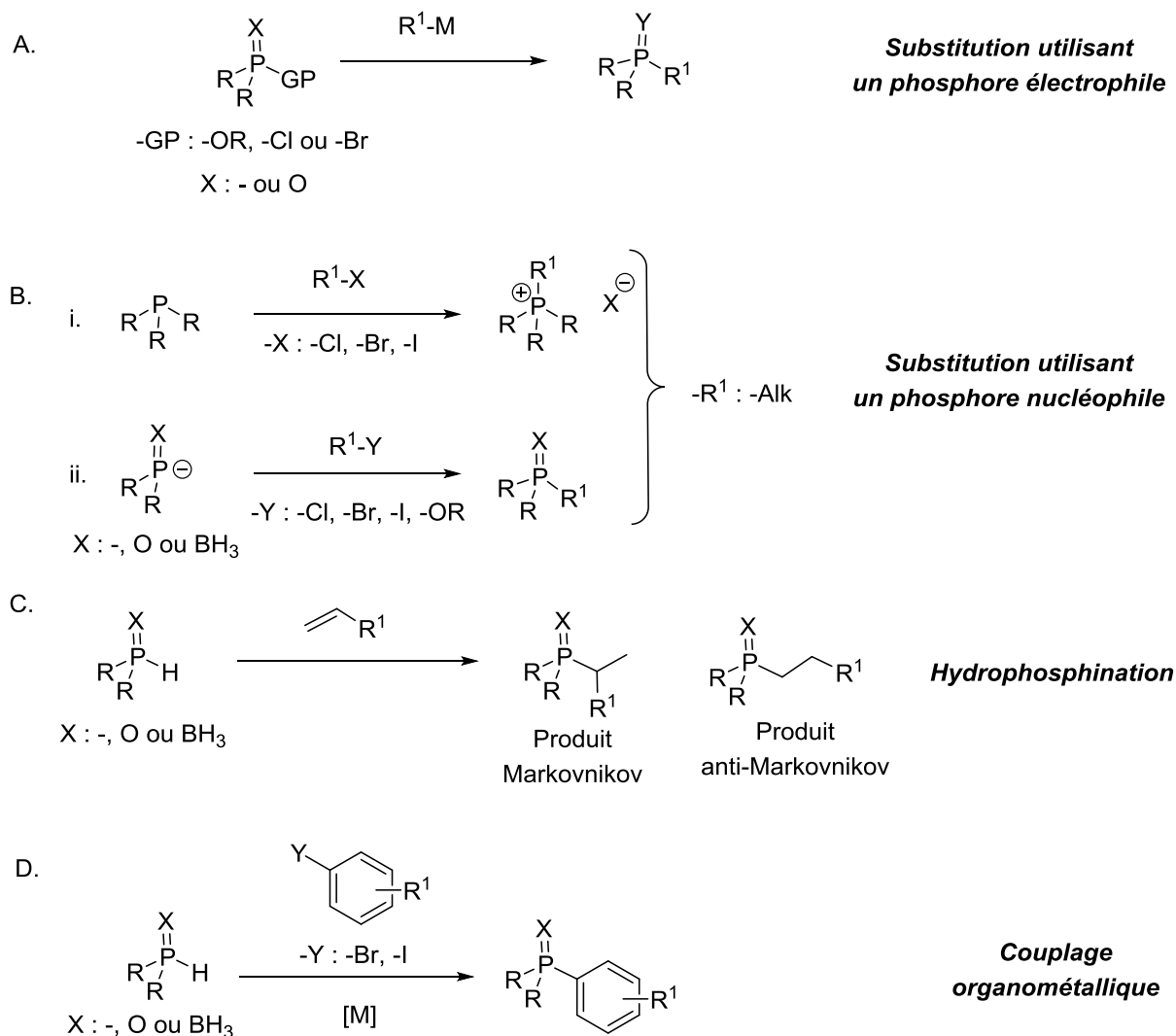


Schéma 1. Méthodes classiques de formation de liaison C-P

A. Substitution utilisant un phosphore électrophile

La formation de liaison C-P par substitution utilisant un phosphore électrophile est une méthode assez générale et est généralement la première méthode envisagée. Elle nécessite l'utilisation de nucléophiles forts (organométalliques de type lithien ou magnésien) qui peuvent avoir des structures très variées mais qui présentent les désavantages classiques (sensibilité de ces réactifs vis-à-vis de l'atmosphère extérieure, tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels électrophiles, réactivité acido-basique parasite).

B. Substitution utilisant un phosphore nucléophile

Les méthodes de synthèse de liaison C-P par substitution utilisant un phosphore nucléophile sont réalisables dans deux principaux cas de figure :

- i) A partir d'une molécule neutre où l'atome de phosphore porte un doublet non liant nucléophile. Le produit alors obtenu est chargé positivement sur le phosphore. C'est le cas, par exemple, de l'intermédiaire phosphonium dans les oléfinations de type Wittig.
- ii) A partir d'une espèce ionique (phosphure, ou anion équivalent) où le phosphore porte une charge négative.

Ces deux méthodes permettent la formation de liaison C-P sur des carbones pouvant subir des substitutions nucléophiles, c'est-à-dire, quasi-exclusivement, pour des carbones possédant une hybridation de type sp^3 .

C. C-P Hydrophosphination

L'hydrophosphination permet la formation de liaison C-P avec une importante économie d'atomes, puisqu'il s'agit d'une réaction formelle d'addition. Comme pour chaque hydrofonctionnalisation, deux régioisomères sont possibles, et selon le type de catalyse ou de catalyseur utilisé, notamment la nature du métal de transition, on peut modifier le rapport entre le produit de sélectivité Markovnikov et le produit anti-Markovnikov. Le produit d'une réaction d'hydrophosphination possède nécessairement un enchainement de deux carbones hybridé sp^3 lié à l'atome de phosphore, ce qui limite la gamme de produits accessibles par cette méthode.

D. Couplages organométalliques

Les réactions de couplage organométallique permettent la formation de liaisons entre un groupement aromatique, vinylique ou acétylénique et un groupement phosphoré. Cette méthode souffre principalement de l'empoisonnement fréquent du catalyseur organométallique par le substrat phosphoré.

Toutes ces réactions ont comme point commun de posséder un bilan d'oxydo-réduction nul. Elles nécessitent soit le départ d'un groupe partant, soit la disparition d'une insaturation. Dans les deux cas de figure, cela signifie qu'il existe une préfonctionnalisation des substrats, donc un coût supplémentaire dans l'achat ou la synthèse de ces substrats. Pour simplifier les voies d'accès aux

composés phosphorés, la synthèse de liaison C-P à partir de réactifs non préfonctionnalisés, c'est-à-dire par fonctionnalisation d'une liaison C-H et d'une liaison P-H, revêt un grand intérêt.

C'est ce type de création de liaison C-P que nous avons voulu développer. Pour bien comprendre dans quel contexte nos projets de recherche s'incluent, nous allons présenter le plus succinctement possible les formations de liaison C-P par activation de liaison C-H qui ont été développées avant ces travaux.

II. La synthèse de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H

Lors de la synthèse de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H, la réaction nécessite une oxydation impliquant un bilan d'oxydoréduction non nul. On qualifie souvent ces réactions de formation de liaison C-P de « couplage oxydant ».

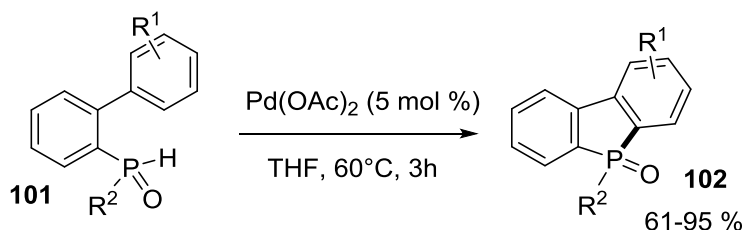
Nous allons présenter dans la suite de ce document des exemples représentatifs des différentes méthodes de synthèses de liaison C-P par couplage oxydant. Pour cela, nous distinguerons les réactions qui font intervenir un mécanisme ionique et celles qui impliquent des espèces radicalaires.

A. Couplage oxydant par mécanisme ionique

1. Couplage nécessitant la complexation par un métal de transition

i. Formation d'une liaison Csp²-P

Les premières réactions de formation de liaison C-P par couplage oxydant ont été réalisées par couplage intramoléculaire car ces derniers sont toujours plus faciles à réaliser que les couplages intermoléculaires. La synthèse de dibenzo[*b*]phosphole (**102**) proposée par le groupe de Takaï est le premier exemple de formation de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H utilisant une quantité catalytique de métal de transition.¹¹



Equation 1. Annélation conduisant à la formation d'une liaison C-P par activation d'une liaison C-H

Le mécanisme proposé pour cette réaction débute par une période d'induction où le catalyseur de Pd^{II}, est réduit stoechiométriquement sous la forme de Pd⁰ (Etape 1 et 2), puis présente une seconde

¹¹ Kuninobu, Y. ; Yoshida T. ; Takai, K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7370

période où le Pd^0 sert comme catalyseur et est régénéré grâce à la formation de dihydrogène dans le milieu (Etape 3 et 4).

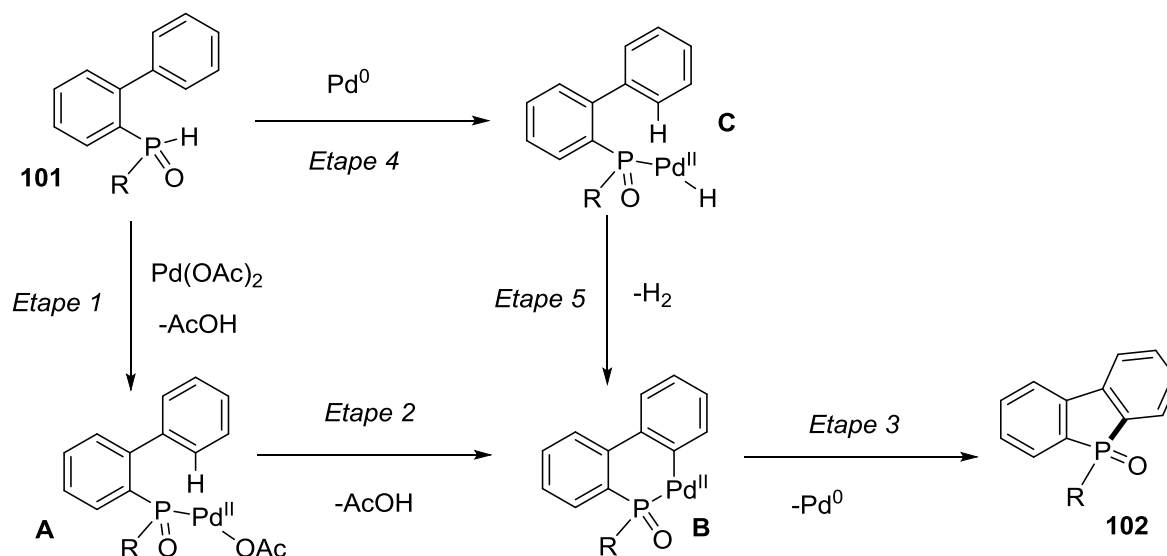
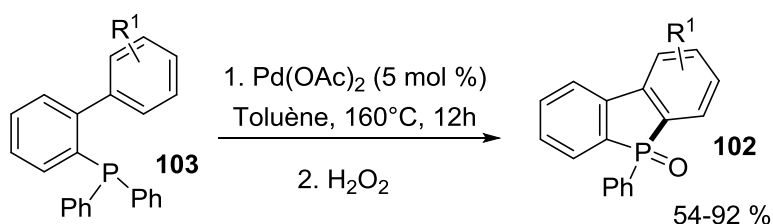


Schéma 2. Mécanisme de formation des oxydes de dibenzo[b]phosphole **102** catalysée au palladium

Lors de la période d'induction, un échange de ligand entre l'oxyde de phosphine **101** et un des ligands acétate se produit du fait de la faible acidité du proton de ce dernier (Etape 1). La proximité de l'hydrogène en ortho du second bicyclic entraîne une seconde substitution de ligand sur le palladium et active la liaison C-H située à proximité (Etape 2). Ensuite, une élimination réductrice permet de former le cycle à 5 chaînons recherché et régénère le Pd^0 (Etape 3).

Pour la catalyse au Pd^0 , le palladium vient se complexer au phosphore mais cette fois-ci en réduisant la liaison P-H (Etape 4). Ensuite, comme lors de l'étape 2, la proximité avec l'hydrogène en ortho du second cycle aromatique du bicyclic permet au métal de réaliser un couplage déhydrogénant (Etape 5). Le palladocycle formé subit lui aussi une élimination réductrice pour conduire au composé attendu (Etape 3).

Toujours dans des activations intramoléculaires, le groupe de Chatani a proposé en 2013 la synthèse d'oxydes de dibenzo[b]phosphole (**102**) par activation formelle d'une liaison C-H et cette fois-ci d'une liaison C-P.¹²



¹² Baba, K. ; Tobisu, M. ; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11892.

Equation 2. Annélation par oxydation d'une liaison C-H et d'une liaison C-P

Dans cet exemple, une triarylphosphine (**103**) est utilisée à la place d'un oxyde de phosphine secondaire. Ici, l'oxydation formelle, nécessaire à la fonctionnalisation d'une liaison C-H, n'a pas pour conséquence la réduction stoechiométrique d'un oxydant ou la génération d'une molécule de dihydrogène, mais est matérialisée par la formation d'une molécule de benzène à partir d'un groupement phényle préalablement porté par le phosphore.

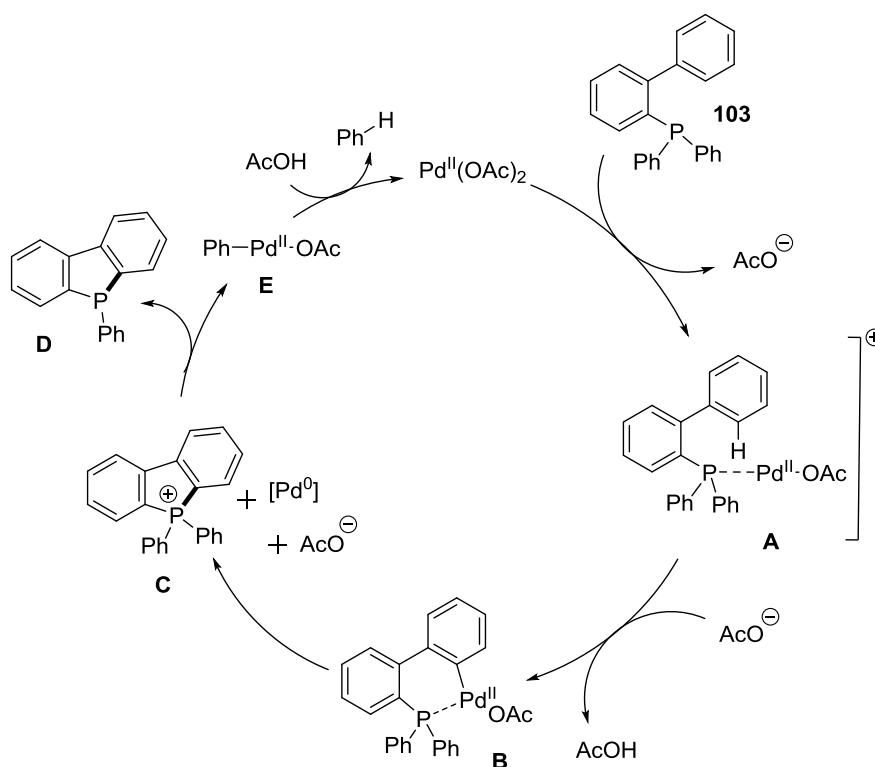
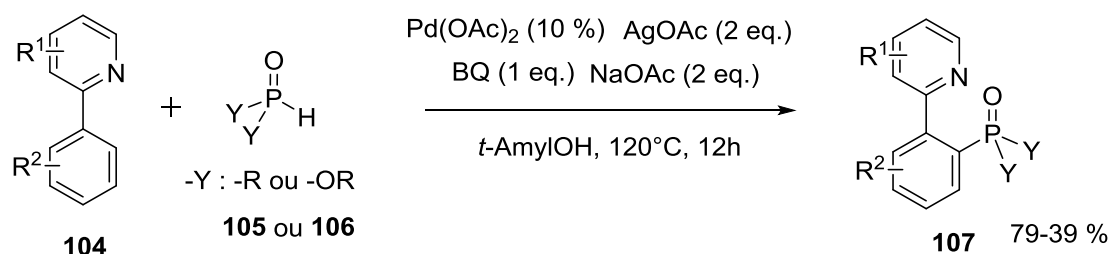


Schéma 3. Mécanisme de formation des dibenzo[*b*]phospholes **102** par activation de liaison C-P catalysée au palladium

Cette réaction est possible grâce à la précomplexation du Pd^{II} par la phosphine qui approche le palladium de la position *ortho* du second cycle aromatique du bicycle, et permet l'activation de la liaison C-H qui s'y trouve. Cette précomplexation est très similaire à celle observée dans le cas précédent avec les oxydes de phosphine secondaire. La suite est par contre plus singulière. L'élimination réductrice du palladocycle conduit à un phosphonium cyclique **C** qui subit une substitution d'un des groupements phényle, portés par le phosphore, par le complexe de Pd⁰. On obtient ainsi le dibenzo[*b*]phosphole **D** et un complexe de Pd^{II} (**E**) dont l'un des ligands est un groupement phényle. Ce dernier subit une substitution de ligand par de l'acide acétique, reformant ainsi le complexe de palladium de départ ainsi qu'une molécule de benzène.

Dans les deux cyclisations intramoléculaires précédentes, la réaction est possible du fait de l'approche du centre métallique près de la liaison C-H à activer grâce à une précomplexation réalisée par le centre phosphoré. Cette activation C-H n'est rendu possible que par le design très particulier du bicycle possédant un atome de phosphore en position *ortho*. Ces premières synthèses de liaisons C-P par activation de liaison C-H correspondent à une avancée importante mais sont limitées à la formation de substrats cycliques. Pour obtenir des composés phosphorés acycliques, il faut pouvoir réaliser des activations de liaison C-H de façon intermoléculaire.

Pour franchir ce nouveau cap, le groupe de Yu s'est inspiré des deux mécanismes précédents en développant des phosphorylations intermoléculaires à partir de 2-arylpyridines (**104**) par catalyse organométallique.¹³



Equation 3. Phosphorylation régiosélective de dérivées de 2-phénylpyridine par activation C-H palladocatalysée

Sur ce type de substrat, la complexation du métal de transition par l'azote de la pyridine permet le rapprochement avec l'hydrogène en position *ortho* du second bicycle et rappelle ainsi le cycle catalytique précédent.

¹³ Feng, C. ; Ye, M. ; Xiao, K. ; Li, S.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9322.

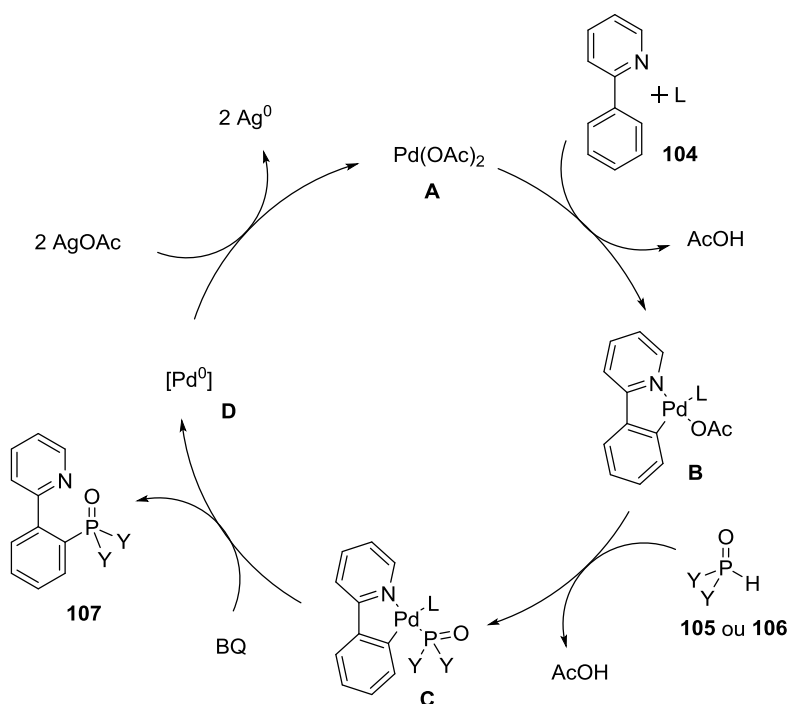


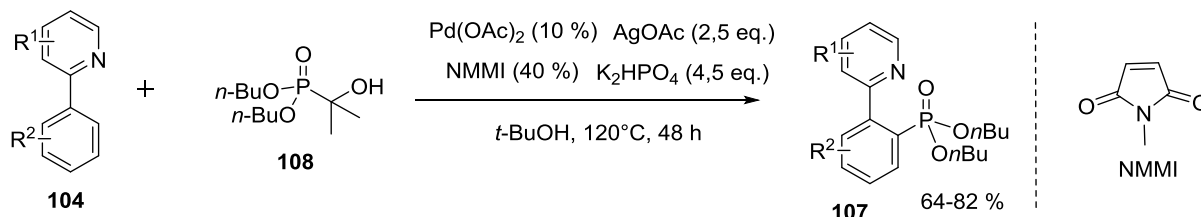
Schéma 4. Mécanisme postulé pour la phosphorylation régiosélective de dérivés de 2-phénylpyridine

Cette réaction fonctionne avec les dérivés de la 2-phénylpyridine (**104**), car cette dernière permet une complexation du palladium et oriente ce dernier pour qu'il réalise la fonctionnalisation de la liaison C-H qui est en *ortho* du second cycle, afin de former un palladacycle **C** à 5 chaînons, qui est donc suffisamment stabilisé. Ensuite, l'oxyde de phosphine secondaire (**105**) ou le phosphite (**106**) réalise un échange de ligand pour complexer le palladium. Enfin, une élimination réductrice, facilitée par la présence de benzoquinone (**BQ**), génère l'aromatique phosphorylé **107** ainsi qu'un complexe de Pd^0 **D** qui est ensuite oxydé par 2 équivalents de sels d'argent (I) pour reformer le complexe de palladium (II) de départ.

Dans ce cycle catalytique, l'espèce phosphorée ne joue plus le rôle de complexant permettant l'activation régiosélective de la position en *ortho* du bicycle. Elle est un simple ligand qui subit une élimination réductrice. L'inconvénient de cette méthodologie réside dans le fait que l'espèce phosphorée est un trop bon ligand du métal et vient empoisonner le catalyseur organométallique. Pour limiter l'empoisonnement, une grande charge catalytique est nécessaire (10 mol %) ainsi que l'ajout lent de l'espèce phosphorée sur le milieu réactionnel (ajout pendant 2 heures grâce à un pousse seringue).

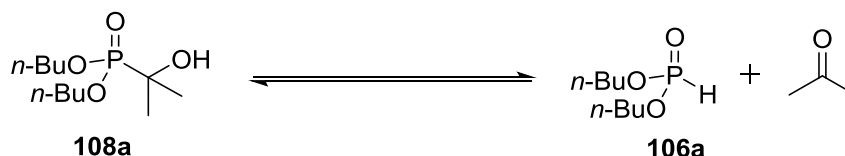
Pour pallier le problème engendré par le trop fort pouvoir complexant des phosphites (**106**) et oxyde de phosphine secondaire (**105**), le groupe de Murakami a développé une méthode

phosphorylation de 2-phénylpyridine en remplaçant le phosphite (**106**) par un précurseur phosphoré **108** moins complexant et capable de générer *in situ* un phosphite.¹⁴



Equation 4. Phosphorylation régiosélective de dérivées de 2-phénylpyridine par C-H fonctionnalisation palladocatalysée à partir d'un réactif **108** qui génère *in situ* un phosphite

Dans les conditions de la réaction, une partie de l' α -hydroxyalkylphosphonate **108** est transformée en phosphite **106**, selon un équilibre qui se déplace vers la formation du phosphite **106** lorsque l'on élève la température ($\Delta_r S^\circ > 0$), et qui est, en plus, favorisé par la présence d'une base.



Equation 5. Equilibre de réarrangement de l' α -hydroxyalkylphosphonate **108a** en phosphite **106a**

Dans ces conditions, l'utilisation d'un pousse seringue n'est plus nécessaire car l' α -hydroxyalkylphosphonate (**108**) n'est pas assez complexant pour empoisonner le catalyseur métallique. Par contre, le temps de réaction est allongé (4 fois plus long). Le réarrangement de l' α -hydroxyalkylphosphonate (**108**) en phosphite (**106**) n'est en effet, même à 120°C, que peu déplacé vers le phosphite.

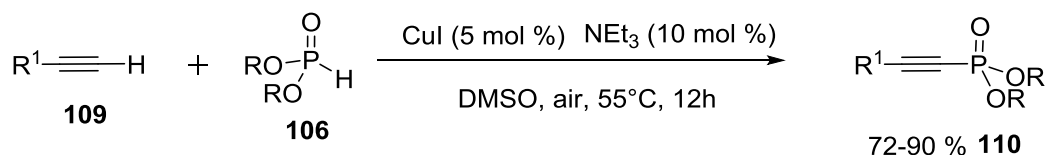
Pour la formation de liaison Csp²-P, seul des synthèses sur des substrats permettant une complexation préalable de l'aromatique pour orienter l'activation de la liaison C-H ont été développés.

ii. Formation de liaison Csp-P

La première phosphorylation d'un alcyne terminal (**109**) par fonctionnalisation d'une liaison C-H a été développée par le groupe de Han en 2009.¹⁵

¹⁴ Li, C. ; Yano, T. ; Ishida, N. ; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9801.

¹⁵ Gao, Y. ; Wang, G. ; Chen, L. ; Xu, P. ; Zhao, Y. ; Zhou, Y. ; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7956.



Equation 6. Phosphorylation d'alcynes terminaux (**109**) par catalyse au cuivre

Cette réaction qui emploie un catalyseur au cuivre est assez générale et tolère une large variété de groupement fonctionnel. Elle nécessite la présence de dioxygène comme oxydant. Le mécanisme postulé par les auteurs est présenté ci-dessous.

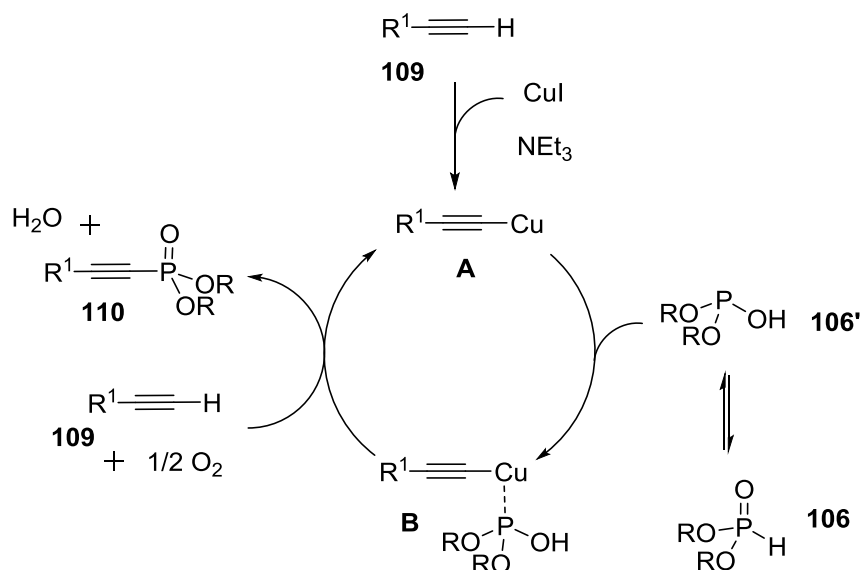


Schéma 5. Mécanisme postulé pour la phosphorylation d'alkyne terminal

Cette réaction passe par la formation d'un alcyne cuprate **A** qui est ensuite complexé par la forme P(III) d'un équivalent de phosphite. La réaction entre une seconde molécule d'alkyne **109**, l'oxygène de l'air et le complexe précédent **B** conduit ensuite à la formation du dérivé acétylénique souhaité **110** et régénère l'alcyne cuprate **A** de départ.

Du fait des conditions complexantes et oxydantes, la réaction ne tolère pas l'utilisation d'oxydes de phosphine secondaire (**105**) car ces dernières s'oxydent alors en acides phosphiniques correspondants.

Pour pallier ce problème, l'équipe de Zhao a publié en 2014 une synthèse d'oxyde d'alcyne phosphine (**111**) dans des conditions similaires aux précédentes mais en faisant l'ajout goutte à goutte de l'oxyde de phosphine secondaire (**105**).¹⁶

¹⁶ Wang, Y. ; Gan, J. ; Liu, L. ; Yuan, H. ; Gao, Y. ; Liu, Y. ; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3678

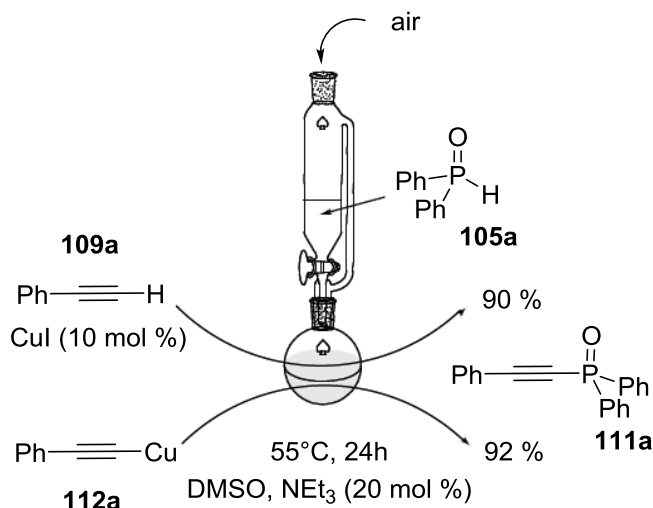


Schéma 6. Phosphorylation d'alcynes terminaux (**109**) à partir d'oxydes de phosphine secondaire (**105**) par catalyse au cuivre

L'ensemble de ces résultats montre que les formations de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H sous catalyse organométallique est possible par des mécanismes impliquant la complexation d'un métal. Cependant, la très forte complexation du catalyseur métallique par les dérivés phosphorés induit de fortes charges catalytiques ainsi que certaines précautions expérimentales, ce qui limite la portée de ces fonctionnalisations par activation formelle de liaison C-H.

Nous allons maintenant étudier les formations de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H qui ont été effectuées par mécanisme ionique et qui ne nécessite pas l'utilisation d'un métal de transition.

2. Couplage sans complexation par un métal de transition

Peu de réactions passant par un mécanisme ionique peuvent se passer d'une complexation par un métal de transition. Pour compenser cette activation, la seule voie de synthèse qui a été proposée est de passer par une espèce très électrophile comme un iminium sur laquelle les espèces phosphorées pourront s'additionner. L'exemple le plus simple de formation d'un ion iminium est celui issu de la *N*-phényltétrahydroisoquinoline (THIQ) (**113a**). L'iminium (**114a**) correspondant à cette amine peut être généré en utilisant des oxydants organiques¹⁷, le dioxygène en présence d'un catalyseur métallique¹⁸, d'un photocatalyseur¹⁹ ou d'un catalyseur organique.²⁰

¹⁷ Wang, H. ; Li, X. ; Wu, F. ; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 681.

¹⁸ (a) Catalyse au Cu : Baslé, O. ; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2009**, 4124. (b) Catalyse au Mo : Alagiri, K. ; Devadig, P. ; Prabhu, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1456.

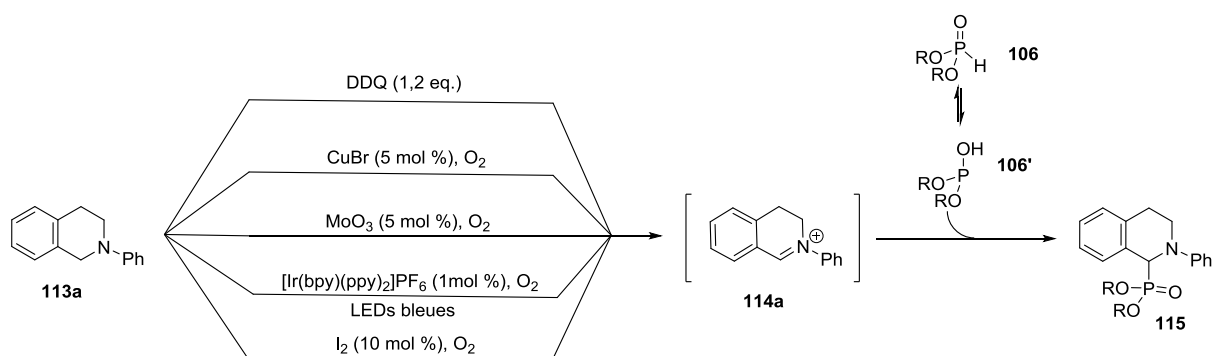
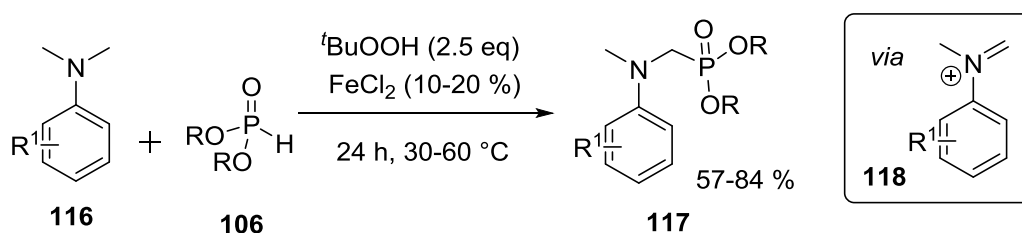


Schéma 7. Phosphorylation régiosélective d'amines dérivées de la tétrahydroisoquinoline **113** par C-H fonctionnalisation

Dans ces réactions, tous les réactifs sont ajoutés simultanément dans le milieu réactionnel. L'iminium **114** généré *in situ* réagit avec l'espèce nucléophile présente dans le milieu : la forme P(III) du phosphite (**106'**). Même si un phosphite (**106**) n'est pas présent majoritairement sous sa forme P(III), par déplacement d'équilibre, la phosphorylation de l'iminium **114** se fait efficacement. Cette réaction est limitée aux phosphites (**115**), car les conditions trop oxydantes utilisées (présence d'oxygène ou-catalyse organométallique) sont incompatibles avec d'autres espèces phosphorées (OPS, phosphine).

Ce type de fonctionnalisation a aussi été développé par l'équipe d'Ofial pour la phosphorylation de dérivés de la (*N,N*)-diméthylaniline (**116**).²¹



Equation 7. Phosphorylation régiosélective de (*N,N*)-diméthylaniline (**116**) par fonctionnalisation de liaison C-H

Des études mécanistiques montrent qu'aucune espèce phosphorée radicalaire n'est impliquée et les auteurs supposent le passage par l'iminium correspondant **118**. La réaction fonctionne aussi si on

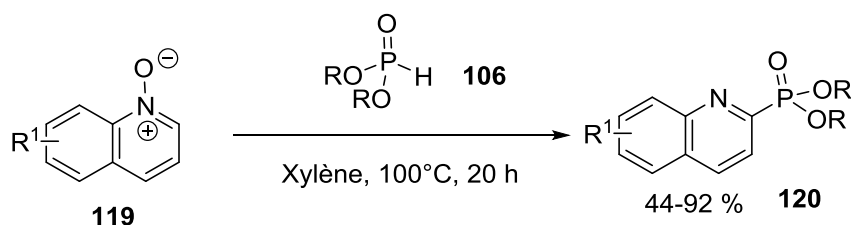
¹⁹ (a) Rueping, M. ; Zhu, S. ; Koenigs, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8679-8681.(b) Hari, D. P. ; Konig, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3852-3855.

²⁰ Dhineshkumar, J. ; Lamani, M. ; Alagiri, K. ; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1092.

²¹ Han, W. ; Ofial, A. R. *Chem. Commun.* **2009**, 6023.

remplace le peroxyde par du dioxygène mais les rendements en sont affectés. De plus les conditions très oxydantes empêchent l'utilisation d'autres nucléophiles phosphorés que les phosphites.

Un dernier exemple est la fonctionnalisation régiosélective d'oxyde de quinoline (**119**) par C-H fonctionnalisation développée par le groupe de Wu.²²



Equation 8. Phosphorylation régiosélective d'oxyde de quinoline (**120**) par C-H fonctionnalisation

Cette fonctionnalisation ne nécessite pas l'utilisation d'un oxydant extérieur car la quinoline finale (**120**) n'est pas oxydée. Le mécanisme de cette réaction a été étudié au travers de calculs DFT. Ces études montrent que l'étape d'addition du phosphite sous sa forme P(III) (**106'**) (étape de déaromatisation) est l'étape cinétiquement déterminante. Pour cette étape, la précomplexation du phosphite par l'oxyde de quinoline permet de former un état de transition cyclique à 6 membres qui abaisse considérablement la barrière d'activation et oriente l'addition du phosphite vers la position 2-du cycle hétéroaromatique.

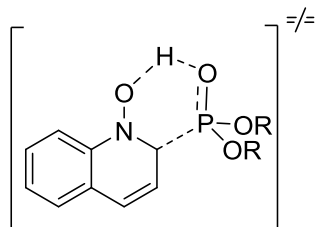


Figure 5. Etat de transition identifié par calculs DFT pour l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de phosphorylation de la quinoline par activation de liaison C-H

Cette réaction nécessite une activation thermique importante et ne fonctionne qu'avec les phosphites (**106**), les oxydes de phosphine secondaire (**105**) pouvant s'oxyder à cette température en présence de ce type d'oxydant. De plus, cette réaction ne fonctionne qu'avec les dérivés de la quinoline (**119**), les pyridines réagissant peu dans ces conditions (autour de 25 %).

²² H. Wang, X. Cui, Y. Pei, Q. Zhang, J. Bai, D. Weia, Y. Wu, *Chem. Com.* **2014**, 50, 14409.

Nous avons vu que la formation par voie ionique de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H était possible et qu'elle avait principalement été développée en utilisant des catalyses par des métaux de transitions. Cependant, du fait de l'empoisonnement de ces catalyseurs par les molécules phosphorées et de la sensibilité de ces molécules phosphorées aux conditions oxydantes, les exemples de réactions sont assez limités. Pour tenter de pallier ces inconvénients, de nombreux groupes ont développé des voies de synthèse de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H, non pas suivant un mécanisme ionique mais en passant par des espèces radicalaires.

B. Couplage oxydant par mécanisme radicalaire

Les radicaux phosphorés ont principalement été utilisés comme médiateur dans des réactions radicalaires (notamment les dérivés des phosphonates qui sont de bons donneurs d'hydrogènes) et comme intermédiaires dans des réactions d'hydrophosphination à partir de phosphines secondaires, de phosphines borane secondaires, de phosphites ou d'oxydes de phosphine secondaire²³.

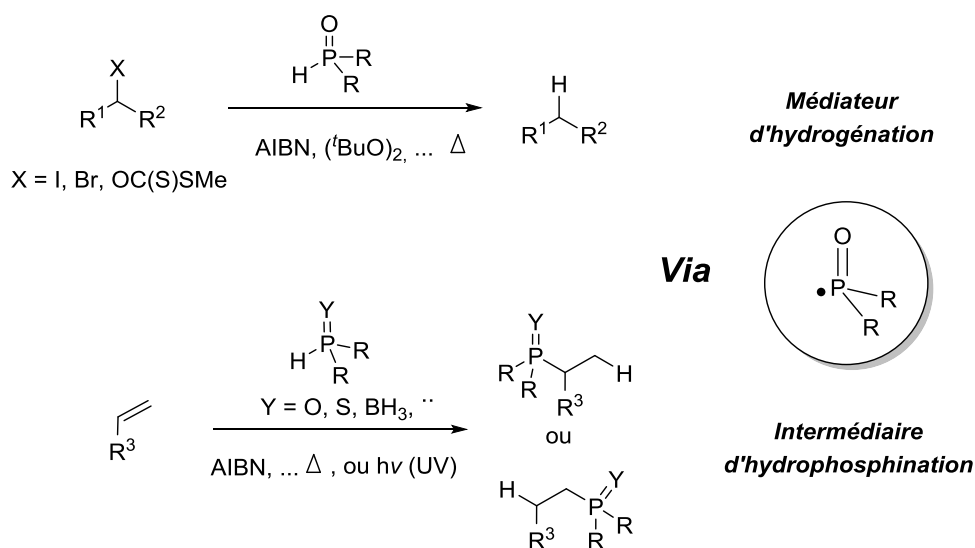


Schéma 8. Exemple de réaction impliquant des radicaux phosphorés

Comme la liaison P-H est une liaison relativement faible (entre 300 et 350 kJ/mol),²³ il est possible de générer ces radicaux phosphorés en utilisant une photolyse initiée par des radiations dans l'UV ou bien par abstraction de l'hydrogène porté par le phosphore grâce à des initiateurs thermiques classiques (type AIBN).

Par ailleurs, du fait de la présence d'un doublet non liant dans un grand nombre d'espèces phosphorées (ou chez l'une des formes tautomères), il est aussi possible de générer un radical par

²³ (a) Leca, D. ; Fensterbank, L. ; Lacôte, E. ; Malacria, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 858; (b) Pan, X.; Zou, J.; Yi, W.; Zhang, W. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 7481.

oxydation monoélectronique d'un des électrons de ce doublet non liant. Certains degrés d'oxydation de métaux de transition (Mn^{III} , Ag^{I} , Cu^{II} , ...) sont très efficaces pour réaliser ce type d'oxydation monoélectronique. En utilisant ces oxydants en quantité catalytique, on peut initier une réaction radicalaire passant par un radical phosphoré et possédant un bilan rédox nul (typiquement une hydrophosphination).²⁴ Cependant, en utilisant ces oxydants en quantité stoechiométrique ou en ajoutant un co-oxydant en quantité stoechiométrique, on peut initier une réaction passant par un radical phosphoré et dont le bilan rédox est positif. Si le radical phosphoré a le temps de s'additionner sur un dérivé aromatique ou équivalent, cela peut conduire à la fonctionnalisation d'une liaison C-H.

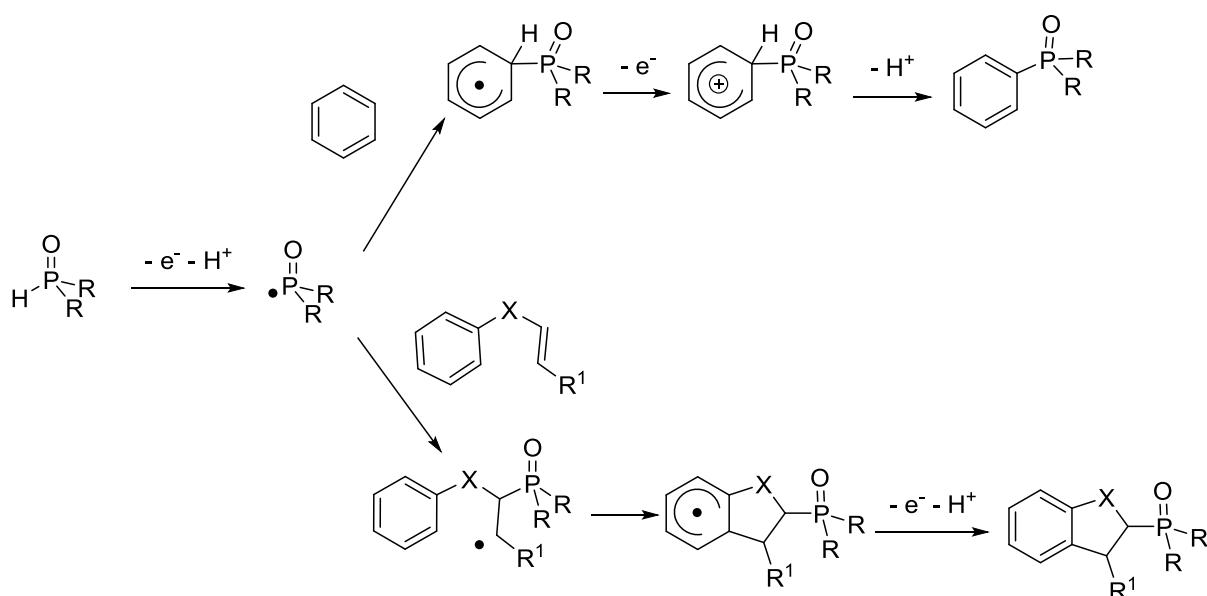


Schéma 9. Schéma théorique de réaction de formation de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H par double activation monoélectronique

Ce type de mécanisme a été utilisé pour la phosphorylation par C-H fonctionnalisation de nombreux dérivés aromatiques depuis le milieu des années 2000. Tout d'abord, le groupe d'Ishii a développé la phosphorylation de noyaux aromatiques (**121**) à partir de phosphites (**106**) en utilisant un mélange de sels de Mn (II), de Co(II), le tout sous atmosphère de dioxygène.²⁵

²⁴ Tayama, O.; Nakano, A.; Iwahama, T.; Sakagushi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5494.

²⁵ Kagayama, T.; Nakano, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 407.

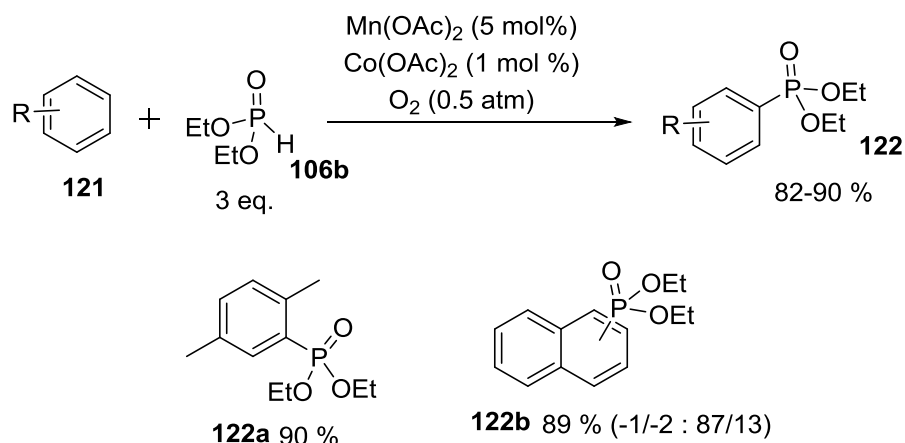
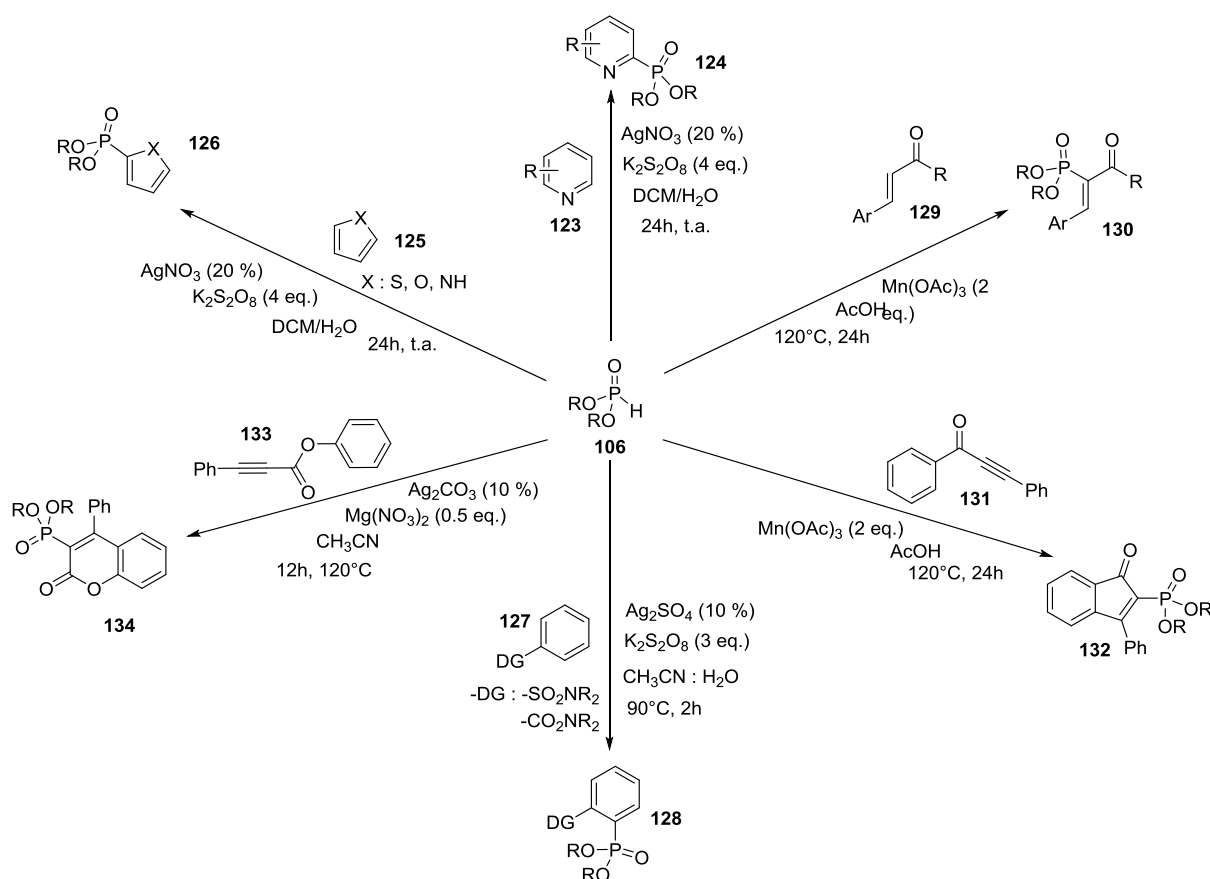


Schéma 10. Phosphorylation de noyaux aromatiques (121) catalysée par des sels de Manganèse et de cobalt

A partir du même type de mécanisme et des phosphites (106), des phosphorylations ont été réalisées sur des pyridines (123), des cycles hétéroaromatiques à 5 chaînons (125),²⁶ des aromatiques portant un groupe directeur (amide ou sulfonamide) (127),²⁷ des dérivés de chalcones (129), ainsi que des cyclisations oxydantes conduisant à la formation d'indénones (132),²⁸ et de coumarines (134).²⁹



²⁶ Xiang, C. ; Bian, Y. ; Mao, X.; Huang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7706.

²⁷ Mao, X. ; Ma, X. ; Zhang, S., Hu, H. ; Zhu, C. ; Cheng, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4245.

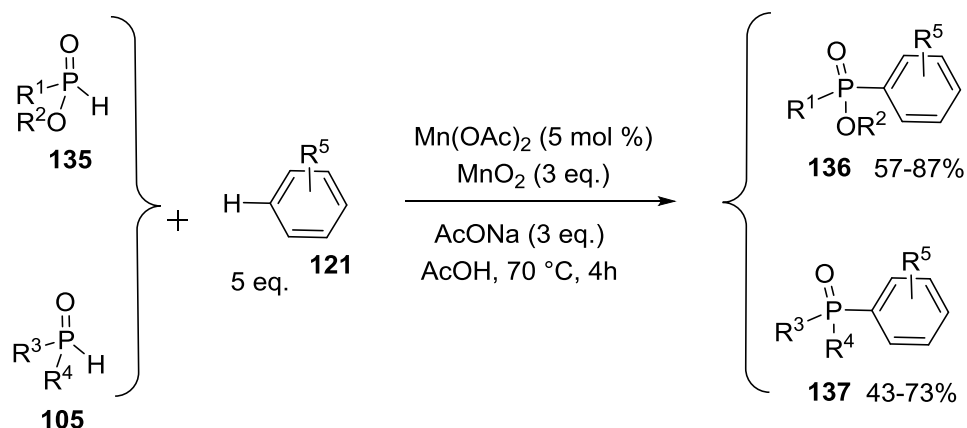
²⁸ Pan, X, Zou, J. ; Zhang, G.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1721.

²⁹ Mi, X. ; Wang, C. ; Huang, M. ; Zhang, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3356.

Schéma 11. Exemple de réaction de phosphorylation par C-H activation et mécanisme radicalaire à partir de phosphite (**106**)

Tous ces exemples montrent que la formation de liaison C-P par voie radicalaire offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation et de formation d'architectures moléculaires variées. Certaines de ces fonctionnalisations se font à température ambiante (exemple lors de l'association $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). Cependant, ces fonctionnalisations sont limitées aux phosphites (**106**) qui, parmi les espèces phosphorées possédant une liaison P-H, sont les plus difficiles à oxyder.

Ainsi, la fonctionnalisation à partir de phosphinates (**135**) et d'oxydes de phosphine (**105**), espèces plus sensibles à l'oxydation, nécessite l'utilisation de conditions plus drastiques. En 2010, le groupe de Zhang montre que les conditions d'oxydation aux Mn^{III} qui fonctionnent parfaitement avec les phosphonates (**106**) sont très limitées pour les oxydes de phosphines (**105**).³⁰ Une réponse partielle à ce problème, est apportée par le groupe de Montchamp, qui propose en 2013, des conditions permettant de fonctionnaliser efficacement des noyaux aromatiques (**121**) à partir de phosphinates (**135**) et, dans certains cas, d'oxydes de phosphine (**105**) grâce à une catalyse au Mn^{II} et l'utilisation stoechiométrique de MnO_2 .³¹



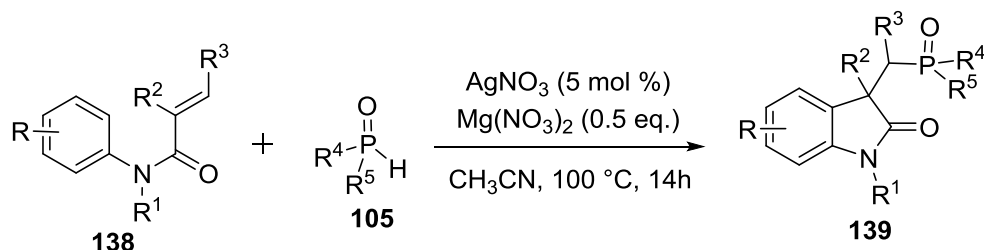
Equation 9. Phosphorylation d'aromatique (**121**) par C-H fonctionnalisation à partir d'oxydes de phosphine (**105**) et de phosphinates (**135**) suivant un mécanisme radicalaire.

Cette réaction est assez générale pour les phosphinates (**135**) et permet la fonctionnalisation régiosélective d'aromatiques (**121**) à la fois riches et pauvres en électrons. Lorsque les oxydes de phosphine secondaire (**105**) sont utilisés comme réactifs, la réactivité plus modérée reste limitée à 4 ou 5 substrats bien spécifiques. Par ailleurs, pour éviter l'oxydation des phosphinates (**135**) et des oxydes de phosphine secondaire (**105**), les conditions expérimentales nécessitent l'ajout lent de ces espèces phosphorées à l'aide d'un pousse-seringue (ajout pendant 2 heures). Malgré ces conditions, la réaction compétitrice d'oxydation des OPS prend souvent le pas sur la phosphorylation.

³⁰ Xu, W. ; Zou, J. ; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2639.

³¹ Berger, O. ; Montchamp, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12385.

En réponse à ce problème, les chercheurs ont développés depuis 2013 des méthodes de formation de radicaux phosphorés à partir d'oxyde de phosphine secondaire (**105**) par une réaction d'oxydation avec des sels d'argent (I).³² Un des premiers exemples a été rapporté par le groupe de Yang qui développa la synthèse d'oxindole phosphorylé (**139**) par cyclisation oxydante de l'acrylamide dérivé de l'aniline (**138**).³³



Equation 10. Formation d'oxindoles phosphorylés (**139**) à partir d'acrylamides dérivé de l'aniline (**138**)

Le mécanisme postulé pour cette réaction passe par un radical phosphinoylé (**140**) généré par oxydation monoélectronique d'un oxyde de phosphine secondaire (**105**) par des sels d'argent (I). Ces sels d'argent (I) sont utilisés en quantité catalytique car les auteurs postulent une réoxydation de l'argent (0) est en argent (I) par les ions nitrates.

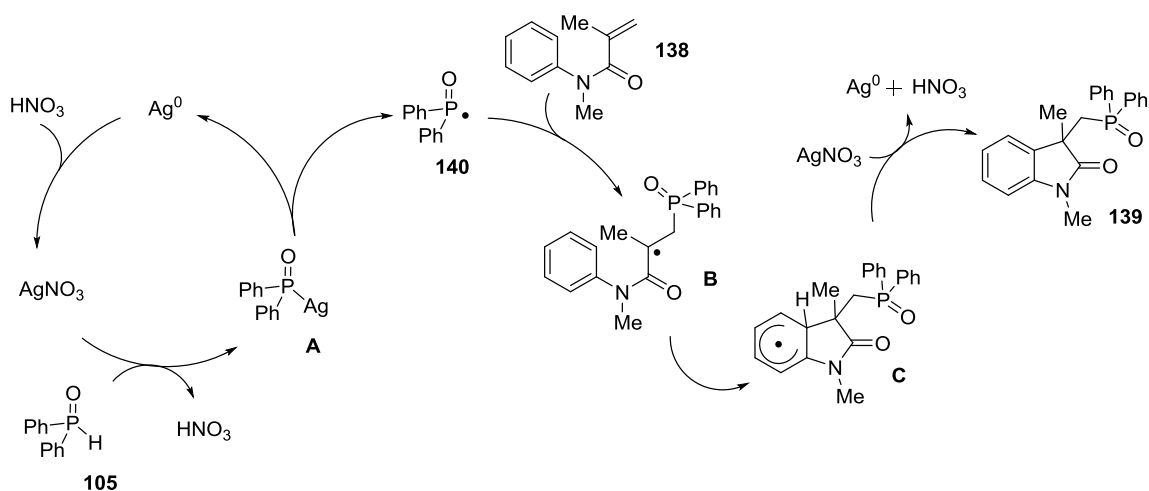


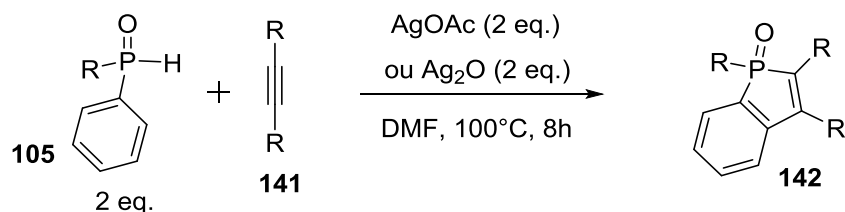
Schéma 12. Mécanisme de formation des oxindoles phosphorylés (**139**)

Cette oxydation monoélectronique par l'argent (I), permet comme pour les phosphites, la formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H mais nécessite une activation thermique de l'ordre de 100°C .

³² Gao, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *Phos. Sulf. Silic. Rel. Elem.* **2017**, DOI : 10.1080/10426507.2017.1295965

³³ Li, Y. ; Sun, M. ; Wang, H. ; Tian, Q.; Yang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3972.

En 2013, les groupes de Duan et Miura ont proposé une synthèse d'oxydes de benzo[*b*]phosphole (**142**) par activation formelle d'une liaison C-H et en générant un radical phosphinoyle (**140**) par oxydation monoélectronique d'un oxyde de phosphine secondaire (**105**).³⁴



Equation 11. Formation d'oxyde de benzo[*b*]phosphole par annélation oxydante

Pour cette réaction, il est nécessaire d'utiliser une quantité stoechiométrique de sels d'argent. Une quantité catalytique, comme le dans le cas des oxindoles (**139**), fait drastiquement chuter le rendement.

Depuis ces deux premiers exemples, l'utilisation d'argent en quantité stoechiométrique, ou catalytique en présence d'un cooxydant comme les ions nitrates, a été utilisée dans de nombreuses réactions pour générer un radical phosphinoyle (**140**) à partir d'oxyde de phosphine secondaire (**105**), permettant ainsi la fonctionnalisation d'une grande variété de liaison C-H,³⁵ et la formation de nombreuses architectures polycycliques par annélation oxydante.³⁶

³⁴ (a) Chen, Y.; Duan, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16754; (b) Unoh, Y., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12975.

³⁵ Zhang, H.; Lin, W.; Wu, Z.; Ruan, W.; Wen, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3450.

³⁶ (a) Gao, Y.; Lu, G.; Zhang, P.; Zhang, L.; Tang, G.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1242. (b) Zhang, B.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 250. (c) Zhou, Z.-Z.; Jin, D.-P.; Li, L.-H.; He, Y.-T.; Zhou, P.-X.; Yan, X.-B.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5616.

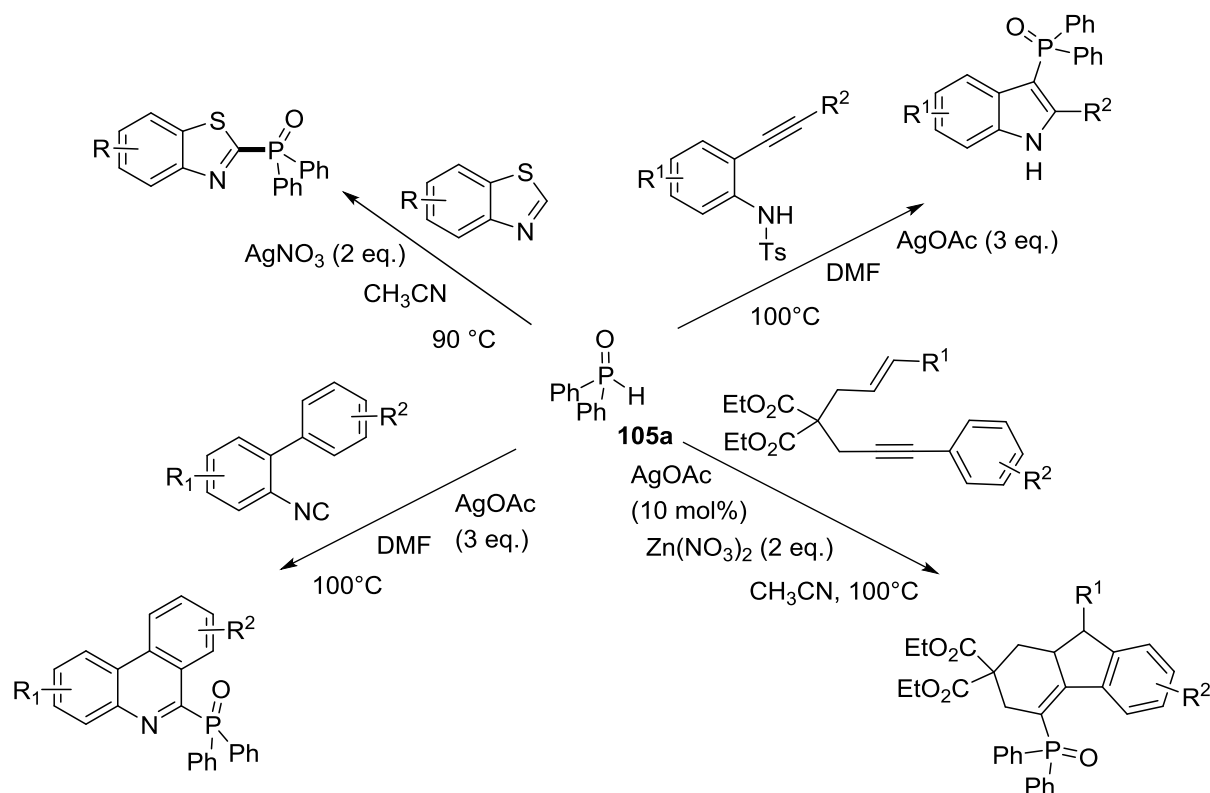
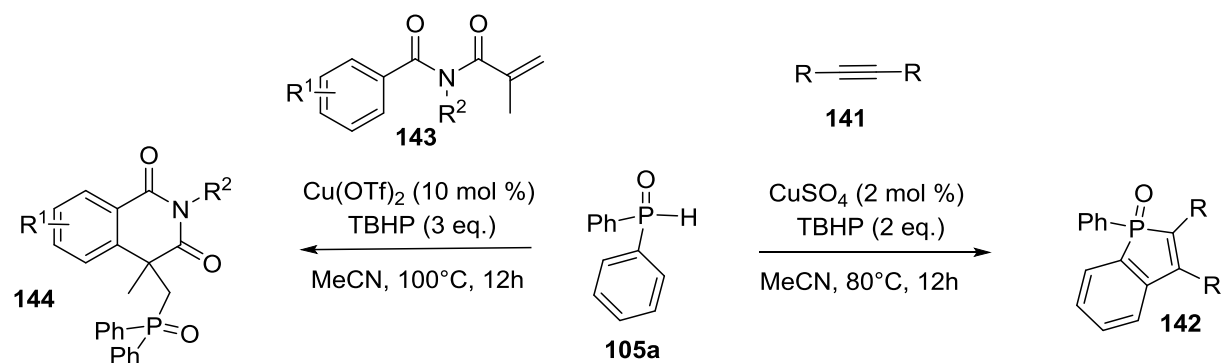


Schéma 12. Exemples de réactions de phosphorylation par C-H fonctionnalisation et mécanisme radicalaire à partir d'oxydes de phosphine secondaire (**105**) en présence de sels d'argent.

En 2016, des travaux similaires ont été réalisés en utilisant le Cu^{II} comme oxydant catalytique (plutôt que l' Ag^{I}) et des peroxydes comme oxydants stoechiométriques pour la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**142**)³⁷ et d'isoquinolinediones phosphorylées (**144**).³⁸

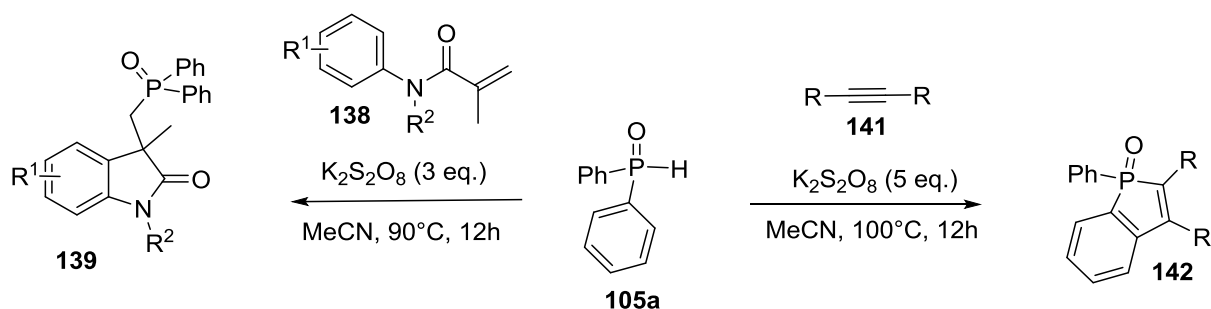


Equation 12. Exemple de réaction de formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H impliquant une catalyse au cuivre

³⁷ Zhang, P.; Gao, Y.; Zhang, L.; Li, Z.; Liu, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 138.

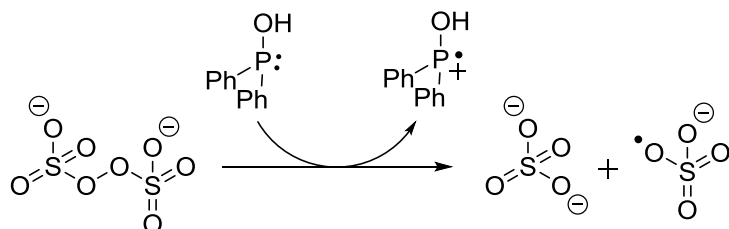
³⁸ Wu, J.; Gao, Y.; Zhao, X.; Zhang, L.; Chen, W.; Tang, G.; Zhao, Y. *RSC Adv.* **2016**, 6, 303.

En 2016 aussi, ce type de génération de radicaux phosphorés a même été développé sans utiliser le moindre métal de transition mais en utilisant uniquement le peroxydisulfate de potassium ($K_2S_2O_8$) comme oxydant stoechiométrique. Cette nouvelle réactivité a été appliquée pour la synthèse d'oxindole(**139**)³⁹ ainsi que d'oxyde de benzo[*b*]phosphole (**142**).⁴⁰



Equation 13. Exemple de réaction de formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H passant par une oxydation au peroxydisulfate

Les ions peroxydisulfates sont connus pour faire des oxydations monoélectroniques, et ainsi, générer des espèces radicalaires. Du fait de la forme tautomère possible de l'oxyde de phosphine secondaire pour laquelle le phosphoré possède un doublet non liant oxydable, cette dernière peut être oxydée par les ions peroxydisulfates.



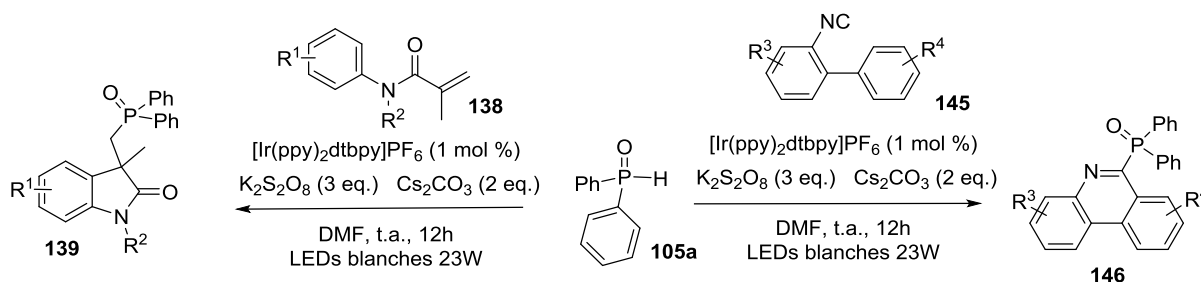
Equation 14. Oxydation monoélectronique de l'oxyde de phosphine secondaire par l'ion peroxydisulfate générant un radical phosphoré

A la fin de l'année 2016, le groupe de Lu a mis au point une méthode photocatalytique permettant de générer un radical phosphinoyl. Cette voie permet d'oxyder monoélectroniquement l'oxyde de phosphine secondaire via l'ajout d'un photocatalyseur à l'Ir^{III} sous irradiation lumineuse

³⁹ Li, Y.-M.; Shen, Y.; Chang, K.-J.; Yang, S.-D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1991.

⁴⁰ Ma, D.; Chen, W.; Hu, G.; Zhang, Y.; Gao, Y.; Yin, Y.; Zhao, Y. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3522.

par une LED, remplaçant l'activation thermique utilisée classiquement.⁴¹ Cette voie de synthèse a été appliquée pour la synthèse d'oxindoles (**139**) et de phénanthridines phosphorylées (**146**).



Equation 15. Synthèse photocatalytique d'oxindoles et de phénanthridines passant par la formation d'un radical phosphoré et par l'activation d'une liaison C-H

Nous avons montré dans les paragraphes précédents que les premiers exemples de création de liaison C-P par activation de liaison C-H ont été développés selon deux voies principales :

- Soit par des réactions dites ioniques, qui possèdent des mécanismes variés mais qui sont limitées en termes de substrats.
- Soit par des mécanismes radicalaires où la génération de radicaux est basée sur le même principe (l'oxydation monoélectronique par un métal de transition) avec une diversité de molécules fonctionnalisables plus importante

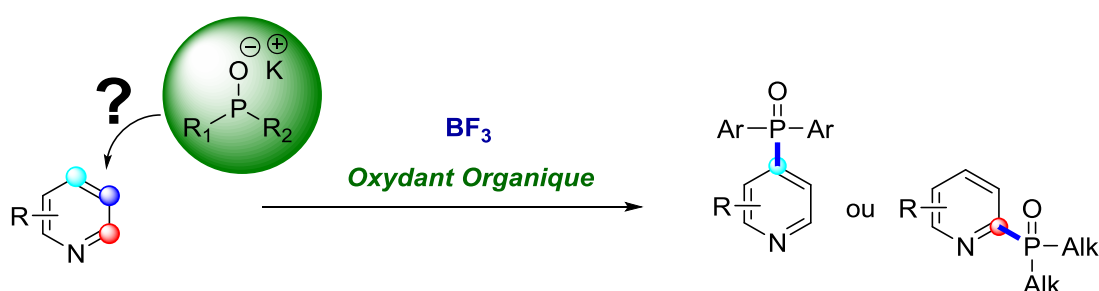
En somme, il existe encore de nombreux substrats pour lesquels aucune méthode de phosphorylation par C-H activation n'existe encore. C'est pourquoi, il est intéressant de développer de nouvelles méthodes de phosphorylation se basant sur des mécanismes par encore décrit. De plus, comme nous avons vu que l'utilisation de métaux de transition pouvaient poser un problème d'empoisonnement, nous nous efforcerons de trouver des voies de synthèses ne faisant pas intervenir ces espèces.

Il existe néanmoins de nombreux substrats pour lesquels aucune méthode de phosphorylation par C-H fonctionnalisation n'existe encore. C'est pourquoi, il demeure intéressant de développer de nouvelles méthodes de phosphorylation se basant sur des mécanismes originaux. De plus, comme nous l'avons vu, l'utilisation de métaux de transition avec des substrats phosphorés peut poser un problème d'empoisonnement. Nous nous efforcerons donc de trouver des voies de synthèse ne faisant pas intervenir d'espèces métalliques.

⁴¹ Li, C.-X.; Tu, D.-S.; Yao, R.; Yan, H.; Lu, C.-S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4928.

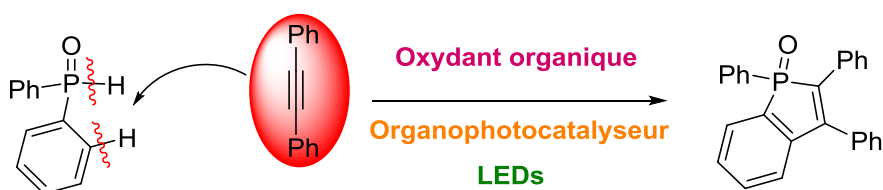
Pour trouver de nouvelles méthodologies de synthèses de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H sans métal de transition, nous allons nous inspirer de certaines méthodes existant pour la formation d'autres types de liaison par fonctionnalisation de liaison C-H.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à la phosphorylation de pyridine par activation régiosélective d'une des liaisons C-H du noyau hétéroaromatique. Pour cela, nous avons utilisé un processus composé d'une addition d'un nucléophile phosphoré sur un noyau pyridinique activé par un acide de Lewis suivi d'une oxydation du complexe de Meisenheimer résultant par un oxydant organique.



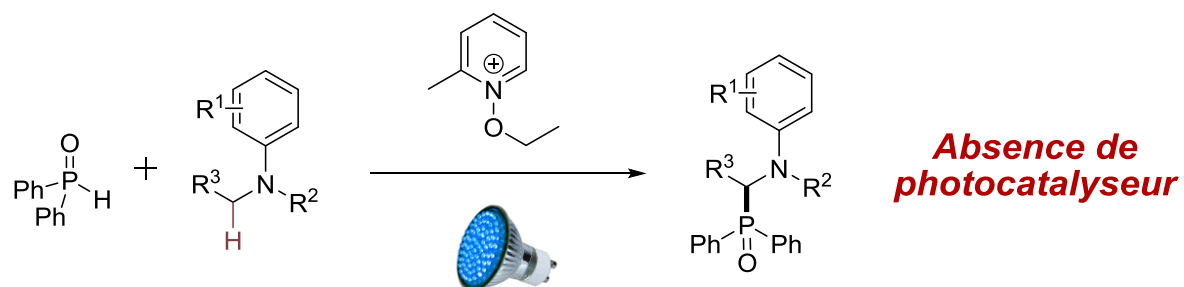
Equation 16. Phosphorylation régiosélective de pyridine activée par l'acide de Lewis BF₃ par fonctionnalisation d'une liaison C-H

Dans une seconde partie, nous avons développé une voie d'accès aux oxydes de benzo[b]phosphole à partir d'oxydes de phosphine secondaire et d'alcynes, en passant par un radical centré sur le phosphore. Ce radical est obtenu via l'abstraction de l'hydrogène d'un oxyde de phosphine par un radical intermédiaire, qui lui-même est formé grâce l'irradiation d'un mélange d'un organophotocatalyseur et d'un oxydant organique.



Equation 17. Formation organophotocatalytique d'oxyde de benzo[b]phosphole par fonctionnalisation d'une liaison C-H

Dans un troisième et dernier chapitre, nous avons utilisé les propriétés de transfert d'électron photoinduites des complexes à transfert de charge pour réaliser des réactions de phosphorylation en alpha alkylaniline.



Equation 18. Phosphorylation d'amines et de cétones par fonctionnalisation d'une liaison C-H impliquant l'irradiation d'un complexe à transfert de charge

Pour l'ensemble de ces travaux, nous avons étudié le champ d'application de ces réactions et, surtout, nous nous sommes attachés à étudier, le plus en détail possible, le mécanisme de chacune de ces réactions par des procédés physico-chimiques appropriés.

Chapitre 2 :
Phosphorylation Régiosélective de
Pyridines Activées par un Acide de
Lewis, via la Fonctionnalisation d'une
Liaison C-H

I. Les pyridines phosphorylées

A. Intérêt des molécules

Les pyridines sont les hétérocycles aromatiques les plus présents dans la nature après le classique noyau benzénique. On retrouve aussi ces motifs dans des molécules bioactives utilisées en chimie pharmaceutique et en agrochimie.¹ Le doublet de l'azote du noyau pyridinique n'est pas engagé dans la délocalisation du cycle aromatique. De ce fait, il est assez suffisamment disponible pour permettre aux dérivés pyridiniques d'être de bons complexants des métaux. Les complexes de métaux de transition ainsi formés ont des applications dans des domaines variés comme la catalyse organométallique, la photocatalyse ou la photoluminescence.²

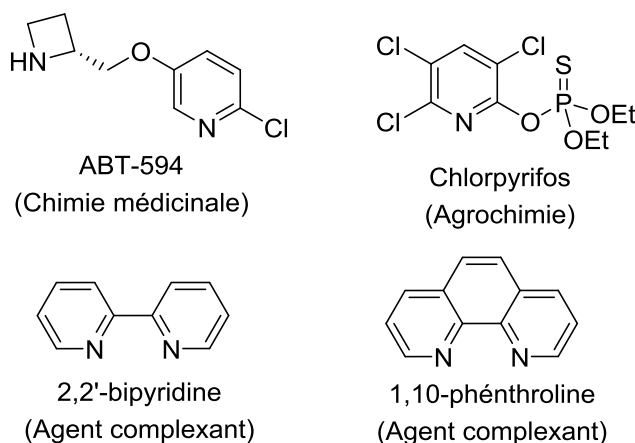


Figure 1. Exemples de dérivés pyridiniques ayant des applications en chimie médicinale, agrochimie ou chimie de complexation

Dans les trois domaines d'applications cités précédemment, on cherche souvent à moduler la structure des molécules cibles pour améliorer leurs affinités avec les substrats ou bien pour modifier leurs propriétés physico-chimiques. Pour les dérivés pyridiniques, la plus simple des modifications consiste à substituer le noyau par différents groupements fonctionnels possédant des propriétés électroniques ou stériques variées. Ainsi, l'introduction sur la pyridine d'un groupement oxyde de phosphine, qui est un groupement fortement électroattracteur, permet non seulement de modifier les propriétés électroniques de la pyridine mais aussi d'obtenir un bon agent de chélation mixte lorsque cette phosphorylation est faite sur la position -2 de la pyridine.

¹ Lamberth, C. ; Dinges, J. *Bioactive heterocyclic compound classes*, Wiley **2012**

² Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; Von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, 84, 85.

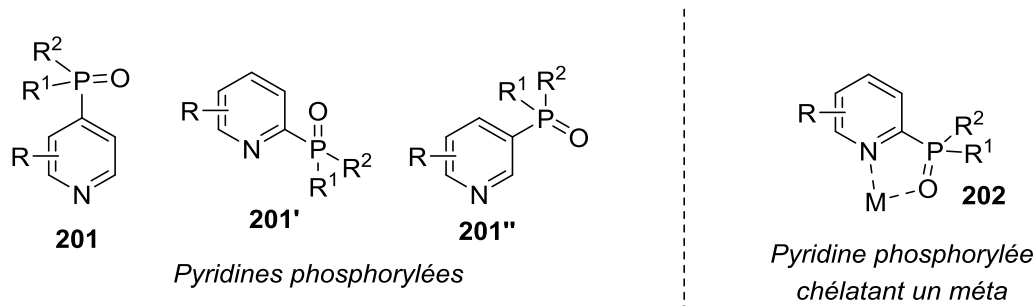


Figure 2. Pyridines phosphorylées et exemple de complexes utilisant une pyridine phosphorylée comme ligand chélatant

Ainsi, les pyridines portant un groupement diphenylphosphine en position -2 (**203**) ont été utilisées dans des complexes au cuivre.³ Ces ligands (**203**) sont essentiels pour les propriétés de fluorescence du complexe de cuivre, notamment au niveau du rendement quantique de fluorescence ainsi que pour le choix longueur d'onde d'émission qui peut varier de 480 à 710 nm selon le ligand utilisé.

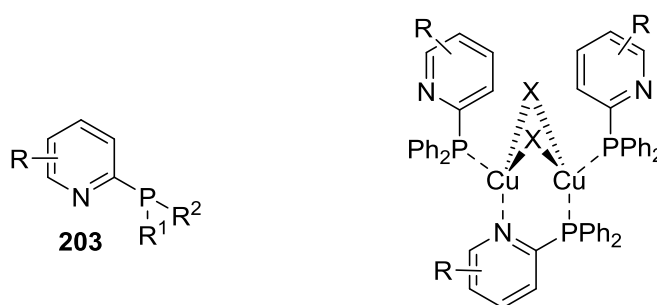


Figure 3. Ligand bidentate P-N utilisé par le groupe de Bräse. Structure typ des complexes développés

Par ailleurs, les pyridines phosphorylées sont aussi utilisées comme agent de fluorescence dans des OLEDs. En effet, le groupement oxyde de phosphine est connu pour être un bon groupement électroattracteur conférant des propriétés de fluorescence à certaines molécules qui possèdent par ailleurs un groupement électrodonneur conjugué.⁴ Le groupe de Padmaperuma a ainsi montré que l'introduction d'un noyau pyridine entre le groupement oxyde de phosphine électroattracteur et le groupement électrodonneur permettait de moduler de façon intéressante les propriétés de fluorescence de ces structures.⁵

³ Zink, D. ; Bachle, M. ; Baumann, T. ; Nieger, M. ; Kuhn, M. ; Wang, C ; Kloppe, W. ; Monkowius, U. ; Hofbeck, T. ; Yersin, H. ; Bräse, S. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 2292

⁴ Jeong, S.; Lee, J. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 4233

⁵ Koech, P.; Polikarpov, E.; Rainbolt, J.; Cosimbescu, L.; Swensen, J.; Von Ruden, A.; Padmaperuma, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5534

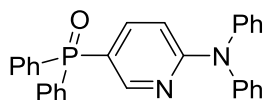


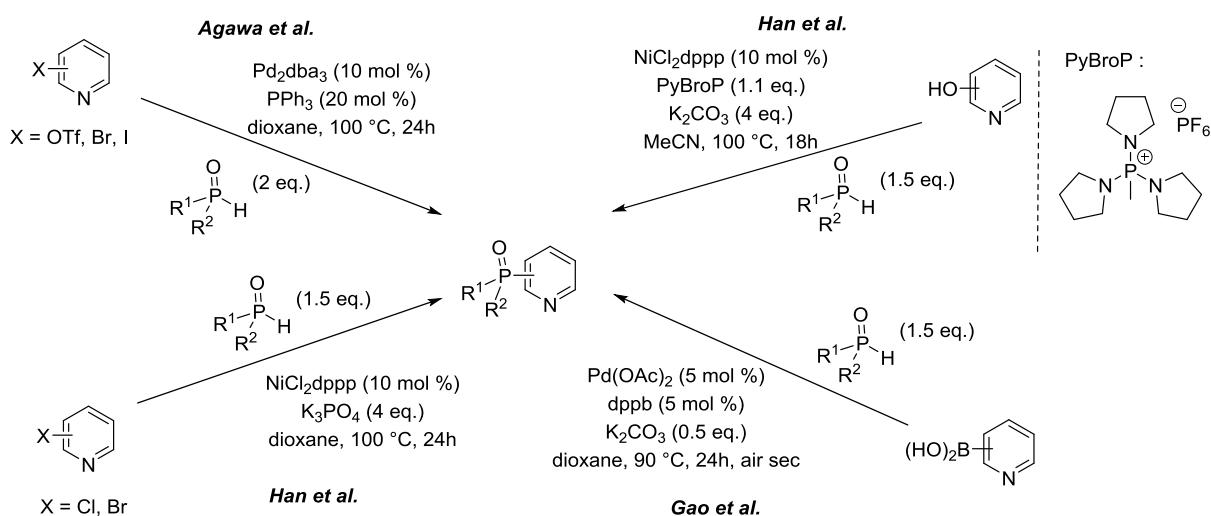
Figure 4. Pyridine phosphorylée possédant des propriétés de fluorescence utilisées dans des OLEDs

Pour toutes ces raisons, les molécules contenant un noyau pyridine et une liaison carbone – phosphore sur le cycle de la pyridine possèdent un intérêt certain. Pour faciliter le développement de ce type d'entité, il convient d'améliorer les voies de synthèse des pyridines phosphoryées.

B. Méthode de formation de liaison C-P sur un noyau pyridine

Depuis une trentaine d'année, les principales méthodes de phosphorylation de pyridines sont les couplages organométalliques. Parmi tous les couplages existants qu'il ne nous est pas possible de présenter en détail, nous avons choisi ceux qui nous paraissaient pertinents pour illustrer l'évolution de cette méthodologie.

Les premières réactions de couplages organométalliques permettant de créer des liaisons C-P ont été réalisées à partir de dérivés halogénés par catalyse au palladium⁶. Des recherches ultérieures ont permis de diminuer la charge catalytique et de remplacer le palladium par un métal de transition plus disponible comme le nickel.⁷ D'autres travaux ont permis la phosphorylation en utilisant des groupements fonctionnels non halogénés comme des phénols activés *in situ*⁸ et des acides boroniques⁹.



⁶ Hirao, T. ; Masunaga, T.; Yamada, N. ; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 909.

⁷ Zhao, Y. ; Wu, G. ; Li, Y.; Gao, L.; Han, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9622

⁸ Zhao, Y. ; Wu, G.; Han, F. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5868

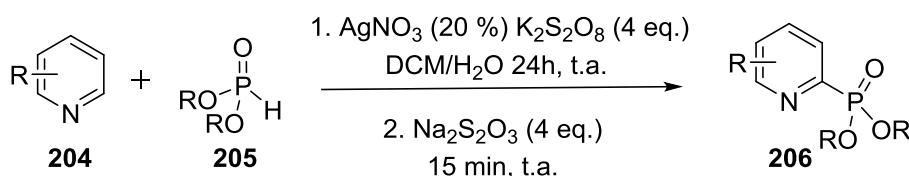
⁹ Fu, T. ; Qiao, H. ; Peng, Z.; Hu, G.; Wu, X.; Gao, Y.; Zhao, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2895

Schéma 1. Réaction de phosphorylation de dérivés pyridiniques par couplage organométallique

Toutes ces réactions supposent une préfonctionnalisation du noyau aromatique nécessitant l'utilisation de réactifs plus chers et moins abondants que les réactifs non préfonctionnalisés. C'est pourquoi, plus récemment, certains groupes ont développé des méthodes de phosphorylation exploitant la fonctionnalisation de liaison C-H que nous allons maintenant présenter

C. Méthode de formation de liaison C-P sur un noyau pyridinique par fonctionnalisation de liaison C-H

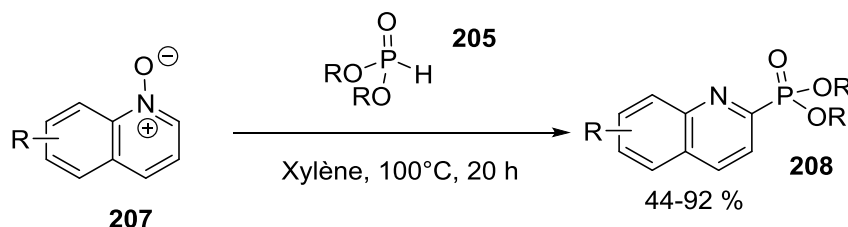
La première méthode a été proposée par le groupe de Huang en 2012. Elle exploite une phosphorylation radicalaire employant une oxydation monoélectronique de phosphonates (**205**) par des sels d'argent (I).¹⁰



Equation 1. Réaction de phosphorylation régiosélective de pyridine (**204**) par C-H fonctionnalisation passant par un mécanisme radicalaire

Cette méthode permet une phosphorylation régiosélective en position -2. Cependant, elle n'est possible qu'avec les phosphonates (**205**) et nécessite la présence d'un oxydant fort comme les ions peroxodisulfates, afin de générer l'espèce radicalaire phosphorée active. Pour pouvoir phosphoryler sur d'autres positions du cycle hétéroaromatiques de la pyridine, il faut utiliser des mécanismes ou des modes d'activation différents.

Deux ans plus tard, le groupe de Wu, a présenté une phosphorylation régiosélective d'oxydes de quinoline (**207**) par des phosphonates (**205**), passant par un mécanisme ionique.¹¹



Equation 2. Réaction de phosphorylation de quinoline par C-H fonctionnalisation

¹⁰ Xiang, C. ; Bian, Y. ; Mao, X.; Huang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7706.

¹¹ Wang, H.; Cui, X.; Pei, Y.; Zhang, Q.; Bai, J.; Weia, D.; Wu, Y. *Chem. Com.* **2014**, 50, 14409.

Le mécanisme proposé par les auteurs, qui est appuyé par des calculs DFT, passe par l'addition de la forme P(III) des phosphonates (**205**) sur l'oxyde de quinoline (**207**), puis l'élimination d'une molécule d'eau, qui permet la réaromatisation du cycle aromatique et la rupture de la liaison N-O de la quinoline.

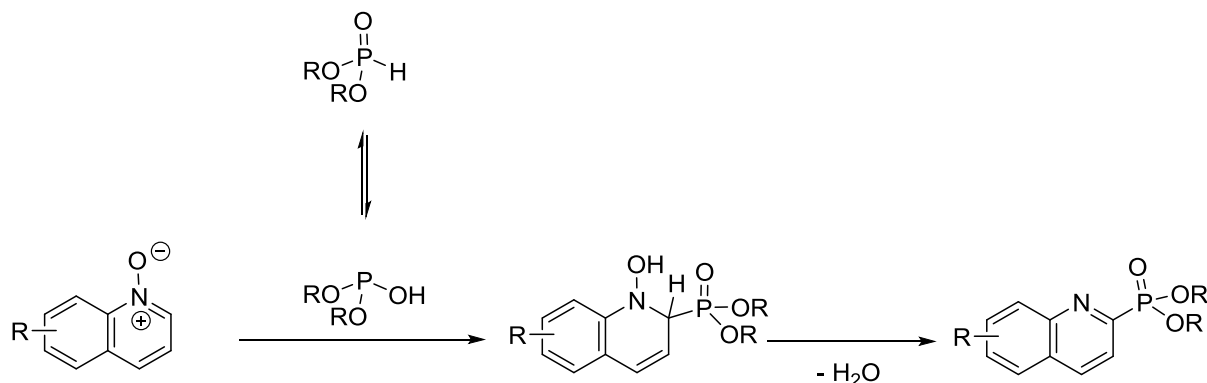


Schéma 2. Mécanisme de phosphorylation d'oxydes de quinoline par C-H fonctionnalisation

Cette méthode ne fonctionne qu'avec les phosphonates (pas de réaction avec les phosphinates et les oxydes de phosphine) et les oxydes de quinoline (réaction limitée avec les pyridines (rendement < 30 %)). De plus elle nécessite une préoxydation des quinolines, c'est-à-dire une étape réactionnelle supplémentaire. Par ailleurs, cette réaction requiert un chauffage à 100°C. En effet, l'addition de la forme P(III) sur l'oxyde de quinoline, qui est l'étape cinétiquement déterminante, possède une importante barrière d'activation ($\Delta G_{\text{act}} = 14.29$ kcal/mol d'après les calculs théoriques effectuées sur la base de calcul B3LYP/6-31G).

Cette méthode permet une phosphorylation uniquement en position -2 car l'étape de réaromatisation exige que le groupement phosphoré soit à proximité de l'atome d'azote de la quinoline pour que l'élimination d'une molécule puisse se faire de manière intramoléculaire.

Pour pouvoir phosphoryler une autre position de la pyridine dans des conditions douces permettant l'utilisation d'autres nucléophiles phosphorés, il faudrait développer un nouveau mode d'activation des pyridines. Avec cet objectif en tête, nous nous sommes inspirés d'autres modes de fonctionnalisation de liaison C-H déjà exploités dans la chimie des pyridines avec d'autres types de nucléophiles : une succession de réactions addition-oxydation nécessitant une activation préalable de l'électrophilie des pyridines.

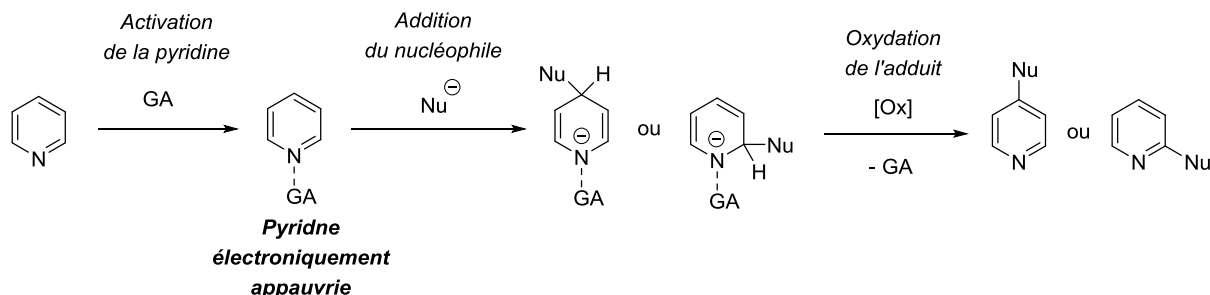


Schéma 3. Illustration schématique du mécanisme de fonctionnalisation des pyridines électrophiliquement activées par un mécanisme de type addition oxydation

Ce type de mécanisme a été utilisé principalement pour la création de liaisons C-C. Nous allons maintenant présenter les réactions qui ont été développées selon ce principe et voir comment nous pourrions les adapter à des réactions de formation de liaison C-P.

D. Fonctionnalisation de liaison C-H passant par un mécanisme de type Addition-Oxydation

1. Présentation

La principale méthode de fonctionnalisation des noyaux aromatiques électrodéficients est, pour les aromatiques possédant des groupes partant (halogènes, triflates,...), la substitution nucléophile aromatique (S_NAr)¹².

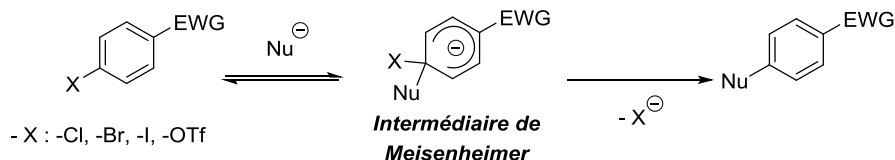


Schéma 4. Mécanisme simplifié de la S_NAr

Grâce à la présence d'un groupement électrodéficient, l'orbitale BV du noyau aromatique est basse en énergie et peut donc interagir aisément avec l'orbitale HO d'un nucléophile. Ainsi l'aromatique déficient en électron peut subir une addition conduisant au complexe dit de Meisenheimer. Ce dernier évolue soit par rétroaddition pour reformer l'aromatique de départ, ou soit, lorsque l'addition s'est effectuée sur une position présentant un groupe partant, en éliminant ce groupe partant pour former un noyau aromatique portant une nouvelle fonctionnalité.

¹² Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution* ; Wiley VCH, 2013.

Cette méthode est très efficace mais nécessite la présence d'une préfonctionnalisation. Lorsqu'aucun groupe partant n'est présent, la formation d'un complexe de Meisenheimer est possible mais ce dernier ne peut évoluer autrement qu'en subissant une rétro-addition, car le départ d'un hydruure n'est pas envisageable.

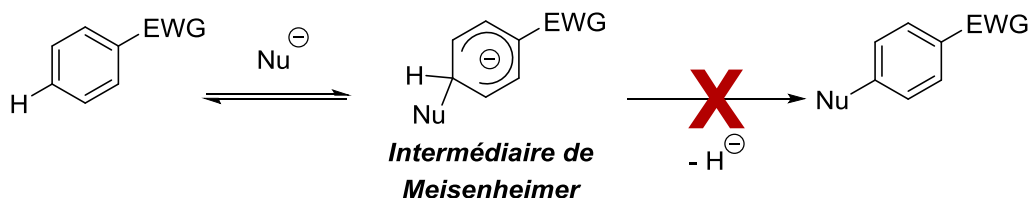


Schéma 5. Addition d'un nucléophile sur un noyau aromatique électrodéficient non préfonctionnalisé

Pour éviter la rétro-addition et faire évoluer l'intermédiaire de Meisenheimer d'une façon différente il faut placer dans le milieu un oxydant capable de capter les deux électrons excédentaires du complexe de Meisenheimer et le proton afin de réaromatiser le cycle. De cette façon, il est possible de fonctionnaliser les aromatiques électrodéficients par activation formelle d'une liaison C-H.

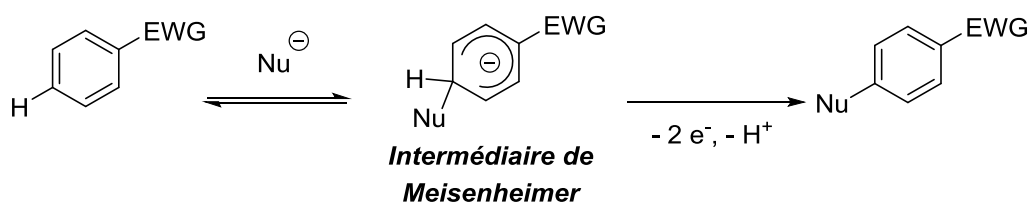
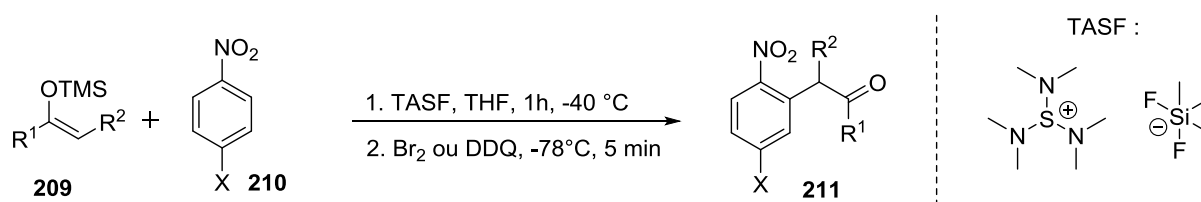


Schéma 6. Fonctionnalisation d'aromatiques électrodéficients par addition puis oxydation

Le problème dans cette méthodologie réside dans le fait que les conditions oxydantes nécessaires à la réaromatisation de l'adduit sigma ne sont généralement pas compatibles avec la présence du nucléophile. En effet, ce dernier s'oxyde souvent plus vite que l'intermédiaire de Meisenheimer. Pour que cette méthodologie soit exploitable, il faut que la formation de l'intermédiaire de Meisenheimer soit quantitative, lorsque l'on ajoute l'oxydant. Pour que le rendement de la synthèse soit intéressant, il faut que l'équilibre d'addition de l'espèce nucléophile sur le noyau électrodéficient soit significativement déplacé vers le produit d'addition. Cette condition nécessite l'utilisation de noyaux aromatiques appauvris en électrons et de nucléophiles puissants. C'est pourquoi cette méthode a principalement été utilisée avec des aromatiques nitrés.¹²

Le premier exemple est celui présenté par le groupe de Rajanbabu, qui a décrit en 1984 une fonctionnalisation régiosélective de nitrobenzènes (**210**) à partir d'éthers d'énol silylés (**209**).¹³



Equation 3. Fonctionnalisation régiosélective de noyaux aromatiques nitrés par C-H fonctionnalisation utilisant des éthers d'énol silylés comme nucléophiles

Le mécanisme postulé passe par l'activation de la nucléophilie de l'éther d'énol silylé par un ion fluorure apporté par le TASF. Cette activation permet au nucléophile carboné de s'additionner sur le noyau aromatique pour former un intermédiaire de Meisenheimer (**213**) qui, après réoxydation, conduit à l'aromatique fonctionnalisé de manière régiosélective.

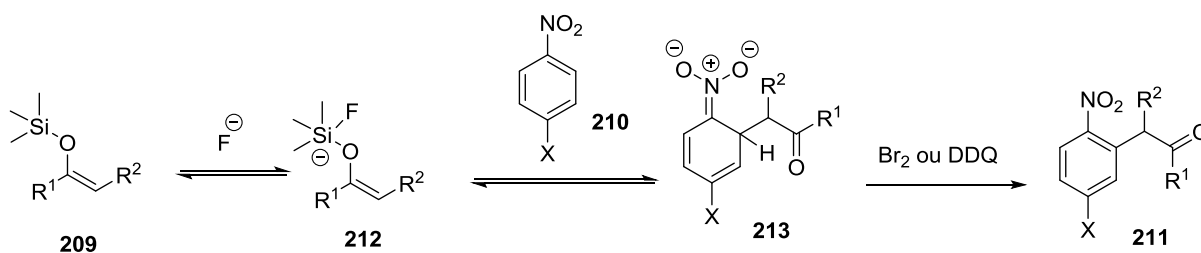
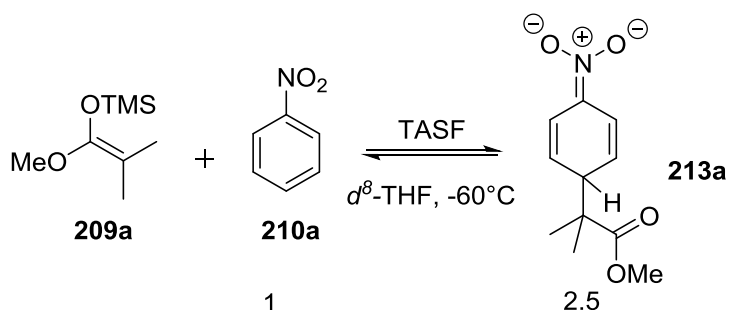


Schéma 7. Mécanisme possible pour l'α-arylation de cétone

Des études RMN ont montré que l'équilibre entre le nitrobenzène (**210a**) et l'éther d'énol silylé issu du méthyl isobutyrate (**209a**) activé par le TASF est, lorsque les réactifs sont introduits dans les proportions stoechiométriques, déplacé vers l'adduit 1,4 de type Meisenheimer (**213a**) (rapport nitrobenzène/adduit de Meisenheimer de 1/2.5) à -60°C.



Equation 4. Equilibre d'addition de l'éther d'énol silylé activé par le TASF sur le nitrobenzène

¹³ Rajanbabu, T., Fukunaga, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4571.

Mis à part les aromatiques nitrés, ce type de réaction a aussi été utilisé pour fonctionnaliser les pyridines. Cependant le noyau aromatique des pyridines n'est pas assez électrophile pour subir l'addition de nucléophiles même aussi fort que des organomagnésiens ou organolithiens. Pour pouvoir fonctionnaliser des pyridines, un accroissement préalable de leur électrophilie est nécessaire. Nous allons maintenant décrire les modes d'activation qui ont été développés.

2. Fonctionnalisation de pyridine

Différentes méthodes d'activation ont été proposées pour pallier la trop faible électrophilie de la pyridine. Elles utilisent soit les propriétés nucléophiles, soit les propriétés complexantes de l'azote. On peut donc séparer les modes d'activation en deux classes : celles utilisant une liaison covalente et celles utilisant une liaison dative.

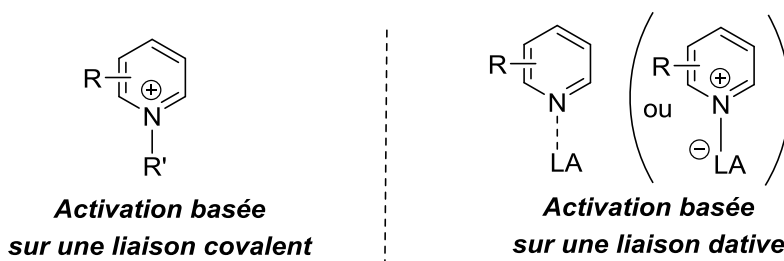


Figure 5. Différents modes d'exacerbation de l'électrophilie de la pyridine : Activation par une liaison covalente et par la formation de complexes acide de Lewis-Base de Lewis

i. Activation de la pyridine passant par une liaison covalente

Pour ce type d'activation, les 3 principales voies sont l'oxydation, l'alkylation et l'acylation des pyridines. Les pyridiniums alors formés sont suffisamment électrophiles pour subir des additions sur le cycle aromatique et ainsi permettre une fonctionnalisation contrôlée.¹⁴

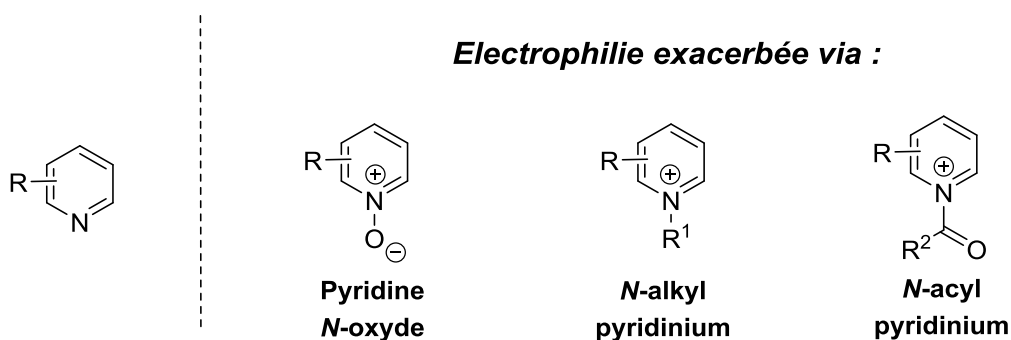


Figure 6. Exacerbation de l'électrophilie de la pyridine par modification chimique

¹⁴ Bull, J. A. ; Mousseau, J. J. ; Pelletier, G. ; A. B. Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642

Ces espèces activées étant suffisamment électrophiles, elles peuvent subir des fonctionnalisations, *via* des réactions de type addition/oxydation. Des exemples ont été décrits pour la fonctionnalisation régiosélective de *N*-oxydes de pyridine¹⁵, de *N*-alkylpyridinium¹⁶, de *N*-acylpyridinium¹⁷ et de *N*-triflylpyridinium.¹⁸

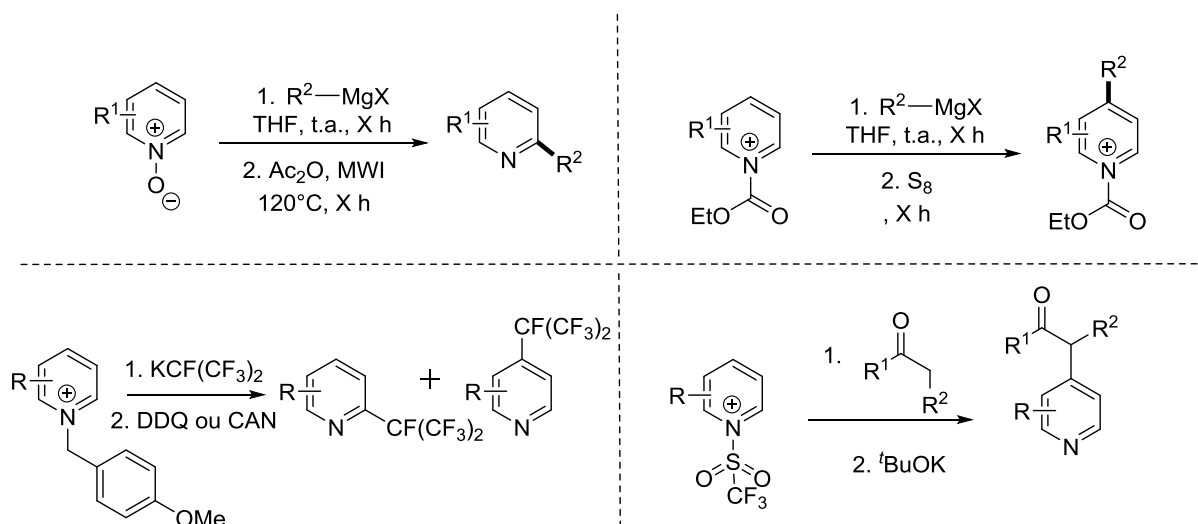


Schéma 8. Fonctionnalisation par des pyridines différemment activées via une C-H fonctionnalisation

Ces différentes méthodes d'activation ont montré leur efficacité, mais elles présentent soit le désavantage de nécessiter une étape de purification après l'activation du noyau pyridinique, soit l'utilisation de réactifs difficiles à manipuler et possédant un poids moléculaire élevé (utilisation de l'anhydride triflique pour la formation du pyridinium triflé).

Nous allons maintenant présenter les fonctionnalisations de pyridines utilisant une activation *via* la complexation par un acide de Lewis.

ii. Activation électrophile par complexation avec un acide de Lewis

L'acide de Lewis qui a principalement été utilisé pour ces activations par complexation est le BF_3 . Cette activation a d'abord été utilisée par le groupe de Knochel pour la métallation régiosélective de pyridine, par la base encombrée issue de la tétraméthylpipéridine.¹⁹ Quelques années plus tard, le même groupe a utilisé le complexe pyridine- BF_3 (**214**) pour fonctionnaliser régiosélectivement des

¹⁵ Comins, D. L. ; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4315

¹⁶ Loska, R. ; Makosza, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1354.

¹⁷ Andersson, H.; Almqvist, F.; Olsson, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1335

¹⁸ Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Kurz, T.; Wang, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2807

¹⁹ Jaric, M.; Haag, B. A.; Unsinn, A.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5451.

pyridines par activation formelle d'une liaison C-H.²⁰ Cette méthode passe par un mécanisme séquentiel en 2 étapes : l'addition d'un nucléophile carboné organométallique sur une pyridine activée par une molécule de BF₃, suivi dans un second temps d'une oxydation à 2 électrons et un proton réalisée par un dérivé de quinone peu toxique, la chloranile. Cette réaction fonctionne lorsque l'on utilise comme nucléophiles carbonés des réactifs de type alkyl- et aryl-organomagnésiens ainsi que des alkyl-organozinciques.

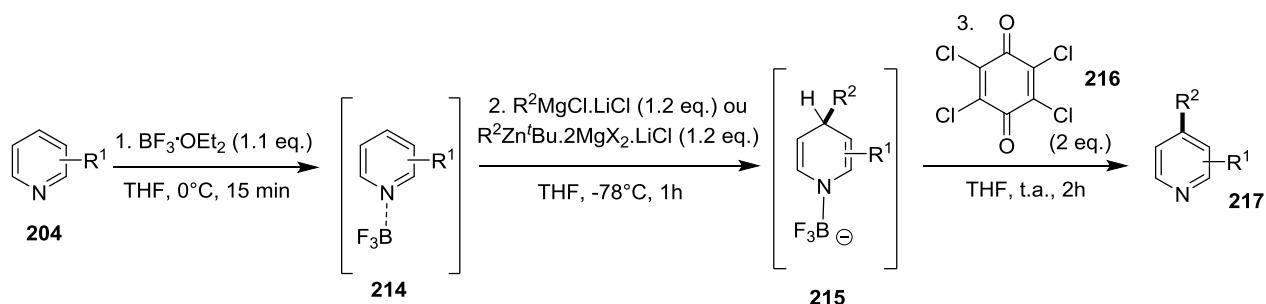


Schéma 9. Réaction de fonctionnalisation de pyridine par C-H fonctionnalisation

Cette fonctionnalisation est régiosélective en position -4 avec ces réactifs organométalliques. De plus, la réaction tolère un assez grand nombre de groupements fonctionnels (donneurs comme accepteurs) sur le noyau pyridinique, notamment lorsqu'ils sont en position -3. Pour les pyridines halogénées en position -3 ou -2 (bromées ou chlorées), aucune substitution nucléophile aromatique n'est décrite. Avec des pyridines fonctionnalisées en position -4 par un groupement cyano, une fonctionnalisation en position -2 est observée lorsque le nucléophile est un aryl Grignard, alors qu'une substitution nucléophile aromatique se produit lorsque le nucléophile est un alkyl Grignard.

²⁰ Chen, Q.; Mollat du Jourdin, X.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4958.

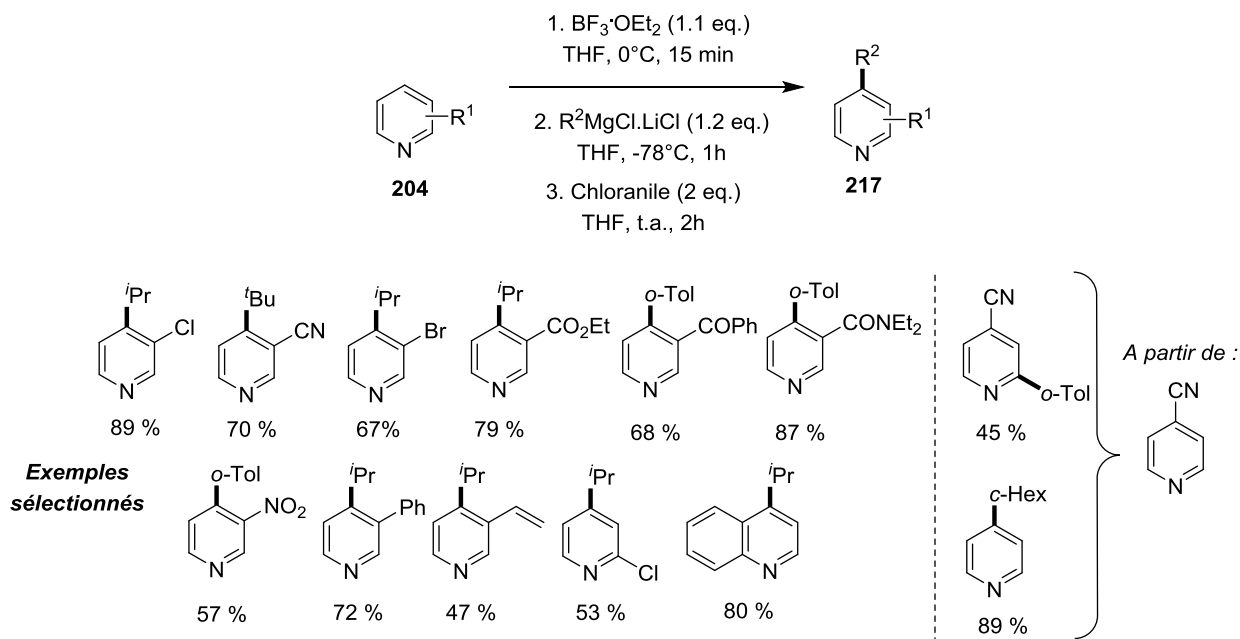
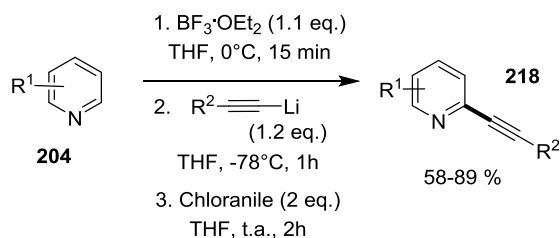


Schéma 10. Exemples de molécule synthétisée via la méthode d'activation par l'acide de Lewis BF_3

Cette méthode a ensuite été utilisée avec des nucléophiles de type alcynures de lithium.²¹ Avec ce type nucléophile, la réaction reste régiosélective mais pour une position différente : la position -2.



Equation 5. Réaction de fonctionnalisation de pyridines utilisant des alcynures de lithium comme nucléophiles

Ainsi, selon le nucléophile utilisé, on observe un changement dans la régiosélectivité de la réaction. Ce changement de sélectivité est intéressant synthétiquement parlant, s'il peut être contrôlé.

La complexation de la pyridine par l'acide de Lewis BF_3 permet donc la fonctionnalisation régiosélective avec une grande variété de nucléophiles carbonés, le tout sans préfonctionnalisation et sans utiliser le moindre métal de transition. Par rapport aux réactions passant par une activation nécessitant la création d'une liaison covalente, l'activation par un acide de Lewis présente l'avantage

²¹ Chen, Q. ; Leon, T. ; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8746.

de ne pas nécessiter une purification préalable du nucléophile ainsi que l'utilisation d'une molécule d'un faible poids moléculaire qui est, en plus, facile à décomplexer de l'azote.

C'est pourquoi, dans l'optique de phosphoryler de manière régiosélective une liaison C-H d'une pyridine, nous avons souhaité utiliser cette activation de la pyridine pour effectuer une phosphorylation. Dans le cas des nucléophiles carbonés, on ne craint pas une réaction parasite de complexation de l'espèce carbonée sur l'acide de Lewis, car les nucléophiles carbonés ne sont pas de bons ligands. Par contre, dans le cas des nucléophiles phosphorés, qui sont eux connus pour être de bons agents complexants, on peut craindre cette réaction de complexation parasite du BF_3 qui nuirait à l'efficacité du processus. Le challenge de cette méthodologie résidera donc dans le choix du nucléophile phosphoré qui doit être suffisamment réactif pour s'additionner sur le noyau aromatique mais pas trop coordonnant pour ne pas décomplexer l'acide de Lewis BF_3 de la pyridine.

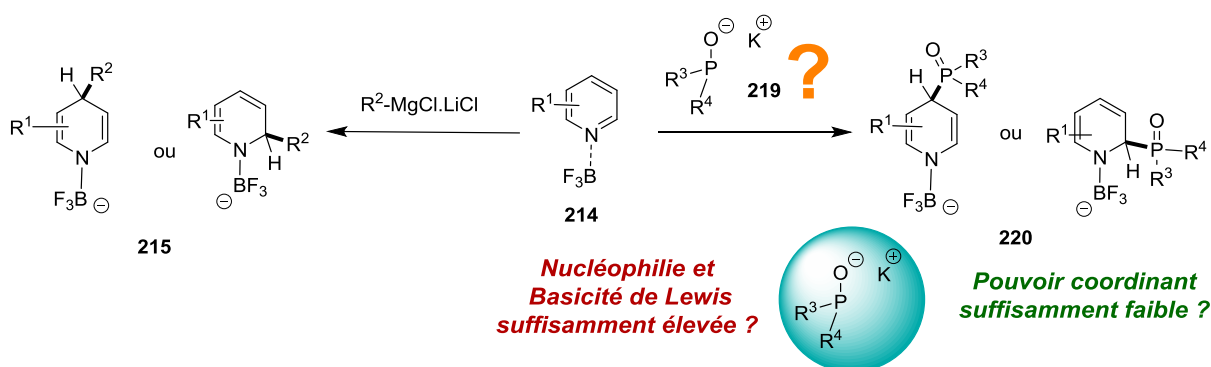


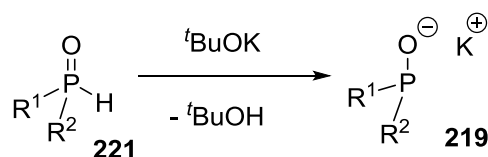
Schéma 11. Interrogation sur la faisabilité de la méthodologie envisagée

Le nucléophile retenu pour réaliser cette réaction de phosphorylation de pyridines est un anion d'oxyde de phosphine secondaire. Nous présenterons dans un premier temps les propriétés de ce nucléophile afin de définir s'il est adapté à la réaction choisie.

E. Les anions d'oxyde de phosphine secondaire

Les anions d'oxydes de phosphine (219) sont les bases conjuguées des oxydes de phosphine secondaire (OPS) (221). Le pK_a de ce couple a été calculé par des calculs DFT avec la méthode B3LYP/6-311 comme étant autour de 20 dans le DMSO.²² Ainsi, la méthode la plus simple pour générer cette espèce est de déprotonner l'oxyde de phosphine par une base forte comme le $t\text{BuOK}$. Les anions formés n'étant pas stables à l'air, ils sont générés *in situ*.

²² Li, J. ; Liu, L. ; Fu, Y., Guo, Q. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4453-4462.



Equation 6. Formation d'anions d'oxyde de phosphine secondaire par déprotonation

Nous allons dans un premier temps présenter les oxydes de phosphines secondaires précurseurs de ces anions, puis nous détaillerons les réactions de la littérature exploitant ces anions d'oxyde de phosphine secondaire.

1. Les oxydes de phosphine secondaire

Les oxydes de phosphine sont des composés de formule générale $\text{O}=\text{PR}_3$, pour lesquels le phosphore est au degré d'oxydation (+V).²³ Une écriture plus représentative de la réalité chimique serait une forme zwitterionique $\text{O}^\ominus-\text{P}^\oplus$ de la liaison $\text{P}-\text{O}$ de l'oxyde de phosphine, car dans ce type de structure le phosphore n'est pas hypervalent (géométrie tétraédrique autour du phosphore) et respecte donc la règle de l'octet.

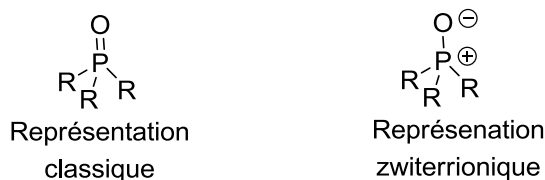


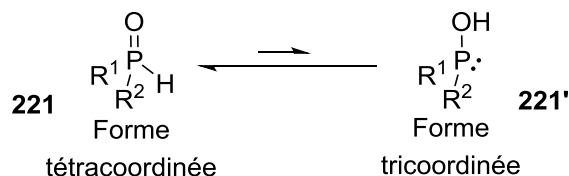
Figure 7. Représentation classique et représentation plus réaliste des oxydes de phosphine

Cependant, on représentera dans la suite du manuscrit la liaison $\text{P}-\text{O}$ d'un oxyde de phosphine sous la forme d'une double liaison $\text{P}=\text{O}$, sans perdre de vue la simplification effectuée.

Dans le cas des oxydes de phosphine secondaire (OPS), l'un des substituants est un atome d'hydrogène. La présence de cet atome d'hydrogène induit l'existence d'un équilibre tautomérique entre deux structures : une forme tétracoordinée (**221**) et une forme tricoordinée (**221'**) pour laquelle le phosphore est au degré d'oxydation (+III), qui porte un doublet non liant et où l'atome d'hydrogène est porté par l'oxygène.²⁴

²³ Quin, L. *A guide to organophosphorus chemistry*, Wiley, **2000**.

²⁴ Janesko, B.; Fisher, H.; Bridle, M.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10025.



Equation 7. Equilibre tautomérique existant pour les oxydes de phosphine secondaire

A température ambiante, l'équilibre est largement déplacé vers l'espèce tétracoordinée (221) pour la grande majorité des OPS.

Les oxydes de phosphine secondaire présentent le gros avantage, par rapport aux phosphines secondaires, d'être stable à l'air. Comme la forme tricoordinée est minoritaire, l'oxydation du doublet non liant du phosphore présent sur cette forme est très lente par rapport aux phosphines secondaires classiques.

2. Réactivité des anions d'oxyde de phosphine secondaire

L'anion de l'oxyde de phosphine secondaire qui possède un doublet non liant sur l'atome de phosphore et des doublets sur l'atome d'oxygène est un nucléophile ambident.



Figure 8. Représentation de Lewis de l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire

Suivant le contrôle exercé, l'un ou l'autre des sites pourra réagir. Le site oxygéné réagira préférentiellement lorsque que la réaction est sous contrôle de charge (par exemples des réactions acido-basiques) alors que le site phosphoré réagira préférentiellement quand la réaction sera sous contrôle orbitalaire. La sélectivité issue de l'un ou l'autre de ces contrôles sera forte dans cet anion car le centre oxygéné est chargé négativement et les doublets électroniques qu'il porte sont peu polarisables alors que le centre phosphoré est neutre et porte un doublet non liant qui lui est très diffus.

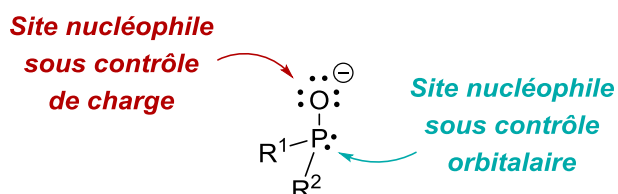


Figure 9. Différenciation de la chimiosélectivité observée pour la réactivité des anions d'OPS

Cette réactivité nucléophile du centre phosphoré a été utilisée pour créer des liaisons C-P via des réactions de substitution nucléophile sur des dérivés halogénés²⁵ ou des ammoniums,²⁶ et via des additions sur des énonés²⁷ ou sur des aldéhydes.²⁸

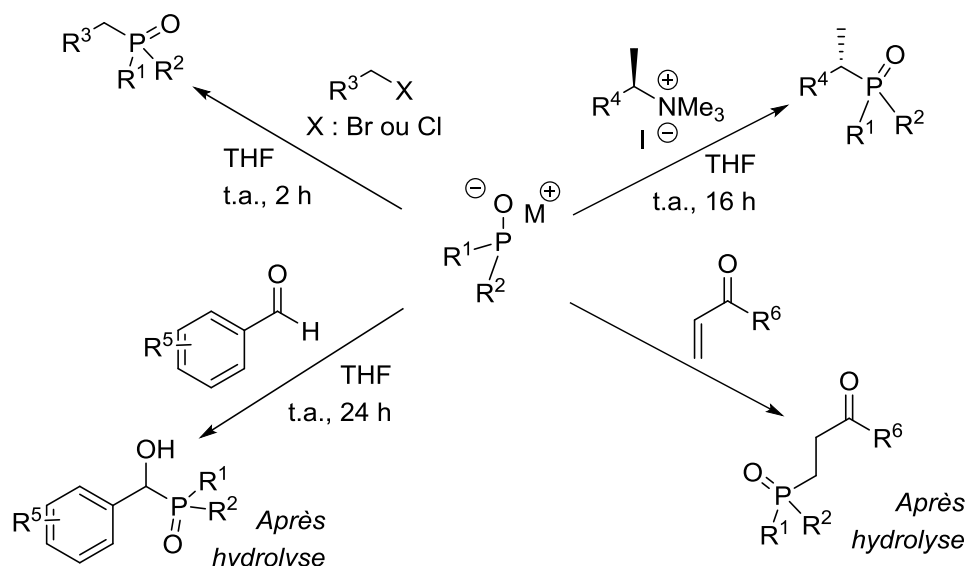


Schéma 12. Exemple de réaction utilisant l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire comme nucléophile

Pour développer cette méthode de phosphorylation des pyridines par fonctionnalisation de liaison C-H, nous avons sélectionné ces anions d'OPS (**219**) comme nucléophiles en gardant bien en tête les 3 problématiques qui devront être résolues pour obtenir une méthodologie efficace :

- L'anion de l'oxyde de phosphine secondaire (**219**) possède-t-elle la réactivité adaptée pour s'additionner efficacement sur le complexe pyridine-BF₃ (**214**) ?
- L'addition observée peut-elle avoir une régiosélectivité contrôlée ?
- L'adduit de Meisenheimer (**220**) alors formé peut-il être oxydé pour former une pyridine phosphorylée ?

²⁵ (a) Miyamoto, Y. ; Yamashita, M. ; Oshikawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 62, 2004. (b) Mohler, P.; Rippert, A.; Hansen, H. *Helvetica Chimica. Acta*, **2000**, 83, 258.

