

Sommaire

Première Chapitre : Introduction générale	1
A. Introduction	2
I. Les organophosphorés en biochimie et thérapie.....	3
II. Rôles des organophosphorés en chimie	6
B. Différentes voies d'accès aux hétérocycles phosphorés	11
I. Méthodes de synthèse des N-P-hétérocycles.....	14
1) N-P-hétérocycles à 5 chaînons.....	14
a) Accès via la formation d'une liaison N-P.....	14
b) Accès via la formation d'une liaison N-C	16
c) Accès via la formation d'une liaison P-C ou C-C	17
d) Accès via l'extension de cycles.....	18
2) N-P-hétérocycles à 6 chaînons.....	19
a) Accès via la formation d'une liaison N-C ou C-C.....	19
b) Accès via la formation d'une liaison N-P ou P-C.....	20
c) Accès via une extension de cycle.....	22
3) N-P hétérocycles à 7 chaînons.....	22
II. Méthodes de synthèse des O-P-hétérocycles.	24
1) O-P-hétérocycles à 5 chaînons	24
a) Accès via la formation de la liaison O-P	24
b) Accès via la formation de la liaison O-C.....	26
2) O-P-hétérocycles à 6 chaînons	27
3) O-P hétérocycles à 7 chaînons.....	31
C. Etat de l'art du projet de thèse	32
Deuxième Chapitre : Synthèse et réactivité d'une nouvelle famille d'oxydes de phosphines	36
A. Introduction	37

B.	Bibliographie.....	38
I.	Réactivités nucléophiles des phosphures de lithium.....	38
1)	Préparation.....	39
2)	Réactivités.....	39
a)	Réaction de substitution nucléophile	39
b)	Réaction de condensation.....	40
c)	Addition sur les dérivés insaturés	40
II.	Hydrophosphination inter et intramoléculaire	41
1)	Hydrophosphination intermoléculaire.....	42
2)	Hydrophosphination intramoléculaire.....	43
C.	Résultats et discussions	47
I.	Etude de la réactivité des oxydes de phosphures de lithium.....	47
1)	Réactivité vis-à-vis des alcynes	47
2)	Réactivité vis-à-vis des aldéhydes aliphatiques et aromatiques.....	50
a)	Variation des aldéhydes	51
b)	Variation de l'oxyde de phosphine de départ	52
❖	Synthèse des substrat iodés.....	53
❖	Synthèse des substrats phosphorés	55
3)	Réactivité vis-à-vis d'autre électrophiles	59
a)	Chlorure d'allyle.....	59
b)	Bromure propargylique	59
c)	Chloroformiate d'éthyle.....	59
d)	Chlorotriisopropylsilane	60
II.	Hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcyne	60
1)	Optimisation des conditions opératoire	61
2)	Extension de la méthodologie d'hydrophosphination intramoléculaire d'alcynes.....	63
a)	Etude de la substitution de la position acétylénique.....	64

b)	Variation de l'hétéroatome	66
❖	Cas de l'azote	66
❖	Cas du carbone	66
c)	Etude de l'influence de la densité électronique sur le noyau aromatique	66
❖	Groupeur donneur	66
❖	Groupeur attracteur	67
d)	Annulation d'autres cycles.....	67
e)	Extension de la méthodologie sur des alcènes	68
f)	Mécanisme réactionnel.....	69
D.	Conclusion et perspective	70
Troisième Chapitre : Synthèse et réactivité de 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile et 1,3 diénylphosphonate		73
A.	Introduction	74
B.	Synthèse et réactivité de 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile	75
I.	Bibliographie.....	75
1)	Réactivité de méthylène gem-bisphosphonate.....	75
2)	Réactivité de vinylidènes bisphosphonates	78
II.	Résultats et discussions	81
1)	Synthèse et réactivité de 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl)Propanenitrile.....	81
a)	Synthèse : Nouvelle voie d'accès au 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile	81
b)	Réactivités de 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile	84
❖	Synthèse d'un nouveau vinylphosphonate	84
❖	Tentative de synthèse d'une nouvelle cétone β -bisphosphonatée.....	87
C.	Synthèse et réactivité du 1,3-diénylphosphonate.....	90
I.	Bibliographie.....	90
1)	Méthodes de synthèse du 1,3-diénylphosphonate.....	90
2)	Méthodes de synthèse des phosphoramidates	93
a)	Synthèse par substitution du chlore.....	95

b)	Synthèse via un couplage croisé oxydatif	96
c)	Synthèse à partir des azotures de phosphoryle.....	97
d)	Synthèse via une réduction d'un groupement NO ₂	98
e)	Synthèse via une hydrophosphonylation	98
f)	Phosphoramidate-aldéhyde-diéophile.	98
II.	Résultats et discussions	99
1)	Synthèse de 1,3-diénylphosphonates	99
2)	Réactivité des 1,3 diénylphosphonates	99
a)	Synthèse des 1,3 diénylphosphorochloridates	100
b)	Synthèse des 1,3 diénylphosphoramidates.....	101
c)	Généralisation.....	102
❖	Cas des amines primaires	102
❖	Cas d'amine secondaire	103
❖	Cas de la phénylhydrazine.....	104
❖	Cas d'un thiol.....	104
❖	Cas des diamine, dithiol et diol.....	105
D.	Conclusion et perspective	106
Quatrième Chapitre : Synthèse d'une nouvelle famille d'oxaphospholes et oxaphosphinines via un couplage de Heck intramoléculaire		107
A.	Introduction	108
B.	Etude Bibliographique.....	110
I.	Réaction de couplage de Heck	111
1)	Généralités	111
2)	Mécanisme réactionnel	112
a)	Génération du catalyseur : pré-activation.....	113
b)	Formation de l'espèce organopalladiée : addition oxydante	113
c)	Transformation de l'espèce organopalladiée : insertion oxydante/ β -élimination réductrice	113
3)	Type de mécanisme : mécanisme neutre/mécanisme cationique	114

4) Régiosélectivité	115
II. Quelques exemples de couplage de Heck.....	116
1) Couplage de Heck intermoléculaire	116
2) Couplage de Heck intramoléculaire	118
C. Résultats et discussions	123
I. Synthèse de O-P-hétérocycles via un couplage de Heck intramoléculaire	123
1) Synthèse du substrat modèle	123
2) Optimisation de la réaction de Heck intramoléculaire	124
II. Généralisation de la méthode de synthèse des O-P-hétérocycles	127
1) Etude de l'influence de la nature de substituant.....	127
a) Groupement donneur	127
b) Groupement attracteur	128
2) Extension de la méthodologie pour l'accès à des O-P-hétérocycles à 5 chaînons	129
a) Etude de la densité électronique sur le noyau aromatique de la chaîne diénique	130
b) Etude de la densité électronique du noyau aromatique iodé	131
3) Synthèse des N-P-hétérocycles à 5 et à 6 chaînons.....	132
a) Préparation des substrats	132
b) Cyclisation.....	133
4) Extension de la méthodologie avec d'autres substrats	135
a) Préparation des substrats	135
b) Cyclisation	136
5) Mécanisme réactionnel	137
D. Conclusion et Perspectives.....	138
Conclusion générale	141
Cinquième Chapitre : Partie expérimentale	144
A. Phosphorus alcohols/intramolecular Hydrophosphorylation	146
I. Phosphorus alcohols	146

1) Iodine precursors synthesis	146
2) Phosphorus Precursors synthesis	156
3) Phosphorus functionalization	165
II. Intramolecular Hydrophosphorylation	187
B. Vinylphosphonate/ Phosphoramidates	194
I. Vinylphosphonate	194
II. Phosphoramidate	196
1) Precursors synthesis.....	196
2) Phosphoramidates synthesis	198
C. Intramolecular Heck cross coupling.....	213
1) Precursors synthesis.....	213
2) Intramolecular Heck cross coupling	227

Rapport-Gratuit.com

Première Chapitre : Introduction générale

A. Introduction

Plus de 350 ans ont passé depuis la première découverte du phosphore élémentaire. L'alchimiste allemand Hennig Brandt et ses collègues en 1669 ont décrit un processus long et ardu qui permet l'isolement d'une nouvelle matière à partir d'un échantillon d'urine, et d'une manière accidentelle ils ont découvert un nouvel élément. La nomination « phosphore » de ce nouveau-né provient de ses propriétés particulières « brillant à l'obscurité et brulant brillamment », en effet cette nomination signifie en Grec « porteur de lumière ». Symbolisé par **P** et possédant le numéro atomique **15**, il est placé dans la quinzième colonne de la classification périodique et à la troisième période en dessous de l'azote. Comparé au carbone et à l'azote, l'atome de phosphore est moins électronégatif (2,19 contre 2,55 pour le carbone et 3,04 pour l'azote sur l'échelle de Pauling). Il appartient au groupe des pnictogènes avec des propriétés physico-chimiques très particulières grâce à leur tendance à former des liaisons covalentes multiples dues à la présence de 5 électrons dans leur couche électronique externe qui se traduit par la formation des dérivés stables, de plus il est utilisé dans la composition de nombreux matériaux semi-conducteurs couramment utilisés en microélectronique et optoélectronique.

Le phosphore a été classé le douzième élément le plus abondant dans la répartition massique sur Terre, il est présent dans tous les aliments mais particulièrement abondant dans les fromages, les abats, les fruits à coque les viandes et volailles, les œufs et les poissons. En l'associant au calcium, le phosphore assure la solidité des dents et des os, ainsi qu'il constitue l'ensemble des cellules et particulièrement les membranes. De plus il est responsable du cycle énergétique dans les êtres vivants et il assure l'équilibre acido-basique dans le sang.

À partir de leur découverte, ses dérivés inorganiques et organiques prennent rapidement une place importante en chimie. En effet, en chimie organique moderne et à cause de leurs importances dans divers domaines tels que le domaine biologique,¹ thérapeutique,² ou agricole³, les composés organophosphorés ont reçu un vif intérêt par la majorité des chimistes dans les dernières années.

¹ (a) Akbaş, H.; Okumuş, A.; Kılıç, Z.; Hökelek, T.; Süzen, Y.; Koç, L. Y.; Açık, L.; Çelik, Z.B., *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 70, 294. (b) Mudryk, Z. J.; Perliński, P.; Antonowicz, J.; Robak, D., *Mar. Pollut. Bull.*, **2015**, 101, 566.

² (a) Cupisti, A.; Zadeh, K. K., *Seminars in Nephrology*, **2013**, 33, 180. (b) Dabrzalska, M.; Zablocka, M.; Mignani, S.; Majoral, J. P.; Maculewicz, B. K., *Int. J. Pharm.*, **2015**, 492, 266.

³ Eddleston, M.; Buckley, N. A.; Eyer, P.; Dawson, A. H., *The Lancet*, **2008**, 371, 597.

Cet intérêt provient du fait que plusieurs organophosphorés sont également des motifs constitutifs de la synthèse de produits naturel⁴ et jouent un rôle important en tant que précurseurs synthétiques,⁵ ligands ou catalyseurs dans différentes transformations⁶ ou comme auxiliaires chiraux.⁷

I. Les organophosphorés en biochimie et thérapie

Récemment il a été démontré que l'incorporation d'éléments plus lourds dans le squelette carboné des systèmes π -conjugués présente plusieurs avantages importants par rapport aux analogues traditionnels à base carbonée. L'hétéroatome incorporé dans les systèmes présente des écarts HOMO-LUMO réduits, et certains d'entre eux améliorent la stabilité du système en question. Dans ce contexte le phosphore joue un rôle crucial du fait que les substances qui contiennent plusieurs liaisons **P-C** présente des similitudes remarquables avec leur analogue carboné.⁸ D'une manière générale, ces types de produits peuvent être divisés en deux grandes parties, une qui regroupe les structures linéaires qui contiennent au moins une liaison Phosphore-Carbone ou Phosphore-Hétéroatome et une deuxième qui regroupe les motifs hétérocycliques où l'atome de phosphore occupe une place centrale au sein de ce dernier.

Biologiquement parlant, les composés qui incorporent du phosphore dans leurs squelettes moléculaires jouent un rôle important pour le processus de transmission d'énergie au sein de l'organisme vivant sous la forme d'adénosine di/triphosphate (ADP/ATP)(**Schéma 1**) ainsi que sous forme phospholipides qui créent la membrane cellulaire et qui sont responsables de la transduction du signal inter et intracellulaire.

⁴ Mikołajczyk, M.; Bałczewski, P., *Top. Curr. Chem.*, **2003**, 223,161.

⁵ (a) Kann, N.; Rein, T. *Synthesis* **2003**, 579. (b) Bricklebank, N., *Organophosphorus Chem.*, **2003**, 33, 289.

⁶ Borner, A., *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

⁷ (a) Molt, O.; Schrader, T., *Synthesis*, **2002**, 2633. (b) Jiang, X.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L.; Duchateau, A. L. L.; Andrien, J. G. O.; Boogers, J. A. F.; Vries, J. G., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1503.

⁸ Dillon, K. B.; Mathey, F.; Nixon, J. F., *Phosphorus: The Carbon Copy*; John Wiley & Sons: Chichester, **1998**.

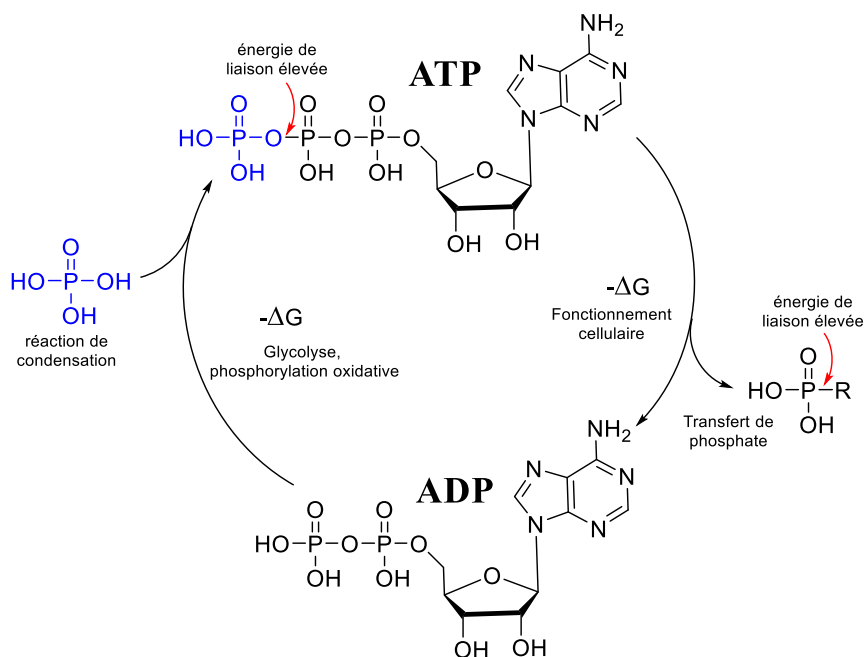


Schéma 1

De même, les organophosphorés sont présents dans les peptidomimétiques qui portent une similitude remarquable avec les peptides qui peuvent agir comme un ligand ou un récepteur biologique pour inhiber l'effet d'un enzyme naturel. Parmi les modifications structurales effectuées sur les acides aminés afin d'accéder à ceux modifiés pour la construction des peptidomimétiques, le remplacement du groupement acide carboxylique par un groupement phosphonique, phosphinique ou phosphonate joue un rôle important afin d'obtenir leurs « analogues phosphorés » qui servent à la construction des analogues isostériques ou bioisostériques de nombreux produits naturels. En particulier, les acides β -phosphoniques⁹ les isostères des acides β -aminés (**Schéma 2**) sont devenus très intéressants avec des propriétés biologiques et biochimiques très variées comme inhibiteur d'enzymes,¹⁰ agents antibactériens¹¹ et agent de traitement de VIH.¹²

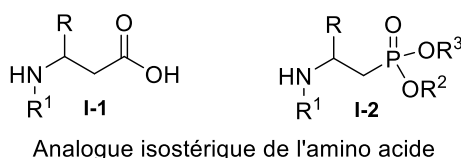


Schéma 2

⁹ (a) Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M., *Curr. Med. Chem.*, **2010**, *17*, 264. (b) Naydenova, E. D.; Todorov, P. T.; Troev, K. D., *Amino. Acids.*, **2010**, *38*, 23.

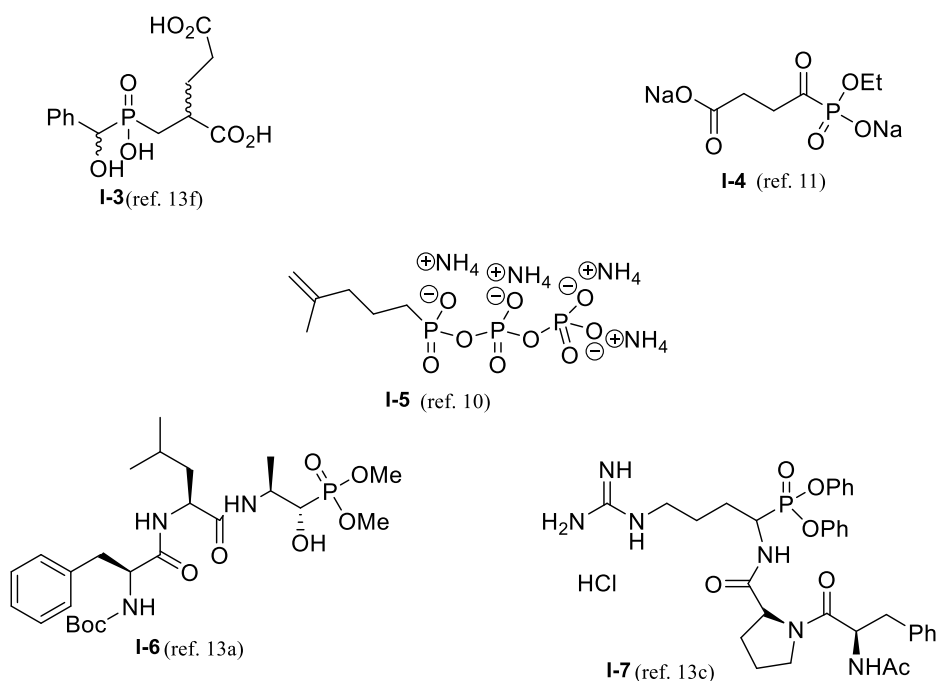
¹⁰ Smith, W. W.; Bartle, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4622.

¹¹ Allen, J. G.; Artherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S., *Nature*, **1978**, *272*, 56.

¹² Alonso, E.; Alonso, E.; Solis, A.; del Pozo, C., *Synlett*, **2000**, 698.

Cette classe de composés organiques possède encore une multitude d'applications dans divers domaines. On peut citer à titre d'exemple son utilisation comme engrais pour les plantes et aussi comme pesticides inactivant de manière irréversible de l'acétylcholinestérase qui est essentielle à la fonction nerveuse des insectes et d'autres animaux.

Les structures linéaires des organophosphorés possèdent des propriétés très particulières qui attirent également l'attention en industrie pharmaceutiques.¹³ En effet ces dérivés révèlent l'aptitude de traiter plusieurs infections et cancers,¹⁴ d'inhiber les enzymes¹⁵ et les microbes¹⁶ (**Schéma 3**).



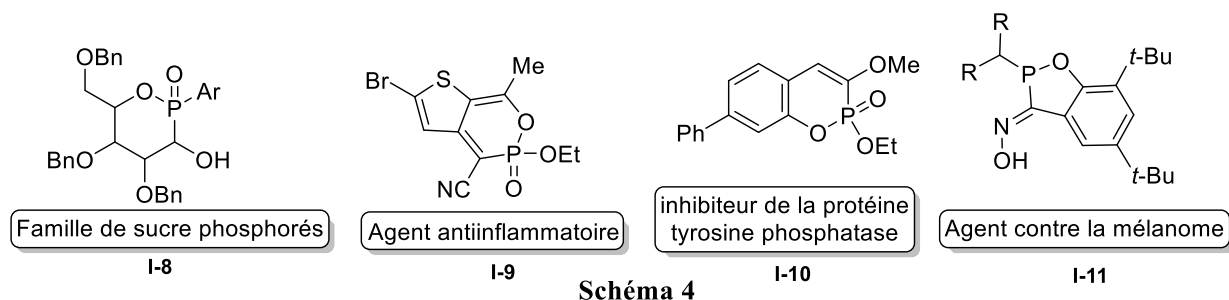
¹³ (a) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5587. (b) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E.; Free, C. A.; Rogers, W. L.; Smith, S. A.; DeForrest, J. M.; Oehl, R. S.; Petrillo, J. E. W., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4557. (c) Wang, C. L. J.; Taylor, T. L.; Mical, A. J.; Spitz, S.; Rielly, T. M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7667. (d) Dellaria, J. F. J.; Maki, R. G., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3337. (e) Stowasser, B.; Budt, K. H.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6625. (f) Jackson, P. F.; Tays, K. L.; Maclin, K. M.; Ko, Y. S.; Li, W.; Vitharana, D.; Tsukamoto, T.; Stoermer, D.; Lu, X. C. M.; Wozniak, K.; Slusher, B. S., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4170.

¹⁴ Zgani, I.; Menut, C.; Seman, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liautard, J.; Liautard, J. P.; Criton, M.; Montero, J. L., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4600.

¹⁵ Bunik, V. I.; Denton, T. T.; Xu, H.; Thompson, C. M.; Cooper, A. J. L.; Gibson, G. E., *Biochemistry*, **2005**, 44, 10552.

¹⁶ Point, V.; Malla, R. K.; Carriere, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J. F., *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 4393.

Nous trouvons aussi les P-hétérocycles qui sont décrits pour leurs propriétés pharmacologiques,¹⁷ particulièrement comme des agents anti-inflammatoires¹⁸ et inhibiteurs d'enzymes puissants.¹⁹ Cette classe hétérocyclique est également utilisée comme ligand en catalyse asymétrique.²⁰ Ces applications récentes ont constitué l'une des propulseurs ayant contribué au développement important des voies de synthèses²¹ (**Schéma 4**).



Considérant le comportement biochimique intéressant et les caractéristiques biologiques et thérapeutiques polyvalentes des composés organophosphorés, il existe un grand besoin de développer de nouvelles méthodes de préparation de cette classe de produit. Une attention particulière est accordée au développement de nouvelles réactions pour leurs préparations ainsi qu'à l'investigation pour la compréhension des mécanismes de formation.

II. Rôles des organophosphorés en chimie

La découverte du phosphore a permis un certain nombre de développements réactionnels et conceptionnels. En effet l'incorporation de phosphore dans des structures organiques a permis de développer plusieurs nouvelles réactions aux pouvoirs synthétiques importants.

L'exploitation du caractère nucléophile de l'atome de phosphore a autorisé la mise au point de plusieurs réactions comme par exemple la réaction de Michaelis-Arbuzov²² qui permet

¹⁷ Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M. H.; Volle, J. N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J. L.; Bakalara, N., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 2196.

¹⁸ Abdou, W. M.; Kamel, A. A.; Shaddy, A. A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5217.

¹⁹ Joachimiak, L.; Blazewska, K.M., *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 8536–8562.

²⁰ Börner, A. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis; Synthesis and Applications* (Ed.: A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2008**.

²¹ (a) Peng, A. Y.; Ding, Y. X., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3299. (b) Yu, F.; Lian, X.; Ma, S., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1703. (c) Majumdar, K. C.; Nandi, R. K.; Ganai, S., *Tetrahedron. Lett.*, **2014**, 55, 1247. (d) Vaheesar, K.; Kuntz, C. M.; Sterenberg, B. T., *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 745–746, 347–355.

²² (a) Michaelis, A.; Kaehne, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31, 1048–1055. (b) Arbuzov, A. E., *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1906**, 38, 687. (c) Arbuzov, A. E., *Chem. Zentr.*, **1906**, 2, 1639.

l'accès à des motifs phosphonates, la réaction de Mitsunobu²³ ou de Mukaiyama²⁴ qui permettent l'inversion de la configuration absolue d'un centre chiral tout en produisant un alcool protégé en utilisant le nucléophile approprié (**Schéma 5**).

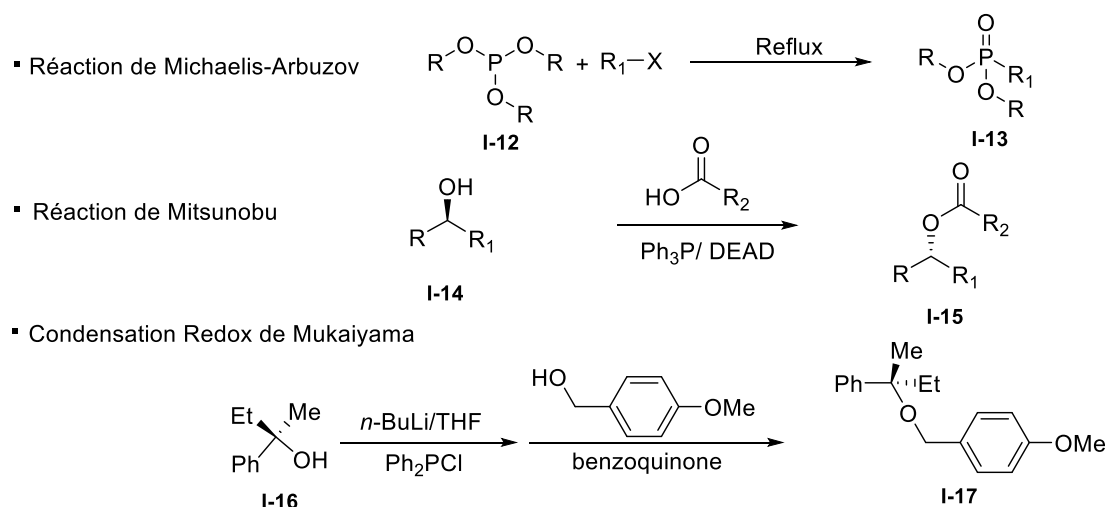


Schéma 5

En 1953, Wittig²⁵ décrit la première réaction entre le méthylène triphényl phosphorane « ylure de phosphore » et un précurseur carbonylé, qui conduit à la formation d'un dérivé éthylénique d'une manière sélective selon les conditions suivies, et la stabilité de l'ylure en question. Cependant cette nouvelle réaction peut facilement s'adapter aux différents dérivés de phosphore. En effet, quelques années plus tard Horner²⁶ et Emmons²⁷ ont décrit deux réactions très analogues à celle de Wittig tout en exploitant le caractère acide des protons en α de groupement phosphonate (**Schéma 6**). Ces réactions d'oléfination ont montré une potentialité synthétique très particulière en synthèse des produits naturels et des principes actifs des médicaments.

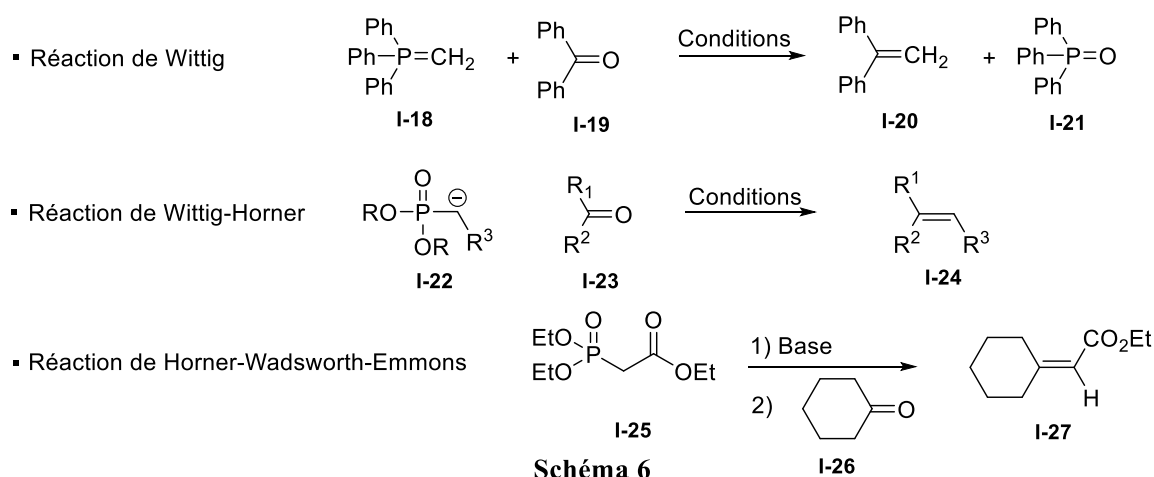
²³ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, 40, 2380. (b) Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1. (c) Hughes, D. L., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, 28, 127. (d) Hughes, D. L., *Org. React.*, **1992**, 42, 335. (e) Mitsunobu, O., "Synthesis of alcohols and ethers", in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 6. (f) Mitsunobu, O., "Synthesis of amines and ammonium salts", in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 6, 65-101. (g) Castro, B. R., *Org. React.*, **1983**, 29, 1.

²⁴ (a) Shintou, T.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.*, **2003**, 32, 984. (b) Shintou, T. Mukaiyama, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 7359.

²⁵ Wittig, G.; Geiszler, G., *Ann. Chem.*, **1953**, 44, 580.

²⁶ Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H., *Ber.*, **1958**, 61.

²⁷ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 1733.



La création de nouvelle liaison carbone-hétéroatome est l'une des stratégies les plus utilisées en synthèse organique. De manière similaire à l'hydrosilylation,²⁸ hydroboration,²⁹ hydrostannation,³⁰ ou hydroamination,³¹ les organophosphorés et en particulier les phosphines ont montré aussi une aptitude à s'additionner sur les doubles et triples liaisons ce qui permet de développer une réaction d'hydrophosphination à pouvoir synthétique puissant pour la création de nouvelles liaisons **P-C**. Plusieurs conditions ont été décrites pour l'hydrophosphination des alcènes et alcyne pour les deux versions inter et intramoléculaires. En effet, ce procédé a été réalisé sous condition acide,³² basique,³³ ou radicalaire³⁴ ou par catalyse par des métaux de transition³⁵ ou même sous condition thermique et dans différents solvants (**Schéma 7**). Cette réaction a permis l'accès en une seule étape à des nouveaux composés, elle répond également au besoin d'une chimie plus verte³⁶ puisqu'elle suit un processus plus économique en atomes³⁷.

²⁸ Marciniak, B., *Comprehensive Handbook on Hydrosilylation*, Pergamon Press, Oxford, U.K., **1992**.

²⁹ (a) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C., *Borane Reagents*, Academic Press, New-York, **1988**. (b) Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y., *Organoboron Compounds*, Bell & Bain Ltd, Glasgow, **1984**.

³⁰ Pereyre, M.; Quintard, J. P.; Rahm, A., *Tin in Organic Synthesis*, Butterworth & Co, Ltd, **1987**.

³¹ (a) Nobis, M.; Driessen-Hölscher, B., *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 3983-3985. (b) Pohlki, F.; Doye, S., *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 104-114.

³² Dombek, B. D., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3408-3409.

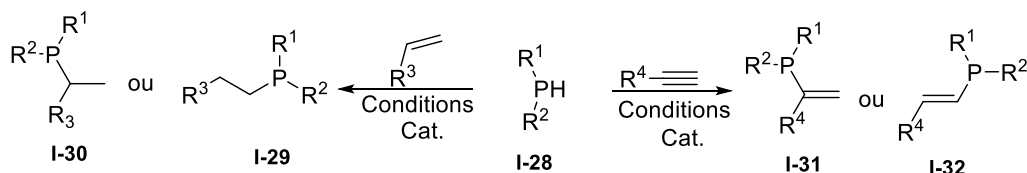
³³ Schmidbaur, H.; Paschalidis, C.; Reber, G.; Müller, G., *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 1241-1245.

³⁴ Trofimov, B. A.; Gusarova, N. K.; Malysheva, S. F.; Ivanova, N. I.; Sukhov, B. G.; Belogorlova, N. A.; Kuimov, V. A., *Synthesis*, **2002**, 2207-2210.

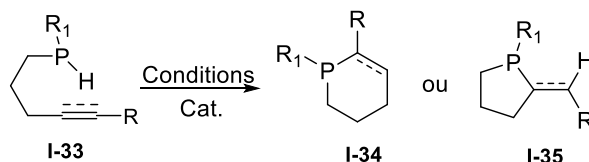
³⁵ (a) Kazankova, M.; Shulyupin, M. O.; Beletskaya, I. P., *Synlett*, **2003**, 2155-2158. (b) Wolfsberger, V. W., *Chemiker Zeit.*, **1988**, *112*, 53-68. (c) Baillie, C.; Xiao, J., *Current Organic Chemistry*, **2003**, *7*, 477-514. (d) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079-3159.

³⁶ *Green Chemistry Challenging Perspectives*, Eds P. Tundo, P.T. Anastas, Oxford Science, Oxford, **1999**.

³⁷ Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 259-281.



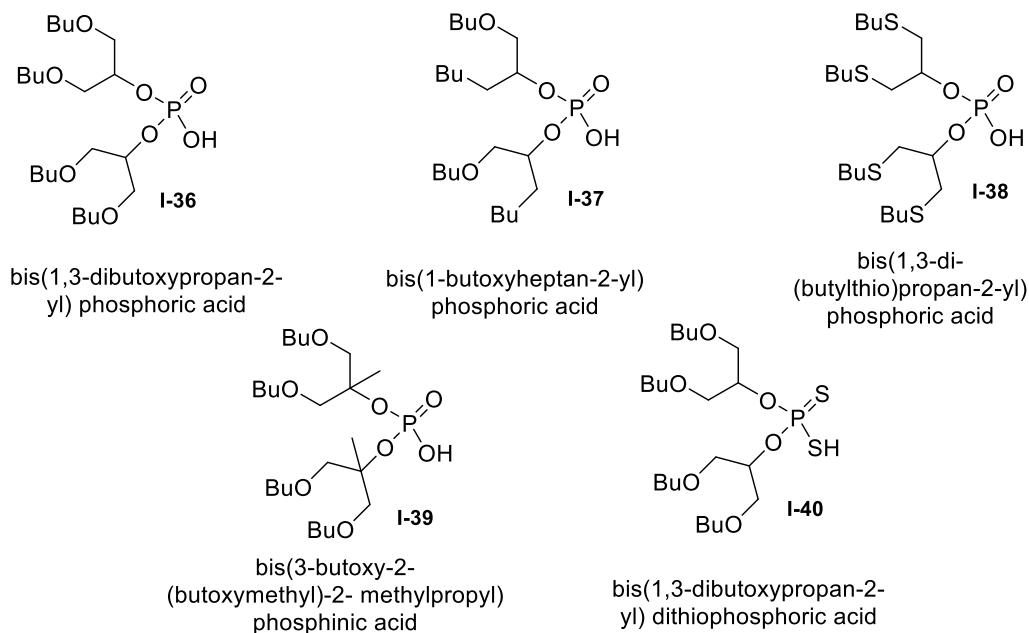
Hydrophosphination Intermoléculaire



Hydrophosphination Intramoléculaire

Schéma 7

Le développement et la variation structurale et configurationnelle des organophosphorés ont permis à la chimie du phosphore de fournir des espèces très utiles dans le domaine de la chimie environnementale. En effet, plusieurs structures phosphorées ont montré un fort pouvoir complexant vis-à-vis des métaux lourds comme (Cu, Fe, Pb, Se, Mg, Zn, Sn,...). Ainsi, plusieurs acides phosphoriques ont été utilisés comme agent extractant en industries métallurgique (**Schéma 8**).³⁸



Exemple des extractants d'Uranium (VI)

Schéma 8

³⁸ (a) Antonio, M. R.; Chiarizia, R.; Gannaz, B.; Berthon, L.; Zorz, N.; Hill, C.; Cote, G., *Separation Science and Technology*, **2008**, 43, 2572–2605. (b) Beltrami, D.; Alexandre, C.; Mansour, H.; Hugo L.; Hamid, M.; Bruno, C.; Sylvain J.; Cote, G., *Separation Science and Technology*, **2013**, 48, 480–486.

De plus, la diversification des organophosphorés ainsi que la possibilité de créer une chiralité sur le phosphore lui-même a permis de donner naissance à des molécules diverses fortement utilisées comme ligands chiraux dans des réactions catalysées par des métaux de transition, en raison de leur aptitude à former des complexes avec la majorité de ces métaux. En effet, Knowles^{39a} et Horner^{39b} ont rapporté les premiers exemples d'hydrogénation énantiosélective mais avec une faible énantiosélectivité, laquelle à travers une bonne exploration a pu être améliorée par Knowles jusqu'à 88% d'excès énantiomérique en utilisant de ligand DIPAMP **I-48** dans l'hydrogénation asymétrique catalysé au Rhodium.⁴⁰ Le progrès significatif dans la synthèse asymétrique a conduit à la conception de plusieurs ligands comme le DIOP **I-44**,⁴¹ le BINAP **I-41**,⁴² le DuPHOS **I-43**,⁴³ qui sont utilisés dans une multitude de réactions telles que l'alkylation allylique catalysée au Palladium,⁴⁴ l'oxygénation asymétrique, l'addition conjuguée, l'aldolisation, les réactions de Diels-Alder, les additions 1,3 dipolaires, ou la réaction de métathèse d'oléfine⁴⁵ (**Schéma 9**). Ainsi, le caractère acide de l'atome de phosphore a permis aux organophosphorés de trouver un large spectre d'applications comme catalyseur chiral dans les réactions de synthèses asymétriques et les synthèses totales. Une large gamme de réactions stéréosélectives catalysées par des composés de phosphore trivalents pour la création typique des liaisons C-C ont été rapportées dans la littérature, en citant à titre d'exemple la réaction de Morita-Baylis-Hillman,⁴⁶ l'isomérisation d'alcyne en 1,3 diène,⁴⁷ la cycloaddition [3+2],⁴⁸ ou l'annulation [4+2].⁴⁹

³⁹ (a) Knowles, S. W.; Sabacky, M. J., *Chem. Commun.*, **1968**, 1445. (b) Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 941.

⁴⁰ Knowles, W. S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 106. (b) Knowles, W. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1999.

⁴¹ (a) Dang, T. P.; Kagan, H. B., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 481. (b) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 456.

⁴² Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7932.

⁴³ Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10125.

⁴⁴ Wei, Y.; Shi, M., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 1005.

⁴⁵ Lexer, C.; Bartscher, D.; Perner, B.; Tzur, E.; Lemcoff, N. G.; Slugov, C., *J. Org. Chem.*, **2011**, 696, 2466.

⁴⁶ (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1968**, 41, 2815. (b) Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y., *Chem. Commun.*, **1998**, 1271.

⁴⁷ (a) Trost, B. M.; Kazmaier, U., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7933.; (b) Guo, C.; Lu, X., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, **1993**, 1921.

⁴⁸ (a) Zhang, C.; Lu, X., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2906. (b) Wilson, J. E.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1426.

⁴⁹ (a) Zhu, X. F.; Lan, J.; Kron, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4716. (b) Wurcz, R. P.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12234.

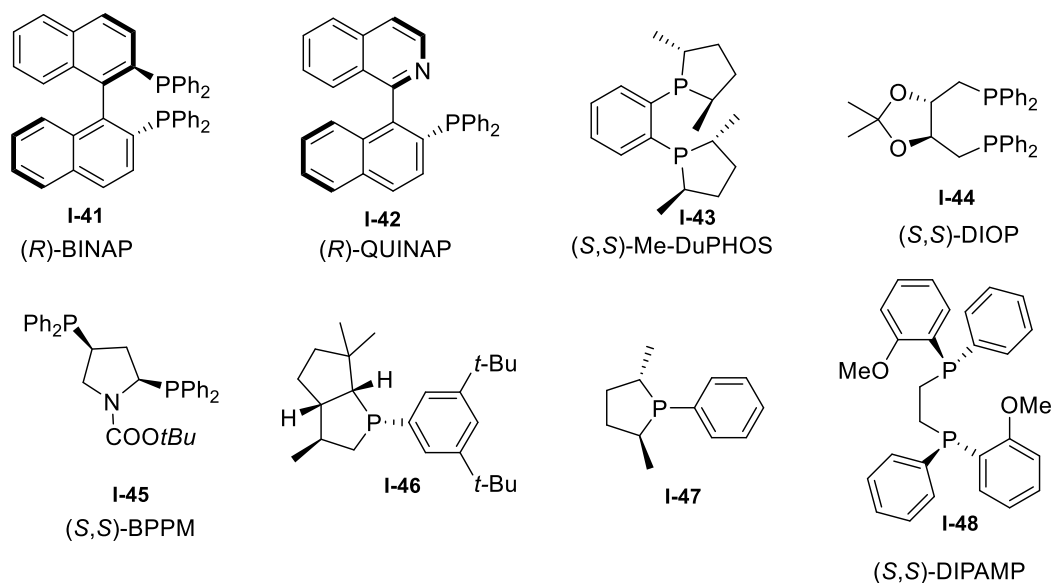


Schéma 9

Nous avons vu précédemment que les organophosphorés possèdent un large spectre d'applications dans différents domaines, ainsi que les activités biologiques et thérapeutiques intéressantes qu'ils possèdent particulièrement les P-hétérocycles, il existe dans la littérature une diversification méthodologiques et structurale pour l'accès à cette classe d'hétérocycles.

