



**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE
FRANCHE-COMTE**

PREPAREE A L'U.F.R. SCIENCES ET TECHNIQUES

Ecole doctorale n°553

CARNOT PASTEUR

Doctorat de Chimie Physique

Par

Mr ROUSSELLE Benjamin

**SYNTHESE D'ARYLPHOSPHINES *ORTHO*-FONCTIONNALISEES ET LEURS
APPLICATIONS**

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 21 Octobre 2020

Composition du Jury :

Pr ROMIEU Anthony

Dr SCHULZ Emmanuelle

Dr MANOURY Eric

Dr REMOND Emmanuelle

Dr BAYARDON Jérôme

Dr MALACEA KABBARA Raluca

Dr BOUYER Florence

Université de Bourgogne

Université de Paris-Sud

Université de Toulouse

Université de Montpellier

Université de Bourgogne

Université de Bourgogne

Université de Bourgogne

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Directeur de thèse

Co-directeur de thèse

Membre invité

Titre : Synthèse d'arylphosphines *ortho*-fonctionnalisées et leurs applications

Mots clés :

- Phosphines *ortho*-fonctionnalisées
- Phosphines-phosphoniums
- Complexes d'or (I)
- Phosphines-triazoles P-chirogéniques
- Chimie de coordination
- Catalyse asymétrique

Résumé : Ce travail de thèse porte sur la synthèse d'arylphosphines *ortho*-fonctionnalisées par des groupements phosphonium et 1,2,3-triazole.

La synthèse de phosphines-phosphoniums, utilisant comme étape clé un réarrangement de Phospha-Fries et une réaction d'Appel, est décrite. Huit nouvelles phosphines-phosphoniums, possédant des groupements alkyle, aryle et ferrocényle sur la partie phosphonium ont été préparées avec des rendements globaux atteignant 48%. Les phosphines-phosphoniums ont été utilisées pour la préparation de complexes d'or (I) qui ont été caractérisés par des méthodes spectroscopiques et par diffraction des rayons X. Les complexes d'or (I) ainsi que les phosphines-phosphoniums ont été étudiés en biologie et ces composés se sont révélés être cytotoxiques *in-vitro* envers différentes lignées cellulaires cancéreuses avec des IC₅₀ de l'ordre du sub-micromolaire.

La synthèse stéréosélective de phosphines-triazoles P-chirogéniques a été mise au point en utilisant la "méthode éphédrine" et la "chimie click".

Différentes méthodes de synthèse, utilisant des synthons électrophiles P-chirogéniques tels que des phosphinites de méthyle borane (ou non), des chlorophosphines borane ainsi que des groupements protecteurs de type borane ou soufre sur le centre phosphoré sont décrites. L'utilisation de thiophosphines-alcynes P-chirogéniques comme intermédiaire clé a permis l'obtention de nouvelles phosphines-triazoles P-chirogéniques avec des puretés énantiomériques atteignant 99%. Des complexes de palladium et d'iridium ont été préparés avec les phosphines-triazoles P-chirogéniques et leur étude en chimie de coordination a montré que celles-ci se comportent comme des ligands bidentates P-N. Les phosphines-triazoles ont été appliquées dans les réactions d'alkylation allylique et d'hydrogénation asymétrique catalysées par des complexes de palladium et d'iridium et ont permis d'obtenir des énantiosélectivités maximales de 84%. Enfin, les phosphines-alcynes P-chirogéniques ont également été testées en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique en présence de complexes de palladium pour donner des excès énantiomériques atteignant 67%.

Title : Synthesis of *ortho*-functionalized arylphosphines and their applications

Keywords :

- *Ortho*-functionalized phosphines
- Phosphines-phosphoniums
- Gold (I) complexes
- P-chirogenic phosphines-triazoles
- Coordination chemistry
- Asymmetric catalysis

Abstract : This thesis reports with the synthesis of *ortho*-functionalized phosphines bearing phosphonium and 1,2,3-triazole moieties.

The synthesis of phosphines-phosphoniums, using as key-step Phospha-Fries rearrangement and Appel reaction is described. Eight new phosphines-phosphoniums, bearing aryl, alkyl or ferrocenyl fragments on the phosphonium part, have been prepared with overall yields reaching 48%. These phosphines-phosphoniums have been used in the preparation of gold (I) complexes which have been characterized using spectroscopic methods and X ray diffraction. Both gold (I) complexes and phosphines-phosphoniums have been studied in biology and these compounds turned out to be cytotoxic *in-vitro* toward different cancerous cell lines with sub-micromolar IC₅₀.

The stereoselective synthesis of P-chirogenic phosphines-triazoles has been carried out using « ephedrine's method » and « click chemistry ».

Several methodologies, using P-chirogenic electrophilic synthons as methyl phosphinites borane (or not), chlorophosphines borane as well as borane and sulfur protecting group on phosphorus center have been described. The use of P-chirogenic thiophosphines-alkynes as key-compounds has allowed to obtain new P-chirogenic phosphines-triazoles with enantiomeric purity up to 99%. Palladium and iridium complexes have been prepared with P-chirogenic phosphines-triazoles and their coordination study have shown a P-N bidentate chelation mode. The phosphines-triazoles have been applied in asymmetric allylic alkylation and hydrogenation catalyzed by palladium and iridium complexes and allowed to obtain enantioselectivities up to 84%. Finally, P-chirogenic phosphines-alkynes have been also applied in asymmetric catalysis in allylic alkylation reaction in presence of palladium complexes to give enantiomeric excesses up to 67%.

Remerciements

L'aventure de la chimie est l'expression de ma curiosité nourrie à la persévérance. Cependant il est impossible de se limiter au mérite d'un seul dans cette histoire, car bien que la curiosité soit une constante, la persévérance arrive à manquer. Si bien qu'au cours de ces pages, vous trouverez à chaque paragraphe, chaque phrase, chaque mot et chaque lettre l'aide précieuse qui m'a été offerte par mes proches.

Ma chère famille, vous m'avez d'abord permis sans condition, la possibilité de cette belle aventure, avec comme seule consigne me donner une vie heureuse, épanouissante et libre. Une vie où le gain d'argent indispensable se ferait par une activité qui s'éloignerait le plus possible de la notion de travail. Une activité qui assouvit d'autres besoins que celui de l'argent. Merci.

*« Le domaine de la liberté s'arrête là ou commence le travail déterminé par la nécessité. »
Karl Marx*

Dès le commencement de mon doctorat, Léo m'a accompagné. Tu m'as donné la force d'avancer, de combattre et de faire preuve de caractère dans de beaux sentiments. C'est aussi à ce moment que j'ai découvert le plaisir de la colocation. Agathe, Paul et Léo, vous m'avez permis de m'attribuer Dijon et de la rendre un peu plus Franc-comtoise. Les colocations se succèdent, Galaad et Baptiste, mes chers futurs mariés, vous avez ensuite partagé nos vies. Finalement, Cédric, Flo, Méluch, Ines vous m'avez chacun fait grandir, dans un esprit musicoœnoloécolofraternel. Avec vous, la pudeur s'est vite envolée et une deuxième famille s'est construite. Merci.

D'autres m'ont permis de garder le recul nécessaire à apprécier la chance que j'ai eue de me trouver là, à chaque moment. C'est le cas de mes amis proches, dont la liste est longue, avec qui une distance s'est imposée avec l'évolution de nos vies respectives. Liés par l'âme, ils resteront les fidèles camarades de toutes les aventures, quel que soit le nombre de kilomètres qui nous sépareront. Merci. Une oreille, une épaule et un compagnon de rêverie, Virginie, tes lettres sont en partie responsables du sourire que j'affiche en direction de l'inconnu. Merci.

J'adresse mes plus sincères remerciements au Dr. Emmanuelle Schulz eu au Dr. Eric Manoury pour avoir accepté de juger ce travail et pour le temps qu'ils ont consacré aux rapports. Je tiens également à remercier le Dr. Emmanuelle Rémond ainsi que le Pr. Anthony Romieu pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Enfin je tiens à remercier sincèrement le Dr. Florence Bouyer d'avoir été présente dans mon jury de thèse mais aussi pour notre collaboration et l'ensemble des tests biologiques effectués, l'interprétation des résultats et la relecture de ce manuscrit.

Mes chers collègues de bureau, on peut dire, sans trembler, qu'il y a un avant et un après votre arrivée. Car dans ce bureau, règne la joie et le bonheur. Même dans mes jours les plus amers, je ne me suis jamais senti seul avec vous. Amélie, tu es le soleil qui épanouit une équipe de travail, chaque laboratoire rêverait d'avoir quelqu'un comme toi ; et toi Wawa j'aimerais te dire que si le monde était parfait, il existerait une terrasse de café où on pourrait stopper le temps pour se dire tout ce qu'on a à se dire.

Mes chers collègues du bureau concurrentiel, vous le savez sûrement déjà, votre bureau n'est pas à la hauteur du nôtre, mais je dois dire que garer mon vélo côté RMN a été une riche idée. Car ça m'a permis chaque matin, de vous raconter le rêve de la nuit passée sinon quelques aventures qui arborent ma vie. Passer devant votre porte a été une inspiration constante à la joie, tirant un peu plus mon sourire. Merci.

Mes chers encadrants, bravo ! Vous m'avez conduit au bout. Ce n'était pas une mince affaire, car je sais comme je suis. Je sais aussi que si ça a marché, c'est que vous avez bien voulu me voir franchir cette ligne d'arrivée. Jérôme, tu as fait preuve d'abnégation et as développé beaucoup de patience pour moi, Raluca grâce à ta sensibilité tu as instauré une proximité intime. Vous êtes complémentaires et avez pu me faire avancer tout du long. Vous étiez ceux qu'il me fallait pour cette aventure. Merci.

Mes chers collègues du deuxième étage, je pense qu'on peut être fier de notre étage, car au-delà de la recherche scientifique, il existe une atmosphère saine, motivante et épanouissante nécessaire au bien-être qu'on ne retrouve malheureusement pas à chaque étage. Tout ça, c'est grâce à chacun d'entre vous, j'espère que ça continuera et que je retrouverai ça dans mon prochain travail. Marie-Jo, d'antan tu m'as intégré et tu n'es plus là, au grand désarroi de tes collègues de bureau. Cédric entre deux blagues ne manque pas de m'en faire part. Adrien aussi, quand il ne m'enseigne pas comment lutter contre l'injustice. Enfin Virginie, Ewen, Michel et Pierre ont largement contribué à la sympathie ambiante dans cet étage. Pour tout ça, merci à vous tous.

Merci aussi à vous, Sylvain Jugé, même si vous n'avez plus de lien hiérarchique avec moi, je vous reconnais tout de même en chef de labo. J'ai pu vous parler de chimie avec la passion que vous m'aviez déjà transmise lors de vos enseignements, mais surtout toutes ces choses qui ne touchent pas la chimie et qui rendent les relations bien plus humaines.

Mes travaux de recherche ainsi que ceux d'une bonne partie de la communauté scientifique n'auraient pas été possibles, dans un monde où la recherche est régie par l'argent, sans l'abnégation d'Alexandra Elbakyan qui a mis sa vie à la contribution du savoir libre.

Ma chère Manon, je te dois le coup de pouce final, merci d'être là maintenant et pour longtemps encore.

Abréviations

AAC	azide-alkyne cycloaddition
ACN	acétonitrile
ADN	acide désoxyribonucléique
AIBN	azobisisobutyronitrile
α -Np	α -naphtyle
ARN	acide ribonucléique
ATP	adénosine triphosphate
BArF	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
β -Np	β -naphtyle
BSA	bis(trimethylsilyl)acétamide
Bu	butyle
CV	cristal violet
CCM	chromatographie sur couche mince
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DCM	dichlorométhane
DFT	density functional theory
DMAC	N,N-diméthylacétamide
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppm	bis(diphénylphosphino)méthane
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
EA	ethyl acetate
e.e.	excès énantiomérique
Fc	ferrocényle
FDA	food drug administration
HPLC	high pressure liquid chromatography
IC ₅₀	concentration inhibitrice médiane

LDA	diisopropylamidure de lithium
Me	méthyle
Men	menthyle
Mes	mésityle
mV	millivolt
MWh	mégawatt-heure
NHC	carbène N-hétérocyclique
Nu	nucléophile
<i>o</i> -An	<i>ortho</i> -anisyle
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -tolyle
PBS	tampon phosphate salin
PE	petroleum ether
<i>p</i> -F	<i>para</i> -fluorophényle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolyle
rdt	rendement
RMN	résonnance magnétique nucléaire
ROS	espèce réactive de l'oxygène
RPMI	Roswell Park Memorial Institute medium
RT	room temperature
t.a.	température ambiante
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyle
TEP	tomographie à émission de positrons
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
tht	tétrahydrothiophène
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane

Table des matières

1	Introduction générale : le phosphore	1
1.1	Etudes bibliographiques	3
1.1.1	Intérêts des organophosphorés	3
1.1.2	Applications des phosphines	4
1.1.3	Applications des phosphines P-chirogéniques	8
1.1.4	Applications des phosphines <i>ortho</i> -fonctionnalisées	11
1.1.4.1	Phosphines <i>o</i> -fonctionnalisées avec un groupement oxygéné	13
1.1.4.2	Phosphines <i>o</i> -fonctionnalisées par un groupement soufré	17
1.1.4.3	Phosphines <i>o</i> -fonctionnalisées par un groupement azoté	19
1.1.4.4	Phosphines <i>o</i> -fonctionnalisées avec un groupement phosphoré	24
1.1.4.5	Autres fonctionnalisations	26
1.1.5	Applications des phosphines <i>ortho</i> -fonctionnalisées P-chirogéniques	27
1.2	Objectifs	34
2	Complexes d'or de phosphines-phosponiums à visée thérapeutique	39
2.1	Rappels bibliographiques sur les phosphines-phosponiums	39
2.1.1	Phosphines-phosponiums, chimie de coordination et applications en catalyse	39
2.1.2	Phosphines-phosponiums pour des polymères polyélectrolytes	43
2.1.3	La fonction phosphonium pour des applications en biologie.....	44
2.2	Rappels bibliographiques sur des complexes métalliques à visée thérapeutique anticancéreuse	46
2.2.1	Généralités sur le cancer	46
2.2.2	Complexes métalliques à visée thérapeutique.....	49
2.2.3	Complexes d'or à visée anticancéreuse.....	50
2.3	Objectifs	52
2.4	Préparation des phosphines-phosponiums II-56a-i	52
2.4.1	Rétrosynthèse	53
2.4.2	Synthèse de la (2-bromométhylphényl)diphénylphosphine borane II-58	53
2.4.2.1	Synthèse du phosphinite borane II-60	54
2.4.2.2	Synthèse de la [(2-hydroxyméthyl)phényl]diphénylphosphine II-59	54
2.4.2.3	Synthèse de la [(2-bromométhyl)phényl]diphénylphosphine borane II-58	56
2.4.3	Quaternisation de différentes phosphines tertiaires avec la phosphine.....	57
	borane II-58	57
2.4.3.1	Synthèse de la phosphine-phosponium possédant un groupement coumarine II-56g	60

2.4.3.2	Synthèse de la phosphine-phosponium possédant un groupement trifluoroborate II-56i	62
2.4.3.3	Etude de la stabilité de la liaison bore-fluor à l'hydrolyse pour la phosphine-phosponium II-56i	65
2.5	Complexes d'or des phosphines-phosponiums II-56a-i : synthèse et étude de l'activité cytotoxique.....	67
2.5.1	Synthèse du précurseur d'or Au(tht)Br II-86a	67
2.5.2	Synthèse des complexes d'or (I) phosphine-phosponium II-57a-j	68
2.5.3	Etude de l'activité cytotoxique par des tests antiprolifératifs <i>in-vitro</i>	74
2.5.3.1	Rappels bibliographiques sur les méthodes d'évaluation de la mort cellulaire induite par des composés cytotoxiques	74
2.5.3.2	Objectifs	75
2.5.3.3	Méthodologie	75
2.5.3.4	Résultats	76
2.5.3.5	Interprétations	81
2.6	Conclusions	84
2.7	Experimental part	85
2.7.1	Analytical procedures.....	85
2.7.2	Materials.....	85
2.7.3	Synthesis of precursors II-58-II-60, II-73, II-76, II-79 and II-81	86
2.7.4	Synthesis of phosphines-phosponiums II-56a-i	89
2.7.5	Synthesis of gold precursors II-86a-b	99
2.7.6	Synthesis of phosphine-phosponium gold complexes II-57a-j :	99
2.7.7	Biological experimental procedures.....	120
3	Phosphines-triazoles P-chirogéniques pour la catalyse asymétrique	123
3.1	Rappels bibliographiques sur les phosphines-triazoles	123
3.1.1	Les triazoles.....	123
3.1.1.1	Synthèse des 1,2,3-triazoles	123
3.1.1.2	Application des 1,2,3-triazoles	127
3.1.2	Les phosphines-triazoles	129
3.1.3	Les phosphines-triazoles P-chirogéniques	133
3.2	Objectifs	135
3.3	Rappels bibliographiques sur les grandes méthodes de synthèse des phosphines P-Chirogéniques.....	136
3.3.1	Méthode par dédoublement.....	136
3.3.2	Méthode par synthèse asymétrique	140
3.3.2.1	Méthode utilisant des synthons nucléophiles	140

3.3.2.2	Méthodes utilisant des synthons électrophiles	141
3.4	Préparation des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64	142
3.4.1	Stratégies de synthèse.....	143
3.4.2	Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64 selon la voie A	143
3.4.3	Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64 selon la voie B	145
3.4.3.1	Synthèse de la phosphine-triazole achirale III-140	145
3.4.3.2	Préparation du complexe de palladium (II) avec la phosphine-triazole achirale III-140	149
3.4.3.3	Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64 en utilisant le borane comme groupement protecteur	151
3.4.3.3.1	Synthèse des aminophosphines borane P-chirogéniques III-119a-e	152
3.4.3.3.2	Synthèse des chlorophosphines borane P-chirogéniques III-121a-e	152
3.4.3.3.3	Synthèse des phosphines-alcynes borane P-chirogéniques III-143a-e et 144a-e	153
3.4.3.3.4	Synthèse des phosphines-triazoles borane P-chirogéniques III-145a-e	154
3.4.3.4	Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64a-d en utilisant le soufre comme groupement protecteur	155
3.4.3.4.1	Synthèse des phosphinites de méthyle borane III-132a-d et des phosphinites de méthyle P-chirogéniques III-152a-d	156
3.4.3.4.2	Synthèse des thiophosphines-alcynes P-chirogéniques III-149a-d et III-150a-d	157
3.4.3.4.3	Synthèse des thiophosphines-triazoles III-151a-d et des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64a-d	160
3.5	Chimie de coordination et applications en catalyse des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64a-e	163
3.5.1	Chimie de coordination des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64a-e .	163
3.5.1.1	Préparation du complexe de palladium avec la phosphine-triazole P-chirogénique III-64a	163
3.5.1.2	Préparation des complexes d'iridium avec la phosphine-triazole P-chirogénique III-64a	166
3.5.2	Application en catalyse asymétrique des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64a-e	168
3.5.2.1	Phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64a et III-64e dans la réaction de substitution allylique asymétrique catalysée par un complexe de palladium	168
3.5.2.1.1	Rappels bibliographiques sur la réaction de substitution allylique asymétrique	168
3.5.2.1.2	Résultats	169
3.5.2.2	Phosphines-triazoles III-64a-d dans la réaction d'hydrogénation asymétrique des cétones catalysée par un complexe d'iridium	170
3.5.2.2.1	Rappels bibliographiques sur la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines avec des phosphines hybrides P-N chirales.....	170

3.5.2.2.2	Résultats	173
3.6	Application des phosphines-alcynes P-chirogéniques III-203a-d et III-146a-d en catalyse asymétrique	174
3.6.1	Rappels bibliographiques sur les phosphines-alcynes.....	175
3.6.2	Décomplexation des phosphines-alcynes borane P-chirogéniques III-143a-d et III-144a-d	177
3.6.3	Résultats obtenus avec les phosphines-alcynes P-chirogéniques dans la réaction de substitution allylique asymétrique	179
3.7	Conclusions	181
3.8	Experimental part	182
3.8.1	Organolithium preparations.....	182
3.8.1.1	Ferrocenyl lithium preparation	182
3.8.1.2	<i>o</i> -Anisilyl lithium preparation	182
3.8.1.3	<i>o</i> -Tolyl and naphthyl lithium preparation	182
3.8.2	Synthesis of phosphine-triazole III-140 and palladium complexe III-142	182
3.8.3	Synthesis of aminophosphines borane III-119a-e	193
3.8.4	Synthesis of phosphines borane III-143a-e	195
3.8.5	Synthesis of phosphines borane III-144a-e and phosphine-triazole III-64e ...	198
3.8.6	Synthesis of methyl phosphinites borane III-132a-d	201
3.8.7	Synthesis of methyl phosphinites III-152a-d	203
3.8.8	Synthesis of thiophosphines III-149a-d	204
3.8.9	Synthesis of thiophosphines III-150a-d	207
3.8.10	Synthesis of thiophosphines-triazoles III-151a-d	210
3.8.11	Synthesis of phosphines-triazoles III-64a-d	213
3.8.12	Synthesis of phosphines-alcynes III-203a-d	220
3.8.13	Synthesis of phosphines-alcynes III-146a-d	222
3.8.14	Synthesis of complexes III-153a and III-155a	224
3.8.15	Procedure for asymmetric catalysis.....	235
4	Conclusions générales	239
5	Références	243

**INTRODUCTION
GENERALE**

**ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE**

1 Introduction générale : le phosphore

L'hydrogène est le premier élément du tableau périodique, ce qui fait aussi de lui le plus simple et le plus léger. C'est sa consommation par les étoiles qui permet, par la fusion nucléaire, la nucléosynthèse d'éléments plus lourds. Une fois l'hydrogène entièrement transformé en hélium, la température du cœur de l'étoile permet la fusion de l'hélium en carbone. Et c'est une fois que la température atteint le milliard de degrés que d'autres éléments apparaissent, dont le phosphore par la fusion d'atomes d'oxygène.¹

Le phosphore, qui appartient à la famille des pnictogènes, est un élément découvert par l'alchimiste Hennig Brandt en 1669 lors de la distillation d'urine,² résidu dont l'aura lui inspira l'appellation qu'il lui donna. En effet, son nom signifie « porteur de lumière » en grec φώσφορος (phosphoros), « lucifer » en latin, attrait découlant plus de sa chimioluminescence que du diabolique, bien que certains faits pourraient tendre à prouver le contraire. A titre d'exemple, les organophosphorés **I-1-I-4**, développés à des fins militaires pour lesquels Paracelse même ne trouverait pas de dose prolifique, sont présentés dans la figure I-1.³

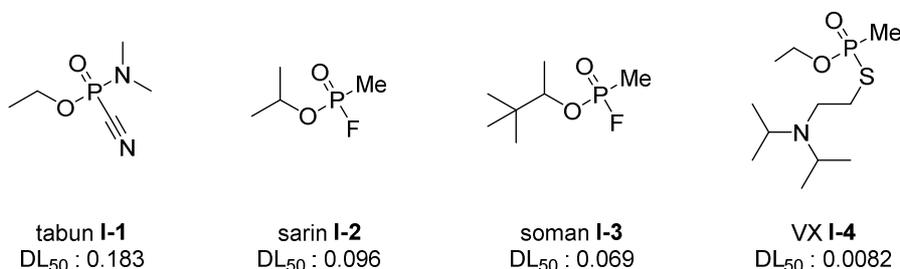


Figure I-1 : Structures d'agents nerveux avec leur dose létale exprimée en mg.kg⁻¹ (intra musculaire, chez le rat)

Hormis certaines mésaventures rétrogrades, l'alchimie entre les chercheurs et le phosphore a permis de dévoiler une chimie riche et complexe.⁴ De plus, cet élément reste indispensable à la vie car il est essentiel dans les mécanismes de la vie⁵ et présent dans les molécules d'ADN, d'ARN, d'ATP ou encore dans les membranes cellulaires.

Le phosphore est un élément abondant sur terre, principalement sous forme d'apatite,⁶ minéral du phosphate de calcium Ca₅X(PO₄)₃ avec X= F, Cl ou OH, dont la plus grande réserve se situe au Maroc, qui constitue avec les nitrates la principale source d'énergie des végétaux.

1.1 Etudes bibliographiques

1.1.1 Intérêts des organophosphorés

Les organophosphorés sont des molécules organiques comportant au moins un atome de phosphore au sein de leur structure. Ils peuvent être nommés en fonction des substituants portés par l'atome de phosphore et leur degré d'oxydation qui peut varier de -3 à +5. Leurs nomenclatures ainsi que leurs géométries les plus fréquentes sont présentées dans la figure I-2 ci-dessous.

Nomenclature

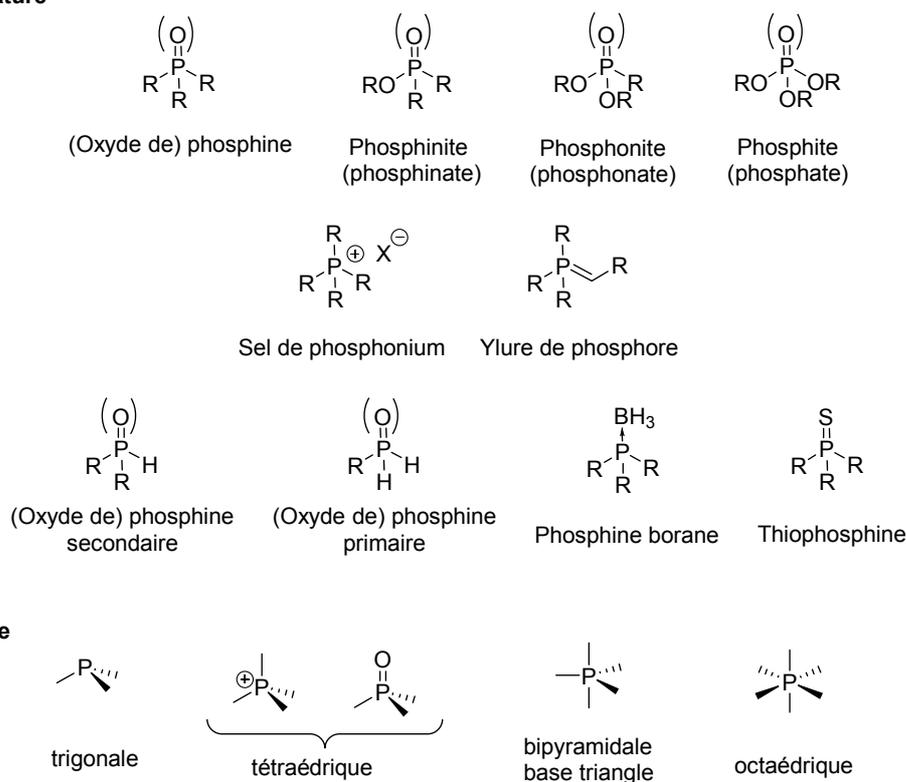


Figure I-2: Nomenclatures et géométries des organophosphorés les plus courants

En dépit de la stabilité de la liaison phosphore-carbone, très peu d'organophosphorés comportant une liaison P-C sont présents dans la nature. En effet les composés phosphorés sont présents majoritairement sous forme de phosphates, ce qui témoigne du caractère oxophile de cet élément. Les phosphonates et leurs dérivés sont tout de même des composés bien représentés. A titre d'exemple, l'acide β -aminoéthyl phosphonique **I-5** est le premier phosphonate naturel à avoir été isolé en 1959, à partir de protozoaires présents dans le rumen (Figure I-3).⁷

En revanche, les phosphinates et leurs dérivés sont plutôt rares à l'état naturel. Il faut néanmoins citer la phosphinotricine **I-6**,⁸ qui est un acide phosphinique mono-peptidique produite par le *Streptomyces hygrosopicus* (Figure I-3).

Les exemples de phosphine sont encore plus rares. Toutefois, c'est dans les excréments du blaireau européen qu'a été trouvé le phospholane **I-7**, seule phosphine naturelle contenant au moins une liaison P-C répertoriée à ce jour (Figure I-3).⁹

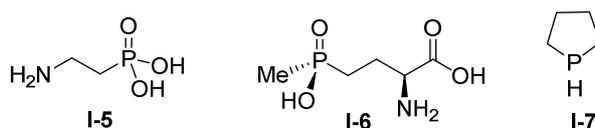


Figure I-3

Les organophosphorés proviennent donc majoritairement des laboratoires de synthèse dans le but de répondre aux besoins de leurs nombreux domaines d'applications. Quelques exemples d'organophosphorés ainsi que leurs applications sont présentés dans la figure I-4.¹⁰⁻²⁴

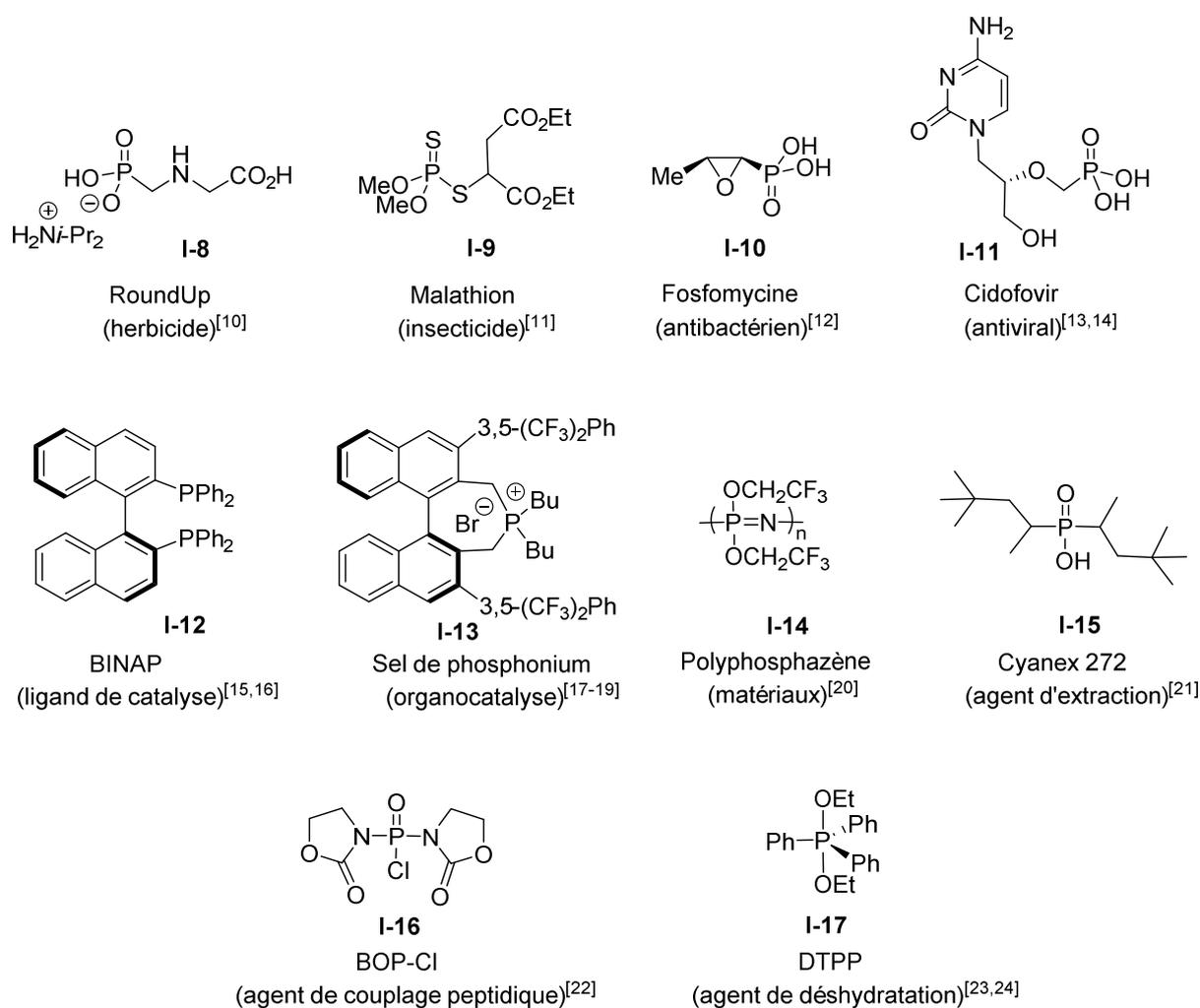


Figure I-4

1.1.2 Applications des phosphines

Les phosphines sont une famille de composés appartenant aux organophosphorés dont l'atome de phosphore ne contient que des liaisons « phosphore-carbone » et/ou « phosphore-hydrogène ». ²⁵ Ces composés sont très intéressants notamment pour leurs nombreuses

applications dans différents domaines. Compte tenu du grand nombre de phosphines décrites dans la littérature, seuls quelques exemples d'applications d'arylphosphines, qui possèdent au moins un groupement aryle lié à l'atome de phosphore, seront présentés dans cette partie.

Les arylphosphines ont été étudiées principalement en chimie de coordination (**I-18**),²⁶⁻²⁸ comme ligand pour la catalyse en présence de métaux de transition (**I-19**),²⁹⁻³¹ en organocatalyse (**I-20**)^{32,33}, en tant que réactif chimique (**I-21**)^{34,35}, en biologie (**I-22**)^{36,37} ou encore dans les matériaux (**I-23**)^{38,39} (Figure I-5).

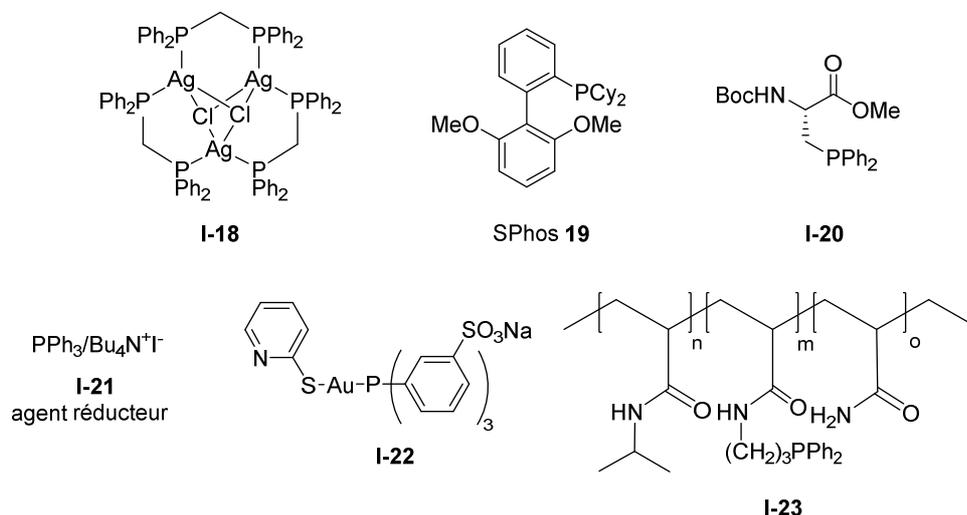


Figure I-5

A titre d'exemple, dans le domaine de la chimie de coordination, des complexes de palladium **I-24** d'aryldiphosphines à pont alkyle telles que dppm, dppe et dppp ont été étudiés et ceux-ci ont montré que l'angle de morsure P-Pd-P était directement lié au mode de coordination de ces diphosphines (Figure I-6).²⁷

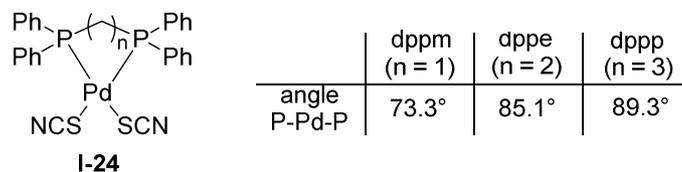


Figure I-6

Ces propriétés, *i.e.* angles de morsure différents, ont été mises à profit en catalyse organométallique par différentes équipes. En 2018, Han *et al.* ont utilisé des diphosphines telles que la dppe et la dppp dans la réaction d'hydrophosphorylation de l'oct-1-yne **I-25** catalysée par des complexes de palladium (Schéma I-1).⁴⁰ Les auteurs ont montré que la dppp, possédant un angle de morsure plus grand que la dppe, permettait d'obtenir les produits **I-27** et **I-28** quantitativement avec une très bonne sélectivité de 98/2. En revanche aucune réaction n'a été observée avec la dppe (Schéma I-1).

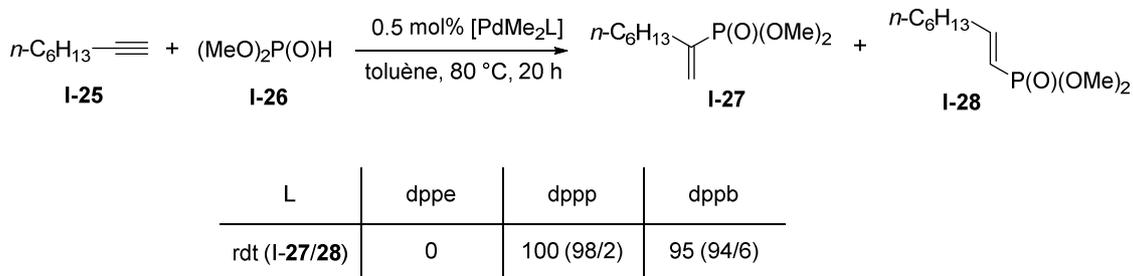


Schéma I-1

L'équipe de Farnetti a décrit l'utilisation de diphosphines (dppm, dppe, dppp) dans la réaction de cyclotrimérisation du phénylacétylène **I-29** catalysée par des complexes d'iridium (Schéma I-2).⁴¹ Dans ce cas, un petit angle de morsure P-Ir-P, comme dans le cas de la dppm, a été nécessaire pour obtenir la meilleure activité dans cette réaction (Rdt = 100%, sélectivité (**I-30/I-31**) = 99/1).

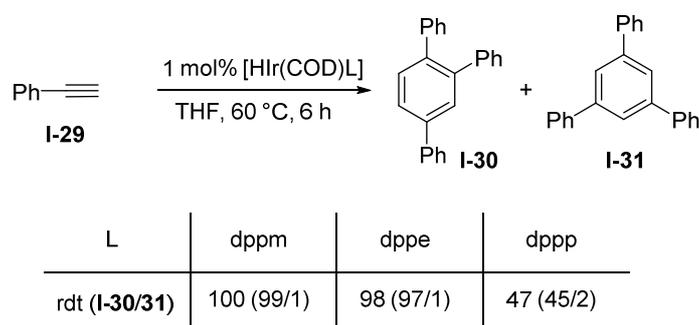


Schéma I-2

En organocatalyse, l'équipe de Wang a utilisé la triphénylphosphine dans la réaction d'addition de Michael d'alcools sur des acrylonitriles (Schéma I-3).⁴² Ainsi, l'acrylonitrile **I-32** réagit avec l'alcool allylique **I-33** en présence de triphénylphosphine pour conduire à l'éther **I-34** avec 93% de rendement.

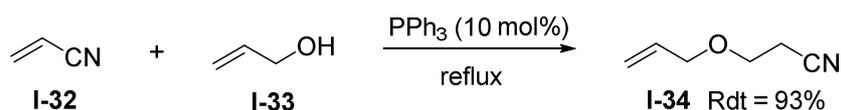


Schéma I-3

Les arylphosphines peuvent également agir comme réactif chimique, comme par exemple dans la réaction de Wittig publiée en 1955,⁴³ qui met en jeu un ylure de phosphore et une cétone (ou un aldéhyde) pour la synthèse d'alcènes. Une arylphosphine, souvent la triphénylphosphine, est alors nécessaire pour former l'ylure de phosphore. Aujourd'hui, cette réaction est toujours exploitée et permet la synthèse de molécules complexes, telle que la synthèse totale de la brevetoxine B proposée par Nicolaou (Figure I-7).⁴⁴

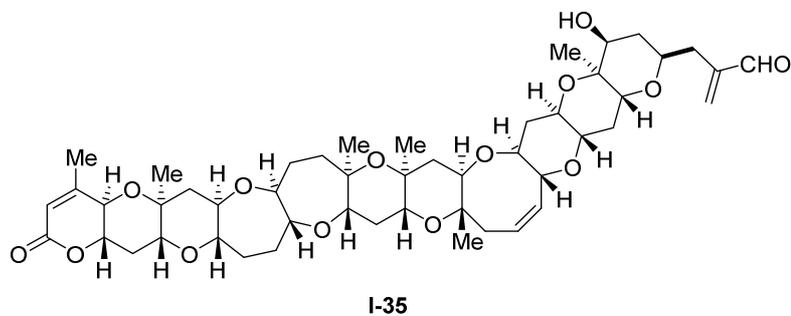


Figure I-7

Dans le domaine de la biologie, les arylphosphines ont également été utilisées comme ligands de métaux de transition tels que l'or, le ruthénium ou l'osmium. A titre d'exemple, le groupe de Narin a préparé un polymère contenant des complexes d'or (I) en utilisant des arylphosphines et des motifs glucose afin d'évaluer ses propriétés anticancéreuses.⁴⁵ Il a été montré que ce complexe d'or était cytotoxique ($IC_{50} = 1.7 \mu M$ pour la lignée cellulaire MCF-7). De plus, la taille de ces composés influe directement sur son mode d'action et permet une activité modulable sur les cellules résistantes aux thérapies classiques, rendant ces composés très intéressants pour le traitement du cancer.

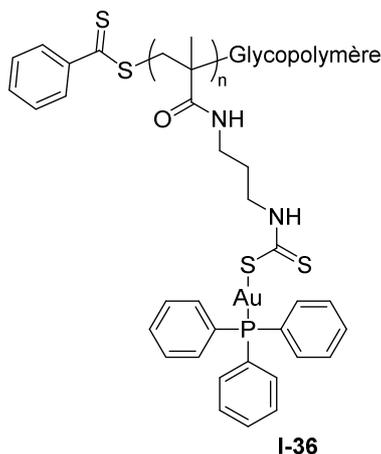


Figure I-8

Enfin dans le domaine des matériaux, les arylphosphines ont été exploitées pour la synthèse de polymères (triarylphosphine **I-37**), la conception d'OLED (diphosphacyclobutanes **I-38**) ou de cellules cyclovoltaiques (phospholes **I-39**) (Figure I-9).³⁹

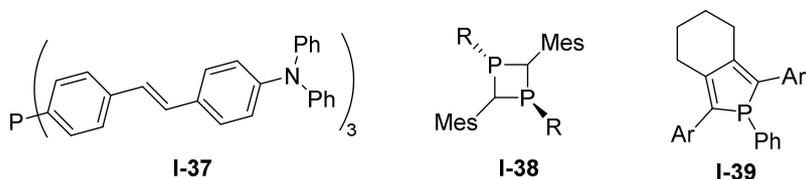


Figure I-9

1.1.3 Applications des phosphines P-chirogéniques

Les phosphines sont des organophosphorés qui peuvent être chiraux, notamment lorsque le centre phosphoré possède des substituants différents ; on parle dans ce cas de phosphines P-chirogéniques ou P-stéréogéniques. Les phosphines P-chirogéniques sont en général configurationnellement stables à température ambiante du fait de leur barrière d'inversion haute en énergie (130 kJ.mol^{-1}), contrairement aux amines qui possèdent une barrière d'inversion cinq fois plus faible (25 kJ.mol^{-1}) (Schéma I-4). Cependant leur stabilité dépend fortement des substituants portés par le centre phosphoré (effets électroniques et/ou stériques) et des conditions réactionnelles comme la température, le pH ou le solvant.

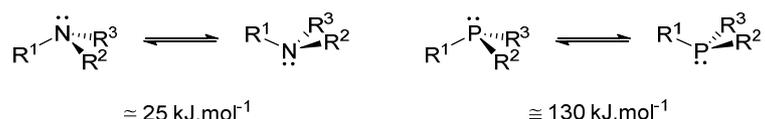


Schéma I-4

Durant ces quarante dernières années, de nombreuses méthodes de synthèse de phosphines P-chirogéniques ont été développées par les chercheurs ; les principales méthodes de synthèse seront présentées ultérieurement dans ce manuscrit (cf partie 3.3). Ainsi de nombreuses phosphines P-chirogéniques ont été synthétisées et appliquées dans différents domaines tels que l'agrochimie, la biologie, les matériaux, la chimie de coordination, la catalyse (avec ou sans métaux) ou encore la synthèse asymétrique.⁴⁶

Compte tenu le grand nombre de phosphines P-chirogéniques existantes, seuls quelques exemples d'applications d'arylphosphines seront présentés dans cette partie.

Dans le domaine de la biologie, Leung et *al.* ont décrit la synthèse des complexes d'or (I) **I-40** et **I-41** des deux énantiomères de la phosphine thioéther P-chirogénique afin d'étudier leur activité antitumorale (Figure I-10). Les auteurs ont montré que les deux complexes d'or (I) **I-40** et **I-41** avaient des effets anticancéreux importants *in-vitro* contre différentes lignées cellulaires tumorales mais aussi qu'ils ne présentaient aucune cytotoxicité indésirable contre les cellules saines comme les lymphocytes.⁴⁷

D'autres études portant sur la synthèse de complexes d'or (I) de phosphines P-chirogéniques ont permis de mettre en valeur le complexe de QuinoxP* **I-42**^{48,49} qui présente d'excellentes activités antitumorales, une faible toxicité et une bonne solubilité (Figure I-10).

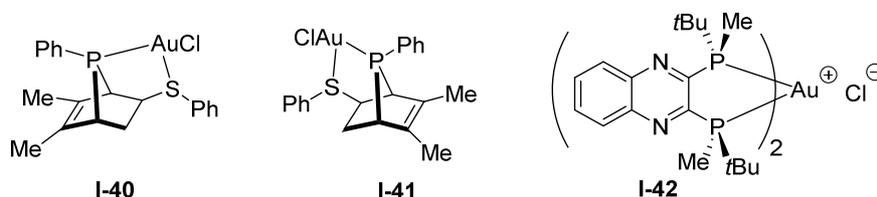


Figure I-10

En chimie de coordination, les phosphines P-chirogéniques ont été largement étudiées pour la préparation notamment de complexes (poly)métalliques, de polymères de coordination

ou encore de clusters métalliques en utilisant des sels de Cu(I),⁵⁰ Pd(II),^{51,52} Rh(I),^{53,54} Pt(II),^{55,56} ou Ag(I).⁵⁷

A titre d'exemple, Heller et *al.* ont décrit en 2009 la synthèse d'un complexe dimérique de Rh(I) **I-43** en utilisant la DIPAMP comme phosphine P-chirogénique (Figure I-11).⁵³ Ce complexe s'est avéré être un catalyseur très efficace dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l' α -acétamidocinnamate de méthyle.

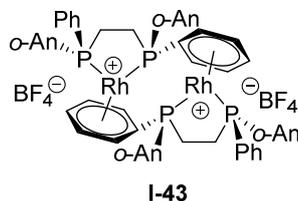


Figure I-11

Dans le domaine de l'organocatalyse, il est connu que les phosphines achirales tout comme leurs dérivés P-chirogéniques peuvent être utilisés comme bases de Lewis. Ainsi, de nombreuses transformations asymétriques telles que des réactions d'alkylation, d'aldolisation, d'acylation, de dissymétrisation ou encore de dédoublement d'alcools ont été réalisées en utilisant des phosphines.⁵⁸⁻⁶²

En 2003, l'équipe de Vedejs a utilisé le phospholane P-chirogénique **I-45** pour la synthèse d'azlactones telles que **I-46** via un réarrangement de Steglich (Schéma I-5).⁶³ Après optimisation des conditions réactionnelles, l'azlactone **I-46** a pu être obtenue avec une énantiosélectivité de 91%.

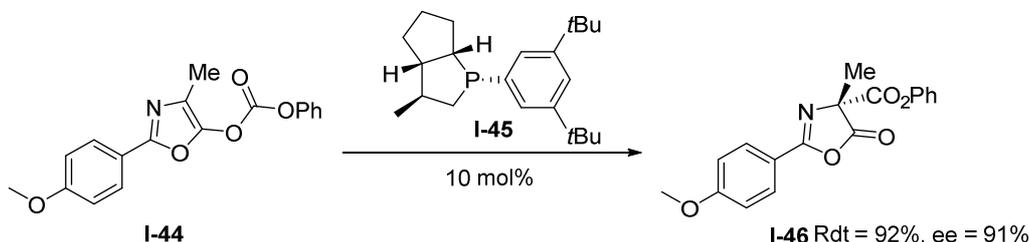


Schéma I-5

D'autre part, Sampath et Loh ont décrit l'utilisation de la DIPAMP **I-49** dans la réaction de cycloaddition asymétrique [2+3] entre le 4-phénylbutynoate d'éthyle **I-47** et la *trans*-chalcone **I-48** (Schéma I-6).⁶⁴ Le dérivé cyclopentène **I-50** porteur de trois centres asymétriques a été obtenu avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 95%.

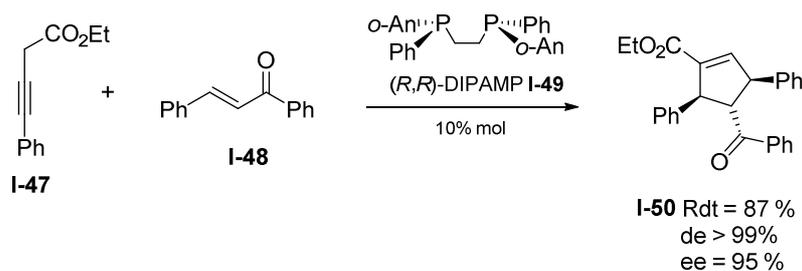


Schéma I-6

L'utilisation des phosphines P-chirogéniques a suscité depuis longtemps beaucoup d'intérêt en catalyse de réactions asymétriques par des complexes de métaux de transition.⁶⁵

Depuis les travaux pionniers d'Horner⁶⁶ et Knowles⁶⁷, un grand nombre de catalyses asymétriques utilisant des phosphines P-chirogéniques a été ainsi décrit. La grande variété de catalyses asymétriques a permis l'obtention de composés variés avec création de liaisons C-H, C-C ou C-O avec de hautes énantiosélectivités, permettant même dans certains cas leur développement industriel.⁶⁸⁻⁷³ Ainsi, les synthèses de la L-DOPA **I-53** et de la L-2,6-diméthyltyrosine **I-56** ont été développées industriellement en utilisant comme étape clé une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe de Rh(I) et de DIPAMP (Schéma I-7).⁷⁴

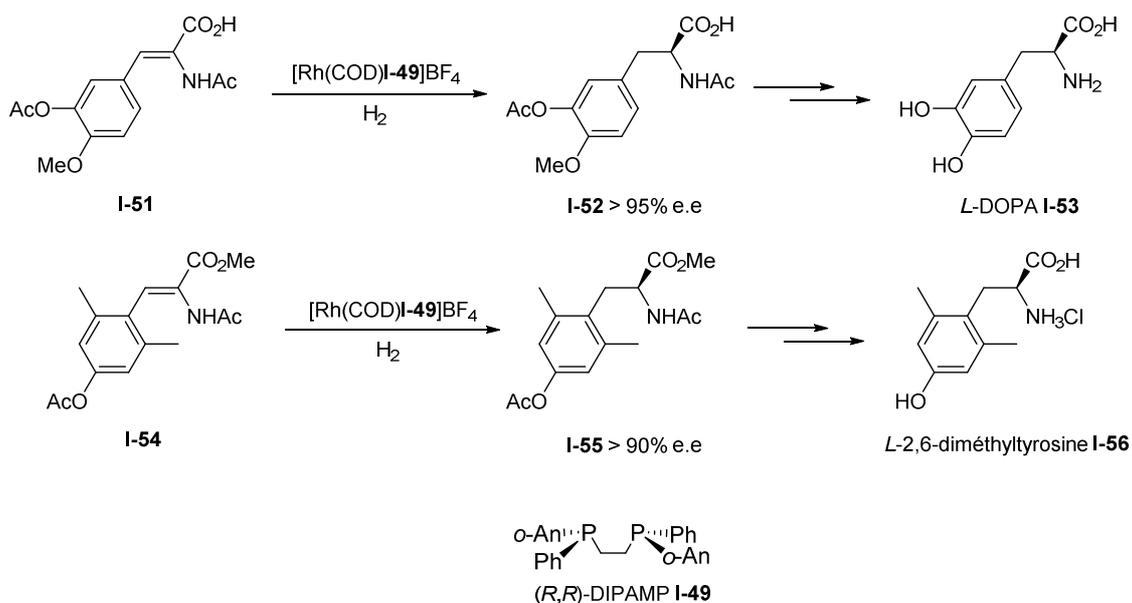


Schéma I-7

Parmi les nombreuses arylphosphines P-chirogéniques décrites dans la littérature, celles développées par les équipes de Zhang et Tang sont très intéressantes de par leur modularité et leur application en catalyse asymétrique très variée.^{75,76} Par exemple, les benzoxaphospholes P-chirogéniques (*S*)-BIDIME **I-59** et (*S*)-AntPhos **I-60** ont été utilisés en catalyse dans la cyclisation réductrice d'alkynones catalysée par des complexes de nickel et ont permis d'obtenir d'excellents excès énantiomériques atteignant 99% (Schéma I-8a).⁷⁷ Les monophosphines P-chirogéniques **I-63** ont également été appliquées en catalyse dans la réaction d'aryloxyarylation asymétrique d'alcènes catalysée par des complexes de palladium. Les benzodioxanes **I-62** ont été obtenus avec des énantiosélectivités maximales de 95% (Schéma I-8b).⁷⁸

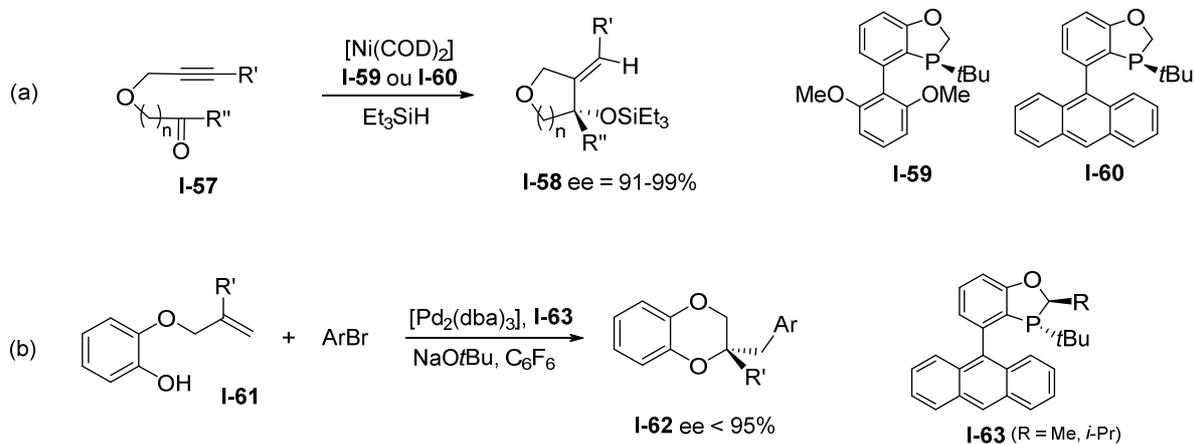


Schéma I-8

Enfin, des diphosphines (*S,S*)-BIBOP **I-64** ont été utilisées dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines catalysée par des complexes de rhodium (Figure I-12).⁷⁹ De nombreux substrats tels que des dérivés d'acides acryliques, des acrylates ou encore l'itaconate de diméthyle ont été hydrogénés avec de très hautes énantiosélectivités atteignant 99%.

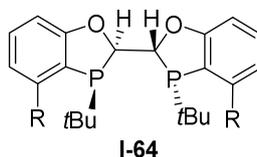


Figure I-12

1.1.4 Applications des phosphines *ortho*-fonctionnalisées

La fonctionnalisation peut être définie comme étant l'incorporation d'un groupement fonctionnel sur une molécule. Cette fonctionnalisation donne ainsi la possibilité d'ajouter les propriétés du groupement ajouté à celles déjà existantes de la molécule ou de créer de nouvelles propriétés, résultant de la synergie de ces deux entités.

Dans le cas d'arylphosphines, trois positions du cycle aryle peuvent être fonctionnalisées : les positions *ortho*, *mé*ta ou *para*. La position *ortho* est particulièrement intéressante car c'est la position permettant au groupement d'être le plus proche du phosphore (Schéma I-9). L'intérêt de cette proximité peut alors résider dans la contrainte apportée électroniquement et/ou stériquement au centre phosphoré, conduisant ainsi à des phosphines ayant des caractéristiques différentes.

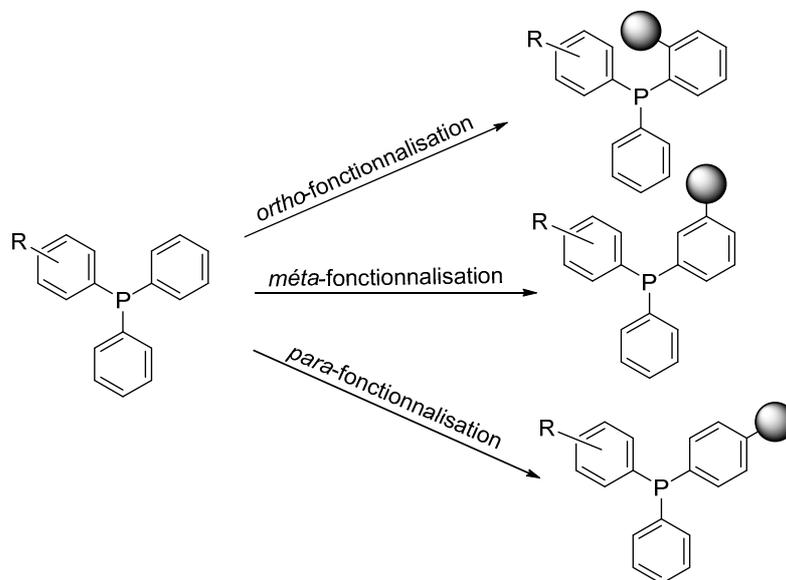


Schéma I-9

Les principaux domaines d'application des arylphosphines *ortho*-fonctionnalisées sont la chimie de coordination et la catalyse même si celles-ci peuvent être utilisées à des fins médicales, comme réactifs ou pour les matériaux.⁸⁰⁻⁸⁵ Motivée par l'essor des ligands bidentates dans ce domaine, la synthèse de ligands comprenant plusieurs atomes donneurs connaît un franc succès. La position relative de ces atomes donneurs est très importante et permet un contrôle sur la coordination du (ou des) ligand(s) au métal et par conséquent sur l'architecture du complexe métallique. Ainsi la fonctionnalisation de la position *ortho* d'une arylphosphine par un atome ou un groupement donneur permet d'obtenir des ligands qui chélatent les métaux avec un petit angle de morsure et de bénéficier de l'effet du squelette *o*-phénylène qui apporte de la rigidité au chélate.⁸⁶

Ces vingt dernières années, l'élaboration de phosphines *ortho*-fonctionnalisées a suscité beaucoup d'intérêt, notamment par le développement de nouveaux building blocks phosphorés. Ces building blocks offrent la possibilité d'incorporer plusieurs fonctionnalités différentes de manière efficace, avec un nombre d'étapes limité et des rendements satisfaisants. Parmi les groupements permettant une fonctionnalisation aisée et polyvalente des arylphosphines, les halogénures, les acides carboxyliques, les aldéhydes, les alcools et les amines ont été bien décrits dans la littérature (Schéma I-10).⁸⁷⁻⁹⁴

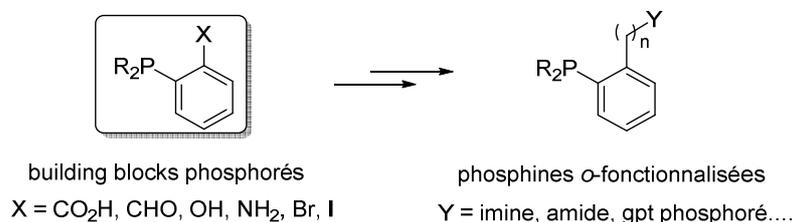


Schéma I-10: Synthèse de phosphines *o*-fonctionnalisées à partir de building blocks phosphorés

Cependant, bien que cette stratégie de synthèse se soit révélée efficace, d'autres méthodes de synthèse, notamment celles introduisant le groupement phosphoré lors de la dernière étape, ont été décrites dans la littérature pour l'obtention de phosphines *ortho*-

fonctionnalisées. Par exemple, les ligands PHOX **I-67**, **I-69** représentent une famille de ligands phosphines-oxazolines, dont les applications en catalyse seront présentées dans la partie 1.1.4.3. Les PHOX **I-67** ont été préparés à partir du 2-fluorobenzonitrile **I-65** par la formation du cycle oxazoline en position *ortho* de l'atome de fluor. Ensuite l'action du diphénylphosphure sur de dérivé halogéné **I-66** a permis l'incorporation du groupement phosphoré *via* une réaction de substitution nucléophile aromatique (Schéma I-11a).⁹⁵ Il faut noter également que des ligands PHOX tels que **I-69** ont pu être obtenus à partir du dérivé bromé **I-68**, par formation de l'organomagnésien correspondant et réaction avec des chlorodiarylphosphines (Schéma I-11b).⁹⁶

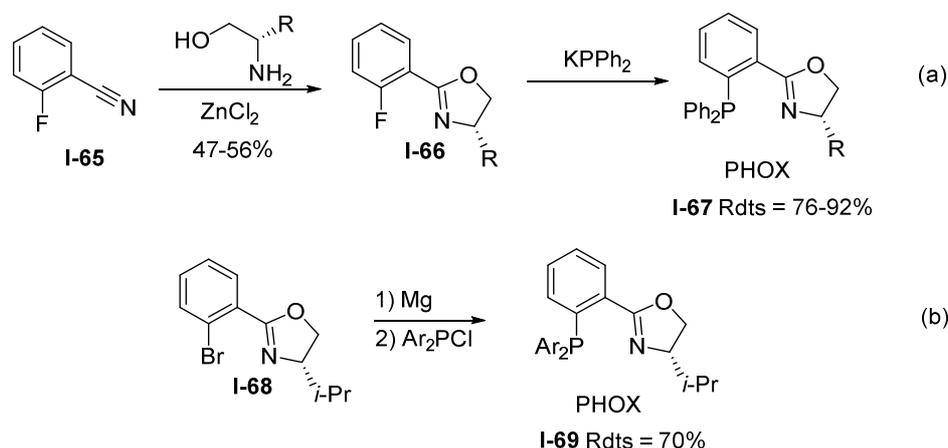


Schéma I-11

1.1.4.1 Phosphines *o*-fonctionnalisées avec un groupement oxygéné

Les phosphines *ortho*-fonctionnalisées par un groupement oxygéné, faiblement donneur électroniquement, ont été utilisées en chimie de coordination avec différents métaux et en catalyse organométallique.

L'hydroxyphosphine **I-70a** (R = *t*-Bu) a ainsi été employée par Wass et *al.* pour la préparation d'un complexe de zirconium cationique **I-71** (Schéma I-12), qui se comporte comme une FLP (paire de Lewis frustrée) et qui permet l'activation de petites molécules comme le CO₂, le clivage hétérolytique du dihydrogène, des additions sur des alcènes ou des alcynes ou encore l'ouverture du cycle THF.⁹⁷

La phosphine **I-70b** a été mise en présence de nickel pour former le complexe **I-72** (Schéma I-12), qui s'est avéré actif dans la polymérisation d'oléfines.⁹⁸

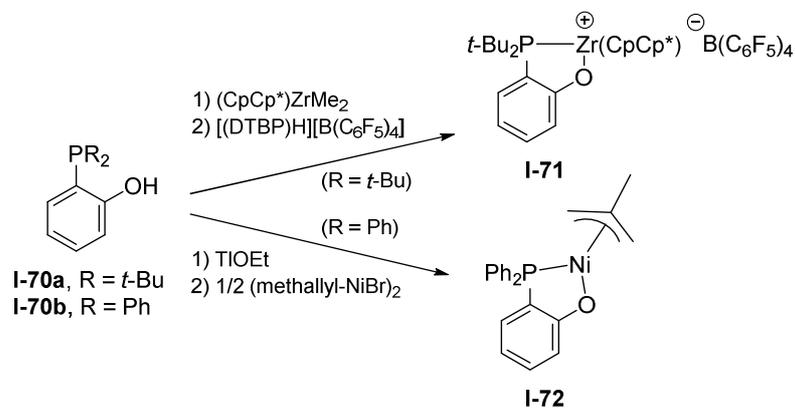


Schéma I-12

Enfin, le groupe de Wang a préparé le complexe de nickel **I-73** en utilisant l'hydroxyphosphine **I-70b** comme ligand afin de le tester dans la réaction d'hydroboration de la pyridine. Les auteurs ont montré que le phénate jouait le rôle de co-catalyseur, utile pour l'addition du pinacolborane sur le complexe métallique, en exploitant le caractère oxophile du bore (Schéma I-13).⁹⁹ D'autre part, il a été montré que cette réaction ne fonctionnait pas en utilisant un phénate et un complexe phosphine-nickel séparément, ce qui témoigne dans ce cas de l'intérêt de la fonctionnalisation de la phosphine. Le mécanisme proposé par les auteurs est décrit dans le schéma I-13.

La première étape du cycle catalytique, qui est aussi l'étape déterminante de la réaction, est l'activation du substrat et du complexe de nickel **I-73** par l'addition du pinacolborane **I-74**, formant le borate et l'hydruure de nickel (II) **I-75**. La coordination de la pyridine **I-76** sur l'intermédiaire **I-75**, suivi du transfert d'hydruure du nickel sur le carbone *ortho* de la pyridine **I-77** conduit à l'intermédiaire **I-78**, qui après clivage de la liaison B-O donne le produit **I-79**. Des calculs théoriques ont cependant montré qu'un passage par l'intermédiaire radicalaire **I-78'** était également possible.

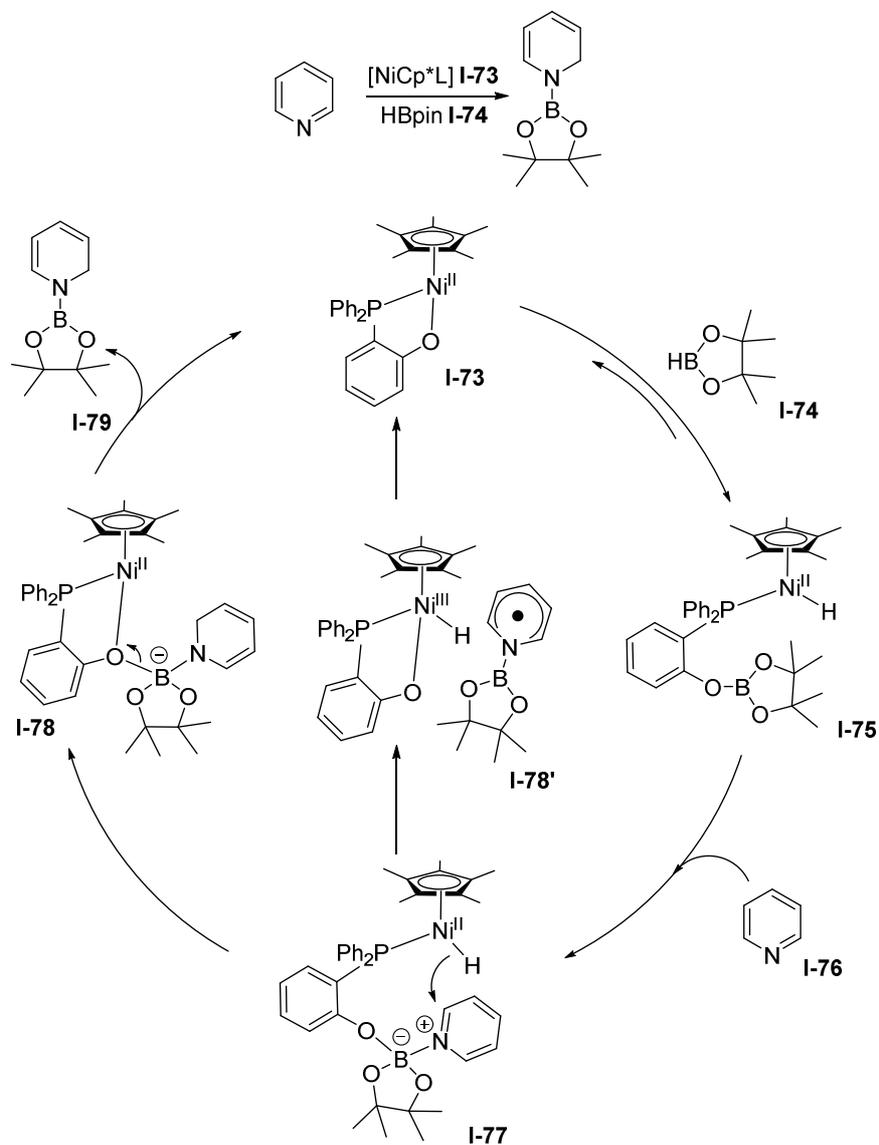


Schéma I-13

En 2004, RajanBabu et Zhang ont décrit la préparation de phosphines fonctionnalisées en position *ortho* du centre phosphoré par un groupement dioxane, par réaction d'une phosphine-aldéhyde avec différents diols. Les auteurs ont montré que l'intérêt de ce type de ligand P-O résidait dans son hémilabilité du fait de la faible coordination entre l'atome d'oxygène et le métal. Cette particularité a ainsi été exploitée en catalyse et ces ligands ont permis d'obtenir d'excellentes conversions, sélectivités et inductions asymétriques dans la réaction d'hydrovinylation asymétrique de styrènes catalysée par des complexes de nickel (Schéma I-14).¹⁰⁰

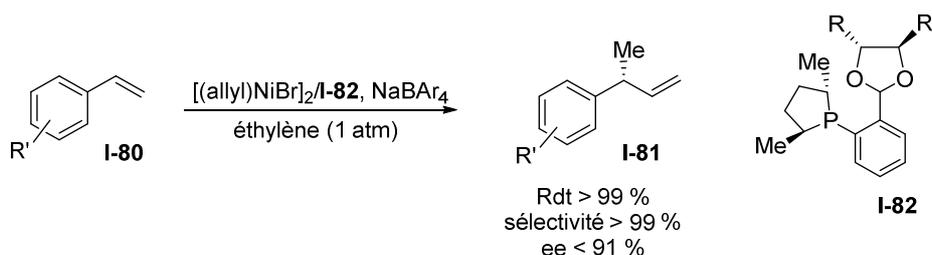


Schéma I-14

L'utilisation de phosphines possédant une fonction acide carboxylique en position *ortho*, telles que l'acide (2-diphénylphosphino)benzoïque, permet un accès facile aux phosphines-amides. Par exemple, les équipes de Burke¹⁰¹ et de Mino¹⁰² ont synthétisé des phosphines-amides telles que **I-83** et **I-84-I-85** qui ont été appliquées dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène **I-86** catalysée par des complexes de palladium (Schéma I-15). Ces deux équipes ont montré que les phosphines-amides **I-83** et **I-84-I-85** permettaient d'obtenir des énantiosélectivités atteignant 62% et 84%, respectivement, dans cette réaction.

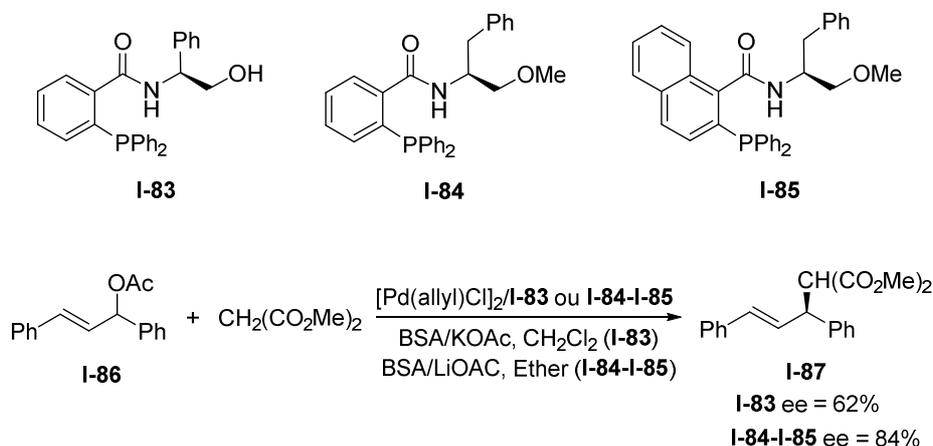
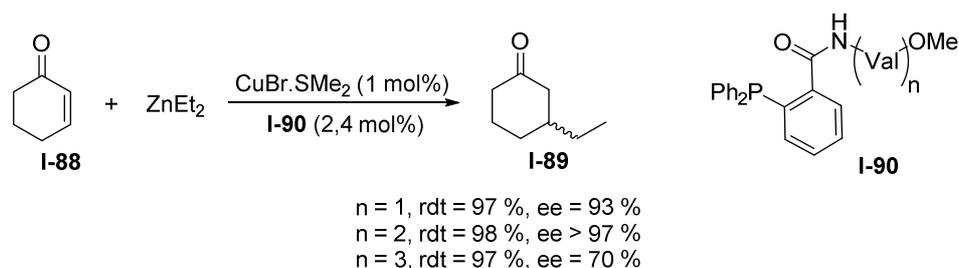


Schéma I-15

Breit et *al.* ont également synthétisé des phosphines-amides **I-90** dérivées d'acides aminés, *i.e.* la valine, qui se sont avérées être des ligands efficaces dans la réaction d'addition de diéthylzinc sur la cyclohex-2-ène catalysée par un complexe de cuivre.¹⁰³ Les auteurs ont montré que l'enchaînement des unités valine avait la faculté de se lier à la cyclohex-2-ène par des liaisons de van der Waals (Schéma I-16), et tenait alors le rôle de groupement directeur du réactif. De plus, le nombre de valine dans la structure du ligand a été optimisé afin d'obtenir la meilleure induction asymétrique possible (Schéma I-16).



Intéraction unités valine-cyclohex-2-ène

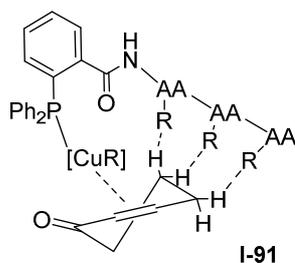


Schéma I-16

Les phosphines *ortho*-fonctionnalisées par un groupement hydroxyle possèdent à la fois un atome donneur dur (l'oxygène) et un atome donneur mou (le phosphore). Cette caractéristique a été mise à profit par l'équipe de Börner dans le cas du salenophos **I-92** qui a été étudié en chimie de coordination avec le titane et le palladium (Schéma I-17).¹⁰⁴ Cette diphosphine se comporte comme un ligand du type P-N-O dans lequel les atomes de phosphore se coordinent sélectivement au palladium alors que les atomes d'oxygène et d'azote se coordinent au titane, pour former un complexe « early-late » hétérobimétallique **I-94** (Schéma I-17).

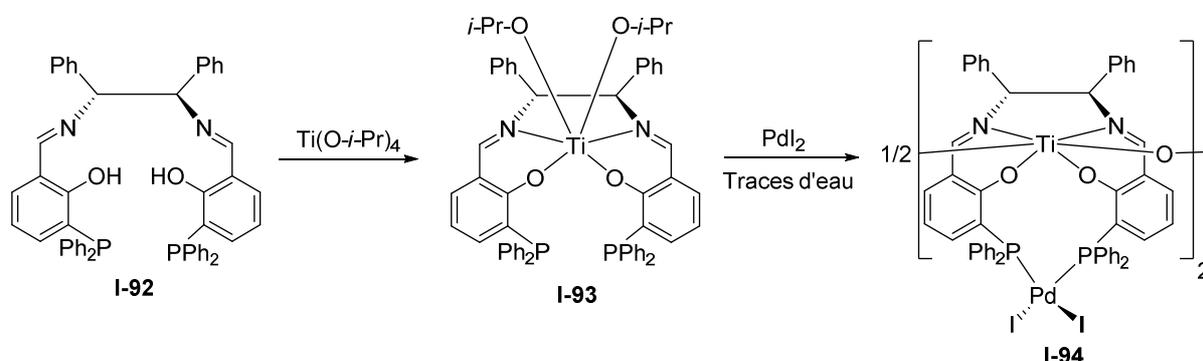


Schéma I-17

1.1.4.2 Phosphines *o*-fonctionnalisées par un groupement soufré

Les phosphines *ortho*-fonctionnalisées par un groupement soufré ont été étudiées en catalyse par les métaux de transition et en chimie de coordination.

En 2017, le groupe de Wang a décrit l'utilisation de la phosphine **I-95** porteuse d'un groupement thiol comme ligand dans la réaction d'hydroboration de dérivés de la pyridine **I-97** catalysée par un complexe de fer (Schéma I-18).¹⁰⁵ Cette réaction, réalisée dans des conditions douces, a permis d'obtenir les produits **I-98** avec des rendements atteignant 97%. D'autre part, les auteurs ont également isolé et caractérisé un complexe de fer sous forme de dimère **I-96**, qui est probablement le précurseur de l'espèce active formée pendant la catalyse (Schéma I-18).

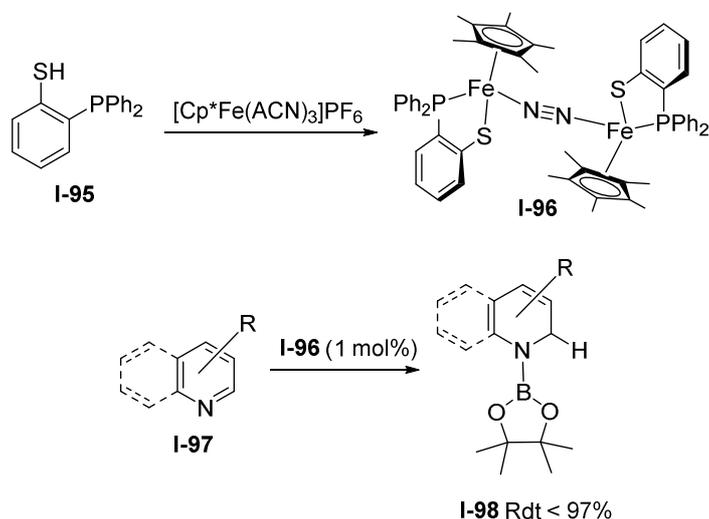


Schéma I-18

Des phosphines substituées en position *ortho* par des groupements oxathianes ont été préparées par l'équipe de Hongo, à partir du 2-diphénylphosphinobenzaldéhyde **I-99** et des dérivés de la (+)-pulégone **I-100** et du norbornane **I-102** (Schéma I-19).¹⁰⁶ Ces phosphines ont été obtenues avec des rendements respectifs de 30% et 92% et leur étude en chimie de coordination avec le dimère de chlorure d'allylpalladium a montré que seule la phosphine **I-103** se chélatait au métal en se comportant comme un ligand bidentate P-S. Dans le cas de la phosphine **I-101**, la présence des deux groupements méthyles sur le groupement oxathiane empêche probablement la formation du complexe.

Enfin, ces phosphines ont été appliquées en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène **I-86** par le malonate de diméthyle catalysée par un complexe de palladium. Seule la phosphine **I-103** a permis d'obtenir une induction asymétrique élevée de 94% dans cette réaction (Schéma I-20).

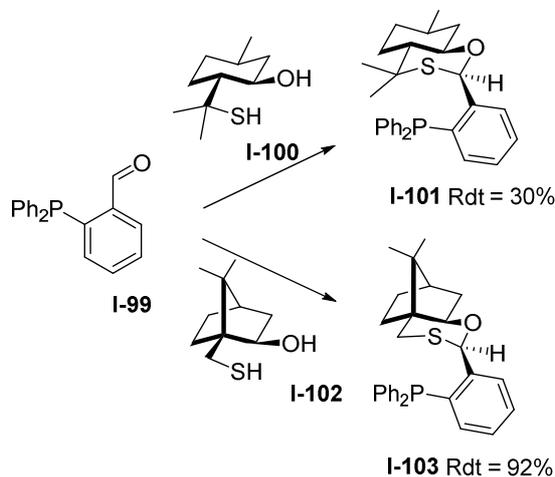


Schéma I-19

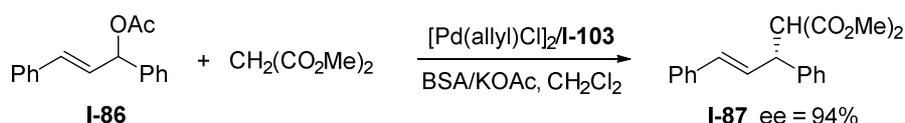


Schéma I-20

Cette même équipe a également synthétisé la phosphine **I-104**, possédant un groupement oxathiane en position *ortho* du centre phosphoré, à partir de thioxylofuranose. Appliquée dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène **I-86** par le malonate de diméthyle en présence d'un complexe de palladium, cette phosphine a permis d'obtenir une énantiosélectivité élevée de 94% (Schéma I-21).¹⁰⁷

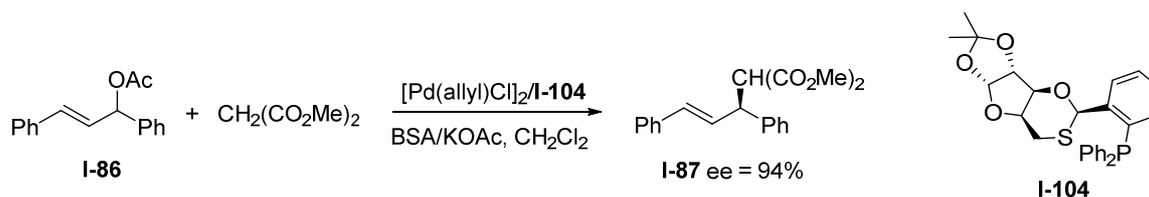


Schéma I-21

D'un autre côté, Carretero et *al.* ont préparé des ferrocénylphosphines-thioéthers **I-106** à chiralité planaire dont le groupement soufré est en position *ortho* du centre phosphoré porté par un ferrocène. Ces phosphines ont été testées dans les réactions d'alkylation et d'amination allylique catalysées par des complexes de palladium (Schéma I-22a).¹⁰⁸ Ces ligands se sont avérés être très efficaces dans ces réactions et des excès énantiomériques atteignant 97% et 99,5% ont été obtenus, respectivement. Ces phosphines sont également de bons ligands dans la réaction asymétrique d'aza Diels-Alder catalysée par un complexe de cuivre (Schéma I-22b).¹⁰⁹ En effet, des bonnes inductions asymétriques (ee < 97%) ont été obtenues dans cette réaction mettant en jeu un diène très riche en électrons **I-107** et une imine **I-108**, pour former le cycle azoté à six chaînons **I-109** correspondant.

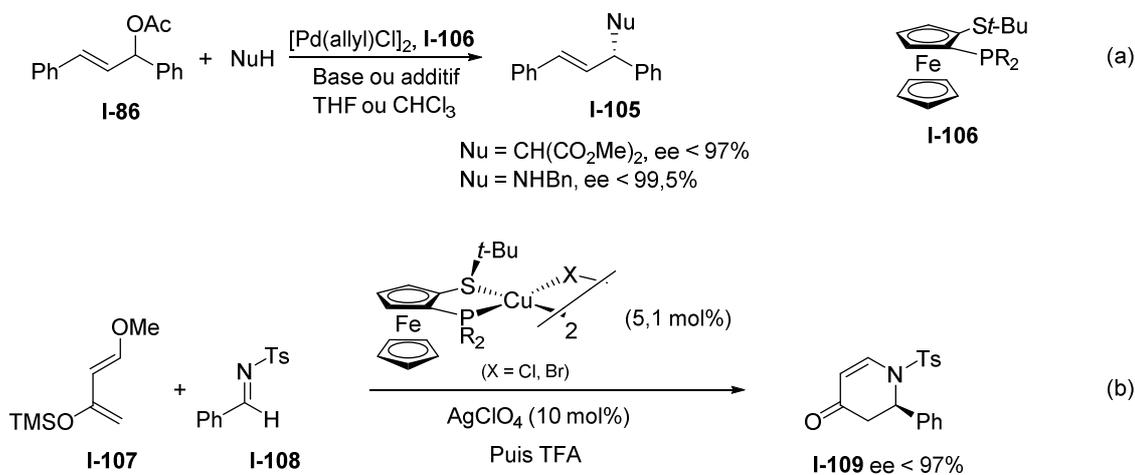


Schéma I-22

1.1.4.3 Phosphines *o*-fonctionnalisées par un groupement azoté

Les phosphines fonctionnalisées en position *ortho* par un groupement azoté ont été appliquées dans différents domaines dont les matériaux ou la biologie.^{110,111} Compte tenu du grand nombre de phosphines azotées décrites dans la littérature, seuls quelques exemples de phosphines azotées ainsi que leurs applications en catalyse asymétrique seront présentés dans cette partie.

Comme dans le cas des phosphines fonctionnalisées par un groupement oxygéné, les phosphines azotées comportent à la fois un atome donneur dur (l'azote) et un atome donneur mou (le phosphore), à la différence que l'azote est un atome bien plus coordinant envers les métaux que l'oxygène. Ainsi, les phosphines azotées ont été très étudiées en catalyse asymétrique.¹¹²

Les phosphines-oxazolines **I-69** de type PHOX, dans lesquelles l'atome d'azote est contenu dans un cycle à 5 chaînons, ont été largement décrites dans la littérature, notamment par le groupe de Pfaltz (Figure I-13).^{113,114}

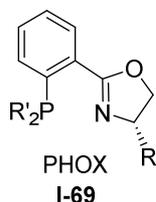


Figure I-13

Ces phosphines, appelées PHOX, ont été appliquées en catalyse asymétrique en tant que ligands bidentates P-N dans différentes réactions telles que la substitution allylique catalysée par des complexes de palladium^{95,96,115} ou de platine,^{116,117} l'hydrogénation d'oléfines catalysées par des complexes d'iridium,^{113,118,119} la réaction de couplage croisée catalysée par le nickel,¹²⁰ la réduction des cétones par transfert d'hydrogène (Ru),¹¹³ ou encore les réactions de Diels-Alder¹²¹ et de Heck¹²² catalysées par des complexes de palladium. Ces ligands PHOX ont permis d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités, supérieures à 95%, dans la plupart de ces réactions. Par exemple, dans le cas de la réaction de Heck du 2,3-dihydrofurane **I-110** avec le triflate de 1-cyclohexényle **I-111**, des excès énantiomériques de 98% ont été obtenus dans le cas du ligand PHOX **I-69a** possédant des substituants *t*-Bu et Ph sur le cycle oxazoline et l'atome de phosphore, respectivement (Schéma I-23).¹²²

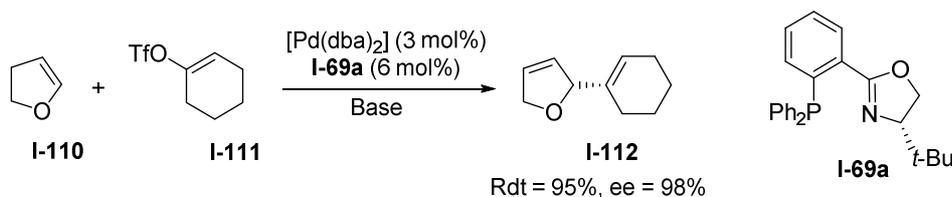


Schéma I-23

Le succès des ligands PHOX en catalyse asymétrique a encouragé les chercheurs à développer d'autres phosphines azotées, comme ligands P-N, notamment des phosphines possédant un motif pyrrolidine telles que **I-113-I-118** (Figure I-14).¹²³⁻¹²⁷

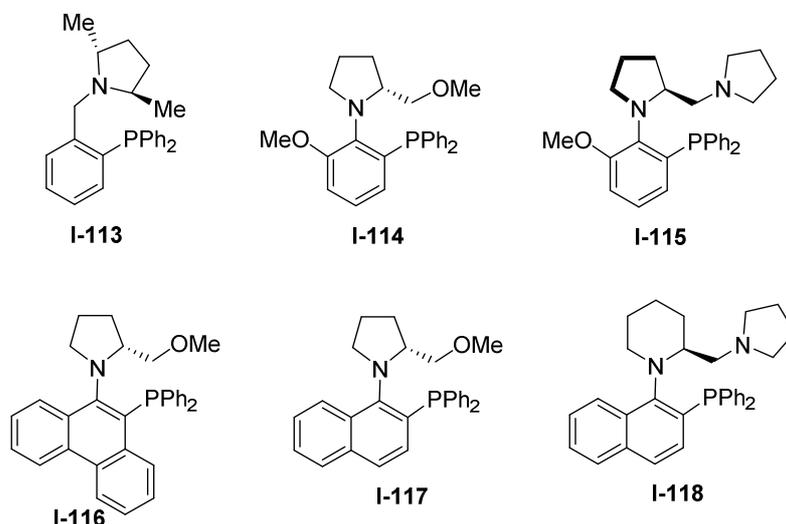


Figure I-14

Les aminophosphines **I-113-I-118** ont été appliquées en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique catalysée par des complexes de palladium et ont permis d'obtenir de très bonnes inductions asymétriques supérieures à 95% dans le cas de **I-114** et **I-118**.¹²³⁻¹²⁷

En 2007, les équipes de Sinou et Skrydstrup ont utilisé des phosphines *ortho*-fonctionnalisées par des groupements acide carboxylique et aldéhyde pour la synthèse d'amido- **I-119**, imino- **I-120** et aminophosphines **I-121** porteuses d'un motif disaccharide (Schéma I-24).¹²⁸ Ces phosphines ont été utilisées en tant que ligand du palladium dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène **I-86**. Les auteurs ont montré que l'imino-phosphine **I-120** permettait d'obtenir les meilleurs rendements (93%) et excès énantiomériques (88%) dans cette réaction.

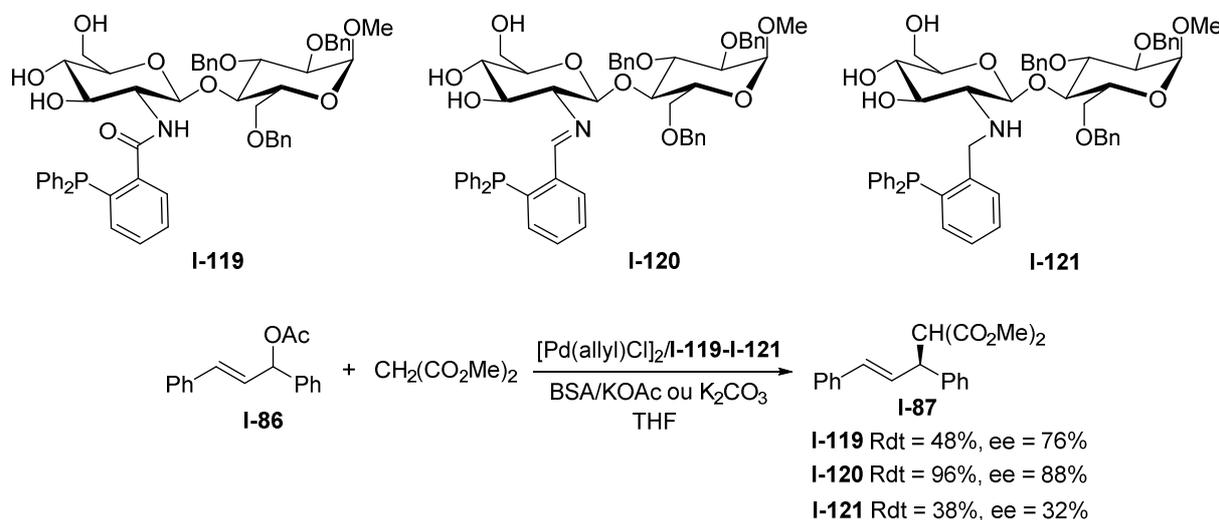


Schéma I-24

D'autres équipes se sont également intéressées à la synthèse et aux applications en catalyse de phosphines-imines en utilisant le 2-diphénylphosphinobenzaldéhyde comme précurseur. Ainsi Gau et *al.* ont utilisé différents amino-alcools pour la préparation de phosphines-imines chirales **I-124** possédant une fonction hydroxyle au sein de leur structure (Schéma I-25a).¹²⁹ Appliquées dans la réaction d'addition de diéthylzinc sur une chalcone

catalysée par un complexe de cuivre, ces phosphines se comportent comme des ligands tridentates P-N-O, ce qui permet d'obtenir des inductions asymétriques élevées (ee = 97%) (Schéma I-25a).

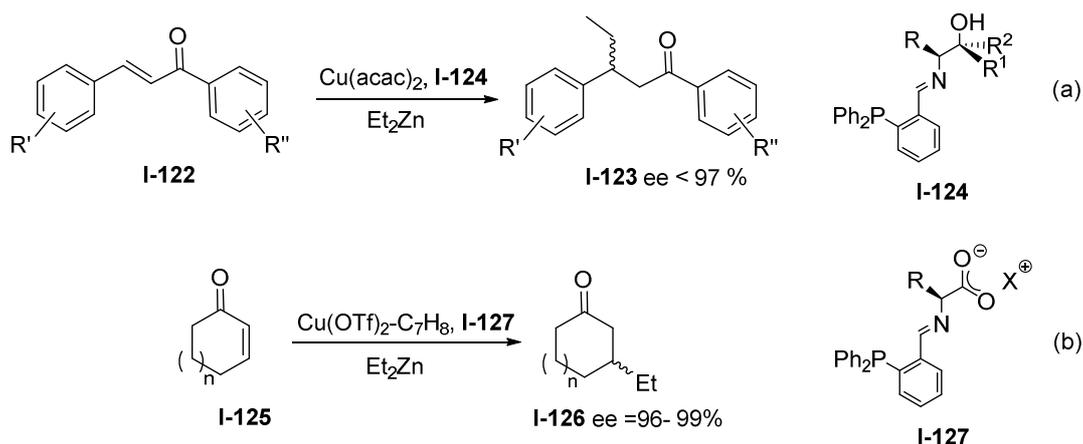


Schéma I-25

Le groupe de Mauduit a quant à lui préparé des phosphines-imines **I-127** possédant une fonction acide carboxylique à partir d'acides aminés et du 2-diphénylphosphinobenzaldéhyde (Schéma I-25b).¹³⁰ Les auteurs ont montré que ce groupe fonctionnel supplémentaire conduisait à une réactivité différente, du fait de la contribution du carboxylate qui conduit à un système à deux métaux pour un ligand, permettant ainsi d'obtenir des énantiosélectivités atteignant 99 % dans le cas de la réaction d'addition asymétrique de diéthylzinc sur des énonés cycliques catalysée par des complexes de cuivre (Schéma I-25b).

Des phosphines fonctionnalisées en position *ortho* par un groupement sulfinyl-imino ont été synthétisées par Ellman et Schenkel et testées en catalyse dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-èneyle **I-86** avec le malonate de diméthyle catalysée par un complexe de palladium. Ces phosphines ont permis d'obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 94% (Schéma I-26).¹³¹

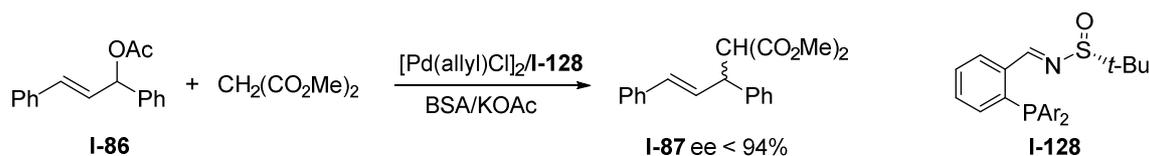


Schéma I-26

D'un autre côté, les équipes de Nakano et Hongo ont décrit en 2000 la synthèse d'une phosphine oxazolidine **I-129** qui a été utilisée en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique catalysée par un complexe de palladium. Cette phosphine a permis d'obtenir une induction asymétrique de 46% dans cette réaction (Schéma I-27).¹³²

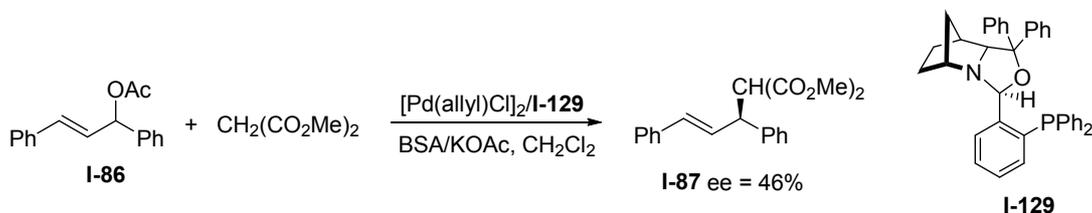


Schéma I-27

Nakano et Kabuto ont aussi synthétisé une phosphine-oxazolidine **I-132** par réaction du 2-diphénylphosphinobenzaldéhyde avec un dérivé du prolinol. Cette phosphine a été utilisée notamment comme ligand du palladium ou du platine dans la réaction de Diels-Alder de différents diènes cycliques et non cycliques (Schéma I-28).¹³³ Dans le cas de la réaction du cyclopentadiène avec l'oxazolidinone **I-130**, le complexe de palladium $[\text{PdI-132}](\text{SbF}_6)_2$ a permis d'obtenir le produit de cycloaddition **I-131** avec de bons rendements (96%), sélectivités (endo/exo = 97/3) et excès énantiomériques (98%).

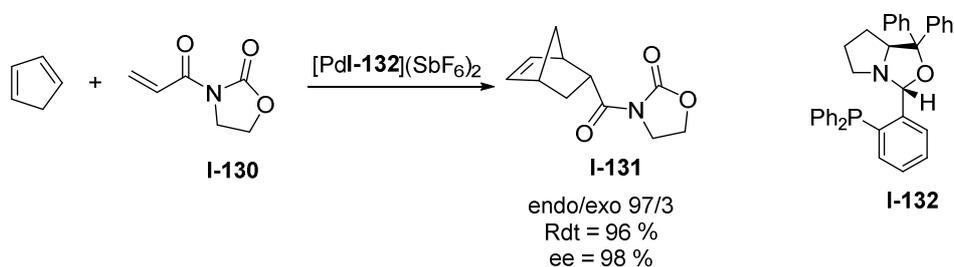


Schéma I-28

Enfin, des phosphines azotées à chiralité axiale telles que la Quinap **I-133**, la Quinazolinap **I-134**, la Pinap **I-135** ou encore la PyPhos **I-136** ont été synthétisées et appliquées en catalyse asymétrique dans de nombreuses réactions (Schéma I-29).¹¹² A titre d'exemple, ces phosphines azotées ont été utilisées comme ligand du rhodium dans la réaction d'hydroboration d'arènes vinyliques et ont permis d'obtenir des inductions asymétriques supérieures à 87% (Schéma I-29).¹³⁴

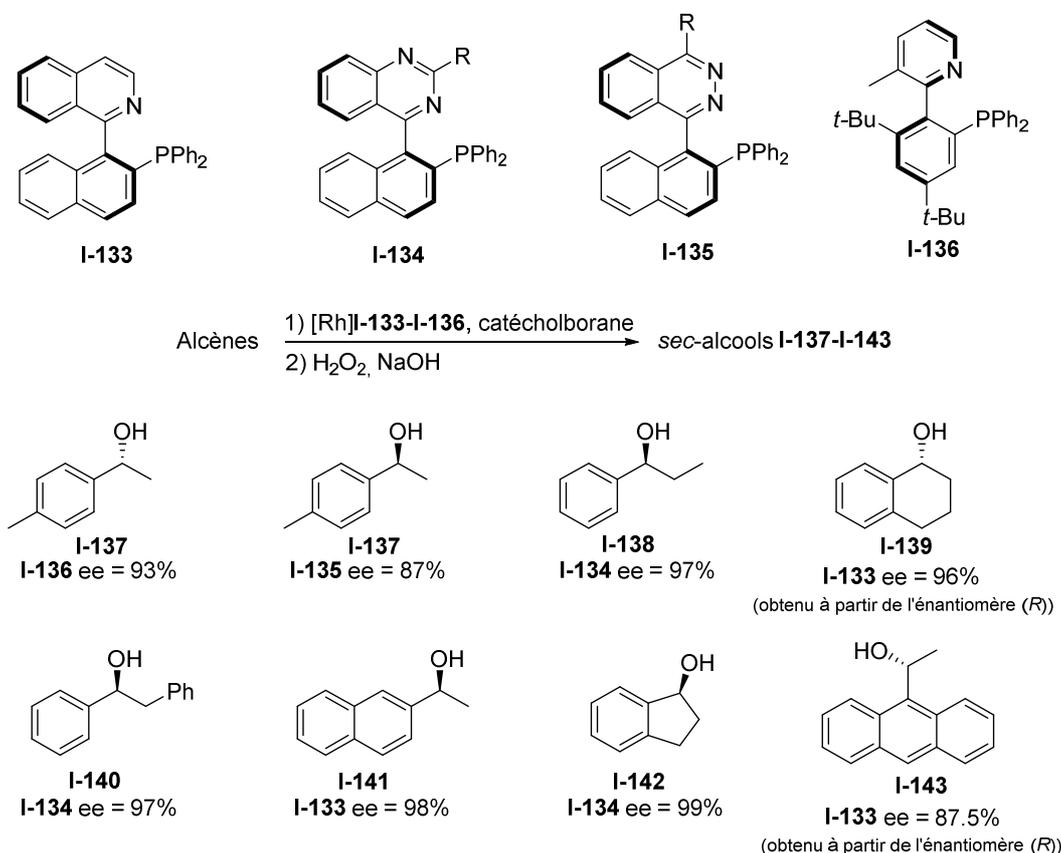


Schéma I-29

1.1.4.4 Phosphines *o*-fonctionnalisées avec un groupement phosphoré

La fonctionnalisation d'une arylphosphine en position *ortho* du centre phosphoré peut également se faire avec des groupements phosphorés. Quelques exemples d'applications de ces composés, notamment en catalyse, sont présentés dans cette partie.

Stille et *al.* ont préparé en 1987 le 1,2-diphénylphosphinobenzène **I-145** à partir de la (2-bromophényl)diphénylphosphine **I-144** par une réaction d'échange halogène-métal en présence de *n*-BuLi puis piégeage de l'anion formé avec la chlorodiphénylphosphine (Schéma I-30).¹³⁵

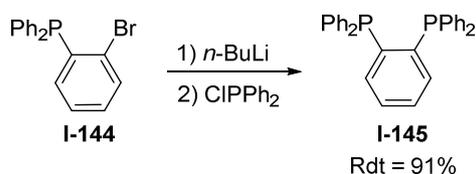


Schéma I-30

Cette diphosphine, qui est commerciale, a été utilisée dans une grande variété de réactions et chélate de nombreux métaux de transition. La rigidité du cycle phénylène combiné à la basicité de Lewis des phosphines ont notamment permis d'obtenir de bonnes activités en

catalyse dans des réactions de cycloaddition catalysées par des complexes d'iridium⁴¹ ou de rhodium,¹³⁶ d'époxydation¹³⁷ ou d'oxydation de Bayer-Villiger (Pt),¹³⁸ de réduction *via* la génération d'hydrure de cuivre¹³⁹ ou encore de couplage C-C¹⁴⁰ et d'addition 1,4^{141,142} catalysées par des complexes de palladium. Enfin, il a été montré que cette diphosphine peut être engagée dans des processus d'intérêts industriels, par exemple pour la synthèse d'1,4-hexadiène à partir d'éthylène et de butadiène,¹⁴³ ou encore comme matériau fluorescent lorsqu'elle est complexée à des sels d'argent.¹⁴⁴

D'autres groupements phosphorés tels que des phosphonites ont été introduits en position *ortho* de la phosphine (Figure I-15). Différentes équipes se sont intéressées à cette famille de composés en utilisant des alcools tels que le menthol **I-146**,¹⁴⁵ l'isopinocampheol **I-147**,¹⁴⁵ le pinanediol **I-148**,¹⁴⁵ l'éphédrine **I-149**,¹⁴⁶ le binaphtol **I-150**,¹⁴⁶ le 1,2-diphényléthane-1,2-diol **I-151**¹⁴⁷ ou encore des dérivés d'acide tartrique **I-152**¹⁴⁶ et de sucres **I-153**¹⁴⁷ (Figure I-15).

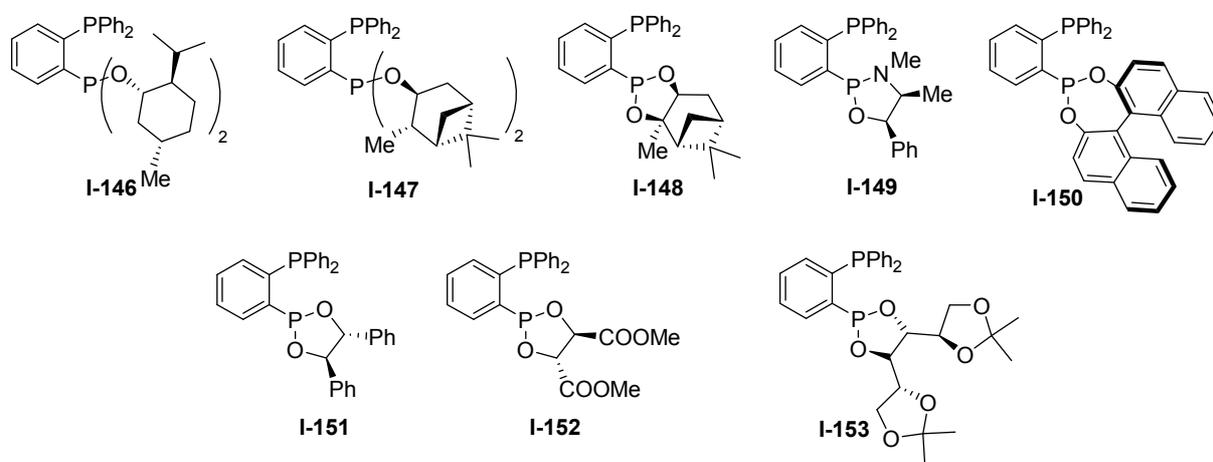


Figure I-15

Les phosphines-phosphinites **I-150**, **I-151** et **I-152** ont été utilisés comme ligands bidentates dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de diméthyle **154** catalysée par un complexe de rhodium (Schéma I-31).¹⁴⁷ Après optimisation des conditions réactionnelles, le diester **I-155** est obtenu avec de bonnes inductions asymétriques allant jusqu'à 88%.

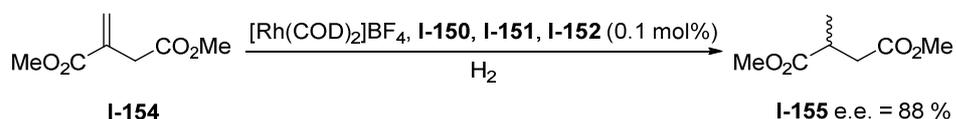


Schéma I-31

Enfin, les 1,2-diphospholanes à pont phénylène ont été largement décrits dans la littérature depuis les travaux pionniers de Burk sur les ligands DUPHOS tels que **I-156** (Schéma I-32a).^{148,149} Ces diphosphines ont notamment été utilisés en tant que ligands du rhodium dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'acétamidoacrylates et d'esters pour obtenir les composés **I-157-I-161** avec des énantiosélectivités atteignant 99% (Schéma I-32a).

Des diphosphines telles que **I-162** ont ensuite été développées en 2000 par l'équipe de RajanBabu et appliquées en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-èneyle **I-86** avec le malonate de diméthyle catalysée par des complexes de palladium (Schéma I-32b).¹⁵⁰ Les énantiométries obtenues dans cette réaction sont excellentes et atteignent 99% avec la diphosphine **I-162**.

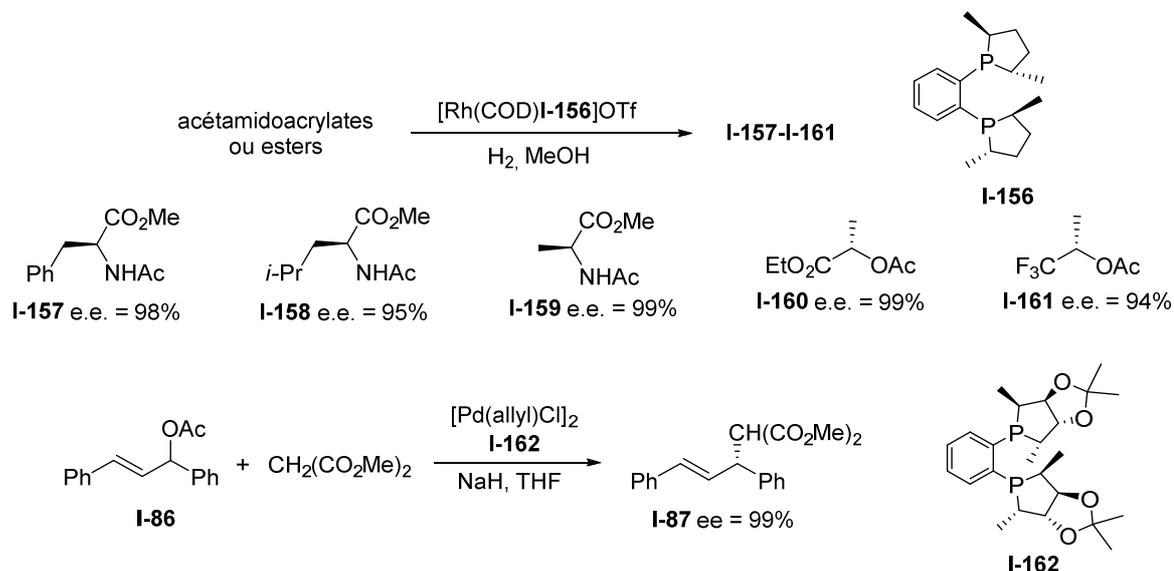


Schéma I-32

Quelques années plus tard, en 2006, Zhang *et al.* ont utilisé la diphosphine **I-162** en catalyse dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées catalysées par des complexes de rhodium et ont obtenu des excès énantiomériques de 99%.¹⁵¹

1.1.4.5 Autres fonctionnalisations

D'autres hétéroatomes et groupements fonctionnels ont été introduits en position *ortho* d'une arylphosphine, parmi lesquels des organoborés, largement décrits dans la littérature.