²⁶ Schuecker, R. ; Zirakzadeh, A.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2011**, 30, 4711

²⁷ Himayizu, H. ; Ooi, H. ; Inomoto, Y. ; Esumi, T. ; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 473

²⁸ Nazir, R. ; Danilevicius, P. ; Gray, D. ; Farsari, M. ; Gryko, D. *Macromolecules* **2013**, 46, 7239

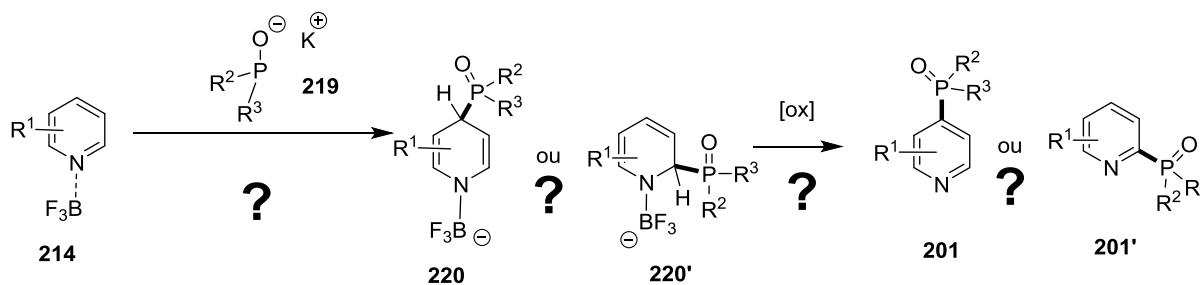
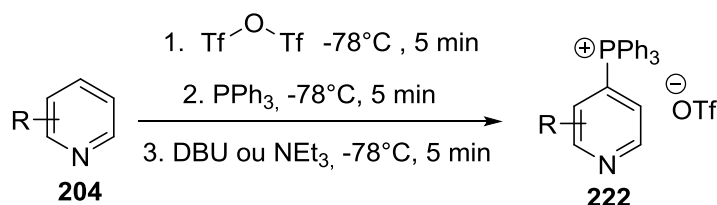


Schéma 13. Interrogations auxquelles l'étude doit répondre pour obtenir une méthodologie efficace

Il convient de mentionner que durant notre étude, le groupe de McNally a proposé une méthode de phosphorylation régiosélective des pyridines par la triphénylphosphine qui passe par un intermédiaire triflylpyridinium (223).²⁹



Equation 8. Réaction de formation régiosélective de phosphoniums en position -4 de la pyridine

La première étape de la réaction est l'activation de l'électrophilie de la pyridine par l'anhydride triflique. Le pyridinium triflé (223) formé est suffisamment électrophile pour que la triphénylphosphine puisse s'additionner dessus. Cette addition se fait de manière régiosélective en position -4. Ensuite, une base vient déprotoner l'adduit 224 pour réaromatiser l'ensemble en réduisant le groupement sulfonyle en sulfinate.

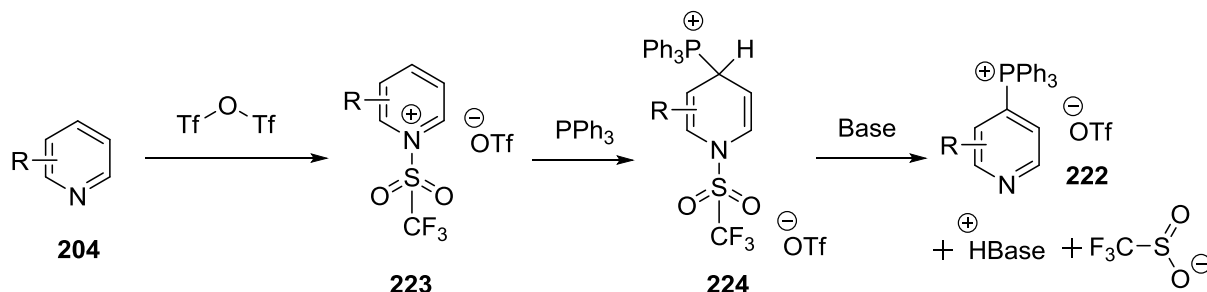


Schéma 14. Mécanisme de la formation régiosélective de phosphonium en position -4 de pyridine

Le gros avantage de cette méthode est que l'activation de la pyridine et l'oxydant de la réaction sont rassemblés dans un seul et même groupement (le triflate). Cependant, cette méthodologie

²⁹ Hilton, M.; Dolewski, R.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13806.

n'a été testée qu'avec la triphénylphosphine. Cette méthode n'est d'ailleurs pas présentée comme une synthèse de liaison C-P mais comme une simple étape intermédiaire pour des réactions d'alkoxylation, de thiolation et d'amination de pyridine par fonctionnalisation régiosélective de liaisons C-H.

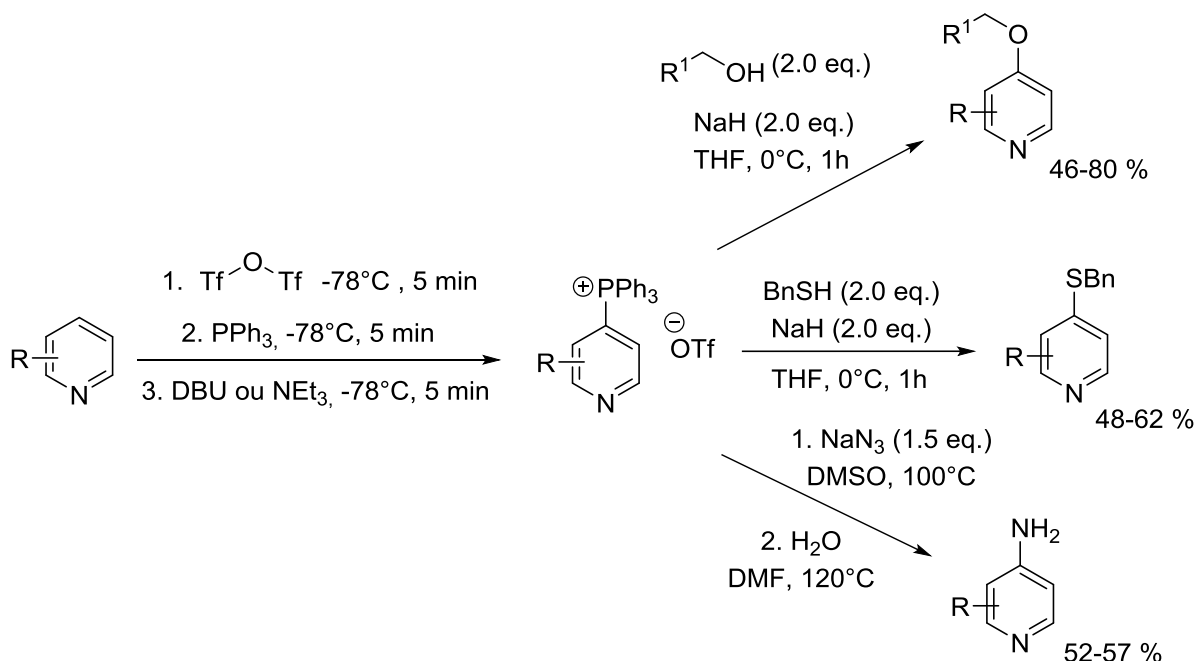


Schéma 15. Fonctionnalisation régiosélective de pyridine par C-H fonctionnalisation passant par la formation intermédiaire d'un phosphonium

II. Développement d'une méthode de phosphorylation régiosélective de pyridines par fonctionnalisation de liaisons C-H via une activation par un acide de Lewis

A. Présentation des précurseurs

1. Les dérivés de la pyridine

Le complexe pyridine- BF_3 a été préparé *in situ*, à partir d'une série de pyridines que l'on peut classer en 4 catégories :

- Les pyridines fonctionnalisées en position -3
- Les pyridines fonctionnalisées en position -2
- Les pyridines fonctionnalisées en position -4
- Les dérivés polycycliques de pyridines

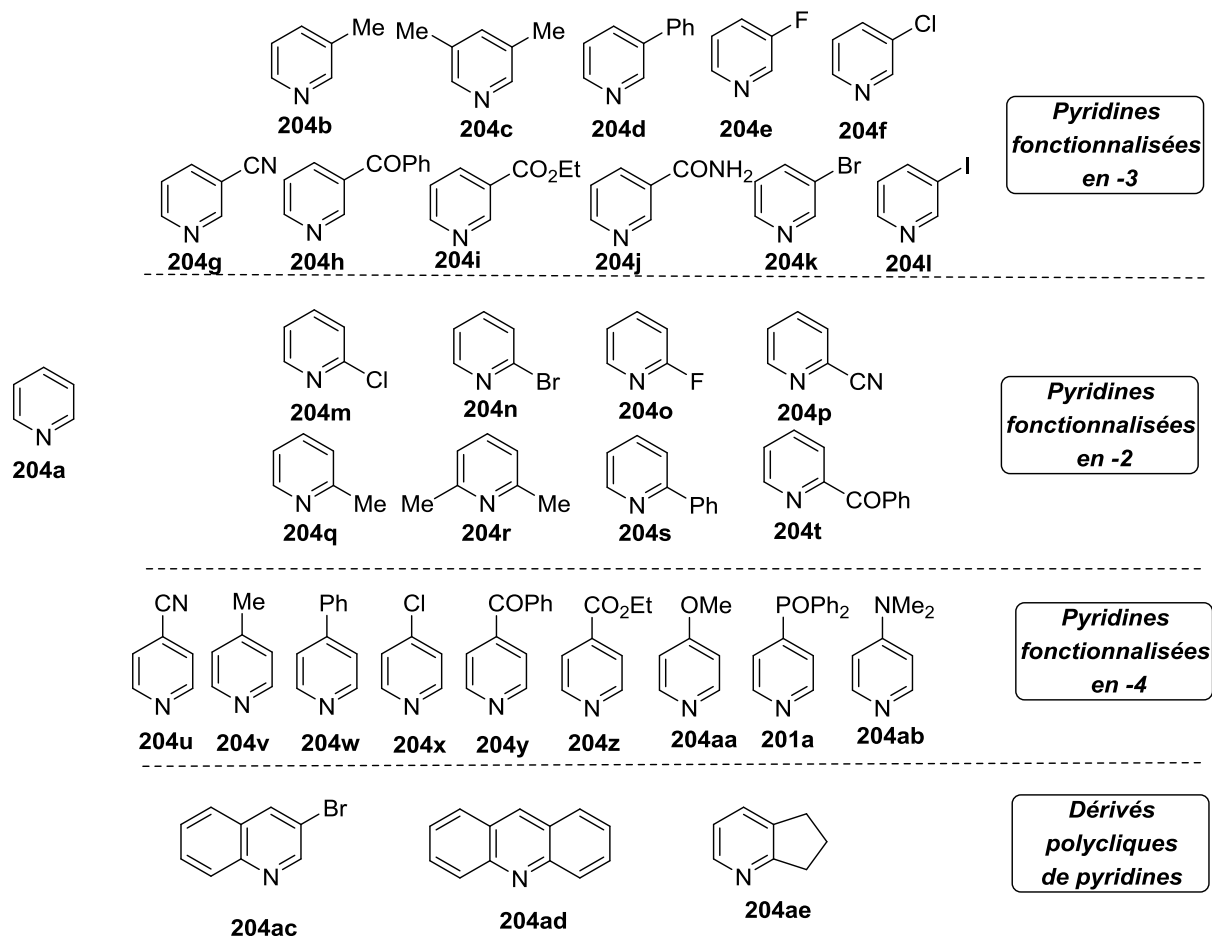


Figure 10. Répertoires des pyridines testées

2. Les dérivés phosphorés

Les anions d'oxydes de phosphine secondaire sont préparés *in situ* par déprotonation des OPS correspondants. Pour cette étude nous avons synthétisé une large gamme d'OPS pour tester les limites de cette méthodologie. Parmi ces OPS, certains sont substitués par deux groupements aryles, d'autres par deux groupements alkyles et d'autres sont mixtes.

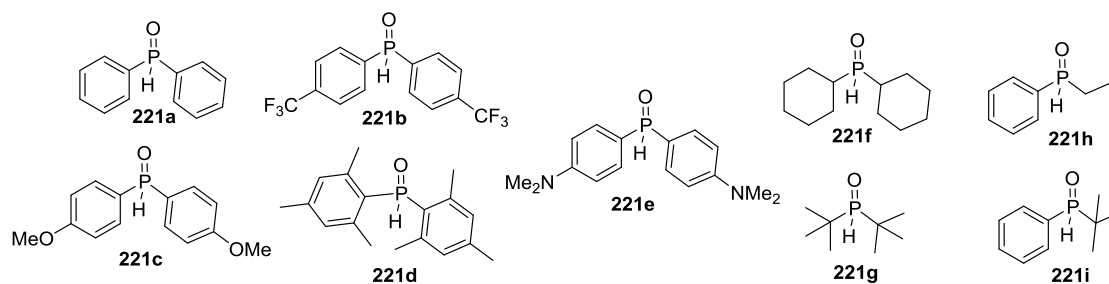


Figure 11. Oxydes de phosphine utilisés pour cette étude

Au cours de cette étude, nous avons aussi testé la réactivité d'autres composés : Pour cela, nous avons synthétisé et étudié la réactivité de deux phosphinates (**225-226**) dont l'un, issu du (L)-menthol, est diastéréoisomériquement pur (**226**)³⁰, d'un phosphonate (**227**), d'un sulfure de phosphine secondaire (**228**)³¹ et d'une phosphine borane secondaire (**229**)³².

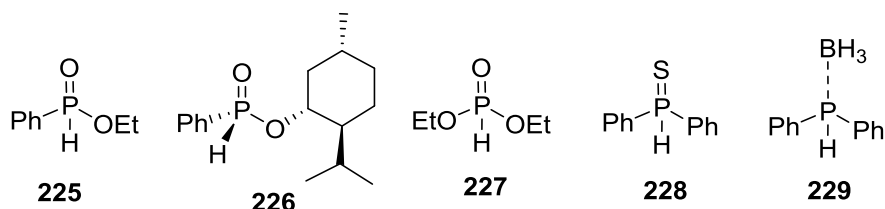


Figure 12. Autres composés phosphorés étudiés

B. Optimisation des conditions opératoires

Pour tester la phosphorylation régiosélective de la pyridine activée par un acide de Lewis, nous avons fait réagir l'oxyde de diphenylphosphine (**221a**) avec le 3-cyanopyridine (**204g**) (solide qui ne nécessite pas de purification préalable) dans un ratio 1,2/1 (sur une échelle de 0,5 mmol en pyridine) en présence de différents acides de Lewis, bases, oxydants et solvants, le tout pour des températures et des temps de mélange variables. Pour les conditions initiales utilisées, nous nous sommes inspirés de la réaction développée par le groupe de Knochel.²⁰

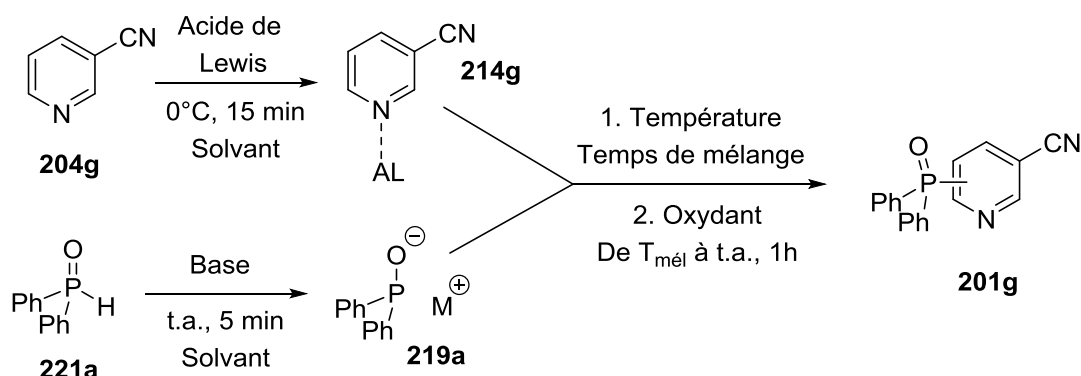


Schéma 16. Schéma général de la réaction test

³⁰ (a) Berger, O. ; Montchamp, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7552 ;(b) Gatineau, D. ; Giordano, L.; Bueno, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10728

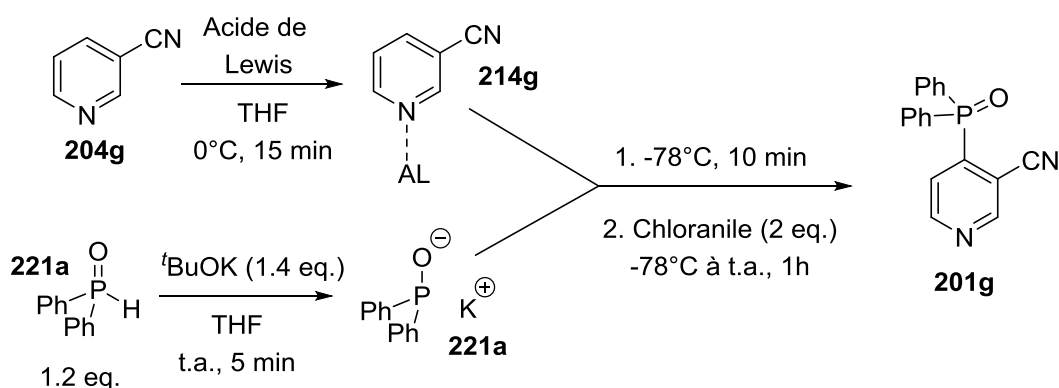
³¹ Semenzin, D.; Etemad-Moghadam, G.; Albouy, D.; Diallo, O.; Koenig, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2414.

³² (a) Brunel, J. M. ; Faure, B. ; Maffei, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 665. (b) Carboni, B. ; Monnier, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197-1248. (c) Gaumont, A.-C. ; Carboni, B. *Sci. Synth.* **2005**, 6, 485.

La pyridine activée et l'anion phosphoré sont préparés séparément. On additionne le nucléophile sur la pyridine activée. Après un certain temps de mélange, on ajoute un oxydant et on laisse revenir à température ambiante. On traite enfin la réaction par une solution aqueuse légèrement acide pour se débarrasser de l'acide de Lewis.

1. Influence de l'acide de Lewis

L'activation de la pyridine par le BF_3 a permis, dans la littérature la fonctionnalisation efficace de nombreuses pyridines. Nous avons commencé par tester cet acide de Lewis. Nous avons aussi testé BCl_3 . Les autres conditions sont similaires à celles utilisées dans la méthodologie développée par Knochel.²⁰ Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :



Entrée	Acide de Lewis	Rendement isolé
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 eq.)	79 %
2	BCl_3 (1,1 eq.)	52 %
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,2 eq.)	17 %
4	-	0 %

Tableau 1. Optimisation de la nature de l'acide de Lewis utilisé

Tout d'abord, nous observons que lorsque l'on utilise 1.1 équivalent d'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour activer la pyridine, on isole, après purification sur gel de silice, exclusivement la pyridine phosphorylée en position -4 avec un rendement de 79 % (Entrée 1). Ainsi, la phosphorylation espérée fonctionne correctement avec une excellente régiosélectivité pour la position -4.

Quand on remplace l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ par BCl_3 on observe une chute du rendement (Entrée 2). Nous n'avons pas cherché à utiliser d'autres acides de Lewis car $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est l'un des

moins chers et des plus faciles à manipuler qui existent. Comme la réaction fonctionne bien avec lui, nous le garderons pour la suite des réactions.

Par ailleurs, lorsque l'on utilise une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, on observe une très forte chute de réactivité (17%, Entrée 3). Dans ce cas, la quantité de pyridine phosphorylée reste inférieure à la quantité d'acide de Lewis utilisé. Cela confirme que l'acide de Lewis doit être utilisé dans des conditions au moins stoechiométriques. On observe également que la présence de l'acide de Lewis est une condition *sine qua non* pour obtenir une quelconque réactivité, car sans acide de Lewis, on n'observe aucune réaction (Entrée 4). On n'observe alors aucun changement de coloration lors de l'addition du nucléophile phosphoré, indiquant que le complexe de Meisenheimer (**220**) ne se forme vraisemblablement pas dans ces conditions. Pour la suite de l'étude, nous utiliserons donc une quantité légèrement supérieure à la stoechiométrie en acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,1 équivalent).

Il convient de mentionner que lorsque le produit de phosphorylation classique n'est pas obtenu, on observe dans le milieu réactionnel la pyridine de départ mais on ne retrouve jamais l'oxyde de phosphine secondaire. On observe alors la formation d'acide phosphinique et de différents adduits d'oxyde de phosphine sur la chloranile ou sa forme réduite. L'un de ces sous-produits (**230**) a pu être recristallisé après purification.

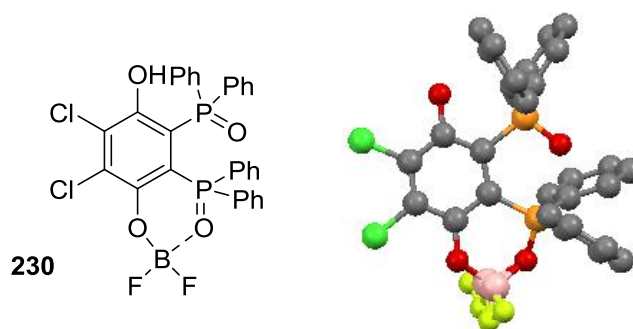


Figure 13. Un des sous-produit de la réaction de phosphorylation de la pyridine

Ce sous-produit est, vraisemblablement, issu de la double condensation de l'anion de l'oxyde de phosphine (**219a**) sur la chloranile (**216**) (mécanisme d'addition-élimination avec départ de chlorure) suivi d'une réduction de la quinone (**232**) en l'hydroquinone correspondante (**233**). Le groupement BF_2 , que l'on observe sur la structure avec un fort désordre, doit provenir de la substitution d'un groupement fluoré par le phénolate correspondant. Sur ce composé, notons qu'il existe aussi une interaction de type Acide-Base de Lewis entre l'oxygène d'un oxyde phosphine et le bore du BF_2OAr .

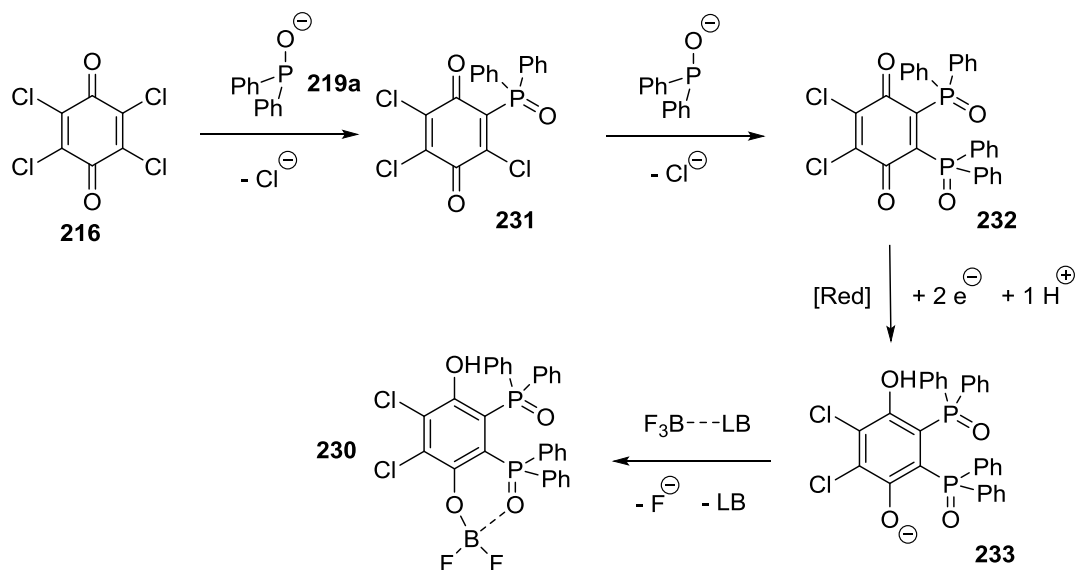
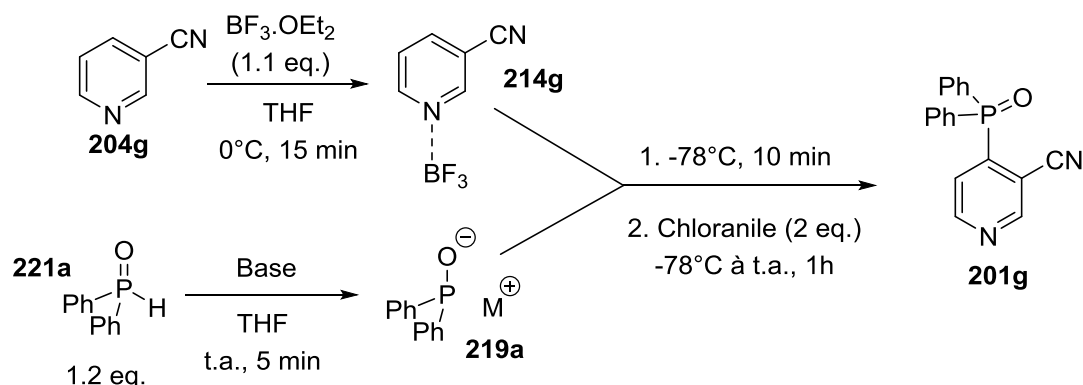


Schéma 17. Mécanisme proposé pour la formation du dérivé **230**

L'ensemble de ces résultats montre que l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire (**221a**) réagit avec la chloranile (**216**). On observe d'ailleurs les mêmes sous-produits lorsque l'on ajoute de la chloranile sur une solution d'anion d'oxyde de phosphine secondaire. Il n'est donc pas envisageable d'ajouter en même temps le complexe pyridine-BF₃, le nucléophile phosphoré et l'oxydant. Une addition séquentielle est nécessaire.

2. Influence de la base

Nous avons vu que la réaction fonctionnait très correctement lorsque l'on utilisait le *tertio*-butanolate de potassium comme base avec léger excès (1,4 équivalent). Nous avons testé d'autres bases. Les résultats sont résumés ci-après.

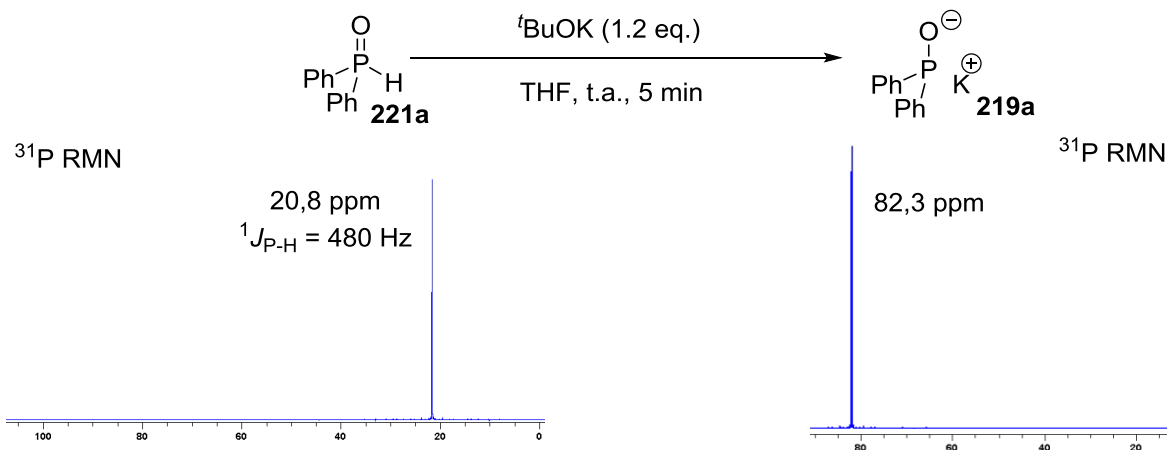


Entrée	Base	Rendement isolé
1	^t BuOK (1,4 eq.)	79 %
2	NaHCO ₃ (1,4 eq.)	0 %
3	NaOH(1,4 eq.)	0 %
4	^t BuOK (0,2 eq.)	14 %
5	-	0 %

Tableau 2. Optimisation de la nature de la base utilisée

Lorsque l'on remplace le ^tBuOK par une base plus faible comme les ions hydrogénocarbonates ou hydroxydes, la réaction ne fonctionne plus du tout (Entrée 2-3). On recouvre à la fin l'oxyde de phosphine secondaire de départ. Il n'y a aucune trace d'acide phosphinique ou d'adduit avec la chloranile, preuve que peu d'anion d'oxyde de phosphine secondaire a été formé. Comme la réaction fonctionnait très bien avec le ^tBuOK, qui est une base simple à utiliser et relativement peu chère, nous n'avons pas cherché à utiliser d'autres bases plus complexes et/ou onéreuses.

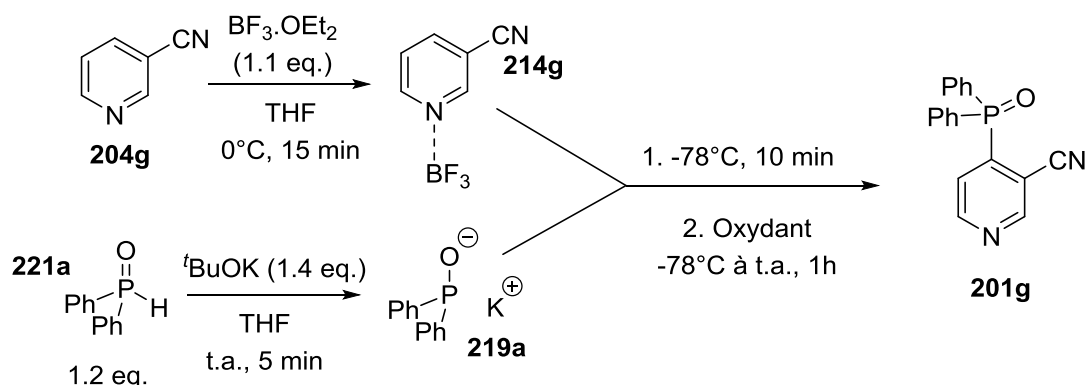
Par ailleurs, l'utilisation d'une quantité catalytique de base n'est pas suffisante pour obtenir un rendement décent (Entrée 4). De plus, l'utilisation d'une base pour déprotonner l'OPS est bien un élément essentiel du processus car sans elle, aucun produit n'est formé (Entrée 5). Ainsi, pour la suite des réactions, nous utiliserons la base ^tBuOK dans un rapport de 1,2 équivalent par rapport à l'espèce phosphorée. Avec ces conditions on a vérifié par suivi RMN du ³¹P que la formation de l'anion de l'OPS est quantitative.



Equation 9. Suivi de la déprotonation de l'oxyde de phosphine secondaire **221a**

3. Influence de l'oxydant

Nous avons vu précédemment que la réaction fonctionnait correctement lorsque l'on utilisait 2 équivalents de chloranile (**216**) comme oxydant. Nous avons testé d'autres types d'oxydant que nous résumons ici, tout en conservant le reste du protocole identique.



Entrée	Oxydant	Rendement isolé
1	Chloranile (2 éq.)	79 %
2	DDQ (2 éq.)	74 %
3	I ₂ (2 éq.)	0 %
4	O ₂ (1 L.)	0 %
5	S ₈ (2 éq.)	0 %
6	Chloranile (1 éq.)	52 %
7	-	0 %

Tableau 3. Optimisation de la nature de l'oxydant utilisé

Nous avons tout d'abord essayé une autre quinone, le DDQ. Le rendement était légèrement inférieur à celui observé avec la chloranile (Entrée 2). Comme le DDQ est beaucoup plus toxique que la chloranile, on lui préférera cette dernière. Nous avons ensuite essayé différents oxydants plus doux, comme le diiode, le dioxygène et la fleur de soufre (Entrées 3-5). Dans les trois cas, bien que nous ayons observé une forte coloration après l'addition du nucléophile phosphoré, signe de la formation du complexe de Meisenheimer (**220**), nous n'avons retrouvé en fin de réaction, après l'hydrolyse acide, que de l'oxyde de diphenylphosphine sans aucune trace de pyridine phosphorylée. Un oxydant à 2 électrons et un proton, comme le sont les dérivés de quinone, semble nécessaire, car même si le potentiel d'oxydo-réduction de la chloranile et du diiode sont similaires, cet oxydant à 2 électrons et ne permet pas de former la pyridine phosphorylée.

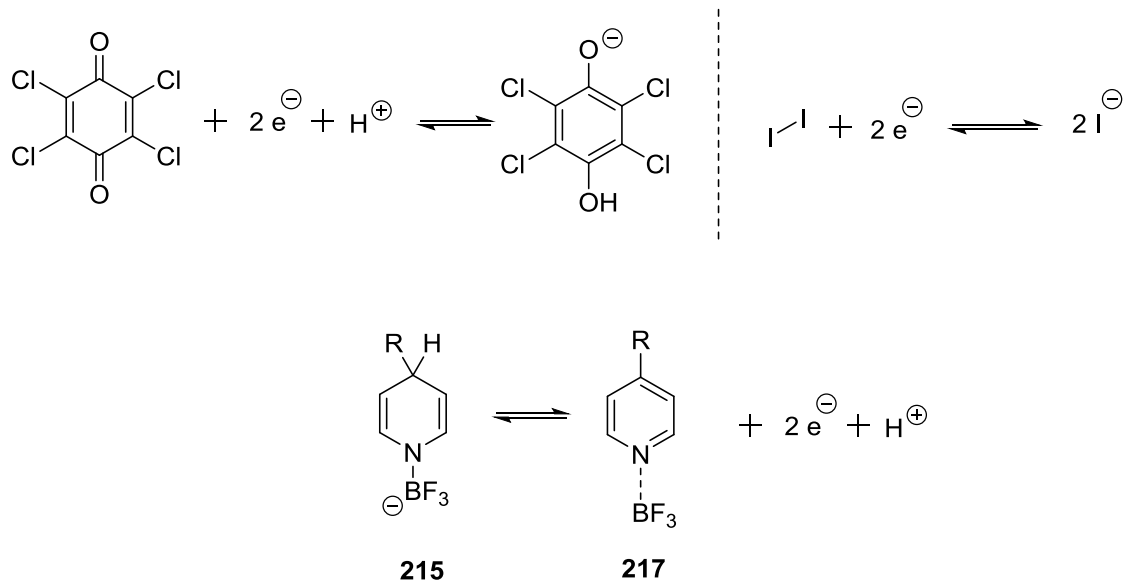


Schéma 18. Demi-équation rédox de la chloranile, du diiode et du complexe de Meisenheimer

On voit sur la demi-équation rédox relative au complexe de Meisenheimer, que l'oxydation de ce dernier génère des protons. Ainsi, l'utilisation d'un oxydant capable de capter un proton est logiquement plus appropriée pour former la pyridine phosphorylée.

Lorsque nous utilisons le diiode ou le dioxygène comme oxydant en fin de réaction, bien que nous ayons observé un changement de couleur après ajout du nucléophile phosphoré qui nous laisse penser que le complexe de Meisenheimer (**220g**) se forme correctement, nous retrouvons en fin de réaction l'oxyde de phosphine de départ (**221a**). Ainsi, la formation de ce complexe est un équilibre réversible. Cet équilibre a deux voies d'évolution possible selon les conditions utilisées :

- L'oxydation du complexe de Meisenheimer (**220g**) conduisant à la pyridine phosphorylée (**201g**)
- La reprotonation ou l'oxydation de l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire (**219a**) reformant l'oxyde de phosphine secondaire (**221a**) ou l'acide phosphinique (**234a**)

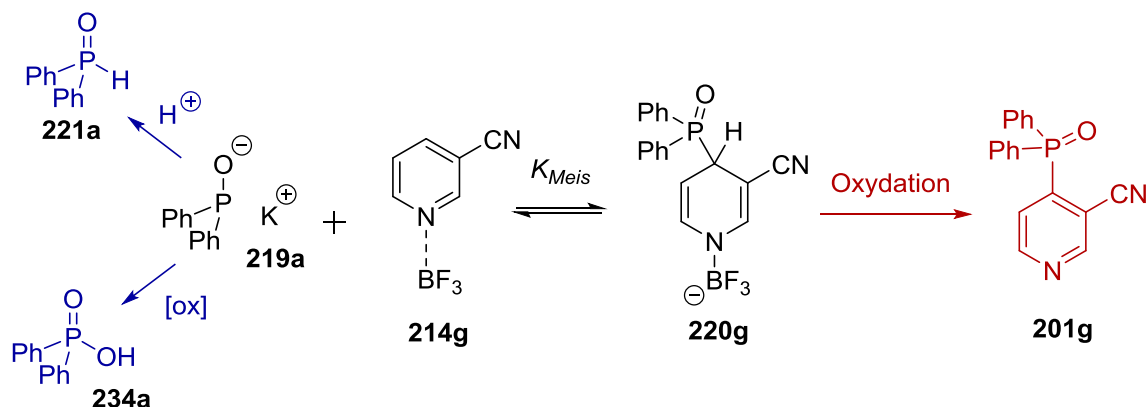


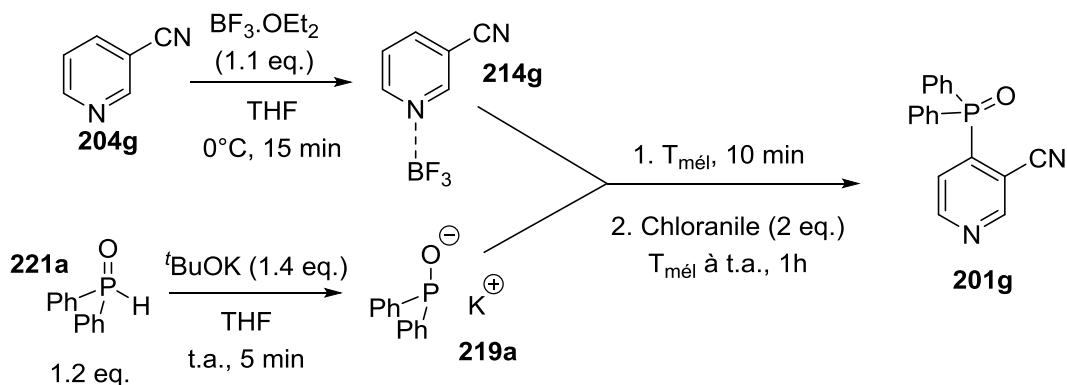
Schéma 19. Possibilité d'évolution de l'équilibre de formation du complexe de Meisenheimer

Dans le cas d'une réaction avec la chloranile, on observe la formation en grande quantité du produit phosphorylé. Cela signifie que, dans ce cas, l'oxydation du complexe de Meisenheimer est suffisamment rapide par rapport à l'oxydation du nucléophile phosphoré pour qu'une évolution du système vers le sens souhaité soit possible.

Par ailleurs, lorsque l'on n'utilise qu'un seul équivalent de chloranile, on observe une chute significative du rendement (Entrée 6). L'utilisation d'un excès de cette dernière permet de limiter la perte de rendement lié à la consommation de la chloranile par l'oxydation du léger excès d'anion d'oxyde de phosphine secondaire.

4. Influence de la température de mélange

Nous avons vu précédemment que la réaction fonctionnait correctement lorsque la température de mélange des deux réactifs était de -78°C . Nous avons essayé d'autres températures de mélange pour tenter d'optimiser les conditions.



Entrée	Température de mélange (T _{mél})	Rendement isolé
1	-78°C	79 %
2	-40°C	71 %
3	0°C	0 %
4	18 °C	0 %

Tableau 4. Optimisation de la température de mélange

Lorsque l'on abaisse la température de mélange à -40°C, on observe une légère baisse de la réactivité (Entrée 2). Cependant, lorsque l'on réalise la réaction à 0°C ou à température ambiante, on n'observe aucune réactivité (Entrée 3-4). Après l'ajout du nucléophile phosphoré, aucune coloration caractéristique du complexe de Meisenheimer n'est présente. Cela indique que l'équilibre de formation du complexe de Meisenheimer évolue significativement avec la température. Il semble que la constante d'association K_{Meis} diminue lorsque T augmente. Si les rendements observés représentent bien les proportions de l'équilibre de formation du complexe de Meisenheimer (**220g**), on peut affirmer, d'après le principe de Le Chatelier, que cet équilibre d'addition est exothermique ($\Delta_r H^\circ < 0$).

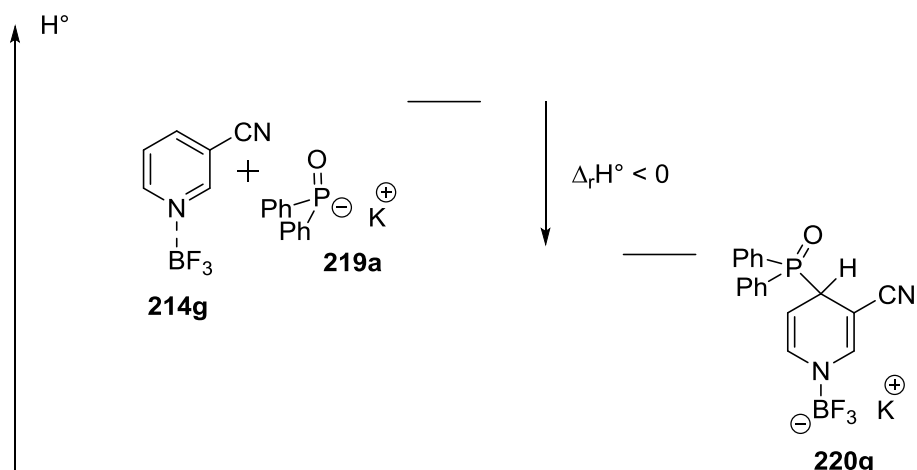


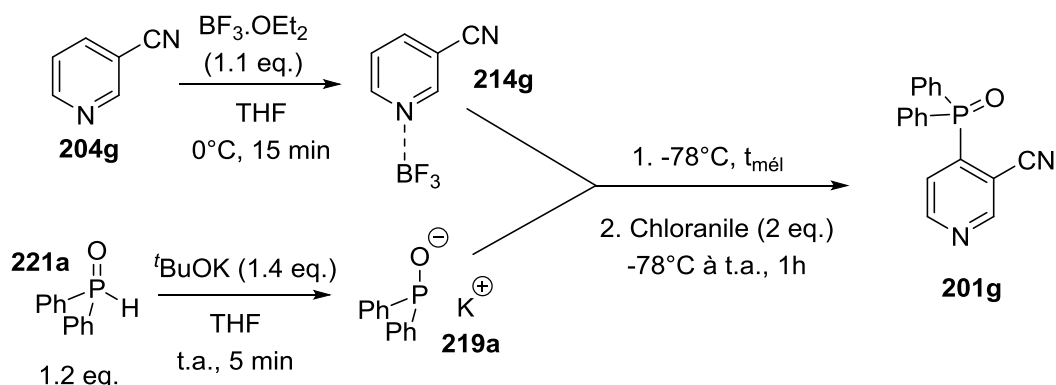
Schéma 20. Profil enthalpique de la réaction d'addition de l'anion de l'OPS (219) sur le complexe pyridine- BF_3 (214)

Ce résultat montre que l'enthalpie standard du complexe de Meisenheimer est plus faible que celles des réactifs, même s'il y a perte de l'aromaticité du système. Cela souligne à quel point le nucléophile phosphoré est un puissant nucléophile et/ou que le complexe pyridine- BF_3 est un puissant électrophile. Ce type de comportement a déjà été observé pour des réactions de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.¹²

Ainsi pour la suite, nous conserverons une température d'addition de -78°C .

5. Influence du temps de mélange

Précédemment, nous avons laissé un temps de mélange après l'addition du nucléophile phosphoré de 10 minutes. Nous avons étudié l'influence de ce temps de mélange $t_{\text{mél}}$.



Entrée	Durée de mélange ($t_{\text{mél}}$)	Rendement isolé
1	10 min	79 %
2	1 h	66 %
3	-	0 %

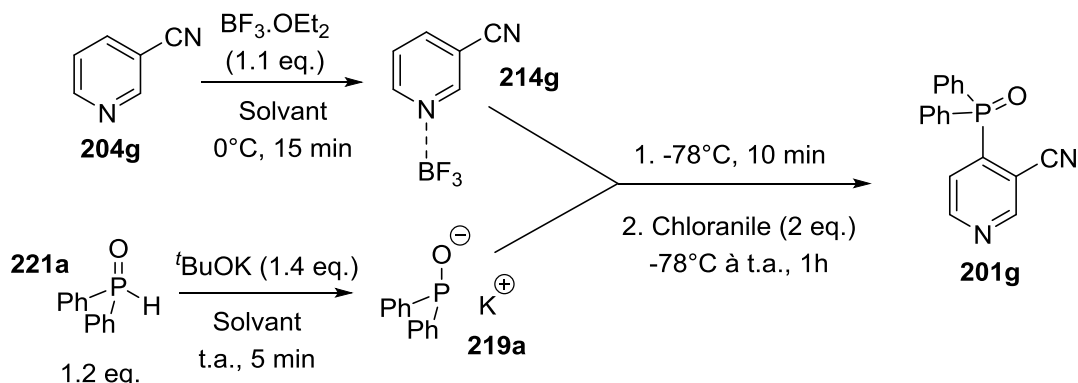
Tableau 5. Optimisation du temps de mélange $t_{\text{mél}}$

Lorsque nous avons augmenté le temps de mélange à 1h, nous avons observé une légère chute du rendement (Entrée 2). La cinétique de formation du complexe de Meisenheimer (**220g**) est suffisamment rapide pour qu'on n'ait pas besoin d'attendre 1h avant d'atteindre l'équilibre et d'ajouter l'oxydant. Par ailleurs, lorsque la chloranile est déjà présente en solution avec le complexe pyridine- BF_3 , on n'observe la formation d'aucune pyridine phosphorylée (Entrée 3). Les seuls produits observés sont les sous-produits classiques : l'acide phosphinique (**234a**) et les adduits d'oxyde de phosphine secondaire sur la forme réduite de la chloranile (ex : **230**). Ce résultat confirme qu'il est nécessaire d'attendre que l'équilibre de formation du complexe de Meisenheimer (**220g**) se fasse avant d'ajouter l'oxydant. La cinétique de la réaction de formation de la pyridine phosphorylée (addition du nucléophile phosphorylée couplée à l'oxydation du complexe) est trop lente par rapport à la cinétique des réactions que fait l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire sur la chloranile (oxydation, addition-élimination).

Pour la suite, on gardera un temps de mélange $t_{\text{mél}}$ de 10 minutes.

6. Influence du solvant

Précédemment, nous avons utilisé le THF comme solvant de réaction. Nous avons aussi essayé d'améliorer le rendement du processus en faisant varier la nature du solvant de mélange.



Entrée	Solvant	Rendement isolé
1	THF	79 %
2	MeCN	64 % ^[a]
3	Et ₂ O	62 %

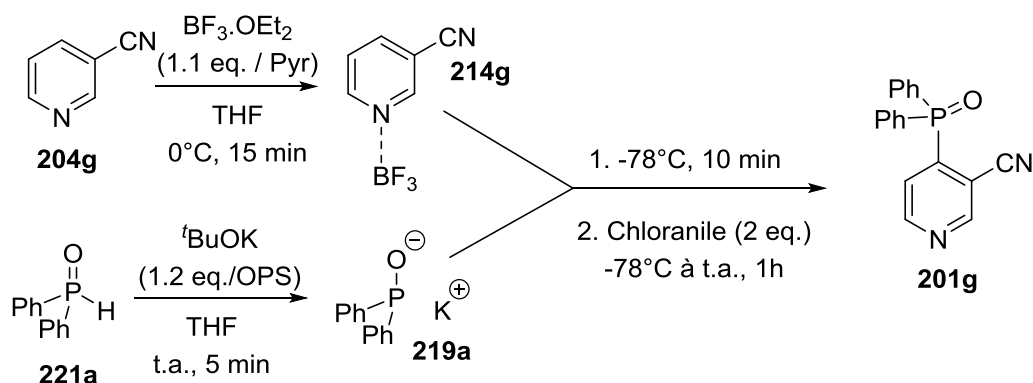
Tableau 6. Optimisation du solvant de la réaction. [a] L'addition du nucléophile phosphorée s'est effectuée à -40°C.

Le choix de solvant possible pour cette réaction est assez restreint car il faut qu'il soit à la fois polaire pour solubiliser l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire ainsi que le complexe pyridine-BF₃, pas trop complexant pour ne pas concurrencer la pyridine dans sa complexation de l'acide de Lewis, et faiblement protique pour ne pas reprotonner l'oxyde de phosphine secondaire. Il doit aussi être liquide à basse température. Les réactions testées dans l'acétonitrile (avec une température d'addition de -40°C) et dans le diéthyldéther ont toutes les deux permis de former la pyridine phosphorylée mais avec des rendements inférieurs (Entrée 2-3) à ceux obtenus dans le THF (Entrée 1).

Pour la suite, nous avons conservé le THF comme solvant de réaction.

7. Proportion des réactifs

Pour finir, nous avons cherché à optimiser le rendement de cette réaction en modifiant les proportions des différents réactifs.



Entrée	Pyridine (204g)	OPS (221a)	Rendement isolé
1	1 éq	1,2 éq	79 %
2	1 éq	1 éq	69 %
3	1 éq	2 éq	83 %
4	2 éq	1 éq	73 %

Tableau 7. Optimisation des proportions en réactifs

Lorsque l'on supprime le léger excès d'OPS pour passer à des proportions stoechiométriques, on observe une diminution significative du rendement de la réaction (Entrée 2). En faisant réagir 2 équivalents d'oxyde de phosphine secondaire (par rapport à 1,2), on observe seulement une légère augmentation du rendement en pyridine phosphorylée (**201g**) (Entrée 3). Par ailleurs, en plaçant le complexe pyridine-BF₃ (**214g**) en excès (2 équivalents), on observe que le rendement est sensiblement plus faible (Entrée 4). Dans ce cas, on observe toujours la présence des sous-produits issus de la réaction entre l'anion de l'OPS (**219a**) et la chloranile (**216**).

Comme l'anion de l'oxyde de phosphine secondaire (**219**) est le réactif qui est le plus susceptible de subir des réactions secondaires, il paraît logique que ce soit lui qui soit mis en excès. De plus, on observe qu'un large excès n'apporte pas de résultats plus convaincants qu'un léger excès. Pour la suite, nous utiliserons la pyridine (**204**) comme réactif limitant avec un léger excès de nucléophile phosphoré (1,2 équivalents).

Nous avons maintenant optimisé les conditions opératoires pour cette réaction. Nous avons alors testé cette réaction avec ces conditions optimisées sur la pyridine (**204a**) sur une échelle de 1 mmol. Nous avons obtenu la pyridine phosphorylée exclusivement en position -4 (**201a**) avec un excellent rendement isolé de 85 %.

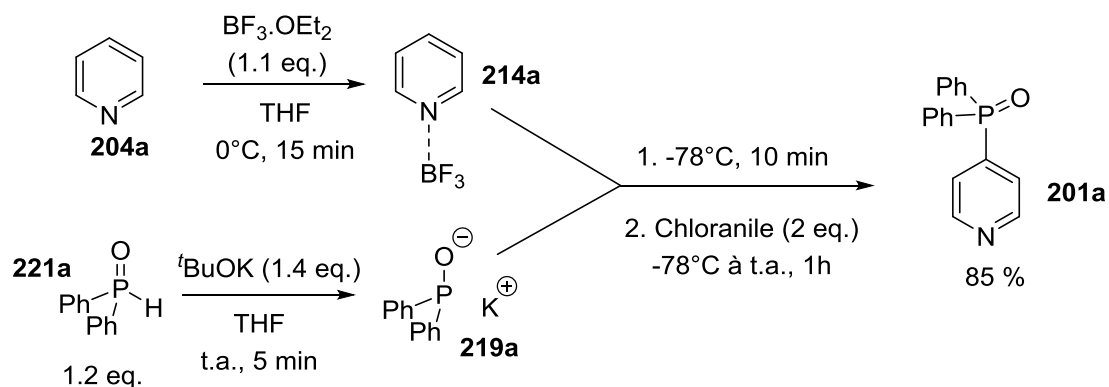


Schéma 21. Réaction de phosphorylation de la pyridine

Pour mesurer l'efficacité potentielle de cette méthodologie, nous avons essayé d'étendre son champ d'application en faisant varier les groupes fonctionnels portés par la pyridine et par le nucléophile phosphoré.

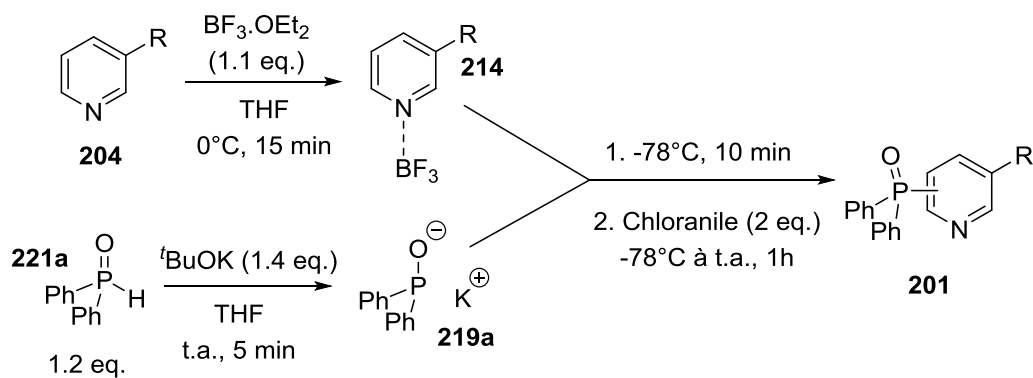
C. Extension de la méthodologie

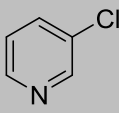
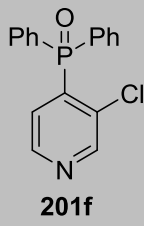
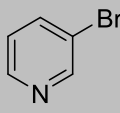
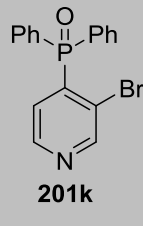
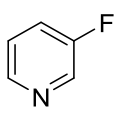
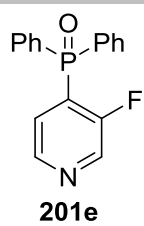
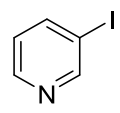
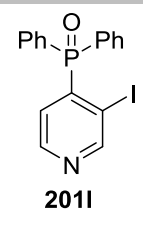
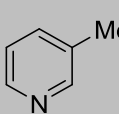
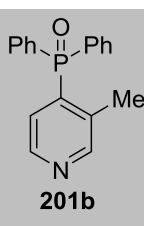
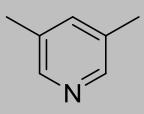
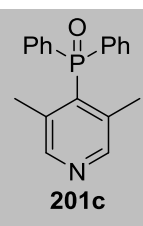
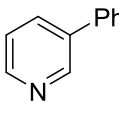
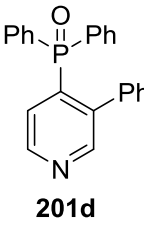
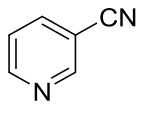
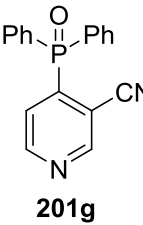
1. Réactivité des pyridines

Pour tester la réactivité des pyridines, nous les avons toutes fait réagir avec l'anion de l'oxyde de diphénylphosphine (**219a**). Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 1 mmol en pyridine.

i. Pyridines fonctionnalisées en position -3

Nous avons tout d'abord testé notre méthode de phosphorylation avec des pyridines possédant une fonctionnalité en position -3. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Pyridine	Produit	Rdt	Entrée	Pyridine	Produit	Rdt
1			87 %	2			83 %
3			89 %	4			74 %
5			82 %	6			85 %
7			78 %	8			79 %

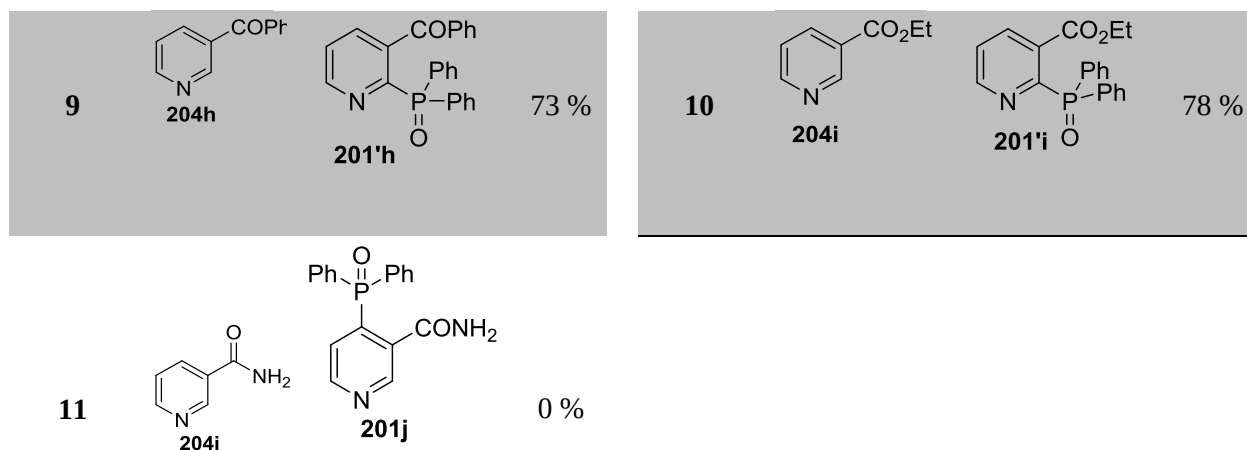


Tableau 8. Réactivité des pyridines fonctionnalisées en position -3

L'ensemble des résultats présentés ci-dessus montrent que la méthodologie développée permet la phosphorylation d'un grand nombre de pyridine fonctionnalisée en position -3, avec de bons voir d'excellents rendements et avec à chaque fois une excellente régiosélectivité (un seul régioisomère formé). La réaction est régiosélective pour la position -4 avec tous les groupes fonctionnels sauf les groupements cétone et ester pour lesquels la phosphorylation se produit en position -2, du côté du groupe fonctionnel. Pour 2 de ces substrats, (**201g** et **201e**), nous avons obtenu des cristaux dont la diffraction aux rayons X nous a permis d'obtenir les structures suivantes, qui attestent bien d'une phosphorylation de ces pyridines en position -4.

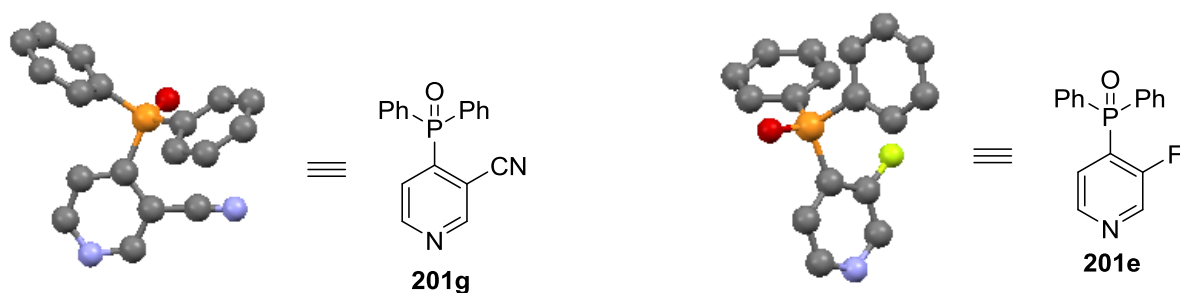


Figure 14. Structures des pyridines phosphorylées **201g** et **201e** résolues par diffraction aux rayons X

Les pyridines portant des groupements halogénés réagissent très bien dans ces conditions (Entrée 1-4). Même le dérivé iodé **204l** ne subit pas de substitution nucléophile aromatique.

Les pyridines qui possèdent des substituants carbonés alkyles ou aryles réagissent aussi très correctement (Entrée 5-7). Il faut noter que la pyridine **204c** dont la position -4 est assez encombrée réagit efficacement pour former la pyridine phosphorylée **201c** de façon exclusive en position -4.

Par contre, comme on l'expliquait précédemment, avec les pyridines possédant un groupement cétone ou un groupement ester en position -3, on observe la formation exclusive de la pyridine

phosphorylée en position -2 du côté du groupement carbonyle avec un bon rendement isolé (Entrée 9-10). La phosphorylation a lieu de manière régiosélective sur un seul des atomes adjacents de l'atome d'azote, celui qui est du côté du groupe fonctionnel, et ceci même si cette position est celle qui possède les plus importantes contraintes stériques. Ce type de différenciation entre les deux positions adjacentes de l'atome d'azote en faveur de la position la plus encombrée a déjà été observée par le groupe de Knochel lorsque le nucléophile employé était un alcynure.²¹ Pour expliquer ce changement de sélectivité on peut proposer le modèle suivant qui propose une différenciation entre un contrôle thermodynamique ou cinétique de l'étape d'addition du nucléophile phosphorylé (**219a**).

La 3-benzoylpyridine (**204h**) et l'éthyl nicotinate (**204i**) sont les deux pyridines qui sont les plus appauvries en électrons. Ainsi les complexes pyridine-BF₃ formés (**214**) avec ces pyridines sont les dérivés qui sont les plus forts acides de Lewis. Ces complexes sont donc ceux pour lesquels l'addition de l'anion de l'OPS (**219**) est la moins réversible. Ainsi, c'est avec ces complexes que l'on a le plus de chance d'avoir un contrôle cinétique pour l'étape d'addition. Comme avec ces produits on obtient une phosphorylation exclusive en position -2 de la pyridine, qui est une position différente de la position -4 qui était fonctionnalisée avec les autres pyridines, on peut postuler, que selon ce modèle le produit d'addition cinétique est l'adduit -2.

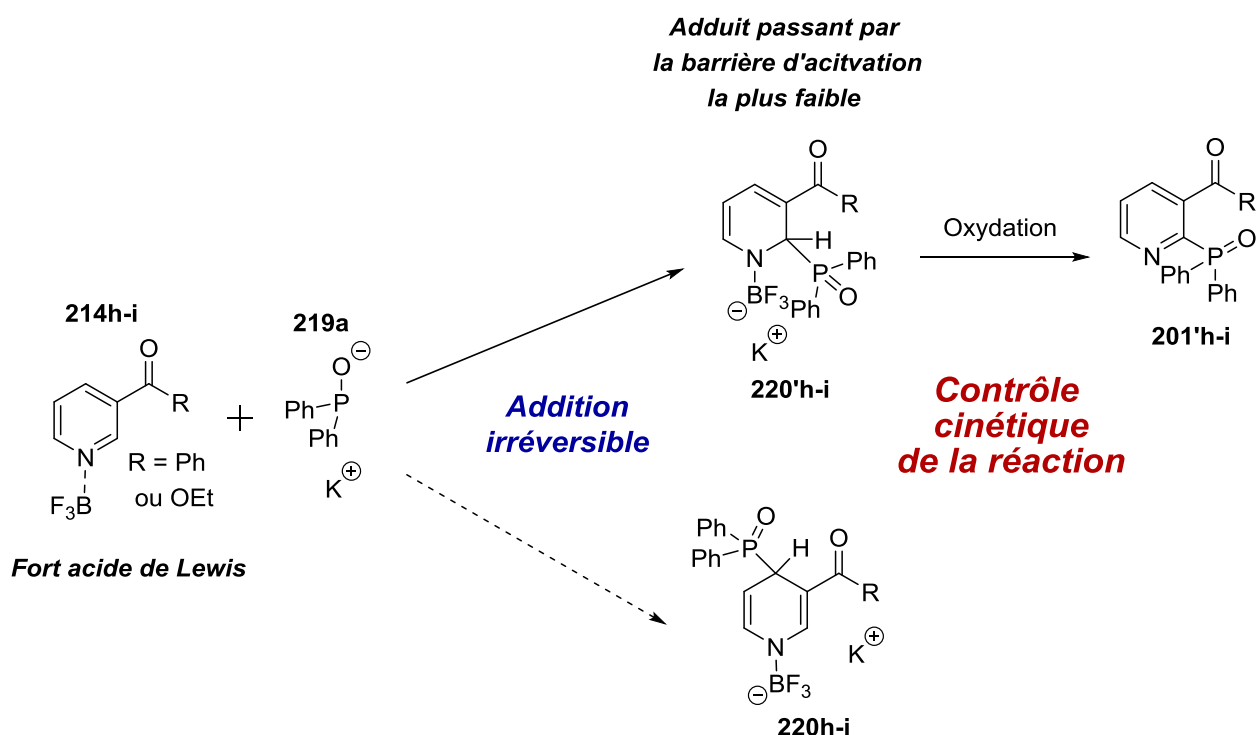


Schéma 22. Illustration du contrôle cinétique vérifié par la réaction d'addition de l'anion **219a** sur un complexe pyridine-BF₃ (**214**) assez acide de Lewis

Avec les autres pyridines, qui forment des complexes pyridine-BF₃ (**214**) moins acide de Lewis, l'addition de l'anion de l'OPS (**219**) est vraisemblablement plus réversible. Ainsi, l'addition de

l'anion de l'OPS, qui est l'étape qui dicte la régiosélectivité, doit être sous contrôle thermodynamique pour permettre une fonctionnalisation non plus en position -2 mais en position -4 ; l'adduit -4, du fait des faibles interactions stériques étant celui qui est thermodynamiquement le plus stable.

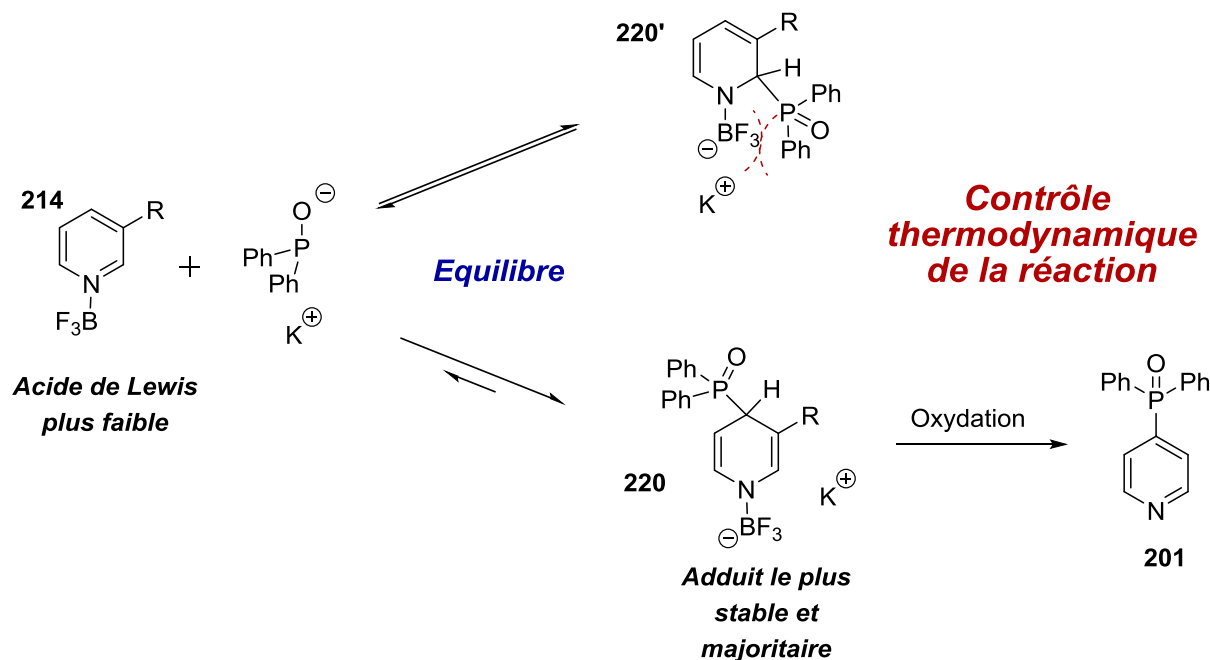


Schéma 23. Illustration du contrôle thermodynamique vérifié par la réaction d'addition de l'anion **219a** sur un complexe pyridine- BF_3 **214** plus faiblement acide de Lewis

Cette différence de régiosélectivité observée en fonction des pyridines utilisées nous incite à proposer un contrôle différent, cinétique ou thermodynamique, de l'étape d'addition du nucléophile phosphoré en fonction de la structure de la pyridine.³³

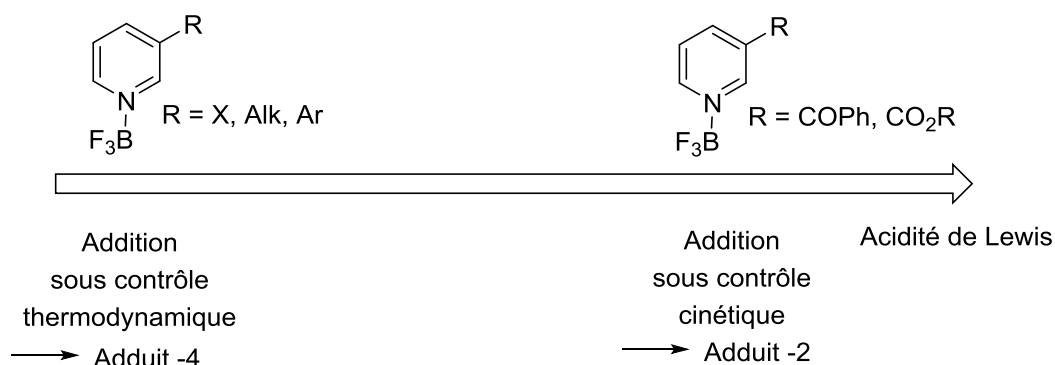


Schéma 24. Illustration récapitulative de l'évolution du contrôle de la réaction selon l'acidité de Lewis du complexe pyridine- BF_3 **214**

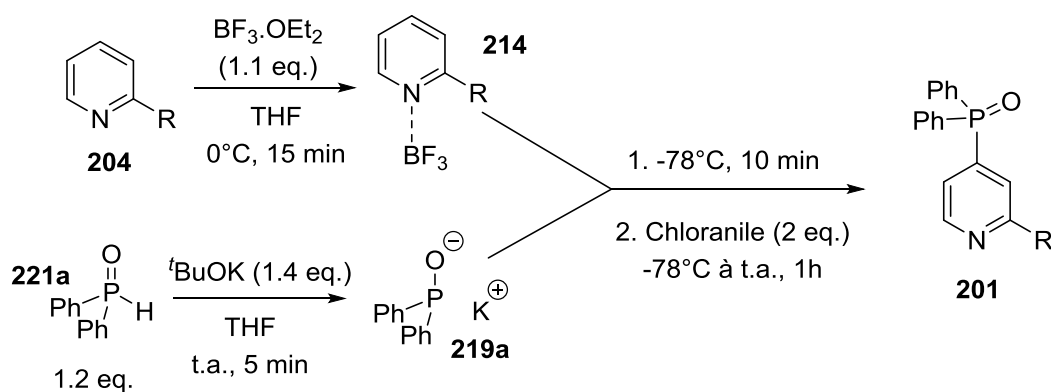
³³ Mayr, H.; Ammer, J.; Baidya, M.; Maji, B.; Nigst, T. A.; Ofial, A. R.; Singer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2580.

Dans le cas du nicotinamide **204j**, on n'observe aucune formation de pyridine phosphorylée **201j** mais on recouvre totalement l'oxyde de pyridine de départ. Ceci peut être dû à une complexation compétitive du BF_3 par l'amide qui empêche l'activation électrophile de la pyridine.

Ainsi, un large panel de groupements fonctionnels est toléré en position -3 des pyridines. Avec l'oxyde de diphenylphosphine **221a**, la régiosélectivité de la réaction est bien contrôlée mais diffère selon la richesse électronique des pyridines utilisées.

ii. Pyridines fonctionnalisées en position -2

Nous avons ensuite testé notre méthode de phosphorylation avec des pyridines possédant une fonctionnalité en position -2. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Pyridine	Produit	Rendement
1	 204q	 201q	76 %
2	 204r	 201r	0 %

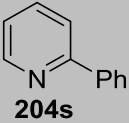
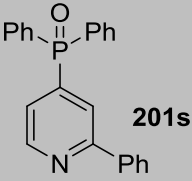
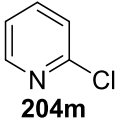
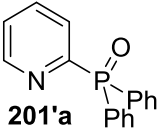
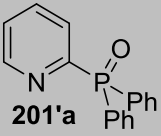
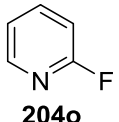
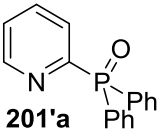
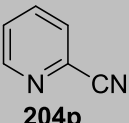
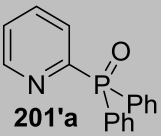
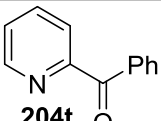
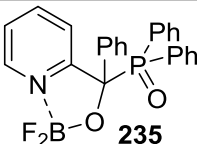
3	 204s	 201s	0 %
4	 204m	 201'a	83 %
5	 204n	 201'a	86 %
6	 204o	 201'a	75 %
7	 204p	 201'a	73 %
8	 204t	 235	43 %

Tableau 9. Réactivité des pyridines fonctionnalisées en position -2

Avec la 2-picoline (**204q**), on observe la phosphorylation régiosélective en position -4 avec un bon rendement (Entrée 1). Par contre, quand on utilise la 2,6-lutidine (**204r**), la réaction ne fonctionne plus (Entrée 2). On obtient en fin de réaction uniquement les produits issus de l'interaction entre l'anion de l'OPS (**219a**) et la chloranile (**216**). Même si l'interaction acide-base de Lewis entre BF_3 et la 2,6-lutidine est connue, cette interaction doit être trop faible pour activer significativement l'électrophilie du cycle hétéroaromatique. Il se produit la même chose avec la 2-phénylpyridine (Entrée 3). Bien que l'interaction acide-base de Lewis ait lieu, cette interaction n'active pas assez l'électrophilie de la pyridine pour que la formation du complexe de Meisenheimer (**220o**) soit significative, ce que l'on observe qualitativement car il n'y a pas de changement de couleur lorsque l'on ajoute l'anion de l'OPS sur la complexe pyridine- BF_3 .

Avec les dérivés halogénés, on obtient à chaque fois la pyridine phosphorylée en position -2 (Entrée 4-6). Même avec le dérivé fluoré, il se produit une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) qui remplace le groupement halogéné par un groupement oxyde de phosphine. On pourrait s'attendre à ce que les complexes pyridine- BF_3 qui ne sont pas trop acide de Lewis comme **214m**, aient une réactivité de phosphorylation par C-H fonctionnalisation dont la régiosélectivité est guidée par un contrôle thermodynamique. Cependant, du fait de la présence des groupements halogénés qui sont de bons groupes partants, l'adduit de Meisenheimer-2 (**220'm**) peut évoluer pour conduire à une autre espèce plus stable, par élimination d'un dérivé halogéné. Ainsi même si l'adduit -2 (**220'm**), n'est pas l'adduit de Meisenheimer le plus stable, la réaction passe quantitativement par cet adduit grâce au déplacement d'équilibre engendré par la S_NAr .

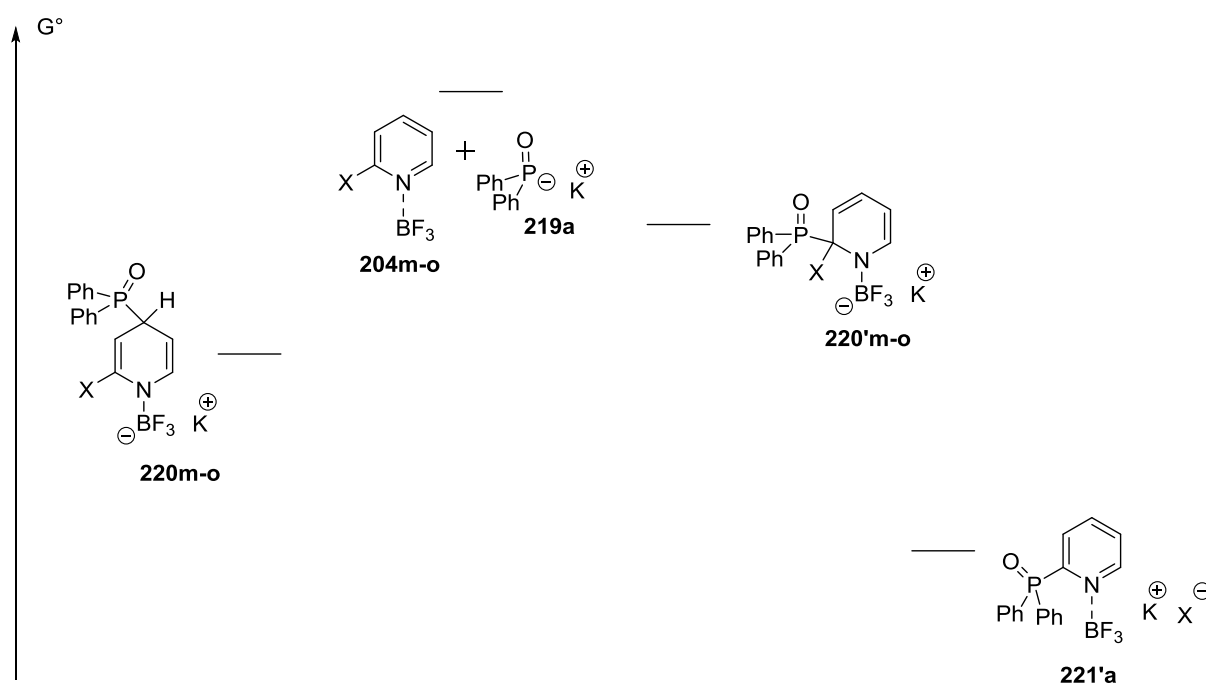
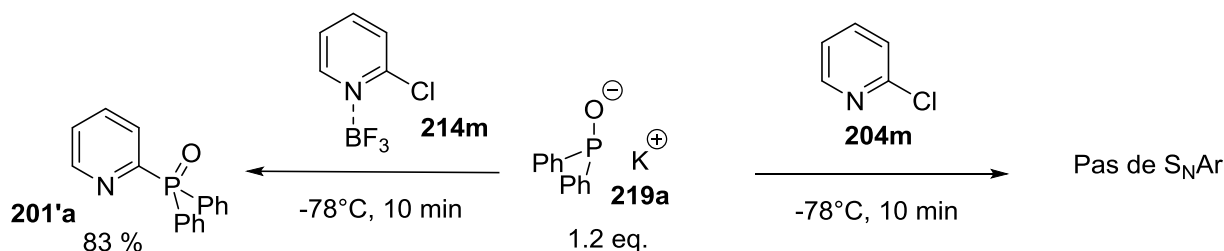


Schéma 25. Illustration schématique du profil en énergie libre de la réaction de S_NAr observée

Bien évidemment, le processus de S_NAr ne nécessite pas l'ajout d'un oxydant en fin de réaction. On obtient le même produit lorsque l'on ne fait pas le traitement final à la chloranile. Par contre, la réaction nécessite la présence de l'acide de Lewis BF_3 pour pouvoir être réalisée à $-78^\circ C$ en 10 minutes.



Equation 10. Réaction de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sur la 2-chloropyridine (**204m**)

Ce résultat montre bien que la complexation de la pyridine par un acide de Lewis active l'électrophilie de la pyridine, permettant ainsi de réaliser de nombreuses réactions ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, Addition-Oxydation). Cette méthode permet donc de réaliser des réactions de phosphorylation par couplage sur la position -2 de la pyridine sans utiliser le moindre métal de transition.

Avec la 2-cyanopyridine (**204p**), on observe aussi la formation de la pyridine phosphorylée en position -2 (**201'a**) en remplacement du groupement nitrile 4 (Entrée 7). Comme pour les dérivés halogénés, il se produit une réaction de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ avec élimination de l'ion cyanure.

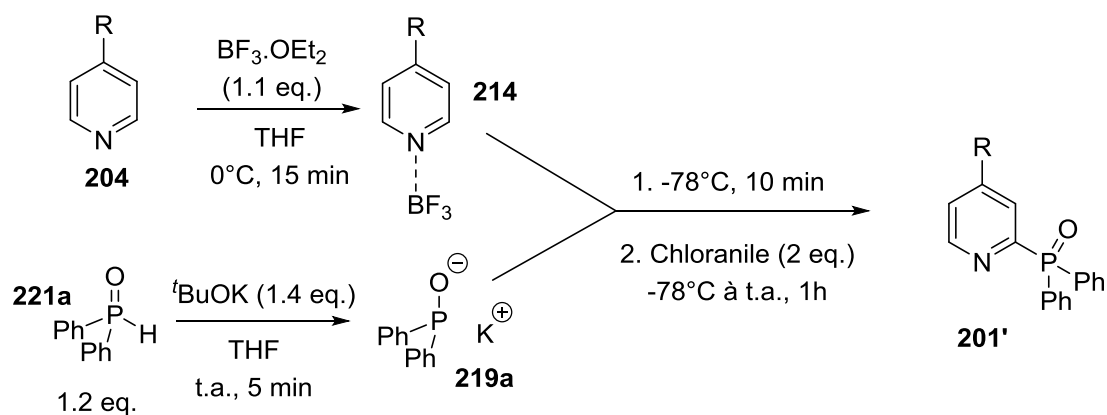
Avec la 2-benzoyl pyridine (**204t**), on n'observe pas de produit issu de l'addition du nucléophile phosphoré sur le noyau aromatique de la pyridine mais celui issu de l'addition de ce nucléophile sur la double liaison $\text{C}=\text{O}$ (**235**) (Entrée 8). Pour ce complexe pyridine- BF_3 , il doit exister une interaction entre l'oxygène du carbonyle et le bore du BF_3 qui exalte l'électrophilie de ce carbonyle et favorise l'addition du nucléophile sur ce groupement. Ce résultat est très différent de celui obtenu avec la 3-benzoylpyridine (**204h**) où on observait une addition du nucléophile phosphoré sur le cycle aromatique.

Ces résultats montrent que la phosphorylation de pyridines fonctionnalisées en position -2 est plus complexe que celle des dérivés fonctionnalisés en -3. Comme observé par le groupe de Knochel,²¹ le fait que la position -2 de la pyridine soit un des sites électrophiles du complexe pyridine- BF_3 engendrent des réactions secondaires comme des $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, à partir des produits d'addition sur cette position -2. De plus, du fait de la proximité avec l'azote de la pyridine, la fonctionnalisation des pyridines en position -2 peut perturber l'interaction acide-base de Lewis et empêcher une bonne activation de l'électrophilie de la pyridine.

iii. Pyridines fonctionnalisées en position -4

Nous avons ensuite testé notre méthode de phosphorylation avec des pyridines possédant une fonctionnalité en position -4. Dans ce cas, comme la position -4 du noyau hétéroaromatique est déjà

occupée, la seule liaison C-H qui peut être fonctionnalisée est celle placée en position -2. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Pyridine	Produit	Rdt	Entrée	Pyridine	Produit	Rdt
1			14 %	2			22 %
3			74 %	4			77 %
5			24 %	6			13 %
7			76 %	8			0 %

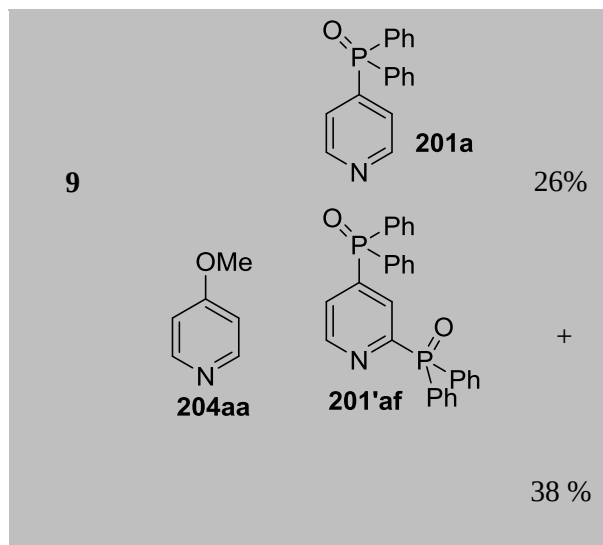


Tableau 10. Réactivité des pyridines fonctionnalisées en position -4

La 4-picoline (**204v**) et la 4-phénylpyridine (**204w**) réagissent très faiblement pour conduire au produits phosphorylés en position -2 (**201'v-201'w**) (Entrée 1-2). Cette différence de réactivité avec la 2-picoline (**204q**) peut s'expliquer par la différence de stabilité des adduits correspondants de Meisenheimer (**220q** et **220'v**). Dans le cas de l'adduit -2 (**220'v**), il existe une interaction stérique qui déstabilise ce produit ce qui n'était pas le cas avec l'adduit -4 (**220q**).

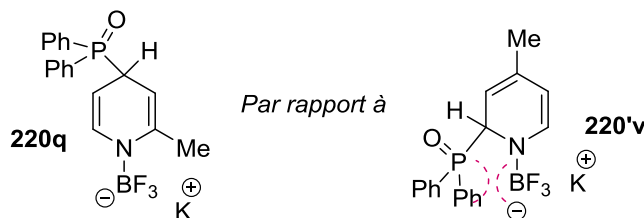


Figure 15. Comparaison des adduits (**220q**) et (**220'v**)

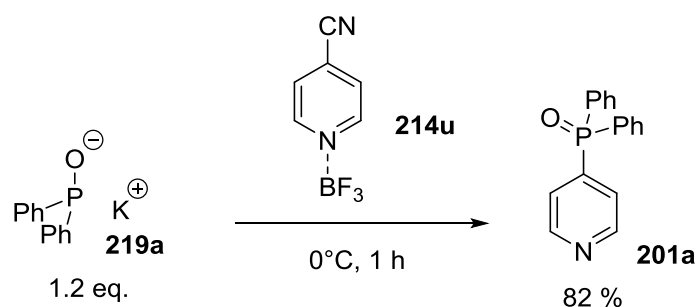
Ainsi, pour la 4-picoline (**204v**), l'équilibre de formation du complexe de Meisenheimer est moins favorable que pour la 2-picoline (**204q**).

Pour les dérivés phénylés, on observe une inversion par rapport aux dérivés méthylés. Alors que pour la 2-phénylpyridine (**204s**) la réaction de phosphorylation ne fonctionnait pas à cause d'une mauvaise complexation du BF_3 , la réaction avec la 4-phénylpyridine (**204w**) fonctionne légèrement.

Comme avec la 2-chloropyridine (**204m**), la 4-chloropyridine (**204x**) réagit dans ces conditions en faisant une substitution nucléophile aromatique conduisant à la pyridine phosphorylée en position -4 (**201a**) (Entrée 3). Sur cette position aussi, il est donc possible de faire des couplages en activant la pyridine avec le BF_3 sans utiliser de métaux de transition.

Par contre, avec la 4-cyanopyridine (**204u**), la méthodologie développée permet une phosphorylation régiosélective en position -2 par activation formelle d'une liaison C-H avec un bon rendement (Entrée 4). Par rapport à la 4-picoline (**204v**), on obtient un meilleur résultat. On peut l'interpréter par le fait que le groupement nitrile appauvrit le cycle aromatique en électron et ainsi stabilise plus qu'un groupement méthyle l'adduit de Meisenheimer en position -2 (**220'u**).

De plus, ce résultat diffère aussi du comportement des halogénoypyridines. Dans le cas des pyridines qui étaient fonctionnalisées en -2 (**204m-p**), on obtenait une réaction de S_NAr de manière indifférente selon que le groupement était un nitrile ou un halogène. Avec les pyridines fonctionnalisées en position -4, la pyridine cyanée (**204u**) et la pyridine chlorée (**204x**) n'ont pas le même comportement. Avec la 4-cyanopyridine (**204u**), la cinétique de la réaction de S_NAr est trop lente à -78°C pour que cette réaction de S_NAr ait lieu. Pour preuve, lorsque l'on met en présence le complexe 4-cyanopyridine-BF₃ (**214u**) et l'anion phosphoré (**219a**) à une température plus élevée, on observe, au bout d'1h de réaction, le produit de S_NAr avec un très bon rendement.



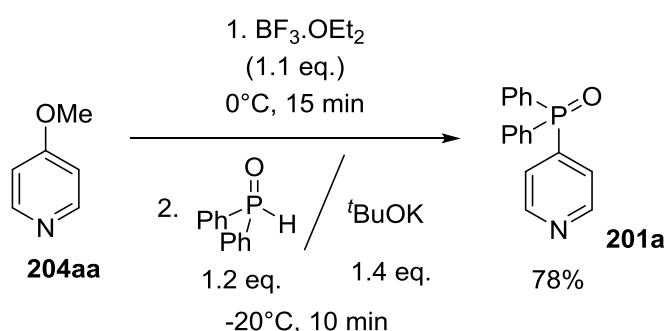
Equation 11. Réaction de S_NAr à partir de la 4-cyanopyridine (**204u**)

Lorsqu'une fonction cétone ou ester est présente en position -4 de la pyridine (**204y-204z**), la réaction est beaucoup moins efficace qu'avec une fonction nitrile (Entrée 5-6). Bien que ces pyridines (**204y-204z**) soient plus acides de Lewis, elles réagissent moins bien dans ces conditions. On observe pour ces réactions beaucoup de produits d'addition de l'anion de l'OPS sur la chloranile (comme **230**) signe que soit l'équilibre d'addition est peu déplacé ou que la vitesse d'oxydation de l'adduit de Meisenheimer est trop lente.

Par contre, la 4-phosphorylpyridine (**201a**), elle, réagit très bien dans ces conditions et conduit à une pyridine possédant un second groupe oxyde de phosphine en position -2 (**201'af**) (Entrée 7). Le groupement oxyde de phosphine présent en position -4 stabilise suffisamment l'adduit de Meisenheimer (**220'af**) pour permettre cette fonctionnalisation.

Lorsque l'on a testé la DMAP (**204ab**), nous n'avons obtenu aucun produit de phosphorylation mais uniquement des produits issus de la réaction entre la chloranile et l'anion de l'OPS (Entrée 8).

A partir de la 4-méthoxypyridine (**204aa**), un résultat assez inattendu est survenu. Nous avons obtenu un mélange de deux produits (Entrée 9). Le premier est celui issu de la substitution nucléophile aromatique du groupement méthoxy par un groupement phosphoryle (**201a**). Le second est le produit **201'af** issu de la phosphorylation par la fonctionnalisation de la liaison C-H en position -2 de cette 4-phosphorylpyridine. Ce second produit semble issu du premier produit **201a** formé par la substitution nucléophile aromatique de la 4-méthoxypyridine. Ainsi, pour chacun des deux produits obtenus, la première étape est la même S_NAr . Pour vérifier cette hypothèse, nous avons supprimé l'oxydation finale et avons obtenu uniquement le produit de S_NAr avec un bon rendement et en utilisant une température plus élevée (Equation 12).



Equation 12. Réaction de S_NAr à partir de la 4-méthoxypyridine (**204aa**)

Ce résultat montre que dans ces conditions, il est possible d'expulser un anion méthanolate. Cette réaction permet la fonctionnalisation d'une liaison C-O non activée sans utiliser le moindre métal de transition. L'acide de Lewis BF_3 n'est pas étranger au départ possible de l'anion méthanolate car en absence de BF_3 aucune réaction n'a lieu.

Il est aussi possible d'obtenir sélectivement le produit de biphosphorylation (**201'af**) en utilisant 2,2 équivalents d'oxyde de phosphine secondaire et en laissant réagir plus longtemps.

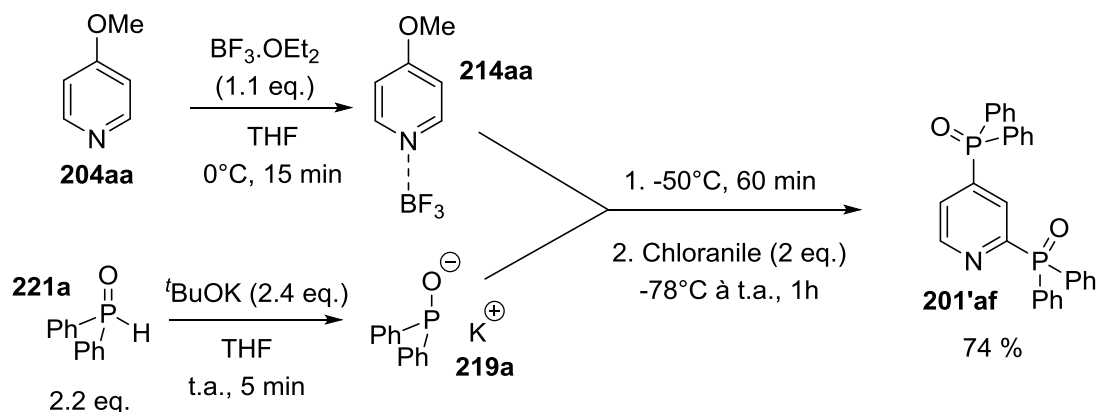


Schéma 26. Réaction de biphosphorylation de pyridine

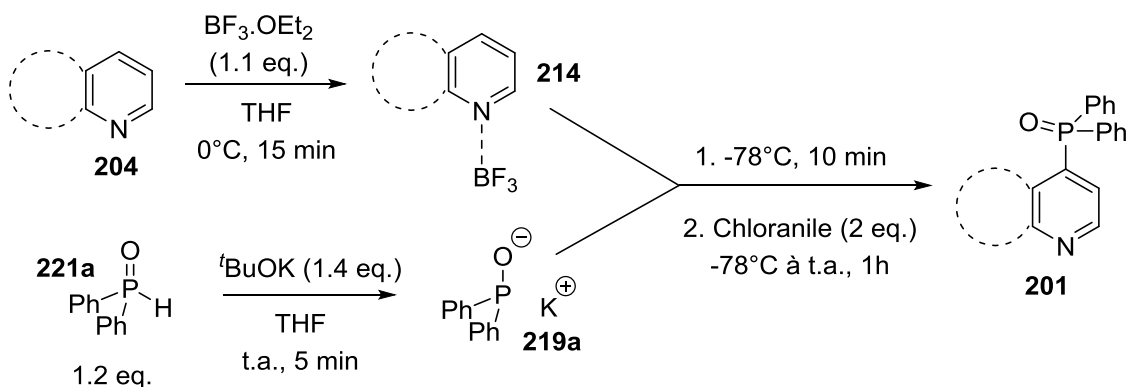
Ce produit de bisphosphorylation (**201'af**) devrait être accessible à partir de n'importe quel réactif qui réalise une S_NAr sur la position -4 (par exemple la 4-chloropyridine).

Notons ici que lorsque nous avons fait réagir la 4-chloropyridine (**204x**) dans nos conditions optimisées (1,2 équivalent de nucléophile phosphoré (**219a**)), nous n'avons jamais observé la formation du produit de bis-phosphorylation (**201'af**). On peut déduire de ces observations que le départ de l'ion chlorure est beaucoup plus rapide que celle du méthanolate. Nous pouvons aussi remarquer que, dans ces conditions, l'ion méthanolate est un meilleur groupe partant que l'ion cyanure.

De la même façon que pour les pyridines fonctionnalisées en position-2, la phosphorylation, par *C-H* fonctionnalisation, des pyridines fonctionnalisées en position -4 n'est pas générale. Comme la position -4 du cycle hétéroaromatique est une des positions électrophiles du cycle hétéroaromatique, des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques se produisent lorsque de bons groupes partants sont placés en position -4. De plus, comme la position -4 est déjà fonctionnalisée, la phosphorylation par *C-H* fonctionnalisation doit se faire sur une autre position du cycle : la position -2. Cependant, par rapport à l'adduit de Meisenheimer sur la position -4, l'adduit -2 est moins stable, ce qui induit une constante d'équilibre moins favorable et des conversions en produits beaucoup plus faibles.

iv. Dérivés polycycliques de la pyridine

Nous avons ensuite testé notre méthode de phosphorylation avec des dérivés polycycliques incluant un noyau pyridinique. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Pyridine	Produit	Rendement
1	 204ae	 201'ae	83 %
2	 204ac	 201'ac	82 %
3	 204ad	 201'ad	74 % ^[a]

Tableau 11. Réactivité des dérivés polycycliques de la pyridine. [a] Le rendement indiqué est un rendement RMN obtenu par comparaison avec l'oxyde de tri-*n*-octylphosphine

La pyridine **204af** conduit à une phosphorylation en position -4 avec un excellent rendement (Entrée 1). La fonctionnalisation en position -2 ne pose pas d'inconvénient à la réactivité du complexe formé avec le BF_3 . Cette pyridine (**204af**) interagit un peu comme le fait la 2-picoline (**204q**).

De la même façon, la 3-bromoquinoline (**204ad**) réagit efficacement pour conduire à une phosphorylation régiosélective en position -4 (Entrée 2). La présence d'un cycle aromatique accolé à la pyridine n'altère pas cette réactivité (en comparaison avec la 3-bromopyridine (**204k**)).

Pour ce qui est de l'acridine (**204ae**), on observe aussi une bonne réactivité et une bonne sélectivité de la réaction pour la position -9 du tricycle. (Entrée 3). L'acridine se comporte ici comme une pyridine à laquelle on aurait accroché 2 noyaux benzéniques. Malheureusement la purification de cette molécule (**201'ae**) s'est avérée compliquée et nous n'avons pas réussi à la séparer d'un sous-produit d'addition de l'OPS sur la chloranile. Le rendement obtenu par RMN du ^{31}P atteste cependant que la présence des deux cycles accolés n'empêche ce type de réaction de se produire.

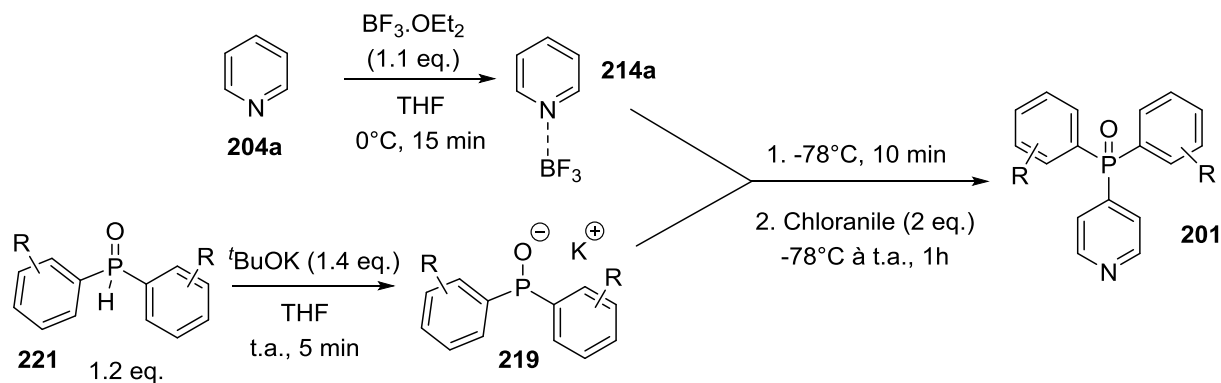
Maintenant que nous avons exploré la réactivité des pyridines, nous allons tester cette méthodologie avec une large variété de nucléophile phosphoré.

2. Réactivité des nucléophiles phosphorés

Pour étudier la réactivité des nucléophiles phosphorés, nous les avons testés avec la pyridine (**204a**). Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 1 mmol en pyridine.

i. Oxydes de phosphine secondaire biaryliques

Nous avons tout d'abord testé notre méthodologie avec des oxydes de phosphine secondaire substituée par deux groupements aromatiques possédants des propriétés électroniques et stériques variées. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



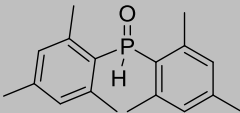
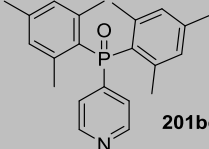
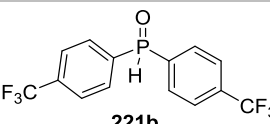
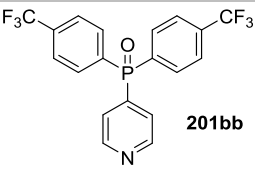
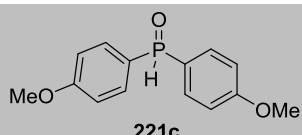
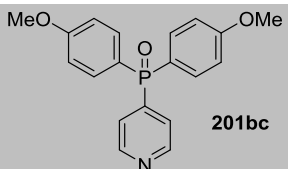
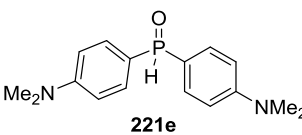
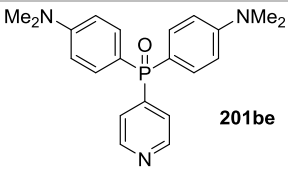
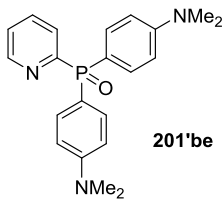
Entrée	Oxyde de phosphine secondaire	Produit	Rendement
1	 221d	 201bd	85 %
2	 221b	 201bb	79 %
3	 221c	 201bc	86 %
4	 221e	 201be	18 %
		 201'be	54 %
Rdt global :			72 % (25 :75)

Tableau 12. Réactivité des oxydes de phosphine secondaire biarylique

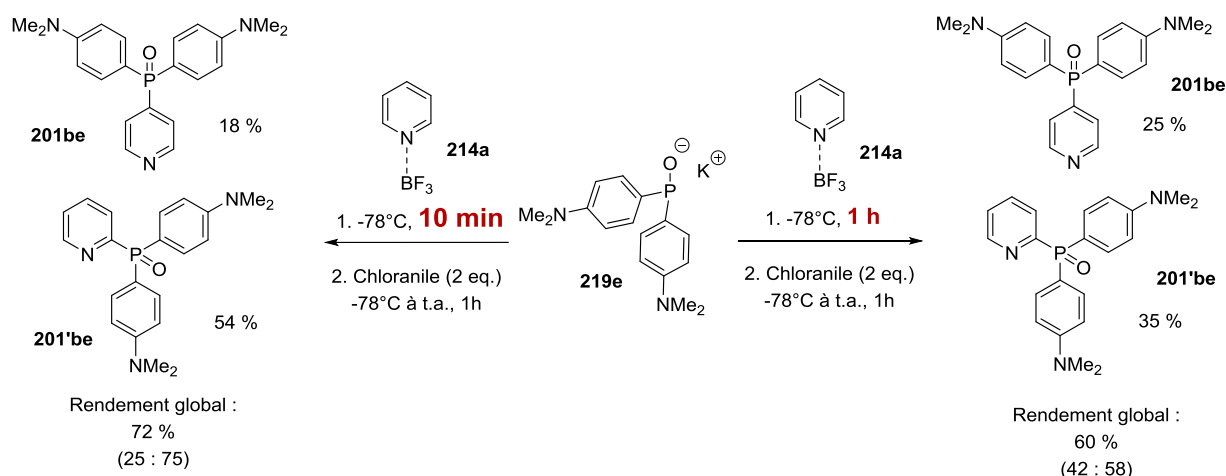
Tous les oxydes de phosphine secondaire portant des groupements aromatiques fonctionnalisent la pyridine en activant une liaison C-H avec de bons voire de très bons rendements.

L'encombrement stérique apporté par les groupements mésityles n'altère en rien la réactivité de l'anion de l'OPS correspondant (**221d**). Ce dernier permet une phosphorylation régiosélective en position -4 avec un excellent rendement (Entrée 1).

De la même façon, l'oxyde de phosphine secondaire électrodéficitaire **221b** fonctionnalise la pyridine de façon régiosélective en position -4 (Entrée 2). Même si l'anion correspondant **219b** est moins riche en électrons, donc a priori moins nucléophile, la formation du complexe de Meisenheimer correspondant est suffisamment importante pour que l'on obtienne le produit de phosphorylation **201bb** avec un très bon rendement.

Comme attendu, l'oxyde de phosphine secondaire électroenrichie **221c** réagit très efficacement avec une excellent régiosélectivité pour la position -4 (Entrée 3). L'anion correspondant **219c** qui est assez riche en électron donc assez nucléophile, permet une phosphorylation efficace de la pyridine par C-H fonctionnalisation.

Par ailleurs, lorsque l'on utilise l'oxyde de phosphine **221e** plus riche en électrons, la réaction sur la pyridine activée conduit à la formation de 2 régioisomères : l'un **201be** issu d'une phosphorylation en position -4 et l'autre **201'be**, qui est majoritaire et issu d'une phosphorylation en position -2. Avec cet oxyde de phosphine secondaire (**221e**) qui est une très bonne base de Lewis, on perd la régiosélectivité exclusive de la réaction de phosphorylation. La sélectivité est même ici en faveur du régioisomère -2 (Rapport 75 :25). Ce rapport évolue lorsque l'on allonge le temps de réaction, ce qui laisse penser que l'on a un produit issu d'un contrôle cinétique (le produit -2) et un produit issu d'un contrôle thermodynamique (le produit -4).

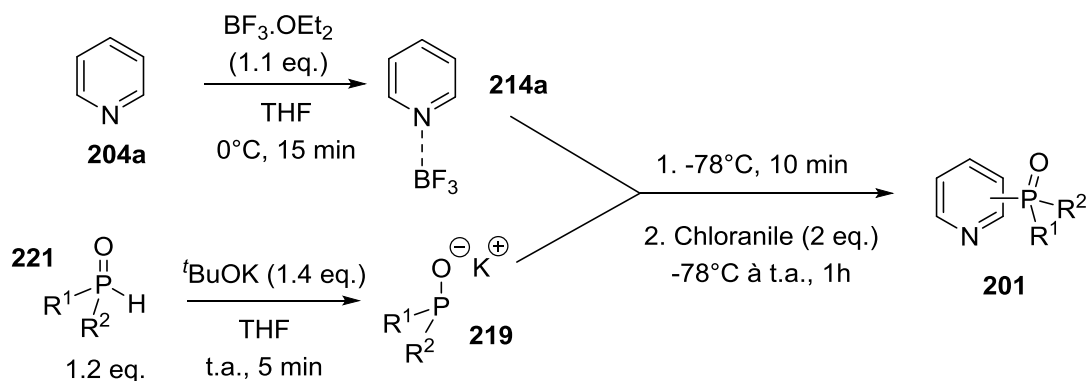


Equation 13. Réaction de phosphorylation de la pyridine avec l'OPS **221e** avec des temps de réaction différent conduisant à une régiosélectivité différente.

La méthodologie développée par activation avec le BF_3 permet une phosphorylation régiosélective en position -4 de ces pyridines en utilisant des OPS portant des groupements aromatiques stériquement encombrés et portant des groupements électroattracteurs et des groupements légèrement donneurs (groupement méthoxy). Par contre, avec des OPS très enrichis en électrons, on obtient un mélange de 2 régioisomères dont la proportion varie en fonction du temps de réaction. Pour voir si cette tendance se confirme avec d'autres OPS riches en électrons, nous avons mis en réactions des OPS dialkyles et mixte aryle-alkyle.

ii. Autres oxydes de phosphine secondaire

Nous avons ensuite testé notre méthodologie avec des oxydes de phosphine secondaire mixte portant à la fois un groupement alkyle et un groupement aryle et des OPS portant deux groupements alkyles. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Oxyde de phosphine secondaire	Produit	Rendement
1			71 %
2			76 %
3			81 %
4			84 %

Tableau 13. Réactivité des oxydes de phosphine secondaire portant au moins 1 groupement alkyle.

L'OPS dicyclohexyle (**221f**), qui est un OPS riche en électrons réalise une phosphorylation régiosélective en position -2 de la pyridine avec un bon rendement (Entrée 1). Un peu comme ce qui avait été observé avec l'OPS portant des groupements -NMe_2 , l'OPS dicyclohexyle très riche en électron réalise une phosphorylation uniquement en position -2.

Par ailleurs, l'OPS di-*tert*-butyle (**221g**), qui est a priori aussi riche en électrons que l'OPS dicyclohexyle (**221f**), réalise, elle, une phosphorylation régiosélective en position -4 de la pyridine avec un bon rendement (Entrée 2). La présence des groupements *tert*-butyles, qui sont stériquement très encombrants sont vraisemblablement responsables de la régiosélectivité observée.

L'OPS mixte éthyle-phényle (**221h**) conduit, elle, à une phosphorylation de la pyridine avec une parfaite régiosélectivité en position -2 et un très bon rendement (Entrée 3). A contrario, l'OPS mixte *tert*-butyle-phényle (**221i**) réagit pour former la pyridine phosphorylée avec un excellent rendement et une régiosélectivité totale pour la position -4 du cycle hétéroaromatique (Entrée 4). Encore une fois, le groupement *tert*-butyle porté par l'OPS joue très certainement un rôle essentiel dans ce changement de régiosélectivité observé.

Avant de détailler la réactivité d'autres composés phosphorés, nous nous proposons d'interpréter la différence de régiosélectivité observée lors de la phosphorylation de la pyridine selon les différents oxydes de phosphine secondaire employés.

iii. Interprétation de la régiosélectivité observée

Le premier constat que nous pouvons faire est que les oxydes de phosphine secondaire très riches en électrons (**221f** et **221h**) conduisent à une phosphorylation parfaite en position -2 alors que les OPS dont la richesse électronique est plus faible (OPS portant 2 groupements aromatiques pas trop enrichis en électrons (**221a-d**)) conduisent à une phosphorylation régiosélective en position -4. De plus, avec un OPS dont la richesse électronique est intermédiaire (**221e**), il n'y a plus de régiosélectivité parfaite. On obtient un mélange des deux régioisomères et la proportion de ces deux régioisomères évolue avec le temps de réaction. Plus le temps de mélange augmente, plus la proportion en régioisomère -4 augmente. À la lumière de tous ces résultats, on peut proposer le modèle d'interprétation qui suit.

Dans le cas d'OPS moyennement riche en électrons comme l'oxyde de diphenylphosphine (**221a**), l'addition de l'anion de l'OPS (**219a**) sur le complexe pyridine-BF₃ (**214a**) est réversible. Les deux complexes de Meisenheimer (l'adduit -2 (**220'a**) et l'adduit -4 (**220a**)) se forment mais cette formation est réversible, car l'anion de l'OPS (**219a**) est une base de Lewis relativement faible, c'est-à-dire un assez bon nucléofuge. Du fait de cette réversibilité, on a un équilibre dynamique entre les 2 adduits qui est déplacé vers l'adduit le plus stable, qui est l'adduit -4 (**220a**), car ce dernier est stériquement beaucoup moins encombré que l'adduit -2 (**220'a**).

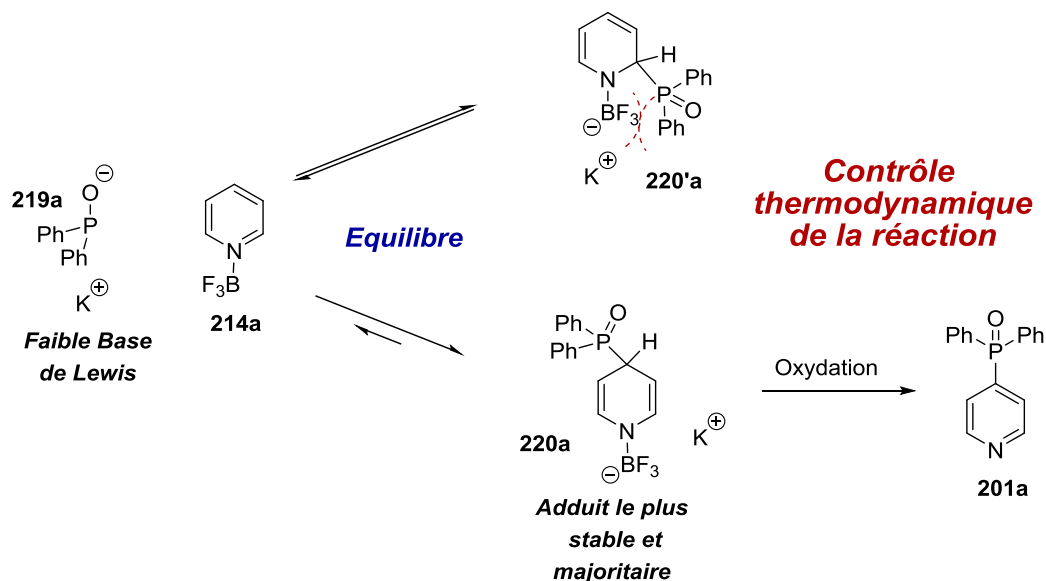


Schéma 27. Modèle expliquant la régiosélectivité de la réaction avec des OPS faiblement enrichis en électrons comme **221a**

Ainsi, lorsque l'oxydant est ajouté dans le milieu, on obtient le produit de phosphorylation issu de l'adduit de Meisenheimer le plus stable (**220a**), c'est-à-dire la pyridine phosphorylée en position -4 (**201a**). La régiosélectivité est dictée par un contrôle thermodynamique de l'étape de formation du complexe de Meisenheimer.

En revanche, dans le cas d'OPS plus riches en électrons comme la dicyclohexylphosphine (**221f**), l'addition de l'anion de l'OPS (**219f**) sur le complexe pyridine- BF_3 (**214a**) est quasi irréversible, car, dans ce cas, l'anion de l'OPS (**219f**) est très riche en électron et est donc une forte base de Lewis, c'est-à-dire un mauvais groupe partant. De plus, la réaction se déroule à basse température avec un faible temps de mélange. On peut donc considérer, dans ce cas, que l'addition de cet anion d'OPS (**219f**) se fait de manière irréversible. Le contrôle de la régiosélectivité sera donc un contrôle de type cinétique suivant l'approche du nucléophile phosphoré. Les résultats expérimentaux montrent que l'on obtient une excellente régiosélectivité pour la position -2. C'est donc l'adduit -2 de Meisenheimer (**220'bf**) qui est l'adduit qualifié de cinétique pour l'addition du nucléophile phosphoré sur le complexe pyridine- BF_3 .

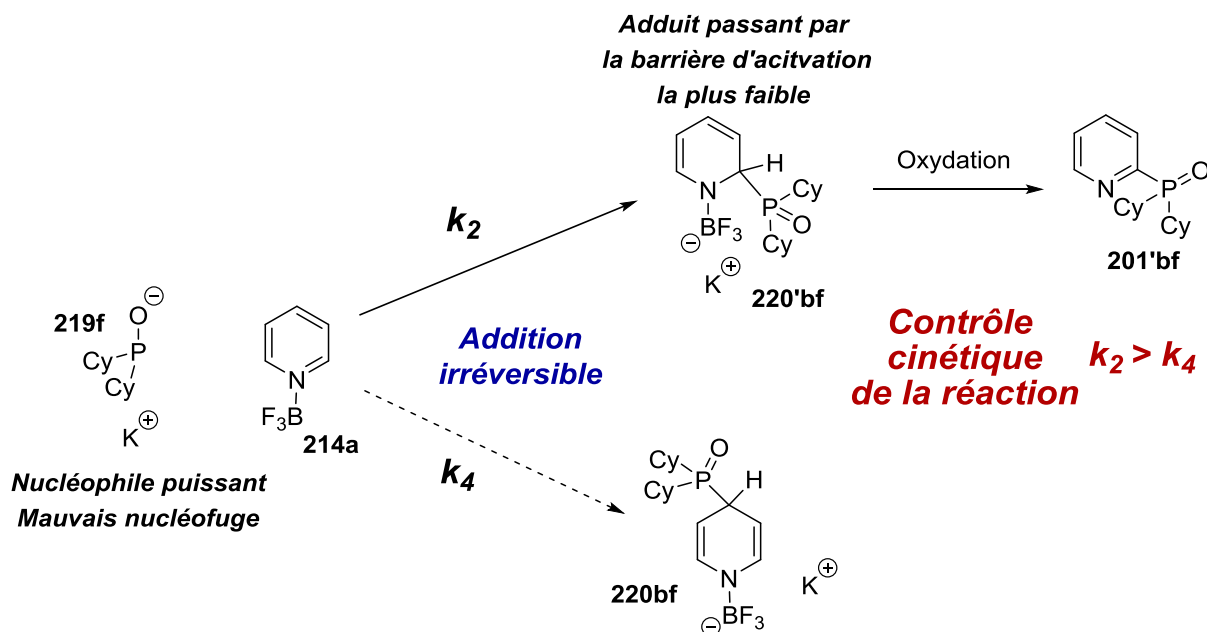


Schéma 28. Modèle limite expliquant la régiosélectivité de la réaction avec des OPS fortement enrichis en électrons comme **221f**

Ainsi, lorsque l'oxydant est ajouté dans le milieu, on obtient le produit de phosphorylation issu de l'adduit de Meisenheimer **220'bf**, qui est celui qui nécessite le passage par la barrière d'activation la plus basse, c'est-à-dire la pyridine phosphorylée en position -2 (**201'bf**). La régiosélectivité est donc ici dictée par un contrôle cinétique de l'étape de formation du complexe de Meisenheimer.

On peut résumer la régiosélectivité observée par le graphique suivant.

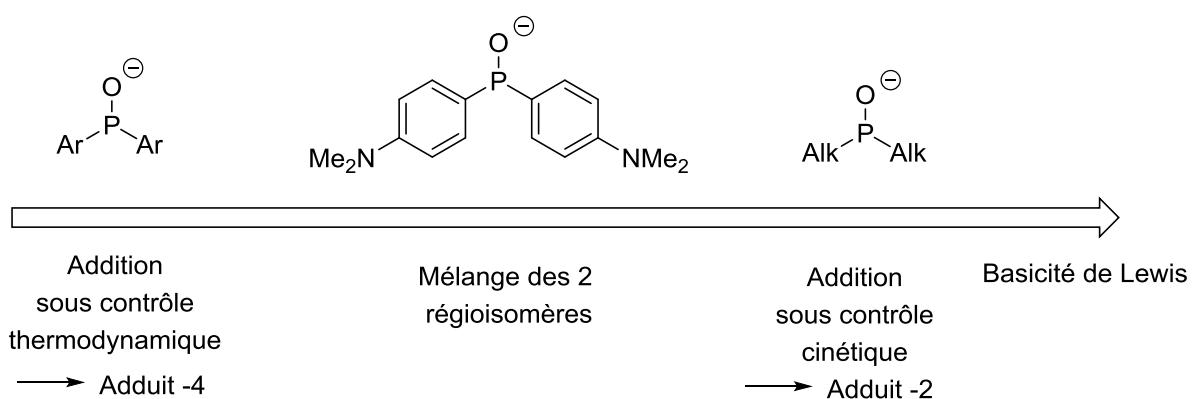


Schéma 29. Graphique schématisant la corrélation entre la basicité de Lewis du nucléophile phosphoré et la régiosélectivité observée

Enfin, il y a le cas des OPS portant au moins un groupement *tert*-butyle (**221g** et **221i**). Avec ces OPS qui sont pourtant très riches en électrons, on observe une phosphorylation efficace avec une parfaite régiosélectivité pour la position -4. Le groupement *tert*-butyle est stériquement encombrant et déstabilise l'adduit -2 de Meisenheimer. Ce dernier est trop haut en énergie pour que l'addition du nucléophile phosphoré reste irréversible.

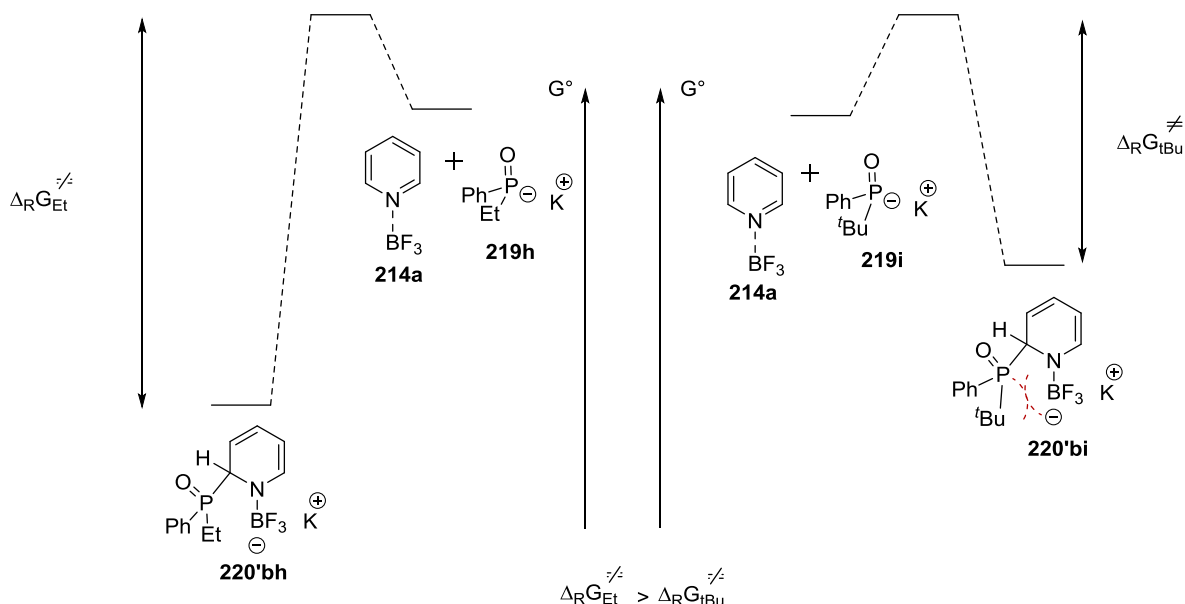


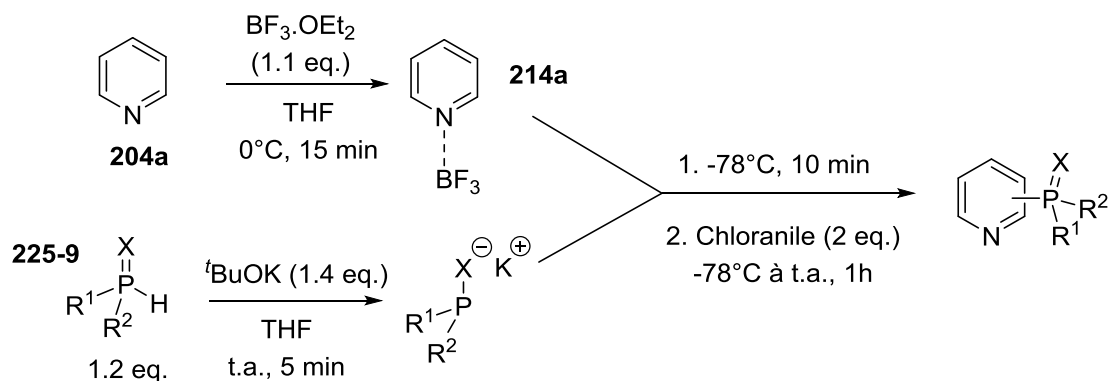
Schéma 30. Profils énergétiques comparés de l'addition de deux anions d'OPS, l'un portant un groupement *t*Bu (**219i**), l'autre un groupement éthyle (**219h**)

Du fait de la haute énergie de l'adduit -2 de Meisenheimer issu de l'addition d'un nucléophile portant un groupement *tert*-butyle, la barrière énergétique de la rétro-addition du nucléophile phosphoré est suffisamment faible pour que cette addition soit réversible. Ainsi, l'encombrement stérique du nucléophile apporté par le groupement *tert*-butyle implique un contrôle thermodynamique de l'addition de ce nucléophile, c'est-à-dire une régiosélectivité en faveur de l'adduit -4.

Maintenant que nous avons interprété les différentes régiosélectivités observées avec les différents oxydes de phosphine secondaire, nous allons montrer les résultats obtenus avec les autres nucléophiles phosphorés.

iv. Autres composés phosphorés

Nous avons ensuite testé notre méthodologie avec des molécules phosphorées possédant une liaison *P-H* relativement acide et qui ne sont pas des oxydes de phosphine secondaire. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Précurseur phosphoré	Produit	Rendement
1	 225	 236	73 %
2	 226	 237	71 % d.e. = 42 %
3	 227	 238	0 %
4	 228	 239	0 %
5	 229	 240	0 % ^[a]

Tableau 14. Réactivité de dérivés phosphorés autres que des oxydes de phosphine secondaires. [a] : L'étape de déprotonation de la phosphine borane secondaire a été réalisée à -78°C par une solution de $n\text{-BuLi}$ (1.1. eq.) dans l'hexane

Avec le phosphinate **225** ; on obtient la pyridine phosphorylée en position -2 (**236**) avec un bon rendement et une excellente régiosélectivité (Entrée 1). Cette sélectivité observée est la même que pour les oxydes de phosphine secondaire riches en électron et peu encombrée (**221f** et **221h**). On peut en déduire que l'anion des phosphinates a une réactivité proche de celle des anions de ces OPS.

Avec le phosphinate **226** diastéréoisomériquement pur dérivé du menthol, on obtient la pyridine phosphorylée avec une régiosélectivité exclusive pour la position -2 et un rendement très correct après purification (Entrée 2). On observe à la fin de cette réaction la présence de deux diastéréoisomères (d.e. = 42 %), bien que nous soyons partis au départ d'un composé diastéréoisomériquement pur. Comme il n'y a pas de création d'un nouveau centre stéréogène au cours de cette réaction, nous supposons que ces diastéréoisomères se différencient uniquement par la configuration de l'atome de phosphore. Ainsi, ce changement de configuration relative ne peut provenir que d'une épimérisation qui a lieu lorsque le phosphinate **226** est présent sous sa forme anionique **241**.

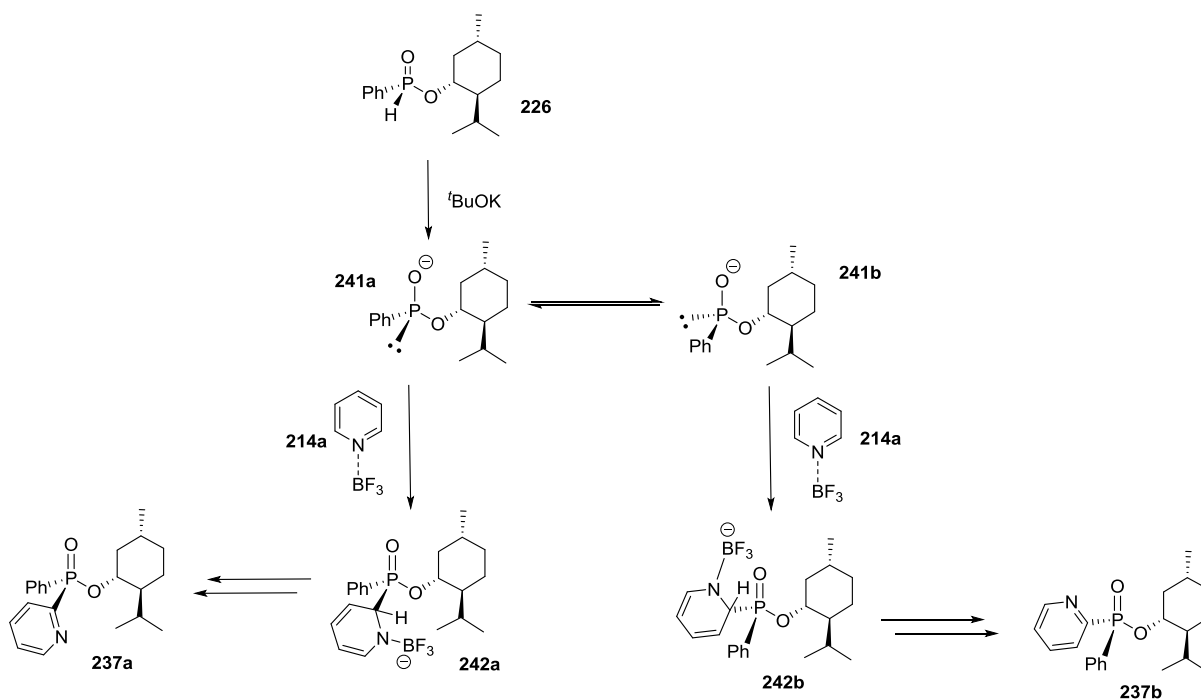


Schéma 31. Mécanisme de formation des deux diastéréoisomères de la pyridine phosphorylée **237** à partir du phosphinate diastéréoisomériquement pur **226**

On observe cependant que l'épimérisation n'est pas totale. La cinétique de cette étape est suffisamment lente pour qu'une partie de l'information stéréochimique portée par l'atome de phosphore soit retenue. Pour augmenter cette part d'information conservée, nous avons modifié le protocole en abaissant la température de déprotonation du phosphinate.