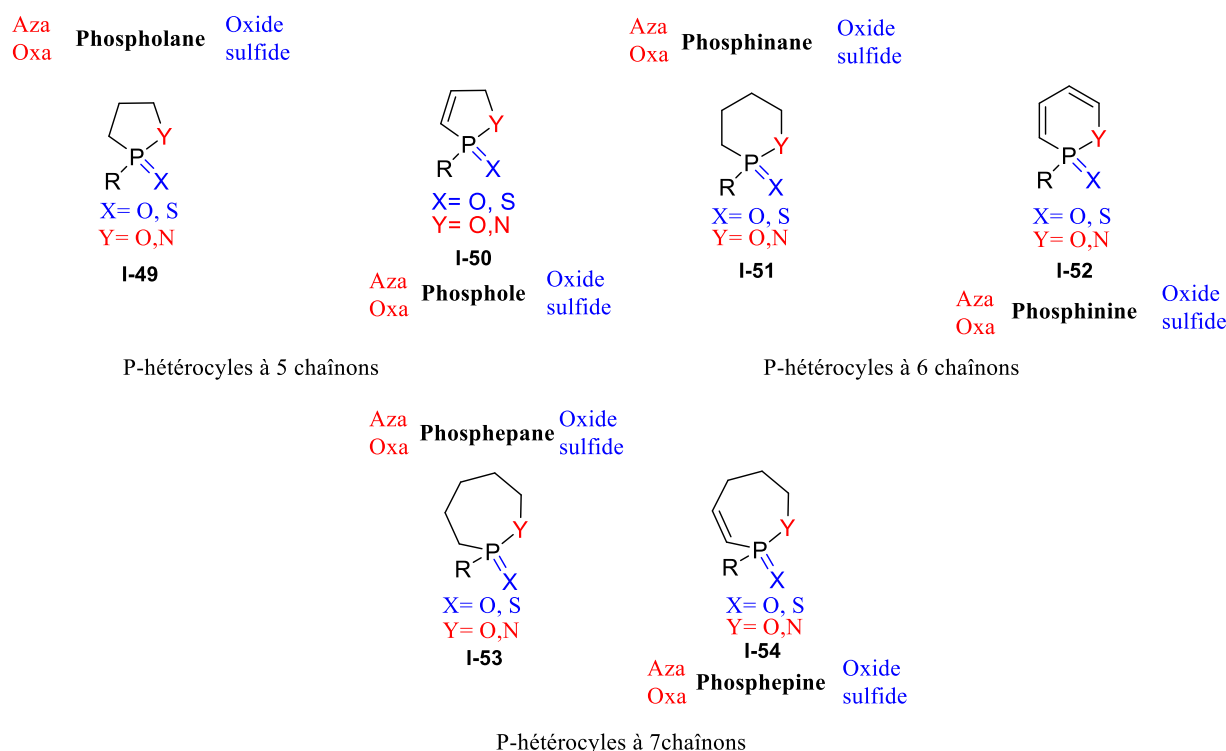
B. Différentes voies d'accès aux hétérocycles phosphorés

L'incorporation de l'atome de phosphore dans des motifs cycliques permettra sans aucun doute d'exalter leurs propriétés biologiques et thérapeutiques. En effet, la conception d'hétérocycles phosphorés demeure un propos d'intérêt pour la communauté chimiste. Ceci provient en partie de la diversité des propriétés biologiques de tel édifice en tant qu'inhibiteur d'enzymes⁵⁰ et anticancéreux⁵¹ à titre d'exemple, mais également dû à leur challenge synthétique.

D'après la littérature, il existe une panoplie diversifiée des familles hétérocycliques phosphorées qui pourront être classifiées selon le nombre de chaînons qui constitue le motif hétérocyclique soit avec son degré d'insaturation, ou même selon la nature des autres hétéroatomes incorporés dans le cas d'un motif hétérocyclique mixte (**Schéma 10**).

⁵⁰ Darrow, J. W.; Drueckenhammer, D. G., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2976.

⁵¹ Stewart, J. D.; Liotta, L. J.; Benkovic, S., *J. Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 396.



Classification des P-hétérocycles

Schéma 10

Il existe plusieurs routes synthétiques différentes pour la préparation des O ou N-P-hétérocycles de tailles variées citées dans la bibliographie.⁵² Ces méthodologies impliquent obligatoirement l'utilisation de précurseurs très différents dont l'accessibilité est également variable. Malgré la diversité réactionnelle utilisée pour l'accès à ces hétérocycles, on peut les classer d'une manière générale en trois grandes catégories. La première aboutit à la création d'une nouvelle liaison **P-O** ou **P-N**, la deuxième pour la création de nouvelle liaison **C-C** ou **P-C**, tandis que la troisième correspond à la création des deux en même temps.

Un bref résumé de ces méthodologies est présentée dans le schéma ci-après pour la construction à la fois des N, ou O,P-hétérocycles (**Schéma 11**).

⁵² (a) Mathey, F., Ed. *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry: The Rise of a New Domain*; Elsevier: Oxford, **2001**. (b) Quin, L. D., *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley and Sons: New York, **2000**. (c) Dillon, K. B.; Mathey, F.; Nixon, J. F., *Phosphorus: the Carbon Copy*; John Wiley and Sons: Chichester, **1998**. (d) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. C., Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon: New York, **1996**. (e) Mathey, F., *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 997–1025.

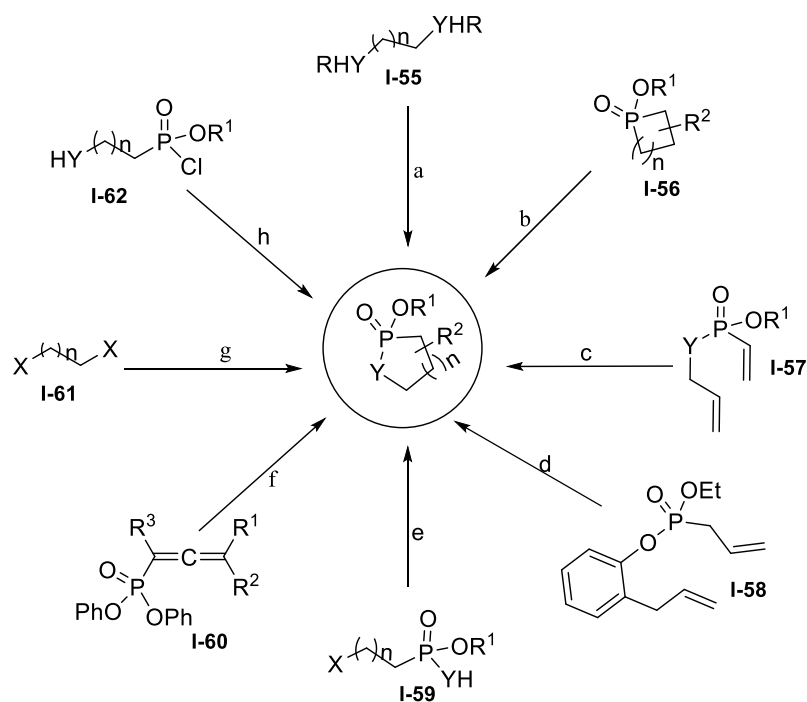


Schéma 11

Le principe inverse dans l'addition des diamines sur des aromatiques phosphorochloridates est rapporté dans la littérature comme une route synthétique intéressante pour la conception des P-hétérocycles mixtes (**Schéma 11**-équation a)⁵³

L'extension de quelques P-hétérocycles a également permis l'accès à d'autres cycles de taille plus grande (**Schéma 11**-équation b).⁵⁴

La méthodologie qui occupe la place la plus importante dans la littérature c'est la **RCM** (Ring Closure Metathesis). En effet, la cyclisation de plusieurs briques phosphorylées par l'emploi de divers complexes de ruthénium a permis la naissance de plusieurs familles de P-hétérocycles (**Schéma 11**-équation c).⁵⁵ Ainsi, la mise au point d'une nouvelle famille d'oxaphosphépines et d'oxaphosphocines a été rapporté par Majumdar et Coll.⁵⁶ moyennant une RCM en utilisant un catalyseur de Grubbs de 1^{er} génération (**Schéma 11**-équation d).

⁵³ He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10505.

⁵⁴ (a) McBride, J. J.; Jungermann, E.; Killheffer, J. V.; Clutter, R. J., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 1833. (b) Yao, E. Y.; Szewczyk, J.; Quin, L. D., *Synthesis*, **1987**, 3, 265. (c) Szewczyk, J.; Yao, E. Y.; Quin, L., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1990**, 54.

⁵⁵ McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2239.

⁵⁶ Majumdar, K. C.; Nandi, R.K.; Ganai, S., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1247–1250.

Les phosphoramidates contenant un hétéroatome au bout d'une chaîne alkyle quant à eux permettent d'une manière similaire d'accéder à ces édifices hétérocycliques (**Schéma 11-équation e**).⁵⁷

Les phosphonoallènes ont servi de précurseurs pour la synthèse des P-hétérocycles. Ainsi, les oxaphospholes sont obtenus à température ambiante en traitant les phosphonoallènes avec l'acide triflique (**Schéma 11-équation f**).⁵⁸

Une autre méthode concerne la double réaction de Michaelis-Arbuzov faisant intervenir des trialkylphosphites et des alcanes dihalogénés pour la construction des P-hétérocycles (**Schéma 11-équation g**).⁵⁹

L'accès aux P-hétérocycles est également possible moyennant une substitution nucléophile intramoléculaire au sein d'un phosphorochloridate contenant un groupe partant au bout de la chaîne carbonée (**Schéma 11-équation h**).⁶⁰

I. Méthodes de synthèse des N-P-hétérocycles

En examinant la bibliographie nous constatons que les routes synthétiques pour la synthèse des N-P-hétérocycles reposent principalement sur la création d'une nouvelle liaison azote-phosphore entre un groupement amine et un phosphorochloridate électrophile. En effet, dans la plupart des exemples rapportés, la fermeture de cycle se fait généralement par la formation d'une liaison azote-carbone de diverses manières dépendant des réactifs et des conditions opératoires.

1) N-P-hétérocycles à 5 chaînons

a) Accès via la formation d'une liaison N-P

Récemment Boufroua et Coll.⁶¹ ont rapporté une méthodologie pour la synthèse d'une nouvelle famille de 1,2 azaphospholidines qui combine la formation d'une liaison **P-N** et **N-C** en utilisant les phosphorochloridates allyliques **I-63** comme précurseurs (**Schéma 12**).

⁵⁷ (a) Natchev, I., *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **1988**, 61, 3699. (b) Fernández, M.; Díaz, A.; Guillín, J.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6958. (c) Finet, J. P.; Frejaville, C.; Lauricella, R.; Moigne, F. L.; Stipa, P.; Tordo, P., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1993**, 81, 17.

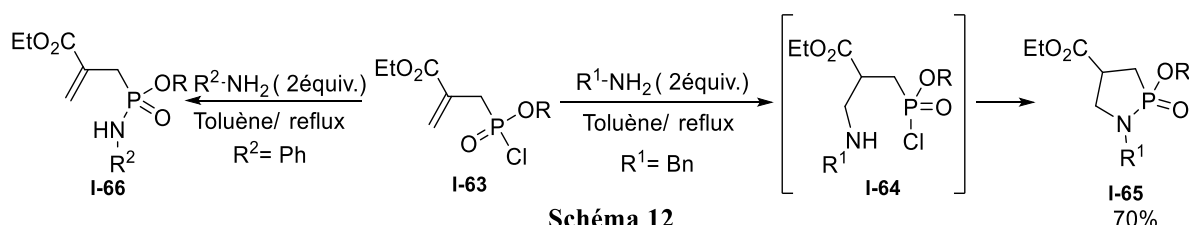
⁵⁸ Lozovskiy, S. V.; Ivanov, A. Y.; Bogachenkov, A. S.; Vasilyev, A. V., *chemistry select.*, **2017**, 2, 4505-4510.

⁵⁹ Garner, A. Y.; Monsanto, US 2916510, **1960**.

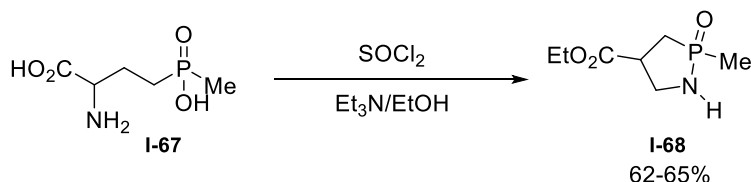
⁶⁰ (a) Ivasyuk, N. V.; Shermergorn, I. M., *Russ. Chem. Bull.*, **1969**, 18, 436. (b) Collins, D. J.; Hetherington, J. W.; Swan, J. M., *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 1759.; (c) Tasz, M. K.; Rodriguez, O. P.; Cremer, S. E.; Hussain, M. S.; Mazhar-ul-Haque, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2. **1996**, 10, 2221.

⁶¹ Boufroua, H.; Abdelli, A.; Bourdreux, F.; Gaucher, A.; Clavier, G.; Efrat, L. M.; M'rabet, H.; Prim, D., *RSC Adv.*, **2017**, 7, 18211-18216.

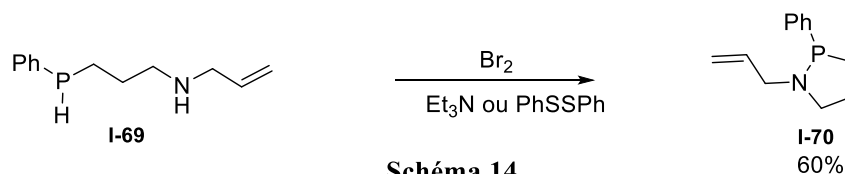
Selon les auteurs et d'un point de vue mécanistique, il y a compétition entre la formation de la liaison **P-N** et la liaison **N-C**, cependant plus l'amine est nucléophile, plus elle réagit préférentiellement pour donner l'adduit d'aza-Michael avant la formation de la liaison **N-P** tandis que l'amine la moins nucléophile et/ou encombrée réagit préférentiellement avec le site le plus électrophile et ainsi la formation de la liaison **N-P** ce qui rend encore l'amine plus faible et empêche par la suite la cyclisation.



Natchev et Coll.⁶² ont rapporté la synthèse d'une nouvelle classe d'azaphospholidine fonctionnalisée en position 2. En effet, le traitement de l'acide γ -aminophosphinique par le chlorure de thionyle en milieu basique dans l'éthanol comme solvant a permis d'isoler l'azaphospholidine correspondant en une seule étape. Selon les auteurs la formation de la liaison **P-Cl** et l'estérification du groupe acide carboxylique s'effectuent simultanément, suivies par la condensation intramoléculaire de l'amine sur le phosphore pour conduire à la formation du produit cible **I-68** (Schéma 13).



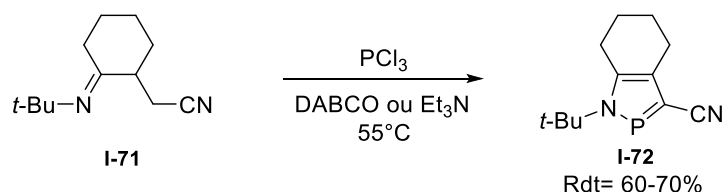
La cyclisation de la N-[3-(phénylphosphanyl)propyl]prop-2-en-1-amine en utilisant le di-brome en présence de la triéthylamine ou de 1,2-diphényldisulfane à 50-60°C constitue l'une des voies de synthèse des N-P-hétérocycles.⁶³ Cependant, l'inaccessibilité de plusieurs amines phosphines laisse le scope de la méthode très limité (Schéma 14).



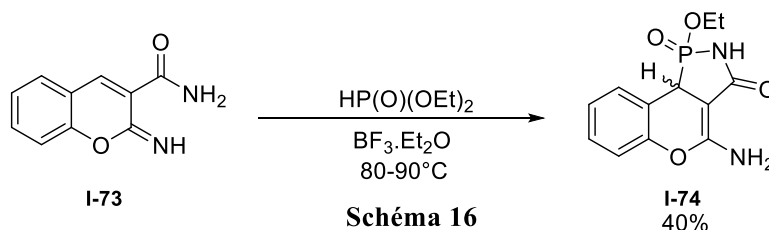
⁶² Natchev, I. A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 3699.

⁶³ Collins, D. J.; Hetherington, J. W.; Swan, J. M., *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 1759.

La condensation du 2-[2-(*t*-butylimino)cyclohexyl]acétonitrile **I-71** avec le PCl_3 ou le PBr_3 en présence de triéthylamine comme base en chauffant à 55°C conduit à la formation des 1,2 benzazaphospholes **I-72** avec des rendements modérés. L'utilisation de DABCO comme base peut améliorer le rendement (**Schéma 15**).⁶⁴

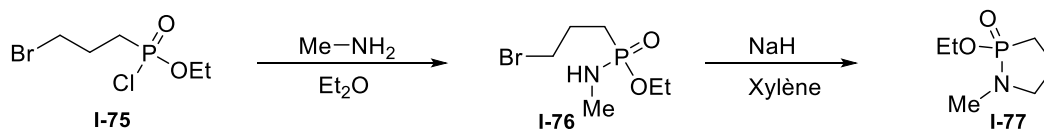


Par ailleurs, une autre méthode permettant l'accès aux azaphospholes a été rapportée par Ali et Coll.⁶⁵ Dans cette synthèse, le 2-imino-2H-chromène-3-carboxamide **I-73** réagit avec le diéthyl phosphite en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sous des conditions thermiques ($80-90^\circ\text{C}$) pour conduire au produit recherché avec un rendement de 40%. Le produit formé a été évalué comme un antioxydant et un agent cytotoxique contre plusieurs cellules cancéreuses (**Schéma 16**).



b) Accès via la formation d'une liaison N-C

Une synthèse élégante a été rapportée par Swan et Coll.⁶³ pour l'accès à des azaphospholidines **I-77**. La mise en contact de phosphorochloridate type **I-75** avec la méthylamine génère le phosphoramidate intermédiaire **I-76** lequel conduit à la azaphospholidine via une substitution nucléophile intramoléculaire suite au traitement par NaH (**Schéma 17**).



⁶⁴ Schmidpeter, A. *Two Adjacent Heteroatoms with at least One Phosphorus, Arsenic, or Antimony. Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1996**, 709-714.

⁶⁵ Ali, T. E.; Assiri, M. A.; El-Shaar, H. M.; Hassan, M. M.; Fouda, A. M.; Hassanin, N. M., *Synth. Commun.*, **2019**, 49, 2983.

En 1971 Schmidpeter et Coll.⁶⁶ ont rapporté la synthèse du premier phosphazène via une cycloaddition (3+2). En effet, le traitement du méthylèneaminophosphane **I-78** par des alcènes ou alcynes activés à température ambiante conduit après cyclisation aux produit **I-79** et **I-80** respectivement avec des rendements satisfaisants (**Schéma 18**).

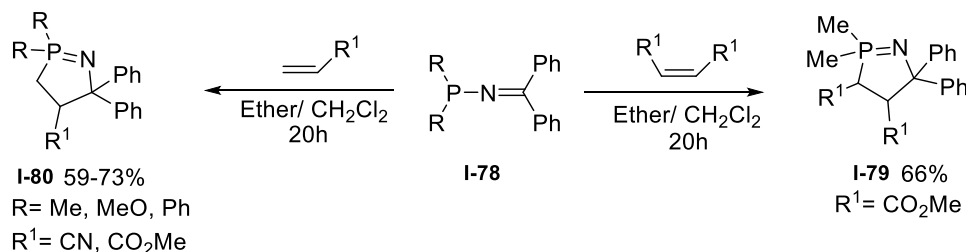


Schéma 18

Une méthode rapportée en 2014⁶⁷ consiste en une azaphosphaannulation d'une myriade de phosphoramidate **I-81** via la formation oxydative intramoléculaire d'une nouvelle liaison carbone-azote, et conduit finalement à la production d'une nouvelle molécule hétérocyclique phosphorée **I-82** (**Schéma 19**).

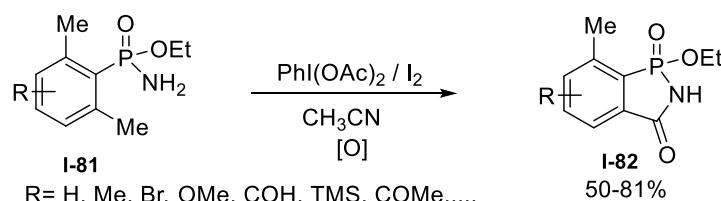


Schéma 19

c) Accès via la formation d'une liaison P-C ou C-C

En 2005 les azaphospholidines **I-85** ont été décrits par l'équipe de Mastryukova⁶⁸ moyennant le phosphoramidate **I-84** comme intermédiaire clé pour la synthèse. La mise en contact d'une série de chloropropanamines secondaire **I-83** avec la diéthoxychlorophosphine commerciale génère après attaque nucléophile le phosphoramidate intermédiaire, lequel suite à une réaction de Michaelis-Arbuzov intramoléculaire, assistée par chauffage, se cyclise parfaitement en azaphospholidine correspondant **I-85** (**Schéma 20**).

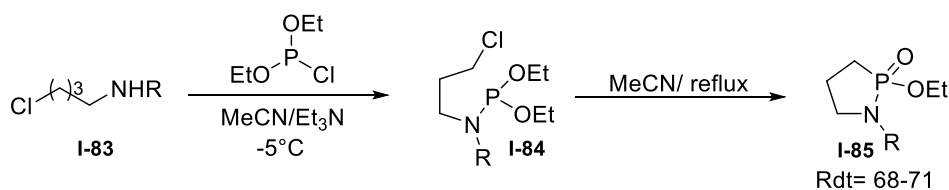


Schéma 20

⁶⁶ Schmidpeter, A.; Zeiss, W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 396.

⁶⁷ Kim, Y. R.; Cho, S.; Lee, P. H., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3098–3101.

⁶⁸ Aladzheva, I. M.; Bykhovskaya, O. V.; Petrovskii, P. V.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y.; Mastryukova, T. A., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2005**, *54*, 2635.

Récemment l'équipe de Montchamp⁶⁹ a pu synthétiser une nouvelle famille de 1,3-azaphospholane via une réaction de Kabachnik-Fields intramoléculaire. En effet, le traitement de γ -Amino-*H*-phosphinates **I-86** avec un équivalent d'aldéhyde ou de cétone en milieu acide dans le *n*-butanol comme solvant sous des conditions thermiques a permis d'isoler le produit cyclique attendu avec des rendements de faibles à modérés (**Schéma 21**).

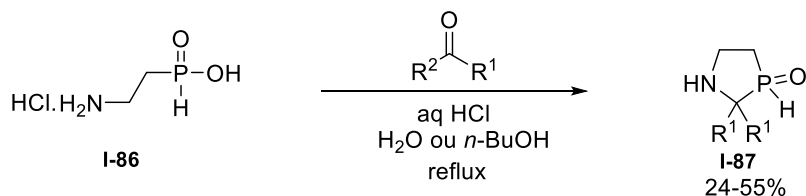


Schéma 21

Les azaphospholidines α , β -insaturées **I-91** sont également synthétisées via une **RCM** par le groupe de Hanson et Coll.⁷⁰ En effet, les vinylphosphoramidates obtenus suite à la condensation des amines allyliques sur le dichlorovinylphosphine **I-88** sont chauffés à reflux du dichlorométhane en présence d'un catalyseur de Grubbs de première génération pour conduire à une nouvelle famille d'azaphospholidines α , β -insaturées (**Schéma 22**).

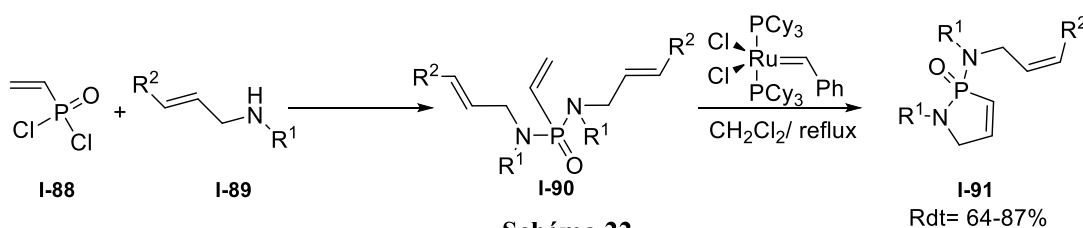


Schéma 22

d) Accès via l'extension de cycles

D'autre part, Harger et Coll.⁷¹ ont montré qu'il était possible d'accéder aux azaphospholidines à travers l'extension de P-hétérocycles à 4 chaînons par photolyse. En effet, la photolyse l'azidophosphetane polyméthylés **I-92** à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure conduit à la azaphospholidine correspondante **I-93** en mélange avec le phosphoramidate ouvert **I-94** dans un ratio de 84/16. La présence continue d'un tel produit secondaire constitue l'une des limitations de cette route synthétique (**Schéma 23**).

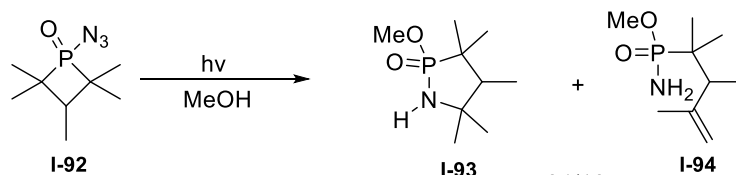


Schéma 23

⁶⁹ Queffelec, C.; Ribiere, P.; Montchamp, J. L., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8987–8991.

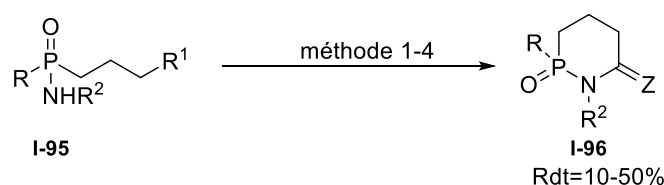
⁷⁰ Hanson, P. R.; Stoianova, D. S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3297.

⁷¹ Harger, M. J. P., *J. Chem. Soc. D.*, **1971**, 442.

2) N-P-hétérocycles à 6 chaînons

a) Accès via la formation d'une liaison N-C ou C-C

En 1984, Hewitt et Coll.⁷² ont décrit la préparation des 1,2 azaphosphinanes **I-96** à partir d'une série des phosphoramidates **I-95**. Le traitement de ce dernier avec différents types de base, à reflux du solvant, conduit à une cyclisation intramoléculaire qui fournit l'azaphosphinane attendue avec des rendements de faibles à modérés. (**Schéma 24**).



méthode 1: NaH, Xylène, (Z=H₂)

R= OEt, Ph, R¹= CH₂Br, R²= H, CH₂Ph

méthode 2: *t*-BuOK, BuOH, (Z= O)

R= OEt, R¹= CO₂Et, R²= CH₂Ph, Me, CH₂CH=CH₂

méthode 3: NaH, C₆H₆, (Z=O)

R=OEt, R¹= CO₂Et, R²= H, Me

méthode 4: Et₃N, THF, (Z=O)

R= OEt, R¹= COCl, R²= CH₂Ph

Schéma 24

D'autre part, Yan et Coll.⁷³ ont proposé une méthode pour synthétiser des azaphosphinines par une réaction de **C-H** amination dans des conditions radicalaires sans métal. En effet, le traitement du phosphoramidate **I-97** avec 2,5 équivalents de NIS au reflux de l'acétonitrile à l'air, conduit d'une manière hautement sélective aux azaphosphinines correspondantes avec de bons rendements. Les azaphosphinines obtenues ont été utilisées par la suite comme catalyseur chiral dans des réactions de synthèse asymétrique (**Schéma 25**).

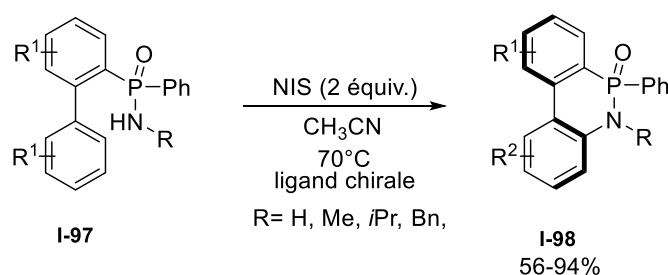


Schéma 25

⁷² (a) Hewitt, D. G.; Newland, G. L., *Aust. J. Chem.*, **1977**, 30, 579. (b) Hewitt, D. G.; Teese, M. W., *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37, 1631.

⁷³ Ma, Y. N.; Xi Zhang, X.; Yang, S. D., *Chem. Eur J.*, **2017**, 23, 3007-3011

Parmi les autres méthodes d'accès aux 1,2 azaphosphinines on peut également citer l'utilisation des phosphoramidates **I-99** avec les alcynes dans un système catalytique de cobalt, comme cela été rapporté dans les travaux de Tung et Coll.⁷⁴ Dans cette synthèse les auteurs utilisent le $\text{Co}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur, le pivalate de sodium (NaOPiv) comme base en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, le dipivaloylméthane comme additif, et l'oxygène de l'air comme oxydant. Le traitement du phosphoramidate **I-99** avec des alcynes symétriques et non symétriques dans ce système catalytique dans l'éthanol comme solvant à 80°C conduit aux 1,2 azaphosphinines souhaitées (**Schéma 26**).

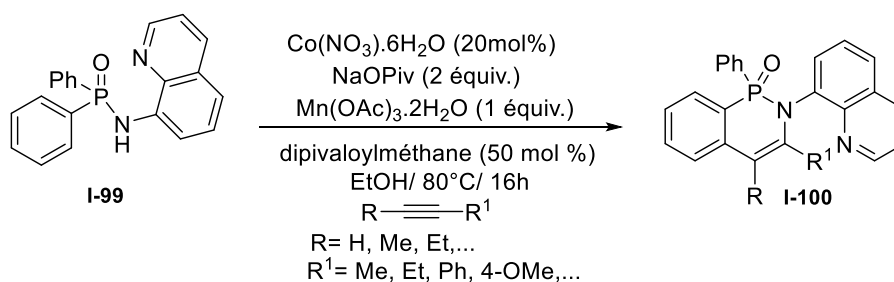


Schéma 26

Une méthode qui permet la préparation des 1,2 azaphosphinines via une réaction RCM a été proposée par Gouverneur et coll.⁷⁵ Le protocole consiste à faire chauffer le phosphoramidate **I-101** dans le dichlorométhane en présence du catalyseur de première génération de Grubbs, ce qui conduit au produit cyclisé avec de bons rendements (**Schéma 27**).

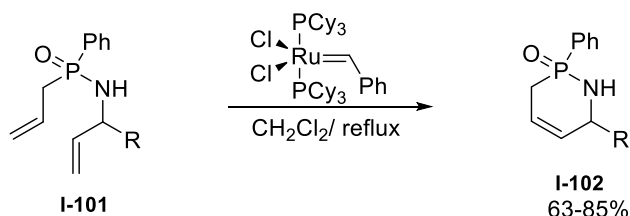


Schéma 27

b) Accès via la formation d'une liaison N-P ou P-C

Kibardin et Coll.⁷⁶ ont rapporté une méthodologie brevetée pour la préparation des 1,2 azaphosphinines via une cyclo-condensation entre le N-[2-éthyl-3-méthylhexa-1,3-diène-1-yl]butan-1-imine **I-103** et des dérivés de dichlorophosphine dans le benzène anhydre comme solvant en présence de triéthylamine comme base (**Schéma 28**).

⁷⁴ Nguyen, T. T.; Grigorjeva, L.; Olafs Daugulis, O., *ACS Catal.*, **2016**, 6, 551–554.

⁷⁵ Hetherington, L.; Greedy, B.; Gouverneur, V., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2053.

⁷⁶ Kibardin, A. M.; Mikhailov, V. B.; Levina, E. Y.; Mikhailov, Y. B.; Pudovik, A., N. USSR Patent 1410490 A1 19890930, **1989**.

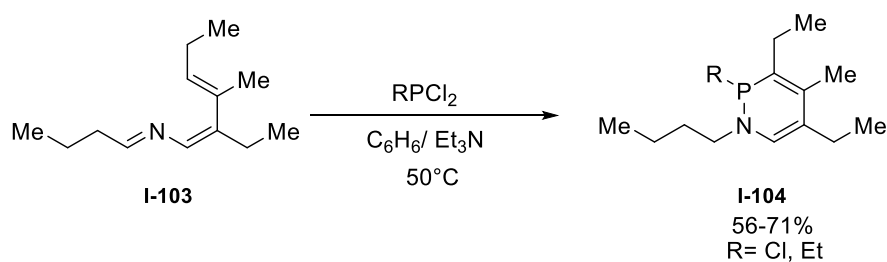


Schéma 28

Dans un autre travail décrit dans la littérature, il a été possible d'accéder à une série d'azaphosphaphénantrène **I-107** au départ du 2-aminobiphényle **I-105**. La réaction du trichlorophosphane avec l'aminobiphényle de départ en présence d'une quantité catalytique de AlCl_3 dans le benzène comme solvant conduit à la chlorophosphine **I-106** trop sensible à l'humidité pour être isolée, raison pour laquelle elle a été directement fonctionnalisée avec différent aryle magnésien pour produire l'azaphosphaphénantrène souhaité (**Schéma 29**).⁷⁷

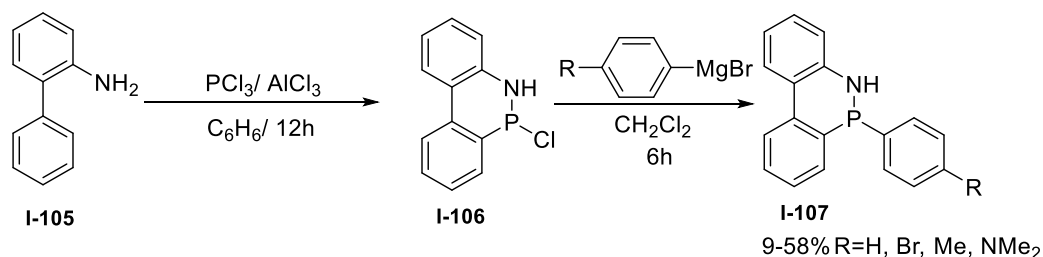


Schéma 29

Dans le même ordre d'idée, le traitement de la naphthyléthylamine **I-108** avec le chlorure de thiophosphoryle, dans la pyridine anhydre à 100°C , conduit au dichlorophosphoramidothioic **I-109**, lequel suite à un traitement avec du trichlorure d'aluminium à 165°C pendant 8h conduit à son tour à la azaphosphinine correspondante avec un rendement relativement faible de 35% (**Schéma 30**).⁷⁸

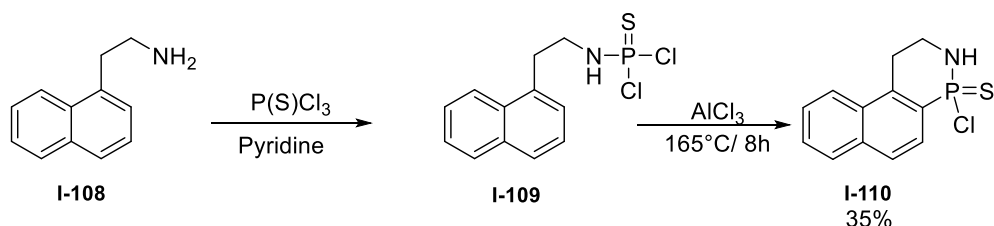


Schéma 30

Une autre approche, développée par Takaesu et Coll.⁷⁹, consiste à faire réagir l'aniline **I-111** avec le diphenoxyphénylphosphonite, dans la pyridine comme solvant à 100°C , pour être hydrolysé par la suite dans le THF à 60°C , ce qui conduit finalement aux azaphosphorines **I-112** avec de rendements de modérés à bons (**Schéma 31**).

⁷⁷ Campbell, I. G. M.; Way, J. K., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 5034.

⁷⁸ Grewal, G. S.; Jindal, R. T.; Bhatia, M. S., *Indian J. Chem.*, **1980**, 19B, 404.

⁷⁹ Takaesu, N. A.; Ohta, E.; Zakharov, L. N.; Johnson, D. W.; Haley, M. M., *Organometallics*, **2017**, 36, 2491.

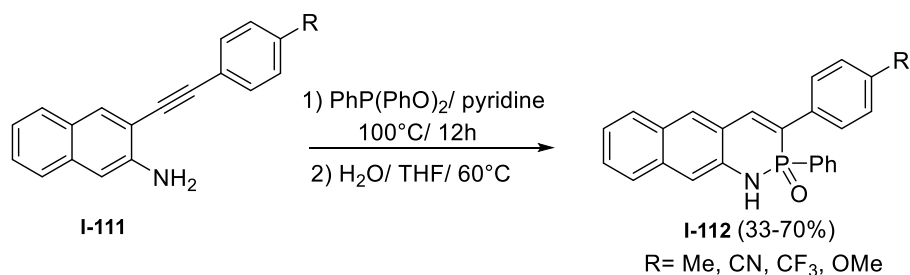


Schéma 31

c) Accès via une extension de cycle

Tan et Coll.⁸⁰ ont rapporté quant à eux, une méthodologie permettant d'accéder aux 1,2 azaphosphinines à partir des 1,2 azaphospholes via un réarrangement de Ciamician-Dennstedt. Le protocole consiste simplement à faire réagir une série d'azaphospholes **I-113** avec le dichlorocarbène à basse température (-25°C), ce qui induit une cyclo-addition régiosélective pour générer l'intermédiaire bicyclique **I-114**. Ce dernier évolue vers l'azaphosphinine **I-115** via un réarrangement avec des rendements compris entre 58% et 63% (**Schéma 32**).

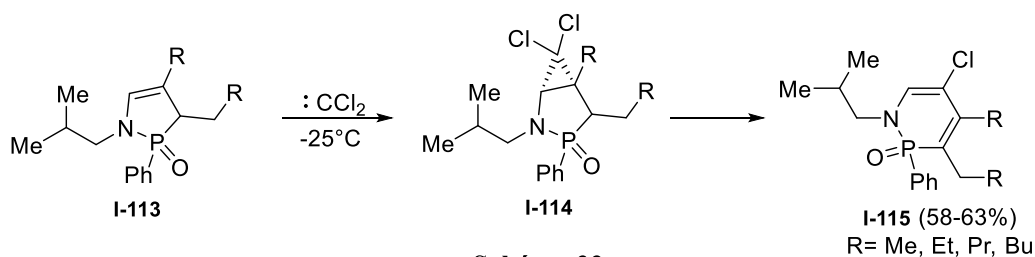


Schéma 32

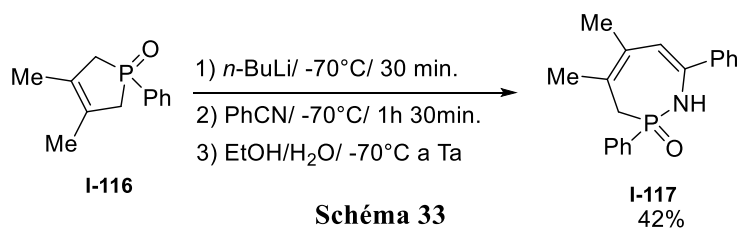
3) N-P hétérocycles à 7 chaînons.

Ces hétérocycles à 7 chaînons constituent la classe des N-P-hétérocycles le moins cité dans la littérature. L'accès à ces édifices hétérocycliques se fait principalement par l'extension de la taille de N-P-hétérocycles de 5 et 6 chaînons.