Au cours de ces dix dernières années, plusieurs équipes se sont intéressées à la synthèse de phosphines-boronates **I-163-I-164** ou phosphines-boranes **I-165** afin d'étudier le caractère ambiphile de ces composés (Figure I-16).

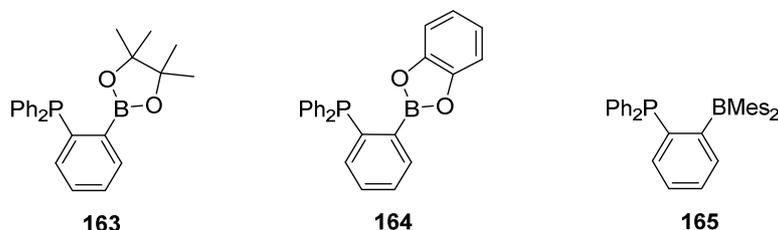


Figure I-16

Ces organophosphorés, qui possèdent à la fois un site base de Lewis (partie phosphine) et un site acide de Lewis (partie boronate ou borane) au sein de leur structure, ont été appliqués en tant qu'organocatalyseur dans la réaction d'addition de Michael (composé

I-163),¹⁵² pour la réduction du dioxyde de carbone (composé **I-164**)¹⁵³ ou encore pour l'activation de l'oxygène singulet (composé **I-165**).¹⁵⁴

D'un autre côté, des phosphines fonctionnalisées en position *ortho* par des groupements arseniés **I-166**,¹⁵⁵ antimoniés **I-167** et séliés **I-168**¹⁵⁶ ont été synthétisées par l'équipe de Webster et étudiées en chimie de coordination dans des complexes à base de cobalt (Figure I-17).

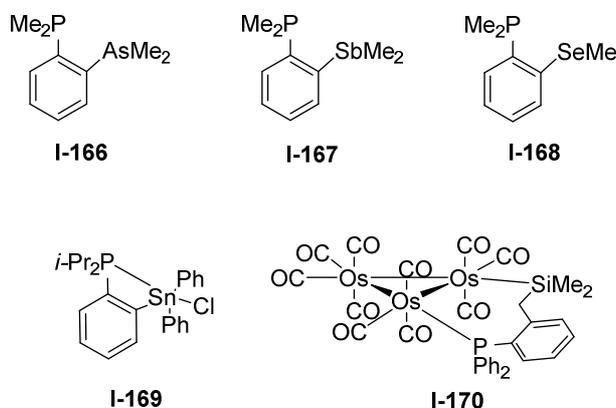


Figure I-17

Enfin, il faut aussi noter l'existence de phosphines-stannanes **I-169**¹⁵⁷ ou encore de phosphines-siliciées, qui dans ce dernier cas, ont été utilisées pour la préparation d'un cluster d'osmium **I-170** (Figure I-17).¹⁵⁸

1.1.5 Applications des phosphines *ortho*-fonctionnalisées P-chirogéniques

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, de nombreuses phosphines *ortho*-fonctionnalisées par divers groupements ont été décrites dans la littérature, y compris en version chirale pour des applications, essentiellement en catalyse asymétrique. Ces phosphines chirales fonctionnalisées en position *ortho* ont en général une chiralité planaire, axiale ou encore portée par leur squelette carboné.

Depuis quelques années, les applications en catalyse asymétrique de phosphines *ortho*-fonctionnalisées P-chirogéniques ont connu un essor considérable du fait des grands progrès accomplis pour synthétiser des organophosphorés P-chirogéniques, notamment en utilisant la spartéine ou des aminoalcools comme inducteurs asymétriques ainsi que la chimie des complexes borane. Les principales méthodes de synthèse des phosphines P-chirogéniques seront présentées ultérieurement dans ce manuscrit (cf partie 3.3).

Ainsi, plusieurs exemples d'arylphosphines P-chirogéniques possédant des groupements oxygénés, soufrés, azotés ou encore phosphorés ont été décrits et certains d'entre eux sont présentés dans cette partie.

En 2005, Müller et Brand ont décrit la synthèse d'une phosphine P-chirogénique **I-171** porteuse d'une fonction hydroxyle. La déprotonation de ce composé en présence de *n*-BuLi a

conduit au tétramère d'alcoolate de lithium **I-172** qui a permis de former un des seuls exemples de complexe chiral d'étain stable **I-173** (Figure I-18).¹⁵⁹

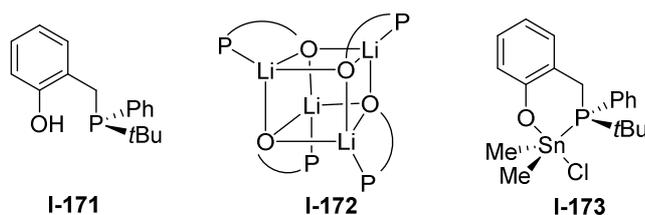


Figure I-18

Au laboratoire, une phosphine P-chirogénique **I-175** porteuse d'un groupement hydroxyle en position *ortho* du centre phosphoré a été synthétisée soit à partir de la phosphine borane *ortho*-bromée **I-174** par réactions successives d'échange halogène-métal, carbonatation, réduction et décomplexation, soit à partir du phosphinite borane **I-176** par un réarrangement de phospho-Fries suivi d'une décomplexation (Schéma I-33).¹⁶⁰ La phosphine P-chirogénique *o*-hydroxylée **I-175** a été appliquée ensuite en organocatalyse dans la réaction asymétrique d'aza-Morita-Baylis-Hillman de vinylcétones **I-177** et de tosylimines **I-178** dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Sasai de l'Université d'Osaka. Après optimisation des conditions réactionnelles, les aminoesters insaturés **I-179** ont été obtenus avec des rendements maximum de 98% et des énantiosélectivités atteignant 97% (Schéma I-33).¹⁶¹

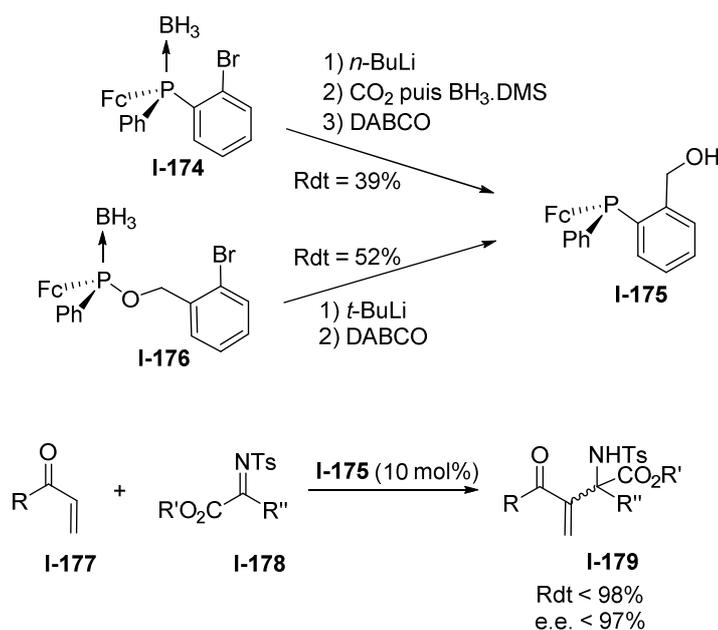


Schéma I-33

Enfin, en 2019, l'équipe de Li a synthétisé des mono- et diphosphines P-chirogéniques **I-180-I-182** à pont biphenyle comportant une fonction éther sur le cycle supérieur (Figure I-19).¹⁶² Les auteurs ont rapporté que ces phosphines étaient obtenues sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, du fait de la rotation de l'axe aryle-aryle. Néanmoins, ils ont montré qu'il était possible de bloquer la rotation, et par conséquent de contrôler la chiralité axiale de ces composés, par formation de dérivés phosphorés cycliques tels que **I-183** et **I-184** (Figure I-19).

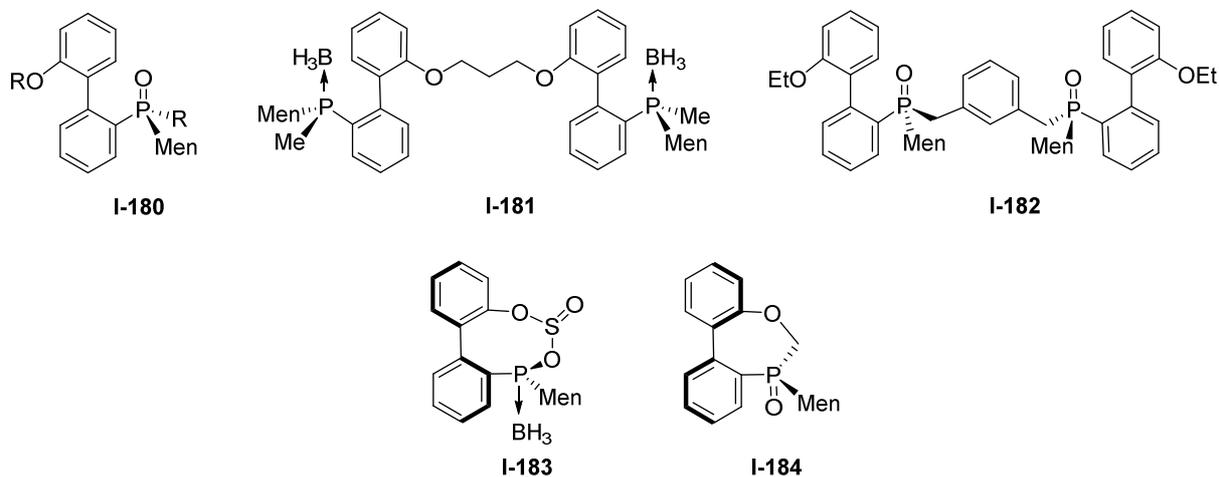


Figure I-19

Des phosphines P-chirogéniques fonctionnalisées par des groupements thioéthers ont été rapportées dans la littérature et utilisées en tant que ligands bidentates P-S en catalyse asymétrique.

A titre d'exemple, le groupe de Font-Bardia a synthétisée en 2016 des phosphines thioéthers P-chirogéniques **I-187** et **I-189** qui ont été utilisées en catalyse asymétrique dans les réactions de réduction des cétones **I-185** par transfert d'hydrogène catalysée par des complexes de ruthénium¹⁶³ et de substitution allylique de l'acétate de 1,2-diphénylprop-2-ène **I-86** catalysée par des complexes de palladium¹⁶⁴ (Schéma I-34). Ces phosphines ont permis d'obtenir des inductions asymétriques atteignant 70% et 49%, respectivement.

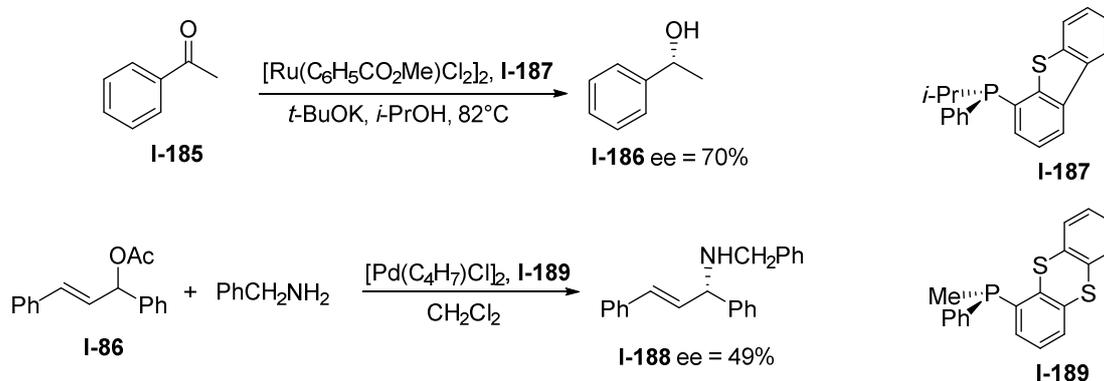


Schéma I-34

Au laboratoire, des phosphines-thioéthers **I-190** ont été synthétisées à partir des hydroxyphosphines **I-191** par réaction successive avec $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ puis un thiolate de lithium. Après décomplexation en présence de DABCO, ces phosphines ont été testées en catalyse dans la réaction de substitution allylique asymétrique catalysée par des complexes de palladium, avec des nucléophiles carbonés, azotés et oxygénés. Ces phosphines se sont montrées être des ligands efficaces du palladium dans cette réaction puisque des énantiosélectivités maximales de 96% ont été obtenues (Schéma I-35).¹⁶⁵

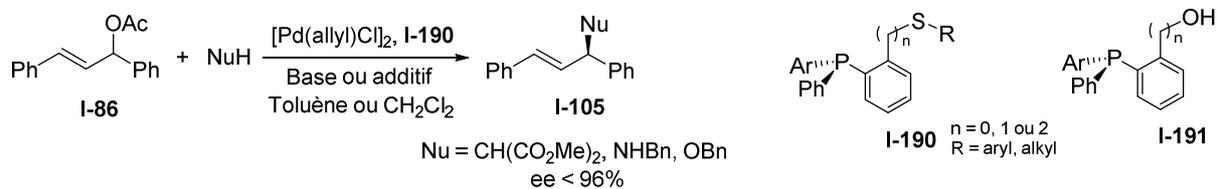


Schéma I-35

Les phosphines P-chirogéniques portant des groupements azotés en position *ortho* du centre phosphoré ont également fait l'objet d'études en catalyse asymétrique.

L'équipe d'Helmchen a ainsi décrit en 1994, la synthèse de phosphines-oxazolines (PHOX) P-chirogéniques **I-192** et leur application en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ènyle **I-86** avec le malonate de diméthyle, catalysée par des complexes de palladium (Schéma I-36).¹⁶⁶ Les phosphines P-chirogéniques **I-192b-c**, qui se comportent comme des ligands hybrides P-N du palladium, ont permis d'obtenir des inductions asymétriques atteignant 77,5%, restant toutefois inférieures à celles obtenues avec les PHOX originales (ee = 98% et 90% pour **I-192a** et **I-192d**, respectivement).

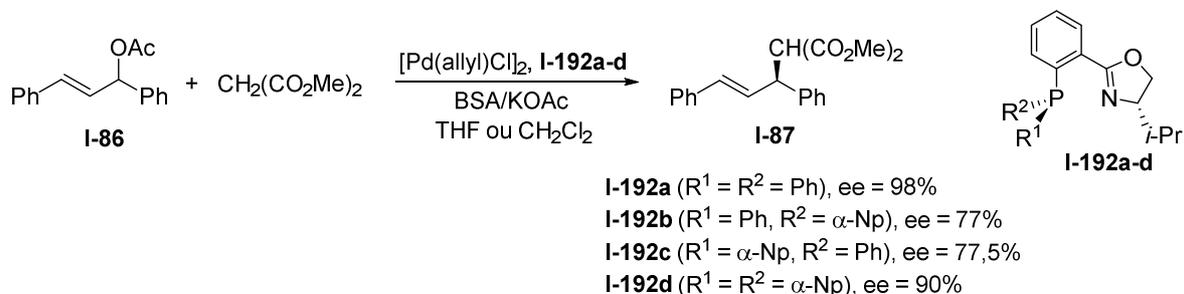


Schéma I-36

Cette même équipe a également utilisé les phosphines-oxazolines P-chirogéniques **I-192b-c** dans une autre réaction de substitution allylique catalysée par des complexes de palladium. En présence de carbonates allyliques et de nitrométhane comme nucléophile, les phosphines **I-192b-c** ont permis d'obtenir des énantiosélectivités supérieures à 99%.¹⁶⁷

Parmi les phosphines P-chirogéniques *ortho*-fonctionnalisées par un groupement azoté, un benzazaphosphole **I-195** a été décrit par l'équipe de Tan (Schéma I-37).¹⁶⁸ Les auteurs ont montré que cette phosphine permettait d'obtenir de très bonnes inductions asymétriques atteignant 93% dans la réaction d'hydroformylation asymétrique d'oléfines catalysée par des complexes de rhodium.

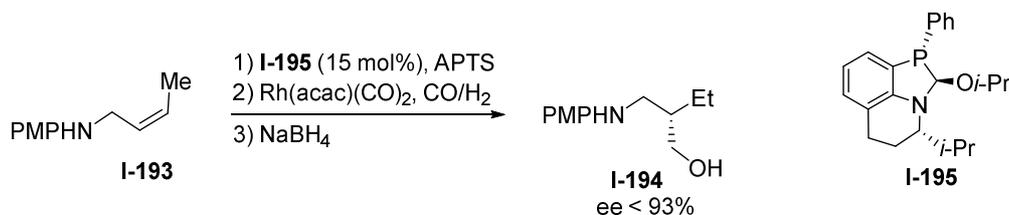


Schéma I-37

En 2016, une diamino-diphosphine cyclique P-chirogénique a été synthétisée par le groupe de Mezzetti. En présence de $[\text{Fe}(\text{OH}_2)_6]\text{BF}_4$ utilisé comme précurseur métallique, le complexe de fer (II) **I-198**, dans lequel la phosphine se comporte comme un ligand tétradentate P-P-N-N, a pu être isolé et caractérisé (Schéma I-38).¹⁶⁹ Le complexe de fer (II) **I-198** a ensuite été appliqué en catalyse dans la réduction asymétrique de cétones et d'imines par transfert d'hydrogène. Celui-ci s'est avéré très efficace dans cette réaction puisqu'en présence de 0,01 mol% de complexe, des rendements quasi quantitatifs et des inductions asymétriques supérieures à 99% ont été obtenues.

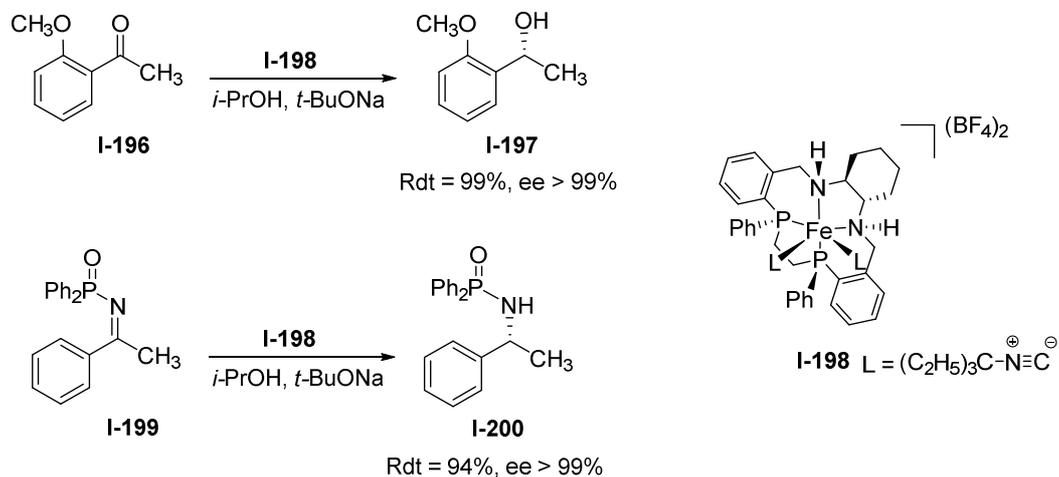


Schéma I-38

Des phosphines P-chirogéniques portant un groupement phosphoré en position *ortho* ont également fait l'objet d'études de la part de plusieurs équipes. C'est le cas par exemple des 1,2-diphosphinobenzènes P-chirogéniques qui ont été étudiés principalement en catalyse asymétrique.

En 1979, Wild et Roberts ont synthétisé la diphosphine P-chirogénique à pont phénylène **I-201** par dédoublement avec un complexe de palladium optiquement actif (Figure I-20).¹⁷⁰ Cette diphosphine a été appliquée en catalyse asymétrique dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines catalysée par des complexes de rhodium et a permis d'obtenir des énantiosélectivités maximales de 94%.¹⁷¹ D'un autre côté, cette diphosphine a été complexée à des métaux tels que l'or, le cuivre ou encore l'argent et ces complexes ont montré des propriétés cytotoxiques *in-vitro* très intéressantes envers différentes lignées cellulaires tumorales de souris.¹⁷²

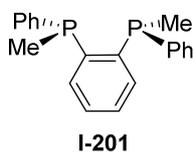
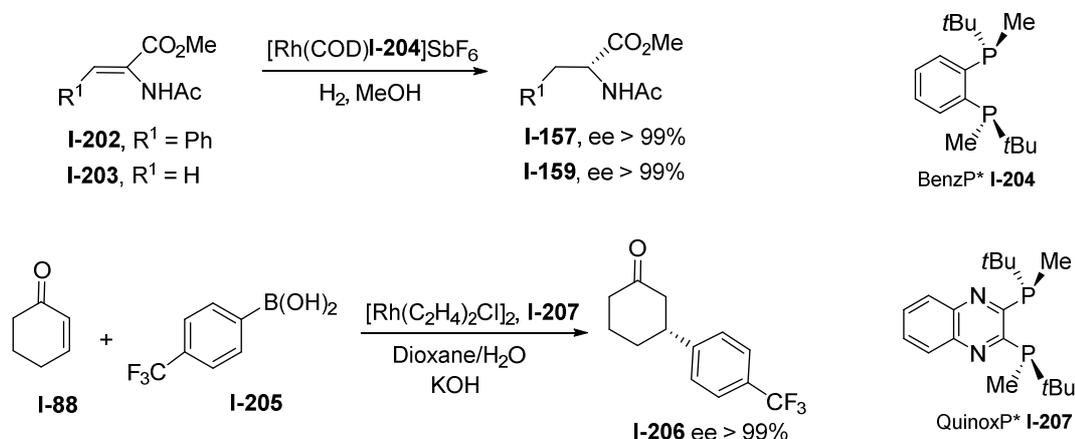


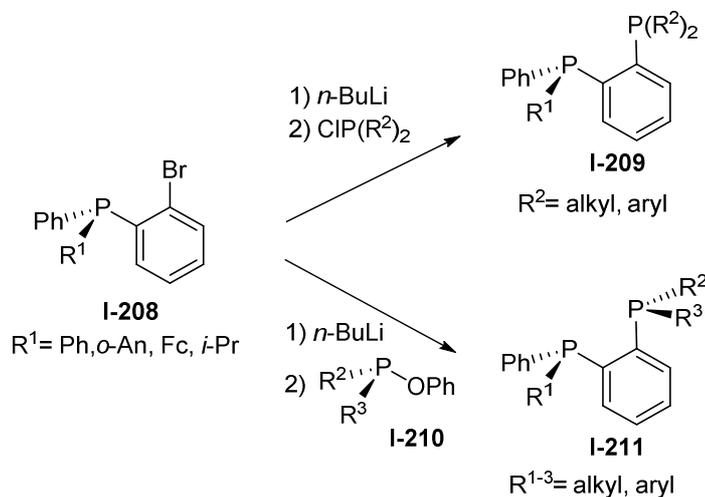
Figure I-20

D'autres diphosphines P-chirogéniques de symétrie C_2 tels que le BenzP* **I-204**, à pont phénylène, et la QuinoxP* **I-207**, à pont quinoxaline ont été décrites par Imamoto et al.^{173,174} Ces deux diphosphines porteuses de substituants méthyle et *tert*-butyle sur les deux centres phosphorés ont été largement étudiées en catalyse asymétrique dans diverses réactions avec des métaux tels que le rhodium,¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ le ruthénium,¹⁸⁰ le palladium,¹⁸⁰ le cuivre,^{181,182} le

cobalt¹⁸³ ou encore le fer.¹⁸⁴ A titre d'exemple, les diphosphines **I-204** et **I-207** ont permis d'obtenir des inductions asymétriques supérieures à 99%, respectivement dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l' α -acétamidocinnamate de méthyle **I-202** et de l'acétamidoacrylate de méthyle **I-203** et dans la réaction d'addition 1,4 d'acides boroniques tels que **I-205** sur la cyclohex-2-ènone **I-88** catalysées par des complexes de rhodium (Schéma I-39).^{173,174}



Au laboratoire, des 1,2-diphosphinobenzènes P-chirogéniques **I-209** et **I-211** de symétrie C_1 et C_2 ont été synthétisés à partir des phosphines *ortho*-bromées **I-208** et des chlorophosphines commerciales ou des phosphinites P(III) P-chirogéniques **I-210** (Schéma I-40).¹⁸⁵ Ces phosphines ont été utilisées comme ligands du rhodium dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de diméthyle et ont permis d'obtenir des énantiométries atteignant 76%.



Il faut également noter que d'autres équipes ont décrit la synthèse de diphosphines P-chirogéniques à pont phénylène ainsi que leur utilisation en catalyse, notamment dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines catalysée par des complexes de rhodium.¹⁸⁶⁻¹⁸⁹

Enfin, notre équipe a décrit récemment la synthèse de phosphines P-chirogéniques *ortho*-fonctionnalisées par des groupements boronates **I-212**¹⁹⁰ ou encore siliciés **I-213**¹⁹¹ sans qu'aucune application n'ait été réalisée avec ces composés (Figure I-21).

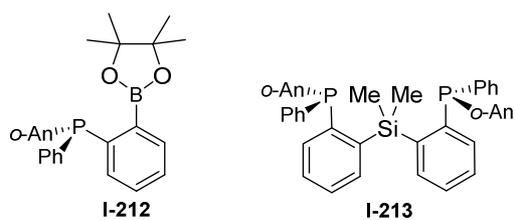


Figure I-21

1.2 Objectifs

Depuis les années 2000 les phosphines P-chirogéniques *ortho*-fonctionnalisées ont suscité beaucoup d'intérêt du fait de leur efficacité dans diverses réactions de catalyse ce qui a poussé les chercheurs à développer des méthodes de synthèse efficaces pour cette famille de composés. C'est dans ce contexte que notre équipe a mis au point ces dernières années des synthèses stéréosélectives performantes d'arylphosphines P-chirogéniques fonctionnalisées en position *ortho*, basées notamment sur la chimie des arynes et le réarrangement de phospho-Fries (Schéma I-41). Il faut préciser que ces méthodes de synthèse s'adaptent parfaitement à la préparation de phosphines achirales, comme cela sera présenté ultérieurement dans ce manuscrit.

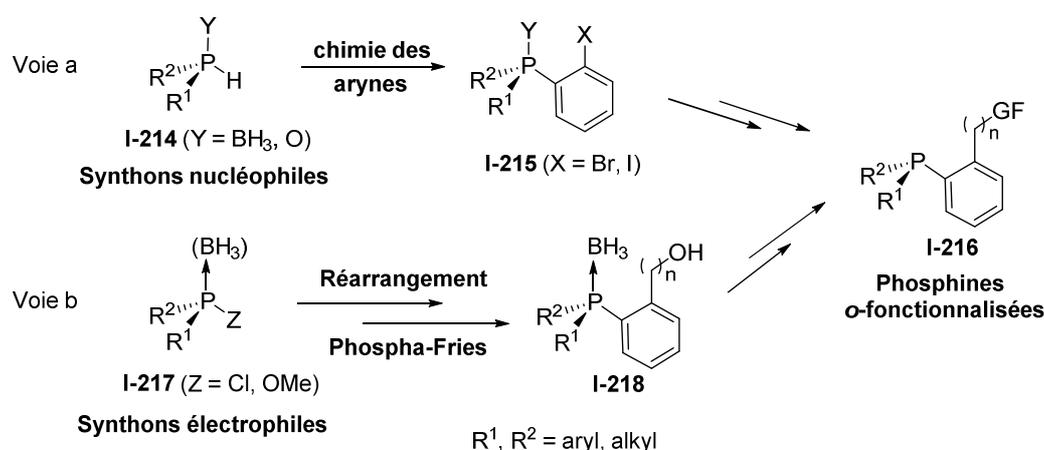


Schéma I-41

Dans un premier temps, l'utilisation de synthons phosphorés nucléophiles (P-chirogéniques ou non) tels que des phosphines secondaires borane **I-214** ou des oxydes de phosphine secondaire **I-214** a permis la synthèse d'arylphosphines *ortho*-bromées (et iodées) **I-215** en utilisant la chimie des arynes.¹⁹² Ces composés **I-215** ont par la suite été utilisés comme précurseurs pour la synthèse des diverses phosphines *ortho*-fonctionnalisées **I-216**, comme nous l'avons vu précédemment (Schéma I-41, voie a).^{160,185,190,191} D'autre part, des synthons phosphorés électrophiles tels que des chlorophosphines borane ou phosphinites de méthyle (borane ou non) **I-217** ont été employés pour la synthèse d'arylphosphines *ortho*-hydroxylées **I-218** via un réarrangement de phospho-Fries. Celles-ci ont aussi été utilisées comme intermédiaires clés dans la synthèse de phosphines *ortho*-fonctionnalisées **I-216** (Schéma I-41, voie b).^{160,165,193}

C'est dans la continuité des travaux du laboratoire sur la synthèse de phosphines (P-chirogéniques) *ortho*-fonctionnalisées que s'inscrit ce travail de thèse. Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à la synthèse de phosphines-phosphoniums telles que **I-219** et à leur application en biologie (Figure I-22). Dans le deuxième chapitre, la synthèse de phosphines-triazoles P-chirogéniques telles que **I-220**, leur étude en chimie de coordination ainsi que leur application en catalyse asymétrique seront présentées (Figure I-22).

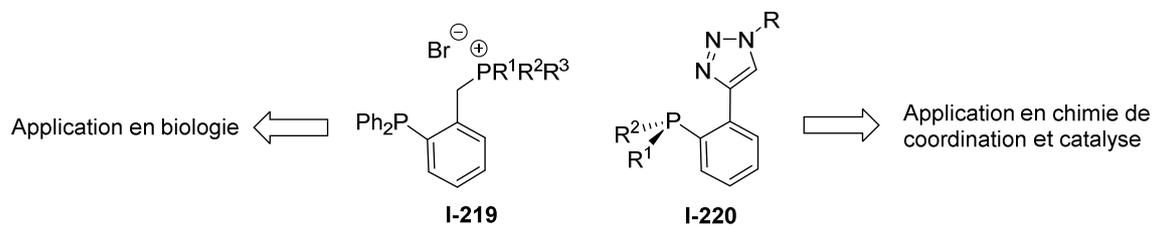


Figure I-22

**COMPLEXES D'OR DE
PHOSPHINES-
PHOSPHONIUMS A VISEE
THERAPEUTIQUE**

2 Complexes d'or de phosphines-phosponiums à visée thérapeutique

Dans ce premier chapitre, la synthèse de phosphines-phosponiums sera présentée ainsi que l'utilisation de ces composés pour la préparation de complexes d'or (I). Une étude de cytotoxicité des complexes d'or (I) sur des lignées cellulaires cancéreuses sera également développée.

2.1 Rappels bibliographiques sur les phosphines-phosponiums

2.1.1 Phosphines-phosponiums, chimie de coordination et applications en catalyse

Les phosphines-phosponiums, composés relativement peu décrits, ont d'abord fait l'objet d'études fondamentales.¹⁹⁴ Des études de réactivité sont d'ailleurs encore publiées actuellement,¹⁹⁵ soulignant l'aspect récent de cette famille de composés.

En 1981 Baird a décrit l'amphos **II-1** comme ligand pour la catalyse d'hydrogénation au rhodium (Figure II-1).¹⁹⁶ Le ligand est désigné pour être soluble en milieu aqueux ; de plus, la présence de la fonction ammonium permet le greffage, par liaison ionique *via* des fonctions sulfonates, rendant ainsi possible le recyclage du complexe en fin de réaction.¹⁹⁷ Ces faits sont intéressants pour des applications en catalyse biphasique liquide-liquide ou solide-liquide. L'analogue phosphoré **II-2** a ensuite été décrit en 1991 et son complexe de rhodium a été appliqué en catalyse d'hydrogénation.¹⁹⁸ En faisant varier l'espacement entre les deux centres phosphorés divers ligands ont pu être obtenus et leur chimie de coordination avec le fer a été étudiée.¹⁹⁹ Dans ces complexes des effets électroniques forts ont pu être remarqués par analyse infrarouge qui montre l'augmentation de la fréquence d'élongation des fonctions carbonyles.

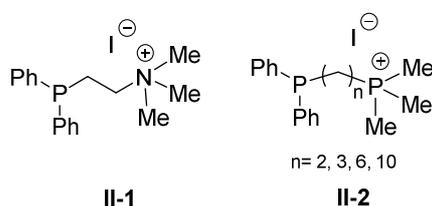


Figure II-1

En 1998, Chauvin et *al.* ont quaternisé des diphosphines telles que la DIOP et la BINAP pour conduire au méthyl-diopium **II-3** et au méthyl-binapium **II-4**, qui constituent les premiers exemples de ligands chiraux de phosphines-phosponiums (Figure II-2).²⁰⁰ Leur chimie de coordination avec des complexes de fer a également été étudiée. Il a été rapporté

que le méthylidopium **II-3** se coordinaux aux complexes de fer sans former de chélate avec la fonction phosphonium alors que le méthylbinapium **II-4** ne se coordinaux pas.

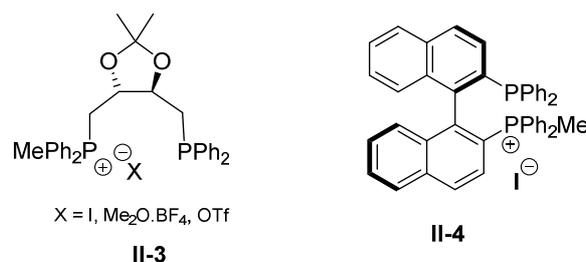


Figure II-2

Quelques années plus tard, les travaux sur le méthylbinapium ont été poursuivis par Chauvin et son équipe, dans l'étude en chimie de coordination des phosphines-ylures. Ainsi lorsque le méthylbinapium **II-5**, préparé par quaternisation de la BINAP avec du iodure de méthyle suivie d'une métathèse d'anion, a été déprotoné par du *n*-BuLi, l'ylure non stabilisé formé a conduit à la formation du complexe de rhodium **II-7** dans lequel la phosphine-ylure **II-6** joue le rôle de ligand bidentate (Schéma II-1).²⁰¹

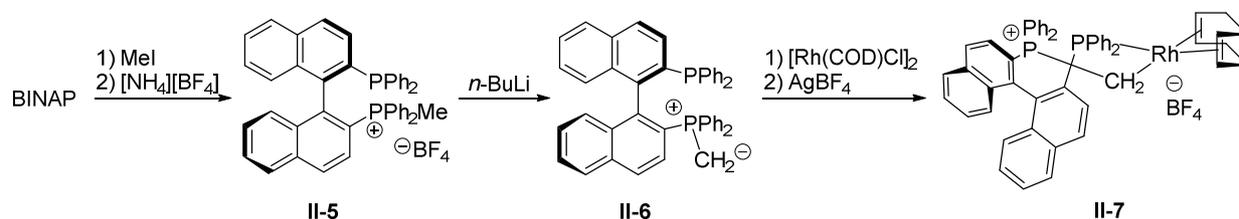


Schéma II-1

Dans la continuité de ces travaux sur les phosphines-ylures, Chauvin en collaboration avec Mikolajczyk a décrit en 2003 le premier exemple de complexe énantiomériquement pur contenant un carbone ylidique asymétrique et un métal de transition.²⁰² L'étude portait sur la synthèse de complexes de rhodium d'ylures-phosphines à pont phénylène (Schéma II-2). A partir de la diposphine **II-8**, la réaction avec l'iodure de méthyle a conduit à la phosphine-phosphonium **II-9**, qui après métathèse de l'anion et déprotonation a donné l'ylure **II-10**. Afin de créer une induction asymétrique, un auxiliaire chiral dérivé du menthol a été utilisé. L'ylure **II-10** a donc été condensé sur le sulfinate de menthyle **II-11** pour donner l'ylure stabilisé **II-12** qui après protonation a donné le dérivé **II-13** comportant un groupement méthylène dans lequel les deux protons sont diastérotopes. Finalement, la réaction du sel de phosphine-phosphonium **II-13** avec [Rh(COD)₂]PF₆ a généré le complexe de rhodium **II-14/14'** sous forme de deux diastéréoisomères dont le ratio dépend de la température (Schéma II-2).

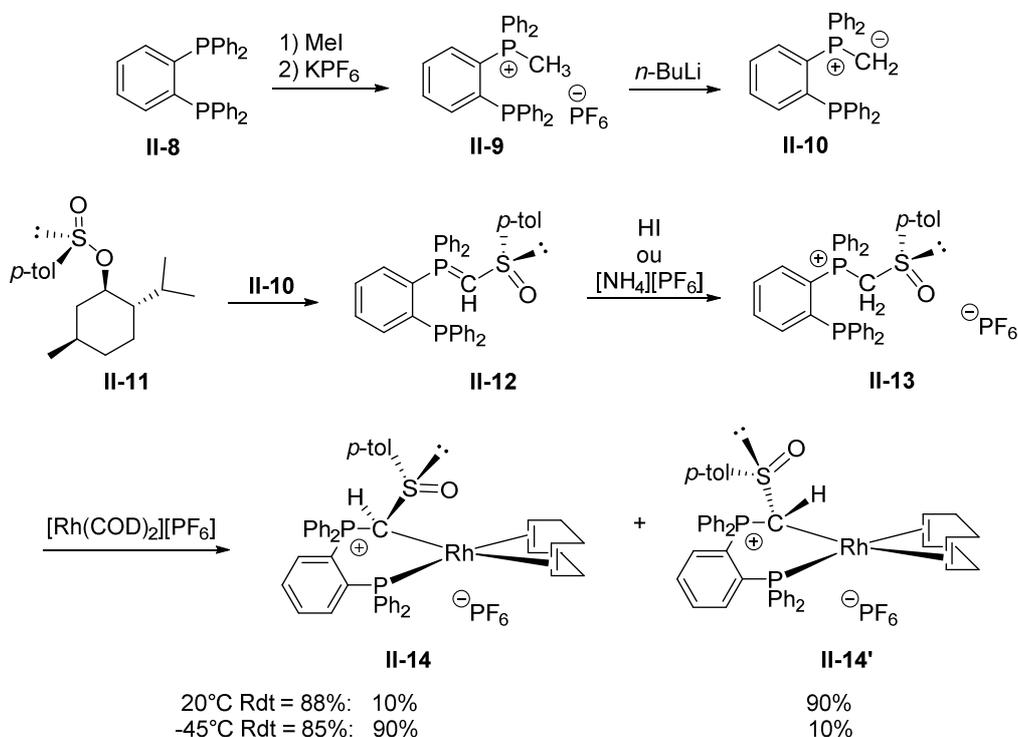


Schéma II-2

En 2009, Ebrahim *et al.* ont étudié les modes de coordination de la phosphine-phosphonium **II-15** avec le mercure.^{203,204} Alors que la phosphine-phosphonium **II-15** a donné le complexe zwitterionique **II-16** en présence d'un sel de mercure (II) (Schéma II-3a), la phosphine-phosphonium **II-15** a conduit, après formation de l'ylure non stabilisé **II-17** par déprotonation avec une base, et réaction avec un sel de mercure (II), au complexe métallacycle **II-18** dans lequel la phosphine et le carbone de l'ylure sont coordonnés au métal (Schéma II-3b).

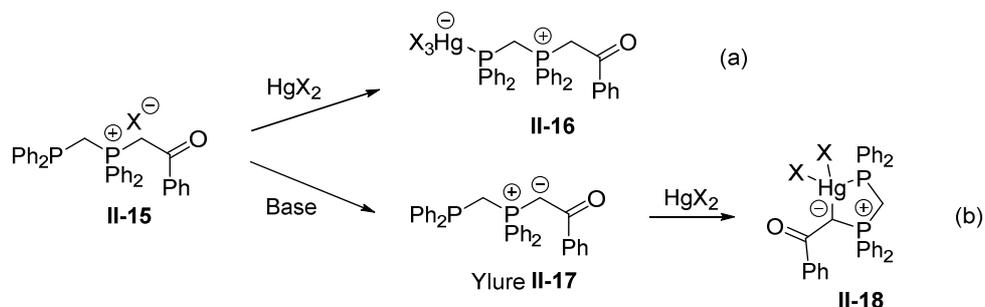


Schéma II-3

Il faut également noter que d'autres équipes se sont intéressées aux phosphines-ylures et à leur étude en chimie de coordination avec des métaux tels que l'or,²⁰⁵ le platine²⁰⁶ ou encore le palladium.^{207,208}

En 2015, Liu *et al.* ont rapporté qu'une fonction phosphonium pouvait être intégrée à un ligand phosphoré pour bénéficier de ses propriétés d'acide de Lewis. Ainsi, les ligands bifonctionnels **II-19** se sont montrés particulièrement efficaces dans la réaction de carbonylation avec un complexe de palladium (Schéma II-4).²⁰⁹

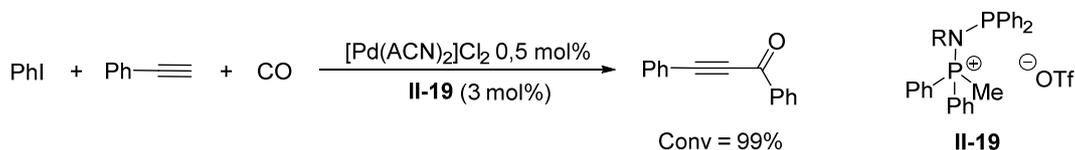


Schéma II-4

Son mode d'action repose sur la stabilisation de l'intermédiaire palladium-acyle par formation d'une liaison entre le phosphore P(V) et l'oxygène du C=O, ce qui facilite l'insertion du groupement carbonyle (Schéma II-5).²⁰⁹ La coopération s'est montrée constructive par comparaison avec le ligand PPh₃. En effet pour un même nombre d'équivalents de ligand et de réactif, les composés comportant la partie phosphonium ont montré une meilleure conversion, jusqu'à 99% contre 73% pour le ligand PPh₃, et un meilleur TOF, jusqu'à 131 h⁻¹ contre 97 h⁻¹ pour PPh₃.

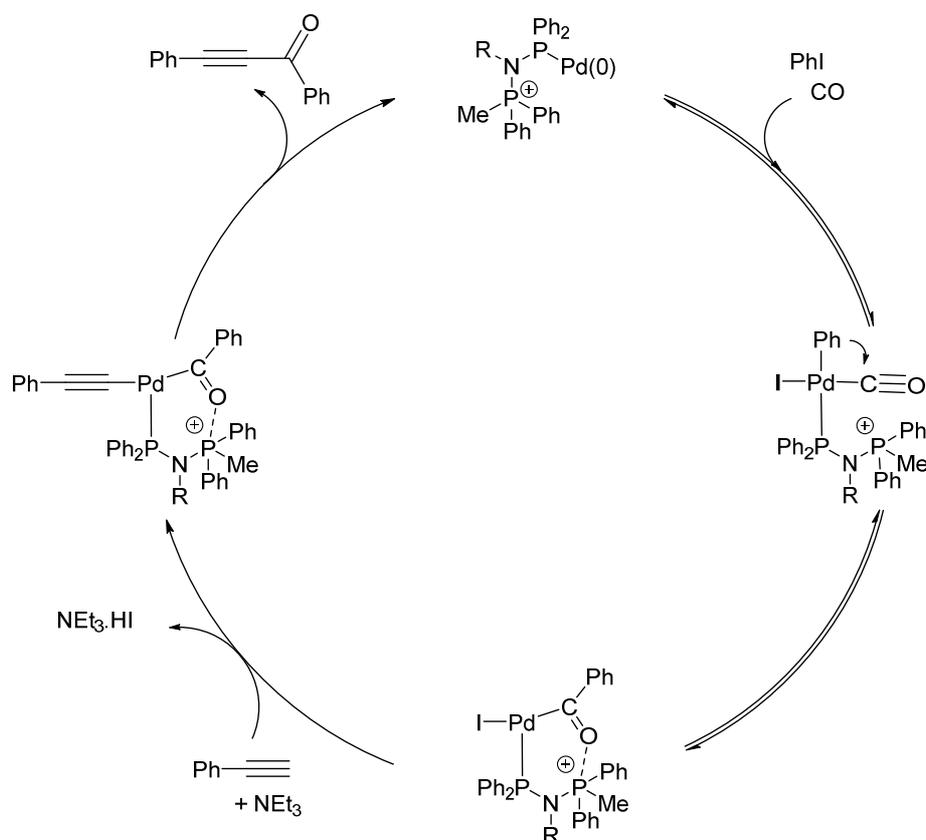


Schéma II-5 : Mécanisme proposé pour la réaction de Sonogashira-carbonylation

Plus récemment, cette équipe a décrit la réaction d'hydroformylation-acétalisation d'alcènes catalysée par un complexe de rhodium coordonné à un ligand bifonctionnel de type phosphine-phosphonium **II-20**. Ils ont montré une amélioration de l'activité catalytique avec le ligand **II-20** car celui-ci jouait non seulement le rôle d'acide de Lewis dans l'étape d'acétalisation, mais aussi un rôle synergique dans la réaction d'hydroformylation par la stabilisation de l'intermédiaire acyle-rhodium (Schéma II-6).²¹⁰

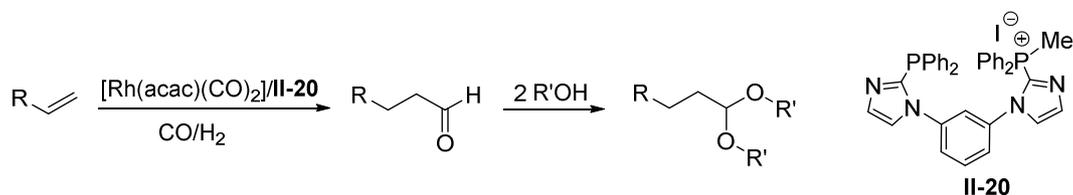
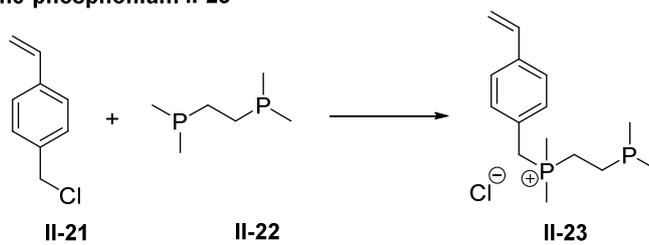


Schéma II-6

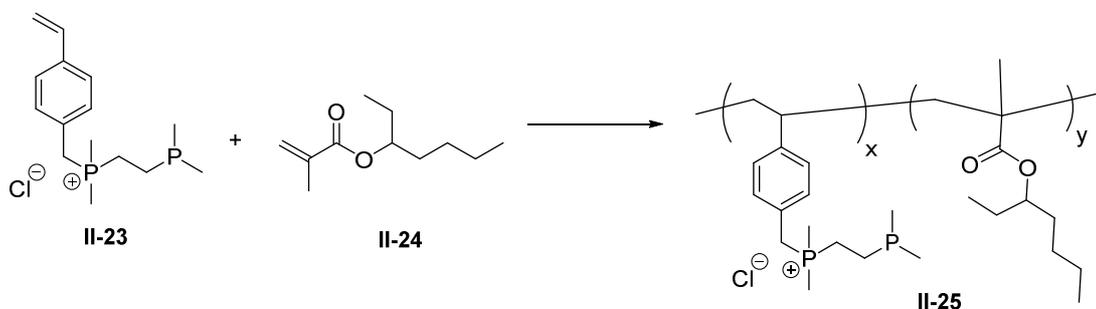
2.1.2 Phosphines-phosphoniums pour des polymères polyélectrolytes

Des polymères polyélectrolytes pour des applications en tant que capteurs à humidité contenant des fonctions ammoniums ont déjà été étudiés et développés industriellement,²¹¹ cependant très peu d'exemples de polymères à base de phosphoniums ont été décrits. C'est dans cette démarche qu'a été publiée par Gong *et coll.* en 2003 une étude sur un co-polymère contenant des fonctions phosphines et phosphoniums pour la préparation de capteurs à humidité (Schéma II-7).²¹²

Synthèse de la phosphine-phosphonium II-23



Préparation du co-polymère II-25



Préparation du co-polymère final II-26

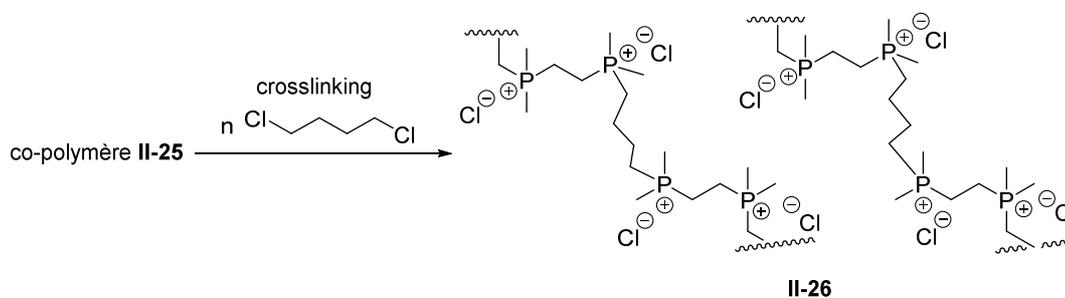


Schéma II-7

La quaternisation de la diphosphine **II-22** avec le dérivé halogéné **II-21** a conduit à la phosphine-phosphonium **II-23** qui par co-polymérisation avec l'ester **II-24** a donné le co-polymère **II-25**. Une fois le co-polymère **II-25** formé, une autre étape déterminante à la création du capteur est nécessaire, à savoir l'addition du 1,4-dichlorobutane. La réaction des groupements phosphines avec ce dernier a ainsi conduit au croisement de différentes chaînes du co-polymère. Le co-polymère final a ensuite été déposé sur une surface d'alumine maintenant un contact entre deux électrodes, la différence d'impédance entre celles-ci est alors fonction de la teneur en humidité.

2.1.3 La fonction phosphonium pour des applications en biologie

Au-delà de son rôle d'intermédiaire dans la réaction de Wittig,²¹³ la fonction phosphonium est utilisée dans la synthèse de liquides ioniques,^{214,215} en tant que co-catalyseur²¹⁰ ou organocatalyseur (sous forme optiquement active).¹⁹ De plus, grâce à sa charge positive, la fonction phosphonium peut intervenir dans différents processus biologiques. Ainsi, en raison du grand potentiel de la membrane mitochondriale, les cations triphénylphosphoniums s'accumulent dans les mitochondries à l'intérieur des cellules.²¹⁶

Les molécules chargées passent difficilement au travers d'une membrane cellulaire sans l'aide d'un transporteur, à cause de la présence de molécules d'eau stabilisant la charge. Dans le cas d'un sel de phosphonium lipophile, la charge positive est délocalisée ce qui permet alors de passer facilement sans transporteur la membrane cellulaire.²¹⁶ Dans le cas de la membrane mitochondriale, le potentiel hautement négatif au travers de sa membrane permet l'accumulation du phosphonium.

Les dysfonctionnements inhérents aux cellules cancéreuses, comme la forte augmentation du potentiel membranaire mitochondrial peuvent être exploitées pour cibler efficacement ce type cellulaire.²¹⁷ Ainsi, la différence de 60 mV de potentiel membranaire entre les mitochondries des cellules saines (à 104 mV) et celui altéré des cellules cancéreuses (à 163 mV) peut conduire à une accumulation dix fois plus importante des composés cationiques dans ces dernières.²¹⁷

En se basant sur ces observations, la fonction phosphonium a été utilisée comme vecteur pour délivrer un composé thérapeutique dans les cellules et plus précisément les mitochondries. Ainsi naissent des composés combinant une partie phosphonium avec une partie antioxydante. Par exemple, un dérivé de vitamine E modifié avec un triphénylphosphonium **II-27** est fortement assimilé par les mitochondries des cellules du cerveau, du cœur, du foie ou des muscles après une prise orale de ce médicament (Figure II-3).²¹⁸ Un autre exemple est le Mitocurcumin **II-28** obtenu en modifiant la curcumine avec deux groupements triphénylphosphoniums, composé qui présente des propriétés bactéricides²¹⁹ et anticancéreuses (Figure II-3).²²⁰

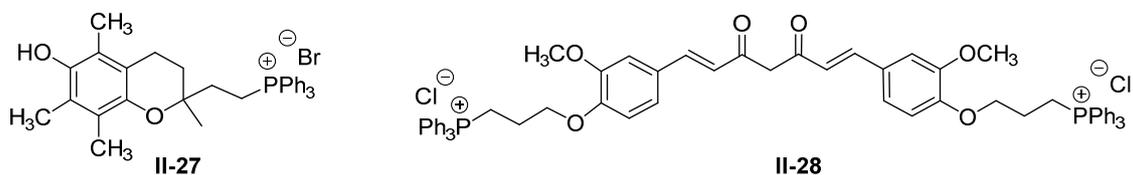


Figure II-3

Récemment il a été montré que divers sels de phosphoniums peuvent présenter une toxicité sélective vis-à-vis des cellules cancéreuses, par altération des mitochondries des cellules souches cancéreuses. De plus, l'activité cytotoxique la plus importante a été observée avec un dérivé bis-triphénylphosphonium.²²¹

Etant donné l'affinité des fonctions phosphoniums pour les mitochondries, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés aux phosphines-phosphoniums pour des applications biologiques montrant que le champ d'action des phosphines-phosphoniums ne se limite pas à la catalyse ou aux matériaux.

Un exemple est représenté par la mitoDPPP **II-33** qui est une phosphine-phosphonium élaborée pour détecter les ROS (Reactive Oxygen Species) dans les mitochondries (Schéma II-8).²²² La synthèse est basée sur la fonctionnalisation de la triarylphosphine borane **II-30** avec un bras alkylphosphonium tel que **II-31**. Ce composé constitue une sonde fluorescente qui s'accumule dans les mitochondries ; une fois au contact de peroxydes, la sonde réagit pour former l'oxyde de phosphine-phosphonium correspondant et devient alors fluorescente.

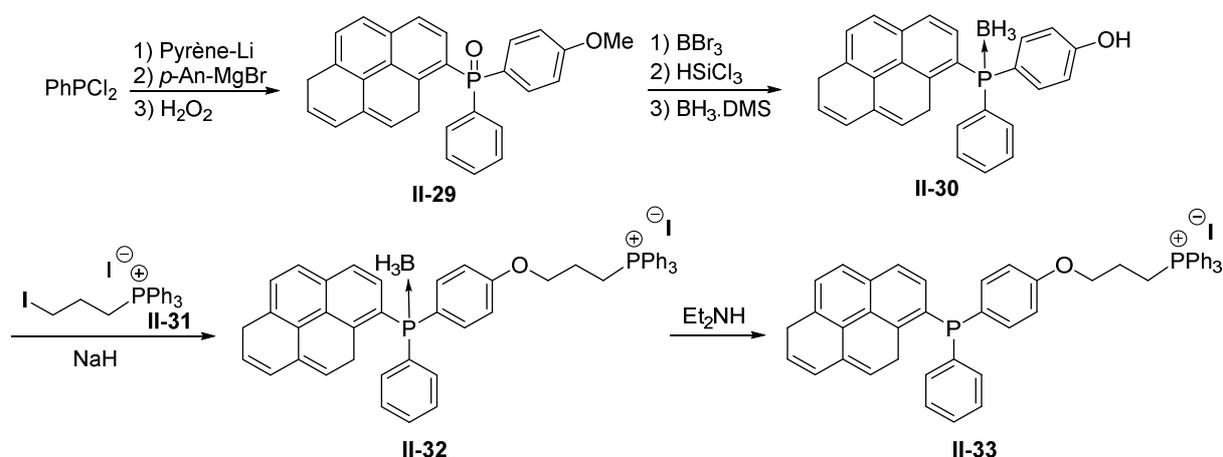


Schéma II-8

En 2015 le groupe de Bagherjeri a décrit la synthèse de complexes zwitterioniques de mercure (II) **II-34**, dérivés de phosphines-phosphoniums et leur activité antibactérienne *in vitro* envers différentes bactéries tels que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus*, a pu être mise en évidence (Figure II-4).²²³

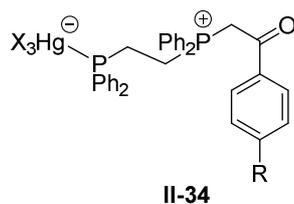


Figure II-4

Enfin, le rôle de vecteur du groupement phosphonium a été exploité dans le domaine de l'oncologie. Liu et *al.* ont rapporté qu'un macrocycle tel que le DOTA, complexé à un radioélément, le ^{64}Cu , a été associé à des groupements phosphoniums et/ou oxydes de phosphines pour obtenir des radiotraceurs tels que **II-35** et **II-36**, utiles pour le diagnostic non invasif du cancer (Figure II-5).^{217,224} Les auteurs ont montré que le groupement phosphonium dans ces molécules permettait de cibler sélectivement les cellules tumorales qui présentent un potentiel intramembranaire mitochondrial augmenté. L'oxyde de phosphine, dans le cas de **II-36**, présente un caractère hydrophile plus marqué, permettant une meilleure excrétion en fin de diagnostic.

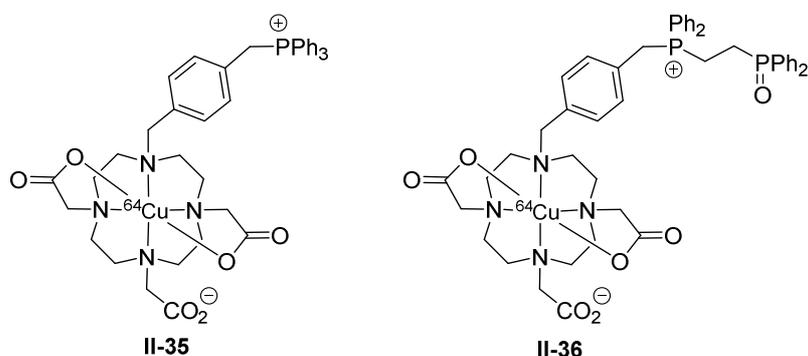


Figure II-5

2.2 Rappels bibliographiques sur des complexes métalliques à visée thérapeutique anticancéreuse

2.2.1 Généralités sur le cancer

Le cancer précède l'homme, c'est en tout cas ce que témoigne la plus ancienne trace d'un possible cancer. Celle-ci date de 350 millions d'années et a été retrouvée sur le fossile d'un poisson de la préhistoire.²²⁵ Chez l'homme, le travail des paléontologues nous ramène il y a 120.000 ans au pied de la dépouille d'un *Homo Erectus* touché par un sarcome.²²⁶

Beaucoup de civilisations rapportent la présence de cette maladie au sein de leur population et nous donnent leurs remèdes sur des écrits anciens. Déjà les égyptiens décrivaient les cancers et marquaient les prémices des opérations chirurgicales où le cancer du sein fut traité par cautérisation. Chez les grecs, Hippocrate lui concéda le nom de « cancer », qui décrivait la prolifération d'un cancer dans un corps humain comme semblant aux pattes d'un « crabe » (*cancer* en latin, assimilé à l'écrevisse *καρκινος*, *karkinos* en grec).

Au début du XX^{ème} siècle, Pittard prétendait que 600 000 à 700 000 hommes mourraient du cancer chaque année et s'indignait devant ces sombres prédictions en reportant une croissance de 2 % annuelle.²²⁷ Ce professeur d'anthropologie s'indignerait sans doute encore étant donné que le cancer est l'une des premières causes de mortalité.

En France, au cours de l'année 2018, 382 000 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués, dont 46% chez les femmes et 54% chez les hommes.²²⁸ Parmi eux, 157 400 sont décédés à la suite d'un cancer. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans. De plus, le cancer du poumon et colorectal sont les cancers les plus fréquemment diagnostiqués, auxquels s'ajoutent le cancer du sein pour la femme et le cancer de la prostate chez l'homme.

Le cancer est une tumeur maligne, un amas de cellules se multipliant anormalement vite et pouvant s'implanter dans différents endroits du corps, formant ainsi des métastases. Ces cellules proviennent de cellules normales qui se sont transformées en cellules cancéreuses par un phénomène appelé cancérogénèse.

Le cancer est universellement reconnu pour être caractérisé par :

- une indépendance répllicative normalement gérée par des signaux envoyés aux cellules,
- une insensibilité vis-à-vis des mécanismes antiprolifératifs,
- une résistance au phénomène d'apoptose,
- une croissance illimitée,
- une capacité à induire l'angiogénèse (c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins par une tumeur maligne),
- une aptitude à se propager et à créer des métastases.²²⁹

Une fois développé, le cancer, très énergivore, appauvrit l'organisme et induit la mort par dénutrition, insuffisance respiratoire, hémorragie interne ou encore par intoxication.

Aujourd'hui, selon le type de cancer, l'efficacité des traitements varie considérablement, la qualité de vie chez le patient est altérée (ou impactée) et la maladie se caractérise globalement par un taux de mortalité élevé.

La lutte contre le cancer est une préoccupation majeure à laquelle s'attèlent les scientifiques de différents domaines d'expertises. Les études paléontologiques ont rapporté les premières traces de cancer, et à l'interface avec l'oncologie, une étude très intéressante rapprochant les extinctions d'espèces et l'élimination d'un cancer a été publiée en 2015.²³⁰ A ce jour, plus de 99.9 % des espèces ont disparu. Les causes liées aux extinctions de masse ou les facteurs rendant les espèces vulnérables aux extinctions peuvent être corrélées aux facteurs qui peuvent rendre la tumeur vulnérable, puis aux biomarqueurs potentiels pour localiser la vulnérabilité d'une tumeur et amener à une stratégie de traitement d'un cancer. Ce genre de parallèle permet une autre vision sur cette lutte et peut conduire à des stratégies très intéressantes.

Le traitement actuel dont bénéficie les patients atteints du cancer repose sur plusieurs stratégies thérapeutiques dont les principales sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou encore l'immunothérapie. Comme la combinaison de plusieurs d'entre elles est souvent plus efficace, la prise en charge d'un patient reposera bien souvent sur une approche multidisciplinaire.

Historiquement, il faudra attendre l'invention de l'accélérateur linéaire, dans les années 60, pour que la radiothérapie soit combinée à la chirurgie. Néanmoins, ni la chirurgie

ni la radiothérapie ne pouvaient prétendre soigner les métastases. C'est pourquoi jusque-là, les efforts se sont concentrés sur le développement de la chimiothérapie et de l'immunothérapie, depuis les recherches sur le gaz moutarde, utilisée il y a presque 80 ans, jusqu'au développement de médicaments cytotoxiques plus ou moins spécifiques rendu possible grâce à la compréhension de la biologie de la tumeur. Le coût de ces recherches se chiffre en milliards de dollars.

Une grande variété de composés s'est montrée bénéfique pour traiter le cancer. La famille des moutardes azotées, dérivée des gaz de combat utilisés pendant la guerre de 1914-1918 a été caractérisée suite à l'autopsie des victimes de guerre qui étaient décédées suite à une hypoplasie lymphoïde et une myélosuppression. Cette propriété et a été mise à profit à posteriori en thérapeutique anticancéreuse pour traiter notamment les leucémies.²³¹

Une fois son efficacité établie, les chercheurs ont étudié le mécanisme d'action d'une moutarde à l'azote telle que **II-37** (Schéma II-9) : celle-ci réagit avec les sites donneurs des acides nucléiques et des protéines et conduit à la formation du cycle alkylant aziridinium **II-38**. Plus tard, il sera prouvé que l'intermédiaire **II-38** réagit avec les brins d'ADN et plus précisément les sites spécifiques de bases puriques pour induire l'apoptose, classant ce composé dans la famille des alkylants.²³²

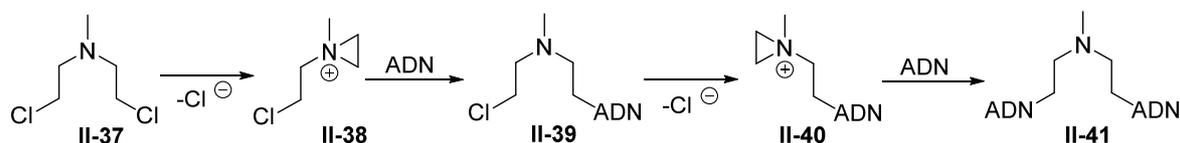


Schéma II-9

Parallèlement, de très nombreux composés ayant des structures variées ont été développés, dans le but d'interagir spécifiquement avec les cellules cancéreuses. Ces composés peuvent être d'origine naturelle tels que la vincristine **II-42**, alcaloïde de la pervenche de Madagascar, dont l'hémisynthèse a été proposée par Pierre Potier,²³³ et la mercaptopurine **II-43**.²³⁴ Ils peuvent également être totalement synthétiques comme le complexe RAPTA-C **II-44**, portant le 1,3,5-triaza-7-phosphadamantane (PTA) qui lui confère d'excellentes propriétés pharmacologiques (Figure II-6).²³⁵

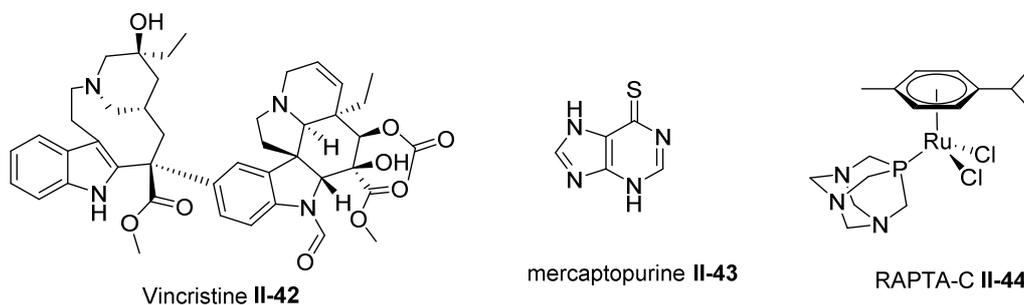
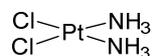


Figure II-6

2.2.2 Complexes métalliques à visée thérapeutique

Après la découverte des propriétés antiprolifératives du cisplatine **II-45** en 1965 par Rosenberg et *al.*²³⁶, son potentiel anticancéreux a été publié en 1969 (Figure II-7).²³⁷ Après avoir démontré son efficacité sur différents cancers, le cisplatine a été intensivement utilisé en chimiothérapie.



Cisplatine **II-45**

Figure II-7

Cependant son utilisation est limitée par des effets secondaires graves comme les vomissements, la perte d'audition, une toxicité rénale et du système nerveux.^{238,239} De plus, des phénomènes de résistance peuvent se développer,²⁴⁰ impliquant différents mécanismes : une diminution de l'accumulation intracellulaire en cisplatine (par augmentation de l'efflux ou diminution de l'influx cellulaire), ou un accroissement de la concentration de molécules comme le glutathion ou la métallothionine²⁴¹⁻²⁴³ qui participent à la détoxification du cisplatine, ou par la réparation accrue de l'ADN.

C'est pourquoi d'autres complexes métalliques ont vu le jour comme l'oxaliplatine **II-46** (Figure II-8) qui a l'avantage d'être moins toxique pour les reins que le cisplatine et qui ne présente pas de résistance croisée avec celui-ci.^{244,245} Il exerce tout de même une toxicité non négligeable notamment au niveau des nerfs (neuropathies périphériques).

La toxicité des complexes de platine a encouragé le développement de nouveaux composés contenant d'autres centres métalliques. Des complexes de ruthénium tels que le NAMI-A **II-47**²⁴⁶ ou le KP1019 **II-48**²⁴⁷ entrés en essais cliniques se sont notamment montrés très prometteurs (Figure II-8).

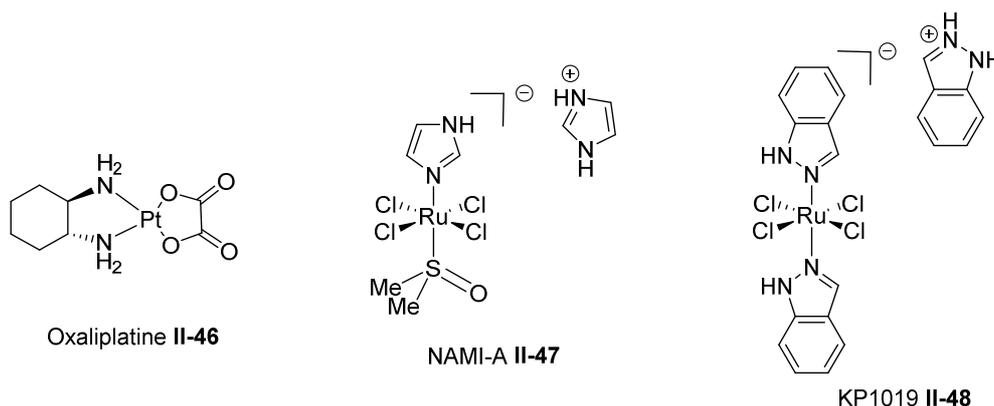


Figure II-8

Des complexes de titane,^{248,249} d'osmium^{250,251} ou encore d'or ont également attirés l'attention des chercheurs pour des applications thérapeutiques.

2.2.3 Complexes d'or à visée anticancéreuse

Contrairement aux complexes de platine, largement étudiés, et qui interagissent principalement avec les acides nucléiques, les complexes d'or montrent des activités très variées comme inhibiteurs sélectifs d'enzymes ou de protéines. Les complexes d'Or (I) peuvent inhiber l'activité des enzymes contenant des thiols, y compris la thiorédoxine-réductase, par réaction d'échange de ligands pour former des liaisons Au-S. Les complexes d'Or (III), plus instables en milieu physiologique sont réduits en Or (I) par des réactions redox intracellulaires. Divers complexes d'or avec des ligands soufrés, azotés, phosphorés ou carbéniques adaptés au milieu physiologique ont été décrits dans la littérature et leur activité anticancéreuse *in vitro* ou *in vivo* a été étudiée.²⁵²

L'auranofine **II-49** est une molécule qui a été commercialisée pendant quelques années dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais qui a été aussi étudié pour d'autres applications thérapeutiques potentielles dans le cancer (actuellement en essais cliniques), les troubles neurodégénératifs, le VIH/sida, les infections parasitaires et les infections bactériennes.²⁵³ Son mécanisme d'action repose principalement sur l'inhibition des enzymes redox ce qui entraîne un stress oxydatif cellulaire et ainsi l'apoptose.²⁵⁴ Sa structure montre qu'il s'agit d'un complexe d'or (I) thio-sucré stabilisé par un ligand triéthylphosphine (Figure II-9). L'auranofine **II-49** s'est montré efficace *in vitro* sur des cellules leucémiques chez la souris. Il a de plus, pour avantage de montrer une faible toxicité et s'administre oralement. Néanmoins, son activité *in vivo* est dépendante de son mode d'administration. L'auranofine **II-49** est depuis quelques années en phase clinique pour évaluer son efficacité dans le traitement des leucémies lymphoïdes.²⁵⁵

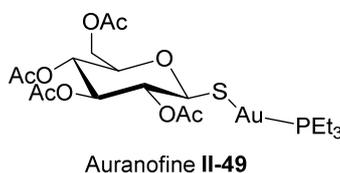


Figure II-9

Cependant, si l'auranofine montre d'excellentes activités *in vitro*, celles-ci sont plus limitées *in vivo*, dû notamment à la présence de groupements thiols dans l'organisme,²⁵³ comme sur les motifs cystéine et méthionine ou encore de composés sélénés qui ont une très bonne affinité pour l'or. Ceci a conduit certains chercheurs à utiliser des ligands plus coordinants afin de donner plus de stabilité au complexe.

Les ligands de type NHC (N-heterocyclic carbène) forment des complexes d'or adaptés au milieu physiologique grâce à leur fort caractère σ -donneur. De plus, en changeant les substituants de l'hétérocycle azoté, le caractère lipophile des complexes d'Or correspondants peut être facilement modulé. Divers complexes binucléaires cationiques d'or porteurs des ligands bis-NHC tels que **II-50**, décrits par le groupe de Berners-Price, sont capables de s'accumuler dans les mitochondries grâce à la délocalisation de la charge positive (Figure II-10).²⁵⁶

Ott *et coll.* ont synthétisé et étudié des complexes NHC-AuCl **II-51-III-53** (Figure II-10) qui inhibent sélectivement la thioredoxine-réductase (TrxR) à l'origine d'effets antiprolifératifs dans les cellules cancéreuses en culture.^{257,258} Une étude comparative entre les complexes d'or **II-51**, **II-52** et **II-53** porteurs de différents ligands (Cl, NHC et PPh₃) sur l'atome d'or a montré que les complexes **II-51** et **II-53** inhibaient plus fortement la TrxR.²⁵⁸ Néanmoins, la présence d'une charge positive dans les complexes **II-52** et **II-53** favoriserait leur absorption cellulaire, leur accumulation mitochondriale et améliorerait leurs propriétés cytotoxiques. Le meilleur équilibre entre des effets inhibiteurs puissants de la TrxR et de fortes propriétés antiprolifératives semble être rassemblé au sein du complexe cationique d'or **II-53** porteur d'un ligand NHC et d'une phosphine (Figure II-10).²⁵⁸

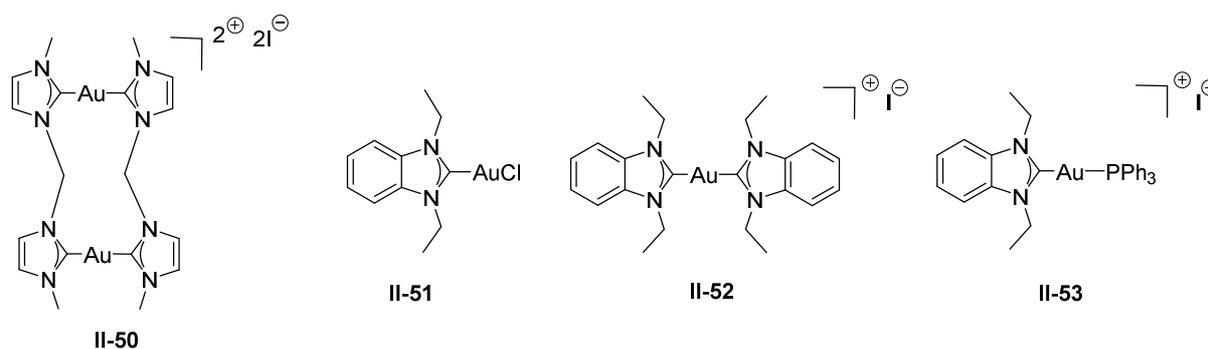


Figure II-10

Des complexes d'or basés sur des ligands phosphines ont également été étudiés pour leurs propriétés anticancéreuses. Ainsi, le complexe [Au(dppe)₂]Cl **II-54** (Figure II-11) a montré une activité anti tumorale *in vivo* sur un large panel de tumeurs de souris (leucémie et tumeurs solides). Cependant, des études toxicologiques précliniques chez d'autres animaux ont identifié une toxicité sévère pour le cœur et le foie qui a été attribuée au fort caractère lipophile de la molécule.²⁵⁹ Par la suite, divers autres complexes de phosphine-or ont été développés, comme le complexe d'or cationique Au[P(CH₂OH)₃]₄Cl **II-55** (Figure II-11), préparé par l'équipe de Koide, qui peut inhiber la croissance de différentes cellules cancéreuses humaines et qui ne montre pas de toxicité aiguë.²⁶⁰

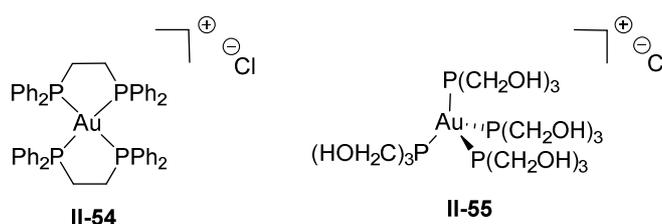


Figure II-11

Enfin, au laboratoire, divers complexes phosphine-or (I) de structure générale Ar₂Ar'PAuX (X = Cl ou SR) et porteurs d'une sonde fluorescente ont été synthétisés. Ils ont été étudiés *in vitro* et *in vivo* et ont montré une activité cytotoxique importante sur différentes lignées cellulaires cancéreuses.^{261,262} De plus leur activité cytotoxique a été comparée aux sels de phosphonium correspondants Ar₂Ar'MeP⁺T. Ces composés seront présentés dans la partie 2.4.3.1.

2.3 Objectifs

Cette étude bibliographique a montré que les complexes phosphine-or avaient des activités anticancéreuses intéressantes et que la fonction phosphonium représentait un vecteur pour l'accumulation dans les mitochondries. Les arylphosphoniums ont été décrits comme ayant la capacité de rentrer dans les cellules et plus précisément dans les mitochondries grâce à leur charge positive.

Il serait alors ingénieux de combiner la fonction phosphonium à une partie phosphine permettant la complexation d'un métal d'intérêt thérapeutique comme l'or. L'objectif de ma première partie de thèse a été de développer des phosphines *ortho*-fonctionnalisées du type phosphines-phosphoniums ainsi que les complexes d'or correspondants et par la suite d'étudier leur activité cytotoxique sur des cellules cancéreuses en culture (Figure II-12).

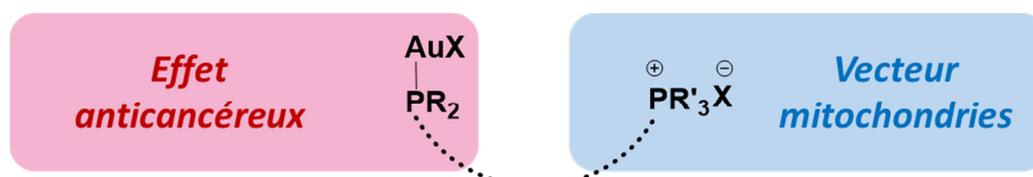


Figure II-12 : Objectif de la première partie de thèse

2.4 Préparation des phosphines-phosphoniums II-56a-i

Grâce au savoir-faire du laboratoire sur la chimie du phosphore comprenant des synthèses de sels de phosphoniums²⁶²⁻²⁶⁶ et de phosphines *ortho*-fonctionnalisées,^{165,185,190-193} des phosphines-phosphoniums telles que II-56 ont été ciblées pour cette étude (Schéma II-10). La réaction des phosphines-phosphoniums II-56 avec un précurseur d'or donnera les complexes d'or II-57 qui seront étudiés en biologie afin de déterminer leurs activités cytotoxiques envers des cellules cancéreuses.

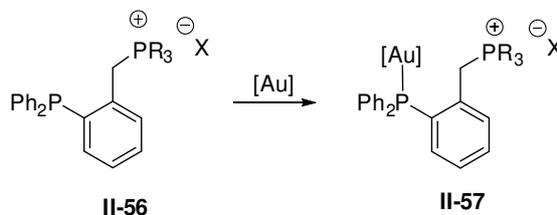


Schéma II-10 : Structure des complexes d'or (I) phosphine-phosphonium

2.4.1 Rétrosynthèse

La stratégie de rétrosynthèse des complexes d'or **II-57** est présentée dans le schéma II-11 ci-dessous.

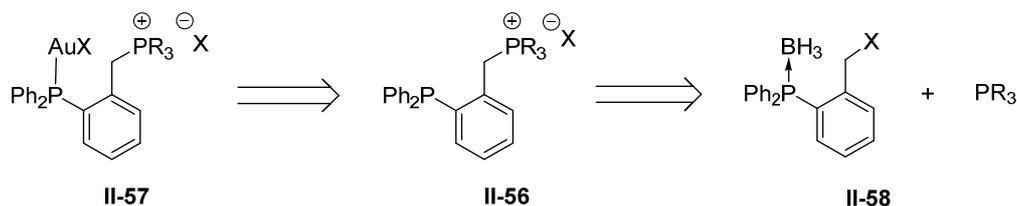


Schéma II-11

Grâce aux méthodologies de synthèse de phosphines *ortho*-fonctionnalisées développées ces dernières années au laboratoire, il sera possible d'obtenir le composé **II-58** qui est l'intermédiaire clé de cette synthèse.¹⁶⁵ Par quaternisation du composé **II-58** avec différentes phosphines il sera alors possible d'obtenir les phosphines-phosphoniums **II-56**.

La quaternisation d'une phosphine est une réaction simple mettant en jeu une phosphine tertiaire (grâce au doublet non liant de l'atome de phosphore) et un halogénure d'alkyle, généralement primaire, les halogénures d'alkyles secondaires étant moins réactifs. Il faut noter que chaque atome de phosphore peut être quaternisé, ainsi le centre phosphoré de l'intermédiaire **II-58** devra être protégé au cours de la synthèse, par exemple sous forme de phosphine borane, pour éviter toutes réactions secondaires.

La dernière étape de cette synthèse sera finalement la réaction des phosphines-phosphoniums **II-56** avec un précurseur d'or pour donner les complexes d'or **II-57** (Schéma II-11).

2.4.2 Synthèse de la (2-bromométhylphényl)diphénylphosphine borane **II-58**

Comme il a été montré précédemment, la (2-bromométhylphényl)diphénylphosphine borane **II-58** est l'intermédiaire clé de notre synthèse de phosphines-phosphoniums. L'obtention du dérivé **II-58** a été envisagée par une synthèse en trois étapes à partir de la chlorodiphénylphosphine **II-61**. Le phosphinite borane **II-60** pourra donner, par un réarrangement de phospho-Fries, la phosphine borane *o*-hydroxylée **II-59** qui conduira à l'intermédiaire clé **II-58** porteur d'une fonction phosphine borane *via* une réaction d'Appel (Schéma II-12).

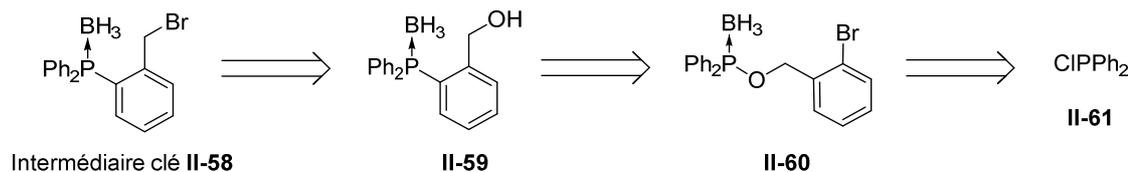


Schéma II-12

2.4.2.1 Synthèse du phosphinite borane **II-60**

L'alcool 2-bromobenzyle **II-62** est mis en réaction avec la chlorodiphénylphosphine en présence de diisopropyléthylamine à 0°C dans le THF pour donner le phosphinite intermédiaire **II-63** transformé alors en phosphinite borane **II-60** par réaction avec du BH₃.DMS. Après recristallisation dans du méthanol, le phosphinite borane **II-60** est obtenu avec un rendement de 83% (Schéma II-13). Le spectre RMN ³¹P présente un signal large à 107,20 ppm caractéristique des dérivés phosphinites borane (Figure II-13).

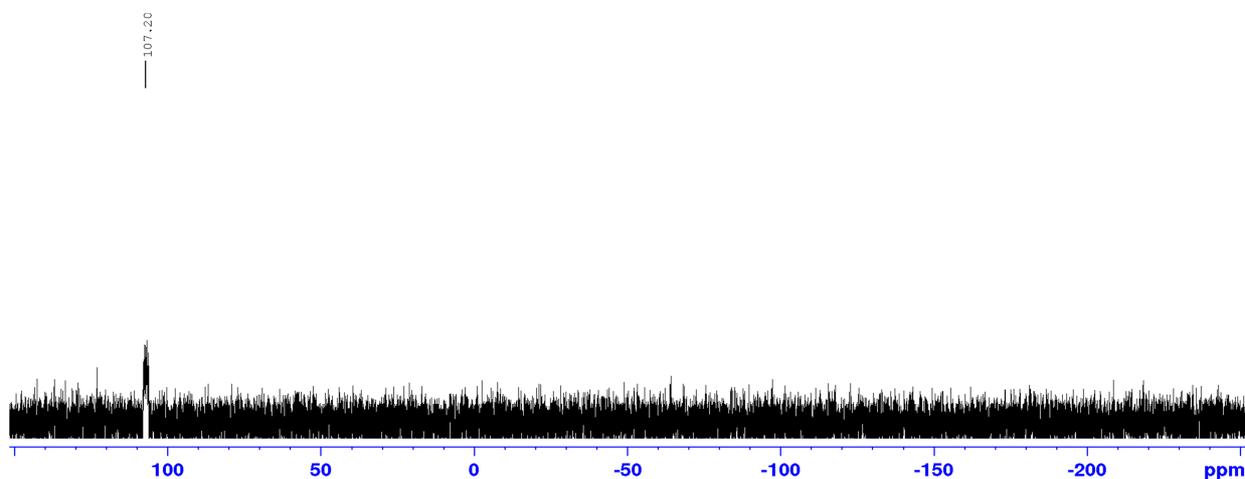
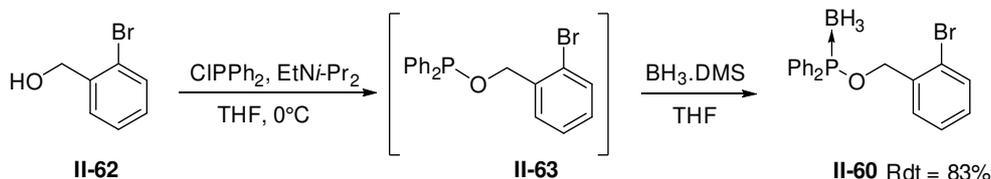


Figure II-13 : Spectre RMN ³¹P du phosphinite borane **II-60**

2.4.2.2 Synthèse de la [(2-hydroxyméthyl)phényl]diphénylphosphine **II-59**

La synthèse du composé **II-59** a été réalisée en utilisant un réarrangement de phospho-Fries.

C'est en 1908 que Fries a décrit un réarrangement mettant en jeu un ester phénolique **II-64** et un acide de Lewis.²⁶⁷ Il a ainsi obtenu les hydroxyarylcétones **II-65** et **II-66** par transposition du groupement acyle en position *para* ou *ortho* de la fonction hydroxyle, selon les conditions réactionnelles utilisées (Schéma II-14).

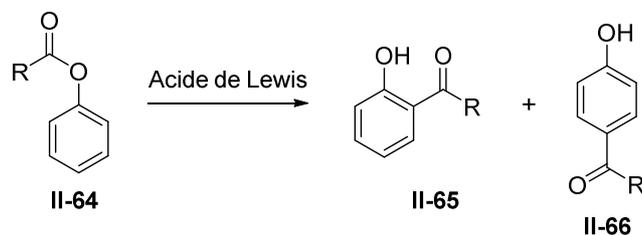


Schéma II-14: Réarrangement de Fries

La version phosphorée de cette réaction a été développée en 1981 par Melvin²⁶⁸ et met en jeu des phosphates aryliques **II-67**. Après déprotonation en position *ortho* du centre phosphoré à l'aide de la LDA, une transposition 1,3 permet d'obtenir les *o*-hydroxyarylphosphonates **II-68** par création d'une liaison C-P et rupture d'une liaison P-O (Schéma II-15).

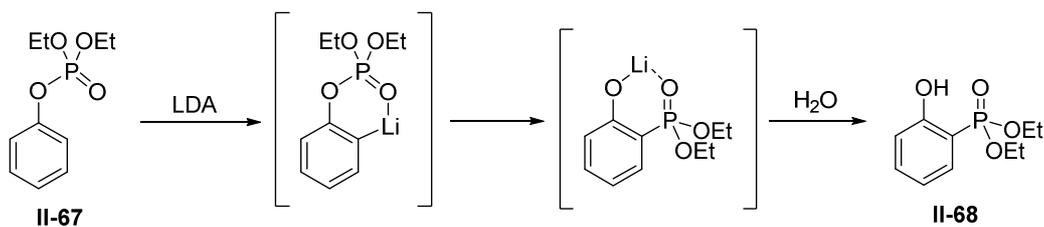


Schéma II-15

Des versions asymétriques de cette réaction ont également été étudiées, notamment par Welch qui a montré que ce réarrangement se produisait avec rétention de configuration sur le centre phosphoré.²⁶⁹

Au laboratoire le réarrangement de phospho-Fries a également été réalisé sur des phosphinites borane P-chirogéniques **II-69** et **II-71**, permettant d'obtenir stéréosélectivement des arylphosphines *ortho*-hydroxylées **II-70** et **II-72** avec des énantiométries atteignant 99% (Schéma II-16).^{165,193}

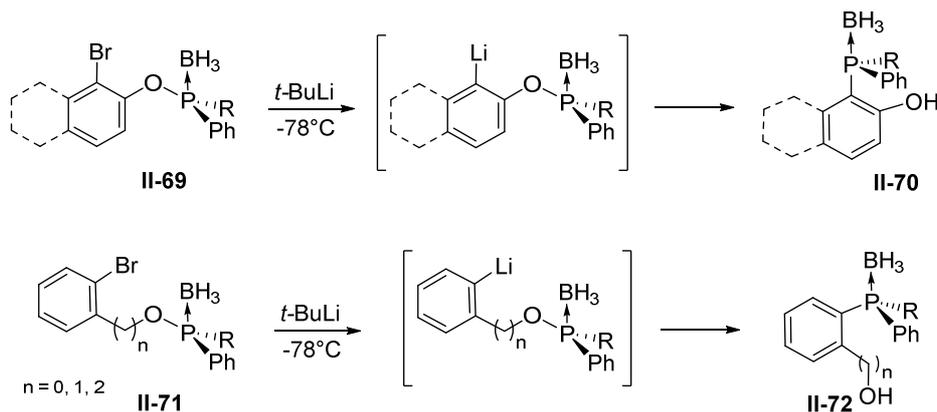


Schéma II-16

La réaction du phosphinite borane **II-60** avec du *t*BuLi à -78°C dans du THF conduit à la [(2-hydroxyméthyl)phényl]diphénylphosphine borane **II-59** avec 77% de rendement après purification sur colonne chromatographique (Schéma II-17).

Le mécanisme proposé est décrit dans le schéma II-17 ci-dessous. Tout d'abord, le phosphinite borane **II-60** réagit avec du *t*BuLi permettant d'obtenir, après échange halogène métal, l'anion en position *ortho* du centre phosphoré. Cet anion attaque l'atome de phosphore puis après rupture de la liaison P-O, l'alcoolate formé est hydrolysé pour donner la phosphine borane *o*-hydroxyméthyle **II-59**.

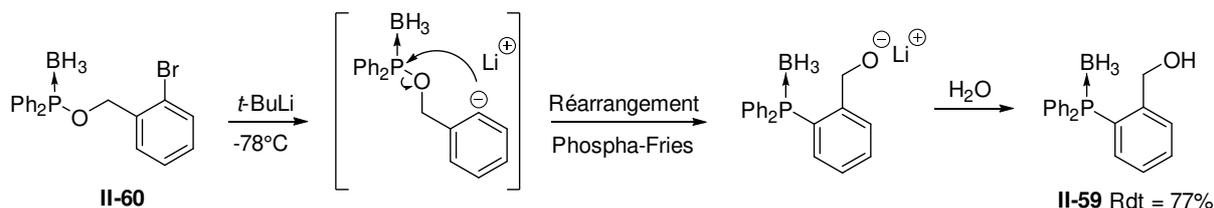


Schéma II-17

L'étude RMN ^{31}P de la phosphine borane **II-59** montre un signal large à 18,32 ppm, indiquant un shift important par rapport au phosphinite borane **II-60** ($\delta = 107,20$ ppm), ce qui confirme la formation d'une triarylphosphine borane (Figure II-14).

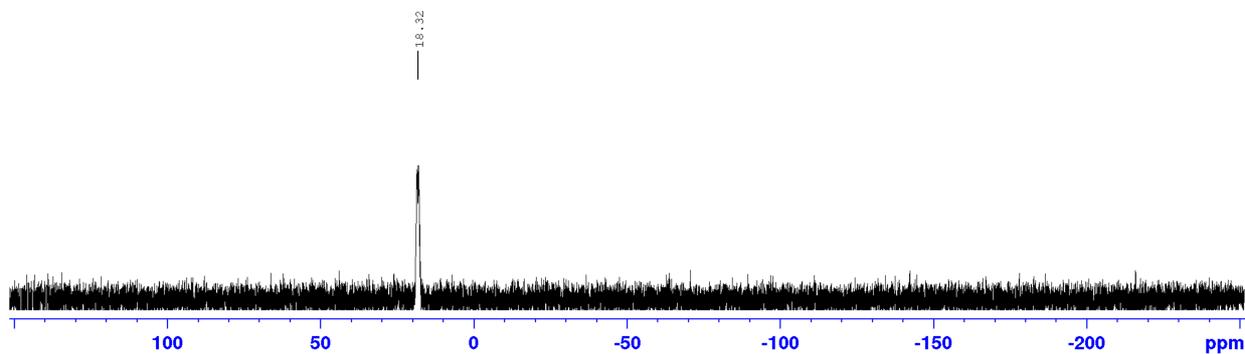


Figure II-14 : Spectre RMN ^{31}P de la phosphine borane *o*-hydroxyméthyle **II-59**

2.4.2.3 Synthèse de la [(2-bromométhyl)phényl]diphénylphosphine borane **II-58**

La réaction d'Appel est une réaction permettant de transformer un alcool en halogénure. Développée d'abord en utilisant du tétrachlorométhane comme source de chlorure, cette réaction a été étendue à la synthèse de bromures d'alkyle par utilisation de CBr_4 .

La réaction d'Appel a été appliquée à la phosphine borane **II-59** porteuse d'une fonction alcool primaire, en la faisant réagir avec le tétrabromure de carbone et la triphénylphosphine, pour donner la [(2-bromométhyl)phényl]diphénylphosphine borane **II-58** avec 83% de rendement après purification sur colonne de silice (Schéma II-18).

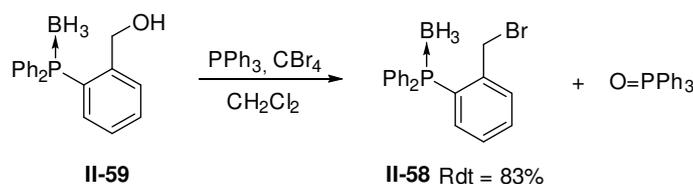


Schéma II-18

Le spectre RMN ^{31}P de la phosphine borane **II-58** montre un faible changement de déplacement chimique du signal par rapport à celui de la phosphine borane *o*-hydroxylée **II-59** ($\delta = 19,91$ ppm pour **II-58** vs $\delta = 18,32$ ppm pour **II-59**) (Figures II-14 et II-15).

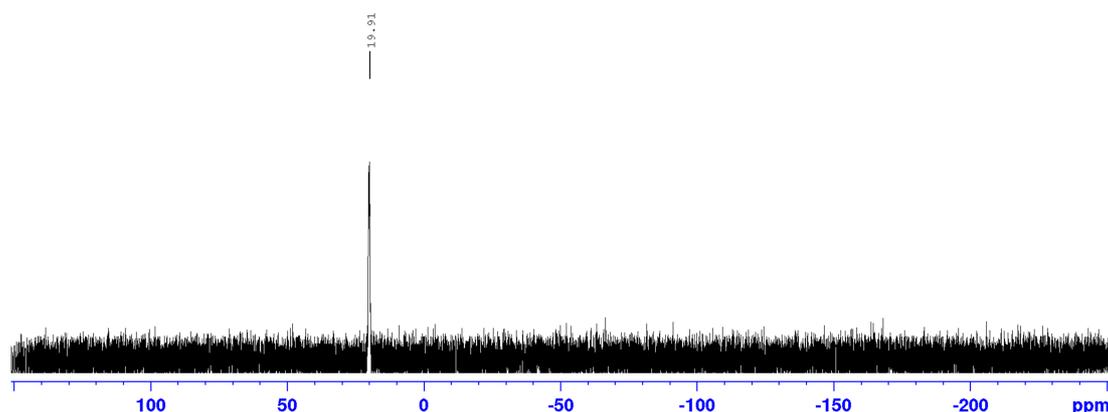


Figure II-15 : Spectre RMN ^{31}P de la phosphine borane **II-58**

2.4.3 Quaternisation de différentes phosphines tertiaires avec la phosphine borane **II-58**

Une fois la phosphine borane porteuse d'un bras bromoalkyle **II-58** synthétisée, celle-ci a été utilisée pour la quaternisation de différentes phosphines tertiaires. Tout d'abord, la quaternisation de six phosphines tertiaires portant différents substituants aryle, alkyle ou ferrocenyle a été réalisée. Les six phosphines ont été choisies dans le but d'obtenir une relation structure-activité une fois les tests de cytotoxicité effectués avec les complexes d'or (I) phosphine-phosponium correspondants.

En premier lieu, la réaction de quaternisation a été mise au point par réaction entre la triphénylphosphine et la phosphine borane *o*-bromée **II-58** (Schéma II-19). Cette réaction est réalisée en présence de 2,5 équivalents de triphénylphosphine dans le dichlorométhane pendant 36 heures. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, la phosphine-phosponium **II-56a** est obtenue avec 87% de rendement. Il faut préciser que l'utilisation de 2.5 équivalents de triphénylphosphine est nécessaire pour cette réaction car un équivalent de PPh_3 va servir à la réaction de quaternisation avec le dérivé **II-58** et l'excès de PPh_3 va permettre de décomplexer le groupement borane pour donner la phosphine-phosponium **II-56a** et de la triphénylphosphine borane (Schéma II-19).

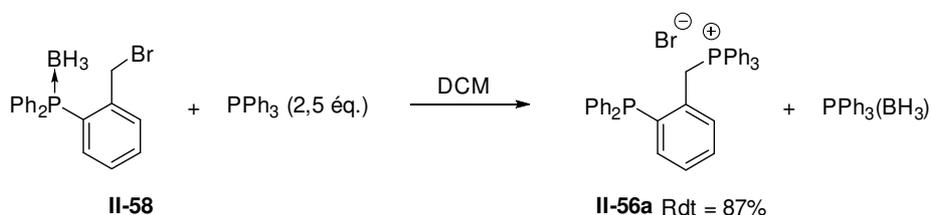


Schéma II-19

L'analyse par RMN ^{31}P montre un singulet à $-15,12$ ppm correspondant à la fonction phosphine et un singulet à $22,97$ ppm correspondant à la fonction phosponium (Figure II-16). En RMN ^1H , le spectre montre la présence de l'ensemble des protons aromatiques entre

6,83 et 7,90 ppm et un doublet à 5,08 ppm correspondant au méthylène dont les protons couplent avec l'atome de phosphore du groupement phosphonium ($J = 13,9\text{Hz}$) (Figure II-16).

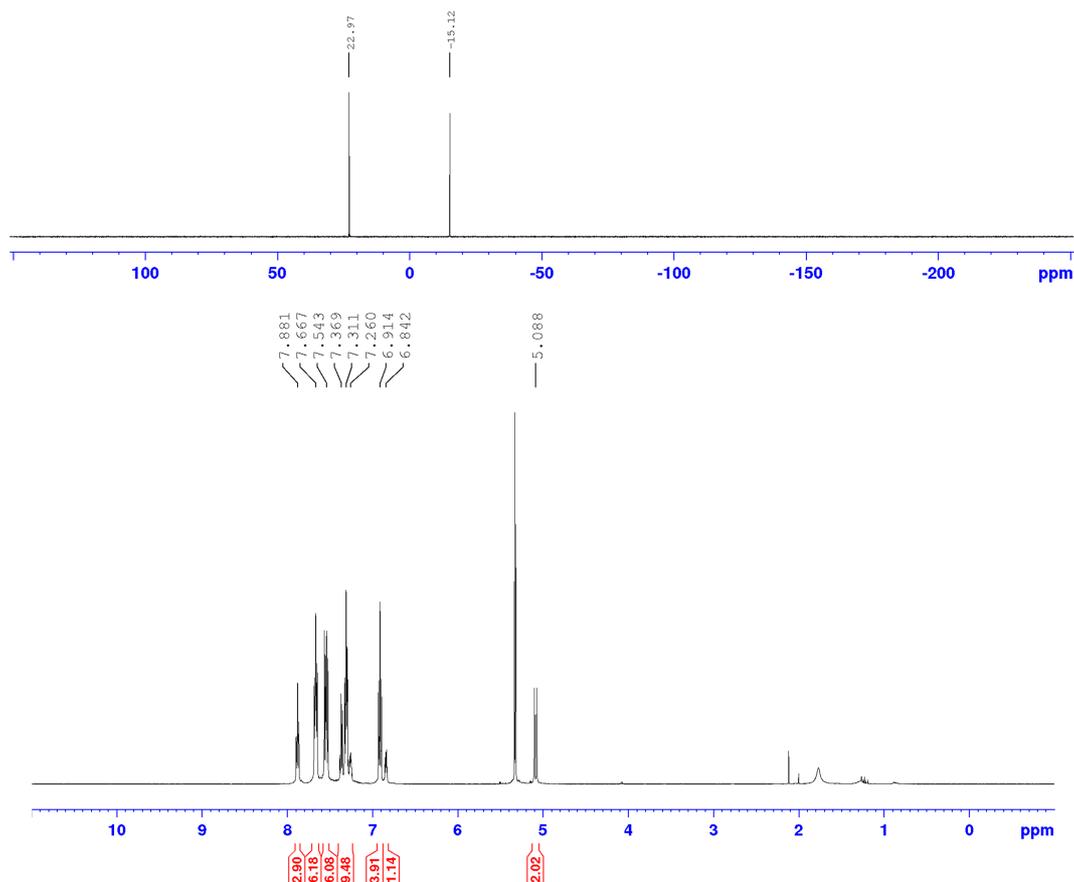


Figure II-16 : Spectres RMN ^{31}P (en haut) et ^1H (en bas) de la phosphine phosphonium **II-56a**

Par la suite la même réaction a été réalisée avec cinq autres phosphines telles que des triarylphosphines porteuses de substituants électroattracteurs ou électrodonneurs, des alkyl- et ferrocénylarylphosphines et une trialkylphosphine afin de faire varier la richesse électronique et l'encombrement stérique du phosphonium (Schéma II-20). Le tableau II-1 montre les structures des phosphines-phosphoniums **II-56a-f** obtenues, leurs données RMN ^{31}P ainsi que leurs rendements isolés.

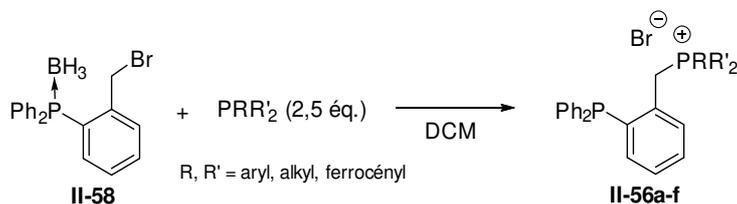
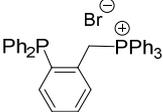
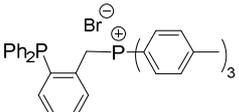
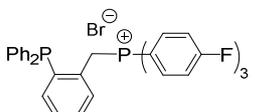
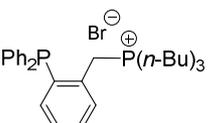
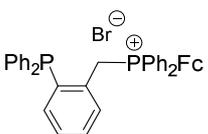
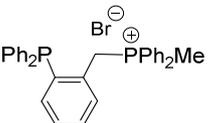


Schéma II-20

Les résultats obtenus avec la tri(*p*-tolyl)phosphine et la tri(*p*-fluorophényl)phosphine sont assez similaires à ceux obtenus pour le composé **II-56a**. En effet, les phosphines-phosphoniums **II-56b** et **II-56c** sont obtenus avec des rendements respectifs de 91% et 82% (87% pour **II-56a**) et les données RMN ^{31}P sont semblables à celles obtenues pour **II-56a** ($\delta_{\text{phosphonium}} = 20,72$ à $22,98$ ppm et $\delta_{\text{phosphine}} = -15,12$ à $-17,63$ ppm) (Tableau II-1, entrées 1-3).

Lorsque la tri(*n*-butyl)phosphine est utilisée, la quaternisation conduit à la phosphine-phosponium **II-56d** avec 67% de rendement. Dans ce cas, le spectre RMN ^{31}P présente un signal à -14,57 ppm pour la partie phosphine et un autre à 32,61 ppm pour la partie phosphonium, beaucoup plus déblindée que pour les autres phosphines-phosponiums (Tableau II-1, entrée 4). Ce déplacement chimique est très similaire à celui décrit dans la littérature pour le tétrafluoroborate de méthyl[tri(*n*-butyl)]phosponium dont la valeur est 32,8 ppm.²⁷⁰

Dans le cas de la quaternisation de la ferrocényldiphénylphosphine, la phosphine-phosponium **II-56e** est obtenue avec 90% de rendement, permettant ainsi l'introduction d'un substituant organométallique au sein de la structure de ces composés (Tableau II-1, entrée 5).

Entrée	Phosphine-phosponium	Structure	RMN ^{31}P		Rdt (%) ^b
			δ (Phosphine) ^(a)	δ (Phosponium) ^(a)	
1	II-56a		-15,12	22,98	87
2	II-56b		-15,63	22,09	91
3	II-56c		-17,24	20,72	82
4	II-56d		-14,57	32,61	67
5	II-56e		-14,25	26,32	90
6	II-56f		-15,53	21,75	80

^(a) δ en ppm. ^(b) Rendements isolés

Tableau II-1

Avoir une phosphine phosphonium portant un groupement ferrocényle peut être très intéressant en milieu biologique. En effet, il a été rapporté que le ferricinium, produit stable de l'oxydation du ferrocène, avait des propriétés antitumorales.²⁷¹ Cette toxicité est en partie

due à sa réactivité avec des nucléophiles permettant la création de radicaux hydroxyles.²⁷² Le groupement ferrocényle a été aussi utilisé pour ses propriétés redox, pour la labellisation de peptides, qui deviennent alors électroactives.²⁷³ D'autre part, la présence d'un substituant ferrocényle est également intéressante pour donner de la lipophilie aux composés, ce qui est indispensable lors du passage au travers d'une membrane cellulaire.²⁷⁴ Enfin, il a été rapporté qu'un complexe phosphine-or, dans lequel la phosphine possédait un groupement ferrocényle, se comportait comme un complexe hétérobimétallique ayant des propriétés cytotoxiques supérieures à celles des complexes phosphine-or monométalliques.²⁷⁵ Finalement, lorsque la méthyldiphénylphosphine est utilisée pour quaterniser la phosphine borane *o*-bromométhyle **II-58**, la phosphine-phosphonium **II-56f** est obtenue avec 80% de rendement. En RMN ³¹P, les valeurs de déplacements chimiques pour les parties phosphine ($\delta = -15,53$ ppm) et phosphonium ($\delta = 21,75$ ppm) sont une fois encore comparables à celles obtenues avec les composés **II-56a-c** (Tableau II-1, entrée 6).

2.4.3.1 Synthèse de la phosphine-phosphonium possédant un groupement coumarine **II-56g**

Afin d'élargir les applications de cette famille de composés, des phosphines-phosphoniums porteuses de substituants d'intérêt en imagerie médicale ont été synthétisées.

Dans un premier temps, la quaternisation de la phosphine coumarine **II-73** (Figure II-17) avec le dérivé bromé **II-58** a été étudiée. Cette phosphine **II-73** présente une partie méthoxycoumarine capable d'émettre de la lumière de fluorescence après excitation ce qui en fait un bon candidat pour une utilisation en imagerie optique.

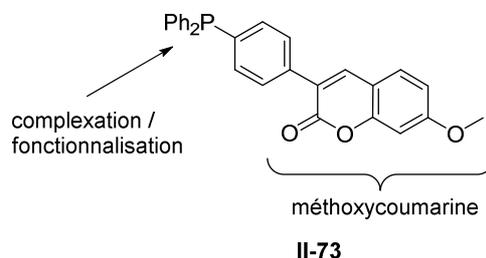


Figure II-17

Beaucoup de nouveaux complexes métalliques à visée thérapeutique échouent en essais cliniques à cause d'un manque d'activité *in vivo*. Ce n'est que récemment que de nombreuses équipes de recherche ont produit des molécules « traçables » alliant une sonde imageante à une molécule d'intérêt thérapeutique.²⁷⁶ Ces composés, appelés usuellement théranostiques, permettent un suivi en temps réel *in vivo* ou *in vitro* d'une molécule.

Au laboratoire, des études récentes ont été menées sur des complexes d'or, de ruthénium et de platine en utilisant la phosphine coumarine **II-73**.^{261,262} Le complexe d'or a été considéré comme un théranostique intelligent : tout d'abord il a un effet cytotoxique sur des cellules cancéreuses, et la partie coumarine a permis de localiser le composé *in vitro* et *in vivo*. De plus, cette sonde présente une forte fluorescence lorsque la phosphine coumarine **II-73** est complexée à l'or (I) ou alkylée pour former un sel de phosphonium alors qu'elle ne présente aucune ou peu de fluorescence une fois décomplexée (chute de la brillance d'un

facteur 30 à 40). Cette propriété a permis d'étudier le mécanisme d'action et de déterminer la structure de la molécule après internalisation dans les cellules.