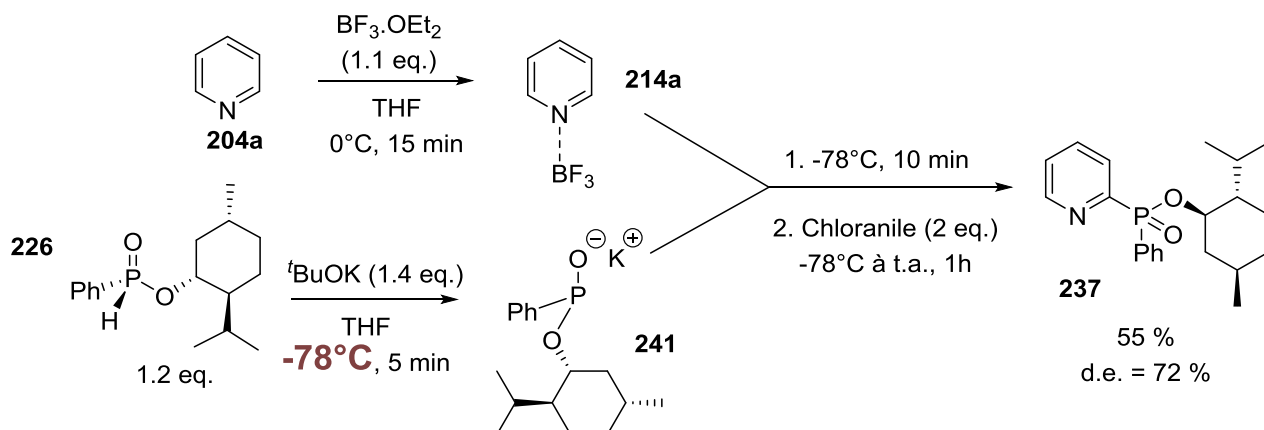
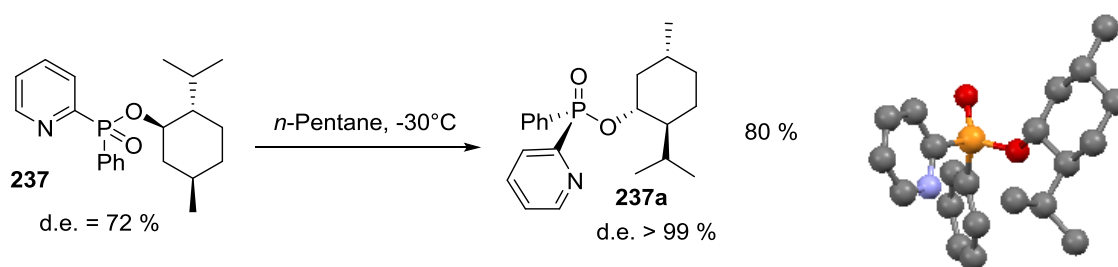


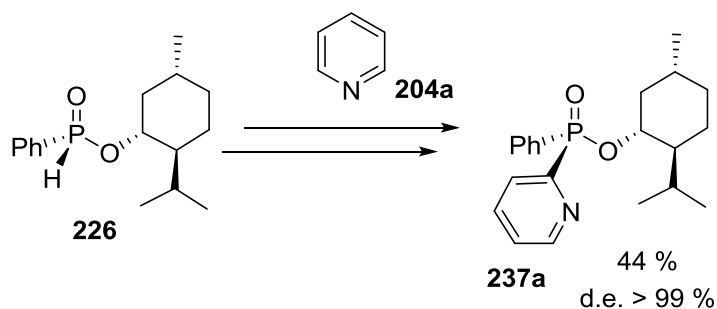
Schéma 32. Formation de la pyridine phosphorylé **237** à partir du phosphinate diasétéroisomériquement pur **226** en utilisant une température de déprotonation plus basse

En diminuant la température du mélange pour la formation de l'anion du phosphinate **241**, on observe une augmentation de la diastéréosélectivité de la réaction. Cela confirme bien que la perte de l'information stéréochimique de l'atome de phosphore provient de l'épimérisation présentée précédemment. Cependant, même avec ces conditions, il semble qu'il ne soit pas possible d'obtenir une parfaite diastéréosélectivité. La cinétique de cette réaction d'épimérisation est trop rapide pour qu'on puisse l'éviter totalement. Par contre, à partir du mélange obtenu précédemment, nous avons tenté une recristallisation dans le *n*-Pentane et avons obtenu des cristaux du diastéréoisomère majoritaire (**237a**) avec un bon rendement de recristallisation.



Equation 14. Recrystallisation du mélange de pyridine diastéréoisomériquement impur (**237**). Cliché de la molécule **237a** diastéréoisomériquement pur obtenu par diffraction aux rayons X d'un des cristaux obtenus

La structure R-X permet de confirmer que la configuration relative autour de l'atome de phosphore n'est pas modifiée par rapport à la molécule de départ.



Equation 15. Bilan de formation de la molécule **237a** possédant une configuration relative autour de l'atome de phosphore parfaitement établie

Ainsi cette méthode permet de créer une liaison C-P par fonctionnalisation d'une liaison C-H d'un noyau pyridinique avec une rétention de configuration. Comme cette fonctionnalisation a lieu sur la position -2 de la pyridine, on peut imaginer que cette réaction puisse être une étape dans la synthèse d'un ligand bidentate phosphoré possédant une stéréochimie bien définie autour de l'atome de phosphore. Ce ligand pourrait être utilisé dans des réactions de couplages organométalliques et induire potentiellement une certaine énantiosélectivité.

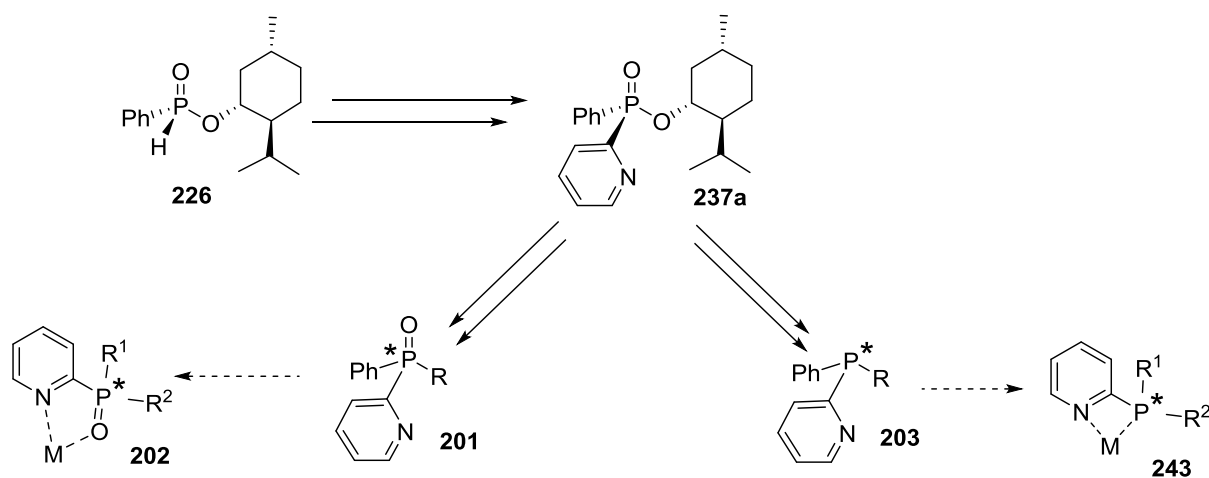


Schéma 33. Formation hypothétique de ligands bidentates phosphorés possédant une stéréochimie contrôlée autour de l'atome de phosphore à partir de la molécule **237a** synthétisée

Parallèlement, nous avons testé la réactivité du diéthylphosphonate (**227**) dans la réaction de fonctionnalisation de pyridine par C-H fonctionnalisation et nous n'avons observé aucune formation de liaison C-P sur la pyridine. Les seuls produits obtenus étant le dérivé phosphoré de départ ainsi que des produits issus de la réaction entre le phosphonate et la chloranile (phosphonate oxydé et adduit). La solution obtenue après ajout de ^tBuOK sur le phosphonate était très trouble. Il semble donc que l'anion du phosphonate soit peu soluble dans le THF, ce qui diminue sa concentration et limite sa

réactivité. Cela peut en partie expliquer l'absence de réactivité observée. Pour pallier ce problème, nous avons essayé un solvant plus polaire comme l'acétonitrile mais le même problème de solubilité a été observé. Nous n'avons pas trouvé de protocole opératoire permettant l'utilisation de l'anion du phosphonate.

Lorsque nous avons testé le sulfure de diphénylphosphine (**228**), nous n'avons observé aucune formation de liaison C-P sur un noyau pyridinique. Nous nous sommes demandé si la base utilisée était assez forte pour le dérivé sulfuré. Nous avons alors remplacé le *t*-BuOK par le *n*-BuLi et n'avons observé aucun changement. Cette méthodologie n'est donc pas adaptée pour le dérivé soufré de la diphénylphosphine.

De même, nous avons testé la diphénylphosphine borane (**229**), ce qui n'a conduit à aucune formation de liaison C-P sur un noyau de pyridine. On a observé principalement la formation d'oxyde de phosphine secondaire mais aucune trace de phosphine borane tertiaire.

L'ensemble de l'étude présentée ici montre que la méthodologie développée est efficace pour synthétiser des liaisons C-P sur des noyaux de type pyridine avec des nucléophiles phosphorés assez variés lorsqu'ils sont issus d'OPS ou de phosphinates et avec une régiosélectivité variable mais toujours bien contrôlée

Cette méthodologie permet un accès direct et rapide à des pyridines phosphorylées à partir de réactifs non préfonctionnalisés, et ceci sans utilisation de métaux de transition. Pour mieux comprendre l'efficacité de ce processus, nous avons souhaité éclaircir le mécanisme de la réaction au travers de différentes études expérimentales.

III. Etudes mécanistiques autour de la phosphorylation régiosélective de pyridines par fonctionnalisation de liaison C-H

A. Caractérisation par RMN de l'intermédiaire de Meisenheimer

Durant tout le développement précédent, nous avons postulé que la réaction passait par un intermédiaire de Meisenheimer (**220**). Cet intermédiaire n'était pas isolé car il est très réactif et n'est

formé quantitativement qu'à basse température. Pour s'assurer de la présence de ce type d'intermédiaire d'addition, nous avons tenté de le caractériser en faisant des études RMN à basse température. Nous avons refroidi l'intérieur du spectromètre RMN à -50°C et avons étudié la composition du milieu réactionnel obtenu après ajout de l'anion de l'oxyde de diphenylphosphine (**219a**) sur le complexe **214c** formé par la 3-chloropyridine et le BF_3 , le tout dans le d^8 -THF.

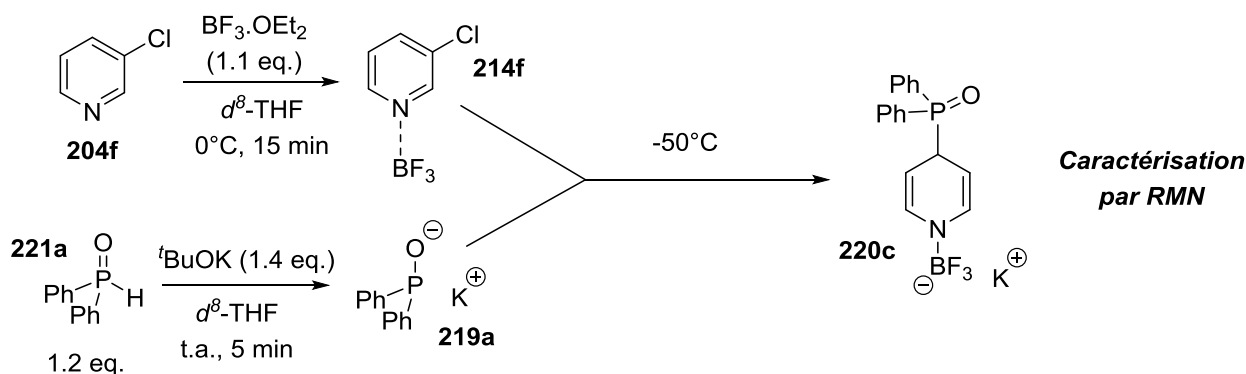


Schéma 34. Suivi par RMN de la formation du complexe de Meisenheimer **220c**

Tout d'abord, nous avons suivi l'évolution de la réaction grâce à la RMN du phosphore.

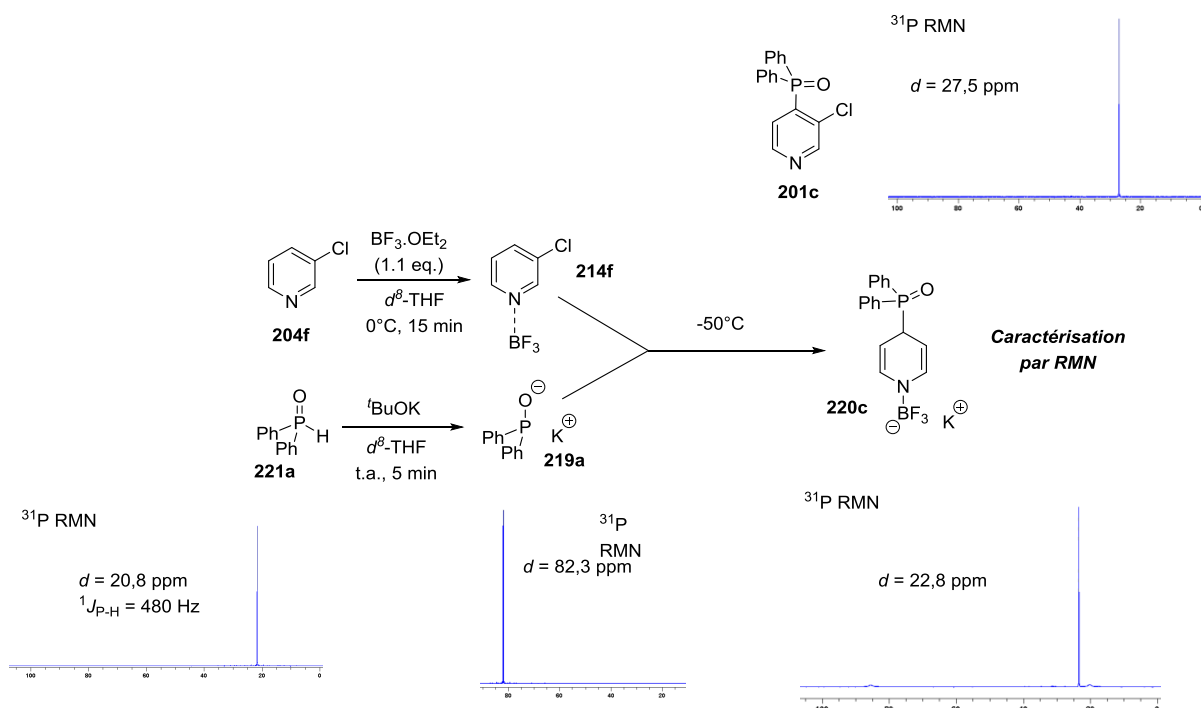


Schéma 35. Suivi par ^{31}P RMN de la formation du complexe de Meisenheimer **220c**

Lors du mélange de l'anion de l'OPS (**219a**) et du complexe pyridine- BF_3 (**214f**), on observe l'apparition d'un nouveau signal à 22,8 ppm, qui ne correspond ni à l'OPS de départ (**221a**), ni à

l'anion de l'OPS (**219a**), ni au produit final (**201c**). Une autre espèce est donc formée en solution. Pour identifier la nature de ce composé intermédiaire, qui est formé de manière quasi-exclusive (il n'y a en plus dans le milieu que des traces d'anion d'OPS et d'OPS), nous avons effectué des études RMN sur d'autres noyaux, notamment le proton.

Sur les spectres de RMN du proton, on observe la présence de nouveaux signaux entre 3,5 et 6,5 ppm. Ces protons couplent avec le nouveau signal observé en RMN du ^{31}P . Ces signaux ont des déplacements chimiques appropriés pour être en pseudo position vinylique. Par analyse des constantes de couplage, nous avons proposé l'attribution présentée ci-dessous pour les protons issus du noyau pyridinique.

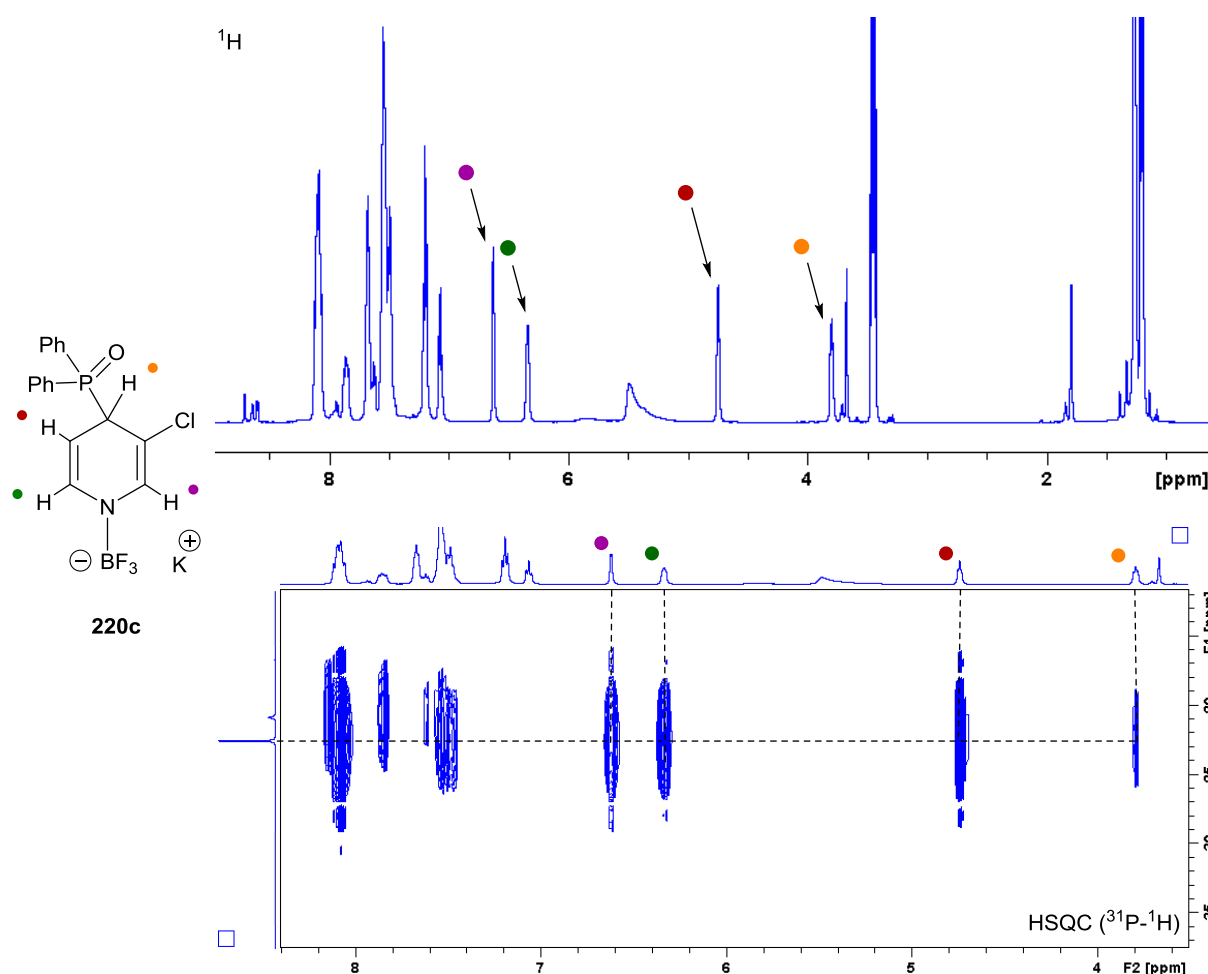


Schéma 36. Spectres ^1H et HSQC (^{31}P - ^1H) lors de la tentative de caractérisation du complexe de Meisenheimer **220c**

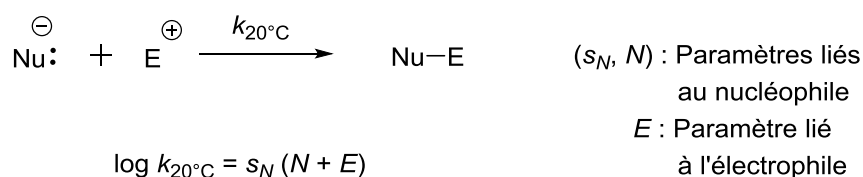
Cette étude atteste bien le passage par le complexe de Meisenheimer **220c**, qui n'était jusqu'à là que postulé. Ces résultats pourraient être appuyés par une étude théorique modélisant les

intermédiaires réactionnels ainsi que les états de transition. Cette étude théorique pourrait notamment nous permettre de confirmer ou de modifier les hypothèses formulées quant à la régiosélectivité observée pour cette réaction.

Mis à part la présence du complexe de Meisenheimer, nous nous sommes aussi intéressés à la compréhension de la réactivité du complexe pyridine-BF₃ **214**.

B. Etude cinétique sur la détermination de l'électrophilie du complexe pyridine-BF₃

Pour étudier plus en détail la réactivité du complexe pyridine-BF₃ (**214a**), nous avons réalisé des études cinétiques grâce à un appareil de spectrophotométrie à flux stoppé. En se basant sur l'équation linéaire d'énergie libre empirique introduite par le Prof. Mayr,³⁴ nous avons souhaité déterminer le paramètre cinétique d'électrophilie *E* du complexe pyridine-BF₃. En connaissant ce paramètre d'électrophilie, il serait ensuite possible de prévoir quel nucléophile serait susceptible de s'ajouter sur ce complexe et donc prévoir quel nucléophile pourrait fonctionnaliser des pyridines par fonctionnalisation d'une liaison C-H avec la même succession d'étapes d'addition-oxydation.



Equation 16. Loi cinétique empirique pour une réaction bimoléculaire ionique

Pour cela, nous avons tenté de mesurer la constante de vitesse d'addition de différents nucléophiles de nucléophilie (*N*, *s_N*) connue sur le complexe pyridine-BF₃. Comme le complexe Pyr-BF₃ n'absorbe pas dans la lumière visible ni dans le proche UV (absorption à partir de 280 nm), il faut utiliser des nucléophiles colorés pour réaliser cette étude. De plus, comme le complexe pyridine-BF₃ est vraisemblablement un faible électrophile, nous devons choisir des nucléophiles possédant une forte nucléophilie *N*. Les ylures de pyridinium (**244-5**), dont la nucléophilie a récemment été déterminée³⁵ et utilisée³⁶ par le groupe de Mayr ont été choisis pour une première étude.

³⁴ (a) Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500–9512. (b) Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 91. (c) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66.

³⁵ Allgäuer, D.; Mayer, P.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15216

³⁶ Chen, Q.; Mayer, P.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12664

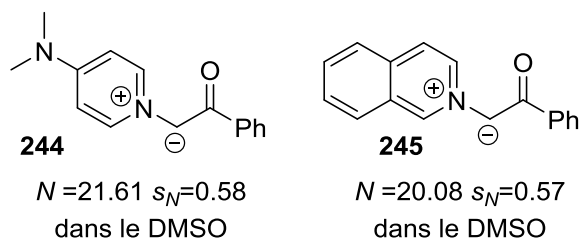


Figure 16. Nucléophiles utilisés pour la détermination de l'électrophilie E du complexe pyridine- BF_3 (**214a**).

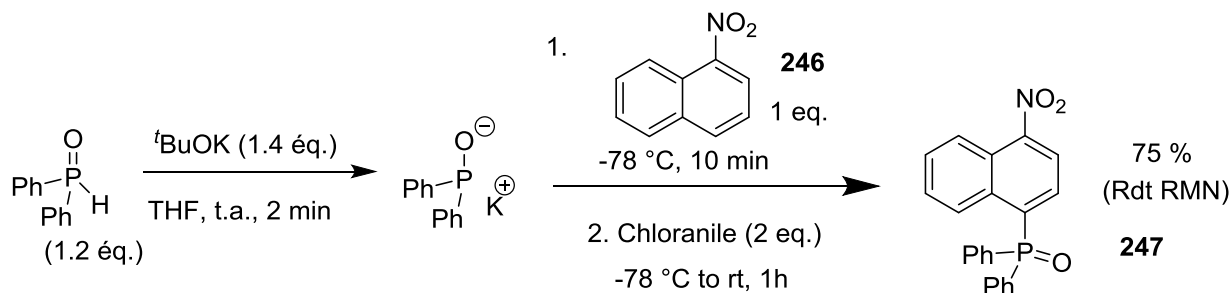
Malheureusement, lorsque nous avons essayé ces nucléophiles, nous n'avons pas observé de modification de l'absorbance du mélange même pour un temps de réaction de 10 minutes, signe que ces nucléophiles ne s'additionnent pas sur le complexe pyridine- BF_3 (**214a**) pendant cet intervalle de temps. Ces nucléophiles possèdent pourtant une nucléophilie importante ($N > 20$). Cela signifie donc que le complexe pyridine- BF_3 (**214a**) possède une électrophilie et une acidité de Lewis relativement faible.

Même si nous n'avons pas eu de résultats cinétiques quantitatifs, nous pouvons conclure de cette étude que le nucléophile phosphoré (**219**) utilisé doit posséder une très forte basicité de Lewis étant donné qu'il s'additionne de façon significative sur le complexe pyridine- BF_3 qui est un faible acide de Lewis. La forme basique des OPS (**219**) offre donc une très grande réactivité qui pourrait être mise à profit dans de nombreuses réactions.

IV. Conclusion et perspectives

Nous avons développé une méthode de phosphorylation régiosélective de pyridines non préfonctionnalisées en utilisant un mécanisme d'addition-oxydation. L'addition est rendue possible grâce à l'activation électrophile réalisée par l'acide de Lewis BF_3 . La régiosélectivité de la réaction est bien contrôlée dans l'ensemble mais évolue selon la richesse électronique du nucléophile ainsi que selon celle de l'électrophile. Nous avons vu que cette réaction ne pouvait pas s'étendre à tous les nucléophiles phosphorés pour des raisons de chimiocompatibilité.

Par contre, nous nous sommes restreints au cours de cette étude à la fonctionnalisation de noyaux aromatiques basé sur la pyridine. Nous avons montré que la forme basique de l'OPS était très nucléophile. Cette dernière pourrait donc être utilisée pour réaliser des fonctionnalisations sur d'autres composés aromatiques électrodéficients, toujours en utilisant une succession d'étapes addition-oxydation. Un test positif a notamment été réalisé avec des aromatiques nitrés, ce qui constitue une phosphorylation d'aromatiques nitrés plus simple que celle déjà existante.¹²



Equation 17. Phosphorylation régiosélective du 1-nitronaphtalène par C-H fonctionnalisation

En remplaçant le complexe pyridine- BF_3 par le 1-nitronaphtalène (**246**), on obtient le même type de réactivité. On observe la phosphorylation régiosélective du dérivé nitré par activation formelle d'une liaison C-H. Le mécanisme doit vraisemblablement passer par le même type de mécanisme d'addition pour la formation d'un complexe de Meisenheimer puis oxydation de cet intermédiaire.

Nous venons d'étudier une partie de la réactivité ionique possible des dérivés phosphorés pour créer des liaisons C-P par fonctionnalisation de liaison C-H. Nous allons maintenant nous intéresser à la réactivité radicalaire de ces espèces. La méthode de génération des radicaux phosphorés que nous avons souhaité développer utilise un concept en plein développement : l'organophotocatalyse.

Chapitre 3 :
Synthèse d'Oxydes de
Benzo[b]phosphole par
Organophotocatalyse

I. Les oxydes de benzo[b]phosphole

A. Des molécules aux propriétés photophysiques intéressantes

1. Les matériaux organophosphorés

Le développement de nouveaux matériaux possédant des propriétés de conduction électronique et de photoluminescence est essentiel pour améliorer les propriétés des diodes électroluminescentes,¹ des panneaux photovoltaïques² et des marqueurs biologiques.³ Pour s'abstraire des coûts, de la rareté et de la toxicité de la plupart des métaux de transition, de nombreux composés purement organiques ont été développés, notamment des composés organophosphorés.

Dans le Schéma 1, nous présentons quelques molécules qui ont connu des applications dans le domaine des diodes électroluminescentes organiques (OLEDs).⁴

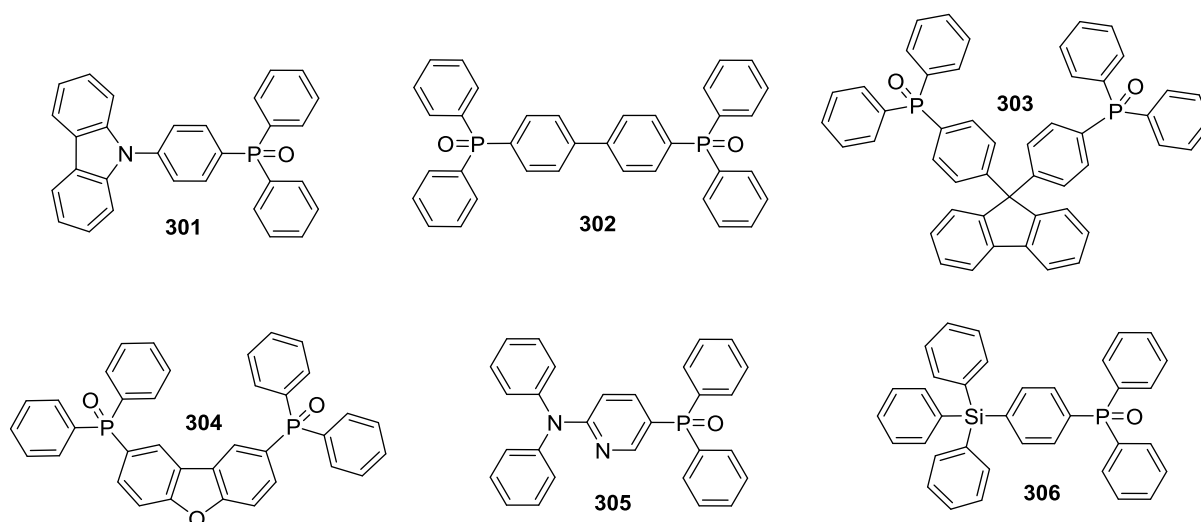


Figure 1. Exemples de molécule utilisée dans des OLEDs

Toutes ces molécules possèdent le même groupe fonctionnel phosphoré : un oxyde de phosphine tertiaire. Lorsque ce groupement électroattracteur est présent dans des architectures moléculaires possédant une grande conjugaison, elle appauvrit l'ensemble du système en électron, et diminue ainsi l'énergie de la BV du système conjugué. L'écart HO-BV étant diminué, la longueur d'onde de la radiation permettant le passage d'un électron de la HO vers la BV est plus importante et peut aller jusque dans le visible. Si les édifices ainsi construits possèdent les bonnes propriétés pour émettre en fluorescence, cette dernière peut avoir lieu dans le visible. De plus si ces propriétés restent

¹ Sasabe, H. ; Kido, J. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 621.

² Haager, A. J. *Adv. Mater.* **2014**, 26, 10.

³ Bagatolli, L. A. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2006**, 1758, 1541.;

⁴ Jeon, S. O.; Lee, J. Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 4233.

efficaces à l'état solide, ces édifices moléculaires peuvent être utilisés dans des OLEDs compétitives avec des LEDs plus classiques. De plus, il convient de noter que la fonction oxyde de phosphine apporte à l'édifice une très grande stabilité thermique ainsi que structurale, propriétés essentielles pour une éventuelle application industrielle de matériaux.

Afin d'améliorer les performances photophysiques des composés organophosphorés, les groupes de Régis Réau/Muriel Hissler et de Thomas Baumgartner ont été amenés à étudier indépendamment des molécules phosphorées dans lesquelles l'atome de phosphore est inclus dans un cycle à 5 chaînons conjugués : les oxydes de phosphole (**307**)

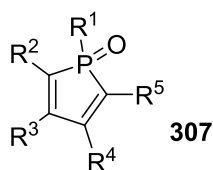


Figure 2. Représentation d'un oxyde de phosphole

2. Les dérivés des oxydes de phosphole

Les phospholes sont les équivalents phosphorés des pyrroles.

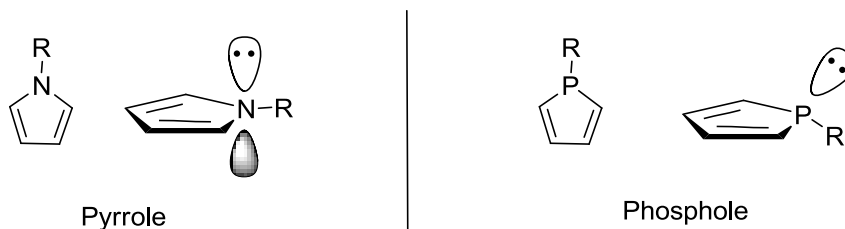


Figure 3. Comparaison de la structure et de la géométrie des pyrroles et phospholes

Par rapport aux pyrroles, qui possèdent une très grande aromaticité due à l'excellent recouvrement entre le doublet non-liant de l'azote et le système π -conjugué du cycle, les phospholes présentent une faible aromaticité (la valeur d'aromaticité NCIS du phosphole est proche de celui du cyclopentadiène).⁵ En effet, le recouvrement entre le doublet libre du phosphore et celui du système π conjugué du cycle est peu favorable du fait de la différence de taille des orbitales (hybride (3p) pour le phosphore, (2p) pour les carbones du système π). L'environnement de l'atome de phosphore n'est pas plan comme il l'est pour l'azote dans une molécule de pyrrole. L'atome de phosphore conserve une géométrie de type tétraédrique ce qui réduit le recouvrement de la paire libre du phosphore avec le système π du cycle et limite donc le caractère aromatique du phosphole.

⁵ Schleyer, P., Maerker, C., Dransfeld, A., Jiao, H., Hommes, N., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317.

Parrallèlement au fait que les phospholes sont peu aromatiques, les oxydes de phosphole ne sont que légèrement anti-aromatiques. Cette faible anti-aromaticité permet à ce type de structures d'être thermodynamiquement stable (ce qui n'est pas le cas des molécules anti-aromatiques). Grâce à cette légère anti-aromaticité, le groupement oxyde de phosphine influe sur le système conjugué du phosphole. Il se trouve que ces structures possèdent de plus de bonnes propriétés de fluorescence. Lorsque les doubles liaisons du phosphole sont conjuguées avec d'autres cycles aromatiques, l'écart HO-BV diminue et la fluorescence a lieu dans le visible. De nombreux groupes comme celui de Régis Réau et Muriel Hissler,⁶ Thomas Baumgartner⁷ et Yoshihiro Matano⁸ ont diversement substitué ces oxydes de phosphole pour moduler leurs propriétés physico-chimiques.

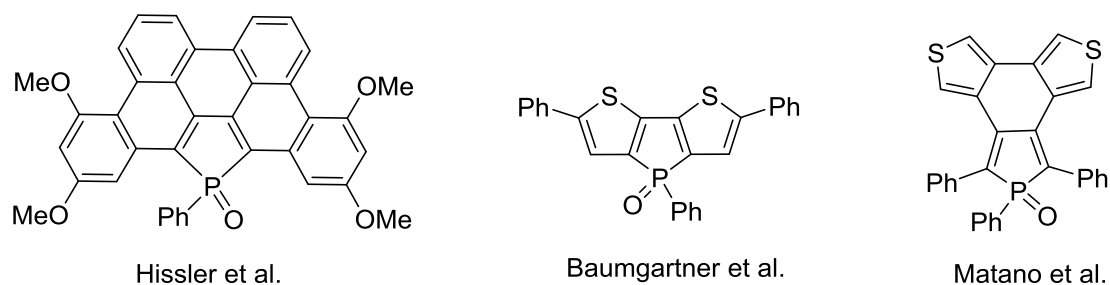


Figure 4. Exemple de molécules possédant un motif oxyde de phosphole et possédant des propriétés photophysiques intéressantes

Notons ici qu'il n'y a pas que l'oxydation de l'atome de phosphore qui permet d'obtenir des structures légèrement antiaromatiques à partir des phospholes. Il est aussi possible de sulfurer ou d'alkyler cet atome de phosphore. Les sulfures de phosphole⁹ et les phospholiums¹⁰ ainsi synthétisés ont montré des propriétés photophysiques intéressantes témoignant de la conjugaison existante au sein de ces molécules.

⁶ (a) Fave, C. ; Cho, T. Y. ; Hissler, M. ; Chen, C. W.; Luh, T. Y. ; Wu, C. C. ; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9254; (b) Su, H. C. : Fadhel, O. ; Yang, C. J. ; Cho, T. Y. ; Fave, C. ; Hissler, M. ; Wu, C. C. ; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 983; (c) Fadhel, O.; Gras, M.; Lemaitre, N.; Deborde, V.; Hissler, M.; Geffroy, B.; Réau, R. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1261; (d) Duffy, M.; Delaunay, W.; Bouy, P.; Hissler, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5296.

⁷ Dienes, Y.; Eggenstein, M.; Kàrpàrti, T.; Sutherland, T. C.; Nyulàsz, L.; Baumgartner, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9878.

⁸ Matano, Y.; Saito, A.; Fukushima, T.; Tokudome, Y.; Suzuki, F.; Sakamaki, D.; Kaji, H.; Ito, A.; Tanaka, K.; Imahori, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 8016.

⁹ (a) Tsuji, H.; Sato, K.; Sato, Y.; Nakamura, E. *Chem. - Asian J.* **2010**, 5, 1294–1297. (b) Delaunay, W.; Szűcs, R.; Pascal, S.; Mocanu, A.; Bouit, P.-A.; Nyulaszi, L.; Hissler, M. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 1896.

¹⁰ Adkine, P.; Cantat, T.; Deschamps, E.; Ricard, L.; Mezailles, N.; Le Floch, P.; Geoffroy, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 862–868.

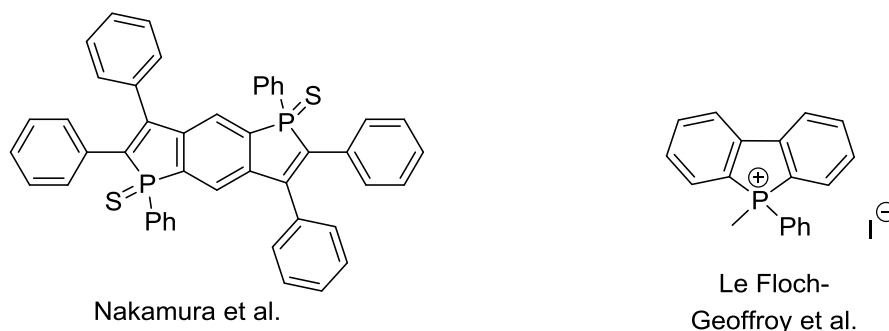
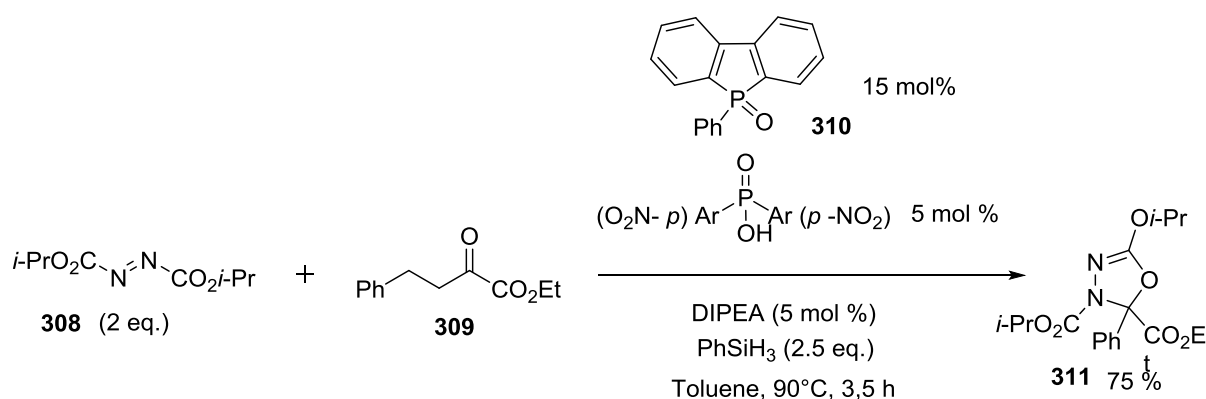


Figure 5. Exemples de molécules possédant un groupement phosphole sulfuré et alkylé

Du fait de leur charge cationique, les phospholiums possèdent des propriétés particulières que nous ne développerons pas plus ici. Par contre, les sulfures de phosphole ont une structure et une réactivité assez proche des oxydes de phosphole. Nous nous focaliserons sur les oxydes de phosphole dans la suite de ce chapitre.

Nous avons précédemment expliqué pourquoi les oxydes de phosphole possèdent de nombreuses applications dans le domaine de la photophysique. On ne peut cependant pas les restreindre uniquement à cette application. Les oxydes de phosphole sont aussi des précurseurs de phospholes libres. La réaction de réduction des oxydes de phosphole est aisée. Elle a permis d'exploiter les oxydes de phosphole comme des organocatalyseurs. La réaction entre un diazène dicarboxylate (**308**) et un α -cétoester (**309**), catalysée par le dibenzo[*b,d*]phosphole (**310**) développé par Arnaud Voituriez en 2015 en est un parfait exemple.¹¹



Equation 1. Réaction de cyclisation catalysée par un oxyde de benzo[*b,d*]phosphole

Dans de nombreuses réactions comme celle de Wittig, de Mitsunobu ou de Staudinger, un équivalent de phosphine est consommé pour former l'oxyde correspondant. Lorsque ces réactions sont réalisées en grosse quantité, la gestion de l'oxyde de phosphine formé comme sous-produit est parfois problématique. C'est pourquoi certains groupes ont cherché à utiliser une quantité catalytique de

¹¹ Fourmy, K.; Voituriez A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1537–1540.

phosphine (ou d'oxyde de phosphine comme précurseur) en présence d'un équivalent de réducteur comme le phénylsilane.¹² Dans ces conditions, le choix du couple phosphine/oxyde de phosphine est essentiel. Celle-ci doit être suffisamment nucléophile pour réagir et l'oxyde formé ne doit pas être trop inerte pour être réduit facilement. Dans le cas de la réaction développée par le groupe d'Arnaud Voituriez, le couple dibenzo[b,d]phosphole (**311**)/oxyde de dibenzo[b,d]phosphole (**310**) est celui qui possède le mieux cette ambivalence.

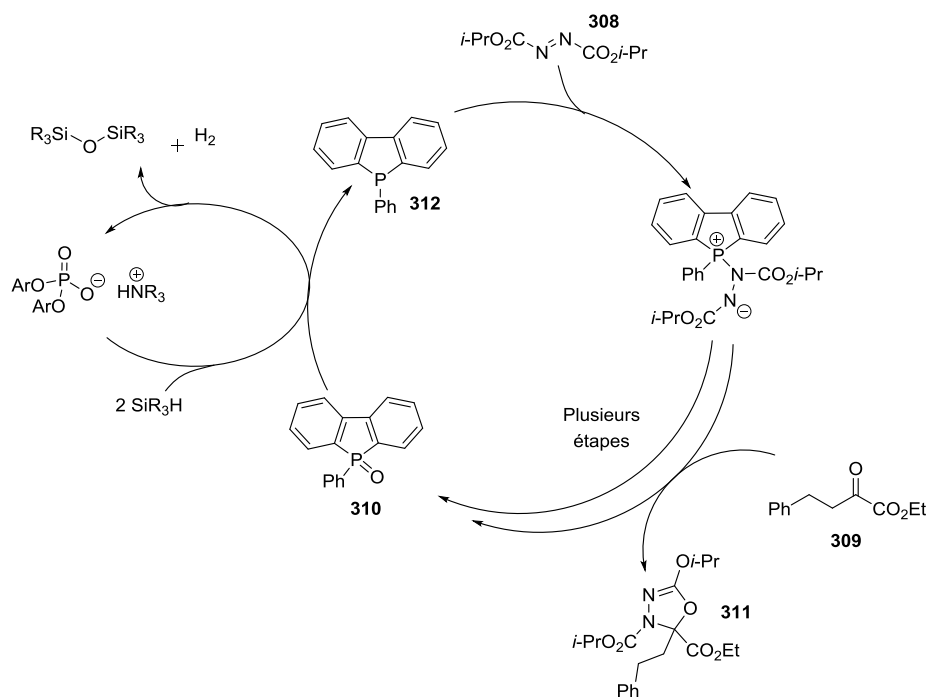


Schéma 1. Mécanisme simplifié de la réaction de cyclisation montrant les étapes clés pour le choix de l'oxyde de phosphine de départ

Dans bon nombre des oxydes de phosphole décrits ci-dessus, on trouve des cycles accolés à celui du phosphole. La présence d'un cycle accolé apporte une rigidité à l'édifice, ce qui est d'un grand intérêt pour des applications en photophysique, car cette rigidité ralentit la désexcitation non radiative de l'état excité et améliore donc les rendements quantiques des transitions radiatives. Les composés bi- ou tri-cycliques dérivés de l'oxyde de phosphole libre sont les oxydes de benzo[b]phosphole (**313**), les oxydes de benzo[c]phosphole (**314**), et les oxydes de dibenzo[b,d]phosphole (**310**) représentés dans le schéma suivant.

¹² O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6836.

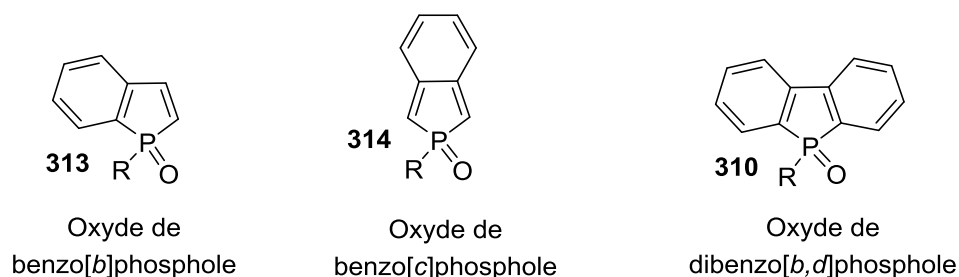


Figure 6. Composés polycycliques dérivés de l'oxyde de phosphore

Bien que ces trois types de dérivés présentent des intérêts pour des applications en photophysique, nous allons par la suite nous focaliser sur les oxydes de benzo[b]phosphole qui possèdent l'avantage d'être composé de moins d'atomes que les dibenzo[b,d]phospholes (**313**) et qui, contrairement aux benzo[c]phospholes (**314**), peuvent être synthétisés par création d'une liaison C-P par activation d'une liaison C-H d'un noyau aromatique.

3. Application des oxydes de benzo[b]phosphole

Les oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) ont été utilisés en composé pur à l'état solide comme matériaux fluorescents, dilués en solution comme sondes de fluorescence, et en synthèse comme précurseurs plus facilement manipulables de benzo[b]phospholes (**315**). Nous allons présenter ces trois applications des oxydes de benzo[b]phosphole (**313**).

i. Matériaux fluorescents

Les oxydes de benzo[b]phosphole représentent une plateforme de plus en plus utilisée pour le développement de molécules possédant des propriétés photophysiques.

En 2009, le groupe de Nakamura a développé une molécule organophosphorée possédant deux groupements oxyde de benzo[b]phosphole (**316**) ou sulfure de benzo[b]phosphole (**317**) pour leurs propriétés de conduction.¹³

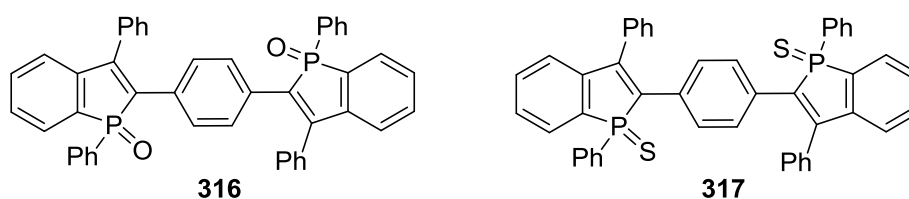


Figure 7. Di(benzo[b]phosphine oxide)benzene (**316**) et Di(benzo[b]phosphine sulfide)benzene (**317**) développé par l'équipe du Prof. Nakamura

¹³ Tsuji, H.; Sato, K.; Sato, Y.; Nakamura, E. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3364–3366.

La mobilité électronique du dérivé sulfuré **317** s'est avérée très intéressante ($\mu_e = 2 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{Vs}$), contrairement à celle du dérivé oxygéné **317** ($\mu_e = 5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{Vs}$) et le composé **316** a été utilisé pour créer une LED organique, qui possède notamment une bonne stabilité thermique.

Parallèlement, le groupe de Yamaguchi a développé en 2010 des oxydes et sulfures de benzo[b]phosphole (**318** et **319**) dont les propriétés ont été étudiées sous leur forme solide.¹⁴

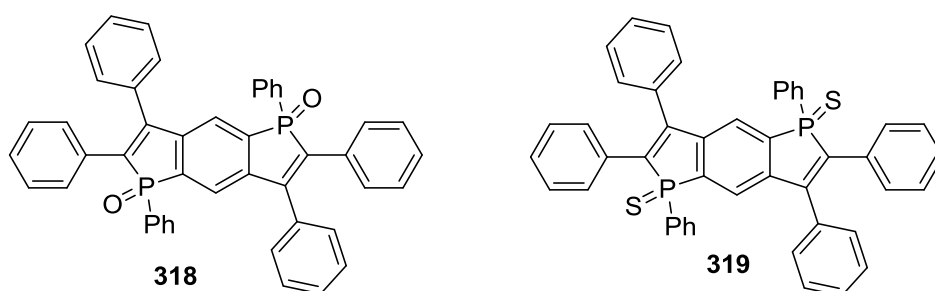


Figure 8. Di(benzo[b]phospholeoxide) **318** et Di(benzo[b]phospholesulfide) **319** développés par l'équipe du Prof. Yamaguchi

La présence des groupements phosphorés dans ces deux molécules leur permet d'avoir de bas potentiel de réduction ($E^\circ = -1,7 \text{ V}$ (vs Fc^+/Fc)) qui couplés à leur important rendement quantique de fluorescence ($\Phi_F > 0,8$) en font d'excellents candidats pour des utilisations dans des OLEDs.

En 2017, le groupe de Yam a développé un dérivé d'oxyde de benzo[b]phosphole (**320**) substitué par des thiophènes, qui possède des propriétés de photochromisme très abouties.¹⁵

¹⁴ Fukazawa, A.; Ichihashi, Y.; Kosaka, Y.; Yamaguchi, S. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1729–1740.

¹⁵ Wu, N. ; Wong, H., Yam, V. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1309.

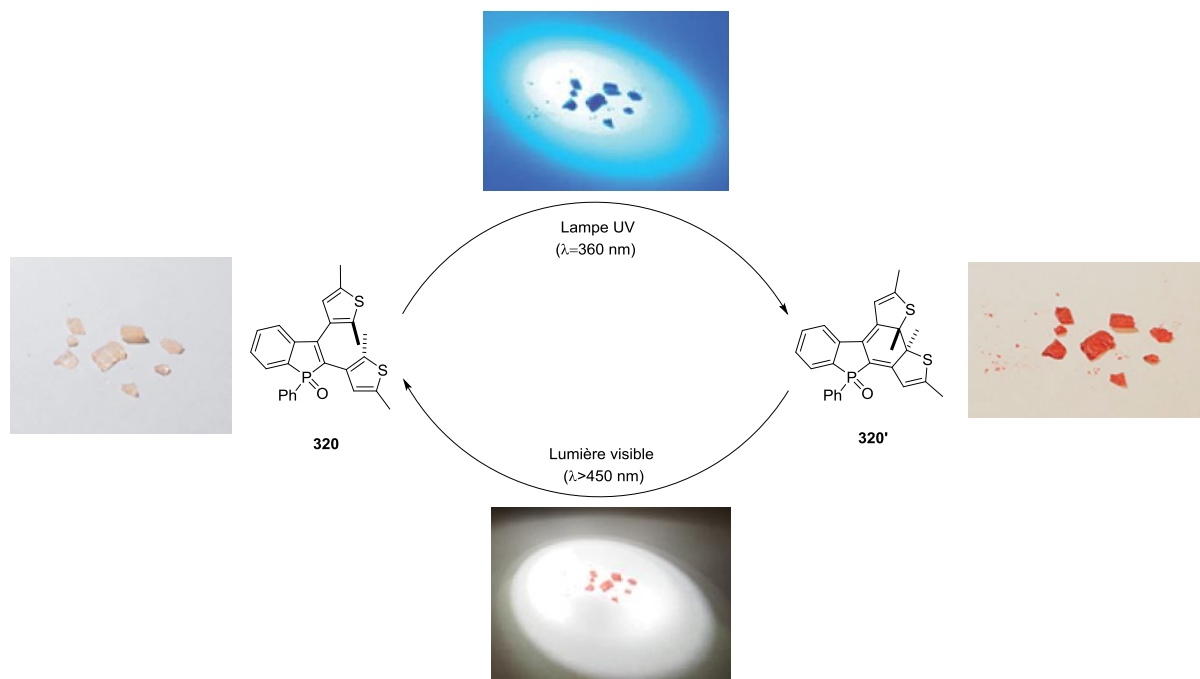


Schéma 2. Equilibre photochromique de **320** étudié par l'équipe du Prof. Yam

La présence du groupement osyde de benzo[b]phosphole améliore les propriétés d'absorption lumineuse du dérivé et permet ainsi d'avoir d'excellent rendement de cyclisation ($\Phi_{\text{cycl}}=0,64$). De plus, cette molécule (**320**) possède une excellente résistance à la température et supporte de nombreux cycles de photochromisme sans être détériorée.

ii. Sondes de fluorescence

Le groupe de Yamagushi a développé en 2015, une sonde de fluorescence (**321**) sensible à l'environnement centrée sur un noyau oxyde de benzo[b]phosphole.¹⁶

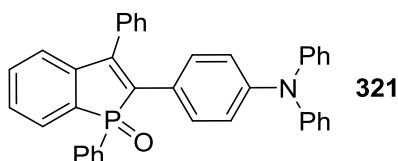


Figure 9. Sonde de fluorescence **321** sensible à l'environnement développée par le Prof. Yamaguchi

Une sonde de fluorescence sert notamment à tester la polarité du solvant dans laquelle elle se trouve. Pour avoir une bonne sonde, il faut que la différence de polarité de la sonde entre l'état fondamental et l'état excité soit la plus importante possible. Ainsi, il y aura une évolution importante de la stabilisation des états excités et fondamentaux de la molécule sonde, selon que le solvant soit

¹⁶ Yamagushi, E.; Wang, C.; Fukuzawa, A.; Taki, M.; Sato, Y.; Sasaki, T.; Ueda, M.; Sasaki, N.; Higashiyama, T.; Yamagushi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4539.

polaire ou apolaire. Ainsi, la longueur du signal émis par la sonde, est directement dépendante de la polarité du solvant (phénomène appelé déplacement de Stokes).¹⁷

Le design classique d'une sonde est l'association d'un groupement électroattracteur, possédant des propriétés de fluorescence, conjugué à un groupement donneur par un système π le plus long possible. La forme excitée de ce type de composé est alors une espèce zwitterionique, qui doit avoir un déplacement de Stokes le plus important possible. Le groupement oxyde de benzo[b]phosphole apparaît donc comme un excellent candidat pour le fluorophore électrodéficient.

Des études photophysiques ont montré que le composé **321** développé par l'équipe du Prof. Yamagushi possède d'excellentes propriétés comme sonde de polarité par fluorescence. Le rendement quantique de fluorescence est, dans tous les solvants, supérieurs à 0,6. Le déplacement de Stokes observé est de plus de 100 nm comme le montre le schéma suivant.

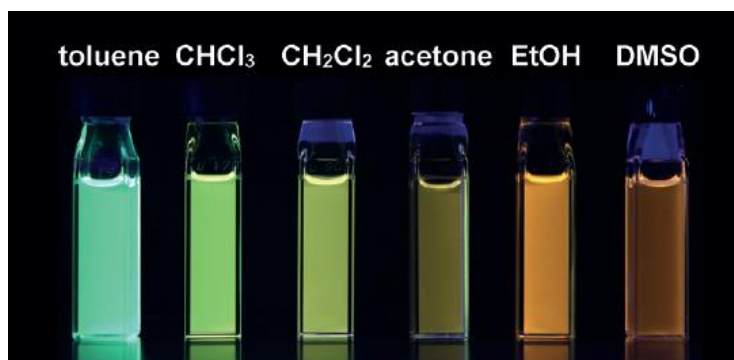


Figure 10. Echantillons de **321** en solution dans différents solvants et irradiés à 400 nm témoignant de l'important déplacement de Stokes observé

De plus, par rapport aux autres sondes de polarité déjà existantes et largement utilisées comme le Prodan¹⁸, le composé **321** présente l'avantage d'avoir sa longueur d'onde d'excitation qui est moins énergétique ($\lambda_{\text{abs}} > 400$ nm) et d'avoir une très faible variation de la longueur d'onde d'absorption de la sonde selon le solvant dans lequel il se trouve (Schéma 11).

¹⁷ Albani, J. *Structure and Dynamics of Macromolecules: Absorption and Fluorescence Studies*, **2011**, Elsevier.

¹⁸ Weber, G.; Farris, J.-F. *Biochemistry* **1979**, *18*, 3075–3078.

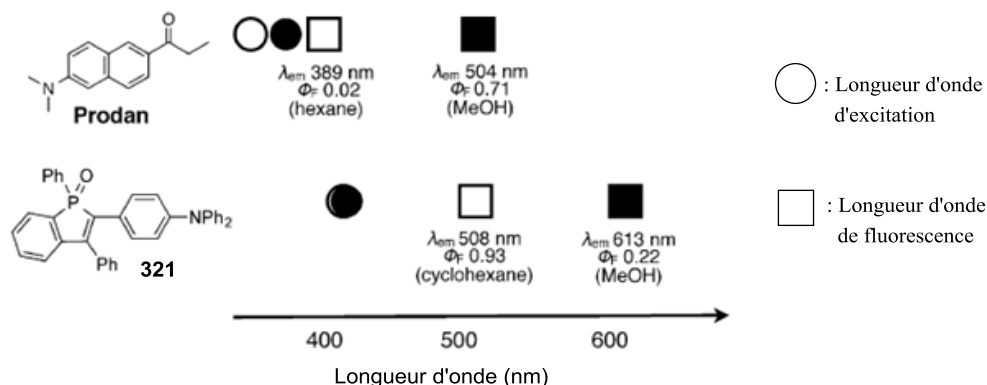


Schéma 3. Comparaison du déplacement de Stokes du Prodan et de la molécule **321** en absorption et en émission

Pour toutes ces raisons, la molécule **321** est une excellente sonde de polarité adaptée aux milieux biologiques. Elle a été testée pour étudier la formation de graisse dans des cellules.

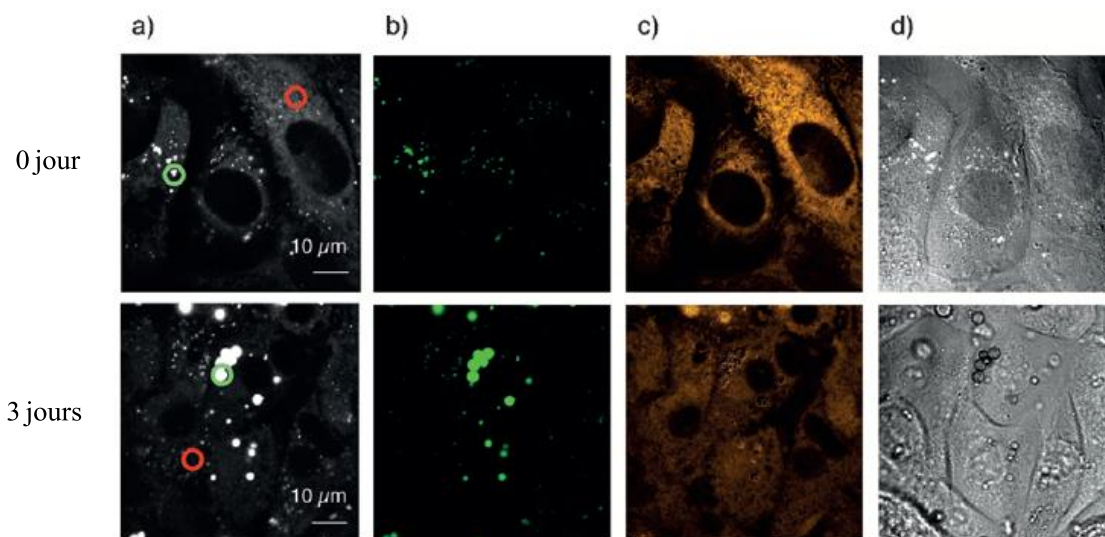


Schéma 4. Microphotographie de cellules préadipocytes (0 jours) et adipocytes (3 jours) après traitement avec le composé **321** après irradiation monochromatique à la frontière du domaine visible ($\lambda = 405$ nm). (a) Photographie avec un filtre large de longueur d'onde (λ compris entre 416 nm et 689 nm) ; (b) Photographie avec un filtre fin autour des radiations vertes (λ compris entre 520 et 530 nm) ; (c) Photographie avec un filtre fin autour des radiations orange (λ compris entre 556 et 565 nm) ; (d) Schéma représentatif de l'état des cellules

Selon les filtres lumineux appliqués, on peut voir la position précise des domaines adipeux (filtre vert pour des milieux peu polaires) et des domaines aqueux (filtre orange pour des milieux polaires). On a ainsi accès à une excellente cartographie des cellules étudiées.

En 2016, la même équipe a développé une nouvelle sonde de fluorescence **322** pour la détection d'ions sodium, elle aussi basée sur la fonction oxyde de benzo[b]phosphole.¹⁹

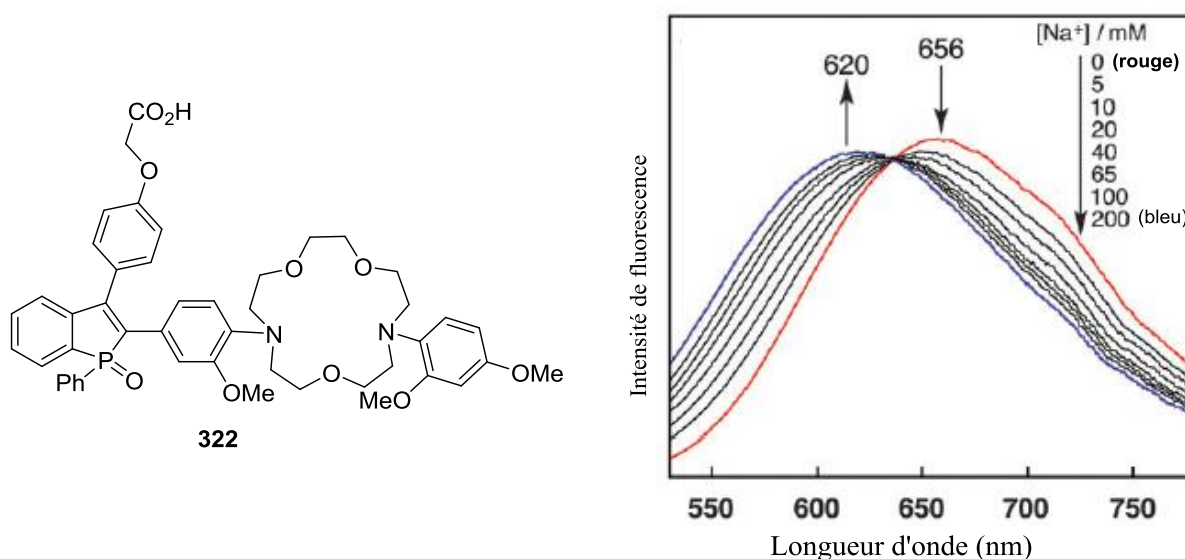


Schéma 5. Sonde de fluorescence pour la détection des ions sodium **322** présentée avec les spectres d'émission d'une solution de **322** à 25 μ M excitée à 405 nm pour lesquelles on fait varier la concentration en ion Na⁺

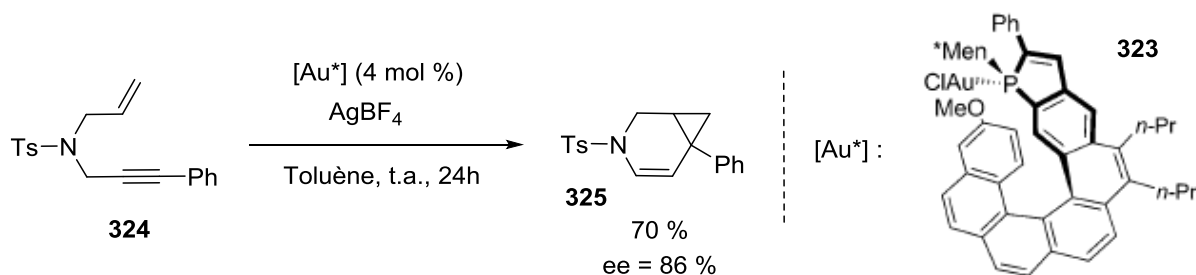
Par rapport à la sonde de fluorescence simple **321** développée précédemment, la sonde de radiométrie **322** possède un groupement de type éther couronne sur la position du groupement électro-donneur de la sonde. Lorsque la sonde est dans une solution avec une importante concentration en ion sodium, ces derniers sont chélatés par l'éther couronne de la sonde. Lorsqu'il y a chélation, le doublet non liant de l'atome d'azote, pris dans cette chélation, interagit moins avec le système π conjugué du reste de la molécule. Ainsi, le déplacement de Stokes observé est plus faible en présence d'ions sodiums dans le milieu. Cette sonde **322** a été utilisée *in vivo* pour suivre l'évolution de la concentration en ion sodium dans une cellule prouvant son efficacité comme sonde radiométrique.

iii. Application en catalyse : Précurseur de benzo[b]phosphole

Au début des années 2010, le groupe de Marinetti et Voituriez a développé des hélicènes énanti enrichis portant un groupement benzo[b]phosphole (**323**) en position terminale. Ces composés sont utilisés comme ligand de l'or et ont montré de bonnes activités catalytiques en termes de rendement et d'énantiosélectivité.²⁰

¹⁹ Taki, M. ; Ogasarawa, H. ; Osaki, H. ; Fukazawa, A. ; Sato, Y. ; Ogasarawa, K. ; Higashiyama, T. ; Yamaguchi, S. *Chem Comm.* **2015**, 51, 11880

²⁰ Avahari, K. ; Aillard, P. ; Zhang, Y. ; Nuter, F. ; Retailleau, P. ; Voituriez, A. ; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 861-865.



Equation 2. Réaction de cycloisomérisation d'énynes **324** catalysée par un complexe énatiopur d'or lié à un ligand benzo[b]phosphole **323** greffé au bout d'un hélicène

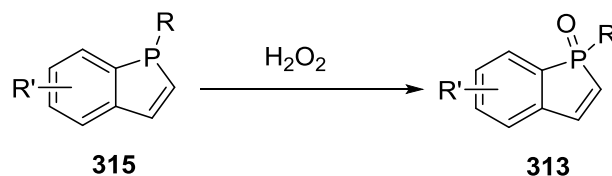
Toutes les étapes de synthèse du ligand, notamment la formation diastéréosélective de l'hélice, sont faites à partir l'oxyde de benzo[b]phosphole correspondant car ce dernier est plus facilement manipulable. L'oxyde de benzo[b]phosphole n'est réduit qu'à la dernière étape, et complexe ensuite *in situ* des atomes d'or.

Toutes ces études montrent que la plateforme oxyde de benzo[b]phosphole est, du fait de ces propriétés de fluorescence et de sa grande stabilité autant thermique que chimique, une entité très intéressante pour le développement de composés ayant des applications en photophysique, en biologie et en catalyse. De plus, le groupement oxyde de benzo[b]phosphole est relativement stable ce qui permet une fonctionnalisation assez poussée des molécules pour une utilisation aussi précise que la détection d'ions sodium dans des tissus vivants. C'est pour toutes ces raisons que la maîtrise d'une synthèse simple, rapide et le plus écologique possible de ces entités purement organiques est un challenge important aussi bien pour la prouesse synthétique que pour permettre leur utilisation à une plus grosse échelle.

Nous allons maintenant présenter les synthèses d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) qui ont déjà été développées

B. Synthèses existantes d'oxydes de benzo[b]phosphole

Comme la plupart des phosphines, les benzo[b]phospholes sont sensibles à l'oxydation. Un simple traitement d'un benzo[b]phosphole à l'eau oxygénée fournit quantitativement l'oxyde de benzo[b]phosphole.



Equation 3. Formation d'oxydes de benzo[*b*]phospholes par oxydation de benzo[*b*]phospholes par un traitement à l'eau oxygénée

Ainsi, les synthèses d'un oxyde de benzo[*b*]phosphole s'effectuent indifféremment à partir de phosphines ou de phosphines oxydées.

1. Synthèse à partir de réactifs préfonctionnalisés

Les premières synthèses d'oxydes de benzo[*b*]phosphole (**313**) développées ont été faites à partir de réactifs doublement fonctionnalisés. Par exemple, en 2008, le groupe du Prof. Nakamura développa une synthèse à partir d'oxydes de phosphine secondaire (**327**), substituée en *ortho* par un alcyne. Ce dernier OPS est obtenu en 3 étapes à partir d'un bromobenzène substitué en *ortho* par un alcyne (**326**).²¹

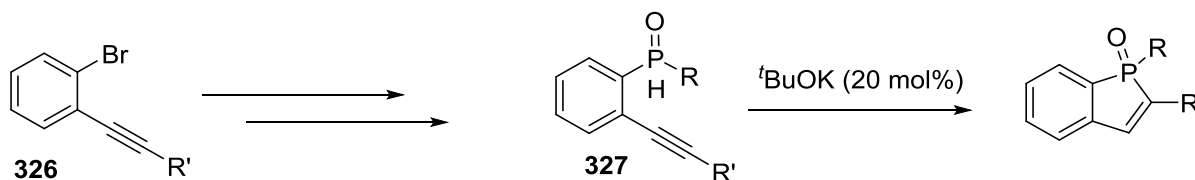


Schéma 6. Synthèse d'oxydes de benzo[*b*]phosphole à partir d'oxydes de phosphine secondaire *ortho* substituée par un alcyne

Pour cette synthèse une quantité catalytique de *tert*-butanolate de potassium est utilisée. L'alcoolate déprotonne le proton acide porté par l'oxyde de phosphine (**327**) pour former l'anion correspondant (**328**) qui réalise ensuite une cyclisation de type 5-*endo*-dig. L'anion vinylique formé (**329**) déprotonne un nouvel oxyde de phosphine (**327**) pour former l'oxyde de benzophosphole attendu (**313**) et régénérer l'anion phosphoré (**328**), ce qui permet de perpétuer le cycle catalytique.

²¹ Tsuji, H.; Sato, K.; Ilies, L.; Itoh, Y.; Sato, Y.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2263.

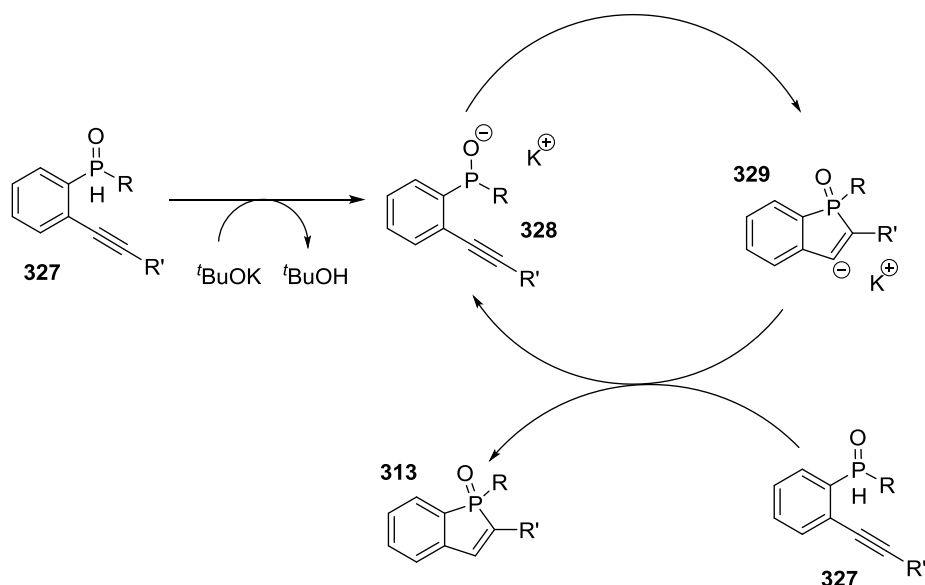


Schéma 7. Mécanisme proposé pour la synthèse d'oxydes de benzo[b] phosphole (**313**) à partir d'oxydes de phosphine (**327**) *ortho*-substituée par un alcyne sous catalyse basique de Brønsted

Un autre type de synthèse a été développé par l'équipe du Prof. Kurita²² et amélioré par l'équipe du Prof. Imahori à partir de β -bromostyrène (**330**) (pouvant être obtenu en deux étapes à partir de l'alcyne correspondant par hydroalumination suivie d'une bromation électrophile).²³

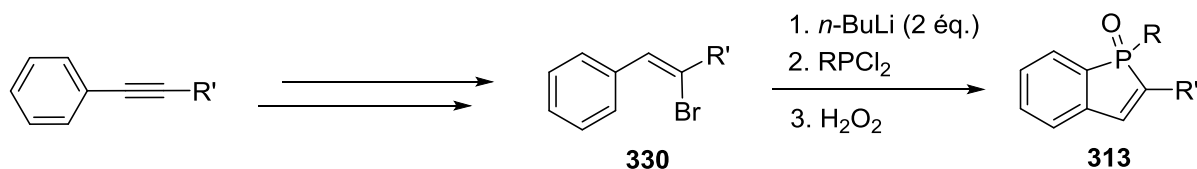
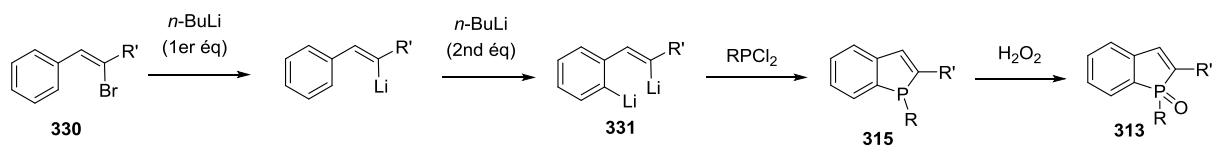


Schéma 8. Synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) à partir de β -bromostyrènes (**330**)

Au cours de cette synthèse, le β -bromostyrène (**330**) subit un échange halogène-métal suivi d'une déprotonation sélective d'un proton aromatique en *ortho* de la double liaison. Le dianion (**331**) formé *in situ* réalise la double substitution nucléophile des deux atomes de chlore de la dichlorophénylphosphine pour conduire aux benzo[b]phospholes (**315**) correspondant qui est ensuite oxydé par un traitement à l'eau oxygénée.



²² Kurita, J.; Ishii, M.; Yasuie, M.; Tsuchiya, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1309.

²³ Hayashi, Y.; Matano, Y.; Suda, K.; Kimura, Y.; Nakao, Y.; Imahori, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15972.

Schéma 9. Séquence proposée pour la synthèse d'oxydes de benzo[b] phosphole à partir de β -bromostyrènes

Ces différentes méthodes permettent la formation efficace d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**). Elles passent toutes par des mécanismes ioniques où de forts nucléophiles sont générés pour réaliser des substitutions nucléophiles ou des additions sur des insaturations. Cependant, toutes ces synthèses requièrent des réactifs bi-fonctionnalisés qui sont long à préparer. Pour envisager une utilisation à large échelle des oxydes de benzo[b]phosphole (**313**), il faut pouvoir les synthétiser à partir de réactifs moins cher ou nécessitant moins d'étapes de synthèse. Dans cette optique, la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole(**313**) par fonctionnalisation d'une liaison C-H ainsi qu'une liaison P-H est souhaitable.

2. Synthèse par fonctionnalisation d'une liaison C-H

En 2013, les groupes du Prof. Duan²⁴ et des Prof. Satoh et Miura²⁵ publièrent quasiment simultanément une synthèse utilisant la fonctionnalisation d'une liaison C-H et passant par un mécanisme radicalaire.

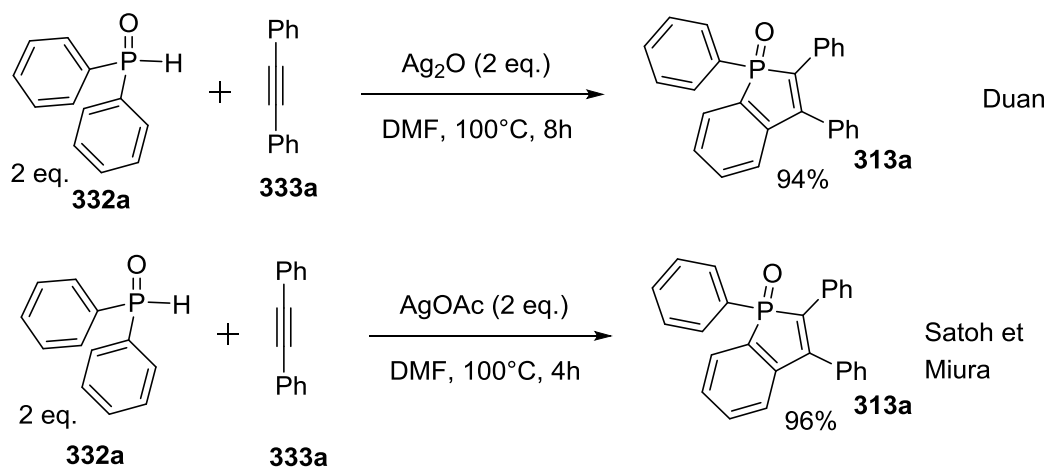


Schéma 10. Synthèses d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) à partir d'oxydes de phosphine secondaire (**332**) et d'alcynes (**333**)

Ces deux synthèses ont comme réactifs de départ un oxyde de phosphine secondaire (**332**) possédant au moins un groupement aryle et un alcyne dissousubstitué (**333**). Cette réaction est possible grâce à l'utilisation d'une quantité doublement stoechiométrique d'un oxydant monoélectronique qui sont des sels d'argent (I).

²⁴ Chen, Y.; Duan, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16754.

²⁵ Unoh, Y., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12975.

Des études mécanistiques ont montré que les sels d'argent (I) oxydaient l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) pour générer un radical phosphinoylé (**334**). Ce dernier s'additionne ensuite sur la triple liaison de l'alcyne pour former un radical vinylique (**335**). Ce radical vinylique réalise ensuite une cyclisation de type 5-*endo*-trig sur le carbone en position *ortho* du groupement phosphorylé formant un radical cyclohexadiényle (**336**). Ce radical est ensuite oxydé par un second équivalent d'argent (I) pour conduire au cation cyclohexadiényle (**337**). Ce cation est ensuite déprotonné, ce qui réaromatise le cycle et termine la synthèse de l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**).

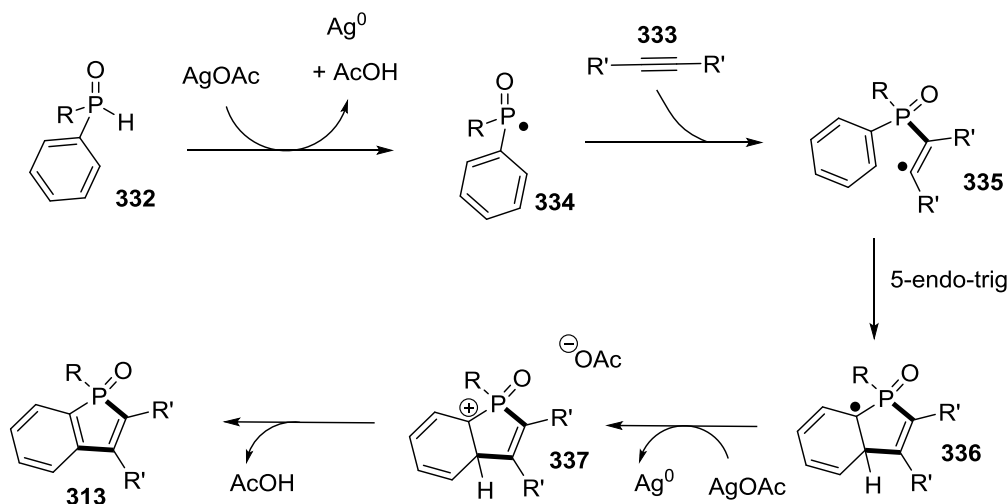


Schéma 11. Mécanisme proposé pour la synthèse d'oxyde de benzo[b] phosphole (**313**) à partir d'oxyde de phosphine secondaire (**332**) et d'alcyne (**333**) par une oxydation aux sels d'argent (I)

Cette annélation oxydante est inspirée de la synthèse d'indole développée par l'équipe du Prof. Fagnou à partir d'acétanilide et d'alcyne.²⁶ Pour cette synthèse, il est nécessaire d'utiliser une quantité stoechiométrique de rhodium (III) ainsi qu'une quantité stoechiométrique d'argent (I) ou de cuivre (II). Des études mécanistiques ont montré que le rhodium était le métal central du cycle catalytique et que les sels d'argent ou de cuivre n'avaient pour but que de réoxyder le rhodium du degré d'oxydation (I) au degré d'oxydation (III). Les groupes de Duan et Miura pensaient réaliser une synthèse analogue basée sur la chimie du Rhodium, sauf qu'ils s'aperçurent que la présence de Rhodium n'était pas nécessaire. L'oxydation mono-électronique de la liaison *P-H* d'un oxyde de phosphine secondaire étant plus facile à réaliser que celle de la liaison *N-H* d'une aniline acétylée, il a été possible à ces deux groupes de développer une synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) en s'abstrayant de Rhodium et en utilisant un mécanisme radicalaire.

²⁶ Stuart, D. ; Alsabeh, P. ; Kuhn, M. ; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326-18339.

Le fait que la réaction soit radicalaire permet la formation d'une large variété d'oxydes de benzo[b]phosphole car cette méthode fonctionne avec un grand nombre de substrats. Nous présenterons tout d'abord les groupements tolérés sur l'alcyne, puis ceux portés par le composé phosphoré.

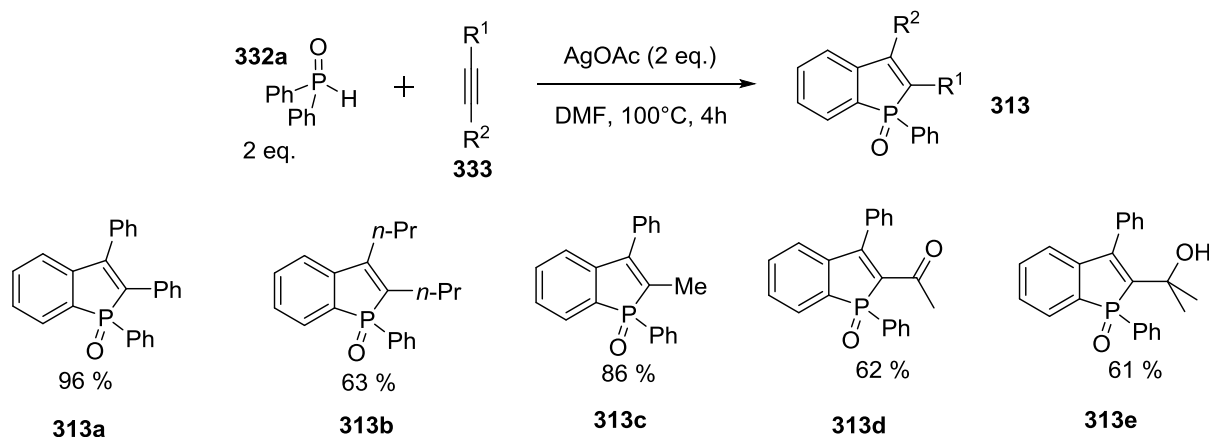
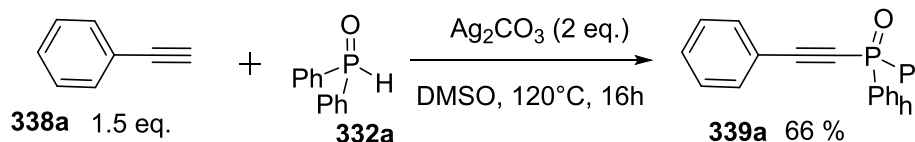


Schéma 12. Exemple de diversité moléculaire accessible pour la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (313) à partir de sels d'Ag en faisant varier l'alcyne (333)

Cette méthodologie supporte l'utilisation de nombreux alcynes dissymétriques. Les substituants peuvent être indifféremment des groupements aryle ou alkyle. De plus, lorsque l'alcyne est dissymétrique alkyle-aryle, la réaction est régiosélective et conduit exclusivement à la formation du composé possédant le groupement alkyle en α du phosphore. Ceci peut être rationalisé par un contrôle thermodynamique de l'étape d'addition du radical phosphinoyle (334) sur la triple liaison. En effet le radical vinylique est plus stabilisé lorsqu'il est substitué par un groupement phényle que par un groupement alkyle. En outre, cette méthodologie supporte une large gamme de groupements fonctionnels (éther oxyde, amine, halogène, ester, cétone, nitrile, alcool libre, alcool silylé, phosphite). Cette tolérance est un énorme avantage au regard des synthèses précédentes qui passaient par des réactifs organométalliques et qui de fait présentaient une diversité moléculaire assez restreinte.

Cependant, cette méthodologie reste limitée aux alcynes dissymétriques. Les alcynes terminaux ne forment pas dans ces conditions des oxydes de benzo[b]phosphole. En 2015, le groupe de Lei a montré que dans des conditions similaires, les alcynes terminaux (338) pouvaient être convertis en oxyde d'alcynylphosphine (339) en présence d'oxyde de phosphine secondaire (332) et de sels d'argent en quantité stoechiométrique.²⁷

²⁷ Wang, T. ; Chen, S ; Shao, A.; Gao, M.; Huang, Y.; Lei, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 118–121.



Equation 4. Formation d'oxyde d'alcynylphosphine (**339**) par oxydation d'un alcyne terminal (**338**) et d'un oxyde de phosphine secondaire (**332**) par des sels d'argent (I)

En présence de sels d'argent (I), les alcynes terminaux (**338**) sont transformés en alcynures d'argent (**340**). Ces derniers préfèrent s'agréger avec les équivalents argentés de l'oxyde de phosphine (**341**) pour conduire après élimination réductrice aux oxydes d'alcynylphosphine (**339**).

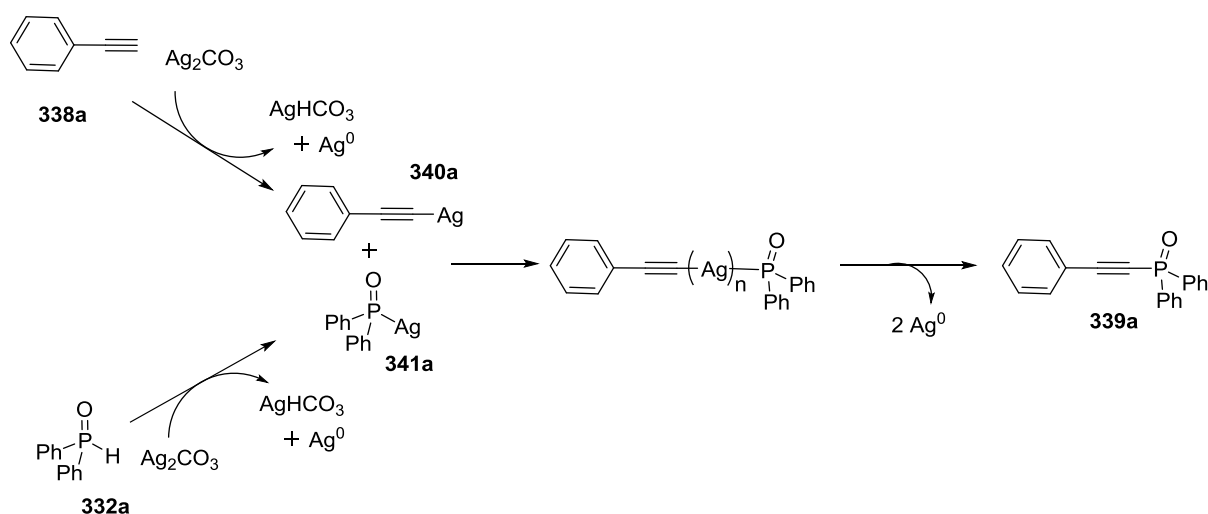


Schéma 13. Mécanisme postulé pour la formation d'oxyde d'alcynylphosphine (**339**) à partir d'oxyde de phosphine secondaire (**332**) et d'alcyne terminal (**333**) en présence de sels d'argent (I)

Avec les alcynes terminaux (**338**) il n'est donc pas possible d'observer la formation d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) avec ces conditions oxydantes.

La méthodologie développée par les groupes de Miura et Duan permet donc la formation d'une grande diversité d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) à partir de nombreux alcynes dissubstitués (**333**) et ceci avec une très bonne régiosélectivité. Nous allons maintenant détailler la tolérance de cette méthodologie envers les groupements phosphorés.

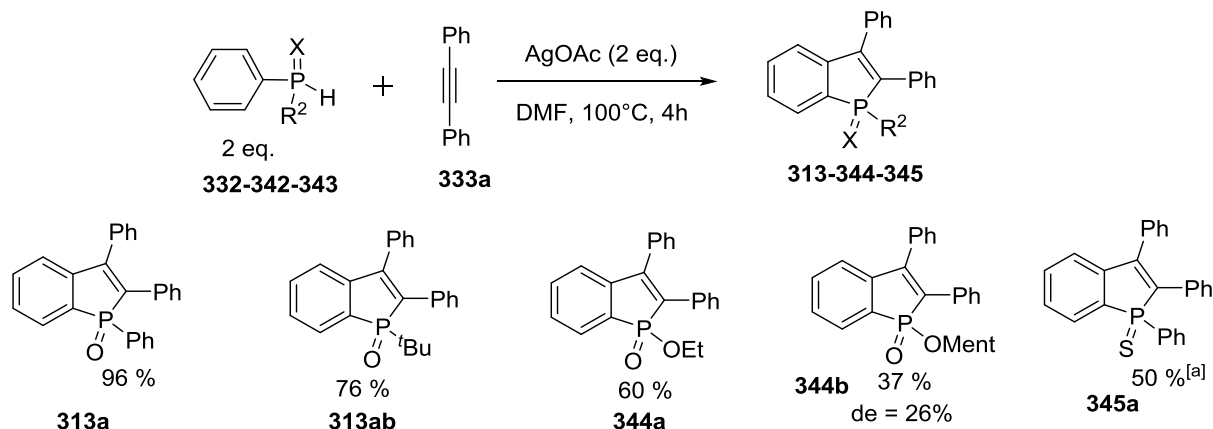


Schéma 14. Exemple de diversité moléculaire accessible pour la synthèse de dérivés de benzo[b]phosphole à partir de sels d'Ag en faisant varier le dérivé phosphoré. [a] $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ est utilisé à la place de AgOAc

Cette méthodologie est compatible avec une large gamme de dérivé phosphoré : les oxydes de phosphine mixte aryle/alkyle (**332**), les phosphinates (**342**) et les sulfures de phosphine (**343**). Dans le cas des sulfures de phosphine (**343**), il ne faut pas utiliser des sels d'argent, qui peuvent se coordonner avec le soufre et bloquer toute réaction. Ces derniers peuvent être remplacés par des sels de manganèse (III) qui normalement sont moins efficaces que les sels d'argent (I).

A partir de dérivés phosphorylés ne possédant pas de substituants sur l'aromatique, la réactivité est assez simple. Elle devient plus subtile lorsque celui-ci porte un groupement fonctionnel.

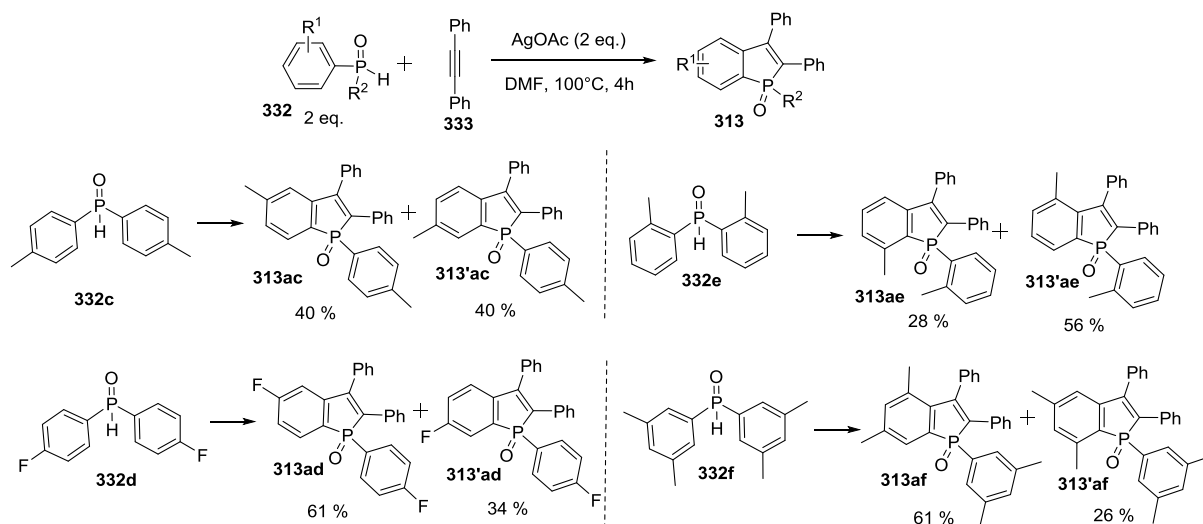


Schéma 15. Exemple de diversité moléculaire accessible pour la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) à partir de sels d'Ag en faisant varier la fonctionnalisation des oxydes de phosphine (**332**)

Comme le montre, le schéma précédent, à chaque fois que l'aromatique porté par le composé phosphoré porte un autre groupement fonctionnel (en *-ortho*, *-méta* ou *-para*), deux régioisomères de

position sont formés. Le premier est le produit classique attendu. Le second résulte d'une migration d'un atome de carbone du substituant sur le cycle benzénique du benzo[b]phosphole. La proportion des 2 régioisomères formés dépend de la position et de la nature des substituants. Les auteurs proposent le même type de réarrangement radicalaire illustrée dans le schéma suivant à partir d'un réactif en *-para*.

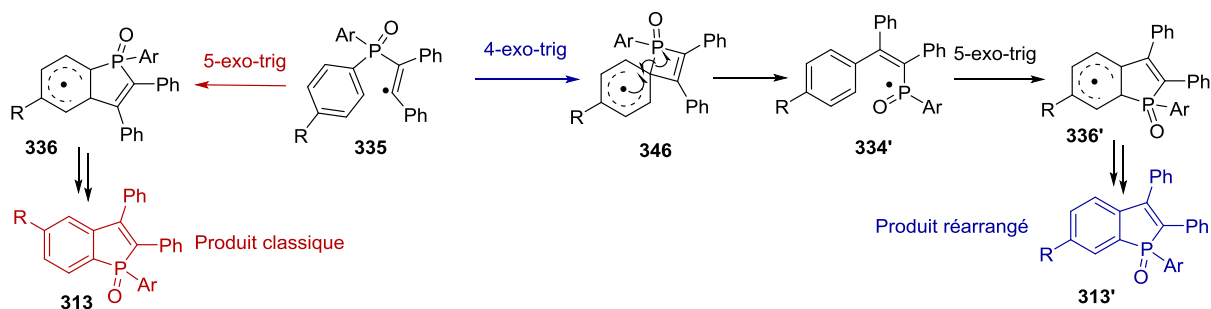
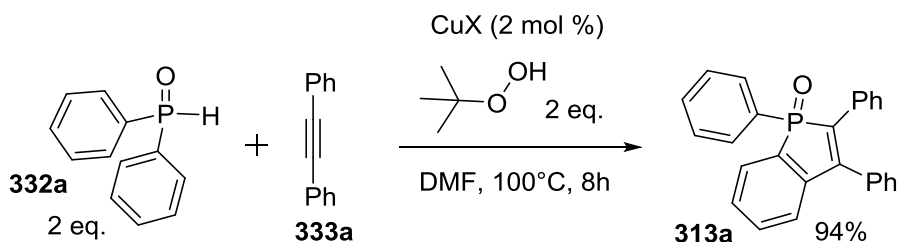


Schéma 16. Réarrangement postulé expliquant la formation de 2 régioisomère dans la réaction de formation d'un oxyde de benzo[b]phosphole à partir d'un oxyde de phosphine substituée en position *-para*

Dans ce mécanisme, la distinction entre les 2 régioisomères se fait au moment de la cyclisation du radical vinylique (**335**). Ce radical peut faire une annélation de type 5-exo-trig et conduire au produit classique (**313**). Mais il peut aussi réaliser une cyclisation de type 4-exo-trig conduisant à un cyclobutane spirannique (**346**) qui se réouvre spontanément pour former le radical le plus stable (**334'**), c'est-à-dire celui porté par le phosphore. Ce radical peut ensuite réaliser une cyclisation de type 5-exo-trig pour former un cycle à 5 chaînons accolé avec une régiosélectivité différente. Ainsi, selon l'encombrement stérique du groupement fonctionnel et son impact sur la stabilisation des espèces radicalaires intermédiaires, on observera plus ou moins d'espèce réarrangée.

Depuis la publication de ces travaux, de nombreux groupes ont développé des synthèses d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) à partir de ces mêmes réactifs via un mécanisme radicalaire, en cherchant à diminuer la quantité ou à modifier la nature des métaux utilisés. Par exemple, en 2016, le groupe de Tang a reporté une synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) à partir d'oxyde de phosphine secondaire (**332**) et d'alcyne (**333**), mais en utilisant une quantité catalytique d'un métal moins précieux que l'argent (I) : le cuivre (I).²⁸

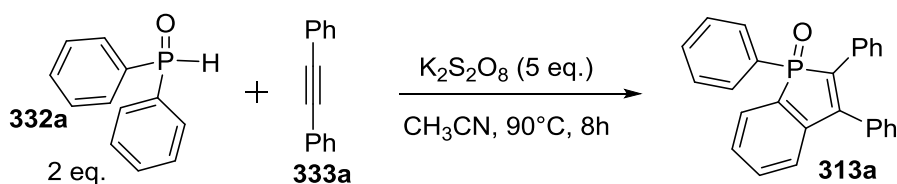
²⁸ Zhang, P.; Gao, Y.; Zhang, L.; Li, Z.; Liu, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 138–142



Equation 5. Synthèse radicalaire d'un oxyde de benzo[*b*]phosphole (**313a**) à partir d'une quantité catalytique de sels de cuivre

Pour cette synthèse, le cuivre n'est utilisé qu'en quantité catalytique, car, dans le milieu, est présent un oxydant stoechiométrique, le *tert*-butylhydroperoxide qui réoxyde le cuivre (I) en cuivre (II).

Une autre synthèse n'utilisant elle aucun métal de transition a été proposée par le groupe de Zhao qui a remplacé les sels d'argent(I) par des ions peroxodisulfates.²⁹ Ces derniers sont capables de réaliser l'oxydation monoélectronique de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) et ainsi de générer le radical phosphinoyle (**334**).



Equation 6. Synthèse d'un oxyde de benzo[*b*]phosphole (**313a**) utilisant des ions peroxodisulfates

Toutes ces réactions conduisent à une tolérance des groupes fonctionnels et une sélectivité observée identiques à celles des premiers travaux car le mécanisme utilisé est similaire. Pour espérer avoir une sélectivité et une réactivité différente, il faudrait bouleverser un peu plus le mécanisme de la réaction.

C'est ce qu'a réalisé en 2014 le groupe de Yoshikai en développant une synthèse multi-étapes d'oxydes de benzo[*b*]phosphole à partir de réactifs non préfonctionnalisés passant par un mécanisme ionique catalysé au cobalt puis au cuivre.³⁰

²⁹ Ma, D.; Chen, W.; Hu, G.; Zhang, Y.; Gao, Y.; Yin, Y.; Zhao, Y. *Green Chem.* **2016**, 18, 3522.

³⁰ Wu, B.; Santra, M.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7543–7546.

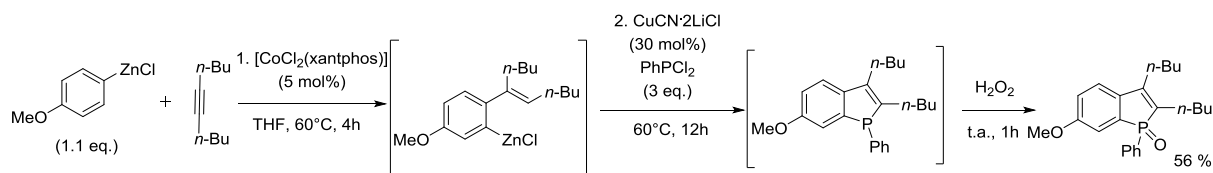


Schéma 17. Synthèse d'un oxyde benzo[b]phosphole (**313**) par mécanisme ionique catalysé par le cobalt puis par le cuivre

Dans cette réaction, l'étape clef est la première car elle crée une liaison C-C pour former un styrène tout en déprotonnant en *ortho* le cycle aromatique. L'activation régiosélective de cet atome d'hydrogène est rendue possible grâce à la catalyse avec un métal de transition qui est ici le cobalt.³¹

Grâce aux travaux pionniers des groupes des Prof. Duan, Prof. Satoh et Prof. Miura, de nombreuses synthèses d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) ont été développées passant par l'activation d'une liaison C-H ainsi que celle d'une liaison P-H. Le mécanisme radicalaire de cette réaction permet l'introduction d'une large gamme de groupes fonctionnels dont on devine les possibles applications. Ainsi, cette simplification réactionnelle rend accessible beaucoup plus rapidement ces composés hétérocycliques à partir de réactifs économiquement plus abordables. Cependant, les méthodes développées souffrent de deux points principaux limitant encore leur usage à grande échelle :

- l'utilisation de sels métalliques onéreux et/ou toxiques (même si ils sont en quantité catalytique) et potentiellement d'oxydants forts
- la nécessité d'un chauffage à 100 °C pour observer une réactivité décente

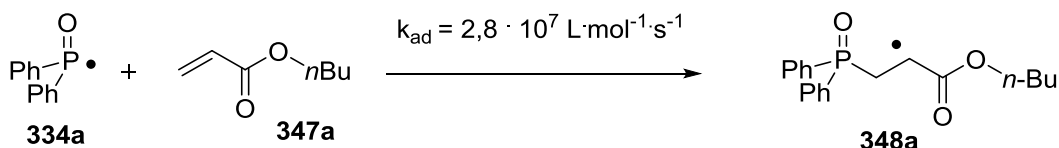
Au cours de ce travail, nous avons souhaité développer une nouvelle voie de synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**), complémentaire de ces synthèses mais utilisant une méthode de génération des radicaux phosphorés originale.

3. Design de la méthodologie employée

En 1995, le groupe du Prof. Turro a étudié les vitesses de différentes réactions impliquant des radicaux phosphinoyles (**334**).³² Ils ont notamment montré par des études de photolyse par laser que ces radicaux s'additionnaient sur les insaturations d'acrylates (**347**) avec des constantes de vitesse au moins supérieures à $10^{-7} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

³¹ Tan, B.-H; Dong, J; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9610 – 9614.

³² Sluggett, G. W.; Turro, C.; George, M. W.; Koptug, I. V.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5148–5153.



Equation 7. Etape d'addition d'un radical phosphinoyle (**334a**) sur l'acrylate de butyle (**347a**)

Ces ordres de grandeurs indiquent que l'addition d'un radical phosphinoyle (**334**) sur une triple liaison ainsi que les étapes suivantes du mécanisme sont des étapes rapides même à température ambiante. Un chauffage n'est donc pas nécessaire pour que ces étapes aient lieu.

La seule étape qui nécessite un chauffage pour le bon déroulement de la réaction est donc la première étape : l'oxydation mono-électronique suivie ou précédée de la déprotonation de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) pour former un radical phosphinoyle (**334**). Ainsi, pour s'abstraire d'un chauffage, il faut modifier la génération du radical phosphinoyle (**334**) à partir de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**).

Formellement, pour passer d'un oxyde de phosphine secondaire (**332**) à un radical phosphinoyle (**334**), il faut abstraire un atome d'hydrogène au premier. Avec les sels d'argent, cette abstraction d'hydrogène se déroule en deux étapes distinctes : réduction mono-électronique faite par un oxydant (l'Ag (I) la plupart du temps) et déprotonation réalisée par une base minérale (ions carbonates par exemple). Comme l'énergie de la liaison *P-H* d'un oxyde de phosphine secondaire (**332**) est relativement faible (la BDE de la liaison *P-H* de l'oxyde de diphenylphosphine (**332a**) est de 317 kJ/mol)³³, cet hydrogène est labile et de nombreux radicaux peuvent l'abstraire.

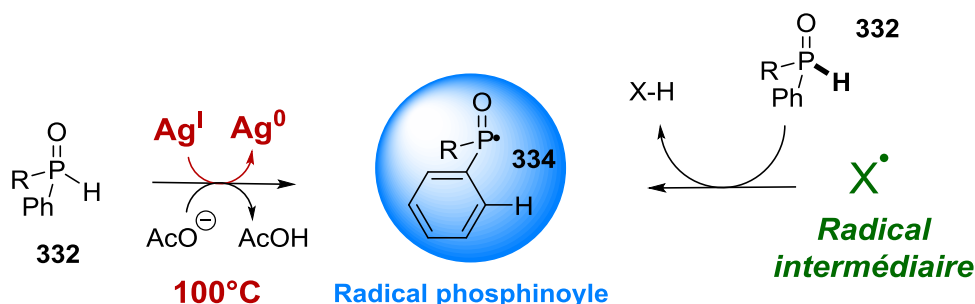


Schéma 18. Stratégie pour générer un radical phosphinoyle (**334**)

Le tout est maintenant de choisir la méthodologie permettant de générer ce radical intermédiaire. La plus répandue est l'utilisation d'initiateurs de radicaux que l'on peut activer thermiquement comme l'AIBN.³⁴ Pour utiliser une méthode qui ne nécessite pas d'activation thermique et comme la réaction a besoin, dans un second temps, d'un second équivalent d'un oxydant

³³ Pan, X.-Q.; Zou, J.-P.; Yi, W.-B.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481–7529

³⁴ Gonzalez Martin, C.; Murphy, J. A. ; Smith, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1833

mono-électronique, nous nous sommes tournés vers une autre stratégie : la photocatalyse et plus précisément l'organophotocatalyse.

II. La génération de radicaux phosphinoyles par organophotocatalyse

A. Présentation de l'organophotocatalyse

Le terme photocatalyse signifie littéralement catalyse par les photons. Cette implication de la lumière dans des réactions chimiques se retrouve dans la nature comme procédé essentiel dans le fonctionnement du monde vivant. La photosynthèse, c'est-à-dire la conversion de l'énergie lumineuse du soleil en énergie chimique présente dans les liaisons chimiques des oses des végétaux, est basée sur ce principe. La photocatalyse est une catalyse qui utilise une molécule photosensible (le photocatalyseur) en quantité substoechiométrique, qui, sous l'effet d'une irradiation lumineuse, initie par des transferts électroniques une réaction chimique.

Nous allons rapidement détailler les principes de fonctionnement de la photocatalyse, puis nous donnerons quelques exemples de réactions photocatalytiques et, enfin, nous présenterons l'organophotocatalyse.

1. Principe de la photocatalyse

Pour comprendre le fonctionnement de la photocatalyse, il faut détailler les événements qui se produisent lorsqu'une molécule interagit avec un photon. Les détails de ces processus sont résumés dans des diagrammes de Perrin-Jablonski, où sont représentés les premiers états électroniques et vibrationnels accessibles par la molécule.³⁵

³⁵ Lakowicz, J. *Principles of fluorescence spectroscopy*; Springer, 2006.

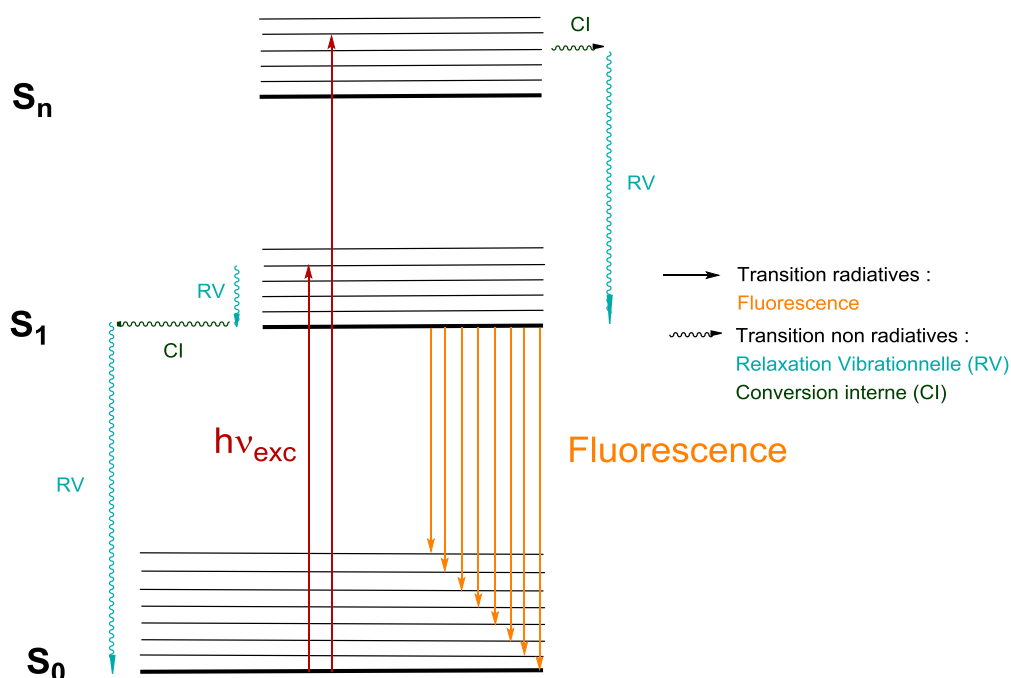


Schéma 19. Diagramme de Perrin-Jablonski pour une molécule ne possédant pas d'état triplet accessible

Une molécule au repos se trouve à l'état électronique fondamental S_0 et à l'état vibrationnel fondamental. Après absorption d'une radiation lumineuse, la molécule se trouve à l'état électronique S_1 dans un état vibrationnel lui-aussi excité. Une relaxation vibrationnelle rapide (de l'ordre de 10^{-10} s) conduit la molécule à l'état excité électronique S_1 dans son état vibrationnel fondamental. Pour la plupart des molécules, deux processus sont alors envisageable pour revenir à l'état électronique et vibrationnel fondamental S_0 :

- un processus radiatif conduisant à l'émission d'un photon dit de fluorescence
- un processus non-radiatif débutant par une conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle qui se relaxe ensuite *via* des chocs avec les molécules voisines

Généralement, la durée de vie de l'état électronique excité S_1 est de l'ordre de quelques nanosecondes. Avec cet ordre de grandeur de durée de temps de vie, l'état excité de la molécule n'a pas le temps de diffuser à l'intérieur de la solution et d'interagir avec d'autres molécules.

Cependant, pour certaines molécules qui possèdent un état électronique triplet accessible, un autre processus existe. La molécule à l'état électronique S_1 peut subir un croisement intersystème conduisant après une relaxation vibrationnelle rapide (de l'ordre de 10^{-10} s) à l'état électronique triplet T_1 .

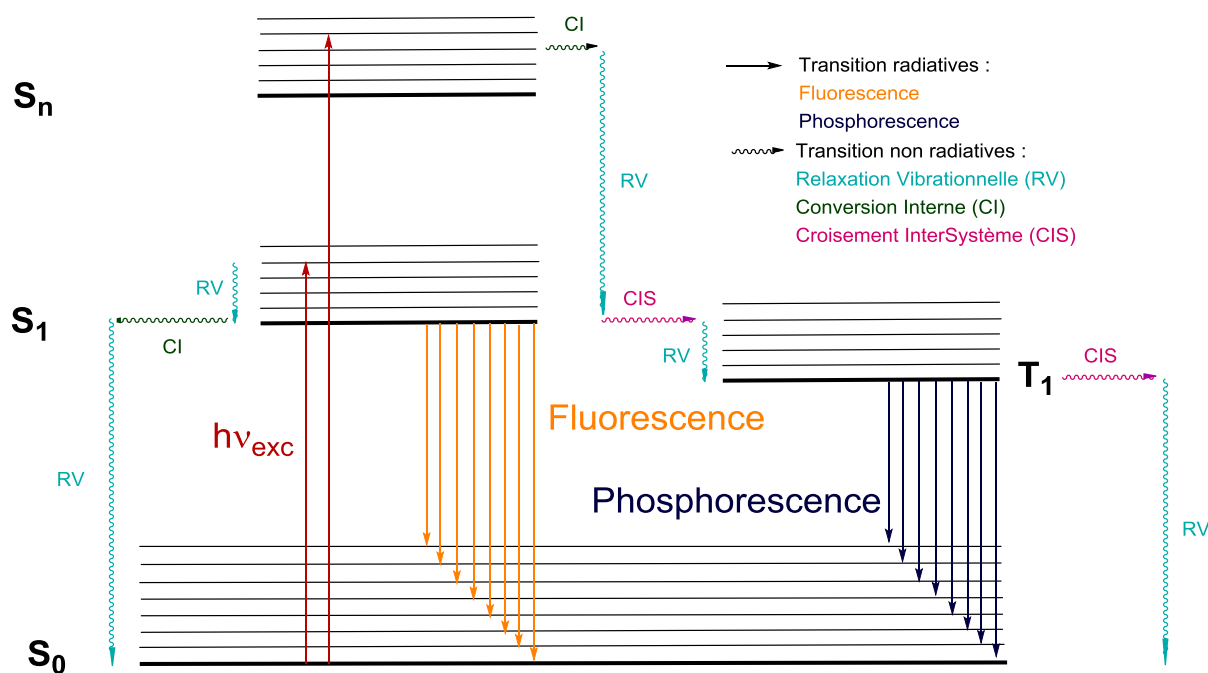


Schéma 20. Diagramme de Perrin-Jablonski pour une molécule possédant un état triplet accessible

L'évolution de cet état triplet pour revenir à l'état électronique fondamental S_0 est possible selon 2 processus :

- un processus radiatif conduisant à l'émission d'un photon dit de phosphorescence
- un processus non-radiatif débutant par un croisement intersystème en l'état électronique fondamental mais dans un état vibrationnel excité, qui se relaxe ensuite en l'état fondamental S_0 via des chocs avec les molécules voisines

Ces deux processus nécessitent le passage d'un état électronique triplet à un état électronique singulet. Ce type de transformation est très défavorisé du fait du changement de l'état du spin. Ainsi, la durée de vie de l'état excité triplet T_1 est de l'ordre de quelques microsecondes. Cette durée de vie, qui est beaucoup plus importante que celle de l'état excité S_1 , permet à l'état excité T_1 d'être stable suffisamment longtemps pour diffuser dans la solution. Ainsi, des molécules à l'état excité triplet T_1 peuvent interagir avec leur environnement.

Le « design » d'un bon photocatalyseur (**349**) consiste donc à trouver une entité chimique qui possède un état triplet accessible avec un croisement intersystème efficace par rapport aux processus de fluorescence et de conversion interne, ainsi qu'une durée de vie suffisamment longue de l'état T_1 . Les premiers systèmes développés possédant ces caractéristiques ont été des complexes métalliques à base d'iridium (III) (ex : $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]^+$ (**349a**)) ou de ruthénium (II) (ex : $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (**349b**)).

Pour ces photocatalyseurs (**349**), l'absorption d'un photon permet de transférer un électron de l'orbitale HO du complexe (orbitales d du métal) vers l'orbitale BV du complexe (qui correspond à une orbitale moléculaire de type π^* d'un des ligands)³⁶. Le fait que les deux orbitales moléculaires possédant un électron célibataire soient bien dissociées favorise le croisement intersystème conduisant à l'état triplet T_1 , ce qui leur permet d'être des photocatalyseurs efficaces.

Lorsqu'une molécule est dans son état excité T_1 , elle possède un électron dans une orbitale haute en énergie (la BV du complexe) et un défaut d'électron dans une orbitale basse en énergie (la HO du complexe). Du fait de ce surplus et de ce défaut d'électron, la molécule dans son état excité va pouvoir interagir avec d'autres entités selon de nombreux processus (transfert d'électron, transfert de proton,...). On parle de « quench » de l'état excité. Les processus qui sont étudiés en photocatalyse sont les transferts d'électrons.

A l'état excité, le photocatalyseur peut réagir de deux façons différentes : soit en donnant l'électron célibataire présent dans sa BV, soit en captant un électron dans sa HO. Parmi les transferts d'électrons possibles en photocatalyse, il y a donc deux grands types de famille : la catalyse par quench oxydant et celle par quench réducteur.

i. La catalyse par quench oxydant

Le photocatalyseur, dans sa forme excitée (**350**), est oxydé mono-électroniquement par une espèce A pauvre en électron et se transforme en radical cation (**351**) (par rapport à l'espèce de départ considérée neutre) en cédant l'électron célibataire qui était présent dans son orbitale BV. Ce radical cation oxyde à son tour monoélectroniquement une espèce D donneuse d'électron pour remplir son orbitale HO et régénérer le photocatalyseur dans son état fondamental initial.

³⁶ Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 117.

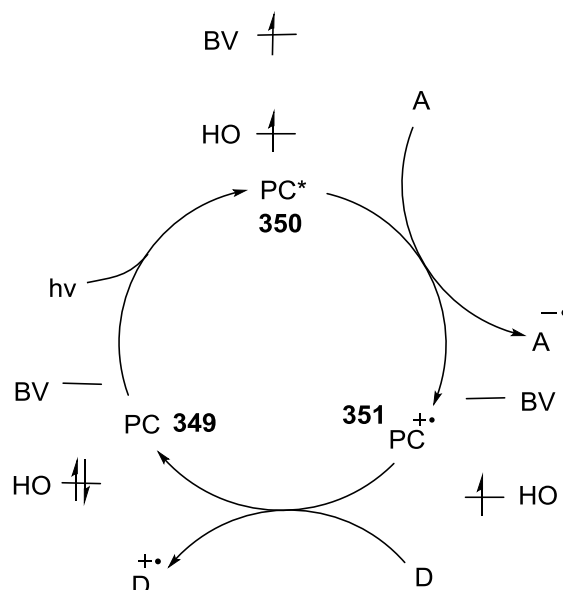
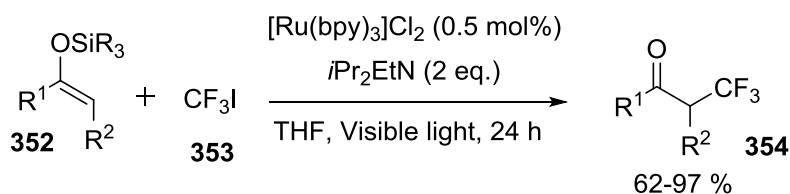


Schéma 21. Schéma d'une photocatalyse par quench oxydant avec représentation des orbitales HO et BV du photocatalyseur (PC)

Un exemple de réaction fonctionnant sur ce mode est la trifluorométhylation d'éther d'énol silylé développée par l'équipe du Pr. MacMillan.³⁷



Equation 8. Réaction de trifluorométhylation d'éther d'énol silylé par photocatalyse au $[\text{Ru}(\text{bpy})_2]^+$ (**349b**)

Pour initier la réaction, le photocatalyseur (**349b**) est tout d'abord excité par un photon. A l'état excité (**350b**), ce dernier réduit monoélectroniquement l'iodure de trifluorométhane (**353**) pour générer un radical trifluorométhyle (**355**) ainsi que le photocatalyseur sous sa forme radical cation (**351b**) (la charge est considérée par rapport à sa forme neutre de départ). Le radical électrophile trifluorométhyle s'additionne ensuite sur l'éther d'énol silylé (**352**) (insaturation riche en électron) conduisant à une espèce radicalaire **356** stabilisé par le substituant oxygéné. Ce radical est ensuite oxydé monoélectroniquement par la forme radical cation du photocatalyseur, conduisant au carbocation correspondant (**357**) qui est lui aussi stabilisé par le groupement oxygéné. Cette étape permet aussi de régénérer le photocatalyseur dans son état initial (**349b**) et ainsi de fermer la boucle de la catalyse photorédox.

³⁷ Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119.

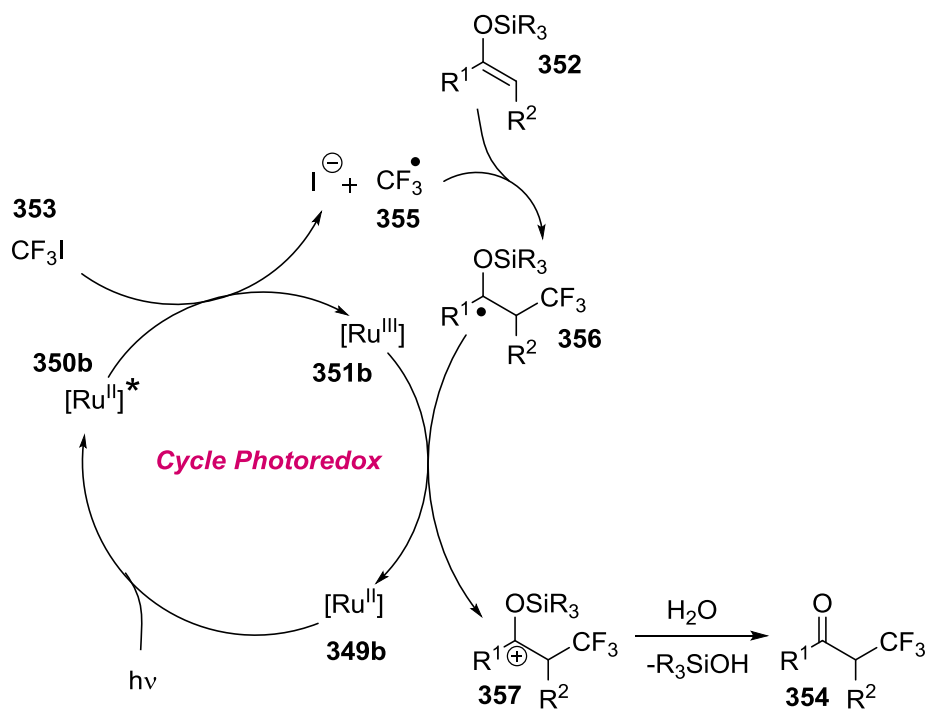


Schéma 22. Mécanisme proposé pour la réaction photocatalysée de trifluorométhylation d'ether d'énol silylé (352).

Nous allons maintenant présenter l'autre mode de fonctionnement des photocatalyseurs : la catalyse par quench réducteur.

ii. La catalyse par quench réducteur

Le photocatalyseur, dans sa forme excitée (350), oxyde mono-électroniquement une espèce D riche en électron et se transforme en radical anion (358) (par rapport à l'espèce de départ considérée neutre) en captant un électron dans le trou laissé libre dans l'orbitale HO. Ce radical anion est à son tour oxydé monoélectroniquement par une espèce A accepteur d'électron pour vider son orbitale BV et régénérer le photocatalyseur dans son état fondamental initial (349).

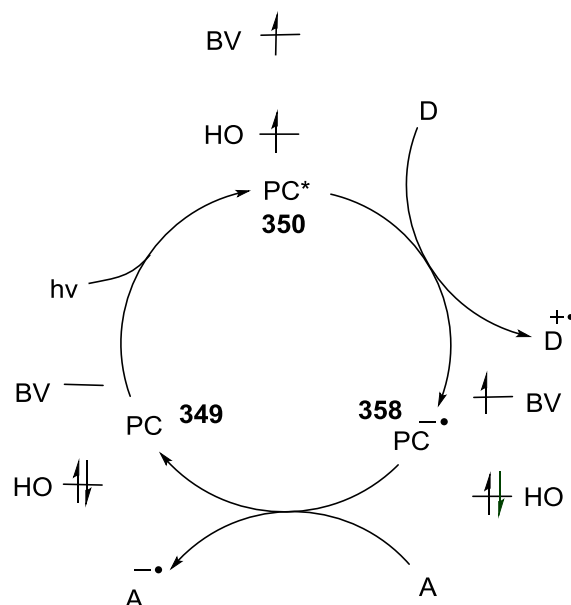
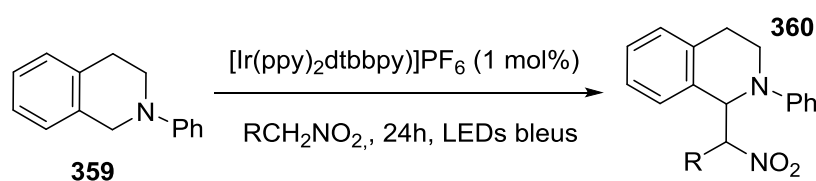


Schéma 23. Schéma d'une photocatalyse par quench réducteur avec représentation des orbitales HO et BV du photocatalyseur (PC).

Un exemple typique de réaction fonctionnant sur ce mode est la fonctionnalisation de *N*-aryltétrahydroisoquinoline (**359**) développée par l'équipe du Prof. Stephenson impliquant une réaction d'aza-Henry.³⁸



Equation 9. Réaction d'aza-Henry sur des tétrahydroisoquinolines (**359**) photocatalysée par un complexe d'Ir (III) (**349a**)

Pour initier la réaction, le photocatalyseur (**349a**) est tout d'abord excité par un photon. A l'état excité (**350a**), ce dernier oxyde monoélectroniquement la tétrahydroisoquinoline (**359**) pour générer un radical cation centré sur l'azote (**360**) ainsi que le photocatalyseur sous sa forme radical anion (**358a**) (la charge est considérée par rapport à sa forme de départ). La forme radical-anion du photocatalyseur réduit alors le dioxygène présent dans le milieu pour régénérer le photocatalyseur dans son état initial (**349a**) et aussi pour former un anion superoxide qui va abstraire un hydrogène et conduire à la formation d'un iminium (**361**) qui subit alors une réaction d'aza-Henry.

³⁸ Condie, A.; Gonzalez Gomez, J.; Stephenson, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464

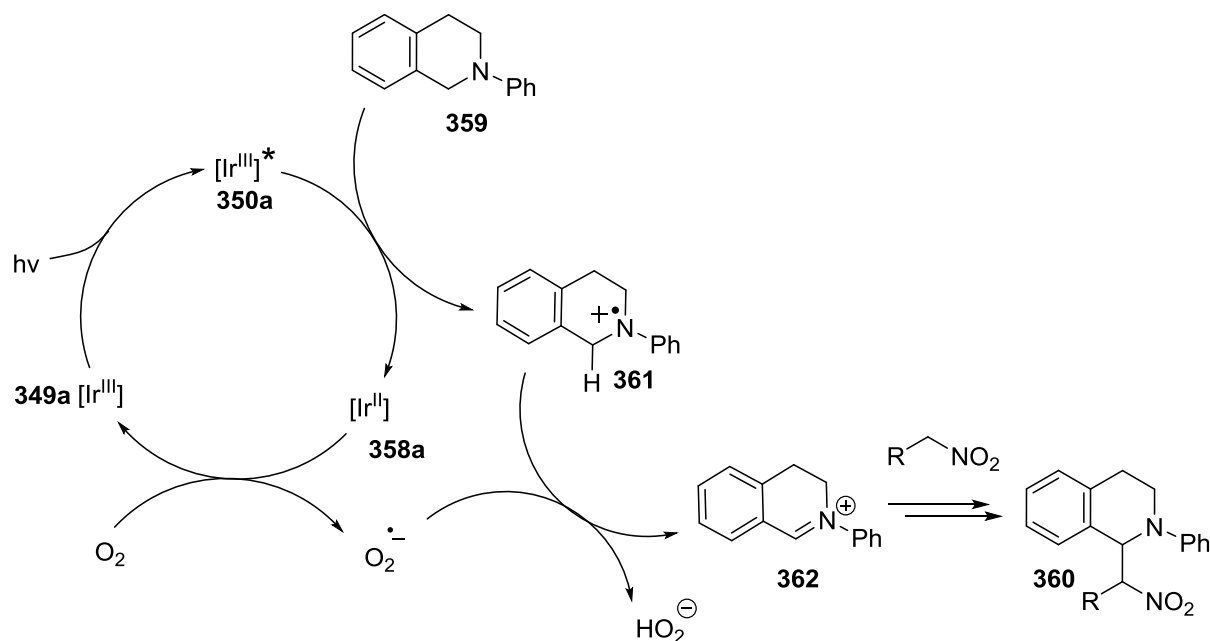


Schéma 24. Mécanisme proposé pour la réaction photocatalysée d'aza-Henry à partir de tétrahydroisoquinoline (359).

Le choix entre le quench oxydant et le quench réducteur dépend des espèces mises en présence dans le milieu et est prévisible si l'on connaît les valeurs des potentiels standards des différentes espèces mises en réaction. Pour une catalyse par quench oxydant, les couples mis en jeu sont ($\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}^*$) et ($\text{PC}/\text{PC}^{\bullet+}$), alors que, pour une catalyse par quench réducteur, les couples mis en jeu sont ($\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}$) et ($\text{PC}^*/\text{PC}^{\bullet-}$).