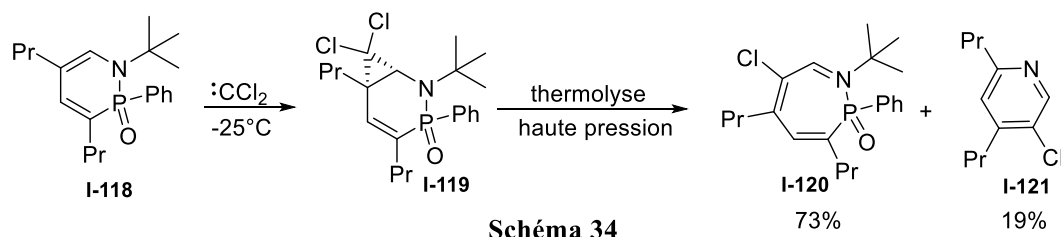
La réaction du benzonitrile avec le 1-oxo-3,4-diméthyl-3-phospholène **I-116** préalablement traité par du *n*-BuLi à basse température (-70°C) a permis à Mathey et Coll.⁸¹ de préparer le 1,2-azaphosphépine correspondant via un simple réarrangement avec un rendement de 42 %. D'après les auteurs un tel produit résiste à l'hydrolyse grâce à une stabilisation par résonance (**Schéma 33**).

⁸⁰ Tan, W. H. L. W.; Foucaud, A., *J. Chem. Res. Synop.*, **1991**, 2, 52.

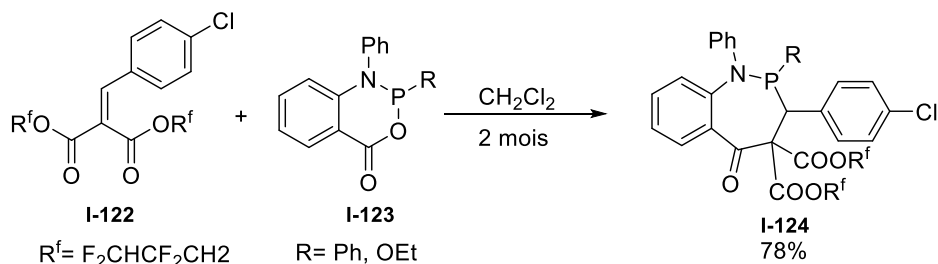
⁸¹ Mathey, F.; Lampin, J. P., *Tetrahedron. Lett.*, **1972**, 19, 1949.



Une autre méthode complémentaire pour accéder à ce type d'hétérocycle a été développée par Tan et Coll.⁸² L'azaphosphépine **I-120** est obtenue en faisant réagir l'azaphosphinine **I-118** avec le dichlorocarbène. Cette fois-ci l'intermédiaire bicyclique **I-119** évolue facilement vers l'azaphosphépine finale par une simple thermolyse flash sous vide. Cependant la pyridine **I-121** se forme minoritairement comme produit secondaire (**Schéma 34**).



Finalement, Burnaeva et Coll.⁸³ ont décrit une dernière méthode pour la préparation de 1,2 azaphosphépine par réaction du bis(2,2,3,3-tetrafluoropropyl) 2-(4-chlorobenzylidene) malonate **I-122** avec la 1,2-benzoxazaphosphinine **I-123** dans le dichlorométhane à température ambiante. Cette réaction nécessite cependant deux mois pour atteindre un rendement de l'ordre de 78% (**Schéma 35**).



⁸² Tan, W. W.; Bourdieu, C.; Foucaud, A.; Bedel, C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 96.

⁸³ Burnaeva, L. M.; Mironov, V. F.; Borisova, Y. Y.; Konovalova, I. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, 45, 1868–1870.

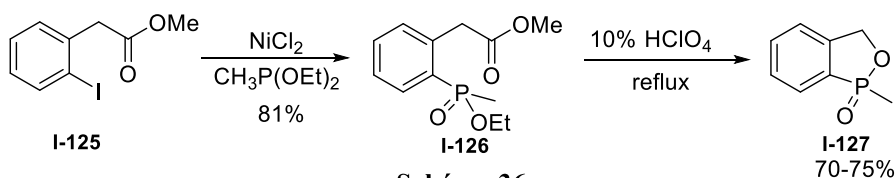
II. Méthodes de synthèse des O-P-hétérocycles.

Les O,P-hétérocycles ont attiré l'attention de la communauté scientifique en raison des activités biologiques qu'ils peuvent présenter comme agent antihypertenseur⁸⁴ à titre d'exemple. Ainsi, plusieurs stratégies de synthèse de O,P-hétérocycles variées sont citées dans la littérature que l'on peut classer selon le type de liaison formé pour la fermeture du cycle.

1) O-P-hétérocycles à 5 chaînons

a) Accès via la formation de la liaison O-P

Miles et Coll.⁸⁵ ont décrit une réaction permettant la synthèse du 1-méthyl-1,3-dihydro-2,1-benzoxaphosphole 1-oxide **I-127** à partir de l'acétate d'*ortho*-iodobenzyle. Ce dernier a été converti en phosphonate **I-126**, lequel, suite à la solvolysé dans l'acide perchlorique, donne accès à l'hétérocycle souhaité avec d'excellents rendements (**Schéma 36**).



Afin d'expliquer cette cyclisation assistée par l'acide perchlorique les auteurs ont proposé deux routes mécanistiques plausibles pour la formation de l'axaphosphole **I-127**, toutes les deux faisant intervenir un halogénure benzylique **I-128** obtenu par la réaction de l'acétate **I-126** avec l'acide perchlorique. La première route proposée, implique l'hydrolyse de l'halogénure benzylique pour donner naissance à l'alcool **I-129**, qui se cyclise spontanément dans des conditions acides pour conduire finalement à l'hétérocycle attendu **I-127** (**Schéma 37 voie A**). Tandis que dans la deuxième route envisagée il y a formation du carbocation benzylique **I-131**, suivie de la formation de la liaison C-P, qui génère l'intermédiaire cyclique **I-132**, conduisant après hydrolyse acide à l'hétérocycle souhaité (**Schéma 37 voie B**).

⁸⁴Morita, I.; Kunitomo, K.; Tsuda, M.; Tada, S.-I.; Kise, M.; Kimura, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4144.

⁸⁵Miles, J.A.; Grabiak, R.C.; Cummins, C., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1677-1682.

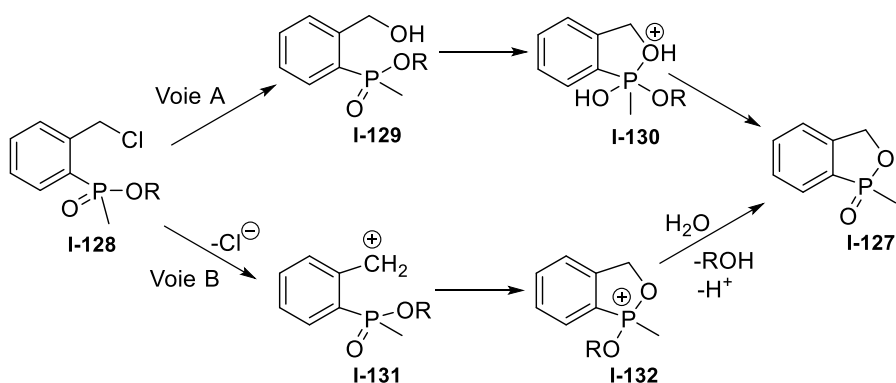


Schéma 37

La cyclisation thermique des dihydroxy-2,3 alkyle phosphonates de diéthyle **I-133** permet l'accès à une nouvelle classe d'oxaphospholanes, au reflux du DMF ou du benzène comme solvant. Cependant, l'étude stéréochimique effectuée au cours de ce travail montre que l'excès énantiomérique (ee) peut être considérablement amélioré (80%) lors de l'utilisation de triéthylamine comme base dans le benzène. D'après les auteurs, cette amélioration peut être due à un contrôle cinétique de la cyclisation (**Schéma 38**).⁸⁶

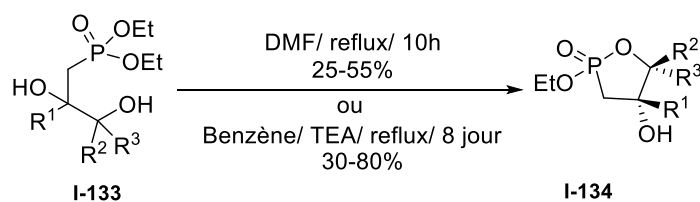


Schéma 38

En 1982 Collard et Coll.⁸⁷ ont décrit la synthèse des 3-méthylène-1,2-oxaphospholanes **I-138** via une réaction de Reformatsky. Le chauffage de **I-135** au reflux du THF comme solvant et en présence de poudre de Zinc activée et d'un aldéhyde ou d'une cétone **I-136** conduit aux oxaphospholanes avec d'excellents rendements. Cependant, cette cyclisation semble très sensible aux contraintes stériques apportées par les groupements R¹ et R² (**Schéma 39**).

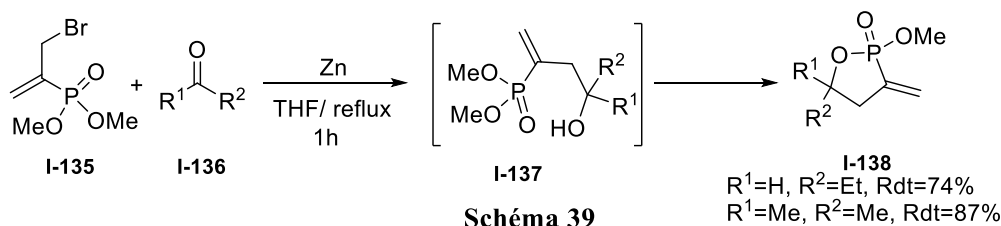


Schéma 39

Une année plus tard, Wróblewski⁸⁸ a pu montrer que la synthèse des oxaphospholanes est également possible suivant une approche plus respectueuse de l'environnement via une réaction de type Abramov intramoléculaire.

⁸⁶ Pondaven-Raphalen, A.; Sturtz, G., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1988**, 36, 39–52.

⁸⁷ Collard, J.N.; Benezra, C., *Tetrahedron. Lett.*, **1982**, 23, 3725–3728.

⁸⁸ Wróblewski, A. E., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1809–1816.

En effet, l'ajout progressif de l'eau provoque l'hydrolyse de la liaison **P-O** du composé **I-139**, ce qui permet par la suite la formation de la liaison **C-P** et la cyclisation du produit. L'inconvénient de cette alternative réside dans l'obtention du produit cyclique sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères (**Schéma 40**)

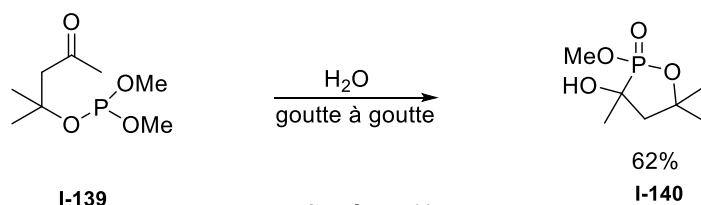


Schéma 40

Abdou et Coll.⁸⁹ ont exploité une voie de synthèse originale et efficace pour la préparation des oxaphospholes bicycliques. En effet, la réaction des carbanions réactifs de Horner-Emmons avec le 2-acetyl-5-méthyl furane **I-141**, en présence de LiH comme base au reflux du DMF pendant 18h, conduit majoritairement aux oxaphospholes **I-143** accompagnés d'une proportion minoritaire du vinylphosphonate **I-144** (**Schéma 41**).

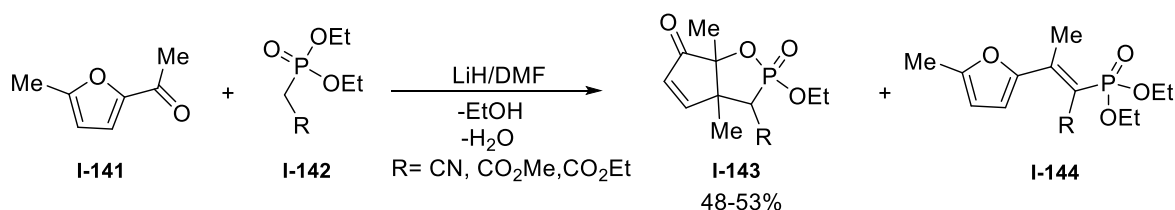


Schéma 41

b) Accès via la formation de la liaison O-C

En 2012, l'équipe de Rodriguez⁹⁰ a pu montrer une préparation fortuite du benzo-oxaphosphole **I-146** via une *ortho*-lithiation de l'acide diphenylphosphonique **I-145**. En effet, le traitement de l'acide **I-145** dans des conditions basiques avec 4 équivalents du *n*-BuLi et 8 équivalents de **TMEDA**, suivie de l'ajout de quatre équivalents d'électrophile, conduit à un mélange de plusieurs produits dont le benzoxaphosphole **I-146**, obtenu avec un rendement modeste de 43% (**Schéma 42**).

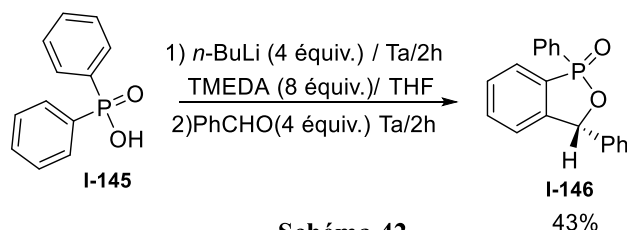
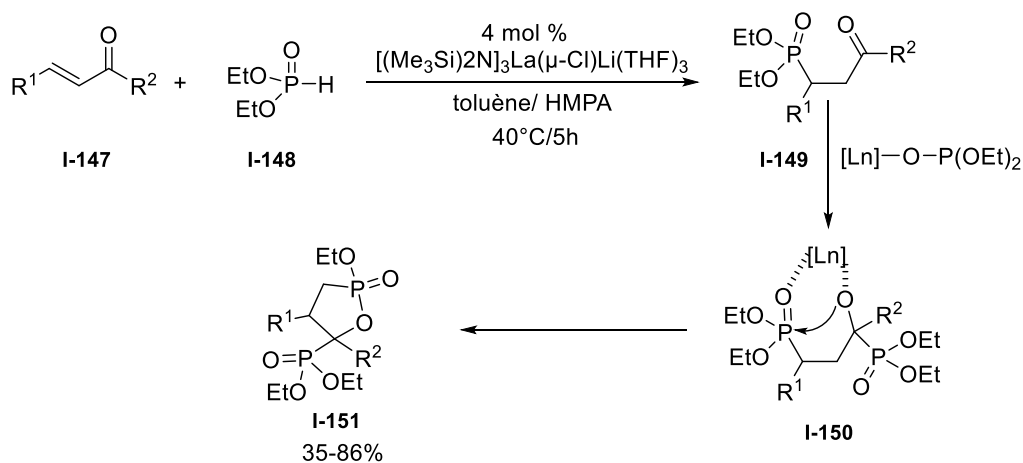


Schéma 42

⁸⁹ Abdou, W. M.; Kamel, A. A.; Shaddy, A. A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5217-5224.

⁹⁰ Rodríguez, V.Y.; Águila, M.A.; Iglesias, M.J.; Ortiz, F. L., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7355-7362.

Une autre méthode⁹¹ permet l'accès à des oxaphospholanes via une addition sélective de type phospho-Michael du diéthylphosphite sur une série de chalcones de type **I-147**. Le protocole suivi consiste à faire réagir un excès de diéthylphosphite **I-148** avec la chalcone en présence d'une quantité catalytique d'un sel de lanthanide dans un mélange toluène/HMPA comme solvant à 40°C pendant 5h. L'oxaphospholane **I-151** a été isolé après hydrolyse avec des rendements satisfaisants (**Schéma 43**).



2) O-P-hétérocycles à 6 chaînons

Les O-P-hétérocycles ont attiré l'attention des chimistes en raison de leur large spectre d'activités biologiques qu'ils possèdent en tant qu'antidépresseurs,⁹² antihypertenseurs⁸⁴ anticancéreux⁹³ et insecticide biodégradable.⁹⁴ C'est pour cette raison qu'il existe un grand défi pour la synthèse de ces édifices hétérocycliques très utiles en chimie pharmaceutique. Une large panoplie d'exemples cités dans la bibliographie montre qu'il est possible d'accéder à ces hétérocycles à travers plusieurs stratégies. Dans ce qui suit nous allons présenter quelques exemples avec les stratégies les plus utilisées dans la communauté des chimistes organiciens.

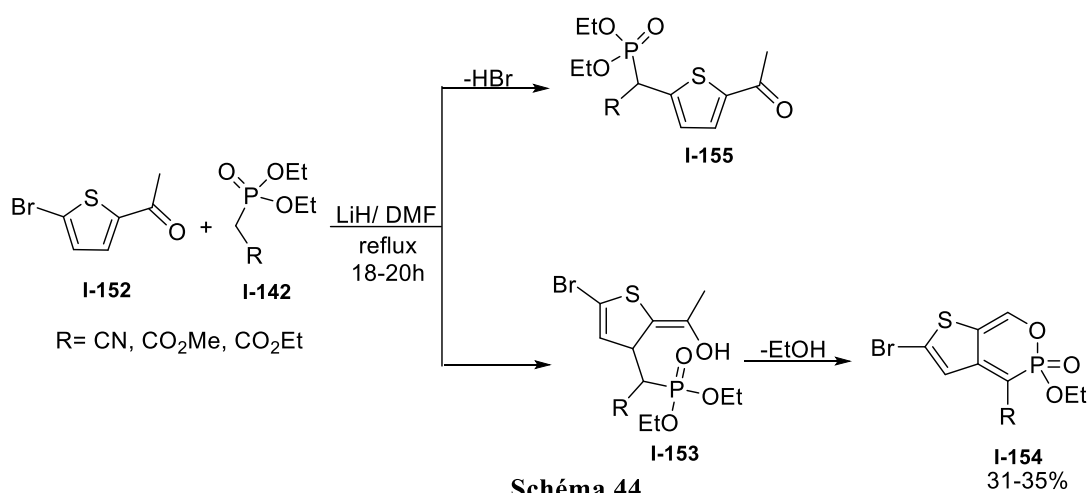
⁹¹ Zhang, A.; Cai, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q., *Heteroatom Chemistry.*, **2013**, 5, 345-354.

⁹² Volle, J. N.; Kaloyanov, N.; Saada, C.; Virieux, D.; Pirat, J. L., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4695.

⁹³ Silverman, R.B., *The Organic chemistry of drug design and drug action*, 2nd ed Elsevier ; Burlington, MA. **2004**, 530.

⁹⁴ Hewitt, D. G.; Newland, G. L., *Aust. J. Chem.*, **1977**, 30, 579.

Dans le travail précédemment cité, l'équipe de Abdou⁸⁹ a également isolé une nouvelle famille d'oxaphosphinines suite au traitement de la 1-(5-bromothiophen-2-yl) éthanone **I-152** avec les mêmes phosphonates **I-142** et dans les mêmes conditions opératoires. Cependant, dans ce cas, le produit est obtenu avec une proportion minoritaire du phosphonate **I-155** issu de la substitution du brome. Les oxaphosphinines ainsi synthétisées ont montré une excellente activité anti-inflammatoire (**Schéma 44**).



L'accès à des benzo-oxaphosphinines mono et disubstitués **I-157** et **I-158** à partir des alcynes aromatiques phosphonates de type **I-156** et en présence de catalyseurs métalliques comme le cuivre (I), ou le palladium (II) a été développé. Dans cette synthèse la cyclisation a lieu suite à l'addition 6-*endo-dig* de l'atome d'oxygène sur l'alcyne préalablement activé par le catalyseur métallique. Une post-fonctionnalisation d'un groupement allyle a pu avoir lieu également (**Schéma 45**).⁹⁵

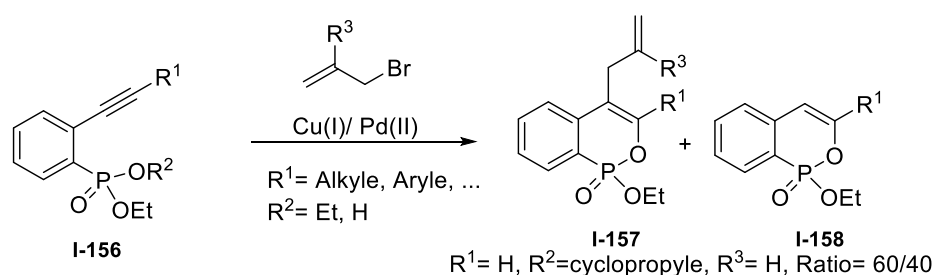


Schéma 45

Récemment, une variante de cette réaction en version intermoléculaire a été étudiée par plusieurs équipes de recherche.⁹⁶ La séquence réactionnelle comporte une C-H activation suivie d'une insertion intermoléculaire sur un alcyne symétrique puis d'une étape de cyclisation.

⁹⁵ (a) Wei, P.; Ding, Y.X., *Synlett*, **2005**, 599. (b) Xiao, Z.; Peng, A. Y., *Synthesis*, **2019**, 51, 3499-3505. (c) Liang, X.; Jing, M.; Xiang, D. Y., *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 1295—1298.

⁹⁶ (a) Park, Y.; Jeon, I.; Lee, P. H., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10209. (b) Unoh, Y.; Hashimoto, Y.; Takeda, D.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 3258. (c) Seo, J.; Park, Y.; Jeon, I.; Ryu, T.; Park, S.; Lee, P. H., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 3358. (d) Park, Y.; Seo, J.; Park, S.; Yoo, E. J.; Lee, P. H., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 16461.

La méthodologie consiste à faire réagir des esters ou des acides phosphiniques **I-159** sur des alcynes symétriques **I-160** en présence des complexes de lanthanide comme le Rh(III), ou le Ru(II). La formation d'une liaison **C-C** par **C-H** activation favorisée par le groupement P(V) *ortho*-directeur et de la liaison **C-O** permet de construire la phosphonocoumarines **I-161** souhaitée (**Schéma 46**).

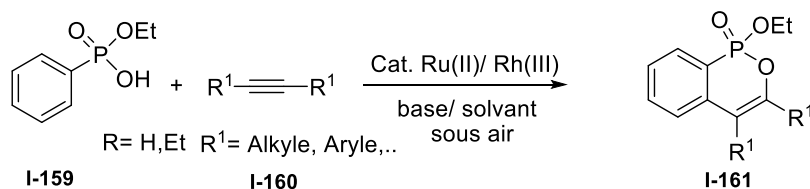


Schéma 46

Par ailleurs, dans un même principe synthétique, Wang et Coll.⁹⁷ ont montré qu'il était possible d'accéder à l'oxaphosphinène **I-163** via une bromo-cyclisation de l'acide allylphosphinique **I-162**. Le traitement d'une variété de précurseur de départ par 1,2 équivalent de **NBS**, en présence d'une quantité catalytique de **DABCO** dans l'acétonitrile à température ambiante, conduit à une série de bromo oxaphosphinènes de type **I-163** sous forme de quatre couples diastéréoisomères avec une *endo*-régiosélectivité satisfaisante (**Schéma 47**).

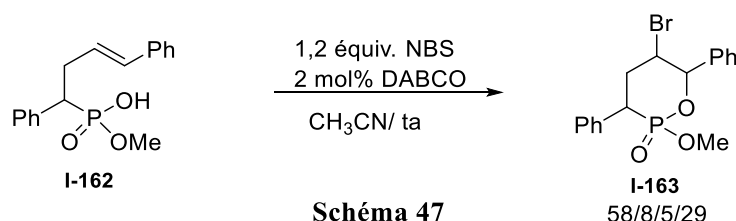


Schéma 47

La synthèse de molécules biologiquement actives reste un défi ces dernières années. Dans ce but, en 2012 Clarion et Coll.⁹⁸ ont proposé la conversion du pentose en phostone **I-166**. Le protocole consiste à traiter les pentoses **I-164** par un acide phosphinique en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK ce qui produit le sucre phosphonaté cyclique sous forme de quatre diastéréoisomères via une réaction type Pudovick. Les tests biologiques effectués montrent une activité antiproliférative des phostones isolées (**Schéma 48**).

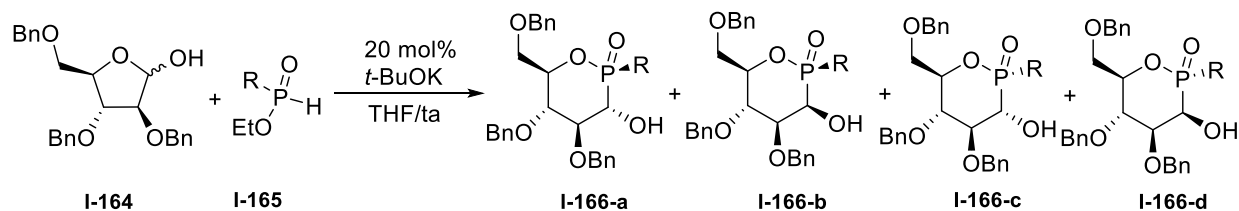


Schéma 48

21-67%

⁹⁷ Wang, H.; Huang, L.; Cao, X.; L, D.; P, A.Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 7396.

⁹⁸ Clarion, L.; Jacquard, C.; Catherine, O. S.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M. H.; Volle, J. N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J. L.; Bakalara, N., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 2196–2211.

Une stratégie classique a été rapportée par l'équipe de Prestwich⁹⁹ qui exploite la présence d'un hydrogène mobile en α du groupe phosphonate. En effet, le traitement de **I-167** par l'hydrure de sodium dans le DMF peut favoriser la cyclisation de l'anion ainsi formé via une substitution nucléophile intramoléculaire (**Schéma 49**).

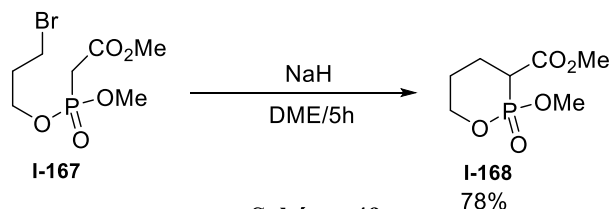


Schéma 49

Les oxaphosphinines **I-170** peuvent également être préparées par cyclisation intramoléculaire du (Z)-2-alken-4-ynylphosphonic monoester dans des conditions douces.¹⁰⁰ Cette réaction consiste tout simplement à faire réagir l'acide phosphonique **I-169** avec une quantité catalytique de Ag_2CO_3 dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 50**).

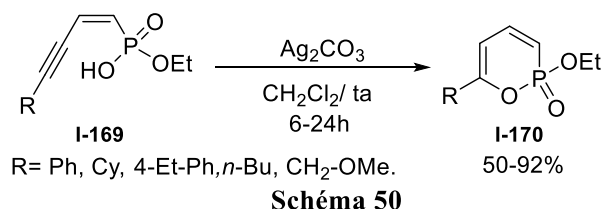


Schéma 50

Les oxaphosphinines peuvent être accessibles via une réaction de métathèse de fermeture de cycle (RCM). La majorité des travaux qui décrivent la synthèse des oxaphosphinines via cette stratégie utilise des phosphonates acycliques vis-à-vis d'une quantité catalytique du catalyseur du Grubbs de première génération à reflux du dichlorométhane. Ainsi, Prestwich et Coll.¹⁰¹ ont proposé une cyclisation du bisallylphosphonate **I-171** en tétrahydro-oxaphosphinine **I-172** via une réaction de RCM (**Schéma 51-A**). La même méthode a été appliquée par l'équipe de Gouverneur⁷⁵ pour préparer des oxaphosphinines fonctionnalisées **I-174** en partant de phosphonates **I-173** (**Schéma 51-B**). De la même manière les travaux de Hanson et Stoianova¹⁰² montrent que la réaction RCM permet la cyclisation des phosphonates **I-175** en oxaphosphinines disubstituées **I-176** (**Schéma 51-C**).

⁹⁹ Xu, Y.; Jiang, G.; Tsukahara, R.; Fujiwara, Y.; Tigyi, G.; Prestwich, G., *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 5309–5315.

¹⁰⁰ Peng, A. Y.; Ding, Y. X., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3299–3301.

¹⁰¹ Zhang, H.; Tsukahara, R.; Tigyi, G.; Prestwich, G. D., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6061.

¹⁰² Hanson, P. R.; Stoianova, D. S., *Tetrahedron. Lett.*, **1998**, 39, 3939.

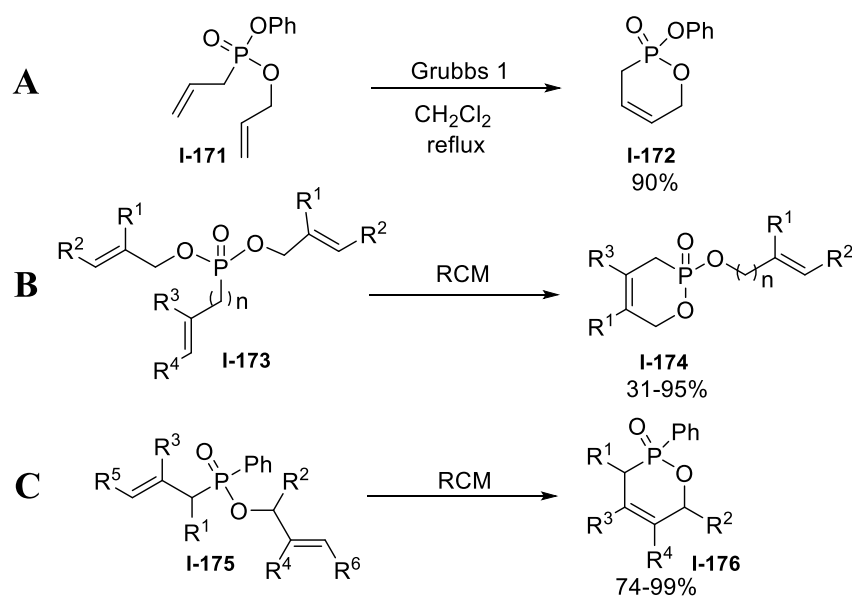


Schéma 51

3) O-P hétérocycles à 7 chaînons

De la même manière que les N-P-hétérocycles à 7 chaînons, les oxaphosphépanes constituent la classe la moins développée dans la littérature et leurs conceptions représentent un vrai défi synthétique. On trouve très peu d'exemples dans la bibliographie, qui ont réussi à mettre au point une route efficace pour la synthèse des oxaphosphépanes.

En 2007, André et Coll.¹⁰³ proposent une synthèse multi-étapes pour accéder au 1,2-oxaphosphépane **I-184** à partir de l'acide L-tartrique **I-177**. Le nombre important d'étapes et le rendement relativement faible constituent les majeurs inconvénients de cette procédure. L'oxaphosphépane est obtenu après addition intramoléculaire de l'acide P-OH sur l'insaturation du composé **I-183** en présence de $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (Schéma 52).

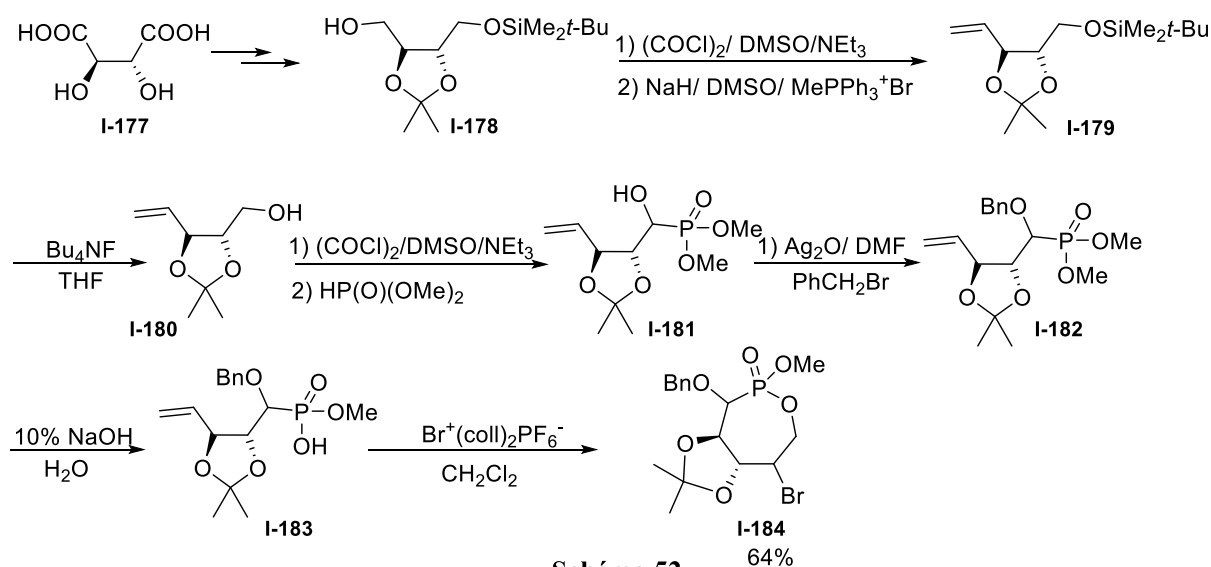
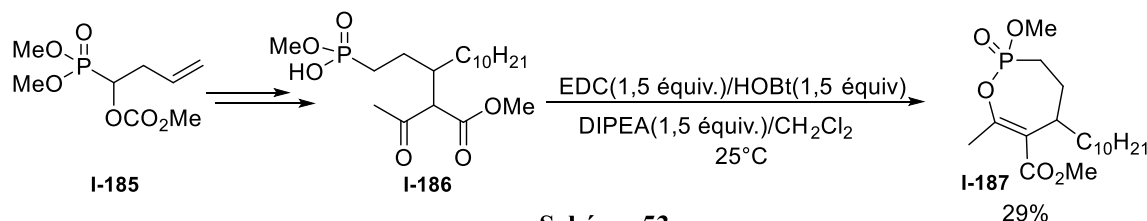


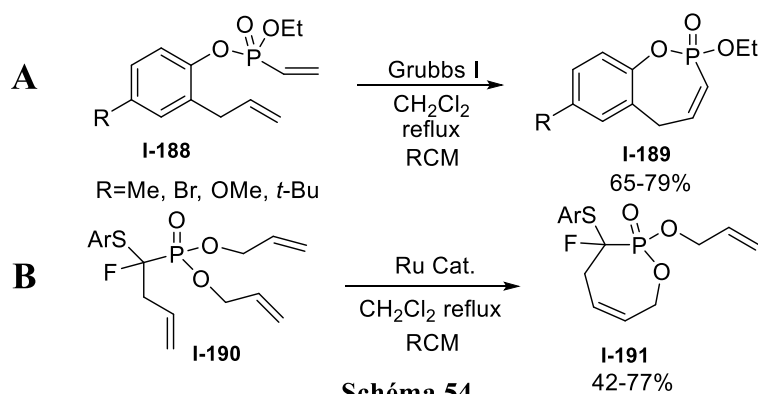
Schéma 52

¹⁰³André, V.; Lahrache, H.; Robin, S.;Rousseau, G., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 100589-10066.

Cavalier et coll.¹⁰⁴ ont montré qu'il était possible de préparer des oxaphosphépines fonctionnalisées à partir de l'allylcarbonate phosphonaté **I-185** via une synthèse en plusieurs étapes. Le protocole consiste à convertir le phosphonate de départ **I-185** en monoacide phosphonique **I-186**, lequel, traité par le mélange de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC), et d'hydroxybenzotriazole (HOBt) en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) comme base, conduit après cyclisation à l'oxaphosphépine souhaitée avec un rendement total de 29% (**Schéma 53**).



Par ailleurs Majumdar et Coll.⁵⁶ ont montré que l'oxaphosphépine est également accessible via une réaction de type RMC. Le traitement des phosphonates **I-188**, en présence d'une quantité catalytique du catalyseur de Grubbs de première génération, à reflux du dichlorométhane pendant 8h, conduit à la fermeture du cycle avec des bons rendements (**Schéma 54-A**). Par la même méthode, l'équipe de Fuchigami¹⁰⁵ a proposé la cyclisation du phosphonate **I-190** pour la mise au point d'une nouvelle famille d'oxaphosphépines avec des rendements satisfaisants (**Schéma 54-B**).



C. Etat de l'art du projet de thèse

Depuis quelques années, l'équipe de Dr. Muriel Durandetti a permis le développement de stratégies originales pour l'accès à des hétérocycles variés via des réactions de carbo et hétérométabolisation intramoléculaire d'alcènes et d'alcyènes.

¹⁰⁴ Point, V.; Malla, R. K.; Carrière, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J. F., *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 4393.

¹⁰⁵ Cao, Y.; Hidaka, A.; Tajima, T.; Fuchigami, T., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 9614-9617.

Les récents développements des stratégies de carbolithiation,¹⁰⁶ carbonickelation¹⁰⁷ et silapalladation,¹⁰⁸ ont permis d'acquérir une expertise pour l'obtention d'hétérocycles variés. Dans la continuité de ces travaux, la connaissance de ces types de réactions a été nécessaire pour mes travaux de thèse (**Schéma 55**).

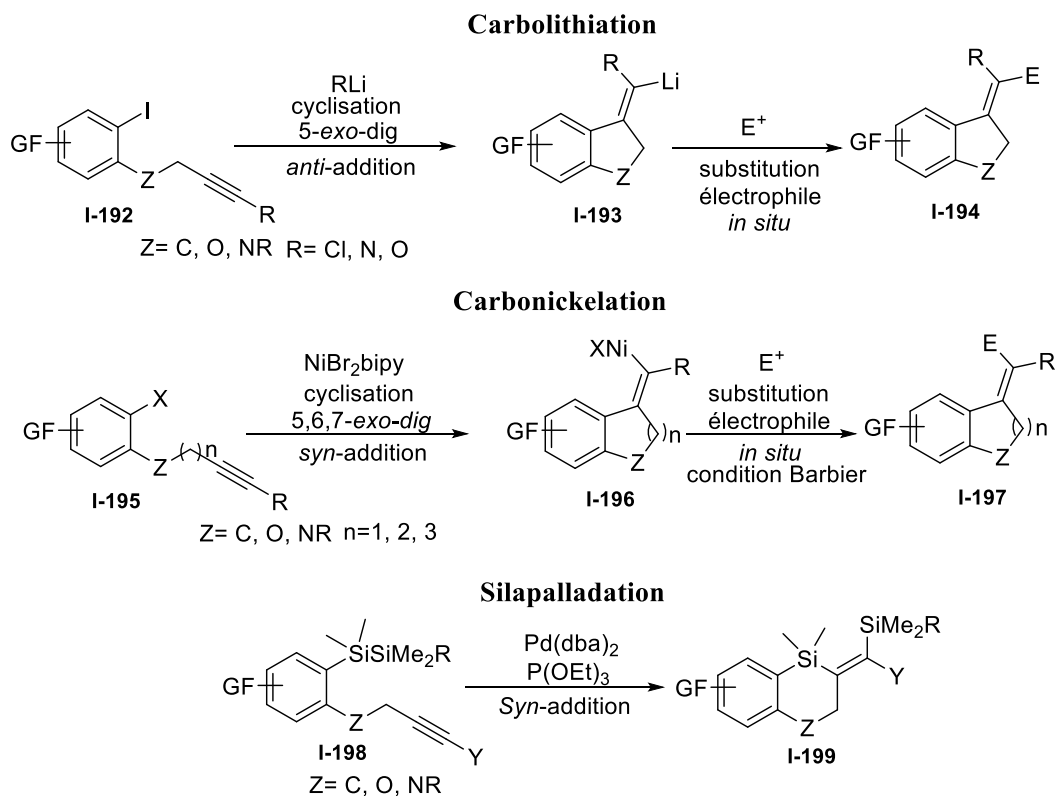


Schéma 55

De son côté, l'équipe de Dr. Ali Samarat possède une expertise dans la chimie du phosphore. Ainsi le développement de nouveaux composés organophosphorés comme par exemple les diénylphosphonates¹⁰⁹ nous a permis de mener à bien ces travaux de thèse (**Schéma 56**).

¹⁰⁶ (a) Lhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigné, C.; Silvi, B.; Durandetti, M.; Maddaluno, J., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 10249-10254. (b) Lhermet, R.; Ahmad, M.; Hauduc, C.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 8105-8011.

¹⁰⁷ (a) Durandetti, M.; Hardou, L.; Lhermet, R.; Rouen, M.; Maddaluno, J., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 12773-12783. (b) Déjardin, C.; Renou, A.; Maddaluno, J.; Durandetti, M., *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 8882-8890.

¹⁰⁸ (a) Ahmad, M.; Gaumont, A. G.; Durandetti, M.; Maddaluno, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 2464-2468 (b) Noël-Duchesneau, L.; Maddaluno, J.; Durandetti, M., *Chem. Cat. Chem.*, **2019**, 11, 4154-4160.

¹⁰⁹ Yahyaoui, M.; Touil, S.; Samarat, A., *Chem. Lett.*, **2018**, 47, 729-731.