C'est la raison pour laquelle la phosphine coumarine **II-73** a été utilisée pour la synthèse d'une phosphine-phosphonium **II-56g** portant un substituant fluorophore. Le complexe d'or (I) correspondant **II-57g** permettrait alors de faire des études mécanistiques *in vitro* et *in vivo* pour mieux comprendre le mode d'action de ces composés.

La synthèse de la phosphine coumarine **II-73** est décrite dans le schéma II-21. Tout d'abord l'aldéhyde **II-74** a réagi avec le 4-iodobenzonitrile **II-75** en présence de pipéridine dans l'éthanol à reflux pour donner la coumarine **II-76** avec 49% de rendement. Ensuite, une réaction de couplage catalysée par un complexe de palladium entre la diphenylphosphine et la coumarine **II-76** dans le DMAC à 100°C a conduit à la phosphine coumarine **II-73** avec 86% de rendement après purification par colonne chromatographique sous argon.

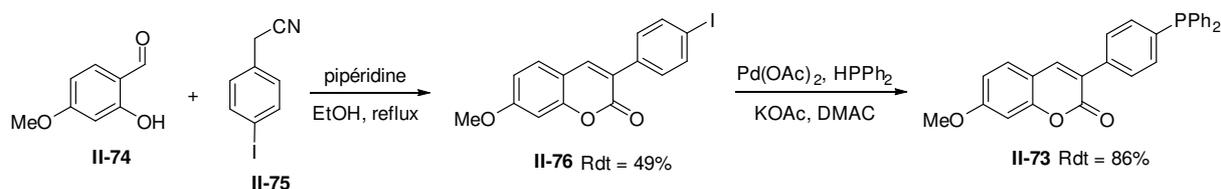


Schéma II-21 : Préparation de la phosphine-coumarine **II-73**

Pour finir, la synthèse de la phosphine-phosphonium **II-56g** a été réalisée avec 44% de rendement par une réaction de quaternisation entre la phosphine **II-73** et le dérivé bromé **II-58** dans le dichlorométhane (Schéma II-22).

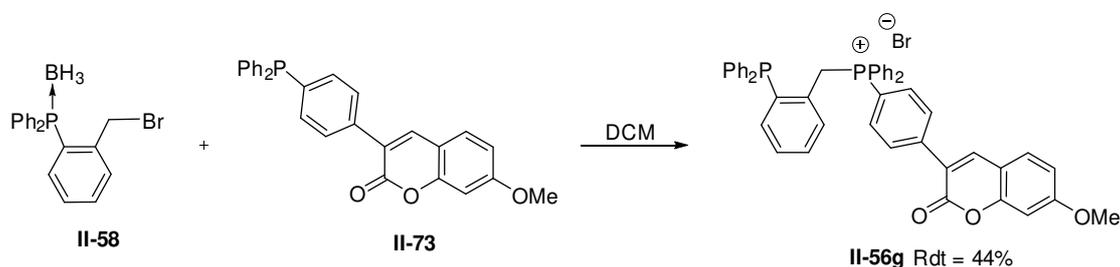


Schéma II-22 : Préparation de la phosphine-phosphonium coumarine **II-56g**

Le spectre RMN ^{31}P présente, comme dans le cas des phosphines-phosphoniums **II-56a-c**, deux signaux caractéristiques à -15,06 ppm pour la partie phosphine et à 22,68 ppm pour la partie phosphonium (Figure II-18). Il est intéressant de noter que contrairement à **II-73**, **II-56g** est bien plus stable à l'oxydation.

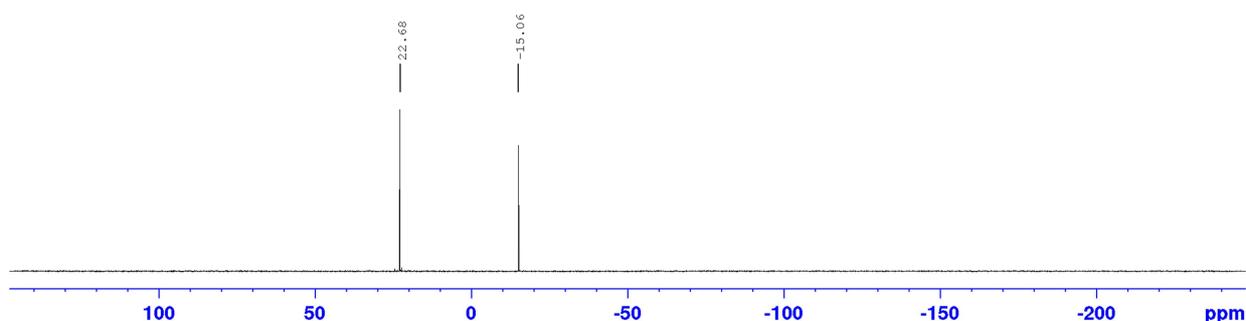


Figure II-18 : Spectre RMN ^{31}P de la phosphine-phosphonium **II-56g**

2.4.3.2 Synthèse de la phosphine-phosphonium possédant un groupement trifluoroborate **II-56i**

Après avoir introduit un groupement fluorophore utile pour l'imagerie optique sur une phosphine-phosphonium, une autre phosphine-phosphonium possédant un groupement trifluoroborate a été synthétisée. La présence d'un groupement trifluoroborate pourra permettre, après radiomarquage, des études en imagerie TEP. L'imagerie TEP (tomographie par émission de positrons) est devenue très populaire et largement utilisée. Cette technique requiert l'utilisation intrinsèque d'un émetteur de positron, comme le fluor 18 qui a gagné beaucoup d'attention de par sa facilité de génération à partir de l'eau ($H_2^{18}O$) et ses caractéristiques de désintégration. Son positron de basse énergie (0.635 MeV), une fois émis, parcourt une courte distance avant de s'annihiler avec un électron et d'émettre deux rayons gamma, permettant ainsi une imagerie de haute résolution. Son temps de demi-vie est de 110 minutes ce qui implique une génération à proximité et une incorporation rapide sur la molécule à marquer.

Le radiotracer émetteur de positrons le plus employé est le [^{18}F]-FDG (fluorodésoxyglucose) **II-77** (Figure II-19). C'est un glucose modifié dont le groupement hydroxyle en position 2 est substitué par un atome de fluor 18.²⁷⁷

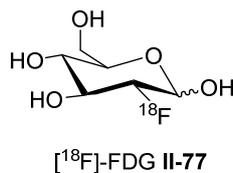


Figure II-19

L'intérêt croissant pour les radiomarqueurs fluorés a permis le développement de différentes méthodes de radiomarquage. Au-delà des marquages par création de liaisons C- ^{18}F , qui constitue la méthode la plus commune, d'autres éléments fluorophiles, comme l'aluminium,^{278,279} le silicium^{280,281} et le bore ont déjà montré leur potentiel. Le marquage du bore a connu un grand succès après le radiomarquage de la biotine en 2005 par Ting et *al.*²⁸⁰ Sa stratégie de marquage reposait sur la fluoration d'un groupement boronate pour conduire au trifluoroborate correspondant. Cette fonction trifluoroborate permet la radiofluoration en dernière étape de synthèse avec de bonnes activités spécifiques,^{282,283} néanmoins elle s'hydrolyse aisément en acide boronique en milieu aqueux. Des études ont montré que l'incorporation d'une fonction phosphonium à proximité du trifluoroborate augmentait sa stabilité.²⁸⁴

Au laboratoire, différents acides aminés modifiés avec des groupements *ortho*-trifluoroborates **II-78** ont été développés en tant que pinces à fluorures (Figure II-20). Ces composés ont été radiomarqués avec succès pour des applications en imagerie TEP.²⁸⁵

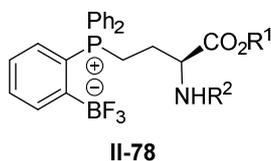


Figure II-20

Dans la continuité de ces travaux, une phosphine-phosphonium porteuse d'un groupement trifluoroborate **II-56i** (Figure II-21) a été synthétisée afin d'obtenir des informations sur le mécanisme d'action et/ou la pharmacocinétique du complexe d'or (I) correspondant **II-57i**, après radiomarquage au fluor 18 et suivi *in vivo* par imagerie TEP.

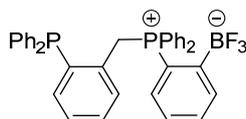


Figure II-21

La synthèse de la phosphine-phosphonium **II-56i** est décrite dans le schéma II-23. Tout d'abord, la phosphine *ortho*-boronate **II-81** est synthétisée en deux étapes à partir du 1,2-dibromobenzène. Ce composé réagit par échange halogène métal avec le *n*BuLi à -110°C puis l'anion formé est mis en présence de la chlorodiphénylphosphine pour conduire à la phosphine *ortho*-bromée **II-79** avec 68% de rendement après purification par colonne chromatographique.

La phosphine *ortho*-bromée **II-79** est traitée successivement par le *n*-BuLi puis le 2-isopropoxy-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **II-80** pour donner la phosphine *ortho*-boronate **II-81** avec 79% de rendement après purification (Schéma II-23a).

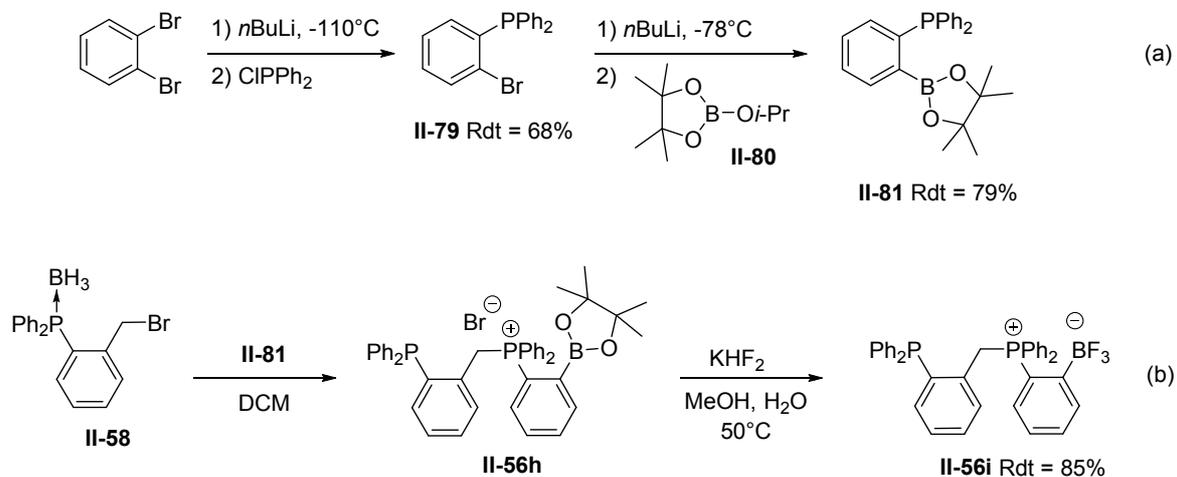


Schéma II-23

La quaternisation de la phosphine-boronate **II-81** avec la phosphine borane *o*-bromée **II-58** a été effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment et a permis l'obtention de la phosphine-phosphonium *ortho*-boronate **II-56h** quantitativement (Schéma II-23b).

L'analyse RMN ^{31}P de la phosphine *o*-boronate **II-56h** montre la présence de deux signaux à $-14,78$ ppm pour la partie phosphine et à $23,98$ ppm pour la partie phosphonium,

dont les valeurs sont comparables à celles obtenues avec les autres phosphines-phosphoniums **II-56a-c**.

Il faut noter que cette phosphine-phosphonium **II-56h** n'est pas très stable en solution. En effet, il a été montré qu'après dix minutes en solution, une hydrolyse de la liaison B-O, caractérisée par l'apparition en RMN ^1H d'un nouveau singulet à 0.93 ppm correspondant au pinacol, avait lieu. Néanmoins, cette dégradation ne pose aucun problème pour l'étape de fluoration, qui s'effectue en présence de KHF_2 dans un mélange méthanol/eau et conduit à la phosphine-phosphonium *o*-trifluoroborate **II-56i** avec 85% de rendement (Schéma II-23b).

Les spectres RMN ^{31}P et ^{19}F de la phosphine *o*-trifluoroborate **II-56i** sont présentés dans la figure II-22. Le spectre RMN ^{31}P présente deux singulets à -15,00 et 27,05 ppm, correspondant respectivement au groupement phosphine et phosphonium. Le spectre RMN ^{19}F montre la présence d'un singulet à -132,99 ppm correspondant au motif trifluoroborate. Cette valeur de déplacement chimique est très similaire à celle décrite dans la littérature pour des fonctions trifluoroborates (-132,00 ppm).²⁸⁵

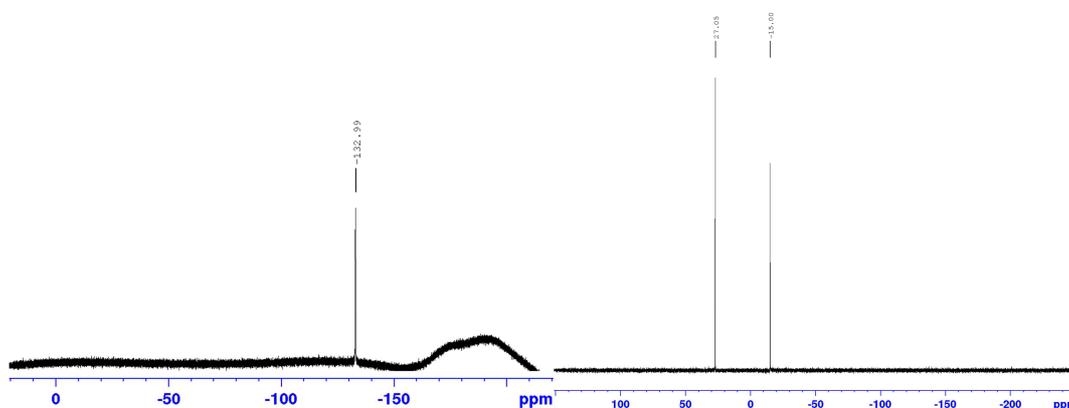


Figure II-22 : Spectres RMN ^{19}F (à gauche) et ^{31}P (à droite) de la phosphine-phosphonium **II-56i**

Des cristaux de la phosphine-phosphonium *o*-trifluoroborate **II-56i** ont été obtenus par diffusion du cyclohexane dans une solution de ce composé dans le dichlorométhane et ont permis de confirmer sa structure par diffraction des rayons X (Figure II-23). Il est intéressant de remarquer qu'un des atomes de fluor du trifluoroborate pointe en direction du phosphonium avec une distance P-F(1) plus courte que la somme des rayons de van der Waals des deux éléments (2.96 vs 3.45 Å). Néanmoins cette interaction n'est pas visible en solution puisqu'en RMN ^{31}P , le signal correspondant à la partie phosphonium est sous la forme d'un singulet (une interaction en solution donnerait un doublet due au couplage P-F).²⁸⁶

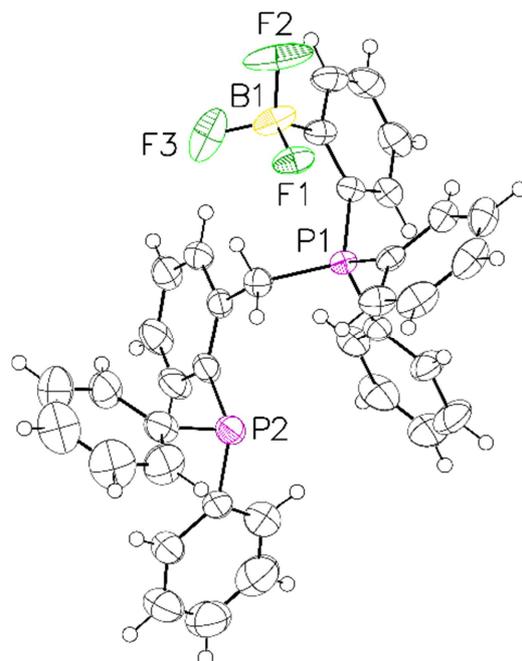


Figure II-23 : Structure par diffraction des rayons X de la phosphine-phosphonium *o*-trifluoroborate **II-56i**

2.4.3.3 Etude de la stabilité de la liaison bore-fluor à l'hydrolyse pour la phosphine-phosphonium **II-56i**

Comme il a été évoqué précédemment, les groupements trifluoroborates peuvent s'hydrolyser en présence d'eau dans le temps. La cinétique dépend fortement de la présence de groupements stabilisants. Perrin et *al.*²⁸³ ont montré que la présence de groupements électroattracteurs en position *ortho* ou *para* réduisait la vitesse d'hydrolyse des trifluoroborates pas comparaison avec le phényltrifluoroborate. Ils ont aussi proposé un mécanisme d'hydrolyse des aryltrifluoroborates présenté dans le schéma II-24 ci-dessous.

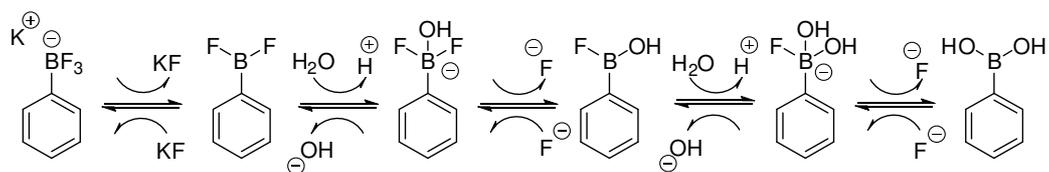


Schéma II-24

Ces composés ayant pour but d'être injectés *in vivo* pour l'imagerie TEP, la perte du fluor ¹⁸F par hydrolyse engendrerait une mauvaise qualité de l'image et une fixation du fluor sur les os. C'est pourquoi la cinétique d'hydrolyse est systématiquement mesurée. La demi-vie du fluor 18 étant de 110 min, son activité au bout de 24h est considérée comme négligeable. Dans la littérature et au laboratoire la stabilité à l'hydrolyse de divers dérivés trifluoroborates **II-82-II-85** a été étudiée (Figure II-24). Il a été montré que l'acide aminé **II-83** porteur d'un thiophène était stable à l'hydrolyse.²⁸⁷ De même, la présence d'un

groupement phosphonium en *ortho* du groupement trifluoroborate, comme par exemple pour les composés **II-84**²⁸⁴ et **II-85**,²⁸⁵ a permis d'augmenter considérablement la stabilité à l'hydrolyse.

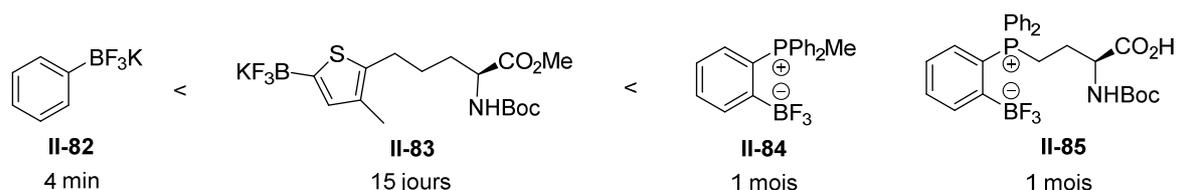


Figure II-24

Une étude similaire sur la stabilité en solution aqueuse du groupement trifluoroborate de la phosphine-phosphonium **II-56i** a été réalisée par un suivi en RMN ¹⁹F. Cette étude de stabilité a été effectuée sur 4 mg de phosphine-phosphonium **II-56i** dans une solution tampon de phosphate salin (PBS) à 1h, 4h, 20h, 24h, 76h, 100h, 125h et 175h. Le suivi d'hydrolyse en RMN ¹⁹F du composé **II-56i** est présenté sur la figure II-25. Sur le spectre RMN ¹⁹F, un seul signal à -130 ppm correspondant au groupement trifluoroborate est observé. Aucune trace de fluorures libres ($\delta = -119$ ppm) n'est observée même après plus d'une semaine en solution.

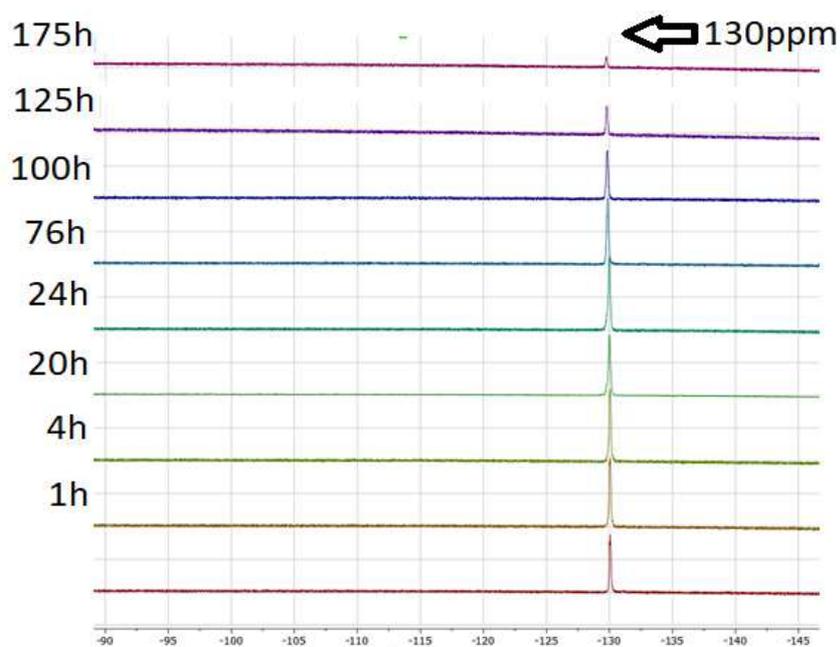


Figure II-25

L'étude de stabilité de la phosphine-phosphonium **II-56i** a également été effectuée par analyse RMN ³¹P sur le même échantillon et dans les mêmes conditions afin de mettre en évidence une dégradation éventuelle des groupements phosphorés (Figure II-26). Le spectre RMN ³¹P montre principalement les signaux correspondants à **II-56i** ($\delta = 26,69$ et $-15,76$ ppm). Néanmoins, deux singulets à 31,42 et 27,98 ppm représentant 4% de l'échantillon apparaissent après une heure d'analyse. Le singulet à 31,42 ppm a un déplacement chimique caractéristique d'un oxyde de phosphine.²²⁴ En effet, l'écart de déplacement chimique observé entre les deux signaux phosphonium et oxyde de phosphine (1,3 ppm) correspond au déblindage lié à la présence d'un oxyde de phosphine. Cependant l'intensité des signaux est

décroissante au cours du temps et ne permet plus de distinguer nettement les pics correspondants aux signaux de l'oxyde de phosphine-phosphonium. A partir de 76h, il faut également noter l'apparition d'un petit signal à -1 ppm. Par conséquent, la phosphine-phosphonium *o*-trifluoroborate **II-56i** est stable jusqu'à trois jours en solution.

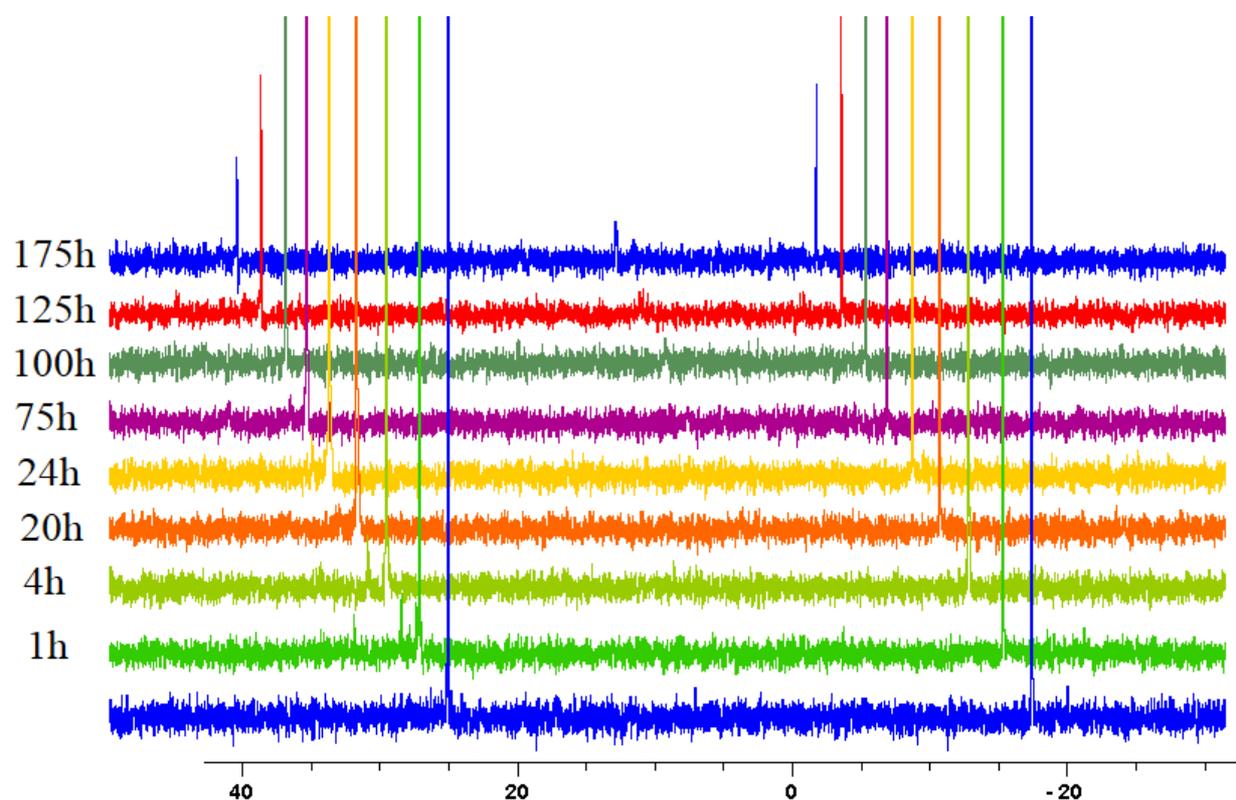


Figure II-26

En résumé, comme le radiomarquage se fait par l'incorporation de l'isotope de fluor ^{18}F soit par échange isotopique ($[\text{}^{19}\text{F}]\text{-BF}_3 \rightarrow [\text{}^{18}\text{F}]\text{-BF}_3$) soit par fluoration d'une fonction boronate avec du $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-KHF}_2$, la phosphine-phosphonium *o*-trifluoroborate **II-56i** serait donc un composé très intéressant pour des études de radiomarquage au fluor 18, d'autant plus qu'elle s'est avérée être stable en milieu aqueux pendant plusieurs jours.

2.5 Complexes d'or des phosphines-phosphoniums **II-56a-i** : synthèse et étude de l'activité cytotoxique

2.5.1 Synthèse du précurseur d'or $\text{Au}(\text{tht})\text{Br}$ **II-86a**

La synthèse des complexes d'or (I) phosphine-phosphonium **II-57** a été réalisée en utilisant comme précurseur métallique $\text{Au}(\text{tht})\text{Br}$ (tht = tétrahydrothiophène). Ce complexe d'or est obtenu selon une procédure adaptée de la littérature²⁸⁸ par réaction, à l'abri de la lumière, du tétrabromoaurate d'hydrogène et du tétrahydrothiophène dans un mélange éthanol/eau (4/1) (Schéma II-25). Après filtration, le complexe d'or **II-86a** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 82% de rendement.

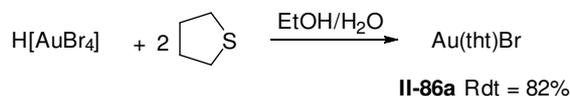


Schéma II-25

2.5.2 Synthèse des complexes d'or (I) phosphine-phosponium **II-57a-j**

Les complexes d'or (I) phosphine-phosponium **II-57a-j** ont été préparés par réaction des phosphines-phosponiums **II-56a-i** avec Au(tht)Br.

Tout d'abord la préparation des complexes d'or (I) a été mise au point par réaction entre la phosphine-phosponium **II-56a** et le précurseur Au(tht)Br **II-86** dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma II-26). L'analyse par CCM, réalisée après une heure de réaction, montre la disparition de la phosphine-phosponium **II-56a**. Après précipitation et lavage au pentane, le complexe **II-57a** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec 80% de rendement.

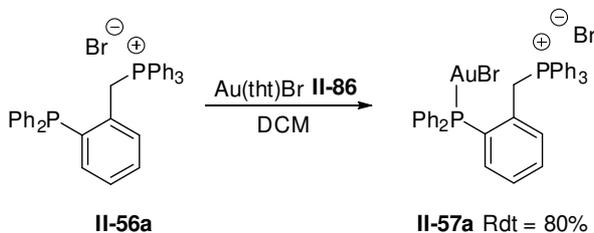


Schéma II-26

Le spectre RMN ^{31}P du complexe d'or (I) **II-57a** montre l'absence du signal à -15,12 ppm, correspondant à la partie phosphine, et la présence de deux singulets à 25,98 et 22,67 ppm indiquant clairement la formation du complexe (Figure II-27).

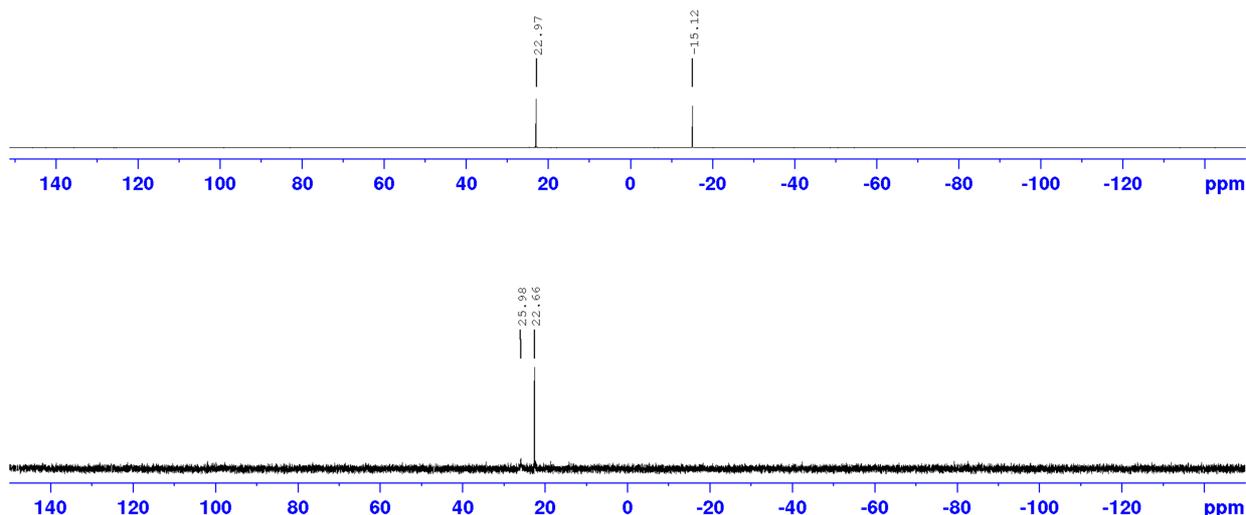


Figure II-27 : Spectres RMN ^{31}P de la phosphine-phosponium **II-56a** (en haut) et du complexe d'or (I) **II-57a** (en bas)

En utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites pour le complexe d'or (I) **II-57a**, les complexes d'or (I) **II-57b-g,i-j** ont été obtenus sous forme de solides blancs avec des rendements compris entre 64% et 94% (Schéma II-27).

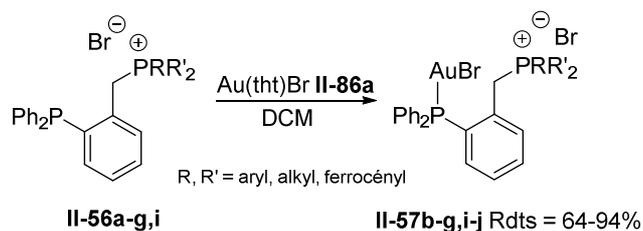


Schéma II-27

La structure des différents complexes d'or (I) **II-57a-j** ainsi que leurs données RMN ^{31}P et leurs rendements sont donnés dans le tableau II-2.

Les valeurs de déplacements chimiques comprises en moyenne entre 20 et 27 ppm indiquent la présence à la fois d'une fonction phosphine-or et d'une fonction phosphonium dans ces composés et prouvent par conséquent la formation des complexes **II-57a-g,i-j** (Tableau II-2, entrées 1-9). D'autre part, ces valeurs sont assez proches pour tous les complexes à l'exception du complexe **II-57d** qui présente un signal en RMN ^{31}P à 33,4 ppm correspondant probablement au groupement tri(*n*-butyl)phosphonium (Tableau II-2, entrée 4).

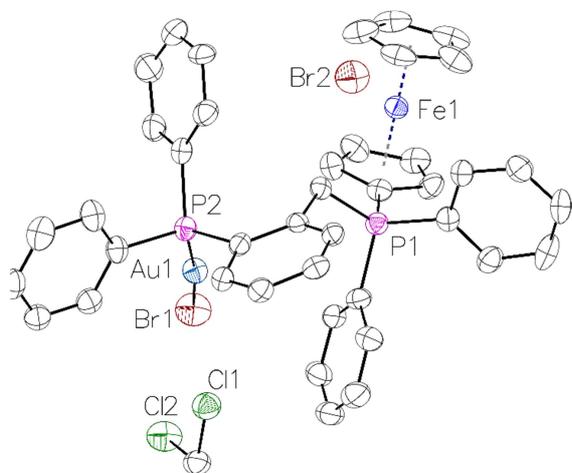
Dans le cas de la phosphine-phosphonium **II-56i** porteuse d'un groupement trifluoroborate, la complexation a également été effectuée avec le précurseur chloré Au(tht)Cl et a conduit au complexe d'or (I) **II-57j** avec 88% de rendement (Tableau II-2, entrée 9).

Entrée	Complexe d'or (I) Phosphine-phosphonium	Structure	δ (RMN ^{31}P) ^(a)	Rdt (%) ^(b)
1	II-57a		22,67 ; 25,98	80
2	II-57b		21,77 ; 26,08	94
3	II-57c		19,98 ; 24,67	64
4	II-57d		26,91 ; 33,44	80
5	II-57e		26,88 ; 28,67	78
6	II-57f		21,81 ; 24,96	87
7	II-57g		22,78 ; 26,79	92
8	II-57i		26,09 ; 26,60	91
9	II-57j		23,63 ; 26,82	88

^(a) δ en ppm. ^(b) Rendements isolés

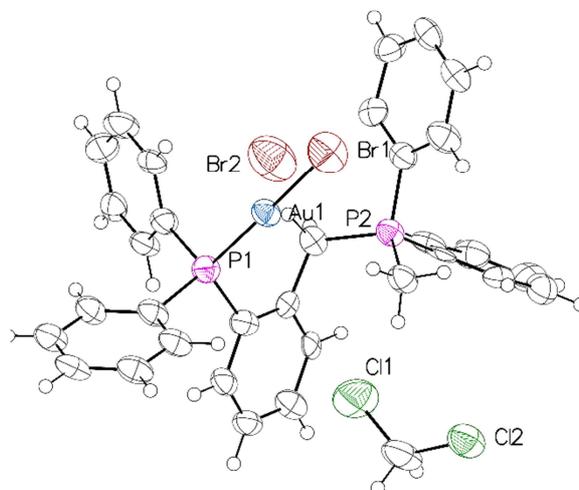
Tableau II-2

La recristallisation des complexes **II-57e**, **II-57f** et **II-57j** a été réalisée par diffusion lente du cyclohexane dans le dichlorométhane et les structures par diffraction des rayons X de ces complexes ont été obtenues. Celles-ci sont présentées dans les figures II-28,29 et II-31.



Au1-Br1 : 2.3759(12) ; Au1-P2 : 2.233(2) ;
P2-Au1-Br1 : 172.71(6)

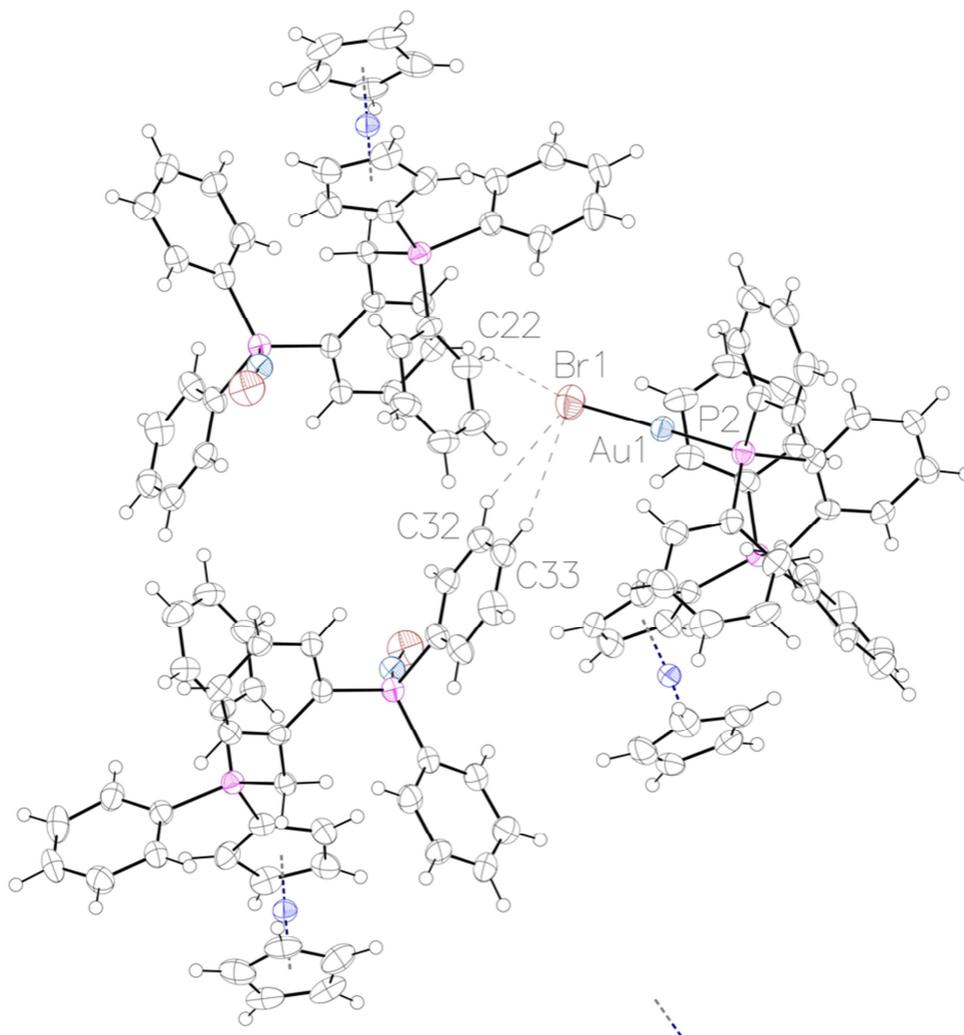
Figure II-28 : structure par diffraction des rayons X du complexe d'or (I) **II-57e**



Au1-Br1 : 2.364(3) ; Au1-P1 : 2.257(6) ;
P1-Au1-Br1 : 178.7(4)

Figure II-29 : structure par diffraction des rayons X du complexe d'or (I) **II-57f**

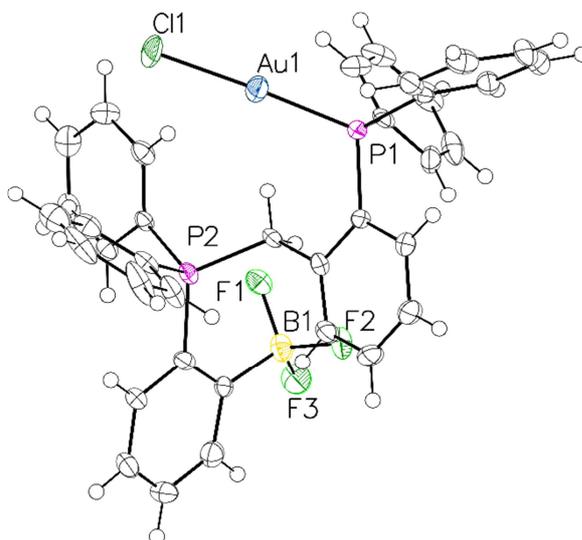
Dans le cas des structures des deux complexes d'or (I) bromés **II-57e** (substituant ferrocényle sur la partie phosphonium) et **II-57f** (substituant méthyle sur la partie phosphonium) les données cristallographiques sont assez similaires. La géométrie autour de l'atome d'or est quasi linéaire, ce qui est caractéristique d'un complexe phosphine-AuX (X = Br pour **II-57e** et **II-57f**).²⁸⁹ Néanmoins, le groupement ferrocényle plus encombrant que le méthyle conduit à une organisation différente du phosphonium par rapport à la partie P-Au-Br. Les longueurs de liaisons autour de l'atome d'or dans les complexes **II-57e** et **II-57f** sont similaires au complexe PPh₃AuBr (P-Au : 2.252(6) ; PAu-Br : 2.407(2)).²⁸⁹ Un angle de 172.71° est constaté pour l'angle P-Au-Br dans la structure de **II-57e**. Cet angle est justifié par des interactions intermoléculaires dans le cristal déformant ainsi la liaison P-Au-Br (Figure II-30). En effet, les distances entre le brome et les hydrogènes aryliques de molécules adjacentes semblent montrer une interaction.



Br - C22 = 3.94 Å, Br - C32 = 3.74 Å, Br - C33 = 3.85 Å, Br - C26 = 3.43 Å (non représentée)
 Br1—H-C22 = 141°, Br1—H-C32 = 132°, Br1—H-C33 = 123°

Figure II-30

En ce qui concerne le complexe d'or (I) **II-57j** possédant une phosphine-phosphonium *o*-trifluoroborate, la structure par diffraction des rayons X montre également une géométrie linéaire autour de l'atome d'or (Figure II-31). Comme dans le cas de la phosphine-phosphonium **II-56i**, une interaction entre un des atomes de fluor du groupement trifluoroborate et l'atome de phosphore du phosphonium est observée (distance P-F(1) 3.00 Å plus courte que la somme des rayons de Van der Waals des deux éléments 3.45 Å).



Au1-Cl1 : 2.2773(16) ; Au1-P1 : 2.2109(14) ; P1-Au1-Br1 : 177.56(7)

Figure II-31 : structure par diffraction des rayons X du complexe d'or (I) **II-57j**

L'étude de stabilité à l'hydrolyse du complexe d'or (I) **II-57j** a été réalisée dans le PBS pendant une semaine par un suivi en RMN ^{19}F (Figure II-32). Le spectre RMN ^{19}F montre un seul signal à -130,3 ppm, sans la moindre apparition de signal correspondant à la présence de fluorures. Il faut toutefois noter la présence d'un faible signal à -148 ppm à partir de 125h.

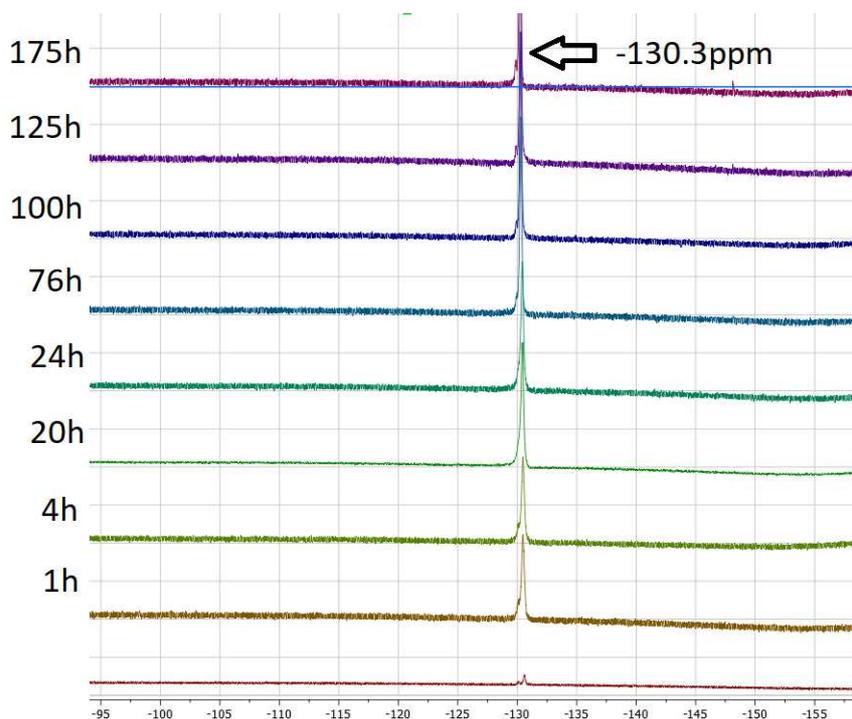


Figure II-32

L'étude de stabilité du complexe d'or (I) **II-57j** en solution aqueuse a également été réalisée par un suivi en RMN ^{31}P (Figure II-33). Le spectre RMN ^{31}P montre l'apparition d'un nouveau signal à -1 ppm en parallèle avec la disparition de celui à 23 ppm après 72h,

indiquant une dégradation du complexe **II-57j** en solution aqueuse. Un signal faible à 27 ppm est également présent et semble croître au cours du temps.

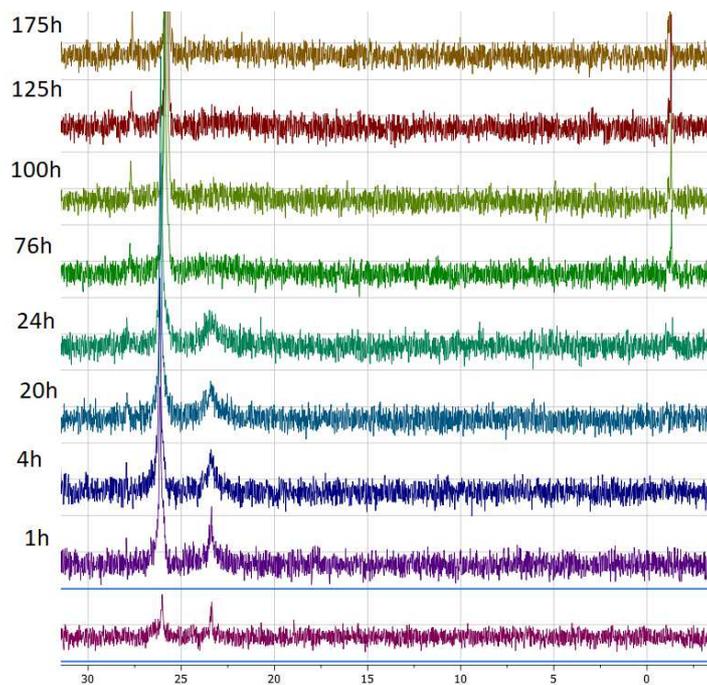


Figure II-33

En résumé, comme dans le cas de la phosphine-phosphonium **II-56i**, le complexe d'or (I) correspondant **II-57j** est stable en milieu aqueux jusqu'à trois jours.

2.5.3 Etude de l'activité cytotoxique

2.5.3.1 Rappels bibliographiques sur les méthodes d'évaluation de la mort cellulaire induite par des composés cytotoxiques

De nombreuses méthodes existent pour mesurer la mort cellulaire ou la viabilité cellulaire. Elles reposent sur l'exploitation des différences entre cellules mortes et vivantes, à savoir caractériser l'activité métabolique cellulaire ou/et l'intégrité de la membrane cellulaire.

Pour mesurer l'activité métabolique (des cellules vivantes), le test au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium (MTT) exploite la capacité qu'ont les mitochondries dans les cellules viables à convertir le MTT en formazan, qui est un colorant violet. L'intensité de coloration, facilement mesurée par spectrométrie à 550 nm, est directement proportionnelle au nombre de cellules métaboliquement actives.²⁹⁰ D'autres tests mesurent l'activité d'enzymes différentes, qui convertissent également des substrats exogènes en produits colorés, comme les tests de phosphatase acide ou utilisant la résazurine.^{291,292}

Parmi les méthodes basées sur l'intégrité de la membrane cellulaire, le test au cristal violet est couramment utilisé pour détecter la cytotoxicité de molécules ou médicaments sur des cellules adhérentes. Il est basé sur la capacité du cristal violet, un colorant triarylméthane,

à pénétrer dans les cellules vivantes et à se lier à l'ADN (au niveau des molécules type ribose) des cellules. Les cellules mortes sont préalablement éliminées au cours des lavages (par détachement) pour ne laisser que les vivantes. L'intensité de coloration, mesurée à 570 nm, est proportionnelle à la biomasse cellulaire vivante.²⁹³

2.5.3.2 Objectifs

L'objectif de cette étude réside dans la détermination de la cytotoxicité *in vitro* des complexes d'or (I) phosphine-phosphonium **II-57a-j** et des phosphines-phosphoniums **II-56a-i** correspondantes sur des lignées cellulaires cancéreuses représentatives des trois cancers humains les plus rencontrés (du poumon, du sein et du colon).

2.5.3.3 Méthodologie

Les tests de cytotoxicité ont été effectués par le Dr. Florence Bouyer au laboratoire INSERM U1231 dans l'équipe du Professeur F. Ghiringhelli, sur trois lignées de cellules cancéreuses humaines A-549, MDA-MB-231 et SW 480, issues de cancer épithélial pulmonaire, du sein et du colon, respectivement. Les cellules ont été cultivées dans un milieu de culture de RPMI additionné de 10 % de serum de veau fetal.

Les complexes d'or (I) et les phosphines-phosphoniums ont été solubilisés dans du DMSO, dont la toxicité a aussi été déterminée. Trois molécules utilisées pour le traitement de ces cancers, l'oxaliplatine **II-87**, le 5-fluorouracile **II-88** et le paclitaxel **II-89**, dont les structures sont présentées dans la figure II-34 ci-dessous, ont été testés comme composés de référence. Ils provenaient de solutions commerciales.

Des plaques 96 puits ont étéensemencées avec 10000 cellules / puits 24 h avant le traitement. Puis, un traitement de 48 heures a été réalisé avec une gamme de concentrations allant de 0.1 à 500 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pour les complexes d'or (I) comme pour les phosphines-phosphoniums, et les composés de référence. A la fin du traitement, la viabilité cellulaire a été déterminée par une coloration au cristal violet **II-90**, dont la structure est présentée dans la figure II-35 en mesurant la densité optique par spectrométrie à 570 nm. Toutes ces expériences ont été réalisées trois fois pour confirmer les résultats.

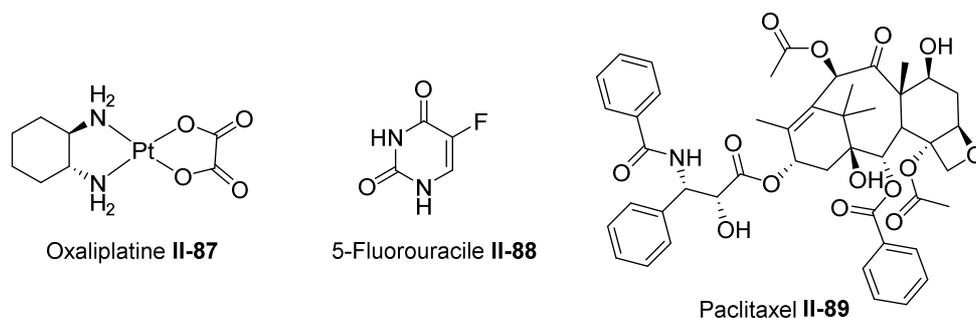


Figure II-34

Les densités optiques mesurées après coloration ont permis de tracer des courbes de viabilité cellulaire en fonction de la concentration en composés, permettant finalement de calculer les IC_{50} , concentration en composé testé inhibant 50% de la viabilité cellulaire, et qui seront exprimées en $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

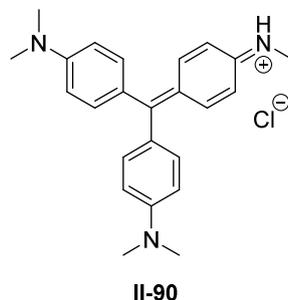


Figure II-35

2.5.3.4 Résultats

Les composés de référence, les complexes d'or (I) **II-57** et les phosphines-phosponiums **II-56** ont été testés sur trois lignées cellulaires cancéreuses pour l'évaluation de leur activité cytotoxique par mesure de la viabilité cellulaire. Les résultats ont été comparés aux trois composés de références **II-87-II-89** et sont présentés dans les graphiques ci-dessous (Figures II-36-38). Dans un premier temps, les IC_{50} des complexes d'or (I) **II-57a-g** et des phosphines-phosponiums **II-56a-g** ont été déterminées et sont présentées dans la figure II-36.

Les IC_{50} calculés pour la lignée cellulaire A-549 vont de $0,34 \pm 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) **II-57b** jusqu'à $3,17 \pm 0,52 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) **II-57c**, et de $0,36 \pm 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour la phosphine-phosponium **II-56b** jusqu'à $2,42 \pm 0,73 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour la phosphine-phosponium **II-56c**. Les substituants portés par la partie phosphonium dans le cas des complexes d'or (I) et des phosphines-phosponiums peuvent être rangés de la meilleure activité à la plus faible : *p*-tolyle > coumarine > ferrocényle > *n*-butyle > phényle > méthyle > *p*-fluorophényle.

Dans le cas de la lignée cellulaire MDA-MB-231, les IC_{50} vont de $0,47 \pm 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) **II-57b** jusqu'à $4,28 \pm 0,34 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) **II-57f**, et de $0,43 \pm 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour la phosphine-phosponium **II-56b** jusqu'à $4,11 \pm 0,27 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour la phosphine-phosponium **II-56f**. Les substituants portés par la partie phosphonium dans le cas des complexes d'or (I) et des phosphines-phosponiums peuvent être rangés de la meilleure activité à la plus faible : *p*-tolyle > coumarine > ferrocényle > phényle > *n*-butyle > *p*-fluorophényle > méthyle.

Enfin, pour la lignée cellulaire SW 480, les IC_{50} vont de $0,44 \pm 0,04 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) **II-57b** jusqu'à $9,36 \pm 1,75 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) **II-57c**, et de

0,42 ± 0,01 μmol.L⁻¹ pour la phosphine-phosphonium **II-56b** jusqu'à 5,37 ± 1,50 μmol.L⁻¹ pour la phosphine-phosphonium **II-56a**. Les substituants portés par la partie phosphonium dans le cas des complexes d'or (I) peuvent être rangés de la meilleure activité à la plus faible : *p*-tolyle > coumarine > ferrocényle > *n*-butyle > phényle > méthyle > *p*-fluorophényle ; dans le cas des phosphines-phosphoniums : *p*-tolyle > coumarine > *n*-butyle > ferrocényle > méthyle > *p*-fluorophényle > phényle.

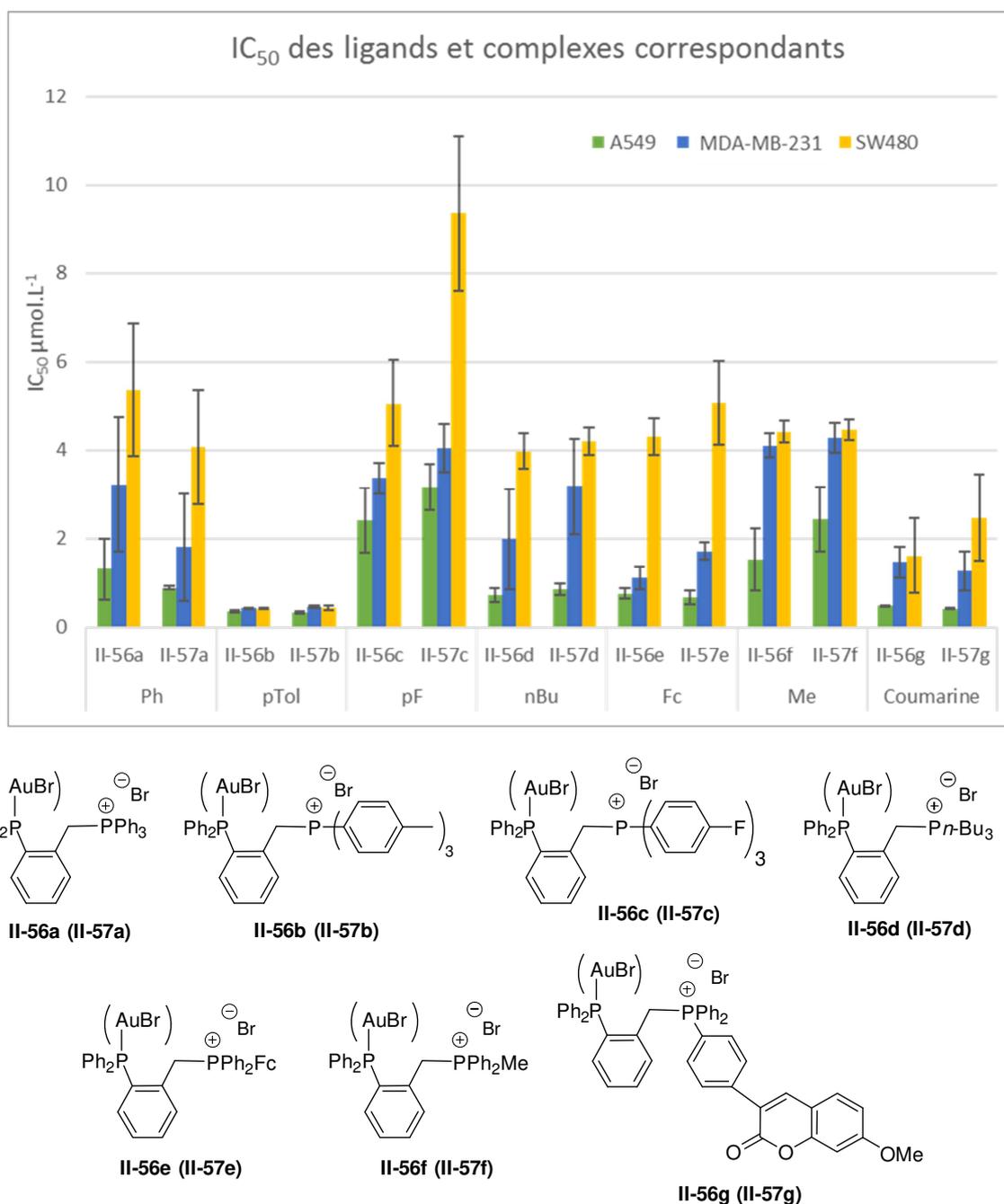


Figure II-36 : Structures et IC₅₀ (en μmol.L⁻¹) des complexes d'or (I) **II-57a-g** et des phosphines-phosphoniums **II-56a-g** en fonction des lignées cellulaires

Les IC_{50} des complexes d'or (I) **II-57i-j** et de la phosphine-phosphonium **II-56i** comportant un groupement trifluoroborate sont reportées sur la figure II-37.

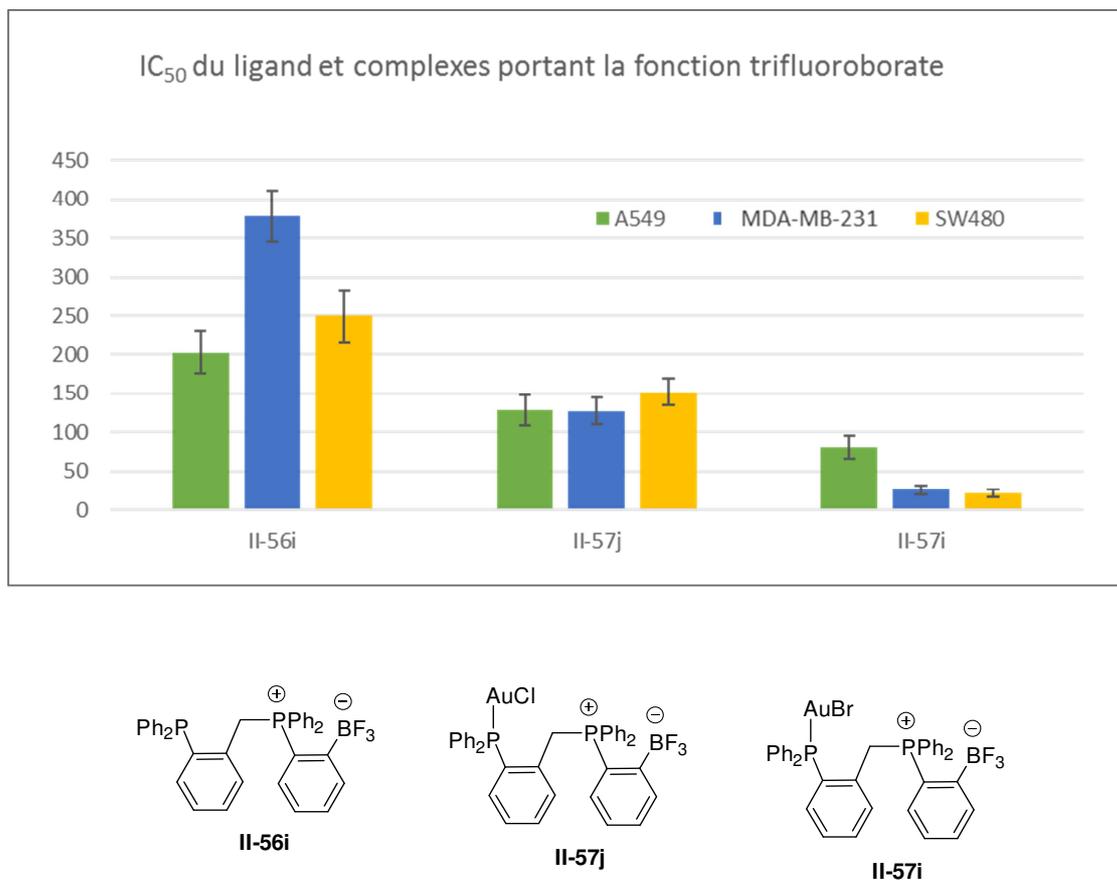


Figure II-37 : Structures et IC_{50} (en $\mu\text{mol.L}^{-1}$) des complexes d'or (I) **II-57i-j** et de la phosphine-phosphonium **II-56i** en fonction des lignées cellulaires

Tout d'abord, les IC_{50} calculés pour la lignée cellulaire A-549 sont de $80,4 \pm 15,2 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) bromé **II-57i**, de $128,5 \pm 20,4 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour le complexe d'or (I) chloré **II-57j** et de $202,8 \pm 27,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour la phosphine-phosphonium **II-56i**.

Pour la lignée cellulaire MDA-MB-231, les complexes d'or (I) bromé **II-57i** et chloré **II-57j** ont des IC_{50} de $25,6 \pm 5,1 \mu\text{mol.L}^{-1}$ et $126,8 \pm 17,3 \mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivement. La phosphine-phosphonium **II-56i** a une IC_{50} de $378,1 \pm 33,4 \mu\text{mol.L}^{-1}$.

Finalement, dans le cas de la lignée SW 480 les complexes d'or (I) bromé **II-57i** et chloré **II-57j** ont des IC_{50} de $21,8 \pm 9,6 \mu\text{mol.L}^{-1}$ et de $152,1 \pm 72,4 \mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivement. La phosphine-phosphonium **II-56i** a une IC_{50} de $249,4 \pm 53,1 \mu\text{mol.L}^{-1}$.

L'ensemble de ces données est à comparer aux IC_{50} des composés de référence **II-87-
II-89** pour les trois lignées cellulaires A549, MDA-MB-231 et SW480 et qui sont présentées dans la figure II-38.

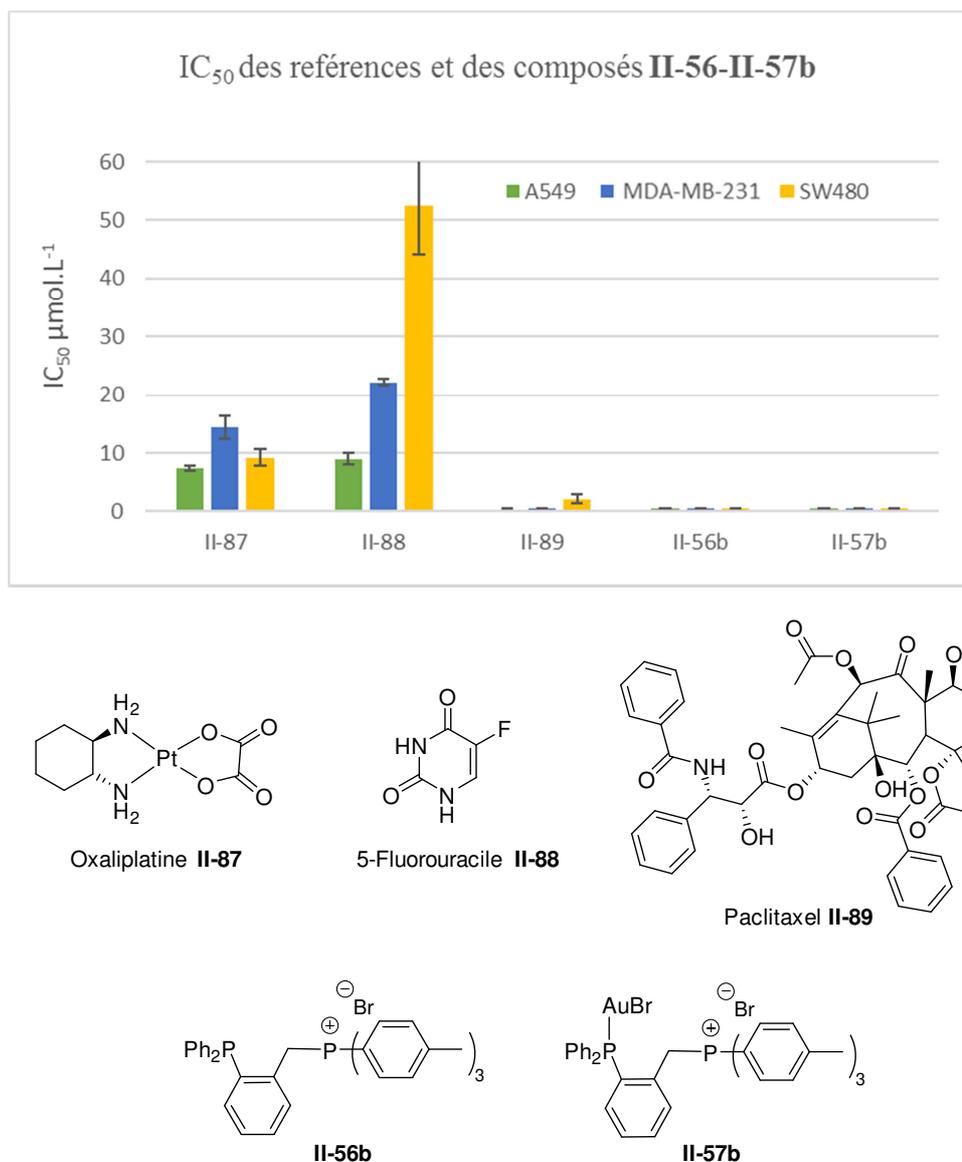


Figure II-38 : Structures et IC_{50} (en $\mu\text{mol.L}^{-1}$) des composés de référence **II-87-
II-89**, du complexe d'or (I) **II-57b** et de la phosphine-phosphonium **II-56b** en fonction des lignées cellulaires

Les IC_{50} des composés de référence calculées pour la lignée cellulaire A-549 sont de $7,52 \pm 0,42$, $9,09 \pm 0,9$ et $0,33 \pm 0,04 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour l'oxaliplatine **II-87**, le 5-fluorouracile **II-88** et le paclitaxel **II-89**, respectivement. Dans le cas de la lignée MDA-MB-231, l'oxaliplatine **II-87**, le 5-fluorouracile **II-88** et le paclitaxel **II-89** ont respectivement des IC_{50} de $14,4 \pm 1,95$, $22,26 \pm 0,63$ et $0,39 \pm 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Enfin, pour SW 480 les IC_{50} sont respectivement de $9,21 \pm 1,43$, $52,46 \pm 8,46$ et $2,02 \pm 0,74 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour l'oxaliplatine **II-87**, le 5-fluorouracile **II-88** et le paclitaxel **II-89**.

Etant donné que pour solubiliser les complexes d'or (I) **II-57** et les phosphines-phosphoniums **II-56**, les solutions mères ont été préparées dans le DMSO, la toxicité liée au DMSO a été évaluée. Celle-ci ne montre aucune interférence avec les résultats obtenus pour les concentrations utilisées lors des tests de mesure de cytotoxicité puisque les IC_{50} calculées oscillaient selon les lignées cellulaires entre 235 et 435 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

Enfin, les IC_{50} des composés les plus puissants sont regroupées dans le graphique de la figure II-39 qui inclue le paclitaxel **II-89**, les complexes d'or (I) **II-57b**, **II-57g** et les phosphines-phosphoniums **II-56b**, **II-56g**.

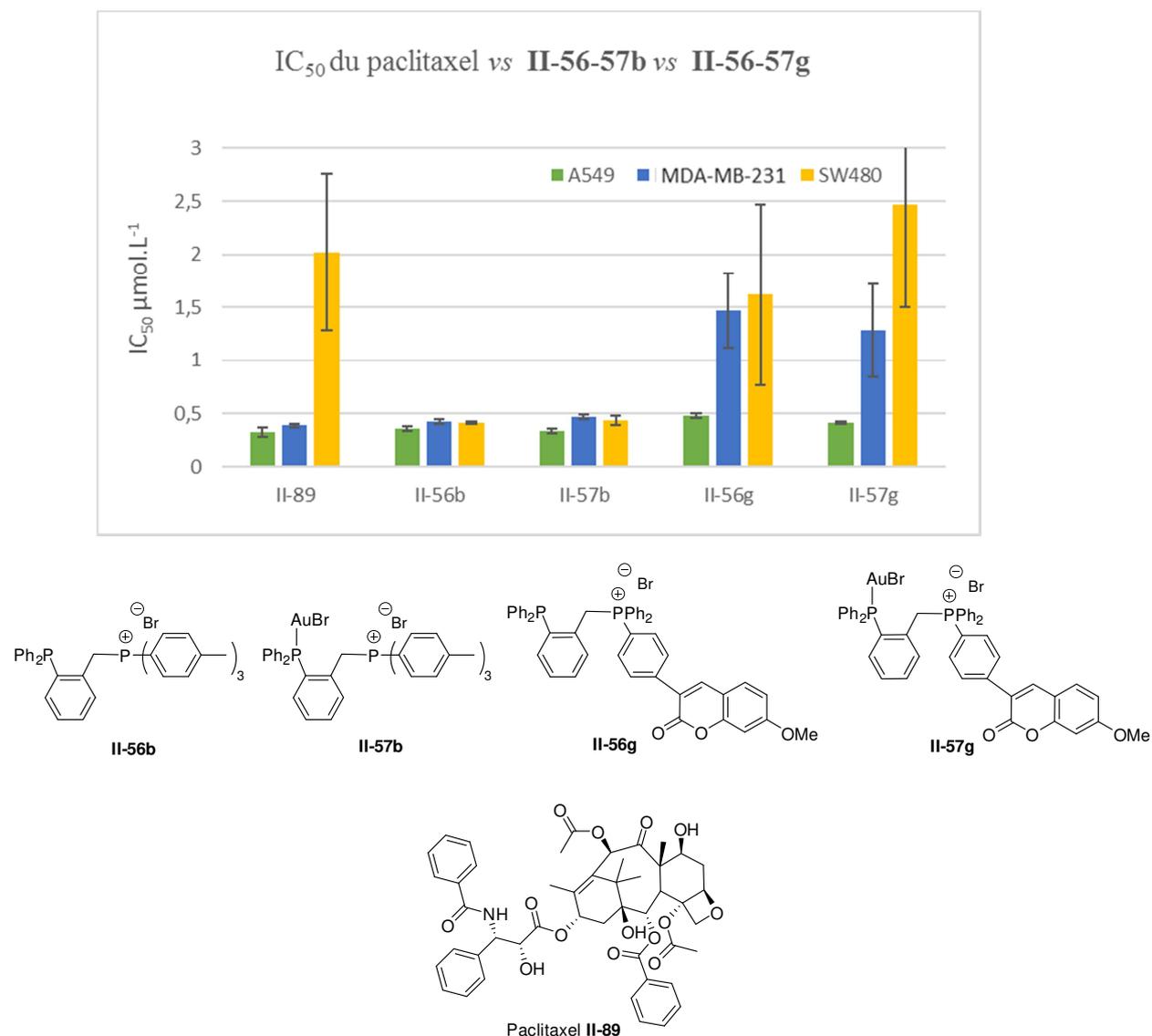


Figure II-39 : Structures et IC_{50} (en $\mu\text{mol.L}^{-1}$) du paclitaxel **II-89** et des complexes d'or (I) **II-57b**, **II-57g** et des phosphines-phosphoniums **II-56b**, **II-56g** en fonction des lignées cellulaires

L'ensemble de ces composés a une activité cytotoxique *in vitro* proche. Cependant, il faut noter que le complexes d'or (I) **II-57b** et la phosphine-phosphonium **II-56b** sont plus efficaces sur la lignée SW 480 que le paclitaxel **II-89** (0.44 et 0.42 vs 2.02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$), et que les composés **II-57g** et **II-56g** sont moins efficaces sur la lignée MDA-MB-231 que le paclitaxel **II-89** (1.28 et 1.47 vs 0.39 $\mu\text{mol.L}^{-1}$).

En analysant les résultats obtenus, certaines tendances se dégagent :

- La plupart des composés étudiés a une sensibilité similaire sur les trois lignées étudiées, soit par ordre décroissant de cytotoxicité : A-549 > MDA-MB-231 > SW480
- Sur les trois lignées cellulaires, des activités cytotoxiques *in vitro* importantes et du même ordre de grandeur sont obtenues pour les complexes d'or (I) **II-57a-g** et les phosphines-phosphoniums **II-56a-g** (valeurs des IC₅₀ sub-micromolaires pour 13 composés). La différence d'activité entre les complexes d'or (I) et les phosphines-phosphoniums correspondantes est environ égale à l'incertitude de la mesure.
- Les IC₅₀ les plus intéressantes sont celles des composés portant les substituants *p*-tolyles **II-56b**, **II-57b** et coumarine **II-56g**, **II-57g**. Ces composés se montrent globalement aussi efficaces que le paclitaxel
- L'oxaliplatine **II-87** et le 5-fluorouracile **II-88** ont globalement un effet cytotoxique moins puissant *in vitro* que les composés étudiés.
- Les complexes d'or (I) **II-57i-j** et la phosphine-phosphonium **II-56i** portant la fonction trifluoroborate sont peu puissants (avec des IC₅₀ de deux à plus de vingt fois supérieures à celles des composés précédents) mais la complexation à l'or **II-57i-j** permet d'améliorer considérablement leur cytotoxicité. De plus, le complexe d'or (I) bromé **II-57i** apporte un gain de cytotoxicité considérable par comparaison au complexe d'or (I) chloré **II-57j**.

2.5.3.5 Interprétations

La majorité des complexes d'or (I) **II-57** et des phosphines-phosphoniums **II-56** montrent des activités cytotoxiques puissantes *in vitro*, surpassant celles des composés actuellement utilisés contre le cancer. La lignée pulmonaire A-549 est la plus sensible aux effets cytotoxiques des composés, alors que la lignée colorectale SW480 s'avère plus résistante à ces composés. Les meilleures activités cytotoxiques sont obtenues pour des concentrations de l'ordre du sub-micromolaire pour les composés **II-56b**, **II-57b** et **II-56g**, **II-57g** portant les substituants *p*-tolyle ($0.34 \mu\text{mol.L}^{-1} < \text{IC}_{50} < 0.47 \mu\text{mol.L}^{-1}$) et coumarine ($0.42 \mu\text{mol.L}^{-1} < \text{IC}_{50} < 2.47 \mu\text{mol.L}^{-1}$), respectivement. Les composés **II-56c**, **II-57c** et **II-56d**, **II-57d** portant les substituants alkyles donnent des activités plus modestes ($0.72 \mu\text{mol.L}^{-1} < \text{IC}_{50} < 4.46 \mu\text{mol.L}^{-1}$) et *p*-fluorophényle ($2.42 \mu\text{mol.L}^{-1} < \text{IC}_{50} < 9.36 \mu\text{mol.L}^{-1}$), respectivement. Il serait possible d'avancer que le substituant idéal sur la partie phosphonium est aromatique, permettant la délocalisation de la charge du phosphonium, et enrichi en électrons.

Les tests de viabilité cellulaire ne permettent pas de rationaliser l'influence de l'or, bien que dans le cas des composés **II-56i** et **II-57i**, la présence d'un atome d'or conduit à un gain d'activité cytotoxique. Concernant les composés **II-56a-g** et **II-57a-g**, les tests réalisés montrent que l'activité cytotoxique amenée par le centre métallique or (I) semble négligeable devant l'activité cytotoxique de la partie phosphonium.

Les écarts considérables d'activité entre les composés **II-56a-g**, **II-57a-g** et les composés **II-56i**, **II-57i** peuvent s'expliquer par la présence du groupement trifluoroborate à proximité du phosphonium. D'abord, les composés **II-56i** et **II-57i** montrent des activités cytotoxiques qui sont très dépendantes de la coordination (ou non) à un atome d'or, alors que cela ne semble pas être le cas pour les composés **II-56a-g** et **II-57a-g**. Comme il a été

présenté dans la partie bibliographique (cf partie 2.1.3) la fonction phosphonium est utile à certains composés pour pouvoir s'accumuler dans les mitochondries grâce à son caractère lipophile électropositif délocalisé. Or dans le cas des composés **II-56i** et **II-57i**, il est probable que la présence d'une charge négative, provenant du groupement trifluoroborate, altère ce caractère et empêche leur accumulation dans les mitochondries. Des études mécanistiques complémentaires pour mesurer la capture de phosphoniums pourraient confirmer cette hypothèse.

Les activités cytotoxiques des complexes d'or (I) **II-57a-g** et des phosphines-phosphoniums **II-56a-g** ont par la suite été comparées à celles obtenues avec des composés similaires décrits dans la littérature. Les résultats d' IC_{50} obtenus avec les phosphines-phosphoniums **II-56a-g** sont en accord avec certains résultats décrits dans la littérature avec des arylphosphoniums. Dans une étude récente, un screening de petites molécules a permis d'identifier trois candidats dont la cytotoxicité est importante et comparable aux résultats obtenus pour les composés **II-56a-g** ($0.4 < IC_{50} < 2.0 \mu\text{mol.L}^{-1}$).²⁹⁴ Ces trois molécules comportent une fonction phosphonium portant des groupements aryles, alcènes ou hétérocycliques. Trente analogues, comme par exemple **II-91-II-94** (Figure II-40) montrent des IC_{50} atteignant $0.15 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pour la lignée MCF-7 et de très bonnes activités sur une grande variété de lignées cellulaires cancéreuses. Parmi les composés testés, le composé TP421 **II-93** porte un substituant coumarine fluorophore, qui a permis de visualiser l'accumulation de ce composé dans les mitochondries.

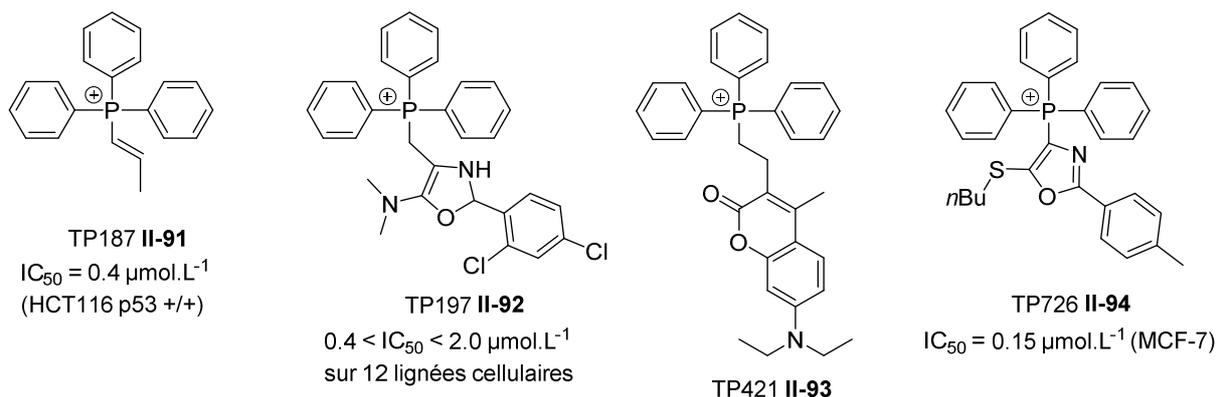


Figure II-40

Par la suite, les activités cytotoxiques de la phosphine-phosphonium **II-56c**, possédant des atomes de fluor sur la partie phosphonium ont été comparées à celles rapportées dans la littérature. L'influence de la présence d'atomes de fluor sur un groupement aryle de sels de phosphonium a été étudiée et mise en relation avec la cytotoxicité de sels de phosphonium sans atome de fluor. L'équipe de Bricklebank a constaté que le sel de phosphonium porteur d'atomes de fluor **II-96** était moins cytotoxique *in vitro* que son analogue sans fluor **II-95** sur la lignée cellulaire PC3 (252 vs $67 \mu\text{mol.L}^{-1}$) (Figure II-41),²⁹⁵ mais aussi que leurs sels de phosphonium **II-95**, **II-96** possédaient, de manière générale, une activité cytotoxique plus faible en comparaison de celles obtenues avec les sels de phosphoniums de la littérature (Figure II-40). Des résultats comparables sont constatés avec la phosphine-phosphonium **II-56c** qui conduit à une baisse d'activité cytotoxique lorsque le groupement phosphonium comporte des atomes de fluor.

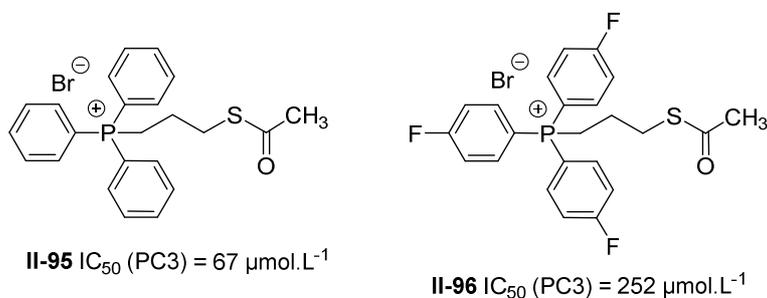


Figure II-41

Des complexes phosphine-or (I) **II-97** et **II-49** ayant des structures similaires aux complexes d'or (I) phosphine-phosphonium **II-57a-g** (en ce qui concerne le fragment métallique de ces complexes) ont été décrits dans la littérature (Figure II-42). Dans le cas du complexe d'or (I) **II-97**, les IC_{50} obtenues pour les lignées cellulaires MCF-7 et MRC-5 sont de 1.3 et 3.8 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivement alors que dans le cas de la triphénylphosphine **II-98**, les IC_{50} sont supérieures (28.9 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pour MCF-7 et >30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pour MRC-5). L'auranofin **II-49** a des IC_{50} de 0.9 et 13.1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pour les mêmes lignées cellulaires MCF-7 et MCR-5. Ces résultats montrent bien le gain d'activité cytotoxique d'un complexe d'or (I) phosphine par rapport à la phosphine seule.²⁹⁶ Dans le cas des complexes d'or (I) phosphine-phosphonium **II-57a-g**, les IC_{50} obtenus pour les lignées cellulaires A-549, MDA-MB-231 et SW 480 ont le même ordre de grandeur (0,34 \pm 0,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ jusqu'à 3,17 \pm 0,52 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, 0,47 \pm 0,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ jusqu'à 4,28 \pm 0,34 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ et 0,44 \pm 0,04 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ jusqu'à 9,36 \pm 1,75 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivement), cependant les phosphines-phosphoniums **II-56a-g** donnent également les mêmes activités cytotoxiques (0,36 \pm 0,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ jusqu'à 2,42 \pm 0,73 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, 0,43 \pm 0,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ jusqu'à 4,11 \pm 0,27 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ et 0,42 \pm 0,01 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ jusqu'à 5,37 \pm 1,50 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivement), ce qui témoigne d'une importance moindre du fragment métallique or (I) pour cette famille de composés. En revanche, les complexes d'or (I) **II-57i** et **II-57j** portant la fonction trifluoroborate, composés qui s'affranchissent le plus de l'effet du sel de phosphonium, ont des IC_{50} comprises entre 21.8 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ et 152,1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ alors que la phosphine-phosphonium **II-56i** a des IC_{50} compris entre 202.8 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ et 378,1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. Ceci démontre bien dans ce cas le gain d'activité cytotoxique lorsque la phosphine est coordonnée à un atome d'or, ce qui est en accord avec la littérature.²⁹⁶

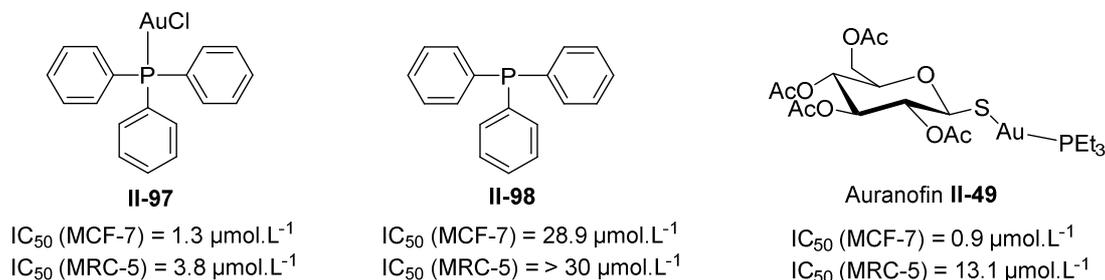


Figure II-42

2.6 Conclusions

Dans ce chapitre, une nouvelle synthèse de complexes d'or (I) de phosphines fonctionnalisées par une partie phosphonium a été mise au point. Les phosphines-phosphoniums ont été synthétisées en quatre étapes en utilisant comme intermédiaire clé la [(2-bromométhyl)phényl]diphénylphosphine borane **II-58**, obtenue à partir d'un phosphinite borane par un réarrangement de phospho-Fries et une réaction d'Appel. Les complexes d'or ont été préparés avec de bons rendements compris entre 64 et 94%. Huit phosphines-phosphoniums et neuf complexes d'or (I) ont été synthétisés et caractérisés par spectroscopie et par diffraction des rayons X pour trois complexes d'or (I).

Les activités cytotoxiques des phosphines-phosphoniums et des complexes d'or (I) correspondants, ont été évaluées *in vitro* sur trois lignées cellulaires cancéreuses A-549, MDA-MB-231 et SW 480, et comparées à celles de trois composés de références utilisées en clinique pour traiter le cancer. Les résultats de ces tests ont montré que ces composés sont très actifs et dépassent pour la plupart, les activités de deux composés de référence, le 5-fluorouracile et l'oxaliplatine. Les IC_{50} des complexes d'or (I) et des phosphines-phosphoniums sont inférieures à $10 \mu\text{mol.L}^{-1}$ hormis pour ceux portant la fonction trifluoroborate. Les meilleures activités cytotoxiques ont été obtenues pour le complexe d'or (I) et la phosphine-phosphonium portant un substituant *p*-tolyle sur le groupement phosphonium ($0.34 \mu\text{mol.L}^{-1} < IC_{50} < 0.47 \mu\text{mol.L}^{-1}$) et celles-ci sont comparables aux activités cytotoxiques du paclitaxel *in vitro* ($0.33 \mu\text{mol.L}^{-1} < IC_{50} < 2.02 \mu\text{mol.L}^{-1}$).

Les activités cytotoxiques des complexes d'or (I) sont environ égales à celles des phosphines-phosphoniums excepté dans le cas où les composés ont une fonction trifluoroorate puisqu'il a été montré que la présence du centre métallique or (I) était nécessaire pour avoir une activité cytotoxique.

2.7 Experimental part

2.7.1 Analytical procedures

Nuclear magnetic resonance (NMR) : NMR spectra (^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P) were recorded with Bruker 300 MHz, 500 MHz or 600 MHz apparatus, using tetramethylsilane as internal reference for ^1H , ^{13}C NMR, phosphoric acid (85%) as external reference for ^{31}P NMR, CFCl_3 as external reference for ^{19}F NMR and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (15%) as external reference for ^{11}B NMR. Abbreviations used to describe the multiplicity of the signal are : s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), br.s (broad signal), m (multiplet).

Exact mass : Mass spectra were performed under electrospray ionization conditions (ESI) with a Thermo LTQ Orbitrap XP.

Optical rotation : Specific rotations were measured at 20 °C on a Perkin Elmer 241 polarimeter, at 589 nm (sodium lamp).

Melting points : Melting points were measured using a Kofler melting point apparatus and are uncorrected.

FTIR : FTIR spectra were recorded on BRUKER ATR Vector spectrophotometer. Absorption bands are given in cm^{-1} .

Elemental analysis : Elemental analyses were performed with a CHNS/O Thermo Electron Flash EA 1112 instrument.

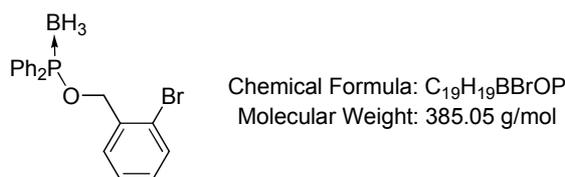
HPLC analysis : HPLC analyses were performed on a Shimadzu HPLC chromatograph equipped with a UV detector at $\lambda = 254$ nm. High-performance liquid chromatography (HPLC) analyses were performed using chiral columns and a mixture of hexane and isopropanol as eluent.

2.7.2 Materials

All reagents were purchased either from Acros Organics, Sigma-Aldrich, Fischer Scientific, Alfa Aesar, TCI or ABCR and used without further purification. THF, diethylether, toluene, methanol and DMF were dried over alumina cartridges using a solvent purification system MB-SPS-800 model from M. BRAUN. Silica gel 60-200 μm or 40-63 μm was purchased from Sigma-Aldrich.

2.7.3 Synthesis of precursors **II-58-II-60**, **II-73**, **II-76**, **II-79** and **II-81**

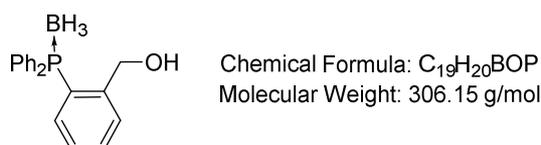
(2-Bromobenzyl)diphenylphosphinite borane **II-60** :



To a solution of 2-bromobenzyl alcohol (1.6 g, 8.5 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added diisopropylethylamine (5.0 mL, 28.7 mmol). The mixture was cooled at 0 °C, then chlorodiphenylphosphine (1.8 mL, 10.0 mmol) was added. After 30 min of stirring at 0 °C, the precipitated was removed by filtration using millipore and the solvent was evaporated. The resulting white solid was dissolved in anhydrous THF (50 mL), then BH₃.DMS (2 mL, 21.0 mmol) was added at RT. After 2 h of stirring, the resulting mixture was hydrolyzed by adding distilled water (50 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic phase was dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by recrystallization in methanol.

Yield = 83%, m = 2.72 g, n = 7.1 mmol ; white crystals. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.77 (m, 4H, H_{aro}), 7.58 - 7.41 (m, 8H, H_{aro}), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 7.17 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{aro}), 5.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 1.50 - 0.15 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 136.22 (d, *J* = 8.3 Hz, C_{aro}), 132.50 (d, *J* = 53.5 Hz, C_{aro}), 132.26 (C_{aro}), 132.11 (C_{aro}), 131.49 (d, *J* = 11.4 Hz, C_{aro}), 129.84 (d, *J* = 1.5 Hz, C_{aro}), 128.81 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 127.65 (C_{aro}), 123.06 (C_{aro}), 68.43 (CH₂) ; one carbon signal is not seen. {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 107.20 (br.s).

[(2-hydroxymethyl)phenyl]diphenylphosphine borane **II-59** :

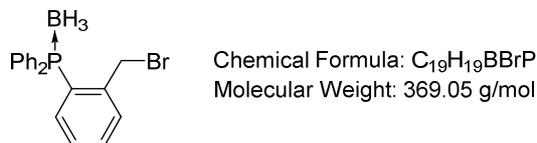


To a solution of phosphinite **II-60** (2.37 g, 6.2 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise *t*-BuLi (9.1 mL, 15.4 mmol, 1.7 M) at -78 °C under argon. After 2h30 of stirring, the temperature was allowed to reach 0 °C, the resulting mixture was hydrolyzed by adding distilled water (5 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL), then the organic phase dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified over silica gel using EA/PE 1 : 1 as eluent. The product was obtained as described in *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9052-9061.

Yield = 77%, m = 1.46 g, n = 4.8 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.66 (ddd, *J* = 7.7, 4.2, 1.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.62 - 7.53 (m, 7H, H_{aro}), 7.52 - 7.44 (m, 4H, H_{aro}), 7.30 - 7.25 (m, 1H, H_{aro}), 6.96 (ddd, *J* = 11.7, 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 2.32 - 2.24 (m, 1H, OH), 1.71 - 0.98 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 145.39 (d, *J* = 11.5 Hz, C_{aro}), 134.22 (d, *J* = 6.2 Hz, C_{aro}), 133.33 (d, *J* = 9.0 Hz, C_{aro}), 132.11 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 131.66 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 131.22 (d, *J* = 8.8 Hz, C_{aro}), 129.14 (d, *J* = 10.3 Hz, C_{aro}), 129.08 (d, *J* =

58.5 Hz, C_{aro}), 127.89 (d, *J* = 8.8 Hz, C_{aro}), 127.33 (d, *J* = 53.9 Hz, C_{aro}), 63.29 (d, *J* = 6.1 Hz, CH₂) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 18.32 (br.s).

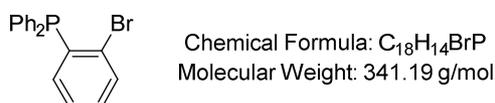
[(2-Bromomethyl)phenyl]diphenylphosphine borane **II-58** :



To a solution of [(2-hydroxymethyl)phenyl]diphenylphosphine borane **II-59** (1.44 g, 4.7 mmol) in DCM (5 mL), CBr₄ (2.85 g, 8.6 mmol) and PPh₃ (2.47 g, 9.4 mmol) were successively added under argon. After two hours of stirring at RT, the solvent was removed and the residue was purified on silica gel using DCM/PE 1 : 1 as eluent.

Yield = 83%, *m* = 1.44 g, *n* = 3.9 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.67 (ddd, *J* = 7.8, 4.2, 1.2 Hz, 1H, H_{aro}), 7.63 - 7.44 (m, 11H, H_{aro}), 7.28 - 7.22 (m, 1H, H_{aro}), 7.00 (ddd, *J* = 11.6, 7.9, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 4.63 (s, 2H, H_{aro}), 2.00 - 0.85 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.71 (d, *J* = 10.4 Hz, C_{aro}), 133.45 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 133.28 (d, *J* = 9.7 Hz, C_{aro}), 133.19 (d, *J* = 8.9 Hz, C_{aro}), 132.13 (d, *J* = 2.5 Hz, C_{aro}), 131.54 (d, *J* = 2.5 Hz, C_{aro}), 130.26 (d, *J* = 57.0 Hz, C_{aro}), 129.38 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{aro}), 128.98 (d, *J* = 10.3 Hz, C_{aro}), 128.84 (d, *J* = 58.0 Hz, C_{aro}), 32.58 (CH₂) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 19.91 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3059, 2389, 2354, 1478, 1434, 1214, 1102, 1058, 1027, 998, 761, 751, 691, 622, 604, 562, 511, 493, 483, 457, 427 ; HR-MS (ESI) : *m/z* calcd for C₁₉H₁₉BBrPNa [M+Na]⁺ : 391.03930 ; Found : 391.04037.

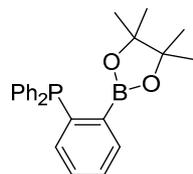
(2-bromophenyl)diphenylphosphine **II-79** :



To a solution of 1,2-dibromobenzene (1.1 mL, 8.4 mmol) in a mixture of Et₂O/THF (25/15 mL) at -110 °C, was added dropwise (10 - 15 min) a solution of *n*-BuLi (3.5 mL, 8.8 mmol, 2.5 M). After 15 min of stirring at -110 °C, a precipitate appeared, after a supplement of 15 min of stirring Ph₂PCl (1.5 mL, 8.4 mmol) is added. The mixture was allowed to warm to RT. The solvent was removed and the resulting mixture was extracted with DCM. The filtrate was dried under vacuum and the residue was purified by silica gel using toluene/pentane with a gradient of concentration from 1 : 7 to 2 : 5. The product was obtained as described in *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5759-5769.

Yield = 68%, *m* = 1.96 g, *n* = 5.7 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.60 (m, 1H, H_{aro}), 7.46 - 7.33 (m, 6H, H_{aro}), 7.31 - 7.24 (m, 3H, H_{aro}), 7.25 - 7.15 (m, 2H, H_{aro}), 6.78 (dt, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 1H, H_{aro}) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -5.18 (s).

Diphenyl[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-dioxaborolane-2-yl)phenyl]phosphine **II-81** :

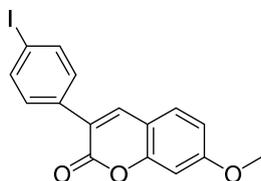


Chemical Formula: C₂₄H₂₆BO₂P
Molecular Weight: 388.25 g/mol

To a solution of *o*-bromophenyldiphenylphosphine **II-79** (2.17 g, 6.4 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at -78 °C under argon was added dropwise *n*-BuLi (4.6 mL, 11.5 mmol, 2.5 M). After one hour of stirring at -78 °C, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.9 mL, 11.5 mmol) was added. After 30 min of stirring at -78 °C, the solution was allowed to warm at RT. After four hours of stirring, the solution was hydrolyzed with distilled water (20 mL) and extracted by DCM (3 x 20 mL). The organic phase was dried using MgSO₄, concentrated and the residue was purified on silica gel using EA/PE 1 : 10 as eluent. The product was obtained as described in *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1216-1219.

Yield = 79%, m = 1.95 g, n = 5.0 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.88 - 7.80 (m, 1H, H_{aro}), 7.49 - 7.31 (m, 12H, H_{aro}), 6.92 (m, 1H, H_{aro}), 1.09 (s, 12H, CH₃) ; ¹¹B NMR (160 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 31.1 (br.s) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -4.63 (s).

3-(4-Iodophenyl)-7-methoxy-2H-chromen-2-one **II-76** :

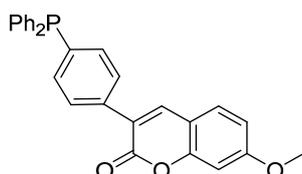


Chemical Formula: C₁₆H₁₁I₁O₃
Molecular Weight: 378.17 g/mol

A solution of 4-iodobenzeneacetonitrile (0.94 g, 3.9 mmol), 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (0.59 g, 3.9 mmol) and piperidine (0.54 mL, 3.9 mmol) in EtOH (10 mL) was heated to reflux until reaction completion, determined by TLC. The reaction was quenched by addition of distilled water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). Organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄ to afford a red oil. The residue was purified on silica gel using EA/hexane 1:4 as eluent. The product was obtained as described in *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10141-10143.

Yield = 49%, m = 0.72 g, n = 1.9 mmol ; yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.77 (m, 3H, H_{aro}), 7.49 - 7.41 (m, 3H, H_{aro}), 6.97 - 6.77 (m, 2H, H_{aro}), 3.90 (s, 3H, OMe).

3-[4-(Diphenylphosphino)phenyl]-7-methoxy-2H-chromen-2-one **II-73** :

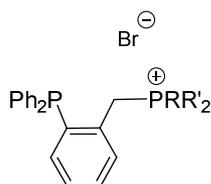


Chemical Formula: C₂₈H₂₁O₃P
Molecular Weight: 436.45 g/mol

To a solution of aryl iodide **II-76** (710 mg, 1.9 mmol) in anhydrous N,N-dimethylacetamide (2 mL) was added Pd(OAc)₂ (0.43 mg, 2.0 μmol), KOAc (224 mg, 2.3 mmol) and diphenylphosphine (422 mg, 2.0 mmol). The reaction was stirred in the dark at 100 °C until completion, as determined by TLC. The resulting mixture was quenched by addition of water (3 mL) and extraction with DCM. The organic phase was washed with brine and dried over MgSO₄. The residue was purified under argon on silica gel using EA/hexane 4 : 6 as eluent. The product was obtained as described in *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10141-10143.

Yield = 86%, m = 0.71 g, n = 1.6 mmol ; yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.78 (s, 1H, H_{aro}), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H, H_{aro}), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.39 - 7.32 (m, 12H, H_{aro}), 6.89 - 6.82 (m, 2H, H_{aro}), 3.89 (s, 3H, OMe). {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ -5.59 (s).

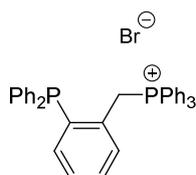
2.7.4 Synthesis of phosphines-phosponiums **II-56a-i**



All the phosphines-phosponiums **II-56** are prepared using the following procedure:

To a solution of [(2-bromomethyl)phenyl]diphenylphosphine borane **II-58** (0.5 mmol) in DCM (2 mL) was added the tertiary phosphine (1.25 mmol, 2.5 equivalents). The reaction was stirred until completion (24 - 48h). After removing most of the solvent, Et₂O (5 mL) was added and a precipitate appeared which was filtered and purified on silica gel using MeOH/DCM 1 : 10 as eluent.

[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltriphenylphosphonium bromide **II-56a** :

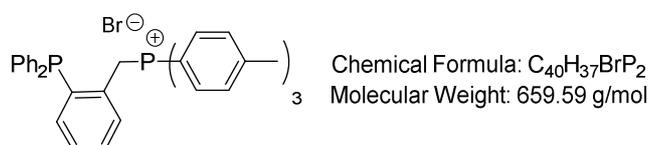


Chemical Formula: C₃₇H₃₁BrP₂
Molecular Weight: 617.51 g/mol

Stopped after 36 hours of reaction. Yield = 87%, m = 0.27 g, n = 0.4 mmol ; white solid, Mp > 250 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.91 - 7.83 (m, 3H, H_{aro}), 7.71 - 7.62 (m, 6H, H_{aro}), 7.59 - 7.50 (m, 6H, H_{aro}), 7.39 - 7.34 (m, 2H, H_{aro}), 7.34 - 7.28 (m, 6H,

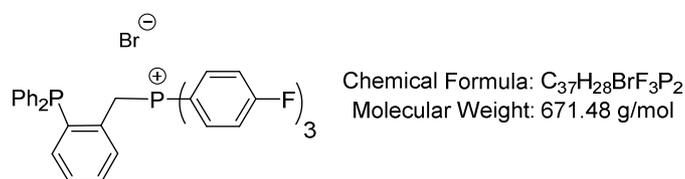
H_{aro}), 7.29 - 7.21 (m, 1H, H_{aro}), 6.94 - 6.88 (m, 4H, H_{aro}), 6.87 - 6.81 (m, 1H, H_{aro}), 5.09 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H, CH₂) ; {¹H} ¹³C NMR (75 MHz, Methylene chloride-*d*₂) δ 138.6 (dd, $J = 6.4$, 12.8 Hz, C_{aro}), 135.4 (d, $J = 3.1$ Hz, C_{aro}), 134.8 (d, $J = 3.1$ Hz, C_{aro}), 134.5 (d, $J = 9.7$ Hz, C_{aro}), 134.1 (d, $J = 8.1$ Hz, C_{aro}), 133.7 (d, $J = 19.3$ Hz, C_{aro}), 132.0 (dd, $J = 8.4$, 25.2 Hz, C_{aro}), 131.1 (d, $J = 4.6$ Hz, C_{aro}), 130.3 (d, $J = 13.0$ Hz, C_{aro}), 130.0 (d, $J = 3.1$ Hz, C_{aro}), 129.5 (d, $J = 3.8$ Hz, C_{aro}), 129.4 (C_{aro}), 128.8 (d, $J = 6.9$ Hz, C_{aro}), 117.4 (d, $J = 92.2$ Hz, C_{aro}), 29.9 (dd, $J = 24.0$, 48.0 Hz, CH₂) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 22.98 (s), -15.12 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3052, 3006, 2818, 2758, 1476, 1433, 1343, 1184, 1107, 1027, 994, 823, 787, 748, 722, 690 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₃₇H₃₁P₂ [M-Br]⁺ : 537.1896 ; Found : 537.1904.

[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltri(*p*-tolyl)phosphonium bromide **II-56b** :



Stopped after 24 hours of reaction. Yield = 91%, m = 0.30 g, n = 0.5 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.47 - 7.41 (m, 6H, H_{aro}), 7.38 - 7.19 (m, 14H, H_{aro}), 7.20 - 7.15 (m, 1H, H_{aro}), 6.92 - 6.85 (m, 5H, H_{aro}), 4.88 (dd, $J = 13.8$, 1.0 Hz, 2H, CH₂), 2.52 (s, 9H, CH₃) ; {¹H} ¹³C NMR (75 MHz, Methylene chloride-*d*₂) δ 147.30 (d, $J = 3.2$ Hz, C_{aro}), 139.03 - 138.65 (m, C_{aro}), 135.19 (d, $J = 3.1$ Hz, C_{aro}), 134.73 (C_{aro}), 134.63 (d, $J = 10.3$ Hz, C_{aro}), 134.63 (m, C_{aro}), 134.14 (C_{aro}), 133.98 (C_{aro}), 132.79 (dd, $J = 8.2$, 25.8 Hz, C_{aro}), 131.38 (C_{aro}), 131.33 (C_{aro}), 131.28 (C_{aro}), 130.41 (d, $J = 3.5$ Hz, C_{aro}), 129.83 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{aro}), 129.74 (C_{aro}), 129.17 (d, $J = 7.2$ Hz, C_{aro}), 114.52 (d, $J = 88.8$ Hz, C_{aro}), 30.59 (dd, $J = 49.3$, 24.7 Hz, CH₂), 22.01 (CH₃) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 22.09 (s), -15.63 (d, $J = 4.3$ Hz) ; IR (cm⁻¹) : 3403, 2867, 1594, 1433, 1399, 11312, 1190, 1158, 1107, 802, 773, 746, 721, 697, 656, 524, 498, 473, 448, 436 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₄₀H₃₇P₂ [M-Br]⁺ : 579.23650 ; Found : 579.23605.

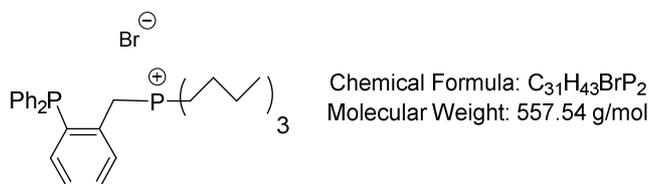
[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltri(*p*-fluorophenyl)phosphonium bromide **II-56c** :



Stopped after 48 hours of reaction. Yield = 82%, m = 0.27 g, n = 0.4 mmol ; white solid, Mp : 134 °C (dec). ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.71 (ddd, $J = 11.8$, 8.6, 4.9 Hz, 6H, H_{aro}), 7.57 - 7.42 (m, 1H, H_{aro}), 7.36 - 7.27 (m, 14H, H_{aro}), 6.92 - 6.73 (m, 5H, H_{aro}), 5.63 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H, CH₂) ; {¹H} ¹³C NMR (75 MHz, Methylene chloride-*d*₂) δ 167.0 (dd, $J = 260.5$, 3.9 Hz, C_{aro}), 138.2 (dd, $J = 12.7$, 7.2 Hz, C_{aro}), 137.5 (t, $J = 10.9$ Hz, C_{aro}), 135.0 (d, $J = 3.6$ Hz, C_{aro}), 134.2 (d, $J = 7.2$ Hz, C_{aro}), 133.5 (d, $J = 19.9$ Hz, C_{aro}), 132.1 (dd, $J =$

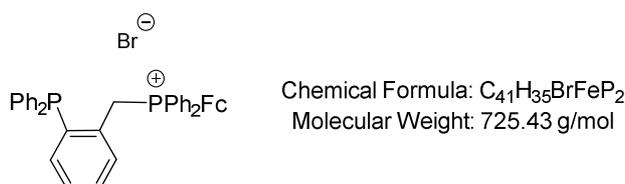
27.1, 7.2 Hz, C_{aro}), 131.6 (t, *J* = 3.6 Hz, C_{aro}), 130.2 (d, *J* = 3.6 Hz, C_{aro}), 129.5 (d, *J* = 3.6 Hz, C_{aro}), 129.4 (C_{aro}), 128.8 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{aro}), 118.0 (dd, *J* = 22.1, 13.6 Hz, C_{aro}), 113.4 (dd, *J* = 90.1, 3.4 Hz, C_{aro}), 30.0 (dd, *J* = 68.0, 23.4 Hz, CH₂) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 20.72 (s), -17.24 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3053, 2973, 1589, 1498, 1434, 1399, 1310, 1239, 1164, 1108, 1010, 828, 778, 746, 697 ; HR-MS (ESI) : *m/z* calcd for C₃₇H₂₈F₃P₂ [M-Br]⁺ : 591.1613 ; Found : 591.1617.