Photocatalyseur (PC)	$E^\circ(\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}^*)$	$E^\circ(\text{PC}^*/\text{PC}^{\bullet-})$	$E^\circ(\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC})$	$E^\circ(\text{PC}/\text{PC}^{\bullet-})$
$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (349b)	- 0.81	+ 0.77	+ 1.29	- 1.33
$[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]^+$ (349a)	- 0.96	+ 0.66	+ 1.21	- 1.51

Tableau 1. Potentiel rédox pour les photocatalyseurs $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (349b) et $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]^+$ (349a). Les potentiels sont donnés par rapport à l'électrode au calomel standard (ECS).

Notons que les potentiels relatifs à l'état fondamental du photocatalyseur sont accessibles via des mesures d'électrochimie classique (voltampérométrie cyclique) et que les potentiels relatifs à l'état excité sont eux déterminés par des calculs théoriques. La pertinence de ces résultats est vérifiée lors de réaction avec des oxydants et réducteurs dont le potentiel d'oxydoréduction est bien connu.

Ainsi, la photocatalyse est un procédé simple et efficace pour réaliser une catalyse par prêt d'électron (catalyse par quench oxydant) ou par défaut d'électron (catalyse par quench réducteur). De nombreuses réactions photocatalytiques similaires aux deux réactions précédentes ont été développées³⁹ et ceci avec principalement des photocatalyseurs à base d'iridium et de ruthénium souvent complexés par des ligands onéreux. Ces deux métaux étant peu disponibles sur notre planète, le coût de ces réactions est élevé (écologiquement et économiquement), même si la charge catalytique utilisée est relativement faible (de l'ordre de 1%). De plus, certains des métaux actifs en photocatalyse possèdent une certaine toxicité. C'est pourquoi, ces dernières années, de nombreux groupes ont développé des procédés de photocatalyse utilisant des composés photo-actifs purement organique : les organophotocatalyseurs (**363**).

2. L'organophotocatalyse

Nous allons présenter rapidement les organophotocatalyseurs (**363**) fréquemment utilisés pour mieux sélectionner ceux qui seraient potentiellement utiles pour la réaction que nous souhaitons développer.

i. Les organophotocatalyseurs

Généralement, les organophotocatalyseurs (**363**) possèdent des propriétés d'oxydoréduction moins importantes que les photocatalyseurs métalliques. Il existe un très grand nombre d'organophotocatalyseurs.⁴⁰ Les plus courants peuvent être classés en 5 familles :

- Les dérivés de pyrilium (*p*-OMe-TPT (**363a**))
- Les dérivés de xanthène (Eosin Y (**363b**), Rhodamine B (**363c**), Rose Bengal (**363d**), Fluorescéine (**363e**))
- Les dérivés d'acridinium (Catalyseur de Fukuzumi (**363f**))
- Les dérivés de thiazine (Bleu de méthylène (**363g**))
- Les dérivés de pérylène (PDI (**363h**))

³⁹ Prier, C.; Rankic, D., MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.

⁴⁰ Romero, M. ; Nicewicz, D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075

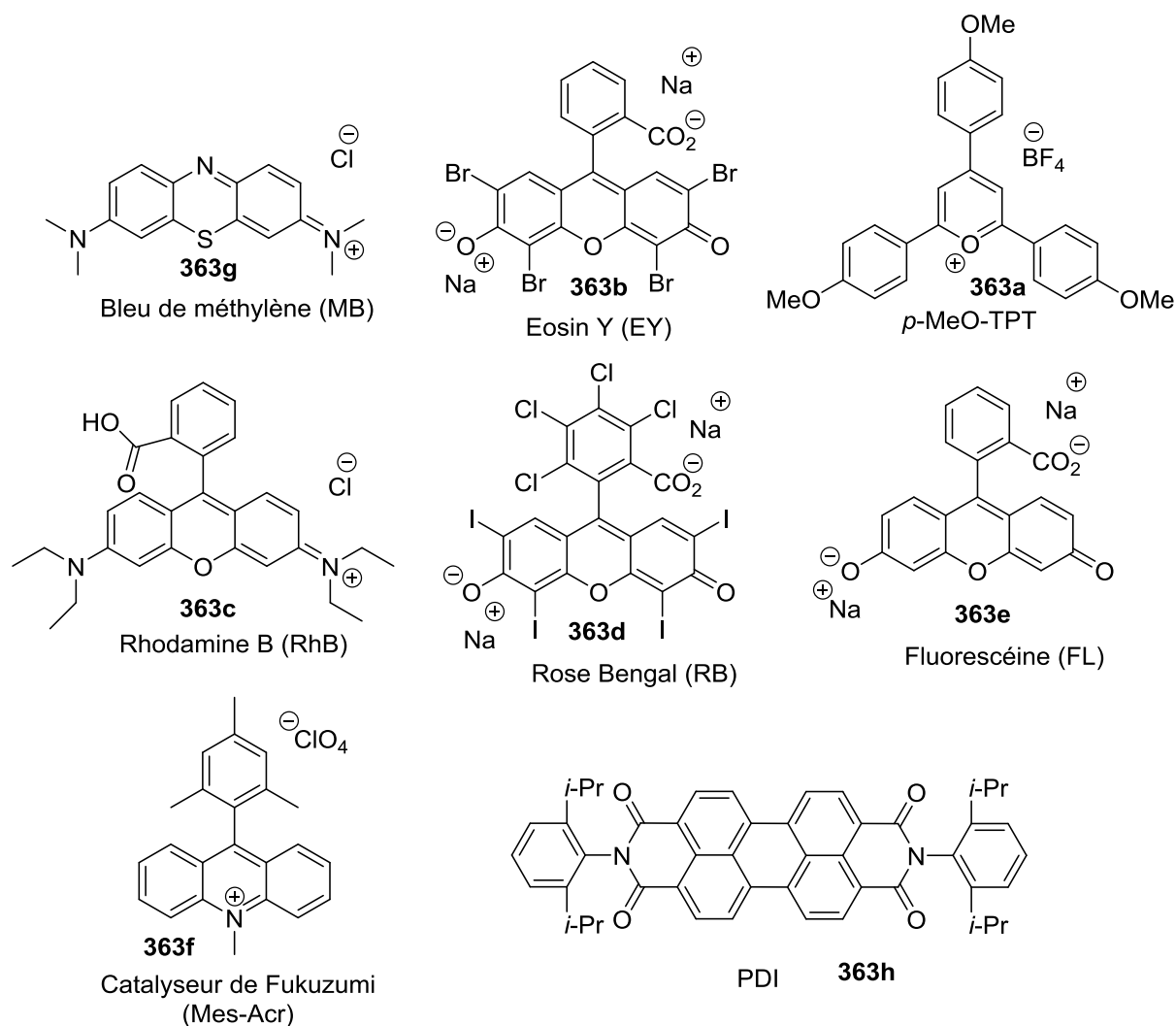


Figure 11. Exemples de photocatalyseurs couramment utilisés

Pour comprendre l'utilité d'un photocatalyseur, il faut connaître les potentiels d'oxydoréduction de ce photocatalyseur à l'état fondamental et à l'état excité. On pourra ainsi prédire quel type de processus il pourra potentiellement catalyser.

Photocatalyseur (PC)	$E^\circ(\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}^*)$	$E^\circ(\text{PC}^*/\text{PC}^{\bullet-})$	$E^\circ(\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC})$	$E^\circ(\text{PC}/\text{PC}^{\bullet-})$
MB (363g)	- 0.68	+ 1.60	+ 1.13	- 0.30
EY(363b)	- 1.15	+ 0.83	+ 0.76	- 1.08
<i>p</i>-MeO-TPT (363a)	<i>n r.</i>	+ 1.84	<i>n r.</i>	- 0.50
RhB (363c)	- 0.89	+ 0.84	+ 0.91	- 0.96
RB (363d)	- 0.96	+ 0.81	+ 0.84	- 0.99
FL (363e)	- 1.07	+ 0.77	+ 0.87	- 1.17
Mes-Acr (363f)	- 0.57	+ 2.06	+ 1.45	- 0.49
PDI (363h)	+ 0.43	+ 0.77	+ 1.63	- 0.43

Tableau 2. Potentiels standards de réduction et d'oxydation, de l'état fondamental et de l'état excité de différents organophotocatalyseurs (**363**). Les potentiels sont donnés par rapport à l'électrode au calomel standard (ECS). *n.r.* : Non renseigné.

Suivant qu'ils soient riches ou pauvres en électrons, les organophotocatalyseurs (**363**) sont plutôt utilisés dans des réactions de quench oxydant (les dérivés du xanthène) ou plutôt dans des réactions de quench réducteur (les dérivés du pyrilium, de la thiazine et de l'acridinium).⁴¹

Nous allons présenter maintenant l'organophotocatalyseur principalement utilisé dans des réactions par quench oxydant : l'Eosin Y (**363b**)

ii. L'Eosin Y

L'Eosin Y (**363b**) est un dérivé de la fluorescéine (**363e**), structure présente dans de nombreux organophotocatalyseurs.⁴² Comme tous les dérivés de la fluorescéine, c'est la forme dianionique qui est photoactive

⁴¹ Nicewicz, D.; Nguyen, T. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355.

⁴² Zhang, X.-F. ; Zhang, I., Liu, L. *Photochemistry and Photobiology* **2010**, *86*, 492.

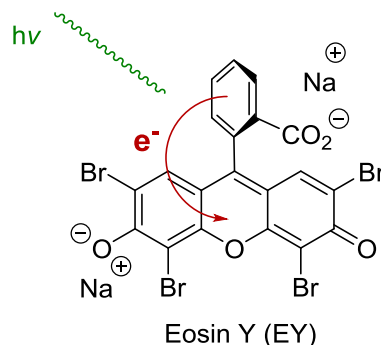
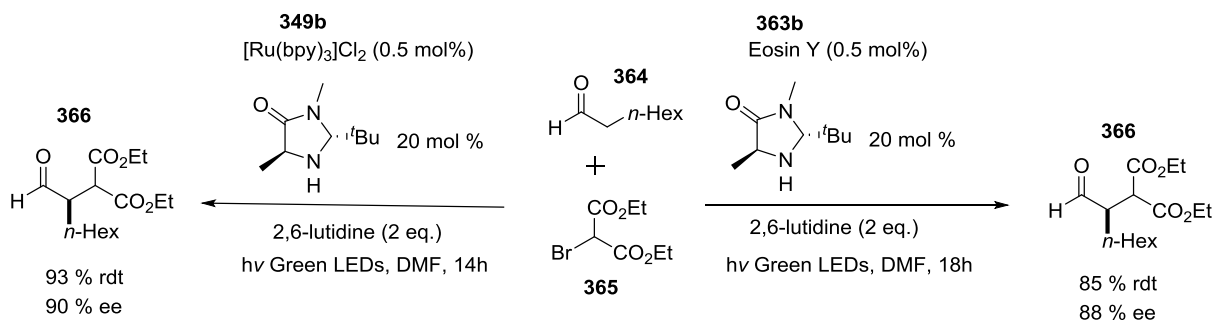


Figure12. Structure et évolution de l'Eosin Y (**363b**) sous irradiation visible

Chez les dérivés de la fluorescéine, l'absorption d'un photon fait passer un électron du monocycle portant un groupement carboxylate riche en électron vers le tricyle qui possède un groupement électrodéficient de type quinone. Par rapport à la structure simple de la fluorescéine (**363e**), l'ajout de quatre atomes de brome sur le tricyle favorise le passage à l'état triplet du composé et allonge la durée de vie de cet état triplet ce qui permet à cette molécule d'être un organophotocatalyseur efficace pouvant remplacer des complexes organométalliques dans des réactions par quench oxydant.

Notamment, l'état excité de l'Eosin Y (**363b**) [$(E^\circ(\text{EY}^{\bullet+}/\text{EY}^*) = -1.15 \text{ V (vs SCE)})$] est plus réducteur que l'état excité du complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (**349b**) [$(E^\circ(\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}^*) = -0.84 \text{ V (vs SCE)})$]. L'Eosin Y peut donc, dans certains cas, remplacer ce photocatalyseur classique de ruthénium. Un exemple marquant est l'alkylation énantiosélective d'aldéhydes (**364**) par une double catalyse (photoredox et amine secondaire) développée dans un premier temps par Nicewicz et Mac Millan avec du $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+43}$ puis réadaptée par Zeitler et König avec de l'Eosin Y avec des rendements et des énantiosélectivités comparables.⁴⁴



Equation 10. Alkylation énantiosélective d'un aldéhyde par double catalyse (photorédox et amine secondaire) avec deux photocatalyseurs différents.

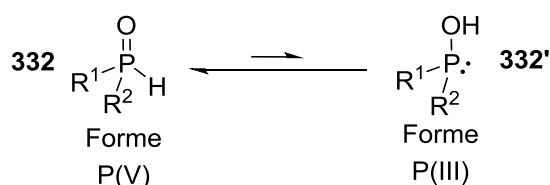
⁴³ Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.

⁴⁴ Neumann, M.; Földner, S.; König, B.; Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 951.

Maintenant que nous avons décrit les processus photocatalytiques, nous allons présenter l'utilisation de ces derniers pour la synthèse de molécules organophosphorées.

B. Réactions photocatalytiques impliquant un atome de phosphore ayant un bilan rédox nul

Les oxydes de phosphine secondaire sont engagés dans un équilibre tautomérique engageant deux formes : l'une majoritaire où le phosphore est lié à un hydrogène et ne porte pas de doublet non liant (forme P(V) (**332**)) et l'autre minoritaire pour laquelle le phosphore porte un doublet non liant (forme P(III) (**332'**))



Equation 11. Equilibre tautomérique existant chez les oxydes de phosphine secondaires (**332**)

Même si la forme P(III) n'est pas majoritaire, l'équilibre tautomérique est rapide et donc cette dernière peut réagir efficacement en accord avec le principe de Curtin-Hammett. La forme P(III) d'un oxyde de phosphine secondaire (**332'**) possède un doublet non liant sur le phosphore. Ces électrons sont assez facilement oxydables. Ainsi, en présence d'un photocatalyseur sous sa forme excitée, l'oxyde de phosphine secondaire peut subir une oxydation monoélectronique pour conduire après déprotonation à un radical phosphinoyle (**334**).

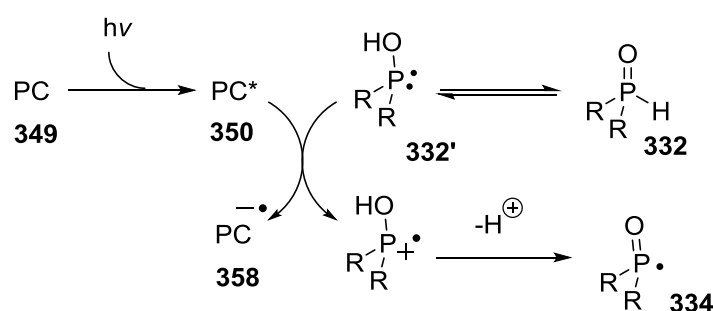
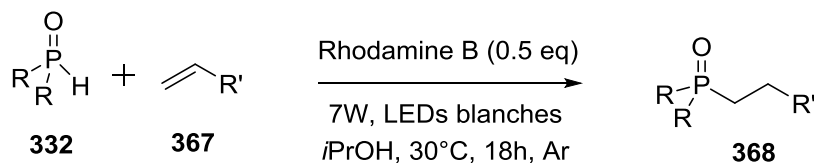


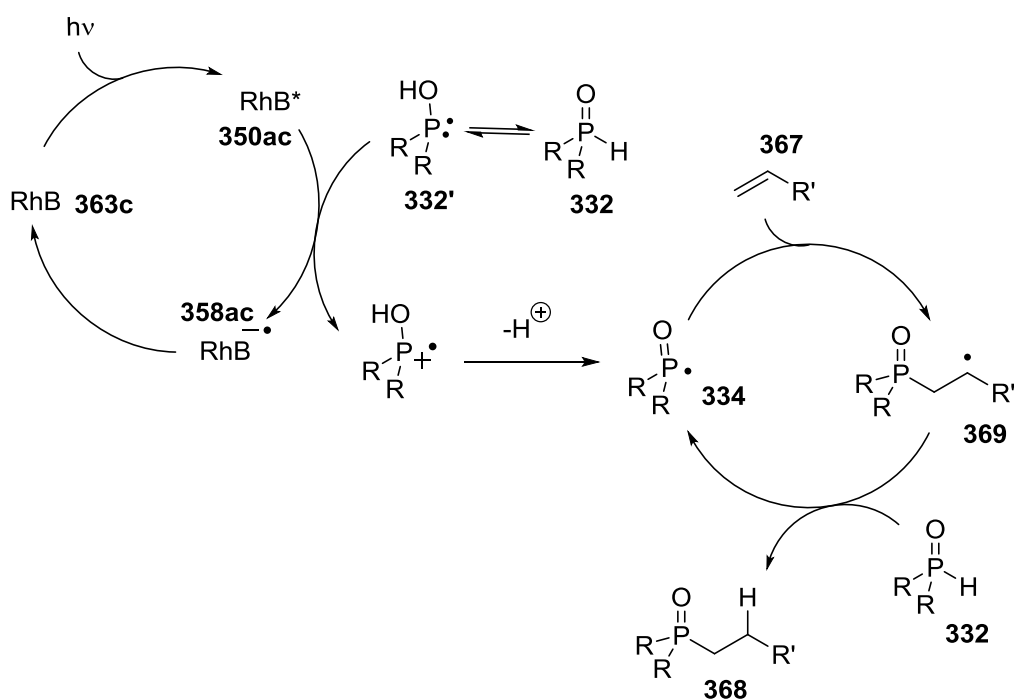
Schéma 25. Génération d'un radical phosphinoyle par photocatalyse

C'est ce principe qu'a utilisé l'équipe du Prof. Kobayashi pour développer l'hydrophosphinylation organophotocatalysée d'alcène non activés (**367**) par des oxydes de phosphine secondaire (**332**).⁴⁵

⁴⁵. Yoo, W.-J; Kobayashi, S. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1844

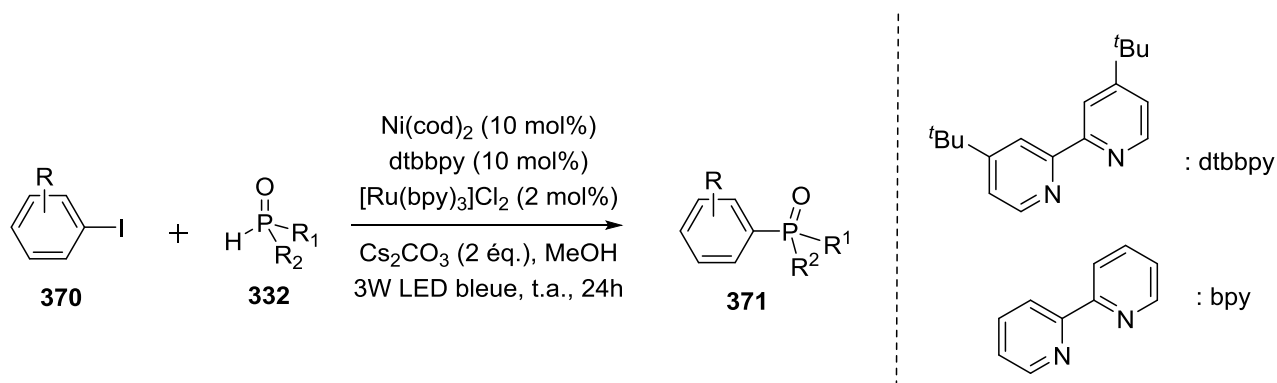
**Equation 12.** Réaction d'hydrophosphinylation organophotocatalysée

Dans le mécanisme proposé, le photocatalyseur ne sert qu'à initier une réaction radicalaire en chaîne. Une fois généré, le radical phosphinoyle (**334**) s'additionne sur la double liaison de l'alcène (**367**) pour former un radical alkyle (**369**) qui va abstraire l'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) et reformer l'espèce de départ du mécanisme en chaîne.

**Schéma 26.** Mécanisme d'hydrophosphinylation photocatalysée par la Rhodamine B (**363c**).

Ce type de génération de radicaux phosphinoyles a été utilisé dans d'autres réactions de bilans rédox nuls comme le couplage d'aromatique (**370**) par catalyse duale organométallique/photorédox développée par le groupe de Xiao.⁴⁶

⁴⁶ Xuan, J. ; Zeng, T.-T.; Chen, J.-R. ; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4962

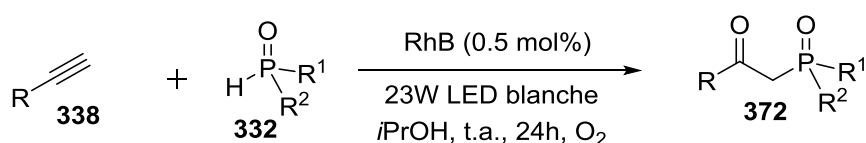


Equation 13. Réaction de phosphorylation via un couplage par une catalyse duale organométallique/photorédox

Dans toutes ces réactions le bilan rédox est nul. L'oxydation monoélectronique de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) génère une espèce anionique très riche en électron, c'est-à-dire un très bon réducteur mais pas un bon oxydant. Ainsi, si l'on compare avec les besoins de la synthèse radicalaire d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**), aucune espèce n'est en mesure d'oxyder le radical cyclohexadiényle (**336**) pour jouer le rôle du second équivalent de sels d'argent (I). Ce type de méthodologie n'est donc pas applicable pour la synthèse de dérivés de benzo[b]phosphole. Nous allons maintenant étudier les réactions photocatalysées ayant, comme le demande la formation d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**), un bilan rédox positif.

C. Réaction photocatalytique impliquant un atome de phosphore ayant un bilan rédox positif

Ce type de mécanisme a notamment été utilisé pour la synthèse d'alpha-phosphorylcétone (**372**) à partir d'alcynes terminaux (**338**)⁴⁷



Equation 14. Synthèse d'alpha-phosphorylcétone (**372**) organophotocatalysée à partir d'alkyne terminaux (**338**)

Dans cette réaction, le bilan rédox n'est pas nul. Les auteurs postulent que le dioxygène de l'air vient oxyder le radical vinyle **373** généré après l'addition du radical phosphinoyle sur l'alkyne. Après divers réarrangement, un énol (**372'**) est formé qui se tautomérise en la cétone attendue (**372**).

⁴⁷ Bu, M.-J. ; Lu, G.-P. ; Cai, C. *Catal. Sci. & Technol.* **2016**, 6, 413

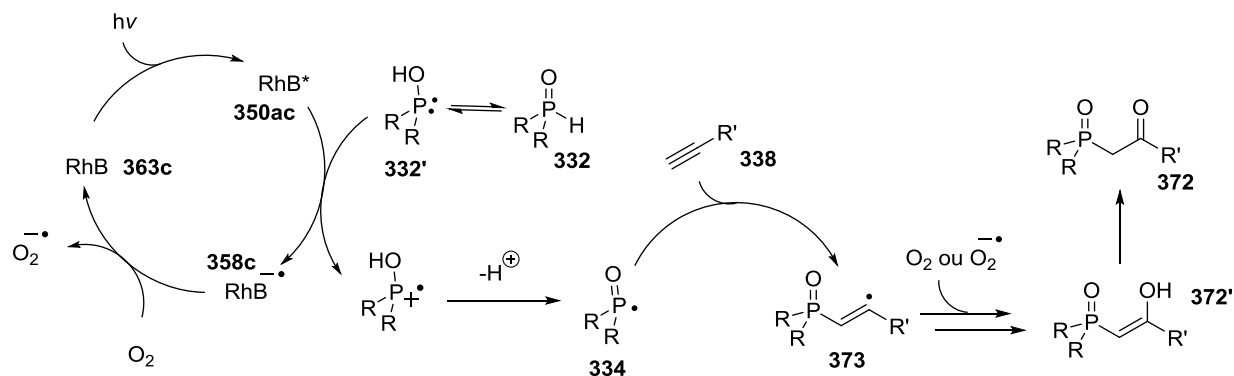
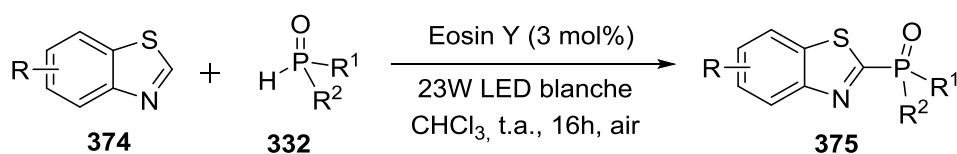


Schéma 27. Mécanisme de formation d'alpha-phosphorylcétones (372) organophotocatalysée à partir d'alcynes terminaux (338)

Un autre type de réaction organophotocatalytique et aérobie a été développée la même année, la phosphorylation régiosélective de benzothiazole (374).⁴⁸



Equation 15. Phosphorylation de benzothiazole organophotocatalysée

Dans cette réaction aussi, le rôle de l'oxydant est joué par le dioxygène. Ici, il oxyde le produit (376) d'addition du radical phosphinoyle (334) sur le benzothiazole (374).

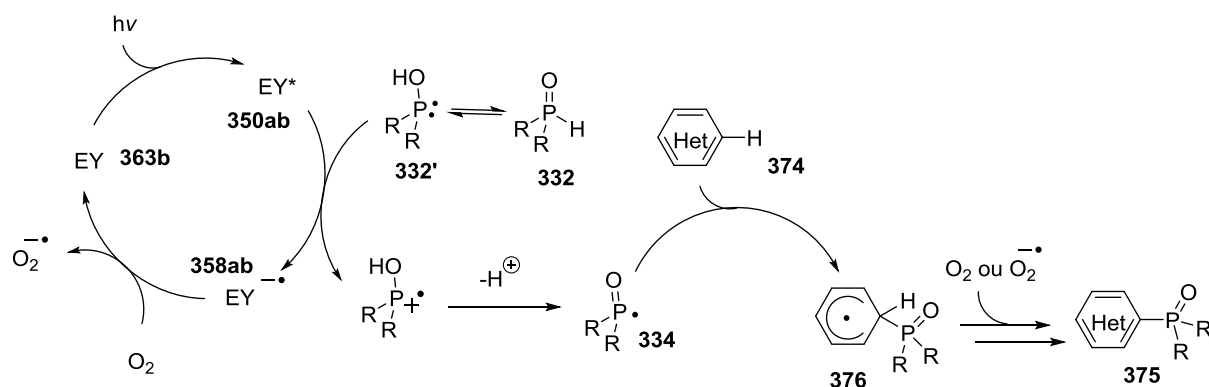


Schéma 28. Mécanisme de la phosphorylation régiosélective de benzothiazole (374) organophotocatalysée

⁴⁸ Peng, P. ; Peng, L. ; Wang, G.-Y. ; Wang, F.-Y. ; Luo, Y. ; Lei, A.-W. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 749.

D. Design de la méthodologie envisagée

Dans toutes les réactions photocatalytiques présentées précédemment, le produit secondaire est l'acide phosphinique qui se forme suite à une réaction entre le radical phosphinoyle et le dioxygène. Cette réaction est dans ce cas minoritaire car la réaction entre l'alcyne terminal (**338**) ou le benzothiazole (**374**) et le radical phosphinoyle (**334**) est cinétiquement favorable par rapport à l'oxydation de ce radical phosphinoyle. Cependant, cette considération n'est pas généralisable à tous les substrats. Dans la plupart des cas, l'oxydation du radical phosphinoyle est plus favorable et empêche la phosphorylation par *C-H* fonctionnalisation de se dérouler.

Si on fait l'analogie avec le mécanisme de formation d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) par des sels d'argent (I), le second équivalent de sels d'argent sert à oxyder le radical cyclohexadiényle (**336**). Pour qu'une synthèse de ces composés hétérocycliques soit envisageable par organophotocatalyse, il faudrait avoir dans le milieu une espèce capable de réaliser cette oxydation monoélectronique. La forme radical cation $PC^{'+}$ (**351**) de l'organophotocatalyseur serait idéal pour faire cette étape. Pour cela, il faudrait que l'organophotocatalyseur réagisse selon un quench oxydant, c'est-à-dire qu'il réagisse en premier avec un oxydant.

Dans l'optique de générer un radical intermédiaire susceptible d'abstraire l'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire, le quench oxydant entre le photocatalyseur et un oxydant organique serait idéal. Non seulement il pourrait fournir le radical capable de former le radical phosphinoyle (**334**), mais cela générerait aussi la forme radical cation du photocatalyseur (**351**) qui jouerait le rôle d'oxydant monoélectronique du radical cyclohexadiényle (**336**).

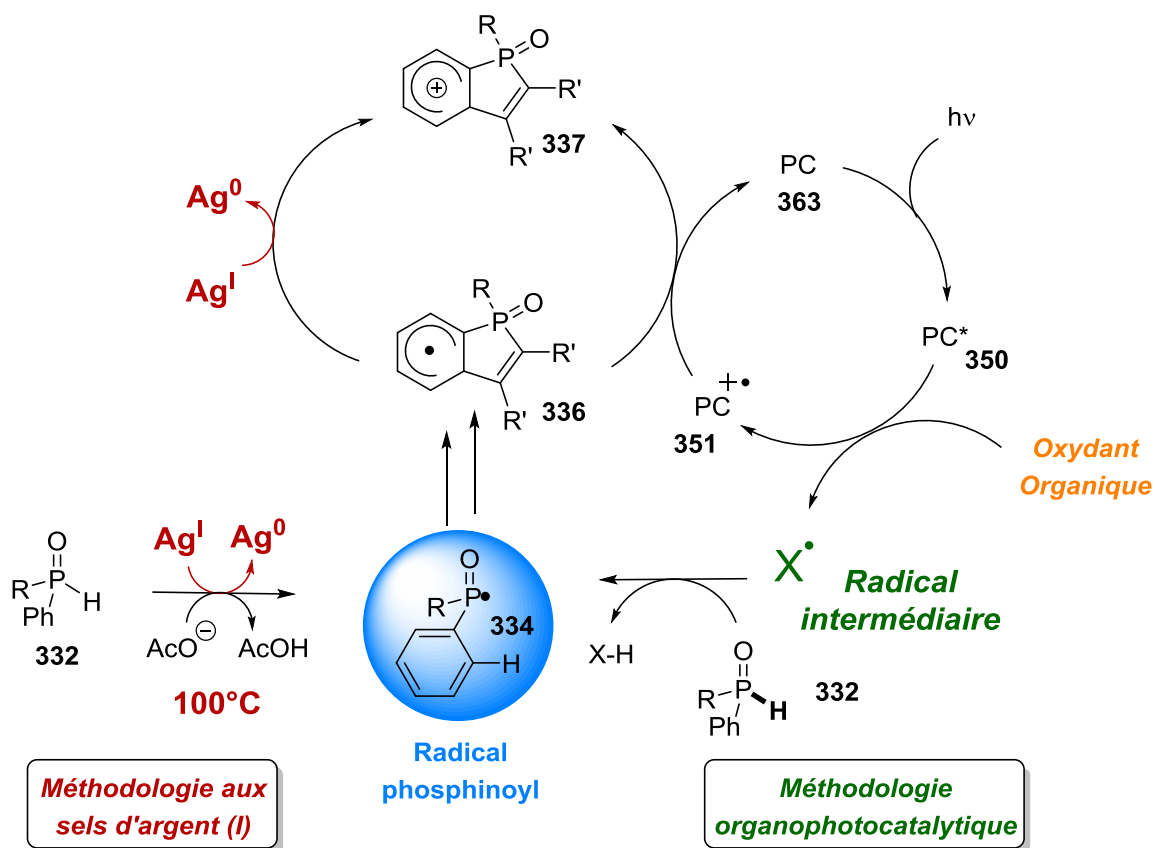
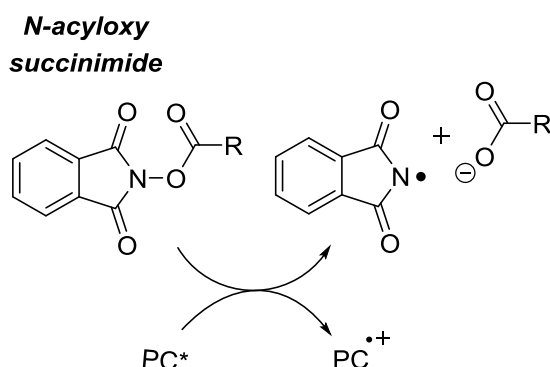


Schéma 29. Schéma mécanistique théorique comparant la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole (313) utilisant les sels d'argent à celle hypothétique basée sur l'organophotocatalyse que nous souhaitons mettre en œuvre.

Notons ici que nous n'avons pas souhaité développer une méthodologie où un groupe oxydant est attaché à l'atome de phosphore sur lequel on souhaite générer un radical comme cela a été développé pour générer des radicaux centrés sur l'azote.⁴⁹



Equation 16. Génération de radicaux centrés sur l'azote par réduction mono-électronique de N-acyloxyamine

⁴⁹ Allen, L. J.; Cabrera, P., J.; Lee, M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 5607.

Les équivalents phosphorés des composés *N*-acyloxyamines sont en effet très réactifs (réactivité proche d'un anhydride acétique⁵⁰) et ne sont donc pas envisageable pour une simplification de la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole. C'est pourquoi, nous nous sommes concentrés sur une méthode en 2 étapes où l'on génère d'abord intermédiairement un radical qui abstrait ensuite un hydrogène à un oxyde de phosphine secondaire (**332**) pour former un radical phosphinoyle (**334**).

E. Choix des couples organophotocatalyseur/oxydant

Le développement de cette méthodologie nécessite de trouver le bon couple oxydant/photocatalyseur qui doit respecter trois critères :

- La forme excitée du photocatalyseur doit réduire efficacement l'oxydant et générer ainsi une espèce radicalaire.
- L'espèce radicalaire générée *in situ* par réduction de l'oxydant doit être capable d'abstraire l'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**).
- La forme radical-cation du photocatalyseur doit être capable d'oxyder le radical cyclohexadiényle (**336**).

Les oxydants qui remplissent le cahier des charges fixé sont des espèces pouvant subir une réduction monoélectronique. Nous allons présenter dans la suite les oxydants possédant ce type de réactivité, que nous avons sélectionnés.

1. Présentation des oxydants

Nous nous sommes intéressés aux espèces connues pour générer des radicaux par réduction monoélectronique et qui possèdent une bonne stabilité à l'air. Pour ces raisons, notre choix s'est porté sur les diaryliodoniums, les triarylsulfoniums et les *N*-alkoxy-pyridiniums.

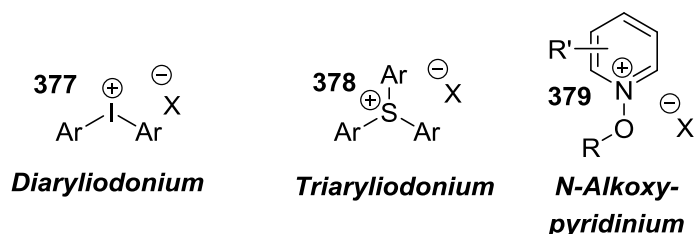


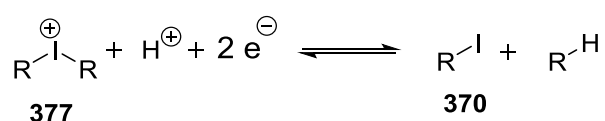
Figure 13. Présentation des oxydants étudiés

⁵⁰ Frey, G., Lesiecki, H., Lindner, E., Vordermaier G. *Chem. Ber.* **1979**, 112,763-772

Nous allons rapidement présenter ces différents composés.

i. Les diaryliodoniums

Les iodoniums sont des composés cationiques possédant un atome d'iode portant deux doublets non liants ainsi que deux groupements carbonés. Ils ont été découverts au début du XXe siècle et connaissent un fort regain d'intérêt depuis le début des années 2000, grâce aux propriétés des diaryliodoniums.⁵¹ Les diaryliodoniums (**377**), qui sont des iodoniums pour lesquels les deux groupements carbonés sont des aromatiques, présentent l'énorme avantage de former avec des anions peu ou pas coordonnant des sels qui sont facilement manipulables et stables à l'air. Les diaryliodoniums correspondent à une forme oxydée des iodoarènes.



Equation 17. Demi-équation rédox du couple diaryliodonium(**377**)/iodoarene(**370**) : Réduction biélectronique du diaryliodonium (**377**)

Comme les iodoarènes (**370**), les diaryliodoniums (**377**) interagissent très bien avec des complexes organométalliques (typiquement au palladium) dans des étapes d'addition oxydante de la liaison C-I. De plus, comme ils correspondent à une forme oxydée des iodoarènes, ils peuvent oxyder le système réactionnel et réaliser des réactions de couplage organométallique par activation d'une liaison C-H. Il existe ainsi un très grand nombre d'arylations par couplage organométallique au Pd à partir de réactifs non préfonctionnalisés utilisant des iodoniums.⁵²

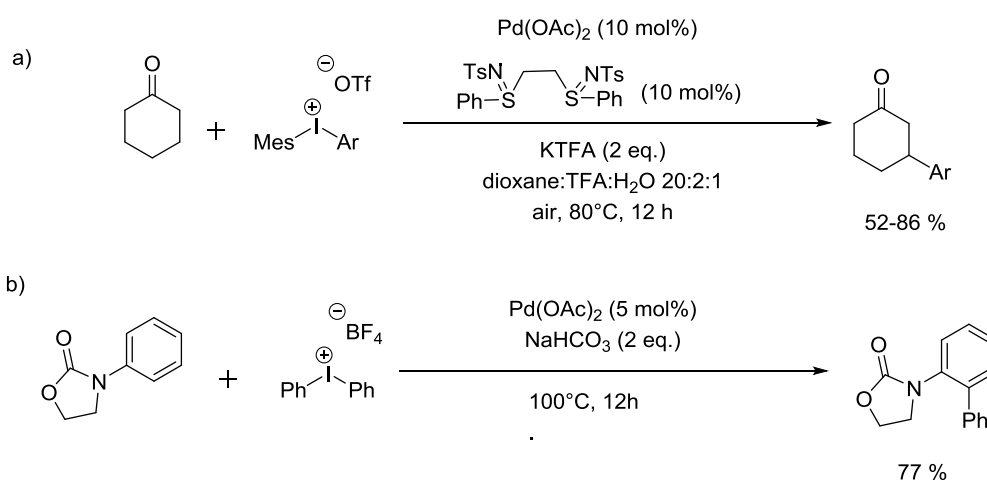
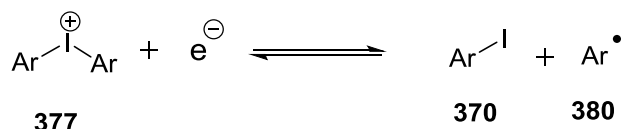


Schéma 30. Exemple d'arylations réalisées par couplage organométallique avec des diaryliodoniums (**377**)

⁵¹ Merritt, E. ; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9052-9070.

⁵² (a) Huang, Z.; Sam, Q.; Dong, G. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5491-5498 . (b) Kalyani, D. ; Deprez, N. ; Desai, L. ; Sanford, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330.

Dans ces exemples qui font appel à la catalyse organométallique, la réactivité des iodoniums est dirigée par le métal qui effectue des actes élémentaires biélectroniques. Ainsi, les iodoniums sont dans ces conditions des oxydants à deux électrons et n'engendrent aucune réaction radicalaire. Cependant, les iodoniums peuvent aussi subir une réduction monoélectronique et générer ainsi des radicaux.



Equation 18. Réduction monoélectronique des diaryliodoniums

Avec l'essor de la photocatalyse, de nombreux chercheurs ont utilisé les propriétés de réduction monoélectronique des iodoniums pour générer des radicaux phényles et les utiliser dans des réactions d'arylation régiosélective,⁵³ de substitution,⁵⁴ ou de polymérisation.⁵⁵

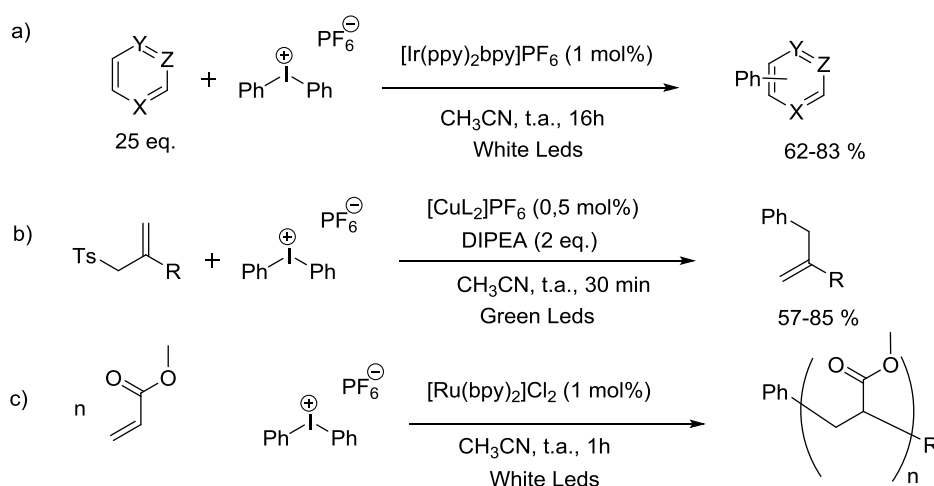


Schéma 31. Exemple d'utilisation de diaryliodoniums passant par la génération de radicaux ayles

ii. Les triarylsulfoniums

Les sulfoniums (**378**) sont des composés cationiques possédant un atome de soufre portant un doublet non liant ainsi que 3 groupements carbonés. Le sulfonium le plus connu est l'agent de trifluorométhylation développée par Umemoto : le tétrafluoroborate de S-(trifluorométhyl)dibenzothiophenium (**378a**).⁵⁶

⁵³ Tobisu, M. ; Furukawa, T. ; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2013**, 42, 1203-1205.

⁵⁴ Baralle, A. ; Fensterbank, L. ; Goddard, J.-P. ; Ollivier, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10809 – 10813.

⁵⁵ Lalevée, J. ; Telitel, S. ; Xiao, P. ; Lepeltier, M. ; Dumur, F. ; Morlet-Savary, F. ; Gignès, D. ; Fouassier, J.-P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 863–876.

⁵⁶ Umemoto, T. ; Ishihira, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156-2164

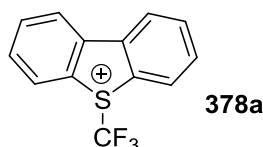


Figure 14. Réactif de trifluorométhylation d'Umemoto (**378a**)

Ce composé, ainsi que l'ensemble des sulfoniums, était au départ utilisé en synthèse comme électrophile dans des réactions ioniques.

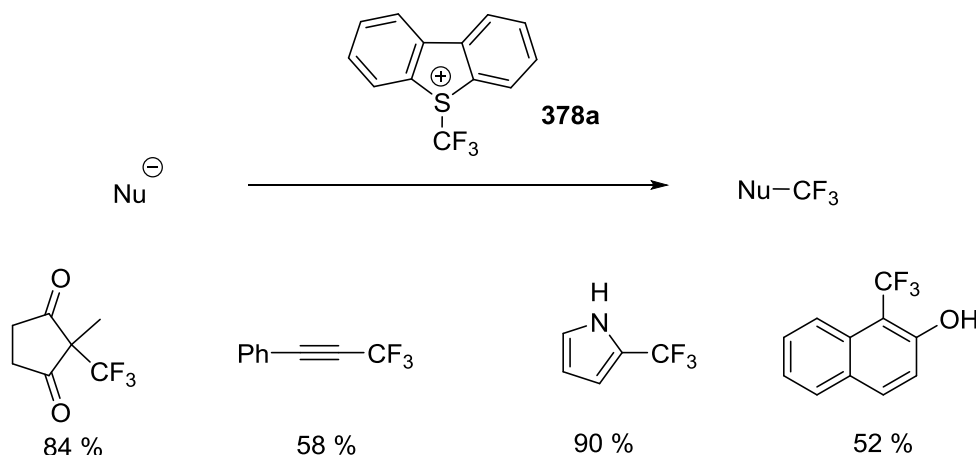
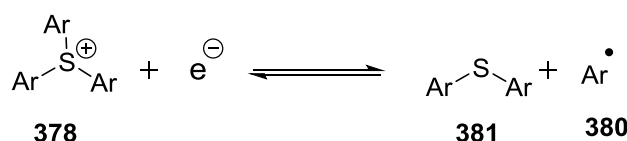


Schéma 32. Exemple de réaction de trifluorométhylation réalisée par voie ionique avec le réactif de Umemoto (**378a**)

Jusqu'au début des années 2010, les sulfoniums, comme les iodoniums, n'étaient vus que comme des électrophiles réagissant par voie ionique. Au début des années 2010, avec l'essor de la photocatalyse, l'intérêt de ces composés a augmenté car ces derniers peuvent subir une réduction monoélectronique et générer ainsi des radicaux pouvant conduire à des transformations par voie radicalaire.



Equation 19. Réduction monoélectronique des sulfoniums (**378**)

Ce type de réactivité a été utilisé pour développer, entre autres par photocatalyse, des réactions de fonctionnalisation par *C-H* fonctionnalisation,⁵⁷ de substitution,⁵⁸ ainsi que des polymérisations.⁵⁵

⁵⁷ (a) Tomika, T.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099–1106. (b) Koike, T.; Akita, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1937–1945.

⁵⁸ Donck, S.; Baroudi, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *35*, 1477–1482.

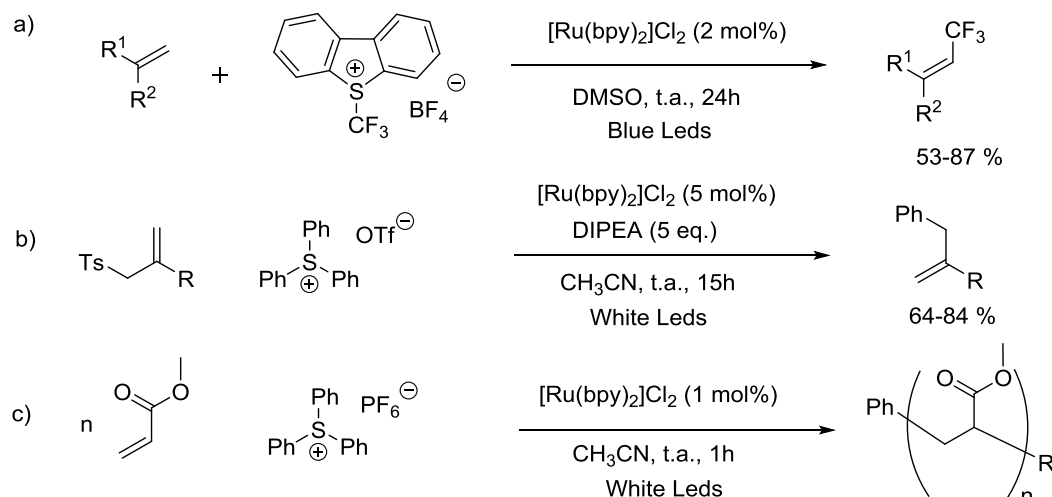


Schéma 33. Exemple de réactions radicalaires impliquant une réduction monoélectronique de sulfonium

iii. Les N-alkoxypyridiniums

Les pyridiniums (**382**) sont des composés cationiques pour lesquels l'azote de la pyridine forme une liaison covalente avec un autre groupement –R, qui est un groupement alkoxy dans le cas des N-alkoxypyridiniums (**379**).

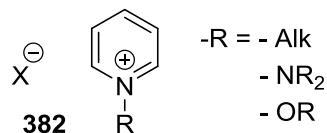


Figure 15. Structure d'un sel de pyridinium

Classiquement, les pyridiniums sont utilisés comme donneur ionique de groupement (la pyridine jouant le rôle de groupe partant). Ces intermédiaires ont notamment été étudiés par le groupe du Prof. Charrette pour l'activation du carbonyle d'un amide.⁵⁹

⁵⁹ Charette, A.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, 79: 1694–1703.

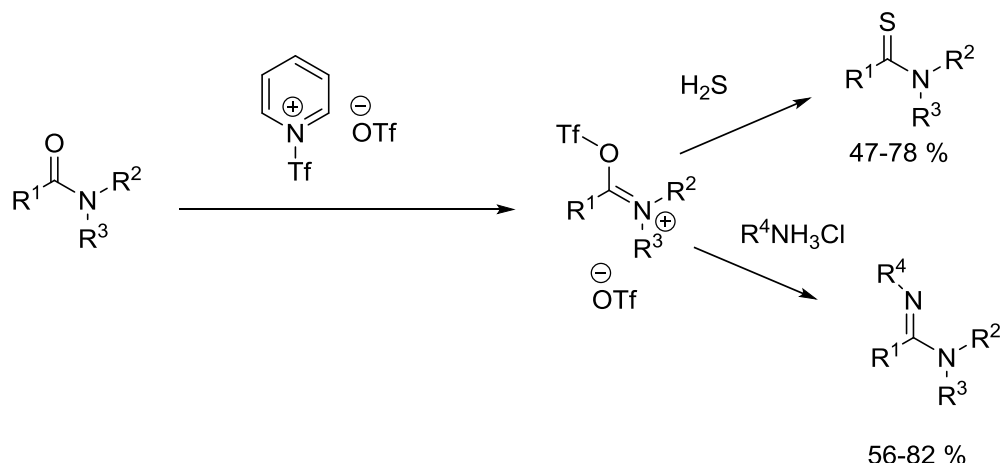
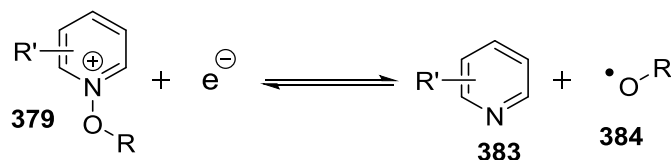


Schéma 34. Activation de la fonction carbonyle d'un amide grâce à un pyridinium formé *in situ*.

Dans cet exemple, le pyridinium formé *in situ* réagit uniquement pour activer la liaison C-O de l'amide en formant un bon groupe partant avec le triflate

Dans les années 90, les *N*-alkoxypyridiniums (**379**) ont été utilisés dans des réactions radicalaires pour initier des polymérisations cationiques.⁶⁰ Les *N*-alkoxypyridiniums (**379**) sont de bons accepteurs d'électrons. Lorsqu'un *N*-alkoxypyridinium (**379**) est réduit monoélectroniquement, la liaison N-O se rompt pour former le radical alkoxy (**384**) et la pyridine correspondante (**383**).



Equation 20. Réduction monoélectronique des *N*-alkoxypyridiniums (**378**).

Avec l'essor de la photocatalyse, les pyridiniums (**382**) sont depuis quelques années utilisés d'une nouvelle manière. Grâce à la réduction monoélectronique que peut effectuer un photocatalyseur sous sa forme excitée, les pyridiniums (**382**) peuvent facilement générer dans ces conditions des radicaux variés. Ils ont notamment été utilisés pour générer des radicaux centrés sur l'azote pour réaliser des amidations d'aromatiques par C-H fonctionnalisation,⁶¹ des aminohydroxylation d'alcènes,⁶² des trifluorométhylation d'aromatiques.⁶³

⁶⁰ Denizligil, S.; Yagci, Y.; Mc Ardle, C. *Polymer* **1995**, 36, 3093.

⁶¹ Greulich, T., Daniliuc C., Studer, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 254–257

⁶² Miyazawa, K., Koike, T., Akita, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 11677 – 11680

⁶³ Beatty, J. ; Douglas, J.; Cole, K.; Stephenson, C. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 6919.

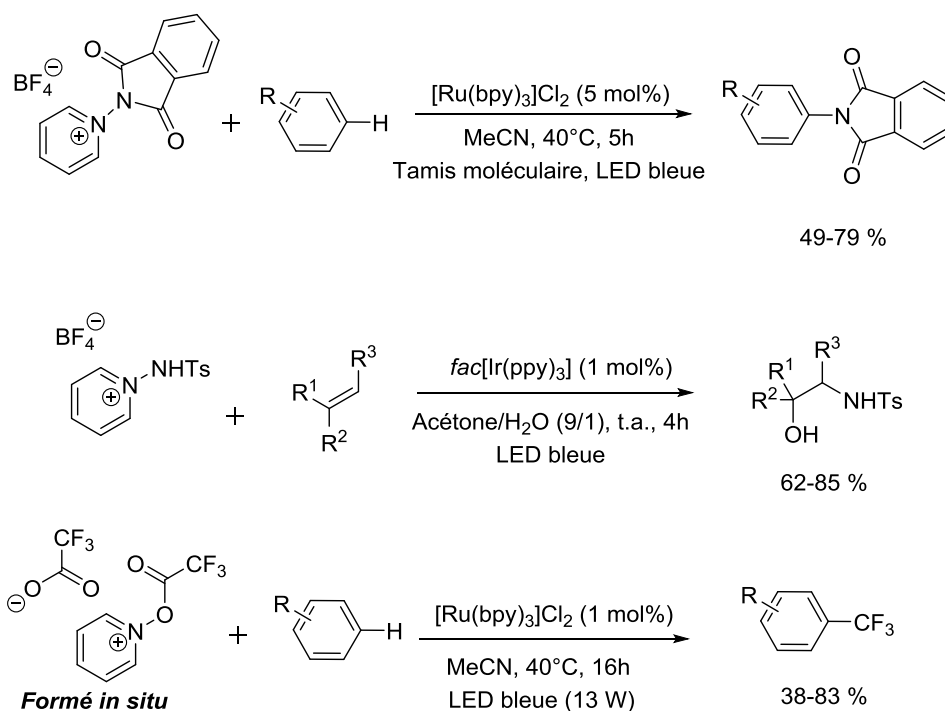
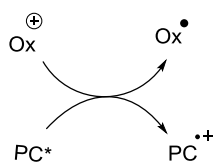


Schéma 35. Exemples de réactions radicalaires impliquant une réduction monoélectronique de pyridinium (382)

2. Comparaison des propriétés d'oxydoréduction des oxydants et des organophotocatalyseurs

Pour que la réaction d'organophotocatalyse puisse fonctionner, il faut que la forme excitée de l'organophotocatalyseur puisse réduire l'oxydant.



Equation 21. Réduction de l'oxydant par la forme excitée du photocatalyseur

Ainsi pour prévoir quelles associations d'oxydant-photocatalyseur peuvent être efficaces, il faut que le potentiel d'oxydoréduction du photocatalyseur sous sa forme excitée (350) (où il se comporte comme réducteur) soit inférieur au potentiel d'oxydoréduction de l'oxydant (377-9).⁶⁴ Un résumé de ces données avec de nombreux organophotocatalyseurs et oxydants est présenté dans le schéma suivant.

⁶⁴ Fouassier, J. P.; Lalevée, J. *Photoinitiators for Polymer Synthesis : Scope, Reactivity and Efficiency*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.

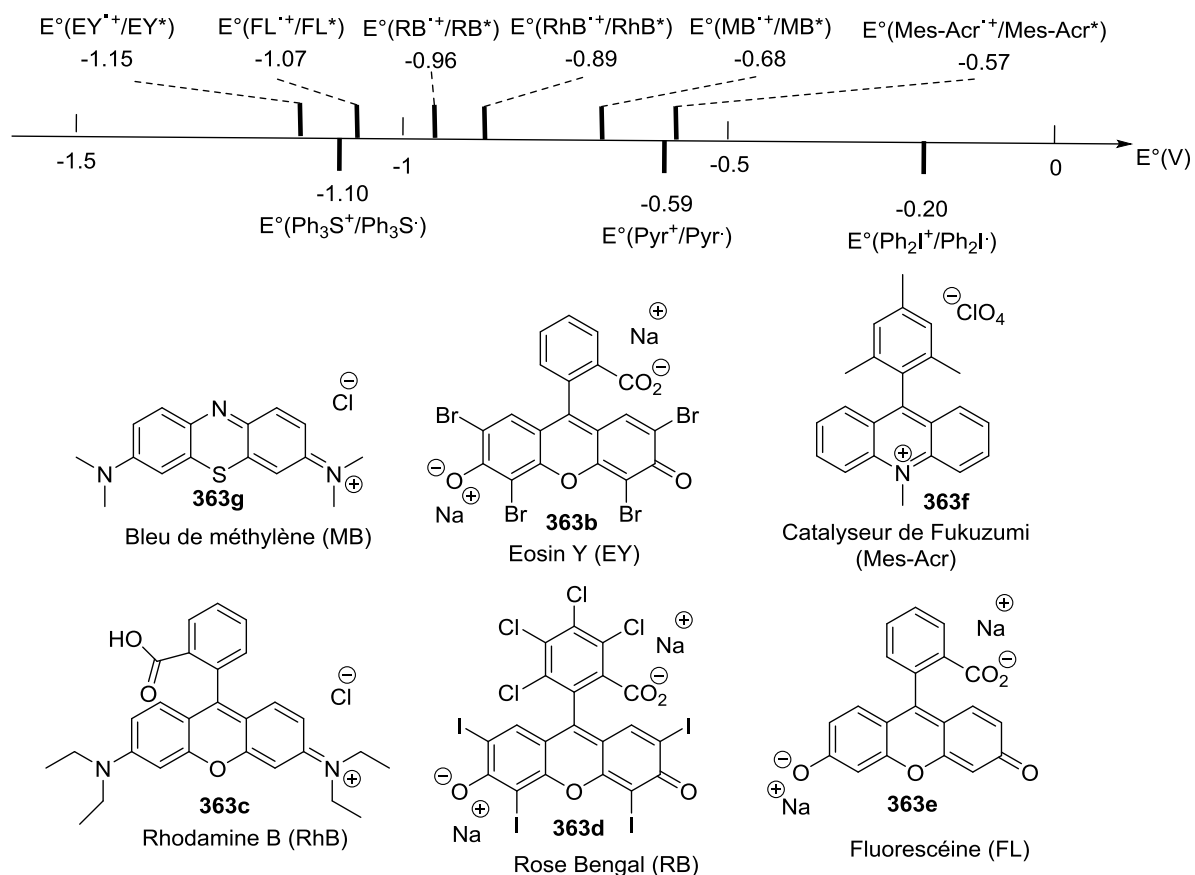
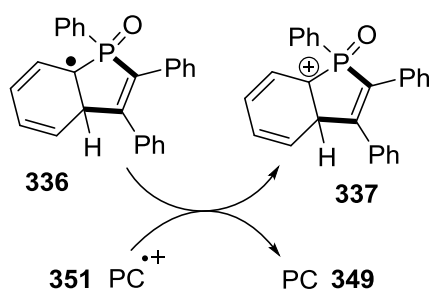


Figure 16. Classement des potentiels d'oxydoréduction des formes excitées d'organophotocatalyseurs ainsi que ceux des oxydants

On voit sur ce schéma que certains oxydants vont pouvoir réagir avec tous les organophotocatalyseurs (les iodoniums (377)), mais que d'autres vont être plus restrictifs (par exemple les sulfoniums (378)).

De la même manière, pour fermer le cycle photocatalytique, il faut que la forme radical-cation de l'organophotocatalyseur (351) soit capable d'oxyder le radical cyclohexadiényle (336).



Equation 22. Oxydation du radical cyclohexadiényle (336) par la forme radical-cation de l'organophotocatalyseur (351).

Pour que cette étape soit faisable, il faut que le potentiel d'oxydoréduction du photocatalyseur sous sa forme radical cation (**351**) soit supérieur à celui du radical cyclohexadiényle (**336**).⁶⁵ Un résumé de ces données est fourni dans le schéma suivant :

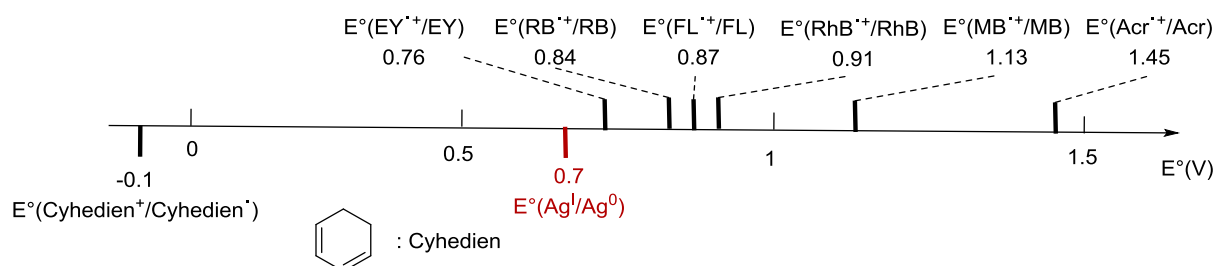


Figure 17. Classement des potentiels rédox de certains organophotocatalyseurs (**349**) par rapport à celui du radical cyclohexadiényle (**336**).

On voit dans cette figure que le radical cation de chacun des organophotocatalyseurs (**351**) est assez oxydant pour arracher un électron au radical cyclohexadiényle (**336**) et est plus oxydant que l'argent (I).

Le choix des organophotocatalyseurs (**363**) et des oxydants (**377-379**) doit être fait pour que les deux transferts monoélectroniques avec le photocatalyseur soient réalisables. De plus, l'oxydant doit être choisi afin que le radical généré puisse abstraire l'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire.

3. Energie de liaison

Pour prévoir le sens thermodynamique des réactions d'abstraction d'hydrogène, il faut que l'énergie de la liaison créée soit supérieure à celle de la liaison rompue. On fera ici en première approximation un raisonnement purement thermodynamique (on se basera uniquement sur des données enthalpiques car la différence entropique doit être faible étant donné qu'il n'y a pas de modification du nombre de molécules entre les différents processus). Les données d'enthalpie de liaison sont données dans le tableau suivant :

⁶⁵ Bahtia, K.; Schuler, R. H. *J. Phys. Chem.* **1974**, 78, 2335–2338

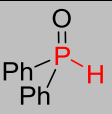
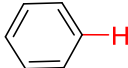
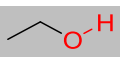
Liaison X-H	Enthalpie de liaison (kcal/mol)
	83
	113
	104

Tableau 3. Enthalpie de liaison de certaines liaisons X-H

La liaison C-H d'un benzène et la liaison O-H de l'éthanol sont des liaisons très fortes. Ainsi, les radicaux phényle (**380a**) et éthoxy (**384a**) sont de très bons abstrauteurs d'hydrogène. A *contrario*, l'hydrogène d'un oxyde de phosphine est relativement labile. Ainsi la génération de radicaux phényle (**380a**) ou éthoxy en présence d'oxyde de phosphine secondaire (**384a**) devrait conduire à la formation d'un radical phosphinoyle (**334**).

En ayant pris connaissance de tout ce qui a été précisé plus haut, nous avons cherché des conditions opératoires nous permettant de synthétiser des oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) en utilisant un oxydant biélectronique qui sera transformé en double oxydant monoélectronique grâce à l'utilisation d'un organophotocatalyseur.

III. Développement d'une synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole par organophotocatalyse

A. Présentation des précurseurs

Les trois réactifs nécessaires pour la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) sont :

- Un oxyde de phosphine secondaire (**332**)
- Un alcyne (**333**)
- Un oxydant organique (**377-379**)

Nous allons présenter rapidement ces trois substrats testés ainsi que les sources de lumière utilisées.

1. Les dérivés phosphorés

i. Les oxydes de phosphine secondaire

Les oxydes de phosphine secondaires (**332**) ont déjà été présentés au chapitre précédent. On précisera juste quelles espèces ont été utilisées dans ce chapitre.

Pour réaliser l'étude de la synthèse d'oxydes de benzo[*b*]phosphole (**313**), une large gamme d'oxydes de phosphine secondaire (**332**), possédant des propriétés électroniques et stériques différentes, a été synthétisée. L'ensemble de ces composés sont présentés en **Figure 18**. Dans cette partie, tous les oxydes de phosphine secondaire que nous avons synthétisés portent au moins un groupement aromatique avec un hydrogène en position *ortho*. La plupart sont des composées symétriques. Nous avons synthétisé deux OPS mixtes possédant à la fois un groupement alkyle et un groupement aryle.

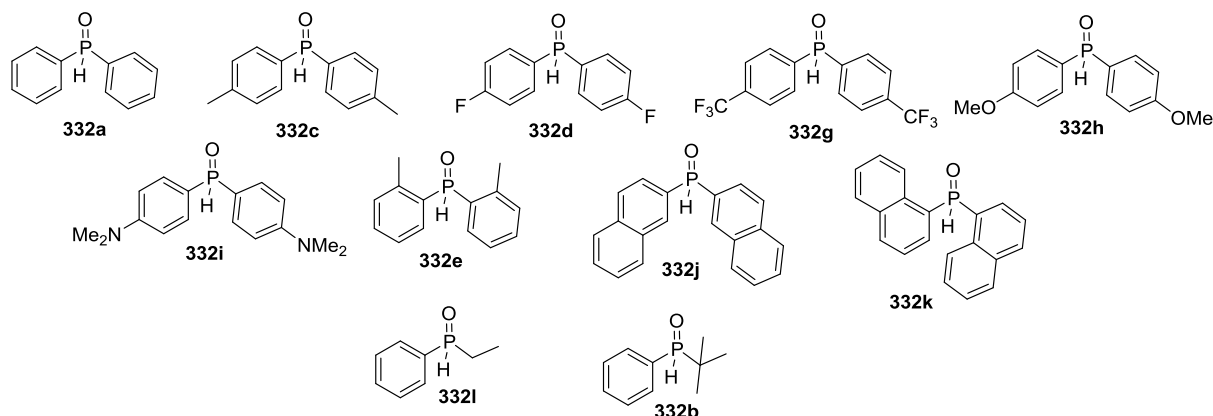


Figure 18. Oxydes de phosphine secondaire synthétisés

ii. Autres composés phosphorés

Au cours de cette étude nous avons aussi testé la réactivité de composés qui ne sont pas des oxydes de phosphine secondaires pour tenter d'élargir le champ d'application de la méthodologie développée. Pour cela, nous avons synthétisé et étudié la réactivité d'un phosphinate (**342a**), d'un sulfure de phosphine secondaire (**343a**) et d'une phosphine borane secondaire (**385a**) dont les réactivités ont été succinctement présentées dans le chapitre précédent.

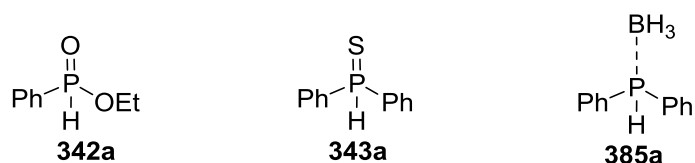


Figure 19. Autres composés phosphorés étudiés

2. Les alcynes

Les alcynes (**333**) sont des composés possédant une liaison triple carbone-carbone.

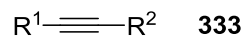


Figure 20. Structure d'un alcyne (**333**)

Pour réaliser l'étude de la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**), une large gamme d'alcynes, possédant des propriétés électroniques et stériques différentes, a été testée. Tous ces alcynes peuvent se classer en cinq catégories :

- les alcynes symétriques
- les alcynes dissymétriques
- les alcynes hétérosubstitués
- les alcynes vrais
- les dialcynes

L'ensemble de ces composés sont présentés en Figure **21**.

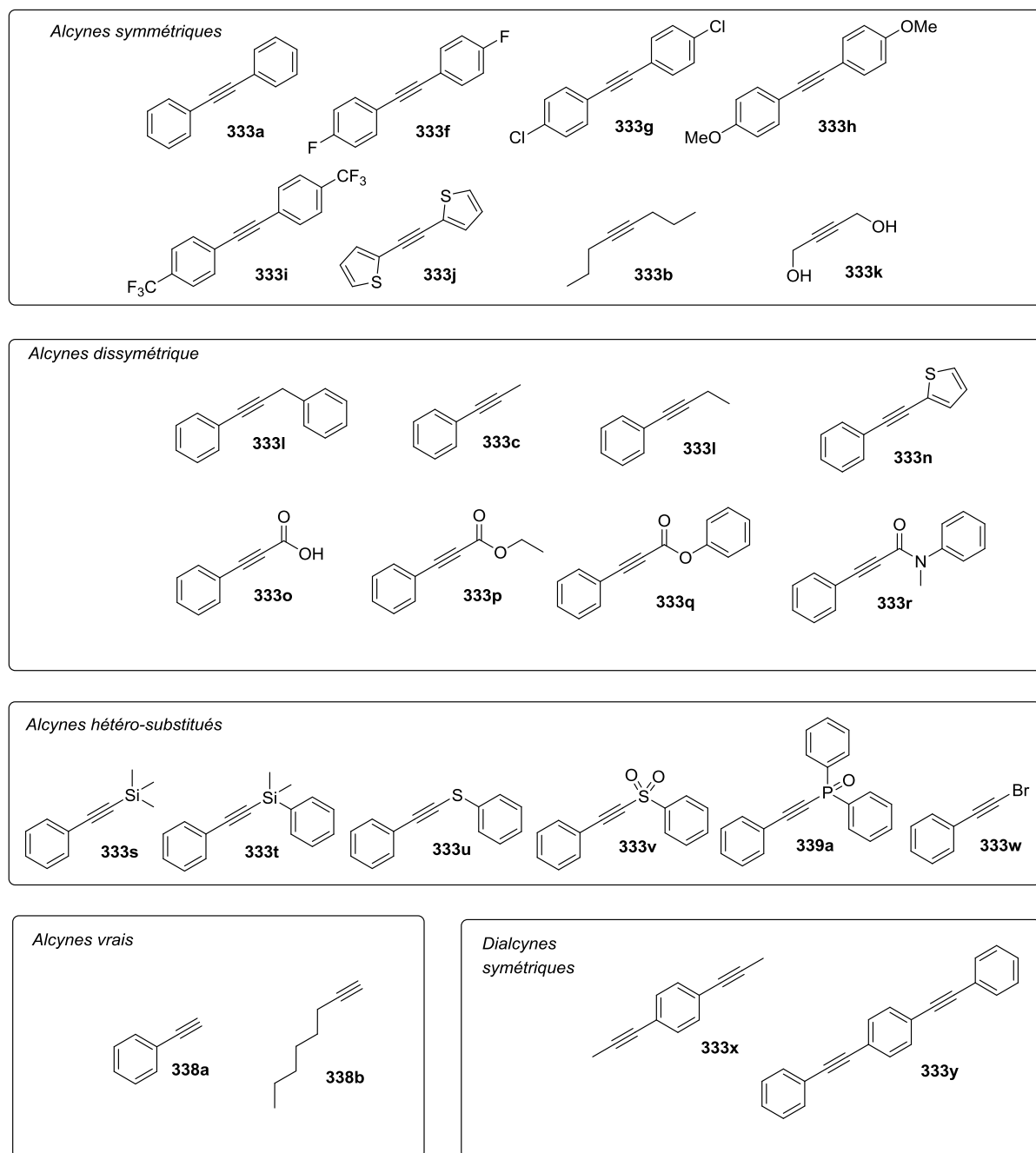


Figure 21. Alcynes (333) testés pour la réaction de formation d'oxyde de benzo[b]phosphole (313)

3. Les oxydants organiques

Pour le développement de cette méthodologie, nous avons testé comme oxydant un iodonium (377a), un sulfonium (378a), et deux pyridiniums (379a-b). Notons que le pyridinium issu de la simple pyridine n'a pas pu être utilisé car nous n'avons pas réussi à faire cristalliser ou précipiter le sel correspondant.

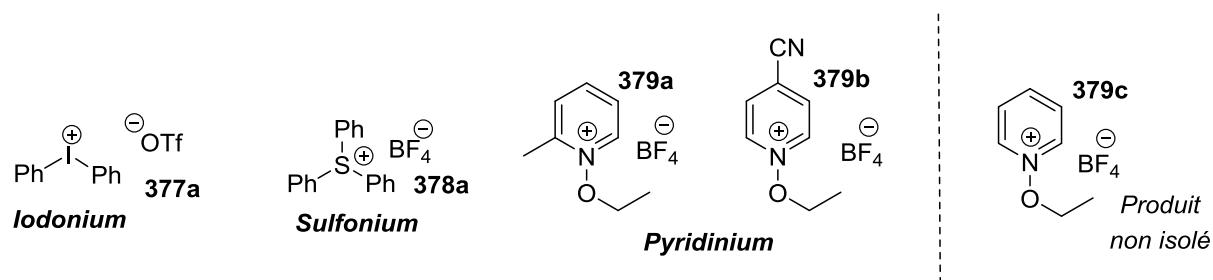
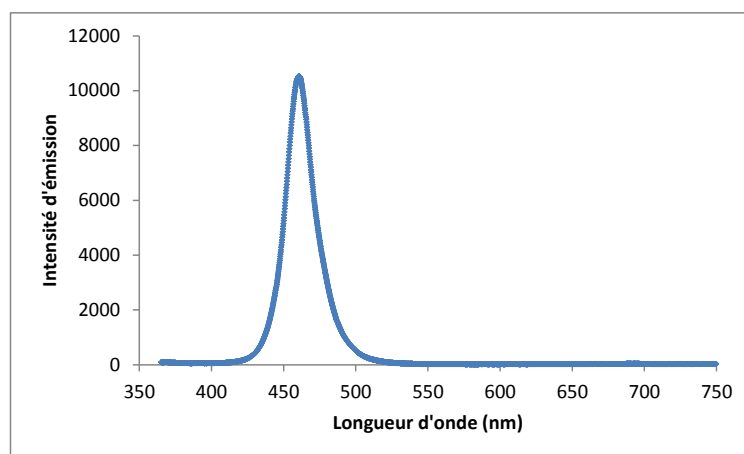


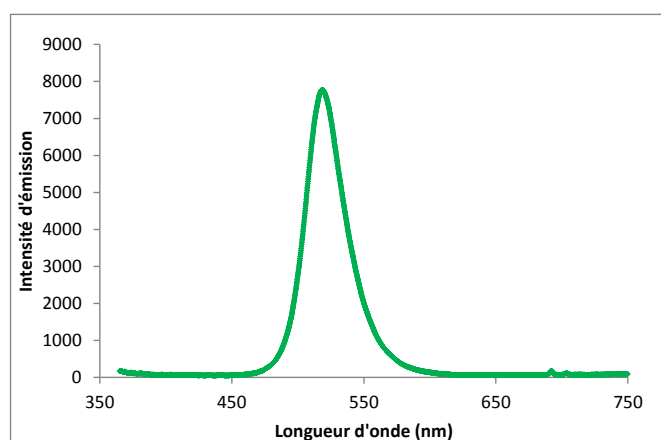
Figure 22. Oxydants testés pour la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (313)

4. Les sources de lumière

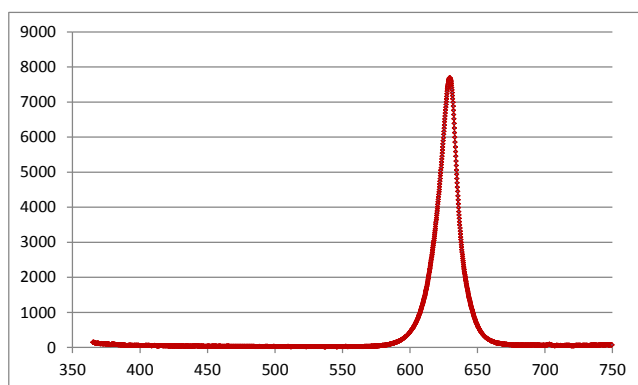
Nous avons utilisé comme source de lumière pour cette étude des LEDs 5W de rouges, vertes bleues et une lampe fluo compacte blanche de 26 W. Voici les spectres d'émission de chacune d'entre elles.



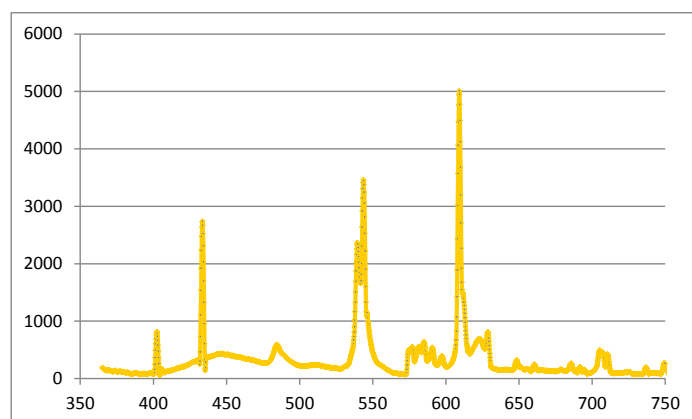
Graphique 1. Spectre d'émission de la LED bleue 5W



Graphique 2. Spectre d'émission de la LED verte 5W



Graphique 3. Spectre d'émission de la LED rouge 5W

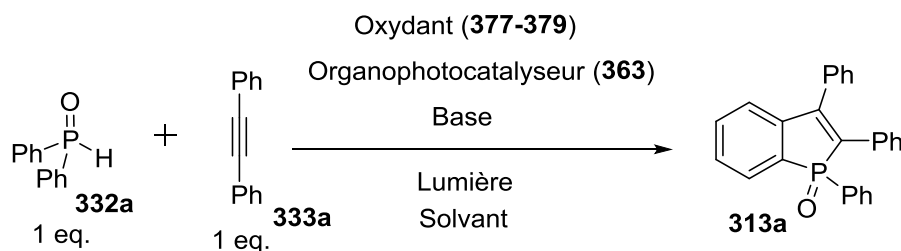


Graphique 4. Spectre d'émission de la lampe fluo compacte blanche 26W

Les spectres des LEDs colorées ont des bandes d'émission assez resserrées (de l'ordre de 30 nm) alors que le spectre de la lampe fluo compacte blanche est composé de différentes bandes fines d'émission à peu près également réparties dans le domaine du visible.

B. Optimisation des conditions expérimentales

Pour tester la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) par organophotocatalyse, nous avons fait réagir l'oxyde de diphénylphosphine (**332a**) avec le diphénylacétylène (**333a**) dans un ratio 1/1 (sur une échelle de 0,2 mmol) en présence de différents organophotocatalyseurs (**363**), oxydants (**377-9**), bases, solvants et source de lumière.



Equation 23. Schéma général de la réaction test

L'oxyde de (1,2,3)-triphénylbenzo[b]phosphole (**313a**) a un déplacement chimique caractéristique ($\delta(^{31}\text{P}) = 39$ ppm). Ainsi pour quantifier l'avancement des réactions, nous avons comparé l'intégration de ce signal avec celui d'un étalon standard en phosphore : l'oxyde de tri-*n*-octyle phosphine ($\delta(^{31}\text{P}) = 48$ ppm). Ces mesures ont été prises 48h après le lancement de la réaction directement dans le mélange réactionnel (solvant non deutéré) sans calibration préalable du spectromètre RMN.

1. Influence du photocatalyseur et des oxydants

Pour tester l'influence du photocatalyseur (**363**) (introduit à 4 mol %) et des oxydants (**377-9**) (introduits à 1,5 équivalent), nous avons choisi comme base l'hydrogénocarbonate de sodium (avec 1,2 équivalents), comme solvant le DMF (avec une concentration en réactifs de 0,2 mol/L) et nous avons adapté la source de lumière au photocatalyseur apportée par une LED 5W.

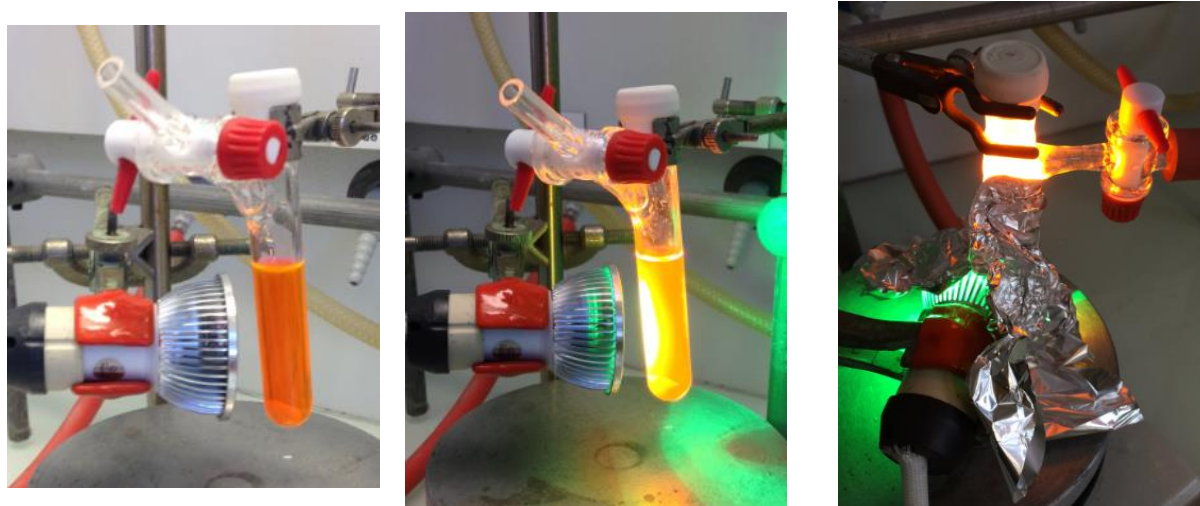
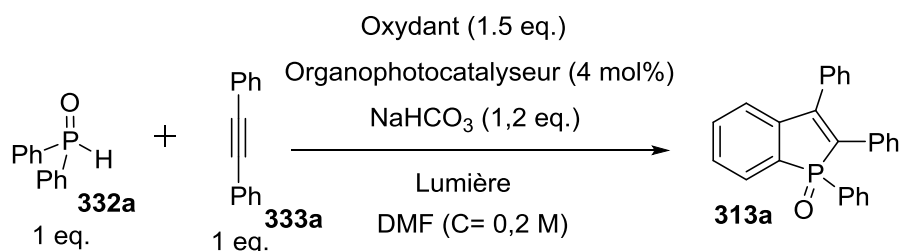


Figure 23. Photos du montage d'une expérience organophotocatalytique de synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**)

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :



Entrée	Organophotocatalyseur	Oxydant	Lumière	Rendement RMN
1	MB (363g)	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻ (377a)	Rouge	14 %
2	EY (363b)	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻ (377a)	Verte	43 %
3	RhB (363c)	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻ (377a)	Verte	52 %
4	RB (363d)	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻ (377a)	Verte	36 %
5	FL (363e)	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻ (377a)	Bleue	31 %
6	Mes-Acr (363f)	Ph ₂ I ⁺ OTf ⁻ (377a)	Bleue	58 %
7	EY (363b)	Ph ₃ S ⁺ BF ₄ ⁻ (378a)	Verte	62 %
8	FL (363e)	Ph ₃ S ⁺ BF ₄ ⁻ (378a)	Bleue	35 %
9	RB (363d)	Ph ₃ S ⁺ BF ₄ ⁻ (378a)	Verte	0 %
10	EY (363b)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Verte	75 %
11	FL (363e)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Bleue	37 %
12	RhB (363c)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Verte	25 %
13	RB (363d)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Verte	34 %
14	EY (363b)	(4-CN)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379b)	Verte	52 %
15	-	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Verte	4 %
16	-	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Bleue	12 %
17	EY (363b)	-	Verte	0 %
18	EY (363b)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Blanche	69 %

19	EY (363b)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	Bleue	28 %
20	EY (363b)	(2-Me)Pyr ⁺ BF ₄ ⁻ (379a)	-	0 % ^[a]

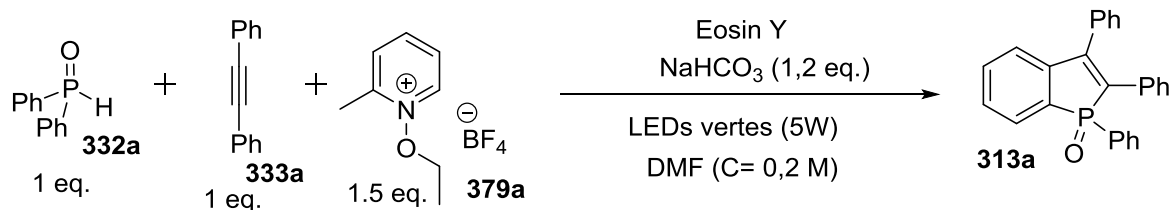
Tableau 4. Optimisation de l'association Oxydant-Organophotocatalyseur pour la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole. [a] La réaction a été réalisée en chauffant à 40°C, pour mimer l'échauffement causé par la présence des LEDs

Comme on le voit dans le tableau, la formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole désiré (**313a**) est observée avec de nombreux couples organophotocatalyseur/oxydant. Dès que la forme excitée du photocatalyseur (**350**) possède un potentiel d'oxydation ($E^\circ(\text{PC}^{\bullet+}/\text{PC}^*)$) inférieur à celui de l'oxydant ($E^\circ(\text{Ox}^+/\text{Ox}^*)$), une conversion est observée (Entrées 1-8, 10-14). Le seul essai, où ces conditions ne sont pas vérifiées (Entrée 9), a abouti à une conversion nulle, ce qui était prévisible théoriquement (si la forme excitée du photocatalyseur n'est pas assez réductrice pour réduire l'oxydant, aucune réaction radicalaire ne peut être engendrée). Les meilleures conditions ont été trouvées avec l'association Eosin Y (**363b**)/(2-méthyle)*N*-éthoxypyridinium (**379a**) (EY/NEP) (75 %-Entrée 10). C'est ce couple qui sera utilisé dans la suite du chapitre.

Par ailleurs, nous avons vérifié l'importance de chacun de ces composants de la réaction. Sans organophotocatalyseur (**363**), nous avons observé une très faible formation de produit qui dépend de la nature de la lampe utilisée pour l'irradiation (Entrée 15-16). Cette réactivité, même faible peut-être expliquée par l'existence d'un complexe à transfert de charge entre l'oxyde de phosphine secondaire et le *N*-éthoxypyridinium (NEP) (**379a**). (Nous détaillerons plus ces observations à la fin du chapitre). La présence d'un photocatalyseur reste, pour ce type de réaction, nécessaire pour obtenir une conversion utilisable en synthèse.

En l'absence d'oxydant, aucune formation de produit n'est observée (Entrée 17). Aucune autre espèce ne prend donc le rôle d'oxydant pour permettre la formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**). Le remplacement d'une LED verte par une lampe fluocompacte blanche d'une puissance de 26W diminue légèrement la conversion de la réaction (Entrée 18), alors que l'utilisation d'une LED bleue, qui émet des radiations dans un domaine de longueurs d'onde où l'Eosin Y n'absorbe que très peu, fait chuter drastiquement la réactivité (Entrée 19). Nous garderons par la suite les LEDs vertes pour ces réactions. En l'absence de toute lumière, aucune trace de produit n'est observée (Entrée 20), et ceci même si l'on chauffe à 40°C pour mimer l'échauffement apporté par la présence d'une LED. La présence de lumière est donc une condition essentielle pour qu'une certaine réactivité soit observée.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la charge catalytique en Eosin Y (**363b**).



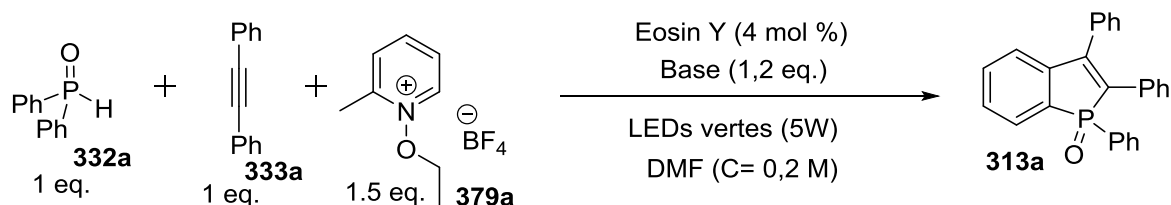
Entrée	Charge catalytique en Eosin Y (363b)	Rendement RMN
1	1 mol %	56 %
2	2 mol %	69 %
3	4 mol %	75 %
4	10 mol%	76 %

Tableau 5. Optimisation de la charge catalytique en Eosin Y (363b) pour la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (313)

Le rendement de la réaction augmente lorsque la charge catalytique en Eosin Y passe de 1 à 4 % mais reste stable au-dessus de 4 %. Nous avons donc décidé d'utiliser, pour la suite des réactions, une charge catalytique de 4 % en Eosin Y. Nous avons ensuite étudié l'influence de la base.

2. Influence de la base

A partir des résultats précédents, nous avons fait varier la nature et la quantité de base. Les résultats sont donnés dans le tableau qui suit.



Entrée	Base	Quantité	Rendement RMN
1	NaHCO ₃	1,2 eq	75 %
2	NaOAc	1,2 eq.	52 %
3	KH ₂ PO ₄	1,2 eq.	57 %
4	-	-	24 %
5	NaHCO ₃	2 eq.	74 %
6	NaHCO ₃	0.2 eq.	43 %

Tableau 6. Optimisation de la nature et de la quantité de base utilisée pour la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313a**)

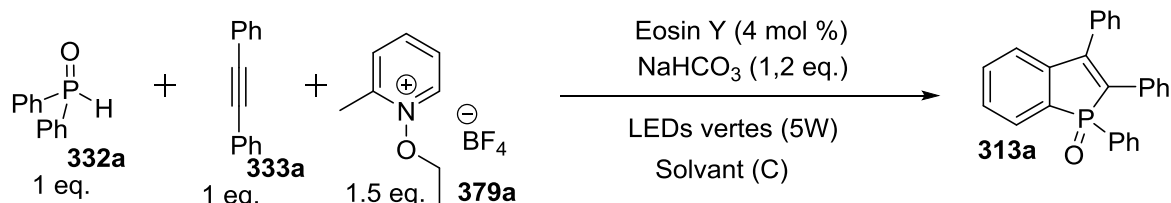
Les résultats obtenus montrent que la présence d'une base est nécessaire pour obtenir une conversion acceptable en produit (Entrée 4). Ceci peut être expliqué par le fait que la forme photoactive de l'Eosin Y (**363b**) est la forme dianionique du dérivé du xanthène.⁶⁶ Comme le processus réactionnel libère un proton en fin de réaction, l'avancement de la réaction a pour effet d'acidifier le milieu, ce qui peut protoner le photocatalyseur et donc nuire aux processus photochimiques. Par rapport aux autres bases testées l'hydrogénocarbonate de sodium est la plus efficace (Entrées 1-3). De plus une quantité stoechiométrique est nécessaire (Entrée 6). La pyridine (**383a**) générée lors de la réduction du pyridinium ne semble pas être suffisamment basique pour assurer à l'organophotocatalyseur d'être sous sa forme dianionique. Un excès de base ne modifie pas la réactivité du mélange (Entrée 5). Pour toutes ces raisons, nous avons donc décidé d'utiliser 1,2 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium pour jouer le rôle de base.

Nous allons maintenant étudier l'effet du solvant sur la réaction.

3. Influence du solvant

A partir des conditions précédentes, nous avons fait varier la nature du solvant de la réaction ainsi que la concentration en réactifs.

⁶⁶ Majek, M.; Filace, F.; Von Wangelin, A. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981–989



Entrée	Solvant	Concentration	Rendement RMN
1	DMF	0,2 mol/L	75 %
2	DMSO	0,2 mol/L	70 %
3	Acetonitrile	0,2 mol/L	49 %
4	DCM	0,2 mol/L	46 %
5	MeOH	0,2 mol/L	53 %
6	DMF	0,1 mol/L-	76 %
7	DMF	0,5 mol/L	68 %
8	DMF	1 mol/L	58 %

Tableau 7. Optimisation de la nature et de la quantité de solvant utilisée pour la synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole

La nature du solvant a un impact sur l'efficacité du processus photochimique. L'Eosin Y (**363b**), actif sous sa forme dianionique, ainsi que la base NaHCO₃ requièrent un solvant polaire pour être soluble. Dans un solvant comme le DCM, le mélange est trouble et, de ce fait, l'interaction entre la lumière et le mélange réactionnel s'en trouve affectée (Entrée 4). L'Eosin Y est classiquement utilisée dans des solvants polaires comme le DMF, le DMSO ou le MeOH.⁶⁷ Dans nos conditions, le DMF s'est avéré être le meilleur solvant.

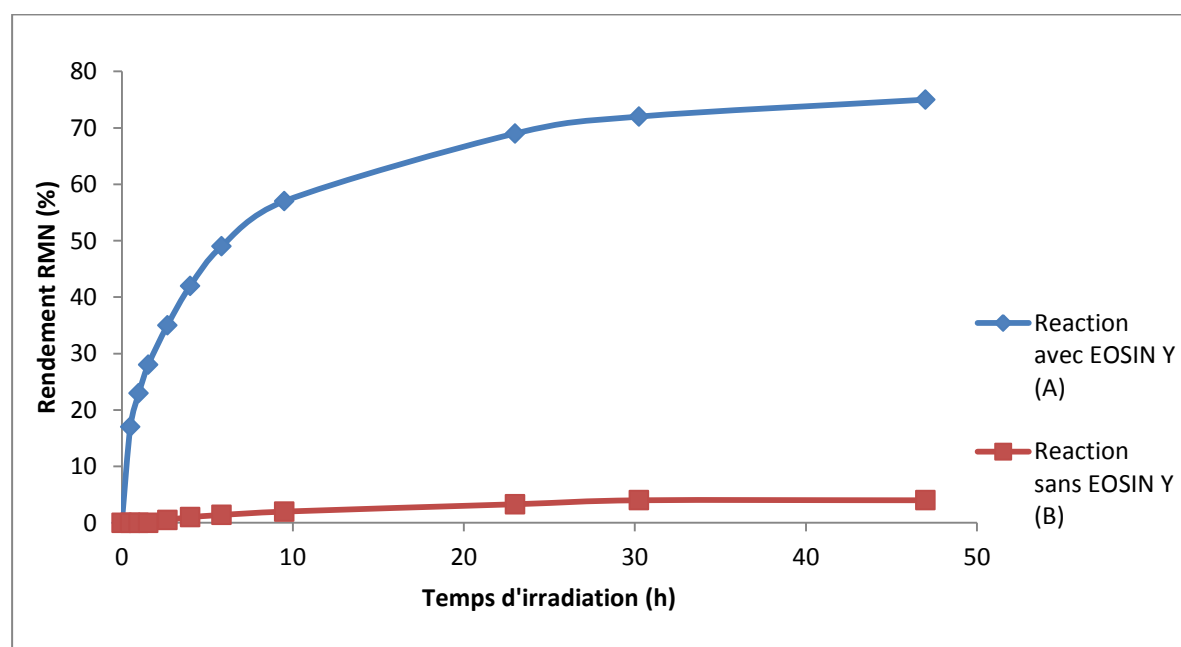
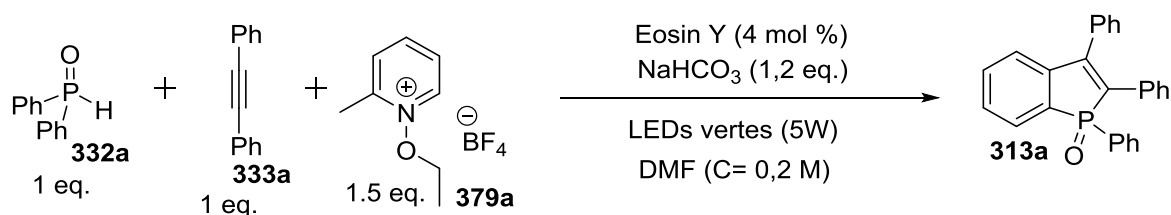
La concentration en réactif a aussi un impact sur la réaction. Avec une concentration trop élevée, des sous-produits apparaissent ce qui impacte la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole (Entrée 8). Pour limiter leur formation il faut travailler avec une concentration maximale de 0,2 mol/L. En dessous, la dilution n'a plus d'effet notable sur la conversion de la réaction (Entrée 6). Pour utiliser le moins de solvant possible, nous travaillerons donc à une concentration de 0,2 mol/L.

⁶⁷ (a) Hari, D ; Schroll, P.; König B. *J. Am. Chem.Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961; (b) Majek, M.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5507–5509.

Nous allons maintenant déterminer le temps de réaction minimal nécessaire pour obtenir une bonne conversion en produit.

4. Suivi cinétique de la réaction

Pour choisir le temps de réaction, nous avons réalisé un suivi cinétique *in situ* par RMN du ^{31}P en utilisant toujours le même étalon standard. Les résultats sont présentés après.

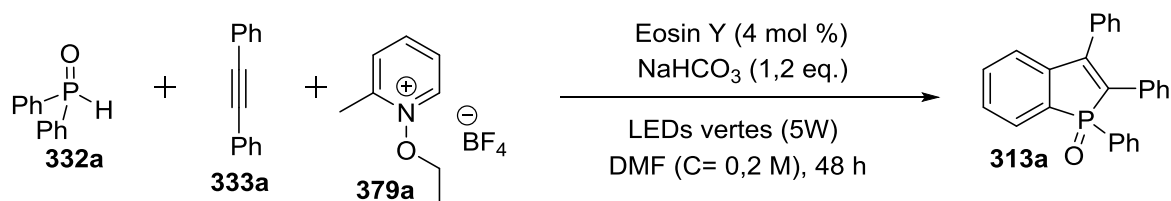


Graphique 5. Suivi cinétique de la réaction organophotocatalytique de formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole **313a**

Ce suivi cinétique montre que la réaction atteint un plateau en termes de rendement à partir de 30 heures de réaction. Pour s'assurer que la réaction soit finie quel que soit les substrats (en particulier avec les alcynes électrodéficients en électrons), nous avons décidé de fixer à 48h le temps de réaction pour la suite de notre étude.

5. Proportion des réactifs

Pour finir, nous avons cherché à optimiser le rendement de cette réaction en modifiant les proportions stoechiométriques des différents réactifs.



Entrée	OPS (332a)	Alcyne (333a)	NEP (379a)	Rendement RMN
1	1 éq	1 éq	1,5 éq	75 %
2	1 éq	2 éq	1,5 éq	81 %
3	2 éq	1 éq	1,5 éq	86 %
4	4 éq	1 éq	1,5 éq	87 %
5	2 éq	1 éq	2 éq	95 %
6	2 éq	1 éq	3 éq	94 %

Tableau 7. Optimisation des proportions en réactifs pour la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole

L'utilisation d'un excès d'oxyde de phosphine secondaire (**332a**) a un effet plus important sur le rendement de la réaction que celle d'un excès de l'alcyne (**333a**) (Entrées 2-3). Une utilisation de 2 équivalents d'oxyde de phosphine par rapport à l'alcyne permet de passer de 75 à 86 % de rendement.

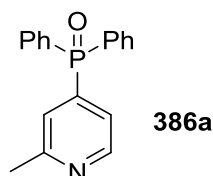
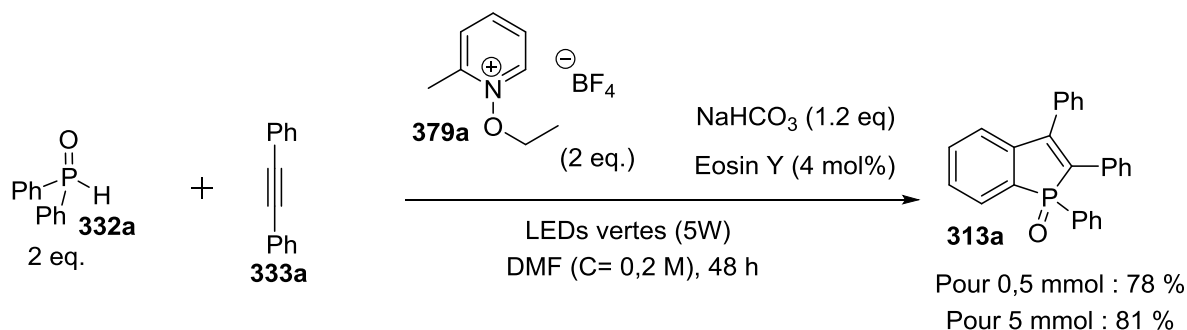


Figure 24. Sous-produit de la réaction

Un des sous-produits de la réaction est la pyridine phosphorylée (**386a**). Ce sous-produit est issu de la réaction entre le radical phosphinoyle (**334**) et le NEP (**379a**). Mettre un excès d'OPS permet d'éviter que la formation de la pyridine phosphorylée comme sous-produit n'entrave pas la conversion en oxyde de benzo[b]phosphole. Accroître la proportion d'oxyde de phosphine secondaire n'améliore pas le rendement de la réaction (Entrée 4). Par la suite nous utiliserons 2 équivalents d'OPS pour un équivalent d'alcyne. Par ailleurs, la proportion en sels de pyridinium (**379a**) a aussi une

importance sur le rendement de la réaction (Entrée 5-6). La quantité optimale est de 2 équivalents de pyridinium pour un équivalent d'alcyne.

Avec ces conditions optimisées, nous avons réalisé la réaction sur plus grosse échelle.



Equation 24. Réaction de formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313a**) par organophotocatalyse sur différentes échelles de quantité de matière

Avec ces conditions optimisées, nous avons pu isoler l'oxyde de benzo[b]phosphole correspondant (**313a**) avec un rendement de 78 % sur 0,5 mmol et de 81 % sur 5 mmol.

Ensuite pour étudier les limites de cette méthodologie, nous avons fait varier les alcynes et les composés phosphorés pour synthétiser une large gamme de dérivés du benzo[b]phosphole. Toutes ces réactions ont été réalisées à partir des conditions optimales déterminées précédemment et sur une échelle de 0,5 mmol.

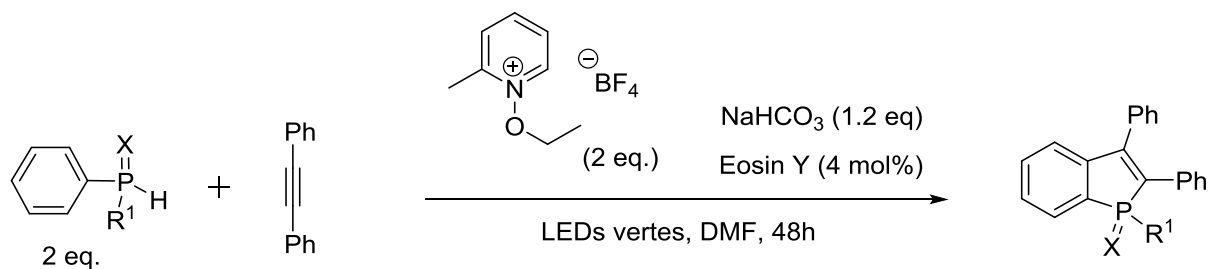
C. Extension de la méthodologie

1. Influence des dérivés phosphorés

Pour étudier l'étendue de cette méthodologie utilisant l'organophotocatalyse, nous avons mis en réaction différents composés phosphorés portant une large variété de groupes fonctionnels avec le diphenylacétylène (**333a**).

i. Réactivité des dérivés phosphorés sans substitution sur les cycles aromatiques

Nous avons d'abord mis en réaction des dérivés phosphorés qui étaient liés à des aromatiques non substitués. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Dérivé phosphoré	Produit	Rendement
1	 332l	 313al	66 %
2	 332b	 313ab	72 %
3	 342a	 344a	45 %
4	 343a	 345a	74 %
5	 385a	 388a	0 %
6	 387a	 389a	0 %

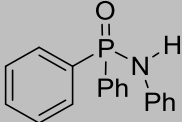
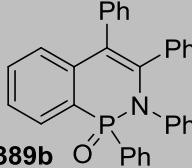
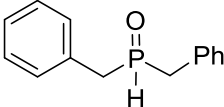
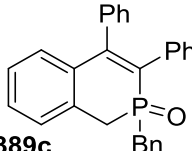
7	 387b	 389b	0 %
8	 332m	 389c	0 %

Tableau 8. Réactivité des dérivés phosphorés ne présentant pas de substitution sur l'aromatique

A partir des oxydes de phosphine dissymétrique portant un groupement phényle et un groupement alkyle, l'oxyde de benzo[b]phosphole correspondant (**313**) est obtenu avec un bon rendement (Entrées 1-2). Avec le phosphinate (**342a**), le rendement est plus modéré, ce qui était déjà observé avec des méthodologies utilisant l'argent comme oxydant (Entrée 3).²⁵ Avec le sulfure de phosphine (**343a**), on isole avec un très bon rendement le sulfure de benzo[b]phosphole (**345a**) (Entrée 4). Ce résultat présente une grande différence avec la méthodologie développée par le groupe de Miura.²⁵ En effet, le sulfure de phosphine secondaire n'était pas compatible avec une quantité stoechiométrique d'argent, certainement à cause d'une interaction entre l'argent et le soufre. Pour obtenir un rendement modéré (50 %), ils étaient obligés d'utiliser des sels de Mn^{III}. Notre méthodologie, qui n'utilise aucun métal de transition, a donc, de ce point de vue, un grand avantage.

Par ailleurs, cette méthodologie n'est pas compatible avec les phosphine-boranes (**385**) (Entrée 5). Lorsque la diphenylphosphine borane (**385a**) est utilisée comme réactif de départ, aucun benzo[b]phosphole (boré (**388a**) ou non (**315**)) n'est formé. On observe, par contre dans ces conditions, la déboration de la phosphine borane secondaire, l'oxydation de la phosphine libre et la formation du cycle hétéroaromatique à partir de l'oxyde de phosphine secondaire.

Parallèlement, nous avons voulu savoir si cette méthodologie permettait d'abstraire l'hydrogène d'une liaison O-H ou N-H adjacente d'un atome de phosphore. Ces composés ont déjà été utilisés pour réaliser des cyclisations avec des alcynes, similairement à la formation d'oxyde de benzo[b]phospholes, conduisant à des cycles à 6 dans lesquels une liaison P-O ou une liaison P-N est comprise.⁶⁸

⁶⁸ (a) Park, Y. ; Jeon, I. ; Shin, S. ; Min, J. ; Lee, P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10209–10220. (b) Park, S.; Seo, B.; Shin, S.; Son, J.; Lee, P.; *Chem. Commun.*, 2013,**49**, 8671-8673

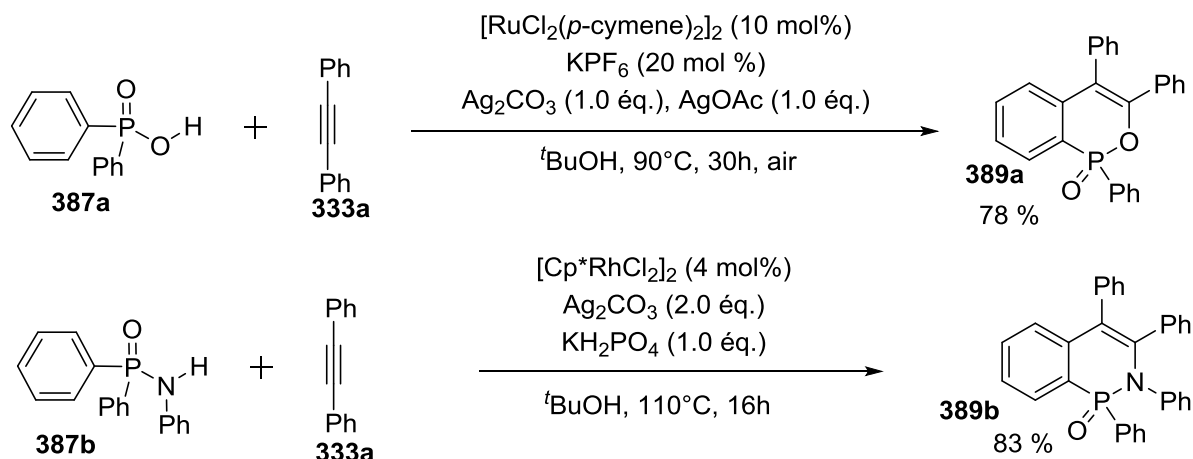


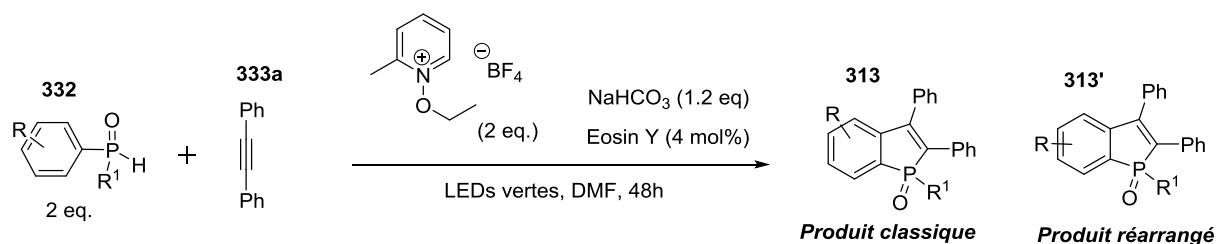
Schéma 36. Annélation métallocatalysée à partir d'acide phosphinique (**387a**) ou de phosphinamide (**387b**)

Dans nos conditions, nous ne retrouvons que les substrats de départ après 48h d'irradiation (Entrée 6 et 7). L'abstraction de l'hydrogène d'un acide phosphinique et d'une phosphinamide ne se fait pas aussi facilement que pour un oxyde de phosphine secondaire. Ces conditions radicalaires ne permettent pas dans ce cas de remplacer l'utilisation d'un métal.

Dans le cas d'oxyde de phosphine symétrique portant des groupements benzyles à la place des groupements phényles (**332m**), aucune cyclisation n'est observée sur les cycles aromatiques des benzyles (Entrée 7). Le seul produit observé est le sous-produit classique : la pyridine phosphorylée en position -4 (**386m**). Ainsi les conditions développées pour la formation de l'hétérocycle à 5 chaînons, ne permettent pas d'accéder à un hétérocycle à 6 chaînons.

ii. Réactivité des oxydes de phosphine possédant une substitution sur les cycles aromatiques

Pour étendre le champ d'application de cette méthodologie, nous avons fait réagir différents oxydes de phosphine secondaire substituée avec le diphénylacétylène. De la même façon que pour les cyclisations faites par les sels d'argent (I),²⁵ la réaction peut conduire à deux régioisomères : le produit classique (**313**) et le produit réarrangé (**313'**) (**Schéma 16**). Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.



Entrée	OPS (332)	Produit classique (313)	Produit réarrangé (313')	Rdt global et ratio
1				68 % (1:1)
2				58 % (1:1)
3				73 % (2.5:1)
4			 <i>Non observé</i>	69 %
5			 <i>Non observé</i>	48 %

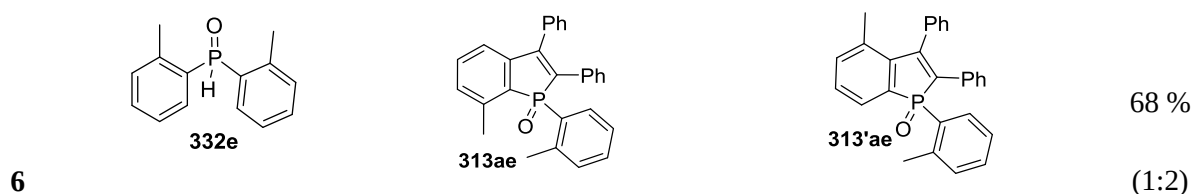


Tableau 9. Réactivité des oxydes de phosphine possédant une substitution sur le cycle aromatique

Ces résultats montrent qu'une assez large variété de substitution est tolérée sur les cycles aromatiques portés par le phosphore, allant de groupements électro-attracteurs (-F, -CF₃) à électro-donneurs (-OMe, -NMe₂) à des positions différentes (*ortho* et *para*). Les rendements globaux isolés sont de modérés à bons (48-73%). Notons que, comme la sonde de fluorescence **321** développée par le Prof. Yamaguchi, l'oxyde de benzo[b]phosphole **313ai**, pour lequel le groupement -NMe₂ est conjugué avec l'oxyde de phosphine, possède lui aussi des propriétés de fluorescence qui varie avec le solvant.

Par ailleurs, la régiosélectivité observée entre le produit classique et le produit réarrangé est très dépendante de la nature de la substitution. Pour les groupements méthyle et méthoxy en position *para*, on observe une distribution 1:1 entre les 2 régioisomères. Par contre pour un groupement plus électro-attracteur comme le groupement fluoro, le régioisomère classique (**313ad**) est majoritaire (2,5:1). Ces résultats sont semblables à ceux observés avec une oxydation aux sels d'argent(I) (**Schéma 15**).²⁵ Lorsque l'on utilise un groupement encore plus électro-attracteur comme le groupement trifluorométhyle, seul le régioisomère classique (**313ag**) est observé. Parallèlement, lorsque l'on utilise un groupement diméthylamino, seul le régioisomère classique (**313ai**) est observé. Ainsi les groupements très électro-attracteurs et très électro-donneurs ne forment que le produit classique.

En se basant sur le mécanisme de réarrangement proposé par les groupes de Duan et Miura, qui semble le plus probable, on observe une influence des substituants en position *para* sur la stabilisation des intermédiaires réactionnels.

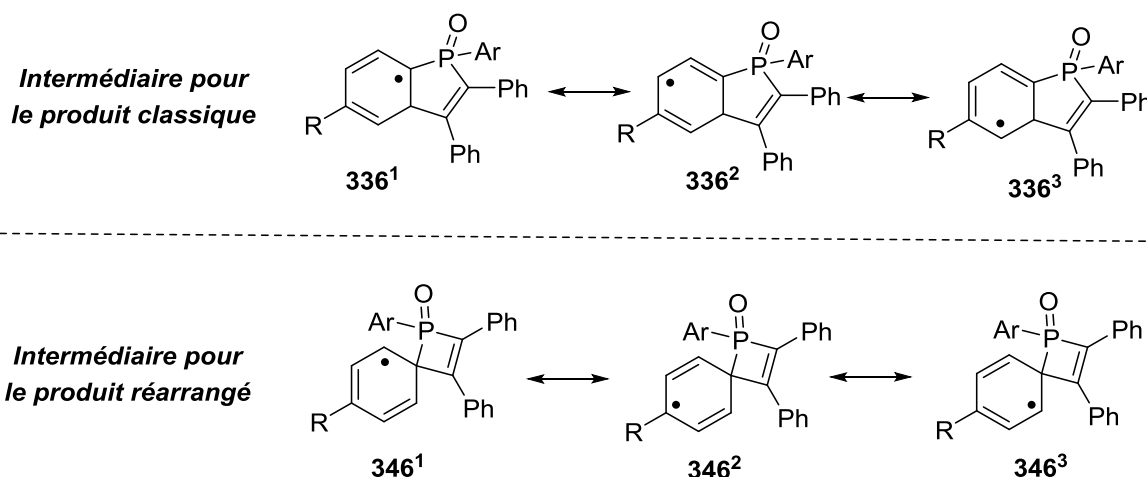


Schéma 37. Stabilisation d'un des intermédiaires radicalaires de la réaction de formation d'oxyde de benzo[b]phosphole

Sur ce schéma, nous observons que le premier intermédiaire après la discrimination entre la voie de cyclisation classique (**336**) et la voie conduisant à un produit réarrangé (**346**) ne localise pas le radical sur les mêmes positions du cycle aromatique. En effet, pour le produit réarrangé, l'une des formes mésomères de l'intermédiaire (**346²**) place le radical au pied du substituant en *-para* du phosphore alors que pour le produit classique, aucune forme mésomère ne place le radical au pied de ce substituant en *-para*. Ainsi, nous pouvons interpréter l'absence de produit réarrangé pour des substitutions – CF₃ et –NMe₂ en *-para* par une trop forte déstabilisation de la forme mésomère pour laquelle le radical est placé au pied de ce substituant. Ainsi un contrôle de type cinétique, classique pour des réactions radicalaires, induit une certaine régiosélectivité qui dépend du substituant.

En ce qui concerne la réaction pour laquelle, le réactif de départ est un oxyde de phosphine possédant un groupement méthyle en position *-ortho*, on observe une régiosélectivité favorable au produit réarrangé (**313'ae**). Pour interpréter ce résultat, nous allons détailler le mécanisme réactionnel.

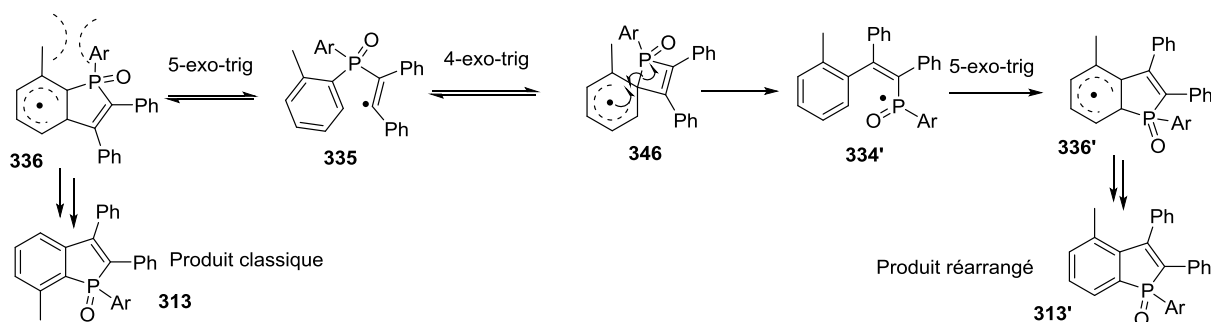
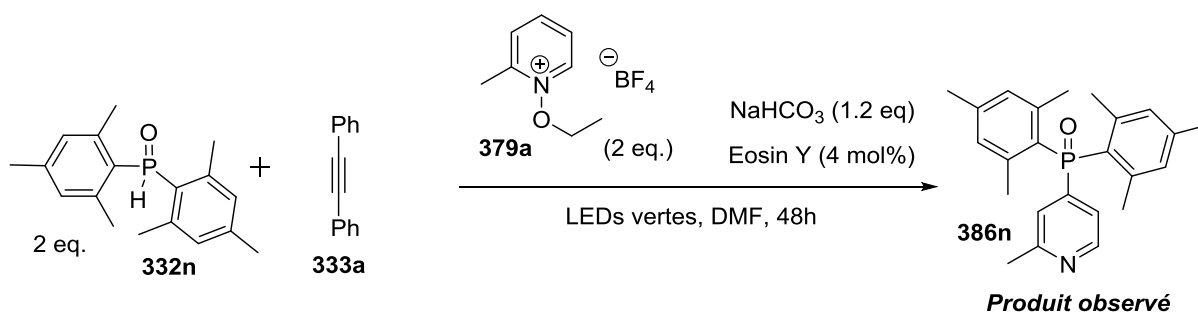


Schéma 38. Mécanisme pour la formation des oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) à partir d'un oxyde de phosphine possédant un groupe méthyle en *-ortho*

On observe sur le schéma précédent que le premier intermédiaire cyclique conduisant au produit classique (**336**) subit une déstabilisation due à une trop grande proximité entre le groupement oxyde de phosphine et le groupement méthyle. Ainsi, on peut supposer que l'addition du radical vinylique sur le cycle aromatique porté par le phosphore devienne réversible tout comme celle conduisant à l'intermédiaire spirannique (**346**). Cependant, seul cet intermédiaire peut subir une réouverture de cycle, permettant d'éloigner le groupement oxyde de phosphine du groupement méthyle. Le radical phosphoré ainsi formé (**334'**) peut alors cycliser suivant une 5-exo-trig et former un intermédiaire (**336'**) qui ne subit plus de contrainte stérique. Ainsi un contrôle thermodynamique du processus permet d'expliquer la régiosélectivité en faveur du produit réarrangé (**313'**).

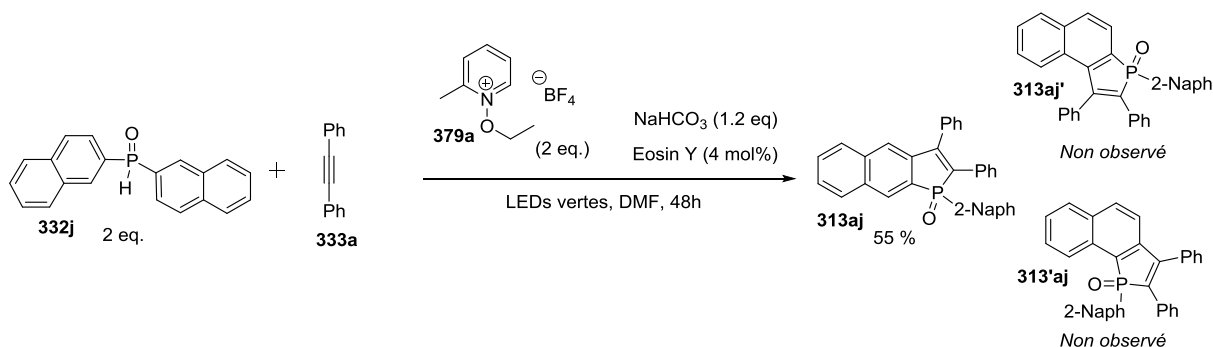
Pour confirmer que le réarrangement observé pour l'oxyde de phosphine portant un groupement méthyle ortho ne venait pas d'une migration d'un groupement méthyle, nous avons réalisé la réaction à partir d'un oxyde de phosphine (**332**) portant des groupements mésityles (**332n**).



Equation 25. Réactivité de l'oxyde de dimésitylphosphine (**332n**)

Dans ce cas, aucune cyclisation n'est observée. Seul le sous-produit classique d'addition de l'oxyde de phosphine en position -4 de la pyridine (**386n**) est observé.

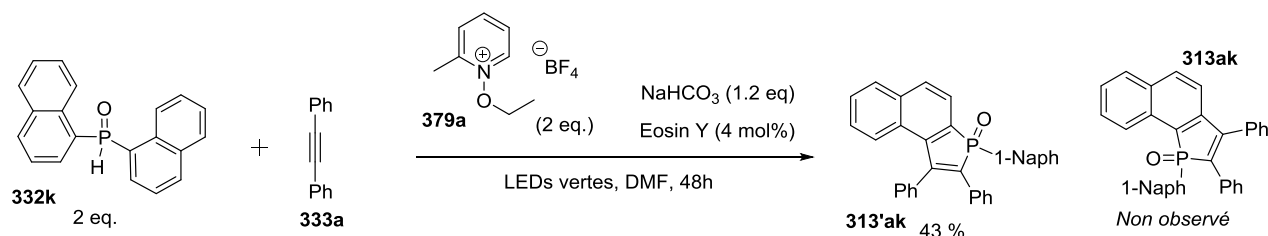
Pour approfondir l'étude de ce réarrangement, nous avons testé des oxydes de phosphine qui portaient des bicycles accolés. Pour cela, nous avons tout d'abord fait réagir l'oxyde de phosphine portant des groupements 2-naphtyles (**332j**) avec le diphenylacétylène (**333a**).



Equation 26. Réaction d'annélation organophotocatalysée à partir d'un oxyde de phosphine portant des groupements 2-naphtyles (**332j**)

Avec l'oxyde de phosphine **332j**, la réaction possède une excellente régiosélectivité. Seul le produit **313aj** issu d'une cyclisation en position β' sur le bicyclic du naphthalène est formé. Aucune cyclisation sur la position α du naphthalène, ni réarrangement qui ferait migrer le substituant phosphoré en position α n'est observée. Notons que le produit **313aj** observé peut être issu d'une simple cyclisation en β' ou bien d'un réarrangement faisant migrer le substituant phosphoré en β' . Notons par ailleurs que les oxydes de benzo[b]phosphole possédant un tricycle accolé possède des propriétés photophysique intéressantes,⁶⁹ et que la synthèse présentée ici est plus rapide et économique que celle proposée dans la littérature.

Nous avons ensuite fait réagir l'oxyde de phosphine secondaire portant des groupements 1-naphtyle (**332k**) avec du diphénylacétylène (**333a**).



Equation 27. Réaction d'annélation organophotocatalysée à partir d'un oxyde de phosphine portant des groupements 1-naphtyles (**332k**)

Avec l'oxyde de phosphine **332k**, la réaction possède encore une fois une excellente régiosélectivité. Cependant, le produit observé n'est, cette fois-ci, pas issu d'une cyclisation classique mais est issu du réarrangement détaillé plus haut (**Schéma 38**) vu que sur ce produit formé (**313'ak**) le phosphore est placé en position 2-. Aucun oxyde de benzo[b]phosphole issu d'une cyclisation classique (**313ak**) n'est observé. On peut imaginer que le groupement 1-naphtyle induit des contraintes stériques trop importantes et que le processus est plus favorable lorsque le groupement phosphoré peut s'éloigner du second cycle de l'aromatique.

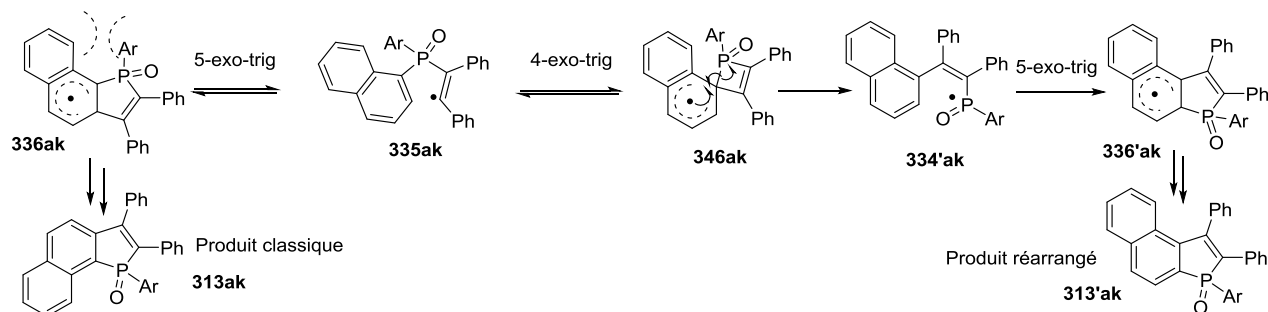


Schéma 39. Mécanisme pour la formation des oxydes de benzo[b]phosphole à partir d'un oxyde de phosphine possédant un groupe 1-naphtyle (**332k**)

⁶⁹ Matano, Y.; Motegi, Y.; Kawatsu, S.; Kimura, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5944.

En présence d'une substitution sur le cycle aromatique, nous observons, comme avec la méthodologie utilisant une oxydation à l'argent (I),²⁵ la présence d'un réarrangement dont la proportion dépend de la nature et de la position de la substitution pour des raisons qui peuvent être stériques comme électroniques.

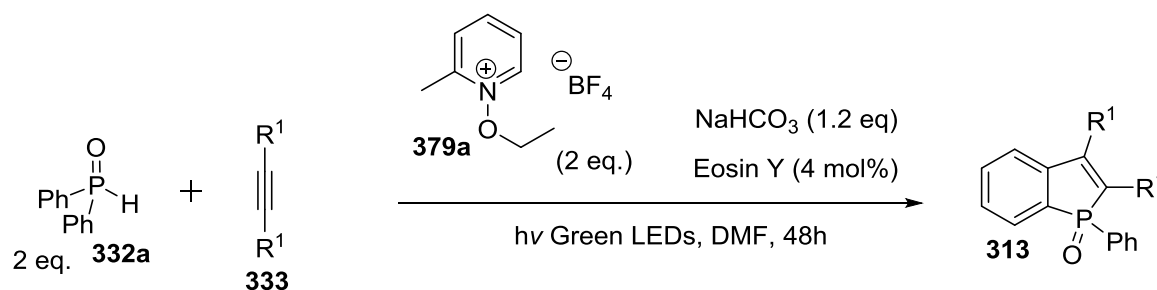
Après avoir étudié l'évolution de la réactivité en fonction de l'oxyde de phosphine (**332**), nous allons maintenant étudier les limites de cette réaction en faisant varier les alcynes utilisés pour la synthèse.