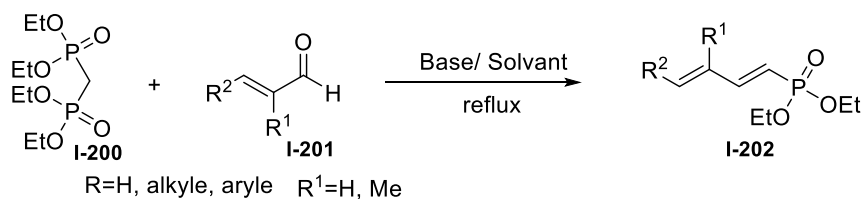


Schéma 56

En combinant les expertises des deux équipes sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et l'intérêt croissant porté aux hétérocycles phosphorés, l'objectif principal de ce travail de thèse concerne la synthèse et la réactivité de précurseurs phosphorés de structures variées, dans le but d'accéder à de nouvelles familles d'hétérocycles phosphorés qui pourraient trouver des applications photophysiques, thérapeutiques ou même comme complexant pour l'extraction de divers métaux lourds.

Dans le deuxième chapitre de ce travail de thèse, nous décrivons dans une première partie l'accès à des nouveaux alcools phosphorés via la fonctionnalisation d'une liaison **P-Li** de substrats propargyliques phosphorés **I-203**. Ces derniers ont également été cyclisés dans une deuxième partie, à travers une réaction d'hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcènes et d'alcynes, catalysée au cuivre (I) via l'activation de la liaison **P-H** (Schéma 57).

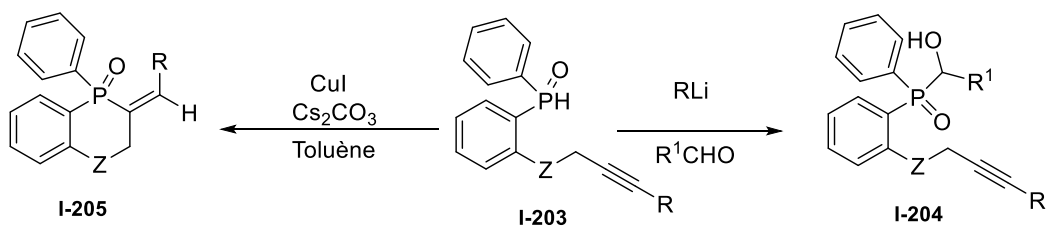


Schéma 57

Nous nous sommes fixés pour objectif, dans le troisième chapitre, la mise au point d'une nouvelle famille de 1,3-diénylphosphoramidates à partir d'un intermédiaire phosphorochloridate, issu de la monochloration d'un diénylphosphonate récemment décrit dans notre laboratoire (Schéma 58).

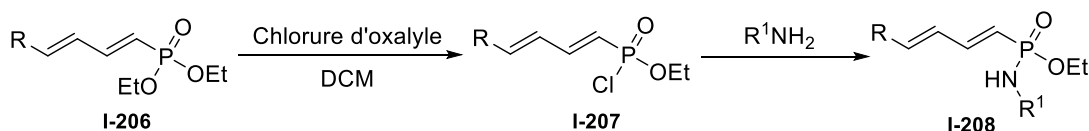


Schéma 58

Enfin, un accès à des benzo-oxaphospholes et oxaphosphinines via une réaction de couplage de Heck intramoléculaire catalysée au palladium a été développé et sera détaillé dans le quatrième chapitre (Schéma 59).

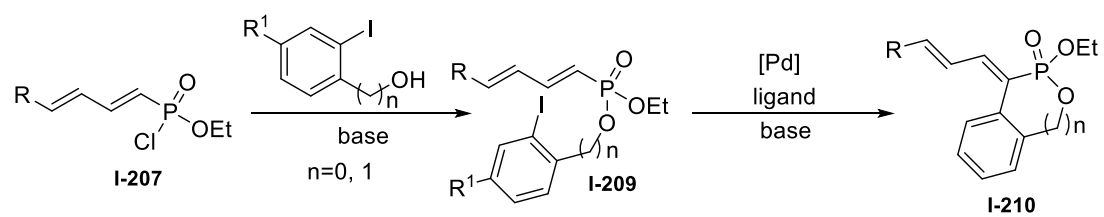


Schéma 59

Deuxième Chapitre : Synthèse et réactivité d'une nouvelle famille d'oxydes de phosphines

A. Introduction

Dans la colonne des métaux du bloc S, les organolithiens sont parmi les composés organométalliques les plus utilisés en synthèse organique pour la création de nouvelles liaisons C-C.¹ Ainsi, presque 95% des médicaments de l'industrie pharmaceutique sont fabriqués en utilisant les organolithiens dans au moins une étape de leurs synthèses. La forte réactivité nucléophile permet aux organolithiens d'être des réactifs de choix pour le développement de nouvelles réactions.

D'après la bibliographie, l'hydrophosphination ou l'hydrophosphorylation des alcènes et alcyne ou même des dérivés carbonylés comme les aldéhydes se traduit généralement par l'addition d'une liaison **P-H** sur une liaison multiple et la création d'une nouvelle liaison **C-P** dans un processus économique en atomes. Ce type d'addition nécessite généralement au préalable une activation de la liaison **P-H** qui peut être envisageable dans différentes conditions. En particulier l'utilisation des organolithiens pour générer des phosphures de lithium intermédiaire (**P-Li**) très réactif vis-à-vis de divers types d'électrophiles a attiré l'attention des chimistes organiciens ces dernières années.²

Récemment notre équipe a développé des réactions de carbolithiation intramoléculaires d'alcyne³ différemment substitués, lesquelles ont permis un accès efficace en une seule étape et d'une manière hautement stéréosélective à des hétérocycles diversement fonctionnalisés dans lesquels l'hétéroatome occupe une place centrale (**Schéma 1**).

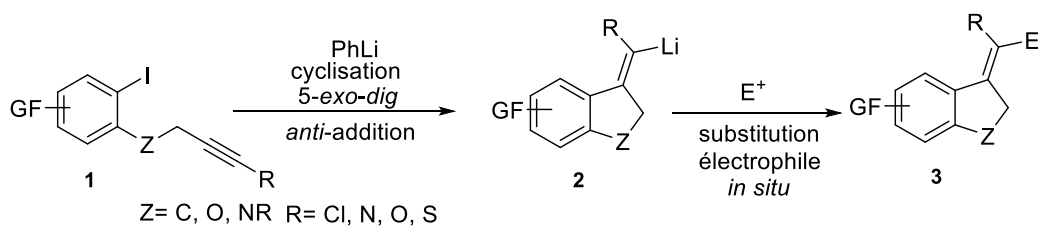


Schéma 1

¹ (a) Clayden, J., *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Elsevier Science Ltd., Oxford, **2002**. (b) Reich, H. J., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 7130. (c) Capriati, V.; Perna, F. M.; Salomone, A., *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 14204.

² Cicco, L.; Fombona-Pascual, A.; Sánchez-Condado, A.; Carriedo, G. A.; Perna, F. M.; Capriati, V.; Soto, A. P.; García-Álvarez, J., *Chem. Sus. Chem.*, **2020**, *13*, 4967-4973.

³ (a) Lhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigné, C.; Silvi, B.; Durandetti, M.; Maddaluno, J., *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 10249-10254. (b) Lhermet, R.; Ahmad, M.; Hauduc, C.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J., *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8105-8111. (c) Girard, A. L.; Lhermet, R.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, *Eur. J. org. Chem.*, **2012**, 2895-2905

La généralisation de cette carbolithiation montre que la triple liaison peut porter un groupement phényle, silicium, oxygène, germanium, soufre, azote, phosphore ou chlore. L'addition de l'aryllithien intermédiaire sur la triple liaison, se fait suivant une *syn*- ou une *anti*-addition dépendant du substituant porté par la triple liaison. Concernant la stéréosélectivité de l'approche, seuls les substrats qui présentent une forte interaction lithium-hétéroatome conduisent sans exception à l'*anti*-addition expérimentalement. Finalement, à travers tous ces résultats, cette méthodologie peut être considérée comme une alternative très puissante pour l'accès à des noyaux hétérocycliques fonctionnalisés d'une manière hautement sélective, en une seule étape et dans un processus le plus économique en atomes.

Dans un premier projet de ce travail de thèse, en s'appuyant sur l'expertise du laboratoire dans les réactions de carbolithiations intramoléculaire d'alcyne nous avons jugé intéressant d'étudier dans une première partie la réactivité des phosphures de lithium de nouveaux oxydes de phosphines vis-à-vis de la triple liaison ou d'autre électrophiles, dans le but d'étendre cette stratégie en une phosphorolithiation intramoléculaire. Dans une deuxième partie nous proposons de développer une nouvelle famille d'oxaphosphinines via une réaction d'hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcyne catalysée au cuivre (I) à partir des mêmes précurseurs phosphorés.

Avant d'exposer nos résultats nous proposons de présenter un aperçu bibliographique sur la réactivité des phosphures de lithium ainsi que quelques exemples d'hydrophosphination rapportées dans la bibliographie.

B. Bibliographie

I. Réactivités nucléophiles des phosphures de lithium

Il existe plusieurs méthodes rapportées dans la bibliographie pour la préparation de nouveaux composés organophosphorés, comme la substitution nucléophile sur des chlorophosphines, la substitution ou l'addition nucléophile de phosphures métalliques sur divers types d'électrophiles et les réactions de couplages palladocatalysées.

L'addition des phosphures métalliques P-M (M= Li, Na, K, Cs) sur des alcènes et alcyne permet la préparation des phosphines ou des vinylphosphines fonctionnalisées via la formation d'une liaison C-P d'une manière sélective. Les phosphures de lithium ont montré une forte réactivité vis-à-vis d'une large variété d'électrophiles comparée aux autres phosphures métalliques.

1) Préparation

Les phosphures de lithium peuvent être préparés suite au traitement d'une phosphine ou d'une chlorophosphine avec un organolithien ou même avec le lithium métallique⁴(Schéma 2). Cependant la préparation de cette espèce métallique nucléophile est effectuée *in situ*, puisqu'elle est très sensible à l'humidité.

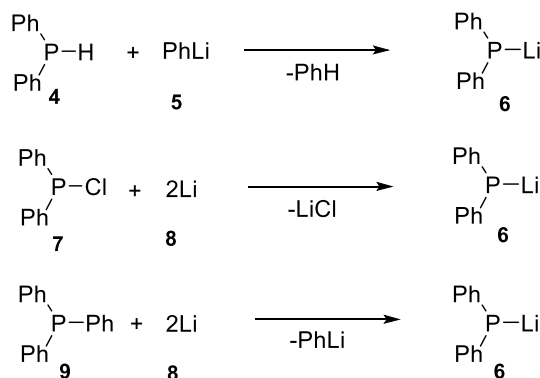


Schéma 2

2) Réactivités

L'examen de la littérature montre que les phosphures de lithium ont été exploités principalement dans des réactions de substitutions nucléophiles, condensations, et d'additions nucléophiles vis-à-vis de dérivés halogénés, carbonylés, et de dérivés insaturés respectivement.

a) Réaction de substitution nucléophile

En 1979, Clark^{4c} propose la préparation de phosphines tertiaires à travers la réaction du phosphure de lithium préparé *in situ* avec une série des dérivés halogénés. Les phosphines cibles ont été isolées avec des rendements compris entre 70% et 95% (Schéma 3).

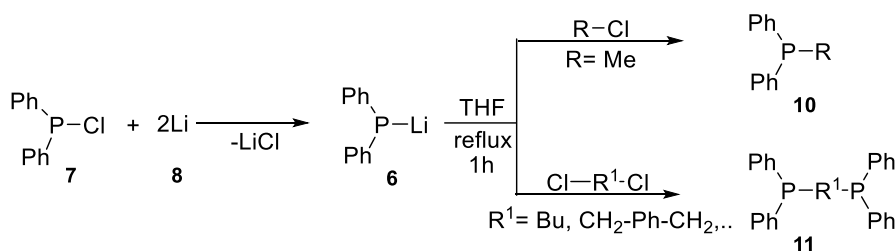


Schéma 3

⁴(a) Issleib, K.; Tzschach, A., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 1118. (b) Wittenberg, D.; Gilman, H., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1063. (c) Clark, P. W., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1979**, 11, 103-106.

Plus récemment, Li et coll.⁵ ont proposé la synthèse du ligand **13** par substitution nucléophile. Ainsi, la réaction du diphénylphosphure de lithium **6** avec l'imidazole chloré **12** conduit efficacement au produit de substitution attendu avec des conversions quantitatives (**Schéma 4**).

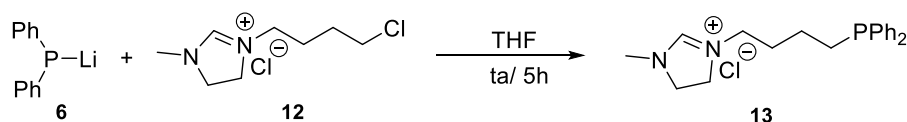


Schéma 4

b) Réaction de condensation

Cicco et Coll.² ont montré que les phosphures de lithium sont également réactifs vis-à-vis des aldéhydes aromatiques via une condensation nucléophile sur le carbonyle de ces derniers. Ainsi, le traitement de la phosphine **4** avec du *n*-BuLi à température ambiante dans un mélange de solvants eutectiques (Chlorure de cholinium/ glycérol) permet la génération *in situ* de phosphure de lithium **6** lequel, suite à l'ajout de l'aldéhyde se transforme instantanément en alcool **14** correspondant après oxydation de la phosphine avec un excellent rendement (**Schéma 5**). Il est à noter que lorsque la réaction est réalisée à partir de l'oxyde de phosphine au lieu de la phosphine la réaction n'a pas lieu.

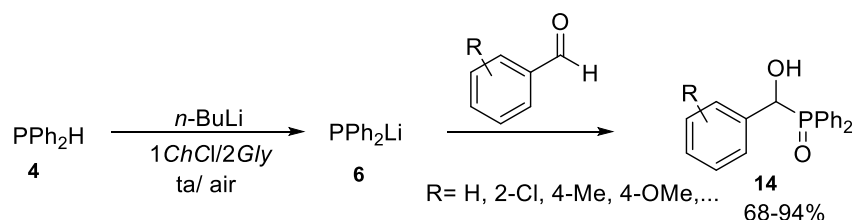


Schéma 5

c) Addition sur les dérivés insaturés

Aguiar et Coll.⁶ en 1966 rapportent le premier exemple d'addition des phosphures de lithium sur des alcynes terminaux. D'après les auteurs, le diphénylphosphure de lithium a montré une excellente stéréosélectivité qui dépend généralement des conditions opératoires. Le traitement du diphénylphosphure de lithium **6** avec le phényle acétylène conduit sélectivement au *trans*-vinylphosphine **16** suite à une *syn*-addition. Cependant l'ajout d'une amine primaire ou secondaire dans le milieu réactionnel conduit au produit d'addition avec une inversion totale de la stéréosélectivité (**Schéma 6**).

⁵ Yu, X.; Li, Y.; Fu, H.; Zheng, X.; Chen, H.; Li, R., *Appl. Organometal. Chem.*, **2018**, 4277.

⁶ Aguilar, A. M.; Archibald, T. G., *Tetrahedron. Lett.*, **1966**, 45, 5471-5475.

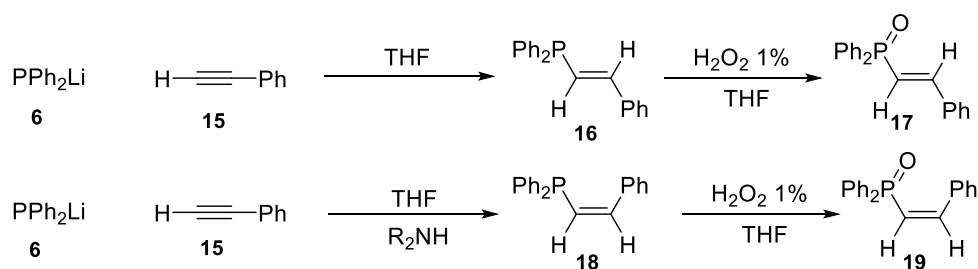


Schéma 6

II. Hydrophosphination inter et intramoléculaire

L'hydrophosphination consiste en l'addition d'une liaison **P-H** sur une liaison multiple pour la création d'une nouvelle liaison **P-C**. L'hydrophosphination d'alcynes permet l'accès aux vinylphosphines d'une manière sélective. Les régio et la stéréosélectivité de ce procédé peuvent être contrôlées par les conditions réactionnelles utilisées ou les groupements fonctionnels.

Ainsi l'hydrophosphination peut être réalisée sous condition acide,⁷ basique,⁸ radicalaire,⁹ ou par catalyse par les métaux de transition¹⁰ ou même sous conditions thermiques dans différents solvants. (Schéma 7).

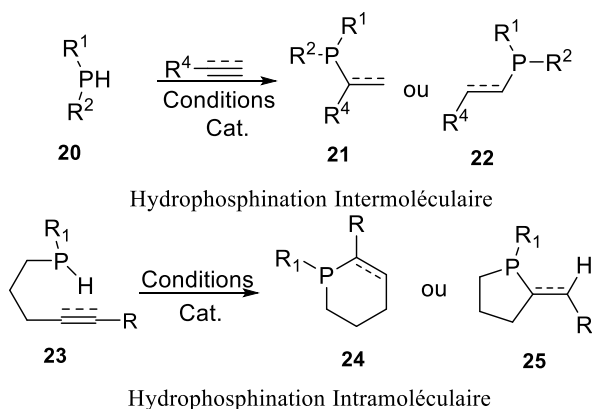


Schéma 7

⁷ Dombek, B. D., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3408-3409.

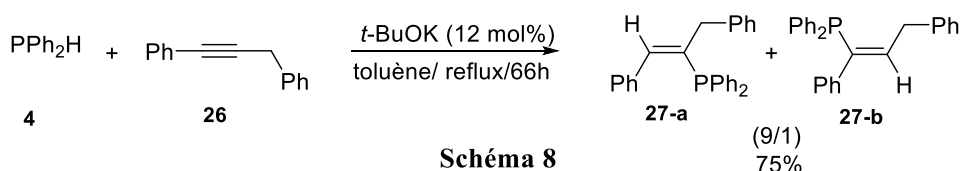
⁸ Schmidbaur, H.; Paschalidis, C.; Reber, G.; Müller, G., *Chem. Ber.*, **1988**, 121, 1241-1245.

⁹ Trofimov, B. A.; Gusarova, N. K.; Malysheva, S. F.; Ivanova, N. I.; Sukhov, B. G.; Belogorlova, N. A.; Kuimov, V. A., *Synthesis*, **2002**, 2207-2210.

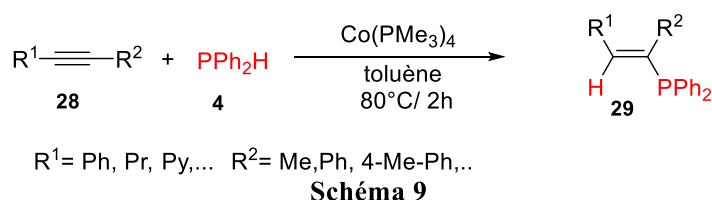
¹⁰ (a) Kazankova, M.; Shulyupin, M. O.; Beletskaya, I. P., *Synlett.*, **2003**, 2155-2158. (b) Wolfsberger, V. W., *Chemiker Zeit.*, **1988**, 112, 53-68. (c) Baillie, C.; Xiao, J., *Current Organic Chemistry*, **2003**, 7, 477-514. (d) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 3079- 3159.

1) Hydrophosphination intermoléculaire

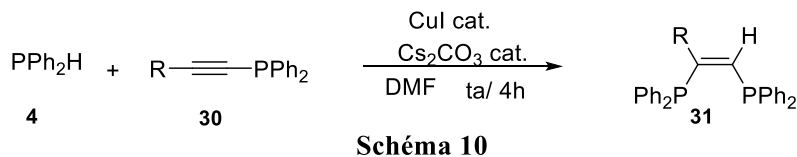
Schmidbaur et Coll.¹¹ ont décrit l'addition de la diphenylphosphine sur le 1,3-diphenylpropyne en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK (12 mol%). Après 66h de reflux la réaction conduit aux vinylphosphines **27** avec une bonne régiosélectivité en faveur du produit d'anti-Markovnikov **27-a** et une excellente stéréosélectivité via une *trans*-addition (Schéma 8).



Un exemple d'une *syn*-hydrophosphination intermoléculaire catalysée par un complexe de cobalt(0) a été rapporté par Rajpurohit et Coll.¹² et consiste en l'addition stéréosélective de la diphenylphosphine sur des alcynes. Le processus suivi permet de générer sélectivement le vinylphosphine de configuration (*E*) après la *syn*-addition de la liaison **P-H** sur la triple liaison. Cette hydrophosphination tolère la présence de plusieurs types de substituants sur les deux carbones de l'alcyne (Schéma 9)



Une alternative originale pour la synthèse de la (*Z*)-1,2-vinyldiphosphine **31** via une hydrophosphination intermoléculaire d'alcynes catalysée au cuivre (I) a été rapportée par l'équipe de Oshima.¹³ La stéréosélectivité de cette hydrophosphination est totalement en faveur d'une *anti*-addition (Schéma 10).



Le mécanisme proposé pour cette réaction commence avec la déprotonation de diphenylphosphine **4** par le Cs₂CO₃ en présence du CuI ce qui conduit à la formation du phosphure **32** (étape A). Par la suite, le phosphure **32** attaque l'alcyne probablement coordonné avec le cuivre **33** ce qui produit l'intermédiaire **34** (étape B-D).

¹¹ Schmidbaur, H.; Frazao, C. M.; Reber, G.; Müller, G., *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 259-263.

¹² Rajpurohit, J.; Kumar, P.; Shukla, P.; Shannmugam, M.; Shanmugam, M., *Organomet.*, **2018**, 37, 2297-2304.

¹³ Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4099-4104.

Finalement la protonation de l'intermédiaire vinylcuivre **35** est effectuée avec une autre diphénylphosphine afin de libérer le produit attendu **31** et le phosphure de cuivre **32** (étape E) (Schéma 11).

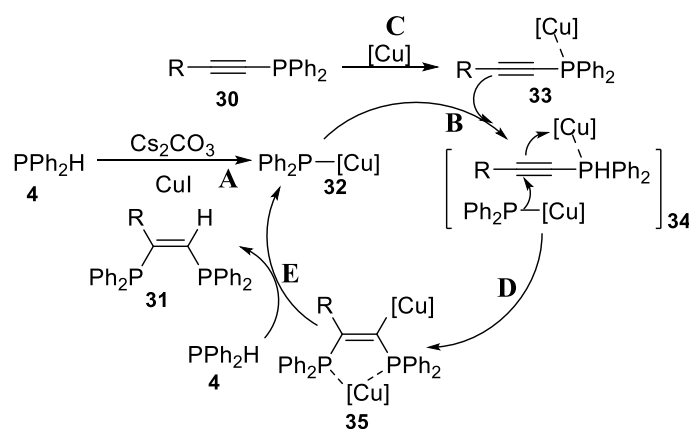


Schéma 11

Mimeau et Gaumont¹⁴ ont rapporté une étude de la régio et de la stéréosélectivité de l'hydrophosphination des phosphines borane avec des alcynes terminaux en activant la liaison **P-H** de deux manières différentes. Ainsi, le complexe de vinylphosphine borane **38** a été isolé avec une excellente régio et stéréosélectivité dans des conditions thermiques sous microonde. Alors que la réaction conduit à l'adduit de β -addition dans les conditions thermiques, lorsque la réaction est conduite en présence d'un complexe de palladium comme catalyseur, seul le produit d' α -addition **39** a été isolé (Schéma 12).

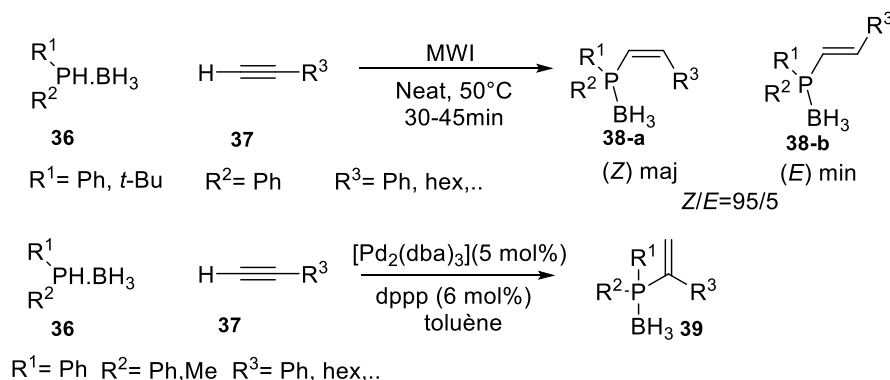


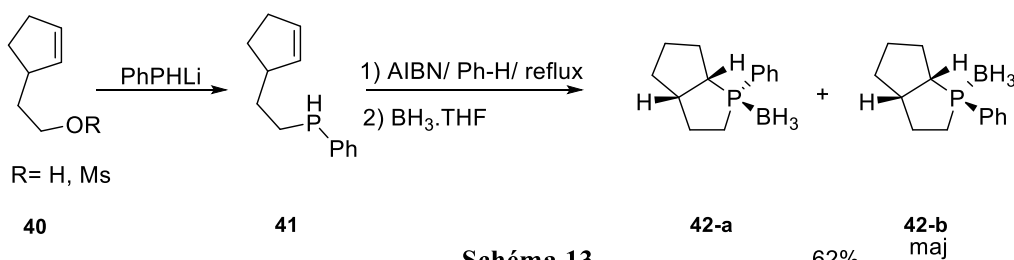
Schéma 12

2) Hydrophosphination intramoléculaire

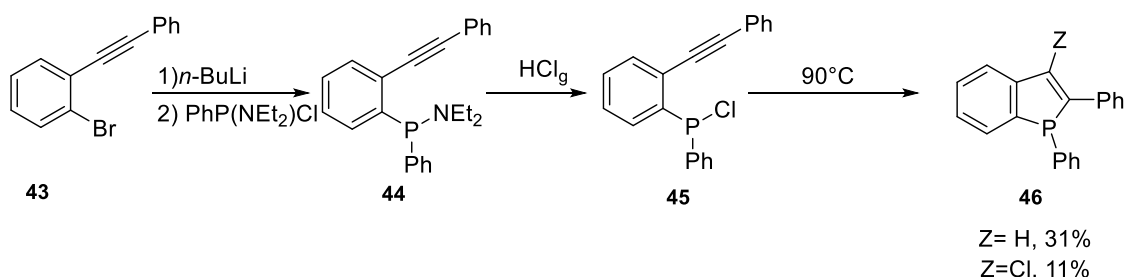
L'addition du phosphore sur les systèmes insaturés dans un processus de cyclisation intramoléculaire reste la stratégie la moins développée dans la bibliographie pour la conception des édifices hétérocycliques phosphorés. Cependant, cette méthodologie peut être envisageable principalement par l'activation d'une liaison **P-H** voire d'une liaison **P-Cl**, dans des conditions basiques, acides, radicalaire, thermique ou même en présence de métaux de transition.

¹⁴Mimeau, D.; Gaumont, A. C., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7016-7022.

En 2005 Mackay et Coll.¹⁵ ont décrit l'accès à un phospholane à travers l'hydrophosphination intramoléculaire du précurseur **41** dans des conditions radicalaires. L'avantage de cette synthèse réside dans la facilité d'accès à l'alcool **40**. La présence d'AIBN comme initiateur radicalaire induit une cyclisation intramoléculaire suite à l'addition du phosphore sur la double liaison cyclique pour donner un mélange diastéréo-isomérique avec un rapport (9 :1) en faveur du stéréoisomère *exo*-phényle **42-b** avec un rendement combiné de 62% (**Schéma 13**).



Une des méthodologies les plus courantes pour la synthèse des benzo[b]phospholes substitués en position 2, concerne la cyclisation intramoléculaire des dérivés 2-alkynylphenyl(aryl)phosphine. Dans les années 1980, Winter et Butters ont décrit cette réaction. L'étape clé de la méthode, est basée sur l'addition d'une liaison **P-Cl** sur une triple liaison Carbone-Carbone favorisé par chauffage. La catalyse thermique génère un mélange de composés avec un groupement Z (Z = H, Cl) en position 3 (**Schéma 14**).¹⁶



La méthodologie précédente a été améliorée plus récemment, par le groupe de Nakamura en utilisant une phosphine portant un groupement mésityle, le *n*-BuLi utilisé comme base forte permet d'induire la cyclisation.¹⁷ La lithiophosphination intramoléculaire menée à basse température produit l'intermédiaire 3-lithiobenzo[b]phosphole **48**, d'une manière quantitative et valorisable facilement dans des réactions tandem avec divers électrophiles, pour conduire aux benzo[b]phospholes substituées avec de bons rendements (**Schéma 15**).

¹⁵ Mackay, J. A.; Vedejs, E., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 498-503.

¹⁶ Butters, T.; Winter, W., *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 990- 1002.

¹⁷ Tsuji, H.; Sato, K.; Ilies, L.; Itoh, Y.; Sato, Y.; Nakamura, E., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2263–2265.

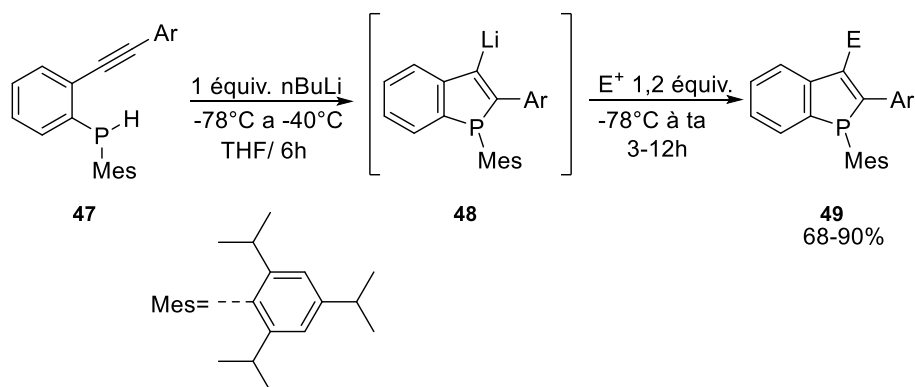


Schéma 15

La même année, Sanji a publié une procédure simple d'obtention des benzo[b]phospholes par l'hydrophosphination intramoléculaire du précurseur **50**. Ainsi, l'oxyde de benzo[b]phospholes **51** est obtenu suite à une cyclisation intramoléculaire des 2-oxydes d'alkynylphenylphosphine induite par le *t*-BuOk dans le DMSO comme solvant. Finalement l'oxyde obtenu a été réduit en benzophosphole correspondant **52** par un simple traitement par le trichlorosilane dans le toluène (**Schéma 16**).¹⁸

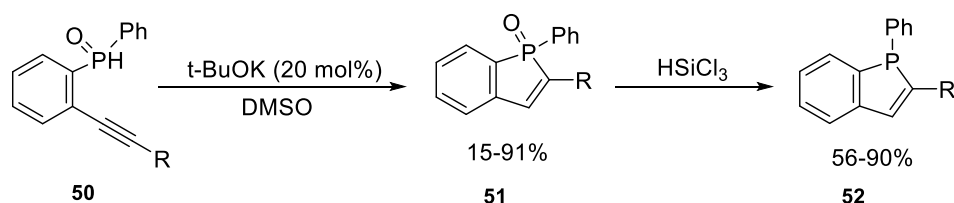
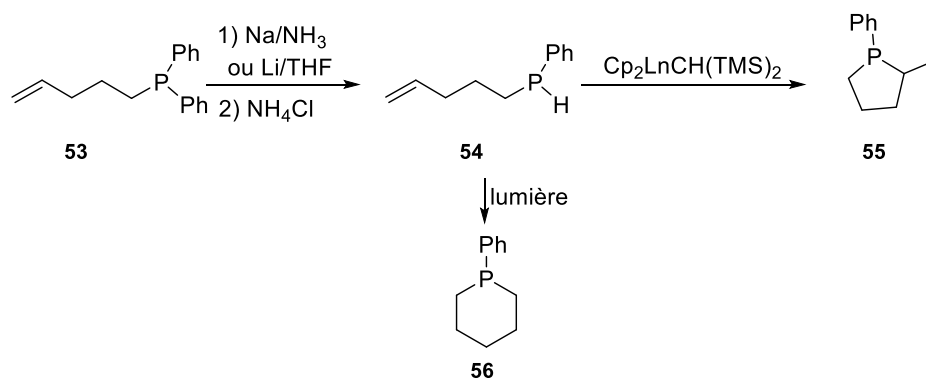


Schéma 16

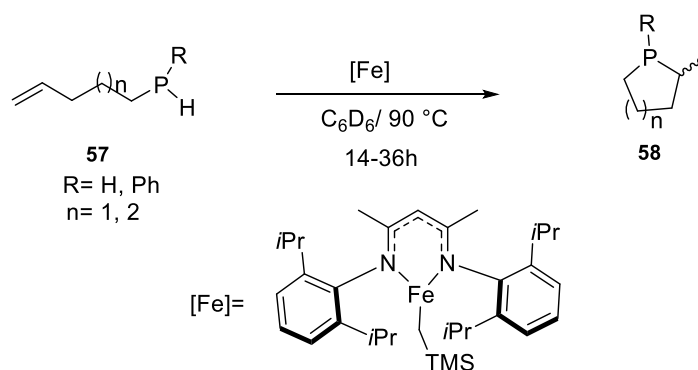
En 2001, une méthode d'hydrophosphination intramoléculaire des phosphonoalcènes et phosphonoalcynes catalysée par des complexes d'organolanthanide a été rapportée par l'équipe de Douglass.¹⁹ La phosphine secondaire **54**, comportant une insaturation en bout de chaîne, se cyclise parfaitement en présence de plusieurs complexes organolanthanide pour générer finalement le phospholane correspondant **55**, suite à l'addition 5-*exo-trig* de la liaison **P-H** sur l'insaturation en question. Cependant, un processus parasite non catalytique a été détecté, ce dernier provient probablement de l'exposition du substrat de départ à la lumière et au chauffage qui est responsable de la génération du produit 6-*endo-trig* **56** (**Schéma 17**).

¹⁸ Sanji, T.; Shiraishi, K.; Kashiwabara, T.; Tanaka, M., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3689-2692.

¹⁹ Douglass, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10221-10238.



Plus récemment, l'équipe de Webster²⁰ a généralisé l'hydrophosphination intramoléculaire précédente par l'utilisation d'un complexe de fer (II) comme catalyseur. La phosphine portant l'insaturation en bout de chaîne **57** est convertie en phosphacycle correspondant **58** via une cyclisation *exo-trig* avec une stéréosélectivité modérée et des rendements combinés compris entre 44 et 90%. L'avantage dans cette synthèse c'est que le produit d'*endo*-cyclisation est très peu détecté dans ces conditions (**Schéma 18**).



À travers cette brève étude bibliographique sur les phosphures de lithium et l'hydrophosphination, nous comprenons très bien que l'accès à des nouveaux organophosphorés reste un défi pour la communauté des chimistes organiciens. De plus, l'hydrophosphination ou l'hydrophosphorylation intramoléculaire sont très peu développées dans la bibliographie pour l'accès à des édifices hétérocycliques phosphorés. C'est dans ce contexte, que notre objectif de thèse fut de décrire de nouvelles méthodologies d'accès à de nouveaux composés organophosphorés (**Schéma 19**). Nous nous sommes intéressés aux réactions de fonctionnalisations des oxydes de phosphures en présence d'une triple liaison (**Voie A**) mais également aux réactions de cyclisations intramoléculaire (**Voie B**).

²⁰ Espinal-Virgin, M.; King, A. K.; Lowe, J. P.; Mahon, M. F.; Webster, R. L., *ACS. Catal.*, **2016**, 11, 7892-7897.

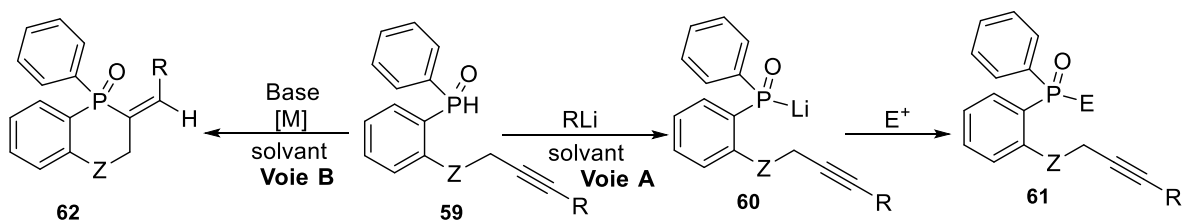


Schéma 19

C. Résultats et discussions

I. Etude de la réactivité des oxydes de phosphures de lithium

1) Réactivité vis-à-vis des alcynes

Bien que les phosphures de lithium aient été largement étudiés dans divers types de réactions, les formes oxydes de phosphures restent toutefois peu étudiées dans la littérature. Ainsi, fort de notre expertise dans les réactions de carbolithiation intramoléculaires d'alcynes² et en collaboration avec l'équipe du Dr. Ali Samarat de l'université de Carthage nous avons cherché à développer une nouvelle méthodologie de phosphorolithiation intramoléculaire d'alcynes.

L'approche générale de cette phosphorolithiation est basée sur la déprotonation de la liaison **P-H** par un organolithien comme la *n*-BuLi suivie d'une cyclisation pour générer l'intermédiaire vinyllithien **63**, qui pourra ensuite être valorisé *in situ* dans des réactions tandem ouvrant ainsi l'accès à une large variété d'hétérocycles phosphorés (**Schéma 20**). Les pK_a des oxydes de phosphines étant supérieur à celui des phosphites (pK_a= 20,6 pour Ph₂P(O)H comparés à pK_a= 9,0 pour (PhO)₂P(O)H)²¹, l'utilisation d'une base forte comme le butyllithium est nécessaire et surtout permettra de générer un vinyllithien valorisable.

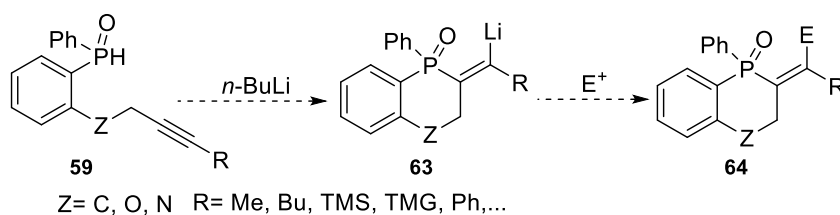


Schéma 20

²¹ Depeng, Z.; Rui, W., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 2095-2108

Dans un premier temps il nous a fallu développer une voie d'accès aux substrats de départ. Les oxydes de phosphines **67** et **70** ont été choisis comme substrats modèles. Ils sont obtenus en deux étapes à partir de l'iodophénol selon les séquences réactionnelles ci-dessous, et dont la synthèse des composés **66** et **69** était déjà développée au laboratoire (**Schéma 21**).²² Une étape d'échange halogène-métal des intermédiaires **66** et **69** en présence de *i*-PrMgCl•LiCl suivie d'une phosphorylation à l'aide de l'éthylphénylphosphinate a permis de fixer la phosphine sur le noyau aromatique. Le chlorure d'isopropylmagnésium a été choisi pour réaliser l'étape d'échange halogène-métal afin d'éviter une réaction de carbolithiation intramoléculaire concurrente.²

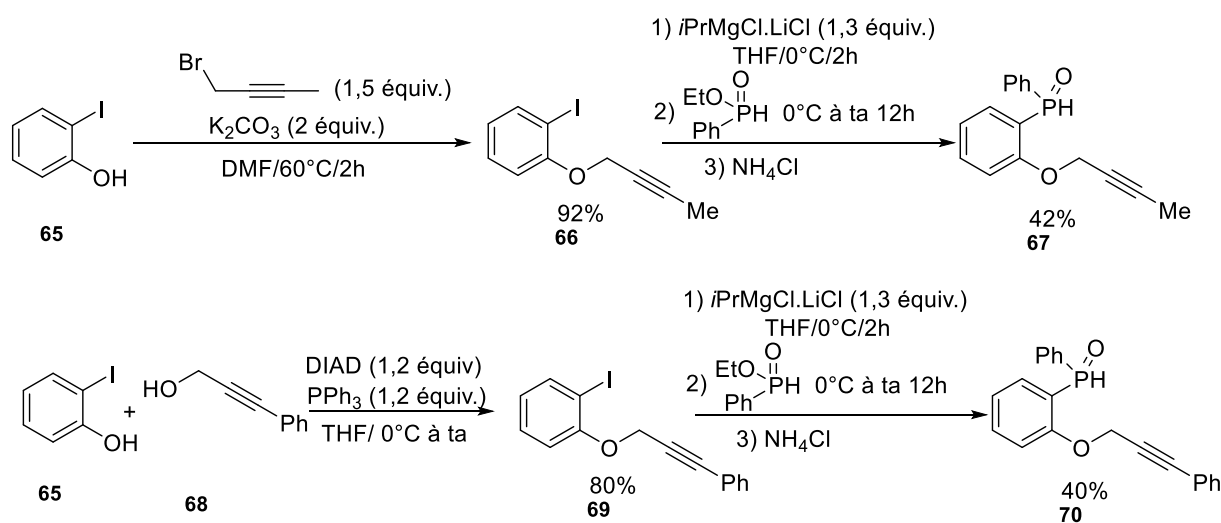


Schéma 21

Une fois les substrats en main, ils ont été engagés dans des essais de phosphorolithiation afin de tester la réactivité de notre oxyde de phosphore vis-à-vis de la chaîne propargylique dans un processus intramoléculaire, dans le but de synthétiser les hétérocycles phosphorés **71** et **72** (**Schéma 22**). Nos essais de cyclisation sont résumés dans le **Tableau II-1** ci-dessous.