[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltributylphosphonium bromide II-56d :



Stopped after 24 hours of reaction. Yield = 67%, *m* = 0.19 g, *n* = 0.3 mmol ; yellow visquous solid. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.80 - 7.75 (m, 1H, H_{aro}), 7.47 - 7.34 (m, 7H, H_{aro}), 7.31 - 7.27 (m, 1H, H_{aro}), 7.26 - 7.21 (m, 4H, H_{aro}), 7.02 - 6.96 (m, 1H, H_{aro}), 4.30 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H, CH₂), 2.55 - 2.40 (m, 6H, PCH₂), 1.52 - 1.34 (m, 12H, CH₂CH₂), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 9H, CH₃) ; {¹H} ¹³C NMR (75 MHz, Methylene chloride-*d*₂) δ 136.8 (dd, *J* = 5.8, 13.3 Hz, C_{aro}), 134.8 (d, *J* = 2.5 Hz, C_{aro}), 134.7 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{aro}), 133.7 (d, *J* = 20.2 Hz, C_{aro}), 133.7 (d, *J* = 35.8 Hz, C_{aro}), 131.9 (d, *J* = 4.2 Hz, C_{aro}), 130.1 (d, *J* = 3.1 Hz, C_{aro}), 129.5 (C_{aro}), 129.0 (d, *J* = 7.7 Hz, C_{aro}), 128.8 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{aro}), 25.2 (dd, *J* = 45.0, 21.4 Hz; CH₂), 24.0 (d, *J* = 14.6 Hz, CH₂), 23.5 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₂), 19.3 (dd, *J* = 3.5, 45.5 Hz, CH₂), 13.2 (CH₃) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 32.61 (s), -14.57 (d, *J* = 2.8 Hz) ; IR (cm⁻¹) 2959, 2931, 2871, 1621, 1586, 1464, 1434, 1403, 1381, 1344, 1234, 1186, 1093, 1000, 968, 909, 746, 697 ; HR-MS (ESI) : *m/z* calcd for C₃₁H₄₃P₂ [M-Br]⁺ : 477.2835 ; Found : 477.2812.

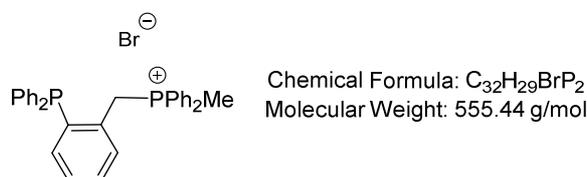
[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyl(diphenylferrocenyl)phosphonium bromide II-56e :



Stopped after 48 hours of reaction. Yield = 90%, *m* = 0.33 g, *n* = 0.5 mmol ; orange solid, Mp : 130 °C (dec). ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.85 - 7.82 (m, 2H, H_{aro}), 7.68 - 7.62 (m, 8H, H_{aro}), 7.49 - 7.24 (m, 9H, H_{aro}), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, H_{aro}), 6.78 - 6.76 (m, 1H, H_{aro}), 5.07 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, CH₂), 4.92 (s, 2H, Cp), 4.55 (s, 2H, Cp), 4.39 (s, 5H, Cp) ; {¹H} ¹³C NMR (75 MHz, Methylene chloride-*d*₂) δ 137.8 (dd, *J* = 6.1, 12.7 Hz, C_{aro}), 134.8 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{aro}), 134.3 (C_{aro}), 134.2 (C_{aro}), 134.1 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{aro}), 133.7 (d, *J* = 19.9 Hz, C_{aro}), 132.7 (dd, *J* = 7.8, 24.8 Hz, C_{aro}), 131.5 (t, *J* = 4.4 Hz, C_{aro}), 129.8 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{aro}), 129.7 (d, *J* = 12.6 Hz, C_{aro}), 129.4 (C_{aro}), 129.1 (d, *J* = 3.8 Hz, C_{aro}), 128.9 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{aro}), 119.3 (d, *J* = 87.7 Hz, C_{aro}), 74.8 (Cp), 74.7 (Cp), 73.2 (d, *J* = 3.1 Hz, Cp), 73.1 (d, *J* = 3.5 Hz, Cp), 70.9 (Cp), 60.8 (d, *J* = 100.9 Hz, Cp), 29.7 (dd, *J* = 22.3, 51.3 Hz, CH₂) ;

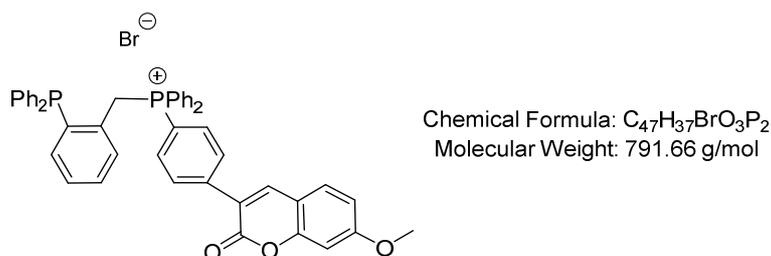
$\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 26.32 (s), -14.25 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3052, 2853, 1587, 1478, 1434, 1413, 1392, 1181, 1107, 1029, 998, 829, 781, 745, 726, 691 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{FeP}_2$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 645.1557 ; Found : 645.1552.

[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyldiphenylmethylphosphonium bromide **II-56f** :



Stopped after 24 hours of reaction. Yield = 80%, $m = 0.22$ g, $n = 0.4$ mmol ; white solid, Mp : 122°C (dec). ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.86 - 7.78 (m, 6H, H_{aro}), 7.68 - 7.62 (m, 5H, H_{aro}), 7.41 - 7.30 (m, 8H, H_{aro}), 7.05 - 6.92 (m, 5H, H_{aro}), 5.10 (dd, $J = 1.2, 15.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.83 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H, CH_3) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 137.6 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, C_{aro}), 135.0 (d, $J = 2.6$ Hz, C_{aro}), 134.8 (C_{aro}), 134.8 (d, $J = 2.5$ Hz, C_{aro}), 133.6 (d, $J = 20.2$ Hz, C_{aro}), 133.1 (d, $J = 10.4$ Hz, C_{aro}), 132.6 (dd, $J = 26.7, 8.5$ Hz, C_{aro}), 131.6 (t, $J = 4.6$ Hz, C_{aro}), 130.0 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{aro}), 129.9 (d, $J = 12.5$ Hz, C_{aro}), 129.2 (C_{aro}), 129.0 (d, $J = 3.6$ Hz, C_{aro}), 128.8 (d, $J = 7.3$ Hz, C_{aro}), 118.9 (d, $J = 84.3$ Hz, C_{aro}), 28.7 (dd, $J = 47.8, 23.4$ Hz, CH_2), 8.3 (dd, $J = 56.1, 3.4$ Hz, CH_3) . One carbon signal is not seen. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 21.75 (s), -15.53 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3053, 2882, 1618, 1588, 1476, 1434, 1186, 1161, 1116, 1027, 997, 900, 841, 743, 689 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{P}_2$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 475.1739 ; Found : 475.1733.

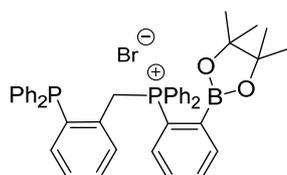
3-{4-[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyldiphenylphosphonium}phenyl}-7-methoxy-2H-chromen-2-one bromide **II-56g** :



Stopped after 24 hours of reaction. Yield = 43%, $m = 0.17$ g, $n = 0.2$ mmol ; yellow solid, Mp : 162°C (dec). ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.24 (s, 1H, H_{aro}), 8.11 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.97 - 7.85 (m, 2H, H_{aro}), 7.83 - 7.69 (m, 5H, H_{aro}), 7.67 - 7.54 (m, 6H, H_{aro}), 7.51 - 7.22 (m, 9H, H_{aro}), 7.03 - 6.93 (m, 6H, H_{aro}), 6.92 - 6.85 (m, 1H, H_{aro}), 5.08 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, OMe) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 164.29 (C_{aro}), 160.49 (C_{aro}), 156.39 (C_{aro}), 143.33 (C_{aro}), 142.94 (d, $J = 3.3$ Hz, C_{aro}), 139.01 (dd, $J = 12.8, 6.1$ Hz, C_{aro}), 135.86 (d, $J = 3.1$ Hz, C_{aro}), 135.18 (d, $J = 3.4$ Hz, C_{aro}), 134.87 (d, $J = 10.1$ Hz, C_{aro}), 134.83 (d, $J = 9.8$ Hz, C_{aro}), 134.42 (d, $J = 7.7$ Hz, C_{aro}), 134.16 (d, $J = 19.8$ Hz, C_{aro}), 132.37 - 132.08 (m, C_{aro}), 131.41 (t, $J = 4.5$ Hz, C_{aro}), 130.77 (d, $J = 12.6$ Hz, C_{aro}), 130.56 (d, $J = 3.6$ Hz, C_{aro}), 130.48 (C_{aro}), 130.28 (d, $J = 12.8$ Hz, C_{aro}),

130.11 (d, $J = 3.9$ Hz, C_{aro}), 129.89 (C_{aro}), 129.31 (d, $J = 7.2$ Hz, C_{aro}), 121.83 (C_{aro}), 117.81 (d, $J = 85.8$ Hz, C_{aro}), 116.54 (d, $J = 87.4$ Hz, C_{q} C_{aro} uat), 113.58 (C_{aro}), 113.41 (C_{aro}), 100.85 (C_{aro}), 56.43 (OCH_3), 30.45 (dd, $J = 48.3, 24.2$ Hz, CH_2) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 22.68 (s), -15.06 (s) ; IR (cm^{-1}) : 2925, 1720, 1589, 1502, 1464, 1434, 1359, 1270, 1221, 1162, 1110, 1022, 984, 939, 824, 742, 690, 540, 501, 457 ; m/z calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{P}_2$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 711.22124 ; Found : 711.22307.

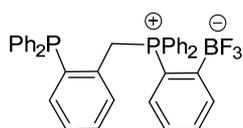
[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyldiphenyl[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-dioxaborolane-2-yl)phenyl]phosponium bromide **II-56h** :



Chemical Formula: $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{BBrO}_2\text{P}_2$
Molecular Weight: 743.47 g/mol

Stopped after 24 hours of reaction. Yield = 99%, m = 0.37 g, n = 0.5 mmol ; white solid, Mp : 116 °C. ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.37 (ddd, $J = 7.5, 4.4, 1.5$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.88 (ddd, $J = 7.6, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.84 - 7.78 (m, 2H, H_{aro}), 7.68 (ddd, $J = 7.7, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.60 - 7.55 (m, 4H, H_{aro}), 7.48 (dd, $J = 14.9, 7.9$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.41 - 7.36 (m, 2H, H_{aro}), 7.35 - 7.31 (m, 4H, H_{aro}), 7.31 - 7.23 (m, 5H, H_{aro}), 7.21 (t, $J = 7.5$, 1H, H_{aro}), 7.05 - 6.99 (m, 4H, H_{aro}), 6.93 (ddd, $J = 9.0, 4.0, 1.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.85 (dd, $J = 6.0, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 5.08 (dd, $J = 15.8, 2.0$ Hz, 2H, CH_2), 0.93 (s, 12H, CH_3) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 140.40 (d, $J = 13.9$ Hz, C_{aro}), 137.01 (d, $J = 12.0$ Hz, C_{aro}), 135.14 (d, $J = 2.7$ Hz, C_{aro}), 135.04 (d, $J = 3.0$ Hz, C_{aro}), 134.59 (d, $J = 3.3$ Hz, C_{aro}), 134.19 (d, $J = 1.7$ Hz, C_{aro}), 134.11 (C_{aro}), 133.91 (d, $J = 19.9$ Hz, C_{aro}), 133.83 (d, $J = 19.8$ Hz, C_{aro}), 132.38 (d, $J = 12.8$ Hz, C_{aro}), 131.30 (d, $J = 4.6$ Hz, C_{aro}), 131.27 (d, $J = 4.5$ Hz, C_{aro}), 130.12 (d, $J = 12.4$ Hz, C_{aro}), 130.03 (d, $J = 3.2$ Hz, C_{aro}), 129.66 (C_{aro}), 129.63 (C_{aro}), 129.08 (d, $J = 7.3$ Hz, C_{aro}), 31.86 (dd, $J = 47.8, 24.4$ Hz, CH_2), 24.86 (CCH_3), 24.30 (CH_3). Three carbon signals are not seen. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 23.98 (s), -14.78 (s) ; ^{11}B NMR (160 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 29.93 (br.s) ; IR (cm^{-1}) : 3315, 3051, 2974, 1584, 1477, 1435, 1333, 1269, 1139, 1107, 1052, 949, 745, 718, 692, 499 ; m/z calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{BO}_2\text{P}_2$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 663.2747 ; Found : 663.2731.

[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyldiphenyl[2-(trifluoroborato)phenyl]phosponium **II-56i** :



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{BF}_3\text{P}_2$
Molecular Weight: 604.40 g/mol

To a solution of [(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyl diphenyl[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-dioxaborolane-2-yl)phenyl]phosponium bromide **II-56h** (0.35 g, 0.47 mmol) in a mixture of distilled water (1.1 mL) and methanol (1.4 mL) was added KHF_2 (0.15 g, 2 mmol) under argon. After one hour of stirring at 50 °C, the resulting mixture was extracted with DCM. Organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. The product was precipitated by

adding Et₂O, washed with Et₂O and dried under vacuum. The product was recrystallized by vapor diffusion of cyclohexane in DCM.

Yield = 85%, m = 0.24 g, n = 0.4 mmol ; white solid, Mp > 250 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.20 - 8.14 (m, 1H, H_{aro}), 7.75 - 7.65 (m, 3H, H_{aro}), 7.63 - 7.40 (m, 5H, H_{aro}), 7.38 - 7.18 (m, 13H, H_{aro}), 6.99 - 6.87 (m, 5H, H_{aro}), 6.75 (dt, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H, H_{aro}), 5.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H, CH₂) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 138.80 (dd, *J* = 11.9, 6.1 Hz, C_{aro}), 136.43 (dd, *J* = 17.1, 3.1 Hz, C_{aro}), 135.96 (d, *J* = 14.4 Hz, C_{aro}), 135.23 (d, *J* = 8.7 Hz, C_{aro}), 134.92 (dd, *J* = 25.0, 8.2 Hz, C_{aro}), 134.51 (d, *J* = 2.3 Hz, C_{aro}), 134.44 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro}), 134.16 (d, *J* = 19.9 Hz, C_{aro}), 133.91 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{aro}), 133.76 (d, *J* = 3.6 Hz, C_{aro}), 132.30 (dd, *J* = 35.0, 10.2 Hz, C_{aro}), 131.91 (C_{aro}), 130.18 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{aro}), 129.55 (C_{aro}), 129.41 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 129.16 (C_{aro}), 129.10 (d, *J* = 7.0 Hz, C_{aro}), 127.14 (d, *J* = 13.4 Hz, C_{aro}), 122.05 (d, *J* = 84.9 Hz, C_{aro}), 118.65 (d, *J* = 83.7 Hz, C_{aro}), 29.50 - 28.56 (m) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 27.05 (s), -15.00 (s) ; ¹⁹F NMR (470 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -132.99 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3060, 3001, 2928, 1586, 1479, 1436, 1399, 1265, 1106, 1052, 1023, 987, 963, 744, 724, 692 ; m/z calcd for C₃₇H₃₀BF₃P₂Na [M+Na]⁺ : 627.1760 ; Found : 627.1748.

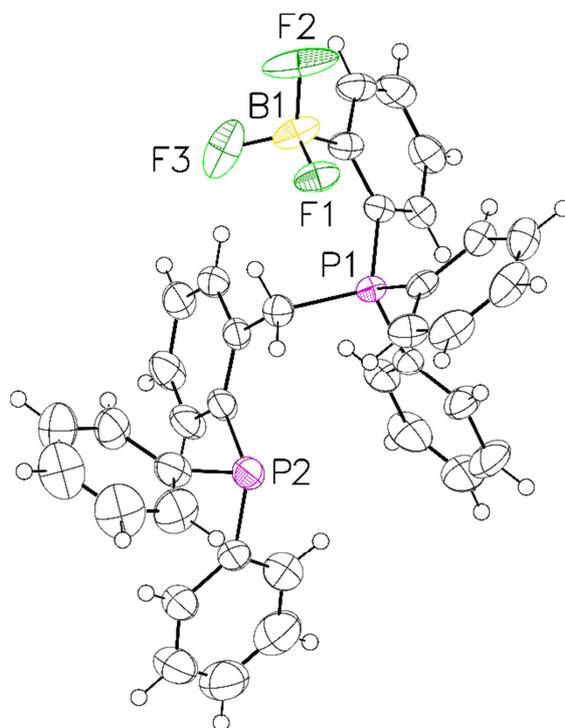


Table 1: Crystal data and structure refinement for **II-56i**

Compound**II-56i**

Formula	C ₃₇ H ₃₀ BF ₃ P ₂
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.273
μ/mm^{-1}	0.181
Formula Weight	604.36
Colour	clear light colourless
Shape	prism
Size/mm ³	0.43x0.13x0.12
T/K	260
Crystal System	triclinic
Space Group	P-1
$a/\text{\AA}$	9.779(6)
$b/\text{\AA}$	9.904(5)
$c/\text{\AA}$	16.860(10)
$\alpha/^\circ$	101.72(2)
$\beta/^\circ$	95.30(2)
$\gamma/^\circ$	96.50(2)
$V/\text{\AA}^3$	1577.3(16)
Z	2
Z'	1
Wavelength/ \AA	0.710760
Radiation type	MoK $_{\alpha}$
$\theta_{min}/^\circ$	2.961
$\theta_{max}/^\circ$	27.569
Measured Refl.	120187
Independent Refl.	7261
Reflections Used	5942
R_{int}	0.0391
Parameters	388
Restraints	0
Largest Peak	0.555
Deepest Hole	-0.421
GooF	1.076
wR_2 (all data)	0.1386
wR_2	0.1238

R_I (all data)	0.0693
R_I	0.0530

Table 2: Bond Lengths in Å for **II-56i**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
P1	C4	1.798(2)	C9	C10	1.381(5)
P1	C5	1.821(2)	C10	C11	1.340(5)
P1	C15	1.802(2)	C11	C25	1.373(5)
P1	C18	1.795(2)	C12	C13	1.375(4)
P2	C7	1.837(2)	C12	C37	1.368(4)
P2	C8	1.821(3)	C13	C14	1.405(3)
P2	C26	1.832(3)	C14	C15	1.404(3)
F1	B1	1.405(3)	C14	B1	1.625(4)
F2	B1	1.378(3)	C15	C36	1.395(3)
F3	B1	1.424(4)	C16	C17	1.377(3)
C1	C2	1.364(5)	C18	C19	1.389(3)
C1	C16	1.372(5)	C18	C23	1.380(3)
C2	C3	1.386(3)	C19	C20	1.387(3)
C3	C4	1.382(3)	C20	C21	1.369(4)
C4	C17	1.395(3)	C21	C22	1.370(4)
C5	C6	1.506(3)	C22	C23	1.393(3)
C6	C7	1.403(3)	C24	C25	1.375(4)
C6	C35	1.393(3)	C26	C27	1.386(4)
C7	C32	1.384(3)	C26	C31	1.373(4)
C8	C9	1.395(4)	C27	C28	1.377(5)
C8	C24	1.382(4)	C28	C29	1.365(6)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C29	C30	1.357(5)	C33	C34	1.376(4)
C30	C31	1.389(4)	C34	C35	1.374(3)
C32	C33	1.385(4)	C36	C37	1.381(3)

Table 3: Bond Angles in ° for **II-56i**.

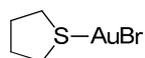
Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C4	P1	C5	107.86(10)	C6	C7	P2	119.53(17)
C4	P1	C15	108.83(9)	C32	C7	P2	122.05(18)
C15	P1	C5	112.17(10)	C32	C7	C6	118.4(2)
C18	P1	C4	105.98(10)	C9	C8	P2	118.5(2)
C18	P1	C5	110.18(10)	C24	C8	P2	124.6(2)
C18	P1	C15	111.55(9)	C24	C8	C9	116.9(3)
C8	P2	C7	101.22(11)	C10	C9	C8	121.1(3)
C8	P2	C26	104.17(12)	C11	C10	C9	120.8(3)
C26	P2	C7	101.78(11)	C10	C11	C25	119.4(3)
C2	C1	C16	120.2(2)	C37	C12	C13	120.0(2)
C1	C2	C3	120.2(3)	C12	C13	C14	123.2(2)
C4	C3	C2	120.0(2)	C13	C14	B1	116.9(2)
C3	C4	P1	120.69(16)	C15	C14	C13	115.5(2)
C3	C4	C17	119.4(2)	C15	C14	B1	127.66(18)
C17	C4	P1	119.94(17)	C14	C15	P1	121.76(15)
C6	C5	P1	112.67(14)	C36	C15	P1	116.87(15)
C7	C6	C5	121.88(19)	C36	C15	C14	121.37(18)
C35	C6	C5	118.66(19)	C1	C16	C17	120.6(3)
C35	C6	C7	119.5(2)	C16	C17	C4	119.6(2)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C19	C18	P1	120.42(17)
C23	C18	P1	119.60(15)
C23	C18	C19	119.82(19)
C20	C19	C18	119.7(2)
C21	C20	C19	120.2(2)
C20	C21	C22	120.4(2)
C21	C22	C23	120.1(2)
C18	C23	C22	119.8(2)
C25	C24	C8	121.1(3)
C11	C25	C24	120.7(3)
C27	C26	P2	117.7(2)
C31	C26	P2	124.8(2)
C31	C26	C27	117.4(3)
C28	C27	C26	121.6(3)
C29	C28	C27	119.9(4)
C30	C29	C28	119.6(3)
C29	C30	C31	120.6(3)
C26	C31	C30	120.8(3)
C7	C32	C33	121.5(2)
C34	C33	C32	119.7(2)
C35	C34	C33	119.9(2)
C34	C35	C6	120.9(2)
C37	C36	C15	120.5(2)
C12	C37	C36	119.5(2)
F1	B1	F3	107.2(2)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
F1	B1	C14	111.41(19)
F2	B1	F1	109.0(2)
F2	B1	F3	108.7(2)
F2	B1	C14	111.0(2)
F3	B1	C14	109.4(2)

2.7.5 Synthesis of gold precursors **II-86a-b**

Bromo(tetrahydrothiophene) gold (I) **II-86a** :

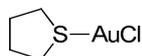


Chemical Formula: C₄H₈AuBrS
Molecular Weight: 365.04 g/mol

To a solution of H[AuBr₄].4H₂O (0.29 g, 0.5 mmol) in a mixture of ethanol/distilled water 5 : 1 (2 mL) was added dropwise tetrahydrothiophene (0.09 g, 1 mmol) under argon in the dark. After 15 min of stirring at room temperature, the ocre solid was filtrated with filtrating cannula. The solid was washed with ethanol and dried under vacuum.

Yield = 82%, m = 0.15 g, n = 0.4 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.32 (br.s, 4 H), 2.11 (br.s, 4 H).

Chloro(tetrahydrothiophene) gold (I) **II-86b** :

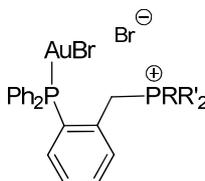


Chemical Formula: C₄H₈AuClS
Molecular Weight: 320.58 g/mol

To a solution of H[AuCl₄].4H₂O (0.20 g, 0.5 mmol) in a mixture of ethanol/distilled water 5 : 1 (2 mL) was added dropwise tetrahydrothiophene (0.09 g, 1 mmol) under argon in the dark. After 15 min of stirring at room temperature, the ocre solid was filtrated with filtrating cannula. The solid was washed with ethanol and dried under vacuum.

Yield = 64%, m = 0.10 g, n = 0.3 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.44 (br.s, 2H), 2.12 (br.s, 2H).

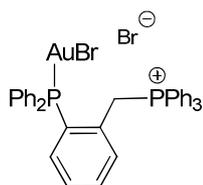
2.7.6 Synthesis of phosphine-phosponium gold complexes **II-57a-j** :



All the gold (I) complexes were obtained using the following procedure :

To a solution of phosphine phosphonium **II-56a-i** (0.1 mmol) in DCM (4 mL), bromo(tetrahydrothiophene) Au (I) **II-86a** or chloro(tetrahydrothiophene) Au (I) **II-86b** (0.1 mmol) was added under argon at RT. The reaction was stirred until completion, as determined by ³¹P NMR (one hour). Then the resulting mixture was concentrated and the product was precipitated using pentane and washed twice with a mixture of pentane/DCM 10 : 1.

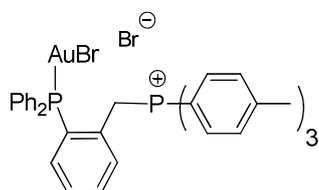
{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltriphenylphosphonium}AuBr II-57a :



Chemical Formula: C₃₇H₃₁AuBr₂P₂
Molecular Weight: 894.38 g/mol

Yield = 80%, m = 0.07 g, n = 0.08 mmol ; white solid, Mp : 150 °C (dec). ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.90 - 7.86 (m, 3H, H_{aro}), 7.68 (m, 6H, H_{aro}), 7.63 - 7.55 (m, 8H, H_{aro}), 7.50 (s, 4H, H_{aro}), 7.41 (s, 3H, H_{aro}), 7.33 (s, 3H, H_{aro}), 7.28 - 7.23 (m, 1H, H_{aro}), 6.94 - 6.86 (m, 1H, H_{aro}), 5.67 - 5.37 (m, 2H, CH₂). {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 135.94 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{aro}), 135.73 (d, *J* = 6.7 Hz, C_{aro}), 135.20 (C_{aro}), 135.13 (C_{aro}), 134.78 (d, *J* = 14.5 Hz, C_{aro}), 132.89 (m, C_{aro}), 132.10 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{aro}), 130.95 (C_{aro}), 130.87 (C_{aro}), 130.54 (d, *J* = 12.6 Hz, C_{aro}), 130.17 (d, *J* = 11.7 Hz, C_{aro}), 130.06 - 129.98 (m), 129.12 (d, *J* = 12.3 Hz, C_{aro}), 117.50 (d, *J* = 86.3 Hz, C_{aro}), 29.79 (dd, *J* = 48.9, 13.5 Hz, CH₂). {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 25.98 (s), 22.67 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3341, 3051, 1585, 1478, 1434, 1161, 1098, 995, 822, 780, 744, 687, 546, 494 ; m/z calcd for C₃₇H₃₁AuBrP₂ [M-Br]⁺ : 813.0744 ; Found : 813.0739.

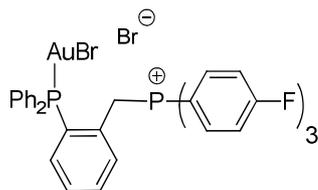
{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltri(*p*-tolyl)phosphonium]}AuBr II-57b :



Chemical Formula: C₄₀H₃₇AuBr₂P₂
Molecular Weight: 936.46 g/mol

Yield = 94%, m = 0.09 g, n = 0.09 mmol ; white solid, Mp > 250 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.58 (br.s, 3H, H_{aro}), 7.54 - 7.28 (m, 21H, H_{aro}), 7.22 - 7.16 (m, 1H, H_{aro}), 6.95 - 6.87 (m, 1H, H_{aro}), 5.25 - 5.17 (m, 2H, CH₂), 2.51 (s, 9H, CH₃) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.51 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{aro}), 135.70 (d, *J* = 6.5 Hz, C_{aro}), 134.86 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{aro}), 134.76 (d, *J* = 14.4 Hz, C_{aro}), 132.95 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, C_{aro}), 132.82 - 132.53 (m, C_{aro}), 131.63 (C_{aro}), 131.54 (C_{aro}), 130.11 (d, *J* = 11.7 Hz, C_{aro}), 129.95 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{aro}), 129.90 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{aro}), 114.25 (d, *J* = 89.0 Hz, C_{aro}), 30.22 (dd, *J* = 50.5, 13.6 Hz, CH₂), 22.10 (CH₃) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 26.08 (s), 21.77 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3353, 2917, 1596, 1498, 1476, 1434, 1399, 1190, 1099, 801, 749, 692, 652, 541, 499 ; m/z calcd for C₄₀H₃₇AuBrP₂ [M-Br]⁺ : 855.1214 ; Found : 855.1208.

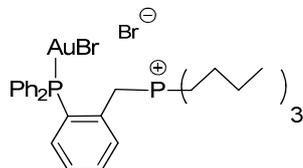
{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltri(*p*-fluorophenyl)phosphonium}AuBr **II-57c** :



Chemical Formula: C₃₇H₂₈AuBr₂F₃P₂
Molecular Weight: 948.35 g/mol

Yield = 64%, m = 0.06 g, n = 0.06 mmol ; white solid, Mp : 140 °C. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.69 - 7.59 (m, 8H, H_{aro}), 7.54 (m, 4H, H_{aro}), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.40 (m, 11H, H_{aro}), 7.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_{aro}), 6.92 (dd, *J* = 12.4, 7.8 Hz, 1H, H_{aro}), 5.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, CH₂). {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 167.63 (dd, *J* = 3.0, 261.2 Hz, C_{aro}), 138.15 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{aro}), 138.07 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{aro}), 135.92 (d, *J* = 7.3 Hz, C_{aro}), 134.86 (d, *J* = 14.3 Hz, C_{aro}), 133.26 (m, C_{aro}), 133.02 (C_{aro}), 132.06 (d, *J* = 9.1 Hz, C_{aro}), 130.36 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 127.33 (dd, *J* = 63.3, 3.5 Hz, C_{aro}), 119.07 (d, *J* = 14.2 Hz, C_{aro}), 118.96 (d, *J* = 14.3 Hz, C_{aro}), 112.92 (d, *J* = 90.7 Hz, C_{aro}), 30.29 (dd, *J* = 50.4, 12.7 Hz, CH₂), one carbon is not seen. {¹H}³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 24.67 (s), 19.98 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3054, 1588, 1497, 1435, 1398, 1308, 1241, 1162, 1099, 1009, 828, 773, 747, 691, 661, 542, 515, 482, 443 ; m/z calcd for C₃₇H₂₈AuBrF₃P₂ [M-Br]⁺ : 867.0462 ; Found : 867.0464.

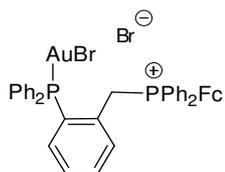
{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyltributylphosphonium}AuBr **II-57d** :



Chemical Formula: C₃₁H₄₃AuBr₂P₂
Molecular Weight: 834.41 g/mol

Yield = 80%, m = 0.07 g, n = 0.08 mmol, white solid, Mp : 152 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.67 - 7.61 (m, 2H, H_{aro}), 7.60 - 7.44 (m, 8H, H_{aro}), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{aro}), 6.95 (ddd, *J* = 12.5, 7.8, 1.1 Hz, 1H, H_{aro}), 4.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H, CH₂), 2.62 - 2.51 (m, 6H), 1.52 - 1.27 (m, 12H), 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 9H) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 135.60 (d, *J* = 7.6 Hz, C_{aro}), 134.85 (d, *J* = 14.0 Hz, C_{aro}), 133.97 - 133.65 (m, C_{aro}), 133.42 (t, *J* = 3.5 Hz, C_{aro}), 133.30 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{aro}), 132.14 (d, *J* = 10.0 Hz, C_{aro}), 130.32 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 129.36 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, C_{aro}), 127.94 (dd, *J* = 57.9, 6.6 Hz, C_{aro}), 127.63 (d, *J* = 63.1 Hz, C_{aro}), 26.33 (dd, *J* = 45.5, 12.1 Hz, CH₂), 24.37 (CH₂), 24.30 (d, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 20.49 (d, *J* = 45.5 Hz, CH₂), 13.66 (CH₃). {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 33.44 (s), 26.91 (s) ; IR (cm⁻¹) : 2866, 1463, 1434, 1309, 1193, 1119, 911, 746, 691, 541, 500, 474 ; m/z calcd for C₃₁H₄₃AuBrP₂ [M-Br]⁺ : 753.16834 ; Found : 753.16567.

{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methylferrocenylphosphonium} AuBr **II-57e** :



Chemical Formula: $C_{41}H_{35}AuBr_2FeP_2$
Molecular Weight: 1002.30 g/mol

The product was recrystallized by vapor diffusion of cyclohexane in DCM. Yield = 78%, $m = 0.08$ g, $n = 0.08$ mmol ; orange solid, Mp : 190 °C. 1H NMR (600 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.71 (m, 4H, H_{aro}), 7.66 - 7.50 (m, 15H, H_{aro}), 7.49 (s, 1H, H_{aro}), 7.32 (s, 1H, H_{aro}), 6.76 (dd, $J = 12.9, 7.0$ Hz, 1H, H_{aro}), 5.19 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.82 (s, 2H, Cp), 4.44 (s, 2H, Cp), 4.27 (s, 5H, Cp) ; $\{^1H\}^{13}C$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 135.50 (d, $J = 3.0$ Hz, C_{aro}), 135.26 (d, $J = 6.4$ Hz, C_{aro}), 135.20 (d, $J = 14.2$ Hz, C_{aro}), 134.83 (d, $J = 10.2$ Hz, C_{aro}), 133.27 (d, $J = 6.7$ Hz, C_{aro}), 133.17 (d, $J = 2.6$ Hz, C_{aro}), 132.74 (C_{aro}), 130.60 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{aro}), 130.51 (d, $J = 12.2$ Hz, C_{aro}), 129.61 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, C_{aro}), 128.87 (dd, $J = 57.9, 7.7$ Hz, C_{aro}), 127.77 (d, $J = 63.0$ Hz, C_{aro}), 118.88 (d, $J = 87.7$ Hz, C_{aro}), 75.10 (d, $J = 10.7$ Hz, Cp), 73.79 (d, $J = 13.0$ Hz, Cp), 71.41 (Cp), 60.75 (d, $J = 102.8$ Hz, Cp_{aro}), 31.08 (dd, $J = 53.9, 11.8$ Hz, CH_2) ; one quaternary carbon signal is not seen. $\{^1H\}^{31}P$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 28.67 (s), 26.88 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3388, 3054, 1586, 1478, 1434, 1180, 1106, 1033, 996, 838, 781, 744, 726, 691, 598, 547, 469 ; m/z calcd for $C_{41}H_{35}AuBrFeP_2$ $[M-Br]^+$: 921.0409 ; Found : 921.0433.

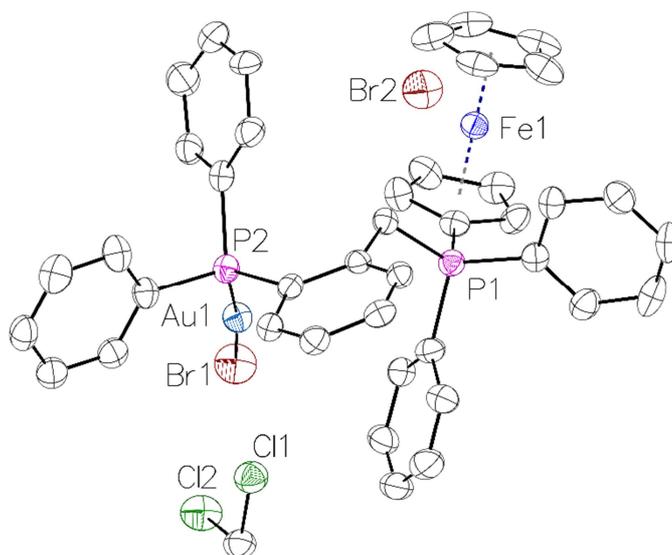


Table 4: Crystal data and structure refinement for **II-57e**.

Table 5 : Bond Lengths in Å for II-57e

Compound	II-57e
Formula	C ₄₂ H ₃₇ AuBr ₂ Cl ₂ FeP ₂
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.843
μ/mm^{-1}	6.399
Formula Weight	1087.19
Colour	clear light yellow
Shape	Plate
Size/mm ³	0.28x0.10x0.07
T/K	115
Crystal System	orthorhombic
Space Group	Pbca
$a/\text{Å}$	18.6607(7)
$b/\text{Å}$	17.9378(6)
$c/\text{Å}$	23.4077(9)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{Å}^3$	7835.3(5)
Z	8
Z'	1
Wavelength/Å	0.710730
Radiation type	MoK α
$\theta_{min}/^\circ$	1.799
$\theta_{max}/^\circ$	27.502
Measured Refl.	56054
Independent Refl.	8994
Reflections Used	6467
R_{int}	0.0587
Parameters	451
Restraints	0
Largest Peak	2.343
Deepest Hole	-3.831
Goof	1.046

wR_2 (all data)	0.1988
wR_2	0.1777
R_1 (all data)	0.0848
R_1	0.0591

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Au1	Br1	2.3759(12)	C16	C11	1.390(12)
Au1	P2	2.233(2)	C16	C15	1.399(12)
Fe1	C6	2.054(9)	C11	C12	1.401(12)
Fe1	C8	2.033(9)	C25	C26	1.405(11)
Fe1	C9	2.027(8)	C25	C24	1.350(12)
Fe1	C7	2.043(9)	C6	C7	1.418(14)
Fe1	C1	2.059(9)	C6	C10	1.428(13)
Fe1	C10	2.030(9)	C8	C9	1.438(11)
Fe1	C3	2.045(10)	C8	C7	1.403(13)
Fe1	C4	2.049(10)	C9	C10	1.443(12)
Fe1	C5	2.051(10)	C31	C30	1.392(13)
Fe1	C2	2.047(10)	C31	C32	1.389(13)
P1	C11	1.799(8)	C35	C30	1.390(13)
P1	C9	1.754(8)	C35	C34	1.396(13)
P1	C17	1.786(9)	C15	C14	1.349(15)
P1	C23	1.806(8)	C1	C5	1.428(15)
P2	C30	1.819(8)	C1	C2	1.414(16)
P2	C36	1.820(9)	C27	C28	1.384(11)
P2	C29	1.841(8)	C27	C26	1.372(12)
Cl1	C42	1.765(10)	C33	C32	1.370(14)
Cl2	C42	1.761(10)	C33	C34	1.379(15)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C28	C29	1.394(12)	C17	C22	1.413(12)
C3	C4	1.424(16)	C17	C18	1.398(13)
C3	C2	1.399(14)	C22	C21	1.343(14)
C4	C5	1.407(14)	C14	C13	1.375(16)
C24	C29	1.411(11)	C41	C40	1.380(13)
C24	C23	1.511(10)	C19	C20	1.383(15)
C36	C37	1.393(12)	C19	C18	1.395(13)
C36	C41	1.405(13)	C20	C21	1.444(17)
C12	C13	1.396(13)	C40	C39	1.380(16)
C37	C38	1.394(15)	C39	C38	1.368(16)

Table 6: Bond Angles in $^{\circ}$ for **II-57e**

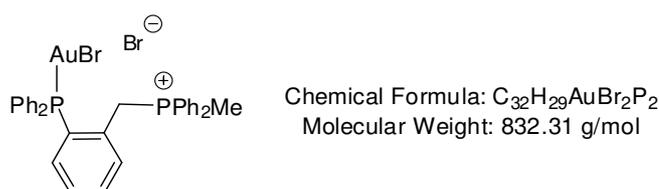
Atom	Atom	Atom	Angle/ $^{\circ}$	Atom	Atom	Atom	Angle/ $^{\circ}$
P2	Au1	Br1	172.71(6)	C9	Fe1	C7	68.8(3)
C6	Fe1	C1	153.2(4)	C9	Fe1	C1	112.2(3)
C8	Fe1	C6	68.5(4)	C9	Fe1	C10	41.7(3)
C8	Fe1	C7	40.3(4)	C9	Fe1	C3	166.3(4)
C8	Fe1	C1	131.5(4)	C9	Fe1	C4	152.9(4)
C8	Fe1	C3	148.7(4)	C9	Fe1	C5	121.4(4)
C8	Fe1	C4	116.8(4)	C9	Fe1	C2	131.4(4)
C8	Fe1	C5	109.0(4)	C7	Fe1	C6	40.5(4)
C8	Fe1	C2	170.2(4)	C7	Fe1	C1	166.3(4)
C9	Fe1	C6	69.2(4)	C7	Fe1	C3	114.5(4)
C9	Fe1	C8	41.5(3)	C7	Fe1	C4	104.9(4)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C7	Fe1	C5	126.4(4)	C9	P1	C11	108.5(4)
C7	Fe1	C2	149.1(4)	C9	P1	C17	108.6(4)
C10	Fe1	C6	40.9(4)	C9	P1	C23	108.2(4)
C10	Fe1	C8	69.6(4)	C17	P1	C11	108.8(4)
C10	Fe1	C7	68.8(4)	C17	P1	C23	109.5(4)
C10	Fe1	C1	121.7(4)	C30	P2	Au1	110.6(3)
C10	Fe1	C3	125.7(5)	C30	P2	C36	104.9(4)
C10	Fe1	C4	162.6(4)	C30	P2	C29	103.6(4)
C10	Fe1	C5	156.2(4)	C36	P2	Au1	110.8(3)
C10	Fe1	C2	109.3(4)	C36	P2	C29	106.8(4)
C3	Fe1	C6	104.2(4)	C29	P2	Au1	119.0(3)
C3	Fe1	C1	68.0(4)	C11	C16	C15	118.8(8)
C3	Fe1	C4	40.7(5)	C16	C11	P1	120.9(6)
C3	Fe1	C5	68.4(5)	C16	C11	C12	120.7(8)
C3	Fe1	C2	40.0(4)	C12	C11	P1	118.1(7)
C4	Fe1	C6	124.0(4)	C24	C25	C26	123.3(8)
C4	Fe1	C1	67.7(4)	C7	C6	Fe1	69.3(5)
C4	Fe1	C5	40.2(4)	C7	C6	C10	107.9(8)
C5	Fe1	C6	162.3(4)	C10	C6	Fe1	68.7(5)
C5	Fe1	C1	40.6(4)	C9	C8	Fe1	69.1(5)
C2	Fe1	C6	117.4(5)	C7	C8	Fe1	70.3(5)
C2	Fe1	C1	40.3(4)	C7	C8	C9	108.1(8)
C2	Fe1	C4	67.4(5)	P1	C9	Fe1	129.2(4)
C2	Fe1	C5	67.9(5)	C8	C9	Fe1	69.5(5)
C11	P1	C23	113.1(4)	C8	C9	P1	124.8(7)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	C9	C10	107.1(7)	C33	C32	C31	120.1(9)
C10	C9	Fe1	69.3(5)	C3	C4	Fe1	69.5(6)
C10	C9	P1	128.0(6)	C5	C4	Fe1	70.0(6)
C32	C31	C30	120.5(9)	C5	C4	C3	108.7(10)
C30	C35	C34	119.7(9)	C25	C24	C29	118.3(7)
C6	C7	Fe1	70.2(5)	C25	C24	C23	119.3(7)
C8	C7	Fe1	69.5(5)	C29	C24	C23	122.4(7)
C8	C7	C6	109.2(8)	C37	C36	P2	118.5(7)
C14	C15	C16	121.1(9)	C37	C36	C41	118.6(9)
C5	C1	Fe1	69.4(6)	C41	C36	P2	122.9(7)
C2	C1	Fe1	69.4(6)	C13	C12	C11	118.0(9)
C2	C1	C5	107.3(9)	C1	C5	Fe1	70.0(6)
C26	C27	C28	120.5(8)	C4	C5	Fe1	69.8(6)
C6	C10	Fe1	70.4(5)	C4	C5	C1	107.5(10)
C6	C10	C9	107.7(8)	C36	C37	C38	121.9(9)
C9	C10	Fe1	69.1(5)	C12	C42	C11	110.2(5)
C32	C33	C34	120.1(9)	C22	C17	P1	121.0(7)
C31	C30	P2	120.3(7)	C18	C17	P1	119.4(6)
C35	C30	P2	120.6(7)	C18	C17	C22	119.6(8)
C35	C30	C31	119.1(8)	C21	C22	C17	121.1(9)
C27	C28	C29	120.7(8)	C1	C2	Fe1	70.3(6)
C4	C3	Fe1	69.8(6)	C3	C2	Fe1	69.9(6)
C2	C3	Fe1	70.1(6)	C3	C2	C1	109.3(10)
C2	C3	C4	107.1(10)	C28	C29	P2	117.7(6)
C27	C26	C25	117.9(8)	C28	C29	C24	119.1(7)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C24	C29	P2	123.2(6)
C15	C14	C13	120.3(9)
C14	C13	C12	121.1(9)
C40	C41	C36	119.1(9)
C33	C34	C35	120.4(9)
C20	C19	C18	119.5(10)
C19	C20	C21	120.2(9)
C24	C23	P1	115.8(6)
C19	C18	C17	120.2(9)
C41	C40	C39	120.9(9)
C38	C39	C40	121.4(10)
C22	C21	C20	119.3(10)
C39	C38	C37	117.9(10)

{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyl}diphenylmethylphosphonium] AuBr **II-57f** :



The product was recrystallized by vapor diffusion of cyclohexane in DCM. Yield = 87%, m = 0.07 g, n = 0.09 mmol ; white solid, Mp : 158 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.88 - 7.74 (m, 6H, H_{aro}), 7.68 - 7.62 (m, 4H, H_{aro}), 7.61 - 7.56 (m, 2H, H_{aro}), 7.54 - 7.45 (m, 6H, H_{aro}), 7.39 (ddd, *J* = 7.6, 6.1, 1.8 Hz, 1H, H_{aro}), 7.33 - 7.25 (m, 4H, H_{aro}), 6.93 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 5.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H, CH₂), 2.90 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H, Me) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 135.98 - 135.89 (m, C_{aro}), 135.45 (d, *J* = 3.1 Hz, C_{aro}), 134.68 (d, *J* = 14.1 Hz, C_{aro}), 134.08 (d, *J* = 10.0 Hz, C_{aro}), 133.48 (m, C_{aro}), 133.11 (C_{aro}), 132.93 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{aro}), 132.91 (C_{aro}), 130.58 (d, *J* = 12.4 Hz, C_{aro}), 130.10 (d, *J* = 12.1 Hz, C_{aro}), 129.66 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, C_{aro}), 127.83 (d, *J* = 61.8 Hz, C_{aro}), 118.70 (d, *J* = 84.5 Hz, C_{aro}), 30.10 (dd, *J* = 48.7, 12.9 Hz, CH₂), 9.67 (d, *J* = 55.4 Hz, Me). {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 24.96 (s), 21.81 (s); IR (cm⁻¹) : 3380, 2824, 1586, 1435, 1307, 1189, 1099, 996, 902, 744, 689, 540, 499, 473, 452 ; m/z calcd for C₃₂H₂₉AuBrP₂ [M-Br]⁺ : 751.0588 ; Found : 751.0594.

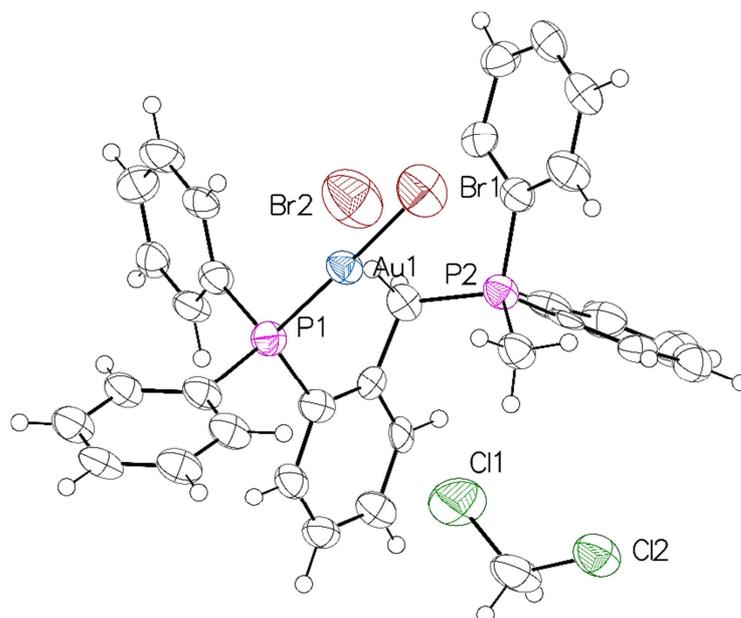


Table 7: Crystal data and structure refinement for **II-57f**

Compound	II-57f
Formula	C ₃₃ H ₂₉ AuBr ₂ Cl ₂ P ₂
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.848
μ/mm^{-1}	7.183
Formula Weight	915.19
Colour	clear light colourless
Shape	prism
Size/mm ³	0.11x0.11x0.07
T/K	110
Crystal System	orthorhombic
Flack Parameter	0.040(15)
Hoof Parameter	0.020(15)
Space Group	Pna2 ₁
$a/\text{\AA}$	25.312(2)
$b/\text{\AA}$	9.6184(7)
$c/\text{\AA}$	13.5131(9)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	3289.9(4)
Z	4
Z'	1
Wavelength/ \AA	0.710730
Radiation type	MoK α
$\theta_{min}/^\circ$	2.660
$\theta_{max}/^\circ$	25.000
Measured Refl.	17641
Independent Refl.	5752
Reflections Used	3385
R_{int}	0.1236
Parameters	314
Restraints	298
Largest Peak	1.634
Deepest Hole	-1.780

GooF	1.022
wR_2 (all data)	0.2098
wR_2	0.1749
R_1 (all data)	0.1384
R_1	0.0757

Table 8: Bond Lengths in Å for **II-57f**

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Au1	Br1	2.364(3)	C18	C13	1.3900
Au1	P1	2.257(6)	C22	C23	1.33(5)
P1	C13	1.812(17)	C23	C24	1.33(4)
P1	C1	1.810(19)	C27	C32	1.3900
P1	C7	1.828(19)	C27	C28	1.3900
P2	C20	1.78(3)	C32	C31	1.3900
P2	C26	1.80(3)	C31	C30	1.3900
P2	C19	1.77(3)	C30	C29	1.3900
P2	C27	1.803(19)	C29	C28	1.3900
C20	C21	1.42(4)	C1	C6	1.3900
C20	C25	1.39(5)	C1	C2	1.3900
C19	C14	1.52(3)	C6	C5	1.3900
C21	C22	1.40(5)	C5	C4	1.3900
C14	C15	1.3900	C4	C3	1.3900
C14	C13	1.3900	C3	C2	1.3900
C15	C16	1.3900	C12	C33	1.77(4)
C16	C17	1.3900	C11	C33	1.64(4)
C17	C18	1.3900	C24	C25	1.47(5)

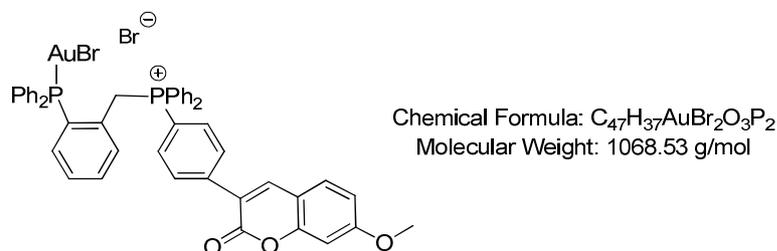
Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C7	C12	1.3900	C11	C10	1.3900
C7	C8	1.3900	C10	C9	1.3900
C12	C11	1.3900	C9	C8	1.3900

Table 9: Bond Angles in ° for **II-57f**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
P1	Au1	Br1	178.7(4)	C15	C14	C19	116.4(18)
C13	P1	Au1	116.4(7)	C15	C14	C13	120.0
C13	P1	C7	103.8(11)	C13	C14	C19	123.6(18)
C1	P1	Au1	110.0(8)	C14	C15	C16	120.0
C1	P1	C13	106.1(11)	C17	C16	C15	120.0
C1	P1	C7	109.7(11)	C16	C17	C18	120.0
C7	P1	Au1	110.5(8)	C13	C18	C17	120.0
C20	P2	C26	111.8(15)	C14	C13	P1	121.3(11)
C20	P2	C27	107.4(13)	C18	C13	P1	118.3(11)
C26	P2	C27	109.6(14)	C18	C13	C14	120.0
C19	P2	C20	108.1(16)	C23	C22	C21	121(3)
C19	P2	C26	108.5(15)	C22	C23	C24	123(3)
C19	P2	C27	111.5(13)	C32	C27	P2	121.2(12)
C21	C20	P2	122(3)	C32	C27	C28	120.0
C25	C20	P2	120(2)	C28	C27	P2	118.5(12)
C25	C20	C21	118(3)	C27	C32	C31	120.0
C14	C19	P2	116(2)	C30	C31	C32	120.0
C22	C21	C20	119(3)	C31	C30	C29	120.0

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C30	C29	C28	120.0	C12	C7	P1	119.7(11)
C29	C28	C27	120.0	C12	C7	C8	120.0
C6	C1	P1	121.2(12)	C8	C7	P1	120.2(11)
C6	C1	C2	120.0	C11	C12	C7	120.0
C2	C1	P1	118.3(12)	C12	C11	C10	120.0
C5	C6	C1	120.0	C9	C10	C11	120.0
C6	C5	C4	120.0	C10	C9	C8	120.0
C3	C4	C5	120.0	C9	C8	C7	120.0
C4	C3	C2	120.0	C20	C25	C24	119(3)
C3	C2	C1	120.0	C11	C33	C12	118(2)
C23	C24	C25	119(3)				

{3-[4-[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyl]diphenylphosphonium}phenyl}-7-methoxy-2H-chromen-2-one} AuBr **II-57g** :



Yield = 92%, m = 0.10 g, n = 0.09 mmol ; white solid, Mp : 188 °C (dec). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (s, 1H, H_{aro}), 8.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{aro}), 7.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{aro}), 7.63 - 7.54 (m, 11H, H_{aro}), 7.53 - 7.38 (m, 8H, H_{aro}), 7.31 (tt, *J* = 12.2, 6.9 Hz, 5H, H_{aro}), 6.87 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H_{aro}), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{aro}), 6.73 (dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz, 1H, H_{aro}), 5.59 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, CH₃) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 164.24 (C_{aro}), 160.46 (C_{aro}), 156.37 (C_{aro}), 143.40 (C_{aro}), 143.05 (d, *J* = 3.3 Hz, C_{aro}), 136.10 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{aro}), 135.86 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{aro}), 135.08 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{aro}), 135.07 (d, *J* = 10.1 Hz, C_{aro}), 134.86 (d, *J* = 14.3 Hz, C_{aro}), 133.29 - 133.19 (m, C_{aro}), 133.23 - 133.10 (m, C_{aro}), 132.30 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, C_{aro}), 131.06 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 130.64 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{aro}), 130.46 (C_{aro}), 130.30 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 130.26 - 130.01 (m, C_{aro}), 129.43 (dd, *J* = 57.5, 6.7 Hz, C_{aro}), 127.47 (d, *J* = 62.9 Hz, C_{aro}), 121.91 (C_{aro}), 117.30 (d, *J* = 86.4 Hz, C_{aro}), 116.03 (d, *J* = 87.4 Hz, C_{aro}), 113.43 (C_{aro}), 113.43 (C_{aro}), 100.84 (C_{aro}), 56.42 (OCH₃), 29.96 (dd, *J* = 50.1, 12.8 Hz, CH₂) ; one carbon is not seen.

$\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 26.79 (s), 22.78 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3050, 1721, 1607, 1591, 1505, 1435, 1362, 1271, 1216, 1162, 1113, 1023, 984, 939, 822, 775, 742, 689, 637, 623, 543, 498 ; m/z calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{AuBrO}_3\text{P}_2$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 987.10613 ; Found : 987.10788.

{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyl}diphenyl[2-(trifluoroborato)phenyl]phosphonium}
AuBr II-57i :



Yield = 91%, m = 0.08 g, n = 0.09 mmol ; white solid, Mp : 248 °C. ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.18 - 8.14 (m, 1H, H_{aro}), 7.75 - 7.68 (m, 3H, H_{aro}), 7.63 - 7.55 (m, 3H, H_{aro}), 7.52 - 7.46 (m, 8H, H_{aro}), 7.40 - 7.16 (m, 11H, H_{aro}), 7.02 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 1H, H_{aro}), 6.82 (dd, J = 12.5, 7.7 Hz, 1H, H_{aro}), 5.29 (m, 2H, CH_2) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 136.65 (dd, J = 17.1, 2.8 Hz, C_{aro}), 135.95 (d, J = 15.0 Hz, C_{aro}), 135.27 - 135.03 (m, C_{aro}), 134.73 (d, J = 14.6 Hz, C_{aro}), 134.21 (d, J = 3.5 Hz, C_{aro}), 132.01 (d, J = 4.3 Hz, C_{aro}), 133.69 (br.s, C_{aro}), 132.89 (d, J = 2.8 Hz, C_{aro}), 132.73 (d, J = 3.4 Hz, C_{aro}), 130.04 (d, J = 12.4 Hz, C_{aro}), 129.90 (d, J = 12.5 Hz, C_{aro}), 129.46 (d, J = 10.6 Hz, C_{aro}), 129.22 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, C_{aro}), 127.99 (d, J = 62.6 Hz, C_{aro}), 127.34 (d, J = 14.5 Hz, C_{aro}), 121.05 (d, J = 86.5 Hz, C_{aro}), 118.60 (d, J = 84.0 Hz, C_{aro}), 30.09 (CH_2), 2 quaternary carbons are not seen. ^{31}P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 26.60 (s), 26.09 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3055, 1587, 1479, 1436, 1179, 1161, 1100, 1071, 1049, 1022, 996, 964, 941, 883, 824, 741, 712, 688, 544, 511, 500 ; m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{AuBBrF}_3\text{P}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 903.0609 ; Found : 903.0622.

{[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]methyl}diphenyl[2-(trifluoroborato)phenyl]phosphonium}
AuCl II-57j :



The product was recrystallized by vapor diffusion of cyclohexane in DCM. Yield : 88%, m = 0.075 g, n = 0.09 mmol ; white solid. ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.23 - 8.09 (m, 1H, H_{aro}), 7.77 - 7.68 (m, 3H, H_{aro}), 7.64 - 7.10 (m, 22H, H_{aro}), 7.01 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 1H, H_{aro}), 6.83 - 6.76 (m, 1H, H_{aro}), 5.29 (d, J = 14.3 Hz, CH_2) ; ^{19}F NMR (470 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -133.42 (s) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 26.82 (s), 23.63 (br.s) ; IR (cm^{-1}) : 3051.43, 1586.33, 1478.27, 1435.51, 1264.69, 1178.15,

1162.41, 1102.32, 1049.08, 1019.96, 940.76, 830.42, 741.43, 687.93, 546.05, 513.22 ; m/z
calcd for C₃₇H₃₀AuBClF₂P₂ [M-F]⁺ : 817.12324 ; Found : 817.12294.

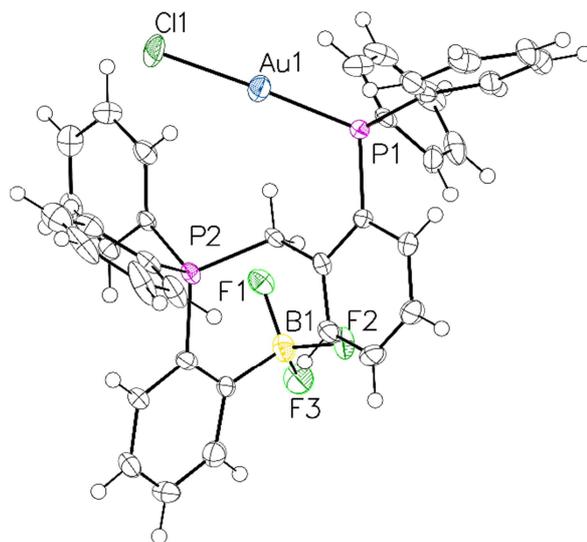


Table 10: Crystal data and structure refinement for **II-57j**

Compound	II-57j
Formula	C ₃₇ H ₃₀ AuBClF ₃ P ₂
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.688
μ/mm^{-1}	4.690
Formula Weight	836.77
Colour	clear light colourless
Shape	plate
Size/mm ³	0.15x0.11x0.07
T/K	115
Crystal System	triclinic
Space Group	P-1
$a/\text{\AA}$	9.2263(11)
$b/\text{\AA}$	10.7515(14)
$c/\text{\AA}$	17.083(2)
$\alpha/^\circ$	84.891(4)
$\beta/^\circ$	77.252(3)
$\gamma/^\circ$	89.251(4)
$V/\text{\AA}^3$	1646.2(4)
Z	2
Z'	1
Wavelength/ \AA	0.710730
Radiation type	MoK $_{\alpha}$
$\theta_{min}/^\circ$	2.947
$\theta_{max}/^\circ$	27.521
Measured Refl.	55008
Independent Refl.	7539
Reflections Used	5971
R_{int}	0.0822
Parameters	406
Restraints	0
Largest Peak	1.442
Deepest Hole	-0.810
GooF	1.067

wR_2 (all data)	0.1027
wR_2	0.0952
R_I (all data)	0.0653
R_I	0.0435

Table 11: Bond Lengths in Å for **II-57j**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Au1	P1	2.2109(14)	C9	C8	1.370(8)
Au1	C11	2.2773(16)	C24	C23	1.385(8)
P1	C25	1.826(5)	C24	C25	1.407(7)
P1	C26	1.831(6)	C23	C22	1.379(8)
P1	C32	1.814(5)	C13	C14	1.385(8)
P2	C7	1.803(5)	C13	C18	1.397(8)
P2	C13	1.811(5)	C25	C20	1.410(7)
P2	C19	1.820(5)	C36	C35	1.366(9)
P2	C6	1.818(5)	C36	C37	1.389(8)
F1	B1	1.424(8)	C22	C21	1.373(8)
F3	B1	1.391(8)	C35	C34	1.370(9)
F2	B1	1.416(7)	C20	C21	1.385(8)
C12	C7	1.393(7)	C20	C19	1.516(7)
C12	C11	1.384(8)	C26	C31	1.373(8)
C10	C9	1.382(8)	C26	C27	1.384(8)
C10	C11	1.379(9)	C14	C15	1.381(8)
C2	C1	1.402(8)	C31	C30	1.390(9)
C2	C3	1.385(9)	C5	C6	1.406(8)
C7	C8	1.397(8)	C5	C4	1.390(8)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C32	C33	1.396(8)	C30	C29	1.366(9)
C32	C37	1.393(8)	C18	C17	1.363(9)
C33	C34	1.392(8)	C27	C28	1.402(9)
C6	C1	1.410(8)	C28	C29	1.389(10)
C4	C3	1.358(9)	C16	C15	1.354(10)
C1	B1	1.621(9)	C16	C17	1.402(11)

Table 12: Bond Angles in ° for **II-57j**

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
P1	Au1	Cl1	177.56(7)	C11	C10	C9	119.6(6)
C25	P1	Au1	111.32(17)	C3	C2	C1	122.2(6)
C25	P1	C26	105.4(2)	C12	C7	P2	120.6(4)
C26	P1	Au1	114.65(18)	C12	C7	C8	119.3(5)
C32	P1	Au1	112.77(18)	C8	C7	P2	120.0(4)
C32	P1	C25	105.4(2)	C8	C9	C10	120.7(6)
C32	P1	C26	106.6(2)	C23	C24	C25	121.1(5)
C7	P2	C13	106.1(3)	C22	C23	C24	118.9(5)
C7	P2	C19	105.9(2)	C14	C13	P2	120.7(4)
C7	P2	C6	111.2(2)	C14	C13	C18	118.8(5)
C13	P2	C19	107.5(2)	C18	C13	P2	120.5(5)
C13	P2	C6	109.5(3)	C10	C11	C12	120.6(5)
C6	P2	C19	116.1(3)	C24	C25	P1	119.2(4)
C11	C12	C7	119.7(5)	C24	C25	C20	118.8(5)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C20	C25	P1	122.0(4)	C5	C6	C1	121.9(5)
C35	C36	C37	120.3(6)	C1	C6	P2	122.6(4)
C21	C22	C23	120.9(6)	C3	C4	C5	120.5(6)
C36	C35	C34	120.6(5)	C2	C1	C6	116.0(5)
C9	C8	C7	120.2(5)	C2	C1	B1	118.0(5)
C25	C20	C19	119.6(5)	C6	C1	B1	126.0(5)
C21	C20	C25	118.8(5)	C36	C37	C32	119.9(6)
C21	C20	C19	121.5(5)	C29	C30	C31	120.1(6)
C31	C26	P1	120.6(4)	C4	C3	C2	120.5(6)
C31	C26	C27	120.4(6)	C17	C18	C13	119.9(7)
C27	C26	P1	119.0(4)	C26	C27	C28	119.2(6)
C15	C14	C13	120.9(6)	C29	C28	C27	119.7(6)
C26	C31	C30	120.2(6)	F1	B1	C1	109.2(5)
C4	C5	C6	118.9(6)	F3	B1	F1	108.4(5)
C22	C21	C20	121.3(5)	F3	B1	F2	108.2(5)
C33	C32	P1	121.7(4)	F3	B1	C1	111.9(5)
C37	C32	P1	118.9(4)	F2	B1	F1	107.9(5)
C37	C32	C33	119.3(5)	F2	B1	C1	111.1(5)
C34	C33	C32	119.5(6)	C30	C29	C28	120.3(6)
C35	C34	C33	120.4(6)	C15	C16	C17	119.6(6)
C20	C19	P2	119.4(4)	C16	C15	C14	120.3(7)
C5	C6	P2	115.4(4)	C18	C17	C16	120.6(6)

2.7.7 Biological experimental procedures

Cell lines and culture conditions

Human colon cancer (SW 480), human breast cancer (MDA-MB-231), and human lung cancer (A-549) cell lines were obtained from the American Type Culture Collections (Manassas, VA, United States). They were cultured in RPMI 1640 medium (Biowhittaker, France) supplemented with 10% fetal bovine serum (Biowhittaker, France) at 37°C under a humidified atmosphere containing 5% CO₂. All cell lines were maintained as exponentially growing monolayers in mycoplasma free culture condition checked by polymerase chain reaction (PCR) analysis (PCR Mycoplasma Test Kit I/C, PromoKine, PromoCell France).

Drug solutions

The newly synthesized derivatives were diluted into dimethylsulfoxide (DMSO) (Sigma, France). Reference molecules, approved in clinic for colon, breast or lung cancer, were obtained from commercial solutions : oxaliplatin (Oxaliplatin Dakota Pharm[®] 5 mg/ml), 5-fluorouracil (Fluorouracil Accord[®] 50 mg/ml) and paclitaxel (Paclitaxel Kabi[®] 6 mg/ml). In cell culture, maximum concentration of DMSO did not exceed 3 % in the medium.

Assay of cytotoxicity in cancer cell lines

SW 480, MDA-MB-231 and A-549 were seeded in 96-well plates at a density of 10,000 cells per well. Twenty four hours later, cells were treated for 48 hours by increasing concentrations (from 0 to 500 µM or from 0 to 25 µM according to the drug) of the newly synthesized or reference molecules. After treatment, cytotoxicity was assessed by crystal violet staining : cells were washed in Phosphate Buffered Saline (PBS) 1×, fixed in pure ethanol, stained with 1% crystal violet, and eluted in 33% acetic acid. The intensity of coloration was determined by the measurement of absorbance by spectrophotometry (UVM 340, Bioserv) at $\lambda = 570$ nm. Each concentration measurement was conducted in *triplicate* from three independent experiments.

Results were expressed as concentration-response curves, representing the percentage of cytotoxicity according to the concentration of the drug. From these curves, the 50% Inhibitory Concentration (IC₅₀), representing the concentration which inhibits 50% of cell growth, was calculated for each compound.

**PHOSPHINES-TRIAZOLES
P-CHIROGENIQUES POUR
LA CATALYSE
ASYMETRIQUE**

3 Phosphines-triazoles P-chirogéniques pour la catalyse asymétrique

Dans ce deuxième chapitre, la synthèse de phosphines triazoles P-chirogéniques sera présentée ainsi que l'étude de leur chimie de coordination envers différents métaux de transition. Les résultats préliminaires obtenus en catalyse asymétrique avec certaines de ces phosphines triazoles seront également évoqués dans ce chapitre.

3.1 Rappels bibliographiques sur les phosphines-triazoles

3.1.1 Les triazoles

Les triazoles sont une famille de composés hétérocycliques à 5 chaînons comprenant 3 atomes d'azote. Il existe les 1,2,3-triazoles **III-1** dans lesquels tous les atomes d'azote sont consécutifs dans le cycle, et les 1,2,4-triazoles **III-2** (Figure III-1).

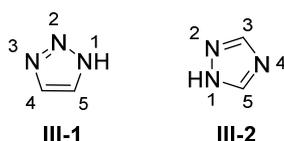


Figure III-1

Dans cette étude bibliographique, seuls les 1,2,3-triazoles seront présentés.

3.1.1.1 Synthèse des 1,2,3-triazoles

Les 1,2,3-triazoles ont été synthétisés pour la première fois en 1902 par Dimroth par une réaction de cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne terminal.²⁹⁷ Cette réaction, qui était initialement réalisée sans catalyseur, n'était réalisée que sur des alcynes appauvris en électrons ou à haute température, donnant accès à un mélange de 1,2,3-triazoles 1,5- **III-3** et 1,4-disubstitués **III-4** (Schéma III-1). Il aura fallu attendre les travaux de Huisgen²⁹⁸ sur les cycloadditions 1,3 dipolaires, pour poser les bases fondamentales de ces réactions en avançant le concept de dipôle et de dipolarophile (Schéma III-2).

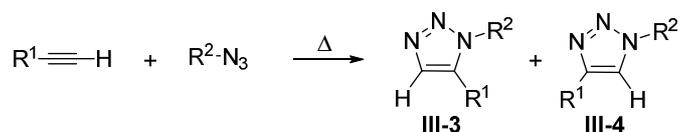


Schéma III-1 : Préparation des 1,2,3-triazoles par voie thermique

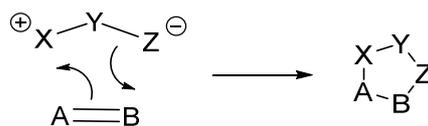


Schéma III-2 : réaction entre un dipôle et dipolarophile

L'obtention de deux régioisomères, 1,5- **III-3** et 1,4-disubstitués **III-4** dans cette réaction de cycloaddition [3+2] thermique (Schéma III-1) ainsi que les propriétés physico-chimiques différentes de ces composés ont encouragé les chercheurs à mettre au point des réactions régiosélectives afin de pouvoir disposer séparément des régioisomères **III-3** et **III-4**.

Ainsi, au début des années 2000, une synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués **III-4** par réaction entre un alcyne terminal et un azoture catalysée par un complexe de cuivre a été décrite indépendamment par les équipes de Sharpless²⁹⁹ et Meldal.³⁰⁰ C'est à cette époque que Sharpless a évoqué le concept de « chimie click » (Schéma III-3).

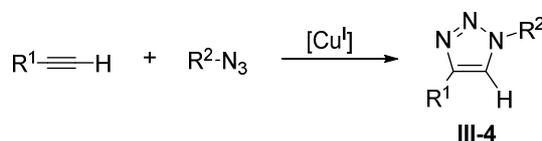


Schéma III-3 : Préparation de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par catalyse au cuivre

Cette méthode de synthèse, appelée CuAAC pour Cu-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, est caractérisée par l'utilisation de conditions douces, une excellente régiosélectivité, des hauts rendements et une grande tolérance de groupements fonctionnels.³⁰¹ Cette réaction utilise un sel de cuivre (II) et de l'ascorbate de sodium, réducteur essentiel pour générer *in-situ* le sel de cuivre (I). A la fin de la réaction, le sel de cuivre (I) peut être éliminé facilement par l'ajout d'une amine dans le milieu réactionnel.

Le mécanisme de cette réaction de cycloaddition [3+2] a été mis en évidence par Fokin *et al.*³⁰² Celui-ci est présenté dans le schéma III-4.

Tout d'abord l'activation de l'alcyne par le cuivre (I) permet d'augmenter l'acidité du proton acétylénique ce qui conduit à la formation du cuprate **III-6** par réaction avec un deuxième équivalent de cuivre (I). Ensuite, la coordination de l'azoture sur le cuivre (I) suivie d'une addition oxydante et de la réaction de l'alcyne sur l'azote terminal de l'azoture conduit à l'intermédiaire **III-8**. Finalement, l'élimination réductrice d'un cuivre (I) conduit à la formation du cycle triazole **III-9**, qui après protonation donne le 1,2,3-triazole 1,4 disubstitué **III-4** et régénère du cuivre (I) qui peut être engagé à nouveau dans le cycle catalytique.

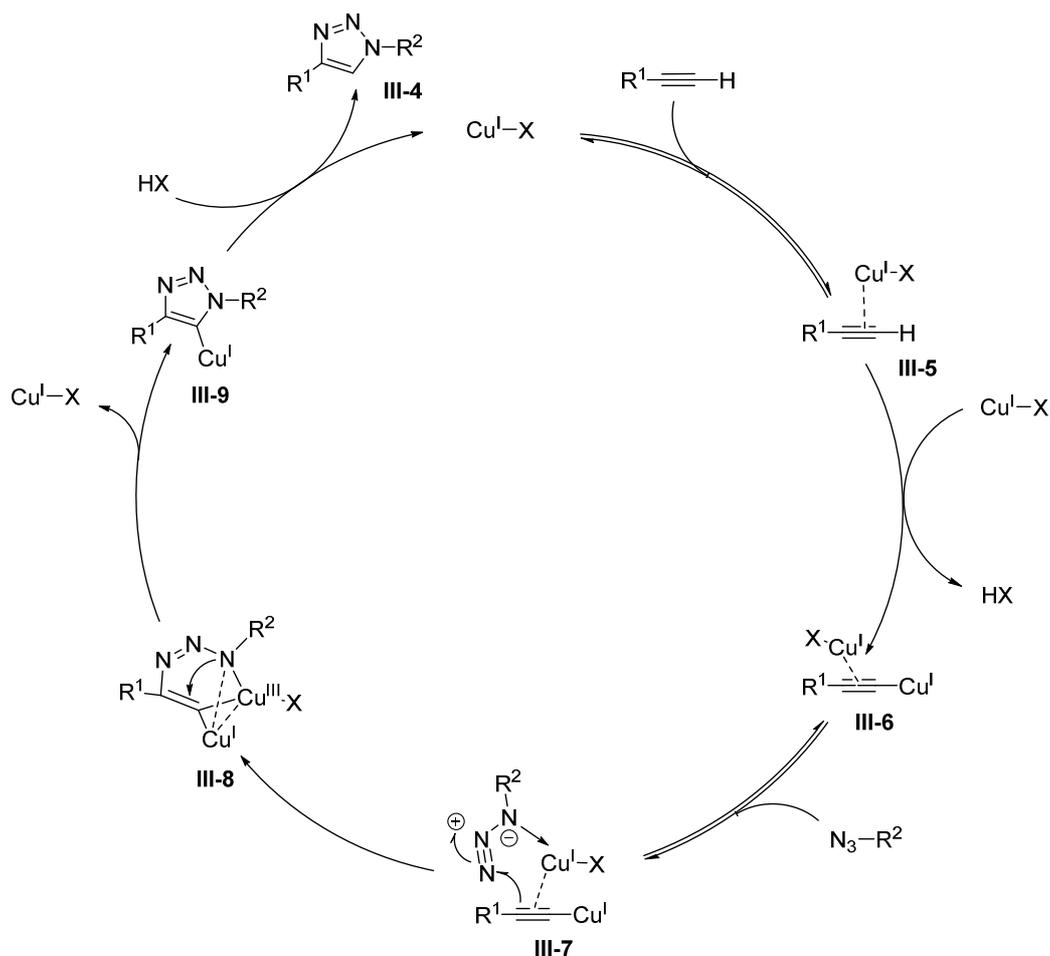


Schéma III-4 : Mécanisme de cycloaddition [3+2] d'un azoture et d'un alcyne vrai par la voie CuAAC

La synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués **III-3** a aussi suscité l'intérêt des chercheurs. En 2004, le groupe de Sharpless a synthétisé régiosélectivement des 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués **III-3** par réaction entre un alcyne terminal et un azoture en présence d'un Grignard, *i.e.* le bromure d'éthylmagnésium.³⁰³ Dans les conditions opératoires décrites, de nombreux 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués **III-3** ont été obtenus avec de bons rendements compris entre 63 et 99% (Schéma III-5). Cependant, l'utilisation d'un organomagnésien limite la présence de groupements fonctionnels.

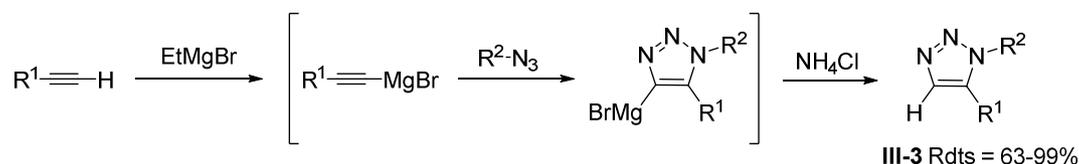


Schéma III-5

Cette même équipe a décrit, en 2005, une voie de synthèse originale permettant soit l'obtention de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués **III-4** soit de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués **III-3** par une réaction de cycloaddition catalysée par un complexe de ruthénium, *i.e.* RuAAC

(Schéma III-6).³⁰⁴ Les auteurs ont montré que la sélectivité de la réaction était dépendante des complexes de ruthénium utilisés.

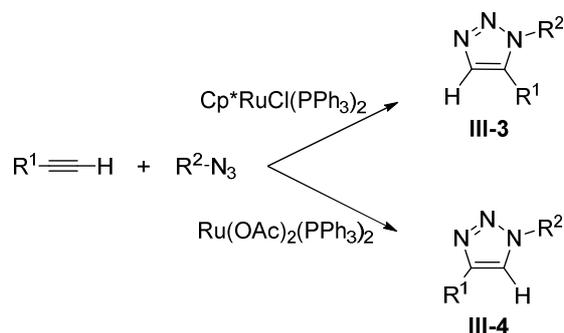


Schéma III-6

Weinreb *et al.* ont rapporté en 2006 que des complexes de ruthénium permettaient également la réaction entre des azotures et des alcynes internes disymétriques, conduisant ainsi à des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués **III-10a** et **III-10b** avec des rendements compris entre 15 et 100 % et des régiosélectivités atteignant 100% pour **III-10a** ou pour **III-10b** (Schéma III-7).³⁰⁵

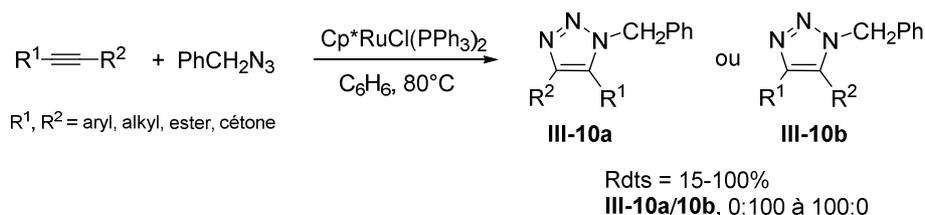


Schéma III-7

Sharpless et Fokin se sont également intéressés à la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués **III-10**. Ils ont montré qu'il était possible d'obtenir ces composés à partir de 1,2,3-iodotriazoles **III-11**, synthétisés par une réaction de cycloaddition entre un iodoalcyne et un azoture en présence de sels de cuivre. Ces iodotriazoles **III-11** donnent par des réactions de couplage pallado-catalysée des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués **III-10** avec des rendements de 70-73% (Schéma III-8).³⁰⁶

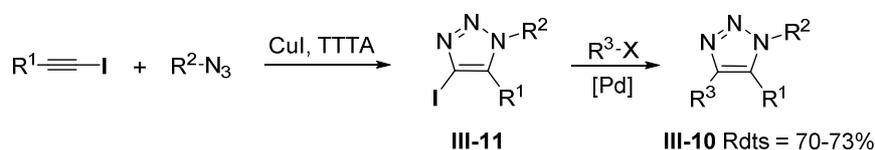


Schéma III-8

3.1.1.2 Application des 1,2,3-triazoles

Les 1,2,3-triazoles ont connu un grand succès dans différents domaines, notamment la bioconjugaison. En effet, leur synthèse dans des conditions douces et bioorthogonales a permis leur implication dans la chimie des peptides.³⁰⁷

De plus, il a été montré qu'une analogie structurale était possible entre le motif peptidique et triazole, tant au niveau de la distance inter-acides aminés qu'au niveau de la présence de site donneur ou accepteur de liaisons hydrogène, ce qui les rendait ainsi isostères des fonctions amides présentes dans les peptides (Figure III-2). Ces propriétés des 1,2,3-triazoles ont ainsi été utilisées pour mimer des interactions peptides-enzymes.³⁰⁸

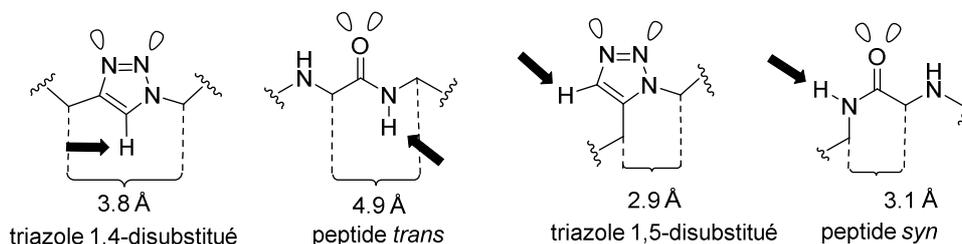


Figure III-2

Dans un autre domaine, le groupe de Fossey a décrit la synthèse de composés **III-12-III-14** contenant un cycle 1,2,3-triazole, appelés « click-fluors », et leur application en tant que capteur à sucre (Figure III-3).³⁰⁹ Les auteurs ont notamment montré que le cycle 1,2,3-triazole jouait le rôle de linker entre la partie récepteur, constituée d'un motif acide boronique qui se liait au sucre, et la partie émetteur, contenant un groupement fluorophore. Ils ont également rapporté qu'au-delà de son rôle de « linker », le cycle 1,2,3-triazole jouait un rôle essentiel dans la transmission de l'information à l'émetteur.

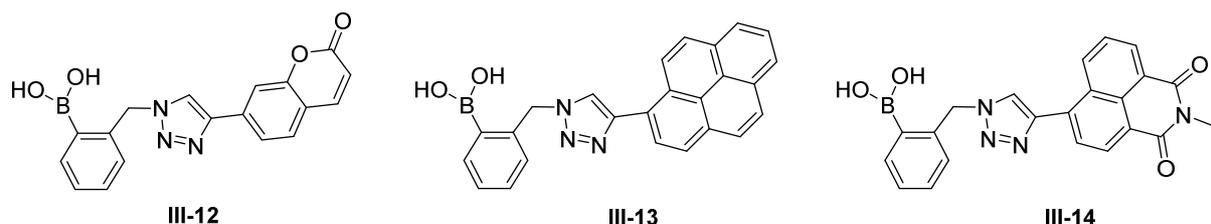


Figure III-3

La réaction de « chimie click » permettant la formation de 1,2,3-triazoles a également été explorée pour la synthèse des matériaux, principalement des polymères. Il a été montré par différentes équipes que cette réaction était intéressante car non seulement elle permettait la modification du matériau avant ou après la polymérisation mais aussi car elle pouvait jouer un rôle essentiel pendant la polymérisation.³¹⁰ Ainsi, grâce à cette réaction de « chimie click », il a été possible d'incorporer des groupements fonctionnels,³¹¹ de former des dendrimères,³¹² de

relier plusieurs chaînes entre elles et donc de former des polymères macrocycliques ou des réseaux de polymères.^{313,314}

Les 1,2,3-triazoles ont aussi été utilisés en tant que ligands azotés pour la synthèse de complexes organométalliques très diversifiés.³¹⁵⁻³¹⁷

Les 1,2,3-triazoles ont été plus fréquemment utilisés sous forme de ligands bi- tri- ou polydentates, appelés « click chelators », que sous forme de ligands monodentates. Cependant, plusieurs équipes ont rapporté que les 1,2,3-triazoles pouvaient intégrer d'autres groupements coordinants.

En effet, la synthèse de 1,2,3-triazoles par la voie CuAAC a montré une grande modularité, du fait de la possibilité de modifier aisément les substituants sur les positions 1 et 4 du cycle triazole, par réaction avec les alcynes et les azotures correspondants (Figure III-4). De ce fait, il a été possible d'incorporer sur le cycle triazole des groupements encombrants, fonctionnels ou des hétéroéléments qui peuvent contribuer à la coordination du métal.

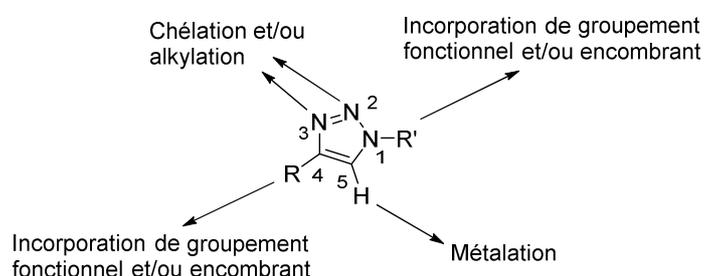


Figure III-4

Plusieurs exemples ont ainsi été décrits dans la littérature (Figure III-5) tels que des ligands bidentates N-N **III-15** et **III-16**, par incorporation d'un groupement pyridyle,³¹⁸ des ligands bidentates N-S ou N-Se **III-17**³¹⁹ ou encore N-C **III-18**.³²⁰

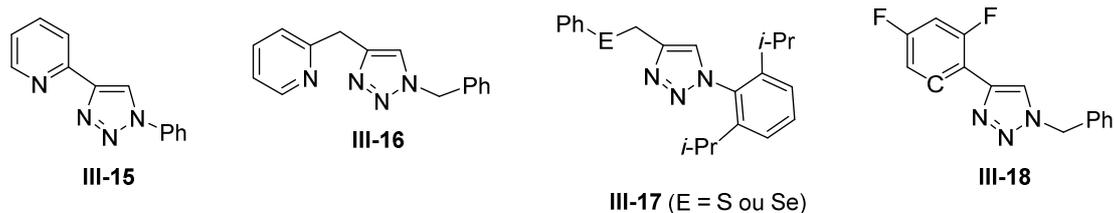
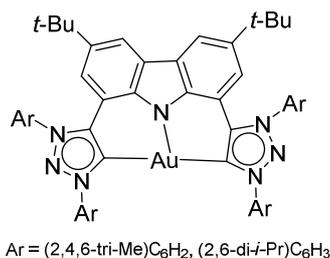


Figure III-5

D'autre part, Bezuidenhout et Bertrand ont montré qu'il était possible de faire de la chimie de coordination avec l'atome de carbone en position 5 du cycle triazole par cyclométallation. Un exemple de complexe d'or est donné dans la figure III-6.³²¹



III-19

Figure III-6

Enfin plusieurs équipes ont décrit des travaux sur la synthèse de carbènes dérivés de cycle 1,2,3-triazoles et leur application en chimie de coordination et en catalyse.^{322,323}

A titre d'exemple, les équipes de Lee et Crowley ont rapporté en 2013 la synthèse de carbènes dérivés de 1,2,3-triazoles par alkylation de l'atome d'azote N3 qu'ils ont utilisés en catalyse dans la réaction d'étherification d'allyles **III-20** (Schéma III-9).³²⁴ Les auteurs ont montré que les complexes d'or **III-22**, utilisant des carbènes dérivés de 1,2,3-triazoles, permettaient d'obtenir les éthers allyliques **III-21** avec de meilleurs rendements et régiosélectivités que les complexes d'or commerciaux généralement utilisés dans cette réaction.

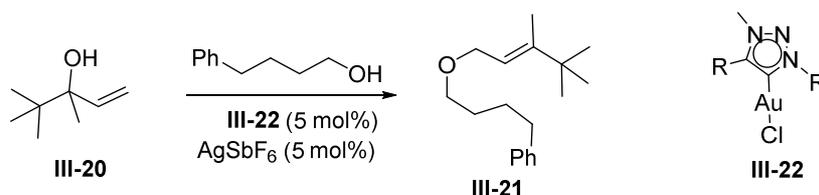


Schéma III-9

3.1.2 Les phosphines-triazoles

L'incorporation d'un groupement phosphoré, et notamment phosphine, sur le cycle triazole a également été décrite dans la littérature pour des applications, essentiellement en catalyse. Néanmoins, des phosphines-triazoles ont été utilisées comme inhibiteurs en biologie,³²⁵ pour la préparation de cluster,³²⁶ pour des études en chimie de coordination,³²⁷ ou encore pour la préparation de complexes organométalliques ayant des propriétés de luminescence.³²⁸⁻³³¹

Dans le domaine de la catalyse, les phosphines-triazoles ont suscité un intérêt particulier de la part des chercheurs car ces composés sont relativement simples à synthétiser, modulables de par leurs propriétés stériques et électroniques et peuvent avoir différents modes de coordination avec le centre métallique.

Deux familles de phosphines-triazoles ont été décrites : les phosphines-triazoles dont le groupement phosphoré est directement porté par le cycle triazole et celles qui possèdent un groupement espaceur de type alkyle ou aryle entre le centre phosphoré et le cycle triazole.

Concernant la première famille de phosphines-triazoles, Zhang et *coll.* ont synthétisé en 2005 des phosphines triazoles **III-26** appelées « Clickphos » par formation de 1,2,3-triazoles 1,5 disubstitués, en utilisant la réaction de cycloaddition [3+2] en présence d'un Grignard, suivie d'une déprotonation à l'aide d'une base du cycle triazole en position 4 et réaction avec une chlorophosphine (Schéma III-10).³³² Ces phosphines-triazoles **III-26**, obtenues avec des rendements compris entre 75 et 93%, ont été appliquées en catalyse, notamment dans la réaction de couplage C-C de Suzuki-Miyaura de chlorures d'aryle **III-23** catalysée par des complexes de palladium et se sont avérées être de très bons ligands pour cette réaction car les produits de couplage **III-25** ont été obtenus avec des rendements atteignant 99%.

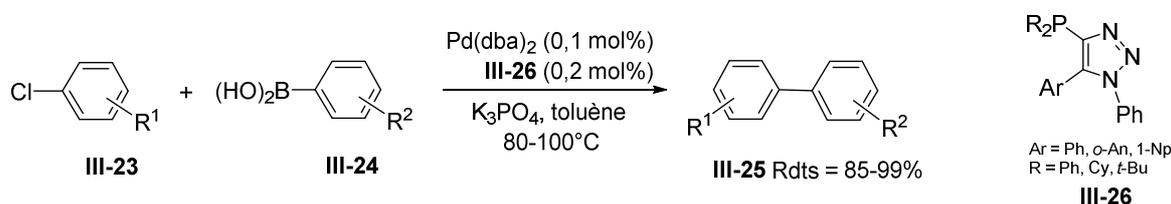


Schéma III-10

En 2018, le groupe de Fossey a préparé des phosphines-triazoles encombrées **III-29** et **III-30**³³³ dans le but de mimer la structure des phosphines de Buchwald **III-27** et **III-28**^{334,335} et ainsi comparer leurs activités catalytiques dans des réactions de couplage catalysées par des complexes de palladium (Figure III-7). Les auteurs ont montré que dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, les phosphines-triazoles **III-29** et **III-30** ont permis d'égaliser voire d'obtenir de meilleures activités que les phosphines de Buchwald.

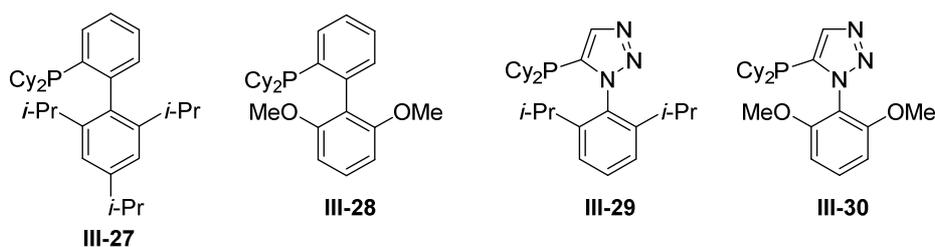


Figure III-7

Dans le cas de la seconde famille de phosphines-triazoles, les équipes de van Maarseveen et Reek ont synthétisé en 2006 des phosphines triazoles **III-33** et **III-36**, appelées « clickphine » par la voie CuAAC en utilisant soit la phosphine borane-alcyne **III-31** et différents azotures **III-32**, soit la phosphine borane-azoture **III-34** et différents alcynes **III-35**, respectivement. Ces phosphines-triazoles **III-33** et **III-36** ont été appliquées en catalyse en tant que ligands bidentates P-N dans la réaction d'alkylation allylique catalysée par des complexes de palladium. Ces ligands ont permis d'obtenir les produits d'alkylation **III-38a-38b** avec de bons rendements (rdts < 91%) et d'excellentes sélectivités atteignant 98% (schéma III-11).³³⁶

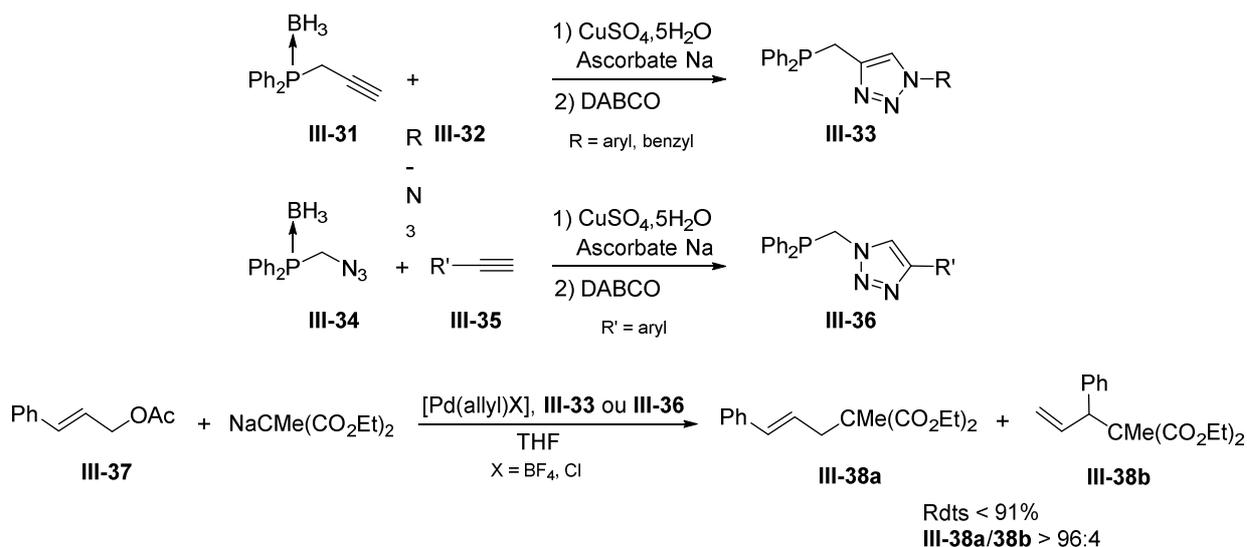


Schéma III-11

En 2009, Gandelman *et al.* ont préparé, selon une stratégie de synthèse analogue, une diphosphine-triazole **III-39** qui a été utilisée en tant que ligand pince de type PCP dans le complexe de palladium **III-40** appliqué dans la réaction de Heck (Schéma III-12).³³⁷ Les auteurs ont rapporté que ce complexe **III-40** donnait un très bon rendement de 94% dans la réaction de Heck entre le bromobenzène **III-41** et l'acrylate de méthyle **III-42**.

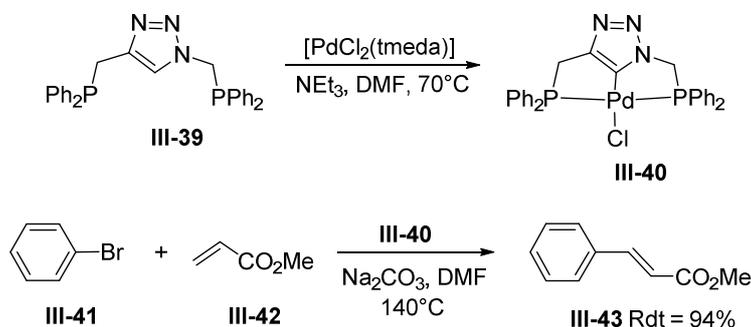


Schéma III-12

Il est important de noter que le groupe de Gandelman a également préparé d'autres diphosphines-triazoles stériquement encombrées et électroniquement riches pour leur étude en chimie de coordination en tant que ligands pinces.³³⁸

Des phosphinites-triazoles ont aussi été décrits dans la littérature. Ainsi le groupe de Börner a synthétisé des phosphinites **III-46** et des phosphines-phosphinites **III-47** à partir de 1,2,3-triazoles porteurs d'une fonction hydroxyle et différentes chloroarylphosphines. Ces phosphinites-triazoles **III-46** et **III-47** ont été testés dans la réaction d'hydroformylation de l'oct-1-ène catalysée par des complexes de rhodium et ont permis d'obtenir l'aldéhyde **III-45** avec de bonnes régiosélectivités allant jusqu'à 87% (Schéma III-13).³³⁹

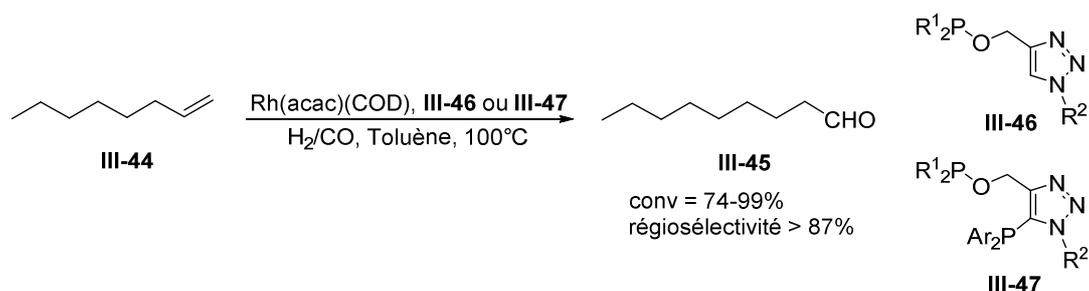


Schéma III-13

Quelques exemples de phosphines-triazoles chirales ont été rapportés dans la littérature.

En 2007, le groupe de Fukuzawa a décrit la synthèse de mono- et diphosphines-triazoles à chiralité planaire **III-50**, **III-51** et **III-54** (Schéma III-14).³⁴⁰ Ces phosphines, appelées « ClickFerrophos » ont été obtenues tout d'abord par la formation du cycle triazole, soit en utilisant la voie CuAAC, soit un Grignard, puis par déprotonation du cycle triazole et réaction avec des chlorophosphines. Les monophosphines triazoles **III-50** et **III-51** ont été utilisées comme ligand bidentate P-N du palladium dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène **III-48** avec le malonate de diméthyle et seule la phosphine **III-50** a permis d'obtenir une bonne induction asymétrique (ee = 79 %) (Schéma III-14a). Les diphosphines-triazoles **III-54a-b** ont été appliquées dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'alcènes catalysée par des complexes de rhodium et ont donné d'excellentes énantiosélectivités atteignant 99,7% dans le cas où l'acide itaconique **III-52** est utilisé comme substrat (Schéma III-14b). Enfin, les diphosphines-triazoles **III-54a-b** ont été testées dans la réaction d'hydrogénation de la β-dicétone **III-55** catalysée par des complexes de ruthénium et elles se sont avérées être une nouvelle fois de bons ligands pour cette réaction car des excès énantiomériques de 99% ont été obtenus pour le diol **III-56** (Schéma III-14c).

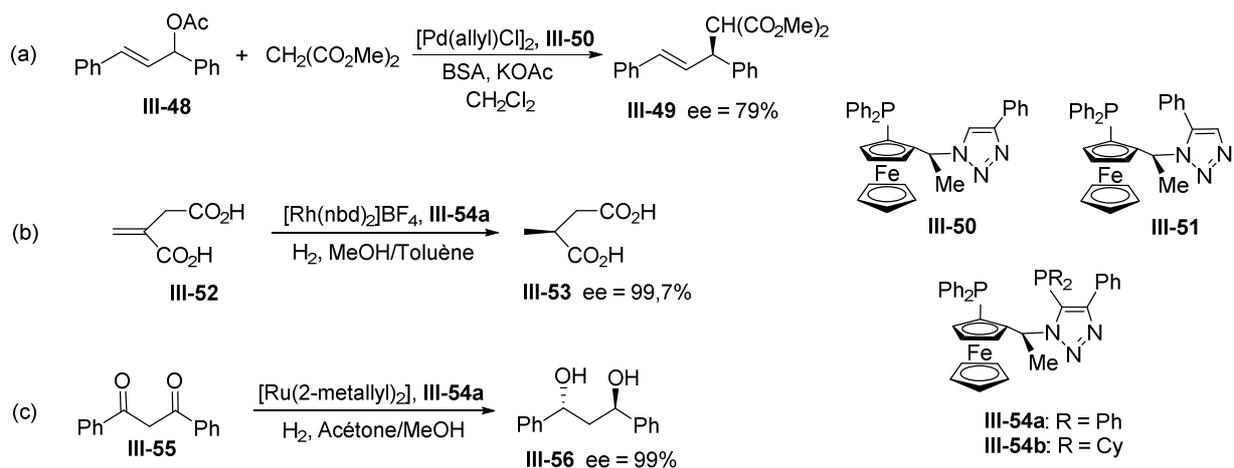


Schéma III-14

Un an plus tard, Zhang et Takacs ont décrit la synthèse d'un diphosphite-triazole **III-57** à chiralité axiale dans lequel le cycle triazole sert de lien entre les deux motifs phosphites

(Figure III-8).³⁴¹ Le diphosphite **III-57** a été appliqué en catalyse asymétrique dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'énamides catalysée par des complexes de rhodium. Les auteurs ont montré que grâce à sa structure, le ligand **III-57** formait une poche autour du centre métallique et permettait ainsi l'obtention de hautes inductions asymétriques atteignant 97%, dans cette réaction.

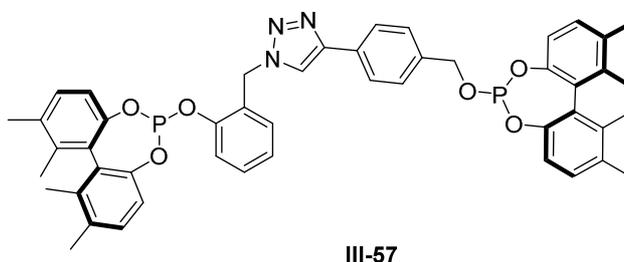


Figure III-8

3.1.3 Les phosphines-triazoles P-chirogéniques

Quelques exemples de phosphines triazoles P-chirogéniques ont également été décrits dans la littérature.

L'équipe de Kann a développé en 2007 la synthèse de phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-58** par chimie combinatoire. Une grande variété de phosphines a ainsi été préparée avec des rendements compris entre 20 et 95% (Figure III-9).³⁴² Certaines de ces phosphines-triazoles ont été appliquées en catalyse asymétrique dans la réaction d'alkylation allylique catalysée par des complexes de palladium et ont donné des excès énantiomériques relativement modestes (ee < 12%).

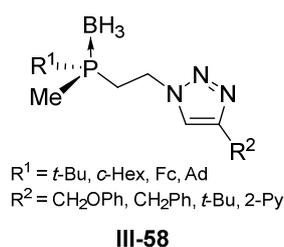


Figure III-9

En 2010, Morisaki et Chujo ont décrit la synthèse d'un polymère **III-59** comportant des cycles triazoles et des phosphines P-chirogéniques (Figure III-10).³⁴³ Ce polymère a été formé par des réactions de cycloaddition [3+2] entre des diphosphines P-chirogéniques comportant des fonctions azotures et un intercalant de type fluorène possédant des fonctions alcynes. Les auteurs ont montré que la chiralité sur les atomes de phosphore et la présence d'atomes coordinants (P et N) au sein du polymère **III-59** permettait la complexation de métaux de transition et le contrôle de la conformation du polymère métallique. Deux polymères de platine **III-60** et de cuivre **III-61** ont ainsi été préparés et ceux-ci ont adopté des

géométries de coordination différentes selon le métal, bidentate P-P pour le platine et tétradentate P-N-N-P pour le cuivre (Figure III-10).

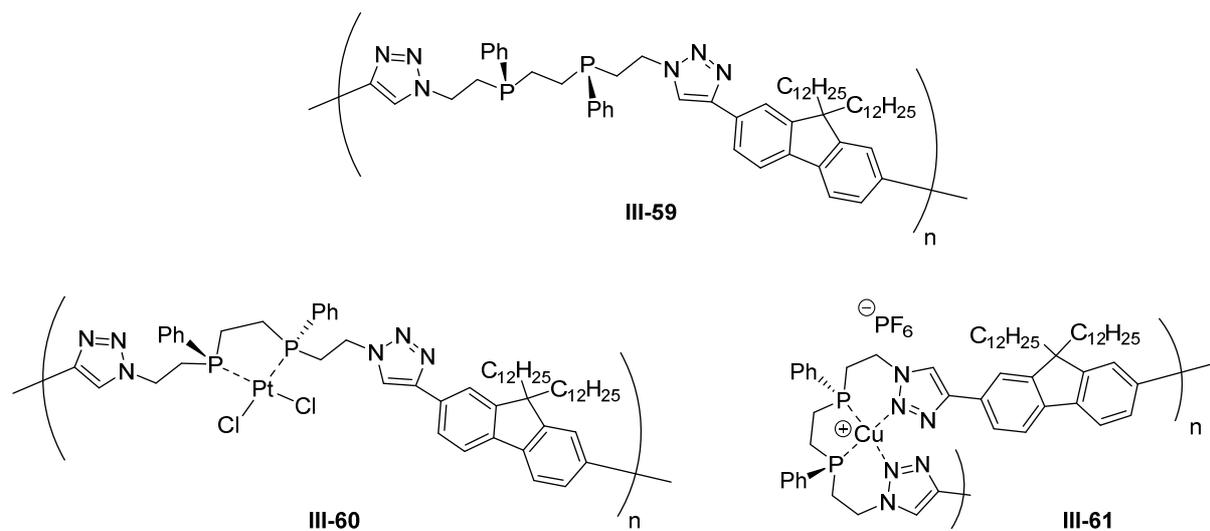


Figure III-10

Enfin, en 2014, Alayrac et Gaumont ont décrit la synthèse de phosphines-triazoles **III-63** dont l'une, P-chirogénique **III-63a**, a été obtenue avec une pureté énantiomérique de 99%. Les phosphines ont été préparées avec des rendements de 53-95% à partir de phosphines borane-alcynes protégées par un groupement silylé et différents azotures, par cycloaddition [3+2] catalysée au cuivre en présence de TBAF (Schéma III-15).³⁴⁴

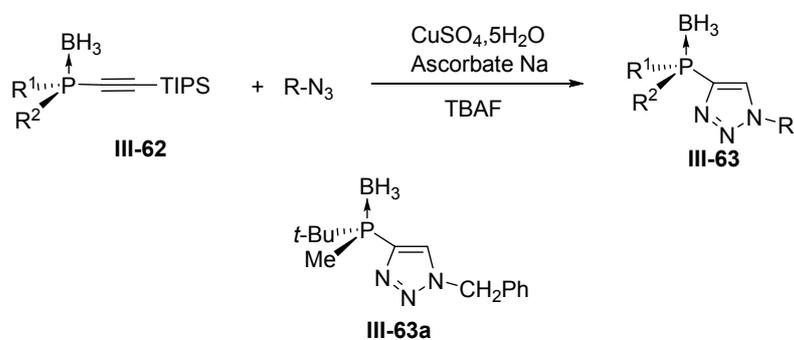


Schéma III-15

3.2 Objectifs

Cette étude bibliographique a montré que les phosphines-triazoles (chirales ou non) étaient des composés intéressants grâce à leur synthèse relativement simple, leur modularité (effets stériques et électroniques) et leurs différents modes de chélation envers les métaux de transition. De plus les phosphines-triazoles se sont avérées être de bons ligands en catalyse organométallique.

Au laboratoire, des travaux récents ont été réalisés sur la synthèse d'arylphosphines P-chirogéniques *ortho*-fonctionnalisées par différents groupes fonctionnels ou hétéroatomes. Il a été montré que la présence de ces substituants en position *ortho* du centre phosphoré était dans certains cas d'une importance cruciale pour l'obtention des bonnes activités et énantiosélectivités en catalyse.

Il serait alors ingénieux d'incorporer un cycle triazole en position *ortho* d'arylphosphines P-chirogéniques et d'étudier l'influence de ce groupement en catalyse asymétrique. L'objectif de cette deuxième partie de thèse a été de mettre au point une voie de synthèse générale de phosphines-triazoles P-chirogéniques telles que **III-64** (Figure III-11), d'étudier leur chimie de coordination avec différents métaux de transition et d'appliquer ces composés en catalyse asymétrique.

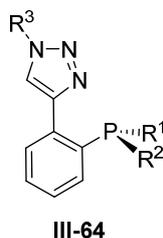


Figure III-11 : Structure générale des phosphines triazoles P-chirogéniques **III-64**

3.3 Rappels bibliographiques sur les grandes méthodes de synthèse des phosphines P-Chirogéniques

Dans cette partie, quelques exemples des grandes méthodes de préparation des organophosphorés P-chirogéniques, par dédoublement ou par synthèse asymétrique sont rappelés.