2. Influence des alcynes

Pour commencer, nous allons nous intéresser aux alcynes symétriques.

i. Réactivité des alcynes symétriques

Pour étudier l'étendue de cette méthodologie utilisant l'organophotocatalyse, nous avons mis en réaction différents alcynes symétriques avec l'oxyde de diphenylphosphine (**332a**). Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Alcyne (333)	Produit (313)	Rendement
1	 333h	 313h	88 %

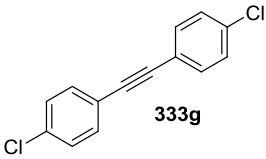
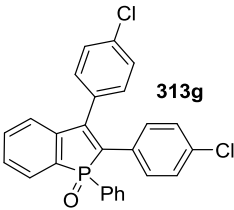
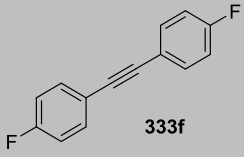
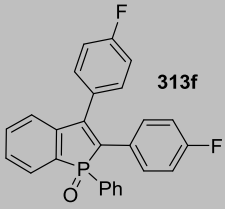
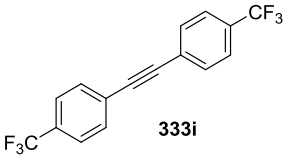
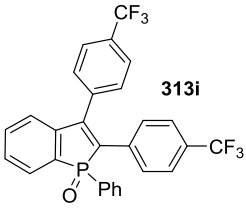
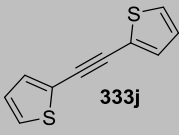
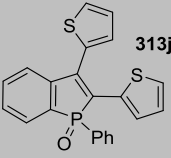
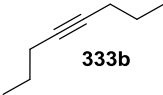
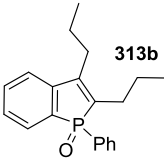
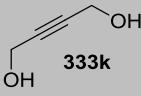
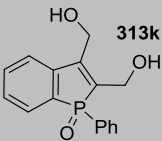
2	 333g	 313g	73 %
3	 333f	 313f	77 %
4	 333i	 313i	64 %
5	 333j	 313j	Traces
6	 333b	 313b	78 %
7	 333k	 313k	53 %

Tableau 10. Réactivité des alcynes symétriques

Les résultats précédents montrent que cette méthodologie peut être appliquée à de nombreux alcynes symétriques. Les rendements isolés sont bons pour des alcynes possédant des groupements aromatiques substitués aussi bien par des groupements donneurs (Entrée 1) que par des groupements accepteurs (Entrée 3-4). On note toutefois que dans le cas de groupements donneurs, le rendement est meilleur que dans le cas de groupement accepteur. Etant donné que le radical phosphinoyle est un radical électrophile, cela paraît logique qu'il réagisse plus efficacement avec des espèces riches en électrons. Des clichés issus de la diffraction aux rayons X de deux cristaux obtenus à partir des

produits précédents ont permis de confirmer la structure interprétée par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse.

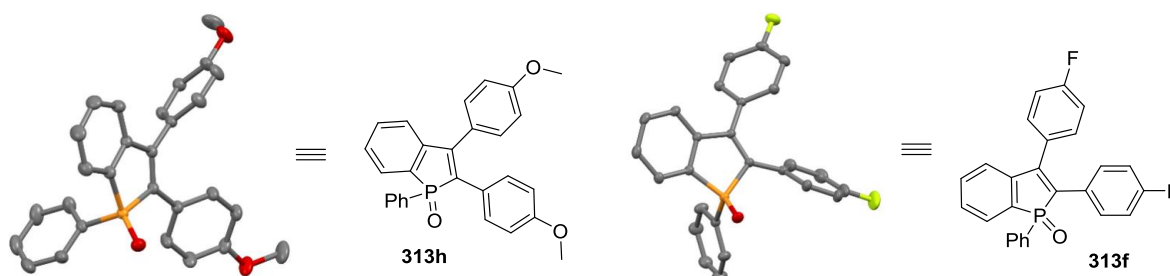


Figure 25. Structure des oxydes de benzo[b]phospholes **313h** et **313f** résolus par diffraction aux rayons X

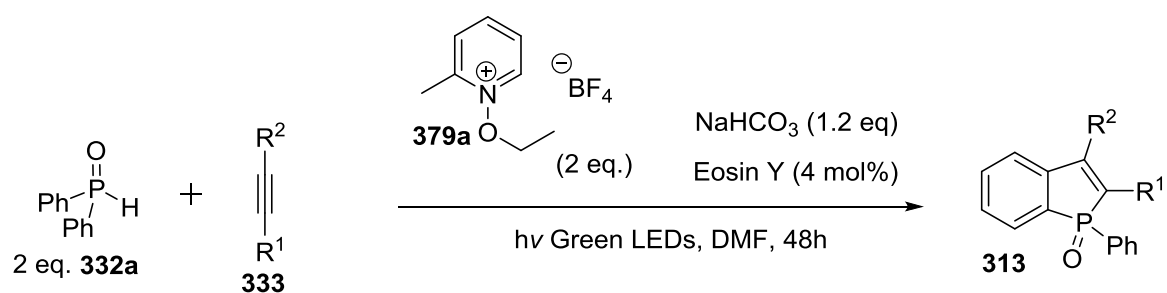
Avec l'alcyne substitué par des thiophènes (**333j**), seules des traces de produit (**313j**) sont observées (Entrée 5). Le thiophène étant une entité très utilisée dans les matériaux organiques possédant des propriétés optiques, il aurait été intéressant d'accéder *via* cette méthodologie à des oxydes de benzo[b]phosphole possédant une structure de type **313j**. Nous interprétons cette faible réactivité par le fait que l'alcyne substitué par deux thiophènes (**333j**) est lui aussi coloré et donc est susceptible d'interagir avec la lumière visible. L'éclairage par une LED pourrait ainsi dégrader cet alcyne, avant qu'il n'ait le temps de réagir avec un radical phosphinoylé.

Avec des alcynes substitués par des groupements alkyles, la réactivité reste correcte voir bonne. (Entrée 6-7). Même un groupement fonctionnel de type alcool non protégé est toléré par cette méthodologie. Le rendement modéré de ce dernier n'est pas dû à une plus faible réactivité mais à une purification sur gel de silice délicate, le produit étant très polaire.

Nous allons maintenant nous intéresser aux alcynes dissymétriques.

ii. Réactivité des alcynes dissymétriques

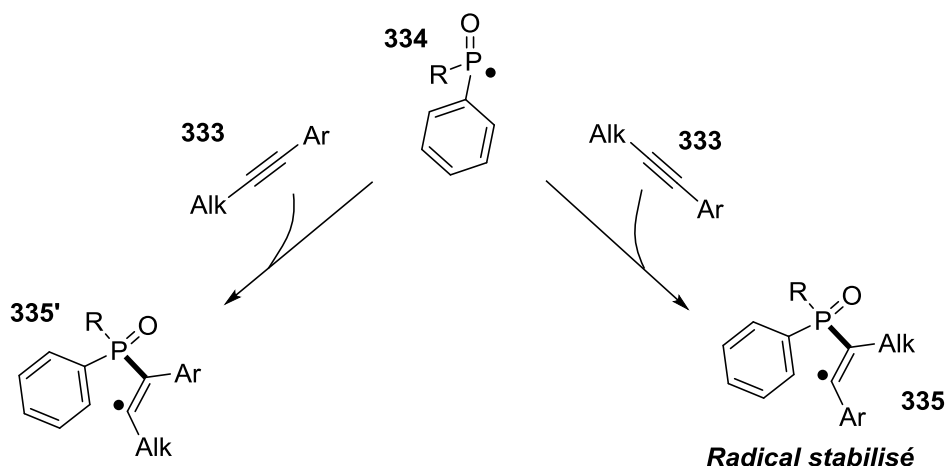
Nous avons fait réagir différents alcynes dissymétriques avec l'oxyde de diphenylphosphine (**332a**) dans les conditions organophotocatalytiques optimisées.



Entrée	Alcyne (333)	Produit (313)	Rendement
1			64 %
2			91 %
3			76 %
4			Traces

Tableau 11. Réactivité d'alcynes dissymétriques

Lorsque l'on utilise des alcynes dissymétriques alkyle/aryle, on observe, de la même façon que dans les conditions oxydantes avec des sels d'argent (I), une parfaite régiosélectivité dans la formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole (Entrées 1-3). Ceci peut être expliqué par une stabilisation du radical vinylique intermédiaire (**335**) formé après addition du radical phosphinoylé (**334**) sur l'alcyne (qui est l'étape discriminante pour cette régiosélectivité).

**Schéma 40.** Etape responsable de la régiosélectivité observée avec des alcynes dissymétriques alkyle-aryle

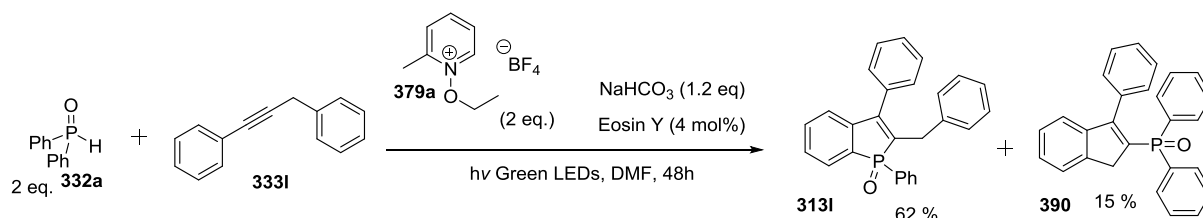
Ainsi un contrôle cinétique de cette étape conduit à la formation exclusive du radical le plus stabilisé (**335**), c'est-à-dire celui qui place le groupement alkyle à proximité du phosphore.

Les rendements obtenus pour ces trois produits sont bons voire excellents. Même l'ester dérivé de l'acide propargylique (**333p**) réagit pour conduire à l'oxyde de benzo[b]phosphole correspondant (**313p**) avec un très bon rendement (Entrée 3).

Lorsque l'alcyne utilisé possède deux groupements de types aryles mais différents, on note une perte de la régiosélectivité. Cela paraît logique, étant donné que les deux radicaux vinyliques que l'on peut former sont globalement stabilisés de la même façon. De plus dans le cas d'une substitution par un thiophène (**333n**), de la même façon que pour l'alcyne symétrique substitué par deux thiophènes (**333j**), on observe uniquement des traces de produit (< 5 %). Comme pour l'alcyne symétrique **333j**, l'alcyne **333n** est coloré. On imagine qu'il se dégrade par exposition à la lumière de la LED avant qu'il n'ait le temps de réagir avec un radical phosphinoylé.

Parallèlement, nous avons fait réagir différents alcynes dissymétriques qui, cette fois-ci, n'ont conduit que partiellement, voire pas du tout, à l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) attendu mais ont formé un autre sous-produit.

La mise en réaction de l'alcyne dissymétrique phényle/benzyle (**333I**) a conduit à la formation du benzo[b]phosphole attendu (**313I**) avec une parfaite régiosélectivité et un assez bon rendement (62 %), mais on observe aussi la présence minoritaire d'un dérivé d'indène (**390**) (15 %).



Equation 28. Réaction à partir de l'alcyne dissymétrique phényle-benzyle

Nous expliquons la formation de l'indène (**390**) par une cyclisation du radical vinylique, non pas sur l'aromatique porté par le phosphore mais sur celui du groupement benzyle.

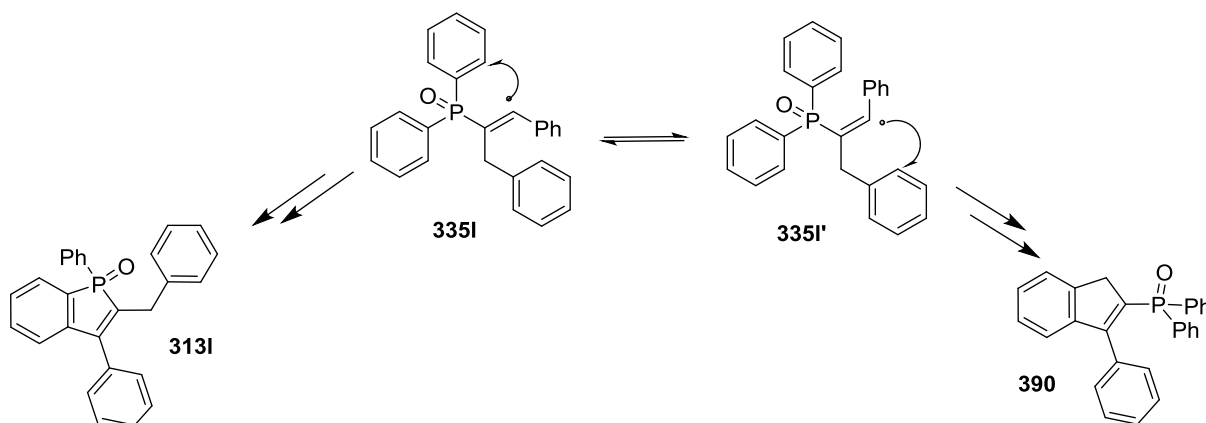


Schéma 41. Etape justifiant la formation d'un sous-produit à partir de l'alcyne phényle-benzyle (**333I**)

L'équilibre entre les deux formes du radical vinylique (**335I**) est rapide par rapport à l'étape de cyclisation. Comme le radical vinyle dispose de deux types de groupements aromatiques distant de 3 atomes, il peut cycliser sur l'un ou l'autre et conduire alors à un oxyde de benzo[b]phosphole (**313I**) ou à un indène (**390**). Si l'on empêchait la cyclisation du côté de l'atome de phosphore en utilisant des groupements mésityles ou des groupements alkyles sur l'oxyde de phosphine précurseur, on pourrait s'attendre à la formation exclusive d'indènes.

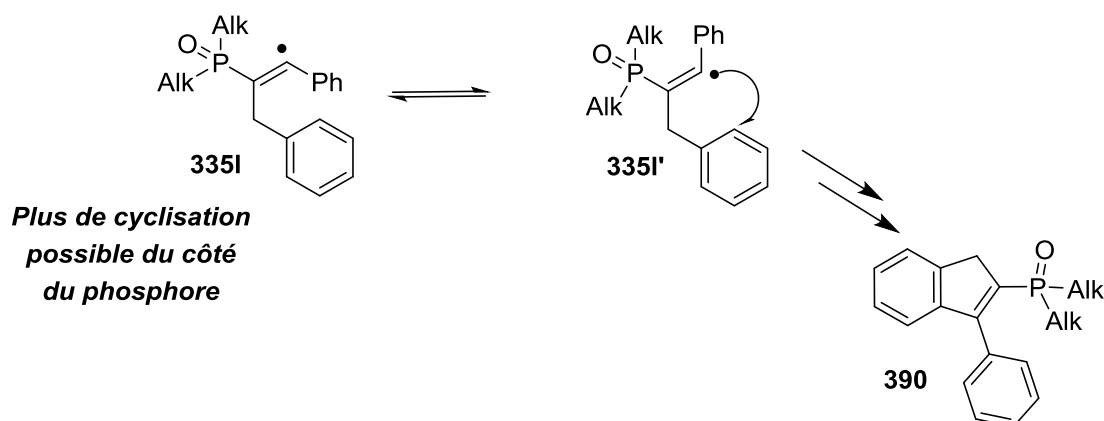
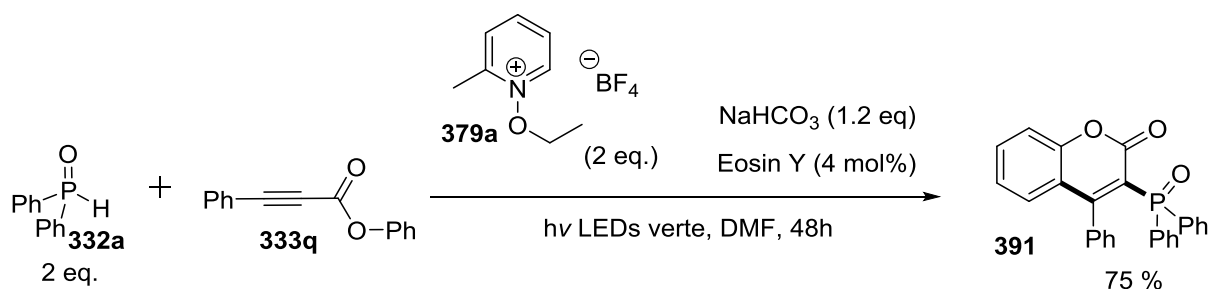


Schéma 42. Formation hypothétique exclusive d'indène (390)

Lorsque nous avons fait réagir l'ester dérivé de l'acide phénylpropargylique et du phénol (333q), nous n'avons observé aucune formation du benzo[b]phosphole correspondant (313q) mais la formation exclusive de la coumarine phosphorylée en position -3 (391) avec un bon rendement (75 %).

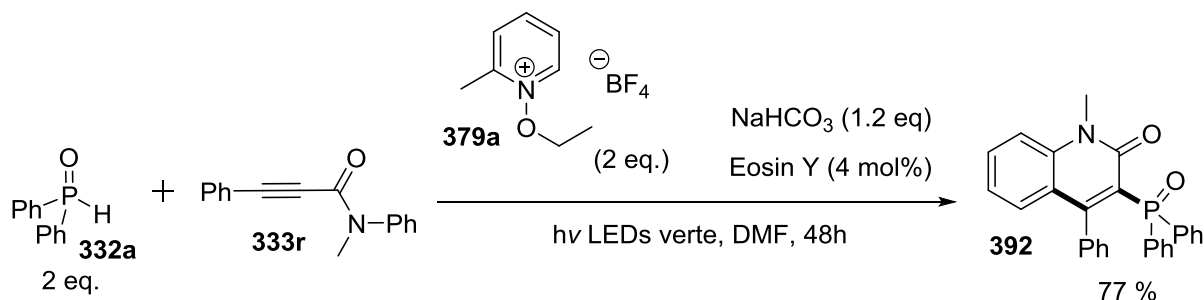


Equation 29. Accès à des coumarines phosphorylées en position -3 (391)

Cette réactivité détournée, qui est l'analogue de celle détaillée pour la formation d'indène (391) (l'espaceur $-\text{CH}_2-$ devient un espaceur $-\text{CO}_2-$), a déjà été reporté lors d'une oxydation à l'argent (I).⁷⁰ Alors que dans le cas de l'espaceur méthyle la formation de benzo[b]phosphole est majoritaire, l'espaceur $-\text{CO}_2-$ conduit à une cyclisation exclusive sur l'aromatique de l'ester.

Pour confirmer cette tendance, nous avons testé les conditions organophotocatalytiques avec un propargylamide dérivé de la méthylaniline (333r), et nous avons, là aussi, observé uniquement la formation de quinolinone phosphorylée en position -3 (392) avec un bon rendement.

⁷⁰ Mi, X. ; Wang, C.; Huang, M.; Zhang, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3356–3359



Equation 30. Accès à des quinolinones phosphorylées en position -3 (**392**)

Ainsi, pour tous les alcynes portant un groupement aromatique en α ou β , il y a possibilité dans les conditions organophotocatalytiques de former l'oxyde de benzophosphole (**313**) où l'espèce bicyclique phosphorylée correspondant à l'espaceur utilisé (**393**).

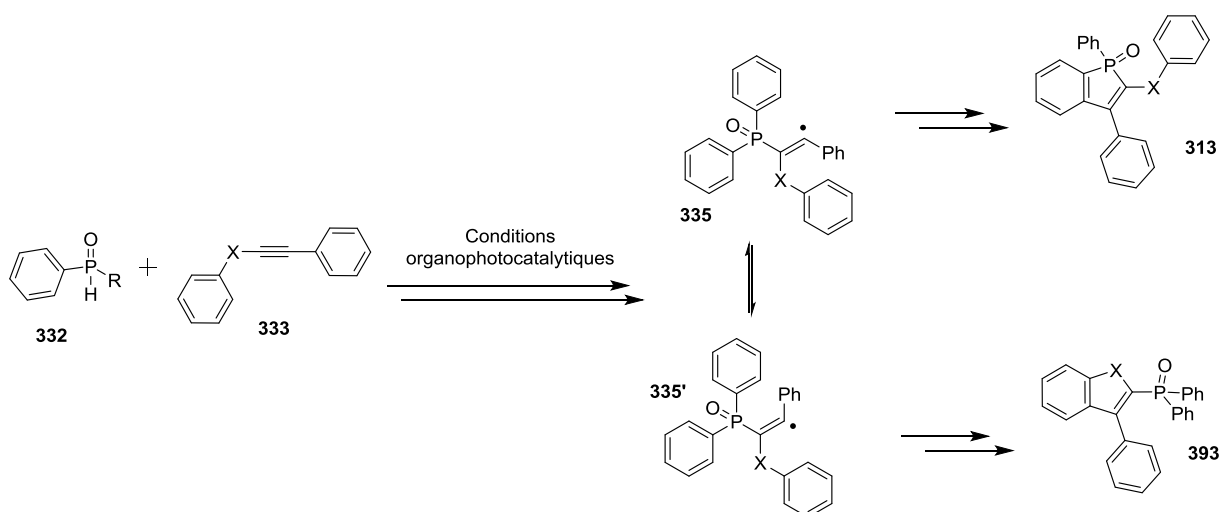


Schéma 43. Accès à des oxydes de benzo[b]phosphole (**313**) ou à des bicycles phosphorylés (**393**)

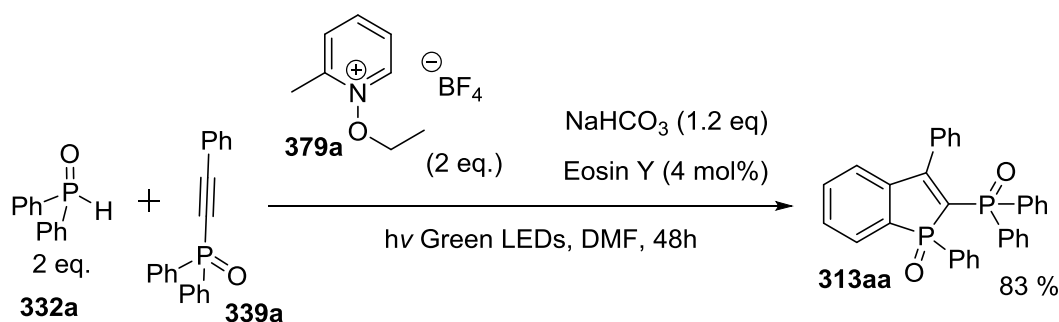
En bloquant les positions concernées par l'une ou l'autre des cyclisations, il est théoriquement possible d'orienter la cyclisation vers le bicycle choisi (**393**) quel que soit la nature de l'espaceur.

iii. Réactivité des alcynes hétérosubstitués

Pour tester le champ d'application de la formation organophotocatalysée d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**), nous avons mis en réaction l'oxyde de diphénylphosphine et des alcynes substitués par des atomes de silicium, phosphore, soufre et brome.

Les alcynes phosphorylés

Dans cette série nous avons uniquement fait réagir l'alcyne substitué par un groupement diphenylphosphoryle (**339a**).



Equation 31. Réactivité d'un alcyne phosphorylé (**339a**)

Cette réaction est parfaitement régiosélective et conduit à l'oxyde de benzo[b]phosphole phosphorylé en position -2 (**339a**) avec un très bon rendement. Ces structures possèdent des propriétés de fluorescence reconnues.⁷¹ Notons que ce composé peut être formé par 2 mécanismes différents :

- Une cyclisation sur l'aromatique porté par le phosphore de l'oxyde de phosphine secondaire
- Une cyclisation sur l'aromatique porté par le phosphore de l'oxyde de phosphine acétylénique

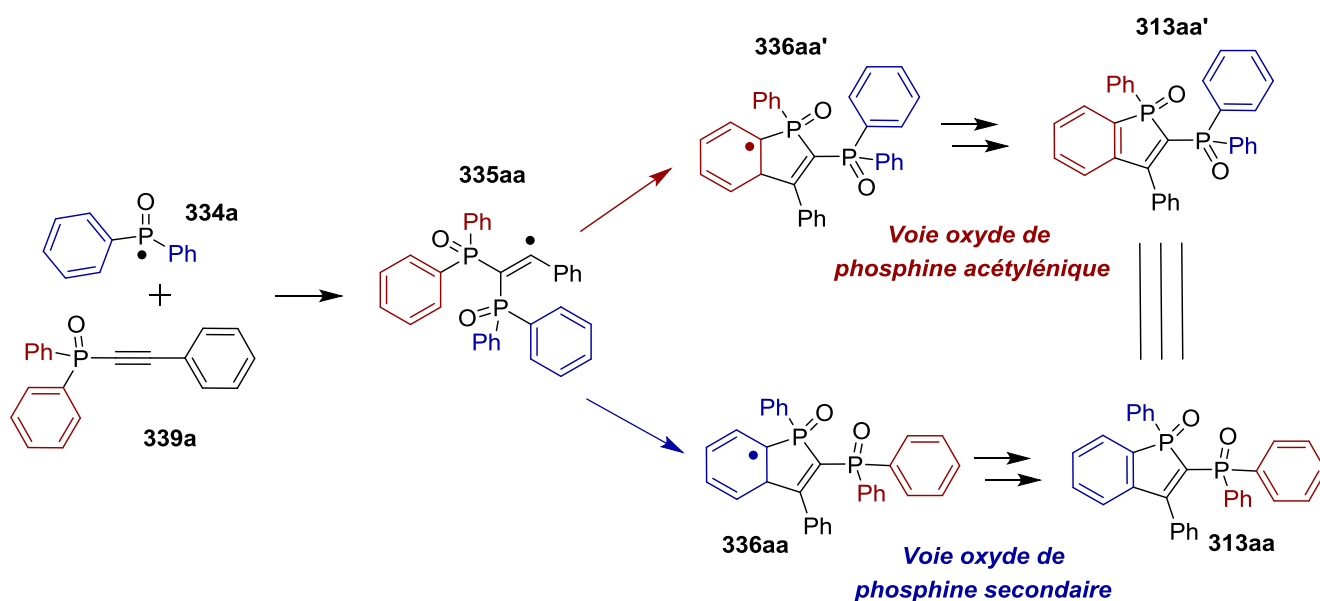


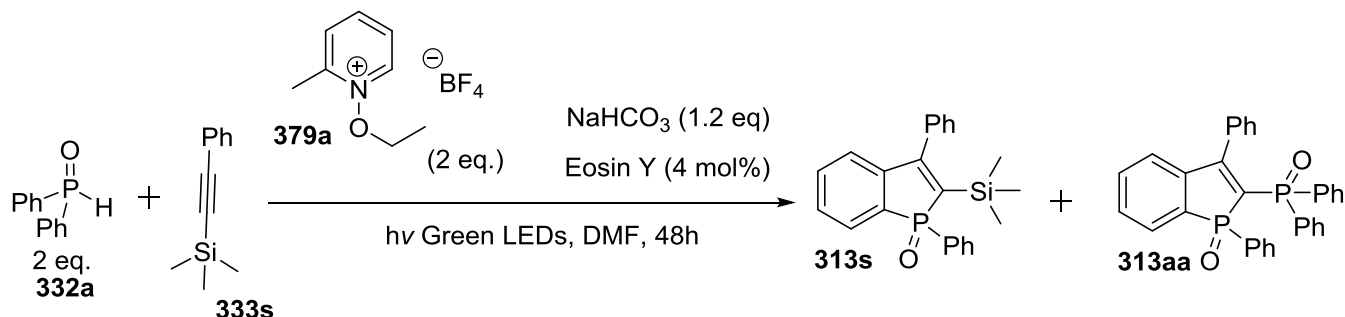
Schéma 44. Mécanisme conduisant à la formation à l'oxyde de benzo[b]phosphole phosphorylé (**313aa**)

Comme les deux groupements phosphorylés sont identiques, il est impossible de faire la distinction entre les deux voies et donc d'évaluer la sélectivité qu'induirait l'espaceur POPh.

⁷¹ Hu, G. ; Zhang, Y. ; Su, J. ; Li, Z. ; Gao, Y. ; Zhao, Y. *Org. Bio. Mol.* **2015**, *13*, 8221.

Les alcynes silylés

Pour commencer cette série, nous avons mis en réaction l'alcyne issu du phénylacétylène substitué par un groupement –triméthylsilyl.



Equation 32. Réactivité du triméthylsilylphénylacétylène

Lorsque l'on met en réaction, l'alcyne substitué par un groupement triméthylsilyl, on observe un mélange de deux produits :

- l'oxyde de benzo[b]phosphole classique avec une excellente régiosélectivité (le silicium est en position -2) (**313s**)
- l'oxyde de benzo[b]phosphole phosphorylé en position -2 (**313aa**).

Ce second produit provient de la substitution du groupement triméthylsilyl par un groupement oxyde de phosphine. Pour savoir si cette substitution a lieu sur l'alcyne silylé (**333s**) ou sur l'oxyde de benzo[b]phosphole silylé (**313s**), nous avons testé les 2 réactions.

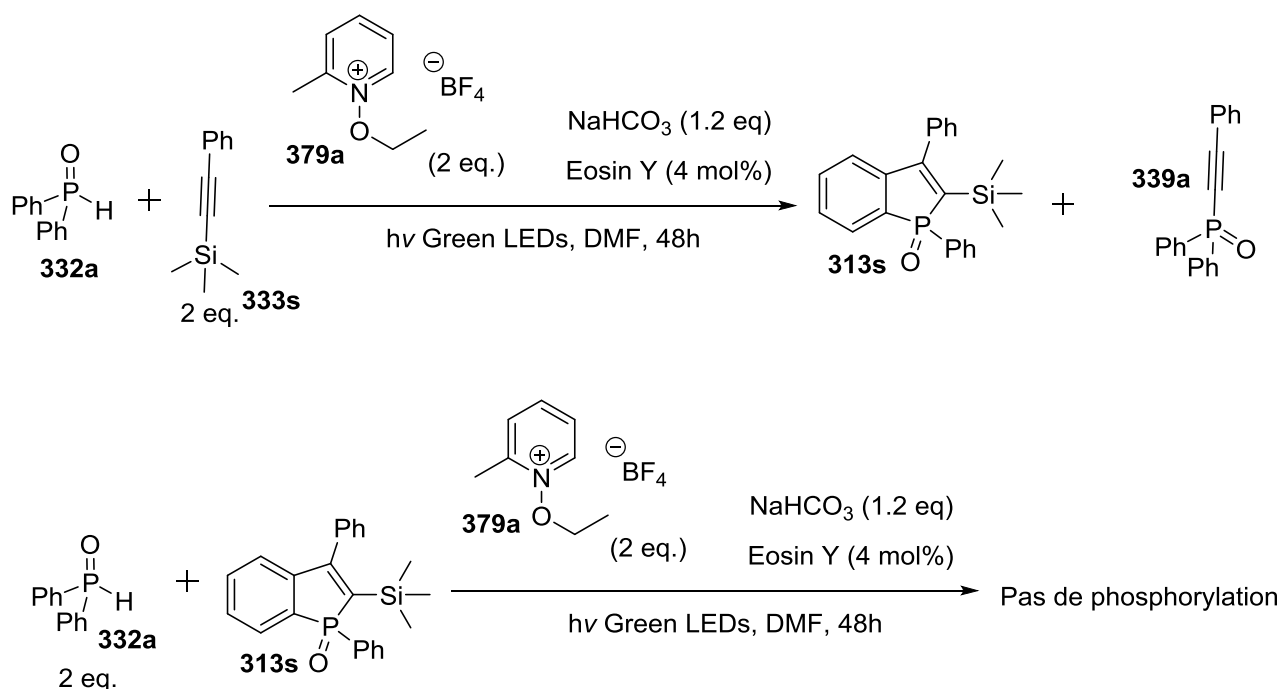


Schéma 45. Réactivité du triméthylsilylphénylacétylène (**333s**)

Lorsque l'on met en réaction un excès de phenyltriméthylsilylacétylène (**333s**), on observe en plus de la formation de l'oxyde de benzophosphole classique (**313s**), la formation de l'alcyne phosphorylé (**339a**). Cependant, lorsque l'on met en réaction l'oxyde de benzophosphole silylé en -2 (**313s**), on n'observe aucune substitution du groupement silylé en groupement phosphorylé. On peut en déduire que la formation de l'oxyde de benzophosphole phosphorylé (**313aa**) est issu d'une première étape de phosphorylation de l'alcyne silylé (**333s**) suivie d'une étape de cyclisation de l'alcyne phosphorylé (**339a**).

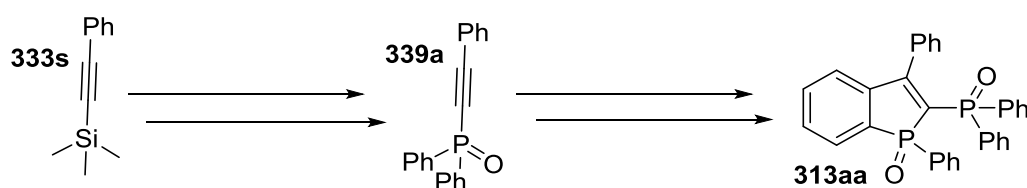
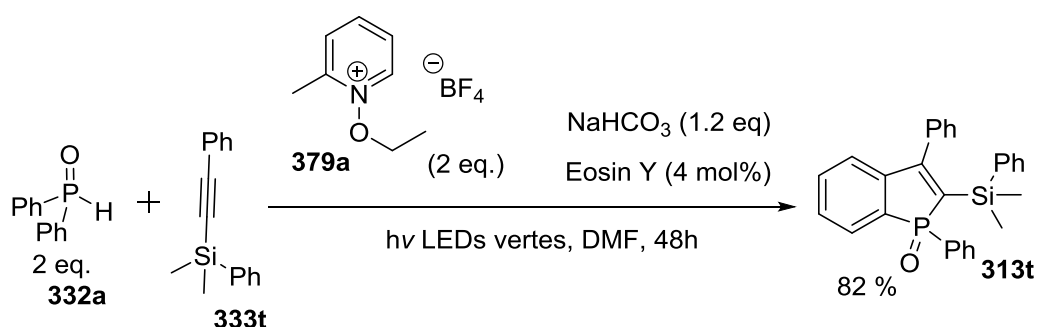


Schéma 46. Intermédiaire dans la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313aa**) à partir de triméthylsilylphenylacétylène (**333s**)

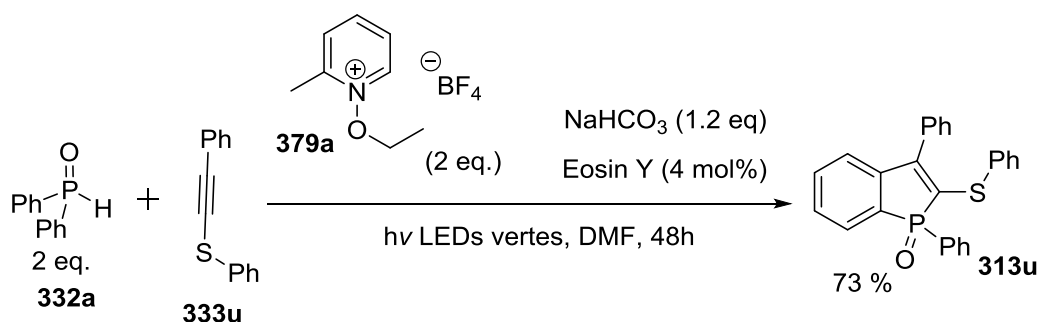
Le groupement triméthylsilylé étant trop labile pour les conditions organophotocatalytiques, nous avons testé cette réaction en remplaçant un groupement méthyle par un groupement phényle sur le silicium.



Equation 33. Réactivité du [diisopropylphényl]silylphénylacétylène (**333t**)

Avec ce groupement silylé plus inerte, le seul produit observé, avec un très bon rendement, est l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313t**) avec une parfaite régiosélectivité pour le composé avec le silicium en position -2. Plus aucune réaction parasite n'est observée. Il n'y a notamment aucune cyclisation sur l'aromatique porté par le silicium.

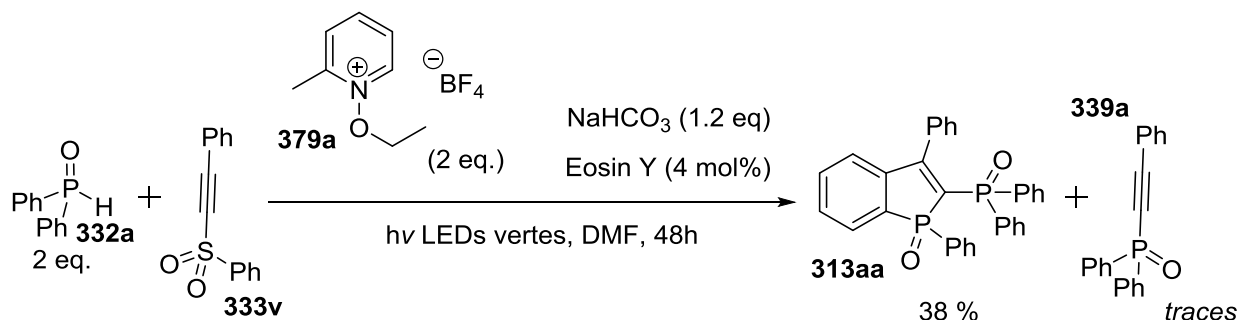
Pour commencer cette série, nous avons mis en réaction l'alcyne possédant un substituant phénylsulfure (**333u**).



Equation 34. Réactivité du phényl(thiophényl)acétylène (**333u**)

Avec cet alcyne, nous obtenons, avec un rendement très correct et surtout une excellente régiosélectivité, l'oxyde de benzo[b]phosphole (**333u**) avec un groupement thioéther en position -2.

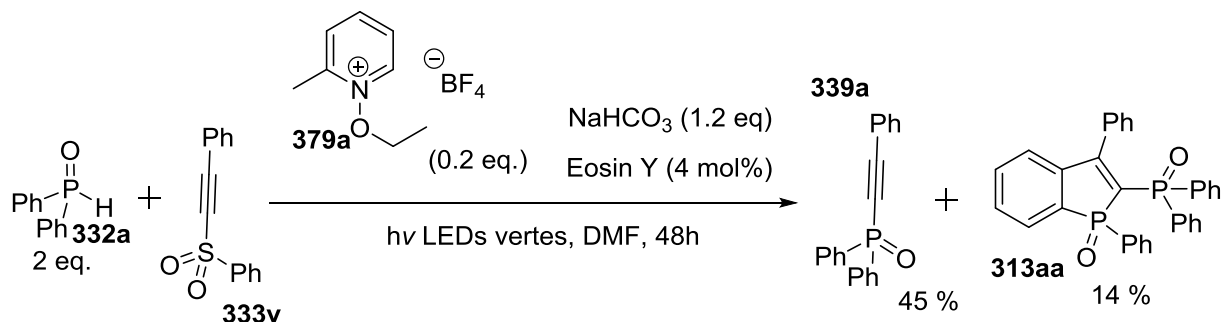
Nous avons ensuite voulu tester un groupement soufré plus oxydé. Pour cela, nous avons mis en réaction l'équivalent sulfonylé (**333v**).



Equation 35. Réactivité du phényl(sulfonylphényl)acétylène (**333v**)

Dans ces conditions, nous avons observé la formation unique de l'oxyde de benzo[b]phosphole phosphorylé en position 2- (**313aa**). Aucune trace d'un oxyde de benzo[b]phosphole sulfonylé (**313v**) n'est observé. Le groupement sulfone a été substitué par un groupement phosphorylé. De plus, des traces d'alcyne phosphorylé (**339a**), issus d'une substitution de la sulfone par le groupement phosphoré sont observées, indiquant que la substitution a lieu avant la cyclisation.

Le groupement sulfonyle ayant déjà été utilisé comme groupe partant en condition radicalaire⁷², nous avons essayé d'obtenir sélectivement la substitution du sulfonyle par le phosphoryle en mettant uniquement une quantité catalytique d'oxydant (pour initier la réaction).

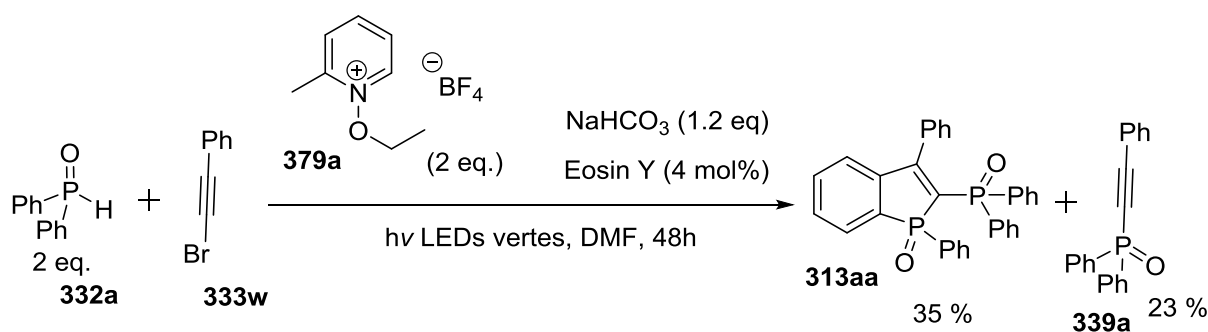


Equation 36. Réactivité du phényl(sulfonylphényl)acétylène (**333v**) en condition catalytique

Dans ces conditions, on obtient avec un rendement modeste la formation de l'alcyne phosphorylé (**339a**). Cependant, on observe toujours la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole phosphorylé (**313aa**) avec un rendement important au vu de la charge catalytique (14% de produit contre 20% de charge catalytique). Ceci indique que l'annulation à partir de l'alcyne phosphorylé se fait trop rapidement par rapport à la substitution du groupement sulfonyle pour que l'on puisse développer dans ces conditions un processus de substitution sélectif et efficace.

Les dérivés bromés

Pour cette classe d'alcyne, nous avons testé le bromophénylacétylène (**333w**).



Equation 37. Réactivité du bromophénylacétylène (**333w**).

Comme pour la dérivé sulfonyle (**333v**), le bromophénylacétylène (**333w**) ne conduit pas à la formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole bromé (**313w**) mais majoritairement au composé bicyclique phosphorylé (**313aa**). Cependant, par rapport au dérivé sulfonyle, l'alcyne phosphorylé

⁷² Ruano, J. ; Aleman, J. ; Parra, A. Marzo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 8, 1577

(**339a**) est présent à plus de 20 % (23 %), ce qui laisse présager une cinétique de substitution du brome plus rapide que celle de la sulfone.

Nous avons alors testé des conditions catalytiques en oxydant pour essayer d'obtenir sélectivement l'alcyne phosphorylé (**339**).

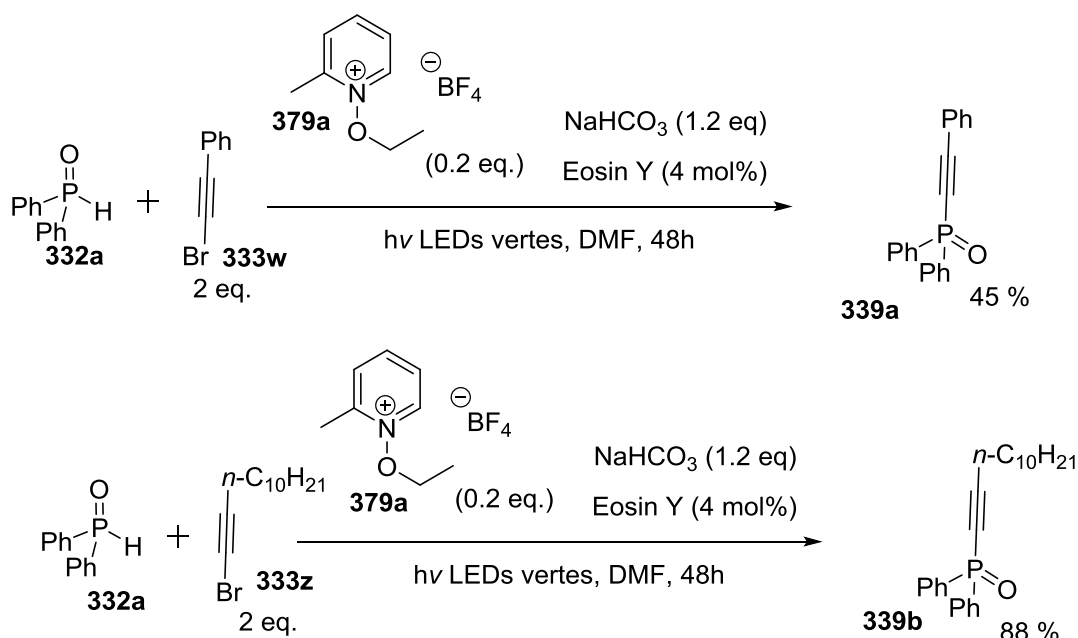
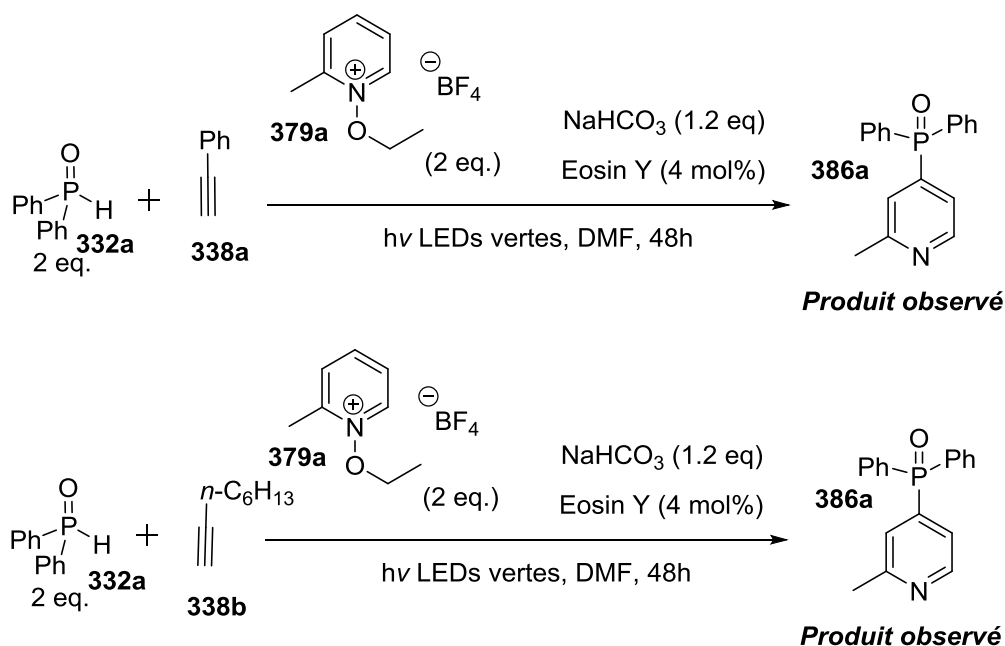


Schéma 47. Réactivité de dérivés bromoacétyléniques en condition catalytique d'oxydant

Dans des conditions catalytiques avec le bromophénylacétylène, il est possible de supprimer la formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313aa**). Nous obtenons avec un rendement isolé de 45 % l'alcyne phosphorylé (**339a**). Cependant, nous observons aussi de nombreux produits de dégradations non identifiés. Nous avons essayé la réaction avec un équivalent alkyle du bromophénylacétylène (**333z**), et cette fois-ci la réaction a été beaucoup plus propre et efficace, conduisant avec 88 % de rendement à l'équivalent phosphorylé (**339b**).

iv. Réactivité des alcynes vrais

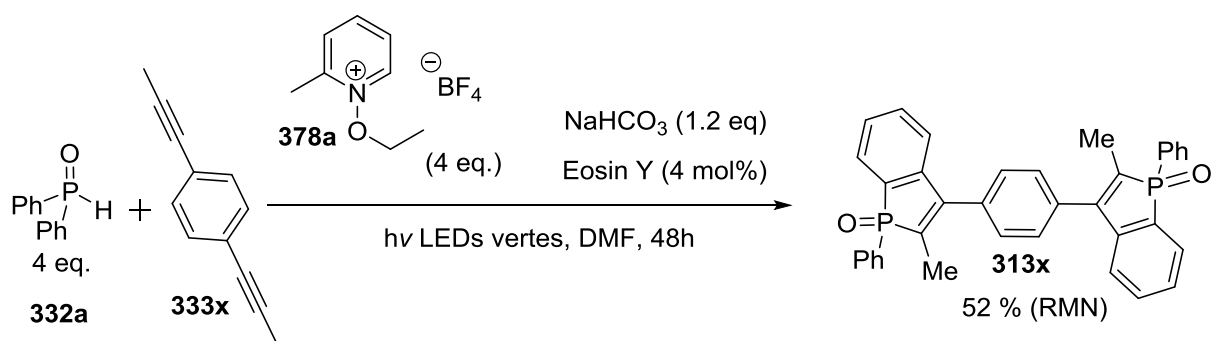
Dans les conditions d'oxydation à l'argent (I), la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole est impossible à partir d'alcynes vrais.²⁵ Le groupe de Lei a même développé une méthode de phosphorylation d'alcynes vrais en utilisant une quantité stoechiométrique d'Ag (I).²⁷ Avec ces éléments en tête, nous avons testé le phénylacétylène (**338a**) ainsi que l'oct-1-yne(**338b**).

Schéma 48. Réactivité des alcynes terminaux (**338a-b**).

Avec les deux alcynes terminaux aryle (**338a**) et alkyle (**338b**), aucune formation d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) ou d'alcyne phosphorylé (**339**) n'est observé. Ces résultats indiquent que l'addition du radical phosphinoylé (**334**) ne se fait pas de la même façon sur une triple liaison d'un alcyne terminal ou d'un alcyne dissubstitué. Comme il est proposé par le groupe de Lei, la phosphorylation d'alcynes terminaux nécessite, par exemple, la complexation par un métal (dans leur cas l'argent (I)).²⁷

v. Réactivité des dialcynes symétriques

Pour synthétiser des dioxydes de benzo[b]phosphole, nous avons tout d'abord testé notre méthodologie organophotocatalytique avec un dialcyne symétrique (**333x**) dont chaque triple liaison est substitué par un groupement aryle d'un côté et alkyle de l'autre.



Equation 38. Réactivité d'un dialcyne mixte aryle-alkyle

Dans ces conditions, on observe la formation régiosélective d'un seul dioxyde de benzo[b]phosphole (**313x**). Chaque oxyde de benzo[b]phosphole formé possède le groupement alkyle issu de la triple liaison en position -2 et le groupement aryle en position -3. Bien que nous ayons observé en RMN une conversion correcte, nous ne sommes jamais parvenus à obtenir le composé synthétisé pur. Ce dernier est très polaire et sort après chromatographie sur gel de silice avec le sous-produit de pyridine phosphorylée (**386a**).

Le groupe de Nakamura a détaillé en 2009 les propriétés intéressantes d'un dioxyde de benzo[b]phosphole (**316**)¹³ qui est théoriquement accessible à partir d'un dialcyne triaryle (**333y**). Nous avons tenté de le synthétiser photochimiquement.

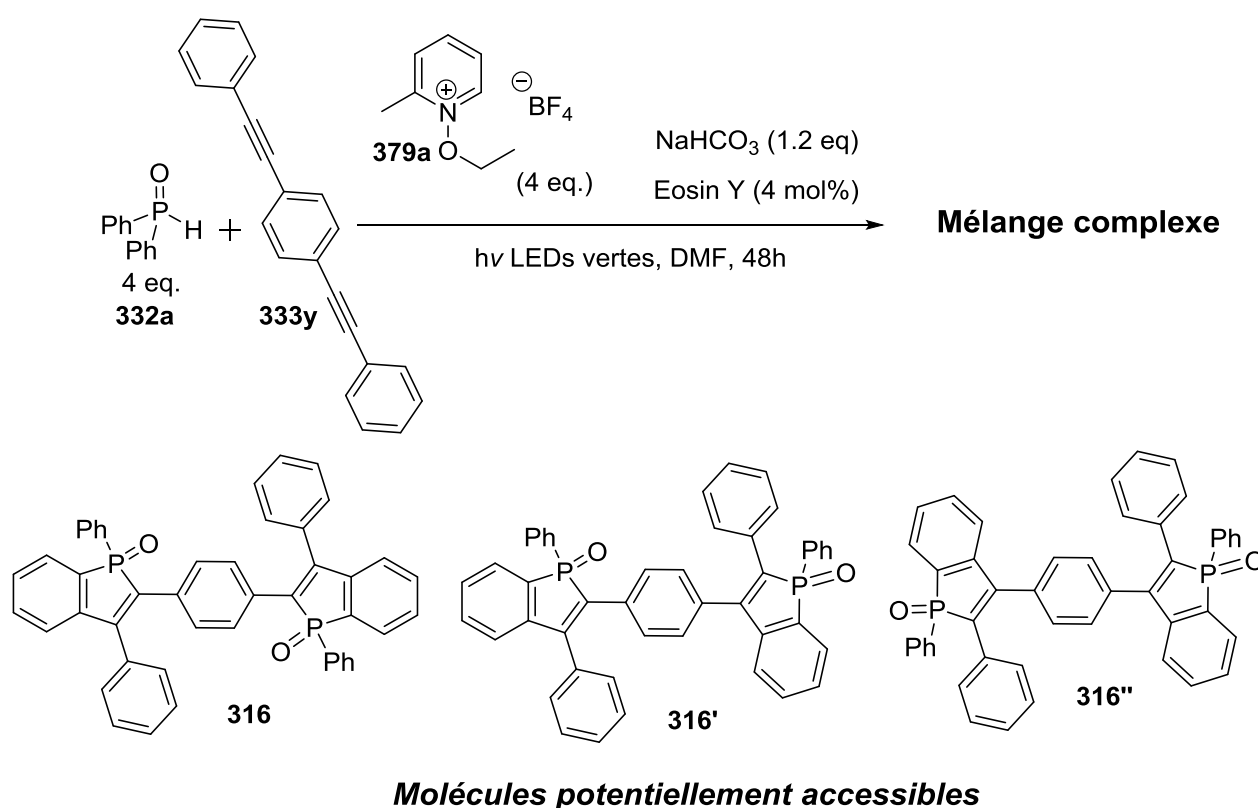


Schéma 49. Réactivité d'un dialcyne mixte aryle-aryle

Nous avons obtenu à la fin de la réaction un mélange très complexe qu'il n'a pas été possible de purifier. Comme chaque alcynes n'est pas symétrique mais qu'il est substitué par 2 groupements aromatiques différents, la réaction n'est que peu régiosélective. Ainsi 3 différents dioxydes de benzo[b]phosphole sont formés en proportion à peu près équivalente. L'accès à la molécule décrite par Nakamura en 2009 n'est pas possible simplement avec nos conditions.

La méthodologie développée tolère une large variété de groupement fonctionnel avec des groupements carbonés ou des hétéroéléments (même directement liés à la triple liaison). De plus, elle

est régiosélective lorsque l'alcyne est dissymétrique avec un groupement alkyle et un groupement aryle. La formation d'oxyde de benzo[b]phosphole peut être perturbée par une autre cyclisation lorsque l'alcyne possède un groupement aromatique espacé d'un ou deux atomes de la triple liaison. De plus, certains groupes fonctionnels labiles peuvent conduire préalablement à la formation d'alcyne phosphorylé plutôt qu'à une cyclisation.

Cette méthodologie permet un accès rapide et efficace à une large variété d'oxyde de benzo[b]phosphole sans avoir besoin de recourir à un métal de transition ou une activation thermique. Elle représente donc une voie d'accès complémentaire à la méthode d'oxydation par les sels d'argent(I). Pour mieux comprendre l'origine de l'efficacité de ce processus, nous avons souhaité éclaircir le mécanisme de cette réaction au travers de différentes études.

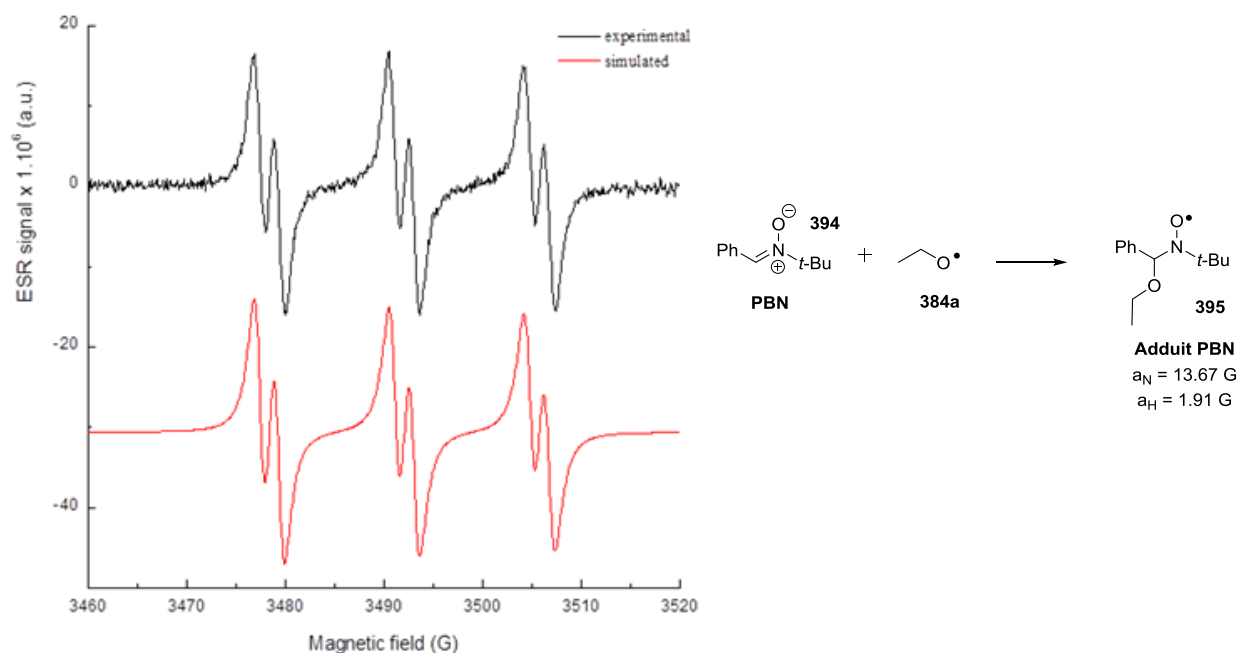
IV. Etude mécanistique de la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole par organophotocatalyse

A. Caractérisation de radicaux intermédiaires par RPE

Comme nous supposons que le procédé réactionnel est radicalaire, nous avons voulu caractériser certains de ces radicaux par des analyses de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE). L'ensemble des analyses par RPE a été réalisée en partenariat avec le Dr. Fabrice Morley-Savary et le Pr. Jacques Lalevée à l'IS2M de Mulhouse.

1. Caractérisation du radical éthoxy

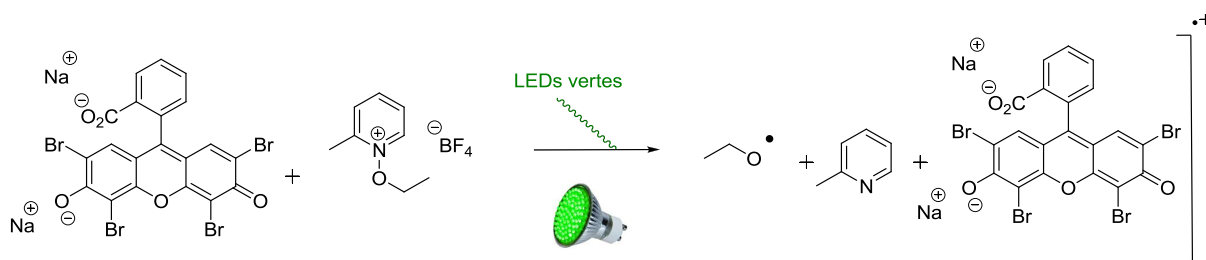
Notre première hypothèse de travail avec l'utilisation du *N*-éthoxypyridinium (NEP) (**379a**) est que ce dernier était réduit par l'état excité d'un photocatalyseur pour générer un radical éthoxy (**384a**). Pour vérifier cette hypothèse, nous avons mélangé l'Eosin Y (**363b**) avec le *N*-éthoxypyridinium (**379a**) dans le *tert*-butylbenzène en présence de phényl-*N*-*tert*butylnitrone (PBN) (**394**), qui joue le rôle de piège à radicaux. Nous avons irradié l'ensemble avec une lumière verte et mesuré le spectre RPE du milieu.



Graphique 6. Spectre RPE d'un mélange Eosin Y/N-éthoxypyridinium en présence de PBN (**394**) sous irradiation d'une lumière verte. Spectre expérimental et spectre simulé de l'adduit PBN (**395**) dans le *tert*-butylbenzène.

Dans ces conditions, nous voyons la formation d'une espèce radicalaire. La simulation du spectre de l'adduit « radical éthoxy/PBN » (**395**) correspond exactement à celui obtenu expérimentalement. Les constantes hyperfines $a_N = 13.67$ G et $a_H = 1.91$ G ainsi déterminées sont en accord avec celles reportées précédemment pour cet adduit éthoxy-PBN.⁷³

Ainsi, comme il était envisagé au regard des potentiels d'oxydoréduction, le mélange d'Eosin Y (**363b**) et de *N*-éthoxy-pyridinium (**379a**) génère sous irradiation lumineuse un radical éthoxy (**384a**).

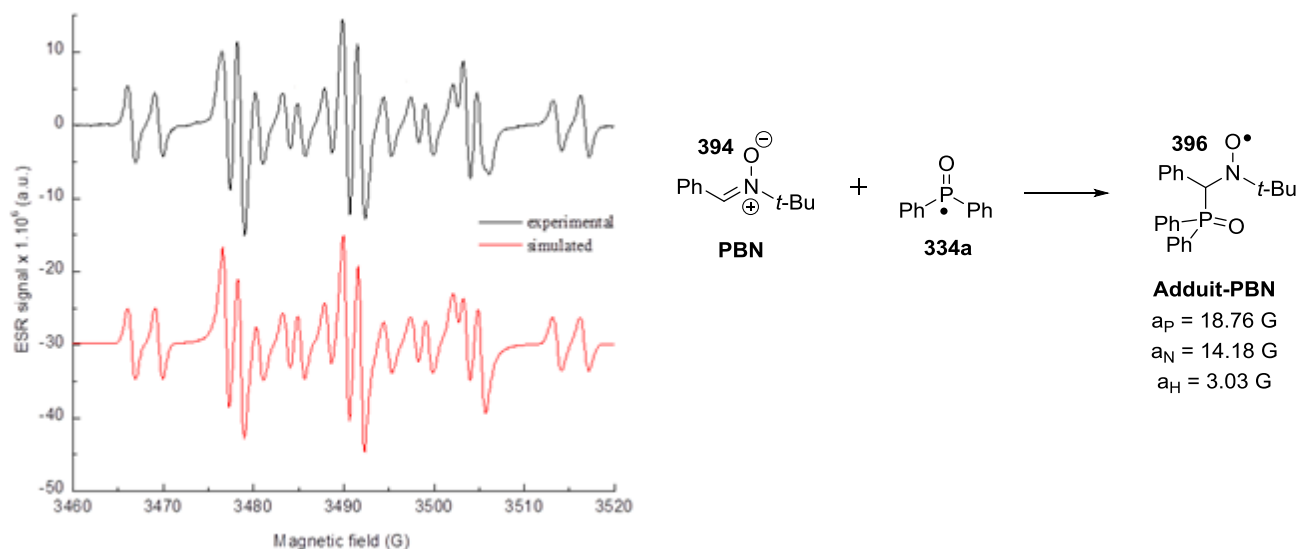


Equation 39. Génération de radicaux éthoxys (**384a**) à partir d'un mélange de *N*-éthoxy-pyridinium (**379a**) et d'Eosin Y (**363b**) sous irradiation lumineuse verte.

⁷³ Zubarev, V. E.; Belevskii, V. N.; Yarkov, S. P. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1979**, 244, 1392-1396.

2. Caractérisation du radical phosphinoyle

Nous avons ensuite voulu vérifier notre seconde hypothèse de travail : l'abstraction d'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) réalisée par le radical éthoxy (**384a**). Pour cela, nous avons réalisé un mélange d'Eosin Y (**363a**), de *N*-éthoxypyridinium (**379a**) et d'oxyde de diphenylphosphine (**332a**) dans le *tert*-butylbenzène en présence de phényl-*N*-*tert*butylnitrone (PBN) (**394**). Nous avons irradié l'ensemble avec une lumière verte et mesuré le spectre RPE du milieu.

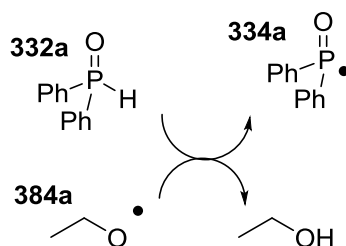


Graphique 7. Spectre RPE d'un mélange Eosin Y/*N*-éthoxypyridinium/Oxyde de diphenylphosphine en présence de PBN (**394**) sous irradiation d'une lumière verte. Spectre expérimental et spectre simulé de l'adduit PBN (**396**)

Dans ces conditions, nous détectons aussi la formation d'une espèce radicalaire. La simulation du spectre de l'adduit (**396**) entre le radical phosphinoyle et le PBN correspond exactement à celui obtenu expérimentalement. Les constantes hyperfines $a_P = 18.76 \text{ G}$, $a_N = 14.18 \text{ G}$ et $a_H = 3.03 \text{ G}$ déterminées ici sont en accord avec celles reportées précédemment pour cet adduit phosphinoyl-PBN (**396**).⁷⁴

Ainsi, comme prévu par l'analyse des énergies de liaison, le radical éthoxy (**384a**) est capable d'abstraire l'hydrogène de l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) pour former un radical phosphinoyle (**334**).

⁷⁴ a) Morlet-Savary, F.; Klee, J. E.; Pfefferkon, F.; Fouassier, J. P.; Lalevée, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, 216, 2161–2170; b) Lalevée, J.; Morlet-Savary, F.; Tehfe, M. A.; Graff, B.; Fouassier, J. P. *Macromolecules* **2012**, 45, 5032–5039.



Equation 40. Génération d'un radical phosphinoyle (**334**) par abstraction d'hydrogène d'un oxyde de phosphine (**332**) par un radical éthoxy (**384**)

L'ensemble de ces études RPE confirment qu'il est possible de générer un radical phosphinoyle (**334**) dans des conditions très douces : l'irradiation par une lumière verte d'un mélange Eosin Y/NEP/OPS.

B. Mise en évidence d'un complexe à transfert de charge intermédiaire

Afin de comprendre pourquoi le couple Eosin Y/NEP est l'association qui donne la meilleure conversion en oxyde de benzo[b]phosphole, nous avons souhaité étudier en détail les propriétés du mélange de ces deux espèces et notamment vérifier s'il n'existait pas des interactions particulières de type complexe à transfert à transfert de charge entre ces 2 espèces, qui expliqueraient cette grande efficacité.

1. Exemples de complexe à transfert de charge impliquant des dérivés du xanthène et des pyridiniums

Les *N*-alkoxypyridiniums (**379**) sont des cycles aromatiques chargés positivement et déficients en électrons. Ce sont donc d'excellents accepteurs pour la formation de complexes à transfert de charge.⁷⁵ Au début des années 90, le groupe de Yagci a étudié les complexes à transfert de charge (**397**) que formaient ces pyridiniums avec des aromatiques riches en électrons comme l'hexaméthylbenzène et le triméthoxybenzène.⁷⁶ Dans ces travaux, ces complexes étaient utilisés comme initiateur photochimique de polymérisation radicalaire.

⁷⁵ Lima, C.; Lima, T.; Duarte, M.; Jurberg, I.; Paixao, M. *ACS Catal.* **2016**, 6, 1389

⁷⁶ Hizal, G.; Yagci, Y.; Schnabel, W. *Polymer* **1994**, 35, 2428

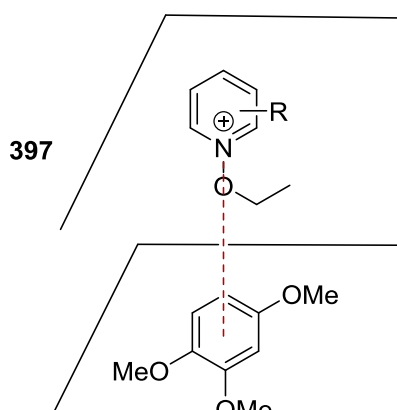
	-R	λ_{mas} (nm)
	2-Me	345
	4-Ph	380
	4-CN	425

Tableau 12. Complexe à transfert de charge (397) formé par des dérivés de *N*-éthoxypyridinium (379) avec du triméthoxybenzène. Longueur d'onde du maximum des bandes d'absorption relative à ces complexes à transfert de charge.

Par ailleurs, les dérivés du xanthène comme l'Eosin Y (363b) sont des composés aromatiques dianioniques riches en électrons. Ce sont d'excellents donneurs pour des complexes à transfert de charge. Au début des années 90, le groupe de Willner a étudié l'association des xanthènes avec des alkyropyridiniums dans des complexes à transfert de charge (398).⁷⁷

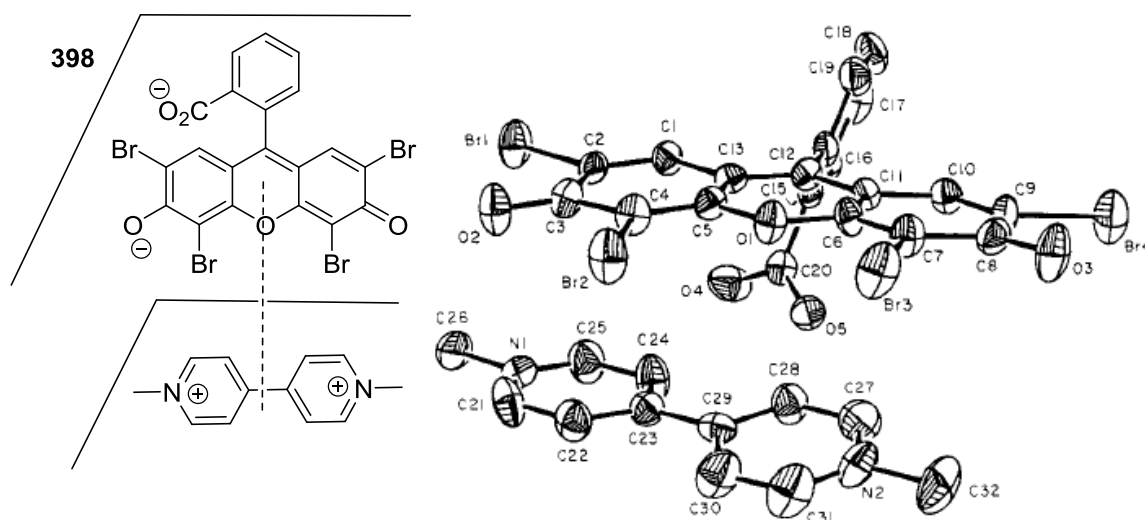


Figure 26. Complexe à transfert de charge (398) formé par L'Eosin Y et un bipyridinium. Structure RX de ce complexe à transfert de charge (398)

Ce type d'association a été utilisé pour effectuer le switch réversible d'un azobenzène collé sur un pyridinium avec une irradiation, non plus dans l'ultra-violet mais dans le visible (irradiation verte ici).⁷⁸

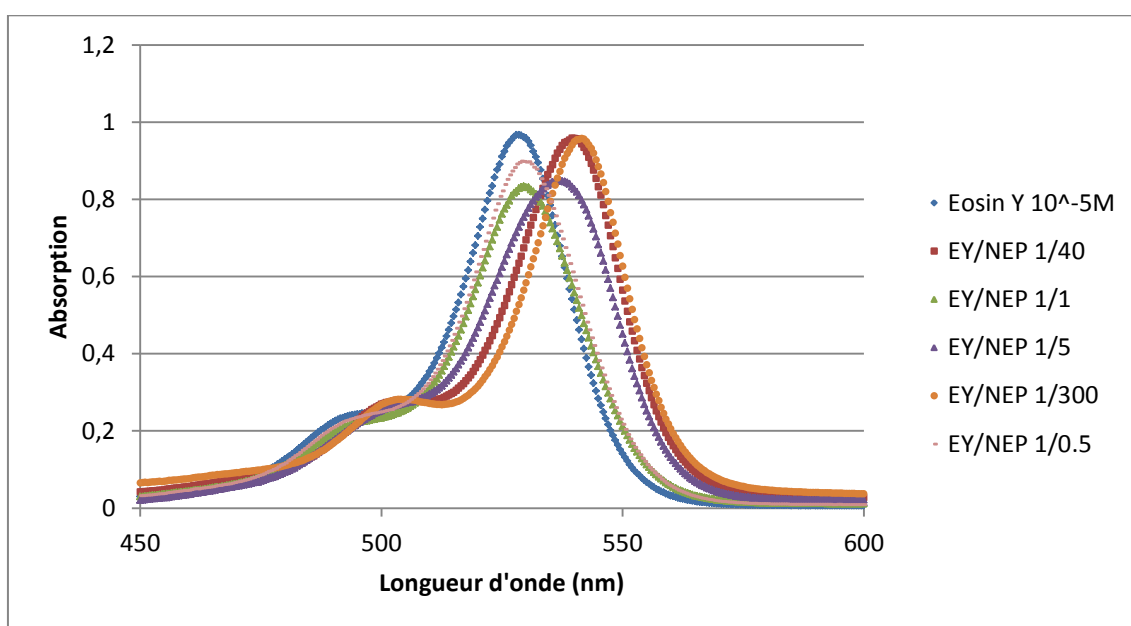
⁷⁷ Willner, I. ; Eichen, Y. ; Rabinovitz, M.; Hoffman, R.; Cohen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 637.

⁷⁸ Willner, I. ; Marx, S. ; Eichen, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1243.

Ces études montrent que les *N*-éthoxypyridiniums (**379**) et l'Eosin Y (**363b**) sont donc des candidats parfaits pour former ensemble un complexe à transfert de charge.

2. Caractérisation du complexe à transfert de charge Eosin Y/*N*-éthoxy-2-méthylpyridinium
i. Par spectroscopie d'absorption UV-visible

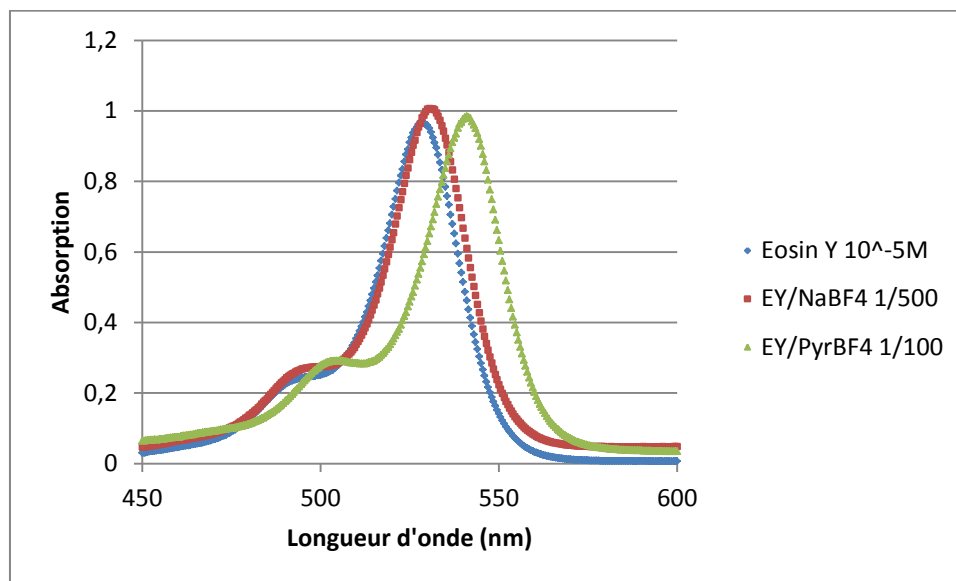
Pour savoir s'il existe une interaction spécifique entre l'Eosin Y (**363b**) et le NEP (**379a**), nous avons étudié les propriétés d'absorption de la lumière de différentes solutions contenant ces deux composés.



Graphique 8. Spectres d'absorption d'une solution d'Eosin Y à 10^{-5} mol/L dans le DMF avec différents rapports de NEP

Nous observons sur ces mesures que le spectre d'absorption de l'Eosin Y évolue en fonction de la concentration en NEP ajouté dans le milieu (déplacement vers le rouge d'environ 15 nm). Comme le NEP n'absorbe pas dans le visible, cette modification est due à une interaction existant entre les deux espèces.

Pour vérifier que cette interaction n'est pas un simple effet de force ionique, nous avons réalisé des spectres d'absorption d'une solution d'Eosin Y dans le DMF en faisant varier la nature du sel de fond ajouté.

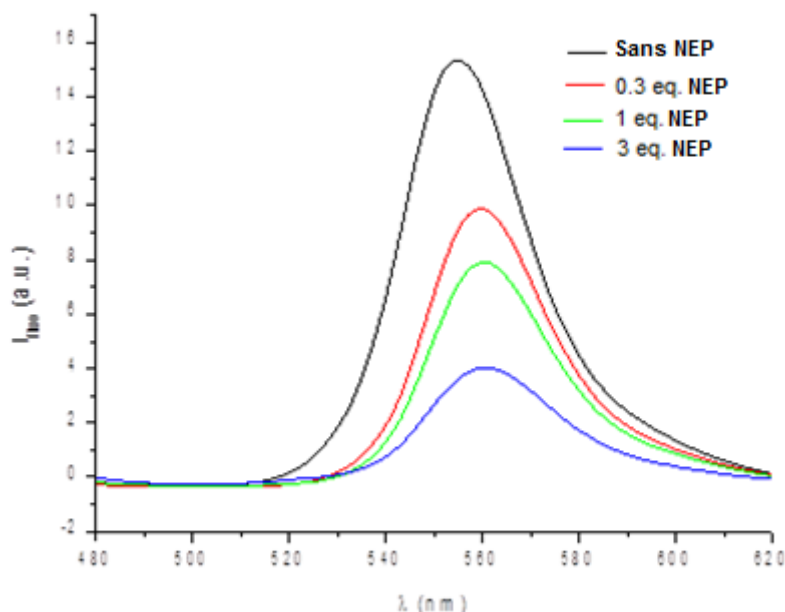


Graphique 9. Spectres d'absorption d'une solution d'Eosin Y à 10^{-5} mol/L dans le DMF avec différents sels de fond

Lorsque que l'on met 500 équivalents de NaBF₄ (sel monovalent comme le NEP), on observe un déplacement vers le rouge du spectre d'absorption de moins de 2 nm. Cependant, lorsque nous plaçons 100 équivalents de NEP, nous observons un déplacement vers le rouge de 15 nm. Ainsi la modification du spectre d'absorption de l'Eosin Y n'est pas simplement due à une modification de la force ionique mais révèle l'existence d'une interaction plus puissante entre l'Eosin Y et le NEP.

ii. Par spectroscopie de fluorescence

Pour confirmer nos premières hypothèses, nous avons étudié les propriétés de fluorescence d'une solution d'Eosin Y avec différentes concentrations en NEP.

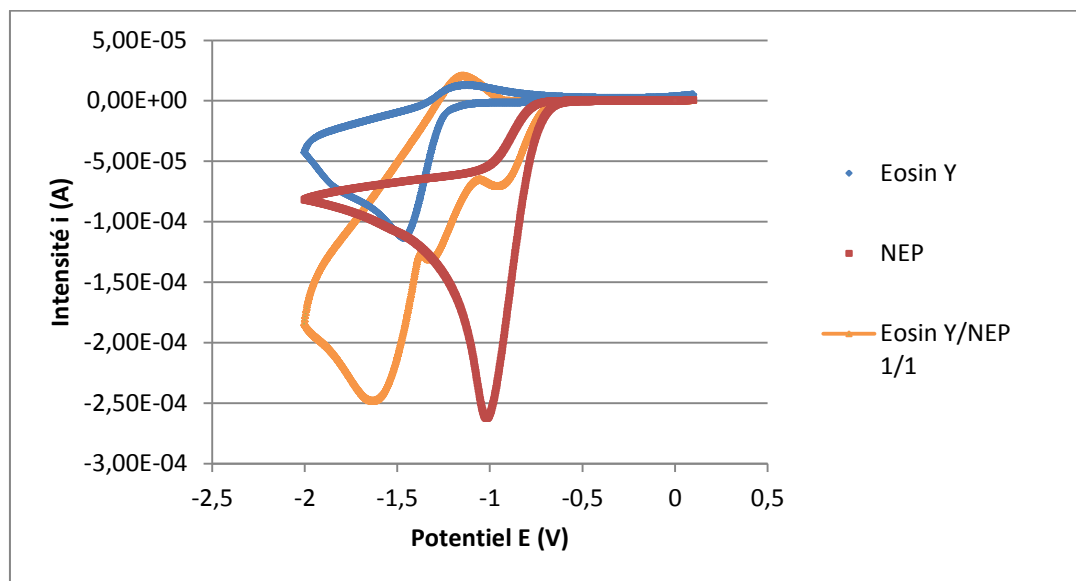


Graphique 10. Spectres de fluorescence d'une solution d'Eosin Y à 10^{-5} mol/L dans le DMF avec différentes concentration en NEP

Sur ces spectres, nous observons tout d'abord la décroissance de l'intensité de fluorescence de la solution lorsque la proportion en NEP augmente. Cette décroissance témoigne du « quenching » de l'état excité de l'Eosin Y par le NEP, signe que le transfert d'énergie entre les deux espèces se produit efficacement. De plus, nous observons un léger déplacement vers le rouge du spectre d'émission lorsque la proportion en NEP augmente (déplacement de 6 nm lorsque 3 équivalents de NEP sont présents). Cette modification, similaire à celle que l'on avait observé sur le spectre d'absorption, témoigne une nouvelle fois d'une interaction particulière existant entre l'Eosin Y et le NEP.

iii. Par électrochimie

Pour compléter les études spectroscopiques précédentes, nous avons étudié par voltamétrie cyclique les propriétés de réduction de différentes solutions d'Eosin Y et de NEP.



Graphique 11. Voltamogramme de différentes solutions d'Eosin Y et de NEP dans le DMF à 10^{-3} mol/L à la vitesse de balayage de 0,1 V/s

Ces voltamogrammes montrent que l'association d'Eosin Y et de NEP fait, en grande partie, disparaître la première vague de réduction du NEP (vague vers -1,0 V) ainsi que la première vague de réduction de l'Eosin Y (vague vers -1,45 V). De plus, dans une solution comprenant des proportions égales de NEP et d'Eosin Y, on observe l'apparition d'une vague vers -1,6 V qui n'existait ni dans le voltamogramme de l'Eosin Y, ni dans celle du NEP.

Ainsi, lorsque l'on mélange du NEP et de l'Eosin Y, on forme une espèce qui possède un potentiel de réduction plus bas que le NEP. Ces données corroborent avec celles de la présence d'un complexe à transfert de charge entre le NEP et l'Eosin Y. En effet, si un complexe de ce type existait entre ces deux espèces, l'Eosin Y enrichirait en électron le NEP et ainsi, l'association des deux serait plus difficile à réduire. C'est exactement ce que l'on observe sur le voltamogramme avec un déplacement de -0,6 V de la première vague de réduction.

L'étude électrochimique vient donc confirmer les premières hypothèses issues des études spectroscopiques : il semble exister un complexe à transfert de charge entre l'Eosin Y et le NEP.

iv. Par résolution d'une structure cristallographique

Pour confirmer le résultat des études précédentes, nous avons, à partir d'une solution d'Eosin Y / NEP présent dans un rapport 1/1 dans le méthanol, obtenu par lente évaporation du solvant des cristaux dont la résolution par diffraction aux rayons X a permis de prouver de manière indubitable l'existence de ce complexe à transfert de charge (399).

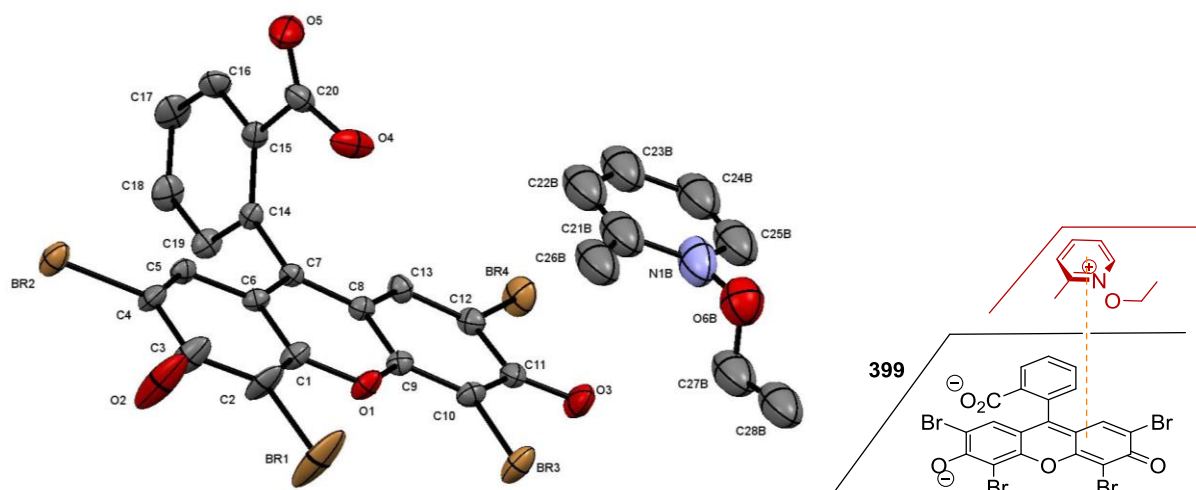


Figure 27. Cliché obtenu par résolution par diffraction aux rayons X de la structure du complexe à transfert de charge Eosin Y / NEP (**399**).

Les clichés obtenus montrent donc clairement une interaction π - π entre le tricycle du xanthène et le cycle aromatique du pyridinium. Les plans formés par ces atomes sont parallèles et la distance est inférieure à 5 angströms ($d_{C22B-C12} = 3.411 \cdot 10^{-10} \text{ m}$; $d_{C21B-C11} = 3.469 \cdot 10^{-10} \text{ m}$). La résolution de cette structure confirme la nature de l'interaction spécifique existant entre l'Eosin Y et le NEP. Nous avons voulu ensuite vérifier que la proximité entre ces deux espèces observées en phase solide existait aussi en solution.

v. Par spectroscopie RMN

Pour vérifier que l'Eosin Y et le NEP forment un complexe à transfert de charge (**399**) en solution, nous avons réalisé des études ROESY d'un mélange équimolaire d'Eosin Y et de NEP. Nous avons fait ces études dans le d^4 -méthanol. Pour éviter les échanges d'espèces entre les complexes à transfert de charge et donc figer le système, nous avons travaillé à -15°C .

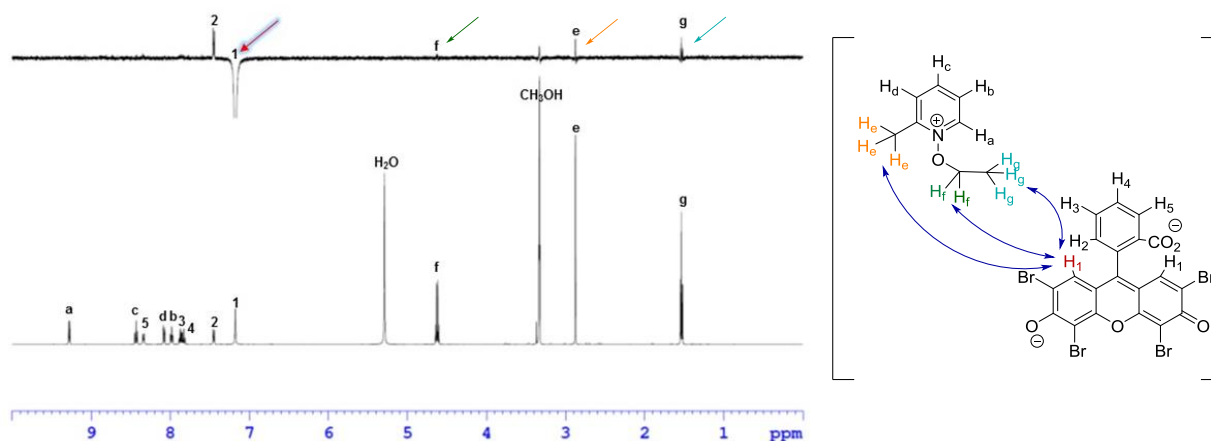


Schéma 50. Spectre 1D-ROESY irradiant le proton noté H₁ d'un mélange 1/1 d'Eosin Y et de NEP à 10⁻¹ mol/L dans le d⁴-MeOH à -15°C

Sur ce spectre, on observe que lorsque que l'on irradie le proton noté H₁ de l'Eosin Y, ce dernier transmet une part de sa magnétisation aux protons H_e, H_f et H_g du NEP. Ainsi, même dans un solvant aussi polaire que le MeOH, il existe une très grande proximité spatiale entre le NEP et l'Eosin Y. Le complexe à transfert de charge (**399**), observé à l'état solide, existe aussi et est de même nature en solution.

Toutes ces études s'accordent pour affirmer qu'en solution, l'Eosin Y et le NEP forment un complexe à transfert de charge (**399**). C'est grâce à ce complexe que le couple Eosin Y / NEP est aussi efficace pour la formation d'oxydes de benzo[b]phosphole (**313**). En effet, avec les autres couples photocatalyseur/oxydant, pour qu'un radical phosphinoyle (**334**) soit généré, il faut que l'état excité du photocatalyseur diffuse jusqu'à l'oxydant pour pouvoir générer la première espèce radicalaire. Cette diffusion engendre une perte d'efficacité, car durant ce laps de temps, l'état excité peut revenir à son état fondamental via de nombreux procédés. Dans le cas du couple Eosin Y/NEP, l'état excité du photocatalyseur n'a pas besoin de diffuser pour réduire le NEP. Ce dernier est toujours présent juste à côté du photocatalyseur du fait de la présence du complexe à transfert de charge. Comme ces deux espèces sont très proches en solution, l'efficacité du transfert électronique ne peut pas être plus importante.

C. Autres études photophysiques

Pour approfondir la compréhension du mécanisme de la réaction, nous avons effectué différentes analyses spectroscopiques.

1. Détermination du rendement quantique de la réaction

i. Présentation du rendement quantique d'une réaction photochimique

Récemment, le groupe de Yoon distinguait deux grands types de réactions photochimiques utilisant un photocatalyseur :⁷⁹

- Les réactions organophotocatalytiques qui sont des réactions pour lesquelles chaque produit de la réaction formé est issu d'un photon absorbé par le photocatalyseur (cycle rouge)

⁷⁹ Cismesia, M. ; Yoon, T. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5426.

- Les réactions photoinduites qui sont des réactions en chaînes dans lesquelles le photocatalyseur ne sert qu'à initier les espèces radicalaires (cycle bleu)

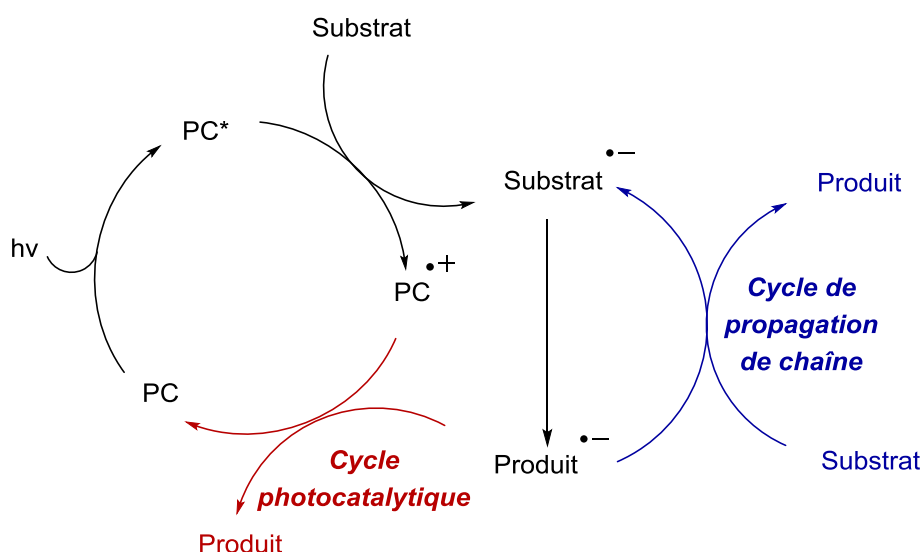


Schéma 51. Mécanisme schématisé des deux grands types de réactions photoinduites par un photocatalyseur

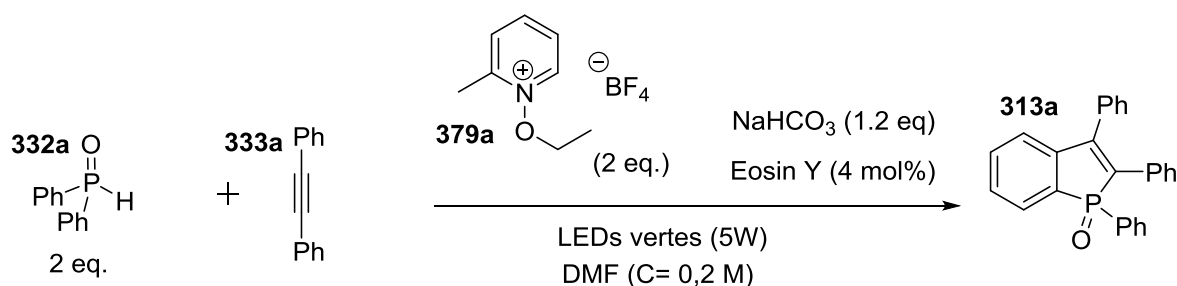
Pour toutes réactions chimiques où l'utilisation d'un photocatalyseur est nécessaire, le doute persiste : est-ce une photocatalyse ou une réaction en chaîne ? Une mesure qui permet de répondre en grande partie à cette question est la détermination du rendement quantique de la réaction photochimique. Ce rendement quantique correspond au rapport de la quantité de matière de produit formé pendant une durée Δt sur la quantité de matière de photon reçu pendant cette durée Δt .

$$\Phi = \frac{n(\text{produit formé})}{n(\text{photon reçu})}$$

Si Φ est supérieur à 1, cela implique que la réaction passe, au moins en partie, par un mécanisme de type réaction en chaîne. Si Φ est inférieur à 1, on ne peut pas conclure simplement. Cependant si Φ est très petit devant 1, il y a de fortes chances pour que le processus soit photocatalytique.

- ii. Détermination du rendement quantique de la formation organophotocatalysée d'oxydes de benzo[b]phosphole

Nous avons réalisé cette mesure avec la réaction qui nous a servis à établir les conditions optimisées pour le procédé photochimique.



Equation 41. Réaction de formation de l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313a**) pour la détermination du rendement quantique de réaction

Pour réaliser cette mesure, nous devons considérer une durée Δt où la réaction a une vitesse quasi-constante. Au vu du suivi cinétique, on peut faire cette hypothèse pour les 20 premières minutes de réaction. Nous pouvons ensuite déterminer précisément le rendement de la réaction, après 20 minutes, en utilisant un étalon standard pour la RMN du ^{31}P , qui a été dans notre cas l'oxyde de tri-*n*-octylphosphine.

Ensuite, il faut déterminer le nombre de photons reçus par le milieu réactionnel pendant cette durée Δt . Pour cela, nous avons utilisé une réaction dont le rendement quantique de réaction pour cette gamme de longueur d'onde d'irradiation est connu. Pour la lumière verte, le plus utilisé est l'actinomètre de Reinhardt. Il s'agit d'un complexe de chrome qui absorbe dans la région des radiations vertes et qui lorsqu'il est exposé à de la lumière verte se dégrade. Le rendement quantique de cette dégradation est connu, et on peut suivre l'état de cette dégradation en mesurant le spectre d'absorption de la solution après irradiation lumineuse. Ce sel a déjà été utilisé pour la détermination du rendement quantique de réactions catalysées par l'Eosin Y.⁸⁰

Dans nos conditions de réactions après 20 minutes d'irradiation, la quantité d'oxyde de benzo[b]phosphole formée était de $7.3 \cdot 10^{-5}$ mol et la quantité de photon reçu était de $3.8 \cdot 10^{-4}$ mol. Le rendement quantique de réaction est donc de $\Phi = 0.19$. Ainsi ces éléments valident l'existence d'un processus photocatalytique plutôt qu'une réaction en chaîne.

De plus, la donnée des potentiels d'oxydoréduction des différents couples mis en jeu nous permet de reconsidérer le processus en chaîne.

⁸⁰ Majek, M. ; Filace, F. ; Jacobi Von Wanglen, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981

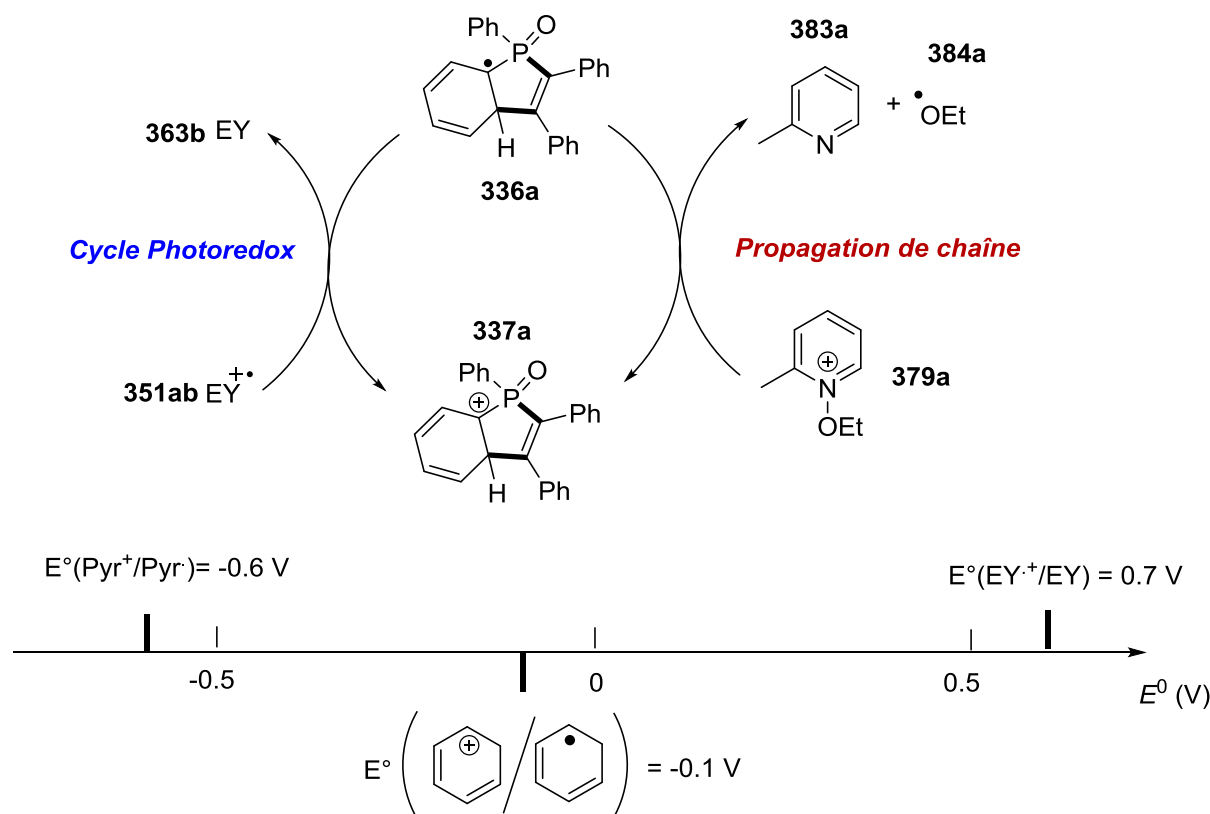


Schéma 52. Acte élémentaire potentiel pour l'oxydation du radical cyclohexadiényle. Potentiel d'oxydoréduction des couples concernés

En effet le radical cyclohexadiényle (**336**) a un potentiel d'oxydation proche de -0.1 V .⁸¹ La forme radical cation (**351ab**) de l'Eosin Y ($E^0(\text{EY}^{\cdot+}/\text{EY}) = 0.7 \text{ V}$) est tout à fait capable d'oxyder ce radical alors que le NEP (**379a**) lui ne l'est thermodynamiquement pas ($E^0(\text{Pyr}^+/\text{Pyr}) = -0.6 \text{ V}$). Ainsi ces résultats vont dans le sens de l'existence d'un cycle photocatalytique.

2. Détermination de la constante de quenching de fluorescence

Pour quantifier l'interaction existant entre l'état excité de l'Eosin Y et le NEP, une mesure photophysique classique est la détermination de la constante de « quenching » de fluorescence. Par des mesures de type Stern Volmer, on peut remonter à la cinétique de quenching dynamique de la fluorescence de l'Eosin Y par l'oxydant.⁸²

En faisant le rapport entre l'intensité de fluorescence sans oxydant et avec oxydant, on obtient une équation qui ne dépend plus de la concentration en molécule photosensible à l'état excité mais seulement d'une grandeur macroscopique accessible : la concentration en molécule désexcitante [Q].

⁸¹ Bahtia, K.; Schuler, R. H. J. Phys. Chem. 1974, 78, 2335–2338.

⁸² Lacowicz, J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* (2nd Ed.), Chapter 8.

$$\frac{I^0}{I} = 1 + k_q \tau_0 [Q]$$

Avec I^0 : Intensité de fluorescence en absence de quencher

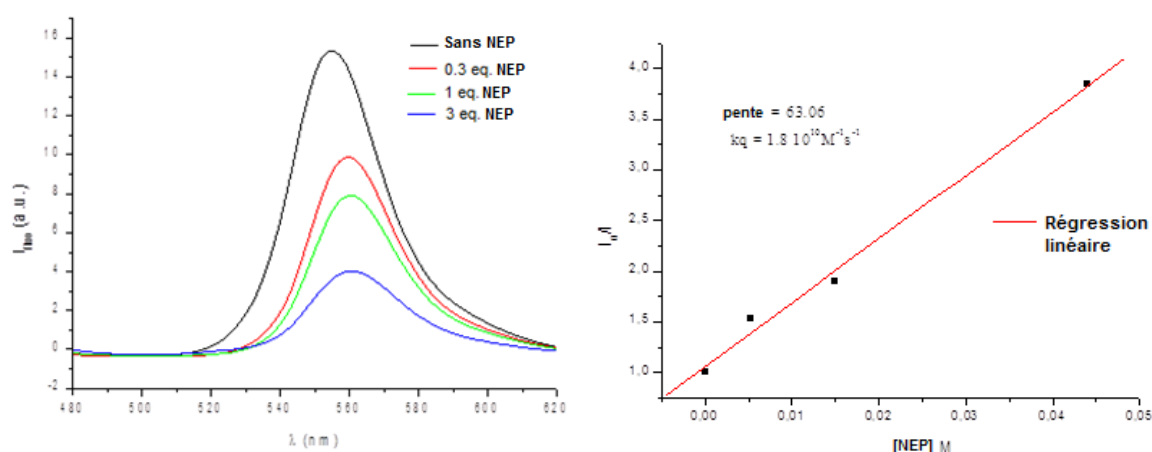
I : Intensité de fluorescence en présence du quencher à la concentration $[Q]$

k_q : Constante cinétique de quenching dynamique

τ_0 : Durée de vie de l'état excité de l'Eosin Y en absence de quencher

$[Q]$: Concentration en quencher

Avec un tracé de $\frac{I^0}{I}$ en fonction de $[Q]$, pour différentes valeurs de $[Q]$, on peut accéder directement à la constante de quenching dynamique $K_D = k_q \tau_0$. Avec ces données on peut tracer la régression dite de Stern Volmer suivante.



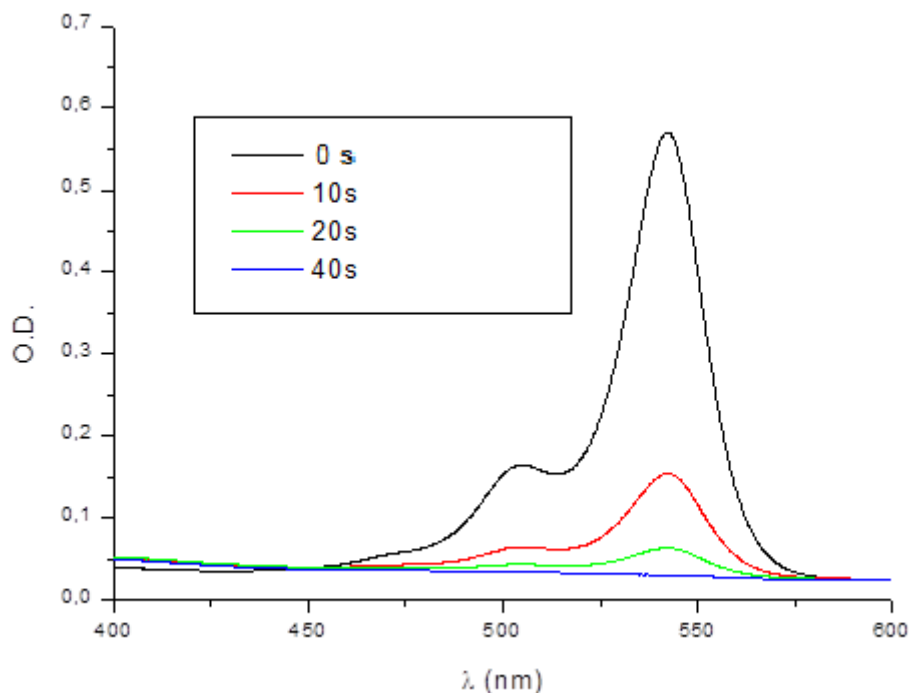
Graphique 12. Tracé de Stern-Volmer pour la détermination de la constante de quenching dynamique

On observe une régression linéaire très correcte dans le tracé de Stern Volmer, qui confirme que l'on a donc affaire ici à un quenching dynamique (et non pas statique). La constante de quenching déterminée est $k_q = 1.8 \cdot 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$. Cette constante est très élevée et atteste encore une fois de l'efficacité du transfert d'énergie entre le photocatalyseur et le quencher qui est ici le NEP.

Pour vérifier que l'efficacité du « quenchage » observé avec cette méthode de Stern Volmer, nous avons ensuite effectué des études de photolyse.

3. Photolyse

La photolyse d'un mélange équimolaire Eosin Y/NEP permet de déterminer si le transfert d'énergie qui a lieu entre l'Eosin Y excitée et le NEP est réversible. Pour cela, on suit l'évolution du spectre d'émission de ce mélange équimolaire après irradiation par une LED verte pendant une durée donnée.



Graphique 13. Evolution du spectre d'émission d'un mélange équimolaire EY/NEP à la concentration $1.0 \cdot 10^{-5}$ M dans du DMF après irradiation par une LED verte (5W).

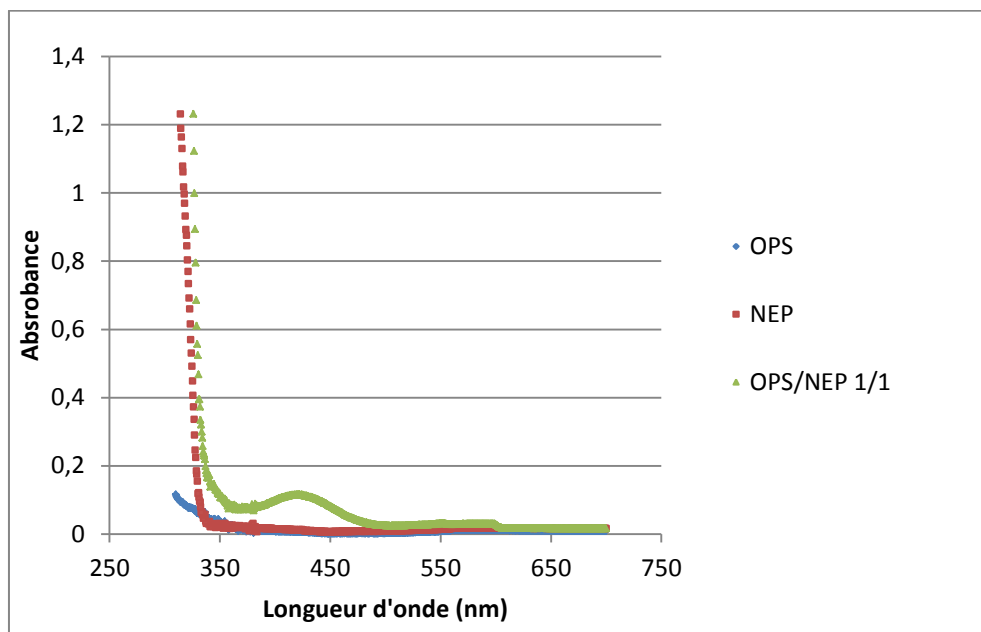
Comme on le voit sur ce graphique, la disparition rapide de la fluorescence après irradiation par une LED verte est très rapide (moins d'une minute). Cela témoigne du fait que le transfert d'énergie entre l'Eosin Y et le NEP fait diminuer rapidement la concentration en espèce fluorescente. Le transfert d'électron entre l'Eosin Y et le NEP est irréversible et conduit rapidement, et donc efficacement, à la formation du radical éthoxy (**384a**).

Toutes ces études prouvent que le complexe à transfert de charge permet un transfert d'électron efficace pour la génération de radicaux éthoxys nécessaires à la synthèse d'oxydes de benzo[b]phosphole.

Pour vérifier que d'autres espèces UV-actives n'entrent pas en jeu dans cette réaction, nous avons effectué la mesure des spectres d'absorption de mélanges des autres composants.

4. Etude des propriétés d'absorption UV-visible

Nous avons montré précédemment que le NEP (**379a**) était un excellent accepteur d'électrons pour former des complexes à transfert de charge, comme nous en avons montré l'existence avec l'Eosin Y (**363b**). Nous nous sommes demandé si un complexe à transfert de charge pouvait aussi exister entre le NEP et une autre espèce donneuse d'électrons : l'oxyde de phosphine secondaire (**332**). Cette étude a été faite avec le plus accessible des oxydes de phosphines secondaires : l'oxyde de diphenylphosphine (**332a**).



Graphique 14. Spectre d'absorption UV-visible de solution d'oxyde de diphenylphosphine (OPS) (**332a**) et de NEP (**379a**) à la concentration 0,5 mol/L

On observe sur ce graphique que lorsque l'on mélange l'OPS (**332a**) et le NEP (**379a**), on observe l'apparition d'une bande d'absorption dans le visible. Cette bande est la signature d'un complexe à transfert de charge. Ainsi l'OPS est un suffisamment bon donneur pour former un complexe avec le NEP. Ce complexe pourrait être à l'origine de la faible conversion en oxyde de benzo[b]phosphole observée en absence de photocatalyseur. Cette bande d'absorption est dans le bleu créant une légère coloration jaune de la solution. Cette observation est cohérente avec le résultat que l'on avait obtenu lorsque l'on ne mettait pas de photocatalyseur. En effet, la réaction fonctionnait mieux sous irradiation bleue que sous irradiation verte (12 % contre 4 %) lorsqu'aucun photocatalyseur n'était présent.

Cependant, ce complexe à transfert de charge entre l'OPS et le NEP n'est pas assez efficace pour que l'on puisse abandonner l'emploi d'un photocatalyseur (seulement 12 % de conversion après 48h contre 75 % avec l'Eosin Y). La bande d'absorption relative à ce complexe à transfert de charge n'est présente que pour une concentration en espèce supérieure à 0,3 mol/L. En dessous de cette concentration, on ne voit la formation d'aucune bande significative. Le complexe à transfert de charge qui existe entre l'oxyde de phosphine secondaire et le NEP a une constante thermodynamique de formation très faible.

Par ailleurs, la présence de diphenylacétylène ne fait évoluer en rien les propriétés d'absorption du mélange. Ainsi, dans les conditions telles que nous les avons développées,

l'irradiation lumineuse a pour conséquence l'activation du complexe à transfert de charge qui est le plus présent en solution : celui entre l'Eosin Y et le NEP.

Pour imaginer une réaction utilisant le NEP comme oxydant sans photocatalyseur, il faudrait employer un partenaire meilleur donneur d'électrons que l'oxyde de phosphine secondaire et l'alcyne, afin de former un complexe à transfert de charge plus efficace.

Suite à toutes ces études mécanistiques, nous pouvons maintenant proposer un mécanisme plausible pour cette réaction.

D. Mécanisme proposé de la réaction

L'ensemble des études mécanistiques nous invite à proposer le mécanisme suivant que nous allons détailler.

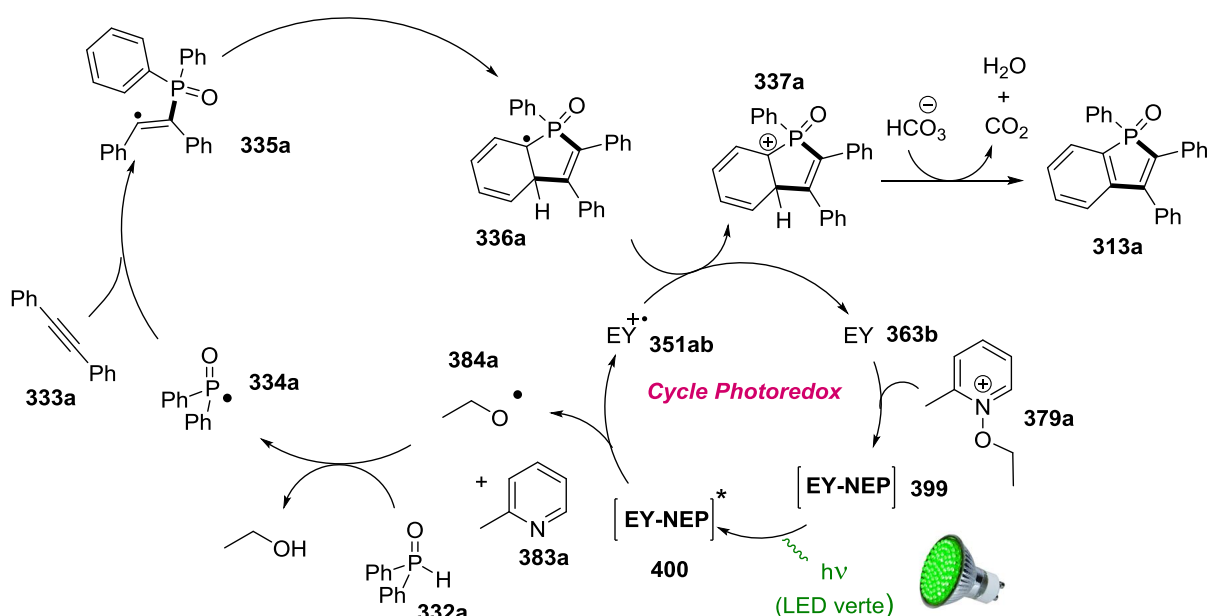


Schéma 53. Mécanisme proposé pour la formation d'oxyde de benzo[b]phosphole organophotocatalysée

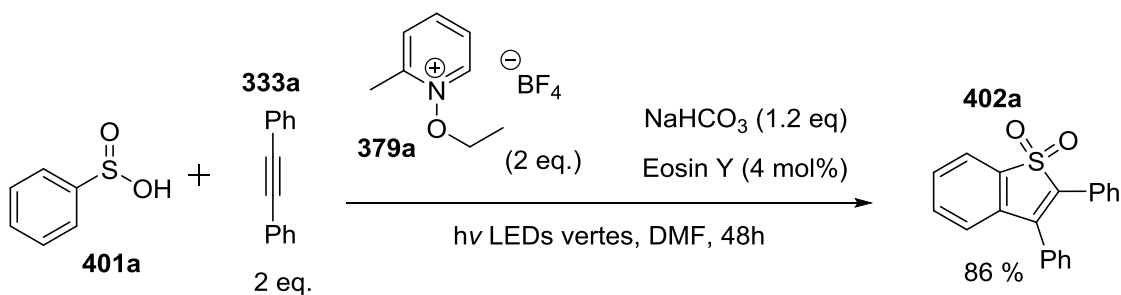
L'Eosin Y (**363b**) forme un complexe à transfert de charge (**399**) avec le NEP (**379a**) qui après irradiation lumineuse génère la forme radical cation de l'Eosin Y (**351ab**), un équivalent de 2-picoline (**383a**) ainsi qu'un radical éthoxy (**384 a**). Ce radical éthoxy va, comme l'atteste les études RPE, abstraire un hydrogène sur l'oxyde de phosphine secondaire (**332**) pour générer de l'éthanol ainsi qu'un radical phosphinoylé (**334**). Ce radical phosphinoylé, très électrophile, va s'ajouter sur la triple liaison de l'alcyne (**333**) pour former un radical vinylique (**335**) qui ensuite cyclise sur la position *ortho* de l'aromatique porté par le phosphore. Le radical cyclohexadiényle (**336**) alors formé

est oxydé par la forme radical cation de l'Eosin Y (**351ab**), formant ainsi un cation cyclohexadiényle (**337**) qui par simple déprotonation se réaromatise et forme l'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**).

V. Conclusion et perspectives

Nous avons développés une méthode de synthèse d'oxyde de benzo[b]phosphole (**313**) à partir d'oxyde de phosphine secondaire et d'alcyne, en remplaçant l'utilisation de métaux et un chauffage autour de 100°C par un oxydant organique, une quantité catalytique d'organophotocatalyseur et une irradiation lumineuse par une LED. Cette méthodologie s'est avérée assez générale et compétitrice avec les autres méthodes existantes. Des études mécanistiques ont caractérisés plusieurs intermédiaires réactionnels dont le radical phosphinoyle (**334**) et le complexe à transfert de charge (**399**) entre le NEP et l'Eosin Y, ce qui nous permet de proposer un mécanisme pour cette réaction organophotocatalysée.

De plus, les études mécanistiques ont montré que l'utilisation du mélange Eosin Y/NEP permettait de générer sous irradiation lumineuse un radical très bon abstracteur d'hydrogène (le radical éthoxy) et un radical assez bon oxydant (la forme radical cation de l'Eosin Y). Cette association pourrait être utilisée pour réaliser d'autres types de fonctionnalisation ou de cyclisation. Par exemple, les résultats préliminaires présentés ci-dessous montre que cette approche est efficace si l'on remplace l'oxyde de phosphine secondaire par un acide sulfinique (**401**).

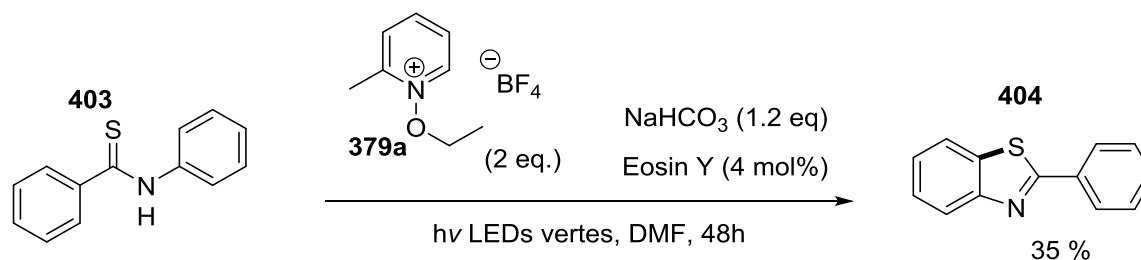


Equation 42. Synthèse de dioxyde de benzo[b]thiophène (**402**) à partir d'acide sulfinique (**401**) et d'alcyne (**333**) par organophotocatalyse

Cette méthodologie permet donc d'accéder efficacement à des dioxydes de benzo[b]thiophène (**402**), qui, comme les oxydes de benzo[b]phosphole, possèdent des propriétés de fluorescence⁸³. La liaison O-H d'un acide sulfinique (**401**) joue ici le même rôle que la liaison P-H de l'OPS (**332**).

De la même façon, l'association Eosin Y/NEP permet la cyclisation de thioamide (**403**) en benzothiazole (**404**).

⁸³ Guo, J. ; Hu, S. ; Luo, W. ; Hu, R. ; Qin, A.; Zhao, Z.; Tang, B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1463



Equation 43. Synthèse de benzothiazole (**404**) à partir de thioamide (**403**) par organophotocatalyse

De la même façon que pour la formation des oxydes de benzo[b]phospholes, la génération d'un radical éthoxy permet d'abstraire l'hydrogène porté par l'azote du thioamide (**403**) pour générer un radical centré en partie sur l'azote et en partie sur le soufre. Ce dernier après cyclisation sur l'aromatique porté par l'azote, oxydation monoélectronique et déprotonation conduit au benzothiazole (**404**). Du fait de la faiblesse de la liaison *N-H* du thioamide, ce type d'annulation ne nécessite pas la complexation à un métal de transition⁸⁴ ou le passage par la forme anionique du thioamide.⁸⁵

En conclusion, nous avons développé dans cette partie une méthode efficace de synthèse de liaisons *C-P* par activation formelle de liaison *C-H* en s'abstrayant de la nécessité d'utilisation des métaux de transition grâce à l'utilisation de l'organophotocatalyse. Cette méthodologie organophotocatalytique doit sa grande efficacité à la proximité existant entre le photocatalyseur et l'oxydant via la formation d'un complexe à transfert de charge. Lors de cette réaction, aucun des autres réactifs n'est suffisamment riche en électron pour former un complexe à transfert de charge suffisamment efficace pour générer un processus réactionnel (l'alcyne et l'oxyde de phosphine secondaire ne conviennent pas ici). Ainsi, l'utilisation d'un photocatalyseur comme agent réalisant le prêt temporaire d'électron est nécessaire. Cependant, si l'un des réactifs utilisés était suffisamment riche en électron, ce type de processus, initié par un transfert monoélectronique pourrait être réalisé en l'absence de photocatalyseur uniquement grâce au complexe à transfert de charge formé entre le NEP et le réactif riche en électrons. C'est ce type de réaction que nous allons présenter dans le chapitre suivant.

⁸⁴ Inamoto, K. ; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5147

⁸⁵ Zhang, G.; Liang, C.; Yi, H.; Meng, Q.; Bian, C.; Chen, H.; Jian, J.; Wu, L.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9273.

***Chapitre 4 : Formation de liaison C-P
par activation photochimique d'un
complexe à transfert de charge***

I. Comment peut-on utiliser les complexes à transfert de charge pour activer des liaisons C-H et créer des liaisons C-P ?

A. Présentation des complexes à transfert de charge

Les complexes à transfert de charge sont issus de l'association d'une molécule riche en électron et d'une molécule pauvre en électron. L'origine de cette association est une interaction entre l'orbitale HO de l'espèce riche en électron et l'orbitale BV de l'espèce pauvre en électron. Cependant, contrairement aux complexes Acide-Base de Lewis classiques où les HO et BV de ces molécules sont principalement localisées sur un atome, celles des molécules susceptibles de former des complexes à transfert de charge sont fortement délocalisées sur plusieurs centres. Ainsi dans les complexes à transfert de charge, il n'y pas de liaison formelle entre les deux molécules mais une interaction qui relève soit d'interactions électrostatiques, soit d'interaction entre orbitales diffuses ou délocalisées. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux complexes à transfert de charge résultant d'interactions entre orbitales diffuses.

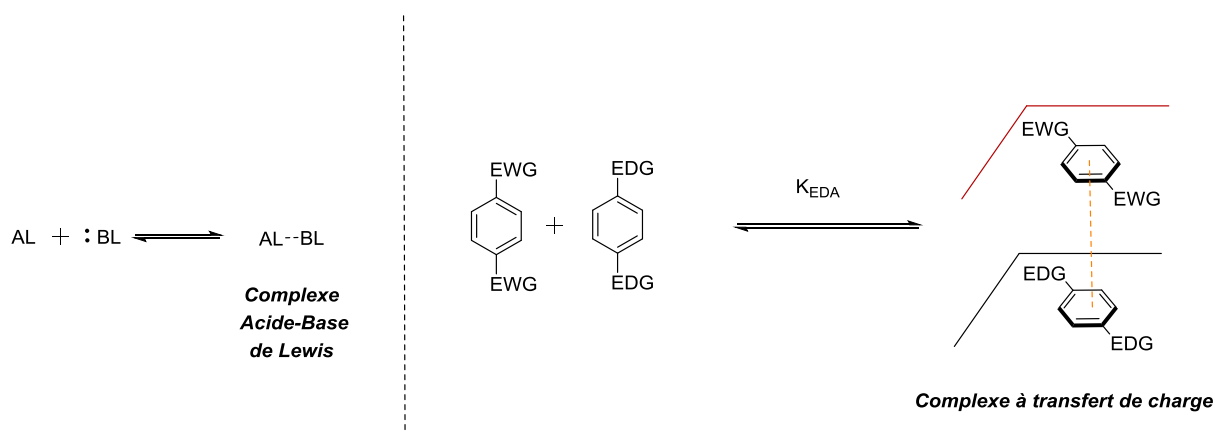


Schéma 1. Comparaison Complexes Acide-Base de Lewis/Complexes à transfert de charge

Comme l'interaction principale dans un complexe à transfert de charge est généralement une interaction faible, ces complexes sont peu robustes et difficiles à isoler et à caractériser. Ce qui permet de soupçonner leur présence est, dans la plupart des cas, la coloration caractéristique que prend le mélange en présence des espèces donneuse et accepteuse, alors qu'aucune des deux espèces prises séparément n'absorbe dans le visible.

L'origine de cette absorption provient de la modification du diagramme des orbitales moléculaires. L'interaction entre la HO de l'espèce riche et la BV de l'espèce pauvre en électrons, qui est à l'origine de l'existence de la nouvelle entité, a pour conséquence la formation de 2 nouvelles OM : la HO et la BV du complexe.

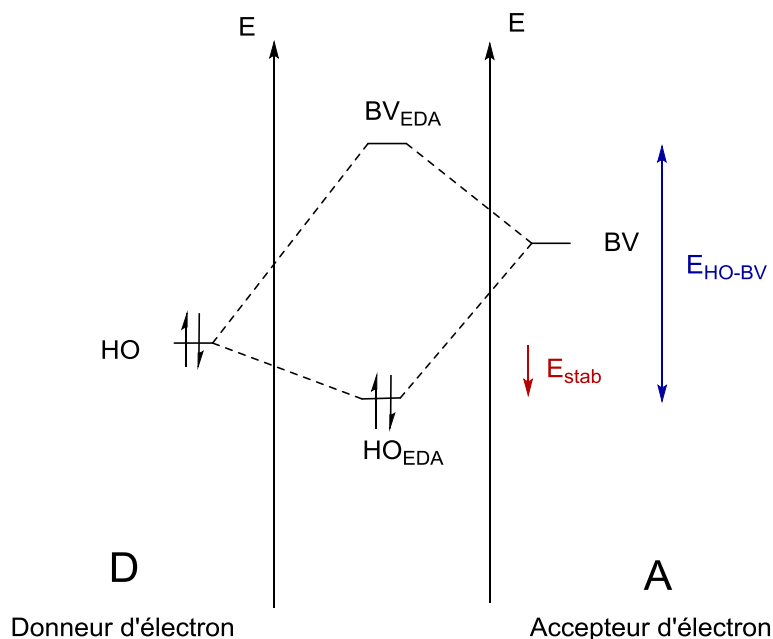


Schéma 2. Diagramme des orbitales moléculaires d'un complexe à transfert de charge

On voit tout d'abord sur ce diagramme l'énergie de stabilisation (E_{stab}) qui est à l'origine de l'existence du complexe. Sur ce type complexe, la différence d'énergie entre la HO et le BV est généralement faible (E_{HO-BV} proche de l'écart HO-BV des 2 partenaires). Ainsi, la longueur d'onde nécessaire pour réaliser cette transition énergétique se situe dans la région du visible.

Bien que les premiers complexes à transfert de charge aient été décrits dans les années 50,¹ ils sont restés pendant des décennies de simples curiosités scientifiques pour les physico-chimistes. Dans les années 80, le groupe du Prof. Kochi a décrit plus en détail les propriétés photophysiques de ces complexes et notamment le devenir du complexe à transfert de charge après l'absorption d'un photon.

2

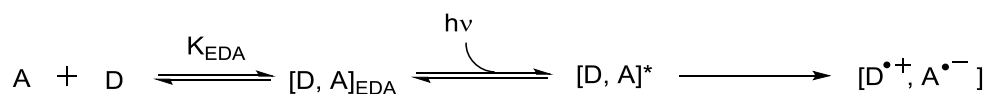


Schéma 3. Evolution d'un complexe à transfert de charge après irradiation lumineuse.

Après absorption d'un photon, le complexe à transfert de charge passe sous sa forme excitée $[D, A]^*$. Ce dernier peut soit se désexciter de manière radiative ou par relaxation vibrationnelle, pour reformer le complexe à transfert de charge à l'état fondamental, ou bien il peut se produire un transfert monélectronique entre le donneur et l'accepteur qui conduit à la formation d'une paire de radicaux $[A^{\bullet+}, D^{\bullet-}]$. Ainsi, l'irradiation d'un complexe à transfert de charge permet d'initier un transfert

¹ (a) Mulliken, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 600; (b) Nagakura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 520

² (a) Kochi, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1227; (b) Hubig, S. M.; Bockman, T. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3842.

monoélectronique et de générer des espèces radicalaires. Notons, que dans certains cas, ce transfert monoélectronique peut voir lieu à l'état fondamental du complexe à transfert de charge.³

Le transfert monoélectronique existant à l'intérieur d'un complexe à transfert de charge est beaucoup plus efficace que dans le cas de la photocatalyse car il y a une très faible réorganisation de la sphère de solvation après le transfert d'électron.⁴ Le solvant est déjà préorganisé lors de la formation du complexe à transfert de charge. Dans le cas d'une photosensibilisation comme la photocatalyse, l'étape cinétiquement déterminante est la diffusion de l'état excité et la réorganisation du solvant nécessaire au transfert d'électron.