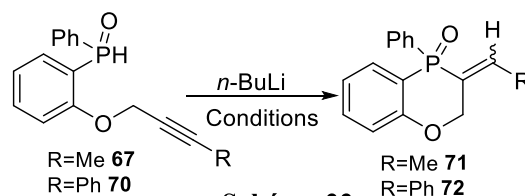


Schéma 22

²² (a) Durandetti, M.; Hardou, L.; Clément, M.; Maddaluno, J., *Chem. Commun.*, **2009**, 31, 4753-4755.
 (b) Durandetti, M.; Hardou, L.; Lhermet, R.; Rouen, M.; Maddaluno, J., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 12773-12783.

Entrée	Substrat de départ	<i>n</i> -BuLi(équiv.)	Solvant	Conditions	Résultats 67/71
1	67	1,05	THF	15 min/ -78°C	100/0
2	67	1,05	THF	30 min/ -78°C	100/0
3	67	1,05	THF	6h/ -40°C	100/0
4	67	3	THF	4h/ -78°C à -40°C	100/0
5	67	1,05	THF	4h/-78°C à -40°C	100/0
			TMEDA (1 équiv.)		
6	67	1,05	THF	8h/ -78°C à 25°C	Dégradation
7	67	1,05	Toluène	8h/ -78°C à 25°C puis 40°C	98/2
8	70	1,05	Toluène	8h/ -78°C à 25°C puis 40°C	Dégradation

Tableau II-1 : Essais de phosphorolithiation intramoléculaire d'alcyne

Lorsque l'oxyde de phosphine **67** a été évalué dans les conditions de carbolithiation développées par l'équipe de Dr. M. Durandetti² (**Tableau II-1** entrée 1), seul le produit de départ a été obtenu après hydrolyse. Nous pouvons supposer que la déprotonation a bien lieu mais que le lithien **P-Li** ne s'additionne pas sur la triple liaison. Afin de favoriser l'étape de cyclisation nous avons joué sur le temps de réaction ou la température. Cependant, la prolongation du temps de réaction ainsi qu'une remontée à -40°C (**Tableau II-1** entrées 2-3) n'a pas permis de former le produit cyclisé et seul le produit de départ a été récupéré de nouveau après traitement.

Ces résultats non concluants, nous ont permis de supposer que notre oxyde de phosphore préparé *in situ* dans notre milieu réactionnel forme des agrégats défavorisant la réaction. Afin d'essayer de casser ces agrégats et faciliter l'addition du phosphore intermédiaire sur la triple liaison nous avons opté pour l'utilisation de trois équivalents du *n*-BuLi^{3c} (**Tableau II-1** entrée 4), ainsi que l'ajout de TMEDA comme additif (**Tableau II-1** entrée 5).²³ Cependant aucune amélioration n'est observée et de nouveau nous avons récupéré notre substrat de départ.

Lorsque le milieu réactionnel est remonté jusqu'à température ambiante pendant 8h (**Tableau II-1** entrée 6), notre substrat est dans ce cas totalement dégradé.

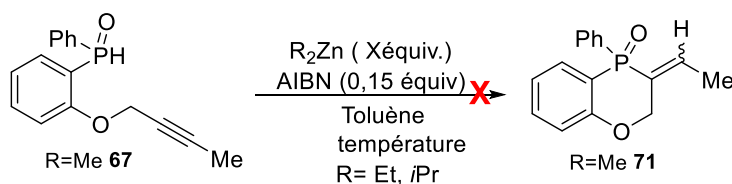
Finalement des traces de produit cyclisé **71** ont été détectés lorsque l'oxyde de phosphine **67** est chauffé à 40°C dans le toluène comme solvant en présence de 1,05 équivalent du *n*-BuLi (**Tableau II-1** entrée 7).

Par souci de comparaison, afin d'améliorer l'orientation de la chaîne propargylique pour faciliter l'addition de notre phosphore intermédiaire sur la triple liaison, l'oxyde de phosphine **70** a été évalué dans les mêmes conditions précédentes (**Tableau II-1** entrée 8). Cependant, dans ce cas un mélange complexe de produits de dégradation a été récupéré après hydrolyse.

²³ (a) Hoffmann, D.; Collum, D. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 5810. (b) Sun, X.; Collum, D. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2452.

Nous pouvons conclure sur l'ensemble de ces résultats que notre phosphore de lithium n'est pas réactif vis-à-vis de la triple liaison. Ces résultats sont peut-être dus à la formation d'agrégats qui diminuent considérablement la réactivité du phosphore intermédiaire et rendent la cyclisation impossible.

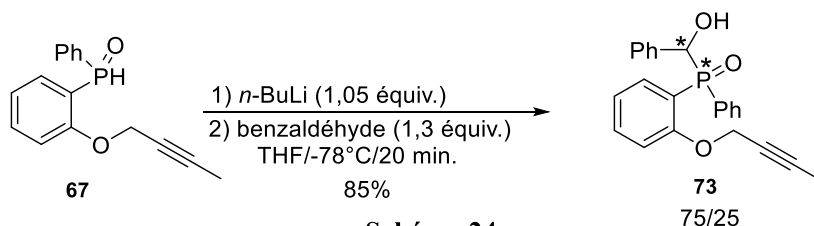
Suite à ces résultats, nous avons ensuite décidé d'activer la liaison **P-H** avec des organozinciques, en présence d'un initiateur radicalaire comme l'AIBN selon des conditions développées au laboratoire pour réaliser la germalzincation radicalaire.²⁴ Plusieurs essais ont été effectués avec l'oxyde de phosphine **67** dans différentes conditions opératoires. Cependant, dans tous les cas, seul le produit de départ est récupéré après traitement (**Schéma 23**).



2) Réactivité vis-à-vis des aldéhydes aliphatiques et aromatiques

Après avoir montré que l'oxyde de phosphore de lithium n'était pas réactif vis-à-vis des triples liaisons d'une manière intramoléculaire, nous avons souhaité étudier sa réactivité vis-à-vis des aldéhydes aromatiques et aliphatiques afin d'obtenir une nouvelle classe d'oxyde de phosphine α -hydroxylé.

Ainsi, après avoir déprotoné l'oxyde de phosphine **67** avec 1 équivalent de *n*-BuLi dans le THF comme solvant à -78°C, l'addition de 1,3 équivalent de benzaldéhyde conduit après 20 minutes à l'alcool souhaité avec un rendement isolé de 85%. L'alcool **73** a été isolé sous forme de deux couples de diastéréoisomères de proportion 75/25 (**Schéma 24**).



Ce résultat montre bien qu'il y a formation du phosphore de lithium intermédiaire, mais que celui-ci ne réagit pas avec la triple liaison. L'addition d'électrophile permet toutefois de fonctionnaliser le phosphore. Nous avons alors remplacé le benzaldéhyde par d'autres aldéhydes.

²⁴ Kassamba, S.; Perez-Luna, A.; Ferreira, F.; Durandetti, M., *Chem. Commun.*, **2022**, 58, 3901-3904

a) Variation des aldéhydes

Par la suite la variation de l'aldéhyde nous a permis d'isoler une série d'alcools dans les mêmes conditions opératoires (**Schéma 25**).

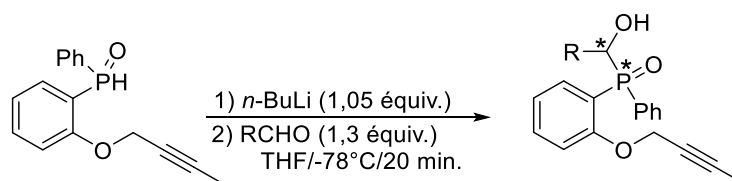


Schéma 25

Entrée	RCHO	Produit	Ratio des dia	Rdt (%)
1		 74	75/25	88
2		 75	75/25	74
3		 76	50/50	64
4		 77	55/45	72
5		 78	75/25	70
6		 79	75/25	73
7	(HCOH) _n	 80	—	68
8		—	—	—

Tableau II-2

Pour évaluer l'influence de la densité électronique du noyau aromatique sur l'addition, des groupements attracteurs ou donneurs ont été placés en position *para* (**Tableau II-2**, entrées

1,2). Dans les deux cas, les alcools correspondants sont obtenus avec de bons rendements et dans les mêmes ratios 75/25.

Ensuite l'influence de l'encombrement en α du carbonyle de l'aldéhyde sur les proportions des diastéréoisomères, a été évaluée en ajoutant un groupement méthoxy en *ortho* du carbonyle (**Tableau II-2**, entrée 3). Dans ce cas, l'alcool attendu est obtenu avec un ratio de 50/50 et un rendement un peu plus faible.

D'une manière inattendue, l'utilisation de pyridine-2-carboxaldéhyde à la place du benzaldéhyde (**Tableau II-2**, entrée 4) modifie le ratio des diastéréoisomères jusqu'à 55/45 et un rendement isolé de 72% est obtenu. Suite à ce résultat nous avons testé d'autres hétérocycles à cinq chaînons tels que le thiophène et le furane (**Tableau II-2**, entrées 5,6). Les alcools correspondants ont là encore été obtenus avec un ratio de 75/25 et de bons rendements.

Finalement, pour l'évaluation de notre oxyde de phosphore de lithium vis-à-vis des aldéhydes aliphatiques, nous avons opté pour l'utilisation de paraformaldéhyde et de nonanal (**Tableau II-2**, entrées 7,8). Le paraformaldéhyde nous a permis d'isoler l'alcool **80** avec un rendement correct de 68%. Cependant, dans le cas du nonanal, seul le substrat de départ a été récupéré après hydrolyse, sans que nous puissions expliquer pourquoi.

b) Variation de l'oxyde de phosphine de départ

Nous avons ensuite évalué la réactivité de l'oxyde de phosphine **70** dans les conditions précédentes avec le benzaldéhyde. Cependant d'une manière inattendue, l'alcool obtenu a été isolé sous forme de deux couples de diastéréoisomères de proportion égale 50/50 avec un rendement de 77% (**Schéma 26**).

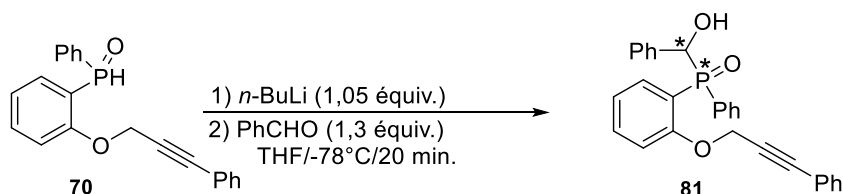


Schéma 26

Il ressort de ces résultats que les proportions des diastéréoisomères obtenus sont influencées par la nature de l'aldéhyde utilisé, et probablement par la nature de la chaîne propargylique. Dans ce qui suit, nous avons donc étudié l'influence des groupements portés par la chaîne propargylique sur les ratios obtenus.

❖ Synthèse des substrat iodés

Afin d'évaluer l'influence de la chaîne propargylique sur la proportion des deux couples de diastéréoisomères, une série de substrats iodés différemment substitués en position acétylénique a été préparée afin d'obtenir les substrats phosphorés après une étape de phosphorylation dans les conditions précédentes.

Plusieurs substrats propargyliques ont été obtenus par simple **condensation de Mitsunobu** entre le 2-iodophénol et une série d'alcools propargyliques eux-mêmes synthétisés selon deux voies décrites dans la littérature et plusieurs fois utilisées au laboratoire. La première consiste en une simple condensation d'acétylène sur le paraformaldéhyde,²² tandis que la deuxième est un simple couplage de Sonogashira entre un dérivé iodé et le prop-2-yn-1-ol (**Schéma 27**).²⁵

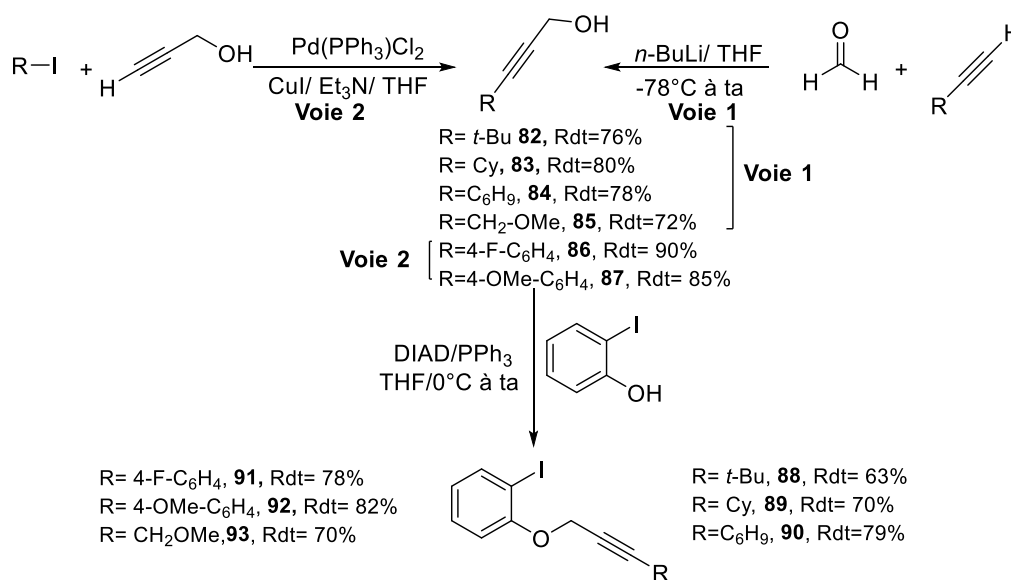


Schéma 27

Plusieurs autres substrats ont également été obtenus via une **alkylation de Williamson** à partir du 2-iodophénol dans le but de modifier la densité électronique de noyau aromatique (**Schéma 28**).

²⁵ Noël-Duchesneau, L.; Maddaluno, J.; Durandetti, M., *Chem. Cat. Chem.*, **2019**, *11*, 4154-4160

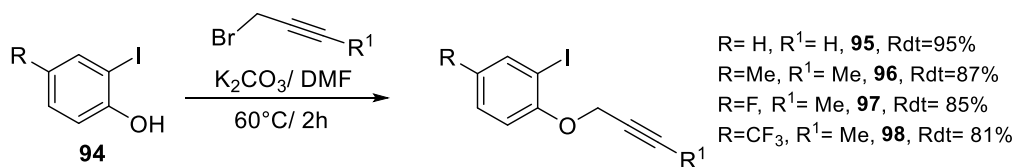


Schéma 28

Le composé **95** nous a ensuite servi de précurseur pour la synthèse d'une série de substrats. Ainsi, les composés **99-101** ont été préparés à partir de **95** par une simple substitution nucléophile classique avec de bons rendements, les électrophiles utilisés étaient *n*-BuI, TMSCl, et GeMe₃Cl. Le substrat **102** a été obtenu par une bromation électrophile de l'éther **95** catalysée par du nitrate d'argent (Schéma 29).^{3b}

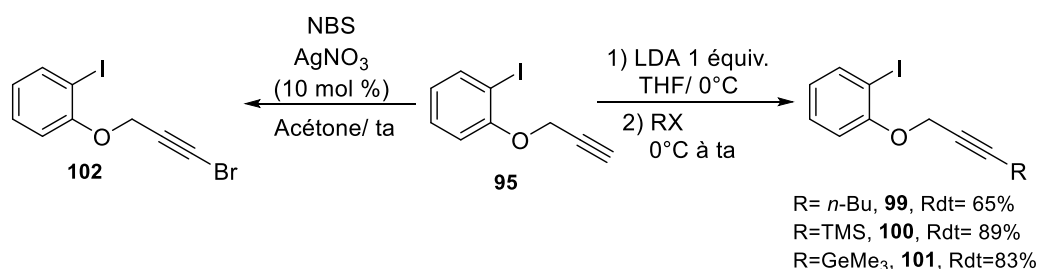


Schéma 29

La préparation de l'ynamide **103** à partir du bromure **102** en présence du cuivre (II), de 1,10-phénanthroline comme ligand, de carbonate de potassium, et de la 2-oxazolidinone a été réalisée avec un rendement modéré de 52% (Schéma 30).^{3b}

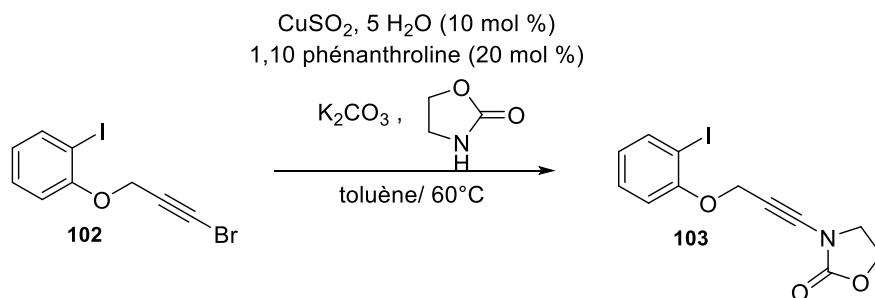


Schéma 30

L'analogue azoté **106**, alkylé par un groupement méthyle, a été synthétisé en deux étapes à partir de la 2-iodoaniline **104**. La première étape consiste en une alkylation de la 2-iodoaniline en présence de MeLi comme base. Cette amine alkylée **105** est ensuite engagée dans une étape d'alkylation de Williamson en présence du 1-bromobut-2-yne pour conduire finalement à l'amine propargylique **106** avec un rendement de 78% (Schéma 31).

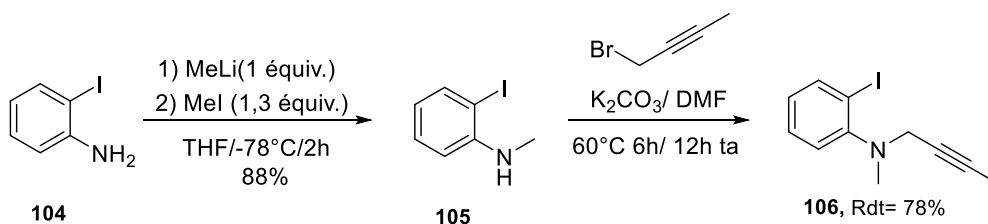


Schéma 31

Les deux éthers **107** et **110** ont également été obtenus à partir du 2-iodophénol. Le précurseur **107** est synthétisé en une seule étape via une réaction **d'alkylation de Williamson** avec un rendement de 89%. L'éther **110** a, quant à lui, été isolé via une **condensation de Mitsunobu** en utilisant l'alcool **109** issu de la réduction de la cyclohex-2-en-1-one **108** avec NaBH_4 (Schéma 32).

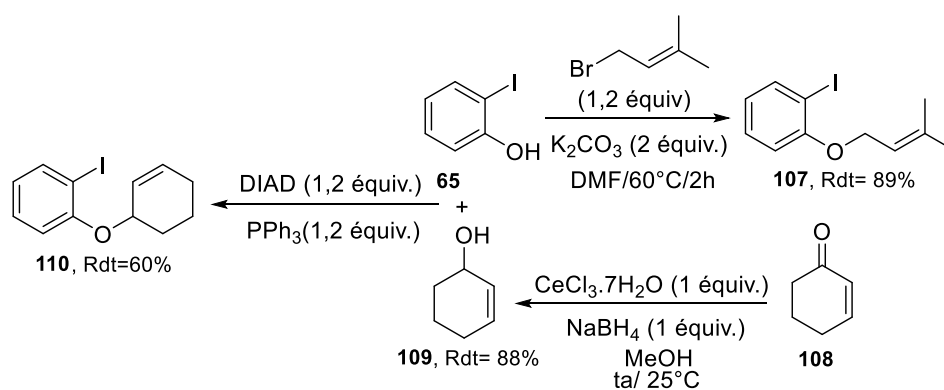


Schéma 32

Finalement le substrat **112** est encore accessible via la **condensation de Mitsunobu** entre le 2-iodophénol et pent-3-yn-1-ol (Schéma 33).

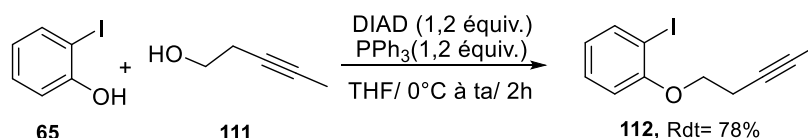


Schéma 33

❖ Synthèse des substrats phosphorés

Les substrats iodés en main ont ensuite été engagés dans une étape de phosphorylation dans les conditions précédemment définies, afin de fixer l'oxyde de phosphine sur le noyau aromatique. Cependant plusieurs substrats iodés non pas permis la phosphorylation, dans ce cas soit le produit de réduction Ar-H , issu de l'hydrolyse de magnésien préparé in situ suite à l'étape d'échange halogène-métal effectué par le turbo grignard, soit des produits de dégradation non caractérisés ont été observés à la fin de la réaction. Finalement après la phosphorylation des substrats iodés, nous avons réussi à isoler onze nouveaux substrats phosphorés avec des rendements modérés d'environ 40% (Schéma 34).

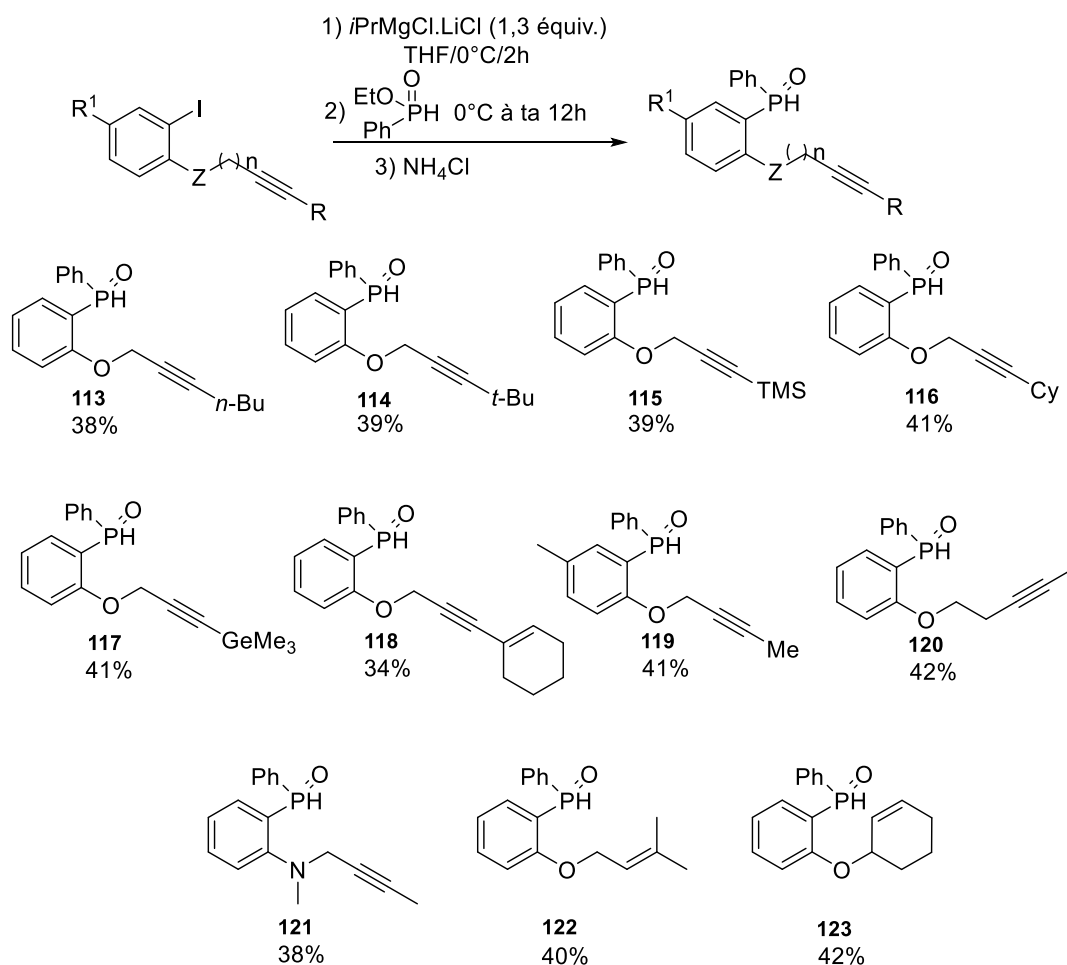


Schéma 34

Par souci de comparaison avec les résultats précédemment obtenus avec les oxydes de phosphines **67** et **70**, les précurseurs **113-121** ont été évalués dans les conditions précédemment décrites avec le benzaldéhyde. Ainsi, la réaction de nos substrats avec le benzaldéhyde en présence du $n\text{-BuLi}$ nous a permis d'accéder à une nouvelle série d'alcools phosphorés avec de bons rendements (Schéma 35). Tous les résultats sont décrits dans le **Tableau II-3**.

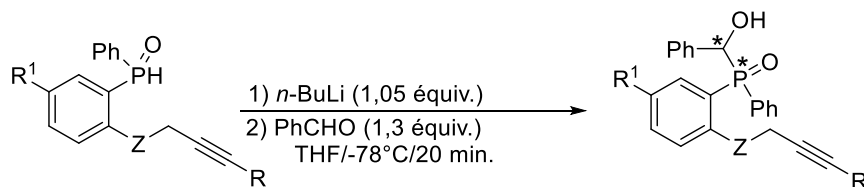


Schéma 35

Les alcools sont obtenus avec des rendements variant entre 68 et 86% avec une diastéréosélectivité de l'ordre de 75/25, quel que soit le substituant porté par la triple liaison. Notons toutefois que le composé **115** est retrouvé désilylé après réaction (Tableau II-3, Entrée 3).

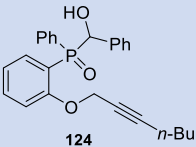
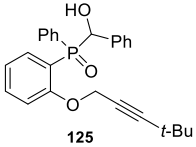
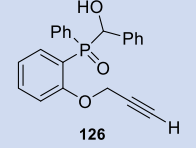
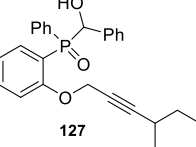
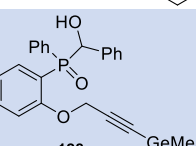
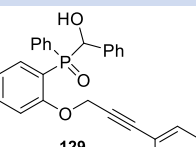
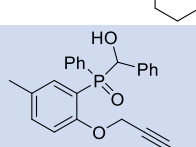
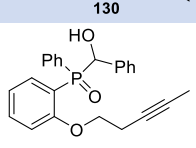
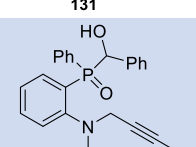
Entrée	Substrat	Produit	Ratio	Rdt (%)
1	113	 124	75/25	68
2	114	 125	72/28	77
3	115	 126	63/37	68
4	116	 127	71/29	68
5	117	 128	75/25	79
6	118	 129	78/22	79
7	119	 130	65/35	82
8	120	 131	74/26	76
9	121	 132	68/32	86

Tableau II-3

Par la suite les deux substrats **122** et **123** portant une double liaison ont été évalués pour conduire aux alcools attendus avec des rendements de 75% et 68% respectivement (**Schéma 36**). Comme avec les triples liaisons le lithien **P-Li** ne s'additionne pas sur la double liaison, permettant une fonctionnalisation sélective du phosphore.

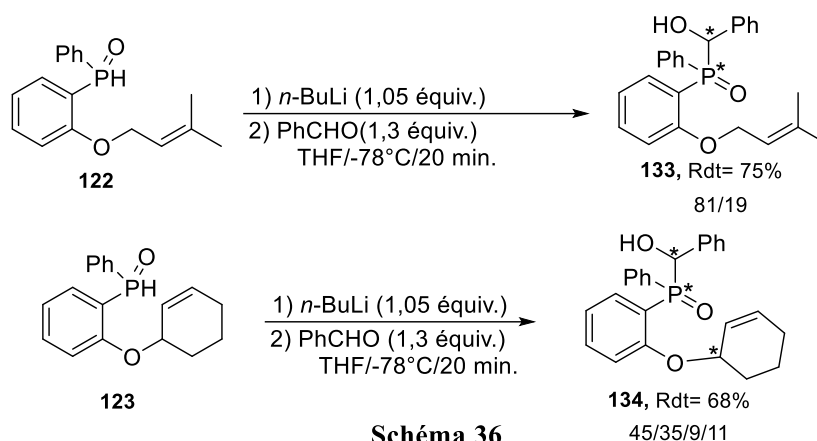


Schéma 36

Enfin, l'évaluation des oxydes de phosphines **70** et **121** dans les mêmes conditions avec le 4-cyanobenzaldéhyde et le cyclohexanecarboxaldéhyde respectivement nous a permis d'obtenir deux nouveaux alcools avec de bons rendements et la même diastéréosélectivité (Schéma 37).

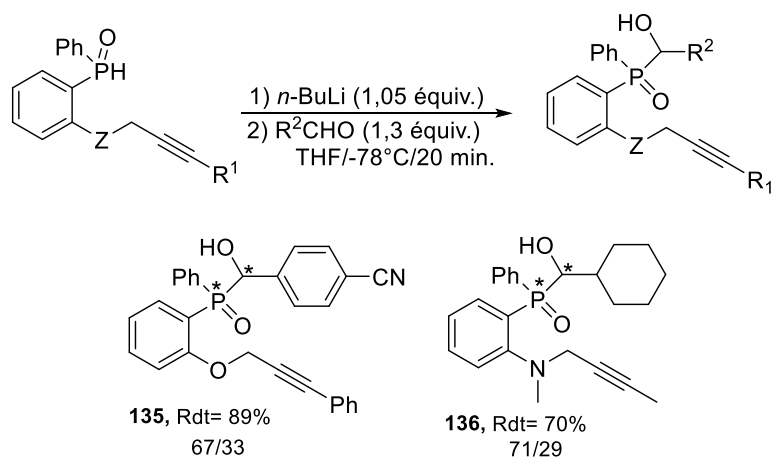


Schéma 37

A partir de l'ensemble de ces résultats, une simple comparaison avec les résultats obtenus avec les composés **67** et **70** nous permet de conclure que la proportion des deux couples de diastéréoisomères obtenus suite à l'addition de notre oxyde de phosphore de lithium intermédiaire sur le carbonyle de l'aldéhyde est influencée simultanément par la structure du produit de départ et la nature de l'aldéhyde utilisé. Cependant, l'utilisation d'une chaîne propargylique contenant un groupement triméthylsilyle (Tableau II-3, entrée 3) n'est pas tolérée dans ces conditions, peut être par ce que le triméthylsilyle ne résiste pas à l'hydrolyse dans ces conditions.

3) Réactivité vis-à-vis d'autres électrophiles

Après avoir montré la forte réactivité des oxydes de phosphures de lithium vis-à-vis de plusieurs aldéhydes aromatiques et aliphatiques nous avons ensuite cherché à tester cette réactivité vis-à-vis d'autres électrophiles.

a) Chlorure d'allyle

Dans le but de confirmer notre hypothèse selon laquelle le groupement triméthylsilyl ne résiste pas lors de l'hydrolyse, le substrat **115** a été évalué dans ce cas vis-à-vis du chlorure d'allyle, afin d'effectuer une substitution nucléophile. La réaction conduit à une conversion partielle en produit de substitution **137**, accompagné par le composé **138**, comportant tous les deux l'alcyne vrai sur la chaîne propargylique (**Schéma 38**).

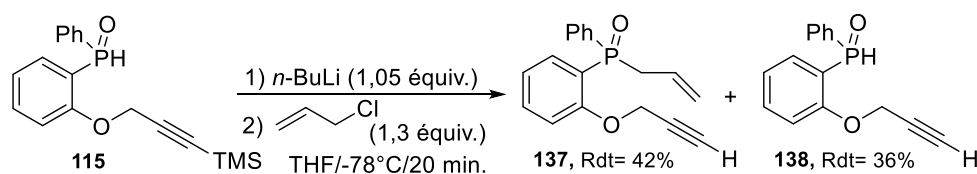


Schéma 38

Après ce résultat on peut conclure, d'une part que le groupement triméthylsilyl n'est pas toléré dans nos conditions de réaction, d'autre part on peut supposer que la réactivité de l'oxyde de phosphore est modérée vis-à-vis de ce type d'électrophile. Pour vérifier cela, il aurait fallu réaliser la réaction avec d'autres oxydes de phosphines.

b) Bromure propargylique

De même, lorsque l'oxyde de phosphine **114** a été évalué vis-à-vis du bromure propargylique, il a été partiellement (50%) converti en produit de substitution **139** correspondant. Suite à ce résultat nous pouvons supposer que cette conversion partielle est probablement due à une plus faible réactivité du bromure propargylique (**Schéma 39**).

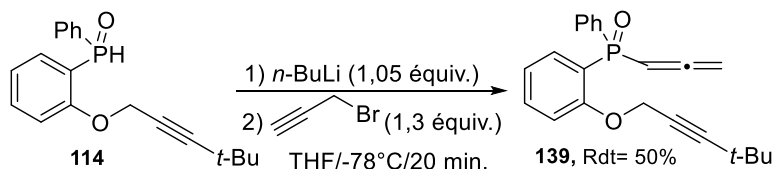


Schéma 39

c) Chloroformiate d'éthyle

L'utilisation du chloroformiate d'éthyle comme électrophile vis-à-vis de l'oxyde de phosphine **67** en présence de *n*-BuLi, dans les mêmes conditions de température et de solvant,

nous a permis d'accéder à la phosphine α -estérifiée **140** avec un rendement de 65%, issue d'une conversion totale (**Schéma 40**).

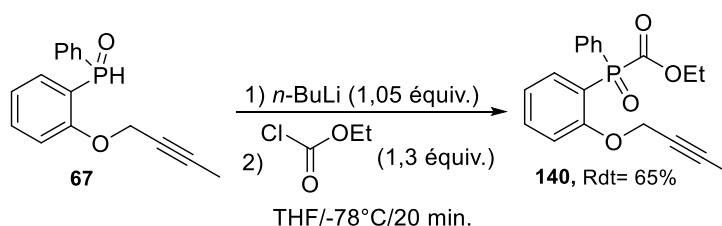


Schéma 40

d) Chlorotriisopropylsilane

Finalement, l'oxyde de phosphine **67** a été évalué vis-à-vis du chlorotriisopropylsilane comme électrophile dans les mêmes conditions. Cependant le phosphore intermédiaire réagit partiellement pour donner le silane **141** avec un rendement relativement faible de 48% (**Schéma 41**).

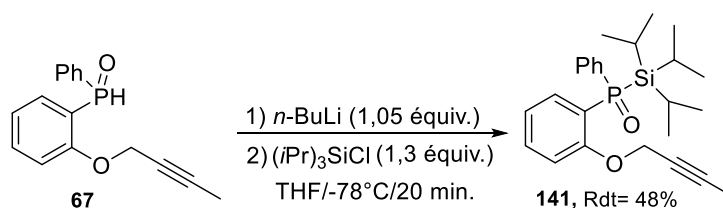


Schéma 41

Afin d'améliorer ce rendement un silane moins encombré tel que le TMSCl aurait pu être envisagé.

Il est important de noter, que l'utilisation de cyclohexanone et l'imine comme électrophile n'ont pas permis l'accès aux produits souhaités. En effet, dans le cas de la cyclohexanone seul le produit de départ a été récupéré après traitement, par contre l'utilisation d'une imine comme électrophile a conduit à un produit instable qui se dégrade facilement lors de sa purification.

II. Hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcyne

Puisque le traitement par du *n*-BuLi de nos précurseurs de départ n'a pas permis la cyclisation souhaitée, le phosphore de lithium n'ayant montré aucune réactivité vis-à-vis de la triple liaison, à ce stade du travail, nous avons cherché à développer de nouvelles conditions qui permettent la cyclisation des oxydes de phosphines synthétisés précédemment. Notre objectif est donc d'accéder à des hétérocycles phosphorés par activation de la liaison phosphore-hydrogène (**P-H**) dans d'autres conditions afin de faciliter l'addition de l'atome de

phosphore sur la triple liaison. Nous nous sommes ainsi basés sur l'utilisation de métaux de transition pour activer la triple liaison et favoriser la cyclisation.

1) Optimisation des conditions opératoire

Afin d'atteindre nos objectifs et d'établir les conditions optimales de la réaction, nous avons opté pour l'utilisation des métaux de transition pour activer la triple liaison. Ainsi l'oxyde de phosphine **67** a été choisi comme substrat modèle pour nos études d'optimisation (**Schéma 42**). Nos essais de cyclisations sont résumés dans le tableau ci-dessous **Tableau II-4**.

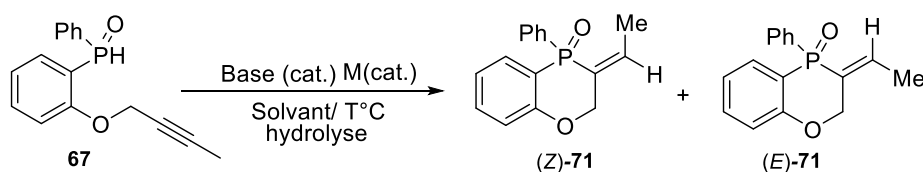


Schéma 42

Entrées	Base (équiv.)	Catalyseur (équiv.)	Solvant	Conditions	Conversion ^a 71 (%)	Ratio ^a (Z/E)
1	<i>n</i> -BuLi (0,2)	[Co(acac) ₃] (0,1)	THF/Dioxane	80°C, 2h	16	100/0
2	<i>n</i> -BuLi (1)	[Co(acac) ₃] (0,3)	THF/Dioxane	80°C, 2h	Dégradation	-
3	<i>n</i> -BuLi (1)	[Co(acac) ₃] (0,3)	THF/Dioxane	-20°C, 2h	Dégradation	-
4	-	Pd(PPh ₃) ₄ (0,1)	Toluène	80°C, 5h	0	-
5	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,2)	DMF	25°C, 12h	100	100/0 (30) ^b
6	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,2)	Toluène	60°C, 2h	87	100/0
7	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,2)	Toluène	60°C, 3h	100	100/0 (89) ^b
8	K ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,2)	Toluène	60°C, 3h	96	86/14
9	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuBr (0,2)	Toluène	60°C, 3h	100	84/16
10	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuCl (0,2)	Toluène	60°C, 3h	100	81/19
11	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuCl ₂ (0,2)	Toluène	60°C, 3h	100	90/10 (74) ^b
12	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	Cu(OAc) ₂ (0,2)	Toluène	60°C, 3h	100	70/30
13	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuSO ₄ (0,2)	Toluène	60°C, 3h	45	100/0
14	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuSO ₄ .5H ₂ O (0,2)	Toluène	60°C, 3h	100	92/8 (56) ^b
15	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	Cu ₂ O (0,2)	Toluène	60°C, 3h	0	-
16	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,2)	THF	60°C, 3h	69	87/13
17	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,2)	CH ₃ CN	60°C, 3h	78	82/18
18	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,05)	Toluène	60°C, 3h	<5	-
19	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,1)	Toluène	60°C, 3h	80	100/0
20	Cs ₂ CO ₃ (0,3)	CuI (0,15)	Toluène	60°C, 3h	100	100/0(89) ^b
21	Cs ₂ CO ₃ (0,2)	CuI (0,15)	Toluène	60°C, 3h	78	100/0

^aConversion et ratio *E/Z* sont obtenus par analyse du spectre ¹H NMR ou ³¹P du brut

^bRendement isolé pur

Tableau II-4 : Optimisation de la réaction d'hydrophosphorylation intramoléculaire

Inspirés par les travaux de Ohmiya et Coll.,²⁶ nous avons tout d'abord essayé la réaction avec le cobalt comme catalyseur, en présence d'une quantité catalytique de *n*-BuLi comme base. Dans ces conditions l'hydrophosphorylation d'alcyne conduit à l'oléfine phosphoré cyclique (**Z**)-**71** via une *anti* addition 6-*exo-dig*, toutefois la conversion est limitée à 16% en produit cyclisé en mélange avec des produits secondaires (**Tableau II-4**, entrée 1).