3.3.1 Méthode par dédoublement

Cette méthode repose sur le dédoublement de deux énantiomères, *via* la formation de deux diastéréoisomères séparables par cristallisation fractionnée ou par chromatographie.

Les travaux pionniers de Meisenheimer et Lichtenstadt ont décrit la synthèse de l'oxyde d'éthylméthylphénylphosphine **III-65** sous forme optiquement active par dédoublement *via* l'acide (+)-bromocamphosulfonique **III-66** (Schéma III-16a).^{345,346} Cette méthode a ensuite été exploitée pour préparer l'oxyde de benzylméthylphénylphosphine **III-67** (Schéma III-16b).

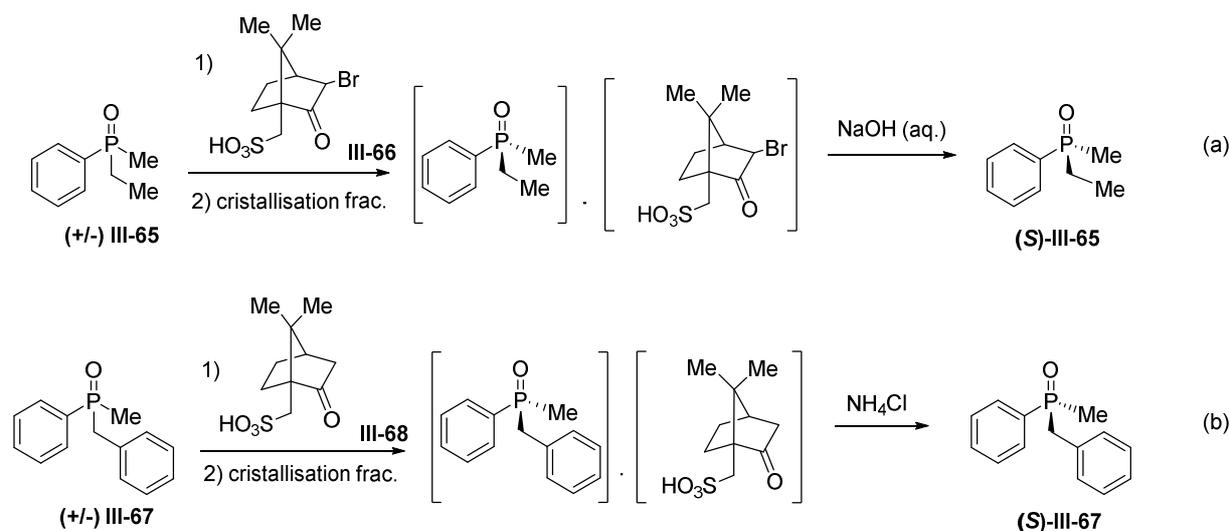


Schéma III-16

La synthèse de phosphines P-chirogéniques a été rapportée dans la littérature *via* l'utilisation de sels de phosphonium. En 1959 Kumli et *al.* ont décrit la synthèse de phosphines tertiaires P-chirogéniques **III-69** par dédoublement des sels de benzylphosphonium quaternaires (+/-) **III-71** avec le dibenzoylhydrogénotartrate d'argent **III-70** (Schéma III-17).³⁴⁷ Horner et *al.* ont ensuite repris ces travaux pour synthétiser de nombreuses phosphines tertiaires **III-69** après débenzylation des sels de phosphonium **III-71** par réduction électrochimique (Schéma III-17).^{348,349}

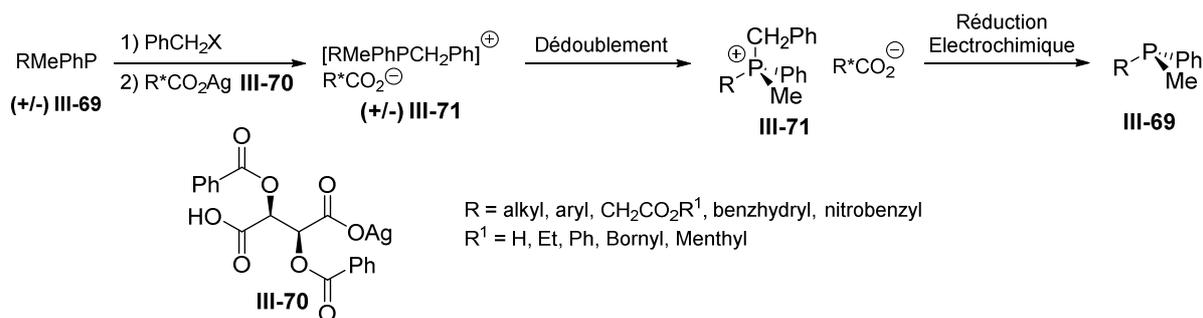


Schéma III-17

Une autre méthode de dédoublement décrite par Pietrusiewicz en 2004,³⁵⁰ a consisté à quaterniser le phospholène **III-72** par le bromoacétate de (-)-menthyle pour donner les sels de phosphonium **III-73** qui sont séparés par cristallisation. Après séparation et décomposition par la soude, l'oxyde de phosphine **III-74** est obtenu énantiomériquement enrichi (Schéma III-18).

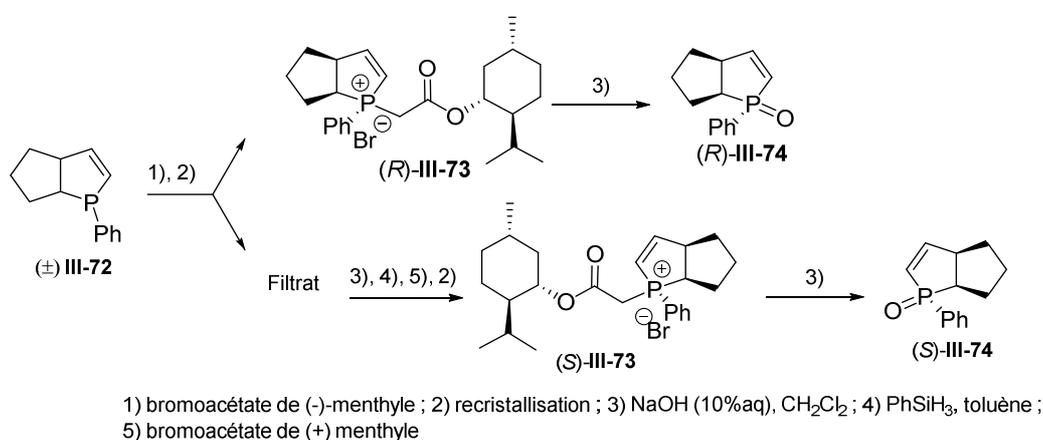
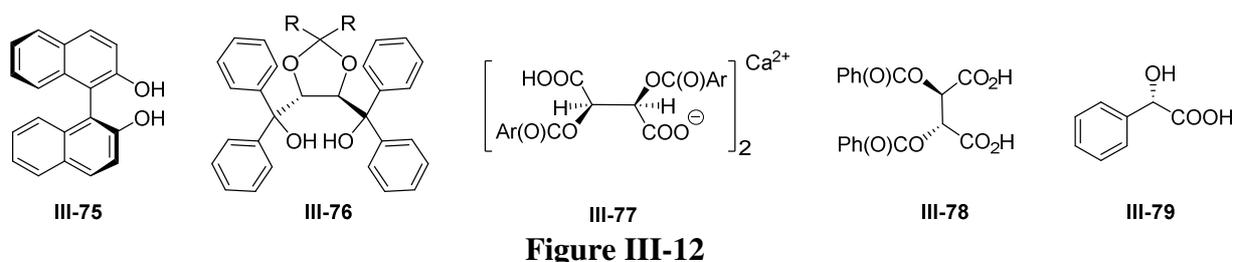


Schéma III-18

La synthèse de phosphines P-chirogéniques a également été décrite dans la littérature par dédoublement d'oxydes de phosphines tertiaires ou secondaires à l'aide d'agents de dédoublement tels que des diols (BINAPHTOL **III-75**,³⁵¹ dérivés du TADDOL **III-76**³⁵²), du tartrate de calcium **III-77**,³⁵³ de l'acide dibenzoyltartrique (DBTA) **III-78**,^{188,354,355} ou de l'acide mandélique **III-79**.³⁵⁶ Les adduits obtenus sous forme de diastéréoisomères sont alors séparés par recristallisation, pour conduire après traitement acide ou basique aux oxydes de phosphines énantiomériquement enrichis (Figure III-12).



Il faut noter également que d'autres organophosphorés P-chirogéniques tels que des acides phosphineux borane, des acides thiophosphiniques ou encore des phosphinates ont été

synthétisés *via* une étape de dédoublement en utilisant de l' α -méthylphénylamine, de l'éphédrine, de la quinine ou encore de la cinchonidine.^{357–363}

D'autres exemples de dédoublement d'oxydes de phosphines ont également été rapportés par greffage d'un agent de dédoublement soit sur le centre phosphoré soit sur un de ses substituants.

En 1961, Way et Campbell ont décrit la synthèse d'oxydes de phosphines P-chirogéniques **III-80** par séparation des diastéréoisomères **III-82**, obtenus par formation d'une liaison amide entre l' α -méthylbenzylamine **III-81** et la fonction acide carboxylique présente sur le composé **III-80** (Schéma III-19).³⁶⁴ Après séparation des diastéréoisomères par recristallisation et traitement en milieu basique, l'oxyde de phosphine **III-80** est obtenu sous forme optiquement active.

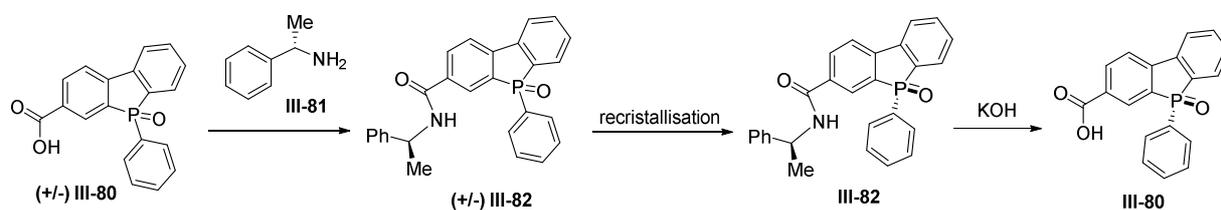


Schéma III-19

Des travaux similaires utilisant une fonction ester entre l'agent de dédoublement dérivé du chlorure de camphanyl **III-84** et l'oxyde de phosphine **III-83** comportant une fonction hydroxyle ont été décrits par Bodalski et *al.* en 1982 (Schéma III-20).³⁶⁵ Dans ce cas, après séparation des diastéréoisomères **III-85** par recristallisation puis un traitement basique avec de la soude, l'oxyde de phosphine P-chirogénique **III-83** est obtenu sous forme d'un seul énantiomère.

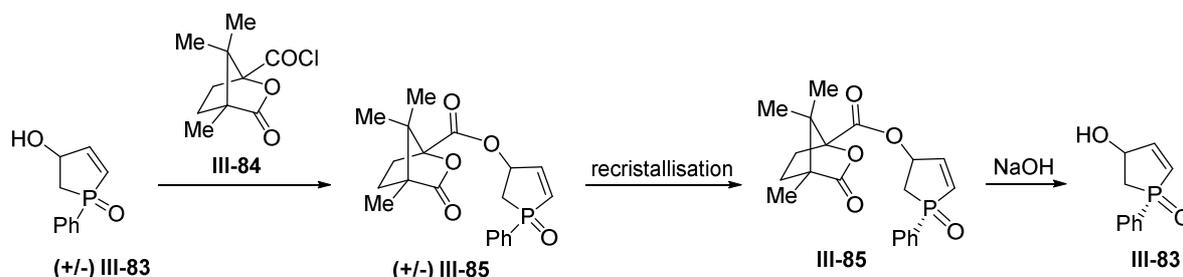


Schéma III-20

Le menthol et ses dérivés ont été très utilisés pour la préparation d'organophosphorés P-chirogéniques par dédoublement de diastéréoisomères soit par recristallisation soit par colonne chromatographique.^{366–369}

La DIPAMP a par exemple été synthétisée par Knowles à partir d'un phosphinate de menthyle (Schéma III-21).³⁷⁰ La réaction du bromure d'*o*-anisylmagnésium avec le phosphinate de menthyle **III-87** a permis d'obtenir l'oxyde de PAMP (PAMPO) **III-88**. Après couplage oxydant en présence de Cu(II), le DIPAMPO **III-89** obtenu a été désoxygéné par le trichlorosilane pour donner la DIPAMP **III-90** avec un rendement global de 7% pour les 8 étapes (Schéma III-21).

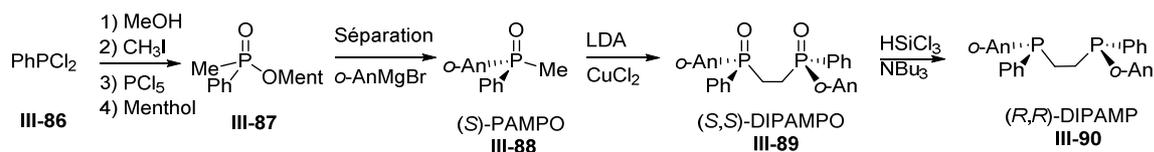


Schéma III-21

Enfin, des phosphinates de menthyle secondaires **III-93** ont été préparés à partir du menthol **III-91** pour la synthèse de différentes phosphines P-chirogéniques **III-95** (schéma III-22).³⁷¹⁻³⁷⁴

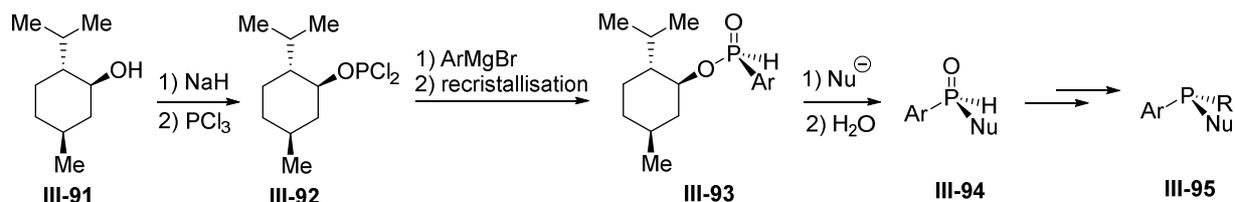


Schéma III-22

Des complexes chiraux de métaux tels que le platine,³⁷⁵ le nickel³⁷⁶ et le palladium^{170,377,378} ont également pu être utilisés pour le dédoublement de phosphines P-chirogéniques.

A titre d'exemple, dans le cas du palladium, Wild a décrit la synthèse de la diphosphine **III-97** *via* l'utilisation du palladacycle chiral **III-96** dérivé de l' α -méthylbenzylamine. Le complexe intermédiaire **III-98** a été isolé diastéréosélectivement par précipitation puis décomplexé avec KCN pour donner la diphosphine P-chirogénique **III-97** (Schéma III-23).¹⁷⁰

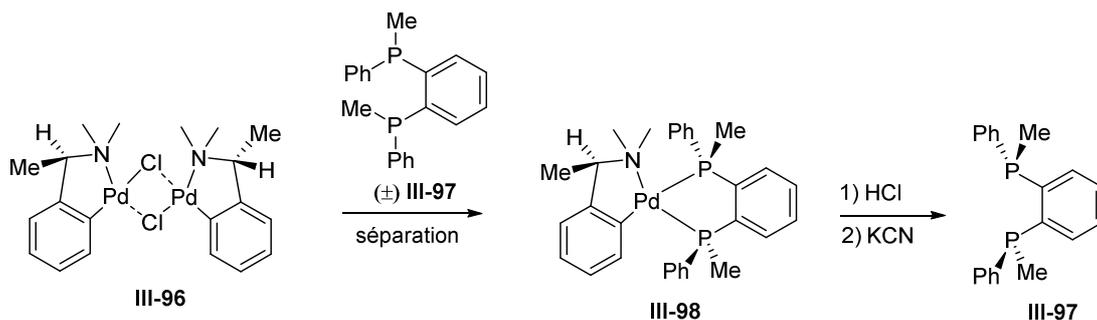


Schéma III-23

Enfin, il faut également noter que des phosphines P-chirogéniques ont été synthétisées par dédoublement enzymatique³⁷⁹⁻³⁸² ou encore par dédoublement cinétique dynamique³⁸³ ; toutefois ces méthodes ne seront pas détaillées dans cette partie.

3.3.2 Méthode par synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique d'organophosphorés P-chirogéniques peut se classer en deux catégories, selon si le précurseur phosphoré est nucléophile ou électrophile. Les principaux synthons nucléophiles sont les phosphines secondaires sous forme d'oxydes ou de complexes borane, et les dérivés de diméthylphosphine borane.⁴⁶ En revanche, les principaux synthons électrophiles sont les phosphinates, les dérivés d'acides phosphineux borane ou les vinylphosphines qui peuvent être utilisées sous forme d'oxyde ou de complexe borane.⁴⁶ Compte tenu du nombre important de travaux décrits dans la littérature, seuls quelques exemples de synthons nucléophiles et électrophiles seront présentés dans cette partie.

3.3.2.1 Méthode utilisant des synthons nucléophiles

La synthèse d'organophosphorés P-chirogéniques peut être réalisée à partir de synthons nucléophiles.⁴⁶ A titre d'exemple, Evans *et al.* ont décrit en 1995 la synthèse de phosphines P-chirogéniques par déprotonation régio- et stéréospécifique de diméthylphénylphosphine borane **III-99** en présence de spartéine **III-100**. Cette méthode, qui repose sur un dédoublement cinétique dynamique du carbone en α de la diméthylphénylphosphine borane **III-99**, a permis la synthèse hautement stéréosélective de composés P-chirogéniques tels que **III-102**, **III-103** et **III-104** (Schéma III-24).³⁸⁴

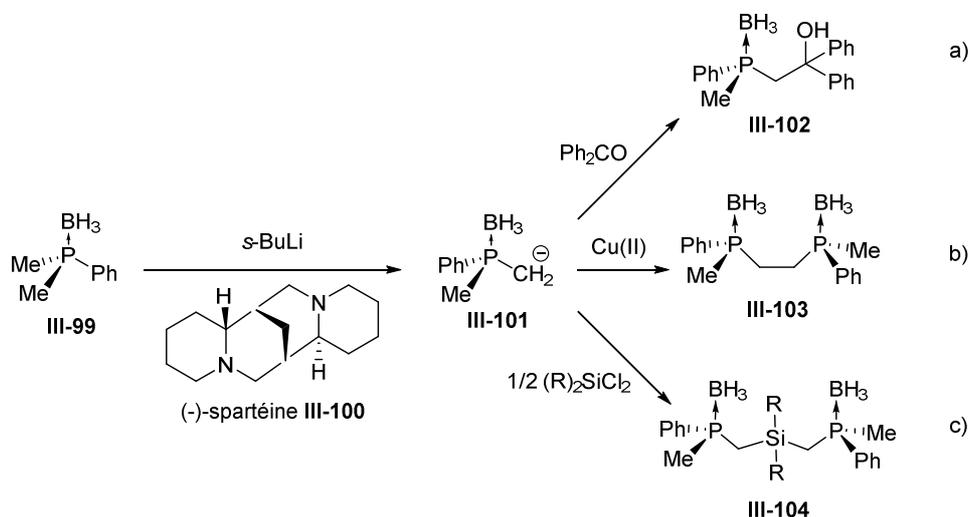


Schéma III-24

Cependant, cette méthode permet d'accéder qu'à l'un des deux antipodes car seul la (-)-spartéine est disponible commercialement. Pour remédier à cet inconvénient O'Brien *et coll.* ont proposé un analogue simple de (+)-spartéine dérivé de cytosine, qui se révèle également être un très bon inducteur asymétrique pour la déprotonation énantiosélective de diméthylphosphine borane **III-106**. Les auteurs ont ainsi montré que la diphosphine borane **III-105** de configuration (*S,S*) pouvait être obtenue à partir de la diméthylphosphine borane

III-106 en utilisant la spartéine **III-100**, alors que dans le cas où l'analogue **III-107** était utilisé, l'énantiomère de configuration (*R,R*) était obtenu avec 98% d'excès énantiomérique (Schéma III-25).^{385,386}

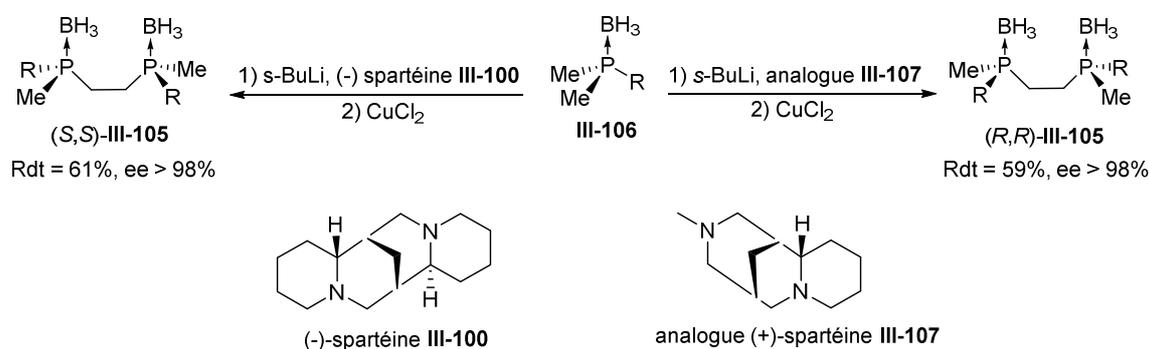


Schéma III-25

3.3.2.2 Méthodes utilisant des synthons électrophiles

La synthèse asymétrique d'organophosphorés P-chirogènes a également été décrite en utilisant des synthons électrophiles,⁴⁶ qui peuvent être obtenus, notamment à partir d'hétérocycles phosphorés dérivés d'aminoalcools.

A titre d'exemple, au laboratoire, une méthode de synthèse asymétrique de phosphines P-chirogènes, connue sous le nom de « méthode éphédrine », a été développée à partir de l'oxazaphospholidine borane **III-110** dérivée de l'éphédrine **III-108**, utilisée comme auxiliaire chiral (Schéma III-26).^{387,388}

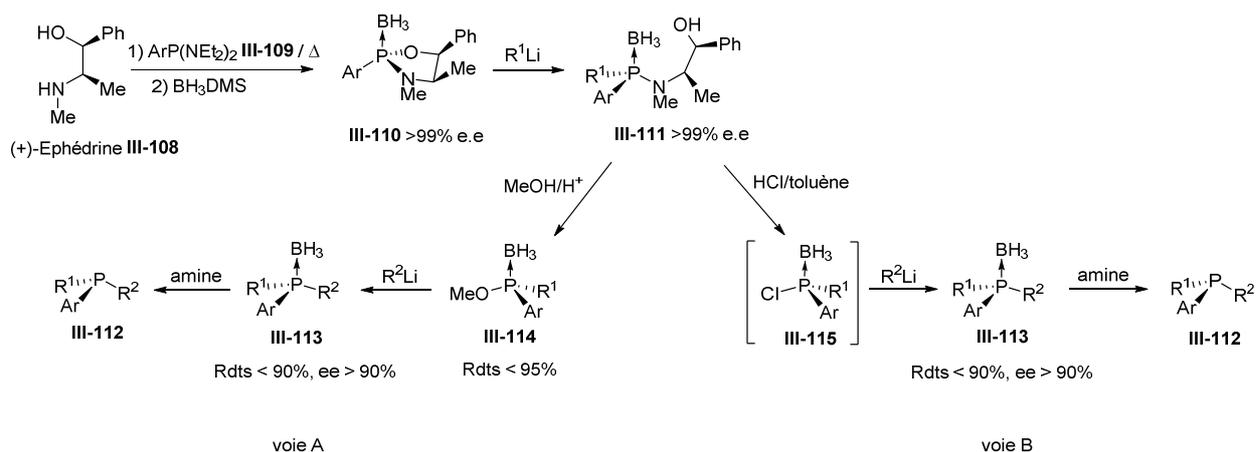


Schéma III-26

Le complexe borane **III-110** a été obtenu par condensation de la bis(diéthylamino)arylphosphine **III-109** avec la (+)-éphédrine **III-108**, puis complexation avec du borane (Schéma III-26). La réaction de l'hétérocycle phosphoré **III-110** avec un organolithien a conduit de façon diastéréosélective à l'aminophosphine borane **III-111** par ouverture de l'hétérocycle et coupure de la liaison P-O avec rétention de configuration au

niveau de l'atome de phosphore. La méthanolyse en milieu acide de l'aminophosphine **III-111** a conduit alors avec inversion de configuration au phosphinite de méthyle borane **III-114**, comme synthon électrophile (Schéma III-26, voie A), puis à la phosphine borane **III-113** avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% après réaction avec un second organolithien. La recristallisation des phosphines borane a permis d'augmenter la pureté énantiomérique (ee > 99%) et la phosphine libre **III-112** a été facilement obtenue par décomplexation avec une amine. D'autre part, l'acidolyse de l'aminophosphine borane **III-111** avec de l'acide chlorhydrique sec dans le toluène a donné la chlorophosphine borane **III-115**, comme synthon électrophile (Schéma III-26, voie B) conduisant alors aux phosphines P-chirogéniques **III-112** selon la même séquence réactionnelle que celle décrite précédemment.

Il est important de remarquer que les chlorophosphines borane **III-115** sont des synthons plus électrophiles que les phosphinites de méthyle borane **III-114** et réagissent par conséquent avec une plus grande variété de nucléophiles tels que des alcoolates, des amidures, des thiolates ou encore des organomagnésiens.³⁸⁹

Il a été montré que cette méthode était très efficace car elle permettait d'obtenir des phosphines avec de bons rendements (environ 50% à partir de l'éphédrine **III-108**) et de très bonnes puretés énantiomériques supérieures à 95%. De plus il a été possible de synthétiser les deux énantiomères d'une même phosphine **III-112** soit en utilisant la (+)- ou la (-)-éphédrine comme auxiliaire chiral, soit en inversant l'ordre d'addition des organolithiens R¹ et R².³⁸⁹

Il faut noter enfin que d'autres équipes ont développé cette méthodologie en utilisant des aminoalcools tels que le prolinol **III-116**, l'alaninol **III-117** ou encore l'octohydrocyclopenta[β]pyrrol-2-yl méthanol **III-118** comme auxiliaires chiraux (Figure III-13).³⁹⁰

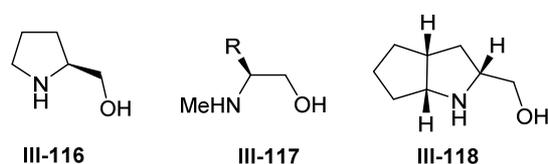


Figure III-13

3.4 Préparation des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64**

Pour réaliser l'objectif de cette deuxième partie de thèse, la synthèse des phosphines triazoles P-chirogéniques **III-64** a été étudiée en utilisant la « méthode éphédrine » développée depuis de nombreuses années au laboratoire.

3.4.1 Stratégies de synthèse

Plusieurs approches ont été envisagées en faisant réagir des synthons électrophiles comme des phosphinites (borane ou non) **III-120** ou des chlorophosphines borane **III-121** avec des anions dérivés de 1,2,3-triazole **III-122** (Schéma III-27, voie A) ou encore des anions dérivés d'arylalcynes **III-123** (schéma III-27, voie B).

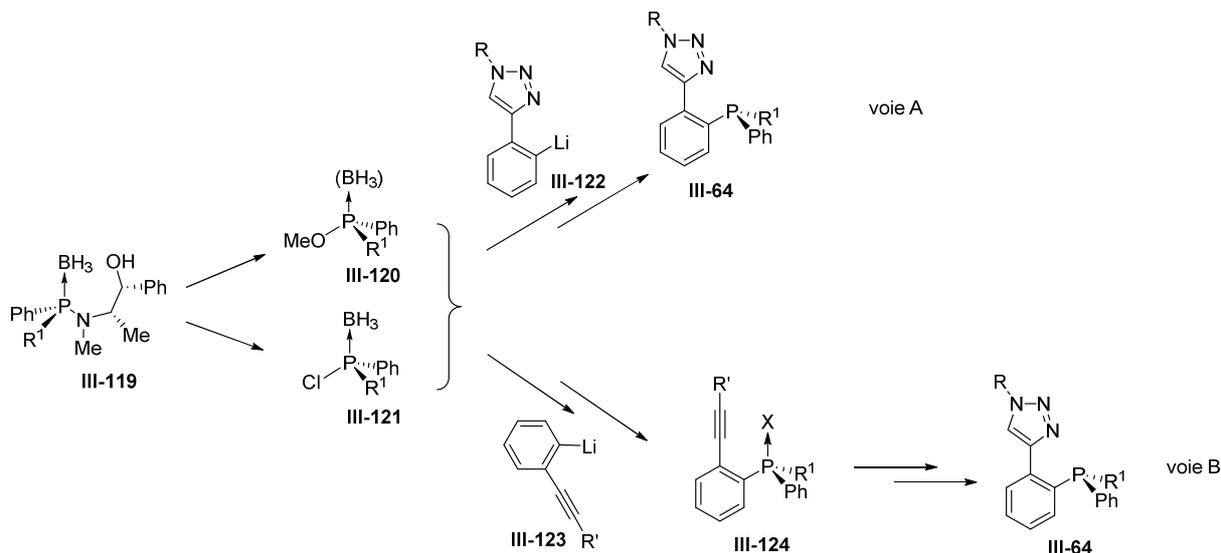


Schéma III-27 : stratégies de synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64**

3.4.2 Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64** selon la voie A

La synthèse des phosphines triazoles P-chirogéniques selon la voie A du schéma III-28 a été inspirée des travaux décrits par Balakrishna *et al.*^{330,391}

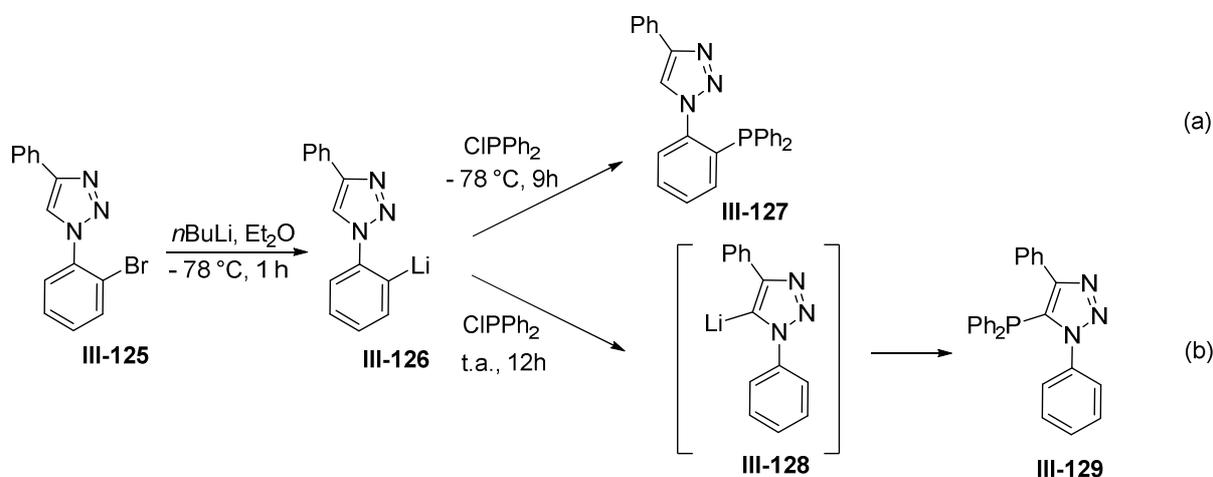


Schéma III-28

Les auteurs ont montré qu'il était possible d'incorporer un groupement phosphine sur le cycle triazole ou le cycle aromatique par formation régiosélective de l'anion lithié en contrôlant la température. Ainsi, lorsque la réaction d'échange-halogène métal est réalisée à -78°C par réaction du triazole **III-125** avec du *n*-BuLi, l'anion lithié **III-126** réagit avec la chlorodiphénylphosphine à -78°C pendant 9h pour conduire à la phosphine-triazole **III-127**, possédant le groupement phosphoré sur le cycle aromatique (Schéma III-28a). D'un autre côté, lorsque la réaction de l'anion lithié **III-126** avec la chlorodiphénylphosphine est réalisée à température ambiante, un échange Li/H sur le carbone C-5 du cycle triazole est observé, conduisant alors à la formation de l'intermédiaire **III-128** puis de la phosphine triazole **III-129** (Schéma III-28b).³³⁰

Balakrishna et *al.* ont également rapporté que la régiosélectivité de la réaction d'échange halogène-métal pouvait être contrôlée par la température dans le cas du triazole **III-130**, ce qui permettait d'obtenir différentes mono- et diphosphines-triazoles (Figure III-14).³⁹²



Figure III-14

Les mêmes conditions réactionnelles décrites dans le schéma III-28a ont été reprises pour la synthèse de phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64** en utilisant comme synthons phosphorés électrophiles des phosphinites borane **III-132** ou des chlorophosphines borane **III-121** (Schéma III-29). Cependant, aucun produit n'a été obtenu, probablement dû à un manque de réactivité des synthons **III-132** et **III-121** à basse température.

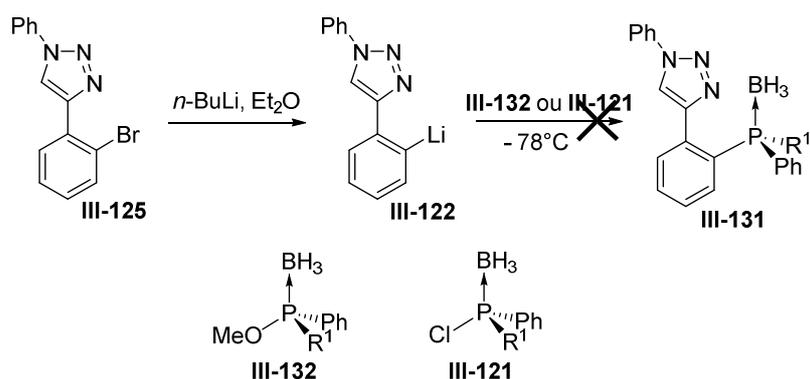


Schéma III-29

Compte tenu des résultats obtenus, cette stratégie de synthèse a été abandonnée et la synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64** a été envisagée en utilisant la voie B (Schéma III-30).

3.4.3 Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64** selon la voie B

Cette stratégie de synthèse consiste à préparer des phosphines-alcynes P-chirogéniques **III-134**, par réaction du [2-(triméthylsilyl)éthynyl]bromobenzène **III-133** avec les synthons phosphorés **III-120** ou **III-121** en présence d'un organolithien, puis de les utiliser dans une réaction de cycloaddition [3+2] avec l'azoture de phényle pour conduire aux dérivés **III-135** et enfin d'effectuer une déprotection du centre phosphoré (Schéma III-30).

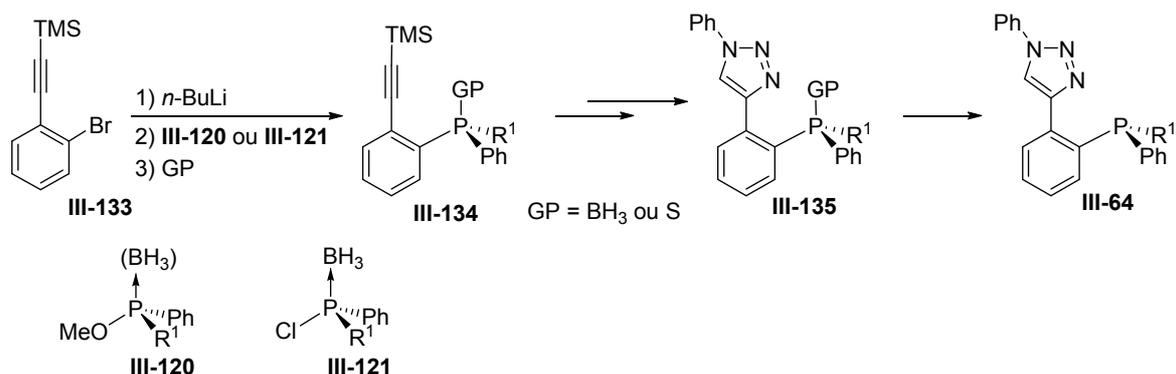


Schéma III-30 : Stratégie de synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques selon la voie B

3.4.3.1 Synthèse de la phosphine-triazole achirale **III-140**

Afin de valider la stratégie de synthèse décrite dans le schéma III-30, la synthèse d'une phosphine-triazole achirale a été réalisée (Schéma III-31).

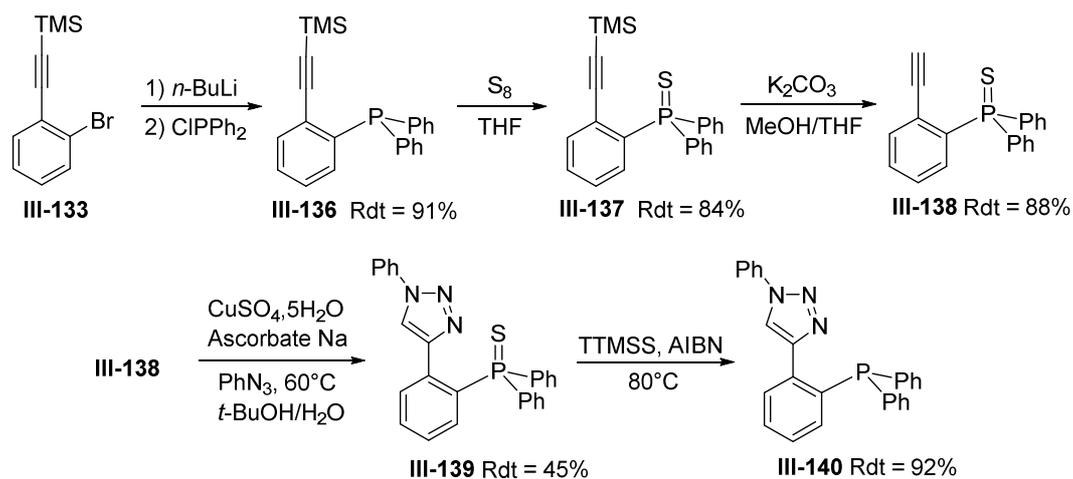


Schéma III-31

Tout d'abord, la phosphine-alcyne **III-136** a été synthétisée à partir de l'alcyne **III-133** par réaction avec du $n\text{-BuLi}$ dans le THF à froid, pour donner après échange halogène-métal, l'anion lithié qui réagit avec la chlorodiphénylphosphine. La phosphine-alcyne **III-136**

est obtenue avec 91% de rendement après purification par colonne chromatographique (Schéma III-31).

L'analyse RMN ^1H de la phosphine **III-136** montre un signal à -0,04 ppm correspondant au signal du TMS et la présence de signaux aromatiques ($\delta = 6,63\text{-}7,45$ ppm). En RMN ^{31}P , un seul singulet, caractéristique d'une triarylphosphine, est observé à -8,11 ppm (Figure III-15).

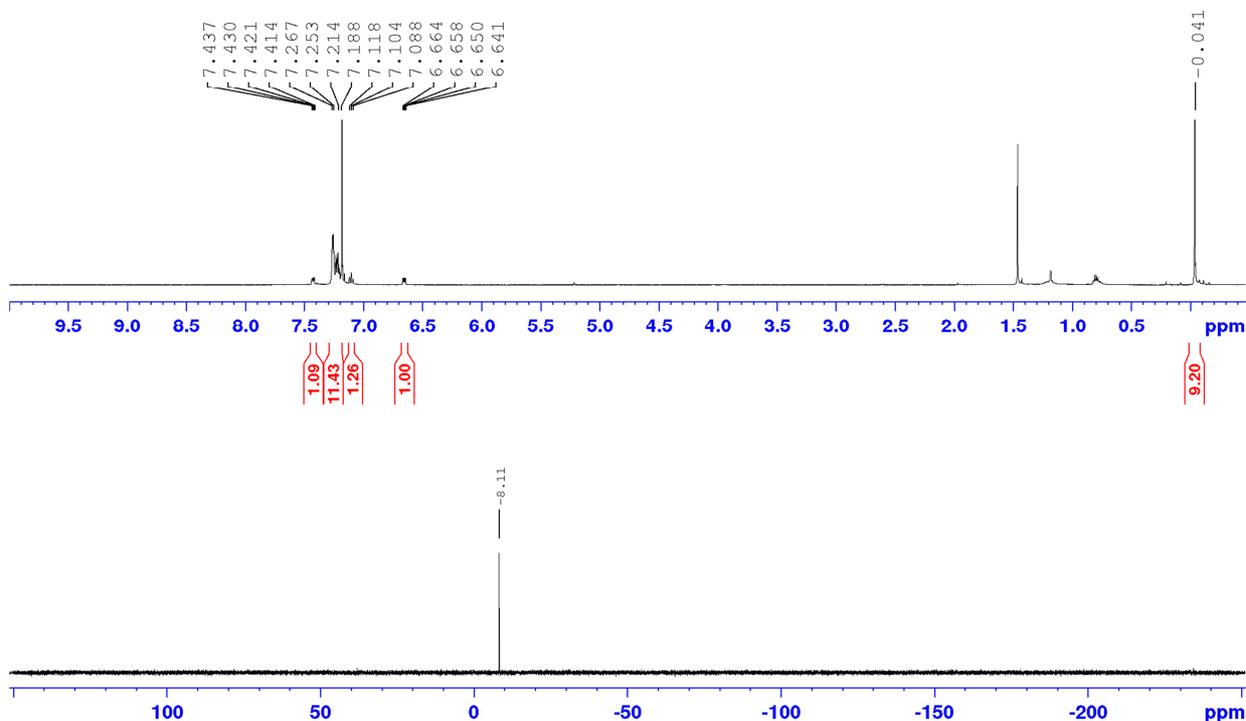


Figure III-15 : Spectres RMN ^1H (en haut) et ^{31}P (en bas) de la phosphine-alcyne **III-136**

La phosphine-alcyne **III-136** a ensuite été protégée au niveau du centre phosphoré afin d'éviter une réaction de Staudinger probable au moment de la réaction de cycloaddition [3+2] entre l'azoture de phényle et l'alcyne de ce composé.

La réaction de la phosphine-alcyne **III-136** avec du soufre moléculaire dans le THF a conduit à la thiophosphine-alcyne **III-137** avec 84% de rendement (Schéma III-31).

L'analyse RMN ^{31}P de la thiophosphine **III-137** montre la disparition du signal à -8,11 ppm et la présence d'un seul singulet à 43,16 ppm caractéristique d'une thiophosphine (Figure III-16).

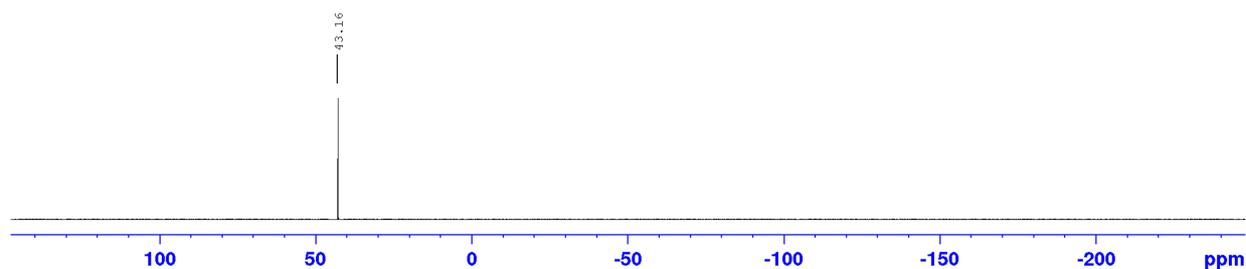


Figure III-16 : Spectre RMN ^{31}P de la thiophosphine **III-137**

La déprotection de la fonction alcyne du composé **III-137** a été réalisée par réaction avec du carbonate de potassium dans un mélange méthanol/THF (2 :1). Dans ces conditions, la phosphine-alcyne **III-138** est obtenue avec 88% de rendement, après purification sur colonne chromatographique (Schéma III-31).

Sur le spectre RMN ^1H de la phosphine-alcyne **III-138**, l'ensemble des protons aromatiques sont présents ($\delta = 7,38\text{-}7,85$ ppm). De plus, un nouveau singulet à 3,02 ppm, correspondant au proton acétylénique, ainsi que la disparition du signal du TMS ($\delta = -0,05$ ppm) sont observés, confirmant ainsi l'obtention de la phosphine-alcyne **III-138** (Figure III-17).

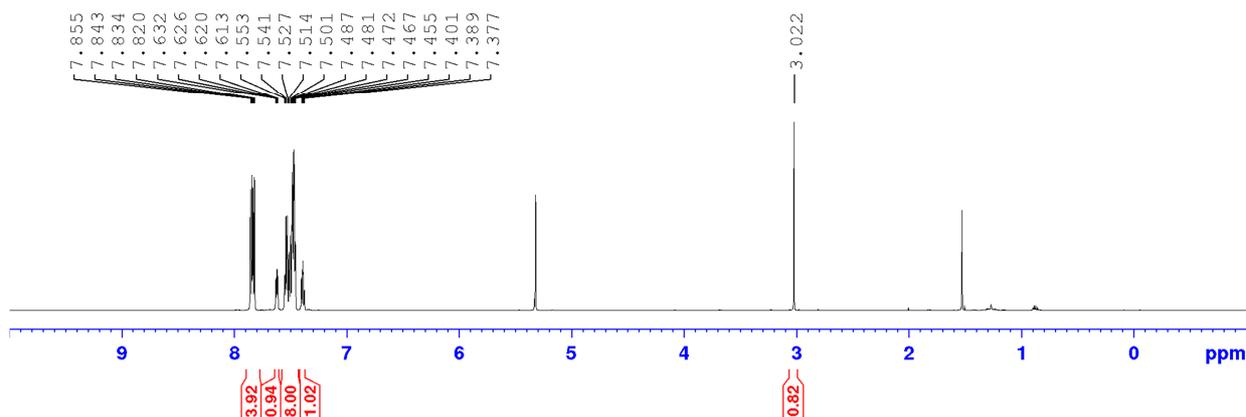


Figure III-17 : Spectre RMN ^1H de la thiophosphine-alcyne **III-138**

La thiophosphine-triazole **III-139** a ensuite été préparée par une réaction de cycloaddition [3+2] en utilisant la voie CuAAC. La réaction de la thiophosphine-alcyne **III-138** avec l'azoture de phényle en présence de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium dans un mélange *t*-BuOH/H₂O (1:1) conduit à la thiophosphine triazole **III-139** avec 45%, après purification (Schéma III-31).

La thiophosphine-triazole **III-139** a été analysée par RMN ^1H et son spectre est présenté sur la figure III-18 ci-dessous. Le spectre RMN ^1H montre notamment la présence d'un singulet (8.92 ppm) plus déblindé que les protons aromatiques, caractéristique du proton porté par le carbone C-5 du cycle triazole.³⁹² La réaction de cycloaddition a donc permis la formation d'un cycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué, comme attendu avec les conditions réactionnelles utilisées.

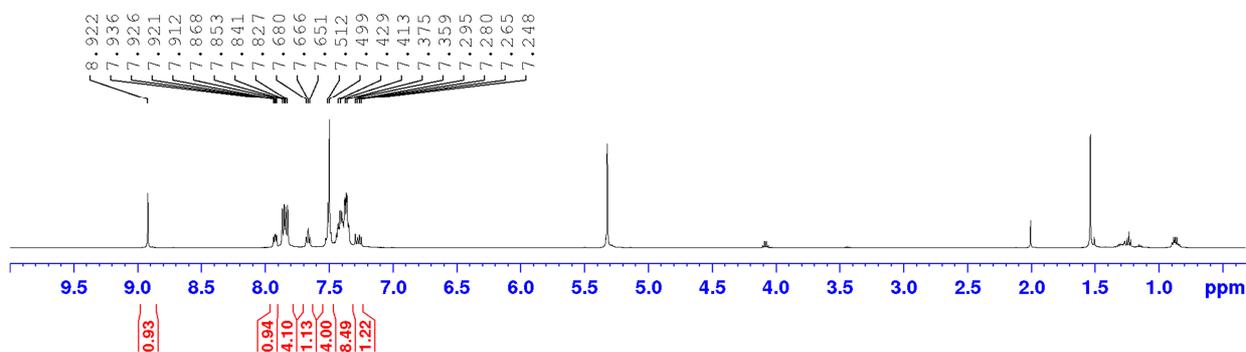


Figure III-18 : Spectre RMN ^1H de la thiophosphine-triazole **III-139**

Il est important de noter que lorsque la réaction de cycloaddition [3+2] a été réalisée dans les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites précédemment à partir de la phosphine-alcyne borane, obtenue après réaction de la phosphine alcyne **III-136** avec $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ dans le toluène puis déprotection de l'alcyne en présence de K_2CO_3 dans un mélange méthanol/THF (2 :1), aucune formation de la phosphine-triazole borane n'a été observée. Ce manque de réactivité a également été constaté en série chirale et sera évoqué ultérieurement dans ce manuscrit (cf partie 3.4.3.3).

Enfin, la thiophosphine-triazole **III-139** a été déprotégée au niveau du centre phosphoré par réaction avec le TTMS en présence d'AIBN dans le toluène à 80°C .³⁹³ Dans ces conditions, la phosphine-triazole **III-140** est obtenue avec 92% de rendement après purification sur colonne de gel de silice (Schéma III-31).

L'analyse de la phosphine-triazole **III-140** par RMN ^{31}P montre la présence d'un unique singulet à -11,4 ppm, caractéristique d'une triarylphosphine, confirmant ainsi l'obtention de ce composé (Figure III-19).

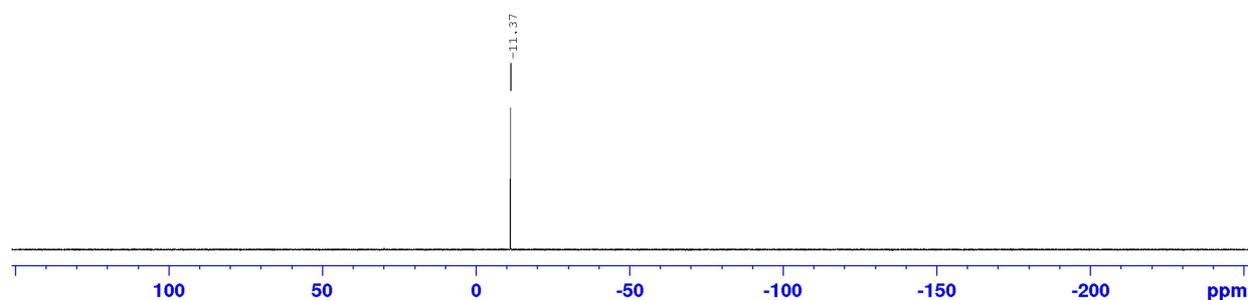


Figure III-19 : Spectre RMN ^{31}P de la phosphine-triazole **III-140**

De plus, des cristaux de la phosphine-triazole **III-140** ont été obtenus par diffusion de vapeur de pentane dans le dichlorométhane et ont permis de confirmer sa structure par diffraction des rayons X (Figure III-20).

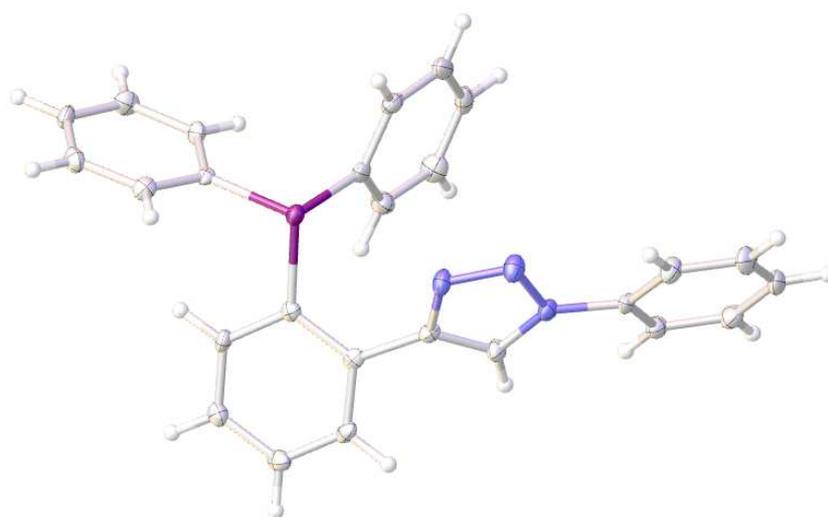


Figure III-20 : Structure RX de la phosphine-triazole **III-140**

3.4.3.2 Préparation du complexe de palladium (II) avec la phosphine-triazole achirale **III-140**

Ayant pour objectif d'utiliser les phosphines triazoles P-chirogéniques en catalyse asymétrique (cf partie 3.5.2), des études préliminaires en chimie de coordination de la phosphine triazole achirale **III-140** ont été réalisées. La préparation de complexes de palladium (II) a donc été envisagée en utilisant soit $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, soit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ comme précurseurs métalliques (Schéma III-32).

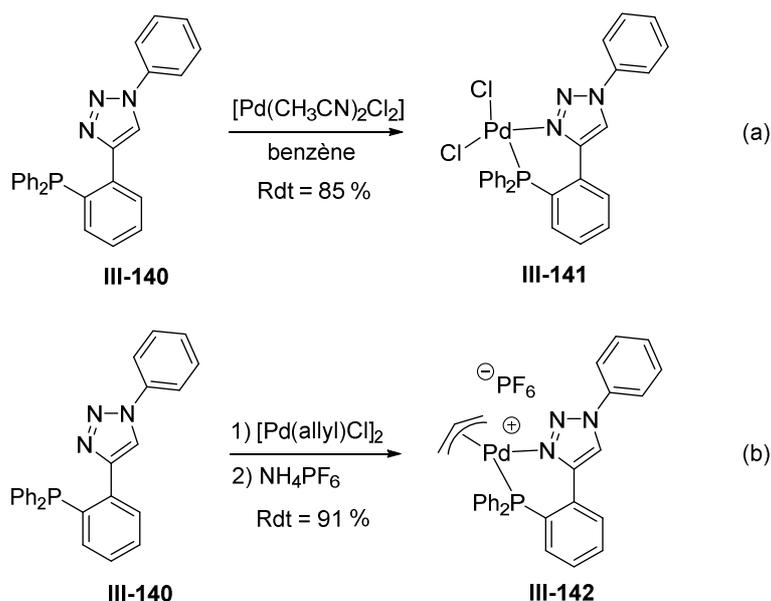


Schéma III-32

Dans un premier temps, lorsque la phosphine-triazole **III-140** réagit avec un équivalent de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ dans le benzène à température ambiante, le complexe de palladium $\text{Pd}(\text{III-140})\text{Cl}_2$ est obtenu avec 85% de rendement sous forme d'un solide jaune (Schéma III-32a).³⁹⁴ Malheureusement, ce complexe est insoluble dans quasiment tous les solvants organiques, ce qui n'a pas permis sa caractérisation et son utilisation.

D'un autre côté, la réaction de la phosphine-triazole **III-140** avec 0,5 équivalent de $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ puis NH_4PF_6 dans l'éthanol à température ambiante permet d'isoler par filtration le complexe cationique de palladium **III-142** avec 91% de rendement (Schéma III-32b).³⁹⁵

Le complexe de palladium **III-142** a une meilleure solubilité dans les solvants organiques et ses analyses par RMN ^1H et ^{31}P ont été réalisées. Celles-ci sont présentées dans la figure III-21.

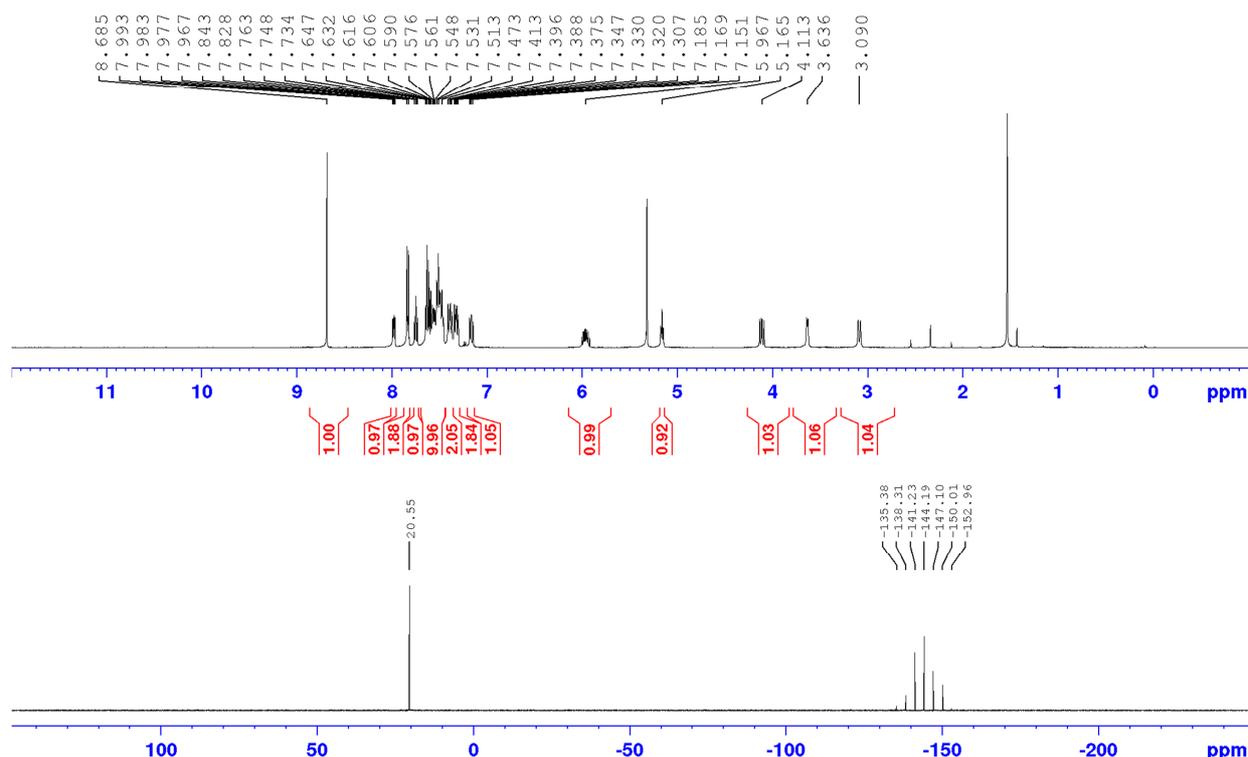


Figure III-21 : Spectres RMN ¹H (en haut) et ³¹P (en bas) du complexe de palladium **III-142**

Sur le spectre RMN ³¹P, un singulet à 20,6 ppm est observé, confirmant ainsi une complexation de la phosphine sur le palladium ($\delta_{\text{phosphine III-140}} = -11,4$ ppm). Il y a également la présence d'un heptuplet à -144,2 ppm correspondant à l'ion hexafluorophosphate.

L'analyse du spectre RMN ¹H montre la présence du singulet correspondant au proton porté par le carbone C-5 du cycle triazole à 8,69 ppm ainsi que l'ensemble des protons aromatiques ($\delta = 7,15-7,98$ ppm) de la phosphine triazole **III-140**. Cinq signaux à 5,96, 5,16, 4,11, 3,64 et 3,09 ppm correspondants aux protons du groupement allyle sont également observés.

Les analyses spectrales confirment donc bien la formation du complexe de palladium **III-142**.

De plus, des cristaux du complexe de palladium **III-142** ont été obtenus par diffusion des vapeurs de cyclohexane dans le dichlorométhane et ont permis de confirmer sa structure par diffraction des rayons X (Figure III-22). Il est important de remarquer que la longueur des liaisons Pd-P et Pd-N sont plus courtes que la somme des rayons de van der Waals de chaque atome (2,27 vs 4,00 Å pour Pd-P et 2,09 vs 3,65 Å pour Pd-N). Cela montre un mode de chélation P-N sur le palladium pour la phosphine triazole **III-140**. Finalement l'angle de morsure de ce ligand est de 90,10°, semblable à l'angle de morsure de la BINAP (92°) ou de la dppp (89°).^{27,396}

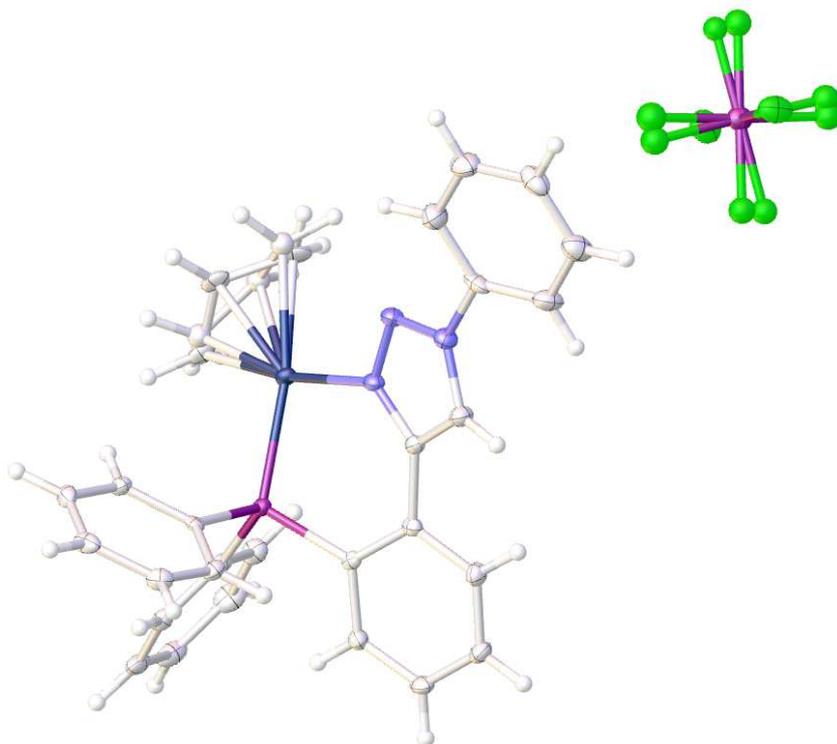


Figure III-22 : Structure RX du complexe de palladium III-142

3.4.3.3 Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques III-64 en utilisant le borane comme groupement protecteur

La synthèse des phosphines triazoles P-chirogéniques III-64 en utilisant comme intermédiaires réactionnels des phosphines borane est présentée sur le schéma III-33. Cette voie de synthèse utilise les chlorophosphines borane III-121 comme synthons phosphorés électrophiles, qui sont préparées à partir des aminophosphines borane III-111 (Schéma III-34).

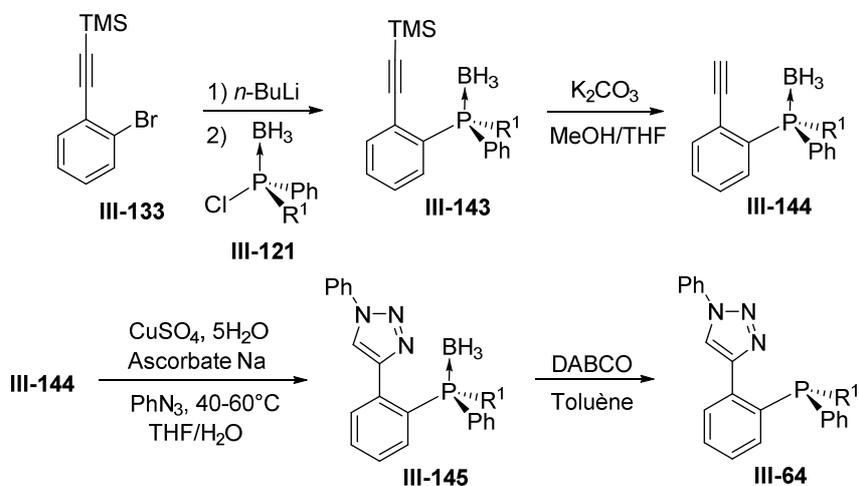


Schéma III-33

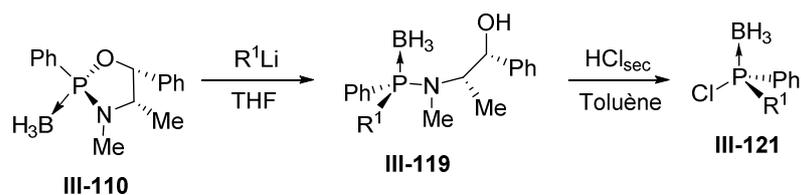


Schéma III-34

3.4.3.3.1 Synthèse des aminophosphines borane P-chirogéniques **III-119a-e**

La réaction d'alkyl- ou aryllithiens R^1Li avec le complexe d'oxazaphospholidine **III-110**, obtenu à partir de la (-)-éphédrine conduit stéréosélectivement aux aminophosphines borane **III-119a-e** avec des rendements compris entre 83% et 97%. Les différentes aminophosphines borane **III-119a-e** synthétisées ainsi que leurs rendements et leurs déplacements chimiques en RMN ^{31}P sont présentés dans le tableau III-1.

Aminophosphines borane III-119				
Entrée	R^1	Nom	δ (RMN ^{31}P) ^(a)	Rdt ^(b)
1	<i>o</i> -An	III-119a	68,47	94 %
2	<i>o</i> -Tol	III-119b	70,16	97 %
3	β -Np	III-119c	70,84	89 %
4	Fc	III-119d	69,47	83 %
5	Me	III-119e	66,51	95 %

^(a) δ en ppm. ^(b) Rendements isolés après purification sur colonne chromatographique

Tableau III-1

D'une manière générale, les aminophosphines borane **III-119a-e** se caractérisent en RMN ^{31}P par un signal large vers 65-70 ppm (Tableau III-1).

3.4.3.3.2 Synthèse des chlorophosphines borane P-chirogéniques **III-121a-e**

Les chlorophosphines borane **III-121a-e** sont préparées par acidolyse des aminophosphines borane **III-119a-e** avec de l'acide chlorhydrique sec dans le toluène (Schéma III-34). Selon les substituants portés par le centre phosphoré des aminophosphines borane **III-119a-e**, 2, 6 voire 15 équivalents d'HCl sont nécessaires, respectivement pour **III-**

119e ($R^1 = \text{Me}$), **III-119a-c** ($R^1 = o\text{-An}, o\text{-Tol}, \beta\text{-naphtyle}$) et **III-119d** ($R^1 = \text{ferrocenyle (Fc)}$). Les chlorophosphines borane **III-121a-e** sont utilisées directement en solution dans le toluène, après filtration sur millipore.

En effet, il a été montré antérieurement au laboratoire qu'il était possible d'isoler les chlorophosphines borane par colonne chromatographique mais que celles-ci racémisaient partiellement et qu'il était donc préférable de les utiliser en solution dans le toluène.³⁸⁹

3.4.3.3 Synthèse des phosphines-alcynes borane P-chirogéniques **III-143a-e** et **144a-e**

Les phosphines-alcynes borane **III-143a-e** sont synthétisées à partir de l'alcyne **III-133** par réaction avec du *n*-BuLi dans le THF à froid, pour donner après échange halogène-métal, l'anion lithié qui réagit avec les chlorophosphines borane **III-121a-e** en solution dans le toluène à -78°C (Schéma III-33). Les phosphines-alcynes borane **III-143a-e** sont isolées avec des rendements de 29-85% après purification par colonne chromatographique (Tableau III-2).

Entrée	Phosphines borane III-143			e.e. ^(b)	Phosphines borane III-144		
	R^1		Rdt ^(a)		R^1		Rdt ^(a)
1	<i>o</i> -An	III-143a	85%	98%	<i>o</i> -An	III-144a	42%
2	<i>o</i> -Tol	III-143b	67% (32) ^(c)	99%	<i>o</i> -Tol	III-144b	n.i. ^(d)
3	β -Np	III-143c	47%	85%	β -Np	III-144c	91%
4	Fc	III-143d	29%	90%	Fc	III-144d	96%
5	Me	III-143e	66%	99%	Me	III-144e	88%

^(a) Rendements isolés après purification sur colonne chromatographique. ^(b) déterminés par H.P.L.C. sur colonne chirale. ^(c) % de phosphine décomplexée. ^(d) non isolé

Tableau III-2

Les puretés énantiomériques de toutes les phosphines-alcynes borane **III-143a-e** ont été déterminées par HPLC sur colonne chirale par comparaison avec un échantillon racémique. Celles-ci sont comprises entre 85% et 99% (Tableau III-2).

La déprotection du groupement TMS des phosphines-alcynes borane **III-143a-e** a été réalisée avec du carbonate de potassium dans un mélange méthanol/THF à température ambiante (Schéma III-33). Dans ces conditions, les phosphines-alcynes borane **III-144a-e** ayant un alcyne vrai au sein de leur structure sont obtenues avec des rendements de 42-96% (Tableau III-2). Il est important de noter que dans le cas des phosphines borane **III-143b** et

III-144b, possédant un substituant encombrant tel que *o*-Tol, les produits sont accompagnés de leur analogue décomplexé et de traces d'oxyde (Tableau III-2, entrée 2). Ce phénomène a déjà été observé au laboratoire dans le cas de la synthèse de phosphines P-chirogéniques *ortho*-bromées ou iodées.¹⁹² De plus, la purification du composé **III-144b** étant particulièrement délicate, la déprotection du groupement TMS de **III-143b** a été effectuée *in-situ* lors de l'étape de cycloaddition.

3.4.3.3.4 Synthèse des phosphines-triazoles borane P-chirogéniques **III-145a-e**

La synthèse des phosphines-triazoles borane **III-145a-e** a été réalisée par une réaction de cycloaddition [3+2], en utilisant la voie CuAAC, avec l'azoture de phényle en présence de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium dans un mélange THF/H₂O (1 :1) à 40°C ou 60°C (Schéma III-35).

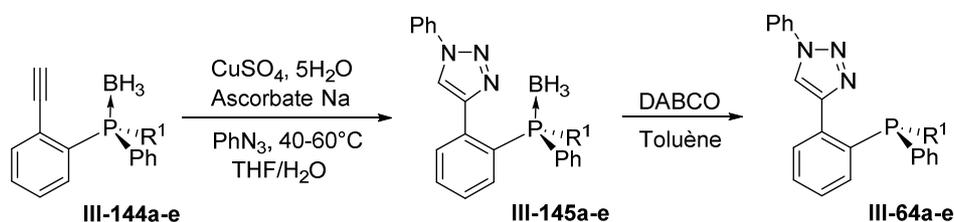


Schéma III-35

Dans ces conditions, seule la phosphine-triazole borane **III-145e** possédant un substituant alkyle ($R^1 = \text{Me}$) sur le centre phosphoré a été obtenue avec 40% de rendement et une pureté énantiomérique de 95%. Dans le cas des phosphines-alcynes borane **III-144a-d** porteuses d'un substituant aryle ($R^1 = o\text{-An}, o\text{-Tol}, \beta\text{-naphtyle}$) ou ferrocényle ($R^1 = \text{Fc}$), aucune phosphine-triazole borane n'a été obtenue et seuls des produits de dégradation de type oxyde de phosphine sont observés sur le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel.

Il est probable que dans les conditions réactionnelles utilisées, la présence de groupements aryles ou ferrocényles, stériquement encombrants, sur le centre phosphoré des composés **III-144a-d** ou **III-145a-d**, entraîne une décomplexation du groupement borane, conduisant ainsi aux phosphines correspondantes **III-146a-d** ou **III-64a-d** qui peuvent réagir avec l'azoture de phényle par une réaction de Staudinger, et donner les oxydes de phosphines **III-147a-d** ou **III-148a-d** (Schéma III-36). En revanche, dans le cas des phosphines borane **III-144e** et **III-145e**, la présence d'un substituant alkyle, peu encombrant et électroniquement donneur, stabilise probablement le groupement borane sur l'atome de phosphore.

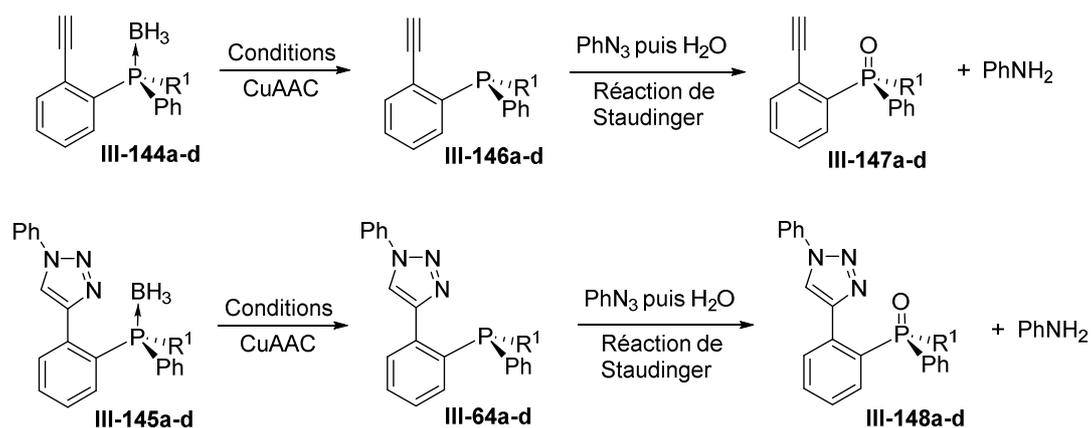


Schéma III-36

Enfin, dans le cas de la phosphine-triazole borane **III-145e**, la décomplexation du groupement borane en présence de DABCO dans le toluène a permis d'obtenir la phosphine-triazole P-chirogénique **III-64e** sans racémisation (ee = 95%) avec 86% de rendement (Schéma III-35).

3.4.3.4 Synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-d** en utilisant le soufre comme groupement protecteur

Compte tenu de la difficulté à obtenir les phosphines triazoles P-chirogéniques **III-64** en utilisant des phosphines borane comme intermédiaire réactionnel, la synthèse des phosphines **III-64** a été envisagée avec des intermédiaires réactionnels de type thiophosphine (Schéma III-37). Cette voie de synthèse utilise des synthons phosphorés électrophiles tels que des phosphinites de méthyle borane **III-132** ou des phosphinites de méthyle **III-152**. Leur synthèse est décrite sur le schéma III-38.

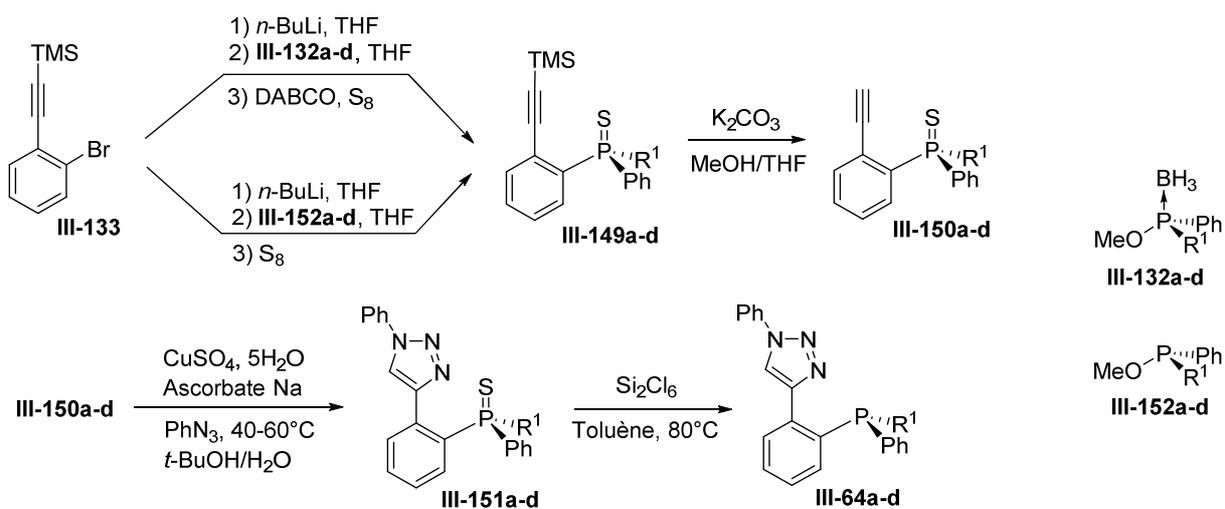


Schéma III-37

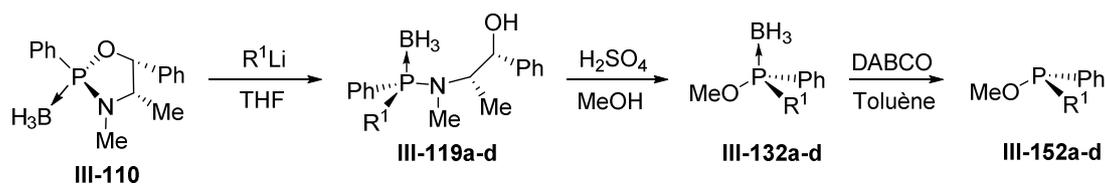


Schéma III-38

3.4.3.4.1 Synthèse des phosphinites de méthyle borane **III-132a-d** et des phosphinites de méthyle P-chirogéniques **III-152a-d**

Les phosphinites de méthyle borane **III-132a-d** sont préparées à partir des aminophosphines borane **III-119a-d** par réaction avec de l'acide sulfurique dans le méthanol à 0°C (Schéma III-38).³⁹⁷ Après purification sur colonne chromatographique, les phosphinites de méthyle borane **III-132a-d** sont obtenus avec des rendements compris entre 29% et 98% (Tableau III-3). Il faut remarquer que dans le cas du phosphinite de méthyle borane avec le substituant ferrocényle, un rendement faible de 29% est obtenu, ce qui a déjà été observé dans la littérature.³⁹⁸ L'ajout d'un large excès d'acide sulfurique ou un chauffage de la réaction à 50°C entraîne une dégradation du produit.

Entrée	Phosphinites de méthyle borane III-132a-d			Phosphinites de méthyle III-152a-d		
	R ¹		Rdt ^(a)	R ¹		Rdt ^(a)
1	<i>o</i> -An	III-132a	98%	<i>o</i> -An	III-152a	93%
2	<i>o</i> -Tol	III-132b	76%	<i>o</i> -Tol	III-152b	96%
3	β -Np	III-132c	90%	β -Np	III-152c	79%
4	Fc	III-132d	29%	Fc	III-152d	n.i. ^(b)

^(a) Rendements isolés après purification sur colonne chromatographique. ^(b) non isolé et utilisé sans purification

Tableau III-3

Les phosphinites de méthyles **III-152a-d** ont été synthétisés par décomplexation de leurs précurseurs borane **III-132a-d** par réaction avec le DABCO dans le toluène (Schéma III-38). Les phosphinites de méthyle **III-152a-c** sont obtenus avec 79-96% de rendement après purification sur colonne d'alumine, excepté dans le cas de **III-152d** qui, du fait de son oxydation aisée, est utilisé sans purification (Tableau III-3).

L'ensemble des phosphinites de méthyle **III-132a-d** et **III-152a-c** ont été analysés par RMN ³¹P et RMN ¹H. A titre d'exemple, les spectres RMN ³¹P du phosphinite de méthyle borane **III-132a** et du phosphinite de méthyle **III-152a** sont représentés sur la figure III-23. Le spectre RMN ³¹P du phosphinite de méthyle borane **III-132a** montre un signal large à

106,52 ppm, caractéristique de ces composés (Figure III-23a).³⁹⁷ Dans le cas du phosphinite de méthyle **III-152a**, son spectre RMN ³¹P montre un singulet fin à 107,99 ppm, confirmant la perte du groupement borane sur le centre phosphoré (Figure III-23b).

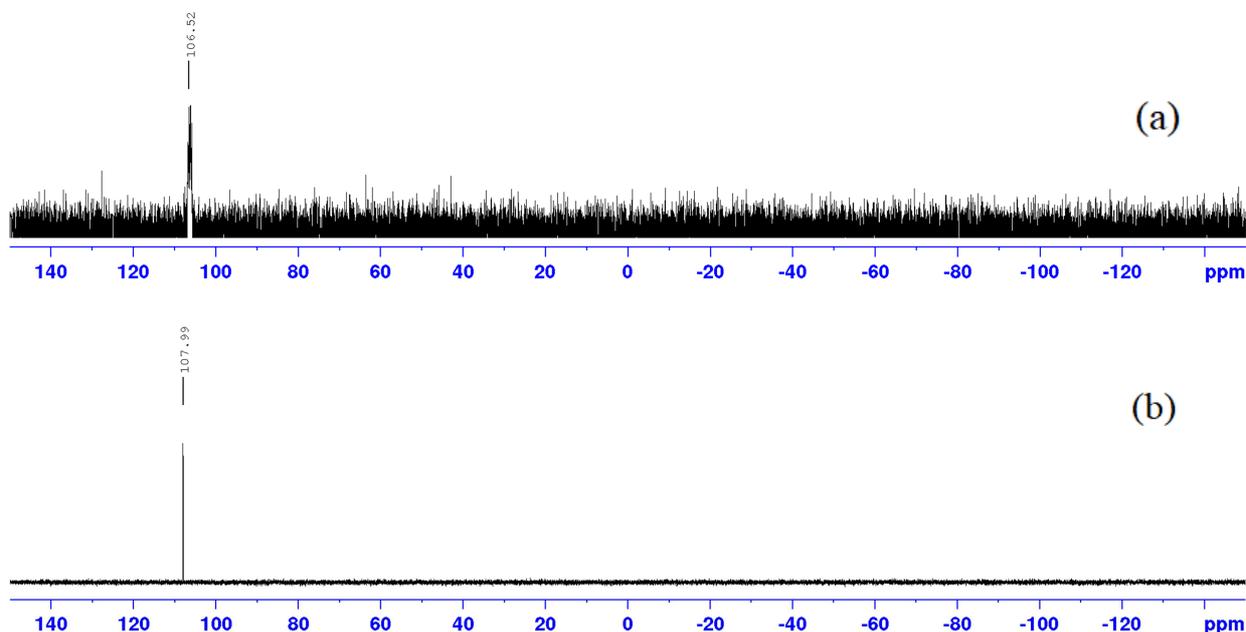


Figure III-23 : Spectres RMN ³¹P du phosphinite de méthyle borane **III-132a** (a) et du phosphinite de méthyle **III-152a** (b)

Enfin, les phosphinites de méthyle **III-132a-d** et **III-152a-d** sont obtenus sans racémisation, ce qui sera montré dans la partie suivante (cf partie 3.4.3.4.2).

3.4.3.4.2 Synthèse des thiophosphines-alcynes P-chirogéniques **III-149a-d** et **III-150a-d**

La synthèse des thiophosphines-alcynes **III-149a-d** a tout d'abord été réalisée en utilisant les phosphinites de méthyle borane **III-132a-d** (Schéma III-39, voie A). La réaction du [2-(triméthylsilyl)éthynyl]bromobenzène **III-133** avec le *n*-BuLi dans le THF à basse température conduit, après échange halogène-métal, à l'anion lithié qui réagit avec les phosphinites de méthyles borane **III-132a-d** pour donner, avec inversion de configuration, les phosphines-alcynes borane intermédiaires qui ne sont pas isolées. Celles-ci sont immédiatement mises en réaction avec du DABCO et du soufre moléculaire dans le toluène pour conduire aux thiophosphines-alcynes **III-149a-d** avec des rendements globaux inférieurs à 45% (Schéma III-39, voie A).

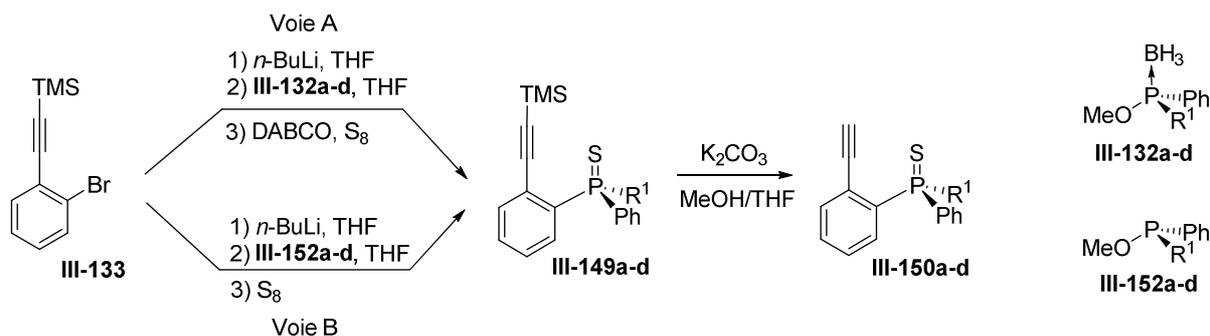


Schéma III-39

Etant donné les rendements moyens obtenus avec les phosphinites de méthyle borane **III-132a-d**, la synthèse des thiophosphines-alcynes a été envisagée en utilisant les phosphinites de méthyle **III-152a-d** (Schéma III-39, voie B). En effet, il a été montré récemment au laboratoire que l'utilisation de phosphinite P(III) permettait d'avoir de meilleures réactivités que leurs analogues borane.¹⁸⁵

Ainsi, en reprenant les conditions réactionnelles décrites précédemment, les phosphinites de méthyle **III-152a-d** réagissent avec l'anion lithié dérivé de l'alcyne **III-133** pour donner, avec inversion de configuration, les phosphines alcynes intermédiaires qui en présence de soufre moléculaire conduisent aux thiophosphines-alcynes **III-149a-d** avec de meilleurs rendements compris entre 43% et 96% après purification par colonne chromatographique (Tableau III-4).

Entrée	Thiophosphines-alcynes III-149a-d		Rdt ^(a)	e.e. ^(b)
	R ¹			
1	<i>o</i> -An	III-149a	96%	99%
2	<i>o</i> -Tol	III-149b	69%	99%
3	β -Np	III-149c	78%	99%
4	Fc	III-149d	43% ^(c)	99%

^(a) Rendements isolés après purification sur colonne chromatographique. ^(b) déterminés par H.P.L.C. sur colonne chirale. ^(c) Rendement global à partir du phosphinite de méthyle borane **III-149d**

Tableau III-4

L'analyse HPLC sur colonne chirale des thiophosphines-alcynes **III-149a-d** permet de déterminer leur pureté énantiomérique qui est supérieure à 99%.

A titre d'exemple, le chromatogramme HPLC de la thiophosphine-alcyne **III-149a** montre un seul pic à 9.3 minutes alors que dans les mêmes conditions d'analyse, le mélange racémique montre deux pics respectivement à 6.9 et 9.4 minutes (Figure III-24).

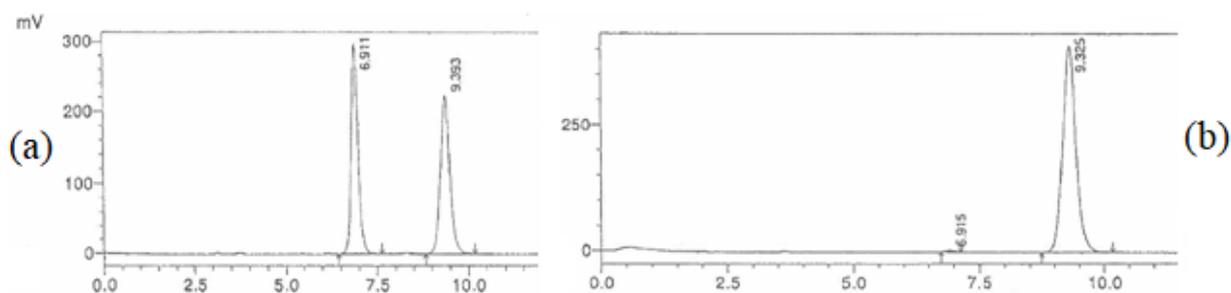


Figure III-24 : chromatogramme HPLC de la thiophosphine-alcyne **III-149a** préparée à partir du phosphinite **III-152a**. (a) échantillon témoin racémique, (b) thiophosphine-alcyne **III-149a** obtenue par cette synthèse.

Cela montre non seulement, que les réactions de substitution et de sulfuration conduisant aux thiophosphines-alcynes **III-149a-d** procèdent sans racémisation au niveau du centre phosphoré, mais aussi que les phosphinites de méthyle **III-152a-d** sont obtenus avec de bons excès énantiomériques après décomplexation du groupement borane. Cela avait été montré antérieurement au laboratoire.¹⁸⁵

Il est intéressant de noter que cette réaction peut être suivie par RMN ^{31}P . En effet, il a été vu précédemment que le phosphinite de méthyle **III-152a** avait un déplacement chimique de 107,99 ppm (Figure III-25a). La réaction avec l'organolithien à -78°C entraîne la formation de la phosphine tertiaire correspondante dont le déplacement chimique en RMN ^{31}P est de -18,42 ppm (Figure III-25b). L'ajout de soufre moléculaire au milieu réactionnel donne la thiophosphine-alcyne **III-149a** caractérisée par un signal à 40,54 ppm en RMN ^{31}P (Figure III-25c).

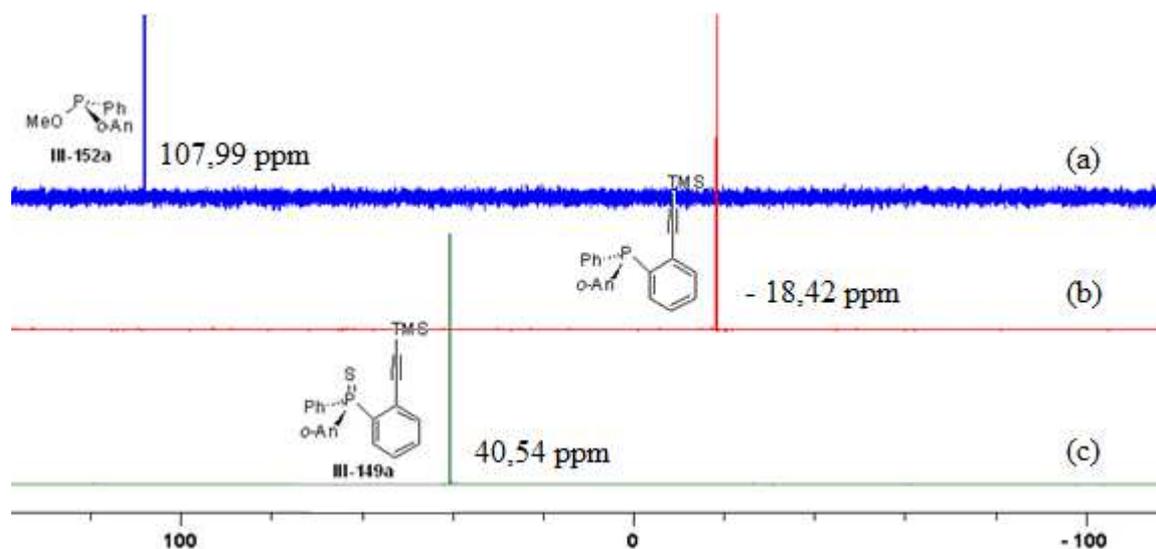


Figure III-25 : Suivi par RMN ^{31}P de la synthèse de la thiophosphine-alcyne **III-149a**

Ensuite, la réaction des thiophosphines-alcynes **III-149a-d** avec du carbonate de potassium dans un mélange méthanol/THF (2:1) permet de retirer le groupement TMS de l'alcyne et ainsi conduire aux thiophosphines-alcynes **III-150a-d**, avec des rendements compris entre 91 et 99% (Schéma III-39).

3.4.3.4.3 Synthèse des thiophosphines-triazoles **III-151a-d** et des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-d**

La synthèse des thiophosphines-triazoles **III-151a-d** a été réalisée par une réaction de cycloaddition [3+2] avec l'azoture de phényle en présence de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium dans un mélange *t*-BuOH/H₂O (1 : 1) à 40°C ou 60°C (Schéma III-40).

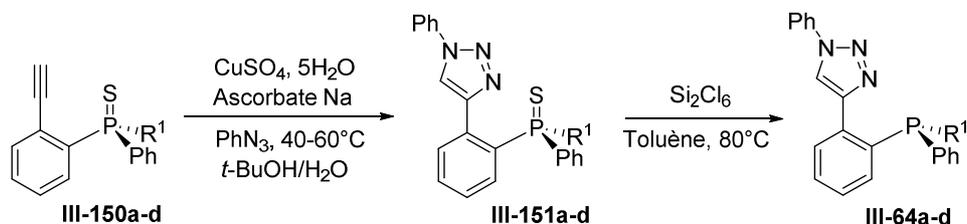


Schéma III-40

Lorsque la réaction s'effectue à 40°C, les thiophosphines triazoles **III-151a-d** sont obtenues avec des rendements de 51-69% et d'excellentes puretés énantiomériques supérieures à 97% (Tableau III-5).

Entrée	Thiophosphines-triazoles III-151a-d		Rdt ^(a)	e.e. ^(b)
	R ¹			
1	<i>o</i> -An	III-151a	65 %	99
2	<i>o</i> -Tol	III-151b	65 %	97
3	β -Np	III-151c	69 %	99
4	Fc	III-151d	51 %	n.d. ^(c)

^(a) Rendements isolés après purification sur colonne à gel de silice ^(b) déterminés par H.P.L.C. sur colonne chirale. ^(c) non déterminé

Tableau III-5

L'analyse RMN ³¹P de la thiophosphine **III-151a** montre la présence d'un seul singlet à 41,10 ppm, confirmant la présence d'une fonction thiophosphine (Figure III-26). Sur le spectre RMN ¹H, l'ensemble des signaux aromatiques ($\delta = 6,72$ -8,35 ppm) ainsi que le singlet à 3,51 ppm correspondant au groupement méthoxy sont observés. De plus il y a la présence d'un singlet déblindé ($\delta = 8,88$ ppm) correspondant au proton porté par le carbone C-5 du cycle triazole (Figure III-26).³⁹² Cette donnée prouve que la réaction de cycloaddition [3+2] conduit à la formation de cycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué, ce qui est attendu avec la voie CuAAC utilisée.

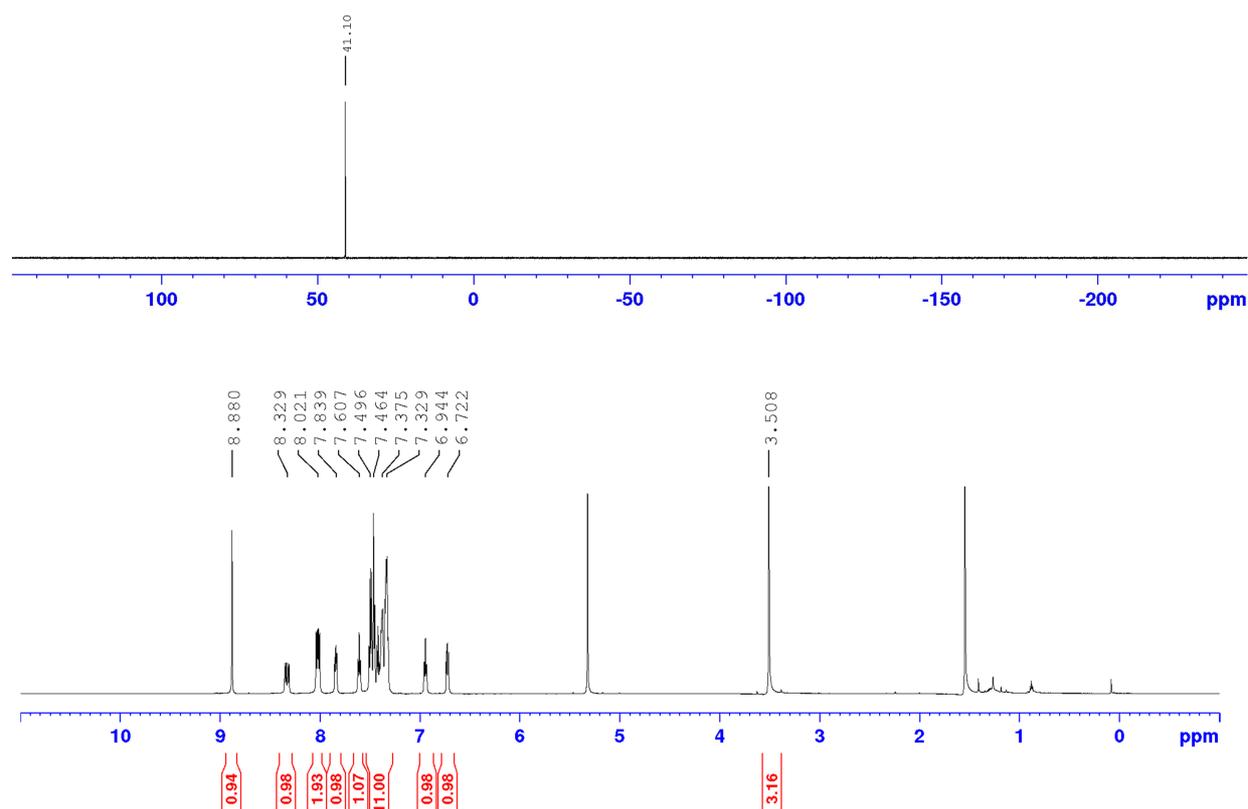


Figure III-26 : Spectres RMN ^{31}P (en haut) et RMN ^1H (en bas) de la thiophosphine-triazole **III-151a**

Les thiophosphines-triazoles **III-151a-d** ont ensuite été déprotégées au niveau du centre phosphoré par une réaction de réduction.

Dans un premier temps, les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour la phosphine-triazole achirale **III-140**, à savoir TTMSS en présence d'AIBN dans le toluène à 80°C pendant 4h,³⁹³ ont été utilisées avec la thiophosphine-triazole P-chirogénique **III-151a**. Dans ces conditions, la phosphine triazole **III-64a** a été isolée avec 90% de rendement après purification par colonne chromatographique. L'analyse HPLC sur colonne chirale de **III-64a**, comparée à celle d'un échantillon racémique, a cependant montré une racémisation du centre phosphoré au cours de la réaction (ee = 24%) (Figures III-27a et III-27b).

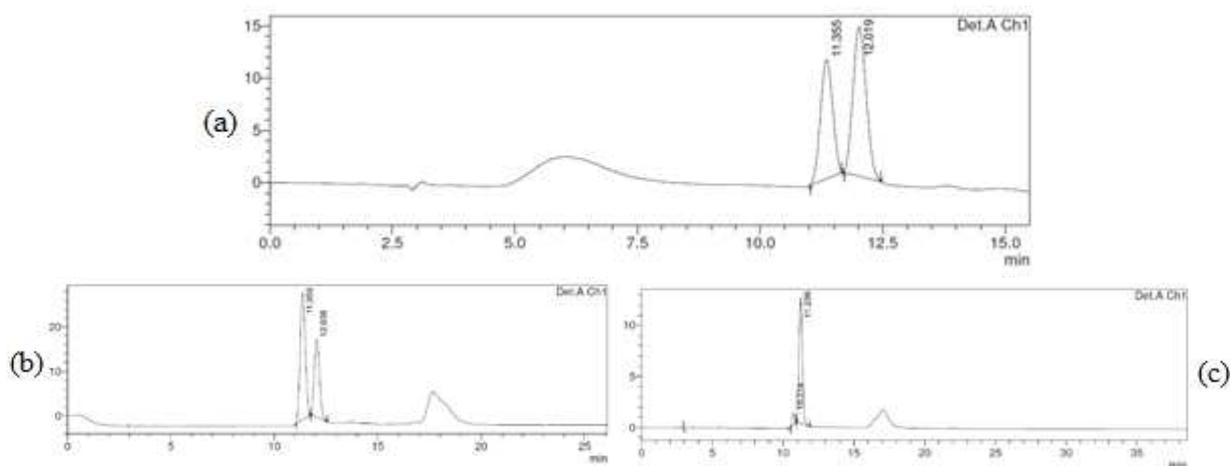


Figure III-27 : chromatogramme HPLC de la phosphine triazole **III-64a**. (a) échantillon témoin racémique, (b) phosphine-triazole **III-64a** obtenue par réaction avec TTMSS et AIBN, (c) phosphine-triazole **III-64a** obtenue par réaction avec Si_2Cl_6 .

La thiophosphine-triazole P-chirogénique **III-151a** a donc été déprotégée en présence d'hexachlorodisilane dans le toluène à 80°C pendant 1h (Schéma III-40).³⁹⁹ Dans ces conditions, la phosphine-triazole **III-64a** est obtenue avec 83% de rendement et une pureté énantiomérique de 92% qui peut être améliorée à 99% après recristallisation (Figures III-27a et III-27c).

Les conditions de réduction ayant été optimisées, les thiophosphines-triazoles **III-151b-d** ont été déprotégées en présence de Si_2Cl_6 dans le toluène à 80°C pendant 1h. Les phosphines-triazoles **III-64b-d** sont obtenues avec de bons rendements (88-96%) et des puretés énantiomériques supérieures à 85%, qui n'ont malheureusement pas pu être améliorées par recristallisation (Tableau III-6).

Entrée	Phosphines-triazoles III-64a-d		Rdt ^(a)	e.e. ^(b)
	R ¹			
1	<i>o</i> -An	III-64a	83 %	99 ^(c)
2	<i>o</i> -Tol	III-64b	88 %	86
3	β -Np	III-64c	96 %	92
4	Fc	III-64d	90 %	n.d. ^(d)

^(a) Rendements isolés après purification sur colonne à gel de silice ^(b) déterminés par H.P.L.C. sur colonne chirale. ^(c) après recristallisation. ^(d) non déterminé

Tableau III-6

Des cristaux de la phosphine triazole **III-64a** ont été obtenus par recristallisation dans un mélange dichlorométhane/hexane et ont permis de confirmer sa structure par diffraction des rayons X (Figure III-28). Il est important de noter que l'atome de phosphore a une configuration (*R*) ce qui est en accord avec une réaction de réduction par l'hexachlorodisilane avec rétention de configuration.³⁹⁹

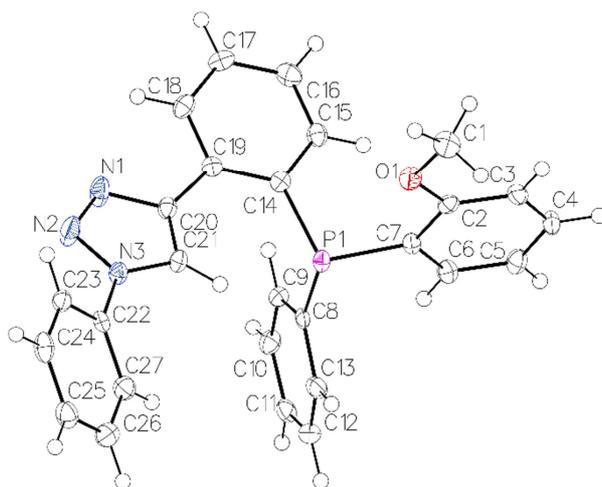


Figure III-28 : Structure RX de la phosphine-triazole **III-64a**

3.5 Chimie de coordination et applications en catalyse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-e**

Les phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-e** ont été appliquées en catalyse asymétrique dans les réactions de substitution allylique et d'hydrogénation des cétones catalysées, respectivement par des complexes de palladium et d'iridium. Les résultats préliminaires obtenus dans ces différentes réactions de catalyse seront présentés dans cette partie.

3.5.1 Chimie de coordination des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-e**

Des études en chimie de coordination des phosphines-triazoles **III-64a-e** ont tout d'abord été réalisées afin de connaître leur mode de chélation envers les métaux de transition.

3.5.1.1 Préparation du complexe de palladium avec la phosphine-triazole P-chirogénique **III-64a**

La réaction de la phosphine-triazole **III-64a** avec 0,5 équivalent de $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ puis AgPF_6 dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ à température ambiante permet d'obtenir le complexe cationique de palladium **III-153a** avec 68% de rendement (Schéma III-41).

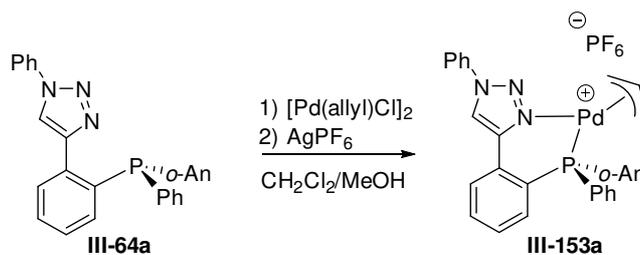


Schéma III-41

Le complexe de palladium **III-153a** a été caractérisé par RMN ^{31}P et RMN ^1H et ses analyses sont présentées sur les figures III-29 et III-30. L'analyse du spectre RMN ^{31}P du complexe de palladium (II) **III-153a** montre un seul singulet à 11,4 ppm alors que dans le cas de la phosphine-triazole **III-64a**, un singulet est présent à -22,4 ppm. Cette analyse confirme la coordination de l'atome de phosphore au palladium. Il y a également la présence d'un heptuplet à -144,4 ppm correspondant à l'ion hexafluorophosphate (Figure III-29). En RMN ^1H , l'ensemble des protons correspondants à la phosphine-triazole **III-64a** sont présents sur le spectre avec notamment pour le proton porté par le carbone C-5 du cycle triazole un shift important ($\delta = 8.19$ ppm pour **III-64a** vs $\delta = 8.82$ ppm pour le complexe **III-153a**), ce qui est en accord avec un mode de chélation de type P-N de la phosphine triazole **III-64a** sur le palladium.^{336,400} De plus, cinq signaux à 5,80, 4,96, 3,90, 3,28 et 3,05 ppm correspondants aux protons du groupement allyle sont également observés (Figure III-30).

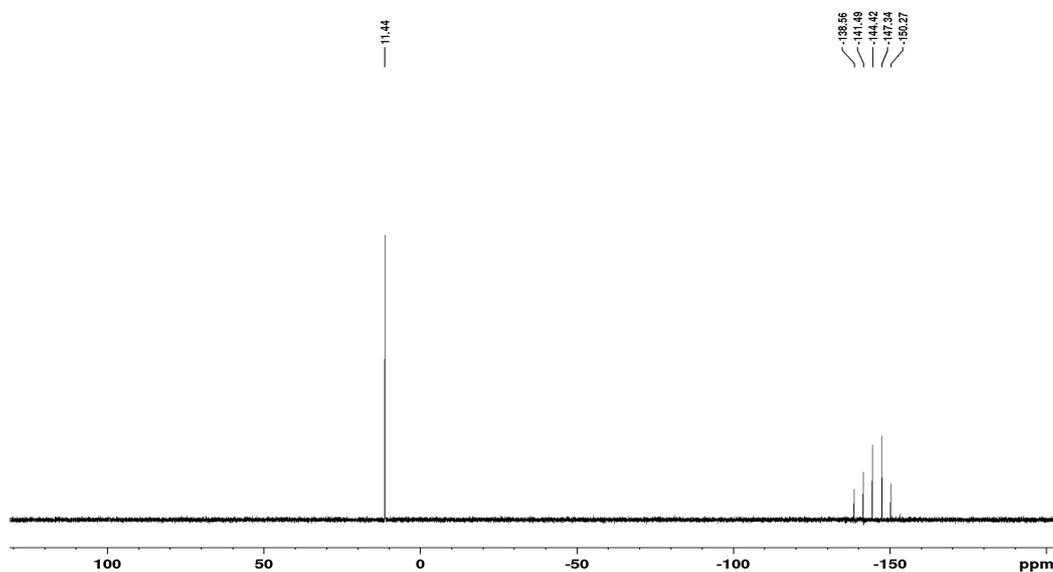


Figure III-29 : Spectre RMN ^{31}P du complexe de palladium **III-153a**

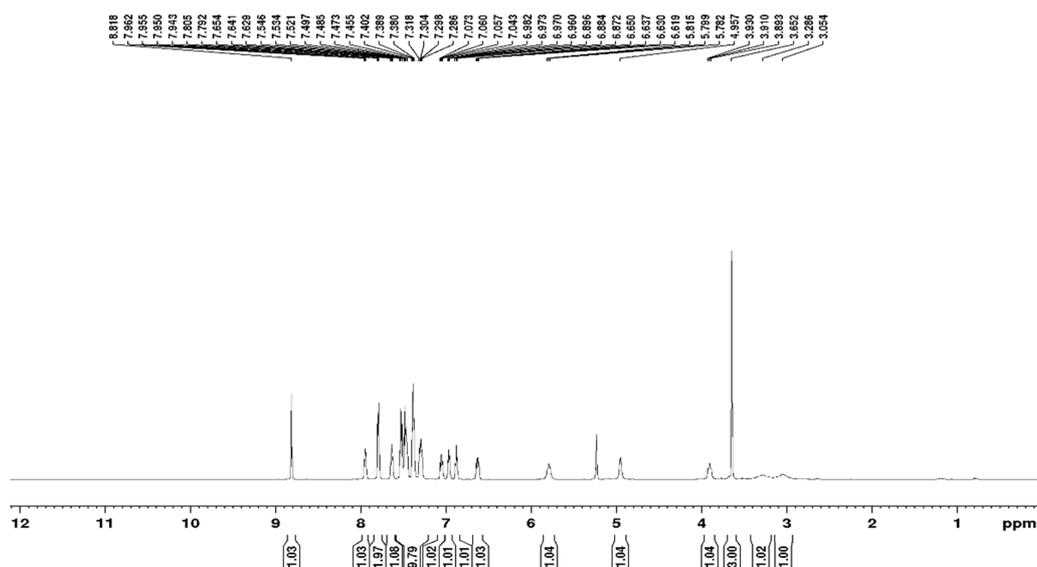


Figure III-30 : Spectre RMN ^1H du complexe de palladium **III-153a**

Des cristaux du complexe cationique de palladium **III-153a** ont été obtenus par recristallisation dans un mélange dichlorométhane/méthanol et ont permis de confirmer sa structure par diffraction des rayons X (Figure III-31). Il est important de remarquer que la longueur des liaisons Pd-P et Pd-N sont plus courtes que la somme des rayons de van der Waals de chaque atome (2.30 vs 4.00 Å pour Pd-P et 2.09 vs 3.65 Å pour Pd-N) ce qui montre un mode de chélation P-N sur le palladium pour la phosphine-triazole **III-64a**.