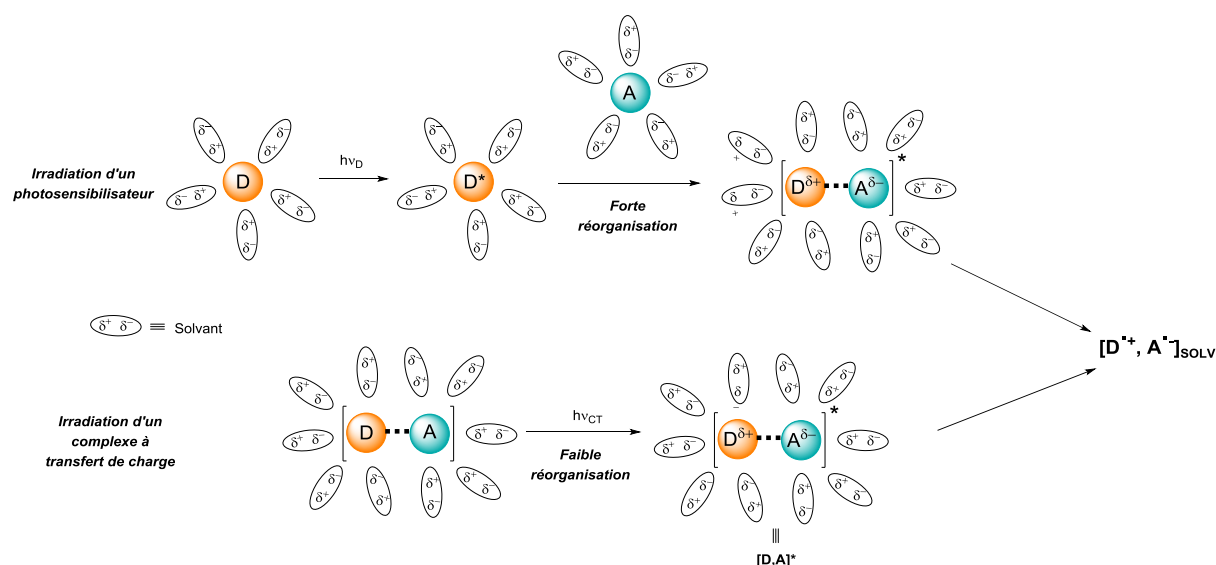


Schéma 4. Etapes conduisant à la formation de paires de radicaux à partir de l'irradiation d'un photosensibilisateur ou d'un complexe à transfert de charge.

B. Utilisation des complexes à transfert de charge en synthèse organique pour former des liaisons covalentes

Le groupe de Kochi a été le premier à utiliser cette approche pour la génération de radicaux par irradiation de complexes à transfert de charge pour des applications synthétiques comme la nitration de cycles aromatiques (**502**)⁵ ou d'éthers d'énol silylés (**504**).³

³ Rathore, R.; Kochi, J. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 627

⁴ Mori, T.; Inoue, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8122.

⁵ Sankararaman, S.; Haney, W. A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7824 ;

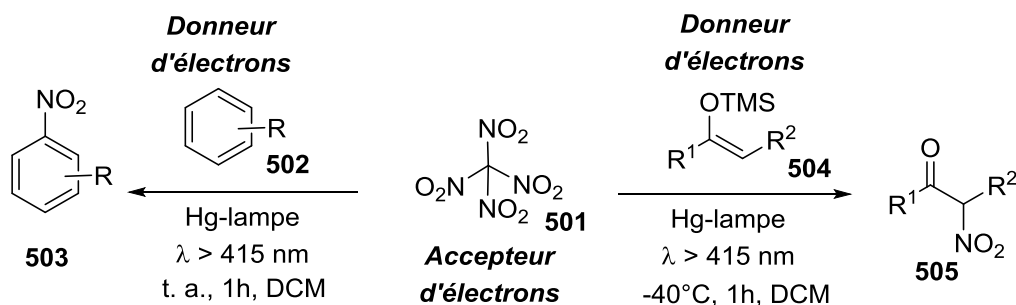


Schéma 5. Utilisation de complexes à transfert de charge pour la nitration de dérivés aromatiques (502) et de composés carbonylés (504)

Dans ces travaux, le groupe de Kochi a montré que même si les complexes à transfert de charge peuvent initier sous activation thermique une certaine réactivité, l'apport d'une irradiation lumineuse permet d'améliorer considérablement l'efficacité du processus.

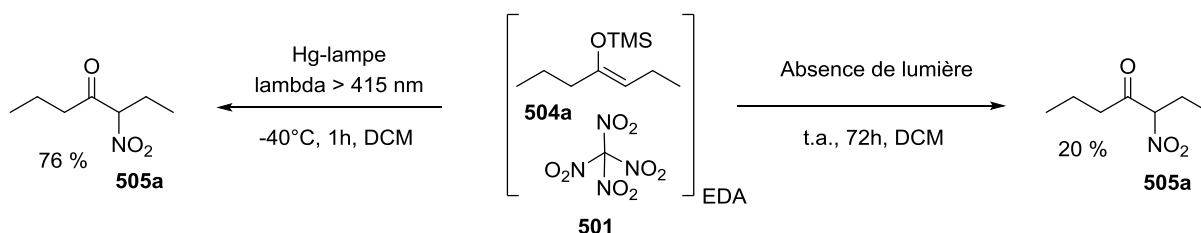
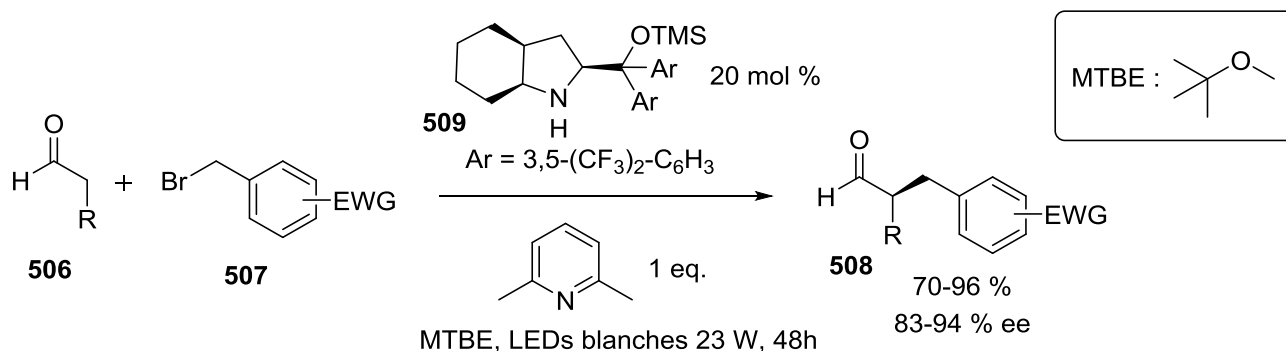


Schéma 6. Comparaison de la réactivité des complexes à transfert de charge avec ou sans activation par irradiation lumineuse.

Curieusement, ce type d'activation très prometteuse n'a été que peu utilisé. Il a fallu attendre le début des années 2010 et la recrudescence de l'intérêt porté aux réactions photoinduites (notamment la photocatalyse), pour que les complexes à transfert de charge soient de nouveau un sujet de recherche en synthèse organique. Un des premiers travaux de cette nouvelle vague est la benzylolation et l'acylation énantiosélectives d'aldéhydes (506) organocatalysées décrites par l'équipe du Prof Melchiorre.⁶

⁶ Arceo, E.; Jurdberg, I.; Alvarez-Fernandez, A.; Melchiorre, P. *Nature Chem.* **2013**, 5, 750



Equation 1. Benzylaton énantiosélective d'aldéhydes (**506**) par organocatalyse et induction photochimique impliquant un complexe à transfert de charge

Le mécanisme proposé par le groupe de Melchiorre débute par la condensation de l'amine secondaire (**509**) sur l'aldéhyde (**506**) pour former l'énamine correspondante (**A**). Cette énamine, qui est riche en électrons, forme un complexe à transfert de charge (**B**) avec le bromobenzyle électrodéficient (**507**) (le noyau aromatique doit posséder au moins deux groupements nitro pour que le complexe se forme). Ce complexe sous irradiation peut conduire au transfert monoélectronique entre l'énamine et le bromobenzyle. Le radical anion issu du bromobenzyle (**C**) évolue en éliminant un ion bromure pour former un radical benzyle (**E**) qui ensuite s'associe avec le radical enaminoyle (**D**). L'iminium (**F**) ainsi obtenu s'hydrolyse pour fournir l'aldéhyde fonctionnalisé en position α et régénérer l'amine secondaire.

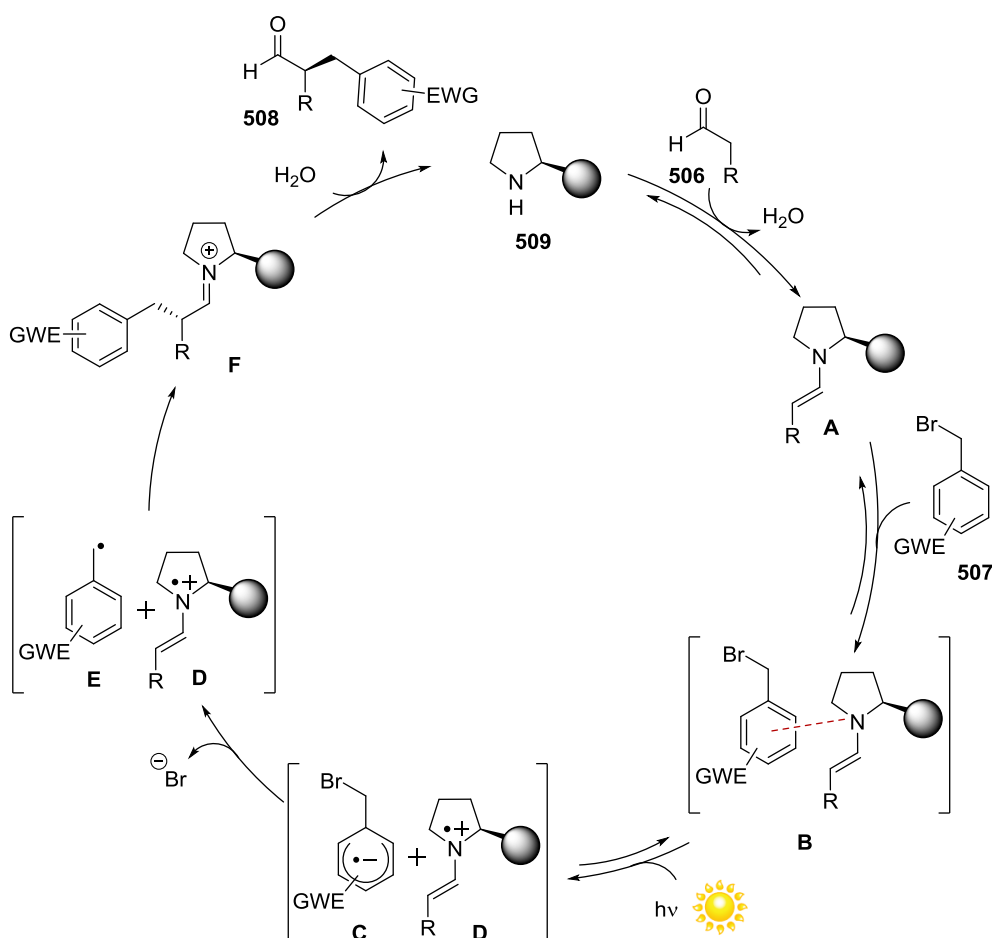


Schéma 7. Mécanisme proposé pour la synthèse énantiosélective organocatalytique de benzylation d'aldéhydes

Cette réaction est une alternative à la fonctionnalisation photocatalytique des aldéhydes (506) proposée par le groupe de MacMillan en 2008 qui fut un des travaux précurseurs du nouvel essor de la photocatalyse et qui utilise un complexe de ruthénium.⁷ Cette découverte représente une véritable avancée pour la communauté des chimistes s'intéressant aux réactions photoinduites, car elle permet d'envisager des réactions initiées par la lumière sans l'ajout d'un photocatalyseur, le tout avec le ordre de grandeur de rendements d'énantiosélectivité, ce qui constitue un gain économique considérable et une avancée conceptuelle remarquable.

Depuis ces premiers travaux, les complexes à transfert de charge ont été utilisés notamment dans de nombreuses réactions photoinduites.⁸ Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux réactions engendrant des fonctionnalisations de liaison *C-H*.

⁷ Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.

⁸ Lima, C.; Lima, T.; Duarte, M.; Jurberg, I.; Paixao, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389

C. Applications des complexes à transfert de charge dans la fonctionnalisation de liaison C-H

Les complexes à transfert de charge ont été principalement utilisés en synthèse pour des réactions dont le bilan s'apparente à une substitution nucléophile. L'irradiation lumineuse permet de générer des espèces radicalaires, et notamment le radical anion de l'accepteur qui évolue de manière irréversible en expulsant un groupe partant pour former un nouveau radical. Ce radical dimérise avec le radical cation du donneur. L'arylation de pyrrole (**510**) développée par le groupe de Chatani,⁹ la benzylation d'aldéhydes (**506**) développée par le groupe de Melchiorre⁶ et la trifluorométhylation d'éthers d'énol silylés (**504**) développée par le groupe de MacMillan¹⁰ exploitent cette méthodologie.

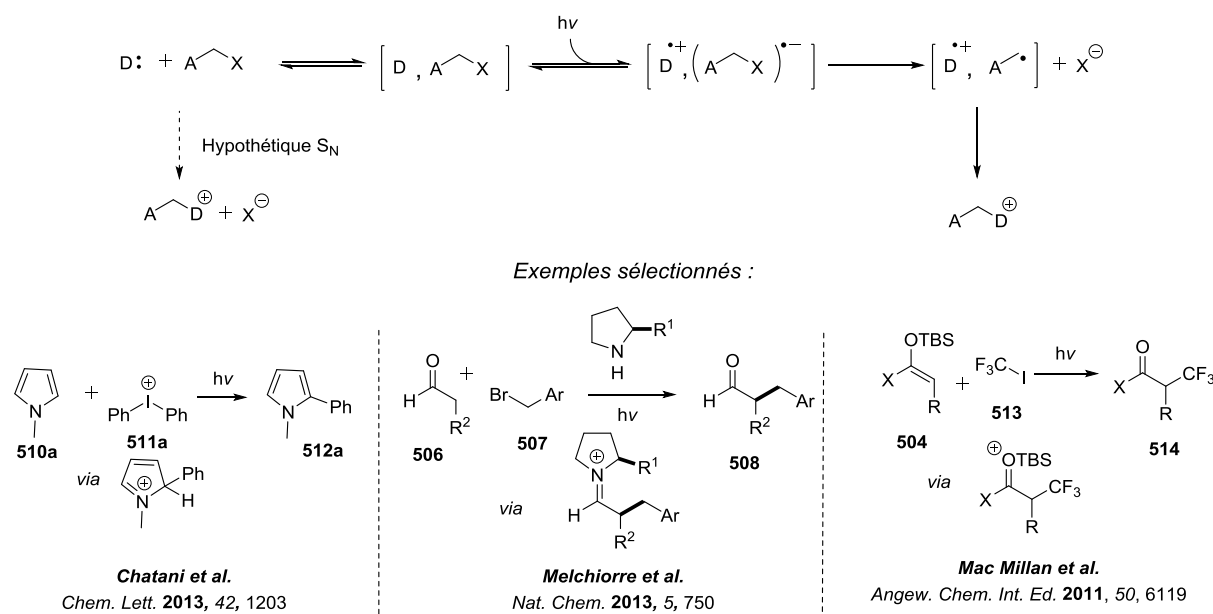


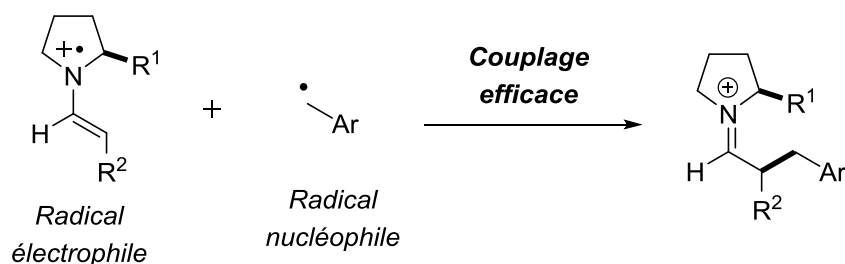
Schéma 8. Exemples de réaction passant par la photoexcitation d'un complexe à transfert de charge s'apparentant au bilan à une substitution nucléophile.

L'irradiation photochimique a simplement servi à accélérer la réaction, le nucléophile ou l'électrophile n'étant pas assez puissant pour que la réaction ait lieu suivant un mécanisme ionique. L'irradiation photochimique permet donc ici de convertir une réaction ionique lente en une réaction radicalaire plus efficace.

La plupart des réactions utilisant la photoexcitation d'un complexe à transfert de charge ont le bilan d'une substitution, c'est-à-dire un bilan d'oxydoréduction nul. Pour activer des liaisons C-H dont le bilan d'oxydoréduction est positif, il faut empêcher la dimérisation qui se produit entre le radical électrophile et le radical nucléophile comme il est indiqué dans l'exemple suivant.

⁹ Tobisu, M.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2013**, 42, 1203

¹⁰ Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 6119



Equation 2. Etape de dimérisation efficace ayant lieu dans la benzylation organocatalysée des aldéhydes développée par le groupe de Melchiorre⁶

Ainsi, pour éviter une réaction dont le bilan s'apparente à une substitution il faut bien choisir les substrats du complexe à transfert de charge pour que les radicaux formés après irradiation lumineuse conduisent à un produit de couplage trop peu instable. C'est par exemple ce qu'ont réalisé les groupes de Zeitler¹¹ et de Leonori¹².

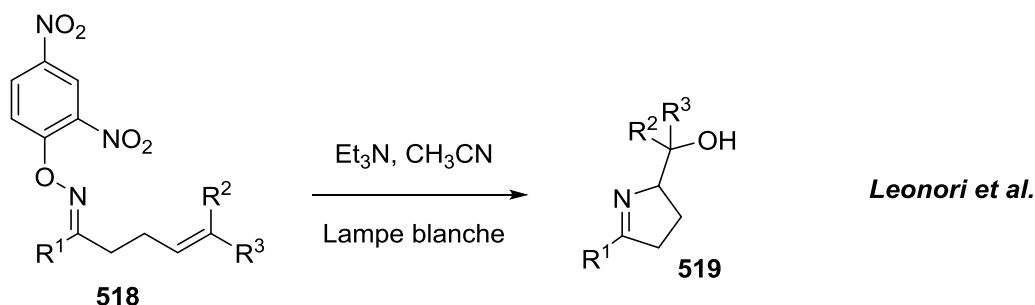
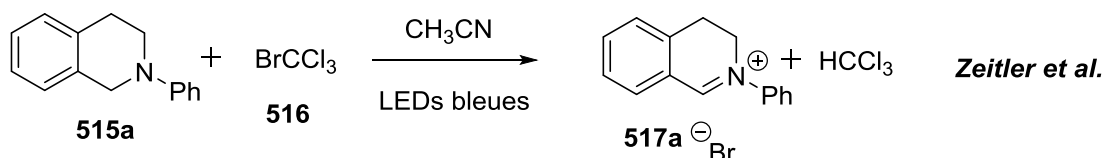


Schéma 9. Exemples de réaction passant par l'excitation photochimique d'un complexe à transfert de charge et dont le bilan n'est pas une substitution

Dans l'exemple donné par le groupe de Zeitler, la tétrahydroisoquinoline (THIQ) (**515**) forme vraisemblablement un complexe à transfert de charge avec le BrCCl₃ (**516**). Sous irradiation lumineuse, l'amine transfère un de ces électrons du doublet non liant au BrCCl₃. Le BrCCl₃ réduit monoélectroniquement, évolue en éliminant un anion bromure et génère ainsi le radical CCl₃[•] (**521**) centré sur le carbone. Aucune dimérisation entre le radical centré sur l'azote (**520a**) de la THIQ et le radical CCl₃[•] ne se produit. Le radical CCl₃[•] est trop encombré pour réaliser des couplages aussi facilement, et l'ammonium (**522a**) qui serait potentiellement formé ne présente aucune stabilité particulière. Par contre, le radical CCl₃[•] est connue pour réaliser rapidement des abstractions d'hydrogène. C'est exactement le processus qui se produit ici. Le radical CCl₃[•] abstrait un hydrogène

¹¹ Franz, J. F.; Kraus, W. B.; Zeitler, K. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8280

¹² Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. A. W.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14017

qui se trouve au pied de l'azote pour former l'iminium correspondant (**517a**) sur lequel de nombreux nucléophiles peuvent s'additionner.

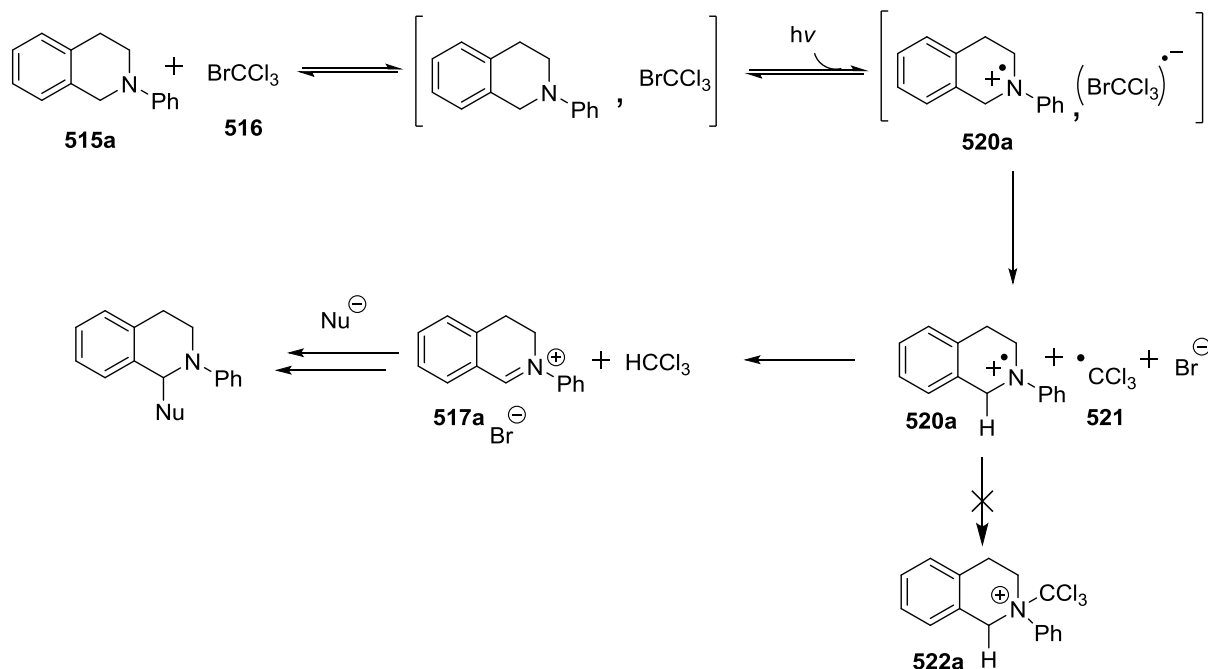


Schéma 10. Mécanisme de formation de l'ion iminium (**517a**) de la THIQ par excitation photochimique d'un complexe à transfert de charge

Dans l'exemple donné par le groupe de Leonori, l'oxime (**518**) qui porte un noyau aromatique électro déficient forme un complexe à transfert de charge avec la triéthylamine, et sous irradiation lumineuse, l'amine transfère un de ces électrons du doublet non liant à l'oxime. L'oxime ainsi réduite monoélectroniquement évolue en éliminant un groupement phénolate (**524**) pour former un radical centré sur l'azote (**523**). On n'observe pas de couplage entre ces deux radicaux. En effet l'hydrazone cationique (**526**) potentiellement produite par le couplage entre le radical cation de la triéthylamine et le radical centré sur l'azote d'une imine (**523**) ne présente pas de stabilité particulière pour crédibiliser cette voie mécanistique. Par contre, du fait de la présence d'une insaturation distante de 3 atomes de carbone, le radical de l'imine (**523**) conduit à une cyclisation 5-exo trig en s'additionnant sur la double liaison C=C. On obtient ainsi un nouveau radical centré sur un carbone (**525**). Ce radical évolue ensuite en présence du phénolate expulsé précédemment pour conduire, après plusieurs étapes, au produit désiré (**519**).

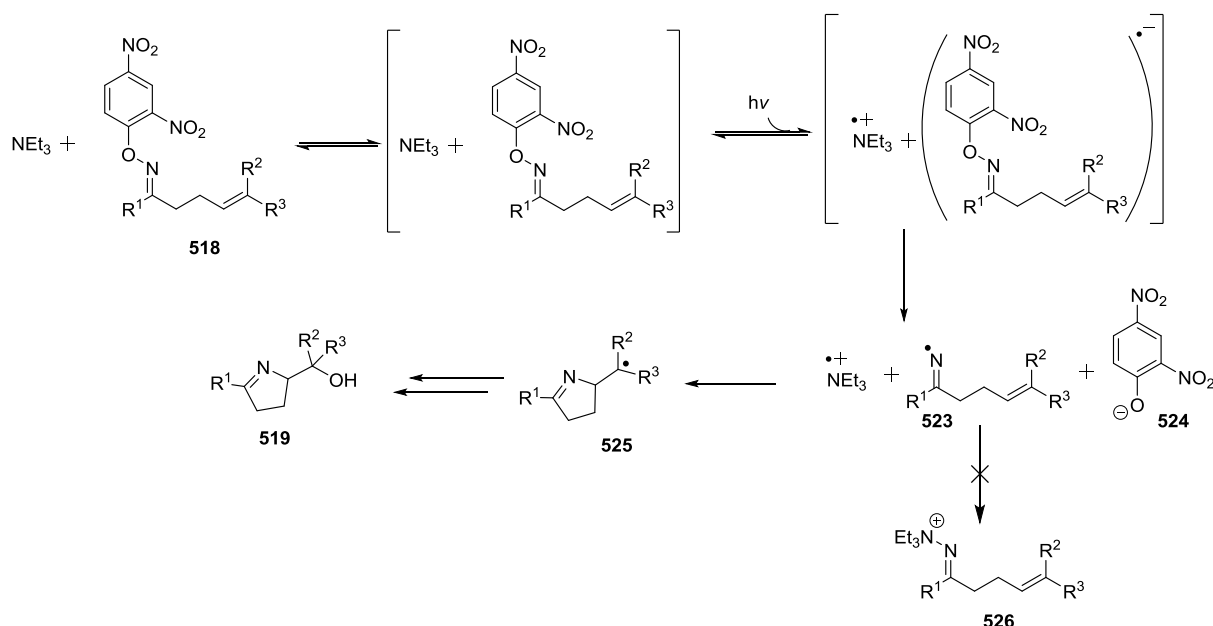


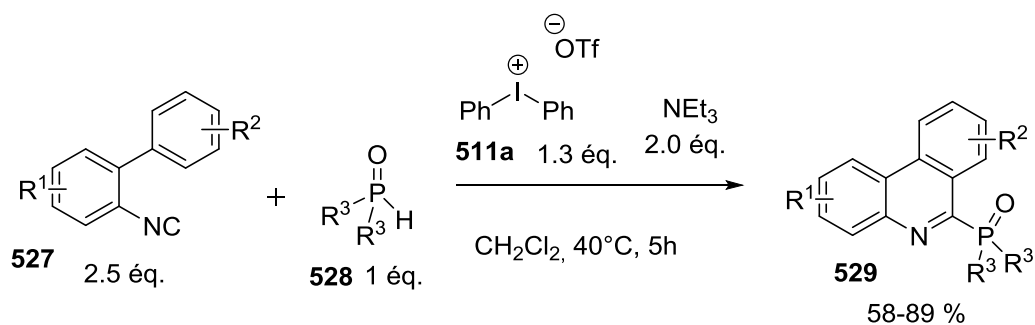
Schéma 11. Mécanisme proposé pour une cyclisation passant utilisant l'irradiation lumineuse un complexe à transfert de charge

Dans ces deux réactions, on observe la fonctionnalisation régiosélective d'une liaison C-H. Ces méthodes prouvent qu'il est possible d'utiliser la photoexcitation de complexes à transfert de charge pour fonctionnaliser sélectivement ce type de liaison.

D. Comment utiliser les complexes à transfert de charge pour activer des liaisons C-H et former des liaisons C-P ?

Nous avons vu précédemment que pour que la réaction obtenue par photoexcitation des complexes à transfert de charge ne conduise pas à une substitution, il faut que le radical généré ne soit pas adapté à une dimérisation. Une des solutions possible est que ce radical soit très réactif envers un autre type de réaction comme l'abstraction d'hydrogène. Ce type de réactivité a été utilisé par notre groupe pour la synthèse de phénanthridines phosphorylées (**529**).¹³ Cette réaction est réalisée à partir d'un isonitrile bicyclique (**527**) et d'un oxyde de phosphine secondaire (**528**) via la fonctionnalisation d'une liaison C-H et l'utilisation d'un transfert monoélectronique à l'intérieur d'un complexe à transfert de charge.

¹³ Noël-Duchesneau, L.; Lagadic, E.; Morlet-Savary, F. ; Lohier, J.-F. ; Chataignier, I. ; Breugst, M. ; Lalevée, J. ; Gaumont, A.-C. ; Lakhdar, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5900



Equation 3. Synthèse de phénanthridine phosphorylée via la fonctionnalisation d'une liaison C-H d'un isonitrile passant par la formation d'un complexe à transfert de charge

Cette réaction ne nécessite pas l'utilisation d'une irradiation lumineuse, comme l'avait décrit Kochi pour la nitration des éthers d'énol silylés.³ Le mécanisme proposé pour cette réaction, qui est appuyé par des calculs DFT, passe par une phase d'induction où l'on forme initialement un complexe à transfert de charge entre le diaryliodonium et la triéthylamine. A l'intérieur de ce complexe, il se produit un transfert monoélectronique du donneur vers l'accepteur. Ce transfert d'électron ne nécessite pas d'irradiation lumineuse. Du fait de la faible barrière d'activation, l'énergie thermique (40°C) est suffisante pour que la réaction soit terminée au bout de quelques heures.

Le transfert monoélectronique qui a lieu à l'intérieur du complexe à transfert de charge génère le radical cation de la triéthylamine, de l'iodobenzène mais surtout un radical aryle (**530a**). Le couplage de ce radical aryle avec le radical cation de la triéthylamine est très défavorable. Par contre, comme le radical aryle est un très bon abstracteur d'hydrogène, il abstrait l'hydrogène de l'oxyde de phosphine (**528**) présent dans le milieu, générant ainsi un radical phosphinoyle (**531**). Ce radical phosphinoyle, dont la présence a été mise en évidence par des études de RPE, interagit avec le carbone de l'isonitrile (**527**) pour former un radical iminoyle (**532**), qui à son tour s'additionne de manière intramoléculaire sur un noyau aromatique présent à proximité selon un mécanisme déjà observé avec des sels d'argent (I).¹⁴ En fin de cycle catalytique, on régénère le radical phényle (**530a**) via la réduction du diphenyliodonium (**511a**) par le radical tricyclique **533a**.

¹⁴ Zhang, B.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 250.

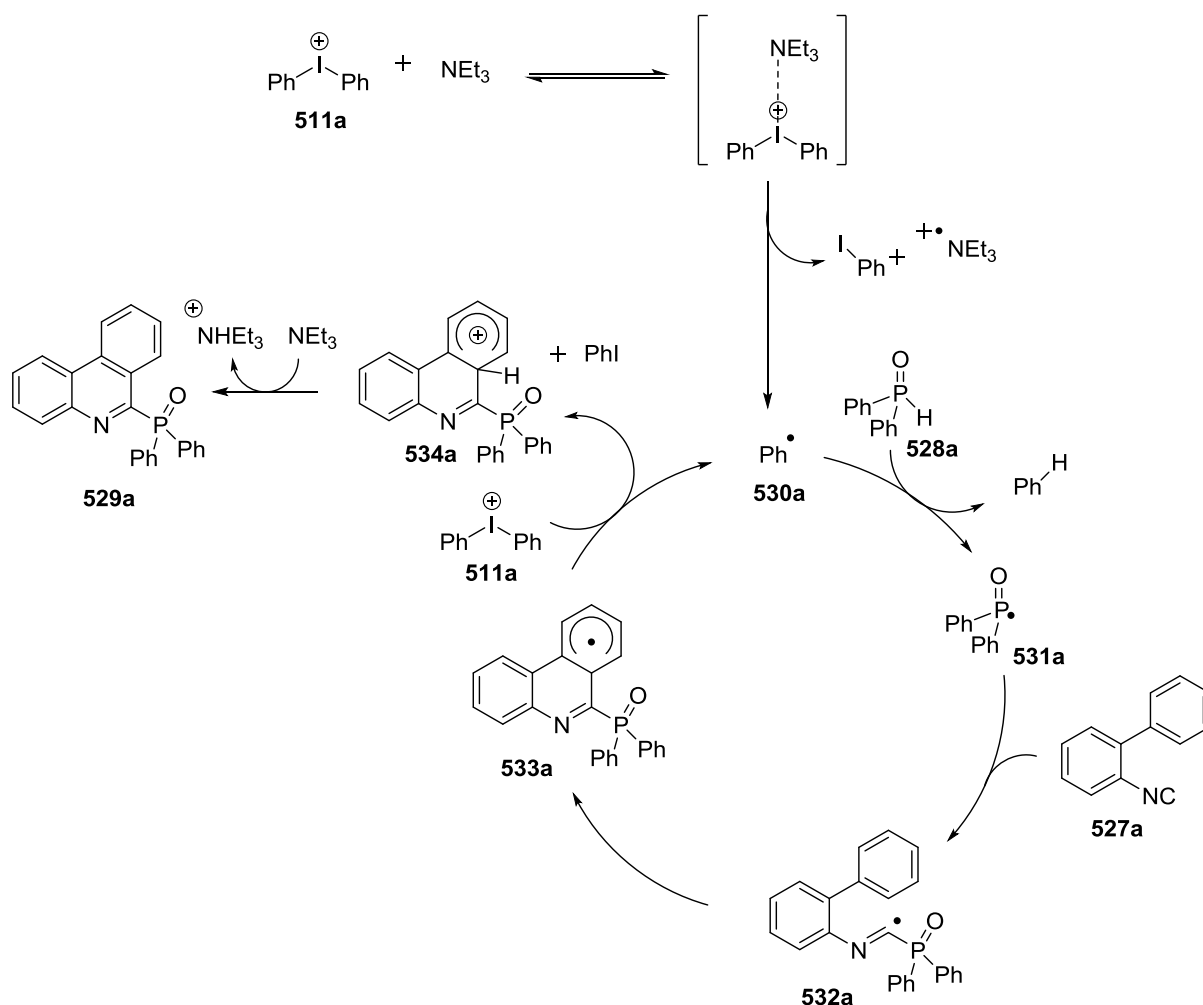


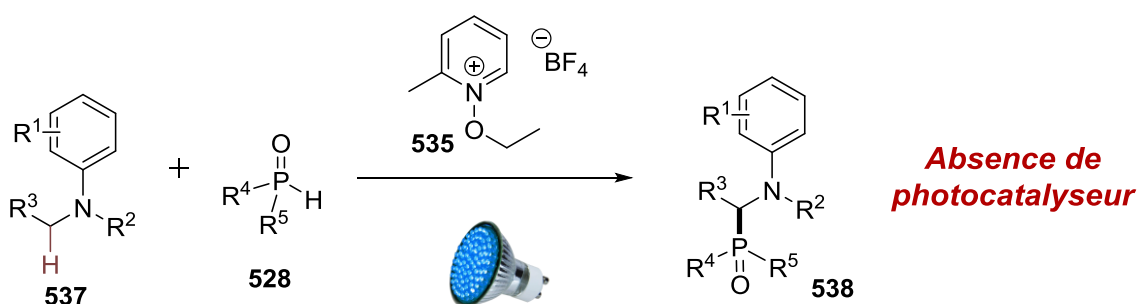
Schéma 12. Mécanisme proposé et soutenu par une étude DFT pour la formation d'une phénanthridine phosphorylée (529) à partir d'un isonitrile bicyclique (527) et d'un oxyde de phosphine secondaire (528)

Cette réaction montre bien qu'il est possible de former des liaisons C-P par activation formelle de liaison C-H en utilisant les propriétés de transfert monoélectronique de complexes à transfert de charge. Cependant, cette réactivité qui provient des propriétés du complexe à transfert de charge diphenyliodonium-triéthylamine souffre d'une limitation: l'utilisation des sels de diaryliodonium (511). Cette espèce, qui possède une masse molaire importante, est très réactive et génère souvent des réactions parasites qui affectent les rendements et qui peuvent empêcher le développement de réactions plus complexes que celle présentée ci-dessus.

C'est pourquoi, nous avons souhaité développer de nouvelles réactions de création de liaison C-P par activation formelle de liaison C-H, toujours en utilisant des complexes à transfert de charge, mais qui ne font pas intervenir des diaryliodoniums. Comme nous avons vu dans le chapitre précédent, le *N*-éthoxy-2-méthylpyridinium (NEP) (535) est un bon accepteur dans des complexes à transfert de charge et peut, sous irradiation, générer un radical éthoxy (536), qui est un bon abstracteur

d'hydrogène. Il est donc envisageable d'utiliser cet accepteur d'électron pour former des complexes à transfert de charge qui permettront l'accès à des molécules organophosphorées.

Dans ce chapitre nous allons présenter l'utilisation du *N*-éthoxy-2-méthylpyridinium dans des réactions photoinduites sans photocatalyseur impliquant des complexes à transfert de charge. Pour cela, nous présenterons une méthode de phosphorylation régiosélective de (*N*)-alkylaniline (**537**), passant par la formation d'un iminium intermédiaire qui subit l'addition d'un nucléophile phosphoré.



Equation 4. Présentation schématique de la méthodologie de création de liaison C-P photoinduite développée ne nécessitant pas l'utilisation d'un photocatalyseur.

II. Phosphorylation d'alkylaniline par fonctionnalisation de liaisons C-H via la photoexcitation de complexes à transfert de charge

A. Les alkylanilines phosphorylées

Tout d'abord, nous allons préciser ce que nous entendons par alkylaniline phosphorylée (**538**). Ce sont des anilines portant au moins un groupement alkyle. La phosphorylation que nous étudierons est celle qui s'effectue sur le carbone en alpha de l'azote d'un des groupements alkyles portés par l'aniline.

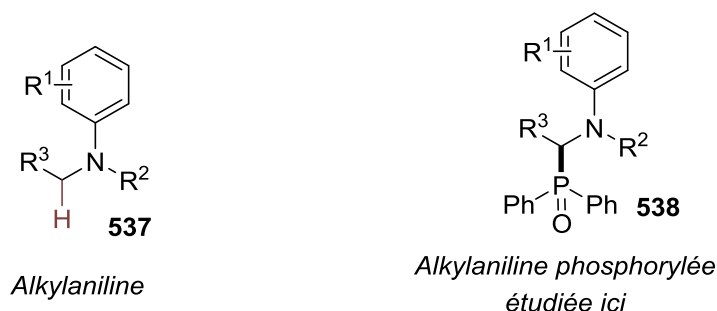


Figure 1. Présentation des molécules étudiées

1. Intérêt des molécules

Du fait de l'espace d'un atome de carbone entre l'atome d'azote et l'atome de phosphore, l'alkylaniline phosphorylé (**538**) pourrait être utilisé comme un ligand bidentate hémilabile ou comme précurseur de la phosphine correspondante (**539**) qui pourrait elle-aussi être un ligand bidentate.

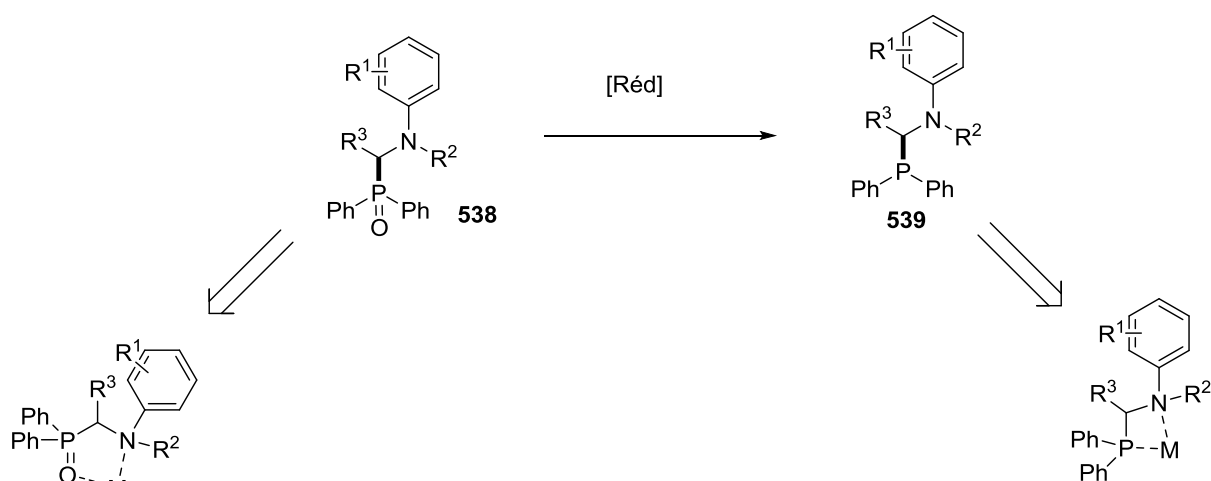


Schéma 13. Utilisation potentielle des alkylanilines phosphorylées (**538**) comme ligands ou précurseurs de ligands bidentates (**539**)

Les équivalents phosphonates (**540**) ont été utilisés comme précurseur d'acide α -aminophosphonique (**541**). Ces derniers sont utilisés en chimie médicinale comme mimes d'acide α -aminé.¹⁵ En effet, la fonction acide phosphonique est un bon mime de l'état de transition de l'addition d'un nucléophile sur un acide carboxylique.¹⁶ Ainsi, pour pouvoir bloquer le site actif des enzymes dont la réaction catalysée est l'addition d'un nucléophile sur un acide carboxylique, il est important d'avoir une synthèse simple et efficace de la fonction mime correspondant à l'état de transition de ces additions.

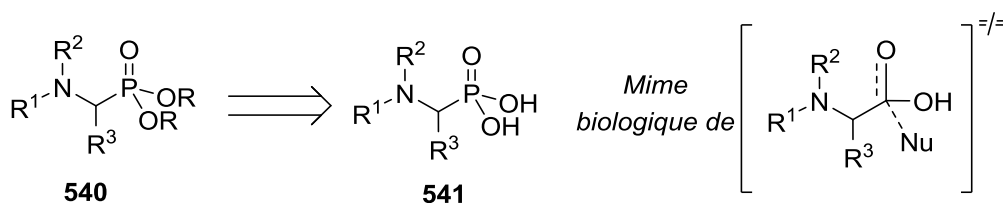


Schéma 14. α -aminophosphonates (**540**) comme précurseur d'acides α -amino phosphoniques (**541**) utilisés en chimie médicinale

¹⁵ Kuhkhar, V. ; Hudson, H. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids – Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**

¹⁶ Smith, A. ; Yager, K. ; Taylor, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879

Par ailleurs, les oxydes de phosphine α -aminés (**538**) ont été utilisées dans des réactions de type Wittig-Horner, permettant l'accès à des énamines (**542**) tout en réalisant une homologation.¹⁷ Les phosphoniums et phosphonates équivalents réagissent moins bien dans ces conditions que l'oxyde de phosphine α -aminée (**538**). L'avantage principal des dérivés des oxydes de phosphine pour ce type de réaction est que le sous-produit phosphoré (ici, l'acide diphenylphosphonique) est plus facile à éliminer que ceux issus des phosphoniums ou phosphonates correspondants.¹⁷

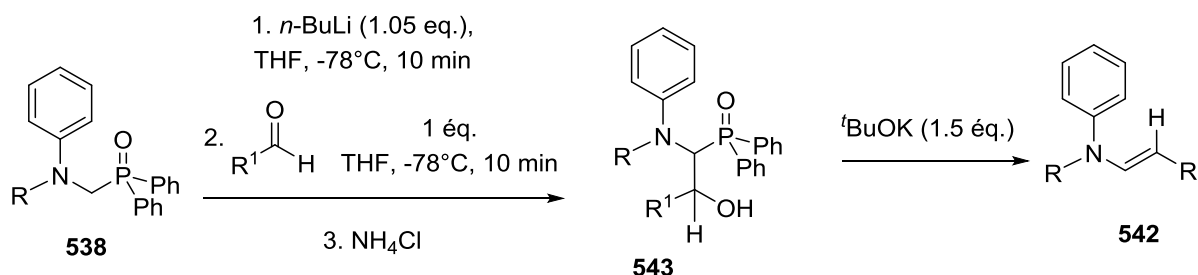


Schéma 15. Utilisation des oxydes de phosphine α -aminés (**538**) pour synthétiser des énamines tout en réalisant une homologation

Au cours de cette synthèse, l'adduit issu de l'addition de la base de l'oxyde de phosphine α -aminé sur l'aldéhyde est isolé après hydrolyse acide. Cet adduit **543** est ensuite converti en énamine (**542**) grâce à une quantité substoéchiométrique de base forte. Après déprotonation de la fonction alcool de **543**, il se forme un cycle à 4 qui se réarrange pour former l'acide phosphonique et l'énamine correspondants.

Ce type de réaction a été utilisée pour synthétiser des énamines conjuguées par homologation qui ont été utilisées par exemple pour former un cycle aromatique, dont un des carbone est marqué isotopiquement de manière sélective et contrôlée,¹⁸ ou bien pour générer un précurseur d'une réaction de Diels Alder, intermédiaire d'une synthèse de carbazole.¹⁹

Pour toutes les raisons citées précédemment, les oxydes de phosphine α -aminés (**538**) sont des briques moléculaires intéressantes. Nous allons maintenant voir quelles réactions ont été développées pour synthétiser ces molécules.

¹⁷ Broekhof, N.; Van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 305

¹⁸ Raap, J.; Nieuwenhuis, S.; Creemers, A.; Hexspoor, S.; Kragl, U.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2609

¹⁹ Pindur, U.; Otto, C. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3515

2. Synthèses des oxydes de phosphine α -aminés

Ces dérivés peuvent être obtenus par des réactions classiques de la chimie du phosphore. C'est-à-dire des réactions de type Arbuzov, des condensations multicomposantes de type Mannich ou des hydrophosphinations sur des énamines (542).²⁰

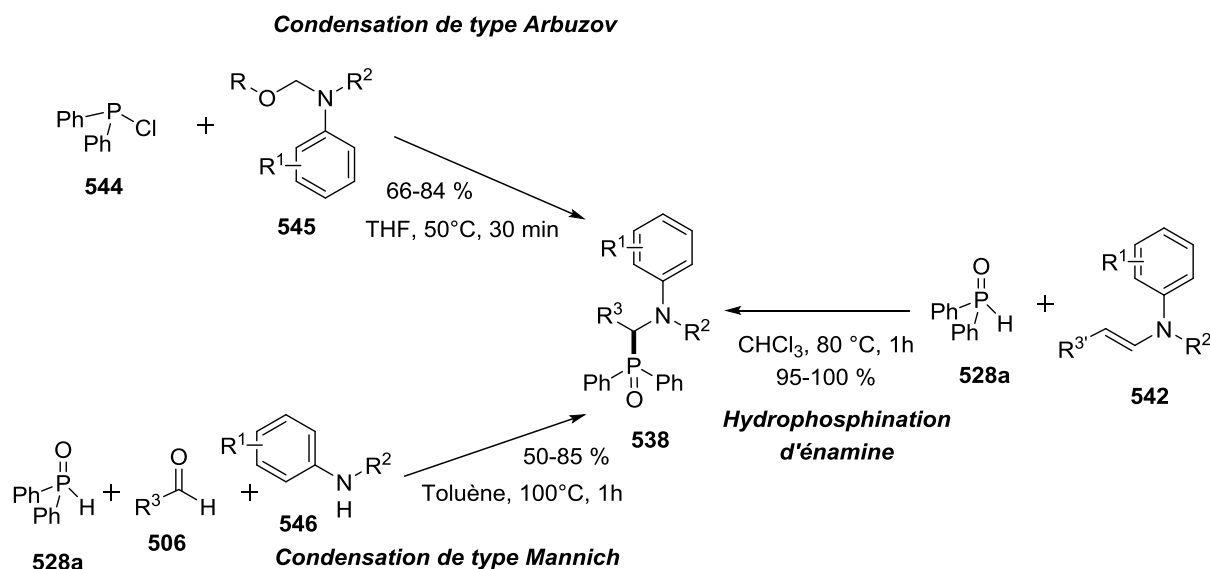


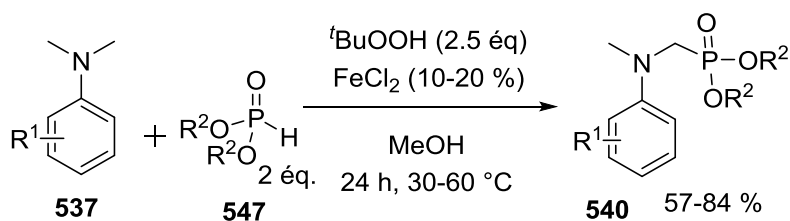
Schéma 16. Méthodes de synthèse d'oxydes de phosphine α -aminés

Le rendement de chacune des réactions est globalement bon voire presque quantitatif pour l'hydrophosphination d'énamine et le champ d'application est assez général. Cependant, toutes ces réactions nécessitent une préfonctionnalisation des réactifs de départ (présence d'une double liaison C=O ou fonctionnalisation en α de l'amine). Il n'existe pour l'instant aucune synthèse à partir d'une aniline et d'un oxyde de phosphine secondaire (528) qui utiliserait la fonctionnalisation de la liaison C-H en α de l'azote de l'aniline.

Ce type de réactivité existe par contre avec les phosphites (547). En 2010, le groupe d'Ofial a proposé une méthode de phosphorylation d'alkylaniline (537) à partir de phosphites (547) passant par la fonctionnalisation directe d'une liaison C-H en α de l'azote de l'alkylaniline, grâce à une catalyse au Fe(II) et une présence en quantité stoechiométrique de peroxyde.²¹

²⁰ Broekhof, P.; Van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 312

²¹ (a) Han, W.; Ofial, A. *Chem. Commun.* **2009**, 24, 6023 (b) Han, W.; Mayer, P.; Ofial, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1667



Equation 5. Phosphorylation régiosélective d'alkylaniline (**537**) catalysée au Fe(II)

Le mécanisme proposé de cette réaction passe par la formation d'un iminium (**548**) suite à l'oxydation biélectronique de l'aniline (**537**) par le catalyseur au Fe (II). Cet iminium (**548**) subit ensuite l'addition de la forme tautomère minoritaire du phosphite (**547'**), qui porte un doublant non liant et qui conduit après déprotonation au produit désiré (**540**).

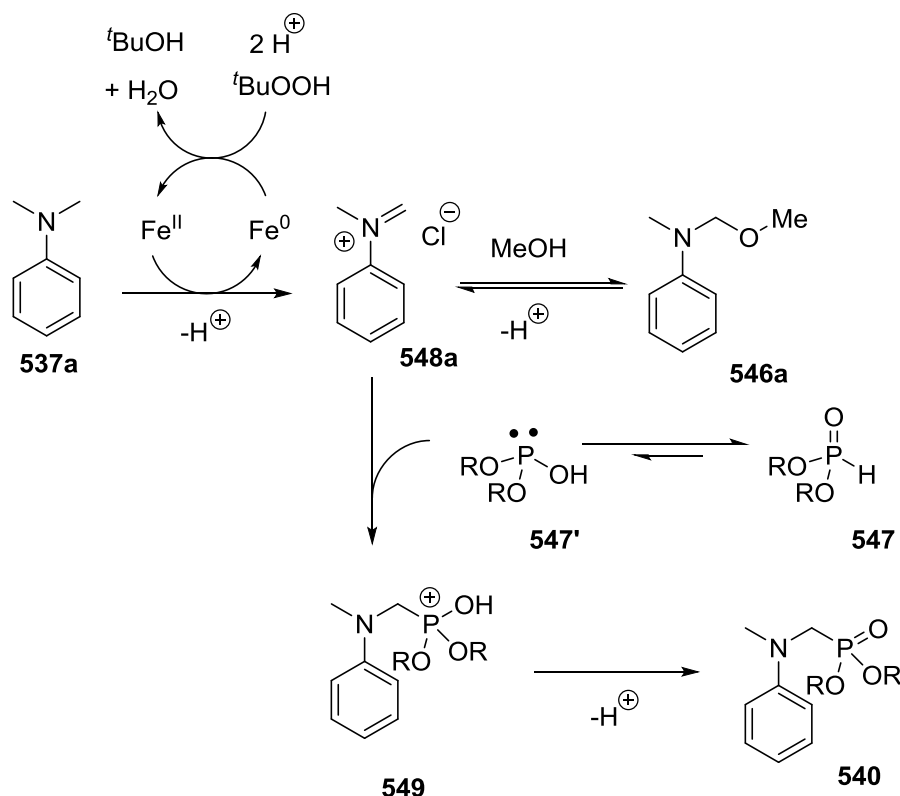
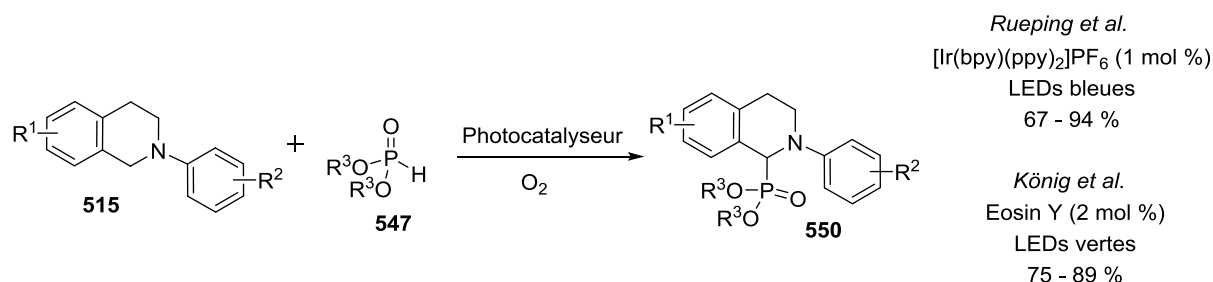


Schéma 17. Mécanisme postulé pour la phosphorylation d'alkylaniline (**537**) catalysé au Fe(II)

Cette réaction, qui possède champ d'application assez important pour les alkylanilines (**537**), est malheureusement restreinte aux phosphites (**547**). Les auteurs n'ont pas précisés si cette réaction fonctionnait avec les oxydes de phosphine secondaire (**528**). En général, en présence de peroxyde et d'une activation thermique, les oxydes de phosphine secondaire (**528**) ont tendance à réagir rapidement pour former l'acide phosphinique correspondant.

Parallèlement à cette étude, le groupe de Rueping et celui de König ont proposé une méthode de phosphorylation photocatalytique de la tétrahydroisoquinoline (THIQ) (**515**) par fonctionnalisation régiosélective d'une liaison C-H à partir d'un phosphite.²²



Equation 6. Phosphorylation photocatalysée de tétrahydroisoquinolines.

Dans le mécanisme postulé, l'état excité du photocatalyseur est réduit par la tétrahydroisoquinoline (**515**), formant le radical cation de l'aniline (**520**) ainsi que le radical anion du photocatalyseur. Ce dernier est ensuite oxydé par du dioxygène, ce qui génère le radical superoxyde qui abstrait l'hydrogène au pied du radical cation de l'aniline. On forme ainsi un iminium stabilisé (**517**) du fait de la présence du cycle aromatique de la THIQ. Ce cation subit alors l'addition de la forme P(III) d'un phosphite (**547'**) pour conduire, après déprotonation, au produit désiré (**550**).

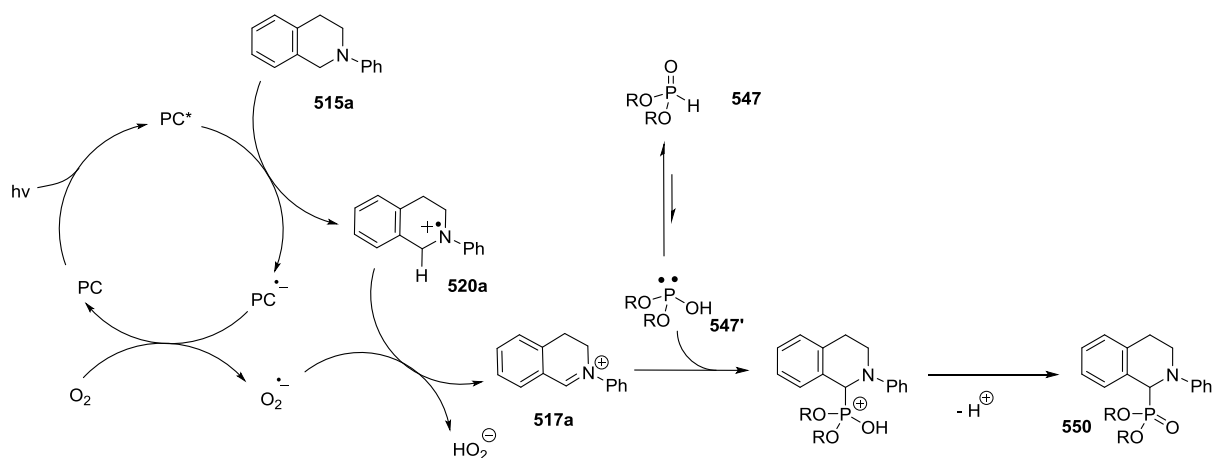


Schéma 18. Mécanisme de la phosphorylation photocatalysée des tétrahydroisoquinolines (**515**)

Quelques années plus tard, comme il a déjà été évoqué précédemment, le groupe de Zeitler a montré qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser un photocatalyseur pour que cette réaction photoinduite ait lieu.¹¹

Pour les 2 réactions photoinduites présentées précédemment, les seules amines qui peuvent être utilisées sont des dérivés de la THIQ à cause de la stabilisation particulière de l'iminium (**517**)

²² (a) Rueping, M. ; Zhu, S. ; Koenigs, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8679-8681. (b) Hari, D. P. ; König, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3852-3855.

formé intermédiairement. Le groupe de Zeitler a en effet montré dans ces travaux que les autres alkyylanilines (**537**), comme la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) ne réagissent pas ou peu efficacement dans ces conditions. Ainsi, lorsque les iminiums potentiellement formés (**548**) sont plus instables, il n'existe pas de réaction photoinduite qui permettent la phosphorylation régiosélective des alkylianilines (**537**).

3. Approche développée pour cette étude

Pour pouvoir réaliser des phosphorylations sur des alkylianilines (**537**), par fonctionnalisation de liaison C-H, le tout à partir d'oxydes de phosphine secondaire (**528**), nous avons pensé utiliser des conditions photoinduites qui sont plus douces que celles utilisées avec la catalyse au fer développée par Ofial. Les conditions photoinduites présentées préalablement sont suffisamment douces pour pouvoir supporter l'usage d'oxydes de phosphine secondaire mais elles ne sont applicables que pour fonctionnaliser des substrats particuliers comme la THIQ (**515**). Pour avoir une méthodologie plus générale, nous avons pensé utiliser les complexes à transfert de charge que peuvent former les alkylianilines (**537**), avec un donneur efficace : le *N*-éthoxy-2-méthylpyridinium (NEP) (**535**).

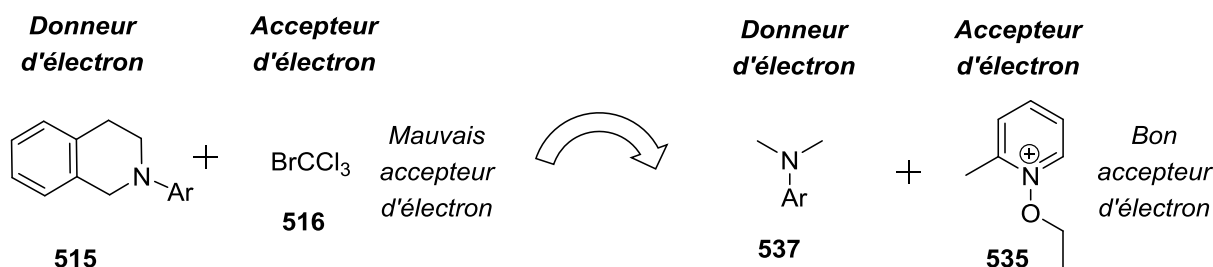


Schéma 19. Amélioration du design du complexe à transfert de charge pour permettre la fonctionnalisation d'une plus large gamme d'alkylanilines (**537**)

Le radical éthoxy (**536**) est un aussi bon abstracteur d'hydrogène que le radical $\text{CCl}_3^\bullet$. De plus comme le NEP (**535**) est un meilleur accepteur d'électron que BrCCl_3 , le NEP pourrait réagir sous irradiation de la même façon que le fait BrCCl_3 mais avec une plus large gamme d'alkylanilines (**537**).

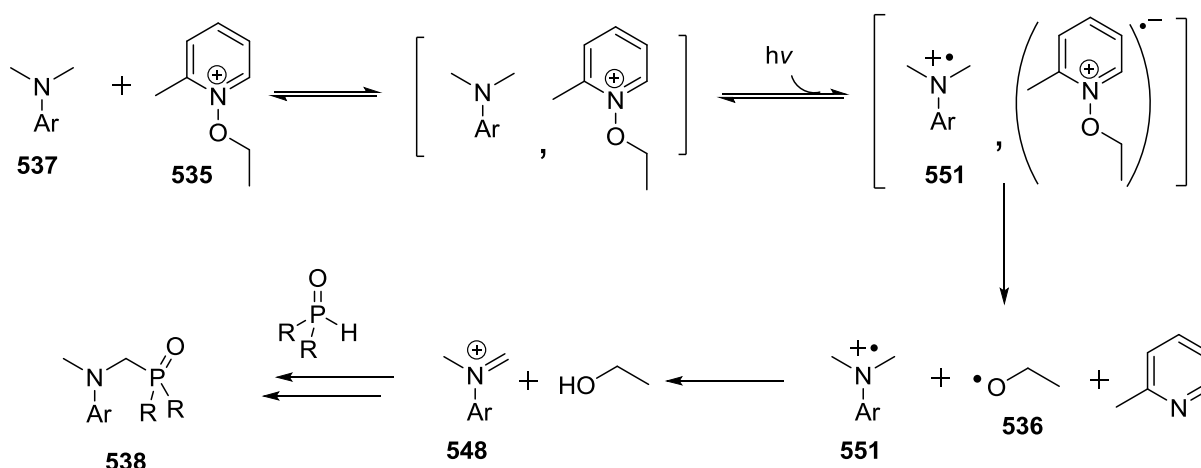


Schéma 20. Mécanisme théorique visé pour la réaction de phosphorylation d'alkylaniline (537) photoinduite

Comme l'iminium envisagé (548) est très réactif, il n'est pas envisageable de le former stoechiométriquement et de faire des ajouts séquencés avec l'espèce phosphorée. Il faut plutôt envisager que cet iminium (548) soit consommé *in situ*, et donc que le nucléophile phosphoré soit déjà présent dans le milieu comme dans les conditions proposées par Ofial.

B. Développement d'une méthode de phosphorylation d'alkylaniline photoinduite par fonctionnalisation d'une liaison C-H

1. Présentation des substrats

Nous allons tout d'abord présenter succinctement les substrats que nous avons utilisés pour cette réaction ainsi que la synthèse de ces composés.

i. Les anilines

Pour cette réaction, nous avons testé de nombreuses alkylanilines (537), substituées de diverses façons. Nous avons aussi testé des anilines possédant au moins une liaison N-H (554) et des anilines dont l'azote était substitué par 3 groupements aryles (555). Nous présentons dans le schéma suivant l'ensemble des molécules testées.

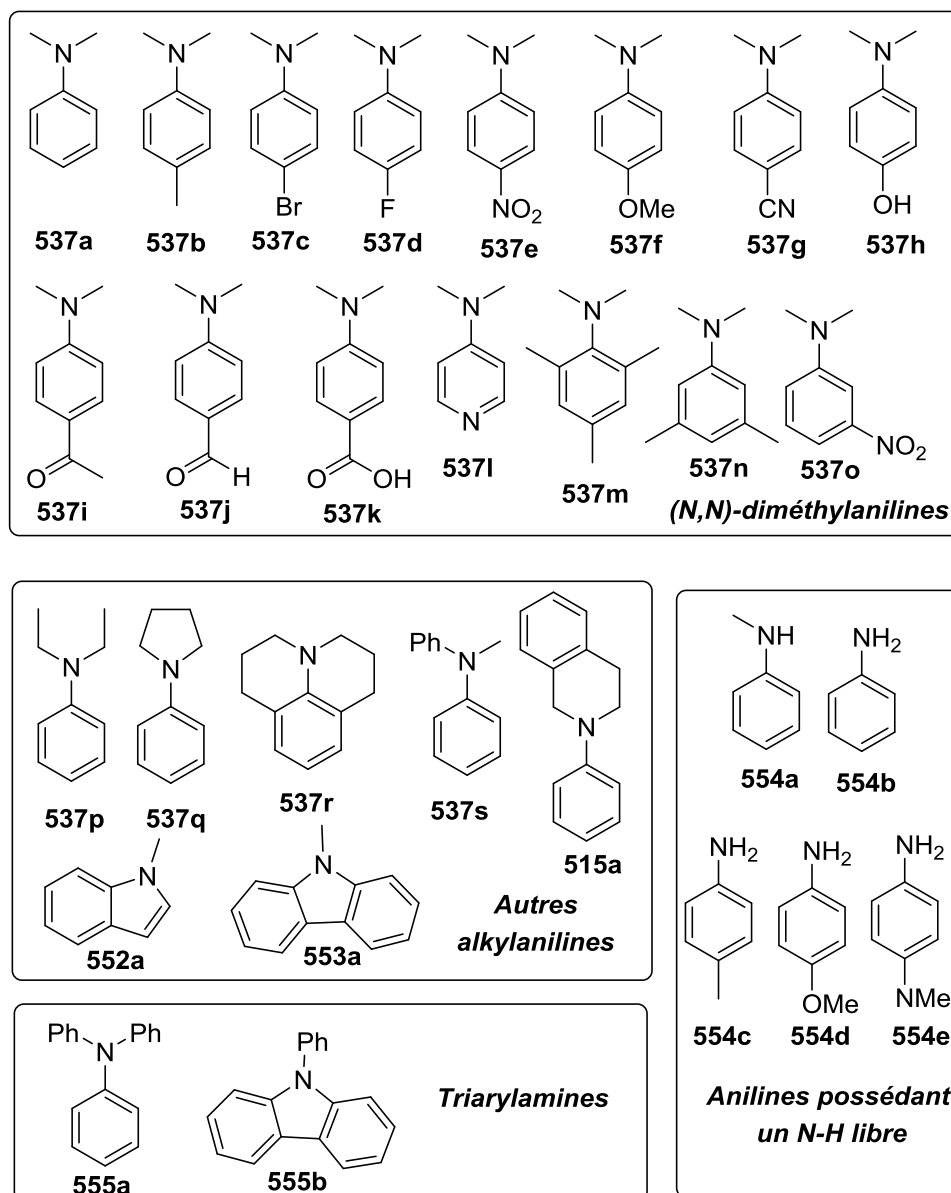


Figure 2. Alkyanilines (537) ou molécules associées testées dans la réactions de phosphorylation photoinduite

ii. Les nucléophiles phosphorés

Les nucléophiles phosphorés utilisés sont semblables à ceux utilisés dans les chapitres précédents. Nous avons ici principalement utilisé des oxydes de phosphine secondaire (528), car des méthodes efficaces existent déjà avec les phosphites (540).

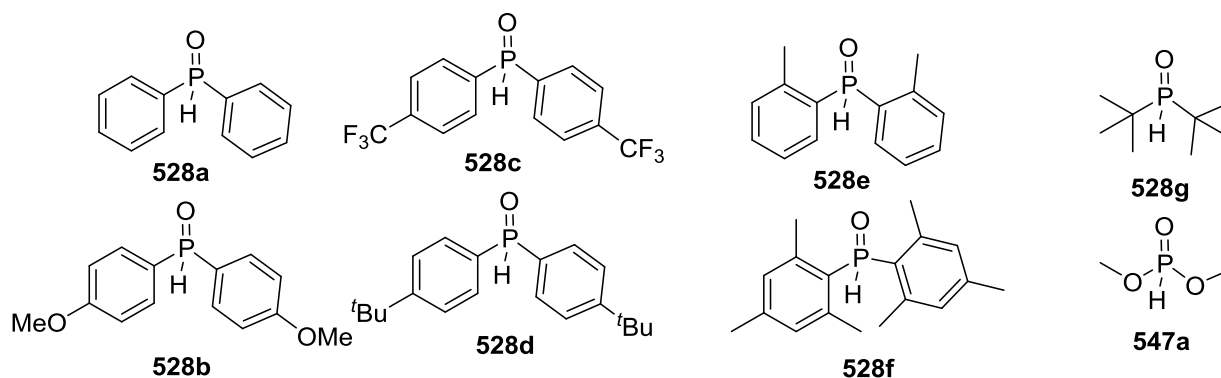
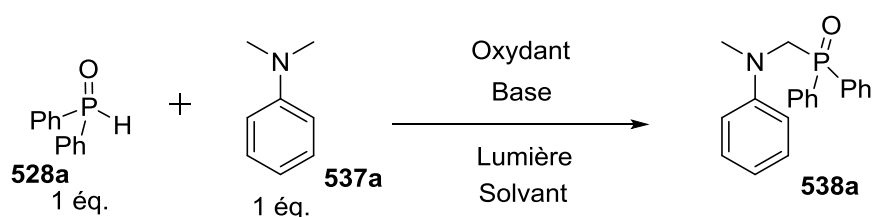


Figure 3. Nucléophiles phosphorés testés

2. Optimisation des conditions expérimentales

Pour tester la phosphorylation photoinduite des alkyylanilines (**537**), nous avons fait réagir l'oxyde de diphenylphosphine (**528a**) et la (*N,N*)-diméthyylaniline (**537a**) dans un ratio (1/1) (sur une échelle de 0.2 mmol) avec différents oxydants, bases, solvants et sources de lumière.

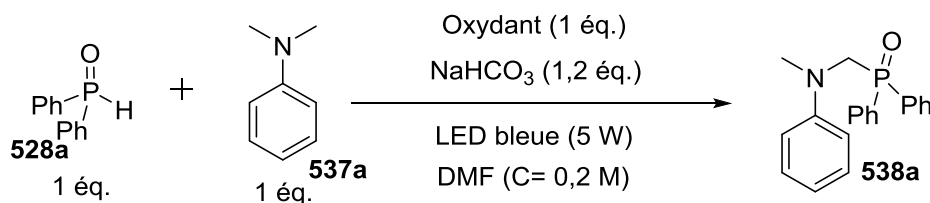


Equation 7. Schéma général de la réaction test

Le produit de cette réaction (**538a**) a un déplacement chimique caractéristique ($\delta(^{31}\text{P}) = 26$ ppm). Ainsi pour quantifier l'avancement des réactions, nous avons comparé l'intégration de ce signal avec celui d'un étalon standard en phosphore : l'oxyde de tri-*n*-octyle phosphine ($\delta(^{31}\text{P}) = 48$ ppm). Ces mesures ont été prises 16h après le lancement de la réaction directement dans le mélange réactionnel (qui n'était pas un solvant deutéré) sans calibration préalable du spectromètre RMN.

i. Influence de l'oxydant

Pour tester l'influence de l'oxydant (introduit à 1 équivalent), nous avons choisi comme base l'hydrogénocarbonate de sodium (avec 1,2 équivalent), comme solvant le DMF (avec une concentration en réactifs de 0,2 mol/L) et comme lumière une LED 5W éclairant dans le bleu (car le mélange prenait une coloration jaune). Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :



Entrée	Oxydant	Rendement RMN
1	 535	78 %
2	 511a	53 %
3	-	0 %

Tableau 1. Optimisation de l'oxydant pour la phosphorylation régiosélective d'alkylanilines (537)

Lorsque l'on utilise le *N*-éthoxy-2-méthylpyridinium (NEP) (535) comme oxydant, on observe une phosphorylation régiosélective et efficace de la (*N,N*)-diméthylaniline (537) (Entrée 1). Le processus réactionnel imaginé fonctionne donc comme espéré. On observe aussi comme sous-produit (très minoritaire dans ce cas) la formation de 2-méthylpyridine phosphorylée en position -4 (556).

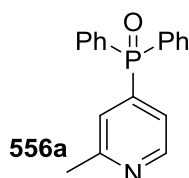


Figure 4. Sous-produit (556a) de la réaction lorsque le NEP (535) est utilisé comme oxydant

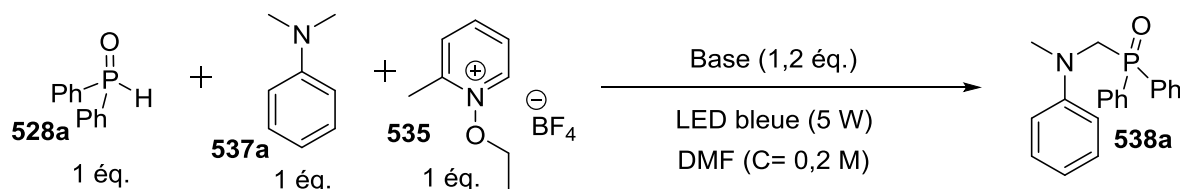
Lorsque l'on utilise des iodoniums (511a) comme oxydants, on observe la formation de l'aniline phosphorylée avec un plus faible rendement (Entrée 2). On repère aussi la présence en assez grande quantité d'oxyde de triphénylphosphine. Ainsi, avec les iodoniums (511a), la réaction secondaire entre l'OPS et l'oxydant est plus importante qu'avec le pyridinium (535). On préférera donc utiliser pour la suite les ions pyridinium (535) comme oxydant pour cette réaction.

On observe aussi qu'en absence d'oxydant, il ne se produit aucune phosphorylation de l'aniline (537) (Entrée 3). On recouvre l'oxyde de phosphine secondaire de départ. La présence du NEP (535) est donc essentielle pour la réaction.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la base.

ii. Influence de la base

A partir des résultats précédents, nous avons fait varier la nature et la quantité de base. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.



Entrée	Base	Quantité	Rendement RMN
1	NaHCO ₃	1,2 eq	78 %
2	NaOAc	1,2 eq.	63 %
3	-	-	47 %
4	NaHCO ₃	0,2 eq.	56 %

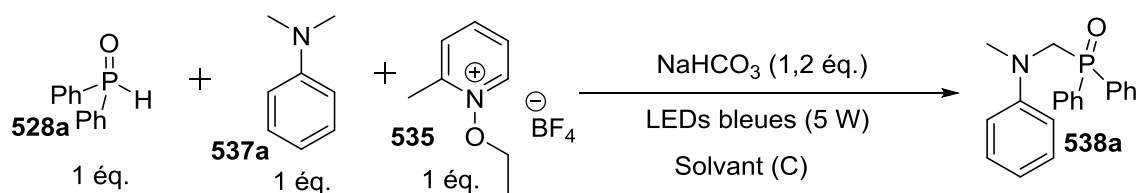
Tableau 2. Optimisation de la nature et de la quantité de base utilisée pour la phosphorylation d'anilines (537)

Ces résultats montrent que la présence d'une base permet d'améliorer grandement le rendement de la réaction (Entrée 3). Le processus libère un proton en fin de réaction et la 2-picoline générée ne permet pas une capture efficace de ce dernier. Il est nécessaire de rajouter une base. De plus, cette base supplémentaire doit être utilisée en quantité stoechiométrique, car l'utilisation d'une quantité catalytique de base n'améliore que très peu le rendement de la réaction (Entrée 4). Nous avons remplacé l'hydrogencarbonate de sodium par de l'acétate de sodium. Ce changement a fait chuter le rendement de 20 % (Entrée 2). Pour toutes ces raisons, nous avons donc utilisé 1,2 équivalent d'hydrogencarbonate de sodium dans la suite de l'étude.

Nous allons maintenant étudier l'influence du solvant sur la réaction

iii. Influence du solvant

A partir des conditions précédentes, nous avons fait varier la nature du solvant de la réaction ainsi que la concentration en réactifs.



Entrée	Solvant	Concentration	Rendement RMN
1	DMF	0,2 mol/L	78 %
2	DMSO	0,2 mol/L	75 %
3	Acetonitrile	0,2 mol/L	66 %
4	MeOH	0,2 mol/L	57 %
5	DMF	0,5 mol/L	62 %
6	DMF	0,1 mol/L	79 %

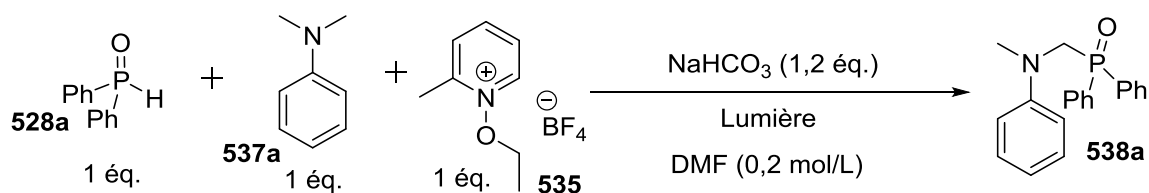
Tableau 3. Optimisation de la nature du solvant pour la phosphorylation d'anilines (537)

La nature du solvant a un impact sur l'efficacité du processus photochimique. La présence d'espèces anioniques comme la base NaHCO_3 ou l'oxydant (535) requièrent un solvant plutôt polaire pour leur bonne solubilisation. Parmi les solvants polaires classiques le DMF et le DMSO sont les plus efficaces. Comme le DMF est moins cher et plus facile à éliminer que le DMSO, nous l'utiliserons comme solvant de réaction.

La concentration en réactif influe aussi sur l'efficacité de la réaction. Avec une concentration trop élevée, on observe une diminution de la réactivité désirée et une augmentation de la formation du sous-produit (556a) (Entrée 5). Pour limiter sa formation il faut travailler avec une concentration autour de 0,2 mol/L. En dessous de cette limite, la dilution n'a plus d'effet notable sur la conversion de la réaction (Entrée 6). Pour utiliser le moins de solvant possible, nous travaillerons donc à cette concentration de 0,2 mol/L.

iv. Influence de la source de lumière

Pour tester l'influence de la lumière incidente utilisée, nous avons fait varier les sources de lumière en gardant les conditions optimales déterminées précédemment. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.



Entrée	Source de lumière	Rendement RMN
1	LEDs bleues 5W 	78 %
2	Ampoules Fluocompactes blanches 	74 %
3	LEDs vertes 5W 	26 %
4	-	0 % ^[a]
5	LEDs bleues 5W 	73 % ^[b]

Tableau 4. Optimisation de la source de lumière pour la phosphorylation régiosélective d'alkylanilines (537). [a] La réaction a été réalisée en chauffant à 45°C, pour mimer l'échauffement causé par la présence des LEDs bleues. [b] Une solution saturée en NaNO₂ a été utilisée entre la source de lumière et le milieu réactionnel pour filtrer les rayons UV

On voit sur ces résultats que l'éclairage par les LEDs bleues est le plus efficace parmi ceux qui ont été testés. Même si l'éclairage par une lampe fluocompacte est comparable à celui des LEDs bleues (Entrée 2), ces dernières consomment moins d'énergie et sont plus facilement manipulables. On utilisera donc dans la suite les LEDs bleues.

On observe aussi que le domaine de longueurs d'onde des radiations envoyées a une importance pour l'efficacité du processus. Ainsi, les radiations correspondant à une lumière verte ne sont que peu efficaces pour cette réaction. (Entrée 3).

La présence de lumière est bien essentielle pour avoir une bonne réactivité. Si on se place dans l'obscurité, on n'observe la formation d'aucune aniline phosphorylée. Le seul produit observé est la formation du diphényléthylphosphinate (557).

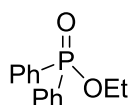


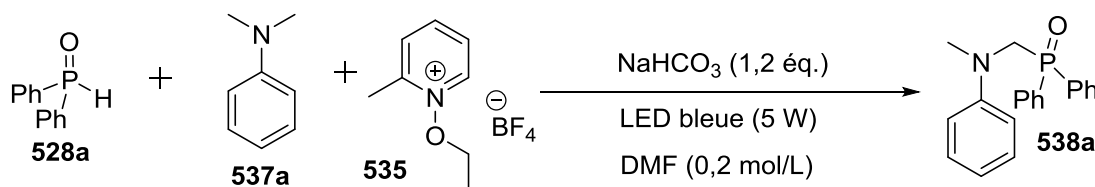
Figure 5. Sous-produit obtenu en l'absence de lumière

Ce sous-produit n'est jamais observé lorsque l'on irradie le milieu. Si on place seulement ces deux précurseurs en présence d'une quantité stoechiométrique de NaHCO_3 dans le DMF et à l'abri de la lumière, on observe aussi la formation quantitative de ce phosphinate au bout de 72 heures. On peut imaginer que ce phosphinate est issu d'une réaction ionique entre l'OPS (**528**) et le NEP (**535**), où l'OPS joue le rôle du nucléophile et le NEP celui de l'électrophile donneur d'éthoxy. Ainsi, contrairement à ce qui est observé avec les iodoniums (**511**), la présence de lumière est essentielle pour obtenir une réactivité de type radicalaire.⁴

Par ailleurs, pour vérifier que la réactivité observée n'était pas due à des radiations dans le proche ultraviolet, nous avons effectué la réaction en intercalant une solution saturée en NaNO_2 entre la LED et le milieu réactionnel, car les solutions saturées en NaNO_2 sont connues pour filtrer efficacement les radiations ultraviolettes.¹¹ On n'observe qu'une légère diminution de la conversion qui peut être attribuée à la diffusion de la lumière incidente par la solution de nitrite de sodium (Entrée 5). On peut en conclure que la réactivité observée n'est pas due à des rayonnements ultraviolets mais à des rayonnements dans le domaine du visible.

v. Influence de la proportion en réactif

Pour tenter d'améliorer encore la réactivité, nous avons modifié les proportions des réactifs tout en utilisant les conditions optimales détaillées précédemment.



Entrée	OPS	Aniline	Oxydant	Rendement RMN
1	1 éq	1 éq	1 éq	78 %
2	1 éq	2 éq	1,2 éq	82 %
3	2 éq	1 éq	1,2 éq	93 %
4	4 éq	1 éq	1,2 éq	94 %
5	2 éq	1 éq	1 éq	87 %
6	2 éq	1 éq	1,5 éq	94 %

Tableau 5. Optimisation des proportions en réactifs de la phosphorylation d'anilines (**537**)

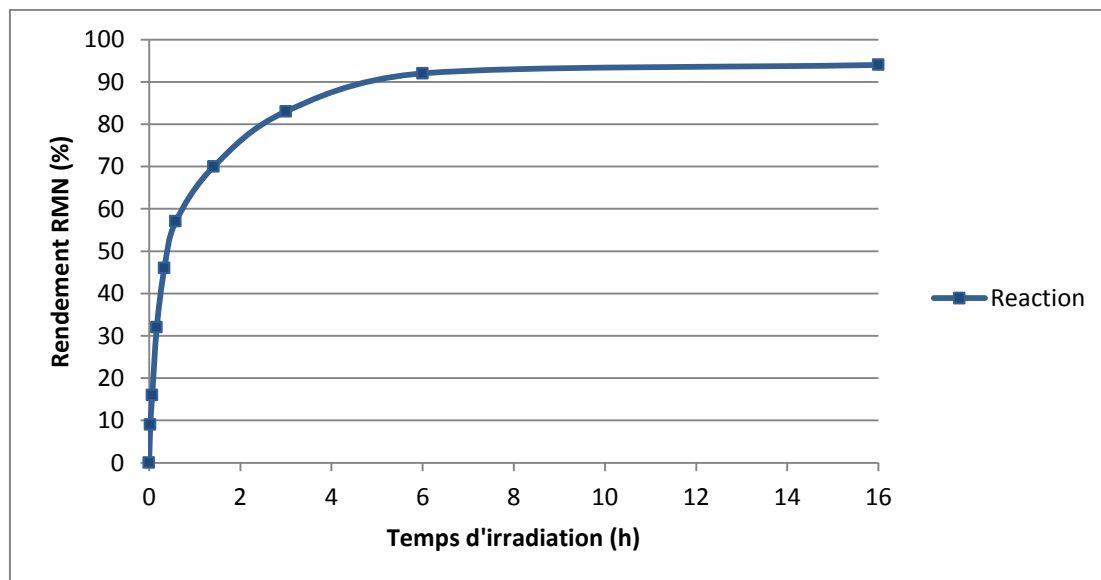
L'utilisation d'un excès de l'oxyde de phosphine secondaire (**528**) a un effet plus important sur le rendement de la réaction que celle d'un excès d'aniline (**537**) (Entrées 2-3). Dans tous les cas, le sous-produit principal de la réaction est la pyridine phosphorylée (**556a**), une partie de l'OPS est

forcément consommée pour former ce sous-produit. Mettre en défaut ce réactif est donc contre-productif si on souhaite obtenir le meilleur rendement pour la réaction. De plus, un léger excès en OPS est suffisant pour cette réaction. En effet, si on met 4 équivalents d'OPS, on n'améliore presque pas le rendement (Entrée 4).

De la même façon, la proportion en NEP (**353**) influe sur le rendement de la réaction (Entrée 5-6). Comme ce dernier est aussi consommé de manière non souhaitée lors de la formation du sous-produit pyridine phosphorylée, un léger excès améliore sensiblement la conversion. Cet excès peut rester faible car on n'observe que peu de différence entre 1,2 et 1,5 équivalents d'oxydant.

vi. Suivi cinétique du mélange réactionnel

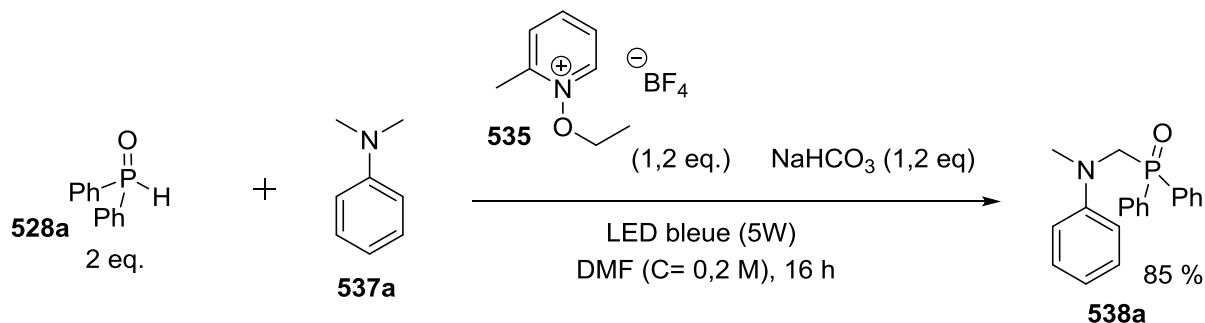
Pour choisir le temps de réaction, nous avons réalisé un suivi cinétique *in situ* par RMN du ^{31}P en utilisant toujours le même étalon standard. Les résultats sont montrés ci-après.



Graphique 1. Suivi cinétique de la réaction photoinduite de phosphorylation d'anilines (**537**)

Ce suivi cinétique montre que la réaction atteint un plateau au bout de 6 heures. Comme la formation du complexe à transfert de charge peut être moins favorable avec d'autres anilines plus déficientes en électrons, on prendra un temps de réaction de 16h pour toutes les réactions, pour être certains qu'elles soient toutes terminées.

Avec ces conditions optimales, nous avons pu tester la réaction sur une plus grosse échelle (0,5 mmol d'aniline (**537a**)).



Equation 8. Phosphorylation photoinduite de la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**)

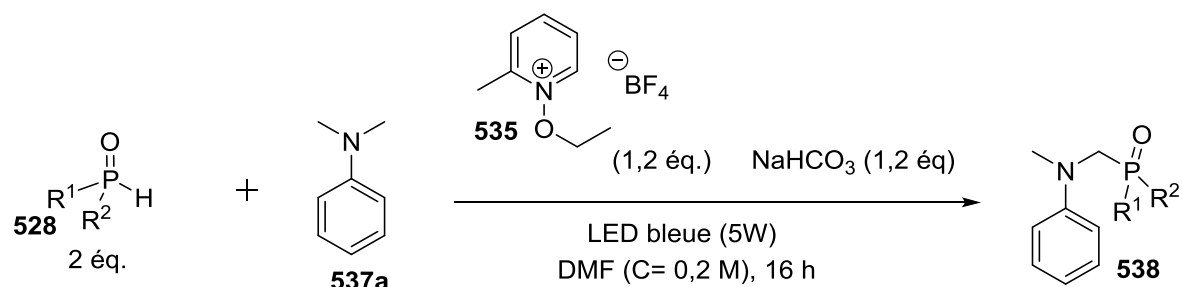
Nous avons pu isoler la (*N,N*)-diméthylaniline phosphorylée (**538a**) régiosélectivement avec un rendement de 85 %.

Ensuite, pour étudier les limites de cette méthodologie, nous avons fait varier la nature des alkyanilines (**537**) ainsi que celle des composés phosphorés (**528**). Toutes ces réactions ont été réalisées à partir des conditions optimales déterminées précédemment et sur une échelle de 0,5 mmol.

3. Extension de la méthodologie

i. Influence des dérivés phosphorés

Pour étudier l'étendue de cette méthodologie photoinduite, nous avons mis en réaction des composés phosphorés portant différents groupes fonctionnels avec la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**). Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.



Entrée	Dérivé phosphoré	Produit	Rendement
1			85 %
2			72 %
3			78 %
4			83 %
5			74 %
6			0 %

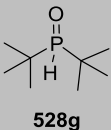
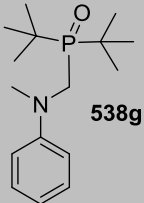
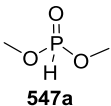
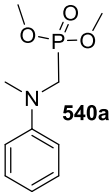
7	 528g	 538g	0 %
8	 547a	 540a	77 %

Tableau 6. Réactivité des dérivés phosphorés

On observe tout d'abord que cette méthodologie tolère des oxydes de phosphine aromatiques électroniquement enrichies et appauvries (**528b-528c**) (Entrée 2-3). On note toutefois qu'avec une substitution qui enrichit en électron, et qui déplace l'équilibre tautomérique vers la forme P(V) non nucléophile, la réactivité est légèrement plus faible.

La présence d'un groupement alkyle en position *-para* du cycle (**528d**) est tolérée sans aucune modification de la réactivité (Entrée 4). Lorsque le cycle aromatique de l'OPS est substitué une fois en position *ortho* (**528e**), on n'observe une légère baisse de la réactivité (Entrée 5).

Par contre, lorsque l'on utilise un OPS substitué par deux groupements *mésityle* (**528f**), on observe la formation d'aucune aniline phosphorylée (**538af**) (Entrée 6), de même lorsque l'on utilise l'OPS substitué par deux groupements *tertio*-butyle (**528g**) (Entrée 7). Ces deux OPS étant les nucléophiles phosphorés dont l'atome de phosphore est le moins accessible, on peut supposer que cette réaction est sensible à l'encombrement stérique présent autour de l'atome de phosphore.

Lorsque l'on utilise un phosphite (**547a**) comme nucléophile, on observe la formation de l'aniline phosphorylée (**540a**) avec un rendement comparable à la méthode utilisant une catalyse au Fe(II) (Entrée 8). La méthode développée ici, permet non seulement de faire réagir les oxydes de phosphine (**528**) mais est aussi généralisable aux phosphites (**547**) en étant compétitif et donc complémentaires de la méthode décrite par le groupe d'Ofial.

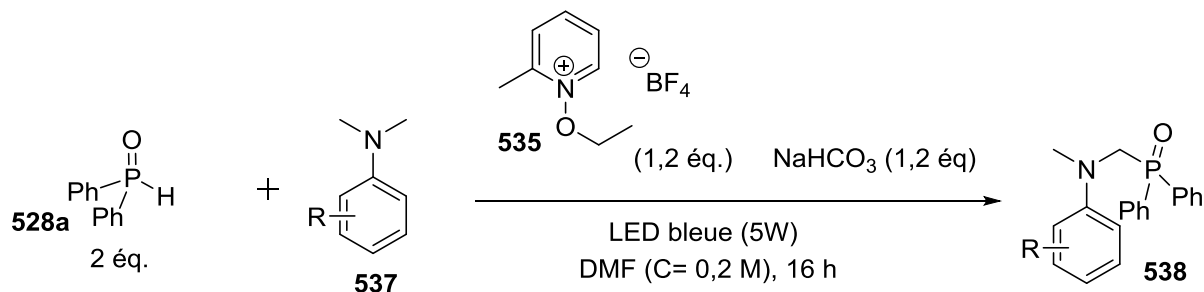
Maintenant que nous avons étudié l'influence des dérivés phosphorés, nous allons nous pencher sur celles des anilines.

ii. Influence des anilines

Pour tester la réactivité des différentes anilines, nous les avons fait réagir avec l'oxyde de diphenylphosphine (**528a**). Pour commencer, nous allons étudier la réactivité des anilines diméthylées.

a. Anilines diméthylées

Nous avons testé cette méthode de phosphorylation sur des (*N,N*)-diméthylanilines dont le noyau aromatique était diversement substitué. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant.



Entrée	Aniline	Produit	Rdt	Entrée	Aniline	Produit	Rdt
1			87 %	2			71 %
3			68 %	4			0 %
5			0 %	6			Traces
7			Traces	8			Traces
9			0 %	10			Traces

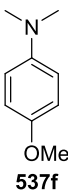
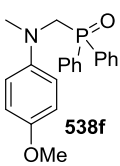
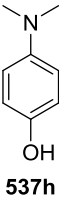
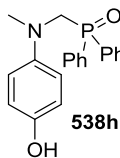
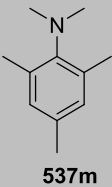
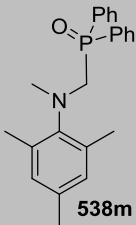
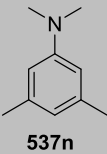
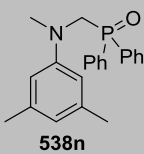
11	 537f	 538f	Traces	12	 537h	 538h	0 %
13	 537m	 538m	81 %	14	 537n	 538n	87 %

Tableau 7. Réactivité des anilines diméthylées

L'ensemble de ces résultats montre que, globalement, cette méthodologie est assez restreinte en terme de groupement fonctionnel toléré sur le noyau aromatique des diméthylanilines.

La (*N,N*)-diméthylparatoluidine (**537b**) réagit efficacement selon ce processus (Entrée 1). La présence d'un groupement stériquement encombrant en position *para* n'affecte visiblement pas la réactivité et donc, *a priori*, n'affecte pas la formation du complexe à transfert de charge entre l'aniline et le NEP.

En faisant réagir le dérivé bromé en position *-para* (**537c**), on observe aussi une bonne réactivité (Entrée 2). On n'observe notamment aucune réaction de substitution nucléophile aromatique du groupement halogéné. De la même façon, le dérivé fluoré (**537d**) réagit assez efficacement selon ces conditions opératoires (Entrée 3).

Par contre, lorsque l'on place un groupement qui appauvrit le doublet électronique de l'azote, on observe une quasi-disparition de la réactivité (Entrée 4-9). Que ce soit avec des dérivés nitrés (**537e**), pyridiniques (**537l**) ou possédant un groupement carbonyle (**537i-537k**), l'appauvrissement électronique apporté par ces groupements défavorise la formation du complexe à transfert de charge. Pour preuve, on n'observe dans ces cas qu'une très faible voir aucune coloration du milieu réactionnel. De nombreux sous-produits sont formés, dont la 2-picoline phosphorylée en position -4 (**556**). Pour voir si la position de cette substitution électrodéficiente avait une influence, notamment au travers d'une conjugaison possible entre le groupement amino qui est électrodonneur et le groupement électrodéficient présent en position *-para*, nous avons testé la réaction avec la diméthylaniline (**537o**) possédant un groupement *-nitro* en méta du groupement amino empêchant ainsi la conjugaison entre ces groupements (Entrée 10). Le résultat obtenu n'est pas plus concluant. On n'observe que des traces de produits phosphorylé (**538o**).

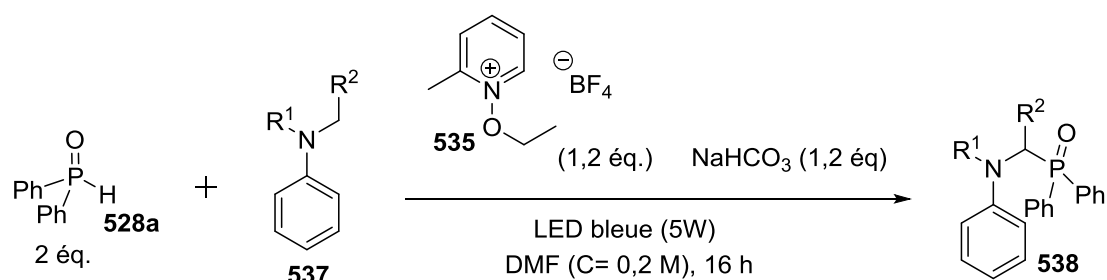
Lorsque l'on fait réagir une diméthylaniline possédant un groupement électrodonneur (dérivé du phénol (**537h**) ou de l'anisole (**537f**)), on observe des rendements très faibles (< 10 %) (Entrée 11-12). Ces résultats paraissent à première vue un peu surprenant. En effet, vu que ces anilines sont enrichies en électrons, on s'attendrait à ce qu'elle forme plus facilement les complexes à transfert de charge responsables de la réactivité radicalaire, et donc que ces anilines soient bien réactives dans ces conditions photoinduites. On observe pourtant une très faible réactivité avec les deux. Il convient de noter que ces anilines sont colorées même lorsqu'elles sont seules en solution. L'irradiation lumineuse de ces dernières entraîne peut-être une dégradation de ces composés plus rapide que le processus réactionnel qui nous intéresse, ce qui pourrait expliquer les faibles conversions en produits.

Nous avons ensuite voulu tester si l'encombrement stérique du noyau aromatique avait une influence sur la réaction, et notamment si cet encombrement pouvait empêcher la formation du complexe à transfert de charge. Pour cela, nous avons fait réagir des diméthylanilines possédant des groupements méthyle en position *ortho* (**537m**) ou *méto* (**537n**) (Entrée 13-14). Pour ces deux anilines, nous avons obtenu les produits de phosphorylation régiosélective avec un rendement quasiment similaire à celui obtenu avec la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**). Ainsi l'encombrement stérique sur chacune des positions du cycle aromatique de l'aniline n'altère ni la formation du complexe à transfert de charge (le mélange de ces anilines et du NEP est bien coloré) ni la réactivité photoinduite qui en résulte.

Maintenant que nous avons vu quels groupements sont tolérés sur le noyau aromatique de l'aniline, nous allons étudier l'influence des autres groupements portés par l'azote sur la réaction développée.

b. Autres *N*-alkylanilines

Nous avons ensuite étudié l'influence des groupements autres que le noyau aromatique porté par l'azote sur la réaction photoinduite. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.



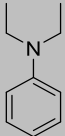
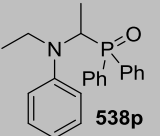
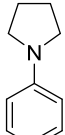
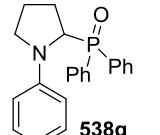
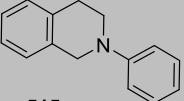
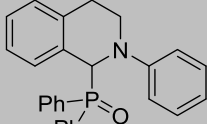
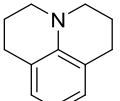
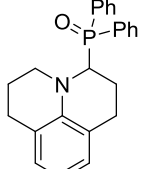
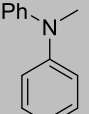
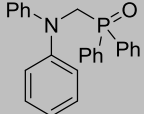
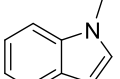
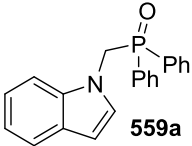
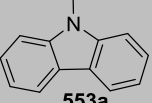
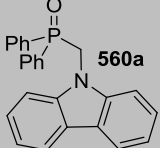
Entrée	Anilines	Produit	Rendement
1	 537p	 538p	76 %
2	 537q	 538q	68 % ^[a] (RMN)
3	 515a	 558a	91 %
4	 537r	 538r	0 %
5	 537s	 538s	64 % ^[a] (RMN)
6	 552a	 559a	0 %
7	 553a	 560a	0 %

Tableau 8. Réactivité d'anilines alkylées [a] Le rendement indiqué est un rendement RMN obtenu par comparaison avec l'oxyde de tri-*n*-octylphosphine.

Globalement, ces résultats assez hétéroclites montrent que les substituants portés par l'atome d'azote ont une influence notable sur la réactivité.

Le remplacement des groupements méthyle par des groupements éthyle ne modifie que peu le rendement de la réaction (Entrée 1). De même, l'aniline substitué par un cycle alkyle de type pyrrolidine (**537q**) réagit efficacement selon ces conditions pour former le produit phosphorylé correspondant (Entrée 2). Visiblement, la formation d'iminium cyclique ne semble pas poser de problème pour la réaction. Malheureusement, la purification sur gel de silice ne nous a pas permis de séparer totalement la pyrrolidine phosphorylée d'autres sous-produits et nous oblige à ne présenter qu'un rendement RMN même si la réaction fonctionne correctement.

Avec la *N*-phényltétrahydroisoquinoline (**515a**), on obtient une phosphorylation régiosélective avec un excellent rendement isolé (Entrée 3). Comme attendue, cette amine bicyclique réagit très bien pour former intermédiairement l'iminium correspondant (**517a**) et conduire au produit phosphorylé souhaité (**558a**).

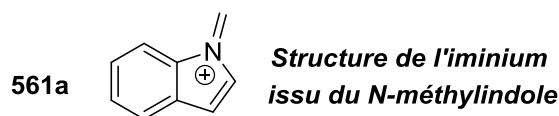
Avec la joluidine **537r**, le produit de phosphorylation (**538r**) n'est pas formé (Entrée 4). De plus, le mélange réactionnel ne change pas de couleur lors du mélange de la joluidine (**537r**) et du NEP, ce qui semble indiquer que cette aniline tricyclique ne forme pas de complexe à transfert de charge avec le NEP. La géométrie générée par les trois cycles doit défavoriser une proximité avec le pyridinium.²³

Avec la (*N*)-méthyldiphénylamine (**537s**), on observe la formation du produit phosphorylé (**538s**) avec cependant une diminution notable du rendement par rapport à la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) (Entrée 5). La conjugaison possible du doublet non liant de l'azote sur deux cycles aromatiques le rend certainement moins disponible et peut expliquer la légère chute de rendement. Des problèmes de purification nous empêchent de présenter un rendement isolé pour ce composé bien que la réaction soit efficace.

Nous avons aussi testé la réaction avec des dérivés hétéroaromatiques où le doublet non liant de l'azote est à la fois méthylé et impliqué dans la conjugaison des composés hétéroaromatiques (indole (**552a**) et carbazole (**553a**)). Dans ce cas, aucun produit de phosphorylation n'est observé (Entrée 5-6). Les indoles (**552**) sont pourtant connus pour être de bons donneurs dans des complexes à transfert de charge.²⁴ Les iminiums (**561**) issus de ces dérivés azotés nécessaires pour la réactivité espérée sont peut-être trop instables pour que la phosphorylation du groupement méthyle ait lieu.

²³ Tandon, R.; Unzner, T.; Nigst, T.; De Rycke, N.; Mayer, P.; Wendt, B.; David, O.; Zipse, H. *Chem Eur. J.* **2013**, *19*, 6435

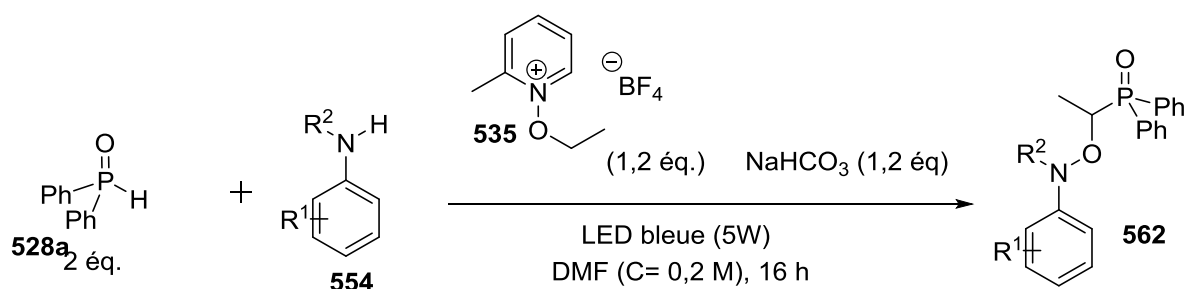
²⁴ Kandukuri, S. ; Bahamonde, A. ; Chatterjee, I. ; Jurberg, I. ; Escudero-Adan, E. ; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1485

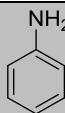
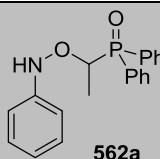
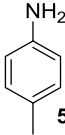
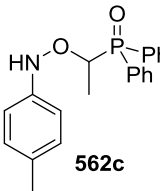
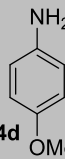
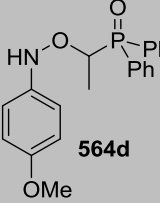
**Figure 6.** Iminium (561) issu de la N-méthylaniline

Maintenant que nous avons étudié l'influence des différentes substitutions présentes sur l'azote de l'aniline sur la réaction de phosphorylation photoinduite, nous allons tester des anilines dont l'atome d'azote est lié à au moins un atome d'hydrogène.

c. Anilines possédant une liaison N-H

Comme nous avons observé que les anilines formaient des complexes à transfert de charge avec le pyridinium, nous nous sommes demandés s'il était possible d'obtenir d'autres types de fonctionnalisation à partir d'anilines primaires ou secondaires. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.



Entrée	Anilines	Produit	Rendement
1	 554a	 562a	54 %
2	 554c	 562c	49 %
3	 554d	 564d	46 %

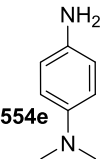
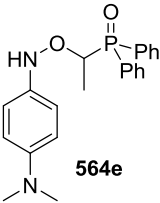
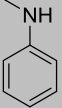
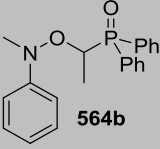
4	 554e	 564e	44 % ^[a] (RMN)
5	 554b	 564b	42 % ^[a] (RMN)

Tableau 9. Réactivité d'anilines possédant un *N-H* libre (554) [a] Le rendement indiqué est un rendement RMN obtenu par comparaison avec l'oxyde de tri-*n*-octylphosphine.

Le produit de phosphorylation classique n'a jamais été obtenu. A la place le composé original **564** a été identifié par RMN du proton et carbone et par masse. Ce dernier possède un fragment aniline ainsi qu'un fragment éthoxy lié à un groupement phosphoryle. Ces deux fragments sont liés par une liaison *N-O*. Ces produits sont suffisamment stables pour être purifiés par colonne sur gel de silice. Cette réaction est observée avec toutes les anilines testées avec des rendements isolés corrects pour ce type de structure (Entrée 1-3).

Ce processus semble assez rapide car lorsque que l'on met en réaction des anilines possédant au moins un groupement méthyle, on n'observe pas la phosphorylation du groupement méthyle mais uniquement le produit de condensation inattendu (Entrée 4-5).

Pour expliquer la formation de ce composé, nous avons proposé le mécanisme suivant.

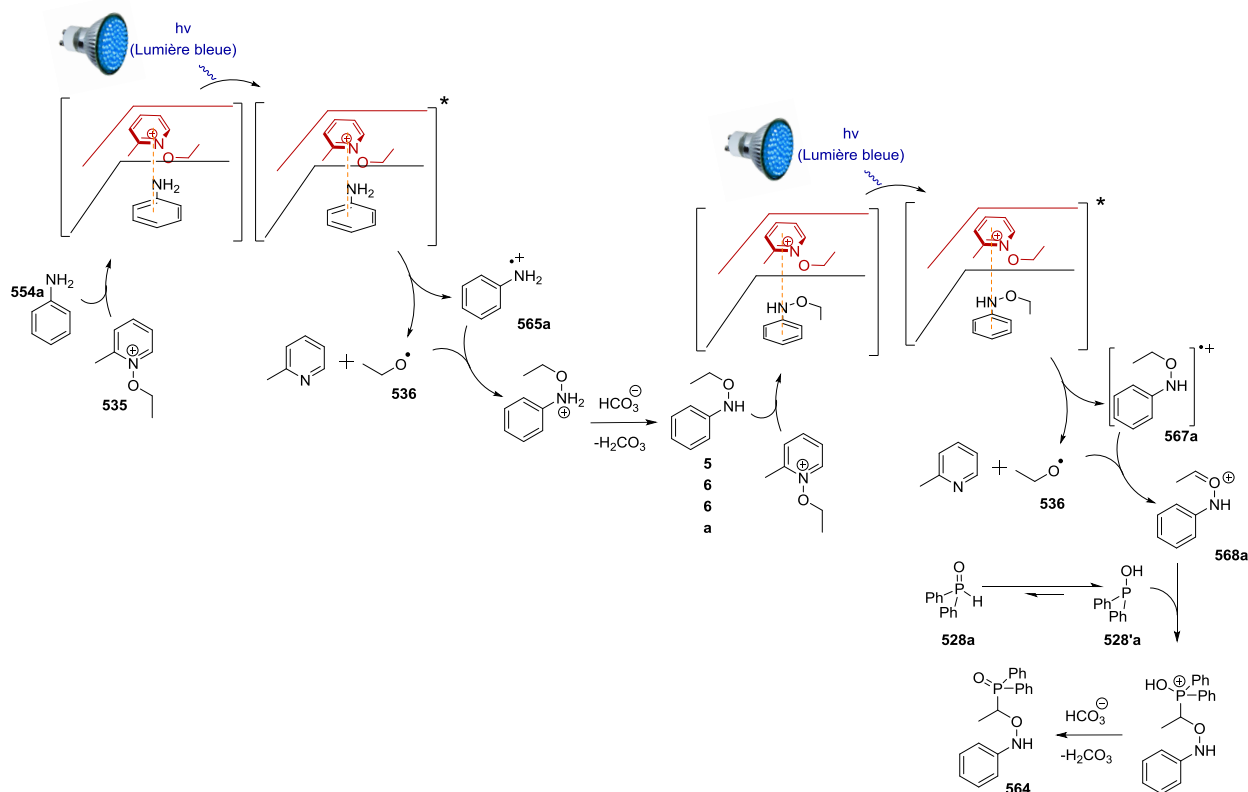


Schéma 21. Mécanisme proposé pour la formation du produit **564** inattendu

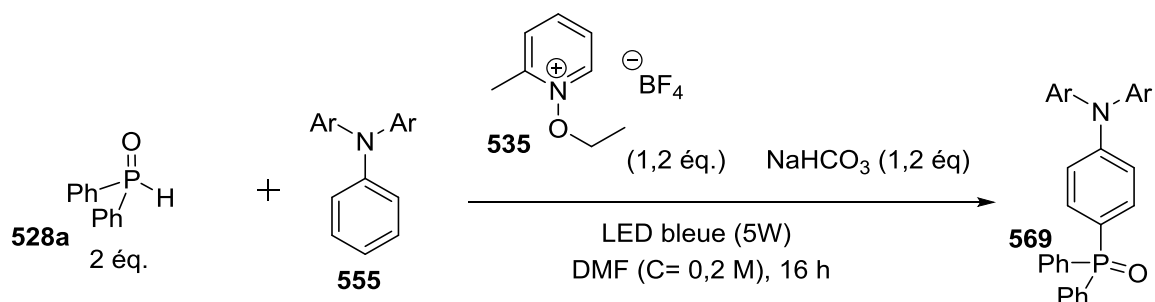
Comme la formation de ce produit **564** implique l'oxydation formelle d'une liaison *N-H* de l'aniline et d'une liaison *C-H* d'un groupement éthoxy, nous proposons la succession de deux réactions oxydantes, c'est-à-dire deux processus photochimiques consécutifs.

Lors d'un premier processus photoinduit, nous proposons la formation de l'aniline oxydée (**566**) portant un groupement éthoxy, suite à la dimérisation du radical cation de l'aniline (**565**) et d'un radical éthoxy (**536**). Ensuite, cette aniline oxydée (**566**) forme un nouveau complexe à transfert de charge avec un nouvel équivalent de pyridinium (**535**) qui conduit, après excitation photophysique, à la formation d'un radical cation centré sur l'oxygène (**567**) et d'un radical éthoxy (**536**). Ce radical éthoxy abstrait alors un hydrogène sur le carbone au pied de l'oxygène conduisant à un cation de type acylium (**568**) qui subit alors l'addition de la forme P(III) de l'oxyde de phosphine secondaire (**528'**) afin de conduire, après déprotonation, au produit (**564**) observé.

d. Triarylamines

Comme nous avons vu que les anilines formaient des complexes à transfert de charge avec le pyridinium, nous nous sommes demandé si une réaction pourrait être induite par l'irradiation du complexe à transfert de charge formé entre le NEP (**535**) et des triarylamines (**555**). On obtient alors

une réaction très intéressante : la phosphorylation des triarylamines par l'activation régiosélective d'une des liaisons C-H. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.



Entrée	Triarylamine	Produit	Rendement
1	555a	569a	78 %
2	555b	569b	74 %

Tableau 10. Réactivité des triarylamines (555)

Avec la triphénylamine (555a), on observe la phosphorylation régiosélective d'un atome d'hydrogène placé en position *para* avec un très bon rendement (Entrée 1). De même, avec le *N*-phénylcarbazole (555b), on observe la fonctionnalisation régiosélective du carbone du phényle situé en *para* de l'azote (Entrée 2).

Pour expliquer la synthèse de ces composés, nous postulons le mécanisme suivant.

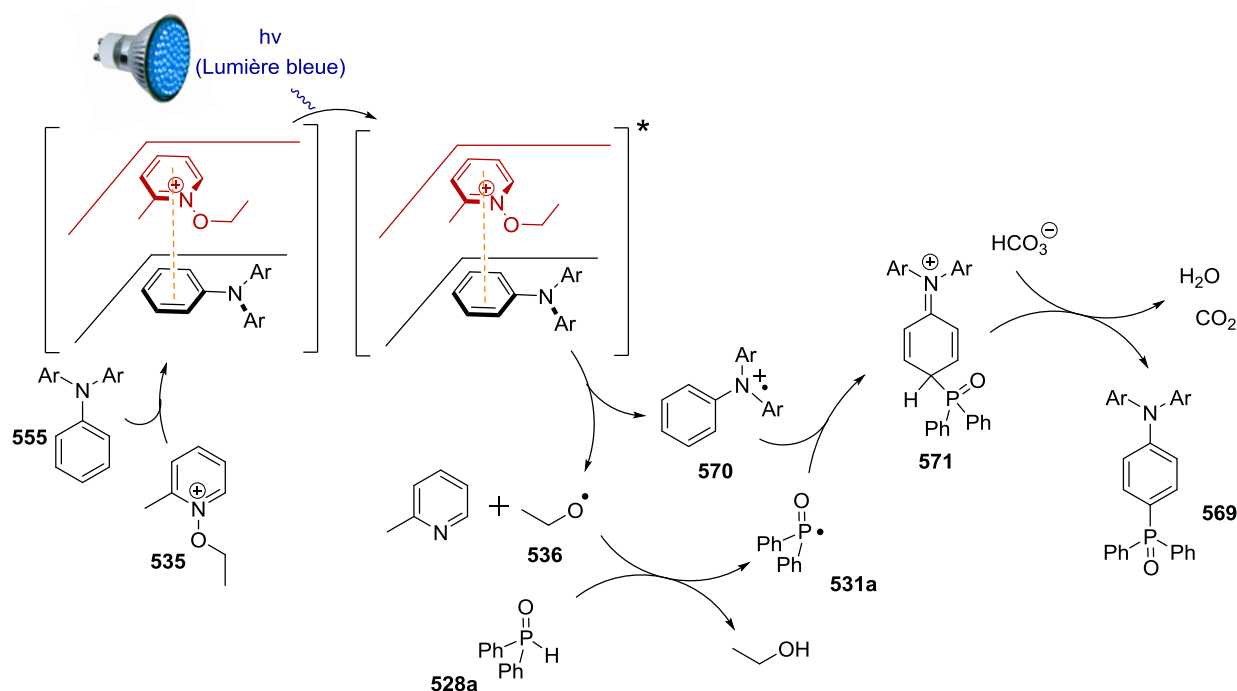


Schéma 22. Premier mécanisme proposé pour la phosphorylation des triarylamines (555)

Cette réaction débute par la photoexcitation du complexe à transfert de charge formé entre la triarylamine (555) et le NEP (535). Cette photostimulation engendre un transfert monoélectronique conduisant à la formation d'un radical cation de la triarylamine (570) et un radical éthoxy (536). Par rapport aux réactions précédentes, le radical éthoxy ne peut plus abstraire d'hydrogène en position α de l'azote du radical cation de l'aniline. Ainsi, le radical éthoxy (536) doit évoluer d'une autre façon. Comme de l'oxyde de phosphine secondaire (528a) est présente dans le milieu, le radical éthoxy peut abstraire un hydrogène de l'OPS pour former un radical phosphinoyl (531a). Ce dernier peut alors dimériser avec le radical cation de la triarylamine. Ce couplage se produit de manière sélective en position *para* certainement à cause de la gêne stérique existant sur les positions *ortho*. Après un échange de proton, on obtient la triarylamine phosphorylée régiosélectivement (569).

On peut cependant proposer un autre mécanisme où, dans ce cas, le processus photochimique ne joue qu'un rôle d'initiation de l'espèce radicalaire active dans une réaction en chaîne.

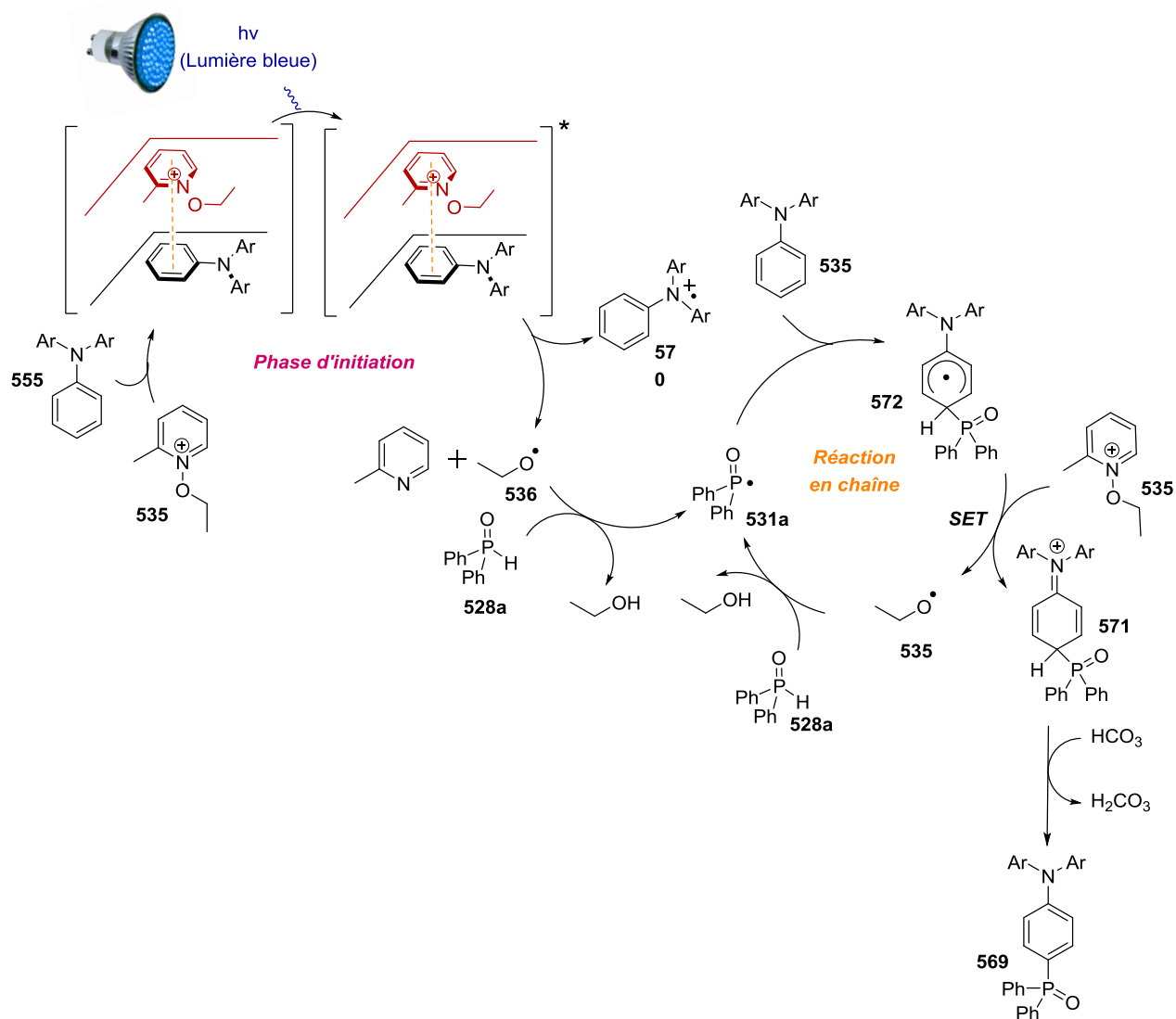


Schéma 23. Second mécanisme proposé pour la phosphorylation des triarylamines (555)

Dans ce second mécanisme, la génération du radical phosphinoyl (531) est similaire à celle du premier mécanisme présenté. Le radical phosphinoyl ne dimérise plus avec le radical cation de la triarylamine (570) mais s'additionne sur une triarylamine (555). En effet, comme ce radical phosphoré (531) est un radical électrophile, il a beaucoup d'affinité pour les aromatiques riches en électrons comme les triarylamines (555). Il est donc raisonnable d'envisager cette addition. Le radical cyclohexadiényle (572) alors formé est ensuite oxydé par une molécule de pyridinium (535) pour former l'iminium correspondant (571) qui, après déprotonation, conduit à la triarylamine phosphorylée (569). Lors de l'oxydation de 572 par le pyridinium (535), on forme aussi un équivalent de radical éthoxy (536) qui à son tour pourra abstraire l'hydrogène d'un nouvel OPS (528) et reformer ainsi un radical phosphinoyl (531). On ferme ainsi la boucle de la réaction en chaîne.

Entre ces deux mécanismes proposés, la principale différence est le rôle de la photoexcitation. Dans le premier mécanisme l'absorption d'un photon est nécessaire pour la formation de chacune des molécules de produits (**569**) alors que dans le second mécanisme, grâce à la réaction en chaîne, il est possible de former plusieurs molécules de produits grâce à l'absorption d'un seul photon.

A noter que ces deux composés, qui portent à la fois un groupement électrodonneur et un groupement électroattracteur en position conjuguée, possèdent des propriétés de fluorescence. Le dérivé du carbazole (**569b**) a même déjà été utilisé dans des OLEDs.²⁵ La synthèse proposée ici utilise l'iodobenzène (**575b**) plutôt que le 4-bromoiodobenzène (**575a**) et ne nécessite pas l'utilisation d'une base forte.

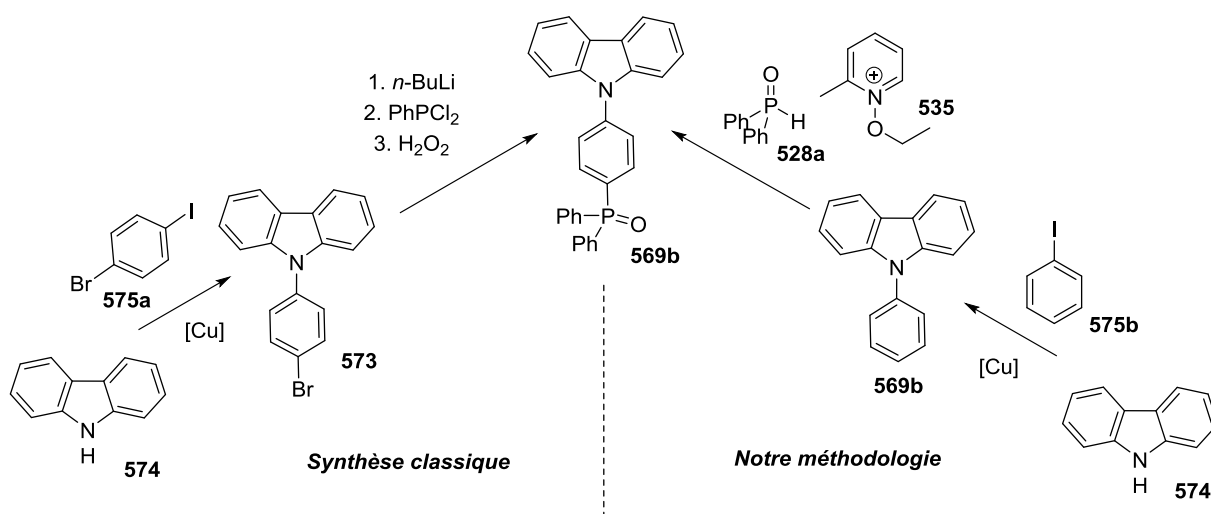


Schéma 24. Synthèse comparative du carbazole phosphorylé

Ainsi, les triarylamines (**555**) ont dans ces conditions une réactivité très riche, différente des alkylanilines (**537**) mais tout aussi intéressante à exploiter.

Nous avons présenté dans cette partie une méthode photoinduite de phosphorylation de différentes anilines. Ce processus s'est montré efficace pour un certain nombre de composé. Pour comprendre un peu plus le fonctionnement de cette réaction et pouvoir l'étendre à d'autres types de fonctions chimiques, nous avons mené une étude mécanistique.

C. Etude mécanistique de la réaction de phosphorylation des alkylanilines

1. Mise en évidence du complexe à transfert de charge

²⁵ Xu, H. ; Yin, K. ; Huang, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10281.

L'hypothèse de départ de la réaction de phosphorylation photoinduite est l'existence d'un complexe à transfert de charge entre l'alkylaniline (**537**) et le pyridinium (**535**). Pour pouvoir proposer un mécanisme, nous avons essayé de prouver l'existence de ce complexe à transfert de charge. Pour cela, nous avons réalisé des études utilisant la spectroscopie d'absorption UV-visible, l'électrochimie et la spectroscopie RMN.

i. Etude par spectroscopie d'absorption UV-Visible

Pour être au plus proche des conditions de réaction, nous avons fait l'ensemble de cette étude dans le solvant de réaction : le DMF.

a. Mise en évidence de l'existence d'un complexe à transfert de charge

Pour s'assurer de l'existence d'un complexe à transfert de charge, il est possible comparer les spectres d'absorption des espèces seules et le spectre des espèces prises en mélange.