Dans un deuxième et troisième essais, afin d'améliorer d'avantage la conversion en produit cyclisé, nous avons opté pour l'utilisation d'un équivalent du *n*-BuLi et augmenté la charge catalytique du complexe de cobalt (**Tableau II-4**, entrées 2,3). Dans ces conditions, la réaction conduit malheureusement à une dégradation du substrat de départ, même lorsque la réaction est conduite à -20°C (entrée 3).

Lorsque nous avons utilisé un catalyseur au palladium tel que Pd(PPh₃)₄ dans du toluène comme solvant, seul le produit de départ a été récupéré après 5h de chauffage à 80°C (**Tableau II-4**, entrée 4).

Inspirés du protocole rapporté par l'équipe de Oshima,¹³ d'une manière tout à fait satisfaisante, l'utilisation d'une quantité catalytique du CuI comme catalyseur et de Cs₂CO₃ comme base dans du DMF comme solvant, permet d'obtenir, après 12h de réaction à température ambiante une conversion totale en produit cyclisé avec un rendement isolé de 30% (**Tableau II-4**, entrée 5).

Dans le but d'améliorer à la fois le temps de réaction et le rendement isolé la réaction a été conduite dans le toluène comme solvant en chauffant à 60°C pendant 2h (**Tableau II-4**, entrée 6). Dans ce cas la conversion est de 87% en produit cyclisé en faveur de l'isomère (**Z**)-**71**, seul isomère obtenu.

À notre grande satisfaction, l'hydrophosphorylation intramoléculaire de **67** dans les mêmes conditions que précédemment conduit à une conversion totale au bout de 3h de réaction (**Tableau II-4**, entrée 7). La stéréosélectivité est toujours orientée en faveur du produit issu d'une addition *anti* 6-*exo-dig*. La vinylphosphine (**Z**)-**71** a été isolée avec un excellent rendement de 89%.

Après ce résultat satisfaisant nous avons testé d'autres systèmes catalytiques en utilisant K₂CO₃ comme base (**Tableau II-4**, entrée 8) ainsi que diverses sources de cuivre(I) (**Tableau II-4**, entrées 9-10, 15) et de cuivre (II) (**Tableau II-4**, entrées 11-14).

²⁶Ohmiya, H.; Hideki Yorimitsu, H.; Oshima, K., *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 2420 –2422

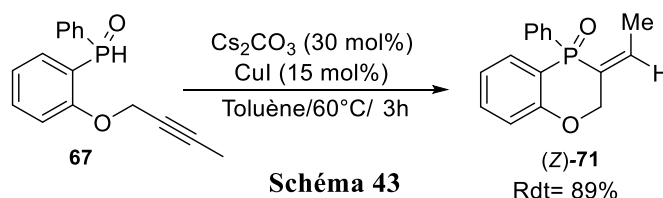
Dans la majorité des cas, l'hydrophosphorylation intramoléculaire souhaitée a lieu, avec une légère variation de la stéréosélectivité qui reste toutefois toujours en faveur de **(Z)-71**. On peut aussi remarquer que le CuSO_4 anhydre (entrée 13) n'est pas assez réactif comparé au sel hydraté qui donne une conversion totale (entrée 14). De même le Cu_2O (entrée 15) est inactif dans notre procédure catalytique.

Après avoir déterminé le système catalytique efficace pour cette transformation, nous avons cherché à examiner l'effet du solvant. Des conversions partielles ont été obtenues lorsque la réaction a été conduite dans le THF et l'acétonitrile comme solvant (**Tableau II-4**, entrées 16,17).

Afin de déterminer la charge catalytique optimale pour notre système catalytique, nous avons effectué plusieurs variations du pourcentage molaire du CuI (**Tableau II-4**, entrées 18-20). Ainsi, moins de 5% de conversion en produit cyclisé dans le cas de l'utilisation de 5 mol% de catalyseur, et 80% de conversion est obtenue quand le catalyseur a été utilisé à raison de 10 mol%, tandis que l'utilisation de 15 mol % permet d'obtenir une conversion totale.

Finalement, l'utilisation de 20 mol% de Cs_2CO_3 comme base en présence de 15 mol% de CuI nous a permis malheureusement d'obtenir une conversion partielle de 78% en produit cyclisé (**Tableau II-4**, entrée 21).

Sur la base de ces résultats, les conditions optimales ont été établies comme suit, l'oxyde de phosphine **67** réagit en présence de 30 mol% de Cs_2CO_3 , 15 mol% de CuI dans le toluène tout en chauffant le milieu réactionnel à 60°C pendant 3h (**Schéma 43**).

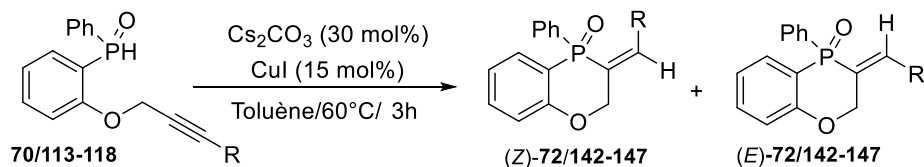


2) Extension de la méthodologie d'hydrophosphination intramoléculaire d'alcyne

Pour valider la généralité de notre hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcyne et connaître ces limitations, nous avons voulu l'étendre sur nos substrats phosphorés synthétisés précédemment.

a) Etude de la substitution de la position acétylénique

Une évaluation des oxydes de phosphines **70** et **113-118** dans la réaction d'hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcynes a été effectuée dans nos conditions optimisées sur l'oxyde de phosphine **67** (Schéma 44). Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous **Tableau II-5**.



Entrée	Substrat de départ	Produit	Ratio (Z/E)	Rdt (%)
1	70		97/3	74
2	113		84/16	70
3	114		90/10	82
4	115		92/8	52 ^a
5	116		67/33	72
6	117		95/5	69
7	118		65/35	68 ^a

^a rendement RMN

Tableau II-5

Avec le substrat présentant un noyau phényle en position acétylénique **70**, le produit cyclisé **72** est obtenu avec un rendement isolé de 74%, pour une conversion de 80% (**Tableau II-5**, entrée 1), la stéréosélectivité est toujours en faveur de l'*anti*-addition avec un ratio *Z/E* de 97/3.

L'évaluation de l'oxyde de phosphine **113** portant une chaîne *n*-butyle en position acétylénique (**Tableau II-5**, entrée 2) dans nos conditions optimisées nous a permis à nouveau d'isoler l'oxaphosphinine **142** avec un rendement de 70%. Cependant une légère perte de stéréosélectivité a été obtenue avec un ratio de 84/16 toujours en faveur de l'addition *anti*.

Notons cependant que l'hydrophosphorylation intramoléculaire du précurseur présentant un groupement beaucoup plus volumineux comme le *tert*-butyle (**Tableau II-5**, entrée 3) est encore toléré dans nos conditions. La réaction conduit proprement au produit cyclisé **143** en faveur de l'*anti*-addition avec un ratio *Z/E* de 90/10 et un rendement de 82%.

Dans les mêmes conditions les hétérocycles phosphorés **145** et **147** ont été obtenus sous forme d'un mélange de *Z/E* à partir des phosphines oxydes **116** et **118** respectivement (**Tableau II-5**, entrées 5,7). Cependant on remarque une perte considérable de la stéréosélectivité lors de l'addition avec le cyclohexenyle comme type de substituants acétyléniques avec un ratio de 65/35. Le produit cyclisé n'est pas pu être isolé proprement dans ce cas.

Les alcynes hétérosubstitués ont également été testés dans nos conditions d'hydrophosphorylation optimisées. Lorsque l'oxyde de phosphine **117** ayant le groupe triméthylgermyle sur la triple liaison a été engagé dans cette réaction, un mélange majoritairement composé du produit de l'*anti*-addition (**Z**)-**146** (95%) et une petite trace du produit d'addition *syn* (**E**)-**146** (5%) a été obtenu avec un rendement combiné de 69%. Par contre, l'hydrophosphorylation du précurseur **115** comportant un groupement triméthylsilyle sur l'alcyne conduit au produit cyclisé en faveur de l'*anti*-addition (**Z**)-**144** avec un rendement RMN de 52%, le produit n'était pas isolable proprement.

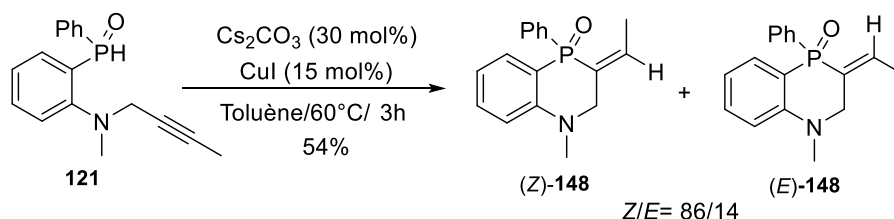
De cette étude il en ressort que la réaction d'hydrophosphorylation intramoléculaire catalysée au cuivre tolère la présence de divers substituants acétyléniques comme le Me, Ph, *n*-Bu, *t*-Bu, Cy, TMG, TMS conduisant efficacement à une oléfine phosphorée dans le cas d'éther propargylique. La stéréosélectivité des produits issus de la cyclisation 6-*exo-dig* dépend du substituant de la triple liaison mais est toujours en faveur d'une *anti*-addition.

b) Variation de l'hétéroatome

Nous avons ensuite voulu étendre cette réaction sur des dérivés azotés et carbonés afin d'accéder à de nouveaux hétérocycles phosphorés.

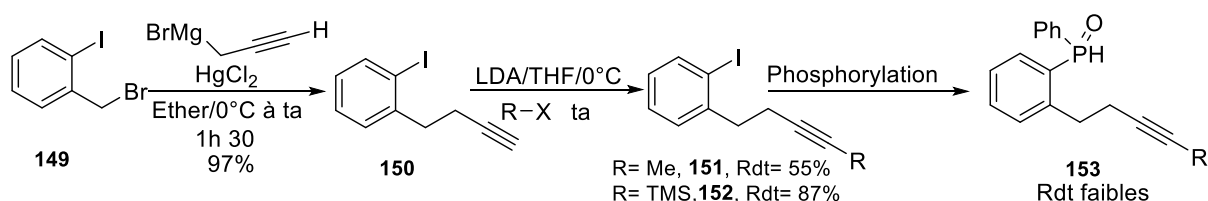
❖ Cas de l'azote

Le composé azoté **121** a été engagé en hydrophosphorylation intramoléculaire dans les mêmes conditions catalytiques (**Schéma 45**). La réaction conduit de nouveau au produit d'addition 6-*exo*-dig sous forme d'un mélange composé de 86% de (*Z*)-**148** et 14% de (*E*)-**148** avec un rendement global de 54%.



❖ Cas du carbone

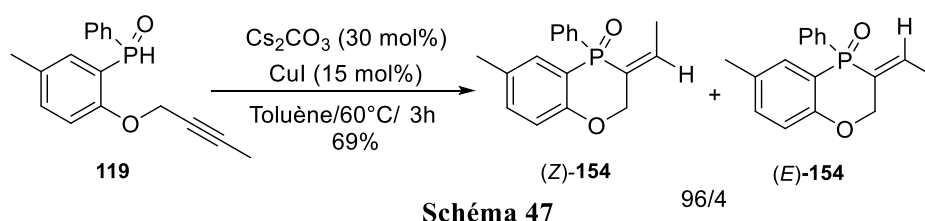
Après avoir étendu notre méthodologie sur l'analogue azoté **121**, à ce stade, nous avons cherché à tester la capacité de l'analogue carboné à se cycliser dans nos conditions d'hydrophosphorylation. Ainsi, le substrat **150** a été synthétisé efficacement à partir du 1-(bromométhyl)-2-iodobenzène **149** à travers une simple substitution nucléophile. L'alkylation de ce dernier en présence de LDA nous a permis d'obtenir deux squelettes carbonés **151** et **152** avec de bons rendements. Lorsque les conditions de phosphorylation précédemment fixées ont été appliquées sur ces substrats, un mélange non séparable de produit a été obtenu avec un taux de conversion inférieur à 15% en produit phosphoré (**Schéma 46**). D'autres conditions n'ont pas permis d'améliorer la conversion, et nous avons donc orienté notre étude sur l'influence de la densité électronique du noyau aromatique.



c) Etude de l'influence de la densité électronique sur le noyau aromatique

❖ Groupement donneur

L'hydrophosphorylation intramoléculaire du composé **119** a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, conduisant efficacement au produit de cyclisation **154** avec un rendement de 69% issu d'une conversion totale. La stéréosélectivité est toujours en faveur de l'*anti*-addition conduisant à un mélange de produits *Z/E* avec un ratio de 96/4. Ce résultat, très satisfaisant, montre que notre procédé est compatible avec un substrat électro-enrichi (**Schéma 47**).



❖ Groupement attracteur

Il est très important de noter, que l'accès à des substrats à effet électronique attracteur sur le noyau aromatique n'est pas possible dans nos conditions de phosphorylation définies précédemment ou même lors de l'utilisation d'autres conditions opératoires, raison pour laquelle nous avons donc orienté notre étude sur l'extension de notre procédé pour la synthèse des hétérocycles plus grands.

d) Annulation d'autres cycles

Lors des études effectuées jusqu'à présent (variation du substituant terminal de la triple liaison, hétéroatome, effet donneur sur le noyau aromatique) tous les substrats étudiés nous ont permis la préparation des cycles phosphorés à 6 chaînons avec de bons rendements, une bonne stéréosélectivité et un contrôle total de la régiosélectivité. Nous avons donc souhaité savoir s'il était possible d'étendre notre hydrophosphorylation intramoléculaire à d'autres cycles plus grands.

Ainsi, l'évaluation du précurseur **120** dans notre réaction d'hydrophosphorylation intramoléculaire n'a pas conduit au produit d'addition attendu, et seul le produit de départ a été récupéré après traitement (**Schéma 48**). Il semblerait ainsi que la formation du cycle phosphoré à 7 chaînons ne soit pas envisageable par notre procédé. Ce résultat provient peut-être de la distance qui sépare la liaison P-[Cu] et la triple liaison. De plus les cycles à 7 chaînons sont toujours plus difficiles à obtenir.

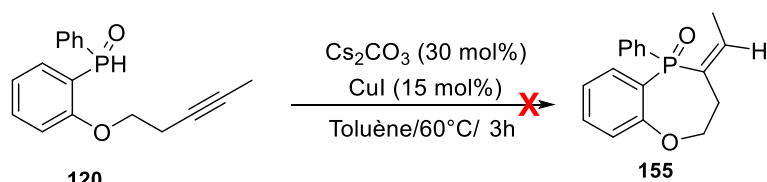


Schéma 48

e) Extension de la méthodologie sur des alcènes

Afin de vérifier si l'hydrophosphorylation est applicable aux alcènes, nous avons jugé nécessaire de tester les deux oxydes de phosphines **122** et **123** dans les mêmes conditions de température et de solvant vis-à-vis de notre système catalytique.

Une fois l'oxyde de phosphine **122** précédemment isolé en main, il a été évalué en hydrophosphorylation intramoléculaire (Schéma 49). De façon satisfaisante, sous l'effet de notre système catalytique le précurseurs **122** se convertit en oxaphosphinine correspondante **156** avec une conversion presque totale de 89%. Dans ce cas, le produit a été isolé avec un rendement de 70% sous forme de deux couples de diastéréoisomères dû à la création d'un nouveau centre asymétrique.

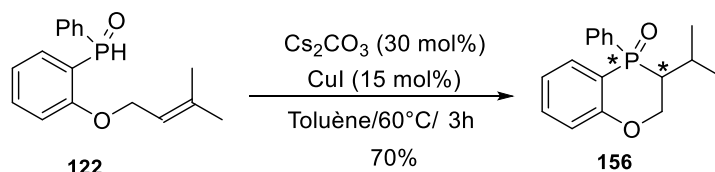


Schéma 49

Par la suite, encouragé par le résultat précédant, l'oxyde de phosphine **123** a été engagé dans nos conditions d'hydrophosphorylation, ce qui conduit à un mélange de produit inséparable composé majoritairement par le produit de départ avec d'autres produits non caractérisés. Même après une nuit de chauffage à 60°C, la cyclisation n'est pas favorisée (Schéma 50).

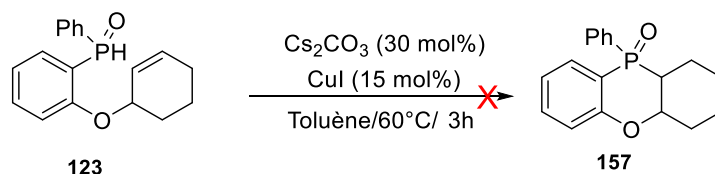


Schéma 50

Ces résultats montrent que l'hydrophosphorylation intramoléculaire semble applicable seulement sur des alcènes acycliques, sûrement dû à une contrainte stérique imposée par l'alcène cyclique.

f) Mécanisme réactionnel

Inspiré par la proposition mécanistique de l'équipe d'Oshima¹³ notre cycle catalytique proposé commence par la déprotonation de l'oxyde de phosphine **67** avec le Cs_2CO_3 en présence de CuI , ce qui conduit à la formation du phosphure de cuivre intermédiaire **158**, chélaté par un autre cuivre sur la triple liaison (étape A). Par la suite, sous l'effet de l'activation de la triple liaison par le cuivre (I), l'oxyde de phosphure de cuivre intermédiaire **158** s'additionne facilement sur cette dernière via une *anti*-addition intramoléculaire ce qui permet de générer l'intermédiaire vinylcuivre (**Z**)-**160** (étape B-C). Finalement, la protonation de ce dernier est effectuée avec un autre oxyde de phosphine **67** afin de libérer à la fois l'oxaphosphinine souhaitée (**Z**)-**71** et le phosphure de cuivre intermédiaire **158** (étape D) (Schéma 51). Nous proposons également, que les traces des (**E**)-**71** obtenues sont issues d'une addition du phosphure de cuivre **P**-[**Cu**] sur la triple liaison. Dans ce cas, une *syn*-addition a lieu pour conduire au vinylcuivre (**E**)-**160** (étape B'-C'), lequel subit l'action d'un autre oxyde de phosphine pour générer le produit (**E**)-**71** et l'entité catalytique **158** (étape D').

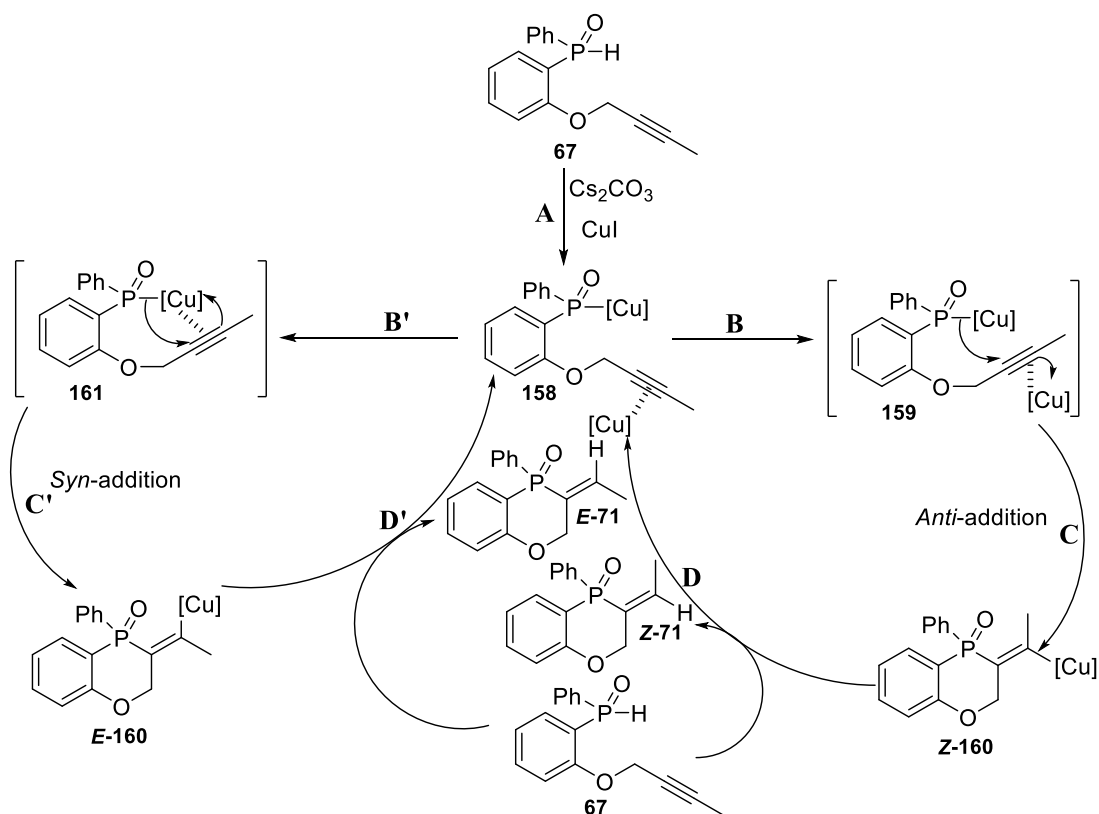


Schéma 51

D. Conclusion et perspective

Au cours de ce premier projet de thèse présenté dans ce chapitre, la valorisation d'une nouvelle série d'oxydes de phosphines substituées par une triple liaison nous a permis d'accéder à deux nouvelles familles d'édifices phosphorés, selon deux types de réactions.

La valorisation des oxydes de phosphures de lithium vis-à-vis de plusieurs types d'électrophile a permis l'accès à une large série d'alcools avec de bons rendements et un contrôle modéré de la diastéréosélectivité (**Schéma 52**).

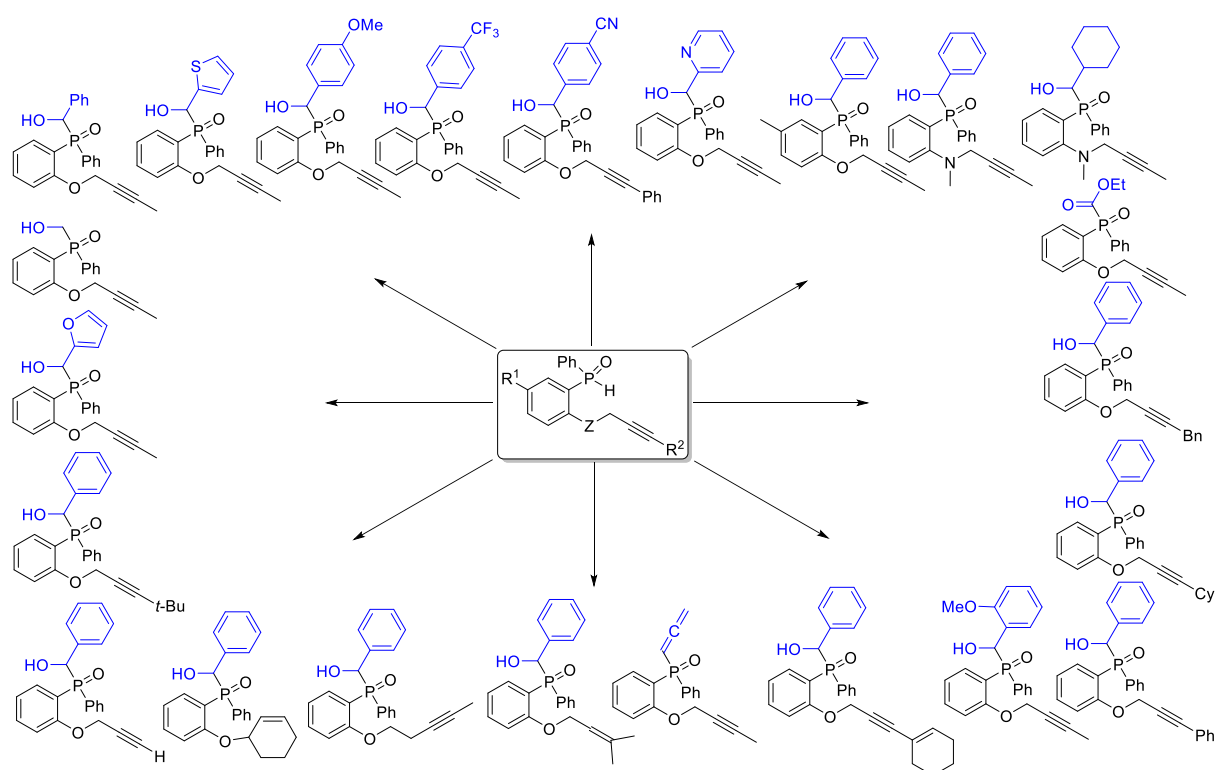


Schéma 52

Le développement d'une nouvelle méthodologie d'hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcynes a été présenté dans la deuxième partie de ce chapitre. Cette réaction originale a permis d'accéder à des hétérocycles phosphorés à 6 chaînons par activation de la liaison **P-H** des oxydes de phosphines suivi d'une addition 6-*exo-dig* de la liaison **P-[Cu]** en une seule étape sur la triple liaison d'une façon hautement régiosélective. La réaction a été étendue par la suite à une série de précurseurs phosphorés. Ainsi 13 substrats ont été évalués dans notre méthodologie conduisant aux oxaphosphinines correspondantes avec une sélectivité de modérée à excellente, dépendant des substituants acétyléniques. L'effet de l'hétéroatome a été examiné sur des dérivés oxygénés et azoté. Nous avons également démontré que nos conditions tolèrent un groupement donneur sur l'aromatique Ar-P. De plus on a pu démontrer

l'efficacité de notre méthode avec les substrats phosphorés comportant une double liaison acyclique en bout de chaîne (**Schéma 53**).

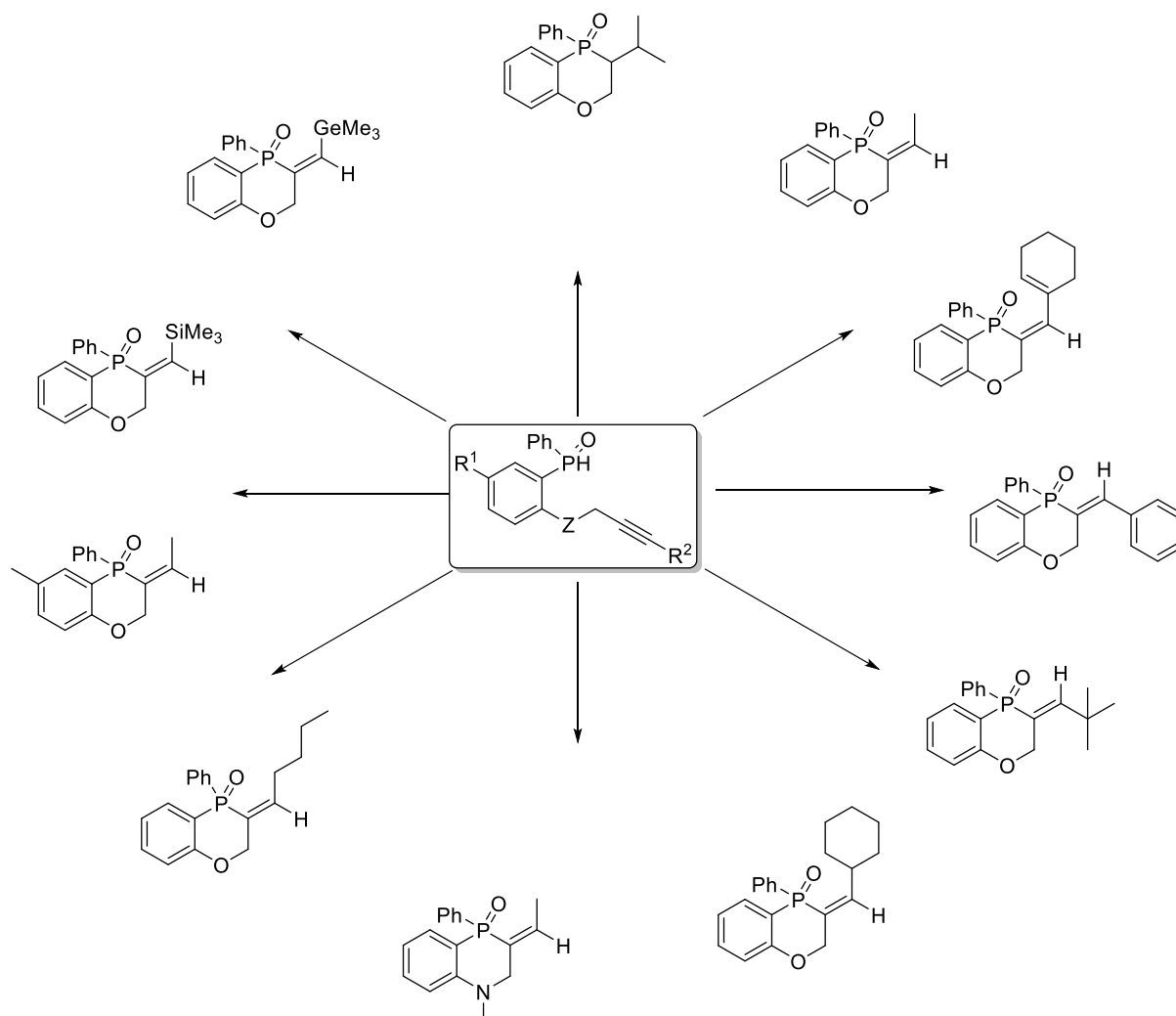


Schéma 53

En guise de perspective et attiré par les activités photophysiques et les activités biologiques intéressantes des phospholes, nous proposons d'étendre notre hydrophosphorylation intramoléculaire récemment développée sur de nouveaux précurseurs de types **162** dans le but d'accéder à une nouvelle classe de phospholes diversement substitués via des additions 5-*endo-dig* (**Schéma 54**).

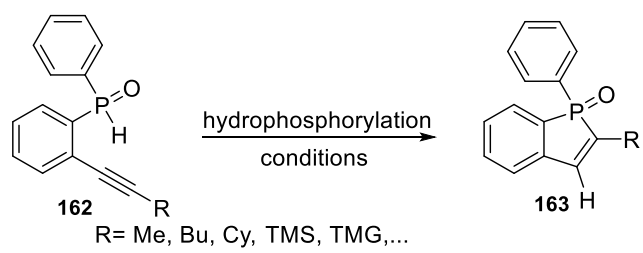


Schéma 54

**Troisième Chapitre : Synthèse et réactivité de
3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile et
1,3 diénylphosphonate**

A. Introduction

Les organophosphorés sont connus depuis longtemps pour leurs utilités en synthèse organique en tant qu'intermédiaires réactionnels pour la synthèse des produits naturels biologiquement actifs. Les champs d'applications des phosphonates, phosphinoxydes et autres phosphines, sont extrêmement nombreux et touchent divers domaines de la vie quotidienne. De nombreuses recherches ont ainsi été consacrées à la préparation et à l'évaluation biologique de structures comportant un reste phosphorylé.^{27,28}

Le motif méthylène gem-bisphosphonates attire de plus en plus l'attention des chimistes organiciens en raison de son analogie structurale avec les dérivés maloniques et d'autre part pour l'intérêt biologique qu'il présente. En particulier, les bisphosphonates fonctionnalisés ont fait l'objet de plusieurs travaux de recherche dans le but de développer une panoplie diversifiée de méthodes de synthèse d'un tel motif valorisable dans divers procédés. L'accès direct à ces motifs à partir de l'alkylidène bisphosphonate via une addition conjuguée classique de Michael reste la voie la plus étudiée puisque l'alkylation directe du méthylène gem-bisphosphonate souffre de plusieurs inconvénients comme le manque de sélectivité.

D'autre part, les 1,3-diènes présents dans une large gamme de produit naturel²⁹ se présentent comme intermédiaires clés dans la synthèse des molécules cycliques et hétérocycliques³⁰ moyennant diverses transformations chimiques telles les réactions de cycloaddition.³¹ D'après la bibliographie, il existe plusieurs voies d'accès aux 1,3-diénylphosphonates différemment substitués en position 2, 3 et 4. Cependant, les méthodes qui utilisent les composés gem-bisphosphonates comme substrat de départ via une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) sur divers dérivés carbonylés α,β insaturés sont les plus décrites.

²⁷ Kieczkowski, G. R.; Jobson, R. B.; Mellilo, D. G.; Reinhold, D. F.; Grenda, V. J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8310.

²⁸ Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6177.

²⁹ (a) Zhang, X.; Larock, R. C., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2993. (b) Sime, B. E.; Rickborn, B.; Flournoy, J. M.; Berlman, I. B., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4613.

³⁰ (a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. "*Dienes in the Diels-Alder Reaction*"; Wiley: New York **1990**. (b) Trost, B. M.; Pinkerton, A. B.; Seidel, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12466.

³¹ (a) Okauchi, T.; Kakiuchi, T.; Kitamura, N.; Utsunomiya, T.; Ichikawa, J.; Minami, T., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8419. (b) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5478.

Combinant les acquis de notre équipe de recherche concernant le développement de nouvelles méthodologies de synthèse des composés organophosphorés et l'intérêt croissant porté aux synthons phosphonates, l'objectif principal de cette partie de thèse est double. D'une part, la synthèse et l'étude de réactivité de 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile et d'autre part la synthèse d'une nouvelle famille de 1,3-diénylphosphorochloridates et l'étude de sa réactivité électrophile vis-à-vis des nucléophiles azotés et soufrés.

B. Synthèse et réactivité de 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile

I. Bibliographie

Pour introduire une fonctionnalité supplémentaire sur le méthylène gem-bisphosphonate de tétraéthyle il est possible d'avoir recours à deux voies principales. La première consiste en une alkylation directe du méthylène bisphosphonate par un fragment qui porte une fonctionnalité à travers l'exploitation du caractère acide des protons au pied du phosphore, tandis que la deuxième voie est basée sur une d'addition nucléophile sur un alkylidène gem-bisphosphonate qui se comporte comme un accepteur de Michael.

1) Réactivité de méthylène gem-bisphosphonate

Le méthylène gem-bisphosphonate de tétraéthyle est considéré comme un analogue de dérivés maloniques par la présence de deux groupements phosphonates électroattracteurs, qui rend l'hydrogène du groupe méthylène suffisamment acide, pour être déprotonable par plusieurs bases. D'après la littérature, il est possible d'alkyler le méthylène bisphosphonate par substitution nucléophile sur divers dérivés halogénés.^{32,33}

L'inconvénient majeur de cette stratégie est l'absence de sélectivité. En effet, dans la majorité des exemples rapportés dans la littérature, le produit d'alkylation est obtenu sous forme d'un mélange de mono et bisalkylation (**Schéma 1**).

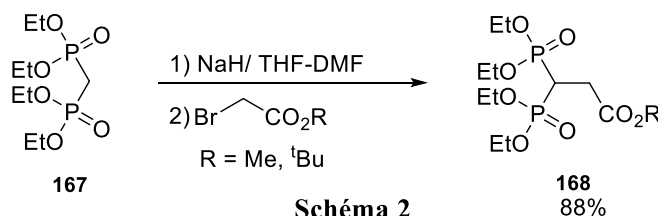


Schéma 1

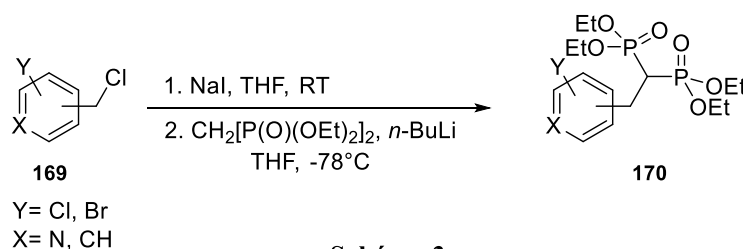
³² Kosolapoff, G. M., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 75, 1500.

³³ Hays, H. R.; Logan, T. J., *J. Chem. Soc.*, **1966**, 31, 3391.

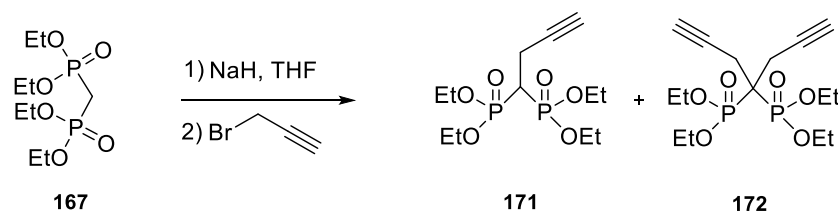
La mise en contact du méthylène bisphosphonate de tétraéthyle **167** avec l'hydrure de sodium comme base dans un mélange THF-DMF suivie de l'addition d'un bromoacétate d'alkyle, aboutit d'une manière univoque au produit d'alkylation 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl) propanoate d'alkyle³⁴ **168** avec un bon rendement de 88% (**Schéma 2**).



Par ailleurs, Lin et Coll.³⁵ ont rapporté l'utilisation de *n*-BuLi pour déprotoner le méthylène bisphosphonate pour une substitution nucléophile subséquente sur une série des dérivés halogénés hétérocycliques. D'après les auteurs les produits d'alkylation sont isolés avec des rendements modérés et sont toujours contaminés par une faible quantité de produit de bis-alkylation (**Schéma 3**).



Les données de la littérature montrent qu'avec certains dérivés halogénés tels que le bromure d'allyle et le bromure de propargyle, l'alkylation de gem-bisphosphonates est non sélective (**Schéma 4**).^{36,37} En effet, la réaction conduit à un mélange de produits de mono et bis alkylation dont la séparation par chromatographie sur colonne est impossible.



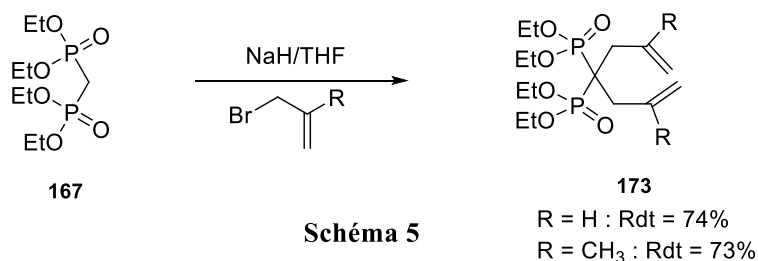
³⁴ Ameer, M.; Arfaoui, A.; Ben Kraiem, J.; Al-Deyab, S. S.; Amri, H., *Med. J. Chem.*, **2012**, 2, 347.

³⁵ Lin, Y. S.; Park, J.; Schutter, J. W.; Huang, X. F.; Berghuis, A. M.; Sebag, M.; Tsantrizos, Y. S., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 3201–3215.

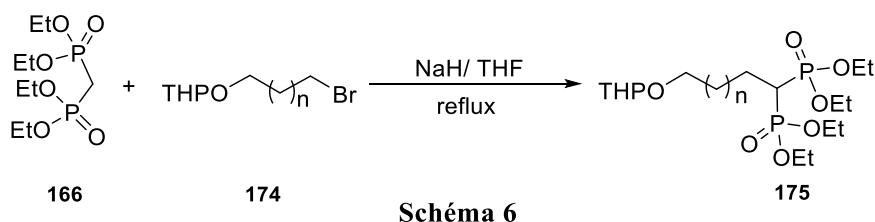
³⁶ Skarpos, H.; Osipov, S. N.; Vorob'eva, D. V.; Odinet, I. L.; Lork, E.; Roschenthater, G. V., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 2361.

³⁷ Mohamed, S.; Charmasson, Y.; Attolini, M.; Maffei, M., *Heteroatom. Chemistry*, **2010**, 21, 332.