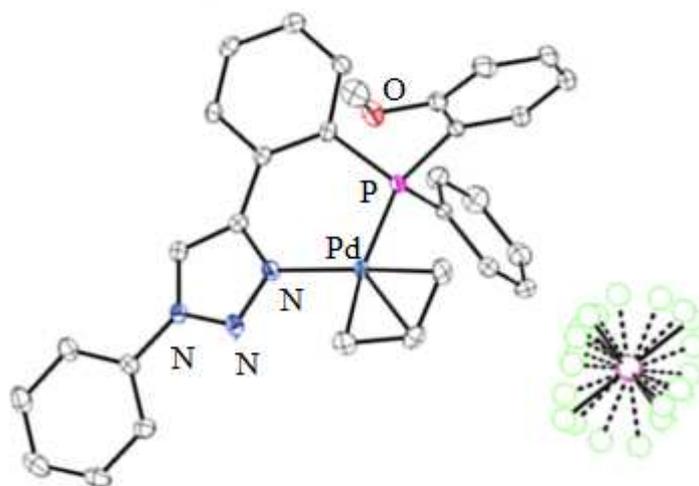


Figure III-31 : Structure par diffraction des rayons X du complexe de palladium **III-153a**

3.5.1.2 Préparation des complexes d'iridium avec la phosphine-triazole P-chirogénique **III-64a**

Par la suite, des études en chimie de coordination des phosphines-triazoles **III-64** ont été réalisées avec l'iridium.

La réaction de la phosphine-triazole racémique **III-64a** avec 0,5 équivalent de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ a été effectuée dans le dichlorométhane à 40°C et a permis d'observer un changement de couleur de l'orange vers le rouge (Schéma III-42). Un suivi de la réaction par RMN ^{31}P a mis en évidence la disparition du signal à -22,4 ppm correspondant à la phosphine-triazole **III-64a** et l'apparition d'un nouveau signal à 10,0 ppm pour le complexe **III-154a** confirmant ainsi la coordination du phosphore à l'iridium.

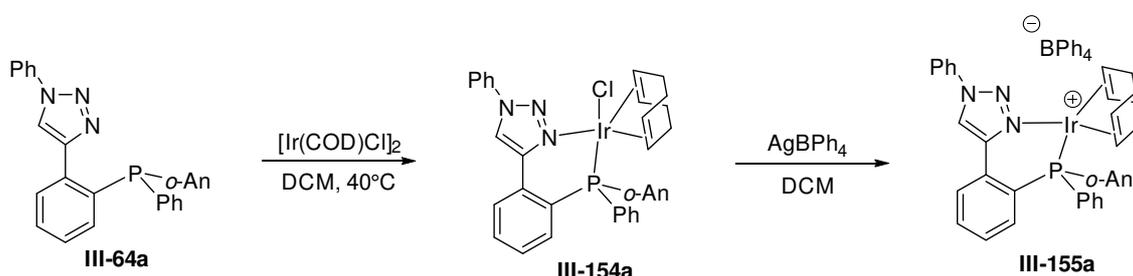


Schéma III-42

Des cristaux du complexe d'iridium **III-154a** ont été obtenus par recristallisation dans un mélange dichlorométhane/pentane et ont permis de confirmer sa structure par diffraction des rayons X (Figure III-32). Cette structure montre aussi la coordination d'un atome d'azote du triazole sur l'iridium confirmant le caractère chélate de type P-N de la phosphine triazole **III-64a**.

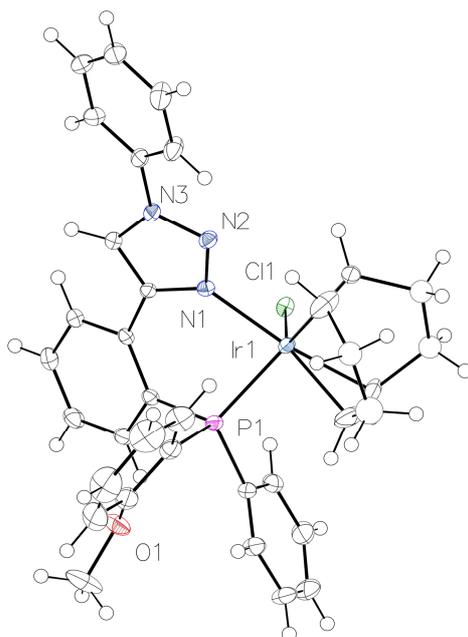


Figure III-32 : Vue ORTEP du complexe d'iridium **III-154a**

Ce complexe a été transformé, par la suite, en complexe d'iridium cationique **III-155a** par abstraction du chlorure en présence d'un équivalent de AgBPh₄ (Schéma III-42). Ce complexe cationique d'iridium présente en RMN du phosphore un signal à 9,98 ppm (Figure III-33). Le complexe **III-155a** a été isolé sous la forme d'un solide rouge-orange avec un rendement global de 49%. Dans le spectre RMN ¹H, les signaux correspondants au cyclooctadiène coordonné à l'iridium sont présents entre 1,8 et 6,0 ppm. De plus, tous les signaux correspondants à la phosphine-triazole **III-64a** et au contre ion BPh₄ apparaissent à 3,67 ppm (OMe) et entre 6,78 et 7,86 ppm (H_{aromatique} et H_{triazole}) (Figure III-34).

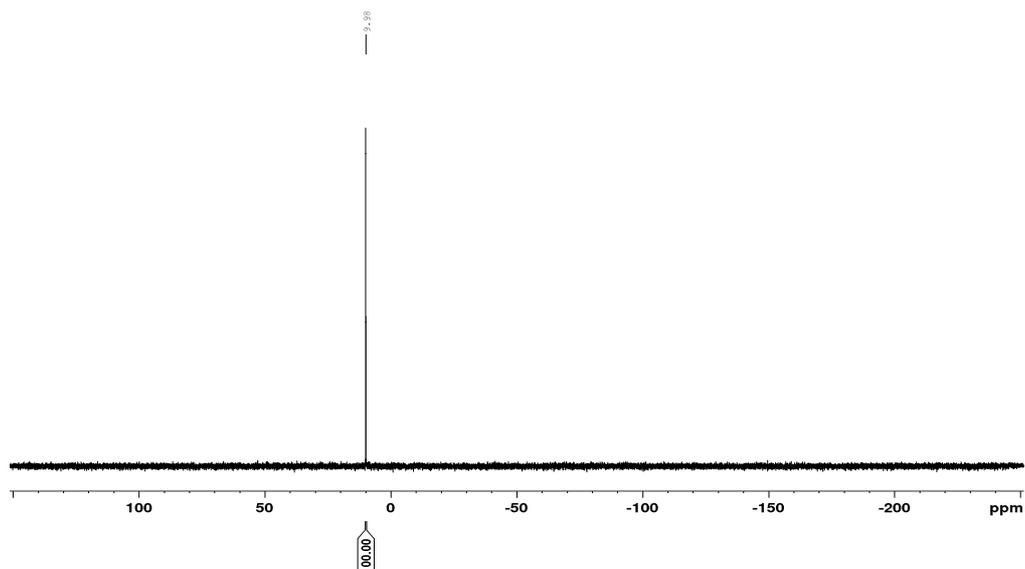


Figure III-33 : Spectre RMN ³¹P du complexe d'iridium cationique **III-155a**

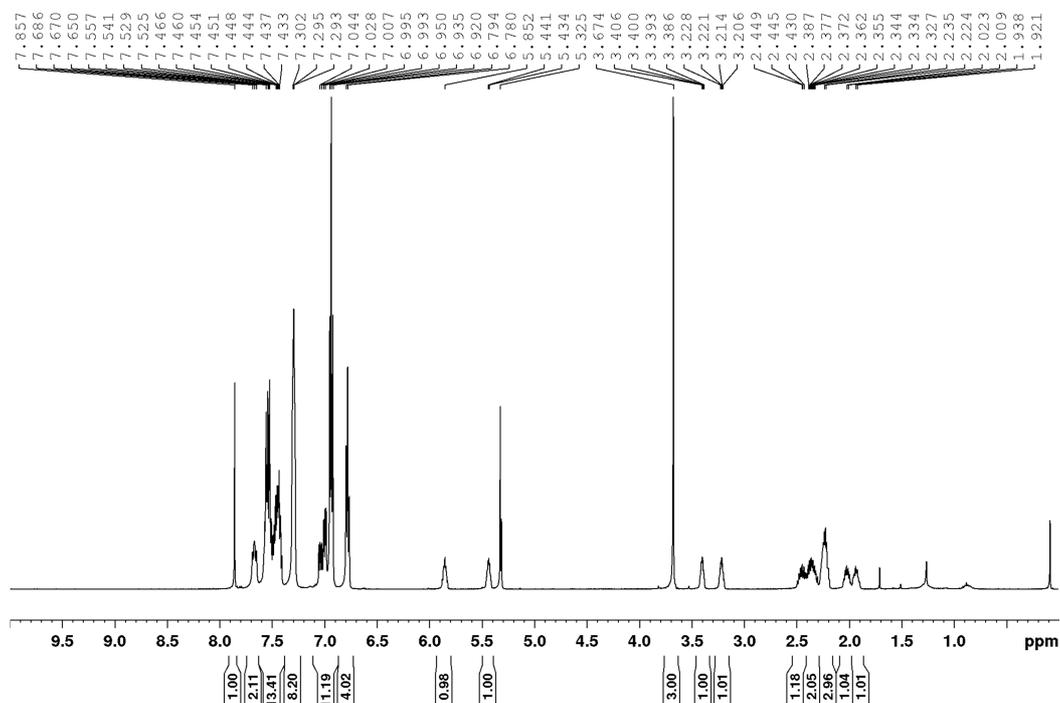


Figure III-34 : Spectre RMN ¹H du complexe d'iridium cationique **III-155a**

3.5.2 Application en catalyse asymétrique des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-e**

Après avoir déterminé le mode de chélation P-N des phosphines-triazoles **III-64a-e** avec le palladium et l'iridium, des études préliminaires en catalyse asymétrique dans les réactions de substitution allylique et d'hydrogénation des cétones catalysées, respectivement par des complexes de palladium et d'iridium ont été réalisées avec ces phosphines-triazoles.

3.5.2.1 Phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a** et **III-64e** dans la réaction de substitution allylique asymétrique catalysée par un complexe de palladium

3.5.2.1.1 Rappels bibliographiques sur la réaction de substitution allylique asymétrique

La réaction de substitution allylique asymétrique (ou allylation asymétrique) catalysée par des complexes chiraux de palladium est d'un très grand intérêt en synthèse organique (Schéma III-43).⁴⁰¹⁻⁴⁰³ En effet, elle permet non seulement la création de liaison C-C, mais aussi de liaison C-hétéroéléments tels que C-O, C-S, ou encore C-N, dans des conditions douces. Cette réaction a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux pour comprendre son mécanisme, qui passe la plupart du temps par la formation d'un complexe π -allylique de palladium **III-158**, et pour expliquer l'énantiosélectivité qui en résulte.

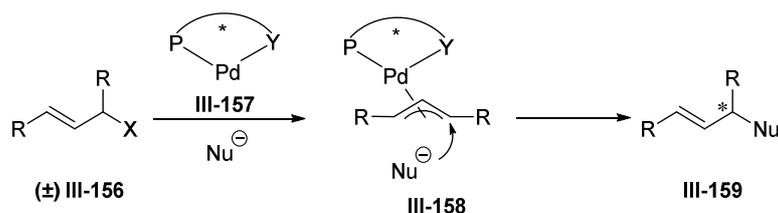


Schéma III-43 : réaction d'alkylation allylique asymétrique

De nombreuses phosphines chirales, dont les phosphines hybrides P-N, ont été décrites dans la littérature pour donner de très bonnes inductions asymétriques dans cette réaction.^{112,404,405} Quelques exemples sont représentés sur le schéma III-44.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹

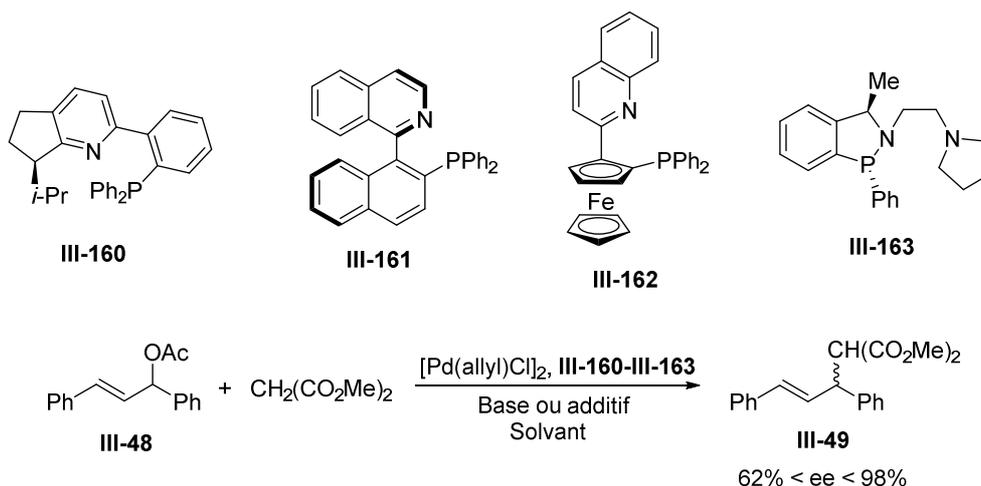


Schéma III-44

L'équipe de Katsuki a synthétisé en 1999 des phosphines-trydines telles que **III-160** dont la chiralité est portée par le squelette carboné. Appliquée dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ènyle **III-48** avec le diméthylmalonate catalysée par un complexe de palladium, cette phosphine a permis d'obtenir, dans le dichlorométhane en présence de BSA comme base, une énantiosélectivité de 97%.⁴⁰⁶

D'un autre côté, Guiry et Brown ont développé des phosphines azotées à chiralité axiale telle que la Quinap **III-161** qui ont été utilisées comme ligand P-N du palladium dans cette réaction. Dans l'acétonitrile en présence de l'anion sodé du diméthylmalonate, une induction asymétrique de 98% a été obtenue.⁴⁰⁷

En 2014, Chupakin *et al.* ont rapporté la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ènyle **III-48** avec le diéthylmalonate catalysée par un complexe de palladium en utilisant une phosphine hybride P-N à chiralité planaire **III-162**. Les auteurs ont montré que dans les conditions réactionnelles optimisées (CH_2Cl_2 comme solvant et BSA comme base), le produit d'alkylation **III-49** était obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 98%.⁴⁰⁸

Enfin, Wills *et al.* ont synthétisé une aminophosphine P-chirogénique **III-163** qui a permis d'obtenir une induction asymétrique de 62% dans cette réaction en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites précédemment (CH_2Cl_2 , BSA).⁴⁰⁹

3.5.2.1.2 Résultats

Les phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a** et **III-64e** ayant les meilleures puretés énantiomériques, 99% pour **III-64a** et 95% pour **III-64e**, ont été utilisées en tant que ligand bidentate P-N du palladium dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ènyle **III-48** (Schéma III-45).

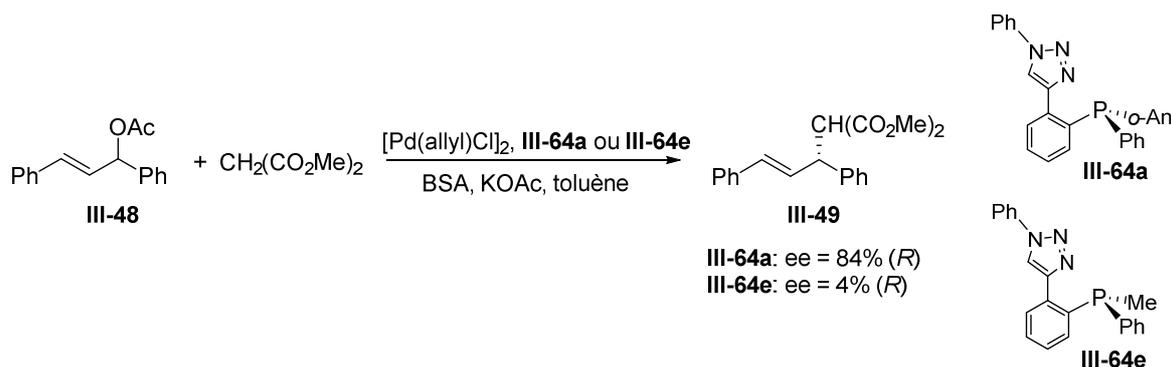


Schéma III-45

Les réactions sont faites dans le toluène avec 2 mol% de $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ et 4 mol% de phosphine-triazole **III-64a** ou **III-64e**, en utilisant le malonate de diméthyle comme nucléophile et BSA/KOAc comme base. Dans ces conditions, le produit d'alkylation **III-49** est obtenu en 5h avec des rendements supérieurs à 90% et une excellente chimiosélectivité puisque seul l'isomère (*E*) est obtenu. Dans le cas où la phosphine-triazole **III-64a** est utilisée comme ligand, une bonne énantiosélectivité de 84% est obtenue en faveur de l'énantiomère (*R*). En revanche dans le cas de la phosphine-triazole **III-64e**, aucune énantiosélectivité significative n'est observée (ee = 4% (*R*)). Il semble donc nécessaire que le centre phosphoré comporte un substituant stériquement encombrant (*o*-An dans le cas de **III-64a**) pour avoir une bonne stéréosélectivité dans cette réaction.

3.5.2.2 Phosphines-triazoles **III-64a-d** dans la réaction d'hydrogénation asymétrique des cétones catalysée par un complexe d'iridium

3.5.2.2.1 Rappels bibliographiques sur la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines avec des phosphines hybrides P-N chirales

Dans la littérature la catalyse d'hydrogénation asymétrique des doubles liaisons C=C ou C=N avec des complexes d'iridium a reçu beaucoup d'attention et divers exemples ont été décrits avec des ligands P-N. Ainsi, le complexe d'iridium **III-166**, ayant comme ligand une phosphine-oxazoline décrite par Pfaltz,⁴¹⁰ a été utilisé avec succès dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'imines **III-164** et a permis d'obtenir des amines chirales **III-165** avec des excès énantiomériques atteignant 79%. Dans le cas du complexe d'iridium **III-167** décrit par Guiry⁴¹¹ des énantiosélectivités plus modestes (ee = 52%) ont été obtenues dans cette réaction (Schéma III-46).

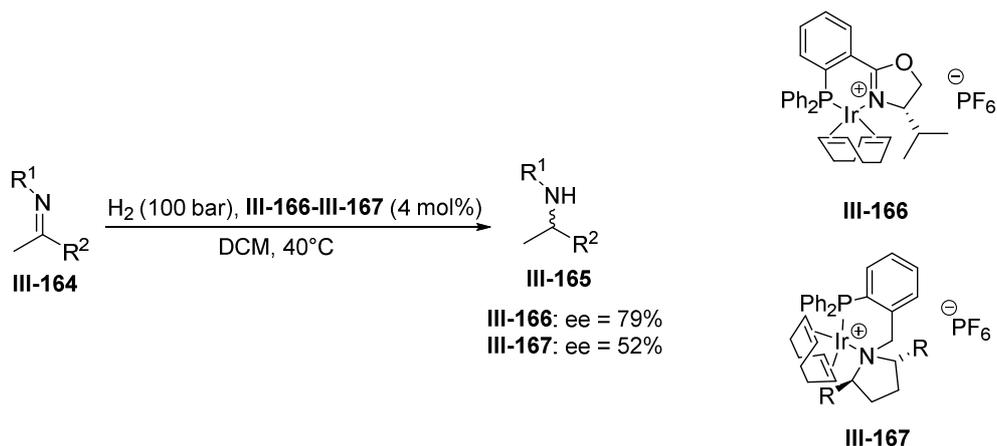


Schéma III-46

Plus récemment, le complexe d'iridium **III-170** obtenu à partir d'un ligand phosphine benzimidazole P-chirogénique a été utilisé dans la réaction d'hydrogénation des énammides **III-168** avec de très bonnes énantiosélectivités (ee = 89%) (Schéma III-47).⁴¹²

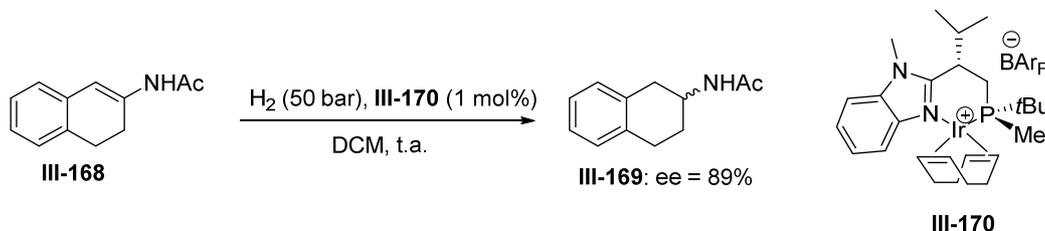


Schéma III-47

L'hydrogénation asymétrique des oléfines non fonctionnalisées peut également se faire avec des complexes d'iridium comportant des ligands P-N. Par exemple le complexe d'iridium **III-173**, dans lequel une phosphine sulfoxyimine est utilisée comme ligand P-N, a été appliqué dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines trisubstituées **III-171** et a donné de très bonnes inductions asymétriques atteignant 94% (Schéma III-48).⁴¹³

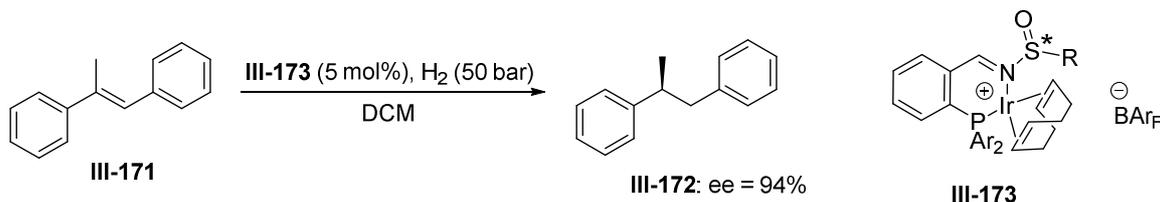


Schéma III-48

En 2019, l'équipe d'Andersson a décrit des nouveaux ligands chiraux P-N ainsi que leurs complexes d'iridium qui se sont révélés très efficaces dans la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines tétrasubstituées. Ainsi, avec 0.5-1 mol% du complexe **III-176**, le diester **III-175** est obtenu avec une conversion totale en 22h et 96% ee (Schéma III-49).⁴¹⁴

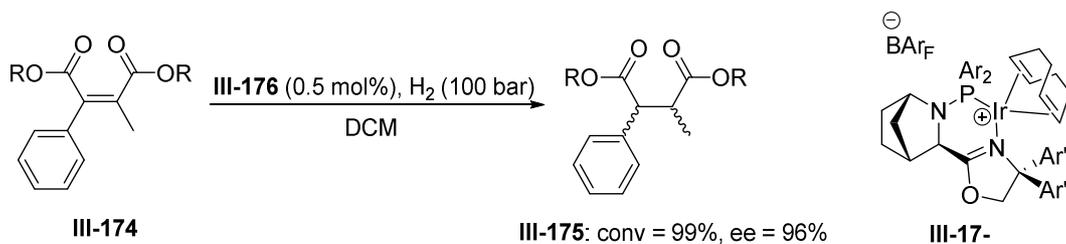


Schéma III-49

Concernant l'hydrogénation asymétrique des dérivés carbonylés avec des complexes d'iridium utilisant des ligands P-N, moins de travaux ont été rapportés dans la littérature. A titre d'exemple, Zhou *et al.* ont décrit l'hydrogénation de cétones exocycliques insaturées **III-177**. En présence du précurseur d'iridium $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et de l'amino-phosphine chirale **III-179**, les alcools **III-178** ont été obtenus avec 97% d'excès énantiomérique (Schéma III-50).⁴¹⁵

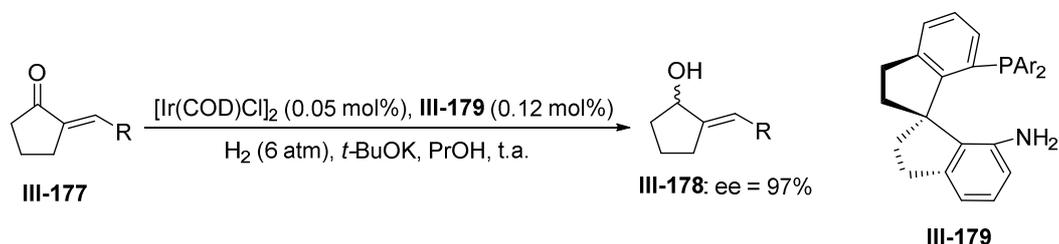


Schéma III-50

Enfin, un autre exemple plus récent décrit l'utilisation de ligands P-N-ferrocéniques à chiralité centrale et planaire tels que **III-182** dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone (Schéma III-51).⁴¹⁶ En présence du même précurseur d'iridium que celui utilisé précédemment, ces phosphines ont permis l'obtention du 1-phényléthanol **III-181** avec des énantiosélectivités maximales de 97%.

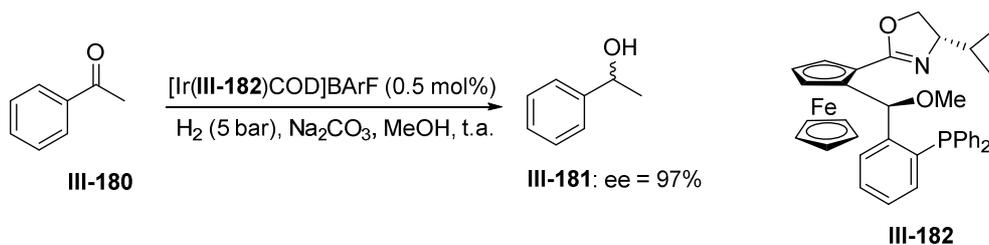


Schéma III-51

3.5.2.2 Résultats

Les phosphines-triazoles **III-64** ont été utilisées comme ligands P-N dans la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone catalysée par des complexes d'iridium.

Les premiers essais ont tout d'abord été effectués avec des phosphines-triazoles racémiques dans le but de mettre au point les conditions de réaction optimales (Schéma III-52, Tableau III-7).

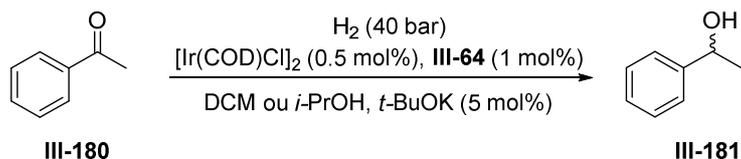


Schéma III-52

Lorsque la réaction est réalisée en présence de [Ir(COD)Cl]₂ ou [Ir(COD)OMe]₂ comme précurseur métallique dans le dichlorométhane sous 40 bar d'hydrogène, aucune réaction n'est observée quelque soit la phosphine-triazole **III-64a-d** utilisée (entrées 1-6). Il faut noter que dans ces conditions, même l'ajout d'une base (*t*-BuOK) n'a pas permis d'avoir de réactivité catalytique (entrée 6). En utilisant l'isopropanol comme solvant et en présence de 5% mol de *t*-BuOK comme base, la réduction de l'acétophénone **III-180** en 1-phényléthanol **III-181** est réalisée avec 87% de conversion dans le cas de la phosphine-triazole **III-64a (rac)** (entrée 8). Il faut remarquer qu'en l'absence de *t*BuOK ou en l'absence d'hydrogène, aucune réaction n'a lieu (entrées 7 et 9). Enfin lorsque les phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a** et **III-64b** sont utilisées dans les conditions optimales (isopropanol, *t*-BuOK, 40 bar H₂), le 1-phényléthanol **III-181** est obtenu avec de très bonnes conversions (conv < 99%) mais sous forme racémique (entrées 10-11).

Entrée	Phosphine triazole R ¹	Précurseur d'iridium	Solvant	Conv (%) ^(a)	ee (%) ^(b)	
1	<i>o</i> -Tol	III-64b (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
2	<i>o</i> -Tol	III-64b (rac)	[Ir(COD)OMe] ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
3	<i>o</i> -An	III-64a (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
4	β-Np	III-64c (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
5	Fc	III-64d (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
6 ^(c)	<i>o</i> -An	III-64a (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
7	<i>o</i> -An	III-64a (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	<i>i</i> -PrOH	0	-
8 ^(c)	<i>o</i> -An	III-64a (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	<i>i</i> -PrOH	87	-
9 ^{(c),(d)}	<i>o</i> -An	III-64a (rac)	[Ir(COD)Cl] ₂	<i>i</i> -PrOH	0	-
10 ^(c)	<i>o</i> -An	III-64a	[Ir(COD)Cl] ₂	<i>i</i> -PrOH	92	< 1
11 ^(c)	<i>o</i> -Tol	III-64b	[Ir(COD)Cl] ₂	<i>i</i> -PrOH	99	< 1

^(a) Déterminé par RMN ¹H. ^(b) déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^(c) *t*-BuOK (5% mol), ^(d) réaction effectuée en l'absence d'hydrogène.

Tableau III-7

3.6 Application des phosphines-alcynes P-chirogéniques **III-203a-d** et **III-146a-d** en catalyse asymétrique

Les phosphines-alcynes borane **III-143a-d** et **III-144a-d**, utilisées comme intermédiaires dans la synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques **III-64a-d**, ont été appliquées, après décomplexation du groupement borane, en catalyse asymétrique. Les résultats obtenus dans la réaction de substitution allylique asymétrique catalysée par des complexes de palladium seront présentés dans cette partie.

3.6.1 Rappels bibliographiques sur les phosphines-alcynes

Les phosphines comportant une fonction alcyne ont été utilisées en tant que ligands pour la catalyse,^{417, 418} comme intermédiaires clé pour la synthèse d'autres phosphines⁴¹⁹ mais ces composés ont été principalement étudiés en chimie de coordination,⁴²⁰ par exemple dans la synthèse de clusters métalliques.⁴²¹

En 1999, l'équipe de Hong a décrit, par exemple, l'utilisation du bis(diphénylphosphino)acétylène **III-183** pour la préparation d'un cluster de cobalt **III-184** (Schéma 53a).⁴²² Quelques années plus tard, Solan *et al.* ont décrit la réaction de la phosphine alcyne **III-185** avec le précurseur de fer $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ qui a conduit à un mélange de cluster de fer **III-186** et de complexes de fer **III-187** et **III-188**. Ce dernier a été mis en présence d'un précurseur métallique de cobalt pour donner un cluster hétérométallique **III-189** (Schéma III-53b).⁴²³

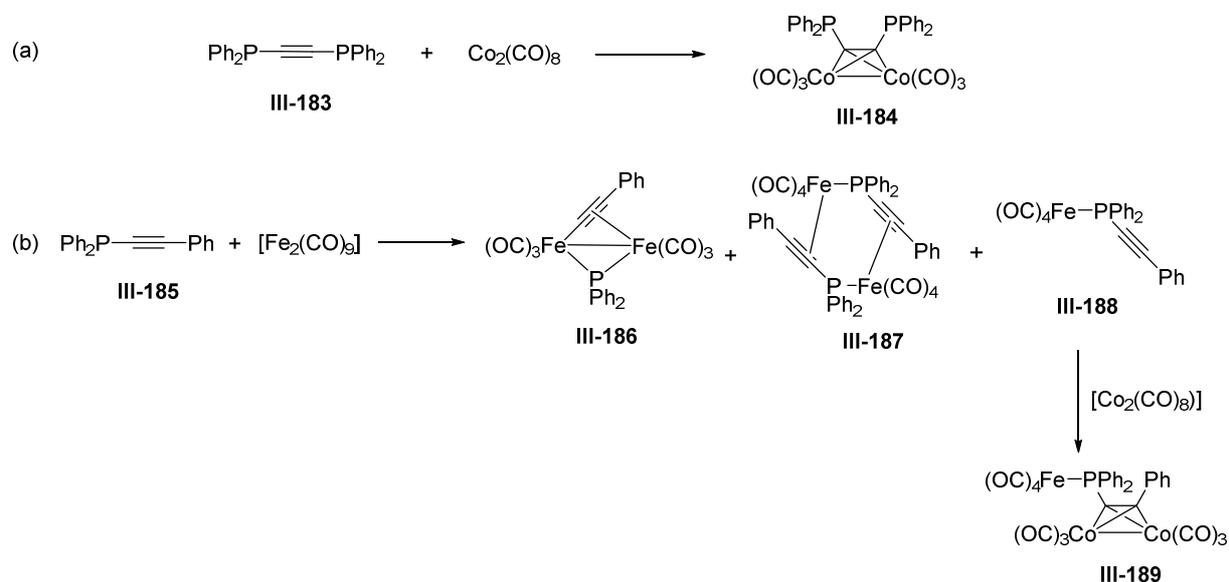


Schéma III-53

En 2012, l'équipe de Ohe a décrit la synthèse d'une diphosphine-alcyne **III-190** étudiée en chimie de coordination avec le rhodium (Schéma III-54).⁴²⁴ Les auteurs ont montré que la réaction de cette diphosphine **III-190** avec le précurseur métallique $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ conduisait au complexe de rhodium **III-191** dans lequel la diphosphine-alcyne **III-190** se comportait comme un ligand tridentate, par les deux atomes de phosphore et l'alcyne, en y exerçant une torsion de 20° , conférant alors un caractère cyclopropène. Un même complexe d'iridium a été décrit et confirme cette torsion.⁴²⁵

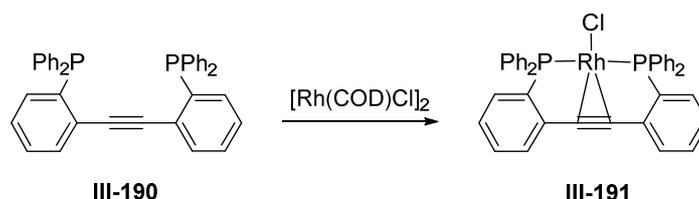


Schéma III-54

Les phosphines-alcynes ont également été utilisées comme ligands de métaux de transition en catalyse.

En 2019, le groupe de Ballmann a décrit la synthèse d'une diphosphine-alcyne **III-192** qui a été utilisée pour préparer des complexes de tantale **III-193a** et de niobium **III-193b** (Schéma III-55).⁴²⁶ Ces deux complexes se sont avérés être de bons catalyseurs pour la ROMP d'alcènes **III-194** (Schéma III-55).

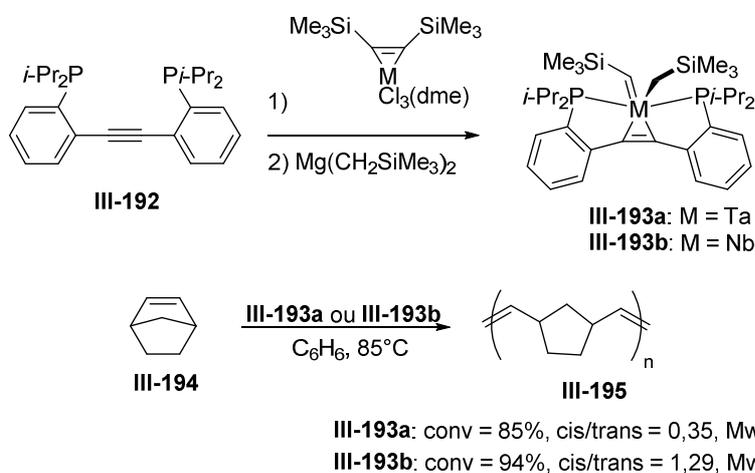


Schéma III-55

En outre, une phosphine portant des fonctions alcynes non coordinantes telle que **III-199** a été décrite par Ito et *al.* et appliquée dans la réaction de cyclisation d'éther d'énols acétyléniques **III-196** catalysée par des complexes d'or (I) (Schéma III-56).⁴²⁷ Cette phosphine très encombrée a permis de réaliser une cyclisation 7-*exo-dig* sur le substrat **III-196** conduisant sélectivement au céto-ester cyclique **III-197** avec de très bons rendements (Schéma III-56).

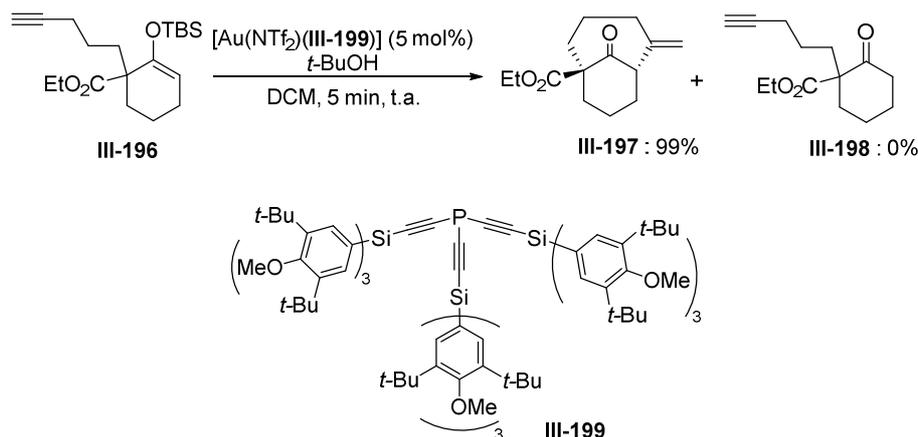


Schéma III-56

Finalement, Le groupe d'Imamoto a décrit la synthèse de plusieurs diphosphines P-chirogéniques telles que **III-202** portant sur chaque atome de phosphore un groupement alcyne (Schéma III-57).⁴²⁸ Ces phosphines P-chirogéniques ont été appliquées en catalyse asymétrique dans différentes réactions comme par exemple l'hydrogénation asymétrique d'oléfines, l'addition 1,4 d'acide boronique sur des cétones insaturées catalysées par des complexes de rhodium ou encore dans la réaction d'ouverture de cycle alkylante catalysée par des complexes de palladium. Dans cette dernière réaction, des énantiosélectivités atteignant 99,9% ont été obtenues avec la diphosphine **III-202** (Schéma III-57).

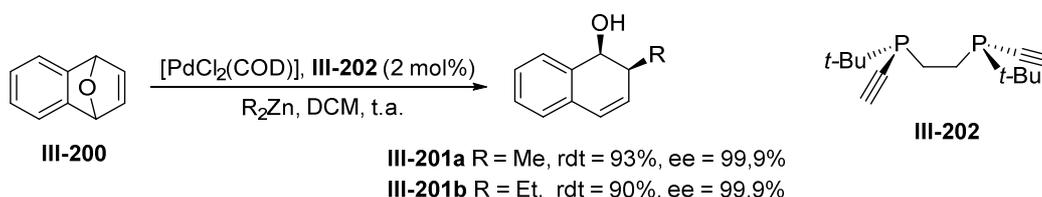


Schéma III-57

3.6.2 Décomplexation des phosphines-alcyne borane P-chirogéniques **III-143a-d** et **III-144a-d**

Les phosphines borane *ortho*-fonctionnalisées par un alcyne **III-143a,c-d** et **III-144a,c-d** sont décomplexées par réaction avec le DABCO dans le toluène à température ambiante (Schéma III-58). En revanche, les composés **III-203b** et **III-146b** sont obtenus par décomplexation puis désilylation du dérivé **III-143b** étant donné les difficultés rencontrées lors de la purification du composé **III-144b** (cf paragraphe 3.4.3.3.3) (Schéma III-59).

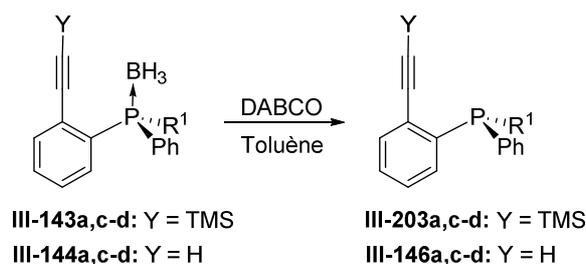


Schéma III-58

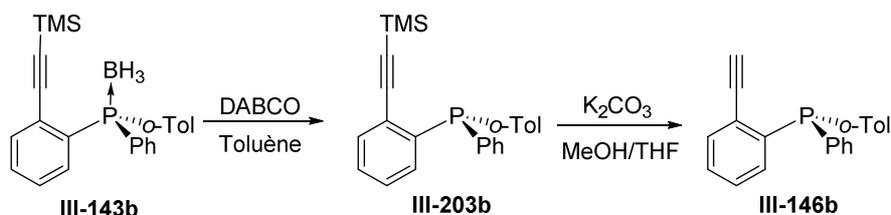


Schéma III-59

Les phosphines-alcynes **III-203a-d** possédant un groupement triméthylsilyle sur l'alcyne (Y = TMS), sont isolées avec des rendements supérieurs à 94%, après purification par colonne chromatographique (Tableau III-8). Dans le cas des phosphines-alcynes **III-146a-d** ayant une fonction alcyne vrai (Y = H), des rendements compris entre 47% et 93% sont obtenus (Tableau III-8).

Entrée	Phosphines-alcynes III-203a-d		Phosphines-alcynes III-146a-d		Rdt ^(a)	
	R ¹	Rdt ^(a)	R ¹	Rdt ^(a)		
1	<i>o</i> -An	III-203a	95%	<i>o</i> -An	III-146a	93%
2	<i>o</i> -Tol	III-203b	94%	<i>o</i> -Tol	III-146b	50%
3	β -Np	III-203c	94%	β -Np	III-146c	88%
4	Fc	III-203d	94%	Fc	III-146d	47%

^(a) Rendements isolés après purification sur colonne chromatographique

Tableau III-8

L'analyse RMN ³¹P des phosphines-alcynes **III-203a** et **III-146a** montre la présence d'un singulet, respectivement à -18,42 et -19,91 ppm, ce qui confirme la perte du groupement borane sur le centre phosphoré (Figure III-35).

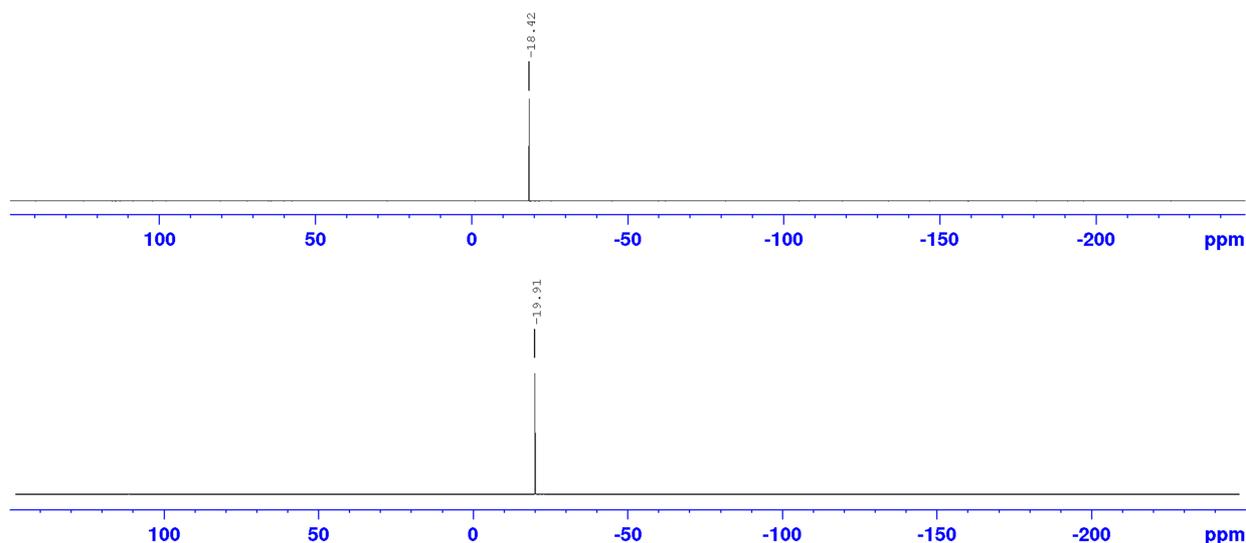


Figure III-35 : Spectres RMN ^{31}P des phosphines-alcynes **III-203a** (en haut) et **III-146a** (en bas)

Dans le cas de la phosphine-alcyne **III-203a**, la réaction avec $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ a permis d'obtenir la phosphine borane correspondante. Son analyse par HPLC sur colonne chirale indique une pureté énantiomérique de 98%, ce qui montre que la réaction de décomplexation des phosphines-alcynes borane **III-143** et **III-144** se fait sans racémisation au niveau du centre phosphoré.

3.6.3 Résultats obtenus avec les phosphines-alcynes P-chirogéniques dans la réaction de substitution allylique asymétrique

Les phosphines-alcynes P-chirogéniques **III-203a-d** et **III-146a-d** ont été utilisées en catalyse dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène **III-48** catalysée par des complexes de palladium (Schéma III-59).

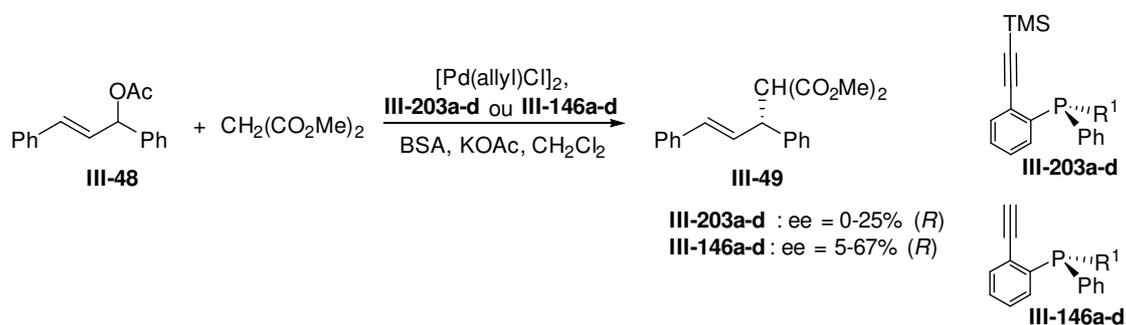


Schéma III-59

Le catalyseur est préparé *in-situ* en mélangeant 2 mol% de $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, utilisé comme précurseur métallique, et 4 mol% de phosphine-alcyne **III-203a-d** ou **III-146a-d** dans le toluène ou le dichlorométhane. Le malonate de diméthyle est utilisé comme nucléophile et

BSA/KOAc comme base. Les résultats obtenus avec les phosphines-alcynes **III-203a-d** et **III-146a-d** sont présentés dans le tableau III-9.

Entrée	Phosphines-alcynes III-203-III-146a-d		Solvant	Rdt (%) ^(a)	e.e. (%) ^{(b),(c)}
	R ¹				
1	<i>o</i> -An	III-203a	Toluène	40	16
2 ^(d)	<i>o</i> -An	III-203a	"	27	20
3 ^(e)	<i>o</i> -An	III-203a	DCM	88	15
4	<i>o</i> -Tol	III-203b	"	54	8
5	β -Np	III-203c	"	52	0
6	Fc	III-203d	"	62	25
7	<i>o</i> -An	III-146a	"	95	67
8	<i>o</i> -Tol	III-146b	"	92	13
9	β -Np	III-146c	"	46	6
10	Fc	III-146d	"	14	5 ^(f)

Réactions faites avec un ratio **III-203a-d** ou **III-146a-d**/Pd = 1 : 1 pendant 24h à température ambiante. ^(a) Rendements isolés après purification sur colonne chromatographique. ^(b) Déterminé par HPLC sur colonne chirale. ^(c) La configuration absolue (*R*) est obtenue. ^(d) Réaction faite avec un ratio **III-203a-d**/Pd = 2 : 1. ^(e) Temps de réaction de 4h. ^(f) la configuration absolue (*S*) est obtenue.

Tableau III-8 : résultats de la réaction d'alkylation allylique avec les phosphines-alcynes **III-203a-d** et **III-146a-d**

Lorsque la réaction est effectuée avec la phosphine-alcyne **III-203a**, porteuse d'un groupement TMS sur l'alcyne, dans le toluène à température ambiante avec un ratio **III-203a**/Pd = 1 : 1, le produit d'alkylation **III-49** est obtenu avec un rendement de 40% et une énantiosélectivité de 16% en faveur de l'énantiomère (*R*) (entrée 1). L'augmentation du ratio **III-203a**/Pd à 2 : 1 conduit à un rendement plus faible de 27% et une énantiosélectivité similaire (ee = 20%) (entrée 2). Dans le cas où la réaction est faite dans le dichlorométhane comme solvant, avec un ratio **III-203a**/Pd = 1 : 1, seule une augmentation du rendement est observée (Rdt = 88%, ee = 15% ; entrée 3). L'utilisation des phosphines-alcynes **III-203b-d** conduit, dans le dichlorométhane, au produit d'alkylation **III-49** avec des rendements de 52-64% et des excès énantiomériques compris entre 0 et 25% (entrées 4-6).

Dans le cas de la phosphine-alcyne **III-146a**, comportant un alcyne vrai, la réaction d'alkylation dans le dichlorométhane avec un ratio **III-146a**/Pd = 1 : 1, conduit au produit d'alkylation **III-49** avec un très bon rendement de 95% et un excès énantiomérique de 67% en faveur de l'énantiomère (*R*) (entrée 7). L'utilisation de la phosphine-alcyne **III-146b** donne également un très bon rendement de 92% mais avec une énantiosélectivité plus faible (ee = 13%) (entrée 8). Enfin, dans les mêmes conditions de réaction, une diminution du rendement

et de l'énantiosélectivité est observée dans le cas où les phosphines-alcynes **III-146c-d** sont utilisées (entrée 9-10).

En résumé, les phosphines-alcynes **III-203a-d** et **III-146a-d** peuvent être utilisées comme ligands du palladium dans la réaction d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphényl-prop-2-ène **III-48** avec le diméthylmalonate même si les résultats obtenus, en terme de rendement et d'énantiosélectivité, doivent être améliorés. Pour cela, une étude en chimie de coordination de ces phosphines-alcynes avec le palladium pourrait permettre de déterminer leur mode de chélation et ainsi d'optimiser le ratio **III-203a-d**/Pd (ou **III-146a-d**/Pd) qui doit être crucial dans cette catalyse. Il serait également intéressant d'introduire d'autres substituants, ayant des propriétés stériques et électroniques différentes sur le centre phosphoré afin de déterminer leur effet dans cette catalyse de substitution allylique.

3.7 Conclusions

La synthèse de phosphines P-chirogéniques *ortho*-fonctionnalisées par un cycle 1,2,3-triazole a été mise au point en utilisant la méthode éphédrine et la réaction de « chimie click ». Les thiophosphines-alcynes ont été utilisées comme intermédiaires clés dans la formation du cycle triazole par cycloaddition [3+2] selon la voie CuAAC, à l'inverse des phosphines-alcynes borane. Les thiophosphines-alcynes ont été synthétisées à partir de phosphinites de méthyle P(III) P-chirogéniques peu décrits dans littérature. La réduction des thiophosphines-alcynes en présence d'hexachlorodisilane a conduit à la formation des phosphines-triazoles P-chirogéniques avec de bons rendements mais avec une racémisation partielle au niveau du centre phosphoré. Deux phosphines-triazoles P-chirogéniques ont néanmoins été obtenues avec de bons rendements et des puretés énantiomériques supérieures à 95%.

Une étude en chimie de coordination des phosphines-triazoles P-chirogéniques par formation de complexes de palladium et d'iridium a été réalisée. Les analyses par RMN ^{31}P et ^1H ainsi que par diffraction des rayons X ont montré que les phosphines-triazoles avaient un mode de chélation P-N envers le palladium et l'iridium.

Les phosphines-triazoles P-chirogéniques ont été appliquées en catalyse, dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ène avec le malonate de diméthyle catalysée par un complexe de palladium, et ont permis d'obtenir des énantiosélectivités atteignant 84%. Les phosphines-triazoles ont également été testées dans la réaction de réduction des cétones catalysée par un complexe d'iridium. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'obtenir des conversions élevées mais aucune induction asymétrique.

Enfin les phosphines-alcynes P-chirogéniques, utilisées sous forme borane comme intermédiaires dans la synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques, ont été décomplexées et utilisées comme ligand du palladium en catalyse dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique et ont conduit à des excès énantiomériques maximum de 67%.

3.8 Experimental part

3.8.1 Organolithium preparations

3.8.1.1 Ferrocenyl lithium preparation

To a solution of ferrocene (1 mmol) in THF (5 mL) under argon at 0 °C was added dropwise *t*-BuLi (1.7 M in pentane) (1 mmol). After one hour of stirring, the precipitate was dissolved with a minimum of THF and was used without any purification.

3.8.1.2 *o*-Anisilyl lithium preparation

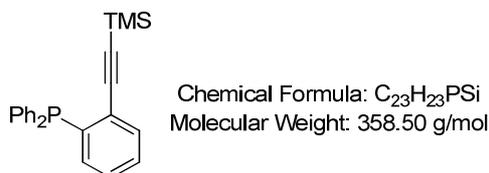
To a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexane) (1 mmol) at 0° C under argon was added dropwise 2-bromoanisole (1 mmol). After one hour of stirring, the white precipitate was dissolved in a minimum of THF and was used without any purification.

3.8.1.3 *o*-Tolyl and naphthyl lithium preparation

To a solution of *t*-BuLi (1.7 M in pentane) (2 mmol) under argon was added at -80 °C dropwise aryl bromide (1 mmol). After one hour of stirring, the precipitate was dissolved in a minimum of THF and was used without any purification.

3.8.2 Synthesis of phosphine-triazole **III-140** and palladium complex **III-142**

[2-(diphenylphosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-136**

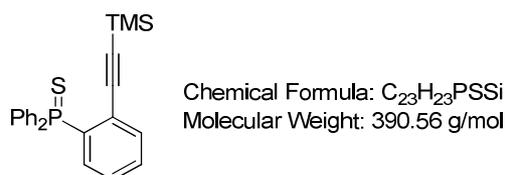


To a solution of (2-bromophenylethynyl)trimethylsilane **III-133** (0.28 g, 0.79 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane) (0.4 mL, 0.87 mmol, 1.1 eq) at -78 °C. After 50 minutes of stirring, ClPPh₂ (0.2 mL, 0.95 mmol, 1.2 eq) was added at -78 °C and the solution was allowed to warm slowly at RT. The resulting solution was concentrated and the

product **III-136** was obtained after purification over silica gel with EA/PE 1 : 20 as eluent. The product **III-136** was obtained as described in *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1732-1734.

Yield = 91% ; m = 0.26 g, n = 0.72 mmol ; pale oil. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.51 (ddd, $J = 7.6, 3.5, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.38 - 7.16 (m, 11H, H_{aro}), 7.14 (t, $J = 7.6$, 1H, H_{aro}), 6.73 (ddd, $J = 7.9, 3.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), - 0.04 (s, 9H, TMS) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ -8.11 (s).

2-(diphenylthiophosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-137**



To a solution of phosphine **III-136** (0.18 g, 0.5 mmol) in THF (4 mL) was added sulfur (0.064 g, 2 mmol, 4 eq) at RT. After 1h30 of stirring, THF was removed and the residue was purified over silica gel with DCM/PE 1 : 1 as eluent.

Yield = 84% ; m = 0.17 g, n = 0.42 mmol ; yellow solid, Mp = 114-116 °C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 - 7.80 (m, 4H, H_{aro}), 7.59 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.58 (ddd, $J = 18.1, 7.9, 1.2$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.54 - 7.46 (m, 2H, H_{aro}), 7.44 (m, 5H, H_{aro}), 7.34 - 7.32 (m, 1H, H_{aro}), - 0.05 (s, 9H, TMS) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.41 (d, $J = 8.5$ Hz, C_{aro}), 134.39 (d, $J = 83.8$ Hz, C_{aro}), 133.87 (d, $J = 11.6$ Hz, C_{aro}), 133.09 (C_{aro}), 132.47 (d, $J = 10.6$ Hz, C_{aro}), 131.41 (d, $J = 2.9$ Hz, C_{aro}), 131.30 (d, $J = 2.7$ Hz, C_{aro}), 128.45 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{aro}), 128.24 (d, $J = 12.4$ Hz, C_{aro}), 126.42 (d, $J = 6.6$ Hz, C_{aro}), 105.19 ($\text{TMS}\text{C}_{\text{alkyne}}$), 102.84 (d, $J = 5.6$ Hz, C_{alkyne}), -0.59 (TMS) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 43.16 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3050, 2956, 2896, 2162, 1435, 1249, 1096, 866, 841, 760, 753, 638, 514, 501 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{PSSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 413.0920 ; Found : 413.0916.

2-(diphenylthiophosphanyl)phenylethyne **III-138**



To a solution of thiophosphine **III-137** (0.13 g, 0.33 mmol) in MeOH/THF 2 : 1 (3 mL) was added K_2CO_3 (0.05 g, 0.4 mmol, 1.1 eq). Stirring was maintained until completion of reaction. The solvent was removed and the residue purified over silica gel with DCM/PE 1 : 1 as eluent.

Yield = 88% ; m = 0.093 g, n = 0.29 mmol ; beige solid, Mp = 108-110 °C. ^1H NMR (600 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.87 - 7.80 (m, 4H, H_{aro}), 7.62 (ddd, $J = 8.4, 4.5, 1.5$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.56 - 7.43 (m, 8H, H_{aro}), 7.39 (ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.5$ Hz, 1H, H_{aro}), 3.02 (s, 1H, H_{alkyne}) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 135.92 (d, $J = 8.4$ Hz, C_{aro}), 135.75 (d, $J = 83.9$ Hz, C_{aro}), 133.79 (d, $J = 11.1$ Hz, C_{aro}), 132.82 (d, $J = 86.3$ Hz, C_{aro}), 132.70 (d, $J = 10.6$ Hz, C_{aro}), 131.87 (d, $J = 3.1$ Hz, C_{aro}), 131.73 (d, $J = 2.7$ Hz, C_{aro}), 129.00 (d, $J = 12.2$ Hz, C_{aro}), 128.75 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{aro}), 125.43 (d, $J = 6.6$ Hz, C_{aro}), 86.76 (C_{alkyne}), 81.75 (d, $J = 6.1$ Hz, C_{alkyne}) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 42.75 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3194, 3050, 2099, 1434, 1097, 762, 750, 736, 708, 688, 634, 613, 524, 501 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{PSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 381.0524 ; Found : 381.0511.

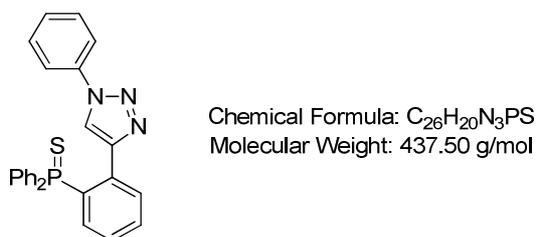
Phenylazide **III-204**



To a solution of aniline (1.8 mL 20 mmol) in HCl 15% (20 mL) was added dropwise a solution of $\text{NaNO}_{2(\text{aq})}$ (1.7 g, 24 mmol in 50 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 45 min at 0 °C. Then, a $\text{NaN}_{3(\text{aq})}$ solution (2.1 g, 32 mmol in 8 mL) was added dropwise at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for one hour. The solution was extracted with EA (3 x 100 mL) followed by neutralization of the organic phase by addition of $\text{NaHCO}_{3(\text{sat})}$. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent was removed to give the product **III-204** as described in *ACS Omega* **2020** *5*, 2440-2457.

Yield = 90% ; m = 2.15 g, n = 18.1 mmol ; brown oil. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H, H_{aro}), 7.14 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.06 - 7.01 (m, 2H, H_{aro}).

4-[2-(Diphenylthiophosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1H-1,2,3-triazole **III-139**

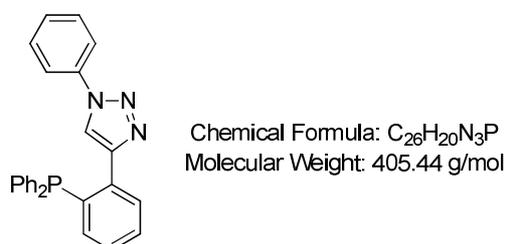


To a solution of thiophosphine **III-138** (0.13 g, 0.41 mmol) in a mixture of $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (1.2 : 1.2 mL) were added PhN_3 **III-204** (0.05 g, 0.41 mmol) and sodium ascorbate (0.005 g, 6 mol%). CuSO_4 (0.002 g, 3 mol%) dissolved in water (0.5 mL) was added and after one hour of stirring at RT, the solution was warmed at 60 °C. After 24h of stirring at 60 °C, the solution was cooled and diluted $\text{NH}_{3(\text{aq})}$ (2 mL) was added to form a suspension extracted with Et_2O . Organic phase was washed with brine and dried over MgSO_4 . After removing the solvent, the residue was purified over silica gel with EA/PE 1 : 10 as eluent.

Yield = 45% ; m = 0.80 g, n = 0.18 mmol ; yellow solid, Mp = 188-190 °C. ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.92 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 7.92 (ddd, $J = 7.8, 4.7, 1.3$ Hz, 1H,

H_{aro}), 7.85 (m, 4H, H_{aro}), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.54 - 7.48 (m, 4H, H_{aro}), 7.48 - 7.32 (m, 8H, H_{aro}), 7.27 (ddd, *J* = 15.1, 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 145.72 (d, *J* = 5.0 Hz, C_{aro}), 137.26 (C_{aro}), 134.65 (d, *J* = 7.9 Hz, C_{aro}), 133.91 (d, *J* = 12.0 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 133.05 (d, *J* = 84.4 Hz, C_{aro}), 132.70 (d, *J* = 9.5 Hz, C_{aro}), 132.40 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 132.31 (d, *J* = 84.6 Hz, C_{aro}), 132.21 (d, *J* = 3.1 Hz, C_{aro}), 131.88 (d, *J* = 3.6 Hz, C_{aro}), 123.02 (C_{aro}), 128.93 (C_{aro}), 128.75 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 128.64 (d, *J* = 12.5 Hz, C_{aro}), 124.68 (C_{aro}), 120.84 (C_{aro} or C_{triazole}) ; {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 42.31 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3130, 3054, 2922, 2852, 1598, 1502, 1465, 1226, 1097, 1039, 757, 738, 708, 692, 655, 632, 611, 512 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₆H₂₁N₃PS [M+H]⁺ : 438.1188 ; Found : 438.1175.

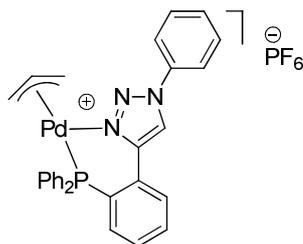
4-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-140**



To a solution of thiophosphine-triazole **III-139** (0.92 g, 0.21 mmol) in toluene at 80 °C were added AIBN (0.004 g, 0.021 mmol, 10 mol%) and TTMSS (0.08 mL, 0.25 mmol, 1.2 eq). After four hours of stirring at 80 °C, toluene was removed and the residue was purified over silica gel with EA/PE 1 : 5 as eluent.

Yield = 92% ; m = 0.78 g, n = 0.19 mmol ; white solid, Mp = 138-140 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{triazole}), 7.96 (ddd, *J* = 7.8, 4.1, 1.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.68 - 7.58 (m, 2H, H_{aro}), 7.51 (m, 3H, H_{aro}), 7.47 - 7.41 (m, 1H, H_{aro}), 7.39 - 7.27 (m, 11H, H_{aro}), 7.04 (ddd, *J* = 7.8, 4.1, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.15 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{aro}), 137.47 (C_{aro}), 137.25 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 136.01 (d, *J* = 40.4 Hz, C_{aro}), 135.98 (d, *J* = 3.9 Hz, C_{aro}), 134.61 (C_{aro} or C_{triazole}), 134.35 (d, *J* = 19.9 Hz, C_{aro}), 130.20 (d, *J* = 5.2 Hz, C_{aro}), 130.10 (C_{aro} or C_{triazole}), 129.45 (C_{aro}), 129.32 (C_{aro}), 129.12 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{aro}), 128.97 (C_{aro}), 128.79 (C_{aro}), 121.96 (d, *J* = 16.3 Hz, C_{aro}), 120.75 (C_{aro} or C_{triazole}) ; {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ - 11.37 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3010, 1510, 1440, 1224, 1037, 1025, 750, 664, 504 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₆H₂₀N₃PNa [M+Na]⁺ : 428,1287 ; Found : 428,1291.

{{4-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole}Pd(allyl)}.PF₆ **III-142**



Chemical Formula: C₂₉H₂₅F₆N₃P₂Pd
Molecular Weight: 697.90 g/mol

To a solution of phosphine-triazole **III-140** (0.033 g, 0.082 mmol) in degassed ethanol was added [Pd(allyl)Cl]₂ (0.015 g, 0.041 mmol) at RT. After 15 minutes of stirring, NH₄.PF₆ was added and the trouble solution was evaporated. Distilled water was added and the resulting solution was extracted with DCM. The organic phase was dried and concentrated to provide a white solid. The product was crystallized in a mixture of DCM/cyclohexane.

Yield = 91% ; m = 0.052 g, n = 0.074 mmol ; white solid, Mp > 250 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.69 (s, 1H, H_{triazole}), 7.98 (ddd, *J* = 7.9, 4.7, 1.2 Hz, 1H, H_{aro}), 7.88 - 7.80 (m, 2H, H_{aro}), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.68 - 7.44 (m, 10H, H_{aro}), 7.43 - 7.36 (m, 2H, H_{aro}), 7.36 - 7.28 (m, 2H, H_{aro}), 7.17 (ddd, *J* = 10.5, 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 5.96 (ddt, *J* = 14.2, 12.4, 7.6 Hz, 1H, H_{allyl}), 5.16 (ddd, *J* = 7.9, 6.2, 1.9 Hz, 1H, H_{allyl}), 4.11 (dd, *J* = 14.2, 9.4 Hz, 1H, H_{allyl}), 3.64 (dt, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H, H_{allyl}), 3.09 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_{allyl}) ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 8.16 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H_{aro}), 8.09 - 7.95 (m, 2H, H_{aro}), 7.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{aro}), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{aro}), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{aro}), 7.61 - 7.59 (m, 1H, H_{aro}), 7.56 (td, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 4H, H_{aro}), 7.42 (dd, *J* = 12.4, 7.6 Hz, 4H, H_{aro}), 7.12 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H, H_{aro}), 6.15 (p, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{allyl}), 5.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{allyl}), 4.24 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{allyl}), 3.44 (s, 2H, H_{allyl}) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145.21 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{aro}), 135.39 (C_{aro}), 134.25 (C_{aro} or C_{triazole}), 133.45 (d, *J* = 14.0 Hz, C_{aro}), 132.62 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro}), 131.84 (C_{aro} or C_{triazole}), 131.92 (C_{aro}), 130.88 (d, *J* = 8.6 Hz, C_{aro}), 130.56 (d, *J* = 6.3 Hz, C_{aro}), 130.48 (C_{aro}), 130.19 (C_{aro}), 129.57 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{aro}), 128.91 (d, *J* = 46.6 Hz, C_{aro}), 123.10 (d, *J* = 37.2 Hz, C_{aro}), 123.14 (d, *J* = 37.2 Hz, C_{aro}), 120.70 (C_{aro} or C_{triazole}), 81.71 (d, *J* = 27.4 Hz, CH_{allyl}), 57.72 (CH_{allyl}), one carbon is not seen. {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 20.55 (s), -144.19 (hept, *J* = 711.6 Hz) ; IR (cm⁻¹) : 3154, 3062, 1503, 1436, 1236, 1101, 836, 772, 712, 556, 529, 505 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₉H₂₅F₆N₃PPdNa [M+Na]⁺ : 552.0815 ; Found : 552.0827. Elemental analysis calculated for C₂₉H₂₅F₆N₃PPd, C : 49.91, H : 3.61 N : 6.02 ; found C : 49.59, H : 3.58, N : 5.75.

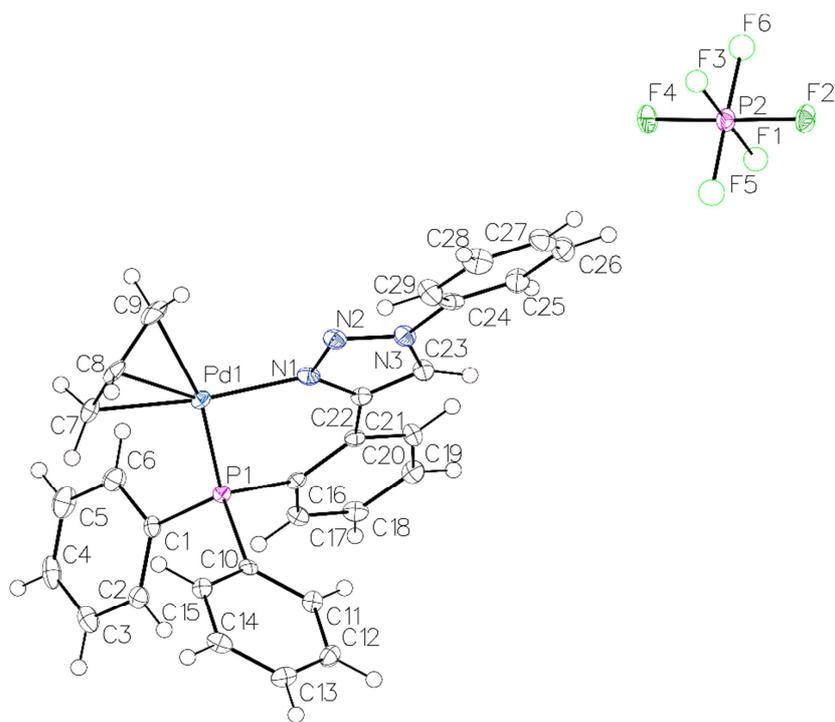


Table 1 : Crystal data and structure refinement for **III-142**

Compound	III-142
Formula	C ₃₀ H ₂₇ Cl ₂ F ₆ N ₃ P ₂ Pd
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.681
μ/mm^{-1}	0.940
Formula Weight	782.78
Colour	clear light colourless
Shape	needle
Size/mm ³	0.41x0.10x0.08
T/K	100(1)
Crystal System	monoclinic
Space Group	P2 ₁ /n
$a/\text{\AA}$	12.2070(6)
$b/\text{\AA}$	12.5847(6)
$c/\text{\AA}$	20.1651(10)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	93.3334(18)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	3092.5(3)
Z	4
Z'	1
Wavelength/ \AA	0.710760
Radiation type	MoK $_{\alpha}$
$\theta_{min}/^\circ$	3.019
$\theta_{max}/^\circ$	25.105
Measured Refl.	50117
Independent Refl.	5488
Reflections Used	4714
R_{int}	0.0430
Parameters	404
Restraints	0
Largest Peak	0.688
Deepest Hole	-0.779
GooF	1.037
wR_2 (all data)	0.0705

wR_2	0.0655
R_I (all data)	0.0379
R_I	0.0286

Table 2: Bond Lengths in Å for **III-142**

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Pd1	P1	2.2696(7)	C3	C4	1.382(5)
Pd1	N1	2.087(2)	C4	C5	1.383(5)
Pd1	C7	2.108(8)	C5	C6	1.389(4)
Pd1	C7A	2.11(4)	C7	C8	1.428(7)
Pd1	C8	2.155(4)	C7A	C8A	1.38(4)
Pd1	C8A	2.202(15)	C8	C9	1.387(7)
Pd1	C9	2.194(5)	C8A	C9A	1.34(3)
Pd1	C9A	2.27(2)	C10	C11	1.394(4)
P1	C1	1.813(3)	C10	C15	1.395(4)
P1	C10	1.818(3)	C11	C12	1.386(4)
P1	C16	1.823(3)	C12	C13	1.380(4)
N1	N2	1.329(3)	C13	C14	1.393(4)
N1	C22	1.366(4)	C14	C15	1.384(4)
N2	N3	1.338(3)	C16	C17	1.399(4)
N3	C23	1.346(4)	C16	C21	1.413(4)
N3	C24	1.438(4)	C17	C18	1.385(4)
C1	C2	1.395(4)	C18	C19	1.383(4)
C1	C6	1.395(4)	C19	C20	1.376(4)
C2	C3	1.387(4)	C20	C21	1.405(4)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C21	C22	1.472(4)	P2	F1	1.630(5)
C22	C23	1.373(4)	P2	F1A	1.567(5)
C24	C25	1.384(4)	P2	F2	1.6149(17)
C24	C29	1.374(4)	P2	F3	1.583(4)
C25	C26	1.386(4)	P2	F3A	1.629(5)
C26	C27	1.381(5)	P2	F4	1.5935(18)
C27	C28	1.365(5)	P2	F5	1.602(5)
C28	C29	1.397(4)	P2	F5A	1.617(5)
Cl1	C018	1.761(4)	P2	F6	1.603(6)
Cl2	C018	1.765(3)	P2	F6A	1.610(6)

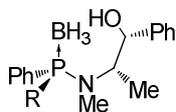
Table 3: Bond Angles in ° for **III-142**

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
P1	Pd1	C9A	168.4(6)	C7	Pd1	C9	68.6(2)
N1	Pd1	P1	90.10(7)	C7A	Pd1	P1	105.7(9)
N1	Pd1	C7	171.64(18)	C7A	Pd1	C8A	37.4(11)
N1	Pd1	C7A	163.3(9)	C7A	Pd1	C9A	65.2(11)
N1	Pd1	C8	133.26(13)	C8	Pd1	P1	132.77(11)
N1	Pd1	C8A	128.7(4)	C8	Pd1	C9	37.18(18)
N1	Pd1	C9	103.02(15)	C8A	Pd1	P1	139.9(4)
N1	Pd1	C9A	98.4(6)	C8A	Pd1	C9A	34.8(7)
C7	Pd1	P1	98.26(17)	C9	Pd1	P1	166.22(14)
C7	Pd1	C8	39.11(18)	C1	P1	Pd1	119.54(9)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	P1	C10	105.47(13)	C9	C8	Pd1	73.0(3)
C1	P1	C16	103.98(13)	C9	C8	C7	119.1(5)
C10	P1	Pd1	110.40(9)	C7A	C8A	Pd1	67.5(16)
C10	P1	C16	104.46(12)	C9A	C8A	Pd1	75.4(12)
C16	P1	Pd1	111.74(9)	C9A	C8A	C7A	120(2)
N2	N1	Pd1	118.66(18)	C8	C9	Pd1	69.9(2)
N2	N1	C22	110.3(2)	C8A	C9A	Pd1	69.8(11)
C22	N1	Pd1	130.92(19)	C11	C10	P1	123.0(2)
N1	N2	N3	105.9(2)	C11	C10	C15	119.4(3)
N2	N3	C23	111.5(2)	C15	C10	P1	117.6(2)
N2	N3	C24	121.5(2)	C12	C11	C10	120.0(3)
C23	N3	C24	127.0(2)	C13	C12	C11	120.4(3)
C2	C1	P1	122.7(2)	C12	C13	C14	120.1(3)
C2	C1	C6	119.1(3)	C15	C14	C13	119.8(3)
C6	C1	P1	118.0(2)	C14	C15	C10	120.4(3)
C3	C2	C1	120.3(3)	C17	C16	P1	118.8(2)
C4	C3	C2	120.1(3)	C17	C16	C21	118.6(3)
C3	C4	C5	120.1(3)	C21	C16	P1	122.6(2)
C4	C5	C6	120.1(3)	C18	C17	C16	121.7(3)
C5	C6	C1	120.2(3)	C19	C18	C17	119.5(3)
C8	C7	Pd1	72.2(3)	C20	C19	C18	120.0(3)
C8A	C7A	Pd1	75.1(18)	C19	C20	C21	121.6(3)
C7	C8	Pd1	68.7(3)	C16	C21	C22	125.7(3)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C20	C21	C16	118.5(2)	F3	P2	F1	179.7(3)
C20	C21	C22	115.8(2)	F3	P2	F2	91.12(17)
N1	C22	C21	127.3(3)	F3	P2	F4	88.40(17)
N1	C22	C23	106.5(2)	F3	P2	F5	90.0(3)
C23	C22	C21	126.2(3)	F3	P2	F6	91.5(3)
N3	C23	C22	105.8(2)	F4	P2	F1	91.38(17)
C25	C24	N3	118.9(3)	F4	P2	F2	178.84(11)
C29	C24	N3	119.6(3)	F4	P2	F3A	91.47(18)
C29	C24	C25	121.5(3)	F4	P2	F5	90.54(18)
C24	C25	C26	119.0(3)	F4	P2	F5A	91.69(19)
C27	C26	C25	120.0(3)	F4	P2	F6	90.0(2)
C28	C27	C26	120.5(3)	F4	P2	F6A	89.2(2)
C27	C28	C29	120.4(3)	F5	P2	F1	89.8(3)
C24	C29	C28	118.7(3)	F5	P2	F2	90.52(18)
Cl1	C018	Cl2	111.60(19)	F5	P2	F6	178.4(3)
F1A	P2	F2	90.65(18)	F5A	P2	F3A	89.6(3)
F1A	P2	F3A	178.5(2)	F6	P2	F1	88.6(3)
F1A	P2	F4	90.06(18)	F6	P2	F2	88.9(2)
F1A	P2	F5A	90.3(3)	F6A	P2	F2	89.8(2)
F1A	P2	F6A	92.0(3)	F6A	P2	F3A	88.1(3)
F2	P2	F1	89.10(17)	F6A	P2	F5A	177.5(3)
F2	P2	F3A	87.81(17)				
F2	P2	F5A	89.22(19)				

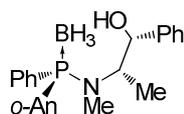
3.8.3 Synthesis of aminophosphines borane **III-119a-e**



All the aminophosphines borane **III-119** were obtained using the following procedure :

To a solution of oxazaphospholidine borane **III-110** (1 g, 3.5 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was slowly added the organolithium reagent previously prepared (7 mmol) at -78 °C. The resulting mixture was stirred and allowed to warm to RT overnight. After completion of reaction, the solution was hydrolyzed with 5 mL of distilled water. The THF was removed and the solution was extracted with DCM. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified over silica gel using toluene/EA 95 : 5 as eluent.

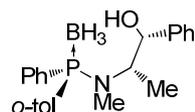
(Sp)-(+)-N-methyl-[(1R,2S)(1-hydroxy-1-phenyl)prop-2-yl]-amino-*o*-anisylphenylphosphine borane **III-119a**



Chemical Formula: C₂₃H₂₉BNO₂P
Molecular Weight: 393.27 g/mol

The product was obtained as described in *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4293-4301. Yield = 94% ; m = 1.30 g, n = 3.31 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (ddd, *J* = 12.6, 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{aro}), 7.50 - 7.42 (m, 3H, H_{aro}), 7.41 - 7.18 (m, 8H, H_{aro}), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{aro}), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H, H_{aro}), 4.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 4.33 (m, 1H, CH), 3.58 (s, 3H, OMe), 2.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, NMe), 1.84 (s, 1H, OH), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.95 - 0.55 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 68.47 (br.s).

(Sp)-(+)-N-methyl-[(1R,2S)(1-hydroxy-1-phenyl)prop-2-yl]-amino-*o*-tolylphenylphosphine borane **III-119b**

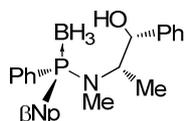


Chemical Formula: C₂₃H₂₉BNOP
Molecular Weight: 377.27 g/mol

The product was obtained as described in *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4293-4301. Yield = 97% ; m = 1.28 g, n = 3.39 mmol ; white solid. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 - 7.58 (m, 2H, H_{aro}), 7.50 - 7.45 (m, 1H, H_{aro}), 7.46 - 7.17 (m, 11H, H_{aro}), 4.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH),

4.36 (m, 1H, CH), 2.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, NMe), 2.32 (s, 3H, Me), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me), 1.63 - 0.67 (m, 3H, BH₃) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 70.16 (br.s).

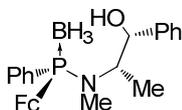
(*Sp*)-(+)-N-methyl-[(1*R*,2*S*)(1-hydroxy-1-phenyl)prop-2-yl]-amino(naphtalen-2-yl)phenylphosphine borane **III-119c**



Chemical Formula: C₂₆H₂₉BNOP
Molecular Weight: 413.31 g/mol

The product was obtained as described in *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4293-4301. Yield = 89% ; m = 1.28 g, n = 3.10 mmol ; white solid. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (dd, $J = 12.3, 1.6$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.95 - 7.75 (m, 3H, H_{aro}), 7.65 - 7.13 (m, 13H, H_{aro}), 4.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 4.36 (dt, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 1H, CH), 2.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, NMe), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.54 - 0.45 (m, 3H, BH₃). No alcohol signal. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 70.84 (br.s).

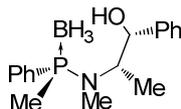
(*Sp*)-(-)-N-methyl-[(1*R*,2*S*)(1-hydroxy-1-phenyl)prop-2-yl]-aminoferrocenylphenylphosphine borane **III-119d**



Chemical Formula: C₂₆H₃₁BFeNOP
Molecular Weight: 471.17 g/mol

The product was obtained as described in *Tetrahedron* **2019**, 75, 47-56. Yield = 83% ; m = 1.37 g, 2.91 mmol ; orange solid. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 - 7.27 (m, 10H, H_{aro}), 4.87 (dd, $J = 5.7, 3.8$ Hz, 1H, CH), 4.60 - 4.55 (m, 1H, Cp), 4.52 - 4.47 (m, 1H, Cp), 4.48 - 4.40 (m, 1H, Cp), 4.26 (s, 5H, Cp), 4.25 - 4.14 (m, 2H, CH+Cp), 2.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H, NMe), 1.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, OH), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.66 - 0.42 (m, 3H, BH₃) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 69.47 (br.s).

(*Rp*)-(-)-N-methyl-[(1*R*,2*S*)(1-hydroxy-1-phenyl)prop-2-yl]-aminomethylphenylphosphine borane **III-119e**

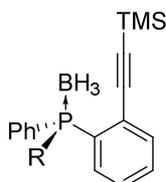


Chemical Formula: C₁₇H₂₅BNOP
Molecular Weight: 301.18 g/mol

The product was obtained as described in *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4293-4301. Yield = 95% ; m = 0.96 g, 3.19 mmol ; white solid. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 - 7.21 (m, 7H, H_{aro}), 7.11 - 7.04 (m, 3H, H_{aro}), 4.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 4.00 (1H, m, CH) 2.45 (d, J

= 8.6 Hz, 3H, NMe), 2.15 (br.s, 1H), 1.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H, Me), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, Me), 1.60 - 0.00 (m, 3H, BH₃) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 66.51 (br.s).

3.8.4 Synthesis of phosphines borane **III-143a-e**

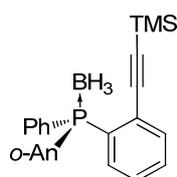


All the phosphines borane **III-143a-e** were obtained using the following procedure :

To a solution of HCl (0.3 M) in toluene was added aminophosphine borane **III-111** (1 mmol) at RT under argon. The solution was stirred until completion. The precipitate was filtered off with a millipore 4 μm filter and the excess of HCl was then removed under reduce pressure.

To a solution of (2-bromophenylethynyl)trimethylsilane **III-133** (0.51 g, 2 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of *sec*-BuLi (1.4 M in cyclohexane) (1.4 mL, 2 mmol, 1 eq) at -78 °C under argon. After one hour of stirring at -78 °C, the resulting mixture was added to the chlorophosphine borane solution at -78 °C. The resulting mixture was slowly allowed to warm at RT overnight. Water (5 mL) was added and the solution was extracted with DCM (3 x 10 mL). Organic phase was dried over MgSO₄ and after removing the solvent, the residue was purified over silica gel with PE/EA 9 : 1 as eluent.

(R)-(-)-[2-(*o*-Anisylphenyl)phosphanylborane]phenylethynyl]trimethylsilane **III-143a**



Chemical Formula: C₂₄H₂₈BOPSi
Molecular Weight: 402.36 g/mol

6 equivalents of HCl (6 mmol) was used to prepared the chlorophosphine. Yield = 85% ; m = 0.34 g, n = 0.85 mmol ; white solid, Mp < 50 °C. e.e. = 98%, $[\alpha]_D^{25} = -32.6$ (c = 0.4, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Chiralpak IA, hexane/*i*-PrOH 95 : 5, 1 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, t_R (*R*) = 5.6 min, t_R (*S*) = 6.3 min. ^1H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H, H_{aro}), 7.77 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.60 - 7.35 (m, 8H, H_{aro}), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.97 (dd, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 3.55 (s, 3H, OMe), 0.00 (s, 9H, TMS) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 161.4 (C_{aro}), 135.6 (d, $J = 13.2$ Hz, C_{aro}), 134.6 (d, $J = 7.1$ Hz, C_{aro}), 133.7 (d, $J = 9.1$ Hz, C_{aro}), 133.6 (C_{aro}), 133.0 (d, $J = 10.1$ Hz, C_{aro}), 131.6 (d, $J = 58.8$ Hz, C_{aro}), 130.8 (d, $J = 2.0$ Hz, C_{aro}), 130.0 (d, $J = 2.0$ Hz, C_{aro}), 128.9 (d, $J = 58.8$ Hz, C_{aro}), 128.1 (d, $J = 10.1$ Hz, C_{aro}), 128.0 (d, $J = 10.1$ Hz, C_{aro}), 126.4 (d, $J = 6.1$ Hz, C_{aro}), 121.2 (d, $J = 12.1$ Hz, C_{aro}), 116.9 (d, $J = 58.4$ Hz, C_{aro}), 111.6 (d, $J = 5.0$ Hz, C_{aro}), 102.9 (d, $J = 6.0$, C_{alkyne}), 55.2 (OMe), -1.0 (TMS), one carbon signal is not seen ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ

20.5 - 20.2 (br.s) ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₂₈BOPSiNa [M+Na]⁺ : 425.1632 ; Found : 425.1629. Anal. Calcd. For C₂₄H₂₈BOPSi : C, 71.64 ; H, 7.01. Found : C, 71.28 ; H, 7.20.

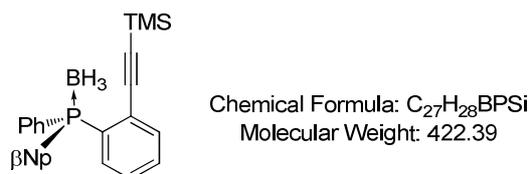
(R)-(+)-[2-(*o*-Tolylphenylphosphanylborane)phenylethynyl]trimethylsilane **III-143b**



6 equivalents of HCl (6 mmol) was used to prepared the chlorophosphine. The product **III-143b** was obtained as a mixture of phosphine borane and phosphine. This compound was used without further purification in the next step (desilylation).

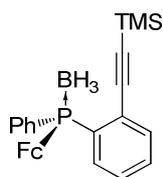
{¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 22.68 (br.s)

(S)-(-)-[2-(naphthalen-2-ylphenylphosphanylborane)phenylethynyl]trimethylsilane **III-143c**



6 equivalents of HCl (6 mmol) was used to prepared the chlorophosphine. Yield = 47% ; m = 0.20 g, n = 0.47 mmol ; white solid, Mp = 52-54 °C. [α]²⁵_D = -5.0 (c = 0.3, CHCl₃) ; ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_{aro}), 7.94 - 7.83 (m, 3H, H_{aro}), 7.80 - 7.71 (m, 2H, H_{aro}), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.64 - 7.58 (m, 2H, H_{aro}), 7.58 - 7.52 (m, 2H, H_{aro}), 7.52 - 7.43 (m, 5H, H_{aro}), 7.37 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 1.73 - 0.95 (m, 3H, BH₃) -0.20 (s, 9H, TMS) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 135.52 (d, *J* = 6.7 Hz, C_{aro}), 135.24 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{aro}), 135.13 (d, *J* = 11.5 Hz, C_{aro}), 134.73 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 133.75 (d, *J* = 9.5 Hz, C_{aro}), 133.18 (d, *J* = 11.8 Hz, C_{aro}), 131.58 (d, *J* = 2.5 Hz, C_{aro}), 131.52 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro}), 131.11 (d, *J* = 55.3 Hz, C_{aro}), 129.26 (d, *J* = 58.5 Hz, C_{aro}), 129.06 (d, *J* = 8.1 Hz, C_{aro}), 129.02 (C_{aro}), 128.90 (d, *J* = 10.4 Hz, C_{aro}), 128.63 (C_{aro}), 128.57 (C_{aro}), 128.39 (C_{aro}), 128.12 (C_{aro}), 127.75 (d, *J* = 5.5 Hz, C_{aro}), 127.22 (C_{aro}), 126.45 (d, *J* = 58.8 Hz, C_{aro}), 104.55 (TMSC_{alkyne}), 103.23 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{alkyne}), -0.87 (TMS) ; {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 23.43 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3055, 2957, 2380, 2159, 1734, 1584, 1501, 1462, 1435, 1341, 1247, 1218, 1163, 1130.82, 1104, 1055, 861, 840, 816, 742, 692, 644 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₇H₂₈BPSiNa [M+Na]⁺ : 445.16832 ; Found : 445.16846.

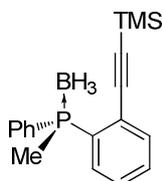
(R)-(-)-[2-(Ferrocenylphenylphosphanylborane)phenylethynyl]trimethylsilane III-143d



Chemical Formula: C₂₇H₃₀BF_ePSi
Molecular Weight: 480.25

15 equivalents of HCl (15 mmol) was used to prepared the chlorophosphine. Yield = 29% ; m = 0.14 g, n = 0.29 mmol ; orange solid, Mp = 156-158 °C (dec). $[\alpha]_D^{25} = -28.0$ (c = 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.67 - 7.44 (m, 9H, H_{aro}), 4.90 - 4.79 (m, 1H, Cp), 4.66 - 4.62 (m, 1H, Cp), 4.62 - 4.57 (m, 1H, Cp), 4.42 - 4.33 (m, 1H, Cp), 4.04 (s, 5H, Cp), 1.75 - 0.73 (m, 3H, BH₃), -0.01 (s, 9H, TMS) ; {¹H} ¹³C NMR (126 MHz, Acetone-*d*₆) δ 135.83 (d, *J* = 6.5 Hz, C_{aro}), 135.12 (d, *J* = 11.5 Hz, C_{aro}), 134.10 (d, *J* = 55.1 Hz, C_{aro}), 133.22 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{aro}), 132.38 (d, *J* = 60.9 Hz, C_{aro}), 131.78 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro}), 131.40 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 129.14 (d, *J* = 10.3 Hz, overlapped signals, C_{aro}), 127.47 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{aro}), 103.98 (d, *J* = 4.6 Hz, C_{alkyne}), 103.31 (TMSC_{alkyne}), 74.73 (d, *J* = 10.9 Hz, Cp), 73.95 (d, *J* = 8.4 Hz, Cp), 72.85 (d, *J* = 7.4 Hz, Cp), 72.75 (d, *J* = 7.9 Hz, Cp), 70.51 (Cp), 69.71 (d, *J* = 68.3 Hz, Cp), -0.42 (TMS) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Acetone-*d*₆) δ 19.92 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3053, 2961, 2417, 2384, 2350, 2162, 1735, 1582, 1558, 1463, 1434, 1409, 1266, 1247, 1172, 1132, 1106, 1058, 1036, 1026, 1000, 954, 859, 836, 819, 756, 743, 726, 697, 643, 621, 610 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₇H₃₀BF_ePSiNa [M+Na]⁺ : 503.11891 ; Found : 503.11849.

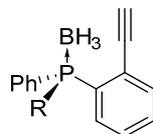
(R)-(-)-[2-(Methylphenylphosphanylborane)phenylethynyl]trimethylsilane III-143e



Chemical Formula: C₁₈H₂₄BPSi
Molecular Weight: 310.25

2 equivalents of HCl (2 mmol) was used to prepared the chlorophosphine. Yield = 66% ; m = 0.21 g, n = 0.66 mmol ; colorless oil. e.e. > 99%, $[\alpha]_D^{25} = -125.3$ (c = 0.3, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using lux 5μ, cellulose 1, hexane/*i*-PrOH 98 : 2, 0.5 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C t_R (S) = 10.2 min, t_R (R) = 10.7 min. ¹H NMR (500 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.05 - 8.00 (m, 1H, H_{aro}), 7.52 - 7.32 (m, 8H, H_{aro}), 2.04 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, Me), 1.58 - 0.45 (m, 3H, BH₃), 0.00 (s, 9H, TMS) ; {¹H} ¹³C NMR (126 MHz, Acetone-*d*₆) δ 136.2 (C_{aro}), 136.1 (C_{aro}), 135.5 (d, *J* = 5.1 Hz, C_{aro}), 132.0 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{aro}), 131.9 (C_{aro}), 131.8 (d C_{aro}), 131.7 (d, *J* = 58.7 Hz, C_{aro}), 131.0 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{aro}), 130.7 (d, *J* = 52.3 Hz, C_{aro}), 129.2 (d, *J* = 11.5 Hz, C_{aro}), 129.1 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{aro}), 127.4 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{aro}), 103.7 (d, *J* = 4.1 Hz, C_{alkyne}), 103.5 (TMSC_{alkyne}), 11.2 (d, *J* = 36.2 Hz, CH₃), 0.0 (s, 9H, TMS) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Acetone-*d*₆) δ 14.7-14.3 (m) ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₁₈H₂₄BPSiNa [M+Na]⁺ : 333.1370 ; Found : 333.1373.

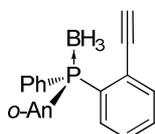
3.8.5 Synthesis of phosphines borane **III-144a-e** and phosphine-triazole **III-64e**



All the phosphines borane **III-144a-e** were obtained using the following procedure :

To a solution of phosphine borane **III-143a-e** (0.5 mmol) in a mixture of MeOH/THF, 2 : 1 (3 mL), was added K₂CO₃ (0.076 g, 0.55 mmol, 1.1 equivalent) at RT. After 1h30 of stirring, the solvent was removed and the residue was purified over silica gel or neutral alumina gel using PE/EA as eluent.

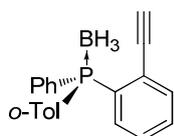
(R)-(+)-2-(*o*-Anisylphenylphosphanylborane)phenylethyne **III-144a**



Chemical Formula: C₂₁H₂₀BOP
Molecular Weight: 330.17 g/mol

The product **III-144a** was purified on silica gel using PE/AE 9 : 1 as eluent. Yield = 42% ; m = 0.07 g, n = 0.21 mmol ; white solid, Mp = 70-72 °C. [α]_D²⁵ = +36.0 (c = 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.89 - 7.80 (m, 2H, H_{aro}), 7.72 (ddd, *J* = 13.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.58 - 7.54 (m, 1H, H_{aro}), 7.54 - 7.47 (m, 2H, H_{aro}), 7.47 - 7.40 (m, 4H, H_{aro}), 7.36 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.05 (td, *J* = 7.6, 2.2, 1.0 Hz, 1H, H_{aro}), 6.93 (ddd, *J* = 8.4, 3.9, 1.0 Hz, 1H, H_{aro}), 3.53 (s, 3H, OMe), 2.86 (s, 1H, H_{alkyne}), 1.50 - 0.73 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 161.94 (C_{aro}), 136.05 (d, *J* = 13.2 Hz, C_{aro}), 135.16 (d, *J* = 6.9 Hz, C_{aro}), 134.27 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{aro}), 134.12 (d, *J* = 2.1 Hz, C_{aro}), 133.39 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{aro}), 132.74 (d, *J* = 58.1 Hz, C_{aro}), 131.42 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 130.51 (d, *J* = 2.3 Hz, C_{aro}), 129.04 (d, *J* = 59.5 Hz, C_{aro}), 128.97 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{aro}), 128.65 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{aro}), 125.55 (d, *J* = 5.7 Hz, C_{aro}), 121.46 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 117.04 (C_{aro}), 111.80 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{aro}), 84.94 (CH_{alkyne}), 81.92 (d, *J* = 5.0 Hz, C_{alkyne}), 55.70 (OMe) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 20.06 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3283, 3058, 2937, 2379, 1732, 1588, 1574, 1477, 1463, 1430, 1277, 1249, 1180, 1164, 1132, 1100, 1056, 1018, 801, 752, 620 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₁H₁₉BOP [M-H]⁺ : 329.12611 ; Found : 329.12665.

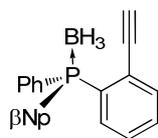
(R)-(+)-2-(*o*-Tolylphenylphosphanylborane)phenylethyne **III-144b**



Chemical Formula: C₂₁H₂₀BP
Molecular Weight: 314.17 g/mol

The product **III-144b** was formed *in situ* in the next step.

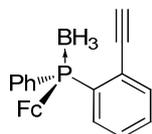
(S)-(+)-2-(naphthalen-2-ylphenylphosphanylborane)phenylethyne III-144c



Chemical Formula: C₂₄H₂₀BP
Molecular Weight: 350.21 g/mol

The product **III-144c** was purified on neutral alumina gel using PE/AE 9 : 1 as eluent. Yield = 91% ; m = 0.16 g, n = 0.46 mmol ; white solid, Mp = 80-82 °C. $[\alpha]_D^{25} = +8.0$ (c = 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.27 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H_{aro}), 7.94 - 7.85 (m, 3H, H_{aro}), 7.78 - 7.71 (m, 2H, H_{aro}), 7.68 (td, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.64 (ddd, *J* = 7.8, 3.2, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 7.61 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.58 - 7.49 (m, 4H, H_{aro}), 7.49 - 7.45 (m, 2H, H_{aro}), 7.42 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 2.92 (s, 1H, H_{alkyne}), 1.81 - 0.91 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 135.77 (d, *J* = 6.7 Hz, C_{aro}), 135.42 (d, *J* = 10.9 Hz, C_{aro}), 135.18 (d, *J* = 11.4 Hz, C_{aro}), 134.74 (d, *J* = 1.8 Hz, C_{aro}), 133.78 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{aro}), 133.14 (d, *J* = 12.0 Hz, C_{aro}), 131.68 (d, *J* = 54.5 Hz, C_{aro}), 131.65 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{aro}), 131.63 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{aro}), 129.11 (d, *J* = 58.5 Hz, C_{aro}), 129.09 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 129.02 (C_{aro}), 128.70 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro}), 128.62 (C_{aro}), 128.48 (C_{aro}), 128.16 (C_{aro}), 127.27 (C_{aro}), 126.74 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{aro}), 126.20 (d, *J* = 58.5 Hz, C_{aro}), 86.28 (CH_{alkyne}), 82.05 (C_{alkyne}) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 23.28 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3284, 3054, 2381, 2106, 1588, 1501, 1484, 1462, 1434, 1340, 1269, 1196, 1162, 1130, 1104, 1085, 1054.19, 1000, 964, 902, 855, 817, 790, 740, 692, 646, 609, 590 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₁₉BP [M-H]⁺ : 349.13119 ; Found : 349.13111.

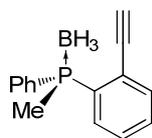
(R)-(-)-2-(Ferrocenylphenylphosphanylborane)phenylethyne III-144d



Chemical Formula: C₂₄H₂₂BFeP
Molecular Weight: 408.07 g/mol

The product **III-144d** was purified on neutral alumina gel using PE/AE 8 : 1 as eluent. Yield = 96% ; m = 0.19 g, n = 0.48 mmol ; orange solid, Mp = 144-146 °C (dec). $[\alpha]_D^{25} = -93.0$ (c = 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 - 7.61 (m, 2H, H_{aro}), 7.58 (ddd, *J* = 12.4, 7.5, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.55 - 7.45 (m, 2H, H_{aro}), 7.44 - 7.34 (m, 4H, H_{aro}), 4.86 - 4.81 (m, 1H, Cp), 4.62 - 4.58 (m, 1H, Cp), 4.57 - 4.53 (m, 1H, Cp), 4.36 - 4.31 (m, 1H, Cp), 4.05 (s, 5H, Cp), 2.86 (s, 1H, H_{alkyne}), 1.72 - 0.82 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.10 (d, *J* = 6.4 Hz, C_{aro}), 134.22 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{aro}), 133.99 (d, *J* = 55.7 Hz, C_{aro}), 132.80 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{aro}), 131.11 (d, *J* = 61.3 Hz, C_{aro}), 130.78 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 130.71 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro}), 128.52 (d, *J* = 10.3 Hz, C_{aro}), 128.23 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{aro}), 125.63 (d, *J* = 5.1 Hz, C_{aro}), 85.43 (CH_{alkyne}), 81.67 (d, *J* = 5.1 Hz, C_{alkyne}), 74.27 (d, *J* = 11.6 Hz, Cp), 72.95 (d, *J* = 7.8 Hz, Cp), 72.08 (d, *J* = 7.4 Hz, Cp), 72.00 (d, *J* = 8.2 Hz, Cp), 69.97 (Cp), 68.47 (d, *J* = 69.5 Hz, Cp_{quat}) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 19.70 (br.s) ; IR (cm⁻¹) : 3283, 3055, 2924, 2383, 2251, 2107, 1732, 1560, 1484, 1464, 1436, 1413, 1387, 1370, 1310, 1264, 1243, 1195, 1170, 1129, 1107, 1055, 1026, 1000, 823, 788, 756, 741, 696, 633, 609 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₂₂BFeP [M]⁺ : 431.07938 ; Found : 431.08008.

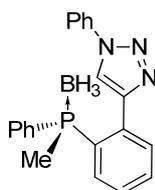
(R)-(-)-2-(methylphenylphosphanylborane)phenylethyne **III-144e**



Chemical Formula: C₁₅H₁₆BP
Molecular Weight: 238.08 g/mol

The product **III-144e** was purified on silica gel using PE/AE 3 : 1 as eluent. Yield = 88% ; m = 0.11 g, n = 0.44 mmol ; colorless oil. $[\alpha]_D^{25} = -40.6$ (c = 0.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 - 7.92 (m, 1H, H_{aro}), 7.53 - 7.49 (m, 3H, H_{aro}), 7.44 - 7.34 (m, 5H, H_{aro}), 3.09 (s, 1H, H_{alkyne}), 2.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H, Me), 1.48 - 0.50 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.1 (C_{aro}), 135.0 (d, *J* = 11.8 Hz, C_{aro}), 131.4 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{aro}), 131.3 (d, *J* = 1.8 Hz, C_{aro}), 131.0 (C_{aro}), 130.6 (d, *J* = 2.3 Hz, C_{aro}), 130.6 (d, *J* = 58.3 Hz, C_{aro}), 128.9 (d, *J* = 11.6 Hz, C_{aro}), 128.4 (d, *J* = 11.6 Hz, C_{aro}), 125.6 (C_{aro}), 85.1 (CH_{alkyne}), 81.8 (d, *J* = 4.4 Hz, C_{alkyne}), 10.5 (d, *J* = 44.1 Hz, Me) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 14.3 - 13.9 (m) ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₁₅H₁₇BP [M+H]⁺ : 237.0999 ; Found : 237.0994.

(R)-(+)-4-[2-(Methylphenylphosphanylborane)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-145e**



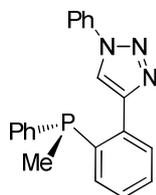
Chemical Formula: C₂₁H₂₁BN₃P
Molecular Weight: 357.20 g/mol

To a solution of phosphine borane **III-144e** (0.083 g, 0.35 mmol) in a mixture of THF/H₂O, 1 : 1 (1 mL) was added PhN₃ **III-204** (0.042 g, 0.35 mmol, 1 eq) and sodium ascorbate (0.0042 g, 0.021 mmol, 6 mol%). CuSO₄·5H₂O (0.0017 g, 0.011 mmol, 3 mol%) dissolved in water (0.5 mL) was added. After 24h of stirring at rt, the solution was cooled and diluted NH_{3(aq)} (1 mL) was added to form a suspension which was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The organic phase was washed with brine and dried over MgSO₄. After removing the solvent, the residue was purified over silica gel with PE/EA 3 : 1 as eluent.

Yield = 40% ; m = 0.05 g, n = 0.14 mmol ; sticky white solid. e.e. = 95%, $[\alpha]_D^{25} = +53.7$ (c = 0.3, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5μ cellulose 1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL·min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (*S*) = 17.8 min, t_R (*R*) = 20.8 min. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.12 - 8.07 (m, 1H, H_{aro}), 7.65 - 7.53 (m, 8H, H_{aro} + H_{triazole}), 7.50 - 7.48 (m, 1H, H_{aro}), 7.43 - 7.39 (m, 2H, H_{aro}), 7.32 - 7.30 (m, 1H, H_{aro}), 7.26 - 7.23 (m, 2H, H_{aro}), 1.98 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H, Me), 1.70 - 0.58 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 146.6 (C_{aro}), 136.7 (C_{aro}), 134.8 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 134.2 (d, *J* = 13.8 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 132.3 (d, *J* = 6.9 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 131.3 (d, *J* = 2.1 Hz, C_{aro}), 131.2 (C_{aro}), 131.1 (d, *J* = 9.7 Hz, C_{aro}), 130.6 (d, *J* = 50.9 Hz, C_{aro}), 130.5 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{aro}), 129.7 (C_{aro}), 128.9 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{aro}), 128.8 (C_{aro}), 128.4 (d, *J* = 9.7 Hz, C_{aro}), 121.6 (C_{triazole}), 120.4 (C_{aro}), 13.3 (d, *J* = 42.5 Hz, Me) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz,

Chloroform-*d*) δ 13.3 (br.s) ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $C_{21}H_{22}BN_3P$ $[M+H]^+$: 356.1482 ; Found : 356.1483.

(R)-(+)-4-[2-(Methylphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-64e**

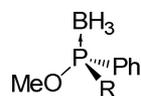


Chemical Formula: $C_{21}H_{18}N_3P$
Molecular Weight: 343.37 g/mol

To a solution of phosphine-triazole borane **III-145e** (0.071 g, 0.20 mmol) in toluene (1 mL), was added DABCO (0.068 g, 0.60 mmol, 3 eq). The solution was stirred at RT under argon until completion. The solvent was removed and the residue was purified over silica gel using PE/EA 3 : 1 as eluent.

Yield = 86% ; m = 0.06 g, n = 0.17 mmol ; colorless oil. e.e. = 95%, $[\alpha]_D^{25} = +151.0$ (c = 0.3, $CHCl_3$), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5μ cellulose 1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (*R*) = 12.9 min, t_R (*S*) = 14.1 min. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.27 (d, J = 0.7 Hz, 1H, H_{triazole}), 7.89 - 7.87 (m, 1H, H_{aro}), 7.78 - 7.76 (m, 2H, H_{aro}), 7.61 - 7.58 (m, 2H, H_{aro}), 7.53 - 7.45 (m, 4H, H_{aro}), 7.39 - 7.33 (m, 5H, H_{aro}), 1.66 (d, J = 5.2 Hz, 3H, Me) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.2 (C_{aro}), 140.5 (d, J = 10.2 Hz, C_{aro}), 138.3 (d, J = 20.4 Hz, C_{aro}), 137.1 (C_{aro}), 135.4 (d, J = 23.8 Hz, C_{aro}), 132.0 (C_{aro} or C_{triazole}), 131.8 (d, J = 9.4 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 129.7 (d, J = 2.1 Hz, C_{aro}), 128.8 (C_{aro}), 128.6 (C_{aro}), 128.5 (C_{aro}), 128.4 (d, J = 6.4 Hz, C_{aro}), 128.2 (C_{aro}), 121.4 (d, J = 17.0 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 120.4 (C_{aro} or C_{triazole}), 12.6 (d, J = 13.7 Hz, Me) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -33.1 (s) ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $C_{21}H_{18}N_3PNa$ $[M+Na]^+$: 366.1131 ; Found : 366.1125. Anal. Calcd. For $C_{21}H_{18}N_3P$: C, 73.46 ; H, 5.28. Found : C, 73.49 ; H, 5.49.

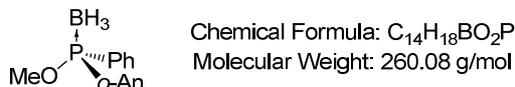
3.8.6 Synthesis of methyl phosphinites borane **III-132a-d**



All the phosphinites borane **III-132a-d** were obtained using the following procedure :

To a solution of aminophosphine borane **III-119a-d** (2 mmol) in MeOH (10 mL) was added concentrated H_2SO_4 (0.13 mL, 2.4 mmol, 1.2 eq.) dropwise at 0 °C. The solution was stirred until completion of the reaction then water was added (25 mL). The resulting solution was extracted by addition of DCM (3 x 25 mL). Organic phase was washed using a solution of $NaHCO_3$ (sat) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed and the residue purified over silica gel using PE/EA 4 : 1 as eluent.