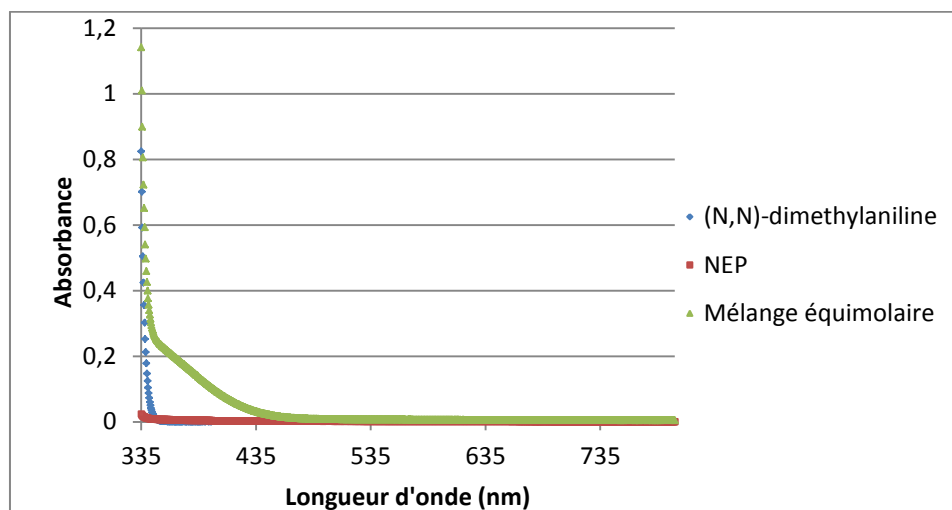
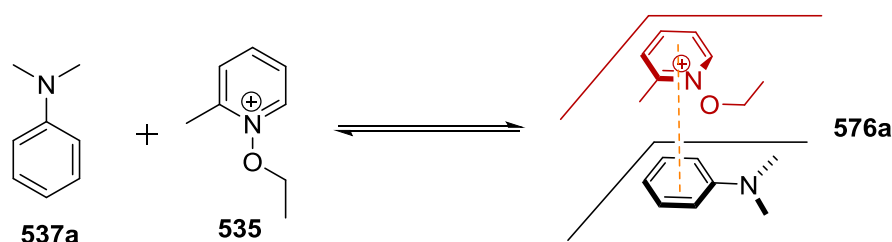


Figure x. Spectre d'absorption d'une solution de (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**), de NEP (**535**) et d'un mélange équimolaire de ces deux composés à une concentration de $5,0 \cdot 10^{-2}$ mol/L dans le DMF

Cette étude montre bien la modification des propriétés d'absorption de la lumière du mélange qui a lieu lorsque l'on associe la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) et le NEP (**535**). La coloration jaune du mélange est due à la partie du spectre visible absorbée dans le domaine du bleu et du violet. Alors que les deux espèces prises séparément n'absorbent pas pour des longueurs d'onde supérieures à 350 nm, on observe, sur le spectre du mélange équimolaire, un épaulement qui débute autour 460 nm. Cette modification du spectre d'absorption est caractéristique de la présence d'un complexe à transfert de charge (**576a**) entre la (*N,N*)-diméthylaniline et le NEP.

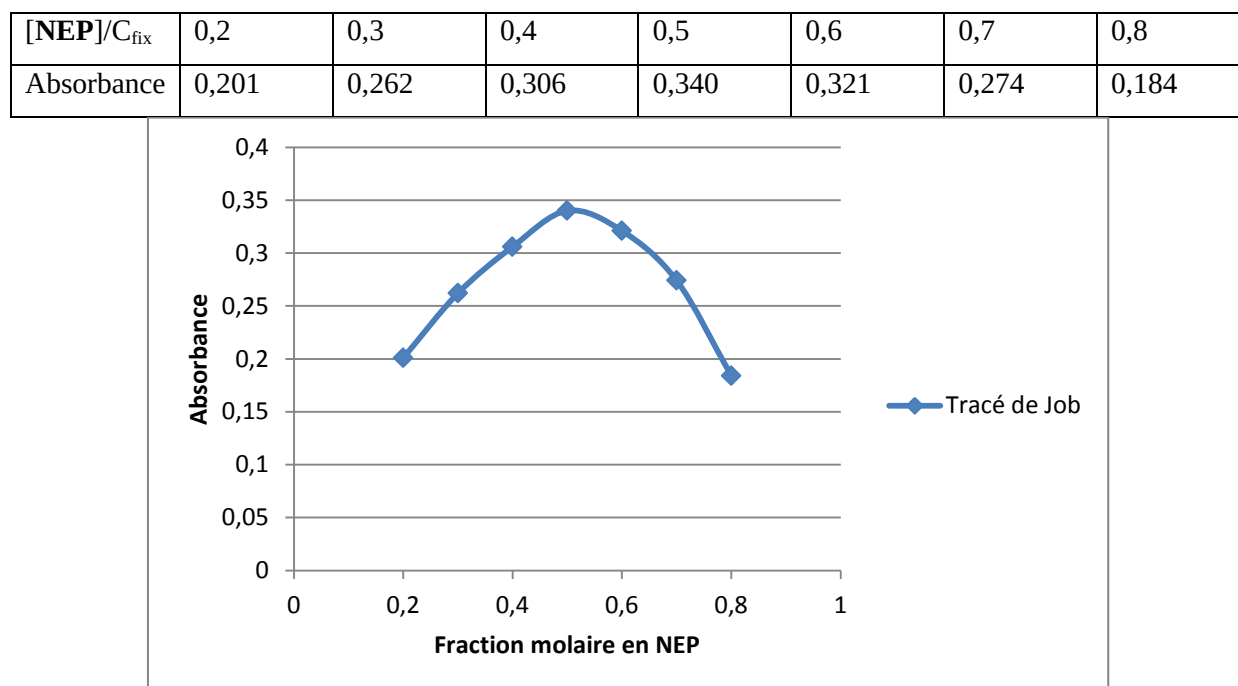


Equation 9. Equilibre de formation du complexe à transfert de charge (576a)

Pour caractériser plus en détail ce complexe à transfert de charge, nous avons cherché à déterminer la stoechiométrie du complexe (576a).

b. Détermination de la stoechiométrie du complexe

Pour déterminer la stoechiométrie du complexe à transfert de charge (576a), nous avons appliqué la méthode des variations continues de Job.²⁶ Cette méthode consiste à mesurer l'absorbance d'une série de solution pour lesquelles la somme des concentrations des deux espèces du complexe est fixe mais dont la proportion de chacun varie. La stoechiométrie du complexe correspond au rapport pour lequel on mesure l'absorbance maximale. Dans notre cas, nous nous sommes placés à concentration fixe de $C_{\text{fix}} = 0,10$ mol/L dans le DMF. Les données de cette étude sont présentées dans le tableau et le graphique présentés ci-dessous.



Graphique 2. Tracé de Job pour le complexe à transfert de charge (576a)

²⁶ Job, P. *Ann. Chem.* **1928**, 9, 113

On voit sur le graphique qualifié de « tracé de Job » que le maximum d'absorbance a lieu pour un mélange équimolaire entre la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) et le NEP (**535**). Ce résultat indique que la stoechiométrie de ce complexe à transfert de charge (**576a**) est de 1/1.

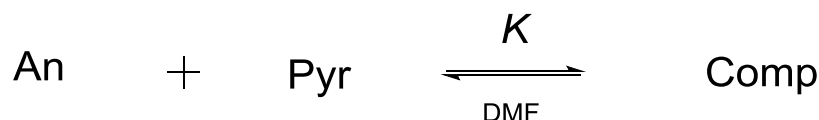
Nous allons maintenant tenter de quantifier l'équilibre de complexation.

c. Détermination de la constante d'association du complexe

Pour déterminer efficacement la constante d'association d'un complexe à transfert de charge en utilisant la spectroscopie d'absorption UV-Visible, la méthode la plus précise est celle développée par Benesi et Hildebrand à la fin des années 40.²⁷ Dans cette méthode, on met en large excès un des partenaires du complexe à transfert de charge afin de pouvoir considérer sa concentration comme constante, ce qui permet de linéariser l'équation. Dans notre cas, ce sera la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) c'est-à-dire que pour ces mesures, on considérera que $[An] = [An]_0$. En mesurant l'absorbance dans une zone où seul le complexe à transfert de charge (**576a**) absorbe (ici on a mesuré pour $\lambda = 410$ nm), on peut lier linéairement l'absorbance A à la concentration du complexe $[Comp]$ par la loi de Beer-Lambert :

$$A = \alpha [Comp] \quad (E\ 1)$$

Par ailleurs, en réalisant un bilan de matière on peut aussi exprimer la concentration en pyridinium (**535**) $[Pyr]$ qui est le réactif en défaut en fonction de celle en complexe et de la concentration initiale en pyridinium $[Pyr]_0$ qui est connue.



Etat initial	$[An]_0$	$[Pyr]_0$	0
Etat final	$[An]_0 - [Comp]$ $= [An]_0$	$[Pyr]_0 - [Comp]$	$[Comp]$

Tableau 11. Bilan de matière de la réaction de complexation

Avec ces expressions, on peut réécrire la loi d'action des masses de la façon suivante :

$$K = \frac{[Comp]}{[An] [Pyr]} = \frac{[Comp]}{[An]_0 ([Pyr]_0 - [Comp])} = \frac{\frac{A}{\alpha}}{[An]_0 ([Pyr]_0 - \frac{A}{\alpha})} \quad (E\ 2)$$

²⁷ Benesi, H. A. ; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703

Cette expression de la constante d'équilibre qui est linéaire en A peut se réarranger en :

$$K [An]_0 ([Pyr]_0 - \frac{A}{\alpha}) = \frac{A}{\alpha} \quad (E 3)$$

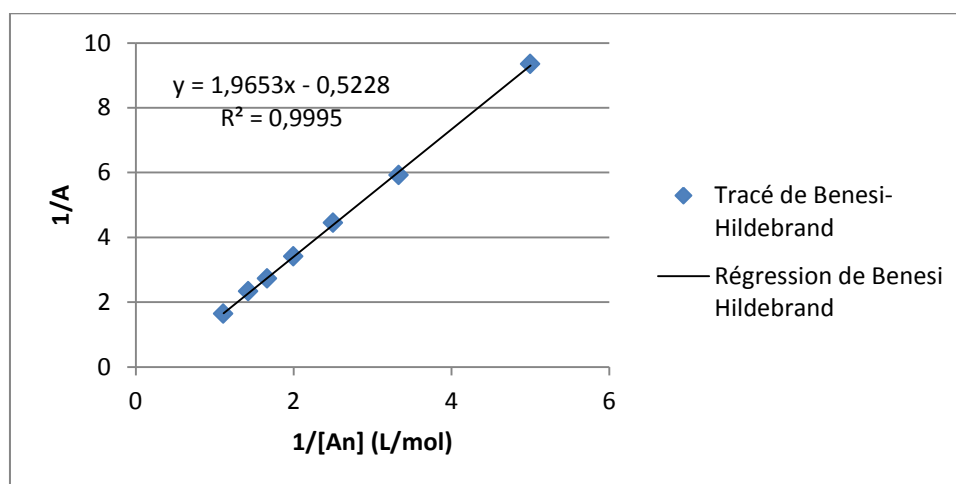
En réécrivant cette dernière équation, on obtient une relation affine entre l'inverse de l'absorbance et l'inverse de la concentration introduite en (N,N)-diméthylaniline dont le coefficient directeur est fonction de la constante thermodynamique K de l'équilibre de complexation.

$$\frac{1}{A} = \frac{1}{\alpha [Pyr]_0} \left(\frac{1}{K} \frac{1}{[An]_0} + 1 \right) \quad (E 4)$$

Ainsi, lorsque l'on trace $\frac{1}{A}$ en fonction de $\frac{1}{[An]_0}$, le rapport de l'ordonnée à l'origine sur la pente permet d'accéder directement à la constante d'équilibre. En écrivant : $\frac{1}{A} = a \frac{1}{[An]_0} + b$, on a d'après l'expression précédente : $K = \frac{b}{a}$

Pour déterminer cette constante d'équilibre K, nous avons donc mesuré l'absorption d'une série de mélange pour lesquelles la concentration en pyridinium est fixée à $[Pyr]_0 = 2,0 \cdot 10^{-2}$ mol/L et dont on fait varier la concentration en aniline $[An]_0$, qui est toujours introduite en large excès. Les résultats sont résumés ci-dessous.

$[An]_0$ (mol/L)	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9
A	0,107	0,169	0,225	0,293	0,366	0,429	0,608



Graphique 3. Tracé de Benesi-Hildebrand du complexe à transfert de charge (576a)

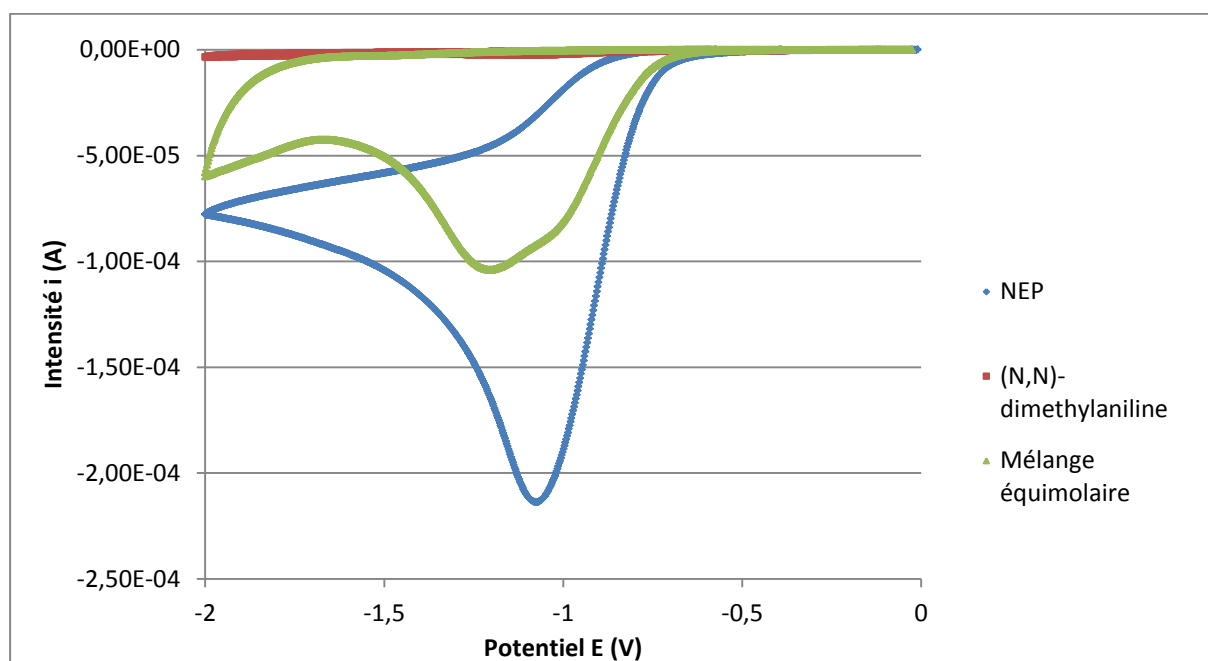
Ainsi, ces mesures confirment bien la relation affine existant entre l'inverse de l'absorbance et l'inverse de la concentration initiale en (N,N)-diméthylaniline. A partir de la régression linéaire effectuée, on en déduit $K = \frac{b}{a} = 2,7 \text{ L/mol}$. Cette constante d'association est du même ordre de

grandeur que les constantes relevées pour d'autres complexes à transfert de charge dont au moins l'une des molécules n'est pas ionique.²⁴ Cette constante est globalement assez faible, car les interactions qui agissent ici sont des interactions de type ions-dipôle ou des recouvrements d'orbitales moléculaires délocalisées de type π , c'est-à-dire des interactions assez faibles. Cette faible constante explique aussi pourquoi, pour de faibles concentrations ($C < 0,02$ mol/L), on n'observe pas la formation du complexe.

Nous avons ensuite cherché à caractériser ce complexe par une autre méthode : la voltampérométrie cyclique.

ii. Etude par voltampérométrie cyclique

Le voltamogramme de la (N,N)-diméthylaniline (**537a**) et du NEP (**535**) pris séparément et en mélange équimolaire a été mesuré dans du DMF à la concentration de $4,0 \cdot 10^{-3}$ mol/L, en présence de $((n\text{-Bu})_4\text{N}^+ ; \text{PF}_6^-)$ comme sel de fond à la concentration de 0,10 mol/L pour une vitesse de balayage de 0,1V/s.



Graphique 4. Voltamogramme montrant l'existence d'un complexe à transfert de charge (**576a**)

Sur le voltamogramme du mélange équimolaire de (N,N)-diméthylaniline (**537a**) et de NEP (**535**), on observe l'apparition d'une nouvelle vague par rapport à la (N,N)-diméthylaniline et au NEP pris séparément. Cette nouvelle vague est décalée de 0,15 V vers les potentiels négatifs par rapport à la vague de réduction du NEP. Cette observation semble cohérente avec la formation d'un complexe à transfert de charge entre la (N,N)-diméthylaniline et le NEP, car dans ce complexe le pyridinium est

plus difficile à réduire que le NEP pris seul, du fait du don électronique de la (*N,N*)-diméthylaniline. Cette mesure va donc aussi dans le sens de l'existence d'un complexe à transfert de charge (**576a**) entre la (*N,N*)-diméthylaniline et le NEP.

On note cependant sur le voltamogramme du mélange équimolaire la présence d'une quantité significative de NEP non complexé. L'équilibre de complexation n'est dans ces conditions de dilution que modérément déplacé vers la formation du complexe (**576a**). Cette observation corrobore la faible constante d'association déterminée lors de l'étude par spectroscopie d'absorption UV-Visible.

Pour tenter de préciser la géométrie moléculaire de ce complexe, nous avons ensuite réalisé des études par spectroscopie RMN.

iii. Etude par spectroscopie RMN

De la même façon que nous avons caractérisé les interactions existant entre l'Eosin Y (**577**) et le NEP (**535**) par des études de RMN, nous avons tenté de mettre en évidence des interactions entre la (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) et le NEP (**535**). Toutes les tentatives que nous avons faites se sont soldées par des échecs, même en travaillant à très basse température pour ralentir la dynamique de formation et de destruction du complexe.

Ces résultats ne remettent, bien sûr, pas en cause les éléments en faveur de l'existence du complexe à transfert de charge. Elles sont même tout à fait en accord avec la mesure de la constante d'association de ce complexe. Du fait de la faible valeur de cette constante, le complexe est labile. Ainsi, lors de mesure ROESY, la dynamique de formation et de destruction du complexe est trop rapide par rapport au temps de mesure de la méthode RMN.

Pour le complexe Eosin Y-NEP (**578**), les interactions mises en jeu étaient des interactions cation-anion en plus des interactions entre orbitales moléculaires. Ces plus fortes interactions consolidaient le complexe, allongeaient son temps de vie en solution et permettaient la réalisation de mesure par échange de magnétisation, ce qui n'est pas le cas ici.

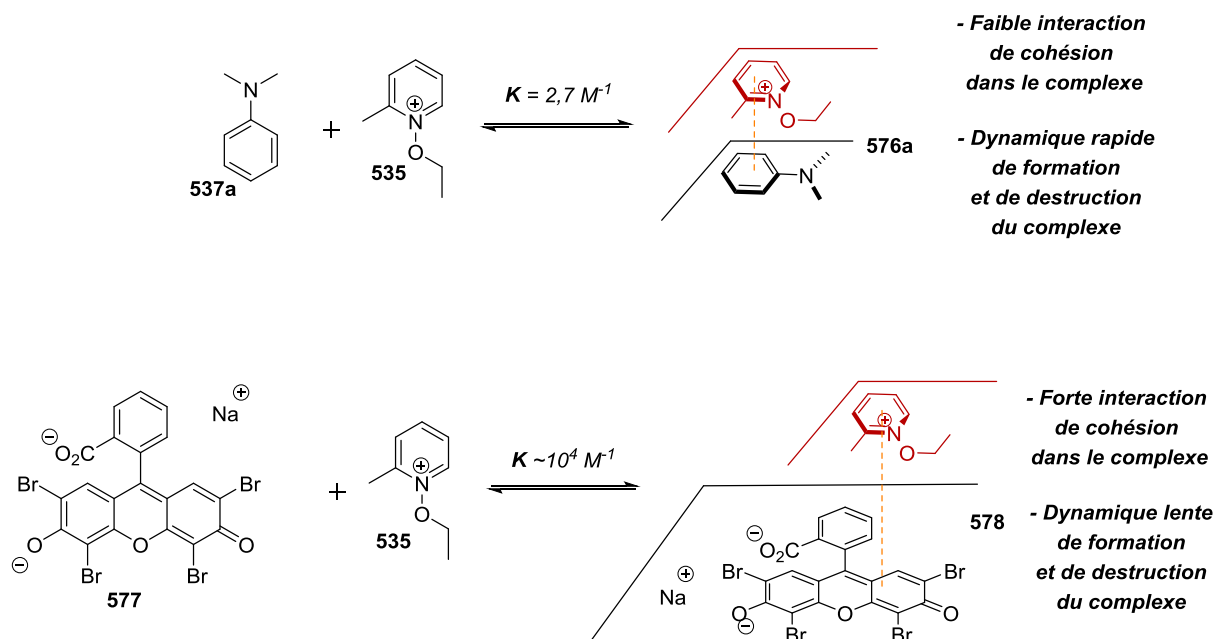


Schéma 25. Comparaison des stabilités des deux complexes à transfert de charge formés par le NEP (535)

iv. Détermination du complexe à transfert de charge responsable de la réactivité photoinduite

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'OPS (528) pouvait aussi former un complexe à transfert de charge (579) avec le NEP, à l'origine probable de la formation en faible quantité d'oxyde de benzo[b]phosphole en absence de photocatalyseur. Il existe donc potentiellement un doute sur l'origine de la réactivité photoinduite observée lors de la phosphorylation des alkylnilines. Néanmoins, le fait que le complexe (579) entre l'OPS et le NEP ne soit observable que pour des concentrations en réactifs supérieur à 0,3 mol/L permet de lever ce doute. Le complexe à transfert de charge qui existe dans le milieu réactionnel, et qui est donc à l'origine de la réactivité photoinduite, est celui formé entre la (N,N)-diméthylaniline et le NEP (576a).

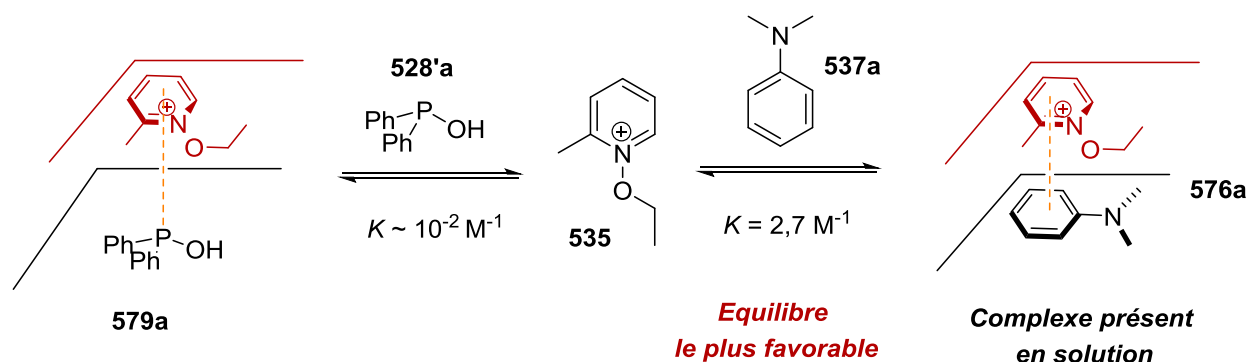


Schéma 26. Compétition entre équilibre de complexation

De plus, on a pu observer que, pour les anilines qui sont électrodéficientes ou stériquement encombrées, on n'obtenait pas de réaction. Si la réactivité était due au complexe de charge entre l'OPS et le NEP (579), ces molécules devraient réagir. Comme ce n'est pas le cas, on peut en conclure que le complexe à transfert de charge responsable de la réactivité photoinduite est bien celui qui existe entre l'aniline et le NEP (576).

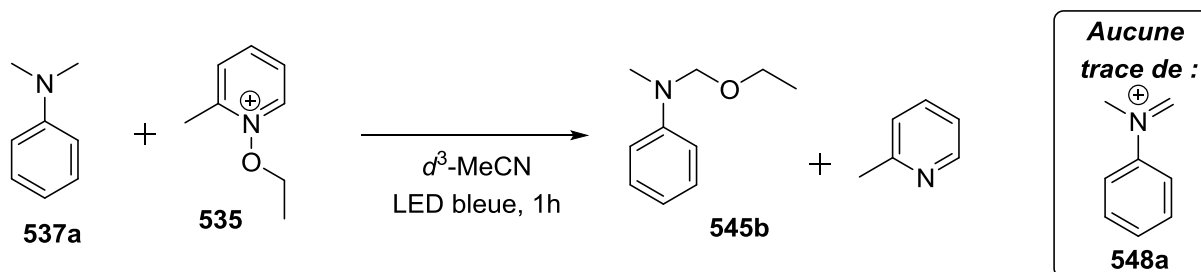
Maintenant que nous avons vérifié et étudié la formation d'un complexe à transfert de charge (576a) entre la (*N,N*)-diméthylaniline et le NEP, nous allons présenter nos tentatives de caractérisation d'intermédiaires réactionnels.

2. Caractérisation d'intermédiaires réactionnels

Pour prouver le passage par un intermédiaire de type iminium, nous avons tenté de le caractériser par des analyse RMN en utilisant différents réactifs de départ.

i. Caractérisation à partir de la (*N,N*)-diméthylaniline

Pour tenter de caractériser l'iminium (548a) issu de la (*N,N*)-diméthylaniline, nous avons irradié un mélange de (*N,N*)-diméthylaniline (537a) et de NEP (535) dans le *d*³-MeCN par une LED bleue et analysé le mélange obtenu par RMN.



Equation 10. Tentative de caractérisation *in situ* de l'iminium issu de la (*N,N*)-diméthylaniline

Dans ces conditions, on n'observe aucune trace de l'iminium (548a) issu de la (*N,N*)-diméthylaniline (aucun signal entre 9 et 10,5 ppm caractéristique du proton présent au pied d'un iminium). Par contre, on observe dans ce mélange la présence de 2-picoline et de *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (545b) qui est le produit d'addition d'une molécule d'éthanol sur cet iminium. Comme l'iminium (548a) issu de la (*N,N*)-diméthylaniline est très électrophile, la réaction d'addition de l'éthanol sur ce dernier doit être suffisamment rapide pour que la concentration de cet iminium en solution reste très faible et donc non détectable par spectroscopie RMN. La présence de cette *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (545b) va donc bien dans le sens de la formation de l'iminium (548a) issu de la (*N,N*)-diméthylaniline même s'il n'a pas été possible de caractériser ce dernier.

Pour expliquer la formation de cette *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (**545b**), on propose le mécanisme suivant :

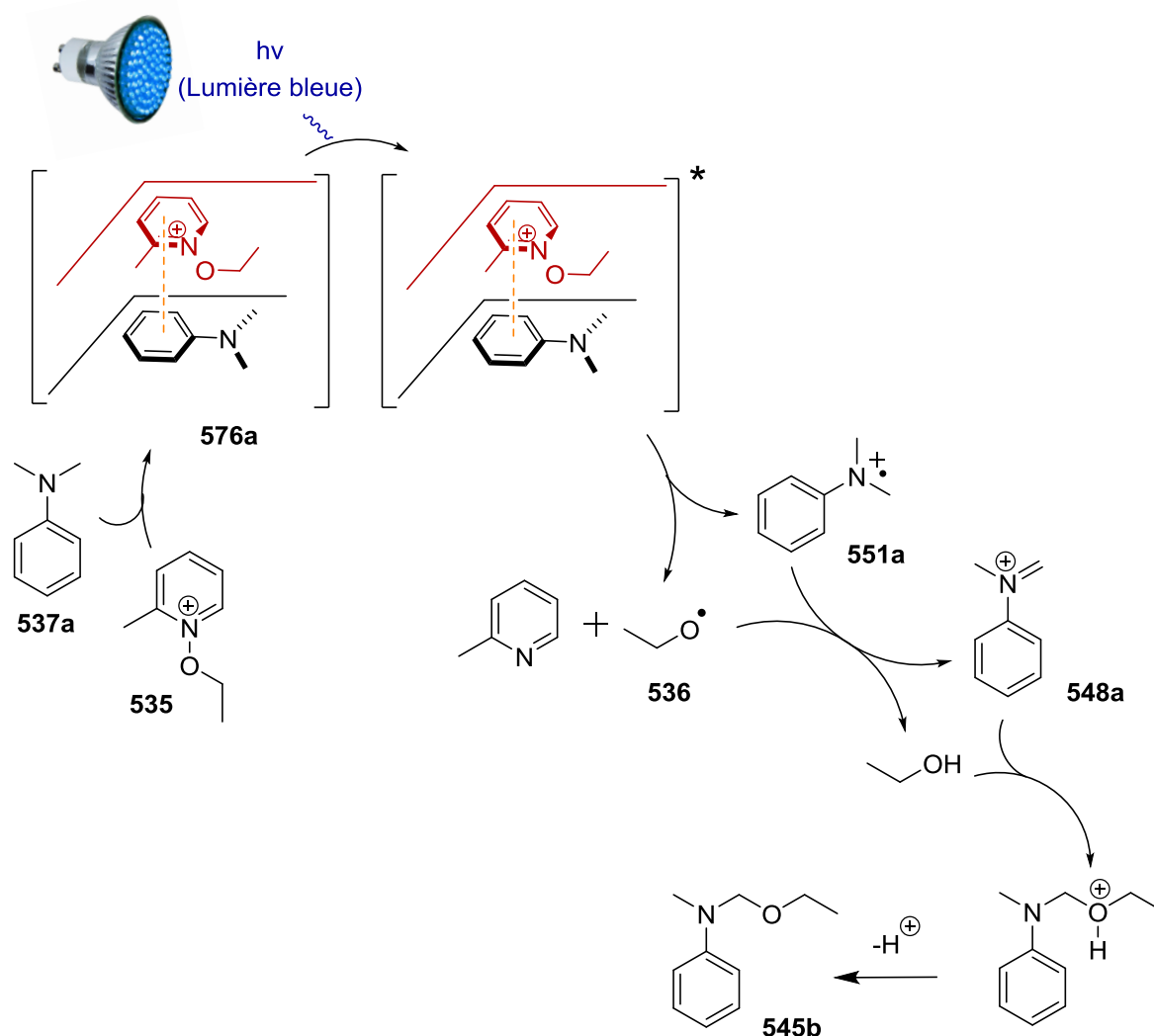
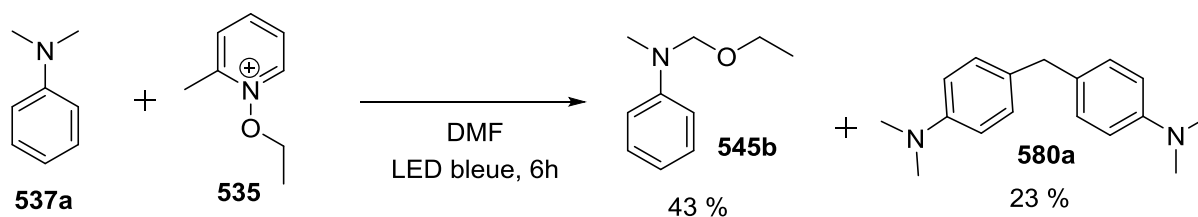


Schéma 27. Mécanisme postulé pour la formation de *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (**545b**)

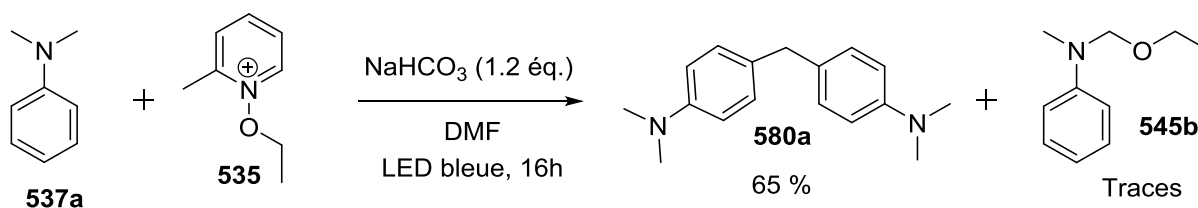
Ce mécanisme passe par la photoexcitation du complexe à transfert de charge (**576a**) existant entre la (*N,N*)-diméthylaniline et le NEP. Cette photoexcitation génère un radical éthoxy (**536**) et le radical anion de l'aniline (**551a**). Le radical éthoxy abstrait ensuite l'hydrogène d'un des groupements CH_3 pour conduire à l'iminium correspondant (**548a**) et à un équivalent d'éthanol. L'iminium formé est suffisamment nucléophile pour subir l'addition d'une molécule d'éthanol et conduire après déprotonation à la *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (**545b**).

Pour confirmer la formation de la *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (**545b**), nous avons tenté de l'isoler en irradiant un mélange de (*N,N*)-diméthylaniline (**537a**) et de NEP (**535**) pendant 6h.



Equation 11. Irradiation d'un mélange de (*N,N*)-diméthylaniline (537a) et de NEP (535)

Dans ces conditions, nous avons réussi à isoler la *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (545b) avec un rendement modéré. Nous avons aussi réussi à isoler un second produit qui est un méthylène substitué par deux groupements *para*-(*N,N*)-diméthylaniline (580a). En ajoutant une base dans le milieu et en allongeant le temps de réaction, on peut rendre ce produit (580a) majoritaire avec un rendement satisfaisant.



Equation 12. Irradiation d'un mélange de (*N,N*)-diméthylaniline (537a) et de NEP (535) en présence de base

Pour expliquer la formation de ce produit (580a) issu de la condensation de deux 2 (*N,N*)-diméthylanilines, nous proposons le mécanisme suivant :

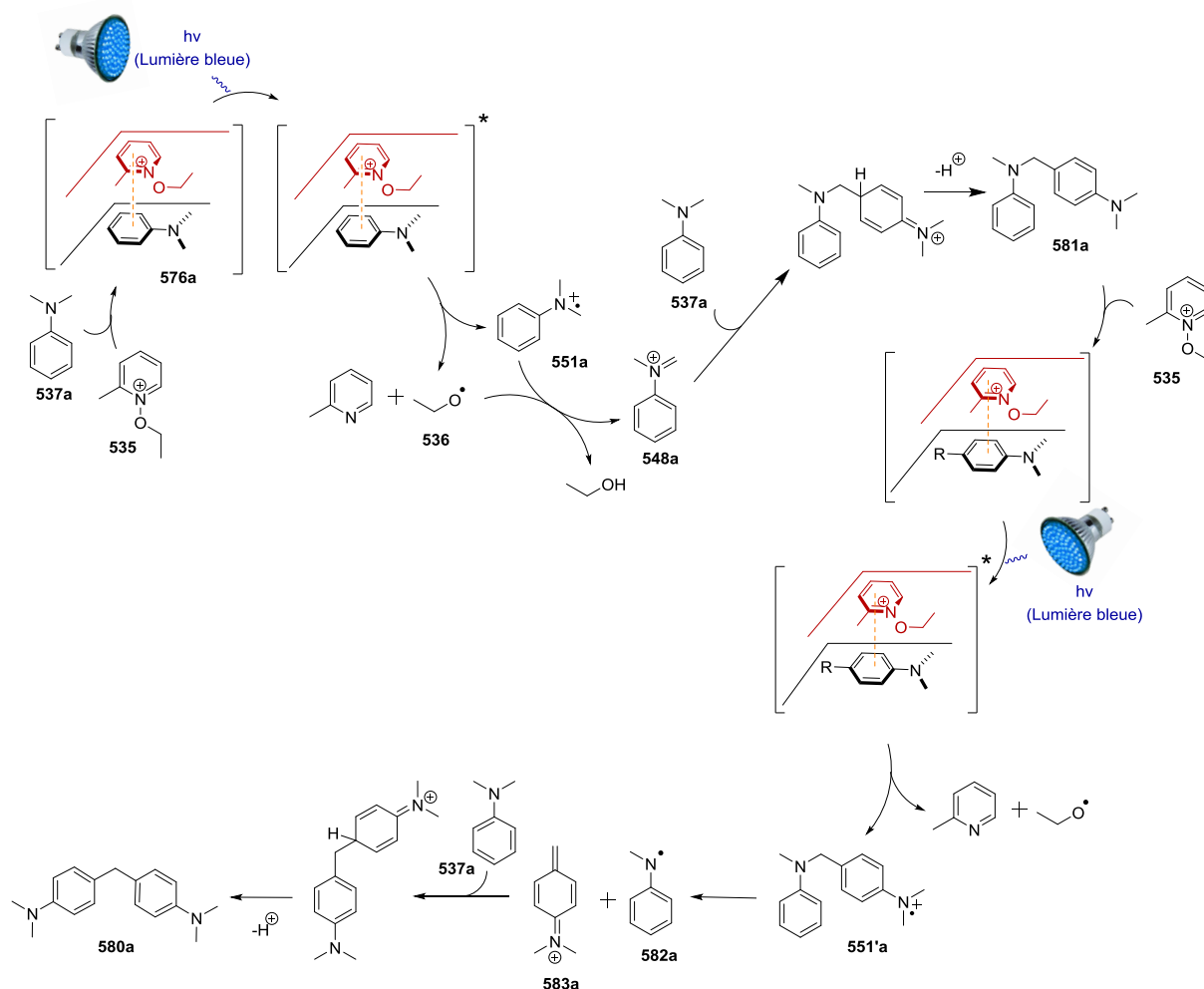
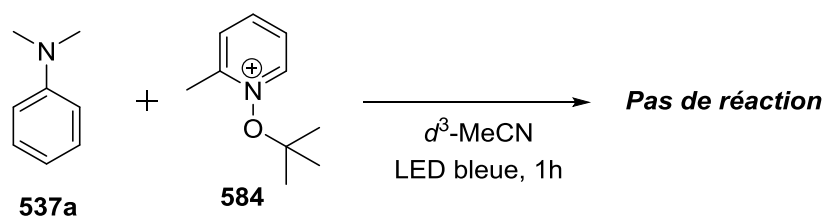


Schéma 28. Mécanisme proposé pour la formation du diarylméthylène (580a)

Ce mécanisme fait intervenir la photoexcitation successive de deux complexes à transfert de charge. Le premier est la photoexcitation classique du complexe (576a) formé par la (N,N)-diméthylaniline et le NEP. Cette photoexcitation forme comme on l'a vu précédemment un équivalent d'iminium (548a). Cependant, cet iminium, au lieu de subir l'addition d'une molécule d'éthanol, subit l'addition d'une molécule de (N,N)-diméthylaniline (537a) sur le carbone en *para* du groupement diméthylamino. Après déprotonation, on obtient la molécule 581a. Cette aniline 581a peut, elle aussi, former un complexe à transfert de charge avec un équivalent de pyridinium (535) pour conduire, après photoexcitation au radical cation (551'a) de cette aniline. Ce radical peut se réorganiser en expulsant un radical centré sur l'azote (582a) et former l'iminium 583a. Un nouvel équivalent de (N,N)-diméthylaniline (537a) peut alors s'ajouter sur cette molécule, toujours par son carbone en position *para* du groupement diméthylamino et conduire, après déprotonation au diarylméthylène (580a).

Pour éviter la formation de cette *N*-éthoxyméthyl-*N*-méthylaniline (545b), nous avons tenté de faire la réaction avec un pyridinium qui générerait un alcool moins nucléophile : le *tert*-butanol.



Equation 13. Réaction entre la (*N,N*)-diméthylaniline (537a) et un pyridinium portant un groupement *tert*-butoxy (584)

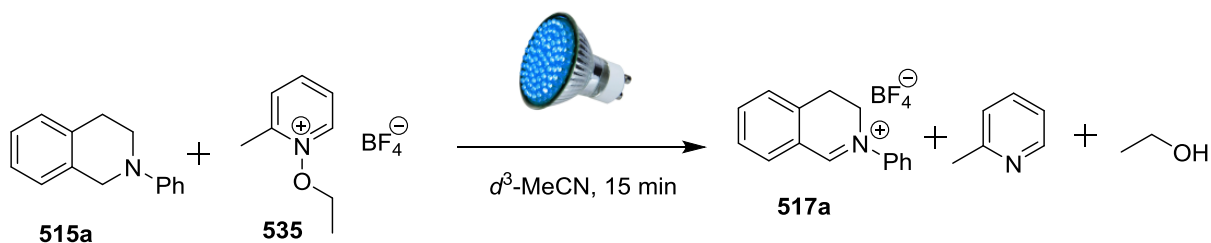
Dans ces conditions, on n'observe aucune modification de la (*N,N*)-diméthylaniline (537a). De plus le milieu réactionnel n'est pas coloré, signe que le complexe à transfert de charge entre la (*N,N*)-diméthylaniline (537a) et ce pyridinium (584) n'a pas lieu. Le groupement *tert*-butoxy doit être trop encombrant stériquement et empêche la formation du complexe, ce qui inhibe la réaction photoinduite.

Cette étude sur la réactivité de la (*N,N*)-diméthylaniline (537a) nous a permis de confirmer le passage par un iminium, bien que nous n'ayons pas réussi à l'isoler. Pour appuyer cette hypothèse, nous avons tenté de caractériser *in situ* un iminium plus stable : celui de la *N*-phényltétrahydroisoquinoline (515a).

ii. Caractérisation à partir de la *N*-phényltétrahydroisoquinoline

Dans les travaux de fonctionnalisation des THIQ, le groupe de Zeitler a caractérisé *in situ* l'iminium (317a) de la *N*-phényltétrahydroisoquinoline en réalisant la réaction dans l'éthanol.¹¹ Ce résultat montre bien que cet iminium est suffisamment stable pour ne pas réagir avec l'éthanol, et que donc, dans nos conditions photoinduites, la génération d'une molécule d'éthanol n'est pas rédhibitoire pour la caractérisation de cet iminium (317a), comme c'était le cas avec l'iminium (548a) de la (*N,N*)-diméthylaniline.

Nous avons donc irradié un mélange stoechiométrique de *N*-phényltétrahydroisoquinoline (515a) et de NEP (535) dans du d^3 -MeCN avec une LED bleue pendant 15 min. Une analyse *in situ* de ce mélange a ensuite été faite par RMN du proton.



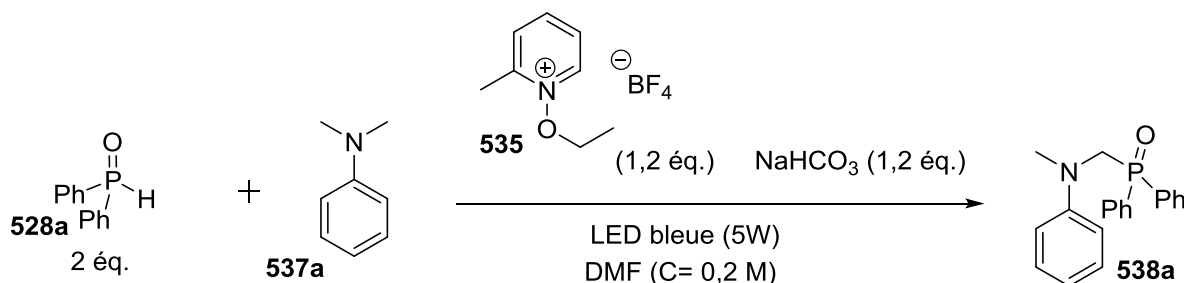
Equation 14. Caractérisation *in situ* de l'iminium (517a) issu de la *N*-phényltétrahydroisoquinoline

Mis à part la formation de 2-picoline et d'éthanol, on observe par RMN l'apparition d'un singulet à 9,5 ppm caractéristique d'un proton présent au pied d'un aldéhyde ou d'un iminium. Des études 2D ont montré la corrélation entre les protons correspondants à l'iminium, en accord avec ce qui est décrit dans la littérature.¹¹ Ce résultat va lui aussi dans le sens de formation d'un iminium au cours de cette réaction.

Maintenant que l'hypothèse d'un passage par un iminium est confortée, nous avons voulu précisé le rôle de la lumière dans cette réaction.

3. Rendement quantique de la réaction

L'absorption d'un photon est-elle nécessaire pour la formation de chaque molécule de produit (538) ou bien cette absorption de photon ne sert-elle qu'à initier un cycle réactionnel d'une réaction en chaîne ? Pour répondre à cette question, nous avons déterminé le rendement quantique de la réaction en utilisant l'actinomètre du ferrioxalate découvert par Parker et Hatchard²⁸ et utilisé récemment par le groupe de Yoon²⁹. Nous avons souhaité déterminer le rendement quantique pour la réaction modèle de phosphorylation de la (*N,N*)-diméthylaniline (537a) avec l'oxyde de diphenylphosphine (528a) dans les conditions optimisées.



Equation 15. Réaction photochimique modèle dont on souhaite déterminer le rendement quantique

Le rendement quantique de la réaction a été déterminé pour une durée de 90 secondes. Durant cette période d'irradiation, la quantité d'aniline phosphorylée (538a) formée est de $4,5 \cdot 10^{-5}$ mol (rendement RMN) et la quantité de photon reçu est de $1,6 \cdot 10^{-4}$ mol. Le rendement quantique de réaction est donc de $\Phi = 0.28$. Ainsi un processus photoinduit est plus *a priori* plus réaliste qu'un mécanisme en chaîne photoinitié

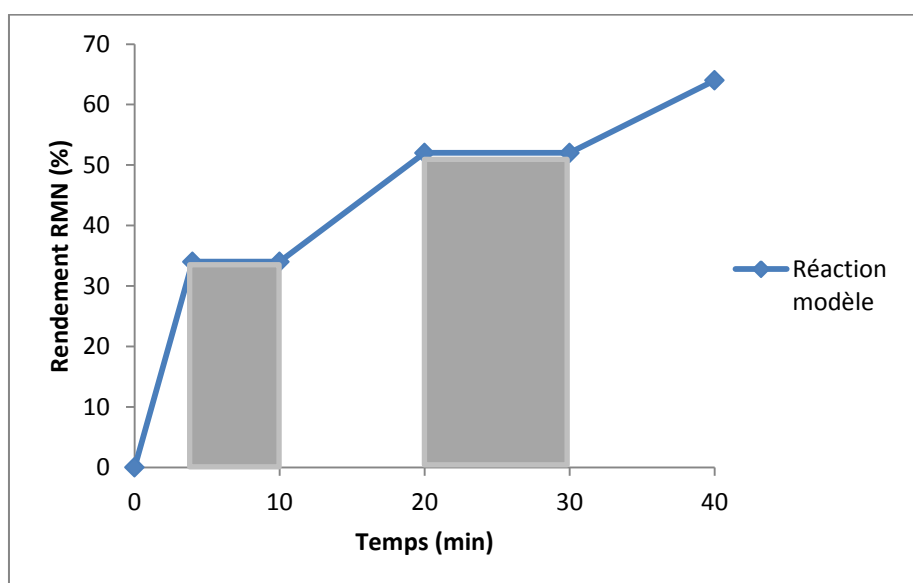
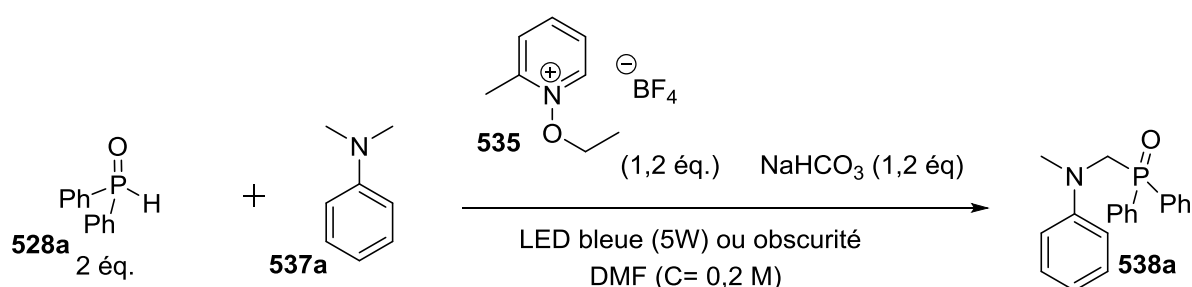
Pour confirmer que le mécanisme ne fait pas intervenir une réaction en chaîne où l'irradiation lumineuse n'intervient que dans la phase d'initiation, nous avons réalisé des études par irradiation fractionnée du milieu réactionnel.

²⁸ Hatchard, C.; Parker, C. *Proc. R. Soc. Lond. A* 1956 **235**, 518

²⁹ Cismesia, M. ; Yoon, T. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5426.

4. Irradiation fractionnée du milieu réactionnel

L'étude par irradiation fractionnée du milieu réactionnel consiste à éclairer de manière séquencée une réaction et à suivre l'évolution de cette réaction selon les périodes d'irradiation ou d'obscurité. Nous avons réalisé cette étude avec la réaction modèle de phosphorylation de la (*N,N*)-diméthylaniline dans les conditions optimisées. Les rendements déterminés sont des rendements obtenus par RMN du ^{31}P à partir du même étalon interne : l'oxyde de tri-*n*-octylphosphine. Les résultats sont donnés dans le graphique suivant.



Graphique 5. Suivi cinétique de la réaction modèle avec des alternances de période d'irradiation et d'obscurité. Les périodes d'obscurité sont représentées par des zones teintées.

Sur ce graphique, on observe qu'en absence de lumière on bloque complètement la réactivité. Cette observation permet de proposer que la réaction ne passe pas par un mécanisme en chaîne. Chaque molécule de produit formé nécessite l'absorption d'au moins un photon.

5. Proposition du mécanisme

Au vue de ces différentes études, on peut proposer le mécanisme suivant :

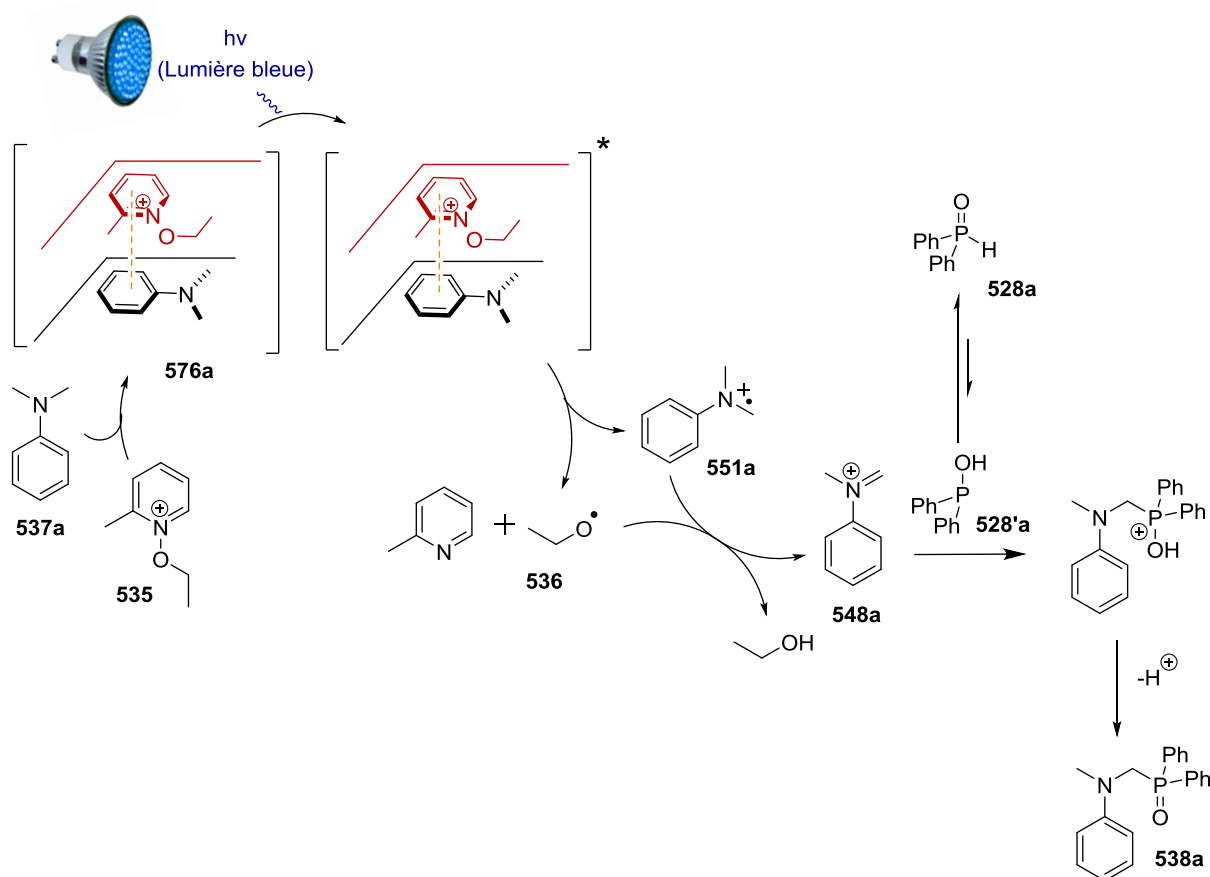


Schéma 29. Mécanisme proposé pour la phosphorylation de la (N,N)-diméthylaniline (537a)

La première étape de ce mécanisme est la formation du complexe à transfert de charge (576a) entre la (N,N)-diméthylaniline et le NEP. Ce complexe est irradié et conduit après transfert monoélectronique au radical cation de l'aniline (551a) et à un radical éthoxy (536). Le radical éthoxy abstrait un hydrogène d'un des groupements -CH₃ pour former l'iminium correspondant (548a). Cet iminium subit alors l'attaque de la forme P(III) de l'OPS (528'a) pour conduire après déprotonation à l'aniline phosphorylée (538a).

D. Conclusion et perspectives

Nous avons mis au point une méthode de phosphorylation régiosélective d'alkylaniline (537) utilisant les propriétés de photoexcitation des complexes à transfert de charge. Des études mécanistiques ont permis de prouver l'existence du complexe à transfert de charge (576a) entre la

(*N,N*)-diméthylaniline et le NEP ainsi que la génération photoinduite d'un iminium intermédiaire (**551a** et **517a**).

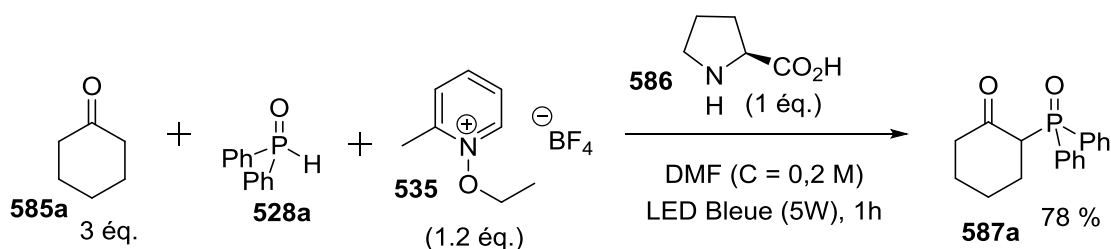
Le NEP (**535**) est un accepteur d'électron qui a un énorme potentiel pour la formation d'espèces réactives (ici un abstracteur d'hydrogène) dans des conditions très douces via l'irradiation de complexes à transfert de charge. Nous avons notamment montré qu'il était possible avec cette méthode de phosphoryler régiosélectivement des triarylamines (**555**) par fonctionnalisation régiosélective d'une liaison *C-H*. La généralisation de cette méthode à un spectre plus large de triarylamines paraît prometteuse.

III. Perspectives pour l'utilisation des complexes à transfert de charge

Ces différentes études ont montré que les propriétés de photoexcitation des complexes à transfert de charge permettent de réaliser des créations de liaisons *C-P* par fonctionnalisation régiosélective de liaison *C-H* notamment sur des alkylanilines. Le fait qu'un des partenaires de la réaction soit un bon donneur d'électron permet de former avec le NEP dans le milieu une espèce photoactive qui peut interagir avec la lumière pour engendrer des modifications structurales directement sur ce substrat riche en électron. La formation des complexes à transfert de charge permet d'éviter l'ajout dans le milieu d'une espèce photoactive supplémentaire (le photocatalyseur) comme c'est le cas pour les réactions où les réactifs ne sont pas d'assez bons donneurs ou accepteurs d'électrons pour former des complexes à transfert de charge.

Nous avons montré dans cette étude qu'une famille de produits riches en électrons (les amines) peut être phosphorylée en présence de l'accepteur d'électron qu'est le NEP sous irradiation lumineuse. Il est possible d'étendre cette réactivité à d'autres molécules riches en électrons pouvant former des complexes à transfert de charge avec le NEP. Par exemple, il est connu que les énamines issues des cétones (**585**) sont de bons donneurs dans des complexes à transfert de charge³⁰. Nous avons testé ces espèces et avons obtenus des résultats préliminaires très prometteurs.

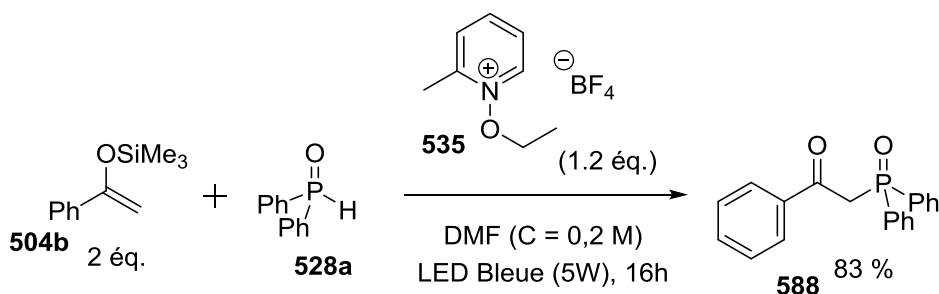
³⁰ Arceo, E. ; Bahamonde, A. ; Bergonzini, G. ; Melchiorre, P. *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 2438



Equation 16. Réaction de phosphorylation de la cyclohexanone (**585a**) par activation avec une amine secondaire (**586**)

Ainsi, cette méthode photoinduite permet la phosphorylation directe de la cyclohexanone (**585a**) par une fonctionnalisation régiosélective d'une liaison C-H grâce à une activation stoechiométrique par une amine secondaire (**586**). La nécessité d'utiliser une quantité stoechiométrique d'amine a été rationalisée par la mesure du rendement quantique de la réaction qui vaut $\Phi = 1$ et qui indique qu'un mécanisme en chaîne similaire à celui proposé **Schéma 24** a lieu.

Cette méthode de phosphorylation de cétone a été étendue aux cétones dont l'équilibre de formation de l'énamine est peu favorable comme l'acétophénone,³¹ en remplaçant l'activation via une amine secondaire par la formation préalable par l'éther d'énol silylé correspondant.



Equation 17. Réaction de phosphorylation photoinduite de l'acétophénone (**585b**) à partir de l'éther d'énol silylé correspondant (**504b**)

Les éthers d'énol silylés (**504**) sont en effet connus pour être de bons donneurs dans les complexes à transfert de charge.^{3,10} Cette méthodologie utilise moins de réactifs et des conditions beaucoup plus douces que les méthodologies existantes.³²

Parallèlement aux premiers tests effectués avec les triarylamines (**555**), on pourrait tester cette réactivité avec d'autres composés aromatiques riches en électrons comme les indoles (**552**) qui sont connus pour être de bons donneurs d'électron et qui ont déjà été fonctionnalisés après la photoexcitation d'un complexe à transfert de charge où ils jouaient le rôle de donneur.²⁴ On pourrait

³¹ Chowdari, N. ; Ahmad, M. ; Albertshofer, K. ; Yanaka, F. Barbas, C. *Org Lett* **2006**, 8, 2839

³² Ke, J. ; Tang, Y. ; Yi, H.; Li, Y.; Cheng, Y.; Liu, C., Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6604

aussi tester les phénolates (**589**) (comme l'un des cycles du tricycle conjugué de l'Eosin Y en interaction avec le NEP dans le complexe à transfert de charge décrit dans le chapitre précédent).

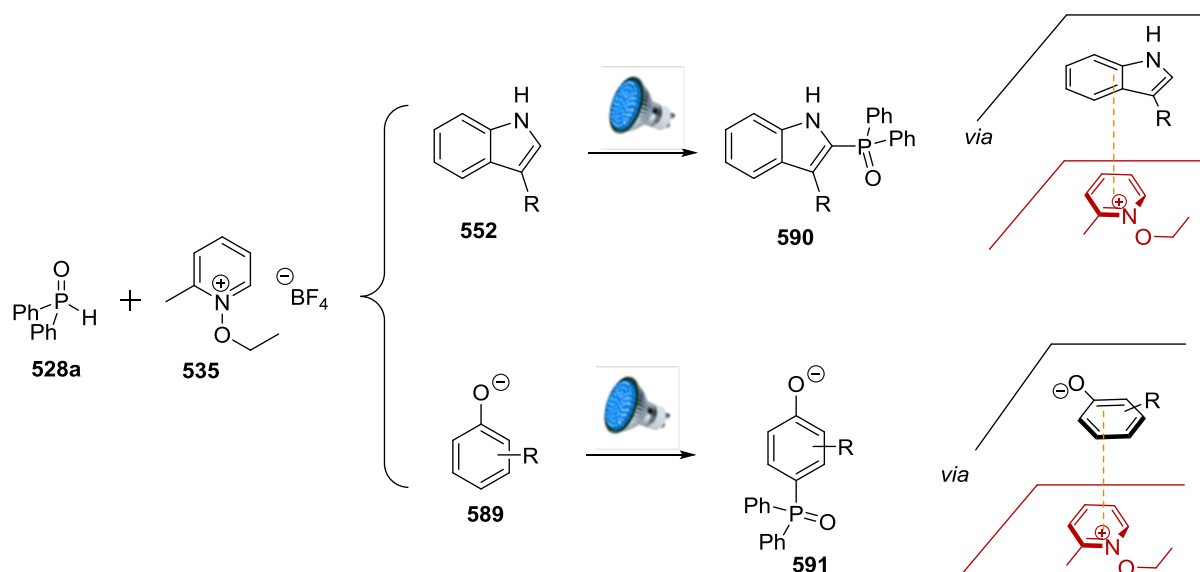


Schéma 30. Exemple de réaction de phosphorylation de molécules riches en électrons potentiellement accessible avec la méthodologie décrite

Ces réactions fonctionnent bien à partir des oxydes de phosphine secondaires car elles possèdent une forme tautomère nucléophile ou un hydrogène facilement abstrayable. On pourrait imaginer des réactions similaires où on remplacerait l'espèce phosphorée par une autre espèce possédant les mêmes caractéristiques nécessaires à la réactivité. On étendrait alors cette méthodologie à la formation d'autres liaisons que des liaisons C-P.

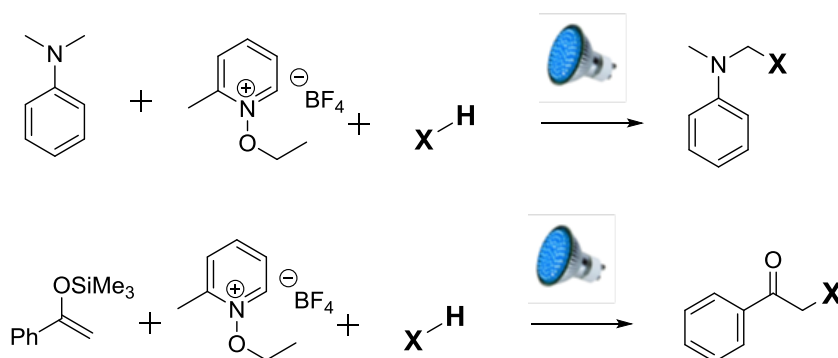


Schéma 31. Adaptation théorique de la méthode de phosphorylation photoinduite des alkylanilines (**537**) et des cétones (**585**) à d'autres substrats

Nous avons vu que les pyridiniums forment des complexes à transfert de charge avec un grand nombre de partenaires. Pour l'instant, nous n'avons utilisé que des pyridiniums (**535**) qui génèrent après réduction monoélectronique des radicaux alkoxy. Ces radicaux sont connus pour avoir une réactivité d'abstraction d'hydrogène. On pourrait imaginer l'utilisation d'autres pyridiniums (**592**) dont l'azote serait substitué par d'autres groupements (-OAc, -CF₃, -R) et dont la réactivité après

photoexcitation ne se réduirait pas à des abstractions d'hydrogène. On pourrait donc imaginer l'utilisation de pyridiniums (**592**) dont le groupe porté par l'azote servirait directement d'agent de fonctionnalisation qui réagirait par fonctionnalisation d'une liaison C-H via la photoexcitation d'un complexe à transfert de charge.

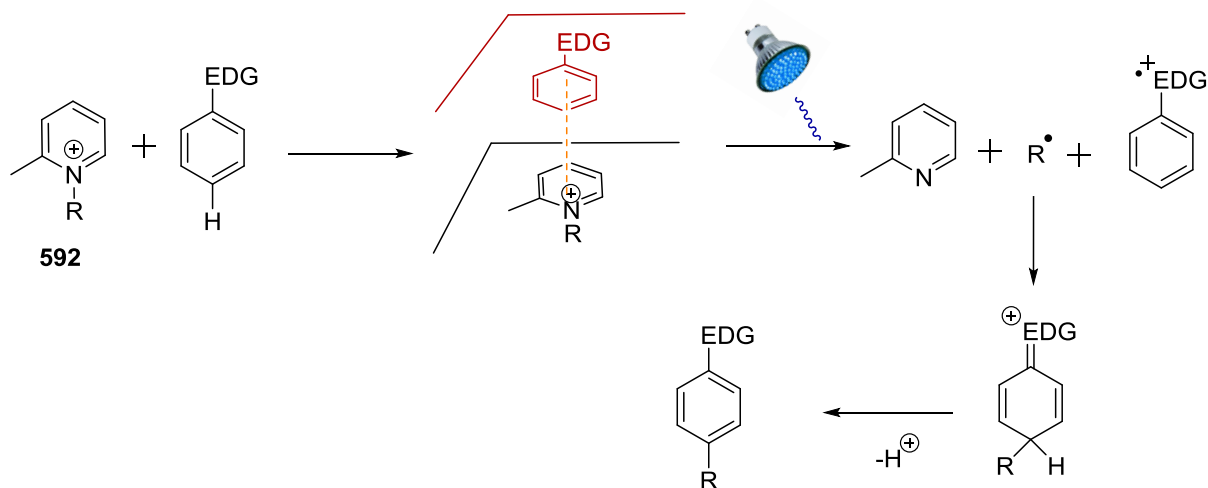


Schéma 32. Proposition de réaction photoinduite par fonctionnalisation de liaison C-H de molécules riches en électrons

Conclusion Générale

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à différentes réactions de formation de liaison carbone–phosphore par activation électrophile ou par photo-induction à la lumière visible.

Dans un premier chapitre, nous avons détaillé l'état de l'art concernant les réactions de formation de liaison *C-P* par fonctionnalisation de liaison *C-H*. Ces dernières peuvent être classées en deux catégories. La première passe par des mécanismes de type ionique. La plupart de ces réactions nécessite une catalyse par les métaux de transition. Comme les composés organophosphorés sont de bons agents complexant, des nombreux problèmes d'empoisonnement du catalyseur interviennent ce qui implique l'utilisation d'une importante charge catalytique et des conditions d'activation thermique fortes. La seconde catégorie concerne les réactions radicalaires. Ces réactions nécessitent la formation d'un radical centré sur le phosphore qui est formé par une oxydation avec des sels métalliques, souvent présents en quantité stoechiométrique. De plus comme cette étape est cinétiquement lente, un chauffage important est nécessaire pour avoir une réactivité suffisante. L'utilisation de métaux s'avère souvent être indispensable pour obtenir une fonctionnalisation de liaison *C-H* avec les limitations que l'on connaît : coût, toxicité, réactions secondaires, forte activation thermique... De notre côté, nous avons cherché à développer des méthodes de synthèse de liaison *C-P* par fonctionnalisation de liaison *C-H* n'exploitant aucun métal de transition. Les chapitres suivants développeront les travaux réalisés dans cette thèse.

Dans le second chapitre, nous avons présenté une méthode de phosphorylation régiosélective de pyridines utilisant une activation électrophile de la pyridine par l'acide de Lewis BF_3 . La complexation du BF_3 par la pyridine permet l'exaltation de l'électrophilie du cycle hétéroaromatique et favorise l'addition de nucléophiles phosphorés comme les anions d'oxyde de phosphine secondaire. Une oxydation à 2 électrons et un proton du complexe de Meisenheimer formé conduit ensuite à la pyridine phosphorylée régiosélectivement. La sélectivité varie avec la nature du nucléophile et de l'électrophile employés. Cette régiosélectivité peut être interprétée en fonction de la basicité de Lewis du nucléophile et de l'acidité de Lewis de l'électrophile. Un contrôle de type cinétique ou thermodynamique peut s'appliquer suivant le fait que l'addition du nucléophile phosphoré sur le complexe pyridine- BF_3 est réversible ou non. Une étude mécanistique a permis, entre autre, de caractériser par RMN à basse température le complexe de Meisenheimer intermédiaire. Ce type de séquence réactionnelle (addition-oxydation) a montré son efficacité pour la fonctionnalisation de noyaux aromatiques électrodéficients. Cette méthodologie de fonctionnalisation régiosélective de liaisons *C-H* pourrait être étendue à d'autres nucléophiles comme les nitroarènes ou d'autres nucléophiles hétéroaromatiques.

Dans le troisième chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse d'oxydes de benzo[*b*]phosphole à partir d'oxydes de phosphine secondaire et d'alcyne via un mécanisme radicalaire. Nous avons en particulier cherché à générer un radical phosphinoyle dans des conditions douces. Pour cela, nous avons utilisé la combinaison d'un organophotocatalyseur et d'un oxydant organique qui génère après absorption d'une radiation lumineuse un radical intermédiaire susceptible d'abstraire l'hydrogène de l'OPS et de générer ainsi le radical phosphinoyle. La meilleure combinaison oxydant/organophotocatalyseur a été définie. Il s'agit d'un couple Eosin Y/*N*-alkoxy-pyridinium. Cette méthodologie s'est avérée assez générale mis à part quelques cyclisations concurrentielles présentes avec des substrats spécifiques. Des études mécanistiques par RPE ont montré la présence d'un radical éthoxy et d'un radical phosphinoyle dans les conditions de la réaction. L'efficacité du processus a été expliquée par la formation d'un complexe à transfert de charge entre l'organophotocatalyseur et l'oxydant, dont la présence a été prouvée en phase solide comme en phase liquide par différentes techniques physico-chimiques. La formation de ce complexe est, semble-t-il, essentielle pour l'efficacité du processus, car en effet, l'état excité du photocatalyseur n'a pas à diffuser dans la solution pour réduire l'oxydant. Ce dernier est déjà présent aux côtés du photocatalyseur ce qui favorise le premier transfert monoélectronique. Ces conditions oxydantes de fonctionnalisation de liaisons C–H peuvent être utilisées pour réaliser des annélations oxydantes à partir d'autres composés hétéroatomiques comme les acides sulfiniques ou les thioamides. Cette méthode pourrait être étendue à d'autres réactifs possédant des hydrogènes facilement abstrayables pour réaliser les cyclisations correspondantes.

Dans le dernier chapitre, nous avons utilisé les propriétés de photo-excitation des complexes à transfert de charge que forment les pyridiniums avec des alkyanilines pour former des liaisons C–P sur ces anilines par fonctionnalisation régiosélective de liaison C–H. Cette réaction fonctionne correctement à la condition que le complexe à transfert de charge se forme. Avec des anilines trop appauvries ou des substrats trop encombrés, le complexe ne se forme plus et plus aucune réactivité n'est observée. Une étude mécanistique a permis de caractériser le complexe à transfert de charge formé entre la (*N,N*)-diméthylaniline et le *N*-éthoxy-2-méthylpyridinium, et de confirmer, via des études RMN, que la réaction passait par la formation d'un ion iminium. Au vu de ces résultats, la photoexcitation des complexes à transfert de charge pourrait être étendue à la phosphorylation d'autres substrats riches en électrons ou la fonctionnalisation avec d'autres hétéroatomes. Des premiers tests ont montré l'efficacité de cette méthode avec des énamines et des éthers d'énol silylé.

Les méthodologies développées au cours de cette thèse sont complémentaires de celles qui ont été développées précédemment principalement avec des métaux de transition. Pour s'abstraire de

l'utilisation des métaux, nous avons eu recours aux propriétés originales des dérivés phosphorés, à savoir :

- leur forte nucléophilie et basicité de Lewis pour l'addition sur des hétéroaromatiques déficients en électron ;
- la faible énergie de la liaison P-H pour générer un radical phosphinoyle à partir d'un radical abstracteur d'hydrogène, qui lui-même est généré dans des conditions douces (organophotocatalyse ou complexe à transfert de charge) ;
- les propriétés tautomériques des oxydes de phosphine secondaire.

Ces propriétés très singulières pourraient certainement servir à développer de nouvelles méthodes de synthèse de liaison C-P.

Experimental Section

Experimental section

General Remarks.....	313
Compounds of Chapter 2.....	314
I. Synthesis of phosphorus reagents.....	314
1. Synthesis of diphenylphosphine oxide.....	314
2. Synthesis of symmetrical secondary phosphine oxide.....	315
3. Synthesis of dissymmetrical secondary phosphine oxide.....	318
4. Synthesis of ethylphenylphosphinate.....	320
5. Synthesis of (Rp)-menthylphenylphosphinate.....	320
6. Synthesis of diphenylphosphinesulfide.....	321
7. Synthesis of diphenylphosphine borane.....	322
II. Synthesis of phosphorylated pyridines through C-H fonctionnalization.....	322
III. Synthesis of phosphorylated pyridines by Aromatic Nucleophilic Substitution.....	342
 Compound of chapter 3.....	 344
I. Synthesis of phosphorus reagents.....	344
II. Synthesis of alkynes.....	346
1. Synthesis of symmetrical alkynes.....	346
2. Synthesis of dissemtrical alkynes.....	349
3. Synthesis of heterosubstituted alkynes.....	352
4. Synthesis of di-alkynes.....	357
III. Synthesis of oxidants.....	357
1. Synthesis of diaryliodoniums	358
2. Synthesis of triarylsulfoniums.....	359
3. Synthesis of N-ethoxypyridinium.....	360
IV. Synthesis of benzo[b]phosphole oxides through organophotocatalysis.....	361

V. Others cyclizations organophotocatalyzed from Secondary Phosphine Oxide.....	382
VI. Applications of the Eosin Y photocatalyzed process for the synthesis of other hereocycles.....	384
 <i>Compounds of chapter 4.....</i>	 <i>385</i>
I. Synthesis of alkylanilines.....	385
II. Photoinduced phosphorylation of alkylanilines.....	392
III. Photoinduced phosphorylation of arylamines.....	401
IV. Photoinduced phosphorylation of organoactivated ketons.....	402
V. Synthesis of silyl enol ether.....	403
VI. Photoinduced phosphorylation of acetophenone derivatives.....	404

General Remarks

The solvents were purified by an Innovative Technology Pure Solv. device (activated alumina column containing a copper catalyst and molecular sieves) and degassed. DMF was purchased from Fisher and stored over molecular sieves (4Å) and kept under argon

Chromatographic purifications were conducted using Merck silica gel Si 60 (40-63 µm) and TLC were performed on silica gel 60-F254 plates (0.1 mm) with UV or KMnO₄ revelation.

NMR analysis (¹H, ¹¹B, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P NMR spectra) were recorded on a BRUKER AVANCE III 400 or 500 MHz spectrometer. ¹H and ¹³C NMR chemical shifts δ are reported in ppm using the residual peak of CDCl₃ (7.26 and 77.16 ppm), d⁸-THF (3.58 and 67.40 ppm), CD₃OD (3.31 ppm), CD₃)₂SO (2.50, 39.52 ppm). ³¹P, ¹¹B and ¹⁹F NMR chemical shifts δ are reported relative to respectively H₃PO₄ (85 %), BF₃•Et₂O and CFC₃ used as external references.

Coupling constants *J*'' are reported in Hertz (Hz). Abbreviations are used as follow: s = singlet, d = doublet, t = triplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, sept = septuplet, oct = octuplet, m = multiplet, br = broad.

For compounds already reported in literature, only ¹H NMR has been measured.

High-resolution mass-spectra were obtained on a Waters Qtof Micro spectrometer.

UV-Visible measurements were recorded on a Perkin Elmer Lambda 40 Spectrophotometer.

Electrochemical measurements were recorded on a Voltalab 6 Radiometer. The working electrode was a glassy carbon and the reference electrode was a saturated calomel electrode (SCE). Ferrocene was used as a standard, and the potentials determined from the half peak potential were referred to the reversible formal potential of this compound (+0.44 V/SCE). In these experiments tetrabutylammonium hexafluorophosphate was used as salts in 0.2 M.

ESR-ST experiments were carried out using an X-Band spectrometer (MS 400 Magnettech). The ESR spectra simulations were carried out using the WINSIM software.

Fluorescence measurements were performed on a JASCO FP-6200 Spectro Fluorimeter.

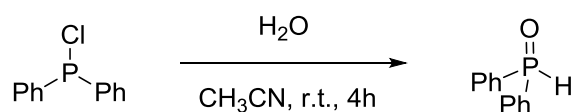
Photolysis experiments were done on a JASCO V-730 UV/vis spectrophotometer.

X-Ray diffraction analysis was performed on a Bruker APEXII Kappa CCD diffractometer (MoK α λ = 0.71073 Å ; graphite monochromator).

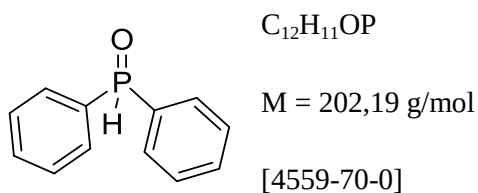
Compounds of chapter 2

I. Synthesis of phosphorus reagent

1. Synthesis of diphenylphosphine oxide



Diphenylphosphine oxide (221a)¹



In a two necked round bottom flask flushed with argon, chlorodiphenylphosphine (45 mmol, 10 g) was dissolved in dry acetonitrile (40 mL) at 0°C. 20 mL of degassed distilled water is added slowly under stirring and the reaction mixture is allowed to warm to 40°C for 2h. After cooling down the reaction mixture to room temperature, DCM (30 mL) is added. The aqueous phase is then extracted twice dichloromethane (2× 30 mL). The combined organic phases were washed with saturated NaHCO₃ (50 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated under reduced pressure. The residue is filtered on a pad of silica and the collected fraction are then concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a white solid (7.7 g, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.58 (m, 6H), 7.67-7.74 (m, 4H), 7.98 (d, J = 481.0 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 129.0 (d, J = 12.7 Hz), 130.9 (d, 11.4 Hz), 131.6 (d, J = 101.0 Hz), 132.7 (d, J = 2.4 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (d, J = 481.0 Hz).

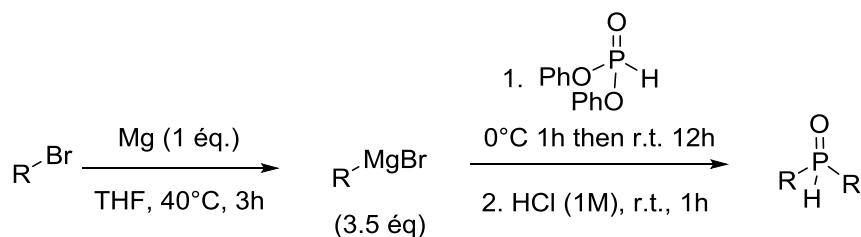
HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₂OP (M+H)⁺ : 203.0620, found : 203.0615.

¹ Achard, T.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Gimbert, Y.; Buono G. *Organometallics* **2010**, 29, 3936

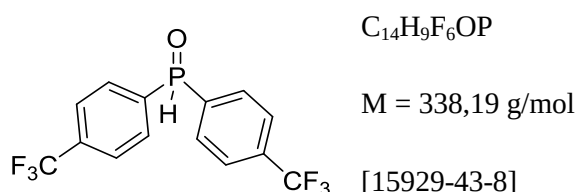
2. Synthesis of symmetrical secondary phosphine oxide

General procedure for the synthesis of symmetrical secondary phosphine oxides (GP 1):

In a two necked flask flushed with argon, Mg (1.28 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is placed with a crystal of iodine. In a separate funnel, a solution of bromo-alkyne or -arene (52.5 mmol, 3.5 eq.) in THF (50 mL) is prepared. 10 mL of this solution is added on magnesium to start the formation of the Grignard reagent. When the reaction is initiated, the solution of bromoderivative is added dropwise. When the addition is finished, the solution is heated at 50 °C for 2 hours. The reaction is subsequently cooled to 0°C to add an argon flushed solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL). The resulting mixture is then stirred 1h at 0°C and then 16h at room temperature. The resulting gray solution was then cooled to 0°C, diluted with 30 mL of Et₂O and then quenched carefully with 1N HCL (30 mL). The aqueous layer was then washed with DCM (2x30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The product is then purified by column chromatography on silica gel.



Bis-(4-trifluoromethylphenyl)phosphine oxide (221b)¹

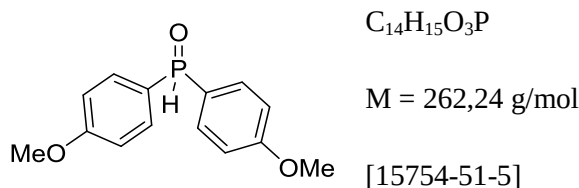


Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 4-bromotrifluoromethylbenzene (11.8 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on the former followed by the work-up described above, the crude mixture is purified on column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (4/6) as eluent to afford the desired product as a white solid (3.18 g, 9.52 mmol, 64 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.83 (m, 4H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.10 (d, J = 464.3 Hz)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.8$ (d, $J = 464.3$ Hz)

Bis-(4-methoxyphenyl)phosphine oxide (221c)¹

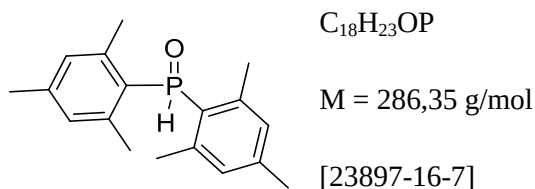


Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 4-bromoanisole (9.82 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on the former followed by the work-up described above, the crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt/MeOH (19/1) as eluent to afford the desired product as a white solid (2.96 g, 11.3 mmol, 75 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.88$ (s, 6H), 7.02 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.63 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 4H), 8.06 (d, $J = 478$ Hz, 1H);

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (d, $J = 477.7$ Hz).

Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)phosphine oxide (221d)¹

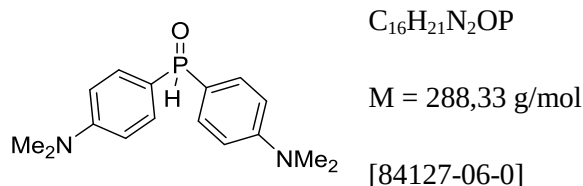


Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 2-bromo-1,3,5-trimethylbenzene (10.5 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on the former followed by the work-up described above, the crude mixture is purified on column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (3/7) as eluent to afford the desired product as a white solid (3.55 g, 12.4 mmol, 83 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.29$ (s, 6H), 2.40 (s, 12H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 4H), 8.56 (d, $J = 482.4$ Hz, 1H);

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9$ (d, $J = 482.4$ Hz).

Bis-[4-(*N,N*-dimehtylamino-phenyl)]phosphine oxide (221e)¹

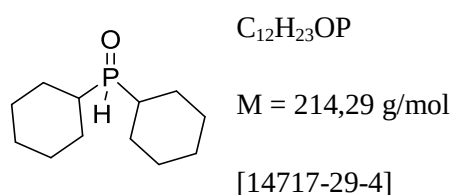


Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 4-bromo-(*N,N*)-dimethylaniline (10.5 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on the former followed by the work-up described above, the crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt/MeOH (19/1) as eluent to afford the desired product as a white solid (2.55 g, 8.85 mmol, 59 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.01$ (s, 12H), 6.73 (m, 4H), 7.51 (m, 4H), 7.96 (d, $J = 472.3$ Hz, 1H);

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.3$ (d, $J = 472.3$ Hz).

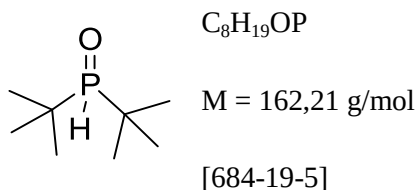
Dicyclohexylphosphine oxide (221f)¹



Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the bromocyclohexane (8.56 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on the former followed by the work-up described above, the crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt as eluent to afford the desired product as a white solid (2.89 g, 13.5 mmol, 90 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.00$ -1.12 (m, 22H), 6.32 (d, $J = 432.1$ Hz, 1H);

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 49.8$ (d, $J = 432.1$ Hz).

Di-*tert*-butylphosphine oxide (221h)¹

In a two necked-flask flushed with argon, a commercial solution of *tert*-butylmagnesiumchloride in Et_2O (36.9 mL, 1.3 M, 48 mmol, 3.2 eq.) was cooled to 0°C . A solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) was then added dropwise to this solution. The resulting mixture is then stirred 1h at 0°C and then for 16h at room temperature. The resulting gray solution was then cooled to 0°C , diluted with 30 mL of Et_2O and quenched carefully with 1N HCL (30 mL). The aqueous layer was then washed with DCM (2x30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt as eluent to furnish the desired product as a white solid (2.04g, 12.5 mmol, 83%).

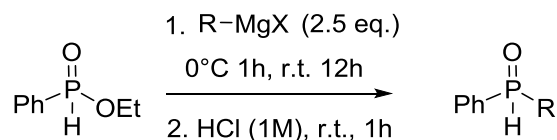
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$ 18H), 6.30 (d, $J = 453.2 \text{ Hz}$, 1H);

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 73.5$ (d, $J = 453.2 \text{ Hz}$).

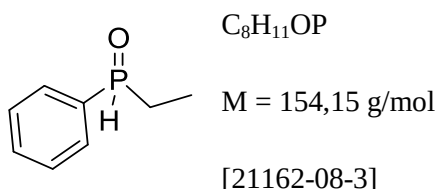
3. Synthesis of dissymmetrical secondary phosphine oxides

General procedure for the formation of dissymmetrical secondary phosphine oxides (GP2)¹:

In a two necked-flask flushed with argon, a commercial solution of Grignard reagent (37.5 mmol, 2.5 eq.) was cooled to 0°C to which a solution of ethylphenylphosphinate (2.55g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) was added dropwise. The resulting mixture is then stirred for 1h at 0°C and then 16h at room temperature. The resulting gray solution was then cooled to 0°C , diluted with 30 mL of Et_2O and then quenched carefully with 1N HCL (30 mL). The aqueous layer was then washed with DCM (2x30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture is then purified on column chromatography to afford the desired product.



Phenylethylphosphine oxide (221h)¹

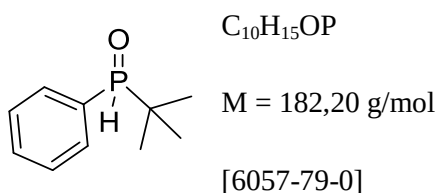


Following **GP2**, a solution ethylphenylphosphinate (2.55g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) was added on a commercial solution of ethylmagnesiumchloride in Et₂O (18.8 mL, 2 M, 37.5 mmol, 3.2 eq.) at 0°C. After described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt/MeOH (19/1) as eluent to afford the desired product as colorless oil (1.43 g, 9.3 mmol, 62 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.09$ (3 H, dt, $J = 20, 7.7$ Hz), 2.01–1.94 (2 H, m), 7.06 (d, $J = 455.7$ Hz, 1H), 7.39 (1 H, dt, $J = 463, 7.4$ Hz), 7.52–7.46 (3 H, m), 7.68–7.61 (2 H, m).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 32.0$ (d, $J = 455.7$ Hz).

Phenyl-*tert*-butylphosphine oxide (221i)¹

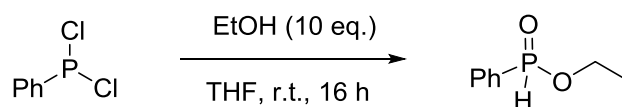


Following **GP2**, a solution ethylphenylphosphinate (2.55g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) was added on a commercial solution of *tert*-butylmagnesiumchloride in Et₂O (28.8 mL, 1.3 M, 37.5 mmol, 3.2 eq.) at 0°C. After described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt/MeOH (19/1) as eluent to afford the desired product as a white solid (1.85 g, 10.2 mmol, 68 %).

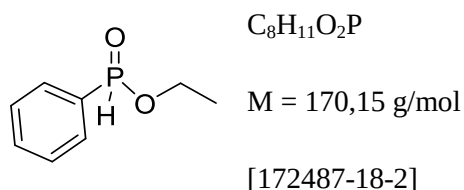
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.12$ (d, $J = 16$ Hz, 9H), 7.00 (d, $J = 453.2$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H);

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.3$ (d, $J = 453.2$ Hz).

4. Synthesis of ethylphenylphosphinate



Ethylphenylphosphinate (225)¹

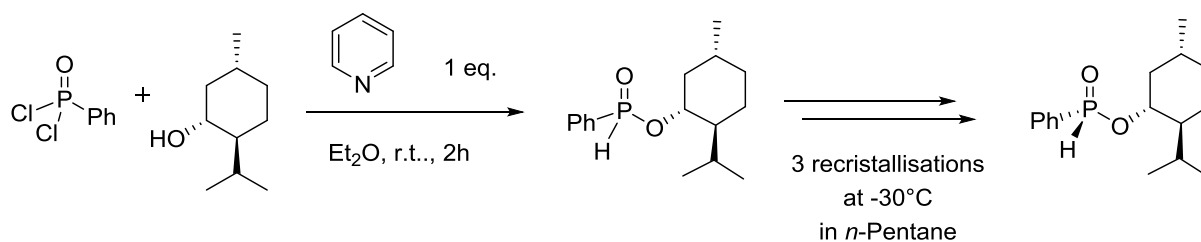


In a two necked flask flushed with argon, distilled dichlorophenylphosphine (6.6 mL, 8.95 g, 50 mmol, 1.0 eq.) was diluted in THF (100 mL). The solution was cooled to 0°C. Then, absolute ethanol (40 mL) was added dropwise with the help of an additional funnel. The resulting mixture was then stirred 1h at 0°C and then 24h at room temperature. The crude mixture was evaporated in *vacuo* to afford quantitatively the desired product as colorless oil.

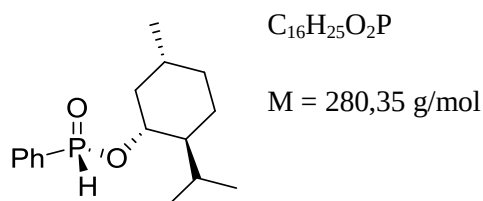
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 4.18 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.61 (d, JP–H = 563 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.80 (m, 2H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (d, JP–H = 563 Hz)

5. Synthesis of (*Rp*)-menthylphenylphosphinate



(*Rp*)-menthylphenylphosphinate (226)²



² Xu., Q. ; Zhao, C. Q. ; Han, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648

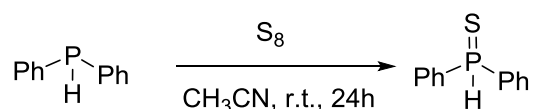
[31352-60-0]

To a solution of dichlorophenylphosphine (10.7 g, 60 mmol, 1 eq.) in Et₂O (30 mL) was added a solution of (–)-menthol (9.4 g, 60 mmol, 1 eq.) and pyridine (4.8 g, 60 mmol, 1 eq.) in Et₂O (30 mL) under argon atmosphere. After stirring at room temperature for 2 hours the resulting mixture is filtered and the residue washed with Et₂O (2×20 mL). The filtrate was next washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2×50 mL), dried over MgSO₄, filtered and solvents were removed to give a colorless oil. This oil is recrystallized 3 times in *n*-pentane at -30°C to afford the desired product as diastereoisomerically pure crystals (de > 99 %).

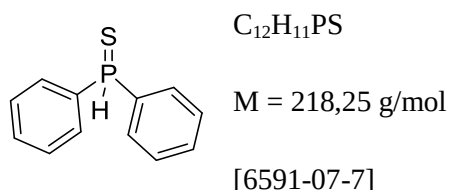
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80–7.73 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*_{HP} = 553.1 Hz, 1 H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 2 H), 4.25 (dq, *J*_{HH} = 4.5 Hz, *J*_{HH} = 10.6 Hz, 1 H), 2.252.11 (m, 2 H), 1.71–1.63 (m, 2 H), 1.52–1.40 (m, 2 H), 1.23 (q, *J*_{HH} = 12.1 Hz, 1 H), 1.09–0.99 (m, 1 H), 0.94 (d, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 3 H), 0.90–0.84 (m, 7 H)

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 24.7 (d, *J* = 464.2 Hz)

6. Synthesis of diphenylphosphinesulfide



Diphenylphosphinesulfide (228)³



To a solution of diphenylphosphine (1 g, 5.4 mmol) in distilled toluene (10 mL) was added S₈ (173 mg, 5.4 mmol) in air-dried material. This solution was stirred and heated at 80 °C for 2.5 h. The solvent was removed and the crude product was recrystallized from CH₃CN to yield 1.05 g of white solid (90%).

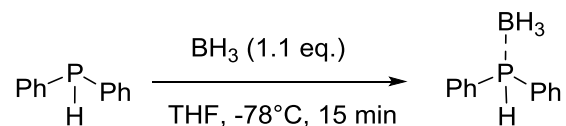
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80–7.73 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*_{HP} = 553.1 Hz, 1 H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 2 H), 4.25 (dq, *J*_{HH} = 4.5 Hz, *J*_{HH} = 10.6 Hz, 1 H), 2.252.11 (m, 2 H), 1.71–1.63

³ Semenzin, D.; Etemad-Moghadam, G.; Albouy, D.; Diallo, O.; Koenig, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2414

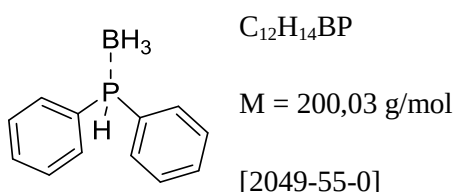
(m, 2 H), 1.52–1.40 (m, 2 H), 1.23 (q, $J_{HH} = 12.1$ Hz, 1 H), 1.09–0.99 (m, 1 H), 0.94 (d, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3 H), 0.90–0.84 (m, 7 H)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.7$ (d, $J = 464.2$ Hz)

7. Synthesis of diphenylphosphine borane



Diphenylphosphine borane (229)⁴



To a solution of HPPH_2 (2.53 g, 13.5 mmol) in THF (10 mL) was added a calibrated solution (1 mol/L) of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in THF (13.5 mL, 13.5 mmol) at -78°C with stirring. After the mixture had been warmed to ambient temperature overnight, all volatiles were removed in vacuum. The resulting oily residue was recrystallized in ethanol to afford the desired product as a white solid (2.29 g, 85 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (q, $^1J_{\text{BH}} = 100$ Hz, 3 H), 6.16 (dq, $^1J_{\text{PH}} = 380.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 1 H), 7.19–7.30 (m, 6 H), 7.51–7.65 (m, 4 H)

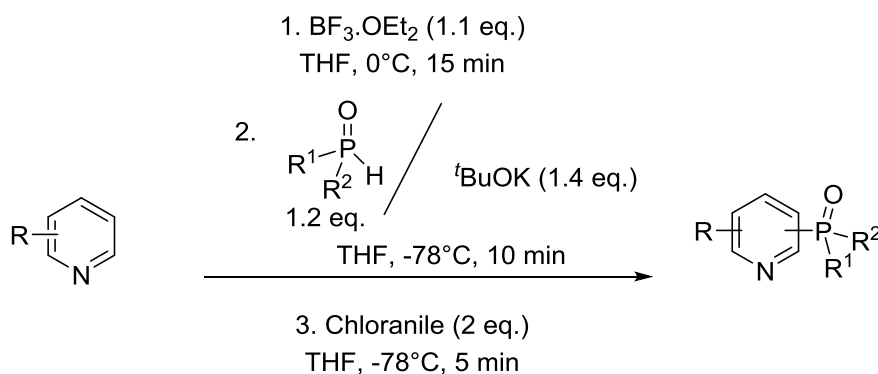
^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.0$ (dq, $^1J_{\text{PB}} = 42\text{Hz}$, $^1J_{\text{BH}} = 100$ Hz)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.7$ (m)

II. Synthesis of phosphorylated pyridines through C-H functionalization

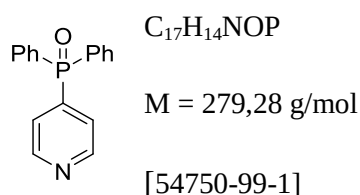
General procedure for the regioselective phosphorylation of pyridines (GP 3) :

⁴ Dornhaus, F.; Bolte, F.; Lerner, H.; Wagner, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1777



A dry and argon-flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirring bar and a rubber septum, is charged with a solution of a pyridine derivative (1 mmol, 1 eq.) in dry THF (2 mL) and cooled to 0°C . $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) is added dropwise and stirred for 15 min at the same temperature. The reaction mixture is cooled to -78°C followed by dropwise addition of a THF solution (3 mL) of secondary phosphine oxide (1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (1.4 mmol, 1.4 eq.) prepared in a second *Schlenk*-flask under argon at room temperature. The mixture was stirred 10 min at -78°C and then was added chloranil (492 mg, 2.0 mmol). We let the reaction stirred 5 min at -78°C and then warm it up to room temperature. Finally, the reaction mixture is quenched with 4 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic phases are dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated *in vacuo*. The crude mixture is then purified by flash chromatography to furnish the phosphorylated product.

Diphenyl(pyridin-4-yl)phosphine oxide (**201a**)⁵



According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201a** (237 mg, 85 %) as a white powder

⁵ Fu, T. ; Qiao, H. ; Peng, Z.; Hu, G.; Wu, X.; Gao, Y.; Zhao, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2895

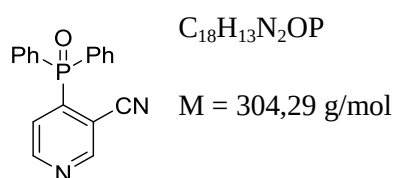
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (dd, $J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 3.2$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 4H), 7.60-7.57 (m, 4H), 7.49 (dt, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.8$ Hz, 4 H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz), 142.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 96.6$ Hz), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 131.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 104.0$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz), 126.0

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.0

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 280.0891, found : 280.0894.

Diphenyl(3-cyanopyridin-4-yl)phosphine oxide (201g)



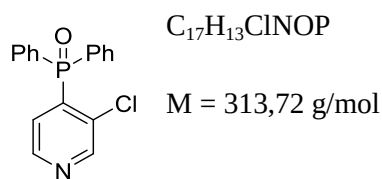
According to **GP**, 3-cyanopyridine (104 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201g** (241 mg, 79 %) as a white powder

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.97 (d, $J_{\text{H-P}} = 4.0$ Hz, 1H), 8.92 (m, 1H), 7.84 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 4H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 4H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz), 153.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz), 146.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 87.2$ Hz), 133.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.3$ Hz), 129.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.7$ Hz), 129.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 107.4$ Hz), 127.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz), 115.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz), 111.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.3$ Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 24.9

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 305.0844, found : 305.0849.

Diphenyl(3-chloropyridin-4-yl)phosphine oxide (201f)

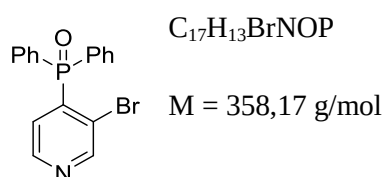
According to **GP3**, 3-chloropyridine (115 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201f** (273 mg, 87 %) as a white powder

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.63 (d, $J_{\text{H-P}} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.57 (dd, $J_{\text{H-H}} = 4.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-P}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 6.8 \text{ Hz}$, 4H), 7.58 (dt, $J_{\text{H-H}} = 7.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-P}} = 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.50-7.47 (m, 4H), 7.42 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H)

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 150.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.0 \text{ Hz}$), 147.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.9 \text{ Hz}$), 140.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 95.1 \text{ Hz}$), 134.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.5 \text{ Hz}$), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8 \text{ Hz}$), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.2 \text{ Hz}$), 130.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 108.2 \text{ Hz}$), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.6 \text{ Hz}$), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3 \text{ Hz}$)

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 26.8

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOPCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 314.0502, found : 314.0517.

Diphenyl(3-bromopyridin-4-yl)phosphine oxide (201k)

According to **GP**, 3-bromopyridine (158 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column

chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201k** (292 mg, 82 %) as an orange powder

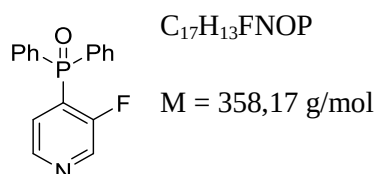
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.78 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 4.8 Hz), 8.56 (dd, $J_{\text{H-H}}$ = 4.8 Hz, $J_{\text{H-P}}$ = 3.2 Hz), 7.67 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 12.8 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 6.8 Hz, 4H), 7.57 (dt, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz, $J_{\text{H-P}}$ = 1.6 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.26 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 12.4 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 4.8 Hz)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.6 Hz), 148.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.0 Hz), 141.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 95.4 Hz), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.0 Hz), 129.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 107.8 Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.6 Hz), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.4 Hz), 124.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.6 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 28.7

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOPBr}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 357.9996, found : 358.0007.

Diphenyl(3-fluoropyridin-4-yl)phosphine oxide (201e)



According to **GP3**, 3-fluoropyridine (97 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201e** (264 mg, 89 %) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.59 (m, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.70 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 12.8 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz, 4H), 7.57 (dt, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz, $J_{\text{H-P}}$ = 1.6 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 4H)

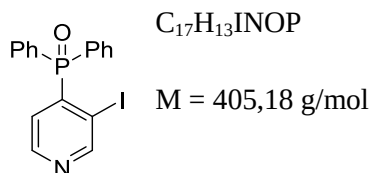
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.5 (d, J = 259 Hz), 146.2 (dd, J = 8.8 Hz, J = 5.0 Hz), 138.8 (dd, J = 24.5 Hz, J = 4.1 Hz), 132.8 (d, J = 2.8 Hz), 131.7 (dd, J = 10.7 Hz, 1.7 Hz), 130.5 (d, J = 108.5 Hz), 129.1 (dd, J = 130.6 Hz, J = 13.7 Hz), 128.8 (d, J = 12.9 Hz), 127.4 (d, J = 3.9 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 22.7

^{19}F $\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -114.4

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{17}H_{14}NOPF$ ($M+H$)⁺ : 298.0797, found : 298.0800.

Diphenyl(3-iodopyridin-4-yl)phosphine oxide (201l)



According to **GP3**, 3-iodopyridine (205 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201l** (297 mg, 74 %) as a brown powder.

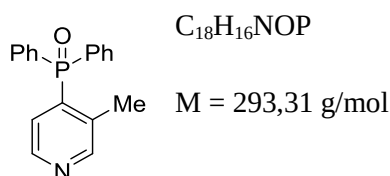
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.12-9.09 (m, 1H), 8.60-8.56 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 4H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.10 (dd, J_{H-P} = 12.0 Hz, J_{H-H} = 7.6 Hz).

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.8 (d, J_{C-P} = 6.9 Hz), 148.5 (d, J_{C-P} = 9.2 Hz), 145.0 (d, J_{C-P} = 96.9 Hz), 132.8 (d, J_{C-P} = 2.8 Hz), 132.4 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz), 131.4 (d, J_{C-P} = 10.3 Hz), 129.6 (d, J_{C-P} = 90.2 Hz), 129.0 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz), 128.1 (d, J_{C-P} = 12.1 Hz).

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.6

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{17}H_{14}NOPI$ ($M+H$)⁺ : 405.9858, found : 405.9859.

Diphenyl(3-methylpyridin-4-yl)phosphine oxide (201b)



According to **GP3**, 3-picoline (93 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After

previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201b** (239 mg, 82 %) as a white powder

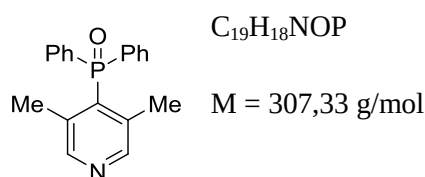
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.57-8.55 (m, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 4H), 6.61 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 13.6 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 4.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.1 Hz), 146.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.4 Hz), 140.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 94.7 Hz), 137.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.8 Hz), 131.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 104.1 Hz), 129.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.3 Hz), 126.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.6 Hz), 18.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.3 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 29.6

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 294.1048, found : 294.1052.

Diphenyl(3,5-dimethylpyridin-4-yl)phosphine oxide (201c)



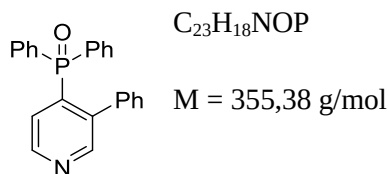
According to **GP3**, 3,5-lutidine (107 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201c** (258 mg, 85 %) as a white powder

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.35-8.32 (m, 2H), 7.63 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 12.0 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 8.0 Hz, 4H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 2.12 (s, 6H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.1 Hz), 142.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 96.8 Hz), 133.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 103.9 Hz), 132.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.6 Hz), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.2 Hz), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.2 Hz), 126.3

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 28.7

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 307.1121, found : 307.1126.

Diphenyl(3-phenylpyridin-4-yl)phosphine oxide (201d)

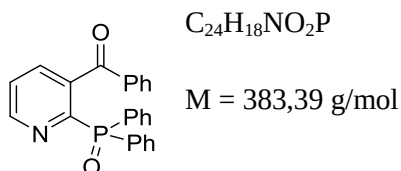
According to **GP3**, 3-phenylpyridine (155 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 2/1) to furnish **201d** (279 mg, 78 %) as a white powder

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.62 (dd, $J_{H-H} = 4.8 \text{ Hz}$, $J_{H-P} = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J_{H-P} = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J_{H-P} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{H-H} = 6.8 \text{ Hz}$, 4H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.26 (dd, $J_{H-P} = 13.2 \text{ Hz}$, $J_{H-H} = 4.8 \text{ Hz}$), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 3H).

^{13}C $\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.0 (d, $J_{C-P} = 7.5 \text{ Hz}$), 148.0 (d, $J_{C-P} = 10.0 \text{ Hz}$), 114.5 (d, $J_{C-P} = 6.6 \text{ Hz}$), 140.6 (d, $J_{C-P} = 93.9 \text{ Hz}$), 136.5 (d, $J_{C-P} = 4.0 \text{ Hz}$), 132.0 (d, $J_{C-P} = 2.7 \text{ Hz}$), 131.7 (d, $J_{C-P} = 9.6 \text{ Hz}$), 131.2 (d, $J_{C-P} = 105.0 \text{ Hz}$), 130.3, 128.5 (d, $J_{C-P} = 12.2 \text{ Hz}$), 128.0, 127.7, 126.8 (d, $J_{C-P} = 10.0 \text{ Hz}$)

^{31}P $\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.9

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{23}H_{19}NOP$ ($M+H$) $^+$: 356.1204, found : 356.1206.

Diphenyl(3-benzoylpyridin-2-yl)phosphine oxide (201'h)

According to **GP**, 3-benzoylpyridine (183 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column

chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/2) to furnish **201'h** (277 mg, 73 %) as a white powder

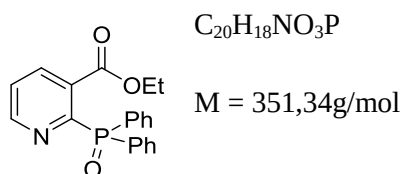
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.14-9.11 (m, 1H), 8.45 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 7.8 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 6.0 Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 4H), 7.80 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz), 7.64 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz), 7.54-7.47 (m, 8H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.5, 159.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 117.5 Hz), 149.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 19.2 Hz), 136.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.1 Hz), 135.3, 133.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 132.7, 131.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.5 Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.6 Hz), 130.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 104.4 Hz), 129.2, 127.9, 127.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.2 Hz), 126.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 19.6 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 20.8

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 384.1153, found : 384.1156.

Ethyl 2-(diphenylphosphoryl)nicotinate (**201'i**)



According to **GP3**, ethylnicotinate (151 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/2) to furnish **201'i** (275 mg, 78 %) as an orange powder

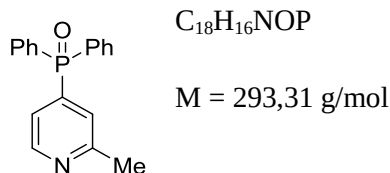
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.37-9.34 (m, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 7.88 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 12.0 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 4H), 4.42 (q, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.8, 160.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 127.2 Hz), 150.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 19.2 Hz), 137.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.2 Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.9 Hz), 132.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.5 Hz), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 105.5 Hz), 128.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.1 Hz), 128.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 19.5 Hz), 127.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 61.9, 14.4

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 20.6

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{20}H_{19}NO_3P$ ($M+H$)⁺ : 354.1042, found : 354.1037.

Diphenyl(2-methylpyridin-4-yl)phosphine oxide (201q)



According to **GP3**, 2-picoline (93 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201q** (222 mg, 82 %) as an orange powder

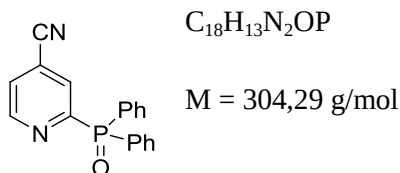
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.55-8.53 (m, 1H), 7.60 (dd, $J_{H-P} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{H-H} = 7.2 \text{ Hz}$), 7.52-7.49 (m, 2H) 7.45-7.39 (m, 5H), 7.20 (dd, $J_{H-P} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{H-H} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.51 (s, 3H)

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.0 (d, $J_{C-P} = 9.6 \text{ Hz}$), 149.1 (d, $J_{C-P} = 10.1 \text{ Hz}$), 142.2 (d, $J_{C-P} = 96.2 \text{ Hz}$), 132.4 (d, $J_{C-P} = 2.8 \text{ Hz}$), 131.9 (d, $J_{C-P} = 9.9 \text{ Hz}$), 131.0 (d, $J_{C-P} = 104.8 \text{ Hz}$), 128.7 (d, $J_{C-P} = 12.2 \text{ Hz}$), 125.2 (d, $J_{C-P} = 7.5 \text{ Hz}$), 122.6 (d, $J_{C-P} = 8.1 \text{ Hz}$), 24.5

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.1

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{18}H_{17}NOP$ ($M+H$)⁺ : 294.1048, found : 294.1050.

Diphenyl(4-cyanopyridin-2-yl)phosphine oxide (201'u)



According to **GP3**, 4-cyanopyridine (104 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine

solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201'u** (236 mg, 77 %) as an orange powder

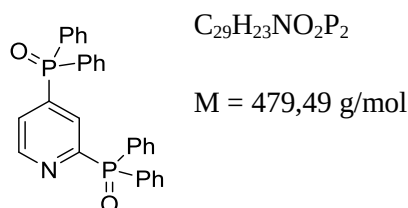
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.92 (d, $J_{\text{H-H}} = 4.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J_{\text{H-H}} = 4.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J_{\text{H-P}} = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_{\text{H-P}} = 11.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 4H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 4H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 127.0$ Hz), 150.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 18.4$ Hz), 132.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.6$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 96.7$ Hz), 128.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz), 126.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz), 121.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz), 115.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 20.1

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 305.0844, found : 305.0849.

Pyridine-2,4-diylbis(diphenylphosphine oxide) (**201'af**)



According to **GP**, diphenyl(pyridin-4-yl)phosphine oxide (279 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/9) to furnish **201'af** (365 mg, 76 %) as a brown powder

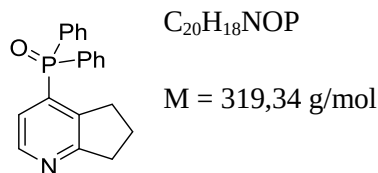
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.92 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J_{\text{H-P}} = 10.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 6H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 157.4 (dd, $J_{\text{C-P}} = 128.2$ Hz, $J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz), 150.4 (dd, $J_{\text{C-P}} = 18.2$ Hz, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz), 143.4 (dd, $J_{\text{C-P}} = 94.6$ Hz, $J_{\text{C-P}} = 8.2$ Hz), 132.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 18.2$ Hz), 132.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.4$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 104.0$ Hz), 130.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 105.3$ Hz), 129.4 (dd, $J_{\text{C-P}} = 20.2$ Hz, $J_{\text{C-P}} = 7.8$ Hz), 129.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.4$ Hz), 128.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.2$ Hz), 127.7 (dd, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, $J_{\text{C-P}} = 3.1$ Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 26.2 (d, $J_{\text{P-P}} = 4.2$ Hz), 20.4 (d, $J_{\text{P-P}} = 4.2$ Hz)

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 480.1282, found : 480.1284.

Diphenyl(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-4-yl)phosphine oxide (201ae)



According to **GP3**, 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (119 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201ae** (265 mg, 85 %) as a brown powder

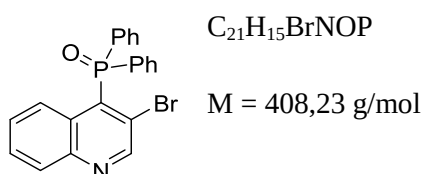
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.38-8.36 (m, 1H), 7.64 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 4H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 6.85 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2H), 2.04 (q, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz), 146.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz), 141.2, 138.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 96.2$ Hz), 132.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.6$ Hz), 131.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 105.6$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.2$ Hz), 123.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.6$ Hz), 33.6, 31.0, 22.9

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.8

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 320.1204, found : 320.1210.

Diphenyl(3-bromoquinolin-4-yl)phosphine oxide (201ac)



According to **GP3**, 3-bromoquinoline (93 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine

solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201ac** (336 mg, 82 %) as an white powder

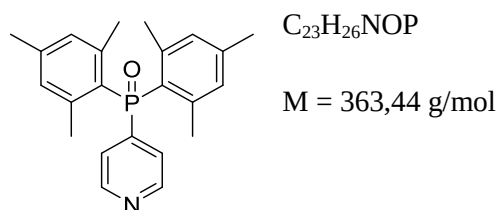
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.41 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 4.4 Hz), 7.86 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 11.6 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz, 4H), 7.69 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz), 7.61 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.19-7.16 (m, 1H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 134.9 Hz), 145.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 20.0 Hz), 140.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.0 Hz), 132.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.5 Hz), 131.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 131.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.7 Hz), 131.3, 130.3, 130.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 95.9 Hz), 128.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.4 Hz), 127.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 13.3 Hz), 126.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 0.9 Hz), 119.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 21.7 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 30.0

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NOPBr}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 408.0153, found : 408.0158.

Dimesityl(pyridine-4-yl)phosphine oxide (201bd)



According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of bis(4-trifluoromethylphenyl)phosphine oxide (343 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 2/1) to furnish **201bd** (310 mg, 79 %) as a white powder

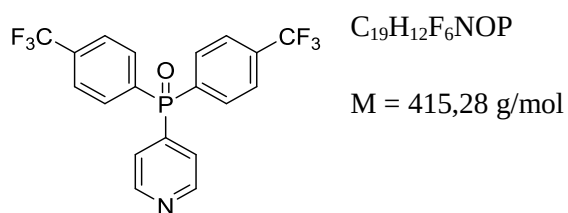
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.70-8.68 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 5.84 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.6 Hz), 2.27 (s, 6H), 2.14 (s, 12H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.2 Hz), 147.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 89.2 Hz), 141.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.1 Hz), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.7 Hz), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 101.0 Hz), 126.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.2 Hz), 126.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 23.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.6 Hz), 21.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.1 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.7

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{23}H_{27}NOP$ ($M+H$)⁺ : 364.1830, found : 364.1830.

Bis(4-trifluoromethylphenyl)(pyridin-4-yl)phosphine oxide (201bb)



According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of bis(4-trifluoromethylphenyl)phosphine oxide (405 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 2/1) to furnish **201bb** (326 mg, 79 %) as a white powder

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.82-8.80 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 8H), 7.54 (dd, J_{H-P} = 12.4 Hz, J_{H-H} = 5.2 Hz, 2H)

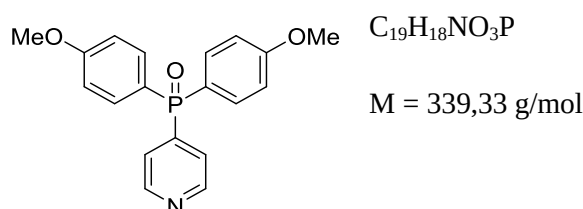
^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.3 (d, J_{C-P} = 9.7 Hz), 140.6 (d, J_{C-P} = 98.2 Hz), 134.8 (qd, J_{C-F} = 32.8 Hz J_{C-P} = 2.9 Hz), 134.7 (d, J_{C-P} = 102.8 Hz), 132.5 (d, J_{C-P} = 10.3 Hz), 126.0 (dq, J_{C-P} = 12.5 Hz J_{C-F} = 3.7 Hz), 125.6 (d, J_{C-P} = 7.6 Hz), 123.4 (q, J_{C-F} = 271.5 Hz)

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.4

^{19}F { 1H } NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -63.3

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{19}H_{13}NOPF_6$ ($M+H$)⁺ : 416.0639, found : 416.0644.

Bis(4-methoxyphenyl)(pyridin-4-yl)phosphine oxide (201bc)



According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of bis(4-methoxyphenyl)phosphine oxide (314 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.)

and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201bc** (280 mg, 86 %) as a white powder

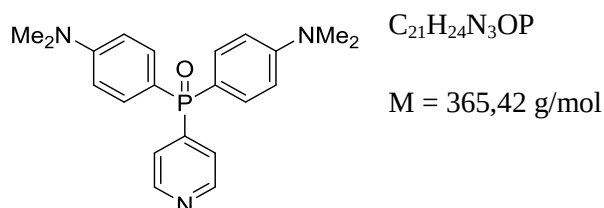
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 6H), 6.96 (dd, $J_{\text{H-H}}$ = 8.0 Hz, $J_{\text{H-P}}$ = 2.0 Hz, 4H), 3.83 (s, 6H)

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 149.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.5 Hz), 143.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 96.7 Hz), 133.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.4 Hz), 125.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.8 Hz), 122.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 111.7 Hz), 114.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 13.4 Hz), 55.5

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 26.7

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 340.1103, found : 340.1103.

Bis(4-dimethylaminophenyl)(pyridine-4-yl)phosphine oxide (**201be**)



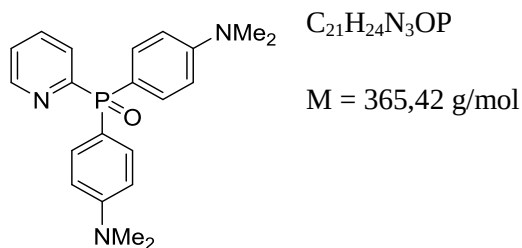
According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of di(4-dimethylaminophenyl)phosphine oxide (346 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/9) to furnish **201be** (67 mg, 18 %) as a brown solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.70-8.67 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 10.8 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz, 4H), 6.69 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 7.6 Hz, 4H), 3.00 (s, 12H)

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.5 Hz), 149.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.1 Hz), 144.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 96.2 Hz), 133.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.2 Hz), 126.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.3 Hz), 116.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 116.6 Hz), 111.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.9 Hz), 40.1

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.9

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 366.1735, found : 366.1734.

Bis(4-dimethylaminophenyl)(pyridine-2-yl)phosphine oxide (201'be)

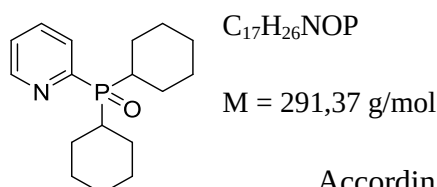
According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of di(4-dimethylaminophenyl)phosphine oxide (346 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 3/7) to furnish **201'be** (157 mg, 54 %) as a brown solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.63 (dd, J_{H-P} = 10.8 Hz, J_{H-H} = 8.0 Hz, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 4H), 2.96 (s, 12H)

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.3 (d, J_{C-P} = 130.2 Hz), 152.4 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz), 150.0 (d, J_{C-P} = 18.6 Hz), 135.9 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz), 133.6 (d, J_{C-P} = 10.7 Hz), 128.0 (d, J_{C-P} = 19.5 Hz), 124.6 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz), 117.5 (d, J_{C-P} = 114.7 Hz)

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.8

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{21}H_{25}N_3OP$ ($M+H$) $^+$: 366.1735, found : 366.1735.

Dicyclohexyl(pyridin-2-yl)phosphine oxide (201'bf)

According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of dicyclohexylphosphine oxide (257 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by

column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/4) to furnish **201'bf** (205 mg, 71 %) as a white gummy solid.

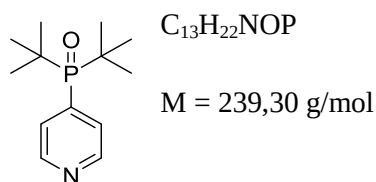
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.67 (d, $J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.25-1.09 (m, 8H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 110.3$ Hz), 149.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 17.2$ Hz), 135.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.8$ Hz), 129.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 15.8$ Hz), 124.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 34.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 66.9$ Hz), 26.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz), 26.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.4$ Hz), 25.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 0.7$ Hz), 25.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz), 24.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 45.1

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 292.1830, found : 292.1832.

Di(*tert*-butyl)(pyridin-4-yl)phosphine oxide (**201bg**)



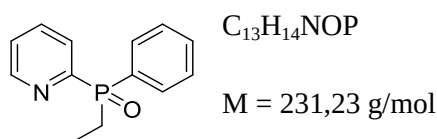
According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of di*tert*-butylphosphine oxide (194 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 2/1) to furnish **201bg** (182 mg, 76 %) as a brown solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.69-9.67 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 1.22 (d, $J_{\text{H-P}} = 14.0$ Hz, 18H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz), 141.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 69.1$ Hz), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.4$ Hz), 35.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 59.7$ Hz), 26.9

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 51.2

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 240.1517, found : 240.1517.

Ethyl(phenyl)(pyridin-2-yl)phosphine oxide (201'bh) :

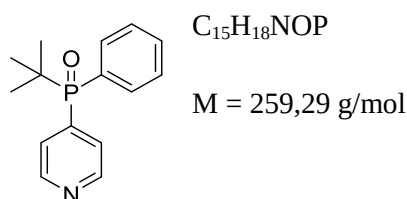
According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of ethyl(phenyl)phosphine oxide (185 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201'bh** (188 mg, 81 %) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.71 (d, $J_{H-H} = 4.4$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 2H), 1.10 (dt, $J_{H-P} = 18.0$ Hz, $J_{H-H} = 7.6$ Hz, 3H)

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.7 (d, $J_{C-P} = 121.8$ Hz), 150.0 (d, $J_{C-P} = 18.5$ Hz), 136.2 (d, $J_{C-P} = 8.7$ Hz), 132.1 (d, $J_{C-P} = 95.7$ Hz), 131.7 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz), 131.1 (d, $J_{C-P} = 8.6$ Hz), 128.5 (d, $J_{C-P} = 11.4$ Hz), 127.7 (d, $J_{C-P} = 18.3$ Hz), 125.2 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz), 21.2 (d, $J_{C-P} = 73.3$ Hz), 5.3 (d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz)

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.6

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{13}H_{15}NOP$ ($M+H$) $^+$: 232.0891, found : 232.0893.

***Tert*-butyl(phenyl)(pyridin-4-yl)phosphine oxide (201bi)**

According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $BF_3 \cdot OEt_2$ (136 μ L, 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at $-78^\circ C$. Then a THF solution (3 mL) of *tert*-butyl(phenyl)phosphine oxide (218 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column

chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201bi** (215 mg, 84 %) as a white powder

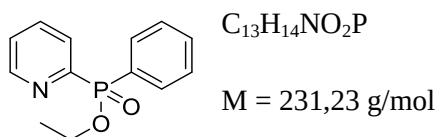
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.76-8.74 (m, 2H), 7.92 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 8.8 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 9.6 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 5.6 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 1.24 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 15.2 Hz, 9H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.5 Hz), 141.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 81.3 Hz), 132.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.5 Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.1 Hz), 129.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 91.2 Hz), 128.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.0 Hz), 126.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.3 Hz), 34.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 70.3 Hz), 25.1

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 36.8

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 260.1204, found : 260.1207.

Ethyl (phenyl)(pyridin-2-yl)phosphinate (236)



According to **GP**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of ethyl(phenyl)phosphinate (204 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **236** (178 mg, 73 %) as a white gummy solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.74 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 12.4 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 6.8 Hz), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 1.34 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 7.2 Hz)

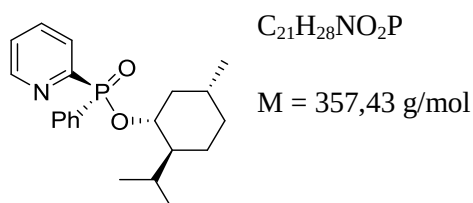
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 167.0 Hz), 150.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 20.1 Hz), 136.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.2 Hz), 132.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.8 Hz), 130.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ =

138.0 Hz), 128.4 (d, $J_{C-P} = 13.1$ Hz), 128.3 (d, $J_{C-P} = 22.2$ Hz), 61.8 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 16.5 (d, $J_{C-P} = 6.3$ Hz)

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.6$

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 248.0840, found : 248.043.

(L)-Menthyl phenyl(pyridin-2-yl)phosphinate (237a)



According to **GP3**, pyridine (79 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of (L)-menthyl(phenyl)phosphinate (336 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.), prepared at -78°C , is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/ AcOEt : 1/1) to furnish **xx** (196 mg, 55 %) as a white gummy solid. In this solid, two diastereoisomers were present in a ratio (87:13) that implies a diastereoisomeric excess of 74 %. This solid could be recrystallized in *n*-Pentane (5mL) at -30°C to furnish white crystals. After filtration, we obtained diastereoisomerically pure product **237a** (156 mg, 44 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.70$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J_{H-P} = 12.4$ Hz, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

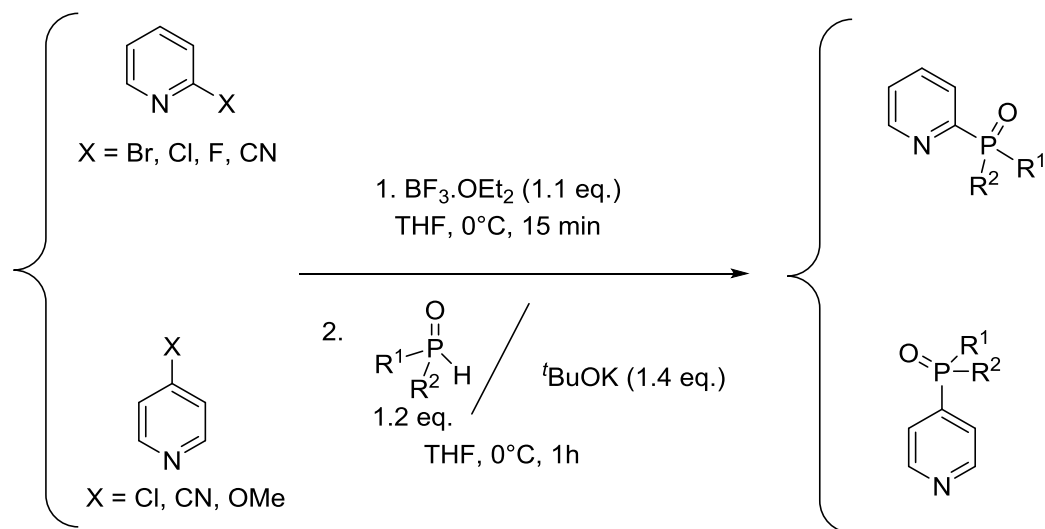
^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.3$ (d, $J_{C-P} = 154.9$ Hz), 150.4 (d, $J_{C-P} = 20.3$ Hz), 135.9 (d, $J_{C-P} = 10.1$ Hz), 132.3 (d, $J_{C-P} = 7.8$ Hz), 132.2 (d, $J_{C-P} = 9.8$ Hz), 131.5 (d, $J_{C-P} = 126.9$ Hz), 128.3 (d, $J_{C-P} = 13.2$ Hz), 128.2 (d, $J_{C-P} = 22.6$ Hz), 125.4 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz), 77.9 (d, $J_{C-P} = 7.5$ Hz), 48.8 (d, $J_{C-P} = 6.3$ Hz), 43.7, 34.1, 31.7, 25.3, 22.8, 21.2, 15.2.

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.9$

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 358.1936, found : 358.1939.

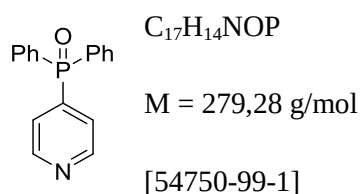
III. Synthesis of phosphorylated pyridines by Aromatic Nucleophilic Substitution

General procedure for the phosphorylation of pyridines by Aromatic Nucleophilic Substitution (**GP 4**) :



A dry and argon-flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirring bar and a rubber septum, is charged with a solution of a pyridine derivative (1 mmol, 1 eq.) in dry THF (2 mL) and cooled to 0°C . $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) is added dropwise and stirred for 15 min at the same temperature. The reaction mixture is cooled to -78°C followed by dropwise addition of a THF solution (3 mL) of secondary phosphine oxide (1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (1.4 mmol, 1.4 eq.) prepared in a second *Schlenk*-flask under argon at room temperature. The mixture was stirred 1 h at 0°C then we warm it up to room temperature. Finally, the reaction mixture is quenched with 4 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic phases are dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated *in vacuo*. The crude mixture is then purified by flash chromatography to furnish the phosphorylated product.