Dans la même publication, les auteurs ont rapporté que l'alkylation du méthylène bisphosphonate **167** par deux équivalents de bromure d'allyle (ou de propargyle), en présence de NaH comme base et dans le THF anhydre comme solvant, conduit parfaitement au bisphosphonate bis-alkylé avec de bons rendements (**Schéma 5**).³⁶



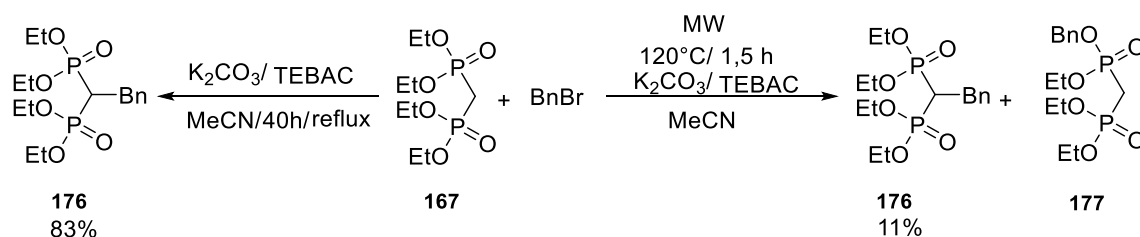
La fonctionnalisation de bisphosphonate peut être effectuée d'une manière sélective comme dans la méthodologie décrite par Tanaka et Coll.³⁸ qui utilisent un excès de bisphosphonates en présence de NaH, dans du THF ou du DMF comme solvant sous reflux pendant 6h, pour conduire au bisphosphonate **175** portant une chaîne alkyle avec un groupement hydroxyle masqué (**Schéma 6**)



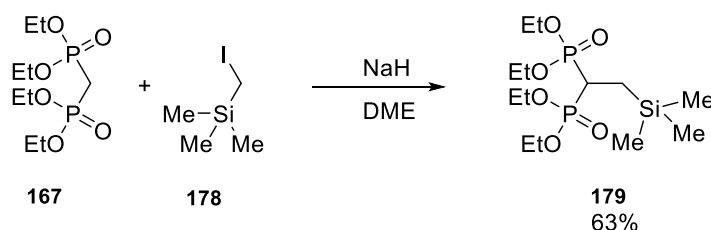
En 2011 Greiner et Coll.³⁹ ont décrit une méthodologie d'alkylation de bisphosphonate de tétraéthyle en présence de K₂CO₃ comme base au reflux de l'acétonitrile pendant 40h, en utilisant le chlorure de benzyle de triéthylammonium comme additif. Selon les auteurs, dans ces conditions la réaction conduit d'une manière hautement sélective au produit de mono-alkylation avec un rendement de l'ordre de 83%. Cependant lorsque l'alkylation est réalisée par irradiation micro-onde le taux de conversion en produit d'alkylation ne dépasse pas 11% et un produit parasite se forme majoritairement (**Schéma 7**).

³⁸ Tanaka, K. S. E.; Houghton, T. J.; Kang, T.; Dietrich, E.; Delorme, D.; Ferreira, S. S.; Caron, L.; Viens, F.; Arhin, F. F.; Sarmiento, I.; Lehoux, D.; Fadhil, I.; Laquerre, K.; Liu, J.; Ostiguy, V.; Poirier, H.; Moeck, G., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 9217–9229.

³⁹ Greiner, I.; Grun, A.; Ludanyi, K.; Keglevich, G., *Hetero. Chem.*, **2011**, 22, 11-14.



Une autre alternative rapportée par Loreto et Coll.⁴⁰ décrit l'alkylation de méthylène bisphosphonate par l'iodométhyltriméthylsilane. La méthode utilise NaH comme base dans le DME comme solvant à une température de 70°C pendant 3h, pour conduire sélectivement au produit de mono-alkylation avec un rendement de 63% (**Schéma 8**).



D'après les données bibliographiques, nous retenons que l'introduction d'une fonctionnalité supplémentaire sur le méthylène bisphosphonate par alkylation directe souffre de certains inconvénients, tels que le taux de conversion faible ou le manque de généralisation ainsi que l'obtention d'un mélange de produits de mono et bis-alkylation non séparable. La sélectivité de la réaction dépend toujours de l'halogénure et des conditions opératoires pour l'alkylation.

2) Réactivité de vinylidènes bisphosphonates

Les vinylidènes bisphosphonates sont considérés comme des accepteurs de Michael qui réagissent avec une large gamme de nucléophiles tels que les carbanions, les amines, les thiols et les dialkylphosphites. L'addition d'un réactif de Grignard permet d'obtenir exclusivement le produit d'addition-1,4. Il est d'ailleurs possible d'utiliser des organomagnésiens fonctionnalisés comportant diverses fonctions terminales protégées telles qu'amines, aldéhydes, alcools, ce qui aboutit à une multitude de bisphosphonates fonctionnels utilisés dans diverses applications (**Schéma 9**).⁴¹

⁴⁰ Loreto, M. A.; Pompili, C.; Tardella, P. A., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4423-4427.

⁴¹ Lolli, M. L.; Lazzarato, L.; Di Stilo, A.; Fruttero, R.; Gasco, A., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 650, 77.

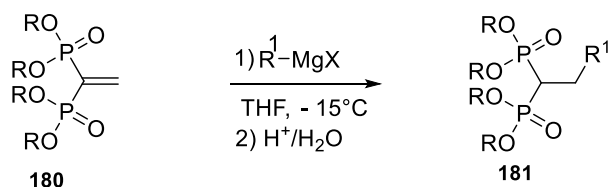


Schéma 9

L'addition conjuguée du carbanion d'un dérivé malonique sur l'éthénylidène bisphosphonate de tétraéthyle **182** permet d'introduire plusieurs fonctionnalités (groupements X et Y) aboutissant ainsi à des bisphosphonates fonctionnalisés de type **183**, recherchés en synthèse organique (Schéma 10).⁴¹

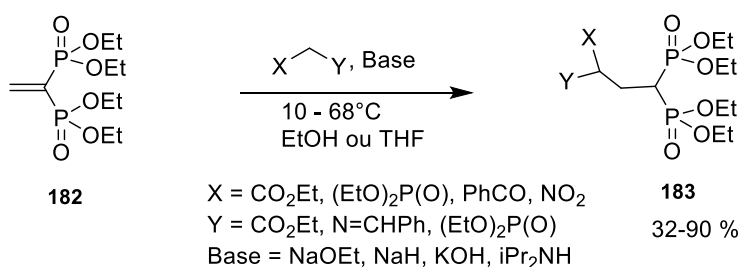


Schéma 10

Divers nucléophiles soufrés, azotés ou phosphorylés peuvent également être additionnés sur le vinylidène bisphosphonate.⁴² Dans le cas des dialkylphosphites, l'activation par un équivalent de base sera nécessaire pour générer le tri-phosphonate attendu (Schéma 11).

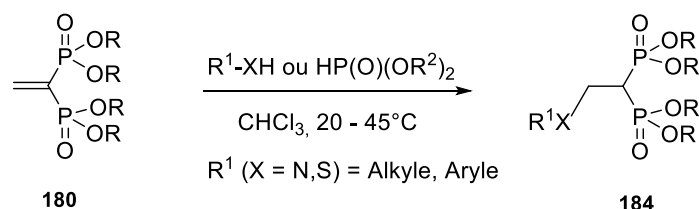


Schéma 11

Une autre alternative d'addition de Michael d'un nucléophile azoté sur le vinylidène bisphosphonate de tétraéthyle **182**, a été décrite par Makarov et Coll.⁴³ La réaction est réalisée dans le dichlorométhane comme solvant en présence d'une base faible telle que la triéthylamine. Les adduits de Michael ainsi obtenus sont utilisés dans le traitement des pathologies associées au métabolisme osseux (Schéma 12).

⁴² Hutchinson, D. W.; Thornton, D. M., *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 346, 341.

⁴³ Makarov, M.; Leonova, E.; Rybalkina, E.; Khrustalev, E.; Shepel, N.; Rochenthaler, G.; Timofeeva, T., *Odinets, I., Arch. Pharm. Chem.*, **2012**, 345, 349.

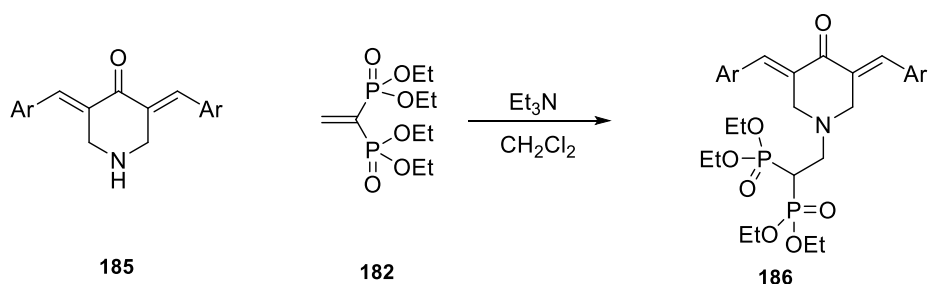


Schéma 12

En 2011, Wang et Coll. ont rapporté la mise au point d'une addition conjuguée de l'ylure d'azométhine sur des alkylidènes bisphosphonates en présence d'un ligand chiral et de cuivre. La réaction conduit aux α -amino-esters *gem*-bisphosphonates correspondants avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (**Schéma 13**).⁴⁴

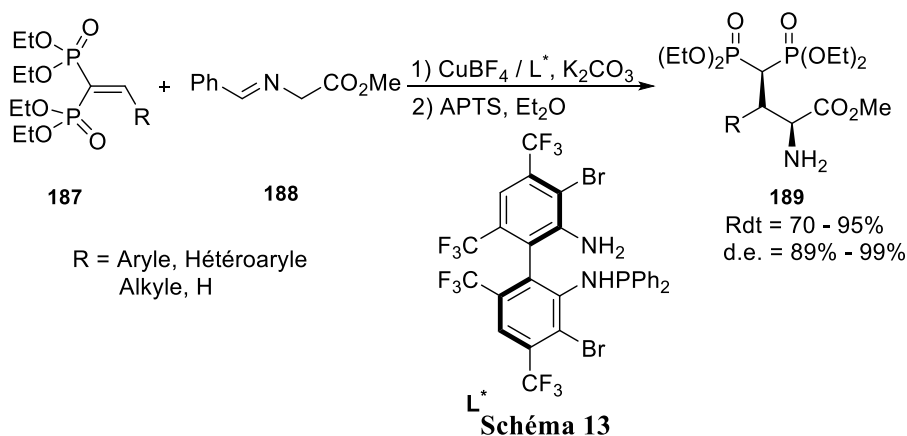


Schéma 13

Strutz et Coll.⁴⁵ ont décrit la synthèse du (2-cyanoéthane-1,1-diyl) bisphosphonate de tétraéthyle **190** par simple traitement de l'alkylidène bisphosphonate **182** par le cyanure de potassium dans un mélange eau/EtOH comme solvant. Le produit d'addition **190** est isolé avec une conversion quantitative au bout de 10 minutes (**Schéma 14**). L'inconvénient majeur de cette méthode provient principalement de l'utilisation KCN qui peut libérer lors de l'hydrolyse un gaz hautement toxique, à savoir le cyanure d'hydrogène.

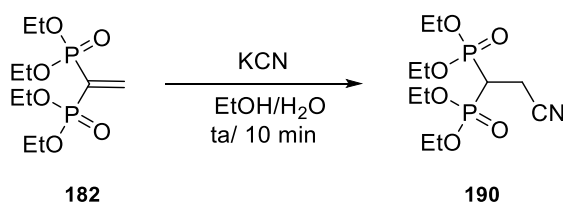


Schéma 14

⁴⁴ Xue, Z. Y.; Li, Q. H.; Tao, H. Y.; Wang, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 11757.

⁴⁵ Strutz, G.; Guervenou, J., *Synthesis*, **1991**, 661.

Après avoir détaillé les différentes méthodes d'accès à divers types de bisphosphonates fonctionnalisés à partir du méthylène et vinylidène gem-bisphosphonate, nous avons fixé comme objectif la synthèse et la réactivité de 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile.

II. Résultats et discussions

1) Synthèse et réactivité de 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl)Propanenitrile

a) Synthèse : Nouvelle voie d'accès au 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) propanenitrile

Afin de minimiser les étapes de synthèse et d'éviter l'utilisation des produits hautement toxiques comme le KCN, et dans le but d'accéder au 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile **190** en une seule étape, nous avons essayé d'optimiser les conditions opératoires de la réaction d'alkylation du méthylène bisphosphonate **167** selon le schéma général suivant (**Schéma 15**).

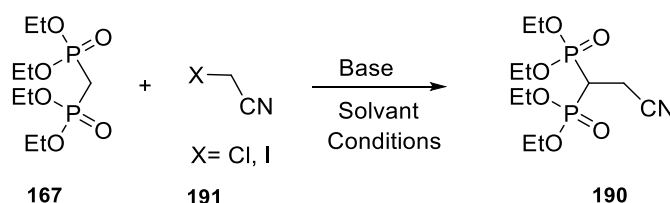


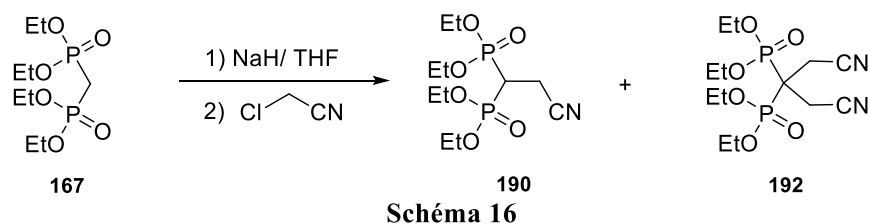
Schéma 15

Les différents essais réalisés pour l'optimisation de l'alkylation du méthylène bisphosphonate de tétraéthyle **167** par le (chloro/iodo) acétonitrile sont répertoriés dans le **Tableau III-1**.

Au début, le méthylène bisphosphonate de tétraéthyle **167** a été mis en contact avec 1,5 équivalent de chloroacétonitrile en présence de deux équivalents de K_2CO_3 solide au reflux de l'acétonitrile ou même dans un mélange DMF-THF, comme solvants. Malheureusement, une dégradation a été observée et aucune trace de produit d'alkylation souhaité n'a été détectée (**Tableau III-1**, entrées 1 et 2). Afin d'augmenter la réactivité électrophile de notre substrat l'iodoacétonitrile a été utilisé à la place du chloroacétonitrile toujours au reflux de l'acétonitrile comme solvant, cependant aucune amélioration n'a pu être observée (**Tableau III-1**, entrée 3).

Dans un autre essai, nous avons opté pour l'utilisation de l'hydrure de sodium comme base plus forte, dans le THF anhydre comme solvant, pour former l'anion sodique de méthylène bisphosphonate **167**. Dans ces conditions, la réaction conduit, à un mélange inséparable de produits de mono et bis-alkylation accompagnés de produit de départ (**Tableau III-1**, entrée 4). Cependant la prolongation du temps de réaction (**Tableau III-1**, entrée 5) a amélioré sensiblement le taux de conversion mais pas la sélectivité de la réaction qui donne toujours un

mélange de mono- et bis-alkylation (**190** : **192**) dans une proportion environ 3:1 respectivement (**Schéma 16**).



Entrée	ClCH ₂ CN (éq)	Base (équ.)	Solvant	Température	Temps (h)	Résultat (%)
1	1,5	K ₂ CO ₃ (2)	CH ₃ CN	reflux	24	Dégradation
2	1,5	K ₂ CO ₃ (2)	DMF/THF	reflux	12	Dégradation
3^b	1,5	K ₂ CO ₃ (2)	CH ₃ CN	reflux	12	Dégradation
4	1,2	NaH (1,5)	THF	reflux	12	mono- et bis-alkylation ratio 2/1
5	1,3	NaH (1,5)	THF	reflux	24	mono- et bis-alkylation ratio 3/1
6^b	1	NaH (1)	THF	-78°C puis Tamb	48	Mélange complexe de produits non séparable
7^b	1	NaH (1)	DME	70	24	Produit de mono- alkylation minoritaire
8	1,1	DBU (1,2)	CH ₃ CN	ta.	12	Produit de départ
9	1,1	Et ₂ NH (2)	EtOH	reflux	24	Produitn de départ
10^b	1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF	-78°C à ta	12	18% ^a
11^b	1	<i>n</i> -BuLi (1,2)	THF	-78°C à ta	24	42% ^a
12	1	<i>n</i> -BuLi (1,2)	THF	-78°C à ta	24	40% ^a
13	1	PhLi (1,2)	THF	-78°C à ta	24	38% ^a
14	1	<i>t</i> -BuLi (1,2)	THF	-78°C à ta	24	44% ^a
15	1	LDA (1,2)	THF	-78°C à ta	24	40% ^a

^a Rendement en produit isolé pur 190

^b l'iodoacétonitrile est utilisé au lieu du chloroacétonitrile

Tableau III-1 : Optimisation des conditions opératoires de la réaction d'alkylation de méthylène gem-bisphosphonate

Dans le but d'améliorer la sélectivité de notre réaction, nous avons jugé utile de conduire la réaction à des températures inférieures au reflux du milieu réactionnel, voir même à la température ambiante ou franchement à basse température, malheureusement un mélange

complexe de produits est obtenu (**Tableau III-1**, entrées 6, 7). Ce résultat est dû probablement à la forte réactivité de l'hydruure de sodium utilisée et à l'instabilité de notre substrat dans ces conditions.

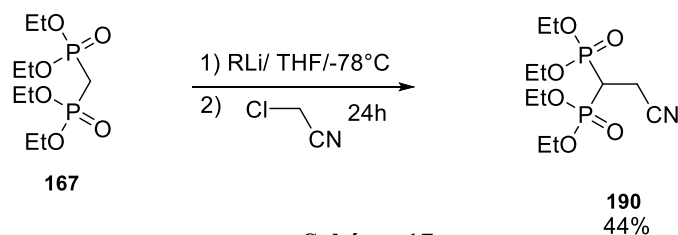
Dans le but d'éviter cette deuxième déprotonation nous avons décidé d'utiliser des bases azotées moins fortes telles que le **DBU** ou la **Et₂NH** (**Tableau III-1**, entrées 8, 9). Cependant, seul le produit de départ a été récupéré après 24 heures de réaction.

Face à ces essais non concluants, nous avons opté finalement pour l'utilisation des bases lithiées dans l'étape de déprotonation. Ainsi, la mise en contact du méthylène bisphosphonate **167** avec 1.1 équivalent de *n*-BuLi à basse température dans le THF comme solvant, en présence de l'iodoacétonitrile pendant 12h, nous a permis d'obtenir sélectivement le produit de mono-alkylation accompagné du produit de départ avec un taux de conversion de 30% et un rendement isolé de 18% (**Tableau III-1**, entrée 10).

Un rendement isolé nettement amélioré de 40% et 42% a été obtenu après 24h de réaction en utilisant 1.2 équivalents du *n*-BuLi en présence de chloro ou l'iodoacétonitrile respectivement comme substrat (**Tableau III-1**, entrées 11-12). Le changement de PhLi à la place du *n*-BuLi dans les mêmes conditions opératoires diminue légèrement le taux de conversion en produit de mono-alkylation et par conséquent un rendement isolé de 38% (**Tableau III-1**, entrée 13).

L'utilisation d'un lithien plus encombré et plus réactif tel que le *t*-BuLi (**Tableau III-1**, entrée 14) dans les mêmes conditions de température et de solvant nous a permis d'améliorer davantage le taux de conversion pour atteindre 70 % et par conséquent nous avons réussi à isoler le produit de mono-alkylation avec un rendement de l'ordre de 44%. Finalement, et dans les mêmes conditions précédentes un résultat pareil a été obtenu en utilisant un lithien plus encombré tel que le diisopropylamidure de lithium LDA (**Tableau III-1**, Entrée 15).

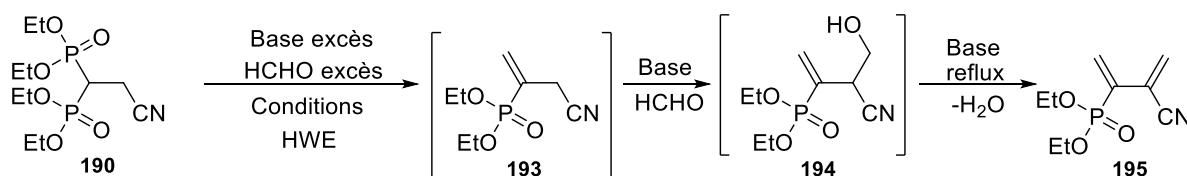
Pour conclure et après tous ces essais, nous avons réussi à optimiser les conditions opératoires pour l'alkylation du méthylène gem-bisphosphonate en utilisant des organolithiens comme bases en présence de chloroacétonitrile pour isoler sélectivement le produit de monoalkylation le 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile **190** selon l'équation globale suivante (**Schéma 17**).



b) Réactivités de 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile

❖ Synthèse d'un nouveau vinylphosphonate

Après avoir montré qu'il était possible de synthétiser le 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile **190** en une seule étape moyennant une alkylation sélective du méthylène gem-bisphosphonate **167** dans des conditions basiques, nous avons concentré nos efforts pour étudier sa réactivité dans la réaction d'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) avec le paraformaldéhyde, dans le but d'accéder à un nouveau diène conjugué du type **195** comme le montre le schéma ci-dessous (**Schéma 18**).



Afin d'établir les conditions opératoires optimales de la réaction, notre substrat est mis en contact avec le formaldéhyde en présence des bases diverses dans différentes conditions (**Tableau III-2**).

Dans notre premier essai, nous avons appliqué les conditions rapportées par Amri et Coll.⁸ Ainsi, notre substrat bisphosphonate cyané **190** est mis en contact avec un large excès de formaldéhyde aqueux (30%) en présence d'une solution concentrée de K₂CO₃ (6-8 M) au reflux du THF pendant 48h (**Tableau III-2**, entrée 1). Dans ce cas, un mélange complexe de produits a été obtenu.

Ainsi, lors d'un deuxième essai, et afin d'éviter la dégradation de produit de départ nous avons conduit la réaction à 25°C en utilisant 4 équivalents de K₂CO₃ dans le THF pendant 24h (**Tableau III-2**, entrée 2). Dans ce cas, la réaction a fourni principalement deux produits : le vinylphosphonate **196** issu, de l'isomérisation du produit **193** et un produit de réduction à savoir le β-cyanophosphonate **197** dans la proportion 20/80 respectivement (**Schéma 19**).

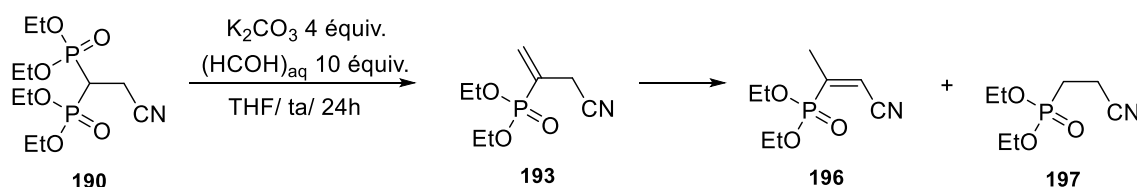


Schéma 19

Entrée	Base (équiv.)	HCOH (équiv.)	Solvant	Conditions	Conversion(%) 193/195/196/197
1	K ₂ CO ₃ aq (8)	(HCOH) _{aq} (10)	THF/eau	48h, reflux	0/0/0/0
2	K ₂ CO ₃ aq (4)	(HCOH) _{aq} (10)	THF/eau	24h, 25°C	0/0/20/80
3	K ₂ CO ₃ sd (3)	(HCOH) _n sd (3)	THF	8h 25°C	0/35/30/20
4	K ₂ CO ₃ sd (3)	(HCOH) _n sd (3)	THF	12h 0°C	65/10/15/0
5	NaH (3)	(HCOH) _n sd (3)	THF	2h 0°C	0/0/100/0
6	<i>n</i> -BuLi (3)	(HCOH) _n sd (3)	THF	1h -78°C	0/0/100/0
7 ^a	K ₂ CO ₃ sd (3)	(HCOH) _n sd (3)	THF	12h 0°C	100/0/0/0
8 ^a	K ₂ CO ₃ sd (3)	(HCOH) _n sd (3)	THF	24h 0°C	0/0/100/0

^a Réaction dans un bain de cryostat

Tableau III-2 : optimisation des conditions opératoires de la réaction de HWE

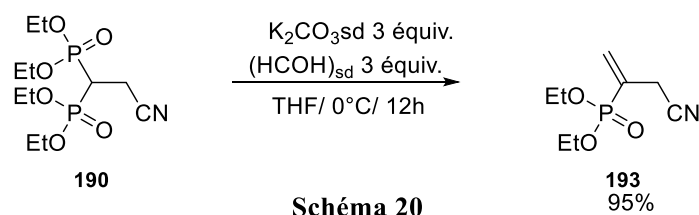
Par la suite et dans le but d'éviter l'isomérisation en milieu basique, nous avons examiné l'utilisation du carbonate de potassium et du paraformaldéhyde sous forme solide. Ainsi, lorsque la réaction est réalisée en milieu hétérogène (liquide-solide) en présence de 3 équivalents de K₂CO₃ et de paraformaldéhyde solide, pendant 8h, dans le THF, à température ambiante, nous avons pu isoler un mélange de produits constitués de diène souhaité **195** accompagné des produits **196** et **197** précédemment détectés (Tableau III-2, entrée 3). Après purification, une fraction mélange de **195** et **196** en proportion presque égale a été isolée avec un rendement global de 55%.

Dans le but d'arrêter l'isomérisation de notre intermédiaire vinylphosphonate **193** en milieu réactionnel, nous avons opté pour réaliser la réaction à basse température. Ainsi, quand la réaction est conduite à 0°C pendant 12h, nous avons pu obtenir majoritairement le vinylphosphonate **193** accompagné par des traces des produits **195** et **196** et en absence de produit de dégradation **197** (Tableau III-2, entrée 4). Après purification, nous avons pu isoler notre vinylphosphonate **193** avec un rendement de 60%.

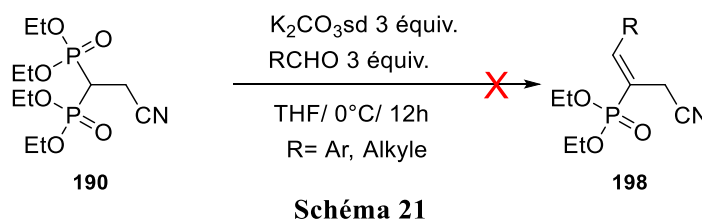
Par ailleurs, le changement de K₂CO₃ par du NaH à 0°C ou par du *n*-BuLi à -78°C a permis la conversion de notre substrat de départ en produit d'isomérisation **196** en seulement 2h et 1h respectivement (Tableau III-2, entrée 5,6).

Afin de stabiliser la température du milieu réactionnel, la réaction est conduite dans un bain de cryostat à 0°C pendant 12h (**Tableau III-2**, entrée 7). D'une manière satisfaisante notre substrat est totalement converti en vinylphosphonate correspondant **193** sans aucune trace d'autre produit. Dans ce cas le rendement isolé est nettement amélioré jusqu'à 95%. La prolongation de la durée de contact jusqu'à 24h dans les mêmes conditions opératoires a permis seulement l'isomérisation de vinylphosphonate intermédiaire **193** en produit d'isomérisation **196** sans aucune trace du diène souhaité (**Tableau III-2**, entrée 8).

Après plusieurs essais on peut conclure que l'inconvénient majeur de notre stratégie réside dans l'étape d'isomérisation spontanée au sein de notre processus réactionnel qui bloque notre réaction au stade du produit **196** et empêche de récupérer le diène souhaité. Finalement, nous avons réussi à mettre au point des conditions opératoires douces pour accéder sélectivement au vinylphosphonate fonctionnel **193**, non décrit dans la littérature avec un excellent rendement de 95% (**Schéma 20**).



Après avoir fixé les conditions opératoires de la réaction de HWE avec le paraformaldéhyde, des efforts ont été déployés pour la généralisation de notre méthode avec une série d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques mais malheureusement sans succès, et seuls les produits de départ ont été récupérés après traitement (**Schéma 21**).



Dans le but de valoriser notre phosphonate vinylique **193**, nous avons jugé utile d'opposer ce dernier à des nucléophiles azotés tels que la benzylamine ou l'hydrazine, dans l'espoir d'accéder, via une addition d'aza-Michael suivie d'une cyclisation intramoléculaire, à des hétérocycles fonctionnels du type **199** ou **200** respectivement. Malheureusement, dans les deux cas aucun des produits recherchés est obtenu et seul le produit d'isomérisation **196** a pu être identifié (**Schéma 22**).

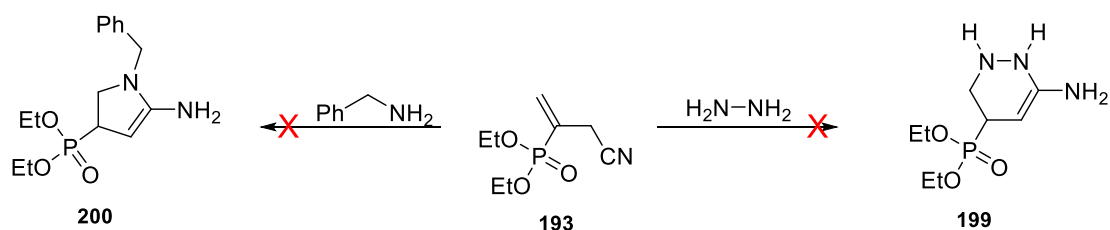


Schéma 22

❖ Tentative de synthèse d'une nouvelle cétone β-bisphosphonaté

Après avoir étudié la réactivité de 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl) propanenitrile **190** dans la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, nous avons jugé intéressant d'étudier leur comportement électrophile vis-à-vis des organométalliques. Notre objectif ici est l'accès à une nouvelle famille de cétone β bisphosphonaté jamais décrite dans la littérature. Afin d'établir les conditions opératoires optimales de la réaction, nous avons utilisé le bromure de phénylmagnésium comme nucléophile modèle pour accéder au tétraéthyle (3-oxo-3-phénylpropane-1,1-diyl) bis(phosphonate) de type **201** (Schéma 23).

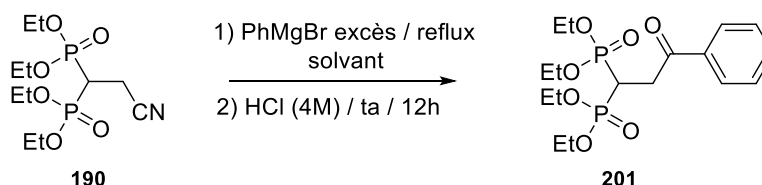


Schéma 23

Dans nos premiers essais, nous avons réalisé la réaction en présence de deux équivalents de bromure de phénylmagnésium à température ambiante, puis au reflux du THF pendant 8h (Tableau III-3, entrées 1, 2), cependant seul le produit de départ a été récupéré après hydrolyse.

Par la suite la réaction a été conduite en présence de quatre équivalents de magnésien à reflux du THF pendant 12h suivi d'une hydrolyse acide à température ambiante (Tableau III-3, entrée 3). Contrairement à nos attentes, la réaction a évolué différemment et nous avons isolé un autre bisphosphonate, le tétraéthyle (2-phénylethane-1,1-diyl) bis(phosphonate) **202**, déjà décrit dans la littérature,¹⁵ avec un rendement de 87% (Schéma 24).

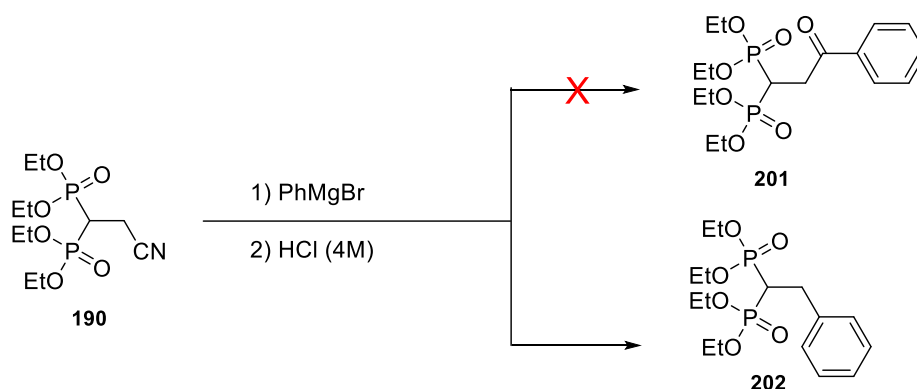


Schéma 24

Par la suite, et afin de confirmer que ce processus inconnu provient de l'étape de l'addition de magnésien sur la fonction nitrile en bout de chaîne, et non pas de l'étape d'hydrolyse, la réaction a été hydrolysée simplement avec de l'eau (**Tableau III-3**, entrée 4). Cependant le même produit **202** a été isolé avec un rendement identique.

Entrée	RM(équiv.)	Solvant	Conditions	Résultats: Rdt% 201/202
1	PhMgBr (2)	THF	8h, 25°C	0/0
2	PhMgBr (2)	THF	8h, 70°C	0/0
3	PhMgBr (4)	THF	12h, 70°C	0/87
4 ^a	PhMgBr (4)	THF	12h, 70°C	0/86
5 ^a	PhLi (4)	THF/hexane	12h/0°C puis 70°C	0/78

^a hydrolyse neutre à l'eau

Tableau III-4 : condensation des organométalliques sur le bisphosphonate 190

Par souci de comparaison, le bromure de phénylmagnésium a été remplacé par le bromure d'éthylmagnésium et le phényllithium (**Tableau III-3**, Entrée 5). Là encore dans les deux cas, la réaction a conduit au bisphosphonate issu de la substitution de groupement cyano par l'espèce nucléophile organométallique utilisé (**Schéma 25**).

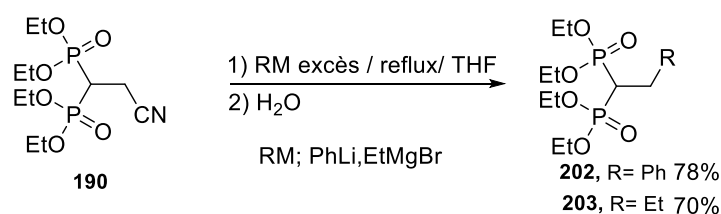


Schéma 25

Afin d'expliquer la formation du bisphosphonate **202**, une proposition de mécanisme réactionnel plausible est représentée dans le **Schéma 26**. D'après les résultats obtenus il est clair, que la réaction conduit globalement à la substitution de la fonction nitrile par le groupe R

de l'organométallique. Ainsi, l'intermédiaire iminium **204**, généré suite à l'addition du phénylmagnésium sur la fonction nitrile, subit l'attaque d'un autre équivalent d'organomagnésien, qui clive la liaison C-C pour conduire finalement via une substitution nucléophile au tétraéthyle (2-phényléthane-1,1-diyl) bis(phosphonate) **202** suite au départ du benzonitrile **205** (Schéma 26).

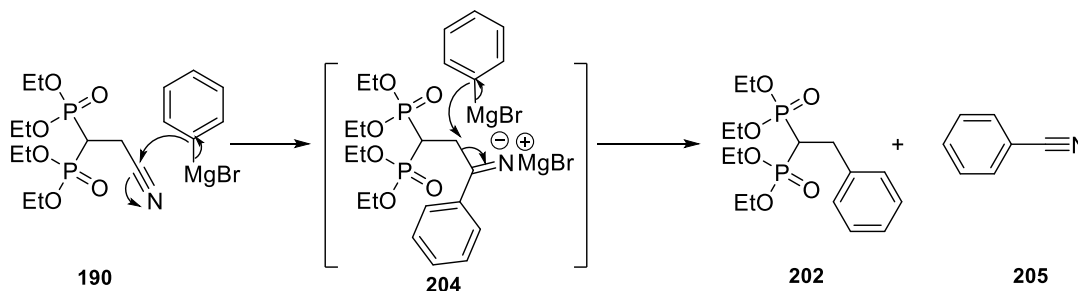


Schéma 26

Le bisphosphonate **202** est entièrement caractérisé par RMN (^1H , ^{13}C , ^{31}P). En RMN ^1H , nous relevons en particulier un triplet de triplet vers 2,65 ppm attribuable au proton porté par le proton géminé. Un tel triplet est dû au couplage avec les deux noyaux de phosphore ($^2J_{\text{H-P}}$) et avec les deux protons voisins ($^3J_{\text{H-H}}$). Les spectres RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P du produit isolé **202** sont en bon accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature.¹⁵ Cette proposition mécanistique provient d'une preuve expérimentale par l'ajout de benzonitrile dans le tube RMN de brute pour confirmer leur présence dans le brut réactionnel.

Après avoir décrit une nouvelle voie d'accès au 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl) propanenitrile via une réaction d'alkylation directe du méthylène gem-bisphosphonate et l'étude de sa réactivité dans deux réactions différentes ainsi que les résultats peu concluants, dans ce stade du travail, nous avons concentré nos efforts pour étudier la synthèse et la réactivité de 1,3-diénylphosphonate récemment décrit dans notre laboratoire.

C. Synthèse et réactivité du 1,3-diénylphosphonate

I. Bibliographie

1) Méthodes de synthèse du 1,3-diénylphosphonate

En examinant les données de la bibliographie, nous pouvons constater qu'il y a un grand nombre de travaux décrivant la préparation des 1,3-diénylphosphonates, moyennant plusieurs stratégies de synthèse. Dans cet aperçu bibliographique nous présentons exclusivement les méthodes de préparation qui utilisent des motifs gem-bisphosphonates.

En 1997, Ojea et Coll. ont, décrit une synthèse de 1(*E*),3(*E*)-diénylphosphonates de type **208**, moyennant l'intermédiaire lithiométhylène bisphosphonate **207**. Le traitement à basse température de l'intermédiaire formé *in situ* avec une série d'aldéhydes α,β -insaturés dans du THF comme solvant a permis l'accès efficace aux 1,3-diénylphosphonates avec de bons rendements. D'après les auteurs, l'extension de la méthode avec une série des cétones α,β -insaturées a permis d'isoler le 1,3-diène phosphonate correspondant **210** en passant par l'intermédiaire β -hydroxyphosphonate **209** (Schéma 27).⁴⁶

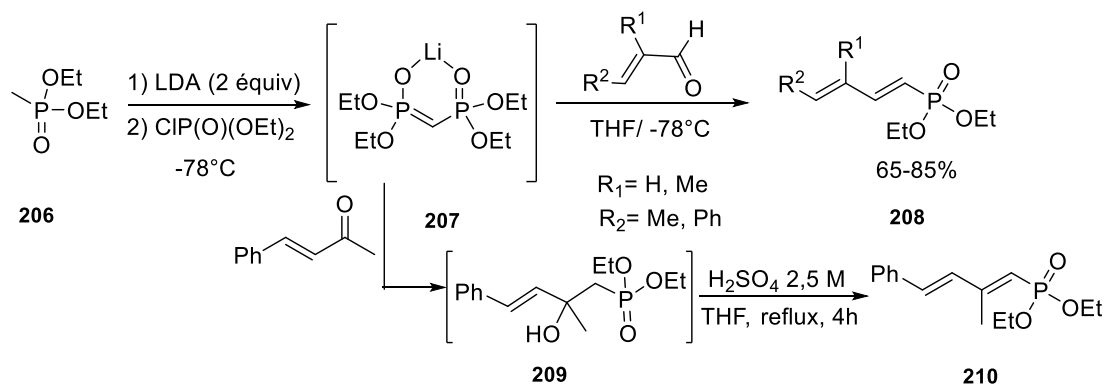


Schéma 27

En 1999, la synthèse des 2-aza-butadiène phosphonates **213** et **214**, via l'oléfination HWE, a été rapportée par l'équipe de Rodriguez.⁴⁷ La condensation de l'aminobisphosphonate **211** sur des aldéhydes conduit aux imines bisphosphonates correspondants de type **212**, qui subissent une deuxième oléfination d'HWE pour conduire aux 2-aza-butadiène phosphonates **213** avec de bons rendements (Schéma 28).

⁴⁶ Ojea, V.; Conde, S.; Ruiz, M.; Fernandez, M. C.; Quintela, J. S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4311.

⁴⁷ Palacios, F.; Gil, M. J.; Martfnez, M. E.; Rodriguez, E., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2411-2414.