(R)-(-)-Methoxy-*o*-anisylphenylphosphine borane III-132a



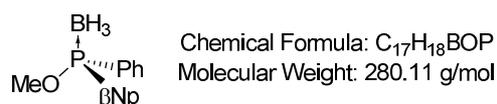
The product was obtained as described in *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357-6360. Yield = 98% ; m = 0.51 g, n = 1.96 mmol, colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.82 (ddd, *J* = 12.3, 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_{aro}), 7.78 - 7.70 (m, 2H, H_{aro}), 7.55 - 7.47 (m, 2H, H_{aro}), 7.46 - 7.37 (m, 2H, H_{aro}), 7.09 (ddd, *J* = 7.4, 2.0, 0.9 Hz, 1H, H_{aro}), 6.89 (ddd, *J* = 8.4, 4.3, 0.9 Hz, 1H, H_{aro}), 3.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 1.42 - 0.59 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 106.52 (br.s).

(R)-(-)-Methoxy-*o*-tolylphenylphosphine borane III-132b



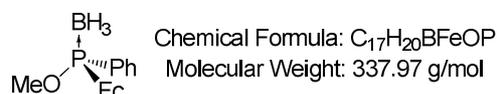
The product was obtained as described in *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6162-6169. Yield = 76% ; m = 0.37 g, n = 1.52 mmol, colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (ddd, *J* = 12.7, 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{aro}), 7.68 - 7.62 (m, 2H, H_{aro}), 7.55 - 7.48 (m, 1H, H_{aro}), 7.47 - 7.41 (m, 3H, H_{aro}), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.20 (dd, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H, H_{aro}), 3.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H, OMe), 2.24 (s, 3H, Me), 1.43 - 0.63 (m, BH₃) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 110.05 (br.s).

(R)-(+)-Methoxy(naphtalen-2-yl)phenylphosphine borane III-132c



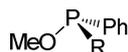
The product was obtained as described in *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357-6360. Yield = 90% ; m = 0.50 g, n = 1.80 mmol, colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.39 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.94 (dd, *J* = 16.3, 8.2 Hz, 2H, H_{aro}), 7.90 (dd, *J* = 16.8, 8.2 Hz, 1H, H_{aro}), 7.83 - 7.74 (m, 2H, H_{aro}), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.65 - 7.44 (m, 5H, H_{aro}), 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H, OMe), 1.52 - 0.66 (m, 3H, BH₃) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 107.54 (br.s).

(R)-(+)-Ferrocenylmethoxyphenylphosphine borane III-132d



The product was obtained as described in *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 759-770. Yield = 29% ; m = 0.13 g, n = 0.39 mmol, brown solid. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 - 7.80 (m, 2H, H_{aro}), 7.62 - 7.42 (m, 3H, H_{aro}), 4.68 - 4.62 (m, 1H, Cp), 4.53 - 4.47 (m, 1H, Cp), 4.46 - 4.40 (m, 1H, Cp), 4.30 - 4.24 (m, 1H, Cp), 4.14 (s, 5H, Cp), 3.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H, OMe), 1.47 - 0.59 (m, 3H, BH_3) ; ^{31}P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 107.62 (br.s).

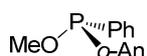
3.8.7 Synthesis of methyl phosphinites **III-152a-d**



All the phosphinites **III-152** were obtained using the following procedure :

To a solution of phosphinite borane **III-132** (1.5 mmol) in toluene (5 mL), was added DABCO (0.67 g, 6 mmol, 4 eq). The solution was stirred at 40 °C under argon until completion. The solvent was removed and the residue was purified over alumina gel using PE/EA 7 : 1 as eluent.

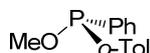
(R)-(+)-Methoxy-*o*-anisylphenylphosphine **III-152a**



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}$
Molecular Weight: 246.25 g/mol

The product was obtained as described in *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2930-2933. Yield = 93% ; m = 0.34 g, n = 1.40 mmol, colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 - 7.52 (m, 2H, H_{aro}), 7.46 (ddd, $J = 7.5, 4.3, 1.7$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.41 - 7.32 (m, 4H, H_{aro}), 7.05 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.85 (ddd, $J = 8.2, 4.4, 0.9$ Hz, 1H, H_{aro}), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.70 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H, OMe) ; ^{31}P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 107.99 (s).

(R)-Methoxy-*o*-tolylphenylphosphine **III-152b**

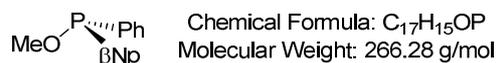


Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OP}$
Molecular Weight: 230.25 g/mol

Yield = 96% ; m = 0.33 g, n = 1.44 mmol ; white solid, Mp = 136-138 °C. e.e. > 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.0$ (c = 0.3, CHCl_3), enantiomeric purity was determined by HPLC using CHIRACEL OJ, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 0.5 mL.min $^{-1}$, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, t_{R} (*R*) = 11.5 min, t_{R} (*S*) = 13.3 min. ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.59 - 7.49 (m, 1H, H_{aro}), 7.49 - 7.41 (m, 2H, H_{aro}), 7.38 - 7.32 (m, 3H, H_{aro}), 7.30 - 7.22 (m, 2H, H_{aro}), 7.18 - 7.11 (m, 1H, H_{aro}), 3.65 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H, OMe), 2.31 (s, 3H, Me) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 141.15 (d, $J = 18.9$ Hz, C_{aro}), 140.69 (d, $J = 24.6$ Hz, C_{aro}), 140.00 (d, $J = 19.8$ Hz, C_{aro}), 131.46 (d, $J = 21.9$ Hz, C_{aro}), 130.53 (d, $J = 4.0$ Hz, C_{aro}), 129.92 (C_{aro}), 129.50 (C_{aro}), 129.13 (d, $J = 6.7$ Hz, C_{aro}), 128.73 (d, $J = 6.8$ Hz, C_{aro}), 126.19 (d, $J = 2.6$ Hz, C_{aro}), 57.22 (d, $J = 21.0$ Hz, CH_3), 20.44 (d, $J = 20.6$ Hz, CH_3) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride-

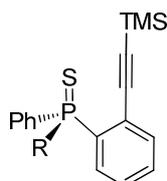
d_2) δ 110.17 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3054, 2928, 2825, 1589, 1451, 1434, 1379, 1270, 1198, 1176, 1132, 1095, 1030, 999, 800, 727, 693, 675 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₁₄H₁₆OP [M+H]⁺ : 231.09333 ; Found : 231.09315.

(R)-(+)-Methoxy(naphtalen-2-yl)phenylphosphine **III-152c**



Yield = 79% ; m = 0.32 g, n = 1.19 mmol ; white solid, Mp = 50-52 °C. e.e. > 97%, $[\alpha]_D^{25} = +6.3$ (c = 0.3, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-2, hexane/*i*-PrOH 97 : 3, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, t_R (S) = 8.9 min, t_R (R) = 9.3 min. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.14 - 8.05 (m, 1H, H_{aro}), 7.90 - 7.85 (m, 1H, H_{aro}), 7.84 - 7.71 (m, 2H, H_{aro}), 7.55 - 7.44 (m, 5H, H_{aro}), 7.41 - 7.30 (m, 3H, H_{aro}), 3.72 (d, $J = 15.0$ Hz, 3H, OMe) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Acetone-*d*₆) δ 142.99 (d, $J = 19.1$ Hz, C_{aro}), 140.53 (d, $J = 19.5$ Hz, C_{aro}), 135.03 (C_{aro}), 134.21 (d, $J = 6.4$ Hz, C_{aro}), 131.96 (d, $J = 30.1$ Hz, C_{aro}), 131.13 (d, $J = 20.7$ Hz, C_{aro}), 130.40 (C_{aro}), 129.45 (d, $J = 5.2$ Hz, C_{aro}), 129.27 (C_{aro}), 129.08 (d, $J = 4.8$ Hz, C_{aro}), 128.82 (C_{aro}), 127.95 (C_{aro}), 127.52 (C_{aro}), 127.17 (d, $J = 14.8$ Hz, C_{aro}), 57.16 (d, $J = 19.1$, OMe) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Chloroform-*d*) δ 116.90 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3050, 2939, 2822, 1568, 1433, 1332, 1271, 1100, 1071, 1016, 825, 717, 689, 640 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₁₇H₁₆OP [M+H]⁺ : 267.0933 ; Found : 267.0935.

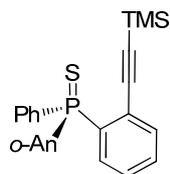
3.8.8 Synthesis of thiophosphines **III-149a-d**



All the thiophosphines **III-149** were obtained using the following procedure :

To a solution of (2-bromophenylethynyl)trimethylsilane **III-133** (0.51 g, 2 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of *sec*-BuLi (1.4 M in cyclohexane) (1.4 mL, 2 mmol, 1 equivalent) at -78 °C under argon. After one hour of stirring at -78 °C, the resulting mixture was added to a solution of phosphinite **III-152** (1 mmol) in THF (5 mL) at -78 °C using a canula. The solution was stirred overnight and allowed to warm slowly at RT. Then S₈ (0.13 g, 4 mmol, 4 eq.) was added and the solution was stirred until completion. Water (5 mL) was added to the solution and the resulting mixture was extracted by addition of DCM (3 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄. The solvent was removed and the residue was purified over silica gel using PE/EA with a gradient from 19 : 1 to 9 : 1 as eluent.

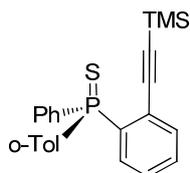
(S)-(-)-[2-(*o*-Anisylphenylthiophosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane III-149a



Chemical Formula: C₂₄H₂₅OPSSi
Molecular Weight: 420.58 g/mol

Yield = 96% ; m = 0.40 g, n = 0.96 mmol ; yellow solid, Mp = 50-52 °C. e.e. > 99%, $[\alpha]_D^{25} = -48.3$ (c = 0.5, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Chiralpack IA, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (R) = 6.9 min, t_R (S) = 9.3 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.12 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{aro}), 8.07 - 7.92 (m, 2H, H_{aro}), 7.58 - 7.45 (m, 4H, H_{aro}), 7.43 - 7.39 (m, 3H, H_{aro}), 7.36 - 7.29 (m, 1H, H_{aro}), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{aro}), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H, H_{aro}), 3.48 (s, 3H, OMe), -0.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 9H, TMS) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 160.69 (d, *J* = 1.8 Hz, C_{aro}), 136.10 (d, *J* = 89.0 Hz, C_{aro}), 135.81 (d, *J* = 10.8 Hz, C_{aro}), 135.21 (d, *J* = 8.9 Hz, C_{aro}), 134.38 (d, *J* = 2.3 Hz, C_{aro}), 133.63 (C_{aro}), 133.01 (d, *J* = 11.3 Hz, C_{aro}), 132.23 (d, *J* = 11.7 Hz, C_{aro}), 131.44 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{aro}), 130.74 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{aro}), 128.4 (d, *J* = 13.7 Hz, C_{aro}), 128.1 (d, *J* = 13.7 Hz, C_{aro}), 125.61 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{aro}), 121.61 (d, *J* = 13.3 Hz, C_{aro}), 120.99 (d, *J* = 85.8 Hz, C_{aro}), 111.94 (d, *J* = 6.1 Hz, C_{aro}), 103.92 (TMSC_{alkyne}), 103.10 (d, *J* = 6.2 Hz, C_{alkyne}), 55.61 (OMe), -0.53 (TMS) ; {¹H}³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 40.54 (s) ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₂₆POSSi [M+H]⁺ : 421.12058 ; Found : 421.12049. Anal.Calcd for C₂₄H₂₅POSSi : C, 68.54 ; H, 5.99. Found C, 68.40 ; H, 6.32.

(R)-(-)-[2-(*o*-Tolylphenylthiophosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane III-149b

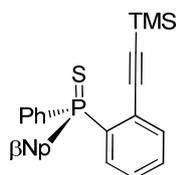


Chemical Formula: C₂₄H₂₅PSSi
Molecular Weight: 404.58 g/mol

Yield = 69% ; m = 0.28 g, n = 0.69 mmol ; beige solid, Mp = 136-138 °C. e.e. > 99%, $[\alpha]_D^{25} = -102.0$ (c = 0.2, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 95 : 5, 0.5 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (R) = 10.7 min, t_R (S) = 11.3 min. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.21 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H_{aro}), 8.03 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 2H, H_{aro}), 7.62 - 7.43 (m, 7H, H_{aro}), 7.41 (t, *J* = 7.6, Hz, 1H, H_{aro}), 7.35 - 7.28 (m, 1H, H_{aro}), 7.27 - 7.23 (m, 1H, H_{aro}), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{aro}), 2.32 (s, 3H, Me), - 0.06 (s, 9H, TMS) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 142.32 (d, *J* = 9.5 Hz, C_{aro}), 135.60 (d, *J* = 8.3 Hz, C_{aro}), 134.36 (d, *J* = 12.3 Hz, C_{aro}), 134.21 (d, *J* = 79.9 Hz, C_{aro}), 133.39 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 133.14 (d, *J* = 12.0 Hz, C_{aro}), 132.55 (d, *J* = 10.9 Hz, C_{aro}), 132.36 (d, *J* = 85.4 Hz, C_{aro}), 132.35 (C_{aro}), 131.87 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{aro}), 131.87 (C_{aro}), 131.66 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{aro}), 129.07 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 128.54 (d, *J* = 12.5 Hz, C_{aro}), 126.27 (d, *J* = 5.8 Hz, C_{aro}), 125.97 (d, *J* = 13.1 Hz, C_{aro}), 104.80 (TMSC_{alkyne}), 103.46 (d, *J* = 5.1 Hz, C_{alkyne}), 22.10 (d, *J* = 5.3 Hz, Me), -0.63 (TMS) ; {¹H}³¹P NMR (202

MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 42.58 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3059, 2955, 2152, 1732, 1592, 1557, 1462, 1434, 1275, 1126, 1094, 841, 752, 711, 689, 630, 616, 597, 515, 495 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{PSSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.12566 ; Found : 405.12547.

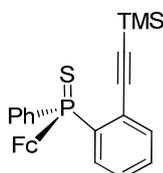
(R)-(+)-[2-(naphthalen-2-ylphenylthiophosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-149c**



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{PSSi}$
Molecular Weight: 440.62 g/mol

Yield = 78% ; m = 0.34 g, n = 0.78 mmol ; yellow solid. Mp = 58-60 °C. e.e. > 99%, $[\alpha]_D^{25} = +3.5$ (c = 0.3, CHCl_3), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-2, hexane/*i*-PrOH 95 : 5, 1 mL.min $^{-1}$, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (*R*) = 6.8 min, t_R (*S*) = 7.4 min. ^1H NMR (600 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.44 (dd, J = 16.1, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.99 - 7.86 (m, 5H, H_{aro}), 7.78 (ddd, J = 10.5, 8.4, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.66 - 7.45 (m, 8H, H_{aro}), 7.37 - 7.35 (m, 1H, H_{aro}), -0.19 (s, 9H, TMS) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 135.63 (d, J = 8.4 Hz, C_{aro}), 135.01 (d, J = 84.3 Hz, C_{aro}), 134.90 (d, J = 2.6 Hz, C_{aro}), 134.42 (d, J = 10.9 Hz, C_{aro}), 133.98 (d, J = 11.3 Hz, C_{aro}), 133.22 (d, J = 63.7 Hz, C_{aro}), 132.89 (d, J = 8.5 Hz, C_{aro}), 132.74 (d, J = 10.6 Hz, C_{aro}), 131.82 (d, J = 3.2 Hz, C_{aro}), 131.71 (d, J = 2.7 Hz, C_{aro}), 130.30 (d, J = 86.9 Hz, C_{aro}), 129.36 (C_{aro}), 128.79 (d, J = 12.7 Hz, C_{aro}), 128.64 (d, J = 12.4 Hz, C_{aro}), 128.58 (C_{aro}), 128.38 (d, J = 12.4 Hz, C_{aro}), 128.11 (C_{aro}), 127.62 (d, J = 11.0 Hz, C_{aro}), 127.31 (C_{aro}), 126.67 (d, J = 6.8 Hz, C_{aro}), 105.31 ($\text{TMSC}_{\text{alkyne}}$), 103.07 (d, J = 5.7 Hz, C_{alkyne}), -0.84 (TMS) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 42.95 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3053, 2957, 2163, 2153, 1459, 1434, 1339, 1247, 1098, 1076, 861, 841, 817, 745, 712, 692, 662 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{PSSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.12566 ; Found : 441.12666.

(S)-(-)-[2-(Ferrocenylphenylthiophosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-149d**

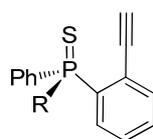


Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FePSSi}$
Molecular Weight: 498.48 g/mol

The product **III-149d** was synthesized according to the general procedure except that phosphinite **III-152d** was formed *in situ* by reaction of phosphinite borane **III-132d** (0.51 g, 1.5 mmol) and DABCO (1.35 g, 12 mmol, 8 eq.) in hexane at 40 °C, then filtration of the mixture and evaporation of the solvent. Phosphinite **III-152d** was used in the next step without purification and after dilution in THF (3 mL).

Yield = 43% ; m = 0.32 g, n = 0.65 mmol ; orange solid, Mp = 158-160 °C. e.e. > 99%, $[\alpha]_D^{25} = -41.0$ (c = 0.2, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Chiralpak IA, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 0.5 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (S) = 11.0 min, t_R (R) = 11.6 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.79 - 7.67 (m, 3H, H_{aro}), 7.55 - 7.49 (m, 2H, H_{aro}), 7.49 - 7.41 (m, 3H, H_{aro}), 7.38 (t, *J* = 7.8, 1H, H_{aro}), 4.90 (m, 1H, Cp), 4.55 (m, 1H, Cp), 4.48 (m, 1H, Cp), 4.28 (m, 1H, Cp), 4.07 (s, 5H, Cp), -0.00 (s, 9H, TMS) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 136.70 (d, *J* = 84.7 Hz, C_{aro}), 135.41 (d, *J* = 8.7 Hz, C_{aro}), 134.97 (d, *J* = 89.6 Hz, C_{aro}), 133.66 (d, *J* = 10.9 Hz, C_{aro}), 131.69 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{aro}), 131.28 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{aro}), 131.25 (d, *J* = 2.7 Hz, C_{aro}), 128.42 (d, *J* = 13.0 Hz, C_{aro}), 128.28 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 125.66 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{aro}), 104.08 (TMSC_{alkyne}), 102.90 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{alkyne}), 75.12 (d, *J* = 99.9 Hz, Cp), 74.31 (d, *J* = 12.9 Hz, Cp), 73.53 (d, *J* = 12.1 Hz, Cp), 72.23 (t, *J* = 9.9 Hz, Cp), 70.34 (Cp), -0.51 (TMS) ; {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 41.66 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3074, 2957, 2162, 1734, 1558, 1462, 1434, 1248, 1170, 1099, 1020, 1005, 861, 840, 819, 762, 752, 734, 710, 694, 652, 566, 478 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₇H₂₇FePSSiNa [M+Na]⁺ : 521.05820 ; Found : 521.05860.

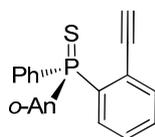
3.8.9 Synthesis of thiophosphines **III-150a-d**



All the thiophosphines **III-150a-d** were obtained using the following procedure :

To a solution of thiophosphine **III-149** (0.6 mmol) in a mixture of THF/MeOH, 1 : 2 (3 mL) was added K₂CO₃ (0.09 g, 0.66 mmol, 1.1 eq.) at RT. The solution was stirred at RT until completion. The solvent was then removed and the residue was purified over silica gel using PE/EA 9 : 1 as eluent.

(S)-(+)-2-(*o*-Anisylphenylthiophosphanyl)phenylethyne **III-150a**

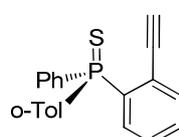


Chemical Formula: C₂₁H₁₇OPS
Molecular Weight: 348.40 g/mol

Yield = 91% ; m = 0.19 g, n = 0.55 mmol ; yellowish solid, Mp < 50 °C. e.e. = 99%, $[\alpha]_D^{25} = +2.5$ (c = 0.3, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (R) = 11.7 min, t_R (S) = 12.5 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.15 (ddd, *J* = 16.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 8.01 (dd, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 2H, H_{aro}), 7.57 - 7.55 (m, 2H, H_{aro}), 7.50 - 7.48 (m, 2H, H_{aro}), 7.44 - 7.42 (m, 3H, H_{aro}), 7.38 - 7.34 (m, 1H, H_{aro}), 7.14 - 7.12 (m, 1H, H_{aro}), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H, H_{aro}), 3.49 (s, 3H, OMe), 2.91 (s, 1H, H_{alkyne}) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz,

Methylene Chloride- d_2) δ 160.82 (d, $J = 1.9$ Hz, C_{aro}), 137.12 (d, $J = 89.1$ Hz, C_{aro}), 135.94 (d, $J = 10.9$ Hz, C_{aro}), 135.38 (d, $J = 9.1$ Hz, C_{aro}), 134.51 (d, $J = 2.4$ Hz, C_{aro}), 133.08 (d, $J = 11.2$ Hz, C_{aro}), 132.95 (d, $J = 88.2$ Hz, C_{aro}), 132.04 (d, $J = 11.5$ Hz, C_{aro}), 131.62 (d, $J = 3.2$ Hz, C_{aro}), 130.75 (d, $J = 2.8$ Hz, C_{aro}), 128.87 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{aro}), 128.27 (d, $J = 12.8$ Hz, C_{aro}), 124.25 (d, $J = 6.8$ Hz, C_{aro}), 121.48 (d, $J = 13.4$ Hz, C_{aro}), 120.72 (d, $J = 85.6$ Hz, C_{aro}), 111.75 (d, $J = 6.1$ Hz, C_{aro}), 85.41 ($\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 81.74 (d, $J = 6.5$ Hz, C_{alkyne}), 55.61 (OMe); $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 40.57; IR (cm^{-1}): 3054, 2905, 2836, 1696, 1587, 1475, 1461, 1432, 1273, 1244, 1178, 1131, 1106, 1072, 1044, 1017, 800, 751, 709, 692; HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{POS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.08105; Found: 349.08104. Anal. Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{POS}$ C, 72.40; H, 4.92. Found: C, 72.08; H, 5.07.

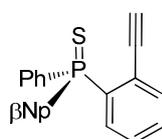
(R)-(-)-2-(*o*-Tolylphenylthiophosphanyl)phenylethyne III-150b



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{PS}$
Molecular Weight: 332.40 g/mol

Yield = 99%; $m = 0.20$ g, $n = 0.59$ mmol; white solid, $\text{Mp} = 170\text{-}172$ °C. e.e. = 98.5%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -169.0$ ($c = 0.3$, CHCl_3), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 95 : 5, 0.5 mL \cdot min $^{-1}$, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, $t_{\text{R}}(\text{R}) = 14.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{S}) = 16.9$ min. ^1H NMR (600 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.30 - 8.19 (m, 1H, H_{aro}), 7.96 (ddd, $J = 13.4, 7.0, 1.3$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.61 (dt, $J = 5.4, 3.8$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.55 - 7.53 (m, 3H, H_{aro}), 7.48 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 3.1$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.41 - 7.39 (m, 1H, H_{aro}), 7.25 (dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.21 (ddd, $J = 15.4, 7.8, 1.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.13 (ddd, $J = 9.5, 7.6, 2.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 2.89 (s, 1H, H_{alkyne}), 2.35 (s, 3H, Me); $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 142.59 (d, $J = 9.4$ Hz, C_{aro}), 135.66 (d, $J = 8.3$ Hz, C_{aro}), 134.69 (d, $J = 79.6$ Hz, C_{aro}), 134.45 (d, $J = 12.2$ Hz, C_{aro}), 133.34 (d, $J = 10.6$ Hz, C_{aro}), 133.13 (d, $J = 12.2$ Hz, C_{aro}), 132.50 (d, $J = 3.0$ Hz, C_{aro}), 132.39 (d, $J = 11.0$ Hz, C_{aro}), 131.97 (d, $J = 3.0$ Hz, C_{aro}), 131.92 (d, $J = 2.9$ Hz, C_{aro}), 131.80 (d, $J = 2.7$ Hz, C_{aro}), 129.59 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{aro}), 128.71 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{aro}), 125.78 (d, $J = 12.9$ Hz, C_{aro}), 125.08 (d, $J = 5.5$ Hz, C_{aro}), 85.90 ($\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 81.88 (d, $J = 5.3$ Hz, C_{alkyne}), 22.03 (d, $J = 5.6$ Hz, Me). One quaternary carbon is not seen. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 42.53 (s); IR (cm^{-1}): 3238, 3053, 3012, 2924, 2100, 1733, 1590, 1556, 1458, 1433, 1127, 1093, 1064, 807, 786, 775, 762, 751, 731, 708, 689, 668, 630, 614, 561; HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.08613; Found: 333.08561.

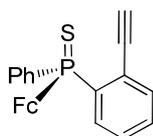
(R)-(+)-2-(naphthalen-2-ylphenylthiophosphanyl)phenylethyne III-150c



Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{PS}$
Molecular Weight: 368.43 g/mol

Yield = 96% ; m = 0.21 g, n = 0.58 mmol ; yellowish solid, Mp = 58-60 °C. e.e. = 96.5%, $[\alpha]_D^{25} = +7.1$ (c = 0.3, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Chiralpak IA, hexane/*i*-PrOH 98 : 2, 0.5 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (R) = 68.1 min, t_R (S) = 74.5 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.53 - 8.37 (m, 1H, H_{aro}), 8.01 - 7.83 (m, 5H, H_{aro}), 7.81 (ddd, *J* = 10.7, 8.5, 1.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.66 - 7.60 (m, 2H, H_{aro}), 7.58 - 7.45 (m, 6H, H_{aro}), 7.42 - 7.35 (m, 1H, H_{aro}), 2.97 (s, 1H, H_{alkyne}) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 136.00 (d, *J* = 8.5 Hz, C_{aro}), 135.48 (C_{aro}), 134.89 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{aro}), 134.61 (d, *J* = 10.9 Hz, C_{aro}), 133.86 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{aro}), 133.09 (d, *J* = 43.6 Hz, C_{aro}), 132.77 (d, *J* = 10.8 Hz, C_{aro}), 132.75 (d, *J* = 28.7 Hz, C_{aro}), 131.92 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{aro}), 131.79 (d, *J* = 2.7 Hz, C_{aro}), 129.93 (d, *J* = 86.5 Hz, C_{aro}), 129.40 (C_{aro}), 129.06 (d, *J* = 12.2 Hz, C_{aro}), 128.81 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 128.68 (C_{aro}), 128.46 (d, *J* = 12.5 Hz, C_{aro}), 128.13 (C_{aro}), 127.63 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{aro}), 127.36 (C_{aro}), 125.56 (d, *J* = 6.6 Hz, C_{aro}), 86.85 (CH_{alkyne}), 81.83 (d, *J* = 6.1 Hz, C_{alkyne}) ; {¹H}³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 42.88 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3281, 3050, 1728, 1585, 1479, 1459, 1433, 1338, 1265, 1239, 1194, 1126, 1096, 1077, 852, 815, 787, 744, 734, 711, 685, 658, 634, 625, 616 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₁₈PS [M+H]⁺ : 369.08613 ; Found : 369.08623.

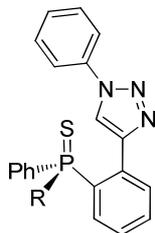
(S)-(-)-2-(Ferrocenylphenylthiophosphanyl)phenylethyne III-150d



Chemical Formula: C₂₄H₁₉FePS
Molecular Weight: 426.29 g/mol

Yield = 97% ; m = 0.25 g, n = 0.58 mmol ; orange solid, Mp = 158-160 °C. $[\alpha]_D^{25} = -55.0$ (c = 0.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.83 - 7.74 (m, 2H, H_{aro}), 7.68 - 7.59 (m, 1H, H_{aro}), 7.58 - 7.48 (m, 2H, H_{aro}), 7.50 - 7.45 (m, 2H, H_{aro}), 7.44 - 7.42 (m, 1H, H_{aro}), 7.39 - 7.37 (m, 1H, H_{aro}), 4.93 - 4.85 (m, 1H, Cp), 4.60 - 4.55 (m, 1H, Cp), 4.52 - 4.44 (m, 1H, Cp), 4.30 - 4.23 (m, 1H, Cp), 4.07 (s, 5H, Cp), 2.95 (s, 1H, H_{alkyne}) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 138.00 (d, *J* = 84.6 Hz, C_{aro}), 135.51 (d, *J* = 8.4 Hz, C_{aro}), 134.34 (d, *J* = 89.4 Hz, C_{aro}), 133.24 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 131.96 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{aro}), 131.45 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{aro}), 131.24 (d, *J* = 2.7 Hz, C_{aro}), 128.66 (d, *J* = 12.0 Hz, C_{aro}), 128.30 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{aro}), 124.45 (d, *J* = 6.9 Hz, C_{aro}), 85.98 (CH_{alkyne}), 81.59 (d, *J* = 6.3 Hz, C_{alkyne}), 74.83 (d, *J* = 100.4 Hz, Cp), 74.58 (d, *J* = 13.0 Hz, Cp), 73.12 (d, *J* = 11.8 Hz, Cp), 72.54 (d, *J* = 9.8 Hz, Cp), 72.22 (d, *J* = 10.6 Hz, Cp), 70.38 (Cp) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 41.47 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3291, 3241, 3047, 2923, 2853, 2100, 1729, 1460, 1435, 1311, 1261, 1192, 1165, 1128, 1104, 1068, 1060, 1029, 1018, 1002, 836, 817, 788, 769, 757, 736, 714, 685, 648, 624, 562 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₂₀FePS [M+H]⁺ : 427.03673 ; Found : 427.03651.

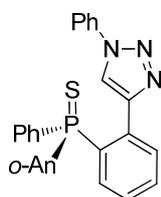
3.8.10 Synthesis of thiophosphines-triazoles **III-151a-d**



All the thiophosphines triazoles **III-151a-d** were obtained using the following procedure :

To a solution of thiophosphine **III-150** (0.5 mmol) in a mixture of THF/H₂O, 1 : 1 (2 mL) was added PhN₃ **III-204** (0.060 g, 0.5 mmol, 1 eq.) and sodium ascorbate (0.0059 g, 0.03 mmol, 6 mol%). CuSO₄ (0.0024 g, 0.015 mmol, 3 mol%) dissolved in water (1 mL) was added and the solution was then warmed at 60 °C. After 24h of stirring at 60 °C, the solution was cooled and diluted NH_{3(aq)} (2 mL) was added to form a suspension which was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). Organic phase was washed with brine and dried over MgSO₄. After removing the solvent, the residue was purified over silica gel with PE/EA 5 : 1 as eluent.

(S)-(-)-4-[2-(*o*-Anisylphenylthiophosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-151a**

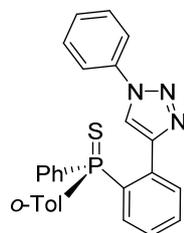


Chemical Formula: C₂₇H₂₂N₃OPS
Molecular Weight: 467.53 g/mol

Yield = 65% ; m = 0.15 g, n = 0.33 mmol ; yellowish solid, Mp = 88-90 °C. e.e. = 99%, $[\alpha]_D^{25} = -32.0$ (c = 0.4, CHCl₃), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, t_R (S) = 27.4 min, t_R (R) = 28.9 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.88 (s, 1H, H_{triazole}), 8.33 (ddd, *J* = 17.1, 7.8, 1.8 Hz, 1H, H_{aro}), 8.07 - 7.95 (m, 2H, H_{aro}), 7.88 - 7.81 (m, 1H, H_{aro}), 7.62 - 7.60 (m, 1H, H_{aro}), 7.54 - 7.22 (m, 11H, H_{aro}), 6.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_{aro}), 6.72 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H, H_{aro}), 3.51 (s, 3H, OMe) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 159.87 (d, *J* = 1.6 Hz, C_{aro}), 145.54 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{aro}), 137.23 (C_{aro}), 135.65 (d, *J* = 11.2 Hz, C_{aro}), 134.36 (d, *J* = 2.5 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 134.12 (d, *J* = 89.7 Hz, C_{aro}), 133.53 (d, *J* = 7.9 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 132.96 (d, *J* = 11.3 Hz, C_{aro}), 132.53 (d, *J* = 86.8 Hz, C_{aro}), 131.94 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{aro}), 131.71 (d, *J* = 15.7 Hz, C_{aro}), 131.68 (C_{aro}), 131.20 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{aro}), 129.92 (C_{aro}), 128.84 (C_{aro}), 128.41 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{aro}), 128.21 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{aro}), 124.75 (C_{aro} or C_{triazole}), 121.20 (d, *J* = 13.3 Hz, C_{aro}), 120.94 (C_{aro} or C_{triazole}), 119.70 (d, *J* = 82.9 Hz, C_{aro}), 111.68 (d, *J* = 6.1 Hz, C_{aro}), 55.50 (OMe) ; {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 41.10 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3281, 2924, 1726, 1587, 1573, 1473, 1461, 1430, 1272, 1244, 1161, 1129, 1096, 1070, 1042, 1016, 799, 752, 733, 707, 690, 630 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for

$C_{27}H_{22}N_3POSNa$ $[M+Na]^+$: 490.11134 ; Found : 490.11154. Anal. Calcd. For $C_{27}H_{22}N_3POS$ C, 69.36 ; H, 4.74. Found : C, 69.02 ; H, 4.87.

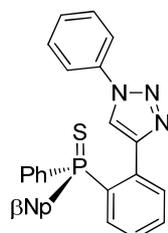
(R)-(-)-4-[2-(*o*-Tolylphenylthiophosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-151b**



Chemical Formula: $C_{27}H_{22}N_3PS$
Molecular Weight: 451.53 g/mol

Yield = 65% ; m = 0.15 g, n = 0.33 mmol ; white solid, Mp = 200-202 °C. e.e. = 97%, $[\alpha]_D^{25} = -24.0$ (c = 0.3, $CHCl_3$), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, t_R (R) = 30.5 min, t_R (S) = 32.5 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.31 (s, 1H, H_{triazole}), 7.87 - 7.76 (m, 3H, H_{aro}), 7.73 - 7.62 (m, 2H, H_{aro}), 7.57 - 7.38 (m, 10H, H_{aro}), 7.29 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H, H_{aro}), 7.07 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H_{aro}), 2.30 (s, 3H, Me) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 145.93 (d, *J* = 4.2 Hz, C_{aro}), 142.18 (d, *J* = 8.7 Hz, C_{aro}), 135.91 (d, *J* = 402.1 Hz, C_{aro}), 133.82 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 133.81 (d, *J* = 218.9 Hz, C_{aro}), 133.42 (d, *J* = 11.9 Hz, C_{aro}), 133.40 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{aro}), 133.02 (C_{aro}), 133.01 (d, *J* = 9.4 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 132.53 (C_{aro}), 132.44 (C_{aro}), 132.02 (d, *J* = 2.8 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 131.96 (d, *J* = 6.2 Hz, C_{aro}), 131.96 (C_{aro}), 130.54 (C_{aro}), 130.00 (C_{aro}), 129.04 (d, *J* = 12.4 Hz, C_{aro}), 128.92 (C_{aro}), 128.80 (d, *J* = 12.6 Hz, C_{aro}), 125.99 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{aro}), 123.82 (C_{aro} or C_{triazole}), 120.81 (C_{aro} or C_{triazole}), 22.87 (d, *J* = 4.7 Hz, Me). {¹H}³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 43.70 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3181, 3053, 2958, 2923, 2857, 1732, 1589, 1561, 1506, 1476, 1461, 1434, 1412, 1236, 1225, 1163, 1128, 1096, 1072, 1034, 997, 990, 801, 770, 750, 744, 708, 684, 656, 633, 614 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $C_{27}H_{22}N_3PSNa$ $[M+Na]^+$: 474.116433 ; Found : 474.11529.

(R)-(+)-4-[2-(naphthalen-2-ylphenylthiophosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-151c**

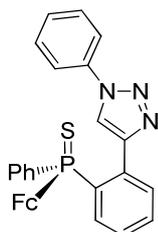


Chemical Formula: $C_{30}H_{22}N_3PS$
Molecular Weight: 487.56 g/mol

Yield = 69% ; m = 0.17 g, n = 0.35 mmol ; white solid, Mp = 78-80 °C. e.e. = 99%, $[\alpha]_D^{25} = +33.2$ (c = 0.3, $CHCl_3$), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, t_R (R) = 17.1 min, t_R (S) = 18.7 min. ¹H NMR (500 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.89 (s, 1H, H_{triazole}), 8.55 (dd, *J* =

16.3, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.97 - 7.75 (m, 6H, H_{aro}), 7.72 - 7.65 (m, 2H, H_{aro}), 7.57 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.51 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.47 - 7.28 (m, 10H, H_{aro}) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 145.69 (d, $J = 4.5$ Hz, C_{aro}), 137.16 (C_{aro}), 134.76 (C_{aro}), 134.69 (d, $J = 2.4$ Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 134.69 (d, $J = 11.1$ Hz, C_{aro}), 134.04 (d, $J = 11.8$ Hz, C_{aro}), 133.07 (d, $J = 77.7$ Hz, C_{aro}), 132.74 (d, $J = 7.3$ Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 132.72 (d, $J = 9.4$ Hz, C_{aro}), 132.37 (C_{aro}), 132.35 (d, $J = 84.7$ Hz, C_{aro}), 132.26 (d, $J = 2.9$ Hz, C_{aro}), 131.91 (d, $J = 3.0$ Hz, C_{aro}), 129.93 (C_{aro}), 129.49 (d, $J = 85.1$ Hz, C_{aro}), 129.24 (C_{aro}), 128.87 (C_{aro}), 128.83 (C_{aro}), 128.75 (C_{aro}), 128.68 (C_{aro}), 128.50 (d, $J = 12.1$ Hz, C_{aro}), 128.02 (C_{aro}), 127.43 (C_{aro}), 127.03 (d, $J = 10.4$ Hz, C_{aro}), 124.75 (C_{aro} or C_{triazole}), 120.84 (C_{aro} or C_{triazole}) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 42.44 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3127, 3052, 1731, 1593, 1501, 1462, 1435, 1414, 1339, 1267, 1226, 1097, 1075, 1034, 816, 742, 710, 690, 665, 652, 636, 624, 615 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₃₀H₂₂N₃PS [M+H]⁺ : 448.13448 ; Found : 448.13460. Anal. Calcd. For C₃₀H₂₃N₃PS C, 73.90 ; H, 4.55 ; N, 8.62 ; Found : C, 73.68 ; H, 4.90 ; N, 8.56.

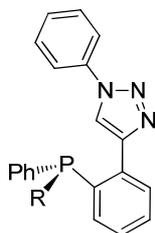
(S)-(+)-4-[2-(Ferrocenylphenylthiophosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1H-1,2,3-triazole **III-151d**



Chemical Formula: C₃₀H₂₄FeN₃PS
Molecular Weight: 545.42 g/mol

Yield = 51% ; $m = 0.14$ g, $n = 0.26$ mmol ; orange solid, Mp = 114-116 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.0$ ($c = 0.23$, CHCl₃). ^1H NMR (500 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 8.98 (s, 1H, H_{triazole}), 7.77 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.72 (ddd, $J = 7.7, 4.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.66 - 7.61 (m, 2H, H_{aro}), 7.59 - 7.51 (m, 3H, H_{aro}), 7.49 - 7.43 (m, 1H, H_{aro}), 7.43 - 7.27 (m, 5H, H_{aro}), 5.01 - 4.94 (m, 1H, Cp), 4.62 - 4.58 (m, 1H, Cp), 4.47 - 4.42 (m, 1H, Cp), 3.96 (br.s, 6H, Cp + Cp) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 145.56 (d, $J = 4.7$ Hz, C_{aro}), 137.42 (C_{aro}), 136.07 (d, $J = 84.4$ Hz, C_{aro}), 133.68 (d, $J = 8.1$ Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 133.21 (d, $J = 11.0$ Hz, C_{aro}), 132.31 (d, $J = 9.4$ Hz, C_{aro}), 131.74 (d, $J = 3.0$ Hz, C_{aro}), 131.64 (d, $J = 87.1$ Hz, C_{aro}), 131.61 (d, $J = 10.6$ Hz, C_{aro}), 131.60 (C_{aro}), 130.09 (C_{aro}), 128.85 (C_{aro}), 128.26 (d, $J = 12.1$ Hz, C_{aro}), 128.23 (d, $J = 12.5$ Hz, C_{aro}), 124.68 (C_{aro} or C_{triazole}), 120.74 (C_{aro} or C_{triazole}), 76.06 (d, $J = 101.2$ Hz, Cp), 75.21 (d, $J = 13.4$ Hz, Cp), 73.11 (d, $J = 9.6$ Hz, Cp), 71.99 (d, $J = 11.2$ Hz, Cp), 71.90 (d, $J = 11.3$ Hz, Cp), 70.34 (Cp) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 41.48 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3050, 2939, 2822, 1568, 1433, 1332, 1271, 1100, 1071, 1016, 825, 717, 689, 640 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₃₀H₂₂FeN₃PSNa [M+Na]⁺ : 568.06702 ; Found : 568.06772.

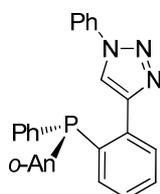
3.8.11 Synthesis of phosphines-triazoles **III-64a-d**



All the thiophosphines triazoles **III-64a-d** were obtained using the following procedure :

To a solution of thiophosphine-triazole **III-151a-d** (0.25 mmol) in toluene (5 mL) was added Si_2Cl_6 (0.09 mL, 0.5 mmol, 2 eq.) under argon and the solution was stirred one hour at 80 °C. After cooling the resulting mixture at 0 °C, an excess of $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (30%) (1 mL) was added dropwise. The solution was extracted by DCM (3 x 10 mL) and organic phase was dried over MgSO_4 . After removing the solvent, the residue was purified over silica gel with PE/EA 1 : 1 as eluent.

(R)-(+)-4-[2-(*o*-Anisylphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole **III-64a**



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OP}$
Molecular Weight: 435.47 g/mol

The phosphine was recrystallized in hexane/ CH_2Cl_2 mixture. Yield : 83% ; $m = 0.09$ g, $n = 0.21$ mmol ; white solid, $\text{Mp} = 134\text{-}136$ °C. e.e. = 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49.0$ ($c = 0.3$, CHCl_3), enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20 °C, $t_{\text{R}}(R) = 11.3$ min, $t_{\text{R}}(S) = 12.0$ min. ^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 8.01 (ddd, $J = 7.8, 4.1, 1.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.78 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.66 - 7.59 (m, 2H, H_{aro}), 7.54 - 7.45 (m, 2H, H_{aro}), 7.42 - 7.36 (m, 4H, H_{aro}), 7.36 - 7.32 (m, 1H, H_{aro}), 7.28 (ddd, $J = 9.7, 5.8, 3.1$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.05 (ddd, $J = 7.9, 3.8, 1.5$ Hz, 2H, H_{aro}), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.73 (ddd, $J = 7.5, 4.4, 1.7$ Hz, 1H, H_{aro}), 3.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, OMe) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 162.21 (d, $J = 16.0$ Hz, C_{aro}), 138.13 (C_{aro}), 137.70 (d, $J = 11.8$ Hz, C_{aro}), 136.71 (d, $J = 48.6$ Hz, C_{aro}), 136.56 (d, $J = 39.8$ Hz, C_{aro}), 135.00 (C_{aro}), 134.94 (C_{aro}), 134.80 (C_{aro}), 134.76 (C_{aro}), 131.61 (C_{aro}), 130.78 (C_{aro}), 130.48 (d, $J = 5.0$ Hz, C_{aro}), 129.71 (d, $J = 10.1$ Hz, C_{aro}), 129.53 (d, $J = 7.1$ Hz, C_{aro} or $\text{C}_{\text{triazole}}$), 129.47 (C_{aro}), 129.03 (C_{aro}), 126.22 (d, $J = 13.3$ Hz, C_{aro}), 122.53 (d, $J = 16.6$ Hz, C_{aro}), 122.04 (C_{aro} or $\text{C}_{\text{triazole}}$), 121.04 (C_{aro} or $\text{C}_{\text{triazole}}$), 111.68 (C_{aro}), 56.08 (OMe), one quaternary carbon is not seen. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Acetone- d_6) δ -22.14 (s) ; IR (cm^{-1}) : 3203, 3053, 2920, 2584, 1692, 1644, 1597, 1582, 1502, 1460,

Compound**III-64a**

Formula	C ₂₇ H ₂₂ N ₃ OP
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.309
μ/mm^{-1}	0.149
Formula Weight	435.44
Colour	clear light colourless
Shape	needle
Size/mm ³	0.27x0.14x0.07
T/K	110(1)
Crystal System	orthorhombic
Flack Parameter	0.03(5)
Hooft Parameter	0.04(4)
Space Group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
$a/\text{\AA}$	7.2881(4)
$b/\text{\AA}$	14.6005(8)
$c/\text{\AA}$	20.7707(12)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	2210.2(2)
Z	4
Z'	1
Wavelength/ \AA	0.710730
Radiation type	MoK $_{\alpha}$
$\theta_{min}/^\circ$	2.958
$\theta_{max}/^\circ$	27.510
Measured Refl.	45862
Independent Refl.	5074
Reflections Used	4303
R_{int}	0.0773
Parameters	290
Restraints	0
Largest Peak	0.219

Deepest Hole	-0.237
GooF	1.029
wR_2 (all data)	0.0754
wR_2	0.0703
R_I (all data)	0.0542
R_I	0.0388

Table 5: Bond Lengths in Å for **III-64a**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
P1	C8	1.836(3)	C19	C14	1.415(3)
P1	C7	1.839(2)	C15	C14	1.406(4)
P1	C14	1.847(3)	C15	C16	1.381(4)
O1	C2	1.371(3)	C2	C7	1.406(4)
O1	C1	1.437(3)	C2	C3	1.387(4)
N3	N2	1.347(3)	C8	C9	1.399(4)
N3	C22	1.433(3)	C8	C13	1.400(4)
N3	C21	1.348(3)	C9	C10	1.385(4)
N2	N1	1.312(3)	C6	C5	1.388(3)
N1	C20	1.374(3)	C6	C7	1.394(3)
C23	C22	1.387(3)	C4	C5	1.380(4)
C23	C24	1.387(4)	C4	C3	1.387(4)
C18	C19	1.405(3)	C17	C16	1.387(4)
C18	C17	1.383(4)	C27	C26	1.385(4)
C22	C27	1.382(4)	C13	C12	1.385(4)
C20	C19	1.479(3)	C11	C12	1.385(4)
C20	C21	1.377(4)	C11	C10	1.381(4)

Atom	Atom	Length/Å
C24	C25	1.378(4)

Atom	Atom	Length/Å
C25	C26	1.387(4)

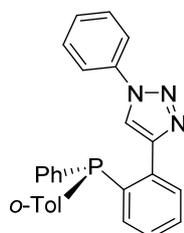
Table 6: Bond angles in ° for **III-64a**

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	P1	C7	100.06(11)
C8	P1	C14	100.72(11)
C7	P1	C14	102.37(12)
C2	O1	C1	116.9(2)
N2	N3	C22	120.25(19)
N2	N3	C21	110.7(2)
C21	N3	C22	129.0(2)
N1	N2	N3	107.1(2)
N2	N1	C20	109.7(2)
C22	C23	C24	118.8(3)
C17	C18	C19	122.2(2)
C23	C22	N3	118.6(2)
C27	C22	N3	120.2(2)
C27	C22	C23	121.2(2)
N1	C20	C19	119.1(2)
N1	C20	C21	106.8(2)
C21	C20	C19	133.8(2)
C18	C19	C20	116.5(2)
C18	C19	C14	118.3(2)

Atom	Atom	Atom	Angle/°
C14	C19	C20	125.2(2)
C16	C15	C14	122.4(2)
O1	C2	C7	114.8(2)
O1	C2	C3	124.3(2)
C3	C2	C7	120.8(2)
C9	C8	P1	124.46(19)
C9	C8	C13	118.0(2)
C13	C8	P1	117.4(2)
C10	C9	C8	121.0(2)
C5	C6	C7	122.0(2)
N3	C21	C20	105.7(2)
C5	C4	C3	120.4(2)
C18	C17	C16	119.7(3)
C4	C5	C6	119.2(2)
C22	C27	C26	119.2(2)
C2	C7	P1	118.64(18)
C6	C7	P1	123.7(2)
C6	C7	C2	117.5(2)
C19	C14	P1	122.08(19)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C15	C14	P1	119.72(19)	C25	C24	C23	120.7(2)
C15	C14	C19	118.2(2)	C15	C16	C17	119.2(3)
C12	C13	C8	120.8(3)	C11	C10	C9	120.1(3)
C2	C3	C4	120.0(2)	C24	C25	C26	119.7(3)
C10	C11	C12	119.9(3)	C27	C26	C25	120.4(3)
C11	C12	C13	120.2(3)				

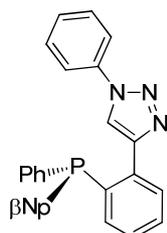
(S)-4-[2-(*o*-Tolylphenylthiophosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole III-64b



Chemical Formula: C₂₇H₂₂N₃P
Molecular Weight: 419.47 g/mol

Yield = 88% ; m = 0.09 g, n = 0.22 mmol ; white solid, Mp = 138-140 °C. e.e. = 86%, enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (*S*) = 8.1 min, t_R (*R*) = 8.6 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.02 - 7.98 (m, 2H, H_{triazole} + H_{aro}), 7.64 - 7.58 (m, 2H, H_{aro}), 7.55 - 7.48 (m, 3H, H_{aro}), 7.46 - 7.41 (m, 1H, H_{aro}), 7.42 - 7.34 (m, 3H, H_{aro}), 7.33 - 7.26 (m, 4H, H_{aro}), 7.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_{aro}), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.01 (ddd, *J* = 7.9, 4.1, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 6.87 - 6.80 (m, 1H, H_{aro}), 2.34 (s, 3H, Me) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.14 (d, *J* = 4.7 Hz, C_{aro}), 142.55 (d, *J* = 26.2 Hz, C_{aro}), 137.48 (C_{aro}), 136.34 (d, *J* = 10.0 Hz, C_{aro}), 136.20 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{aro}), 136.07 (d, *J* = 3.4 Hz, C_{aro}), 135.16 (d, *J* = 16.6 Hz, C_{aro}), 134.76 (C_{aro}), 134.63 (d, *J* = 2.2 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 133.71 (C_{aro}), 130.63 (d, *J* = 4.9 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 130.21 (d, *J* = 5.1 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 130.11 (C_{aro}), 129.46 (C_{aro}), 129.39 (d, *J* = 6.3 Hz, C_{aro}), 129.22 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{aro}), 128.95 (C_{aro}), 128.85 (C_{aro}), 126.63 (C_{aro} or C_{triazole}), 121.87 (d, *J* = 14.9 Hz, C_{aro}), 120.67 (C_{aro} or C_{triazole}), 21.32 (d, *J* = 21.5 Hz, Me) ; {¹H}³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -19.12 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3053, 3001, 2958, 2932, 2860, 1732, 1597, 1588, 1503, 1461, 1434, 1409, 1381, 1263, 1230, 1202, 1173, 1155, 1126, 1096, 1069, 1037, 999, 989, 851, 765, 745, 727, 716, 698, 684 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₇H₂₂N₃PNa [M+Na]⁺ : 442.14436 ; Found : 442.14385.

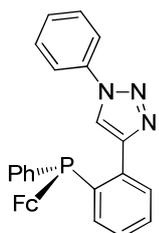
(S)-4-[2-(naphthalen-2-ylphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1H-1,2,3-triazole III-64c



Chemical Formula: C₃₀H₂₂N₃P
Molecular Weight: 455.50 g/mol

Yield = 96% ; m = 0.11 g, n = 0.24 mmol, white solid, Mp = 170-172 °C. e.e. = 92%, enantiomeric purity was determined by HPLC using Lux 5 μ cellulose-1, hexane/*i*-PrOH 90 : 10, 1 mL.min⁻¹, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (R) = 11.1 min, t_R (S) = 11.9 min. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.08 (s, 1H_{triazole}), 7.99 (dd, *J* = 7.8, 4.1 Hz, 1H, H_{aro}), 7.85 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{aro}), 7.75 (dd, *J* = 23.6, 8.2 Hz, 2H, H_{aro}), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{aro}), 7.57 - 7.45 (m, 5H, H_{aro}), 7.45 - 7.23 (m, 8H, H_{aro}), 7.10 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H, H_{aro}) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.19 (d, *J* = 4.5 Hz, C_{aro}), 137.44 (C_{aro}), 137.15 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{aro}), 136.18 (d, *J* = 26.7 Hz, C_{aro}), 135.80 (d, *J* = 17.5 Hz, C_{aro}), 134.89 (C_{aro} or C_{triazole}), 134.80 (C_{aro}), 134.67 (d, *J* = 21.2 Hz, C_{aro}), 134.52 (C_{aro}), 134.39 (C_{aro}), 133.82 (C_{aro} or C_{triazole}), 133.77 (C_{aro}), 130.49 (C_{aro}), 130.24 (d, *J* = 5.3 Hz, C_{aro}), 130.08 (C_{aro}), 129.55 (C_{aro}), 129.41 (C_{aro}), 129.18 (d, *J* = 6.8 Hz, C_{aro}), 128.90 (d, *J* = 15.8 Hz, C_{aro}), 128.53 (d, *J* = 7.3 Hz, C_{aro}), 128.37 (C_{aro}), 128.07 (C_{aro}), 127.25 (C_{aro}), 126.83 (C_{aro} or C_{triazole}), 121.98 (d, *J* = 14.3 Hz, C_{aro}), 120.76 (C_{aro} or C_{triazole}) ; {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ -10.89 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3044, 1594, 1502, 1432, 1413, 1224, 1040, 859, 810, 758, 747, 727, 709, 689, 639 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₃₀H₂₃N₃P [M+H]⁺ : 456.16241 ; Found : 456.16180.

(R)-4-[2-(Ferrocenylphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1H-1,2,3-triazole III-64d

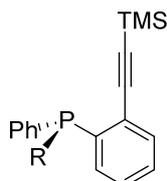


Chemical Formula: C₃₀H₂₄FeN₃P
Molecular Weight: 513.36 g/mol

Yield = 90% ; m = 0.12 g, n = 0.23 mmol ; orange solid, Mp = 184-186 °C. ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 8.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{triazole}), 7.80 (ddd, *J* = 7.7, 3.9, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 7.73 - 7.68 (m, 2H, H_{aro}), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{aro}), 7.51 - 7.45 (m, 3H, H_{aro}), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{aro}), 7.38 - 7.34 (m, 3H, H_{aro}), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{aro}), 7.18 (ddd, *J* = 7.8, 4.0, 1.3 Hz, 1H, H_{aro}), 4.44 (m, 1H, Cp), 4.37 (m, 1H, Cp), 4.31 (m, 1H, Cp), 4.06 (s, 5H, Cp), 3.76 (m, 1H, Cp) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 147.34 (d, *J* = 3.9 Hz, C_{aro}), 139.07 (d, *J* = 18.3 Hz, C_{aro}), 138.21 (d, *J* = 8.4 Hz, C_{aro}), 137.54 (C_{aro}), 134.93 (d, *J* = 25.1 Hz, C_{aro}), 134.55 (d, *J* = 19.9 Hz, C_{aro}), 133.82 (C_{aro} or C_{triazole}), 130.13 (C_{aro}), 129.99 (d, *J* = 4.4 Hz, C_{aro}), 129.33 (C_{aro}), 128.96 (C_{aro}), 128.91 (C_{aro}), 128.74 (d, *J* = 7.7 Hz, C_{aro}), 128.42 (C_{aro} or C_{triazole}), 121.90 (d, *J* = 14.2 Hz, C_{aro}), 120.76 (C_{aro} or

C_{triazole}), 76.42 (d, $J = 6.0$ Hz, Cp), 74.73 (d, $J = 29.7$ Hz, Cp), 72.34 (Cp), 71.86 (d, $J = 6.7$ Hz, Cp), 70.98 (Cp), 69.52 (Cp); $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ -22.08 (s); IR (cm^{-1}): 3052, 2929, 1730, 1598, 1504, 1460, 1431, 1411, 1263, 1224, 1176, 1157, 1130, 1106, 1068, 1038, 1023, 1001, 773, 753, 744, 700, 685; HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FeN}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514.11300; Found: 514.11369.

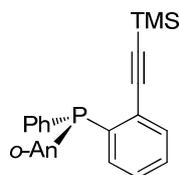
3.8.12 Synthesis of phosphines-alkynes **III-203a-d**



All the phosphines-alkynes **III-203** were obtained using the following procedure:

To a solution of phosphine **III-143** (0.5 mmol) in toluene (4 mL) was added DABCO (0.22 g, 2 mmol, 4 eq.) under argon. After 4 hours of stirring at 30 °C, the solvent was removed and the residue was purified on silica gel using PE/AE as eluent.

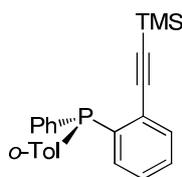
(R)-(+)-[2-(*o*-Anisylphenylphosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-203a**



Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{OPSi}$
Molecular Weight: 388.52 g/mol

The phosphine alkyne **III-203a** was purified on silica gel using PE/AE 20 : 1 as eluent. Yield = 95%; $m = 0.19$ g, $n = 0.48$ mmol; white solid, $\text{Mp} = 88\text{-}90$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.0$ ($c = 0.3$, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 7.50 (ddd, $J = 7.7, 3.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.37 - 7.28 (m, 6H, H_{aro}), 7.27 - 7.22 (m, 1H, H_{aro}), 7.19 - 7.15 (m, 1H, H_{aro}), 6.91 - 6.88 (m, 1H, H_{aro}), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.75 (ddd, $J = 7.8, 3.5, 1.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.68 (ddd, $J = 7.4, 4.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{aro}), 3.75 (s, 3H, OMe), 0.02 (s, 9H, TMS); $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ 161.48 (d, $J = 15.5$ Hz, C_{aro}), 140.76 (d, $J = 13.8$ Hz, C_{aro}), 136.14 (d, $J = 10.5$ Hz, C_{aro}), 134.68 (d, $J = 21.0$ Hz, C_{aro}), 134.15 (C_{aro}), 132.70 (d, $J = 3.5$ Hz, C_{aro}), 132.23 (C_{aro}), 130.41 (C_{aro}), 128.79 (C_{aro}), 128.49 (d, $J = 7.4$ Hz, C_{aro}), 128.35 (C_{aro}), 127.95 (C_{aro}), 127.68 (d, $J = 29.2$ Hz, C_{aro}), 125.13 (d, $J = 12.8$ Hz, C_{aro}), 121.20 (C_{aro}), 110.24 (d, $J = 1.7$ Hz, C_{aro}), 103.77 (d, $J = 6.7$ Hz, C_{alkyne}), 101.93 (d, $J = 3.2$ Hz, C_{alkyne}), 55.76 (OMe), -0.27 (TMS); $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Chloroform- d) δ -18.42 (s); IR (cm^{-1}): 3054, 2960, 2150, 1571, 1471, 1456, 1429, 1239, 1211, 1177, 1163, 1130, 1086, 1069, 1022.80, 839, 793, 747, 732, 694, 642; HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{OPSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.14850; Found: 389.14854.

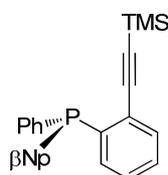
(S)-(-)-[2-(*o*-Tolylphenylphosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-203b**



Chemical Formula: C₂₄H₂₅PSi
Molecular Weight: 372.52 g/mol

The phosphine alkyne **III-203b** was purified on silica gel using PE/AE, 30 : 1 as eluent. Yield = 94% ; m = 0.18 g, n = 0.47 mmol ; beige solid, Mp = 78-80 °C. $[\alpha]_D^{25} = -28.0$ (c = 0.3, CHCl₃) ; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.52 (dd, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 1H, H_{aro}), 7.38 - 7.33 (m, 3H, H_{aro}), 7.31 - 7.27 (m, 2H, H_{aro}), 7.27 - 7.16 (m, 4H, H_{aro}), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{aro}), 6.79 (dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H, H_{aro}), 6.71 (dd, *J* = 7.9, 3.4 Hz, 1H, H_{aro}), 2.42 (s, 3H, Me), 0.02 (s, 9H, TMS) ; {¹H}¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 142.47 (d, *J* = 26.5 Hz, C_{aro}), 140.68 (d, *J* = 13.2 Hz, C_{aro}), 135.73 (d, *J* = 10.5 Hz, C_{aro}), 135.44 (d, *J* = 11.5 Hz, C_{aro}), 134.75 (C_{aro}), 133.14 (C_{aro}), 132.79 (d, *J* = 3.4 Hz, C_{aro}), 132.42 (C_{aro}), 130.07 (d, *J* = 4.8 Hz, C_{aro}), 128.94 (C_{aro}), 128.79 (C_{aro}), 128.69 (d, *J* = 7.3 Hz, C_{aro}), 128.61 (C_{aro}), 128.14 (C_{aro}), 127.87 (d, *J* = 29.2 Hz, C_{aro}), 126.15 (C_{aro}), 103.74 (d, *J* = 6.9 Hz, C_{alkyne}), 102.03 (d, *J* = 3.2 Hz, TMS_{alkyne}), 21.34 (d, *J* = 22.1 Hz, Me), -0.28 (TMS) ; {¹H}³¹P NMR (243 MHz, Chloroform-*d*) δ -15.58 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3054, 2958, 2159, 1587, 1454, 1432, 1249, 1210, 1092, 1065, 1027, 842, 747, 717, 696, 642 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₂₆PSi [M+H]⁺ : 373.15359 ; Found : 373.15402.

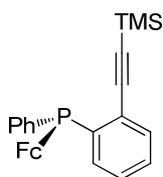
(S)-(+)-[2-(naphthalen-2-ylphenylphosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-203c**



Chemical Formula: C₂₇H₂₅PSi
Molecular Weight: 408.56 g/mol

The phosphine alkyne **III-203c** was purified on alumina gel using PE/AE 9 : 1 as eluent. Yield = 94% ; m = 0.19 g, n = 0.47 mmol ; oily yellowish solid. $[\alpha]_D^{25} = +61.0$ (c = 0.3, CHCl₃) ; ¹H NMR (500 MHz, Benzene-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{aro}), 7.57 - 7.50 (m, 3H, H_{aro}), 7.48 - 7.42 (m, 4H, H_{aro}), 7.20 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H_{aro}), 7.15 - 7.00 (m, 4H, H_{aro}), 6.98 (ddd, *J* = 7.7, 3.5, 1.4 Hz, 1H, H_{aro}), 6.88 (t, *J* = 7.5, 1H, H_{aro}), 6.85 - 6.79 (m, 1H, H_{aro}), 0.07 (s, 9H, TMS) ; {¹H}¹³C NMR (126 MHz, Benzene-*d*₆) δ 141.92 (d, *J* = 15.1 Hz, C_{aro}), 137.36 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 135.23 (d, *J* = 24.3 Hz, C_{aro}), 134.79 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{aro}), 134.62 (d, *J* = 20.4 Hz, C_{aro}), 133.99 (d, *J* = 4.6 Hz, C_{aro}), 133.96 (d, *J* = 4.0 Hz, C_{aro}), 132.95 (C_{aro}), 132.91 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{aro}), 130.89 (d, *J* = 17.7 Hz, C_{aro}), 128.94 (d, *J* = 6.0 Hz, C_{aro}), 128.86 (C_{aro}), 128.79 (C_{aro}), 128.64 (d, *J* = 29.1 Hz, C_{aro}), 128.57 (C_{aro}), 128.47 (C_{aro}), 128.42 (d, *J* = 6.7 Hz, C_{aro}), 128.01 (C_{aro}), 126.89 (C_{aro}), 126.48 (C_{aro}), 104.60 (d, *J* = 7.0 Hz, C_{alkyne}), 102.18 (d, *J* = 3.2 Hz, TMS_{alkyne}), -0.24 (TMS) ; {¹H}³¹P NMR (202 MHz, Benzene-*d*₆) δ -7.60 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3052, 2957, 2159, 1583, 1497, 1479, 1454, 1433, 1336, 1248, 1211, 1160, 1133, 1079, 1027, 947, 860, 840, 817, 758, 743, 696, 641 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₇H₂₆PSi [M+H]⁺ : 409.15359 ; Found : 409.15267.

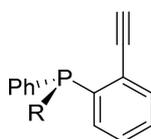
(R)-(-)-[2-(Ferrocenylphenylphosphanyl)phenylethynyl]trimethylsilane **III-203d**



Chemical Formula: C₂₇H₂₇FePSi
Molecular Weight: 466.42 g/mol

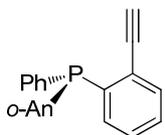
The phosphine alkyne **III-203d** was purified on silica gel using a gradient of PE/AE from 18 : 1 to 9 : 1 as eluent. Yield = 94% ; m = 0.22 g, n = 0.48 mmol ; orange solid, Mp = 134-136 °C (dec). $[\alpha]_D^{25} = -65.0$ (c = 0.3, CHCl₃) ; ¹H NMR (500 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.48 - 7.44 (m, 2H, H_{aro}), 7.44 - 7.37 (m, 4H, H_{aro}), 7.30 - 7.25 (m, 2H, H_{aro}), 7.01 - 6.97 (m, 1H, H_{aro}), 4.53 - 4.46 (m, 1H, Cp), 4.45 - 4.37 (m, 1H, Cp), 4.36 - 4.30 (m, 1H, Cp), 4.09 (s, 5H, Cp), 3.83 - 3.74 (m, 1H, Cp), 0.15 (s, 9H, TMS) ; {¹H} ¹³C NMR (126 MHz, Acetone-*d*₆) δ 144.60 (d, J = 15.4 Hz, C_{aro}), 138.52 (d, J = 9.4 Hz, C_{aro}), 135.33 (d, J = 20.5 Hz, C_{aro}), 133.47 (d, J = 3.2 Hz, C_{aro}), 132.84 (C_{aro}), 129.54 (C_{aro}), 129.05 (C_{aro}), 128.86 (C_{aro}), 128.80 (C_{aro}), 127.71 (d, J = 28.6 Hz, C_{aro}), 104.80 (d, J = 6.4 Hz, C_{alkyne}), 100.93 (d, J = 3.2 Hz, TMS-C_{alkyne}), 76.57 (d, J = 8.0 Hz, Cp), 75.22 (d, J = 29.5 Hz, Cp), 72.48 (Cp), 72.09 (d, J = 6.5 Hz, Cp), 71.57 (Cp), 69.85 (Cp), 0.00 (TMS) ; {¹H} ³¹P NMR (202 MHz, Acetone-*d*₆) δ -20.73 (s) ; IR (cm⁻¹) : 2950, 2151, 1454, 1434, 1247, 1210, 1162, 1104, 1024, 1001, 843, 815, 764, 734, 693, 645 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₇H₂₈FePSi [M]⁺ : 466.09636 ; Found : 466.09715.

3.8.13 Synthesis of phosphines-alkynes **III-146a-d**



All the phosphines-alkynes **III-146a,c-d** were obtained using the following procedure : To a solution of phosphine **III-144a,c-d** (0.25 mmol) in toluene (2 mL) was added DABCO (0.11 g, 1 mmol, 4 eq.) under argon. After 4 hours of stirring at 30 °C, the solvent was removed and the residue was purified on alumina gel using PE/AE 9 : 1 as eluent.

(R)-(+)-2-(*o*-Anisylphenylphosphanyl)phenylethyne **III-146a**

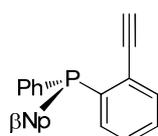


Chemical Formula: C₂₁H₁₇OP
Molecular Weight: 316.34 g/mol

Yield = 93% ; m = 0.07 g, n = 0.24 mmol ; white solid, Mp = 110-112 °C. $[\alpha]_D^{25} = +36.0$ (c = 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 7.61 - 7.52 (m, 1H, H_{aro}), 7.42 - 7.28 (m, 5H, H_{aro}), 7.26 - 7.24 (m, 3H, H_{aro}), 6.94 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H, H_{aro}), 6.89 - 6.80 (m, 2H, H_{aro}), 6.62 (ddd, J = 7.3, 4.7, 1.7 Hz, 1H, H_{aro}), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.29 (s, 1H, H_{alkyne}). {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, Methylene Chloride-*d*₂) δ 161.72 (d, J = 15.5 Hz, C_{aro}), 141.00 (d, J = 14.5 Hz, C_{aro}), 136.40 (d, J = 11.3 Hz, C_{aro}), 134.68 (d, J = 21.0 Hz, C_{aro}),

134.23 - 133.97 (m, C_{aro}), 133.61 (d, $J = 4.0$ Hz, C_{aro}), 133.08 (C_{aro}), 130.84 (C_{aro}), 129.18 (C_{aro}), 129.13 (C_{aro}), 128.83 (d, $J = 7.2$ Hz, C_{aro}), 128.65 (C_{aro}), 127.23 (d, $J = 31.8$ Hz, C_{aro}), 125.26 (d, $J = 13.5$ Hz, C_{aro}), 121.44 (C_{aro}), 110.81 (C_{aro}), 83.53 (d, $J = 3.7$ Hz, CH_{alkyne}), 82.76 (d, $J = 7.2$ Hz, C_{alkyne}), 56.05 (OMe) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ -19.91 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3303, 3055, 2967, 1570, 1467, 1453, 1431, 1230, 1273, 1239, 1165, 1129, 1093, 1069, 1040, 1016, 79, 759, 733, 692, 652, 621 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₁H₁₈OP [M+H]⁺ : 317.10898 ; Found : 317.10763.

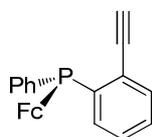
(S)-(+)-2-(Naphthalen-2-ylphenylphosphanyl)phenylethyne III-146c



Chemical Formula: C₂₄H₁₇P
Molecular Weight: 336.37 g/mol

Yield = 88% ; $m = 0.07$ g, $n = 0.22$ mmol ; orange solid, Mp = 62-64 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.0$ ($c = 0.3$, CHCl₃). ^1H NMR (600 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 7.84 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 2H, H_{aro}), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.59 (dd, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{aro}), 7.42 - 7.30 (m, 7H, H_{aro}), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{aro}), 6.90 (dd, $J = 7.9, 3.6$ Hz, 1H, H_{aro}), 3.28 (s, 1H, H_{alkyne}) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ 141.14 (d, $J = 14.4$ Hz, C_{aro}), 136.64 (d, $J = 11.0$ Hz, C_{aro}), 134.83 (d, $J = 23.2$ Hz, C_{aro}), 134.48 (d, $J = 20.1$ Hz, C_{aro}), 134.24 (d, $J = 11.3$ Hz, C_{aro}), 133.84 (C_{aro}), 133.74 (d, $J = 9.8$ Hz, C_{aro}), 133.77 (d, $J = 4.1$ Hz, C_{aro}), 133.15 (C_{aro}), 130.56 (d, $J = 18.2$ Hz, C_{aro}), 129.34 (C_{aro}), 129.02 (C_{aro}), 128.98 (C_{aro}), 128.91 (C_{aro}), 128.40 (C_{aro}), 128.32 (d, $J = 7.0$ Hz, C_{aro}), 128.05 (C_{aro}), 127.41 (C_{aro}), 127.19 (C_{aro}), 126.74 (C_{aro}), 83.77 (d, $J = 3.2$ Hz, CH_{alkyne}), 82.71 (d, $J = 6.9$ Hz, C_{alkyne}) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Methylene Chloride- d_2) δ -9.13 (s) ; IR (cm⁻¹) : 3282, 3051, 2922, 2852, 1585, 1456, 1433, 1337, 1270, 1185, 1109, 1081, 857, 816, 742, 694, 636 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₁₈P [M+H]⁺ : 337.11406 ; Found : 337.11272.

(R)-(-)-2-(Ferrocenylphenylphosphanyl)phenylethyne III-146d

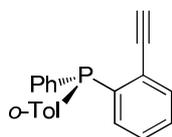


Chemical Formula: C₂₄H₁₉FeP
Molecular Weight: 394.23 g/mol

Yield = 47%, $m = 0.05$ g, $n = 0.12$ mmol ; orange solid, Mp = 114-116 °C (dec). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -104.0$ ($c = 0.3$, CHCl₃). ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 7.55 - 7.41 (m, 3H, H_{aro}), 7.34 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, H_{aro}), 7.25 - 7.21 (m, 2H, H_{aro}), 7.09 - 6.94 (m, 1H, H_{aro}), 4.42 (s, 1H, Cp), 4.36 (s, 1H, Cp), 4.32 (s, 1H, Cp), 4.10 (s, 5H, Cp), 3.86 (s, 1H, Cp), 3.26 (s, 1H, H_{alkyne}) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ 143.34 (d, $J = 13.3$ Hz, C_{aro}), 137.31 (d, $J = 7.8$ Hz, C_{aro}), 134.43 (d, $J = 20.0$ Hz, C_{aro}), 133.26 (d, $J = 3.9$ Hz, C_{aro}), 132.43 (C_{aro}), 128.87 (C_{aro}), 128.54 (C_{aro}), 128.17 (C_{aro}), 128.13 (d, $J = 2.9$ Hz, C_{aro}), 126.18 (d, $J = 29.7$ Hz, C_{aro}), 83.34 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_{alkyne}), 82.64 (d, $J = 7.0$ Hz, C_{alkyne}), 75.39 (d, $J = 5.4$ Hz, Cp), 74.41 (d, $J = 27.6$ Hz, Cp), 72.07 (d, $J = 2.6$ Hz, Cp), 71.37 (d, $J = 6.5$ Hz, Cp), 70.79 (Cp),

69.31 (Cp) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Chloroform-*d*) δ -21.11 ; IR (cm^{-1}) : 3227, 1454, 1434, 1210, 1190, 1157, 1106, 1020, 1003, 819, 760, 742, 693 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FeP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.06466 ; Found : 395.06369.

(S)-(+)-2-(*o*-Tolylphenylphosphanyl)phenylethyne III-146b



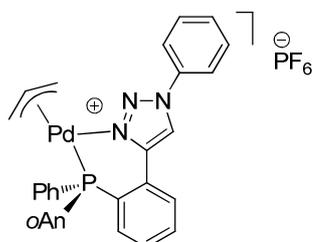
Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{P}$
Molecular Weight: 300.34 g/mol

To a solution of phosphine **III-203b** (0.093 g, 0.25 mmol) in a mixture of THF/MeOH, 1 : 2 (1.5 mL) was added K_2CO_3 (0.039 g, 0.28 mmol, 1.1 eq.) at RT, under argon. The solution was stirred until completion. The solvent was then removed and the residue was purified over alumina gel using PE/EA 30 : 1 as eluent.

Yield = 50% ; m = 0.04 g, n = 0.13 mmol ; orange solid, Mp = 90-92 °C. $[\alpha]_D^{25} = +13.0$ (c = 0.3, CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz, Benzene- d_6) δ 7.47 (ddd, J = 7.5, 3.7, 1.5 Hz, 1H, H_{aro}), 7.40 - 7.34 (m, 2H, H_{aro}), 7.08 - 6.99 (m, 6H, H_{aro}), 6.96 (ddd, J = 7.5, 3.4, 1.5 Hz, 1H, H_{aro}), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{aro}), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{aro}), 6.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{aro}), 2.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H_{alkyne}), 2.44 (d, J = 1.5 Hz, 3H, Me) ; $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (151 MHz, Benzene- d_6) δ 142.81 (d, J = 26.7 Hz, C_{aro}), 141.14 (d, J = 15.0 Hz, C_{aro}), 136.45 (d, J = 11.7 Hz, C_{aro}), 136.12 (d, J = 13.1 Hz, C_{aro}), 134.72 (d, J = 20.5 Hz, C_{aro}), 133.67 (d, J = 4.1 Hz, C_{aro}), 133.55 (C_{aro}), 133.22 (C_{aro}), 130.47 (d, J = 4.7 Hz, C_{aro}), 129.10 (C_{aro}), 129.00 (d, J = 7.2 Hz, C_{aro}), 128.97 (C_{aro}), 128.92 (C_{aro}), 128.55 (C_{aro}), 128.35 (C_{aro}), 126.55 (C_{aro}), 84.35 (d, J = 3.0 Hz, $\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 82.64 (d, J = 7.1 Hz, C_{alkyne}), 21.37 (d, J = 22.0 Hz, Me) ; $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR (243 MHz, Benzene- d_6) δ -16.66 (s); IR (cm^{-1}) : 3303, 3272, 3054, 2961, 2381, 1584, 1452, 1433, 1380, 1262, 1248, 1194, 1167, 1129, 109, 1064, 1028, 999, 842, 766, 747, 716, 696, 653, 618 ; HR-MS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.11406 ; Found : 301.11433.

3.8.14 Synthesis of complexes III-153a and III-155a

{[4-[2-(*o*-anisylphenylphosphanyl)phenyl]-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole]Pd(allyl)}.PF₆ III-153a



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_3\text{OP}_2\text{Pd}$
Molecular Weight: 727.92 g/mol

To a solution of phosphine-triazole **III-64a** (0.050 g, 0.115 mmol) and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0.019 g, 0.052 mmol) in methylene chloride (1 mL) was added a solution of AgPF_6 (0.026 g, 0.104 mmol) in methanol (0.3 mL). The mixture was stirred at room temperature in the dark during one hour and the finely divided precipitate was filtered off using a Millipore 4 μm

filter. Slow addition of diethyl ether to the filtrate induced the formation of a powder which was filtered and washed with diethyl ether. Crystallization in CH₂Cl₂/MeOH gave the palladium complex **III-153a**.

Yield = 68%, m = 0.05 g, n = 0.08 mmol ; white crystals, Mp = 202-204 °C. $[\alpha]_D^{25} = -27.8$ (c 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.82 (s, 1H, H_{triazole}), 7.94-7.96 (m, 1H, H_{aro}), 7.79-7.80 (m, 2H, H_{aro}), 7.62-7.64 (m, 1H, H_{aro}), 7.28-7.54 (m, 10H, H_{aro}), 7.04-7.07 (m, 1H, H_{aro}), 6.95-6.98 (m, 1H, H_{aro}), 6.86-6.89 (m, 1H, H_{aro}), 6.61-6.64 (m, 1H, H_{aro}), 5.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H_{allyl}), 4.96 (br.s, 1H, H_{allyl}), 3.89-3.92 (m, 1H, H_{allyl}), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.28 (br.s, 1H, H_{allyl}), 3.05 (br.s, 1H, H_{allyl}) ; {¹H} ¹³C NMR (151 MHz, CD₂Cl₂): δ 160.3 (d, J = 7.0 Hz, C_{aro}), 146.3 (d, J = 5.3 Hz, C_{aro}), 135.7 (C_{aro}), 134.0 (C_{aro}), 133.9 (d, J = 8.7 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 133.4 (d, J = 4.3 Hz, C_{aro} or C_{triazole}), 132.5 (C_{aro}), 131.9 (d, J = 16.3 Hz, C_{aro}), 131.7 (d, J = 2.2 Hz, C_{aro}), 130.8 (d, J = 8.7 Hz, C_{aro}), 130.5 (C_{aro}), 130.3 (d, J = 6.5 Hz, C_{aro}), 130.1 (C_{aro}), 129.3 (d, J = 10.9 Hz, C_{aro}), 128.1 (d, J = 48.8 Hz, C_{aro}), 123.3 (d, J = 40.8 Hz, C_{aro}), 122.5 (C_{aro} or C_{triazole}), 121.9 (d, J = 5.8 Hz, C_{aro}), 121.5 (d, J = 7.8 Hz, C_{aro}), 120.8 (C_{aro} or C_{triazole}), 116.5 (d, J = 48.6 Hz, C_{aro}), 111.5 (d, J = 3.9 Hz, C_{aro}), 79.5 (d, J = 29.4 Hz, C_{allyl}), 57.0 (C_{allyl} or OMe), 55.8 (C_{allyl} or OMe), one carbon is not seen. {¹H} ³¹P NMR (243 MHz, CD₂Cl₂): δ 11.4 (s), -144.4 (hept, J = 710.5 Hz). HR-MS m/z calcd for C₃₀H₂₇N₃POPd [M-PF₆]⁺ : 582.09211; Found : 582.09182.

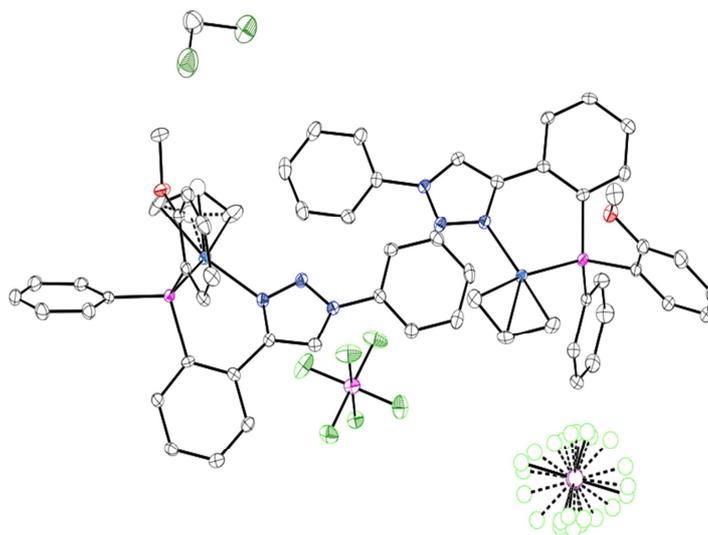


Table 7: Crystal data and structure refinement for **III-153a**

Compound**III-153a**

Formula	$C_{61}H_{54}Cl_2F_{12}N_6O_2P_4Pd_2$
$D_{calc.}/g\ cm^{-3}$	1.672
μ/mm^{-1}	0.867
Formula Weight	1538.68
Colour	clear light colourless
Shape	plate
Size/ mm^3	0.59x0.34x0.32
T/K	110(1)
Crystal System	monoclinic
Flack Parameter	-0.027(4)
Hooft Parameter	-0.026(4)
Space Group	$P2_1$
$a/\text{\AA}$	8.6359(6)
$b/\text{\AA}$	19.2730(12)
$c/\text{\AA}$	18.3899(12)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	92.892(2)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	3056.9(3)
Z	2
Z'	1
Wavelength/ \AA	0.710730
Radiation type	MoK α
$\theta_{min}/^\circ$	2.558
$\theta_{max}/^\circ$	27.530
Measured Refl.	116291
Independent Refl.	14021
Reflections with $I > 2(I)$	13554
R_{int}	0.0329
Parameters	765
Restraints	1
Largest Peak	0.765

Deepest Hole	-0.857
GooF	1.059
wR_2 (all data)	0.0673
wR_2	0.0662
R_1 (all data)	0.0275
R_1	0.0256

Table 8: Bond Lengths in Å for **III-153a**

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Pd1A	P1A	2.2980(10)	P2	F4	1.600(3)
Pd1A	N1A	2.093(3)	P2	F6	1.617(3)
Pd1A	C3A	2.122(4)	P2	F3	1.596(3)
Pd1A	C1A	2.186(5)	P2	F1	1.611(3)
Pd1A	C2A	2.143(9)	P2	F2	1.592(3)
Pd1A	C2B	2.160(10)	P2	F5	1.604(3)
Pd1	P1	2.2699(10)	Cl1	C31	1.752(6)
Pd1	N1	2.078(3)	Cl2	C31	1.746(6)
Pd1	C1	2.216(4)	N3A	C25A	1.436(5)
Pd1	C2	2.171(4)	N3A	N2A	1.341(5)
Pd1	C3	2.106(4)	N3A	C24A	1.355(5)
P1	C17	1.824(4)	O1A	C5A	1.359(5)
P1	C10	1.819(4)	O1A	C4A	1.448(5)
P1	C11	1.828(4)	N3	N2	1.341(4)
P1A	C10A	1.826(4)	N3	C24	1.351(5)
P1A	C17A	1.832(4)	N3	C25	1.439(5)
P1A	C11A	1.821(4)	C25A	C30A	1.393(5)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C25A	C26A	1.379(6)	C19A	C18A	1.385(6)
N2A	N1A	1.321(5)	C20	C21	1.393(6)
N1A	C23A	1.368(5)	C15A	C16A	1.393(6)
O1	C4	1.436(5)	C22A	C21A	1.409(5)
O1	C5	1.370(5)	C22A	C17A	1.412(5)
N1	N2	1.323(5)	C22A	C23A	1.474(5)
N1	C23	1.376(5)	C21A	C20A	1.391(6)
C28A	C29A	1.399(6)	C25	C30	1.393(6)
C28A	C27A	1.374(6)	C25	C26	1.390(6)
C8A	C9A	1.403(6)	C13	C12	1.391(6)
C8A	C7A	1.384(7)	C13	C14	1.383(7)
C6A	C7A	1.391(7)	C30A	C29A	1.403(6)
C6A	C5A	1.391(6)	C10A	C9A	1.398(6)
C24	C23	1.381(5)	C10A	C5A	1.408(5)
C22	C17	1.415(5)	C16A	C11A	1.402(6)
C22	C21	1.410(5)	C17A	C18A	1.392(5)
C22	C23	1.474(5)	C15	C16	1.399(6)
C17	C18	1.403(5)	C15	C14	1.382(7)
C19	C20	1.386(6)	C30	C29	1.384(6)
C19	C18	1.367(6)	C12A	C13A	1.391(6)
C14A	C15A	1.392(7)	C12A	C11A	1.386(6)
C14A	C13A	1.380(7)	C26A	C27A	1.403(6)
C19A	C20A	1.381(6)	C1	C2	1.396(6)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C2	C3	1.427(6)	P3	F11	1.6266
C12	C11	1.399(6)	P3	F12	1.6276
C10	C9	1.398(6)	P4	F13	1.6286
C10	C5	1.409(6)	P4	F14	1.6270
C16	C11	1.392(6)	P4	F15	1.6274
C24A	C23A	1.376(5)	P4	F16	1.6278
C26	C27	1.394(6)	P4	F17	1.6265
C29	C28	1.389(7)	P4	F18	1.6272
C8	C9	1.384(6)	P5	F19	1.6283
C8	C7	1.379(7)	P5	F20	1.6275
C28	C27	1.401(7)	P5	F21	1.6274
C3A	C2A	1.294(10)	P5	F22	1.6268
C3A	C2B	1.416(11)	P5	F23	1.6277
C5	C6	1.392(6)	P5	F24	1.6266
C7	C6	1.384(7)	P6	F25	1.6268
C1A	C2A	1.400(10)	P6	F26	1.6271
C1A	C2B	1.276(11)	P6	F27	1.6280
P3	F7	1.6272	P6	F28	1.6273
P3	F8	1.6278	P6	F29	1.6277
P3	F9	1.6275	P6	F30	1.6268
P3	F10	1.6279			

Table 9: Bond Angles in ° for **III-153a**

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
N1A	Pd1A	P1A	88.82(9)	C3	Pd1	C1	68.57(17)
N1A	Pd1A	C3A	165.66(17)	C3	Pd1	C2	38.94(17)
N1A	Pd1A	C1A	98.10(16)	C17	P1	Pd1	112.62(13)
N1A	Pd1A	C2A	130.4(3)	C17	P1	C11	103.60(18)
N1A	Pd1A	C2B	129.5(3)	C10	P1	Pd1	114.57(13)
C3A	Pd1A	P1A	104.72(13)	C10	P1	C17	106.72(17)
C3A	Pd1A	C1A	68.12(19)	C10	P1	C11	104.28(18)
C3A	Pd1A	C2A	35.3(3)	C11	P1	Pd1	114.05(13)
C3A	Pd1A	C2B	38.6(3)	C10A	P1A	Pd1A	113.39(13)
C1A	Pd1A	P1A	172.26(13)	C10A	P1A	C17A	101.95(18)
C2A	Pd1A	P1A	134.5(2)	C17A	P1A	Pd1A	109.33(13)
C2A	Pd1A	C1A	37.7(3)	C11A	P1A	Pd1A	122.80(13)
C2B	Pd1A	P1A	140.3(3)	C11A	P1A	C10A	101.39(17)
C2B	Pd1A	C1A	34.2(3)	C11A	P1A	C17A	105.77(18)
N1	Pd1	P1	90.55(9)	F4	P2	F6	89.56(15)
N1	Pd1	C1	102.13(15)	F4	P2	F1	89.20(16)
N1	Pd1	C2	135.17(15)	F4	P2	F5	90.05(16)
N1	Pd1	C3	168.72(16)	F3	P2	F4	90.12(17)
C1	Pd1	P1	166.14(12)	F3	P2	F6	89.87(14)
C2	Pd1	P1	132.60(12)	F3	P2	F1	179.06(17)
C2	Pd1	C1	37.08(16)	F3	P2	F5	90.99(16)
C3	Pd1	P1	98.17(12)	F1	P2	F6	89.49(14)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
F2	P2	F4	179.28(19)	N2	N1	C23	110.8(3)
F2	P2	F6	90.12(15)	C23	N1	Pd1	131.9(3)
F2	P2	F3	90.53(18)	N1	N2	N3	105.9(3)
F2	P2	F1	90.15(17)	C27A	C28A	C29A	120.8(4)
F2	P2	F5	90.25(17)	C7A	C8A	C9A	119.5(4)
F5	P2	F6	179.06(16)	C5A	C6A	C7A	119.7(4)
F5	P2	F1	89.65(15)	N3	C24	C23	105.7(3)
N2A	N3A	C25A	119.9(3)	C17	C22	C23	126.5(3)
N2A	N3A	C24A	111.6(3)	C21	C22	C17	118.0(4)
C24A	N3A	C25A	128.5(3)	C21	C22	C23	115.5(3)
C5A	O1A	C4A	117.6(3)	C22	C17	P1	123.0(3)
N2	N3	C24	111.6(3)	C18	C17	P1	117.9(3)
N2	N3	C25	119.4(3)	C18	C17	C22	119.0(4)
C24	N3	C25	128.9(3)	C18	C19	C20	119.7(4)
C30A	C25A	N3A	119.0(4)	C13A	C14A	C15A	120.1(4)
C26A	C25A	N3A	118.7(3)	C20A	C19A	C18A	119.8(4)
C26A	C25A	C30A	122.3(4)	C19	C20	C21	119.9(4)
N1A	N2A	N3A	105.7(3)	C14A	C15A	C16A	119.8(4)
N2A	N1A	Pd1A	116.6(2)	C21A	C22A	C17A	119.0(4)
N2A	N1A	C23A	110.8(3)	C21A	C22A	C23A	115.8(3)
C23A	N1A	Pd1A	131.5(3)	C17A	C22A	C23A	125.1(3)
C5	O1	C4	116.7(3)	C20A	C21A	C22A	120.6(4)
N2	N1	Pd1	117.3(2)	C30	C25	N3	119.0(3)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C26	C25	N3	119.1(3)	C19A	C18A	C17A	121.8(4)
C26	C25	C30	121.9(4)	C19	C18	C17	122.1(4)
C14	C13	C12	120.9(4)	C14A	C13A	C12A	120.2(4)
C25A	C30A	C29A	118.3(4)	C13	C12	C11	119.7(4)
C9A	C10A	P1A	122.9(3)	C9	C10	P1	122.0(3)
C9A	C10A	C5A	118.7(4)	C9	C10	C5	118.8(4)
C5A	C10A	P1A	118.4(3)	C5	C10	P1	118.8(3)
C20	C21	C22	121.4(4)	N1	C23	C24	106.0(3)
C15A	C16A	C11A	120.2(4)	N1	C23	C22	126.9(3)
C22A	C17A	P1A	120.8(3)	C24	C23	C22	127.1(3)
C18A	C17A	P1A	120.5(3)	C11	C16	C15	120.5(4)
C18A	C17A	C22A	118.6(3)	C16A	C11A	P1A	120.5(3)
C10A	C9A	C8A	120.7(4)	C12A	C11A	P1A	120.4(3)
C28A	C29A	C30A	119.7(4)	C12A	C11A	C16A	119.1(4)
C14	C15	C16	120.0(4)	N3A	C24A	C23A	105.3(3)
C29	C30	C25	118.8(4)	C15	C14	C13	119.8(4)
C19A	C20A	C21A	119.9(4)	C25	C26	C27	118.8(4)
C11A	C12A	C13A	120.5(4)	C28A	C27A	C26A	120.1(4)
C25A	C26A	C27A	118.8(4)	C12	C11	P1	118.0(3)
C2	C1	Pd1	69.7(2)	C16	C11	P1	122.8(3)
C1	C2	Pd1	73.2(2)	C16	C11	C12	119.2(4)
C1	C2	C3	119.3(4)	C30	C29	C28	120.5(4)
C3	C2	Pd1	68.1(2)	C7	C8	C9	119.9(4)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	C9	C10	120.5(4)	C1A	C2A	Pd1A	72.8(4)
C8A	C7A	C6A	120.9(4)	C3A	C2B	Pd1A	69.3(4)
C29	C28	C27	120.3(4)	C1A	C2B	Pd1A	74.0(5)
C2A	C3A	Pd1A	73.2(5)	C1A	C2B	C3A	127.3(8)
C2B	C3A	Pd1A	72.1(4)	F7	P3	F8	90.0
O1A	C5A	C6A	124.2(4)	F7	P3	F9	90.0
O1A	C5A	C10A	115.2(3)	F7	P3	F10	180.0
C6A	C5A	C10A	120.6(4)	F7	P3	F12	90.0
O1	C5	C10	115.5(3)	F8	P3	F10	90.0
O1	C5	C6	124.2(4)	F9	P3	F8	90.0
C6	C5	C10	120.3(4)	F9	P3	F10	90.0
C2	C3	Pd1	73.0(2)	F9	P3	F12	180.0
N1A	C23A	C22A	125.4(3)	F11	P3	F7	90.0
N1A	C23A	C24A	106.5(3)	F11	P3	F8	180.0
C24A	C23A	C22A	127.7(3)	F11	P3	F9	90.0
C8	C7	C6	121.2(4)	F11	P3	F10	90.0
C26	C27	C28	119.8(4)	F11	P3	F12	90.0
C7	C6	C5	119.3(4)	F12	P3	F8	90.0
Cl2	C31	Cl1	112.1(3)	F12	P3	F10	90.0
C2A	C1A	Pd1A	69.5(4)	F14	P4	F13	89.9
C2B	C1A	Pd1A	71.8(5)	F14	P4	F15	90.0
C3A	C2A	Pd1A	71.5(4)	F14	P4	F16	90.1
C3A	C2A	C1A	127.2(8)	F14	P4	F18	90.0

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
F15	P4	F13	90.0	F24	P5	F19	90.0
F15	P4	F16	90.0	F24	P5	F20	90.0
F16	P4	F13	180.0	F24	P5	F21	179.9
F17	P4	F13	90.1	F24	P5	F22	90.0
F17	P4	F14	180.0	F24	P5	F23	90.0
F17	P4	F15	90.0	F25	P6	F26	90.0
F17	P4	F16	89.9	F25	P6	F27	90.0
F17	P4	F18	90.0	F25	P6	F28	180.0
F18	P4	F13	90.0	F25	P6	F29	90.0
F18	P4	F15	180.0	F25	P6	F30	90.0
F18	P4	F16	90.0	F26	P6	F27	90.0
F20	P5	F19	90.0	F26	P6	F28	90.0
F20	P5	F23	180.0	F26	P6	F29	180.0
F21	P5	F19	90.0	F28	P6	F27	90.0
F21	P5	F20	90.0	F28	P6	F29	90.0
F21	P5	F23	90.0	F29	P6	F27	90.0
F22	P5	F19	180.0	F30	P6	F26	90.0
F22	P5	F20	90.0	F30	P6	F27	180.0
F22	P5	F21	90.0	F30	P6	F28	90.0
F22	P5	F23	90.0	F30	P6	F29	90.0
F23	P5	F19	90.0				

The mixture was extracted with Et₂O, and the organic phases were dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed to give a residue, which was purified by column chromatography on silica gel to afford the product **III-49**. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, 1 mL.min⁻¹, hexane/*i*-PrOH 90:10, λ = 254 nm, 20 °C, t_R (*R*) = 8.5 min, t_R (*S*) = 10.4 min). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.10 - 7.40 (m, 10H, H_{aro}), 6.54 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.6, 15.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Procedure for asymmetric hydrogenation :

A solution of [Ir(COD)Cl]₂ (3.4 mg, 0.005 mmol, 0.5 mol%), phosphine-triazole **III-64** (0.01mmol, 1 mol%) and acetophenone (120 mg, 1 mmol) in dry isopropanol or dichloromethane (2 mL) was introduced in a stainless steel autoclave. The autoclave was closed, purged with hydrogen and then pressurized with 40 bar of hydrogen. After 22h of stirring at room temperature, the pressure was released, the solution was filtered on celite and the solvent was removed under vacuum to give 1-phenylethanol. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33 - 7.25 (m, 4H, H_{aro}), 7.23 - 7.18 (m, 1H, H_{aro}), 4.83 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

CONCLUSIONS GENERALES

4 Conclusions générales

Ce travail de thèse portait sur 1) la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse de phosphines *ortho*-fonctionnalisées par des groupements phosphonium et triazole, 2) des études en chimie de coordination de ces nouvelles phosphines-phosphoniums et phosphines-triazoles, avec de l'or (I) ou du palladium (II) et de l'iridium (I), respectivement et 3) des applications en biologie et en catalyse asymétrique.

Dans la première partie, des phosphines-phosphoniums ont été synthétisées à partir de chlorodiphénylphosphine et d'alcool 2-bromobenzyle en utilisant comme étapes clés un réarrangement de phospho-Fries et une réaction d'Appel. Huit phosphines-phosphoniums ont été préparées ainsi que neuf complexes d'or (I). L'ensemble de ces composés ont été caractérisés par spectroscopie et/ou diffraction des rayons X. L'évaluation de l'activité cytotoxique des phosphines-phosphoniums et des complexes d'or (I) a été réalisée sur trois lignées de cellules cancéreuses. Les meilleures activités cytotoxiques (IC_{50} sub-micromolaires) ont été obtenues avec la phosphine-phosphonium et le complexe d'or (I) correspondant **III-56-57b** (Figure IV-1).

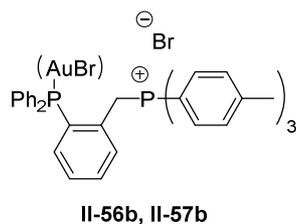


Figure IV-1

Parmi les phosphines-phosphoniums synthétisées dans ce travail, deux d'entre elles, **II-56g** et **II-56i**, comportent des groupements utiles pour l'imagerie (Figure IV-2). Dans la continuité de ce travail, il serait intéressant d'exploiter les propriétés fluorophores du substituant coumarine de la phosphine-phosphonium **II-56g** ainsi que du complexe d'or (I) correspondant afin d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme d'action de ces composés. Enfin, le complexe d'or (I) **II-57i**, possédant un groupement trifluoroborate, s'est avéré être stable en solution aqueuse et il pourrait tout à fait faire l'objet d'études de radiomarquage au fluor 18 pour des applications en imagerie TEP.

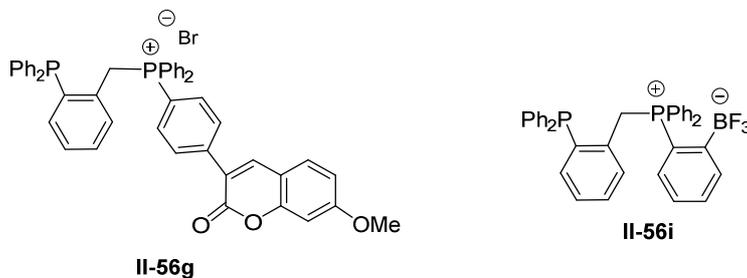


Figure IV-2

Dans la seconde partie de ce manuscrit, des phosphines-triazoles P-chirogéniques ont été synthétisées en utilisant la « méthode éphédrine » et la « chimie click ». Les thiophosphines-alcynes, obtenues à partir de phosphinites de méthyle P-chirogéniques, ont été utilisées comme intermédiaires clés dans la réaction de cycloaddition [3+2] selon la voie CuAAC pour la formation du cycle triazole alors que les phosphines-alcynes borane correspondantes ont conduit essentiellement à des produits de dégradation. Deux phosphines-triazoles P-chirogéniques ont été obtenues avec une pureté énantiomérique supérieure à 95% *via* cette méthodologie. Des études en chimie de coordination ont montré que les phosphines-triazoles se comportent comme des ligands bidentates P-N du palladium et de l'iridium. Enfin, les phosphines-triazoles P-chirogéniques ont été appliquées en catalyse asymétrique. Dans le cas de la réaction d'alkylation allylique catalysée par des complexes de palladium, des énantiosélectivités atteignant 84% ont été obtenues. En revanche, pour la réaction de réduction des cétones par des complexes d'iridium, aucune énantiosélectivité n'a été observée.

Finalement, les phosphines-alcynes borane, utilisées comme intermédiaires dans la synthèse des phosphines-triazoles P-chirogéniques, ont été utilisées, après décomplexation, comme ligand du palladium dans la réaction d'alkylation allylique. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'obtenir des conversions totales et des énantiosélectivités maximales de 67%.

Dans la continuité de ce travail, il serait intéressant de mettre au point une méthode de synthèse modulable de phosphines-triazoles P-chirogéniques qui semblent être des ligands prometteurs en catalyse asymétrique. Pour cela, il serait pertinent de trouver une méthode de réduction non racémisante des thiophosphines-triazoles intermédiaires, par exemple l'utilisation de Ni-Raney.

L'application des phosphines-triazoles P-chirogéniques dans d'autres réactions de catalyse utilisant des ligands P-N, tels que l'hydroboration catalysée par des complexes de rhodium permettrait de valoriser cette famille de composés.

Enfin, il serait également intéressant de fonctionnaliser ces phosphines-triazoles P-chirogéniques sur la position C-5 du cycle triazole, notamment par un groupement phosphoré, de déterminer leur mode de chélation envers les métaux de transition et de les tester en catalyse asymétrique (Figure IV-3).

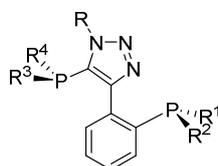


Figure IV-3

REFERENCES

5 Références

- (1) Audouze, J. 12. La Nucléosynthèse. In *Le ciel à découvert; À découvert*; CNRS Éditions: Paris, 2017; pp 123–133.
- (2) Emsley, J. *The Shocking History of Phosphorus: A Biography of the Devil's Element*; Macmillan, 2000.
- (3) Misik, J.; Pavlikova, R.; Cabal, J.; Kuca, K. Acute Toxicity of Some Nerve Agents and Pesticides in Rats. *Drug and Chemical Toxicology* **2015**, *38* (1), 32-36. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.900070>.
- (4) Dillon, K. B.; Mathey, F.; Nixon, J. F. *Phosphorus: The Carbon Copy: From Organophosphorus to Phospha-Organic Chemistry*; Wiley, 1998.
- (5) Cech, T. R. The RNA Worlds in Context. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2012**, *4* (7). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006742>.
- (6) Lal, R.; Stewart, B. A. *Soil Phosphorus*; CRC Press, 2016.
- (7) Horiguchi, M.; Kandatsu, M. Isolation of 2-Aminoethane Phosphonic Acid from Rumen Protozoa. *Nature* **1959**, *184* (Suppl 12), 901-902. <https://doi.org/10.1038/184901b0>.
- (8) Peck, S. C.; Gao, J.; van der Donk, W. A. Discovery and Biosynthesis of Phosphonate and Phosphinate Natural Products. In *Methods in Enzymology*; Elsevier, 2012; Vol. 516, pp 101-123. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394291-3.00029-0>.
- (9) Davies, M. J. Chemical Communication in the European Otter, *Lutra Lutra*. Ph.D., University of Hull, 2008.
- (10) Lamberth, C. Amino Acid Chemistry in Crop Protection. *Tetrahedron* **2010**, *66* (36), 7239-7256. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.06.008>.
- (11) Kazemi, Mohsen, Abdol Mansour Tahmasbi, Reza Valizadeh, Abbas Ali Naserian and Ashish Soni. "Organophosphate pesticides: A general review." *Agricultural Science Research Journals*, *2*, *9*, **2012**, 512-522.
- (12) Iorga, B.; Eymery, F.; Savignac, P. The Syntheses and Properties of 1,2-Epoxyalkylphosphonates. *Synthesis* **1999**, *1999* (2), 207-224. <https://doi.org/10.1055/s-1999-3378>.
- (13) De Clercq, E. Clinical Potential of the Acyclic Nucleoside Phosphonates Cidofovir, Adefovir, and Tenofovir in Treatment of DNA Virus and Retrovirus Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16* (4), 569-596.
- (14) Peterson, L. W.; Sala-Rabanal, M.; Krylov, I. S.; Serpi, M.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E. Serine Side Chain-Linked Peptidomimetic Conjugates of Cyclic HPMPC and HPMPA: Synthesis and Interaction with HPEPT1. *Mol. Pharmaceutics* **2010**, *7* (6), 2349-2361. <https://doi.org/10.1021/mp100186b>.
- (15) Noyori, R. Organometallic Ways for the Multiplication of Chirality. *Tetrahedron* **1994**, *50* (15), 4259-4292. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89365-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89365-0).
- (16) Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (12), 2008-2022. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020617\)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4).
- (17) He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Binaphthyl-Modified Quaternary Phosphonium Salts as Chiral Phase-Transfer Catalysts: Asymmetric Amination of β -Keto Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (49), 9466-9468. <https://doi.org/10.1002/anie.200804140>.
- (18) He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. Phosphonium Salts as Chiral Phase-Transfer Catalysts: Asymmetric Michael and Mannich Reactions of 3-Aryloxindoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (25), 4559-4561. <https://doi.org/10.1002/anie.200901277>.
- (19) Enders, D.; Nguyen, T. V. Chiral Quaternary Phosphonium Salts: A New Class of Organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (28), 5327-5331. <https://doi.org/10.1039/C2OB25823D>.
- (20) Gleria, M.; De Jaeger, R. Polyphosphazenes: A Review. In *New Aspects in Phosphorus Chemistry V: -/-*; Majoral, J.-P., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, **2005**; pp 165-251. <https://doi.org/10.1007/b100985>.

- (21) Flett, D. S. Solvent Extraction in Hydrometallurgy: The Role of Organophosphorus Extractants. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (10), 2426-2438. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.11.037>.
- (22) El-Faham, A.; Albericio, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6557-6602. <https://doi.org/10.1021/cr100048w>.
- (23) Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Kelly, J. W.; Evans, S. A. Diethoxytriphenylphosphorane: A Mild, Regioselective Cyclodehydrating Reagent for Conversion of Diols to Cyclic Ethers: Stereochemistry, Synthetic Utility, and Scope. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (18), 5210-5219. <https://doi.org/10.1021/ja00304a030>.
- (24) Eskew, N. A.; Evans, S. A. Oxaphosphorylation of Methyl α -D-Glucopyranoside with Diethoxytriphenylphosphorane. A Highly Stereoselective Route to Anhydropyranosides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, N^o 9, 706-708. <https://doi.org/10.1039/C39900000706>.
- (25) IUPAC - phosphines (P04553) <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04553> (accessed Nov 7, 2019). <https://doi.org/10.1351/goldbook.P04553>.
- (26) James, S. L. Phosphines as Building Blocks in Coordination-Based Self-Assembly. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1744-1758. <https://doi.org/10.1039/b814096k>.
- (27) Tolman, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (3), 313-348. <https://doi.org/10.1021/cr60307a002>.
- (28) Appleby, T.; Derek Woollins, J. Inorganic Backbone Phosphines. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *235* (1-2), 121-140. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00182-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00182-0).
- (29) Martin, R.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461-1473. <https://doi.org/10.1021/ar800036s>.
- (30) Gillespie, J. A.; Zuidema, E.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; Kamer, P. C. J., van Leeuwen, P. W. N. M., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012; pp 1-26. <https://doi.org/10.1002/9781118299715.ch1>.
- (31) Iaroshenko, V. *Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications*; John Wiley & Sons, 2019.
- (32) Cowen, B. J.; Miller, S. J. Enantioselective [3+2]-Cycloadditions Catalyzed by a Protected, Multifunctional Phosphine-Containing α -Amino Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (36), 10988-10989. <https://doi.org/10.1021/ja0734243>.
- (33) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. Phosphine Organocatalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (20), 10049-10293. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00081>.
- (34) Musina, E. I.; Balueva, A. S.; Karasik, A. A. Phosphines: Preparation, Reactivity and Applications. *Organophosphorus chem.* **2019**, 1-63. <https://doi.org/10.1039/9781788016988-00001>.
- (35) Ge, J.-T.; Li, Y.-Y.; Tian, J.; Liao, R.-Z.; Dong, H. Synthesis of Deoxyglycosides by Desulfurization under UV Light. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (13), 7008-7014. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00896>.
- (36) Dominelli, B.; Correia, J. D. G.; Kühn, F. E. Medicinal Applications of Gold (I/III)-Based Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbene and Phosphine Ligands. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *866*, 153-164. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.04.023>.
- (37) Carlos Lima, J.; Rodriguez, L. Phosphine-Gold (I) Compounds as Anticancer Agents: General Description and Mechanisms of Action. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2011**, *11* (10), 921-928. <https://doi.org/10.2174/187152011797927670>.
- (38) Bergbreiter, D. E.; Liu, Y.-S. Water-Soluble Polymer-Bound, Recoverable Palladium(0)-Phosphine Catalysts. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (45), 7843-7846. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10130-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10130-7).
- (39) *Main Group Strategies towards Functional Hybrid Materials*; Baumgartner, T., Jäkle, F., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2017. <https://doi.org/10.1002/9781119235941>.
- (40) Chen, T.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. Hydrophosphorylation of Alkynes Catalyzed by Palladium: Generality and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (8), 3139-3155. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00550>.