Diphenyl(pyridin-4-yl)phosphine oxide (**201a**)⁵



According to **GP4**, 4-cyanopyridine (109 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201a** (229 mg, 82 %) as a white powder

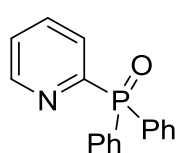
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (dd, $J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 3.2$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 4H), 7.60–7.57 (m, 4H), 7.49 (dt, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.8$ Hz, 4H)

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz), 142.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 96.6$ Hz), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 131.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 104.0$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz), 126.0

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.0

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 280.0891, found : 280.0894.

Diphenyl(pyridin-2-yl)phosphine oxide (**201'a**)⁵



$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOP}$

$M = 279.28$ g/mol

[64741-30-6]

According to **GP4**, 2-cyanopyridine (109 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) is placed in a *Schlenk*-flask in 2 mL of THF with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 156 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.) and cooled at -78°C . Then a THF solution (3 mL) of diphenylphosphine oxide (242 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and potassium *tert*-butoxide (157 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) is added dropwise on the pyridine solution. After previously described treatment, the crude mixture is purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/acetone : 1/1) to furnish **201'a** (229 mg, 82 %) as a white powder

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.80–8.76 (m, 1H), 8.34–8.29 (m, 1H), 7.92–7.83 (m, 5H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 4H), 7.41–7.36 (m, 1H)

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.37 (d, $J = 130.5$ Hz), 150.08 (d, $J = 19.5$ Hz), 136.11 (d, $J = 9.0$ Hz), 132.50, 132.05 (d, $J = 9.0$ Hz), 131.82, 128.32, 128.24, 125.20

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 20.6

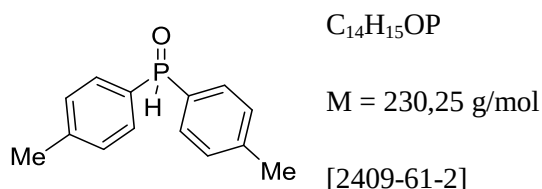
HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{17}H_{15}NOP$ $(M+H)^+$: 280.0891, found : 280.0896.

Compounds of chapter 3

I. Synthesis of phosphorus reagent

Most of the compounds have been described in the last chapter. Some others SPOs have been used. We will now describe the synthesis of the new SPOs.

Bis-(4-tolyl)phosphine oxide (322c)¹

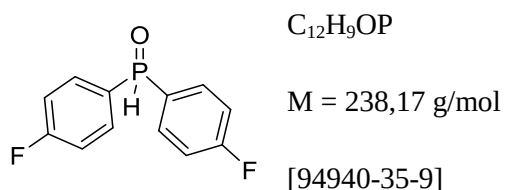


Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the *para*-bromotoluene (8.98 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on this solution and described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using AcOEt as eluent to afford the desired product as a white solid (2.97 g, 12.9 mmol, 86 %)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.28$ (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 4H), 7.57 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 4H), 8.02 (d, $J = 478.3 \text{ Hz}$, 1H);

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.38$ (d, $J = 478.3 \text{ Hz}$).

Bis-(4-tolyl)phosphine oxide (322d)¹



Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 4-fluorobromobenzene (9.19 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of

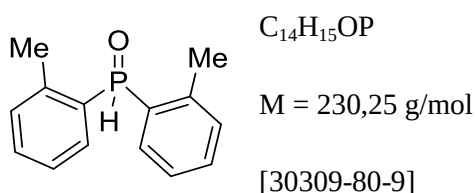
diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on this solution and described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (2/8) as eluent to afford the desired product as a white solid (2.59 g, 10.9 mmol, 73 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.19-7.13 (m, 4H), 7.69-7.62 (m, 4H), 8.05 (d, J = 487.8 Hz, 1H);

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 18.9 (d, J = 487.8 Hz).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -105.0

Bis-(2-tolyl)phosphine oxide (322e)¹

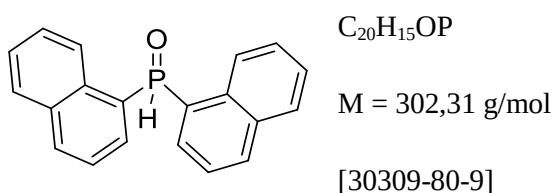


Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 1-bromo-2-methylbenzene (8.98 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on this solution and described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (2/8) as eluent to afford the desired product as a white solid (3.03 g, 13.2 mmol, 88 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 (s, 6H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 8.21 (d, J = 475.9 Hz, 1H);

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (d, J = 475.9 Hz).

Bis-(naphtalen-1-yl)phosphine oxide (322k)¹



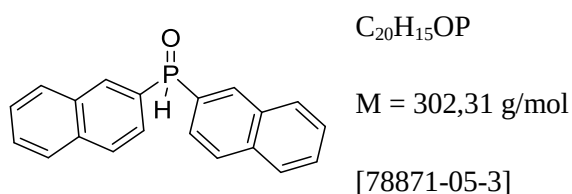
Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 1-bromo-naphtalene (10.87 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of

diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on this solution and described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (2/8) as eluent to afford the desired product as a white solid (3.26 g, 10.8 mmol, 72 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.65 (m, 6H), 7.80-8.12 (m, 4H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.72 (d, 1H, J = 463.7 Hz)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (d, J = 463.7 Hz).

Bis-(naphthalen-2-yl)phosphine oxide (322j)¹



Following **GP1**, a solution of the Grignard reagent derived from the 2-bromo-naphthalene (10.87 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) is prepared in THF (50 mL). After addition of a solution of diphenylphosphite (2.94 mL, 3.51 g, 15 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) on this solution and described work-up, the crude mixture is purified on column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (2/8) as eluent to afford the desired product as a white solid (3.53 g, 11.7 mmol, 78 %)

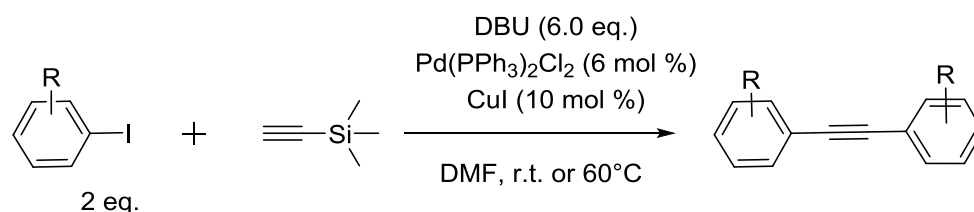
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49-7.64 (m, 6H), 7.86-7.95 (m, 6H), 8.33 (d, J = 480.9 Hz, 1H) 8.40 (m, 2H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 23.0 (d, J = 480.9 Hz).

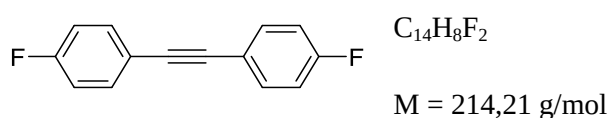
II. Synthesis of alkynes

1. Synthesis of symmetrical alkyne

Because full characterizations of alkynes have previously been reported in the literature, only ^1H NMR data are given below.

General procedure for the synthesis of symmetrical alkyne (GP 5) :⁶

A 25 mL Schlenk flask with a magnetic stirring bar is fitted with a rubber septum and flame dried under vacuum. The flask is purged with dry argon, and charged with $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (42 mg, 0.12 mmol, 6 mol%), CuI (38 mg, 0.20 mmol, 10 mol%) and starting material iodide (1 equiv, 2.0 mmol). Dry DMF (4.0 mL, starting material is 0.20 M in dry DMF) is then added by syringe. Argon-sparged DBU (1.8 mL, 12 mmol, 6 equiv) is then added by syringe, followed by trimethylsilylacetylene (142 μL , 1.0 mmol, 0.50 equiv). The reaction flask is stirred for 18h at room temperature or 60°C, at the end of which the reaction mixture is partitioned in ethyl ether and distilled water (50 mL each). The organic layer is washed with 10% HCl (3x 75 mL), saturated aqueous NaCl (1x 75 mL), dried over MgSO_4 , gravity-filtered and the solvent removed in *vacuo*. The crude product is purified by silica gel column chromatography.

Di(4-fluorophenyl)acetylene (333f)⁶

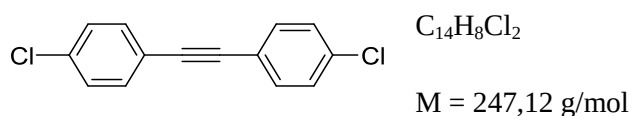
[5216-31-9]

Following **GP5**, 4-fluoriodobenzene (444mg, 2.0 mmol, 1 eq) is charged in the Schlenk flask with trimethylsilylacetylene (142 μL , 1.0 mmol, 0.50 equiv) and Pd/Cu catalyst in DMF. The reaction is stirred 18h at 60°C. After previously described work-up, the crude mixture is purified by column chromatography using Petroleum Ether as eluent to afford the desired product as a white solid (183 mg, 0.84 mmol, 84 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 7.50 (dt, J = 3.2 Hz 8.6 Hz, 4H).

⁶ Mio, M.; Kopel, L.; Braun, J.; Gadzikwa, T.; Hull, K.; Brisbois, R.; Markworth, C.; Grieco, P. *Org Lett.* **2002**, 4, 3199

Di(4-chlorophenyl)acetylene (333g)⁶

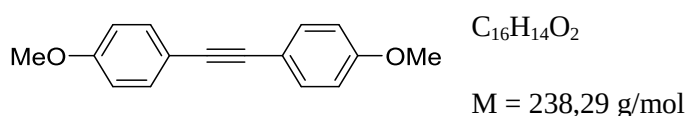


[1820-42-4]

Following **GP5**, 4-chloriodobenzene (477mg, 2.0 mmol, 1 eq) is charged in the Schlenk flask with trimethylsilylethyne (142 μL , 1.0 mmol, 0.50 equiv) and Pd/Cu catalyst in DMF. The reaction is stirred 18h at room temperature. After previously described work-up, the crude mixture is purified by column chromatography using Petroleum Ether as eluent to afford the desired product as a white solid (210 mg, 0.93 mmol, 93 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H), 7.46 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H).

Di(4-methoxyphenyl)acetylene (333h)⁶

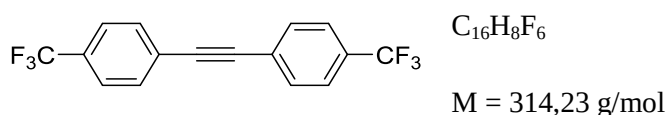


[2132-62-9]

Following **GP5**, *para*-iodoanisole (468 mg, 2.0 mmol, 1 eq) is charged in the Schlenk flask with trimethylsilylethyne (142 μL , 1.0 mmol, 0.50 equiv) and Pd/Cu catalyst in DMF. The reaction is stirred 18h at 60°C. After previously described work-up, the crude mixture is purified by column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (95/5) as eluent to afford the desired product as a white solid (210 mg, 0.67 mmol, 67 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.83 (s, 6H), 6.87 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 4H), 7.45 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 4H).

Di(4-trifluoromethylphenyl)acetylene (333i)⁶

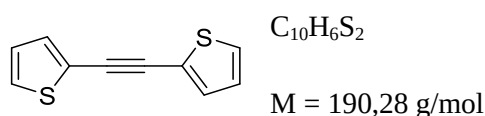


[119757-51-6]

Following **GP5**, 4-trifluoromethyliodobenzene (544 mg, 2.0 mmol, 1 eq) is charged in the Schlenk flask with thrimethylsilylethynylene (142 μ L, 1.0 mmol, 0.50 equiv) and Pd/Cu catalyst in DMF. The reaction is stirred 18h at room temperature. After previously described work-up, the crude mixture is purified by column chromatography using Petroleum Ether as eluent to afford the desired product as a white solid (286 mg, 0.91 mmol, 91 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 4H).

Di(thiophen-2-yl)acetylene (333j)⁶

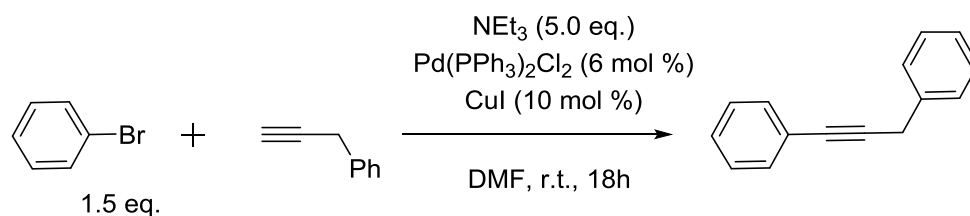


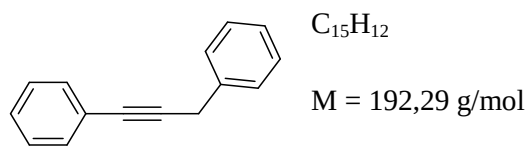
[23975-15-7]

Following **GP5**, 2-iodothiophene (420 mg, 2.0 mmol, 1 eq) is charged in the Schlenk flask with thrimethylsilylethynylene (142 μ L, 1.0 mmol, 0.50 equiv) and Pd/Cu catalyst in DMF. The reaction is stirred 18h at room temperature. After previously described work-up, the crude mixture is purified by column chromatography using Petroleum Ether as eluent to afford the desired product as a yellowish solid (162 mg, 0.85 mmol, 85 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (m, 2H), 7.29 (m, 4H).

2. Synthesis of dissymmetrical alkynes

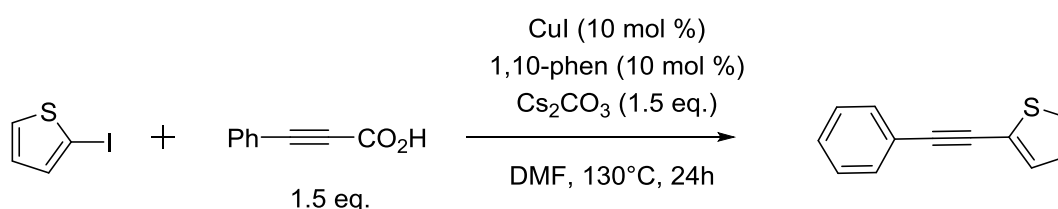
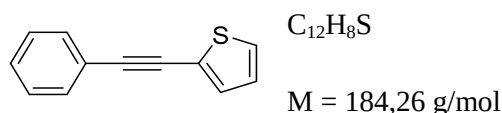


1,3-Diphenylpropyne (333l)⁷

[4980-70-5]

A 25 mL Schlenk flask with a magnetic stirring bar is fitted with a rubber septum and flame dried under vacuum. The flask is purged with dry argon, and charged with $PdCl_2(PPh_3)_2$ (42 mg, 0.12 mmol, 6 mol%), CuI (38 mg, 0.20 mmol, 10 mol%). Dry DMF (4.0 mL) is then added by syringe. Bromobenzene (471 mg, 3.0 mmol, 1.5 eq) is then added by syringe, followed by 3-phenylpropyne (232 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and triethylamine (1.01 g, 10 mmol, 5 equiv). The reaction flask is stirred for 18h at room temperature, at the end of which the reaction mixture is partitioned in ethyl ether and distilled water (50 mL each). The organic layer is washed with 10% HCl (3x 75 mL), saturated aqueous NaCl (1x 75 mL), dried over $MgSO_4$, gravity-filtered and the solvent removed in vacuo. The crude product is purified by silica gel column chromatography using Petroleum ether as eluent to afford the desired product as a colourless oil (334 mg, 1.74 mmol, 87%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47–7.41 (m, 4H), 7.37 –7.24 (m, 6H), 3.85 (s, 2H)

**2-Phenylethynylthiophene (333n)⁸**

[4805-17-8]

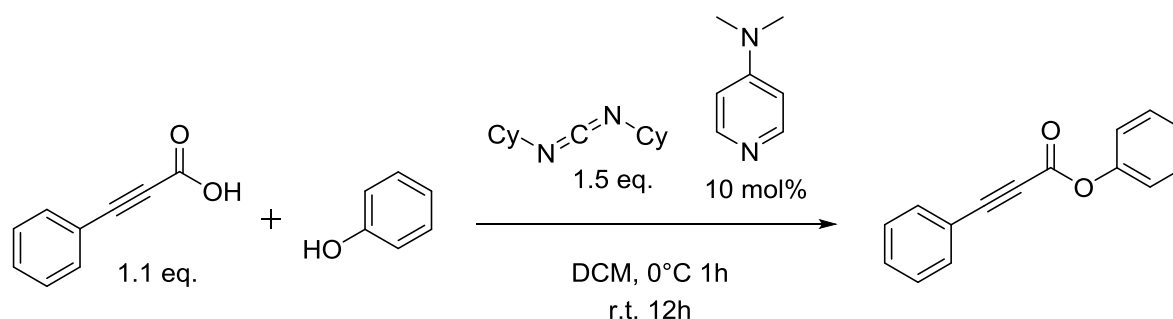
A Schlenk tube with a magnetic stirring bar was charged with CuI (48 mg, 0.25 mmol), 1,10-phenanthroline (45 mg, 0.25 mmol), Cs_2CO_3 (1.22 g, 3.75 mmol), 2-iodothiophene (550 mg, 2.5 mmol), phenylpropionic acid (3.5 mmol) and DMF (10 mL). A rubber septum was

⁷ Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 236

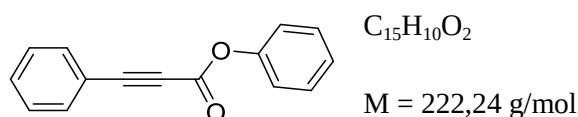
⁸ Zhao, D.; Gao, C.; Su, X.; He, Y.; You, J.; Xue, Y. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 9049

replaced with a glass stopper. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature, and then heated at 130 °C for 24 h. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with 5-6 mL of CH₂Cl₂, filtered through a plug of silica gel, and washed with 100 mL of CH₂Cl₂. The combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel using Petroleum ether as eluent to provide the desired product.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H)



Phenyl-3-phenylpropiolate (333q)⁹

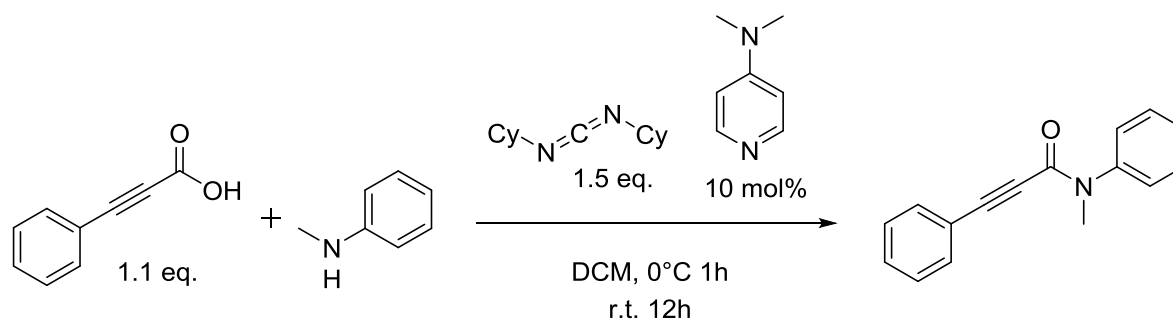


[100954-03-8]

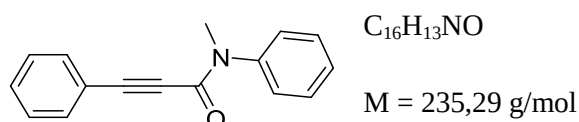
To a solution phenol (5.0 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added 3-phenylpropionic acid (5.5 mmol, 1.1 equiv) at 0°C, then a mixture of DCC (7.5 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (0.5 mmol, 0.1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then, the crude mixture was filtered and washed with CH₂Cl₂ and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 7:1) to give the desired product (888 mg, 89 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.64–7.62 (m, 2H), 7.50–7.38(m, 5H), 7.31–7.18 (m, 3H).

⁹ Hua, H.-L., He, Y.-T., Qiu, Y.-F., Li, Y.-X., Song, B., Gao, P., Song, X.-R., Guo, D.-H., Liu, X.-Y. and Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1468



***N*-Methyl-*N*,3-diphenylpropiolamide (333r)⁹**

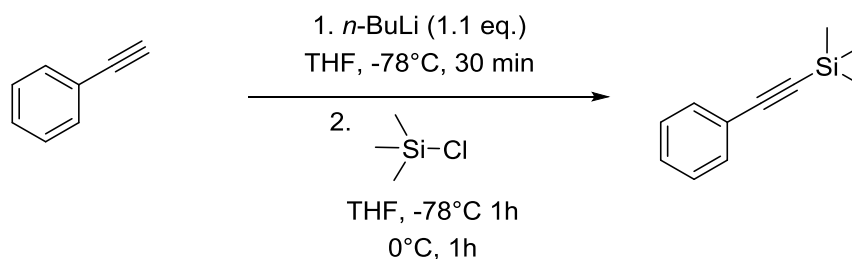


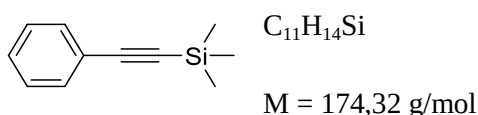
[94298-51-8]

To a solution of *N*-methylaniline (10.0 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added phenylpropionic acid (11.0 mmol, 1.1 equiv) at 0°C, then a mixture of DCC (15.0 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (1.0 mmol, 0.1 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then, the crude mixture was filtered and washed with CH_2Cl_2 and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 5:1) to give the desired product (2.16 g, 92 %)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)

3. Synthesis of heterosubstituted alkynes

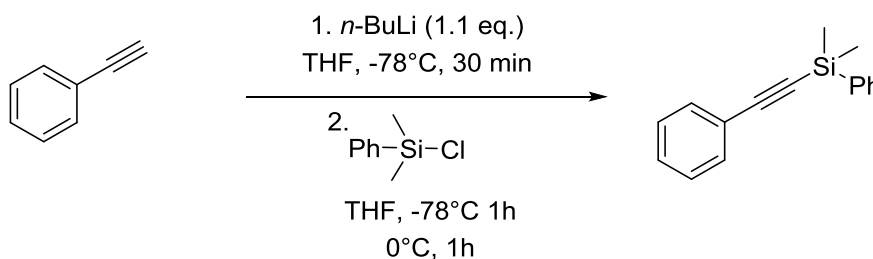
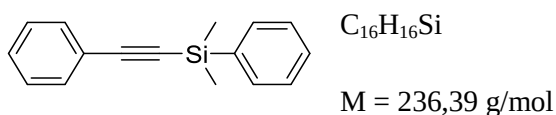


Trimethylsilyl(phenylethynyl)silane (333s)¹⁰

[2170-06-1]

To a solution of phenylacetylene (20 mmol, 2.2 mL) in dry THF (12 mL) at -78 °C, *n*-BuLi (1.64 M in hexane, 20 mmol, 12.3 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min. To the resulting mixture, trimethylchlorosilane (20 mmol) was added, and stirred at 0 °C for 30 min. Then, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for additional 1 h. The resulting solution was quenched with sat. NH₄Cl aq, extracted with diethylether. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by a silica gel column chromatography (petroleum ether) to give the desired product (2.92 g, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.44 (m, 2H); 7.33-7.29 (m, 3H); 0.25 (s, 9H)

**Dimethyl(phenyl)(phenylethynyl)silane (333t)¹⁰**

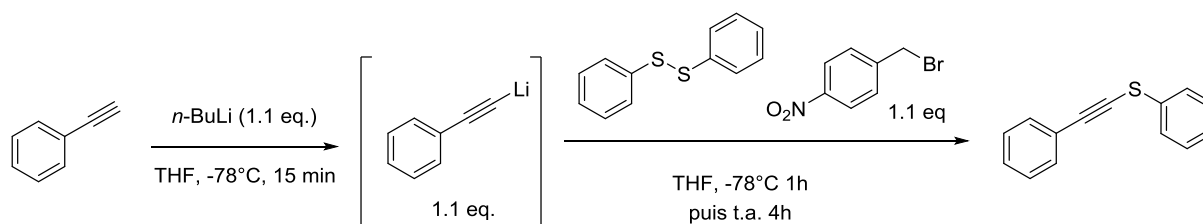
[79628-15-2]

To a solution of phenylacetylene (30 mmol, 2.2 mL) in dry THF (12 mL) at -78 °C, *n*-BuLi (1.64 M in hexane, 20 mmol, 12.3 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min. To the resulting mixture, trimethylchlorosilane (20 mmol, 2,2 mL) was added, and stirred at 0 °C for 30 min. Then, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for

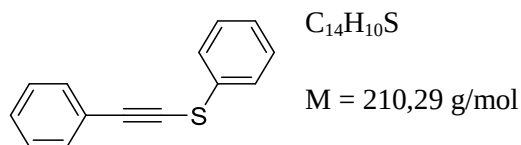
¹⁰ Unoh, Y., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12975

additional 1 h. The resulting solution was quenched with sat. NH_4Cl aq, extracted with diethylether. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by a silica gel column chromatography (petroleum ether) to give the desired product (3.68 g, 78 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.49 (s, 6H), 7.30-7.41 (m, 6H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H)



Phenyl(phenylethynyl)sulfane (333u)¹¹

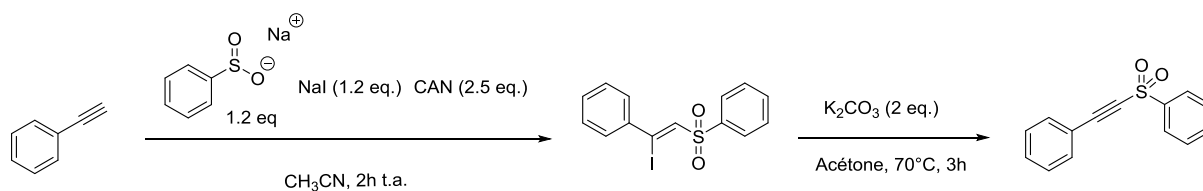


[35460-31-2]

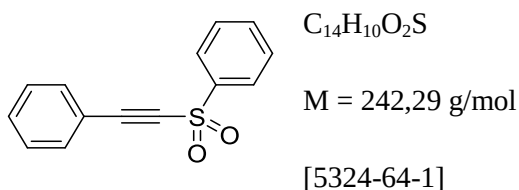
Phenylacetylene (204 mg, 2.0 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (4 mL), under Ar, and cooled to -78°C in a flame-dried Schlenk flask. A 2.5 M solution of *n*BuLi was slowly added to the reaction flask and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A solution of diphenyldisulfide (436 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) in THF (4 mL) was then added dropwise to the reaction. The resulting solution was then warmed to 25°C and subsequently stirred for 1 h 30 min. After cooling the reaction mixture to -40°C , a solution of *o*-nitrobenzyl bromide (432 mg, 2.0 mmol, 1 eq) in THF (4 mL) was added dropwise forming an intense red solution. Upon warming to 25°C , the mixture was stirred for another 1 h 30 min. The reaction was then quenched with saturated NH_4Cl and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated using rotary evaporation. The resulting product was purified using flash chromatography using Petroleum Ether as eluent to afford the desired product as colorless oil (340 mg, 1.6 mmol, 81 %).

¹¹ Riddell, N.; Tam, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1934

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23–7.39 (m, 6H), 7.50–7.54 (m, 4H);



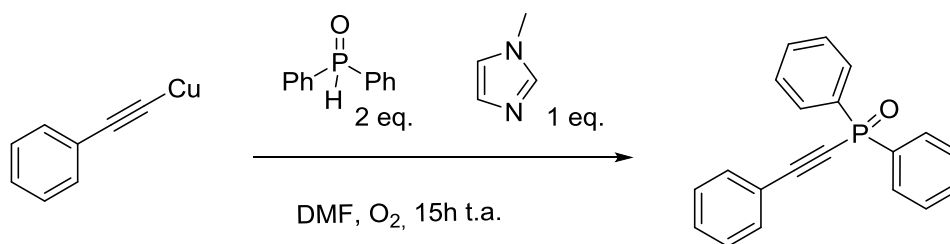
((Phenylethynyl)sulfonyl)benzene (333v)¹²



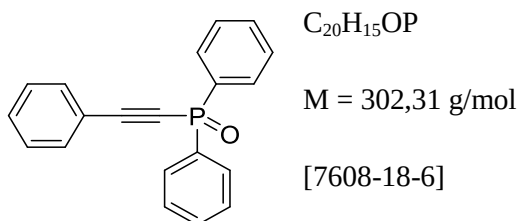
To a mixture of phenylacetylene (2.76 g, 27 mmol), sodium phenylsulfinate (5.31 g, 32.4 mmol) and NaI (4.85 g, 32.4 mmol) in anhydrous CH_3CN (100 mL) was added a solution of CAN (37 g, 67.5 mmol) in the same solvent (150 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After the completion of the reaction (1h), the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The CH_2Cl_2 layer was separated, washed with brine (50 mL) and dried over Na_2SO_4 . The residue after removing the solvent was refluxed with K_2CO_3 (7.46 g, 54 mmol) in anhydrous acetone (250 mL) for about 3 h. After the completion of the reaction, the reaction mixture was washed with H_2O (50 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL) and dried over anhydrous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The solvent was removed in vacuo using a rotary evaporator and the residue chromatographed through silica gel (Petroleum ether/AcOEt, 80:20) to afford the product as a yellow solid which was dissolved in Et_2O and precipitated with *n*-Pentane to afford product as a white solid. (2.76 g, 41%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12–8.06 (m, 2H), 7.73–7.33 ppm (m, 8H)

¹² Rouquet, G.; Roquet, F.; Méreau, R.; Castet, F.; Renaud, P.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 940



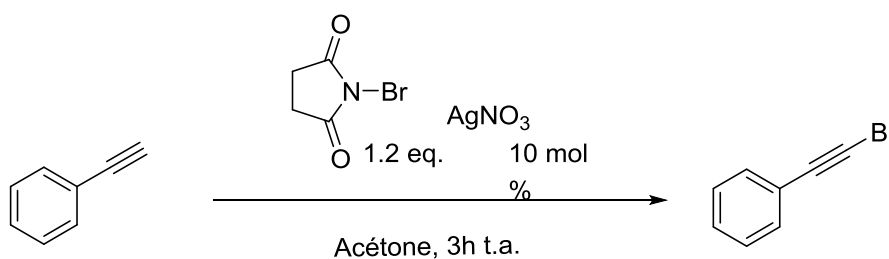
Diphenyl(Phenylethynyl)phosphine oxide (339a)

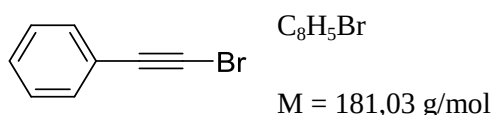


In a round bottom flask, the secondary phosphine oxide (2.0 equiv.) was dissolved in DMF. The alkynylcopper reagent (1.0 equiv.) and *N*-methylimidazole (1.0 equiv.) were then successively added and the resulting mixture was vigorously stirred at room temperature under an atmosphere of oxygen (balloon). After 15 h, the crude reaction mixture was diluted with an aqueous mixture of saturated ammonium chloride and 28 % ammonium hydroxide (1:1 solution) and extracted with diethyl ether. Combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was finally purified by flash chromatography over silica gel (Petroleum ether/AcOEt, 40:60) to afford the desired compound.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.95\text{--}7.90$ (m, 4 H), $7.63\text{--}7.37$ (m, 11 H)

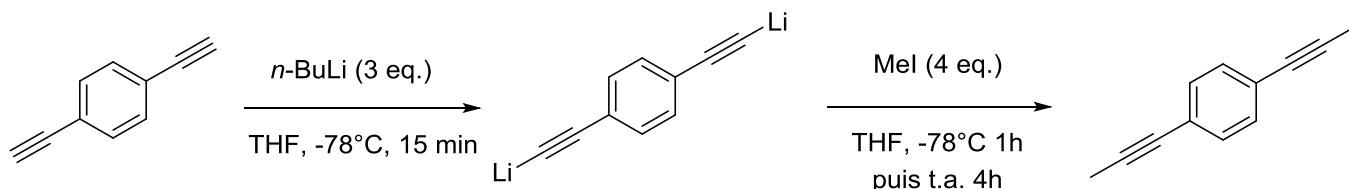
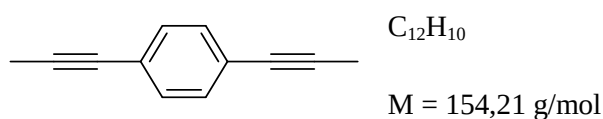
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.3$



(Bromoethynyl)benzene (333w)¹³[C₈H₅Br]

N-bromosuccinimide (627.9 mg, 3.53 mmol, 1.2 equiv.) and silver nitrate (49.3 mg, 0.29 mmol, 0.1 equiv.) were added to a solution of phenylacetylene (2.94 mmol, 1 equiv.) in acetone (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then, the mixture was diluted with *n*-pentane (60 mL) and was washed with H₂O (2 x 30 mL). The aqueous layer was separated and extracted with pentane/Et₂O (1:1, 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a pad of silica gel with pentane as eluent.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48–7.39 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 3H)

4. Synthesis of di-alkynes**1,4-di-(prop-1-yn-1-yl)benzene (333y)¹⁰**

[105058-42-2]

To a solution of 1,4-diethynylbenzene (5 mmol, 771 mg) in dry THF (30 mL) at -78 °C, *n*-BuLi (1.64 M in hexane, 20 mmol, 12.3 mL) was added. After stirring for 1 h, MeI (30 mmol, 1.9 mL) was added slowly at 0 °C. Then, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with H₂O and extracted with

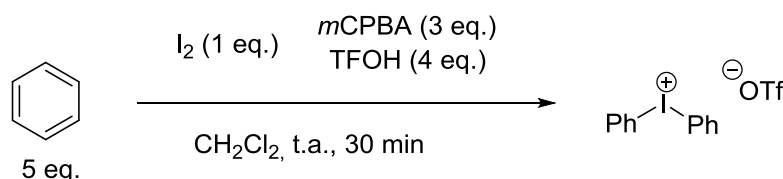
¹³ Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Weichert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 727

CH₂Cl₂. Organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The crude mixture was recrystallized from toluene to afford pure product (613.9 mg, 80%).

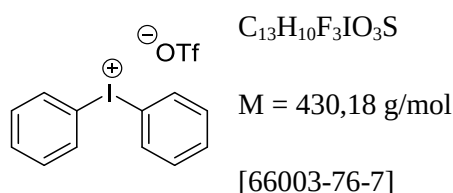
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.04 (s, 6H), 7.29 (s, 4H).

III. Synthesis of oxidants

1. Synthesis of diaryliodoniums



Diphenyliodonium triflate (377a)¹⁴



A single-necked, 250-mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar is charged with iodine (2.30 g, 9.05 mmol, 1.0 eq). Dichloromethane (100 mL) is added, and the mixture is stirred at room temperature until the iodine is dissolved (approximately 10 min) with a plastic stopper loosely attached to the flask. *m*-Chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA, 73%, 6.62 g, 28.0 mmol, 3.1 eq) is added and the purple solution is stirred an additional 10 min. Benzene (36.8 mmol, 4.1 eq) is added and the flask is then cooled to 0 °C in an ice bath. Trifluoromethanesulfonic acid (TfOH, 4.00 mL, 45.2 mmol, 5 eq) is then slowly added via a gas-tight Hamilton syringe over 5 min at 0 °C, resulting in a color change to darker purple/black. The mixture is then stirred at room temperature for 20 min with a color change to grey and formation of a precipitate.

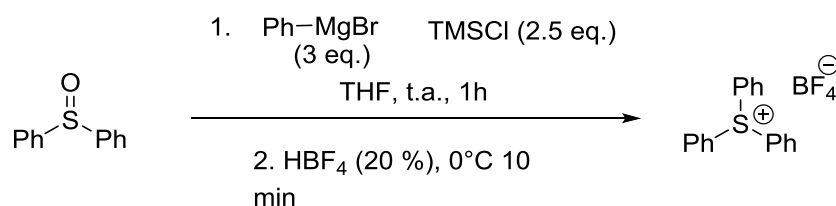
The reaction mixture is subsequently transferred to a 250-mL separator funnel containing distilled water (30 mL). The reaction flask is rinsed with dichloromethane (2 x 5 mL), and the rinses are added to the funnel. After thorough mixing, the aqueous layer is separated and the organic phase is washed with additional distilled water (30 mL). The combined organic

¹⁴ Bielawski, M. ; Olofsson, B. *Chem. Commun.* **2007**, 2521

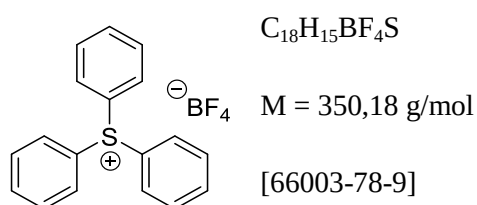
extracts are poured into a 250 mL round bottomed flask and evaporated under reduced pressure (45 °C, ~200 mmHg) using a rotary evaporator to leave 16.7 g of an orange residue. A stirring bar is added to the flask and diethyl ether (30 mL) is added, causing precipitation of the product as a white solid. After 20 min stirring at 0 °C, the solid is collected by suction filtration using a sintered glass filter funnel and washed with cold (0 °C) diethyl ether (2 x 30 mL). The solid is transferred to a pre-weighed 50-mL round-bottomed flask and dried on a vacuum line for 14 h to afford bisphenyliodonium triflate as a white solid (7.68 g, 78%).

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO): δ = 8.37 (d, 4H, J = 7.4 Hz), 7.80 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.64 (t, H, J = 7.4 Hz)

2. Synthesis of triarylsulfoniums



Triphenylsulfonium tetrafluoroborate (378a)¹⁵



The synthesis is inspired from reported synthesis. In a two necked flask flushed with argon, Mg (1.46 g, 60 mmol, 3.0 eq) is placed with a cristal of iodine. In an addition funnel, a solution of bromobenzene (9.4 g, 60 mmol, 3.0 eq.) in THF (50 mL) is prepared. A part of this solution is added on the Mg to start the formation of the Grignard reagent. When the reaction is started, the solution of bromobenzene is added dropwise. When the addition is finished, the solution is heated at 50 °C during 2 hours. We then cooled the raction mixture at room temperature. We then add diphenylsulfoxide (4.04g, 20 mmol, 1.0 eq), then freshly distilled chlorotrimethylsilane (5.43g, 50 mmol, 2.5 eq). We let the reaction stirred for 1 hour. We then cooled the solution to 0 °C, and add a 10 % HBF₄ solution in water (20 mL). We

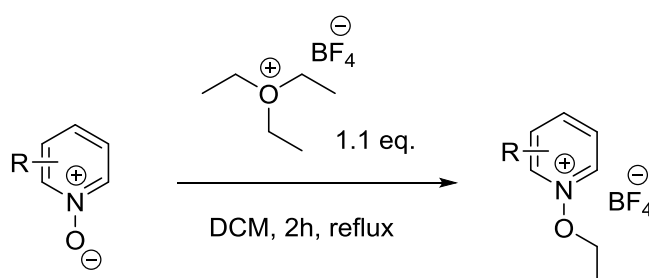
¹⁵ Imazeki, S. ; Sumino, M. ; Fukazawa, K. ; Ishihara, M.; Akiyama, T. *Synthesis* **2004**, 10, 1648

then extract the organic phase with 2x30 mL of 10 % HBF₄. We joined the aqueous phase and then extract it with 3x50 mL of DCM. We then dried the collected organic phase with Na₂SO₄ and concentrate under reduce pressure. The crude mixture is then recrystallised at 0 °C in a mixture *i*-PrOH/Pentane (1/1) to afford a white solid (5.46g, 78 %) which is then filtered.

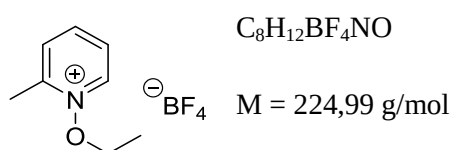
¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO): δ : 7.67-7.69 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 3H), 7.74-7.77 (m, 1H).

¹¹B NMR (128 MHz, *d*⁶-DMSO): δ : -0.8.

3. Synthesis of *N*-ethoxypyridinium



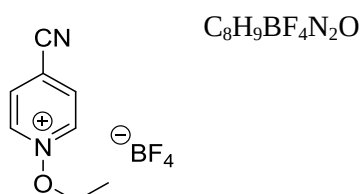
N-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (379a)



A dry and argon-flushed flask, equipped with a magnetic stirring bar and a septum, is charged with triethyloxonium tetrafluoroborate (14.3g, 75 mmol, 1.2 eq). Dry DCM (15 mL) is added. In a second Schlenk, a solution of 2-methylpyridine-*N*-oxide (6.8g, 62.5 mmol, 1 eq) is prepared in dry DCM (5 mL). This solution is added dropwise on the solution of the triethyloxonium cooled at 20°C. After the addition, the reaction is stirred under reflux for 2 hours. Then, the solution is concentrated under reduce pressure. The crude mixture is recrystallized in EtOH twice to afford the desired product as a white solid (15.5g, 92 %).

¹H NMR (500 MHz, *d*⁶-DMSO): δ : 1.13 (t, *J* = , 3H), 2.19-2.20 (m, 3H), 4.32 (q, *J* = , 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H).

N-ethoxy-4-cyanopyridinium tetrafluoroborate (379b)

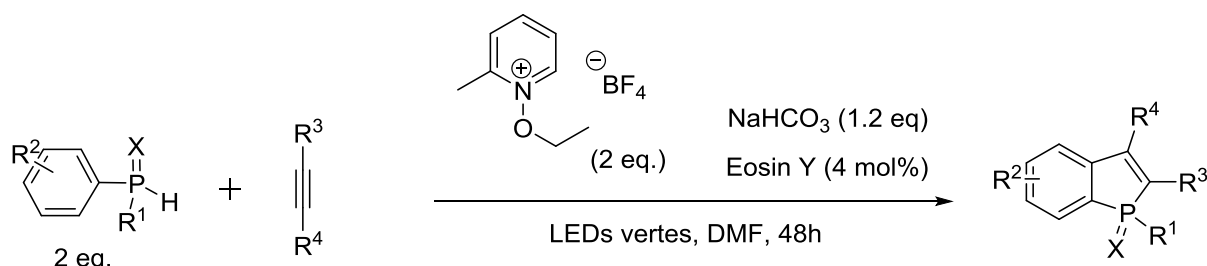


M = 235,98 g/mol

A dry and argon-flushed flask, equipped with a magnetic stirring bar and a septum, is charged with triethyloxonium tetrafluoroborate (3.6g, 15 mmol, 1.2 eq). Dry DCM (15 mL) is added. In a second Schlenk, a solution of 4-cyanopyridine-*N*-oxide (1.3 g, 12 mmol, 1 eq) is prepared in dry DCM (5 mL). This solution is added dropwise on the solution of the triethyloxonium cooled at 20°C. After the addition, the reaction is stirred under reflux for 2 hours. Then, the solution is concentrated under reduce pressure. The crude mixture is recrystallized in EtOH twice to afford the desired product as an orange solid (2.4 g, 78 %).

^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO): δ : 9.13–9.09 (m, 2H), 8.47–8.44 (m, 2H), 4.71 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.96 Hz, 3H)

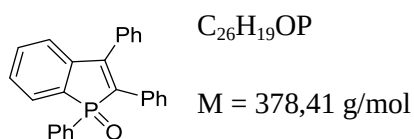
IV. Synthesis of benzo[*b*]phosphole oxides through organophotocatalysis



General procedure for the organophotocatalysed formation of benzo[*b*]phosphole oxides (GP6) :

A dry and argon-flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirring bar and a septum is charged with sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), secondary phosphine oxide (1.0 mmol, 2 eq.), alkyne (0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.). Dry DMF (8.0 mL) is then added and the reaction mixture is irradiated with a green LED lamp (5W). After stirring for the indicated time, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the title compound in the stated yield.

1,2,3-Triphenylphosphindole-1-oxide (313a) ¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **313a** (147 mg, 78%) as a white solid.

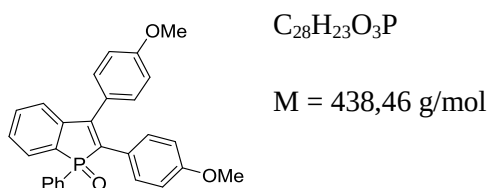
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13-7.06 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.52-7.30 (m, 10H), 7.71 (dd, J = 8.8 Hz; J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 12.4 Hz; J = 7.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 124.1 (d, J = 10.6 Hz), 127.9, 128.4, 128.8 (d, J = 12.1 Hz), 128.9, 129.02, 129.08, 129.1, 129.2, 129.3, 130.0 (d, J = 98.7 Hz), 131.1 (d, J = 10.6 Hz), 131.6, 132.2 (d, J = 108.4 Hz), 132.3 (d, J = 3.1 Hz), 132.7 (d, J = 9.8 Hz), 133.0 (d, J = 1.9 Hz), 134.32 (d, J = 96.2 Hz), 134.37 (d, J = 15.2 Hz), 143.8 (d, J = 26.8 Hz), 150.1 (d, J = 21.1 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 39.1.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{26}H_{19}OPNa$ ($M+Na$)⁺ : 401.1071, found : 401.1053.

1-Phenyl-2,3-di-(*p*-methoxyphenyl)phosphindole-1-oxide (313h) ¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyne (119 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 3/7) afforded the benzophosphole oxide **313h** (191 mg, 88%) as a yellow solid.

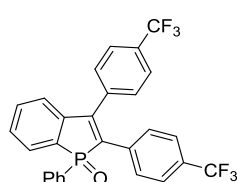
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 4H), 7.71 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.2, 55.4, 113.9, 114.6, 123.8 (d, J = 11.4 Hz), 125.4 (d, J = 10.3 Hz), 126.7 (d, J = 16.0 Hz), 128.7 (d, J = 10.3 Hz), 128.8 (d, J = 11.4 Hz), 129.0 (d, J = 9.2 Hz), 130.4 (d, J = 98.4 Hz), 130.5 (d, J = 5.7 Hz), 130.6, 131.0 (d, J = 9.6 Hz), 132.1 (d, J = 104.1 Hz), 132.2 (d, J = 2.3 Hz), 132.9 (d, J = 2.3 Hz), 133.2 (d, J = 96.1 Hz), 144.3 (d, J = 27.5 Hz), 148.3 (d, J = 21.7 Hz), 159.2, 159.9.

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) : δ = 39.1.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{PNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 461.1283, found : 461.1275.

1-Phenyl-2,3-di-(*p*-trifluoromethylphenyl)phosphindole-1-oxide (313i)¹⁰



$\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{OP}$

$M = 514.41$ g/mol

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1,2-bis(4-trifluoromethylphenyl)ethyne (119 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.02 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313i** (126 mg, 64%) as a colourless solid.

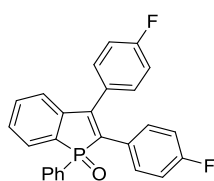
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 (dd, J = 2.8 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 7H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 122.5, 124.3 (d, J = 15.4 Hz), 125.3, 125.5, 126.3, 128.4, 128.9 (d, J = 100.2 Hz), 129.2 (d, J = 5.7 Hz), 129.4 (d, J = 30.9 Hz), 129.5 (d, J = 10.4 Hz), 130.1 (d, J = 16.5 Hz), 131.0 (d, J = 16.5 Hz), 131.4 (d, J = 12.8 Hz), 132.4, 132.8 (d, J = 4.4 Hz), 133.4 (d, J = 3.0 Hz), 134.7 (d, J = 94.1 Hz), 135.1, 136.0 (d, J = 16.5 Hz), 137.5 (d, J = 21.0 Hz), 142.8 (d, J = 27.3 Hz), 150.0 (d, J = 31.5 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) : δ = 38.6.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376.5 MHz) δ = - 62.9, - 62.7.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 515.0999, found : 515.1002.

1-Phenyl-2,3-di-(fluorophenyl)-1*H*-phosphindole-1-oxide (313f)¹⁰C₂₆H₁₇F₂OP

M = 414,39 g/mol

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1,2-bis(4-fluorophenyl)ethyne (107 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and Eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313f** (159 mg, 77%) as a colourless gum.

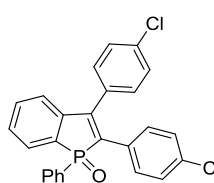
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 115.6 (d, *J* = 22.4 Hz), 116.4 (d, *J* = 21.4 Hz), 124.0 (d, *J* = 10.8 Hz), 128.6 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 9.7 Hz), 129.1 (d, *J* = 12.3 Hz), 129.4 (d, *J* = 8.6 Hz), 129.5 (d, *J* = 9.3 Hz), 129.6 (d, *J* = 99.7 Hz), 130.87 (d, *J* = 5.5 Hz), 130.92 Hz (d, *J* = 3.4 Hz), 131.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 131.08 (d, *J* = 1.7 Hz), 131.13 (d, *J* = 4.9 Hz), 131.8 (d, *J* = 105.4 Hz), 132.4 (d, *J* = 2.8 Hz), 133.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 143.5 (d, *J* = 26.4 Hz), 148.9 (d, *J* = 22.3 Hz), 161.4 (d, *J* = 57.1 Hz), 163.9 (d, *J* = 57.7 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 38.9.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz) δ = -112.5, -111.6.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₁₈F₂OP (M+H)⁺ : 415.1063, found : 415.1068

1-Phenyl-2,3-di-(chlorophenyl)phosphindole-1-oxide (313g)¹⁰C₂₆H₁₇Cl₂OP

M = 447,29 g/mol

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1,2-bis(4-chlorophenyl)ethyne (124 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by

flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313g** (164 mg, 73%) as a colourless solid.

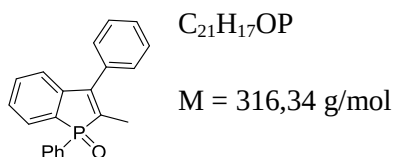
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.10-7.12 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 124.0 (d, J = 10.8 Hz), 128.8, 129.1 (d, J = 20.4 Hz), 129.4 (d, J = 9.6 Hz), 129.59, 129.62 (d, J = 8.8 Hz), 129.7 (d, J = 23.3 Hz), 130.3 (d, J = 5.5 Hz), 130.5, 130.91 (d, J = 10.5 Hz), 130.94 (d, J = 10.6 Hz), 131.7 (d, J = 94.1 Hz), 132.4 (d, J = 3.6 Hz), 132.5 (d, J = 2.8 Hz), 133.2 (d, J = 1.7 Hz), 134.0 (d, J = 94.7 Hz), 134.1, 135.0, 143.2 (d, J = 26.5 Hz), 149.1 (d, J = 21.5 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 38.9.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{OPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 469.0292, found : 469.0278.

1,3-Diphenyl-2-methylphosphindole-1-oxide (**313c**)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1-phenylprop-1-yne (58 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 7/3) afforded the benzophosphole oxide **313c** (101 mg, 64%) as a colourless solid.

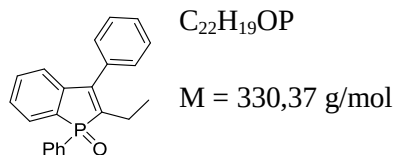
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 7.11 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.39-7.54 (m, 7H), 7.66 (dd, J = 7.0, J = 9.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6 Hz, J = 12.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 10.8 (d, J = 10.6 Hz), 123.3 (d, J = 10.9 Hz), 128.5 (d, J = 10.3 Hz), 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.5 (d, J = 78.1 Hz), 131.1 (d, J = 10.5 Hz), 131.4 (d, J = 58.9 Hz), 132.3 (d, J = 40.9 Hz), 132.4 (d, J = 2.7 Hz), 133.0 (d, J = 2.3 Hz), 133.7 (d, J = 16.3 Hz), 144.4 (d, J = 28.3 Hz), 150.1 (d, J = 21.8 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 40.4.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{21}H_{17}OPNa$ ($M+Na$)⁺ : 339.0915, found : 339.0908.

1,3-Diphenyl-2-ethylphosphindole-1-oxide (313l)



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1-phenylbut-1-yne (65 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313l** (150 mg, 91%) as a colourless solid.

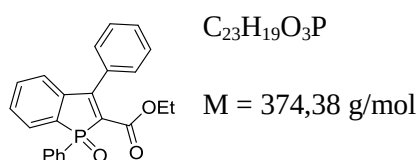
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, J = 7.9 Hz), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.39-2.52 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 2.8 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.37-7.53 (m, 7H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 7.2 Hz, J = 12.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 14.0 (d, J = 1.8 Hz), 20.1 (d, J = 9.9 Hz), 123.4 (d, J = 11.2 Hz), 128.6, 128.68, 128.76, 128.9, 128.97, 129.02, 129.4 (d, J = 55.3 Hz), 131.1, (d, J = 10.6 Hz), 131.2 (d, J = 79.6 Hz), 132.2 (d, J = 2.8 Hz), 132.9 (d, J = 1.8 Hz), 134.0, (d, J = 15.9 Hz), 138.0 (d, J = 93.2 Hz), 144.4 (d, J = 27.7 Hz), 150.2 (d, J = 22.1 Hz).

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 39.9.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{19}OPNa$ ($M+Na$)⁺ : 353.1071, found : 353.1082.

2-Ethoxycarbonyl-1,3-diphenylphosphindole-1-oxide (313p)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), ethyl-3-phenylpropionate (87 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by

flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/9) afforded the benzophosphole oxide **313p** (142 mg, 76%) as a yellowish solid.

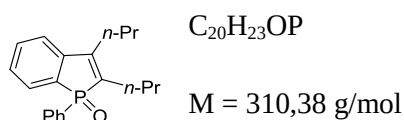
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 10H), 7.75-7.80 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 13.7, 60.9, 126.4 (d, J = 97.7 Hz), 126.5 (d, J = 10.3 Hz), 128.0, 128.4, 128.7 (d, J = 12.8 Hz), 129.4, 129.6 (d, J = 9.5 Hz), 131.1 (d, J = 10.9 Hz), 131.8 (d, J = 10.8 Hz), 132.5 (d, J = 3.0 Hz), 132.6 (d, J = 99.0 Hz), 133.2 (d, J = 1.9 Hz), 142.4 (d, J = 25.0 Hz), 162.6 (d, J = 12.2 Hz), 164.0 (d, J = 17.9 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 35.7.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 375.1145, found : 411.1149.

1-Phenyl-2,3-di-*n*-propylphosphindole-1-oxide (**313b**)¹⁰



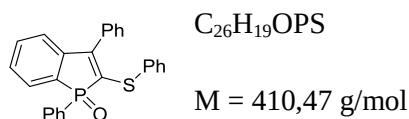
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), oct-4-yne (55 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **313b** (126 mg, 78%) as a colourless solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 7H), 7.62-7.68 (dd, J = 7.2 Hz, J = 12.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.4, 14.5, 21.9 (d, J = 1.6 Hz), 22.4 (d, J = 1.6 Hz), 28.4 (d, J = 10.8 Hz), 28.6 (d, J = 12.1 Hz), 121.4 (d, J = 11.3 Hz), 128.3 (d, J = 10.4 Hz), 128.4 (d, J = 11.9 Hz), 128.6 (d, J = 9.1 Hz), 128.7 (d, J = 11.9 Hz), 130.4 (d, J = 96.5 Hz), 131.0 (d, J = 10.5 Hz), 131.7 (d, J = 10.0 Hz), 132.0 (d, J = 2.6 Hz), 132.8 (d, J = 1.9 Hz), 134.7 (d, J = 95.4 Hz), 143.7 (d, J = 29.6 Hz), 150.4 (d, J = 20.0 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 39.8.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{OPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 333.1384, found : 333.1384.

1,3-Diphenyl-2-thiophenylphosphindole-1-oxide (313u)

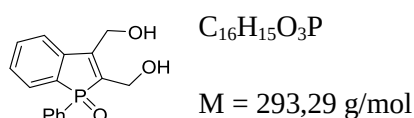
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 1-phenyl-2-thiophenylet-1-yne (105 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313u** (164 mg, 73%) as a colourless gum.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.14-7.22 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 5 H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ : 124.6 (d, J = 10.6 Hz), 127.1, 128.4, 128.8, 129.0 (d, J = 4.4 Hz), 129.1 (d, J = 3.4 Hz), 129.4, 129.5 (d, J = 11.8 Hz), 129.6, 130.4 (d, J = 81.7 Hz), 131.1 (d, J = 10.7 Hz), 131.3 (d, J = 105.5 Hz), 132.4 (d, J = 8.9 Hz), 132.5 (d, J = 3.0 Hz), 133.2 (d, J = 2.0 Hz) 142.3 (d, J = 14.6 Hz), 142.4 (d, J = 26.3 Hz).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz): δ = 36.2.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{26}H_{20}OPS$ ($M+H$) $^+$: 411.0973, found : 411.0970.

1-phenyl-2,3-dihydroxymethylphosphindole-1-oxide (313k)

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 2-butyne-1,4-diol (43 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **313k** (76 mg, 53%) as a yellowish gum.

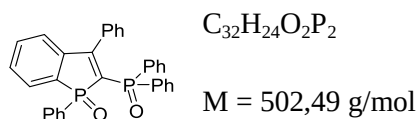
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.40 (dd, J = 9.2 Hz, J = 14.4 Hz, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.75 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.0 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 4 H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6 Hz, J = 13.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ : 56.1 (d, J = 12.0 Hz), 58.0 (d, J = 14.8 Hz), 123.0 (d, J = 11.4 Hz), 128.7 (d, J = 26.1 Hz), 128.9 (d, J = 9.8 Hz), 129.1 (d, J = 12.6 Hz), 129.2 (d, J = 10.2 Hz), 131.1 (d, J = 11.1 Hz), 132.7 (d, J = 2.5 Hz), 133.5, 142.1 (d, J = 9.1 Hz), 152.1 (d, J = 18.0 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 42.3.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 287.0837, found : 287.0833

2-(diphenylphosphoryl)-1,3-diphenylphosphindole 1-oxide (313aa)¹⁰



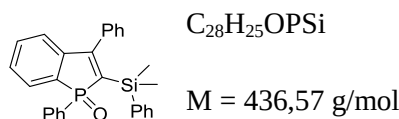
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenyl(phenylethynyl)phosphine oxide (151 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **313aa** (208 mg, 83%) as a pale yellow solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.82 (s, 1 H), 7.08-7.11 (m, 4 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.25-7.32 (m, 4 H), 7.36-7.48 (m, 9 H), 7.54-7.57 (m, 2 H), 7.85 (dd, J = 12.5 Hz, J = 7.7 Hz, 2 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ : 125.7 (d, J = 11.3 Hz), 127.8 (d, J = 12.5 Hz), 128.0, 128.0 (d, J = 103.0 Hz), 128.5 (dd, J = 12.7 Hz, J = 20.2 Hz), 129.0 (d, J = 9.9 Hz), 129.2, 129.9 (d, J = 13.6 Hz), 130.7 (d, J = 11.0 Hz), 131.3 (d, J = 10.6 Hz), 131.6 (d, J = 10.2 Hz), 131.7 (dd, J = 2.7 Hz, J = 40.2 Hz), 131.8 (d, J = 18.0 Hz), 132.1 (d, J = 10.3 Hz), 133.0, 133.4 (dd, J = 5.5 Hz, J = 14.3 Hz), 134.1 (d, J = 2.2 Hz), 134.5 (dd, J = 5.2 Hz, J = 104.1 Hz), 143.1 (dd, J = 14.3 Hz, J = 27.1 Hz), 169.0 (dd, J = 2.7 Hz, J = 12.3 Hz);

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 17.9 (d, J = 36.0 Hz); 40.8 (d, J = 36.0 Hz).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{P}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 503.1330, found : 503.1331.

2-Dimethyl(phenyl)silyl-1,3-diphenylphosphindole-1-oxide (313t)¹⁰

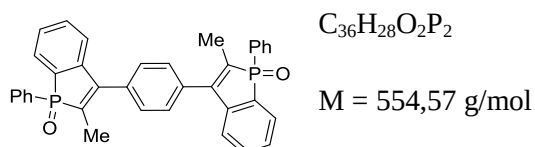
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), dimethyl(phenyl)(phenylethynyl)silane (151 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **313t** (208 mg, 83%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.09 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.10-7.14 (m, 4H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.28-7.43 (m, 7H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ : -2.10 (d, J = 1.4 Hz), -1.81 (d, J = 1.7 Hz), 123.8 (d, J = 12.4 Hz), 127.4, 128.2, 128.4, 128.5 (d, J = 9.4 Hz), 128.6 (d, J = 12.1 Hz), 128.8, 129.5 (d, J = 10.0 Hz), 130.6 (d, J = 96.7 Hz), 131.0 (d, J = 10.3 Hz), 131.7 (d, J = 2.7 Hz), 132.5 (d, J = 1.9 Hz), 133.8, 134.3 (d, J = 58.5 Hz), 135.2 (d, J = 99.8 Hz), 136.3 (d, J = 20.0 Hz), 137.8 (d, J = 2.2 Hz), 145.0 (d, J = 33.6 Hz), 166.0 (d, J = 10.1 Hz)

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 47.3

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{26}OPSi$ ($M+H$)⁺ : 437.1485, found : 437.1481

1,4-Bis(1-oxido-2-methyl-1-phenylbenzo[*b*]phosphole-3-yl)benzene (313y)¹⁰

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (100 mg, 1.20 mmol, 2.4 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (450 mg, 2.0 mmol, 4 eq.), diphenylphosphine oxide (404 mg, 2.0 mmol, 4 eq.), 1,4-di-(prop-yn-1-yl)benzene (0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, EtOAc :1) afforded the benzophosphole oxide **313y** (141 mg, 51%) as a pale yellow solid.

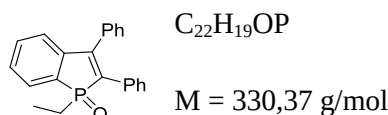
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.99 (dd, J = 2.2, 12.4 Hz, 6H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 3.8, 3.8, 7.4 Hz, 2H), 7.46-7.59 (m, 12H), 7.70 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 6.9, 12.4 Hz, 4H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ : 10.9 (d, J = 10.6 Hz), 123.1 (d, J = 11.0 Hz), 128.6 (d, J = 10.5 Hz), 129.0 (d, J = 12.1 Hz), 129.1 (d, J = 98.1 Hz), 129.2, 129.3 (d, J = 9.7 Hz), 131.0 (d, J = 10.3 Hz), 131.5 (d, J = 103.7 Hz), 132.4 (d, J = 2.2 Hz), 132.7 (d, J = 127.0 Hz), 133.0 (d, J = 1.4 Hz), 134.0 (d, J = 15.9 Hz), 144.0 (d, J = 27.7 Hz), 149.2 (d, J = 21.9 Hz)

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 40.3

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{OPSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 555.1637, found : 555.1633

1-Ethyl-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313al)



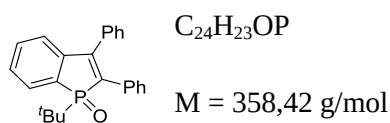
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), ethylphenylphosphine oxide (154 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 3/7) afforded the benzophosphole oxide **313al** (110 mg, 66%) as a colourless gum.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (dt, J = 19.6 Hz, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.10-2.18 (d, 1 H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 3H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.3-7.45 (m, 7H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.85 (t, J = 6.4 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 6.2 (d, J = 3.5 Hz), 21.6 (d, J = 67.8 Hz), 124.0 (d, J = 10.2 Hz), 128.0 (d, J = 11.7 Hz), 128.2 (d, J = 21.5 Hz), 128.4, 128.6, 128.7 (d, J = 12.8 Hz), 128.8 (d, J = 18.8 Hz), 129.0, 129.1 (d, J = 7.8 Hz), 129.4 (d, J = 4.1 Hz), 130.2 (d, J = 99.0 Hz), 130.3, 131.3 (d, J = 18.5 Hz), 132.6 (d, J = 90.0 Hz), 132.8 (d, J = 1.7 Hz), 133.3 (d, J = 9.8 Hz), 134.3 (d, J = 14.2 Hz), 143.6 (d, J = 25.3 Hz), 149.3 (d, J = 19.9 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 52.7.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{OPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 353.1071, found : 353.1079.

1-tert-Butyl-2,3-diphenyl-1H-phosphindole-1-oxide (313ab)¹⁰

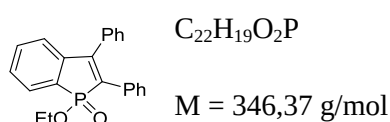
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), *tert*-butylphenylphosphine oxide (182 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/4) afforded the benzophosphole oxide **313ab** (128 mg, 72%) as a colourless solid.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 1.08 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 9H), 7.12-7.25 (m, 5H), 7.33-7.45(m, 7H), 7.79-7.83 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 24.3, 32.9 (d, $J = 67.8 \text{ Hz}$), 123.9 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 127.7, 128.3 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$), 128.4 (d, $J = 22.1 \text{ Hz}$), 128.8 (br), 129.1 (br), 129.2 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 129.6 (d, $J = 91.9 \text{ Hz}$), 129.7 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 132.2 (d, $J = 84.2 \text{ Hz}$), 132.5 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 134.2 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 134.6 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 144.1 (d, $J = 23.8 \text{ Hz}$), 150.2 (d, $J = 18.2 \text{ Hz}$).

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): $\delta = 59.3$.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{24}H_{24}OP$ (M+H)⁺ : 359.1559, found : 359.1565.

1-Ethoxy-2,3-diphenyl-1H-phosphindole-1-oxide (344a)¹⁰

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), ethoxyphenylphosphine oxide (170 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **344a** (78 mg, 45%) as a colourless gum.

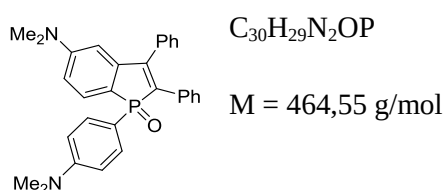
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 4.00-4.16 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.37-7.46 (m, 7H), 7.73-7.78 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 16.6 (d, J = 6.2 Hz), 62.3 (d, J = 5.9 Hz), 124.1 (d, J = 13.4 Hz), 127.4 (d, J = 133.1 Hz), 127.8 (d, J = 8.9 Hz), 128.1, 128.5, 128.8, 129.1 (d, J = 5.1 Hz), 129.2 (d, J = 10.2 Hz), 129.2, 130.5 (d, J = 26.4 Hz), 132.7 (d, J = 9.0 Hz), 133.1 (d, J = 1.9 Hz), 134.0 (d, J = 18.0 Hz), 142.1 (d, J = 34.2 Hz), 148.7 (d, J = 27.5 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ : 45.9.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 347.1195, found : 347.1204.

5-(*N,N*)dimethylamine-1-[*p*-(*N,N*)dimehtylaminephenyl]-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313ai)



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[4-(*N,N*)dimethylaminephenyl]-phosphine oxide (288 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzophosphole oxide **313ai** (112 mg, 48%) as a yellow solid.

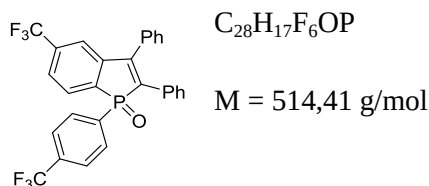
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.94-2.98 (m, 12H), 6.58-6.68 (m, 3H), 6.99-7.09 (m, 5H), 7.15-7.21, (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.59-7.67 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 40.1, 40.6, 111.9 (d, J = 12.9 Hz), 113.0 (d, J = 11.3 Hz), 114.1, 120.3, 124.0, 124.8 (d, J = 12.3 Hz), 126.9, 128.1, 128.2 (d, J = 16.0 Hz), 128.8, 129.1 (d, J = 5.8 Hz), 129.2, 131.3 (d, J = 26.4 Hz), 132.5 (d, J = 11.9 Hz), 134.2 (d, J = 43.9 Hz), 135.4 (d, J = 7.7 Hz), 135.5, 137.8, 150.2 (d, J = 23.7 Hz), 151.0 (d, J = 12.6 Hz), 152.7, 157.5.

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 41.1.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.2096, found : 465.2100.

5-Trifluoromethyl-1-(*p*-trifluoromethylphenyl)-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313ag)



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[4-trifluoromethylphenyl]-phosphine oxide (338 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 9/1) afforded the benzophosphole oxide **313ag** (178 mg, 69%) as a colourless solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.87-7.97 (m, 3H).

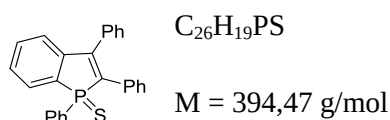
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 124.5 (d, J = 10.9 Hz), 126.1 (dq, J = 3.6 Hz, J = 12.7 Hz), 128.7, 128.8, 128.9, 129.1 (d, J = 5.9 Hz), 129.4, 130.7 (q, J = 1.8 Hz) 131.3 (d, J = 11.1 Hz), 131.5, 131.6, 131.7 (d, J = 2.7 Hz), 131.9 (d, J = 14.8 Hz), 132.0 (d, J = 5.5 Hz), 132.6 (d, J = 10.6 Hz), 133.0, 133.5 (d, J = 97.7 Hz), 134.5 (dd, J = 2.9 Hz, J = 22.6 Hz), 136.1 (d, J = 96.5 Hz), 147.0 (d, J = 27.3 Hz), 149.6 (d, J = 20.6 Hz).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz): δ : 36.4

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 362 MHz) δ : -62.7, -63.3.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{17}F_6OPNa$ ($M+Na$) $^+$: 537.0819, found : 537.0806

1,2,3-Triphenyl-1*H*-phosphindole-1-sulfide (345a)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine sulfide (218 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash

chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 9/1) afforded the benzophosphole sulfide **345a** (145 mg, 74%) as a colourless solid.

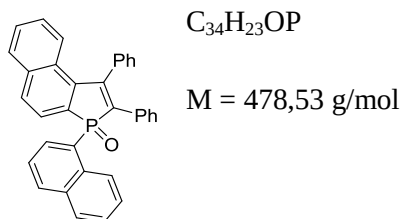
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 7.05-7.13 (m, 3H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 3.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H) 7.38-7.50 (m, 8H), 7.70 (dd, J = 7.1, 10.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.0, 14.1 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 124.5 (d, J = 9.8 Hz), 128.0 (d, J = 1.2 Hz), 128.2, 128.8 (d, J = 18.2 Hz), 128.8 (d, J = 10.9 Hz), 128.9 (d, J = 12.7 Hz), 129.4, 129.5 (d, J = 11.1 Hz), 129.6 (d, J = 5.5 Hz), 129.8, 131.0 (d, J = 11.6 Hz), 132.1 (d, J = 3.0 Hz), 132.4 (d, J = 1.8 Hz), 132.5 (d, J = 10.8 Hz), 134.3 (d, J = 14.3 Hz), 136.0 (d, J = 89.5 Hz), 143.8 (d, J = 23.4 Hz), 149.4 (d, J = 18.6 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ : 48.1.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{SPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 417.0843, found : 417.0848.

1-(Naphthalen-1-yl) -3,4-Diphenylnaphtho[2,3-b]-1H-phosphindole 1-Oxide (**313'ak**)



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[Naphtalen-2-yl]-phosphine oxide (302 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313'ak** (103 mg, 43%) as a yellow solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.96-7.04 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.36-7.52 (m, 8H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.2 Hz, J = 15.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

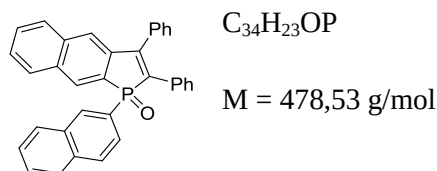
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 123.9 (d, J = 10.4 Hz), 125.1 (d, J = 13.6 Hz), 125.3 (d, J = 96.4 Hz), 125.5, 125.6, 126.5 (d, J = 21.9 Hz), 127.4 (d, J = 20.5 Hz), 127.7, 128.1, 128.8 (d, J = 20.0 Hz), 129.2, 129.2 (d, J = 29.5 Hz), 129.3 (d, J = 18.5 Hz), 129.6 (d, J = 12.2 Hz), 130.9 (d, J = 10.9 Hz), 131.6 (d, J = 103.9), 132.9 (d, J = 9.7 Hz), 133.4 (d, J = 10.1 Hz),

133.6 (d, $J = 21.1$ Hz), 133.7 (d, $J = 9.1$ Hz), 137.2 (d, $J = 77.2$ Hz), 137.6 (d, $J = 38.1$ Hz), 140.0 (d, $J = 26.2$ Hz), 151.8 (d, $J = 22.4$ Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ : 38.6.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{OPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 501.1384, found : 501.1406.

1-(Naphthalen-2-yl) -2,3-Diphenylnaphtho[2,3-b]-1H-phosphindole 1-Oxide (313aj)



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[naphthalen-2-yl]-phosphine oxide (302 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313aj** (131 mg, 55%) as a yellow solid.

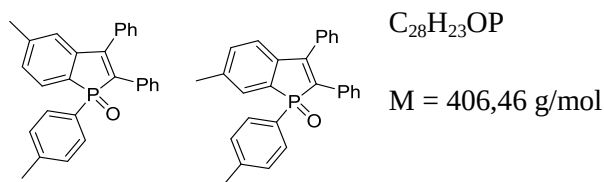
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.05-7.09 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 7H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 121.5 (d, $J = 12.2$ Hz), 125.0 (d, $J = 13.0$ Hz), 125.7 (d, $J = 5.0$ Hz), 126.9 (d, $J = 15.9$ Hz), 127.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 128.0 (d, $J = 4.3$ Hz), 128.1 (d, $J = 47.9$ Hz), 128.2, 128.4, 128.7 (d, $J = 17.8$ Hz), 128.8 (d, $J = 13.0$ Hz), 128.9 (d, $J = 5.5$ Hz), 129.0 (d, $J = 3.4$ Hz), 129.2 (d, $J = 5.6$ Hz), 129.3 (d, $J = 7.0$ Hz), 129.5, 132.0 (d, $J = 8.8$ Hz), 132.7 (d, $J = 10.1$ Hz), 133.2 (d, $J = 12.7$ Hz), 133.7 (d, $J = 8.3$ Hz), 133.9, 134.2 (d, $J = 8.7$ Hz), 134.6 (d, $J = 39.5$ Hz), 134.7, (d, $J = 15.6$ Hz), 135.1 (d, $J = 2.5$ Hz), 143.2 (d, $J = 26.0$ Hz), 150.0 (d, $J = 22.6$ Hz), 162.7.

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 39.5.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{OPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 501.1406, found : 501.1404.

5-Methyl-1-*p*-tolyl-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide + 6-Methyl-1-*p*-tolyl-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313ac + 313'ac)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(4-tolyl)phosphine oxide (230 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 3/7) yielded a mixture (1:1) of the benzophosphole oxides **313ac** and **313'ac** (138 mg, 68%) as a colourless solid.

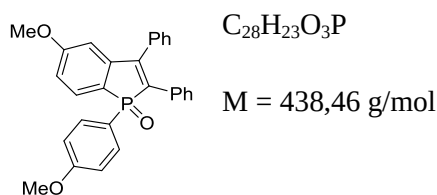
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (m, 12H), 7.01 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, 10H) 7.31-7.35 (m, 4H), 7.38-7.46 (m, 6H), 7.50-7.62 (m, 3H) 7.63-7.73 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 21.3, 21.7 (2C, overlapped), 21.9, 123.9 (d, J = 11.5 Hz), 124.9 (d, J = 11.1 Hz), 126.5 (d, J = 101.8 Hz), 126.6 (d, J = 101.8 Hz), 127.6, 127.7, 128.2, 128.6, 128.9, 128.9, 129.0, 129.0, 129.0, 129.1, 129.5, 129.6, 129.6, 129.7, 129.7, 129.8, 131.0 (d, J = 10.9 Hz x 2C), 132.3 (d, J = 86.6 Hz), 132.8 (d, J = 2.0 Hz), 133.0 (d, J = 1.9 Hz), 133.3, 133.3, 133.7, 134.2, 134.4 (d, J = 5.7 Hz), 134.5 (d, J = 5.4 Hz), 139.4 (d, J = 10.3 Hz), 141.1 (d, J = 26.9 Hz), 142.6 (d, J = 7.0 Hz), 142.7 (d, J = 6.4 Hz), 143.5, 144.1 (d, J = 27.2 Hz), 149.8 (d, J = 21.0 Hz), 150.0 (d, J = 20.7 Hz).

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ : 39.3, 39.6.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₈H₂₄OP (M+H)⁺ : 407.1565, found : 407.1574.

5-Methoxy-1-(*p*-methoxyphenyl)-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313ah)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[4-methoxyphenyl]-

phosphine oxide (262 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 7/3) afforded the benzophosphole oxide **313ah** (64 mg, 29%) as a pale yellow solid.

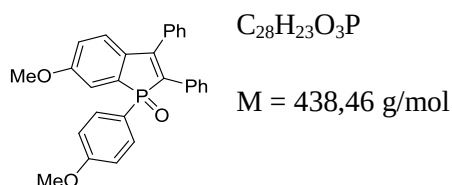
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.73 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 2H), 7.07-7.10 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.4, 55.7, 111.6 (d, J = 11.8 Hz), 112.9 (d, J = 11.8 Hz), 114.6 (d, J = 13.2 Hz), 121.1 (d, J = 106.8 Hz), 123.3 (d, J = 111.8 Hz), 127.9, 128.3, 128.7, 129.1, 129.1 (d, J = 5.6 Hz), 129.2, 130.6 (d, J = 11.2 Hz), 133.0, 133.1, 134.4 (d, J = 14.8 Hz), 136.3 (d, J = 94.5 Hz), 146.3 (d, J = 28.2 Hz), 149.0 (d, J = 21.2 Hz), 162.8 (d, J = 2.9 Hz), 163.8 (d, J = 1.9 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 38.1.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439.1463, found : 439.1469

6-Methoxy-1-(*p*-methoxyphenyl)-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (**313'ah**)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[4-methoxyphenyl]-phosphine oxide (262 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 7/3) afforded the benzophosphole oxide **313'ah** (59 mg, 27%) as a colourless solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.797 (s, 3H), 3.804 (s, 3H), 6.91 (dd, J = 2 Hz, J = 8.8 Hz, 3H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.25 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 3H), 7.70 (dd, J = 8.9, 11.9 Hz, 2H).

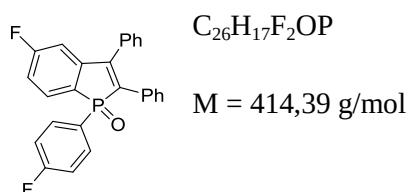
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.4, 55.8, 114.6 (d, J = 10.7 Hz), 114.7 (d, J = 13.3 Hz), 118.0, 120.6 (d, J = 105.1 Hz), 125.3 (d, J = 12.7 Hz), 127.6, 128.3, 128.7, 129.0 (d, J = 8.0

Hz), 129.1 (d, $J = 8.9$ Hz), 132.3 (d, $J = 97.4$ Hz), 133.0 (d, $J = 11.9$ Hz), 133.1 (d, $J = 10.1$ Hz), 134.5 (d, $J = 104.4$ Hz), 134.7 (d, $J = 15.3$ Hz), 136.1 (d, $J = 26.7$ Hz), 150.0 (d, $J = 21.3$ Hz), 160.8 (d, $J = 13.4$ Hz), 162.9 (d, $J = 2.9$ Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 39.0.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439.1463, found : 439.1467.

5-Fluoro-1-(*p*-fluorophenyl)-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313ad) ¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[4-fluorophenyl]-phosphine oxide (238 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 2/1) afforded the benzophosphole oxide **313ad** (108 mg, 52%) as a white solid.

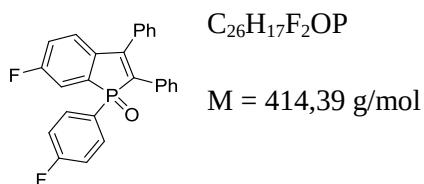
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 6.89-6.95 (m, 1H), 7.01-7.17 (m, 6H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.63-7.82 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 112.3 (dd, $J = 24.1$ Hz, $J = 11.9$ Hz), 115.9 (dd, $J = 22.3$ Hz, $J = 11.9$ Hz), 116.5 (dd, $J = 21.6$ Hz, $J = 13.6$ Hz), 125.3 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 104.2$ Hz), 127.2 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 108.9$ Hz), 128.4, 128.5, 129.0 (d, $J = 7.9$ Hz), 129.1 (d, $J = 16.1$ Hz), 129.3, 131.1 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 10.3$ Hz), 132.2 (d, $J = 9.3$ Hz), 133.5 (d, $J = 8.7$ Hz), 133.6 (d, $J = 7.9$ Hz), 136.2 (d, $J = 94.6$ Hz), 147.1 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 29.4$ Hz), 148.7 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 20.6$ Hz), 165.5 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 252.1$ Hz), 166.4 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 251.7$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 35.3 (s).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376.5 MHz) δ = -105.8, -104.5

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 415.1063, found : 415.1072.

6-Fluoro-1-(*p*-fluorophenyl)-2,3-diphenyl-1*H*-phosphindole-1-oxide (313'ad)¹⁰

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis[4-fluorophenyl]-phosphine oxide (238 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 2/1) afforded the benzophosphole oxide **313'ad** (43 mg, 21%) as a white solid.

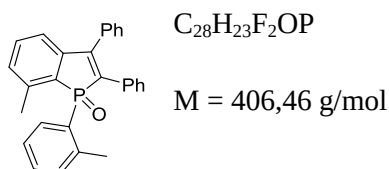
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.06-7.15 (m, 6H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.80-7.73 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 116.6 (dd, J = 13.5 Hz, J = 21.4 Hz), 116.8 (dd, J = 10.5 Hz, J = 23.3 Hz), 119.7 (d, J = 22.8 Hz), 125.0 (dd, J = 3.4 Hz, J = 102.5 Hz), 125.9 (dd, J = 7.7 Hz, J = 12.7 Hz), 128.2, 128.5, 129.0, 129.0, 129.1, 129.2, 132.4 (d, J = 9.9 Hz), 133.6 (dd, J = 8.9 Hz, J = 12.1 Hz), 133.9 (dd, J = 3.7 Hz, J = 96.9 Hz), 134.0 (d, J = 15.4 Hz), 134.6 (dd, J = 6.8 Hz, J = 104.7 Hz), 139.5 (dd, J = 3.0 Hz, J = 27.0 Hz), 149.6 (dd, J = 1.0 Hz, J = 20.2 Hz), 163.5 (dd, J = 15.2 Hz, J = 251.4 Hz), 165.6 (dd, J = 3.4 Hz, J = 252.4 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 37.0.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376.5 MHz) δ = -110.8, -106.6.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{26}H_{18}F_2OP$ ($M+H$)⁺ : 415.1063, found : 415.1072.

7-Methyl-2,3-diphenyl-1-(*o*-tolyl)-1*H*-phosphindole-1-oxide (313ae)¹⁰

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(2-tolyl)phosphine oxide (230 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg,

0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313ae** (49 mg, 24%) as a pale yellow solid.

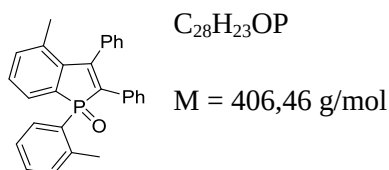
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.02 (dd, J = 2.9, 7.6 Hz, 1H), 7.03-7.16 (m, 7H), 7.27-7.43 (m, 8H), 8.35 (dd, J = 7.6, 13.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 19.4 (d, J = 4.8 Hz), 20.0 (d, J = 3.8 Hz), 122.0 (d, J = 10.5 Hz), 126.4 (d, J = 12.4 Hz), 128.2 (d, J = 84.5 Hz), 127.9 (d, J = 62.3 Hz), 128.3, 129.0 (d, J = 2.7 Hz), 129.0, 130.8 (d, J = 9.5 Hz), 131.5 (d, J = 11.1 Hz), 132.3 (d, J = 2.8 Hz), 133.0, 133.1 (d, J = 10.2 Hz), 133.7 (d, J = 104.3 Hz), 134.8 (d, J = 14.3 Hz), 135.0 (d, J = 8.5 Hz), 135.0 (d, J = 8.0 Hz), 140.6 (d, J = 8.0 Hz), 141.2 (d, J = 9.5 Hz), 144.6, 144.9, 150.3 (d, J = 20.6 Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 37.3.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407.1565, found : 407.1572.

4-Methyl-2,3-diphenyl-1-(*o*-tolyl)-1*H*-phosphindole-1-oxide (**313'ae**)¹⁰



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(2-tolyl)phosphine oxide (230 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated during 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 6/4) afforded the benzophosphole oxide **313'ae** (90 mg, 44%) as a colourless solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.00-7.04 (m, 3H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.18- 7.26 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 7.2, J = 9.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.6, J = 13.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 20.3 (d, J = 4.6 Hz), 21.5, 126.2 (d, J = 12.1 Hz), 127.0 (d, J = 9.8 Hz), 127.6, 127.7 (d, J = 90.2 Hz), 128.2 (d, J = 5.7 Hz), 128.7 (d, J = 3.6 Hz), 128.8 (d, J = 97.0 Hz), 128.9 (d, J = 5.2 Hz), 129.2 (d, J = 11.7 Hz), 131.5 (d, J = 11.2 Hz), 132.4 (d, J = 2.8 Hz), 132.6 (d, J = 81.4 Hz), 133.1, 134.4 (d, J = 9.5 Hz), 135.4 (d, J = 90.6 Hz), 135.8

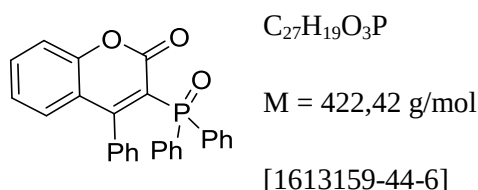
(d, $J = 9.4$ Hz), 137.4 (d, $J = 1.8$ Hz), 137.7 (d, $J = 15.0$ Hz), 140.9 (d, $J = 25.7$ Hz), 141.3 (d, $J = 10.5$ Hz), 152.5 (d, $J = 21.3$ Hz).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta = 37.2$;

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{OP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407.1565, found : 407.1555.

V. Others cyclizations organophotocatalyzed from Secondary Phosphine Oxide

3-(diphenylphosphoryl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (**391**)¹⁶



According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), phenyl-3-phenylpropiolate (111 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 3/7) afforded the coumarine derviative **391** (158 mg, 75%) as a pale yellow solid.

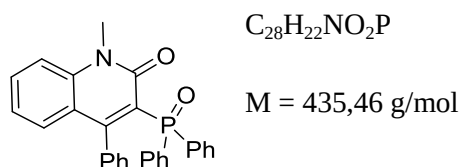
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.79$ -7.74 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 9H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 4H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 165.86$ (d, $J = 5.0$ Hz), 159.57 (d, $J = 13.3$ Hz), 154.28, 133.66, 133.56, 133.51, 133.44, 132.34, 131.57, 131.54, 131.51, 131.47, 130.99 (d, $J = 3.6$ Hz), 130.79 (d, $J = 9.4$ Hz), 130.22, 128.94, 128.79, 128.25, 128.19, 128.06, 127.77, 127.50, 124.34, 120.83 (d, $J = 9.6$ Hz), 118.82 (d, $J = 96$ Hz), 116.70

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta = 24.9$

¹⁶ Mi, X. ; Wang, C.; Huang, M.; Zhang, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3356

3-(diphenylphosphoryl)-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1H)-one (**392**)



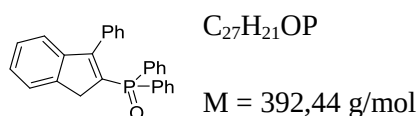
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), *N*-methyl-*N*,3-diphenylpropiolamide (118 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 3/7) afforded the quinolinone derivative **392** (158 mg, 75%) as a solid.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.79\text{--}7.74$ (m, 4H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.50–7.38 (m, 9H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24–7.11 (m, 4H), 3.02 (s, 3H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 162.52$ (d, $J = 5.0$ Hz), 159.57 (d, $J = 13.3$ Hz), 154.28, 133.66, 133.56, 133.51, 133.44, 132.34, 131.57, 131.54, 131.51, 131.47, 130.99 (d, $J = 3.6$ Hz), 130.79 (d, $J = 9.4$ Hz), 130.22, 128.94, 128.79, 128.25, 128.19, 128.06, 127.77, 127.50, 124.34, 120.83 (d, $J = 9.6$ Hz), 118.82 (d, $J = 96$ Hz), 116.70, 41.0.

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz): $\delta = 25.7$

Diphenyl(3-phenyl-1H-inden-2-yl)phosphine oxide (**390**)



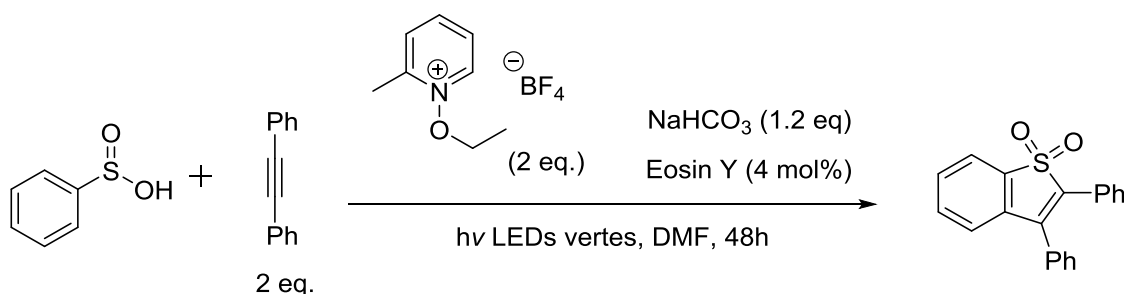
According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), prop-1-yne-1,3-diyl dibenzene (96 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the indene derivative **390** (29 mg, 15%) as a solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.79-7.74 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 10H), 7.24-7.11 (m, 4H), 4.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H)

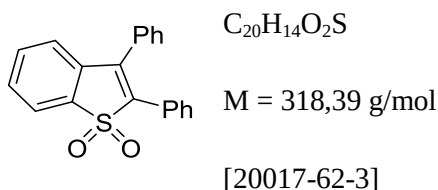
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 159.57 (d, J = 13.3 Hz), 154.28, 133.66, 133.56, 133.51, 133.44, 132.34, 131.57, 131.54, 131.51, 131.47, 130.99 (d, J = 3.6 Hz), 130.79 (d, J = 9.4 Hz), 130.22, 128.94, 128.79, 128.25, 128.19, 128.06, 127.77, 127.50, 124.34, 120.83 (d, J = 9.6 Hz), 118.82 (d, J = 96 Hz), 116.70, 47.4.

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ = 28.6

VI. Application of the Eosin Y photocatalyzed process for the synthesis of other hereocycles.



2,3-Diphenylbenzo[*b*]thiophene -S,S-dioxide (**402a**)¹⁷

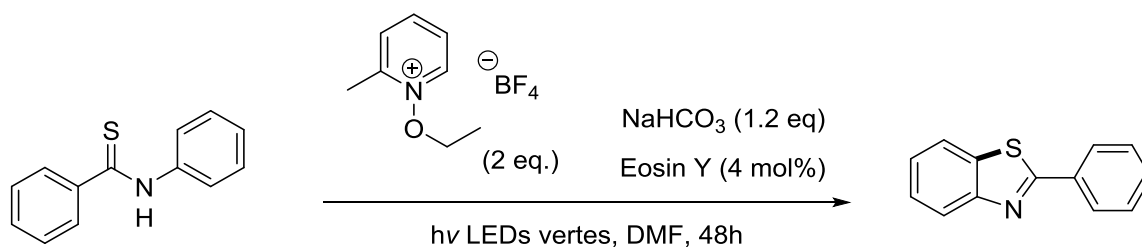


According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), phenylsulfonic acid (142 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylacetylene (89 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 1/1) afforded the benzo[*b*]thiophene dioxide derivatives **402a** (136 mg, 86%) as a solid.

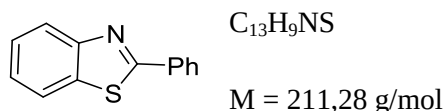
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.88–7.84 (m, 1H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.49–7.43 (m, 5H), 7.36–7.27 (m, 6H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 138.0, 137.4, 136.3, 133.4, 133.2, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 127.0, 124.1, 121.5

¹⁷ Guo, J. ; Hu, S. ; Luo, W. ; Hu, R. ; Qin, A.; Zhao, Z.; Tang, B. *Chem. Commun.* **2017**,**53**, 1463



2-phenylbenzothiazole (**404**)¹⁸



[883-93-2]

According to **GP6**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (225 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), *N*-phenylbenzothioamide (107 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and eosin Y (13 mg, 0.020 mmol, 0.04 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 48h. Purification by flash chromatography (silica gel, *n*-pentane/EtOAc : 9/1) afforded the benzothiazole derivatives **404** (37 mg, 35%) as a yellow solid.

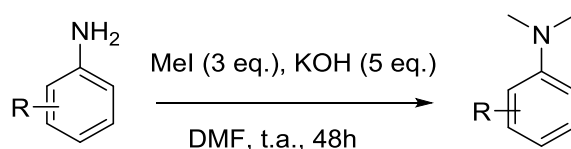
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46-7.49 (4H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.06-8.09 (3H, m)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 121.5, 123.1, 125.1, 126.2, 127.5, 128.9, 130.8, 133.5, 135.0, 154.0, 167.9

Compounds of chapter 4

I. Synthesis of alkyanilines

General procedure for the methylation of anilines (**GP7**):¹⁹



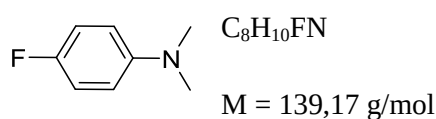
A mixture of aniline (3 mmol, 1.0 equiv.), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol, 6 equiv.) and anhydrous DMF (12 mL, 0.25 M) was stirred at room temperature for 60 minutes.

¹⁸ Zhang, G.; Liang, C.; Yi, H.; Meng, Q.; Bian, C.; Chen, H.; Jian, J.; Wu, L.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9273

¹⁹ Hernandez-Perez, A. ; Collins, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 563

Iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise at room temperature. After the addition was complete, the mixture was stirred at room temperature for additional 47 h. The mixture was then poured into water (50 mL) and diluted with ethyl acetate. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x50 mL) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography to afford the desired product.

4-Fluoro-*N,N*-dimethylaniline (537d)¹⁹

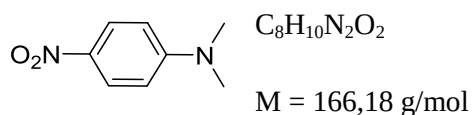


[403-46-3]

According to **GP7**, 4-fluoroaniline (333 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether) to afford the desired compound (325 mg, 78 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.97-6.91 (m, 2H), 6.71-6.66 (m, 2H), 2.90 (s, 6H)

4-Nitro-*N,N*-dimethylaniline (537e)¹⁹

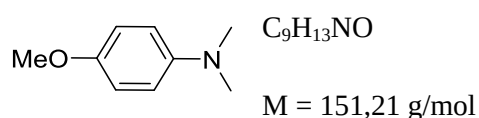


[100-23-2]

According to **GP7**, 4-nitroaniline (369 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 6/4) to afford the desired compound (358 mg, 72 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H)

4-Methoxy-*N,N*-dimethylaniline (537f)¹⁹

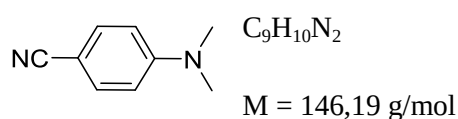


[701-56-4]

According to **GP7**, 4-methoxyaniline (414 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 8/2) to afford the desired compound (423 mg, 85 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91 (s, 6H)

4-Cyano-*N,N*-dimethylaniline (537g)¹⁹

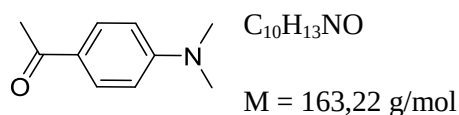


[1197-19-9]

According to **GP7**, 4-cyanoaniline (354 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 8/2) to afford the desired compound (355 mg, 81 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H)

4-Acetyl-*N,N*-dimethylaniline (537i)¹⁹

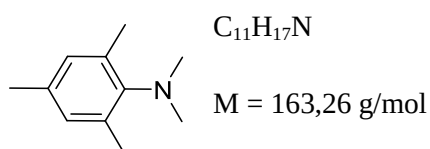


[2124-31-4]

According to **GP7**, 4-acetylaniline (405 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 7/3) to afford the desired compound (377 mg, 77 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.51 (s, 3H)

***N,N*,2,4,6-pentamethylaniline (537m)**¹⁹

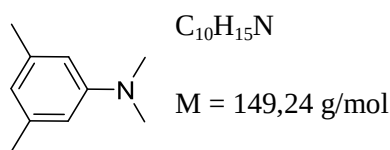


[13021-15-3]

According to **GP7**, 2,4,6-trimethylaniline (405 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 7/3) to afford the desired compound (406 mg, 83 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.73 (s, 2H), 2.72 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 2.17 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 6H), 2.11 (s, 3H).

***N,N*,3,5-tetramethylaniline (537n)¹⁹**

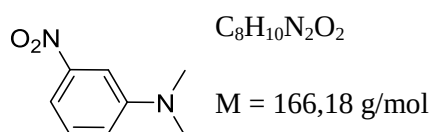


[4913-13-7]

According to **GP7**, 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 7/3) to afford the desired compound (389 mg, 87 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.28 (6H, s), 2.91 (6H, s), 6.38 (2H, s), 6.39 (1H, s)

3-Nitro-*N,N*-dimethylaniline (537o)¹⁹

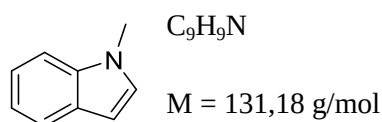


[619-31-8]

According to **GP7**, 3-nitroaniline (414 mg, 3 mmol), potassium hydroxide (1.04 g, 18 mmol) were mixed in DMF and then iodomethane (0.43 mL, 7.5 mmol) was added. We let the reaction stirred for 48 hours, and then, after the treatments previously described, we purified the crude mixture by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt 7/3) to afford the desired compound (333 mg, 67 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.53-7.48(m, 1H), 7.33(t, *J* =8.0Hz, 1H), 6.96(d, *J* =8.0Hz, 1H), 3.04(s, 6H)

N-Methylindole (552a)²⁰

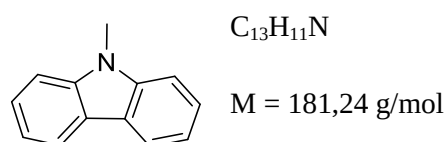


[603-76-9]

To a solution of indole (586 mg, 5 mmol) in THF (150 mL) at 0°C was added NaH (300 mg, 60 % dispersion in mineral oil, 7.5 mmol). The heterogeneous mixture was stirred at 0°C for 15 minutes and 1h at room temperature. The mixture was then cooled to 0°C, treated with iodomethane (0.417 mL, 6.7 mmol), and allow to warm to room temperature. After 30 minutes, the reaction mixture was cooled to 0°C, quenched with saturated NH_4Cl (20 mL), and extracted with ether (3 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography (eluent: petroleum ether/EtOAc 10:1) to provide indole (649 mg, 99 % yield) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.63$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.25-7.08 (m, 2 H), 7.05 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H)

N-Methylcarbazole (553a)²¹



[1484-12-4]

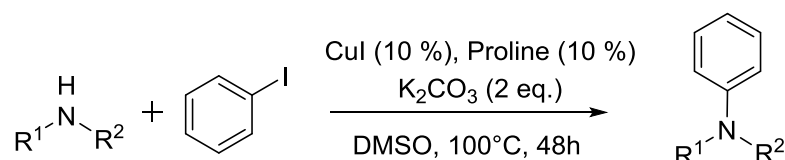
Sodium hydride (1.15 g, 30 mmol) was added portion-wise to a solution of carbazole (5 g, 30 mmol) in dimethylformamide (50 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 30 min, and iodomethane (1.43 mL, 30 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 10 h, and ice water was added cautiously until precipitation was complete. The precipitate was collected by filtration under a vacuum, washed with water, and dried in a vacuum oven. The product was obtained as a white solid (5.0 g, 92%).

²⁰ Kong, A. ; Han, X. ; Lu, X. *Org. Lett.* **2013**, 14, 347

²¹ Zheng, C. ; Ye, J. ; Lo, M. ; Fung, M. ; Ou, X. ; Zhang, X. ; Lee, C. *Chem. Mater.* **2012**, 24, 643

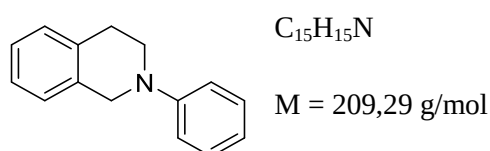
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H)

General procedure for the arylation of amines (**GP8**):²¹



A mixture of iodobenzene (2.0 g, 10 mmol), amine (10 mmol), CuI (190 mg, 1.0 mmol), L-proline (115 mg, 1.0 mmol), K_2CO_3 (2.8 g, 20.0 mmol), and dimethyl sulfoxide (DMSO, 20 mL) was heated at 110 °C for 36 h under argon. The mixture was cooled to room temperature, and the reaction was quenched with water. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 and dried over Na_2SO_4 . After the solvent was removed, the residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product.

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**515a**)²¹

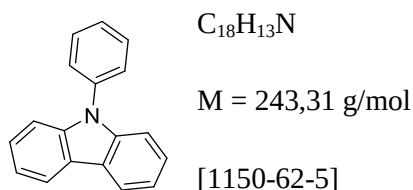


[3340-78-1]

According to **GP8**, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1.33g, 10 mmol) was heated with methylating agent. After previously described treatments, the crude mixture was purified by column chromatography using Petroleum Ether/AcOEt (4/1) as eluent to afford the desired product (1.94 g, 93%) as a white powder.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.34–7.24 (m, 2H), 7.22–7.12 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H)

N-phenylcarbazole (**555b**)²¹

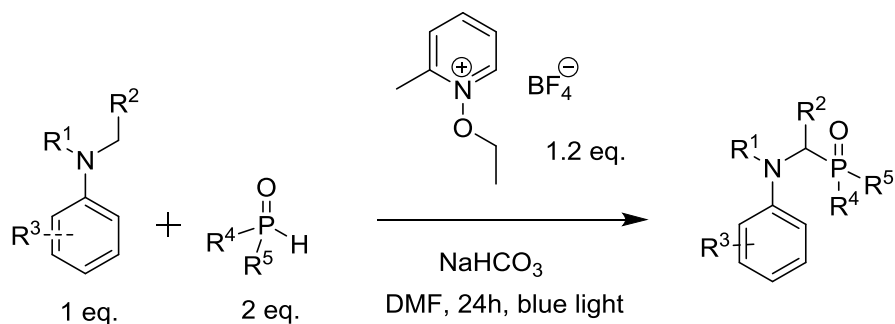


According to **GP8**, carbazole (1.67 g, 10 mmol) was heated with methylating agent. After previously described treatments, the crude mixture was purified by column chromatography using Petroleum Ether as eluent to afford the desired product as a white powder.

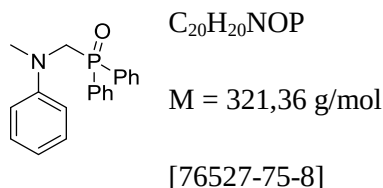
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.25$ (d, $J = 7.76 \text{ Hz}$, 2 H), 7.69 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 7.64–7.61 (m, 2 H), 7.55 (t, $J = 7.30$, 1 H), 7.44 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.0$, 2 H), 7.29 (t, $J = 7.32$, 2 H).

II. Photoinduced phosphorylation of alkyaniline

General procedure for the phosphorylation of alkyanilines (**GP9**) :



A dry and argon-flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirring bar and a septum is charged with sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), secondary phosphine oxide (1.0 mmol, 2.0 eq.) and aniline derivatives (0.50 mmol, 1 eq.). Dry DMF (4.0 mL) is then added and the reaction mixture is irradiated with a blue LED lamp (5W). After stirring 15 hours, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the title compound in the stated yield.

[(Methyl(phenyl)amino)methyl]diphenylphosphine oxide (538a)²²

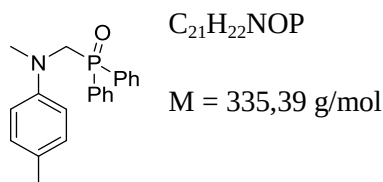
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylaniline (61 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc : 3/7) afforded the phosphorylated aniline 538a (136 mg, 85%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83-7.78 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 3H), 4.20 (d, J_{H-P} = 3.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.0 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz), 132.2 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz), 131.6 (d, J_{C-P} = 94.2 Hz), 131.4 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz), 129.1, 128.8 (d, J_{C-P} = 11.3 Hz), 118.0, 113.6, 55.4 (d, J_{C-P} = 82.3 Hz), 40.0

³¹P {¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 27.0

HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{20}H_{21}NOP$ ($M+H$)⁺ : 322.1361, found : 322.1358.

[(Methyl(para-tolyl)amino)methyl]diphenylphosphine oxide (538b)

According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylparatoluidine (68 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica

²² Broekhof, N.; Van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 305

gel, petroleum ether /EtOAc : 3/7) afforded the phosphorylated aniline **538b** (145 mg, 87%) as a white solid.

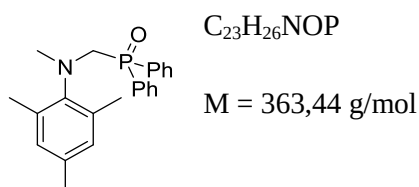
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83-7.78 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 4H), 6.94 (d, $J_{\text{H-}}$ = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 148.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 132.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.0 Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 96.2 Hz), 129.6, 128.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.3 Hz), 122.7, 114.2, 54.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 83.0 Hz), 40.4, 20.4.

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.3

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 336.1517, found : 336.1515.

[(Methyl(mesityl)amino)methyl]diphenylphosphine oxide (538m)



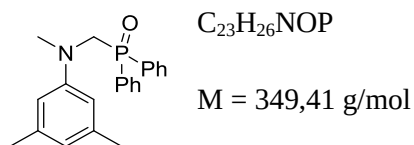
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (N,N,2,4,6)-pentamethylaniline (82 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 1/1) afforded the phosphorylated aniline **538m** (146 mg, 81%) as a solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75-7.71 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 6.73 (s, 2H), 3.99 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 6H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 147.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.2 Hz), 136.3, 134.9, 131.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 93.7 Hz), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 131.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.9 Hz), 129.7, 128.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.1 Hz), 57.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 88.3 Hz), 42.8, 20.7, 18.6.

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 29.1

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.1830, found : 364.1829.

[(Methyl(3,5-diméthylphenyl)amino)methyl]diphenylphosphine oxide (538n)

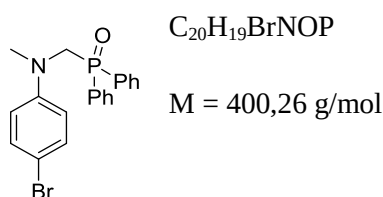
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (N,N,3,5)-tetramethylaniline (75 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 4/6) afforded the phosphorylated aniline **538n** (152 mg, 87%) as a solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84-7.79 (m, 4H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.16 (d, J_{H-P} = 4.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.2 (d, J_{C-P} = 3.3 Hz), 138.6, 132.1 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz), 131.9 (d, J_{C-P} = 93.9 Hz), 131.5 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz), 128.7 (d, J_{C-P} = 11.2 Hz), 120.1, 111.7, 55.7 (d, J_{C-P} = 82.6 Hz), 40.2, 21.7.

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.5

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{25}NOP$ ($M+H$)⁺ : 350.1674, found : 350.1673.

[(Methyl(4-bromophenyl)amino)methyl]diphenylphosphine oxide (538c)

According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 4-bromo-(N,N)-dimethylaniline (100 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 4/6) afforded the phosphorylated aniline **538c** (142 mg, 71%) as a solid.

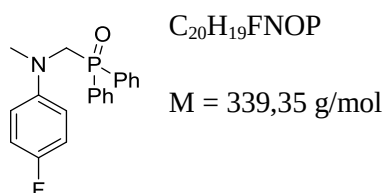
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.81-7.76 (m, 4H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.17 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 2H), 6.71-6.67 (d $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J_{\text{H-P}} = 2.8$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 148.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.2$ Hz), 132.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 131.7, 131.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 94.1$ Hz), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz), 115.1, 110.0, 55.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 81.0$ Hz), 40.2

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 26.5

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NOPBr}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400.0466, found : 400.0461.

[(Methyl(4-fluorophenyl)amino)methyl]diphenylphosphine oxide (538d)



According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 4-fluoro-(*N,N*)-dimethylaniline (70 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 3/7) afforded the phosphorylated aniline **538d** (115 mg, 68%) as a solid.

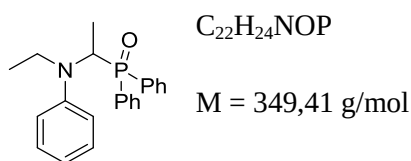
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82-7.77 (m, 4H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 4H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 2H), 4.13 (d, $J_{\text{H-P}} = 3.2$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 235.5$ Hz), 146.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.0$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 94.1$ Hz), 131.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz), 128.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz), 115.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.4$ Hz), 56.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 80.5$ Hz), 40.8

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 26.5

^{19}F $\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -127.2

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NOPF}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 340.1267, found : 340.1264.

[1-(ethyl(phenyl)amino)ethyl]diphenylphosphine oxide (538p)

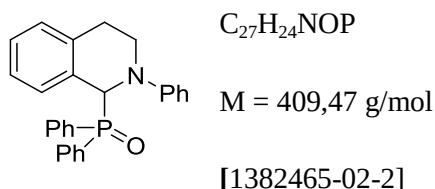
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (N,N)-diethylaniline (75 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 3/7) afforded the phosphorylated aniline **538p** (133 mg, 76%) as a solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.85\text{--}7.81$ (m, 2H), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H) 7.20–7.16 (m, 2H), 6.73–6.67 (m, 3H), 4.69–4.62 (m, 1H), 3.70–3.61 (m, 1H), 3.52–3.45 (m, 1H), 1.47 (dd, $J_{H-P} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{H-H} = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J_{H-H} = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 147.8$ (d, $J_{C-P} = 5.9 \text{ Hz}$), 132.8 (d, $J_{C-P} = 95.8 \text{ Hz}$), 131.8 (d, $J_{C-P} = 96.8 \text{ Hz}$), 131.7 (d, $J_{C-P} = 2.7 \text{ Hz}$), 131.6 (d, $J_{C-P} = 2.8 \text{ Hz}$), 131.1 (d, $J_{C-P} = 9.1 \text{ Hz}$), 130.7 (d, $J_{C-P} = 8.7 \text{ Hz}$), 129.2, 128.7 (d, $J_{C-P} = 11.0 \text{ Hz}$), 128.2 (d, $J_{C-P} = 11.3 \text{ Hz}$), 117.6, 114.5, 55.6 (d, $J_{C-P} = 78.4 \text{ Hz}$), 40.5, 13.6, 11.6.

^{31}P { 1H } NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 33.1$

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{24}NOPNa$ ($M+Na$) $^+$: 372.1493, found : 372.1492.

Diphenyl(2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)phosphine oxide (558a)²³

According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), diphenylphosphine oxide (202 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (105 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography

²³ Yoo, W. ; Kobayasi, S. *Green Chem.* **2014**,16, 2438

(silica gel, petroleum ether /EtOAc : 1/1) afforded the phosphorylated tetrahydroquinoline **558a** (186 mg, 91%) as a slightly orange solid.

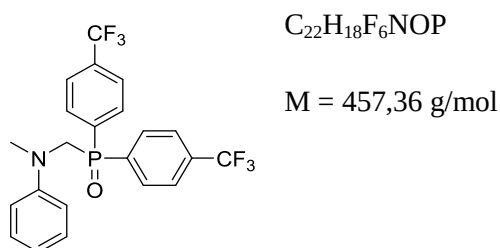
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83-7.78 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 3H), 6.67-6.65 (m, 1H), 5.57 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 1à.8 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 150.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.7 Hz), 137.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.2 Hz), 132.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.3 Hz), 132.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 97.7 Hz), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 131.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.6 Hz), 131.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 100.1 Hz), 130.0, 129.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.9 Hz), 129.2, 128.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.1 Hz), 128.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.3 Hz), 127.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.2 Hz), 127.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.8 Hz), 125.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.4 Hz), 119.7, 116.9, 62.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 79.2 Hz), 45.2, 26.7.

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 30.8

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NOPNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 432.1493, found : 432.1493.

[(Methyl(phenyl)amino)methyl]bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)phosphine oxide (**538c**)



According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)phosphine oxide (338 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylaniline (61 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 1/1) afforded the phosphorylated aniline **538c** (178 mg, 78%) as a solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.95-7.91 (m, 4H), 7.75-7.72 (m, 4H), 7.15-7.17 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 4.27 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 2.8 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H).

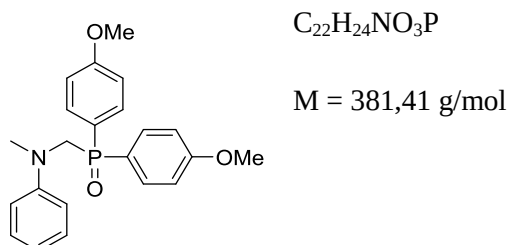
^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.0 Hz), 135.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 91.3 Hz), 134.2 (qd, $J_{\text{C-F}}$ = 32.9 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 2.6 Hz), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.4 Hz), 129.1, 128.3 (dq, $J_{\text{C-P}}$ = 11.3 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 123.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 271.3 Hz), 118.9, 114.0, 55.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 81.9 Hz), 40.5.

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 25.2

^{19}F { ^1H } NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -63.3

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NOPF}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 458.1108, found : 458.1104.

[(Methyl(phenyl)amino)methyl]bis(4-methoxyphenyl)phosphine oxide (538b)



According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(4-methoxyphenyl)phosphine oxide (262 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylaniline (61 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 2/8) afforded the phosphorylated aniline **538b** (137 mg, 72%) as a solid.

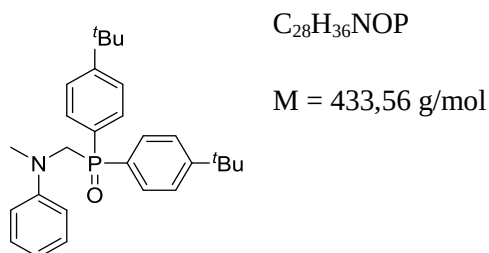
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73-7.68 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 4H), 6.72-6.68 (m, 3H), 4.12 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.91 (s, 3H).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.4 Hz), 133.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.3 Hz), , 129.0, 122.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 96.6 Hz), 117.8, 114.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.2 Hz), 113.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.2 Hz), 113.4, 55.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 88.6 Hz), 55.3, 39.9.

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.9

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 382.1572, found : 382.1576.

[(Methyl(phenyl)amino)methyl]bis(4-*tert*-butylphenyl)phosphine oxide (538d)



According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(4-*tert*-

butylphenyl)phosphine oxide (314 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylaniline (61 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 1/1) afforded the phosphorylated aniline **538d** (180 mg, 83%) as a solid.

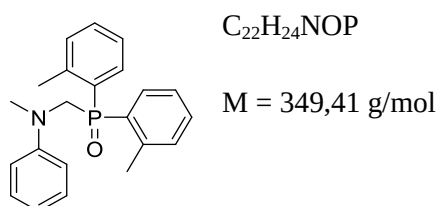
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.74-7.71 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 3H), 4.16 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.31 (s, 18H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.5 Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 131.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9.5 Hz), 128.9, 128.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 96.8 Hz), 125.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.5 Hz), 117.8, 113.5, 55.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 81.6 Hz), 40.0, 35.1, 31.2.

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.2

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 434.2613, found : 434.2608.

[(Methyl(phenyl)amino)methyl]bis(2-methylphenyl)phosphine oxide (**538e**)



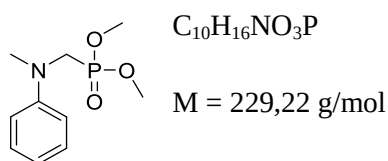
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), bis(4-methylphenyl)phosphine oxide (230 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylaniline (61 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 1/1) afforded the phosphorylated aniline **538e** (129 mg, 74%) as a solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62-7.57 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.71-6.67 (m, 3H), 4.36 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 2.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 150.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.4 Hz), 142.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.6 Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.4 Hz), 132.0 131.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 10.9 Hz), 131.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 91.7 Hz), 128.9, 125.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 11.6 Hz), 117.8, 113.5, 54.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 83.1 Hz), 40.0, 21.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.8 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 28.5

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 350.1674, found : 350.1672.

Dimethyl[(Methyl(phenyl)amino)methyl]phosphonate (540a) ²⁴

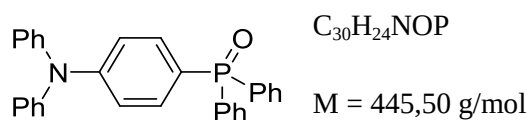
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), dimethylphosphonate (110 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), (*N,N*)-dimethylaniline (61 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, petroleum ether /EtOAc : 1/1) afforded the phosphorylated aniline **540a** (88 mg, 77%) as a gum.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{--}7.28$ (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 6.82–6.78 (m, 1H), 3.84 (d, $J_{\text{H-P}} = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.75 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.06 (s, 3H).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.3$ (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2 \text{ Hz}$), 129.3, 117.8, 113.1, 52.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9 \text{ Hz}$), 50.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 60.7 \text{ Hz}$), 39.3.

^{31}P { ^1H } NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.1$

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 230.0946, found : 230.0945.

III. Photoinduced phosphorylation of arylamines**(4-(diphenylamino)phenyl)diphenylphosphine oxide (569a)** ²⁵

[887651-41-4]

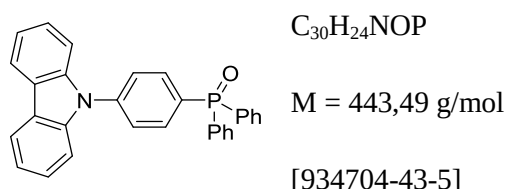
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), dimethylphosphonate (110 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), triphenylamine (123 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, EtOAc) afforded the phosphorylated amine **569a** (174 mg, 78%) as a yellow solid.

²⁴ Han, W. ; Mayer, P. ; Ofial, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1667

²⁵ Xu, H. ; Yin, K. ; Huang, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 10281

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.28 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 3.84 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 4.8 Hz, 2H), 3.75 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 10.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

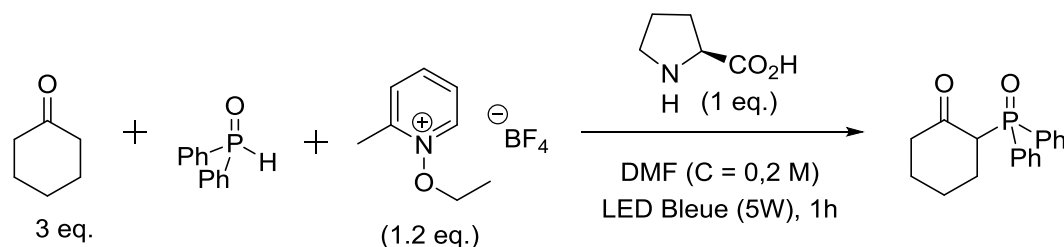
(4-(carbazol-9-yl)phenyl)diphenylphosphine oxide (569b)²⁵



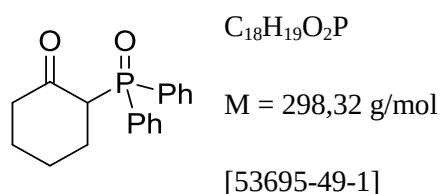
According to **GP9**, sodium hydrogenocarbonate (50 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), dimethylphosphonate (110 mg, 1.0 mmol, 2 eq.), *N*-phenylcarbazole (122 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF and irradiated for 15h. Purification by flash chromatography (silica gel, EtOAc) afforded the phosphorylated amine **569b** (164 mg, 74%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.28 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 3.84 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 4.8 Hz, 2H), 3.75 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 10.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

IV. Photoinduced phosphorylation of organoactivated ketons



2-(Diphenylphosphoryl)-cyclohexan-1-one (587a)²⁶



A dry and argon-flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirring bar and a septum is charged with *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.),

²⁶ Mikolajczyk, M.; Kielbasiński, P.; Wieczorek, M.; Błaszczak, J.; Kolbe, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1198

diphenylphosphine oxide (101 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.), cyclohexanone (147 mg, 1.5 mmol, 3.0 eq.) and L-proline (58 mg, 0.50 mmol, 1 eq.). Dry DMF (4.0 mL) is then added and the reaction mixture is irradiated with a blue LED lamp (5W). After stirring 1 hour, the crude mixture was purified by flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 2/8) to afford the phosphorylated cyclohexanone (116 mg, 78 %) as a solid.

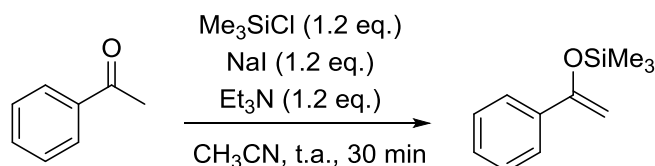
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86-7.79 (m, 4H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 4H), 3.58-3.41 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 6H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 208, 132.1 (d, J = 96.5 Hz), 131.9 (d, J = 2.7 Hz), 129.4 (d, J = 8.7 Hz), 129.0 (d, J = 11.8 Hz), 52.7 (d, J = 57.7 Hz), 43.6, 28.7 (d, J = 3.3 Hz), 27.6, 23.3 (d, J = 3.2 Hz)

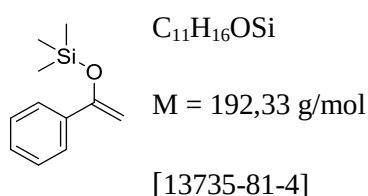
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 29.9

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 298.1087, found : 298.1084.

V. Synthesis of silyl enol ether



Trimethyl((1-phenylvinyl)oxy)silane (504b)²⁷



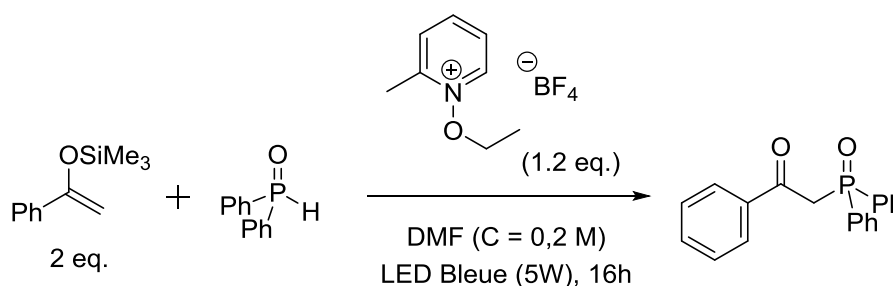
Sodium iodide (9.3 g, 62 mmol) in MeCN (62 ml) was added dropwise (15 min), at room temperature, to a solution of the acetophenone (6.0g, 50 mmol), triethylamine (6.26 g, 62 mmol) and trimethylchlorosilane (6.72 g, 62 mmol) successively introduced in the reaction

²⁷ Cazeau, P. ; Duboudin, F. ; Moulines, F. ; Babot, O. ; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2075

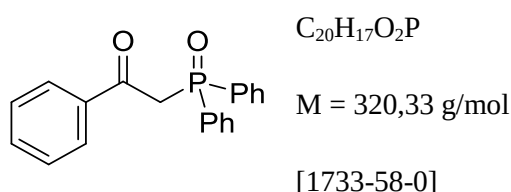
flask. An exothermic reaction generally occurred with concomitant formation of an abundant white precipitate, while the acetonitrile solution became brownish. The stirring was maintained 10 minutes to complete the reaction. Cold Petroleum ether (50 ml) and then ice-water (50 ml) were successively added. After decantation, the aqueous layer was extracted with Petroleum ether (2 x 50 ml) and the gathered organic layers were washed with saturated NH_4Cl (2 x 50 ml), dried over sodium sulfate and evaporated in *vacuo*.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72-7.65 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 4.86 (d, J = 1.5 Hz), 4.30 (d, J = 1.5 Hz)

VI. Photoinduced phosphorylation of acetophenone derivatives



2-(Diphenylphosphoryl)-1-phenylethan-1-one (588)²⁸



A dry and argon-flushed *Schlenk*-flask, equipped with a magnetic stirring bar and a septum is charged with *N*-ethoxy-2-methylpyridinium tetrafluoroborate (135 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.), diphenylphosphine oxide (101 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.) and trimethyl((1-phenylvinyl)oxy)silane (192 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq.) Dry DMF (4.0 mL) is then added and the reaction mixture is irradiated with a blue LED lamp (5W). After stirring 1 hour, the crude mixture was purified by flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 2/8) to afford the phosphorylated acetophenone (132 mg, 83 %) as a solid.

²⁸ Ke, J. ; Tang, Y. ; Yi, H.; Li, Y.; Cheng, Y.; Liu, C., Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6604

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.02-7.94 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.56-7.36 (m, 9H), 4.15 (d, J = 15.2 Hz, 2H)

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.0 (d, J = 5.7 Hz), 137.1, 133.8, 132.4 (d, J = 2.7 Hz), 132.1 (d, J = 103.7 Hz), 131.3 (d, J = 9.9 Hz), 129.4, 128.9, 128.8, 128.7, 43.5 (d, J = 58.2 Hz)

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 27.2

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 320.1034, found : 320.1038.

Cette these décrit le développement de trois methods de formation de liaison C-P par fonctionnalisation de liaison C-H avec l'utilisation d'aucun métal de transition.

Tout d'abord, une méthode de phosphorylation régiosélective a été développée *via* un procédé séquentiel, constitué d'une activation de la pyridine par l'acide de Lewis BF_3 suivie d'une oxydation par la chloranile qui réaromatise le cycle pyridinique. La caractérisation de l'intermédiaire de Meisenheimer par des études RMN à basse température nous a permis de confirmer le mécanisme de la réaction. Ensuite, nous avons développé une voie d'accès directe aux oxydes de benzo[*b*]phosphole à partir d'oxyde de phosphine secondaire et d'alcyne via l'utilisation d'un oxydant organique et d'un organophotocatalyseur. Mis à part la grande étendue de cette méthodologie que nous avons appliquée à de nombreux substrats, nous avons effectué de nombreuses études physico-chimiques (RPE, RMN, diffraction des rayons X,...), qui nous a permis de proposer un courant. Ces études nous ont notamment permis de caractériser un complexe à transfert de charge existant entre l'état fondamental de l'organophotocatalyseur et l'oxydant organique qui est à l'origine de l'efficacité de ce procédé. Enfin, nous avons développé une méthode de phosphorylation régiosélective et photoinduite d'aniline, ne nécessitant l'ajout d'aucun photocatalyseur. La réaction fonctionne grâce à la photoexcitation d'un complexe à transfert de charge l'aniline et l'oxydant organique. Des études mécanistiques ont permis de caractériser ce complexe ainsi qu'un intermédiaire de type iminium.

This thesis describes the successful development of three modes of activation for the formation of Carbon–Phosphorus bonds under mild conditions and without the use of transition metals.

First, a regioselective phosphorylation of pyridines has been developed *via* a sequential process consisting of the activation of the pyridine with a Lewis acid (BF_3) followed by oxidative aromatization mediated by chloranil. The characterization of the Meisenheimer complex enabled to confirm the proposed reaction mechanism. Next, we developed a straightforward approach for the synthesis of benzo[*b*]phospholes from the reaction of secondary phosphine oxides and alkynes in the presence of an organic oxidant and eosin Y as a catalyst. Apart from the broad scope of this reaction, extensive mechanistic investigations, including EPR, NMR, steady state photolysis permitted the elucidation of the mechanism of this photoreaction. It has been suggested that the oxidant and the photocatalyst come together to form a ground state charge transfer complex that is the driving force of the photocatalyzed process. Finally, we developed a metal-free photoinduced approach for the phosphorylation of anilines and related structures. The reaction proceeded through the formation of an electron donor acceptor complexes between anilines derivatives (electron donors) and *N*-ethoxypyridinium (electron acceptor). Scope and limitations of this process are discussed along with detailed mechanistic studies.