- (41) Fabbian, M.; Marsich, N.; Farnetti, E. Organoiridium Compounds with Bidentate Phosphines as Highly Regioselective Catalysts for Alkynes Cyclotrimerization. *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, *357* (10), 2881-2888. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.03.033>.
- (42) Liu, H.-L.; Jiang, H.-F.; Wang, Y.-G. Triphenylphosphine-Catalyzed Michael Addition of Alcohols to Acrylic Compounds. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25* (7), 1023-1026. <https://doi.org/10.1002/cjoc.200790163>.
- (43) Wittig, G.; Haag, W. Über Triphenyl-phosphinmethylene als olefinbildende Reagenzien (II. Mitteil.1)). *Chem. Ber.* **1955**, *88* (11), 1654-1666. <https://doi.org/10.1002/cber.19550881110>.
- (44) Nicolaou, K. C. The Total Synthesis of Brevetoxin B: A Twelve-Year Odyssey in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35* (6), 588-607. <https://doi.org/10.1002/anie.199605881>.
- (45) Ahmed, M.; Mamba, S.; Yang, X.-H.; Darkwa, J.; Kumar, P.; Narain, R. Synthesis and Evaluation of Polymeric Gold Glyco-Conjugates as Anti-Cancer Agents. *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24* (6), 979-986. <https://doi.org/10.1021/bc4000993>.
- (46) Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. Applications and Stereoselective Syntheses of P-Chirogenic Phosphorus Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (20), 5771-5794. <https://doi.org/10.1039/C6CS00031B>.
- (47) Song, Y.; Vittal, J. J.; Srinivasan, N.; Chan, S.-H.; Leung, P.-H. Synthesis and Anti-Cancer Activities of a Pair of Enantiomeric Gold (I) Complexes Containing Sulfonyl-Substituted P-Stereogenic Phosphines. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (8), 1433-1436. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00106-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00106-8).
- (48) Wang, Y.; Liu, M.; Cao, R.; Zhang, W.; Yin, M.; Xiao, X.; Liu, Q.; Huang, N. A Soluble Bis-Chelated Gold(I) Diphosphine Compound with Strong Anticancer Activity and Low Toxicity. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (4), 1455-1466. <https://doi.org/10.1021/jm3009822>.
- (49) Hayashi, R.; Nakatsui, K.; Sugiyama, D.; Kitajima, T.; Oohara, N.; Sugiya, M.; Osada, S.; Kodama, H. Anti-Tumor Activities of Au (I) Complexed with Bisphosphines in HL-60 Cells. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *137*, 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.04.006>.
- (50) Lapprand, A.; Dutartre, M.; Khiri, N.; Levert, E.; Fortin, D.; Rousselin, Y.; Soldera, A.; Jugé, S.; Harvey, P. D. Luminescent P-Chirogenic Copper Clusters. *Inorg Chem* **2013**, *52* (14), 7958-7967. <https://doi.org/10.1021/ic400498j>.
- (51) Ogura, T.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Imamoto, T. Optically Active Dinuclear Palladium Complexes Containing a Pd-Pd Bond: Preparation and Enantioinduction Ability in Asymmetric Ring-Opening Reactions. *Org. Lett.* **2009**, *11* (11), 2245-2248. <https://doi.org/10.1021/ol900533h>.
- (52) Rodríguez, L.I.; Rossell, O.; Seco, M.; Grabulosa, A.; Muller, G.; Rocamora, M. Carbosilane Dendrimers Peripherally Functionalized with P-Stereogenic Monophosphines. Catalytic Behavior of Their Allylpalladium Complexes in the Asymmetric Hydrovinylation of Styrene. *Organometallics* **2006**, *25*, 1368-1370. <https://doi.org/10.1021/om050915s>.
- (53) Preetz, A.; Baumann, W.; Fischer, C.; Drexler, H.-J.; Schmidt, T.; Thede, R.; Heller, D. Asymmetric Hydrogenation. Dimerization of Solvate Complexes: Synthesis and Characterization of Dimeric [Rh(DIPAMP)]₂²⁺, a Valuable Catalyst Precursor. *Organometallics* **2009**, *28* (13), 3673-3677. <https://doi.org/10.1021/om801199q>.
- (54) D. Gridnev, I.; Imamoto, T. Mechanism of Enantioselection in Rh -Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. The Origin of Utmost Catalytic Performance. *Chem. Commun.* **2009**, *0* (48), 7447-7464. <https://doi.org/10.1039/B912440C>.
- (55) Lapprand, A.; Khiri, N.; Fortin, D.; Jugé, S.; Harvey, P. D. Organometallic Oligomers Based on Bis(Arylacetylide)Bis(P-Chirogenic Phosphine) Platinum (II) Complexes: Synthesis and Photonic Properties. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* (5), 2361-2371. <https://doi.org/10.1021/ic301829x>.
- (56) Ouchi, Y.; Morisaki, Y.; Ogoshi, T.; Chujo, Y. Synthesis of a Stimuli-Responsive P-Chiral Polymer with Chiral Phosphorus Atoms and Azobenzene Moieties in the Main Chain. *Chem. Asian J.* **2007**, *2* (3), 397-402. <https://doi.org/10.1002/asia.200600378>.
- (57) Salomon, C.; Fortin, D.; Khiri, N.; Jugé, S.; Harvey, P. D. The First P-Stereogenic 1D Coordination Polymers with the Metal Centers in the Backbone. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011* (16), 2597-2609. <https://doi.org/10.1002/ejic.201100154>.

- (58) Buono, G.; Chiodi, O.; Wills, M. Applications of Non-Organometallic Phosphorus Reagents in Enantioselective Catalysis. *Synlett* **1999**, 1999 (4), 377-388. <https://doi.org/10.1055/s-1999-2620>.
- (59) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (9), 1560-1638. <https://doi.org/10.1002/anie.200604943>.
- (60) Werner, T. Phosphonium Salt Organocatalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (10), 1469-1481. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900211>.
- (61) Vedejs, E.; Daugulis, O. A Highly Enantioselective Phosphabicyclooctane Catalyst for the Kinetic Resolution of Benzylic Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (14), 4166-4173. <https://doi.org/10.1021/ja021224f>.
- (62) MacKay, J. A.; Vedejs, E. Synthesis and Reactivity of New Chiral Bicyclic Phospholanes as Acyl-Transfer Catalysts. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (2), 498-503. <https://doi.org/10.1021/jo0519155>.
- (63) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. Development of Chiral Nucleophilic Pyridine Catalysts: Applications in Asymmetric Quaternary Carbon Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (44), 13368-13369. <https://doi.org/10.1021/ja037223k>.
- (64) Sampath, M.; Loh, T.-P. Highly Enantio-, Regio- and Diastereo-Selective One-Pot [2+3]-Cycloaddition Reaction via Isomerization of 3-Butynoates to Allenates. *Chem. Sci.* **2010**, 1 (6), 739-742. <https://doi.org/10.1039/C0SC00123F>.
- (65) A. Börner, Ed., "Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Application" Vols. 1-3, Wiley-VCH, Weinheim **2008**.
- (66) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. Asymmetric Catalytic Hydrogenation with an Optically Active Phosphine rhodium Complex in Homogeneous Solution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7 (12), 942-942. <https://doi.org/10.1002/anie.196809422>.
- (67) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. Catalytic Asymmetric Hydrogenation Employing a Soluble, Optically Active, Rhodium Complex. *Chem. Commun. (London)* **1968**, N^o 22, 1445-1446. <https://doi.org/10.1039/C19680001445>.
- (68) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. Enantioselective Catalysis in Fine Chemicals Production. *Appl. Cat. A: Gen.* **2001**, 221 (1-2), 119-143. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(01\)00801-8](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00801-8).
- (69) Blaser, H.-U. The Chiral Switch of (*S*)-Metolachlor: A Personal Account of an Industrial Odyssey in Asymmetric Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344 (1), 17-31. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200201\)344:1<17::AID-ADSC17>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200201)344:1<17::AID-ADSC17>3.0.CO;2-8).
- (70) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. Asymmetric Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (25), 3224-3228. <https://doi.org/10.1002/anie.200330072>.
- (71) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Thommen, M. From a Chiral Switch to a Ligand Portfolio for Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (12), 1240-1250. <https://doi.org/10.1021/ar7001057>.
- (72) Johnson, N. B.; Lennon, I. C.; Moran, P. H.; Ramsden, J. A. Industrial-Scale Synthesis and Applications of Asymmetric Hydrogenation Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (12), 1291-1299. <https://doi.org/10.1021/ar700114k>.
- (73) Saudan, L. A. Hydrogenation Processes in the Synthesis of Perfumery Ingredients. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (12), 1309-1319. <https://doi.org/10.1021/ar700140m>.
- (74) Praquin, C. F. B.; de Koning, P. D.; Peach, P. J.; Howard, R. M.; Spencer, S. L. Development of an Asymmetric Hydrogenation Route to (*S*)-*N*-Boc-2,6-Dimethyltyrosine. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15 (5), 1124-1129. <https://doi.org/10.1021/op200065p>.
- (75) Sun, X.; Zhang, X.; Li, W.; Zhang, X. 2,2'-Biphospholane-1,1'-Bis(1,1-Dimethylethyl)-(1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(9*Cl*). In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2014; pp 1-10. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rm00805.pub2>.
- (76) Xu, G.; Senanayake, C. H.; Tang, W. P-Chiral Phosphorus Ligands Based on a 2,3-Dihydrobenzo[*d*][1,3]Oxaphosphole Motif for Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52 (4), 1101-1112. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00029>.

- (77) Fu, W.; Nie, M.; Wang, A.; Cao, Z.; Tang, W. Highly Enantioselective Nickel-Catalyzed Intramolecular Reductive Cyclization of Alkynones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (8), 2520-2524. <https://doi.org/10.1002/anie.201410700>.
- (78) Hu, N.; Li, K.; Wang, Z.; Tang, W. Synthesis of Chiral 1,4-Benzodioxanes and Chromans by Enantioselective Palladium-Catalyzed Alkene Aryloxyarylation Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (16), 5044-5048. <https://doi.org/10.1002/anie.201600379>.
- (79) Tang, W.; Qu, B.; Capacci, A. G.; Rodriguez, S.; Wei, X.; Haddad, N.; Narayanan, B.; Ma, S.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. Novel, Tunable, and Efficient Chiral Bisdihydrobenzooxaphosphole Ligands for Asymmetric Hydrogenation. *Org. Lett.* **2010**, *12* (1), 176-179. <https://doi.org/10.1021/ol9025815>.
- (80) Peng, S.; Li, Z.; Zhang, Y.; Cao, W.; Liu, J.; Zhu, W.; Ye, Y. A Two-Photon Fluorescent Probe for HNO Rapid Visualization in Endoplasmic Reticulum. *Sens. Actuator B-Chem.* **2020**, *317*, 128211. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128211>.
- (81) González-Barcia, L. M.; Fernández-Fariña, S.; Rodríguez-Silva, L.; Bermejo, M. R.; González-Noya, A. M.; Pedrido, R. Comparative Study of the Antitumoral Activity of Phosphine-Thiosemicarbazone Gold (I) Complexes Obtained by Different Methodologies. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *203*, 110931. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110931>.
- (82) Itoh, H.; Miura, K.; Kamiya, K.; Yamashita, T.; Inoue, M. Solid-Phase Total Synthesis of Yaku'amide B Enabled by Traceless Staudinger Ligation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (11), 4564-4571. <https://doi.org/10.1002/anie.201916517>.
- (83) Sigüeiro, R.; Maestro, M. A.; Mouriño, A. Synthesis of Side-Chain Locked Analogs of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Bearing a C17 Methyl Group. *Org. Lett.* **2018**, *20* (9), 2641-2644. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00849>.
- (84) Wang, Y.; Yang, R.; Luo, W.; Li, Z.; Zhang, Z.; Wu, C.; Hadjichristidis, N. 2-Azaallyl Anion Initiated Ring-Opening Polymerization of *N*-Sulfonyl Aziridines: One-Pot Synthesis of Primary Amine-Ended Telechelic Polyaziridines. *Macromolecules* **2019**, *52* (10), 3888-3896. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.9b00639>.
- (85) Shafikov, M. Z.; Czerwieńiec, R.; Yersin, H. Ag (I) Complex Design Affording Intense Phosphorescence with a Landmark Lifetime of over 100 Milliseconds. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (8), 2802-2806. <https://doi.org/10.1039/C8DT04078H>.
- (86) Levason, W. High Oxidation States of the Later 3d Transition Elements in Phosphorus and Arsenic Donor Ligand Complexes. *Comments Inorg. Chem.* **1990**, *9* (6), 331-361. <https://doi.org/10.1080/02603599008035814>.
- (87) Liu, C.; Zhang, F.; Munske, G.; Zhang, H.; Xian, M. Isotope Dilution Mass Spectrometry for the Quantification of Sulfane Sulfurs. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, *76*, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.003>.
- (88) Hou, Y.; Zhou, Z.; Liu, P.; Wang, J.; Hou, Q.; Wen, P.; Wang, H. A Class of α -Amino Acids-Derived Multifunctional Amidophosphane Precatalysts: Application to the Highly Enantio- and Diastereoselective Silver (I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (7), 930-938. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.05.014>.
- (89) Makhubela, B. C. E.; Jardine, A.; Smith, G. S. Rh (I) Complexes Supported on a Biopolymer as Recyclable and Selective Hydroformylation Catalysts. *Green Chem.* **2012**, *14* (2), 338-347. <https://doi.org/10.1039/C1GC15979H>.
- (90) Isai Ortega-Gaxiola, J.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. Synthesis of Pd (II) Complexes with P-N-OH Ligands Derived from 2-(Diphenylphosphine)-Benzaldehyde and Various Aminoalcohols and Their Catalytic Evaluation on Suzuki-Miyaura Couplings in Aqueous Media. *Inorg. Chim. Acta.* **2020**, *504*, 119460. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119460>.
- (91) Row, R. D.; Prescher, J. A. A Cyclopropenethione-Phosphine Ligation for Rapid Biomolecule Labeling. *Org. Lett.* **2018**, *20* (18), 5614-5617. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02296>.
- (92) Biancalana, L.; Pratesi, A.; Chiellini, F.; Zacchini, S.; Funaioli, T.; Gabbiani, C.; Marchetti, F. Ruthenium Arene Complexes with Triphenylphosphane Ligands: Cytotoxicity towards Pancreatic

- Cancer Cells, Interaction with Model Proteins, and Effect of Ethacrynic Acid Substitution. *New J. Chem.* **2017**, *41* (23), 14574-14588. <https://doi.org/10.1039/C7NJ02300F>.
- (93) Zheng, L.; Zheng, D.; Wang, Y.; Yu, C.; Zhang, K.; Jiang, H. Chiral Bisphosphine Ligands Based on Quinoline Oligoamide Foldamers: Application in Asymmetric Hydrogenation. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (44), 9573-9577. <https://doi.org/10.1039/C9OB01649J>.
- (94) Lu, L.-P.; Suo, F.-Z.; Feng, Y.-L.; Song, L.-L.; Li, Y.; Li, Y.-J.; Wang, K.-T. Synthesis and Biological Evaluation of Vanadium Complexes as Novel Anti-Tumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.073>.
- (95) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. Asymmetric Palladium Catalysed Allylic Substitution Using Phosphorus Containing Oxazoline Ligands. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (19), 3149-3150. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93403-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93403-8).
- (96) Sprinz, J.; Helmchen, G. Phosphinoaryl- and Phosphinoalkyloxazolines as New Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis: Very High Enantioselectivity in Palladium Catalyzed Allylic Substitutions. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (11), 1769-1772. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60774-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60774-8).
- (97) Chapman, A. M.; Haddow, M. F.; Wass, D. F. Frustrated Lewis Pairs beyond the Main Group: Synthesis, Reactivity, and Small Molecule Activation with Cationic Zirconocene–Phosphinoaryloxide Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (45), 18463-18478. <https://doi.org/10.1021/ja207936p>.
- (98) Heinicke, J.; Köhler, M.; Peulecke, N.; He, M.; Kindermann, M. K.; Keim, W.; Fink, G. 2-Phosphanylphenolate Nickel Catalysts for the Polymerization of Ethylene. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9* (24), 6093-6107. <https://doi.org/10.1002/chem.200304888>.
- (99) Liu, J.; Chen, J.-Y.; Jia, M.; Ming, B.; Jia, J.; Liao, R.-Z.; Tung, C.-H.; Wang, W. Ni–O Cooperation versus Nickel (II) Hydride in Catalytic Hydroboration of *N*-Heteroarenes. *ACS Catal.* **2019**, *9* (5), 3849-3857. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b05136>.
- (100) Zhang, A.; RajanBabu, T. V. Fine-Tuning Monophosphine Ligands for Enhanced Enantioselectivity. Influence of Chiral Hemilabile Pendant Groups. *Org. Lett.* **2004**, *6* (9), 1515-1517. <https://doi.org/10.1021/ol0495063>.
- (101) Marinho, V. R.; Rodrigues, A. I.; Burke, A. J. Novel Chiral P,O-Ligands for Homogeneous Pd (0) Catalysed Asymmetric Allylic Alkylation Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (4), 454-458. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.01.024>.
- (102) Mino, T.; Kashihara, K.; Yamashita, M. New Chiral Phosphine–Amide Ligands in Palladium-Catalysed Asymmetric Allylic Alkylations. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (2), 287-291. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00037-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00037-4).
- (103) Breit, B.; Laungani, A. Ch. Copper-Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents to Enones with New Peptidyl Phosphane Ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (24), 3823-3826. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.10.002>.
- (104) Kless, A.; Lefebvre, C.; Spannenberg, A.; Kempe, R.; Baumann, W.; Holz, J.; Börner, A. The First Chiral Early-Late Heterobimetallic Complex - A Titanium (IV)-Palladium (II) Complex Based on Salenophos. *Tetrahedron* **1996**, *52* (46), 14599-14606. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00864-2](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00864-2).
- (105) Zhang, F.; Song, H.; Zhuang, X.; Tung, C.-H.; Wang, W. Iron-Catalyzed 1,2-Selective Hydroboration of *N*-Heteroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (49), 17775-17778. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b11416>.
- (106) Nakano, H.; Okuyama, Y.; Hongo, H. New Chiral Phosphinooxathiane Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (23), 4615-4618. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00674-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00674-2).
- (107) Nakano, H.; Yokoyama, J.; Okuyama, Y.; Fujita, R.; Hongo, H. Novel Chiral Xylofuranose-Based Phosphinooxathiane and Phosphinooxazinane Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylations. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (16), 2361-2368. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00495-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00495-6).
- (108) Mancheño, O. G.; Priego, J.; Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Llamas, T.; Carretero, J. C. 1-Phosphino-2-Sulfonylferrocenes as Planar Chiral Ligands in Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (9), 3679-3686. <https://doi.org/10.1021/jo0340657>.

- (109) Mancheño, O. G.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. Chiral Copper Complexes of Phosphino Sulfenyl Ferrocenes as Efficient Catalysts for Enantioselective Formal Aza Diels–Alder Reactions of N-Sulfonyl Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (2), 456-457. <https://doi.org/10.1021/ja038494y>.
- (110) Mondal, R.; Lozada, I. B.; Davis, R. L.; Williams, J. A. G.; Herbert, D. E. Exploiting Synergy between Ligand Design and Counterion Interactions to Boost Room Temperature Phosphorescence from Cu (I) Compounds. *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7* (13), 3772-3778. <https://doi.org/10.1039/C9TC00040B>.
- (111) Purohit, A.; Liu, S.; Casebier, D.; Edwards, D. S. Phosphine-Containing HYNIC Derivatives as Potential Bifunctional Chelators for ^{99m}Tc-Labeling of Small Biomolecules. *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14* (4), 720-727. <https://doi.org/10.1021/bc034059h>.
- (112) Carroll, M. P.; Guiry, P. J. P,N Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (3), 819-833. <https://doi.org/10.1039/C3CS60302D>.
- (113) Helmchen, G.; Pfaltz, A. Phosphinooxazolines A New Class of Versatile, Modular P,N-Ligands for Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (6), 336-345. <https://doi.org/10.1021/ar9900865>.
- (114) Bausch, C. C.; Pfaltz, A. PHOX Ligands. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; pp 221-256. <https://doi.org/10.1002/9783527635207.ch6>.
- (115) von Matt, P.; Pfaltz, A. Chiral Phosphinoaryldihydrooxazoles as Ligands in Asymmetric Catalysis: Pd-Catalyzed Allylic Substitution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32* (4), 566-568. <https://doi.org/10.1002/anie.199305661>.
- (116) Blacker, A. J.; Clarke, M. L.; Loft, M. S.; Mahon, M. F.; Humphries, M. E.; Williams, J. M. J. Platinum-Catalysed Allylic Alkylation: Reactivity, Enantioselectivity, and Regioselectivity. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (2), 353-360. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(20000117\)6:2<353::AID-CHEM353>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(20000117)6:2<353::AID-CHEM353>3.0.CO;2-U).
- (117) Blacker, A. J.; Clark, M. L.; Williams, J. M. J.; Loft, M. S. First Highly Enantioselective Allylic Alkylations Catalysed by Platinum Complexes. *Chem. Commun.* **1999**, N° 10, 913-914. <https://doi.org/10.1039/A901555H>.
- (118) Kainz, S.; Brinkmann, A.; Leitner, W.; Pfaltz, A. Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Imines in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (27), 6421-6429. <https://doi.org/10.1021/ja984309i>.
- (119) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. Enantioselective Hydrogenation of Olefins with Iridium-Phosphanodihydrooxazole Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (20), 2897-2899. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981102\)37:20<2897::AID-ANIE2897>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981102)37:20<2897::AID-ANIE2897>3.0.CO;2-8).
- (120) Lloyd-Jones, G. C.; Butts, C. P. Nickel (II) Complexes Bearing Phosphinoaryl Oxazoline Ligands as Pro-Catalysts for Grignard Cross-Coupling. *Tetrahedron* **1998**, *54* (5), 901-914. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)10332-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)10332-5).
- (121) Hiroi, K.; Watanabe, K. Highly Enantioselective Palladium-Catalyzed Asymmetric Diels–Alder Reactions with Chiral Phosphino–Oxazoline Ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (17), 1841-1843. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00484-6).
- (122) Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Keenan, M.; Schmees, N.; Pfaltz, A. Enantioselective Heck Reactions Using Chiral P,N-Ligands. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576* (1), 16-22. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)01049-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)01049-3).
- (123) Mino, T.; Tanaka, Y.; Akita, K.; Anada, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral Aminophosphine Ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (12), 1677-1682. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00310-X](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00310-X).
- (124) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using (R)-2-(Methoxymethyl)Pyrrolidine-Derived Aminophosphine Ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (17), 2435-2440. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00426-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00426-8).
- (125) Mino, T.; Tanaka, Y.; Sato, Y.; Saito, A.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Chiral Diaminophosphine Ligands with Stable C(Aryl)N(Amine) Axial Chirality Derived from Prolinol. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (25), 4677-4679. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01097-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01097-9).

- (126) Kondo, K.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Sakamoto, Y.; Murakami, Y. An N–Ar Axially Chiral Mimetic. A New Approach to Ligand Design for Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (26), 5209-5214. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00507-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00507-0).
- (127) Cahill, J. P.; Cunneen, D.; Guiry, P. J. Trans-2,5-Dialkylpyrrolidiny-Containing Phosphinamines. Synthetic and Mechanistic Studies in Pd-Catalysed Asymmetric Allylic Alkylation. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (21), 4157-4173. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00418-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00418-8).
- (128) Johannesen, S. A.; Glegoła, K.; Sinou, D.; Framery, E.; Skrydstrup, T. Evaluation of Disaccharide-Based Ligands for Pd (0)-Catalyzed Asymmetric Allylations. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (20), 3569-3573. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.102>.
- (129) Biradar, D. B.; Gau, H.-M. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc to Substituted Chalcones Catalyzed by Cu (II) Complexes of a Tridentate P,N,O Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (6), 733-738. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.027>.
- (130) Wencel, J.; Rix, D.; Jennequin, T.; Labat, S.; Crévisy, C.; Mauduit, M. Chiral Phosphinoazomethinylation Salts as New ‘One-Step Available’ Ligands for Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1804-1809. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.07.011>.
- (131) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. Novel Sulfinyl Imine Ligands for Asymmetric Catalysis. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 545-548. <https://doi.org/10.1021/ol027468m>.
- (132) Okuyama, Y.; Nakano, H.; Hongo, H. New Chiral Ligands, Pyrrolidiny- and 2-Azanorbornyl-Phosphinoxazolidines for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (5), 1193-1198. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00049-5](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00049-5).
- (133) Nakano, H.; Takahashi, K.; Okuyama, Y.; Senoo, C.; Tsugawa, N.; Suzuki, Y.; Fujita, R.; Sasaki, K.; Kabuto, C. Chiral Phosphinoxazolidine Ligands for Palladium- and Platinum-Catalyzed Asymmetric Diels–Alder Reactions. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (21), 7092-7100. <https://doi.org/10.1021/jo049375j>.
- (134) Fernández, E.; Guiry, P. J.; Connole, K. P. T.; Brown, J. M. Quinap and Congeners: Atropis PN Ligands for Asymmetric Catalysis. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (12), 5391-5400. <https://doi.org/10.1021/jo500512s>.
- (135) Tunney, S. E.; Stille, J. K. Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with (Trimethylstannyl)Diphenylphosphine and (Trimethylsilyl)Diphenylphosphine. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (5), 748-753. <https://doi.org/10.1021/jo00381a008>.
- (136) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. Coordination Modes and Catalytic Carbonylative [4+1] Cycloaddition of Vinylallenes. *Organometallics* **1999**, *18* (7), 1326-1336. <https://doi.org/10.1021/om990028n>.
- (137) Zanardo, A.; Michelin, R. A.; Pinna, F.; Strukul, G. Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chelating Diphosphine-Platinum (II) Complexes. Ring-Size and Ring-Shape Effects on the Catalytic Activity. *Inorg. Chem.* **1989**, *28* (9), 1648-1653. <https://doi.org/10.1021/ic00308a010>.
- (138) Gusso, A.; Baccin, C.; Pinna, F.; Strukul, G. Platinum-Catalyzed Oxidations with Hydrogen Peroxide: Enantiospecific Baeyer-Villiger Oxidation of Cyclic Ketones. *Organometallics* **1994**, *13* (9), 3442-3451. <https://doi.org/10.1021/om00021a019>.
- (139) Deutsch, C.; Lipshutz, B. H.; Krause, N. Small but Effective: Copper Hydride Catalyzed Synthesis of Alpha-Hydroxyallenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (10), 1650-1653. <https://doi.org/10.1002/anie.200603739>.
- (140) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. C–C Bond-Forming Reductive Elimination of Ketones, Esters, and Amides from Isolated Arylpalladium (II) Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (24), 5816-5817. <https://doi.org/10.1021/ja015732l>.
- (141) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. 1,4-Addition of Arylsiloxanes to Enones Catalyzed by Dicationic Palladium (II) Complexes in Aqueous Media. *Chem. Lett.* **2003**, *32* (8), 752-753. <https://doi.org/10.1246/cl.2003.752>.
- (142) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. 1,4-Addition of Arylboronic Acids and Arylsiloxanes to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds via Transmetalation to Dicationic Palladium (II) Complexes. *Organometallics* **2004**, *23* (18), 4317-4324. <https://doi.org/10.1021/om0498044>.
- (143) Iwamoto, M.; Yuguchi, S. Reaction of Butadiene with Ethylene. II. New Catalytic Systems in Synthesis of 1,4-Hexadiene. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (12), 4290-4291. <https://doi.org/10.1021/jo01350a537>.

- (144) Osawa, M.; Hoshino, M. Photochemistry and Photophysics of the Tetrahedral Silver (I) Complex with Diphosphine Ligands: [Ag(Dppb)₂]PF₆ (Dppb = 1, 2-Bis[Diphenylphosphino]Benzene). *Chem. Commun.* **2008**, 0 (47), 6384-6386. <https://doi.org/10.1039/B813844C>.
- (145) Kottsieper, K. W.; Kühner, U.; Stelzer, O. Synthesis of Enantiopure C1 Symmetric Diphosphines and Phosphino-Phosphonites with *Ortho*-Phenylene Backbones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12 (8), 1159-1169. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00175-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00175-6).
- (146) Schull, T. L.; Knight, D. A. New Chiral Phosphine-Phosphonites Derived from (2*R*,3*R*)-Dimethyl Tartrate, (*S*)-Binaphthol and (1*R*,2*S*)-Ephedrine. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10 (2), 207-211. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00493-5](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00493-5).
- (147) New Non-C2-Symmetric Phosphine-Phosphonites as Ligands in Asymmetric Metal Catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10 (11), 2129-2137. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00215-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00215-3).
- (148) Burk, M. J. C2-Symmetric Bis(Phospholanes) and Their Use in Highly Enantioselective Hydrogenation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (22), 8518-8519. <https://doi.org/10.1021/ja00022a047>.
- (149) *Privileged Chiral Ligands and Catalysts: ZHOU:PRIVILEGED CATALYSTS O-BK*; Zhou, Q.-L., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011. <https://doi.org/10.1002/9783527635207>.
- (150) Yan, Y.-Y.; RajanBabu, T. V. Ligand Tuning in Asymmetric Catalysis: Mono- and Bis-Phospholanes for a Prototypical Pd-Catalyzed Asymmetric Allylation Reaction. *Org. Lett.* **2000**, 2 (2), 199-202. <https://doi.org/10.1021/ol991285r>.
- (151) Dai, Q.; Wang, C.-J.; Zhang, X. Chiral Bisphospholane Ligands (Me-Ketalphos): Synthesis of Their Rh (I) Complexes and Applications in Asymmetric Hydrogenation. *Tetrahedron* **2006**, 62 (5), 868-871. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.10.047>.
- (152) Baslé, O.; Porcel, S.; Ladeira, S.; Bouhadir, G.; Bourissou, D. Phosphine-Boronates: Efficient Bifunctional Organocatalysts for Michael Addition. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (37), 4495-4497. <https://doi.org/10.1039/c2cc30399j>.
- (153) Courtemanche, M.-A.; Légaré, M.-A.; Maron, L.; Fontaine, F.-G. A Highly Active Phosphine-Borane Organocatalyst for the Reduction of CO₂ to Methanol Using Hydroboranes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (25), 9326-9329. <https://doi.org/10.1021/ja404585p>.
- (154) Porcel, S.; Bouhadir, G.; Saffon, N.; Maron, L.; Bourissou, D. Reaction of Singlet Dioxygen with Phosphine-Borane Derivatives: From Transient Phosphine Peroxides to Crystalline Peroxoboronates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (35), 6186-6189. <https://doi.org/10.1002/anie.201000520>.
- (155) Jewiss, H. C.; Levason, W.; Webster, M. Coordination Chemistry of Higher Oxidation States. 20. Synthesis and Cobalt-59 NMR Studies of Tris(Diphosphine)Cobalt (3+), Tris(Diarsine)Cobalt (3+) and Related Complexes. Crystal Structure of Tris[*o*-Phenylenebis(Dimethylarsine)]Cobalt (III) Tetrafluoroborate-2-Water. *Inorg. Chem.* **1986**, 25 (12), 1997-2001. <https://doi.org/10.1021/ic00232a019>.
- (156) Jewiss, H. C.; Levason, W.; Spicer, M. D.; Webster, M. Coordination Chemistry of Higher Oxidation States. 25. Synthesis and Properties (Including Cobalt-59 NMR Spectra) of Cobalt(III) Complexes of Ligands Containing Two Tertiary Stibine Groups. Crystal Structure of *Trans*-[Co{*o*-C₆H₄(SbMe₂)₂Cl₂]₂[CoCl₄]. *Inorg. Chem.* **1987**, 26 (13), 2102-2106. <https://doi.org/10.1021/ic00260a018>.
- (157) Lin, T.-P.; Gualco, P.; Ladeira, S.; Amgoune, A.; Bourissou, D.; Gabbaï, F. P. Dative P→Sn Interactions in *Ortho*-Phenylene Phosphine-Stannanes. *C. R. Chimie* **2010**, 13 (8), 1168-1172. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.019>.
- (158) Ang, H. G.; Chang, B. Phosphinobenzyl- and Aryl-Silanes and Their Triosmium Cluster Carbonyl Derivatives. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 2161-2169.
- (159) Müller, G.; Brand, J. Non-Racemic Tin (IV) Complexes Containing P-Chirogenic Phosphinomethylphenolate Ligands. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, 631 (13-14), 2820-2829. <https://doi.org/10.1002/zaac.200500163>.
- (160) Rémond, E.; Bayardon, J.; Takizawa, S.; Rousselin, Y.; Sasai, H.; Jugé, S. *o*-(Hydroxyalkyl)Phenyl P-Chirogenic Phosphines as Functional Chiral Lewis Bases. *Org. Lett.* **2013**, 15 (8), 1870-1873. <https://doi.org/10.1021/ol400515e>.

- (161) Takizawa, S.; Rémond, E.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Sridharan, V.; Bayardon, J.; Jugé, S.; Sasai, H. P-Chirogenic Organocatalysts: Application to the Aza-Morita–Baylis–Hillman (Aza-MBH) Reaction of Ketimines. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (75), 8392-8394. <https://doi.org/10.1039/C3CC44549F>.
- (162) Zhang, Y.; Nie, S.-Z.; Ye, J.-J.; Wang, J.-P.; Zhou, M.-M.; Zhao, C.-Q.; Li, Q. Functional Phosphine Derivatives Having Stationary and Flexible Chiralities: Their Preparation and Chirality Controlling. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (13), 8423-8439. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00346>.
- (163) Clavero, P.; Grabulosa, A.; Rocamora, M.; Muller, G.; Font-Bardia, M. Ruthenium Complexes of P-Stereogenic Phosphines with a Heterocyclic Substituent. *Dalton Trans.* **2016**, 45 (20), 8513-8531. <https://doi.org/10.1039/C6DT00995F>.
- (164) Clavero, P.; Grabulosa, A.; Rocamora, M.; Muller, G.; Font-Bardia, M. Neutral and Cationic Palladium Complexes of P-Stereogenic Phosphanes Bearing a Heterocyclic Substituent. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016 (26), 4216-4225. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600608>.
- (165) Bayardon, J.; Maronnat, M.; Langlois, A.; Rousselin, Y.; Harvey, P. D.; Jugé, S. Modular P-Chirogenic Phosphine-Sulfide Ligands: Clear Evidence for Both Electronic Effect and P-Chirality Driving Enantioselectivity in Palladium-Catalyzed Allylations. *Organometallics* **2015**, 34 (17), 4340-4358. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00585>.
- (166) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. Catalysis of Allylic Substitutions by Pd Complexes of Oxazolines Containing an Additional P, S, or Se Center. X-Ray Crystal Structures and Solution Structures of Chiral π -Allyl Palladium Complexes of Phosphinoaryloxazolines. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (10), 1523-1526. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76748-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76748-7).
- (167) Rieck, H.; Helmchen, G. Palladium Complex Catalyzed Asymmetric Allylic Substitutions with Nitromethane: Enantioselectivities Exceeding 99.9%ee. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34 (2324), 2687-2689. <https://doi.org/10.1002/anie.199526871>.
- (168) Worthy, A. D.; Joe, C. L.; Lightburn, T. E.; Tan, K. L. Application of a Chiral Scaffolding Ligand in Catalytic Enantioselective Hydroformylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (42), 14757-14759. <https://doi.org/10.1021/ja107433h>.
- (169) Bigler, R.; Mezzetti, A. Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of Polar Double Bonds by Macrocyclic Iron (II)/(NH)₂P₂ Catalysts. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (2), 253-261. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00391>.
- (170) Roberts, N. K.; Wild, S. B. Resolutions Using Metal Complexes. Synthesis, Separation into Diastereoisomers, and Resolution of *o*-Phenylenebis(Methylphenylphosphine) Using Palladium Complexes Containing Optically Active *Ortho*-Metalated Dimethyl(α -Methylbenzyl)Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (21), 6254-6260. <https://doi.org/10.1021/ja00515a016>.
- (171) Allen, D. G.; Wild, S. Bruce.; Wood, D. L. Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Enamides by Rhodium (I) Complexes Containing the Enantiomers of (*R**,*R**)-(+/-)-1,2-Phenylenebis(Methylphenylphosphine) and Its Arsenic Isosteres. *Organometallics* **1986**, 5 (5), 1009-1015. <https://doi.org/10.1021/om00136a029>.
- (172) McKeage, M. J.; Papathanasiou, P.; Salem, G.; Sjaarda, A.; Swiegers, G. F.; Waring, P.; Wild, S. B. Antitumor Activity of Gold (I), Silver (I) and Copper (I) Complexes Containing Chiral Tertiary Phosphines. *Met. Based Drugs.* **1998**, 5 (4), 217-223.
- (173) Tamura, K.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Imamoto, T. Enantiopure 1,2-Bis(*tert*-Butylmethylphosphino)Benzene as a Highly Efficient Ligand in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Org. Lett.* **2010**, 12 (19), 4400-4403. <https://doi.org/10.1021/ol101936w>.
- (174) Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K. An Air-Stable P-Chiral Phosphine Ligand for Highly Enantioselective Transition-Metal-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (34), 11934-11935. <https://doi.org/10.1021/ja053458f>.
- (175) Wang, X.; Buchwald, S. L. Rh-Catalyzed Asymmetric Hydroformylation of Functionalized 1,1-Disubstituted Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (47), 19080-19083. <https://doi.org/10.1021/ja2092689>.

- (176) Hu, Q.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Imamoto, T.; Zhang, W. ZnCl₂-Promoted Asymmetric Hydrogenation of β -Secondary-Amino Ketones Catalyzed by a P-Chiral Rh-Bisphosphine Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (7), 2260-2264. <https://doi.org/10.1002/anie.201411384>.
- (177) Shibata, T.; Chiba, T.; Hirashima, H.; Ueno, Y.; Endo, K. Catalytic Enantioselective Synthesis of Chiral Tetraphenylenes: Consecutive Inter- and Intramolecular Cycloadditions of Two Triynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8066-8069. <https://doi.org/10.1002/anie.200903715>.
- (178) Wang, X.; Buchwald, S. L. Synthesis of Optically Pure 2-Trifluoromethyl Lactic Acid by Asymmetric Hydroformylation. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (7), 3429-3433. <https://doi.org/10.1021/jo400115r>.
- (179) Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhang, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D. Rigid P-Chiral Phosphine Ligands with *tert*-Butylmethylphosphino Groups for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (3), 1754-1769. <https://doi.org/10.1021/ja209700j>.
- (180) Imamoto, T.; Nishimura, M.; Koide, A.; Yoshida, K. *t*-Bu-QuinoxP* Ligand: Applications in Asymmetric Pd-Catalyzed Allylic Substitution and Ru-Catalyzed Hydrogenation. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (19), 7413-7416. <https://doi.org/10.1021/jo071192k>.
- (181) Ito, H.; Ito, S.; Sasaki, Y.; Matsuura, K.; Sawamura, M. Copper-Catalyzed Enantioselective Substitution of Allylic Carbonates with Diboron: An Efficient Route to Optically Active α -Chiral Allylboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (48), 14856-14857. <https://doi.org/10.1021/ja076634o>.
- (182) Kubota, K.; Yamamoto, E.; Ito, H. Regio- and Enantioselective Monoborylation of Alkenylsilanes Catalyzed by an Electron-Donating Chiral Phosphine-Copper (I) Complex. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (18), 3527-3531. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300765>.
- (183) Sawano, T.; Ou, K.; Nishimura, T.; Hayashi, T. Cobalt-Catalyzed Asymmetric Addition of Silylacetylenes to Oxa- and Azabenzonorbornadienes. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (49), 6106-6108. <https://doi.org/10.1039/C2CC31880F>.
- (184) Jin, M.; Adak, L.; Nakamura, M. Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions of α -Chloroesters with Aryl Grignard Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (22), 7128-7134. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b02277>.
- (185) Bayardon, J.; Rousselin, Y.; Jugé, S. Designing P-Chirogenic 1,2-Diphosphenobenzenes at Both P-Centers Using P(III)-Phosphinites. *Org. Lett.* **2016**, *18* (12), 2930-2933. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01275>.
- (186) Zhang, Z.; Tamura, K.; Mayama, D.; Sugiya, M.; Imamoto, T. Three-Hindered Quadrant Phosphine Ligands with an Aromatic Ring Backbone for the Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Alkenes. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (8), 4184-4188. <https://doi.org/10.1021/jo300454n>.
- (187) Shimizu, H.; Saito, T.; Kumobayashi, H. Synthesis of Novel Chiral Benzophospholanes and Their Application in Asymmetric Hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (1-2), 185-189. <https://doi.org/10.1002/adsc.200390009>.
- (188) Miura, T.; Imamoto, T. Enantiomerically Pure 1,2-Bis(Isopropylmethylphosphino)Benzene and Its Use in Highly Enantioselective Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (26), 4833-4836. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00856-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00856-4).
- (189) Rast, S.; Stephan, M.; Mohar, B. Olefin Hydrogenation with Rigid Mono-P-Stereogenic Diphosphines: A Flexible Rhodium Ring to Rule Them All? *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (10), 2214-2225. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403570>.
- (190) Bayardon, J.; Bernard, J.; Rémond, E.; Rousselin, Y.; Malacea-Kabbara, R.; Jugé, S. Efficient Synthesis of (P-Chirogenic) *o*-Boronated Phosphines from *sec*-Phosphine Boranes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1216-1219. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00167>.
- (191) Bayardon, J.; Jugé, S. Efficient Stereoselective Synthesis of *o*-Functionalized P-Chirogenic Phosphines Applied to Asymmetric Catalysis. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190* (5-6), 700-705. <https://doi.org/10.1080/10426507.2014.993760>.
- (192) Bayardon, J.; Laureano, H.; Diemer, V.; Dutartre, M.; Das, U.; Rousselin, Y.; Henry, J.-C.; Colobert, F.; Leroux, F. R.; Jugé, S. Stereoselective Synthesis of *o*-Bromo (or Iodo)Aryl P-Chirogenic Phosphines Based on Aryne Chemistry. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (13), 5759-5769. <https://doi.org/10.1021/jo300910w>.

- (193) Moulin, D.; Bago, S.; Bauduin, C.; Darcel, C.; Jugé, S. Asymmetric Synthesis of P-Stereogenic *o*-Hydroxyaryl-Phosphine (Borane) and Phosphine-Phosphinite Ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (19), 3939-3956. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00372-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00372-4).
- (194) Bowmaker, G. A.; Williams, J. P. Synthesis and N.M.R. Studies of New Unsymmetrically Substituted Ditertiary Phosphines. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47* (3), 451-460. <https://doi.org/10.1071/ch9940451>.
- (195) Poller, M. J.; Huber, T.; Frickel, J.; Burford, N.; Karaghiosoff, K. Synthesis and Investigation of New Phosphorus-Chalcogen Compounds. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194* (4–6), 513-514. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1540489>.
- (196) Smith, R. T.; Baird, M. C. Metal Carbonyl Complexes of a New, Cationic, Water-Soluble Phosphine, (2-Diphenylphosphinoethyl)Trimethylammonium Iodide. *Transition Met. Chem.* **1981**, *6* (3), 197-198. <https://doi.org/10.1007/BF00624346>.
- (197) Smith, R. T.; Ungar, R. K.; Sanderson, L. J.; Baird, M. C. Rhodium Complexes of the Water-Soluble Phosphine $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$. Their Complexes with Hydride, Olefin, and Carbon Monoxide Ligands. Their Use as Olefin Hydrogenation and Hydroformylation Catalysts in Aqueous Solution and in Aqueous/Organic Solvent Two-Phase Systems, and Adsorbed on a Cation-Exchange Resin. *Organometallics* **1983**, *2* (9), 1138-1144. <https://doi.org/10.1021/om50003a012>.
- (198) Ranaud, E.; Russell, R. B.; Fortier, S.; Brown, S. J.; Baird, M. C. Synthesis of a New Family of Water-Soluble Tertiary Phosphine Ligands and of Their Rhodium (I) Complexes; Olefin Hydrogenation in Aqueous and Biphasic Media. *J. Organomet. Chem* **1991**, *419* (3), 403-415. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(91\)80253-G](https://doi.org/10.1016/0022-328X(91)80253-G).
- (199) Kovács, I.; Baird, M. C. Neutral and Cationic Iron Carbonyl Complexes Substituted with the Water-Soluble Phosphines $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{NMe}_3]^+$ ($n = 2, 3, 6$ and 10). *J. Organomet. Chem* **1995**, *502* (1), 87-94. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(95\)05751-A](https://doi.org/10.1016/0022-328X(95)05751-A).
- (200) Leglaye, P.; Donnadiou, B.; Brunet, J.-J.; Chauvin, R. "Methyldiopium" and "Methylbinapium", Chiral Phosphonium phosphine Ligands. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (50), 9179-9182. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02138-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02138-8).
- (201) Viau, L.; Lepetit, C.; Commenges, G.; Chauvin, R. Chiral Phosphine-Phosphonium Ylide Rhodium Complexes. *Organometallics* **2001**, *20* (5), 808-810. <https://doi.org/10.1021/om000885n>.
- (202) Zurawinski, R.; Donnadiou, B.; Mikolajczyk, M.; Chauvin, R. Chiral Phosphino(Sulfinylmethyl)Triarylphosphonium Ylide Ligands: Rhodium Complexes and Catalytic Properties. *Organometallics* **2003**, *22* (23), 4810-4817. <https://doi.org/10.1021/om030343g>.
- (203) Ebrahim, M. M.; Panchanatheswaran, K.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H. Synthesis, Spectra and Crystal Structures of Zwitterionic Mercury (II) Complexes Formed by the Ligand, $[\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}]^+$. *Polyhedron* **2009**, *28* (5), 1017-1021. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.01.001>.
- (204) Ebrahim, M. M.; Panchanatheswaran, K.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H. Mercury (II) Complexes of Stabilized Phosphine-Phosphonium Ylide Derived from Bis(Diphenylphosphino)Methane: Synthesis, Spectra and Crystal Structures. *J. Organomet. Chem* **2009**, *694* (5), 643-648. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.11.051>.
- (205) Uson, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Lazaro, I.; Jones, P. G. Four-, Five-, or Six-Membered Methanide Auracycles: X-Ray Structure of $[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{AuPPh}_2\text{CH}(\text{AuC}_6\text{F}_5)\text{PPh}_2\text{CHCOOMe}]$. *Organometallics* **1987**, *6* (11), 2326-2331. <https://doi.org/10.1021/om00154a010>.
- (206) Oosawa, Y.; Urabe, H.; Saito, T.; Sasaki, Y. Preparation of Chelate Ylide Ligands and Their Palladium (II) and Platinum (II) Halide Complexes. *J. Organomet. Chem* **1976**, *122* (1), 113-121. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)92752-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)92752-9).
- (207) Usón, R.; Forniés, J.; Navarro, R.; Ortega, A. M. Perhalophenyl Complexes of Palladium (II) Containing Keto-Stabilized Phosphorus Ylides of the Type $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2\text{CHC}(\text{O})\text{R}$. *J. Organomet. Chem* **1987**, *334* (3), 389-397. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(87\)80101-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(87)80101-8).
- (208) Lin, I. J. B., Shy, H. C., Liu, C. W., Liu, L.-K., & Yeh, S.-K. Mixed sulphur and phosphorus ylide complexes of palladium formed by phase-transfer catalysis. X-Ray crystal structure of $[\text{Pd}\{(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{Me}\}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2\text{CHC}(\text{O})\text{Ph}\}] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, (8), 2509-2514. <https://doi.org/10.1039/dt9900002509>

- (209) Tan, C.; Wang, P.; Liu, H.; Zhao, X.-L.; Lu, Y.; Liu, Y. Bifunctional Ligands in Combination with Phosphines and Lewis Acidic Phospheniums for the Carbonylative Sonogashira Reaction. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (54), 10871-10874. <https://doi.org/10.1039/C5CC03697F>.
- (210) Li, Y.-Q.; Wang, P.; Liu, H.; Lu, Y.; Zhao, X.-L.; Liu, Y. Co-Catalysis of a Bi-Functional Ligand Containing Phosphine and Lewis Acidic Phosphonium for Hydroformylation–Acetalization of Olefins. *Green Chem.* **2016**, 18 (6), 1798-1806. <https://doi.org/10.1039/C5GC02127H>.
- (211) Sakai, Y.; Sadaoka, Y.; Matsuguchi, M. Humidity Sensors Based on Polymer Thin Films. *Sens. Actuator B-Chem.* **1996**, 35 (1–3), 85-90. [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(96\)02019-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(96)02019-9).
- (212) Lee, C.-W.; Kim, O.; Gong, M.-S. Humidity-Sensitive Properties of New Polyelectrolytes Based on the Copolymers Containing Phosphonium Salt and Phosphine Function. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, 89 (4), 1062-1070. <https://doi.org/10.1002/app.12253>.
- (213) Hoffmann, R. W. Wittig and His Accomplishments: Still Relevant Beyond His 100th Birthday. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40 (8), 1411–1416. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010417\)40:8<1411::AID-ANIE1411>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010417)40:8<1411::AID-ANIE1411>3.0.CO;2-U).
- (214) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of Iodoarenes with Thiols in Phosphonium Salt Ionic Liquids. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (9), 3530-3534. <https://doi.org/10.1021/jo800287s>.
- (215) Fraser, K.; R. MacFarlane, D. Phosphonium-Based Ionic Liquids: An Overview. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 309-321. <https://doi.org/10.1071/CH08558>.
- (216) Murphy, M. P. Targeting Lipophilic Cations to Mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, 1777 (7), 1028-1031. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.03.029>.
- (217) Wang, J.; Yang, C.-T.; Kim, Y.-S.; Sreerama, S. G.; Cao, Q.; Li, Z.-B.; He, Z.; Chen, X.; Liu, S. ⁶⁴Cu-Labeled Triphenylphosphonium and Triphenylarsonium Cations as Highly Tumor-Selective Imaging Agents. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (21), 5057-5069. <https://doi.org/10.1021/jm0704088>.
- (218) Smith, R. A. J.; Porteous, C. M.; Gane, A. M.; Murphy, M. P. Delivery of Bioactive Molecules to Mitochondria in Vivo. *PNAS* **2003**, 100 (9), 5407-5412. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931245100>.
- (219) Kumari, S.; Jayakumar, S.; Gupta, G. D.; Bihani, S.C.; Sharma, D.; Kutala, V. K.; Sandur, S. K.; Kumar V. Antibacterial Activity of New Structural Class of Semisynthetic Molecule, Triphenyl-Phosphonium Conjugated Diarylheptanoid. *Free Radic. Biol. Med.* **2019**, 143, 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.003>.
- (220) Jayakumar, S.; Patwardhan, R. S.; Pal, D.; Singh, B.; Sharma, D.; Kutala, V. K.; Sandur, S. K. Mitochondrial Targeted Curcumin Exhibits Anticancer Effects through Disruption of Mitochondrial Redox and Modulation of TrxR2 Activity. *Free Radic. Biol. Med.* **2017**, 113, 530-538. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.378>.
- (221) Ozsvári, B.; Sotgia, F.; Lisanti, M. P. Exploiting Mitochondrial Targeting Signal(s), TPP and Bis-TPP, for Eradicating Cancer Stem Cells (CSCs). *Aging (Albany NY)* **2018**, 10 (2), 229-240. <https://doi.org/10.18632/aging.101384>.
- (222) Shioji, K.; Oyama, Y.; Okuma, K.; Nakagawa, H. Synthesis and Properties of Fluorescence Probe for Detection of Peroxides in Mitochondria. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (13), 3911-3915. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.017>.
- (223) Samiee, S.; Kooti, N.; Motamedi, H.; Gable, R. W.; Bagherjeri, F. A. Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Theoretical Studies, and Antibacterial Activities of P-Coordinated Mercury (II) Complexes Containing Phosphine–Phosphonium Salts. *Polyhedron* **2015**, 98, 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.06.019>.
- (224) Yang, C.-T.; Kim, Y.-S.; Wang, J.; Wang, L.; Shi, J.; Li, Z.-B.; Chen, X.; Fan, M.; Li, J.-J.; Liu, S. ⁶⁴Cu-Labeled 2-(Diphenylphosphoryl)Ethyltriphenylphosphonium Cations as Highly Selective Tumor Imaging Agents: Effects of Linkers and Chelates on Radiotracer Biodistribution Characteristics. *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19 (10), 2008-2022. <https://doi.org/10.1021/bc8002056>.
- (225) Scheele, W. E. *Prehistoric Animals*; World Pub. Co.: Cleveland, 1954.
- (226) Grauer, A. L. *A Companion to Paleopathology*; John Wiley & Sons, 2016.

- (227) Pittard, E. Étude sur la répartition géographique et ethnique du cancer. *Le Globe. Revue genevoise de géographie* **1926**, *65* (1), 1–41. <https://doi.org/10.3406/globe.1926.2392>.
- (228) Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>.
- (229) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **2011**, *144* (5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- (230) Walther, V.; Hiley, C. T.; Shibata, D.; Swanton, C.; Turner, P. E.; Maley, C. C. Can Oncology Recapitulate Paleontology? Lessons from Species Extinctions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2015**, *12* (5), 273-285. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.12>.
- (231) Einhorn, J. Nitrogen Mustard: The Origin of Chemotherapy for Cancer. *IJROBP* **1985**, *11* (7), 1375–1378. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90254-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90254-8).
- (232) More, G. S.; Thomas, A. B.; Chitlange, S. S.; Nanda, R. K.; Gajbhiye, R. L. Nitrogen Mustards as Alkylating Agents: A Review on Chemistry, Mechanism of Action and Current USFDA Status of Drugs. *Anti-Cancer Agents Med.* **2019**, *19* (9), 1080-1102. <https://doi.org/10.2174/1871520619666190305141458>.
- (233) Mangeney, P.; Zo Andriamialisoa, R.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Potier, P. Preparation of Vinblastine, Vincristine, and Leurosidine, Antitumor Alkaloids from *Catharanthus* Species (Apocynaceae). *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (8), 2243-2245.
- (234) Skipperj, H.; Elion, E.; Hitchings, A. Observations on the Anticancer Activity of 6-Mercaptopurine. *Cancer Res.* **1954**, *14*, 294-298. DOI: Published May 1954
- (235) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Heath, S. L. [Ru(H₆-p-Cymene)Cl₂(Pta)] (Pta = 1,3,5-Triaza-7-Phosphatricyclo-[3.3.1.1]Decane): A Water Soluble Compound That Exhibits PH Dependent DNA Binding Providing Selectivity for Diseased Cells. *Chem. Commun.* **2001**, N° 15, 1396-1397. <https://doi.org/10.1039/B104021A>.
- (236) Rosenberg, B.; Camp, L. V.; Krigas, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia Coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, *205* (4972), 698-699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>.
- (237) Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. Platinum Compounds: A New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, *222* (5191), 385-386. <https://doi.org/10.1038/222385a0>.
- (238) Rybak, L. P.; Whitworth, C. A.; Mukherjea, D.; Ramkumar, V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Hearing Research* **2007**, *226* (1), 157-167. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.09.015>.
- (239) Petrović, D.; Stojimirović, B.; Petrović, B.; Bugarčić, Z. M.; Bugarčić, Ž. D. Studies of Interactions between Platinum (II) Complexes and Some Biologically Relevant Molecules. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (12), 4203-4211. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.059>.
- (240) Alfarouk, K. O.; Stock, C.-M.; Taylor, S.; Walsh, M.; Muddathir, A. K.; Verduzco, D.; Bashir, A. H. H.; Mohammed, O. Y.; Elhassan, G. O.; Harguindey, S.; Reshkin, S. J.; Ibrahim, M. E.; Rauch, C. Resistance to Cancer Chemotherapy: Failure in Drug Response from ADME to P-Gp. *Cancer Cell Int.* **2015**, *15* (71), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0221-1>.
- (241) Boulikas, T.; Vougiouka, M. Cisplatin and Platinum Drugs at the Molecular Level. (Review). *Oncol. Rep.* **2003**, *10* (6), 1663-1682.
- (242) Perez, R. P. Cellular and Molecular Determinants of Cisplatin Resistance. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34* (10), 1535-1542. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00227-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00227-5).
- (243) Kartalou, M.; Essigmann, J. M. Mechanisms of Resistance to Cisplatin. *Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **2001**, *478* (1), 23-43. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00141-5).
- (244) Tashiro, T.; Kawada, Y.; Sakurai, Y.; Kidani, Y. Antitumor Activity of a New Platinum Complex, Oxalato (*Trans*-1,2-Diaminocyclohexane)Platinum (II): New Experimental Data. *Biomed. Pharmacother.* **1989**, *43* (4), 251-260. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(89\)90004-8](https://doi.org/10.1016/0753-3322(89)90004-8).

- (245) Kraker, A. J.; Moore, C. W. Accumulation of *Cis*-Diamminedichloroplatinum (II) and Platinum Analogues by Platinum-Resistant Murine Leukemia Cells in Vitro. *Cancer Res.* **1988**, *48* (1), 9-13.
- (246) Bergamo, A.; Zorzet, S.; Gava, B.; Sorc, A.; Alessio, E.; Iengo, E.; Sava, G. Effects of NAMI-A and Some Related Ruthenium Complexes on Cell Viability after Short Exposure of Tumor Cells. *Anti-cancer Drugs* **2000**, *11* (8), 665-672.
- (247) Antonarakis, E. S.; Emadi, A. Ruthenium-Based Chemotherapeutics: Are They Ready for Prime Time? *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *66* (1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1293-1>.
- (248) Köpf-Maier, P. Antitumor Activity of Titanocene Dichloride in Xenografted Human Renal-Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* **1999**, *19* (1A), 493-504.
- (249) Guo, M.; Guo, Z.; Sadler, P. Titanium (IV) Targets Phosphoesters on Nucleotides: Implications for the Mechanism of Action of the Anticancer Drug Titanocene Dichloride. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6* (7), 698-707. <https://doi.org/10.1007/s007750100248>.
- (250) Dorcier, A.; Dyson, P. J.; Gossens, C.; Rothlisberger, U.; Scopelliti, R.; Tavernelli, I. Binding of Organometallic Ruthenium (II) and Osmium (II) Complexes to an Oligonucleotide: A Combined Mass Spectrometric and Theoretical Study. *Organometallics* **2005**, *24* (9), 2114-2123. <https://doi.org/10.1021/om049022a>.
- (251) Dorcier, A.; Ang, W. H.; Bolaño, S.; Gonsalvi, L.; Juillerat-Jeannerat, L.; Laurency, G.; Peruzzini, M.; Phillips, A. D.; Zanobini, F.; Dyson, P. J. In Vitro Evaluation of Rhodium and Osmium RAPTA Analogues: The Case for Organometallic Anticancer Drugs Not Based on Ruthenium. *Organometallics* **2006**, *25* (17), 4090-4096. <https://doi.org/10.1021/om060394o>.
- (252) Zou, T.; Lum, C. T.; Lok, C.-N.; Zhang, J.-J.; Che, C.-M. Chemical Biology of Anticancer Gold (III) and Gold (I) Complexes. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (24), 8786-8801. <https://doi.org/10.1039/C5CS00132C>.
- (253) Roder, C.; Thomson, M. J. Auranofin: Repurposing an Old Drug for a Golden New Age. *Drugs R D* **2015**, *15* (1), 13-20. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0083-y>.
- (254) Onodera, T.; Momose, I.; Kawada, M. Potential Anticancer Activity of Auranofin. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67* (3), 186-191. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00767>.
- (255) Phase I and II Study of Auranofin in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419691> (accessed Jul 12, 2019).
- (256) Barnard, P. J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Day, D. A. Mitochondrial Permeability Transition Induced by Dinuclear Gold (I)-Carbene Complexes: Potential New Antimitochondrial Antitumour Agents. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98* (10), 1642-1647. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.05.011>.
- (257) Rubbiani, R.; Kitanovic, I.; Alborzina, H.; Can, S.; Kitanovic, A.; Onambele, L. A.; Stefanopoulou, M.; Geldmacher, Y.; Sheldrick, W. S.; Wolber, G.; Prokop, A.; Wölfl, S.; Ott, I. Benzimidazol-2-Ylidene Gold (I) Complexes Are Thioredoxin Reductase Inhibitors with Multiple Antitumor Properties. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (24), 8608-8618. <https://doi.org/10.1021/jm100801e>.
- (258) Rubbiani, R.; Can, S.; Kitanovic, I.; Alborzina, H.; Stefanopoulou, M.; Kokoschka, M.; Mönchgesang, S.; Sheldrick, W. S.; Wölfl, S.; Ott, I. Comparative in Vitro Evaluation of N-Heterocyclic Carbene Gold (I) Complexes of the Benzimidazolylidene Type. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (24), 8646-8657. <https://doi.org/10.1021/jm201220n>.
- (259) Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. Gold Compounds as Therapeutic Agents for Human Diseases. *Metallomics* **2011**, *3* (9), 855-942. <https://doi.org/10.1039/c1mt00062d>.
- (260) Pillarsetty, N.; Katti, K. K.; Hoffman, T. J.; Volkert, W. A.; Katti, K. V.; Kamei, H.; Koide, T. In Vitro and in Vivo Antitumor Properties of Tetrakis((Trishydroxy- Methyl)Phosphine)Gold (I) Chloride. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (7), 1130-1132. <https://doi.org/10.1021/jm025615g>.
- (261) Ali, M.; Dondaine, L.; Adolle, A.; Sampaio, C.; Chotard, F.; Richard, P.; Denat, F.; Bettaieb, A.; Le Gendre, P.; Laurens, V.; Goze, C.; Paul, C.; Bodio, E. Anticancer Agents: Does a Phosphonium Behave Like a Gold (I) Phosphine Complex? Let a "Smart" Probe Answer! *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (11), 4521-4528. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00480>.
- (262) Dondaine, L.; Escudero, D.; Ali, M.; Richard, P.; Denat, F.; Bettaieb, A.; Le Gendre, P.; Paul, C.; Jacquemin, D.; Goze, C.; Bodio, E. Coumarin-Phosphine-Based Smart Probes for Tracking Biologically

- Relevant Metal Complexes: From Theoretical to Biological Investigations. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016 (4), 545-553. <https://doi.org/10.1002/ejic.201501304>.
- (263) Bernard, J. Synthèse de pinces à fluorures dérivées d'acides aminés pour l'imagerie TEP. thesis, Dijon, 2014.
- (264) Rémond, E. Synthèse stéréosélective de sels de phosphonium chiraux : Application pour la préparation d'acides aminés insaturés. thesis, Dijon, 2010.
- (265) Rémond, E.; Tessier, A.; Leroux, F. R.; Bayardon, J.; Jugé, S. Efficient Synthesis of Quaternary and P-Stereogenic Phosphonium Triflates. *Org. Lett.* **2010**, 12 (7), 1568-1571. <https://doi.org/10.1021/ol100304c>.
- (266) Rémond, E.; Bayardon, J.; Ondel-Eymin, M.-J.; Jugé, S. Stereoselective Synthesis of Unsaturated and Functionalized L-NHBoc Amino Acids, Using Wittig Reaction under Mild Phase-Transfer Conditions. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (17), 7579-7587. <https://doi.org/10.1021/jo3013622>.
- (267) Fries, K.; Finck, G. Über Homologe des Cumaranon und ihre Abkömmlinge. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41 (3), 4271-4284. <https://doi.org/10.1002/cber.190804103146>.
- (268) Melvin, L. S. An Efficient Synthesis of 2-Hydroxyphenylphosphonates. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (35), 3375-3376. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81909-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81909-2).
- (269) Welch, S. C.; Levine, J. A.; Bernal, I.; Cetrullo, J. The Stereochemistry of the Aryl Phosphate/Aryl Phosphonate Rearrangement in 1,3,2-Oxazaphospholidine 2-Oxides. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (24), 5991-5995. <https://doi.org/10.1021/jo00311a017>.
- (270) Picquet, M.; Stutzmann, S.; Tkatchenko, I.; Tommasi, I.; Zimmermann, J.; Wasserscheid, P. Selective Palladium-Catalysed Dimerisation of Methyl Acrylate in Ionic Liquids: Towards a Continuous Process. *Green Chem.* **2003**, 5 (2), 153-162. <https://doi.org/10.1039/B212028N>.
- (271) Köpf-Maier, P. Tumor Inhibition by Ferricenium Complexes: Systemic Effect in Vivo and Cell Growth Inhibition in Vitro. *Z. Naturforsch. C* **1985**, 40 (11-12), 843-846. <https://doi.org/10.1515/znc-1985-11-1215>.
- (272) Joy, A. M.; Goodgame, D. M. L.; Stratford, I. J. High Efficiency of Ferricenium Salts as Radiosensitizers of V79 Cells in Vitro and the Kht Tumor in Vivo. *IJROBP* **1989**, 16 (4), 1053-1056. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90914-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90914-0).
- (273) Di Gleria, K.; Hill, H. A. O.; Wong, L. L. N-(2-Ferrocene-Ethyl)Maleimide : A New Electroactive Sulphydryl-Specific Reagent for Cysteine-Containing Peptides and Proteins. *FEBS Lett.* **1996**, 390 (2), 142-144. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00648-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00648-5).
- (274) Abraham, M. H.; Benjelloun-Dakhama, N.; Gola, J. M. R.; William E. Acree, J.; Cain, W. S.; Cometto-Muniz, J. E. Solvation Descriptors for Ferrocene, and the Estimation of Some Physicochemical and Biochemical Properties. *New J. Chem.* **2000**, 24 (10), 825-829. <https://doi.org/10.1039/B004291I>.
- (275) Aucamp, D.; Kumar, S. V.; Liles, D. C.; Fernandes, M. A.; Harmse, L.; Bezuidenhout, D. I. Synthesis of Heterobimetallic Gold (I) Ferrocenyl-Substituted 1,2,3-Triazol-5-Ylidene Complexes as Potential Anticancer Agents. *Dalton Trans.* **2018**, 47 (45), 16072-16081. <https://doi.org/10.1039/C8DT03116A>.
- (276) Kumar, R.; Shin, W. S.; Sunwoo, K.; Kim, W. Y.; Koo, S.; Bhuniya, S.; Kim, J. S. Small Conjugate-Based Theranostic Agents: An Encouraging Approach for Cancer Therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (19), 6670-6683. <https://doi.org/10.1039/C5CS00224A>.
- (277) Petroni, D.; Menichetti, L.; Poli, M. Historical and Radiopharmaceutical Relevance of [¹⁸F]FDG. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2020**, 323 (3), 1017-1031. <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07013-y>.
- (278) Laverman, P.; McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Goldenberg, D. M.; Boerman, O. C. Al ¹⁸F Labeling of Peptides and Proteins. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2014**, 57 (4), 219-223. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3161>.
- (279) McBride, W. J.; Sharkey, R. M.; Karacay, H.; D'Souza, C. A.; Rossi, E. A.; Laverman, P.; Chang, C.-H.; Boerman, O. C.; Goldenberg, D. M. A Novel Method of ¹⁸F Radiolabeling for PET. *J. Nucl. Med.* **2009**, 50 (6), 991-998. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060418>.
- (280) Ting, R.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. Arylfluoroborates and Alkylfluorosilicates as Potential PET Imaging Agents: High-Yielding Aqueous Biomolecular ¹⁸F-Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (38), 13094-13095. <https://doi.org/10.1021/ja053293a>.

- (281) Lindner, S.; Michler, C.; Leidner, S.; Rensch, C.; Wängler, C.; Schirmmacher, R.; Bartenstein, P.; Wängler, B. Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25* (4), 738–749. <https://doi.org/10.1021/bc400588e>.
- (282) Burke, B. P.; Clemente, G. S.; Archibald, S. J. Boron-¹⁸F Containing Positron Emission Tomography Radiotracers: Advances and Opportunities. *Contrast Media Mol. Imaging* **2015**, *10* (2), 96–110. <https://doi.org/10.1002/cmml.1615>.
- (283) Ting, R.; Harwig, C. W.; Lo, J.; Li, Y.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. Substituent Effects on Aryltrifluoroborate Solvolysis in Water: Implications for Suzuki–Miyaura Coupling and the Design of Stable ¹⁸F-Labeled Aryltrifluoroborates for Use in PET Imaging. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (12), 4662–4670. <https://doi.org/10.1021/jo800681d>.
- (284) Li, Z.; Chansaenpak, K.; Liu, S.; Wade, C. R.; Conti, P. S.; Gabbai, F. P. Harvesting ¹⁸F-Fluoride Ions in Water via Direct ¹⁸F–¹⁹F Isotopic Exchange: Radiofluorination of Zwitterionic Aryltrifluoroborates and in Vivo Stability Studies. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3* (10), 1305–1308. <https://doi.org/10.1039/C2MD20105D>.
- (285) Bernard, J.; Malacea-Kabbara, R.; Clemente, G. S.; Burke, B. P.; Eymin, M.-J.; Archibald, S. J.; Jugé, S. *o*-Boronato- and *o*-Trifluoroborato–Phosphonium Salts Supported by 1- α -Amino Acid Side Chain. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (9), 4289–4298. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00246>.
- (286) Hudnall, T. W.; Kim, Y.-M.; Bebbington, M. W. P.; Bourissou, D.; Gabbai, F. P. Fluoride Ion Chelation By a Bidentate Phosphonium/Borane Lewis Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 10890–10891. <https://doi.org/10.1021/ja804492y>.
- (287) Audi, H.; Rémond, E.; Eymin, M.-J.; Tessier, A.; Malacea-Kabbara, R.; Jugé, S. Modular Hemisyntheses of Boronato- and Trifluoroborato-Substituted L-NHBoc Amino Acid and Peptide Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (35), 7960–7972. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301084>.
- (288) Uson, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Briggs, D. A.; Murray, H. H.; Fackler, J. P. (Tetrahydrothiophene)Gold (I) or Gold (III) Complexes. In *Inorganic Syntheses*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 85–91. <https://doi.org/10.1002/9780470132579.ch17>.
- (289) Barron, P. F.; Engelhardt, L. M.; Healy, P. C.; Oddy, J.; White, A. H. Lewis-Base Adducts of Group I Metal(I) Compounds. XXVI. Solid-State Cross-Polarization Magic-Angle-Spinning ³¹P N.M.R. and Structural Studies on 1:1 Adducts of Triphenylphosphine With Gold (I) Salts. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40* (9), 1545–1555. <https://doi.org/10.1071/ch9871545>.
- (290) Vistica, D. T.; Skehan, P.; Scudiero, D.; Monks, A.; Pittman, A.; Boyd, M. R. Tetrazolium-Based Assays for Cellular Viability: A Critical Examination of Selected Parameters Affecting Formazan Production. *Cancer Res.* **1991**, *51* (10), 2515–2520.
- (291) Martin, A.; Clynes, M. Acid Phosphatase: Endpoint for in Vitro Toxicity Tests. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* **1991**, *27A* (3 Pt 1), 183–184. <https://doi.org/10.1007/BF02630912>.
- (292) Pranczk, J.; Jacewicz, D.; Wyrzykowski, D.; Chmurzynski, L. Platinum (II) and Palladium (II) Complex Compounds as Anti-Cancer Drugs. Methods of Cytotoxicity Determination. *CPA* **2014**, *10* (1), 2–9. <https://doi.org/10.2174/157341291001140102103324>.
- (293) Scragg, M. A.; Ferreira, L. R. Evaluation of Different Staining Procedures for the Quantification of Fibroblasts Cultured in 96-Well Plates. *Anal. Biochem.* **1991**, *198* (1), 80–85. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(91\)90509-R](https://doi.org/10.1016/0003-2697(91)90509-R).
- (294) Millard, M.; Pathania, D.; Shabaik, Y.; Taheri, L.; Deng, J.; Neamati, N. Preclinical Evaluation of Novel Triphenylphosphonium Salts with Broad-Spectrum Activity. *PLoS ONE* **2010**, *5* (10), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013131>.
- (295) Chen, Y.-S.; Allen, D. W.; Tizzard, G. J.; Pitak, M. B.; Coles, S. J.; Cross, N. A.; Bricklebank, N. Biological and Structural Studies of Phosphonium ‘Masked Thiolate’ Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 528–537. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.025>.
- (296) Chrysouli, M. P.; Banti, C. N.; Kourkoumelis, N.; Panayiotou, N.; Markopoulos, G. S.; Tasiopoulos, A. J.; Hadjikakou, S. K. Chloro(Triphenylphosphine)Gold (I) a Forefront Reagent in Gold Chemistry as Apoptotic Agent for Cancer Cells. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *179*, 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.004>.

- (297) Dimroth, O. Ueber Eine Synthese von Derivaten Des 1.2.3-Triazols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35 (1), 1029-1038. <https://doi.org/10.1002/cber.190203501171>.
- (298) Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2 (10), 565-598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.
- (299) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40 (11), 2004-2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (300) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper (I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (9), 3057-3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- (301) Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (8), 2952-3015. <https://doi.org/10.1021/cr0783479>.
- (302) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu (I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* **2013**, 340 (6131), 457-460. <https://doi.org/10.1126/science.1229506>.
- (303) Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Direct Synthesis of 1,5-Disubstituted-4-Magnesium-1,2,3-Triazoles, Revisited. *Org. Lett.* **2004**, 6 (8), 1237-1240. <https://doi.org/10.1021/ol0499203>.
- (304) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (46), 15998-15999. <https://doi.org/10.1021/ja054114s>.
- (305) Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. A Study of the Scope and Regioselectivity of the Ruthenium-Catalyzed [3+2]-Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (22), 8680-8683. <https://doi.org/10.1021/jo061688m>.
- (306) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper (I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (43), 8018-8021. <https://doi.org/10.1002/anie.200903558>.
- (307) Li, H.; Aneja, R.; Chaiken, I. Click Chemistry in Peptide-Based Drug Design. *Molecules* **2013**, 18 (8), 9797-9817. <https://doi.org/10.3390/molecules18089797>.
- (308) Valverde, I. E.; Mindt, T. L. 1,2,3-Triazoles as Amide-Bond Surrogates in Peptidomimetics. *CHIMIA* **2013**, 67 (4), 262-266. <https://doi.org/10.2533/chimia.2013.262>.
- (309) Zhai, W.; Chapin, B. M.; Yoshizawa, A.; Wang, H.-C.; Hodge, S. A.; James, T. D.; Anslyn, E. V.; Fossey, J. S. "Click-Fluors": Triazole-Linked Saccharide Sensors. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (8), 918-928. <https://doi.org/10.1039/C6QO00171H>.
- (310) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Clicking Polymers: A Straightforward Approach to Novel Macromolecular Architectures. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (8), 1369-1380. <https://doi.org/10.1039/b700809k>.
- (311) Ornelas, C.; Ruiz, J.; Salmon, L.; Astruc, D. Sulphonated "Click" Dendrimer-Stabilized Palladium Nanoparticles as Highly Efficient Catalysts for Olefin Hydrogenation and Suzuki Coupling Reactions Under Ambient Conditions in Aqueous Media. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (6), 837-845. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700584>.
- (312) Ornelas, C.; Ruiz Aranzaes, J.; Cloutet, E.; Alves, S.; Astruc, D. Click Assembly of 1,2,3-Triazole-Linked Dendrimers, Including Ferrocenyl Dendrimers, Which Sense Both Oxo Anions and Metal Cations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (6), 872-877. <https://doi.org/10.1002/anie.200602858>.
- (313) L. Golas, P.; Matyjaszewski, K. Marrying Click Chemistry with Polymerization: Expanding the Scope of Polymeric Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (4), 1338-1354. <https://doi.org/10.1039/B901978M>.
- (314) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. 'Click' Chemistry in Polymer and Materials Science. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28 (1), 15-54. <https://doi.org/10.1002/marc.200600625>.
- (315) Badèche, S.; Daran, J.-C.; Ruiz, J.; Astruc, D. Synthesis and Coordination Chemistry of Ferrocenyl-1,2,3-Triazolyl Ligands. *Inorg. Chem.* **2008**, 47 (11), 4903-4908. <https://doi.org/10.1021/ic8002405>.

- (316) Elliott, P. I. P. Chapter 1. Organometallic Complexes with 1,2,3-Triazole-Derived Ligands. In *Organometallic Chemistry*; Fairlamb, I. J. S., Lynam, J. M., Eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2014; Vol. 39, pp 1-25. <https://doi.org/10.1039/9781849737692-00001>.
- (317) Huang, D.; Zhao, P.; Astruc, D. Catalysis by 1,2,3-Triazole- and Related Transition-Metal Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *272*, 145-165. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.006>.
- (318) Kilpin, K. J.; Gavey, E. L.; McAdam, C. J.; Anderson, C. B.; Lind, S. J.; Keep, C. C.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. Palladium (II) Complexes of Readily Functionalized Bidentate 2-Pyridyl-1,2,3-Triazole “Click” Ligands: A Synthetic, Structural, Spectroscopic, and Computational Study. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (13), 6334-6346. <https://doi.org/10.1021/ic200789b>.
- (319) Kumar, S.; Saleem, F.; Singh, A. K. ‘Click’ Generated 1,2,3-Triazole Based Organosulfur/Selenium Ligands and Their Pd (II) and Ru (II) Complexes: Their Synthesis, Structure and Catalytic Applications. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (28), 11445-11458. <https://doi.org/10.1039/C6DT01406B>.
- (320) Fernández-Hernández, J. M.; Yang, C.-H.; Beltrán, J. I.; Lemaur, V.; Polo, F.; Fröhlich, R.; Cornil, J.; De Cola, L. Control of the Mutual Arrangement of Cyclometalated Ligands in Cationic Iridium (III) Complexes. Synthesis, Spectroscopy, and Electroluminescence of the Different Isomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (27), 10543-10558. <https://doi.org/10.1021/ja201691b>.
- (321) Kleinhans, G.; Hansmann, M. M.; Guisado-Barrios, G.; Liles, D. C.; Bertrand, G.; Bezuidenhout, D. I. Nucleophilic T-Shaped (LXL)Au (I)-Pincer Complexes: Protonation and Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (49), 15873-15876. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11359>.
- (322) Mathew, P.; Neels, A.; Albrecht, M. 1,2,3-Triazolylidenes as Versatile Abnormal Carbene Ligands for Late Transition Metals. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (41), 13534-13535. <https://doi.org/10.1021/ja805781s>.
- (323) Bouffard, J.; Keitz, B. K.; Tonner, R.; Guisado-Barrios, G.; Frenking, G.; Grubbs, R. H.; Bertrand, G. Synthesis of Highly Stable 1,3-Diaryl-1H-1,2,3-Triazol-5-Ylidenes and Their Applications in Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis. *Organometallics* **2011**, *30* (9), 2617-2627. <https://doi.org/10.1021/om200272m>.
- (324) Wright, J. R.; Young, P. C.; Lucas, N. T.; Lee, A.-L.; Crowley, J. D. Gold (I) and Palladium (II) Complexes of 1,3,4-Trisubstituted 1,2,3-Triazol-5-Ylidene “Click” Carbenes: Systematic Study of the Electronic and Steric Influence on Catalytic Activity. *Organometallics* **2013**, *32* (23), 7065-7076. <https://doi.org/10.1021/om400773n>.
- (325) Fang, H.; Zhou, W.; Hu, S.; Chen, M.; Yang, G.; Wang, Y.; Du, Y.; Li, Q.; Wu, T.; Wu, L.; Li, H.; Long, W. Novel Tricyclic Compounds. WO2019080941 (A1), May 2, 2019.
- (326) McTernan, C. T.; Ronson, T. K.; Nitschke, J. R. Post-Assembly Modification of Phosphine Cages Controls Host–Guest Behavior. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (17), 6837-6842. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b02604>.
- (327) Laborde, C.; Wei, M.-M.; van der Lee, A.; Deydier, E.; Daran, J.-C.; Volle, J.-N.; Poli, R.; Pirat, J.-L.; Manoury, E.; Virieux, D. Double [3+2]-Dimerisation Cascade Synthesis of Bis(Triazolyl)Bisphosphanes, a New Scaffold for Bidentate Bisphosphanes. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (28), 12539-12545. <https://doi.org/10.1039/C5DT02197A>.
- (328) Zink, D. M.; Grab, T.; Baumann, T.; Nieger, M.; Barnes, E. C.; Klopfer, W.; Bräse, S. Experimental and Theoretical Study of Novel Luminescent Di-, Tri-, and Tetranuclear Copper Triazole Complexes. *Organometallics* **2011**, *30* (12), 3275-3283. <https://doi.org/10.1021/om1011648>.
- (329) Barbieri, A.; Accorsi, G.; Armaroli, N. Luminescent Complexes beyond the Platinum Group: The D¹⁰ Avenue. *Chem. Commun.* **2008**, N° 19, 2185-2193. <https://doi.org/10.1039/b716650h>.
- (330) Choubey, B.; Radhakrishna, L.; Mague, J. T.; Balakrishna, M. S. Two Triazole-Based Phosphine Ligands Prepared via Temperature-Mediated Li/H Exchange: CuI and AuI Complexes and Structural Studies. *Inorg. Chem.* **2016**, *55* (17), 8514-8526. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01094>.
- (331) Zeng, C.; Wang, N.; Peng, T.; Wang, S. Copper(I) Complexes Bearing 1,2-Phenyl-Bridged P^{AN}, P^{AN}AP, and N^{AP}N Chelate Ligands: Structures and Phosphorescence. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (3), 1616-1625. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02721>.

- (332) Dai, Q.; Gao, W.; Liu, D.; Kapes, L. M.; Zhang, X. Triazole-Based Monophosphine Ligands for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (10), 3928-3934. <https://doi.org/10.1021/jo060321e>.
- (333) Zhao, Y.; van Nguyen, H.; Male, L.; Craven, P.; Buckley, B. R.; Fossey, J. S. Phosphino-Triazole Ligands for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling. *Organometallics* **2018**, *37* (22), 4224-4241. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00539>.
- (334) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. Catalysts for Suzuki–Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (13), 4685-4696. <https://doi.org/10.1021/ja042491j>.
- (335) Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Expanding Pd-Catalyzed C–N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (22), 6653-6655. <https://doi.org/10.1021/ja035483w>.
- (336) Detz, R. J.; Heras, S. A.; de Gelder, R.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Hiemstra, H.; Reek, J. N. H.; van Maarseveen, J. H. “Clickphine”: A Novel and Highly Versatile P,N Ligand Class via Click Chemistry. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), 3227-3230. <https://doi.org/10.1021/ol061015q>.
- (337) Schuster, E. M.; Botoshansky, M.; Gandelman, M. Pincer Click Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (24), 4555-4558. <https://doi.org/10.1002/anie.200800123>.
- (338) Schuster, E. M.; Nisnevich, G.; Botoshansky, M.; Gandelman, M. Synthesis of Novel Bulky, Electron-Rich Propargyl and Azidomethyl Dialkyl Phosphines and Their Use in the Preparation of Pincer Click Ligands. *Organometallics* **2009**, *28* (17), 5025-5031. <https://doi.org/10.1021/om900545s>.
- (339) Dubrovina, N. V.; Domke, L.; Shuklov, I. A.; Spannenberg, A.; Franke, R.; Villinger, A.; Börner, A. New Mono- and Bidentate P-Ligands Using One-Pot Click-Chemistry: Synthesis and Application in Rh-Catalyzed Hydroformylation. *Tetrahedron* **2013**, *69* (41), 8809-8817. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.070>.
- (340) Fukuzawa, S.; Oki, H.; Hosaka, M.; Sugawara, J.; Kikuchi, S. ClickFerrophos: New Chiral Ferrocenyl Phosphine Ligands Synthesized by Click Chemistry and the Use of Their Metal Complexes as Catalysts for Asymmetric Hydrogenation and Allylic Substitution. *Org. Lett.* **2007**, *9* (26), 5557-5560. <https://doi.org/10.1021/ol702519f>.
- (341) Zhang, Q.; Takacs, J. M. Click-Connected Ligand Scaffolds: Macrocyclic Chelates for Asymmetric Hydrogenation. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 545-548. <https://doi.org/10.1021/ol702890s>.
- (342) Dolhem, F.; Johansson, M. J.; Antonsson, T.; Kann, N. Modular Synthesis of ChiraClick Ligands: A Library of P-Chirogenic Phosphines. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (3), 477-486. <https://doi.org/10.1021/cc0601635>.
- (343) Imoto, H.; Morisaki, Y.; Chujo, Y. Synthesis and Coordination Behaviors of P-Stereogenic Polymers. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (40), 7542-7544. <https://doi.org/10.1039/c0cc03120h>.
- (344) Veillard, R.; Bernoud, E.; Abdellah, I.; Lohier, J.-F.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C. Silyl Alkynylphosphine-Boranes: Key Precursors of Triazolylphosphines via Tandem Desilylation-Click Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (22), 3635-3640. <https://doi.org/10.1039/c4ob00397g>.
- (345) Meisenheimer, J.; Casper, J.; Höring, M.; Lauter, W.; Lichtenstadt, L.; Samuel, W. Optisch-aktive Phosphinoxyde. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449* (1), 213-248. <https://doi.org/10.1002/jlac.19264490114>.
- (346) Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. Über Optisch-Aktive Verbindungen Des Phosphors. *Chem. Ber.* **1911**, *44* (1), 356-359. <https://doi.org/10.1002/cber.19110440154>.
- (347) Kumli, K. F.; McEwen, W. E.; Vander Werf, C. A. Resolution of a non-heterocyclic quaternary phosphonium iodide. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (1), 248-249. <https://doi.org/10.1021/ja01510a061>.
- (348) Horner, L., & Mentrup, A. Versuche zum Vorgang der Wasserstoffübertragung, V. Reduktiver Abbau quartärer Phosphoniumsalze an der Blei- bzw. Quecksilberkathode. *Liebigs Ann.* **1961**, *646* (1), 65-77. <https://doi.org/10.1002/jlac.19616460111>.

- (349) Horner, L.; Winkler, H.; Rapp, A.; Mentrup, A.; Hoffmann, H.; Beck, P. Phosphororganische verbindungen optisch aktive tertiäre phosphine aus optisch aktiven quartären phosphoniumsalzen. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 2 (5), 161-166. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)84058-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)84058-2).
- (350) Pakulski, Z.; Demchuk, O. M.; Frelek, J.; Luboradzki, R.; Pietrusiewicz, K. M. New Monodentate P,C-Stereogenic Bicyclic Phosphanes: 1-Phenyl-1,3a,4,5,6,6a-Hexahydrocyclopenta[b]Phosphole and 1-Phenyl-octahydrocyclopenta[b]Phosphole. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004 (18), 3913-3918. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400186>.
- (351) Toda, F.; Mori, K.; Stein, Z.; Goldberg, I. Optical Resolution of Phosphinates and Phosphine Oxides by Complex Formation with Optically Active 2,2'-Dihydroxy-1,1'-Binaphthyl and Crystallographic Study of Two Diastereomeric Complexes with Methyl Methylphenylphosphinate. *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (2), 308-312. <https://doi.org/10.1021/jo00237a016>.
- (352) Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. Resolution of 3-Methyl-3-Phospholene 1-Oxides by Molecular Complex Formation with TADDOL Derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (18), 2599-2602. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.09.016>.
- (353) Bagi, P.; Laki, A.; Keglevich, G. Preparation of Optically Active Six-Membered P-Heterocycles: A 3-Phosphabicyclo[3.1.0] Hexane 3-Oxide, a 1,2-Dihydrophosphinine 1-Oxide, and a 1,2,3,6-Tetrahydrophosphinine 1-Oxide. *Heteroatom Chem.* **2013**, 24 (3), 179-186. <https://doi.org/10.1002/hc.21080>.
- (354) Liu, D.; Zhang, X. Practical P-Chiral Phosphane Ligand for Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005 (4), 646-649. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400690>.
- (355) Imamoto, T.; Crépy, K. V. L.; Katagiri, K. Optically Active 1,1'-Di-*tert*-Butyl-2,2'-Dibenzophosphetenyl: A Highly Strained P-Stereogenic Diphosphine Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15 (14), 2213-2218. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.05.041>.
- (356) Drabowicz, J.; Łyżwa, P.; Omelańczuk, J.; Pietrusiewicz, K. M.; Mikołajczyk, M. New Procedures for the Resolution of Chiral *tert*-Butylphenylphosphine Oxide and Some of Its Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10 (14), 2757-2763. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00264-5](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00264-5).
- (357) Sugiya, M.; Nohira, H. Synthesis of Optically Pure Bisphosphine Oxides and Related Compounds. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2000**, 73 (3), 705-712. <https://doi.org/10.1246/bcsj.73.705>.
- (358) Bałczewski, P.; Szadowiak, A.; Białas, T.; Wieczorek, W. M.; Balińska, A. Synthesis of Both *R_p* and *S_p* Enantiomers of Unsymmetrical Methylphosphonates Based on a New Approach Utilizing a P-Ester Bond with α -Hydroxyacids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (8), 1209-1216. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.04.015>.
- (359) Sun, X.-M.; Manabe, K.; Lam, W. W.-L.; Shiraishi, N.; Kobayashi, J.; Shiro, M.; Utsumi, H.; Kobayashi, S. Synthesis of a New Chiral Source, (1*R*,2*S*)-1-Phenylphospholane-2-Carboxylic Acid, via a Key Intermediate α -Phenylphospholanylithium Borane Complex: Configurational Stability and X-Ray Crystal Structure of an α -Monophosphinoalkyllithium Borane Complex. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11 (1), 361-368. <https://doi.org/10.1002/chem.200400631>.
- (360) Stankevič, M.; Pietrusiewicz, K. M. Resolution and Stereochemistry of *tert*-Butylphenylphosphinous Acid-Borane. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (3), 816-822. <https://doi.org/10.1021/jo061896e>.
- (361) Cram, D. J.; Nudelman, A. Stereochemical Reaction Cycle with Chiral Phosphorus. *J. Org. Chem.* **1971**, 36 (2), 335-337. <https://doi.org/10.1021/jo00801a020>.
- (362) Haynes, R. K.; Freeman, R. N.; Mitchell, C. R.; Vonwiller, S. C. Preparation of Enantiomerically Pure Tertiary Phosphine Oxides from, and Assay of Enantiomeric Purity with, (*R_p*)- and (*S_p*)-*tert*-Butylphenylphosphinothioic Acids. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (11), 2919-2921. <https://doi.org/10.1021/jo00090a003>.
- (363) Moriyama, M.; Bentrude, W. G. Optically Active Phosphines. Facile Preparation of the Optically Active Propylmethylbenzyl- and Methylphenylbenzylphosphine Oxides as Precursors to the Corresponding Tertiary Phosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (14), 4727-4733. <https://doi.org/10.1021/ja00352a035>.
- (364) Campbell, I. G. M.; Way, J. K. 406. Synthesis and Stereochemistry of Heterocyclic Phosphorus Compounds. Part II. Loss of Optical Activity in the Reduction of (+)-2-Carboxy-9-Phenyl-9-Phosphafluorene 9-Oxide. *J. Chem. Soc.* **1961**, N° 0, 2133-2141. <https://doi.org/10.1039/JR9610002133>.

- (365) Bodalski, R.; Janecki, T.; Gałdecki, Z.; Główna, M. Synthesis of Optically Active 4-Oxo-1-Phenyl-2-Phospholene-1-Oxide and the Determination of Its Configuration. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1982**, *14* (1), 15-21. <https://doi.org/10.1080/03086648208073106>.
- (366) Bodalski, R.; Rutkowska-Olma, E.; Michał Pietrusiewicz, K. Optically Active Phosphine Oxides: Synthesis and Absolute Configuration of (Menthoxycarbonylmethyl) Phenylvinyl Phosphine Oxide. *Tetrahedron* **1980**, *36* (16), 2353-2355. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(80\)80133-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(80)80133-5).
- (367) Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M.; Monkiewicz, J. Optically active phosphine oxides. 2. Novel approach to enantiomeric dialkylphenylphosphine oxides. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (9), 1522-1526. <https://doi.org/10.1021/jo00183a009>.
- (368) Koide, Y.; Sakamoto, A.; Imamoto, T. Stereospecific Reduction of Diastereomerically Pure Menthyl Phosphinates: A New Route to Optically Active Phosphine Oxides. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (28), 3375-3376. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92710-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92710-2).
- (369) Imamoto, T.; Sato, K.; Johnson, C. R. A New Method for the Synthesis of Optically Pure Phosphine Oxides. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (6), 783-786. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)89136-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89136-4).
- (370) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. Asymmetric Hydrogenation. Rhodium Chiral Bisphosphine Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (18), 5946-5952. <https://doi.org/10.1021/ja00460a018>.
- (371) Gatineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. Bulky, Optically Active P-Stereogenic Phosphine-Boranes from Pure H-Menthylphosphinates. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (28), 10728-10731. <https://doi.org/10.1021/ja2034816>.
- (372) Chen, T.; Han, L.-B. Optically Active H-Phosphinates and Their Stereospecific Transformations into Optically Active P-Stereogenic Organophosphoryl Compounds. *Synlett* **2015**, *26* (9), 1153-1163. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379996>.
- (373) Leyris, A.; Bigeault, J.; Nuel, D.; Giordano, L.; Buono, G. Enantioselective Synthesis of Secondary Phosphine Oxides from (Rp)-(-)-Menthyl Hydrogenophenylphosphinate. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (30), 5247-5250. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.05.140>.
- (374) Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. Stereospecific Nucleophilic Substitution of Optically Pure H-Phosphinates: A General Way for the Preparation of Chiral P-Stereogenic Phosphine Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (38), 12648-12655. <https://doi.org/10.1021/ja804412k>.
- (375) Chan, T. H. Optical Resolution of Phosphines by Asymmetric Platinum (II) Complexes. *Chem. Commun. (London)* **1968**, N^o 15, 895-896. <https://doi.org/10.1039/C19680000895>.
- (376) Wilke, G. Contributions to Organo-Nickel Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27* (1), 185-206. <https://doi.org/10.1002/anie.198801851>.
- (377) Dunina, V. V.; Kuz'mina, L. G.; Rubina, M. Y.; Grishin, Y. K.; Veits, Y. A.; Kazakova, E. I. A Resolution of the Monodentate P*-Chiral Phosphine PBu^tC₆H₄Br-4 and Its NMR-Deduced Absolute Configuration. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (8), 1483-1497. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00134-2](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00134-2).
- (378) Wild, S. B. Resolutions of Tertiary Phosphines and Arsines with Orthometallated Palladium (II)-Amine Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 291-311. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(97\)00046-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(97)00046-5).
- (379) Wikteliu, D.; Johansson, M. J.; Luthman, K.; Kann, N. A Biocatalytic Route to P-Chirogenic Compounds by Lipase-Catalyzed Desymmetrization of a Prochiral Phosphine-Borane. *Org. Lett.* **2005**, *7* (22), 4991-4994. <https://doi.org/10.1021/ol0519893>.
- (380) Shioji, K.; Ueno, Y.; Kurauchi, Y.; Okuma, K. Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of P-Chiral Phosphorus Compounds: Enantiopreference of Pseudomonas Lipase and Candida Antarctica Lipase. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (37), 6569-6571. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01349-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01349-1).
- (381) Kiełbasiński, P.; Omelańczuk, J.; Mikołajczyk, M. Lipase-Promoted Kinetic Resolution of Racemic, P-Chiral Hydroxymethylphosphonates and Phosphinates. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9* (18), 3283-3287. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00331-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00331-0).
- (382) Kiełbasiński, P.; Góralczyk, P.; Mikołajczyk, M.; Wieczorek, M. W.; Majzner, W. R. Enzyme-Promoted Kinetic Resolution of Racemic, P-Chiral Phosphonyl and Phosphorylacetates. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9* (15), 2641-2650. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00258-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00258-4).

- (383) Bergin, E.; O'Connor, C. T.; Robinson, S. B.; McGarrigle, E. M.; O'Mahony, C. P.; Gilheany, D. G. Synthesis of P-Stereogenic Phosphorus Compounds. Asymmetric Oxidation of Phosphines under Appel Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (31), 9566-9567. <https://doi.org/10.1021/ja072925l>.
- (384) Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. Enantioselective Deprotonation as a Vehicle for the Asymmetric Synthesis of C2-Symmetric P-Chiral Diphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (35), 9075-9076. <https://doi.org/10.1021/ja00140a028>.
- (385) Dearden, M. J.; McGrath, M. J.; O'Brien, P. Evaluation of (+)-Sparteine-like Diamines for Asymmetric Synthesis. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (17), 5789-5792. <https://doi.org/10.1021/jo049182w>.
- (386) Genet, C.; Canipa, S. J.; O'Brien, P.; Taylor, S. Catalytic Asymmetric Synthesis of Ferrocenes and P-Stereogenic Bisphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (29), 9336-9337. <https://doi.org/10.1021/ja062616f>.
- (387) Juge, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P. Efficient Asymmetric Synthesis of Optically Pure Tertiary Mono and Diphosphine Ligands. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (44), 6357-6360. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97063-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97063-1).
- (388) Juge, S.; Stephan, M.; Achi, S.; Genet, J. P. New Asymmetric Synthesis of Tertiary Phosphines via Phosphinous Complexes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *49-50* (1-4), 267-270. <https://doi.org/10.1080/10426509008038957>.
- (389) Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E. B.; Darcel, C.; Jugé, S. Highly Enantiomerically Enriched Chlorophosphine Boranes: Synthesis and Applications as P-Chirogenic Electrophilic Blocks. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (11), 4293-4301. <https://doi.org/10.1021/jo026355d>.
- (390) Peper, V.; Stingl, K.; Thümler, H.; Saak, W.; Haase, D.; Pohl, S.; Jugé, S.; Martens, J. Utilization of industrial waste materials, 5. Synthesis of new, chiral 1,3,2-oxazaphospholidine-borane complexes and attempts to apply them in the stereoselective synthesis. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995* (12), 2123-2131. <https://doi.org/10.1002/jlac.1995199512298>.
- (391) Radhakrishna, L.; Pandey, M. K.; Balakrishna, M. S. 1,2,3-Triazole Based Bisphosphine, 5-(Diphenylphosphanyl)-1-(2-(Diphenylphosphanyl)-Phenyl)-4-Phenyl-1 H -1,2,3-Triazole: An Ambidentate Ligand with Switchable Coordination Modes. *RSC Adv.* **2018**, *8* (45), 25704-25718. <https://doi.org/10.1039/C8RA04086A>.
- (392) Radhakrishna, L.; Kunchur, H. S.; Namdeo, P. K.; Butcher, R. J.; Balakrishna, M. S. New 1,2,3-Triazole Based Bis- and Trisphosphine Ligands: Synthesis, Transition Metal Chemistry and Catalytic Studies. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 3434-3449. <https://doi.org/10.1039/C9DT04302K>.
- (393) Romeo, R.; Wozniak, L. A.; Chatgililoglu, C. Radical-Based Reduction of Phosphine Sulfides and Phosphine Selenides by (Me₃Si)SiH. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (50), 9899-9902. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01759-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01759-7).
- (394) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. Asymmetric Aza-Claisen Rearrangement of Allyl Imidates Catalyzed by Homochiral Cationic Palladium (II) Complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9* (6), 1065-1072. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00059-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00059-7).
- (395) Baltzer, N.; Macko, L.; Schaffner, S.; Zehnder, M. Synthesis, and Solution and Solid-State Structures of (η³-Allyl)(4S)-4-Benzyl-2-[2'-(Diphenylphosphino)Phenyl]-4,5-Dihydrooxazole-P,Npalladium (II) Hexafluorophosphates. Comparison with Dichloro(4S)-2-[2'-(Diphenylphosphino)Phenyl]-4,5-Dihydro-4-Phenylloxazole-P,Nzinc (II). *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79* (3), 803-812. <https://doi.org/10.1002/hlca.19960790322>.
- (396) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. Ligand Bite Angle Effects in Metal-Catalyzed C-C Bond Formation. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 2741-2770. <https://doi.org/10.1021/cr9902704>.
- (397) Nettekoven, U.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Widhalm, M.; Spek, A. L.; Lutz, M. Phosphorus-Chiral Analogues of 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)Ferrocene: Asymmetric Synthesis and Application in Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation Reactions. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (11), 3996-4004. <https://doi.org/10.1021/jo982481z>.
- (398) Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kalchhauser, H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. Steric and Electronic Ligand Perturbations in Catalysis: Asymmetric Allylic Substitution

- Reactions Using C2-Symmetrical Phosphorus-Chiral (Bi)Ferrocenyl Donors. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (3), 759-770. <https://doi.org/10.1021/jo001175u>.
- (399) Zon, G.; DeBruin, K. E.; Naumann, K.; Mislou, K. Stereospecific Desulfurization of Acyclic Phosphine Sulfides with Hexachlorodisilane and the Alkaline Hydrolysis of Monoalkoxy- and Monoalkylthiophosphonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (25), 7023-7027. <https://doi.org/10.1021/ja01053a022>.
- (400) Matano, Y.; Nakashima, M.; Saito, A.; Imahori, H. Phosphole-Triazole Hybrids: A Facile Synthesis and Complexation with Pd (II) and Pt (II) Salts. *Org. Lett.* **2009**, *11* (15), 3338-3341. <https://doi.org/10.1021/ol901194m>.
- (401) Trost, B. M. Asymmetric Allylic Alkylation, an Enabling Methodology. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (18), 5813-5837. <https://doi.org/10.1021/jo0491004>.
- (402) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921-2944. <https://doi.org/10.1021/cr020027w>.
- (403) Lu, Z.; Ma, S. Metal-Catalyzed Enantioselective Allylation in Asymmetric Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (2), 258-297. <https://doi.org/10.1002/anie.200605113>.
- (404) Zhou, Y. G.; Hou, X. L. 1,2-P,N-Bidentate Ferrocenyl Ligands. In *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*; Dai, L.-X., Hou, X.-L., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2010; pp 97-147. <https://doi.org/10.1002/9783527628841.ch5>.
- (405) Chelucci, G.; Orrù, G.; Pinna, G. A. Chiral P,N-Ligands with Pyridine-Nitrogen and Phosphorus Donor Atoms. Syntheses and Applications in Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron* **2003**, *59* (48), 9471-9515. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.09.066>.
- (406) Ito, K.; Kashiwagi, R.; Iwasaki, K.; Katsuki, T. Asymmetric Allylic Alkylation Using a Palladium Complex of Chiral 2-(Phosphinoaryl)Pyridine Ligands. *Synlett* **1999**, *1999* (10), 1563-1566. <https://doi.org/10.1055/s-1999-2916>.
- (407) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. Mechanistic and Synthetic Studies in Catalytic Allylic Alkylation with Palladium Complexes of 1-(2-Diphenylphosphino-1-naphthyl)isoquinoline. *Tetrahedron* **1994**, *50* (15), 4493-4506. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89381-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89381-9)
- (408) Utepova, I. A.; Chupakhin, O. N.; Serebrennikova, P. O.; Musikhina, A. A.; Charishin, V. N. Two Approaches in the Synthesis of Planar Chiral Azinylferrocenes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (18), 8659-8667. <https://doi.org/10.1021/jo5014299>.
- (409) Brenchley, G.; Merifield, E.; Wills, M.; Fedouloff, M. A New Class of Chiral Phosphorus Catalyst for Asymmetric Palladium Catalyzed Allylic Substitution Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (17), 2791-2794. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)77034-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77034-1).
- (410) Schnider, P.; Koch, G.; Prétôt, R.; Wang, G.; Bohnen, F. M.; Krüger, C.; Pfaltz, A. Enantioselective Hydrogenation of Imines with Chiral (Phosphanodihydrooxazole)Iridium Catalysts. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3* (6), 887-892. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030609>.
- (411) Cahill, J. P.; Lightfoot, A. P.; Goddard, R.; Rust, J.; Guiry, P. J. The Application of Ir-Complexes of *Trans*-2,5-Dialkylpyrrolidinylbenzylidenediphenylphosphines to the Enantioselective Reduction of Imines. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9* (24), 4307-4312. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00451-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00451-0).
- (412) Álvarez-Yebra, R.; Rojo, P.; Riera, A.; Verdaguier, X. Iridium Complexes with P-Stereogenic Phosphino Imidazole Ligands: Synthesis, Structure and Catalysis. *Tetrahedron* **2019**, *75* (32), 4358-4364. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.04.032>.
- (413) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. Application of P,N-Sulfinyl Imine Ligands to Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Olefins. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (6), 1800-1802. <https://doi.org/10.1021/jo035675+>.
- (414) Kerdpin, S.; Ponra, S.; Yang, J.; Wu, H.; Eriksson, L.; Andersson, P. G. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Structurally Diverse Succinate, Butyrolactone, and Trifluoromethyl Derivatives by Iridium-Catalyzed Hydrogenation of Tetrasubstituted Olefins. *ACS Catal.* **2019**, *9* (7), 6169-6176. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b01508>.
- (415) Xie, J.-B.; Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Kong, W.-L.; Li, S.; Zhou, Q.-L. Highly Enantioselective Hydrogenation of α -Arylmethylene Cycloalkanones Catalyzed by Iridium Complexes of Chiral Spiro

- Aminophosphine Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (13), 4538-4539. <https://doi.org/10.1021/ja100652f>.
- (416) Wang, Y.; Yang, G.; Xie, F.; Zhang, W. A Ferrocene-Based NH-Free Phosphine-Oxazoline Ligand for Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Ketones. *Org. Lett.* **2018**, *20* (19), 6135-6139. <https://doi-org/10.1021/acs.orglett.8b02591>.
- (417) Bernechea, M.; Lugan, N.; Gil, B.; Lalinde, E.; Lavigne, G. Six-Coordinate Alkynyl-diphenylphosphine Ruthenium (II) Complexes: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity as ROMP Initiators. *Organometallics* **2006**, *25* (3), 684-692. <https://doi.org/10.1021/om050935u>.
- (418) Vogels, C. M.; Decken, A.; Westcott, S. A. Rhodium (I) Acetylacetonato Complexes Containing Phosphinoalkynes as Catalysts for the Hydroboration of Vinylarenes. *Can. J. Chem.* **2006**, *84* (2), 146-153. <https://doi.org/10.1139/v05-242>.
- (419) Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. 1-Alkynylphosphines and Their Derivatives as Key Starting Materials in Creating New Phosphines. *Chem. Asian J.* **2010**, *5* (3), 398-409. <https://doi.org/10.1002/asia.200900447>.
- (420) Weymiens, W.; Hartl, F.; Lutz, M.; Slootweg, J. C.; Ehlers, A. W.; Mulder, J. R.; Lammertsma, K. Bis(Azidophenyl)Phosphole Building Block for Extended π -Conjugated Systems. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (34), 6711-6721. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201148>.
- (421) Low, P. J. The Coordination and Derivative Chemistry of Phosphinoalkynes on Polymetallic Frameworks and Related Systems. *J. Clust. Sci.* **2008**, *19* (1), 5-46. <https://doi.org/10.1007/s10876-007-0177-y>.
- (422) Hong, F.-E.; Huang, Y.-C.; Wang, S.-L.; Liao, F.-L. Preparation of a New Cobalt-Containing Diphosphine Ligand and Its Reaction towards Dicobalt Octacarbonyl; X-Ray Crystal Structure of $[\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-CO})_2\{\mu\text{-P,P}-(\mu\text{-PPh}_2\text{C}\equiv\text{CPh}_2)\text{Co}_2(\text{CO})_6\}]$. *Inorg. Chem. Commun.* **1999**, *2* (10), 450-452. [https://doi.org/10.1016/S1387-7003\(99\)00121-5](https://doi.org/10.1016/S1387-7003(99)00121-5).
- (423) Mays, M. J.; Sarveswaran, K.; Solan, G. A. Stepwise Formation of an Acetylide-Bridged Mixed-Metal Triangular Dicobalt-Iron Cluster from $[(\text{OC})_4\text{Fe}(\text{PPh}_2\text{CCPh})]$. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, *354*, 21-28. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(03\)00316-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(03)00316-5).
- (424) Okamoto, K.; Omoto, Y.; Sano, H.; Ohe, K. Alkyne-Coordinating Tridentate Ligands: Structural Properties and Reactivity of Their Rhodium Complexes. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (36), 10926-10929. <https://doi.org/10.1039/c2dt31322g>.
- (425) Sasakura, K.; Okamoto, K.; Ohe, K. Incorporation of Monatomic Cations onto an Ir-Ir Bond in a Dimeric Iridium (II) Complex Having a 1,3-Diene-1,4-Diyl Backbone. *Organometallics* **2018**, *37* (14), 2319-2324. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00299>.
- (426) Federmann, P.; Richter, T.; Wadepohl, H.; Ballmann, J. Synthesis and Reactivity of [PCCP]-Coordinated Group 5 Alkyl and Alkylidene Complexes Featuring a Metallacyclopropene Backbone. *Organometallics* **2019**, *38* (21), 4307-4318. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00577>.
- (427) Ito, H.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Construction of Methylene-cycloheptane Frameworks through 7-Exo-Dig Cyclization of Acetylenic Silyl Enol Ethers Catalyzed by Triethynylphosphine-Gold Complex. *Org. Lett.* **2010**, *12* (19), 4380-4383. <https://doi.org/10.1021/ol101860j>.
- (428) Imamoto, T.; Saitoh, Y.; Koide, A.; Ogura, T.; Yoshida, K. Synthesis and Enantioselectivity of P-Chiral Phosphine Ligands with Alkynyl Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (45), 8636-8639. <https://doi.org/10.1002/anie.200702513>.