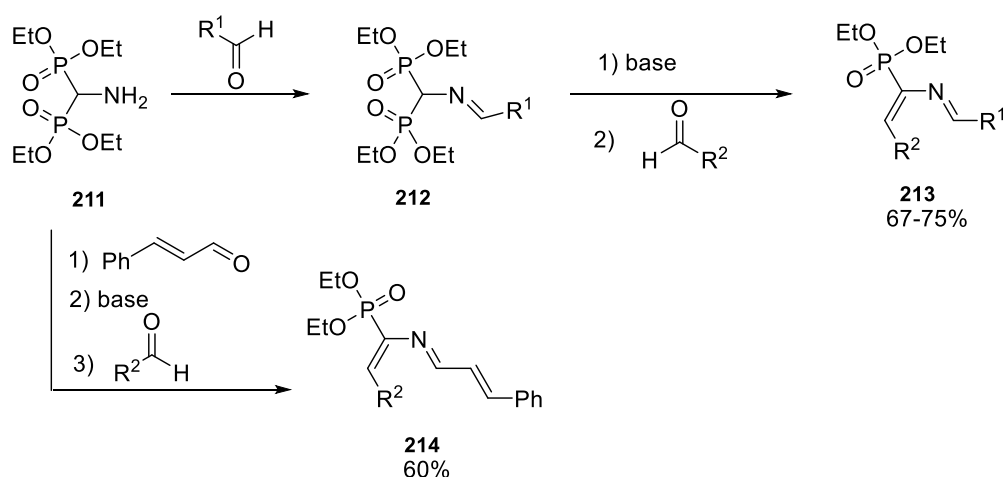


Schéma 28

Un autre 1,3-diénylphosphonate **215** a été décrit au départ du méthylène gem-bisphosphonate **167**. Ainsi, l'alkylation de ce dernier par le bromoacétate de méthyle en milieu basique (NaH), conduit à l'intermédiaire clé 3,3-bis (diéthoxyphosphoryl) éthanoate de méthyle **168**, lequel subit une bis-hydroxyméthylation en présence du formaldéhyde aqueux (30%) et de carbonate de potassium aqueux (6-10M) comme base sous reflux du THF pour conduire au 1,3-diénylphosphonate **215** avec un rendement modéré de 50% (Schéma 29).³⁴

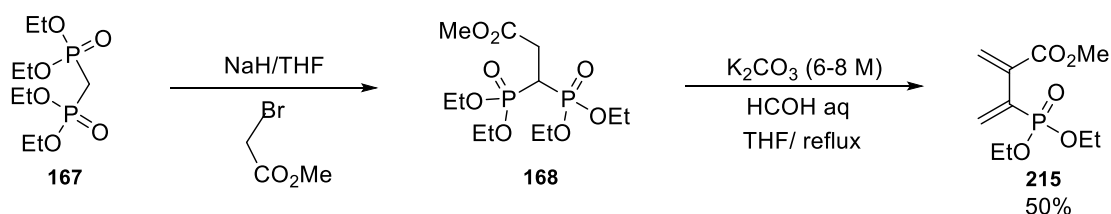


Schéma 29

En 1995, l'équipe de Arce⁴⁸ a décrit la préparation d'un diénylphosphonate soufré en faisant réagir l'anion sodique du méthylène bisphosphonate de tétraéthyle préparé *in situ* par un traitement basique à basse température avec le (R)-3-*p*-tolylsulfinyl-2-propénal dans le THF comme solvant pendant 48h (Schéma 30).

⁴⁸ Arce, E.; Carrefio, M. C.; Cid, M. B.; Garcia Ruano, J. L., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1757.

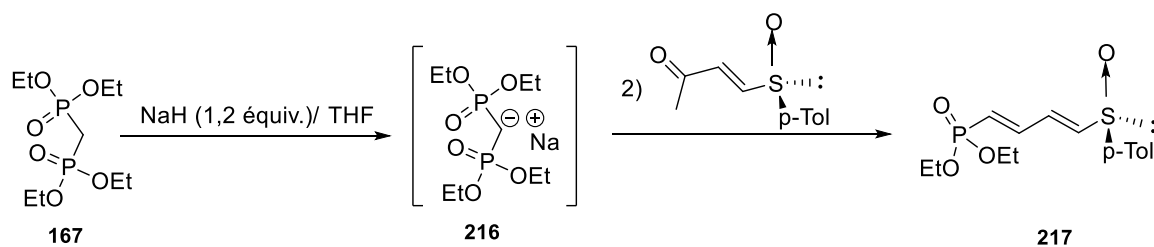


Schéma 30

D'autre part, Holstein et Coll.⁴⁹ ont montré que l'action du méthylène bisphosphonate de tétraéthyle sur des aldéhydes polyinsaturés, en présence de l'hydruure de potassium comme base dans le THF, conduit via une condensation de type HWE aux diénylphosphonates correspondants avec d'excellents rendements (> 90%). Ces phosphonates ont été testés pour leurs activités à faibles doses contre le farnésyle transférase (**Schéma 31**).

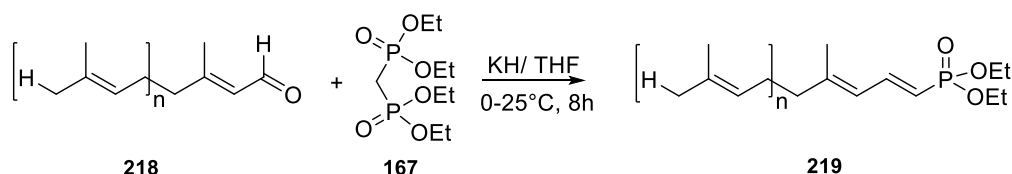


Schéma 31

Une nouvelle séquence réactionnelle conduisant à la formation de 1,3-butadiénylphosphonates trifluorométhylés **223** selon un procédé en trois étapes, a été rapportée par Shen et Coll.⁵⁰ Le protocole débute par le traitement du méthylène bisphosphonate **220** avec le *n*-BuLi dans le THF à -78°C, ce qui génère un carbanion bisphosphoryle stabilisé. Ce dernier a été acylé par l'addition d'anhydride trifluoroacétique pour conduire au bisphosphonate trifluoroacétylé **221**. Sans isolement, l'ajout de [(diéthylphosphinoyl) méthyle] lithium permet de générer le composé **222** suite à l'élimination de l'anion d'acide phosphonique. Finalement le traitement successif de **222** avec de la **LDA**, puis avec des aldéhydes donne le produit 1,3-butadiénylphosphonate trifluorométhylé substitué **223**, sous forme de deux isomères géométriques avec des rendements compris entre 66 et 88%. Cependant selon le cas l'isomère **223-b** est obtenu soit exclusivement soit majoritairement (**Schéma 32**).

⁴⁹ Holstein, S. A.; Cermak, D. M.; Wiemer, D. F.; Kriste Lewis, K.; Hohl, R., *J. Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 687.

⁵⁰ Shen, Y.; Li, P.; Ni, J.; Sun, J., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9396-9398

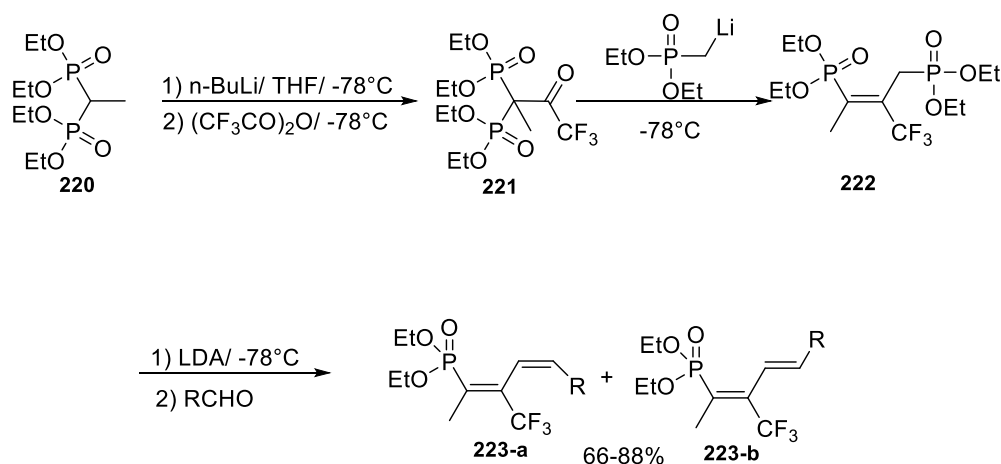


Schéma 32

Récemment, notre équipe a rapporté une synthèse hautement stéréosélective d'une nouvelle série de (1*E*,3*E*)-butadiénylphosphonates du type **225** moyennant une réaction d'oléfination du type Horner-Wadsworth-Emmons d'une série d'aldéhydes α,β -insaturés avec le méthylène bisphosphonate de tétraéthyle **167** en milieu hétérogène liquide solide (Schéma 33).⁵¹

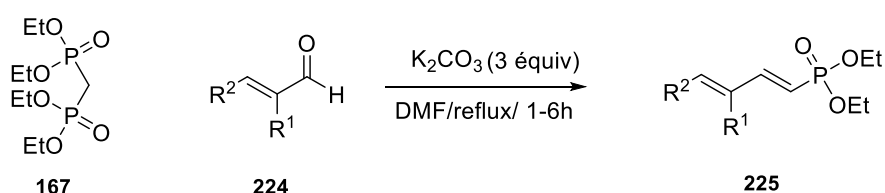


Schéma 33

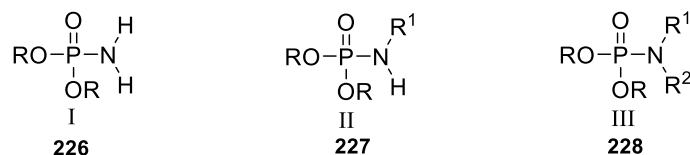
Après avoir énuméré quelques méthodes de synthèse des 1,3-diénylphosphonates à partir des motifs bisphosphonates, et en tenant compte de la possibilité de convertir un groupement phosphonate en phosphoramidate, la deuxième partie de notre étude bibliographique sera consacrée aux différentes méthodologies d'accès aux phosphoramidates.

2) Méthodes de synthèse des phosphoramidates

Les phosphoramidates constituent une classe importante des organophosphorés caractérisée par la présence d'une liaison entre l'atome de phosphore (V) et un atome d'azote (III). Généralement les phosphoramidates se divisent en trois familles principales selon les substituants sur l'atome d'azote (Schéma 34).⁵²

⁵¹ Yahyaoui, M.; Touil, S.; Samarat, A., *Chem. Lett.*, **2018**, 47, 729-731.

⁵² Chabour, I.; Nájera, C.; Sansano, J.M., *Tetrahedron*, **2020**, 76, 130801



R= H, Alkyle, Aryle R¹, R²= Alkyle, Aryle, Hétéroaryle

Schéma 34

Les molécules incorporant une liaison **P-N** se trouvent dans une large panoplie de produits naturels biologiquement actifs.⁵³ En raison des propriétés physicochimiques intéressantes de l'atome de phosphore, une gamme variée de molécules contenant le motif **P-N**, en particulier les phosphoramidates ont été synthétisés pour trouver leurs applications dans divers domaines tels que la chimie médicinale,⁵⁴ l'agriculture en tant que pesticide,⁵⁵ l'industrie comme retardateur de flamme.⁵⁶ Pour toutes ces raisons les phosphoramidates ne sont pas recherchés pour l'intérêt académique de synthèse, mais plutôt pour leurs applications industrielles. Par conséquent, plusieurs méthodes ont été décrites pour l'accès à ces édifices. Un bref historique de quelques méthodologies rapportées par plusieurs équipes de recherche⁵⁷ est regroupé dans le schéma suivant (**Schéma 35**).

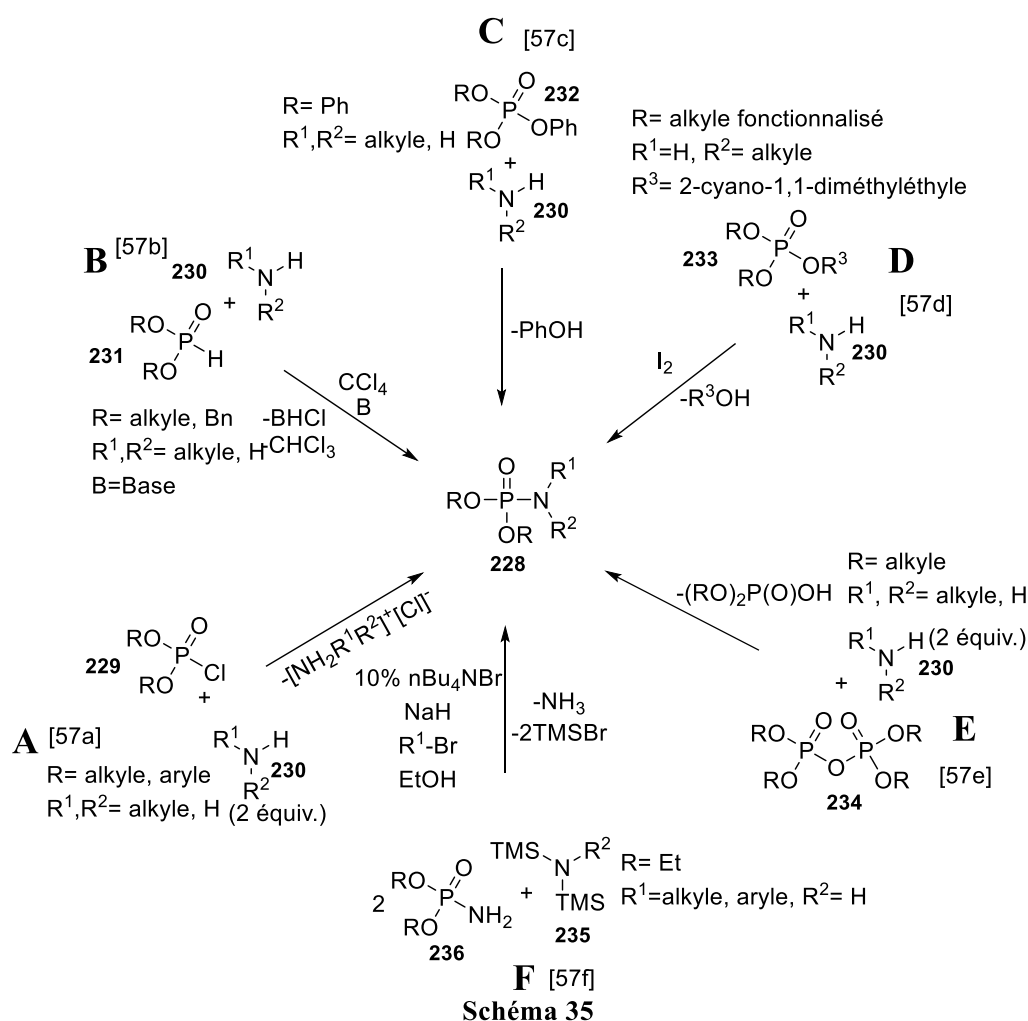
⁵³ (a) Sekine, M.; Moriguchi, T.; Wada, T.; Seio, K., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **2001**, 59, 1109–1120. (b) Petkowski, J.J.; Bains, W.; Seager, S., *Molecules*, **2019**, 24, 866. (c) Guijarro, J.I.; González-Pastor, J.E.; Baleux, F.; Millán, J.L.S.; Castilla, M.A.; Rico, M.; Moreno, F.; Delepierre, M., *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 23520–23532. (d) Hatano, M.; Hashimoto, Y., *Toxicon*, **1974**, 12, 231–236. (e) Besant, P.G.; Attwood, P.V.; Piggott, M.J., *Curr. Protein. Pept. Sci.*, **2009**, 10, 536–550.

⁵⁴ Oliveira, F.M.; Barbosa, L.C.A.; Ismail, F.M.D., *RSC. Adv.*, **2014**, 4, 18998–19012.

⁵⁵ Eto, M.; Kobayashi, K.; Kato, T.; Kojima, K.; Oshima, Y., *Agric. Biol. Chem.*, **1965**, 29, 243–248.

⁵⁶ Shaw, S.; Blum, A.; Weber, R.; Rich, D.; Lucas, D.; Koshland, C.; Dobraca, D.; Hanson, S.; Birnbaum, L., *Rev. Environ. Health.*, **2010**, 25, 261–305.

⁵⁷ (a) Audrieth, L.F.; Toy, A.D.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 2117–2119. (b) Atherton, F.R.; Openshaw, H.T.; Todd, A.R., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 660–663. (c) Nielsen, M.L., *Inorg. Chem.*, **1964**, 3, 1760–1767. (d) Koziara, A., *J. Praktische Chem.*, **1988**, 330, 473–475. (e) Wagner-Jauregg, T.; O'Neill, J.J.; Summerson, W.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5202–5206. (f) Zwierzak, A.; Osowska, K. A., *Synthesis*, **1984**, 3, 223–224.



En plus des méthodologies précédentes, et en se basant sur la bibliographie disponible sur les différentes méthodes de synthèse des phosphoramidates, on constate que l'on peut les diviser en six grandes catégories : substitution du chlore, couplage croisé oxydatif, azide, réduction, hydrophosphonylation, phosphoramidate-aldéhyde-diéophile. Dans ce qui suit, nous allons présenter quelques exemples de synthèse des phosphoramidates tout en les classant selon les catégories citées précédemment.

a) Synthèse par substitution du chlore

En 2020, Chen et Coll.⁵⁸ ont rapporté une stratégie modifiée de Atherton–Todd⁵⁹ pour la synthèse des phosphoramidates en utilisant l'air comme initiateur des radicaux libres. Selon les auteurs le traitement de phosphite avec une base telle que la **DBU** à l'air libre génère un phosphoryle radical, lequel se transforme *in situ* en phosphorochloridate sous l'effet du solvant.

⁵⁸ Ou, Y.; Huang, Y.; He, Z.; Yu, G.; Huo, Y.; Li, X.; Gao, Y.; Chen, Q., *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 1357–1360.

⁵⁹ Atherton, F.R.; Openshaw, H.T.; Todd, A.R., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 660–663.

Finalement, le phosphoramidate est obtenu suite à une substitution nucléophile subséquente de l'amine sur l'intermédiaire chloré (**Schéma 36-A**). Plus récemment, Kaboudin et Coll.⁶⁰ ont montré qu'il était possible de convertir l'alkyle phosphite **231** en phosphoramidate correspondant en présence d'une quantité catalytique de l'acide trichloroisocyanurique moyennant un intermédiaire phosphorochloridate. (**Schéma 36-B**).

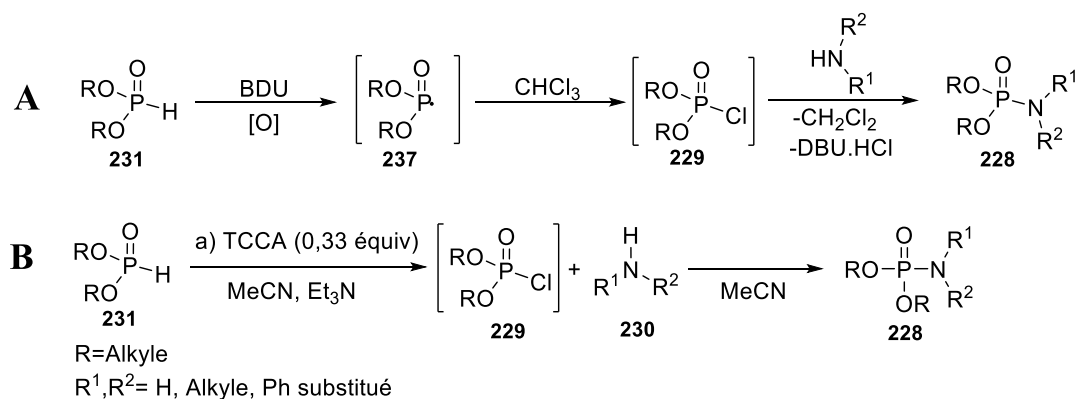


Schéma 36

b) Synthèse via un couplage croisé oxydatif

L'accès aux phosphoramidates **228** a été décrit efficacement via un couplage croisé oxydatif entre un phosphite et une amine primaire ou secondaire sous plusieurs conditions. Chen et Coll.⁶¹ ont utilisé un agent d'iodation (**Schéma 37, voie A**). D'autre part, plusieurs équipes⁶² ont montré qu'un tel couplage est possible en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition (**Schéma 37, voie B**), tandis que Gua et Coll.⁶³ ont rapporté l'unique exemple en photocatalyse (**Schéma 37, voie C**).

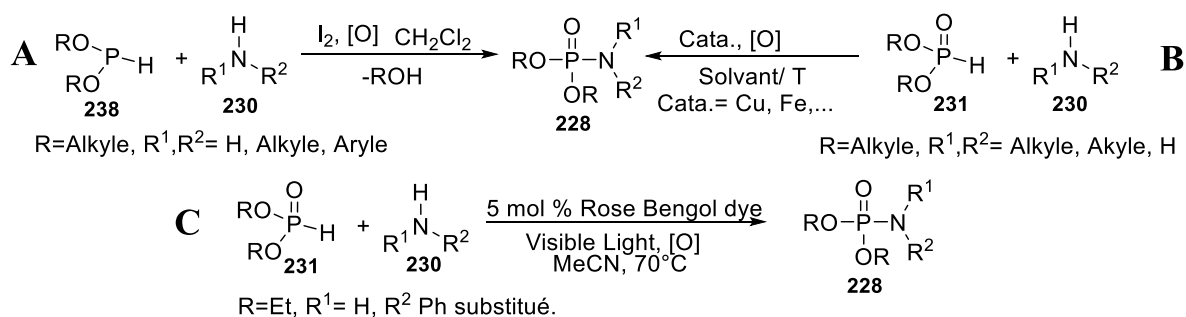


Schéma 37

⁶⁰ Kaboudin, B.; Donyavi, A.; Kazemi, F., *Synthesis*, **2018**, 50, 170–174.

⁶¹ Chen, X.; Xiao, Z.; Chu, H.; Wang, B.; Peng, A. Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 6783–6790.

⁶² (a) Fraser, J.; Wilson, L.J.; Blundell, R.K.; Hayes, C.J., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8919–8921. (b) Wang, G.; Yu, Q. Y.; Chen, S. Y.; Yu, X. Q., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6230–6232. (c) Kaboudin, B.; Kazemi, F.; Habibi, F., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 6364–6367. (d) Purohit, A. K.; Pardasani, D.; Kumar, A.; Goud, D.R.; Jain, R.; Dubey, D.K., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 3754–3756.

⁶³ Meazza, M.; Kowalczyk, A.; Shirley, L.; Yang, J.W.; Guo, H.; Rios, R., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 719–723.

c) Synthèse à partir des azotures de phosphoryle

Du fait qu'ils réagissent comme une double source de phosphore et d'azote et qu'il est possible d'insérer diverses fonctionnalités sur le motif **P-N₃** à travers la formation de nouvelle liaison C-N, les azotures de phosphoryle ont permis l'accès à une large gamme de phosphoramidates diversifiés. Gang et Coll.⁶⁴ ont montré que la formation de la liaison C-N est envisageable en traitant l'azoture **239** par un amide ou cétone **240** dans un système catalytique d'iridium (III) (**Schéma 38, voie A**). Deux années plus tard, l'équipe de Sangwan⁶⁵ a montré qu'il était également possible d'accéder au phosphoramidate en traitant le tri-alkyle phosphite par un azoture d'alkyle généré *in situ* à partir d'un dérivé halogéné (**Schéma 38, voie B**). Plus récemment, Chen et Coll.⁶⁶ ont réussi à obtenir le phosphoramidate via l'amination de l'azoture de phosphoryle **239**. En effet, le traitement de ce dernier par une série d'amine dans du DMF comme solvant tout en chauffant à 120°C pendant 12h, conduit efficacement à travers un processus d'addition-élimination aux produits souhaités avec de bons rendements (**Schéma 38, voie C**).

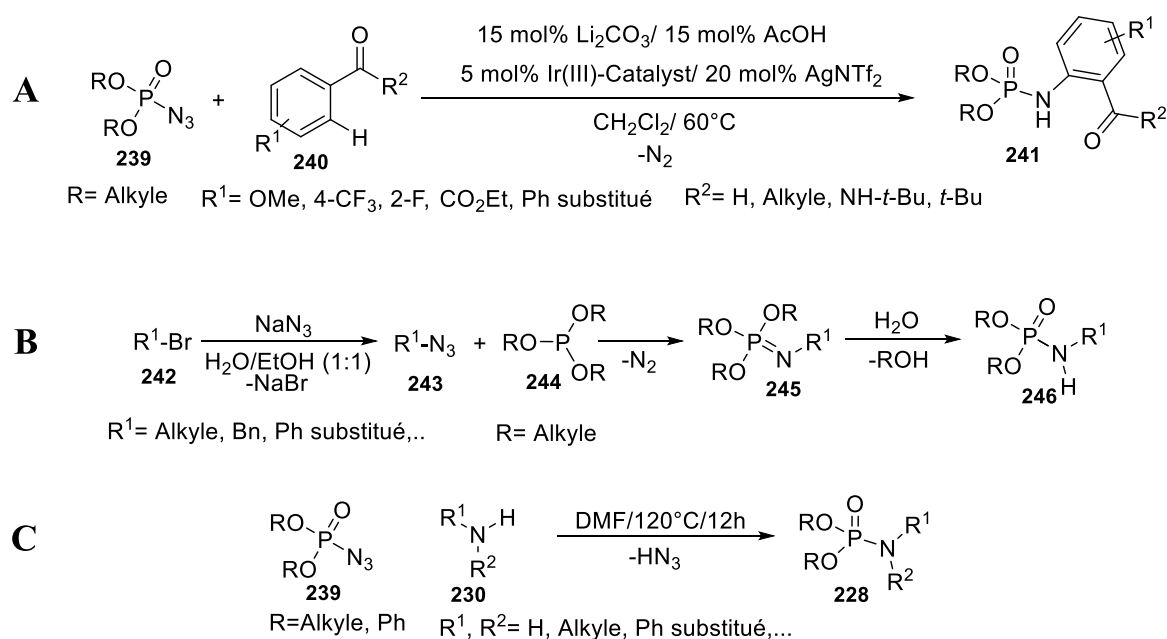


Schéma 38

⁶⁴ Kim, H.; Park, J.; Kim, J.G.; Chang, S., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 5466–5469.

⁶⁵ Dangroo, N.A.; Dar, A.A.; Shankar, R.; Khuroo, M.A.; Sangwan, P.L., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 2717–2722.

⁶⁶ Li, Q.; Sun, X.; Yang, X.; Wu, M.; Sun, S.; Chen, X., *RSC. Adv.*, **2019**, 9, 16040–16043.

d) Synthèse via une réduction d'un groupement NO₂

En 2009, Beifuss et Coll.⁶⁷ ont rapporté une synthèse élégante en une seule étape de N-arylphosphoramidates. Le chauffage et l'irradiation micro-onde pendant 15 minutes du mélange de nitrobenzène et un large excès de trialkyle phosphite dans le toluène comme solvant a permis d'isoler les phosphoramidates correspondants avec des rendements compris entre 52-79% (**Schéma 39**).

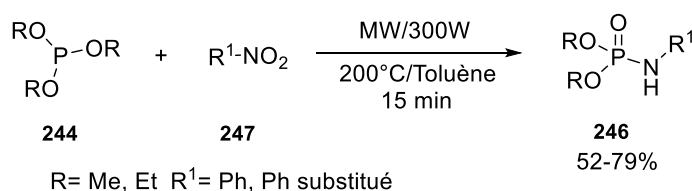


Schéma 39

e) Synthèse via une hydrophosphonylation

L'équipe de Zimin⁶⁸ a décrit une double hydrophosphonylation de nitrile par l'anion sodique de dialkyle phosphite **248** afin d'obtenir un phosphoramidate particulier via un réarrangement. Le traitement par deux équivalents de l'anion sodique de dialkyle phosphite génère l'intermédiaire gem-bisphosphonate **250** lequel subit un réarrangement sigmatropique dans l'étape d'hydrolyse ce qui donne le phosphoramidate **251** (**Schéma 40**).

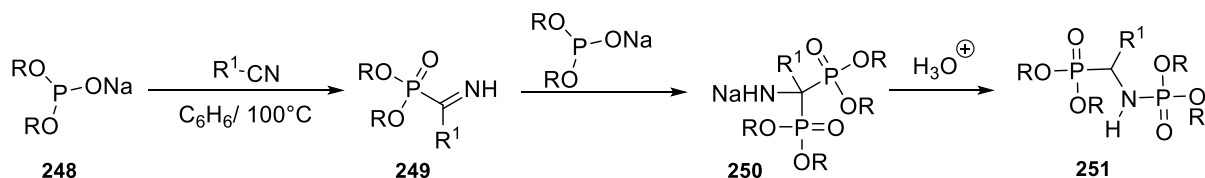


Schéma 40

f) Phosphoramidate-aldéhyde-diénoophile.

En 2020, Chabour et Coll.⁵² ont proposé une synthèse diastéréosélective de phosphoramidates polysubstitués **255** via un processus multi composant. En effet, le traitement du diéthyle phosphoramidate **252** par un aldéhyde α,β-insaturé et le maleimide en présence d'une quantité catalytique de TsOH et Ac₂O dans le toluène comme solvant en chauffant à 110°C pendant 16h, permet de générer d'une manière diastéréosélective le *cis*-phosphoramidate correspondant **255** avec des rendements compris entre 40-88% (**Schéma 41**).

⁶⁷ Haggam, R.; Conrad, J.; Beifuss, U., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6627–6630.

⁶⁸ Zimin, M.G.; Dvoinishnikova, T.A.; Konovalova, I.V.; Pudovik, A.N., *Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, **1978**, 27, 436–437.

Selon la proposition mécanistique des auteurs, il est fortement probable de passer par un diène intermédiaire suite à la condensation du phosphoramidate sur l'aldéhyde α,β -insaturé préactivé par le TsOH, lequel est intercepté par le maleimide **254** comme diénophile selon une cycloaddition [4+2] de type Diel-Alder pour donner finalement le phosphoramidate souhaité.

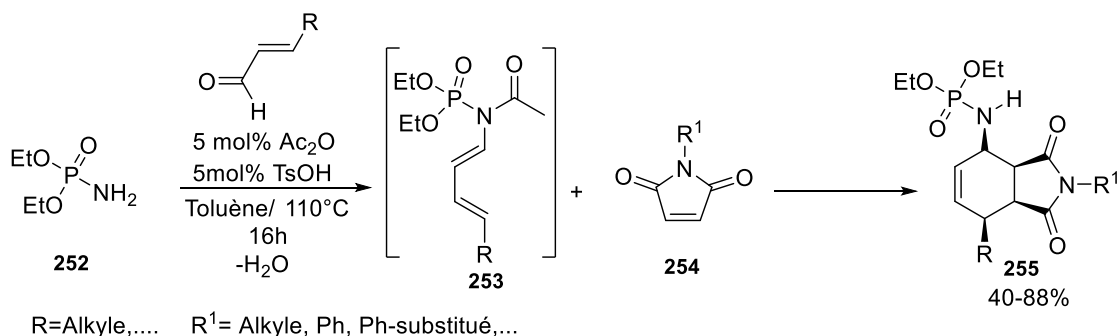


Schéma 41

II. Résultats et discussions

1) Synthèse de 1,3-diénylphosphonates

Après avoir énuméré quelques méthodologies de synthèse de 1,3-diénylphosphonates à partir d'un motif bisphosphonate via une réaction de type HWE, nous constatons que notre méthode récemment décrite⁵¹ s'est avérée la plus avantageuse et applicable à l'échelle du grammes.

En effet, la mise en contact de 2,8 g (10 mmol) du méthylène gem-bisphosphonate **167** en présence de deux équivalents de K₂CO₃ solide et de 1,1 équivalent d'aldéhyde α,β -insaturé, dans 10 mL de DMF, en chauffant à 110°C pendant 6h, nous a permis d'isoler les 1,3-diénylphosphonates **257** et **258** correspondants avec de bons rendements (Schéma 42).

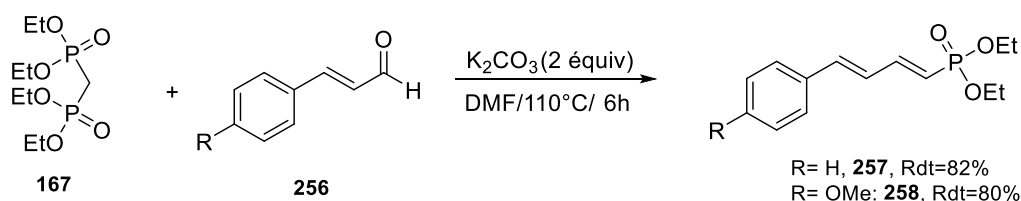


Schéma 42

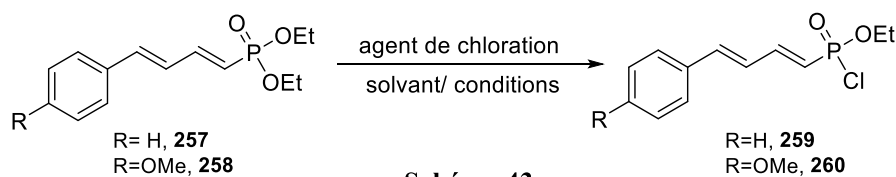
2) Réactivité des 1,3 diénylphosphonates

Afin d'établir une nouvelle liaison **N-P** ou **O-P**, il faut souvent recourir à une réaction prototype qui implique le traitement d'un phosphorochloridate avec une amine ou un alcool.⁶⁹

⁶⁹ (a) Shanks, D.; Berlin, S.; Beşev, M.; Ottosson, H.; Engman, L., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1487. (b) Denmark, S. E.; Kim, J. H., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7535.

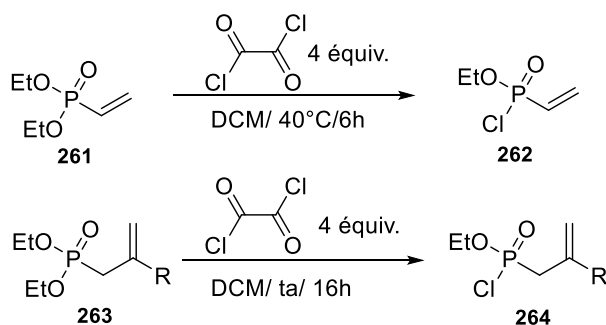
C'est dans ce contexte que nous avons cherché à étudier la réactivité de nos 1,3-diénylphosphonates, afin d'obtenir un intermédiaire beaucoup plus réactif qui sera valorisé par la suite.

En tenant compte de la possibilité de la conversion d'un groupement phosphonate en phosphorochloridate beaucoup plus électrophile à travers un traitement par un large excès d'un agent de chloration, nous avons pensé à convertir nos 1,3-diénylphosphonates de diéthyle en 1,3-diénylphosphonochloridates selon l'équation bilan ci-dessous (**Schéma 43**).



a) Synthèse des 1,3 diénylphosphorochloridates

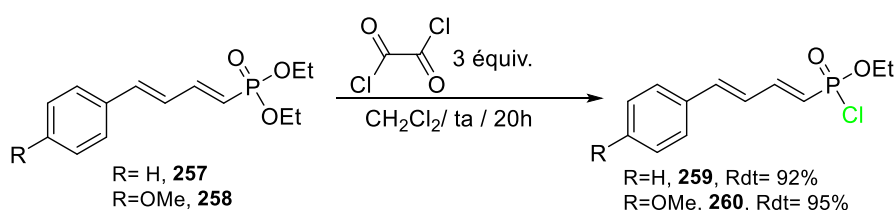
Les phosphorochloridates sont important en synthèse organique moderne, en tant qu'intermédiaires clé dans la synthèse des produits biologiquement actifs. En examinant les données de la bibliographie nous trouvons que l'accès à cet édifice électrophile en version vinylique ou allylique recourt principalement à un traitement de phosphonate de départ avec un large excès de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane comme solvant et à température ambiante (**Schéma 44**).⁷⁰



Dans notre cas, et dans un premier essai nous avons traité notre diène **257** avec deux équivalents de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane comme solvant pendant 24h à température ambiante, cependant une conversion incomplète du phosphonate de départ est observée.

⁷⁰ (a) Chilamari, M.; Immel, J. R.; Bloom, S., *ACS. Catal.*, **2020**, *10*, 12727–12737. (b) Fourgeaud, P.; Midrier, C.; Vors, J. P.; Volle, J. N.; Pirat, J. L.; Virieux, D., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 758–764.

L'utilisation d'un excès de l'agent de chloration (trois équivalents) dans les mêmes conditions opératoires nous a permis d'obtenir une conversion quantitative en phosphorochloridate au bout de 20h de réaction. Ces conditions nous ont permis d'isoler les vinylphosphorochloridates **259** et **260** avec d'excellents rendements (**Schéma 45**).



En RMN ^1H la formation de notre phosphorochloridate se traduit par la disparition des signaux de l'un des groupements éthoxy de phosphonate de départ et aussi par un déplacement du signal du proton vinylique au pied du phosphore (5,8 ppm) vers les champs faibles (6,2 ppm) sous l'effet de la nouvelle liaison P-Cl.

b) Synthèse des 1,3-diénylphosphoramidates

Après avoir isolé les phosphorochloridates **259** et **260**, nous avons jugé intéressant d'étudier leurs comportements électrophiles vis-à-vis d'amines et de thiols afin d'accéder à une nouvelle famille de 1,3-diénylphosphoramidates et phosphorothioamidates.

Pour établir les conditions opératoires optimales de synthèse des 1,3-diénylphosphoramidates nous avons choisi le phosphorochloridate **259** comme précurseur modèle. Ainsi, dans un premier essai le phosphorochloridate **259** a été mis en contact avec deux équivalents de benzylamine au reflux du toluène. Cependant, après 24 heures d'agitation notre précurseur est totalement dégradé.

Nous avons ensuite mené la réaction en utilisant deux équivalents de benzylamine, en présence d'une base additionnelle non nucléophile telle que la triéthylamine (Et_3N). Cependant, le même résultat a été obtenu et seuls des produits de dégradation sont observés à la fin de la réaction.

Finalement, dans le but d'éviter la dégradation de notre substrat de départ nous avons conduit la réaction à la température ambiante. Le suivi de la réaction par RMN ^{31}P indique une conversion totale en phosphoramidate correspondant au bout de 2h de réaction et le phosphoramidate souhaité a été isolé avec un bon rendement de 84% (**Schéma 46**).

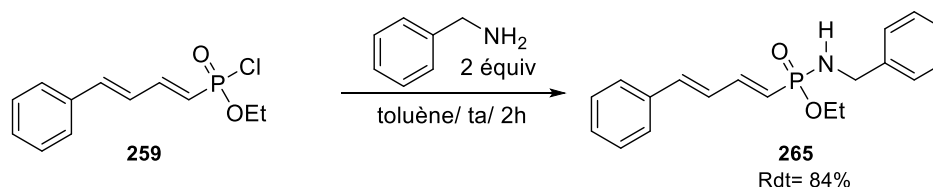


Schéma 46

Ensuite, le traitement du phosphorochloridate **260** avec 2 équivalents de benzylamine dans les conditions optimisées nous a permis d'isoler le phosphoramidate **266** avec un rendement de 56%. Cette baisse de rendement est expliquée par la formation d'une quantité non négligeable d'un sous-produit non identifié (Schéma 47).

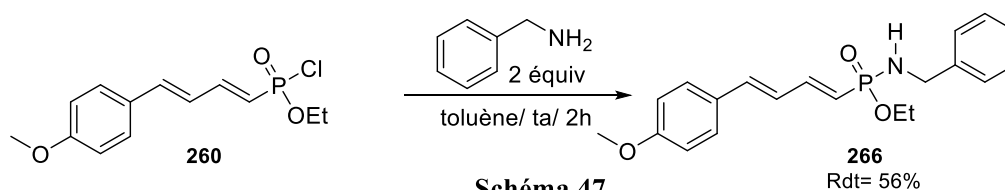


Schéma 47

c) Généralisation

Après avoir établi les conditions optimales pour la synthèse des 1,3-diénylphosphoramidates, nous avons par la suite étudié le champ d'application de cette méthodologie. Ainsi, une variété d'amines primaires, secondaires et même de thiols et hydrazines ont été examinés et une série de nouveaux phosphoramidates structuralement diversifiés sont obtenus avec de bons à excellents rendements.

❖ Cas des amines primaires

Expérimentalement, la condensation d'un léger excès d'amines primaires avec les phosphorochloridates à température ambiante dans le toluène comme solvant, nous a permis d'accéder aux phosphoramidates correspondants **267-276** avec de bons rendements.

La réaction marche avec des alkyles amines telle que la cyclohexylamine et également avec des dérivés de la benzylamine diversement substituées sur le noyau aromatique par des groupement attracteurs et donneurs. Les différents phosphoramidates ainsi synthétisés sont donnés ci-après (Schéma 48).

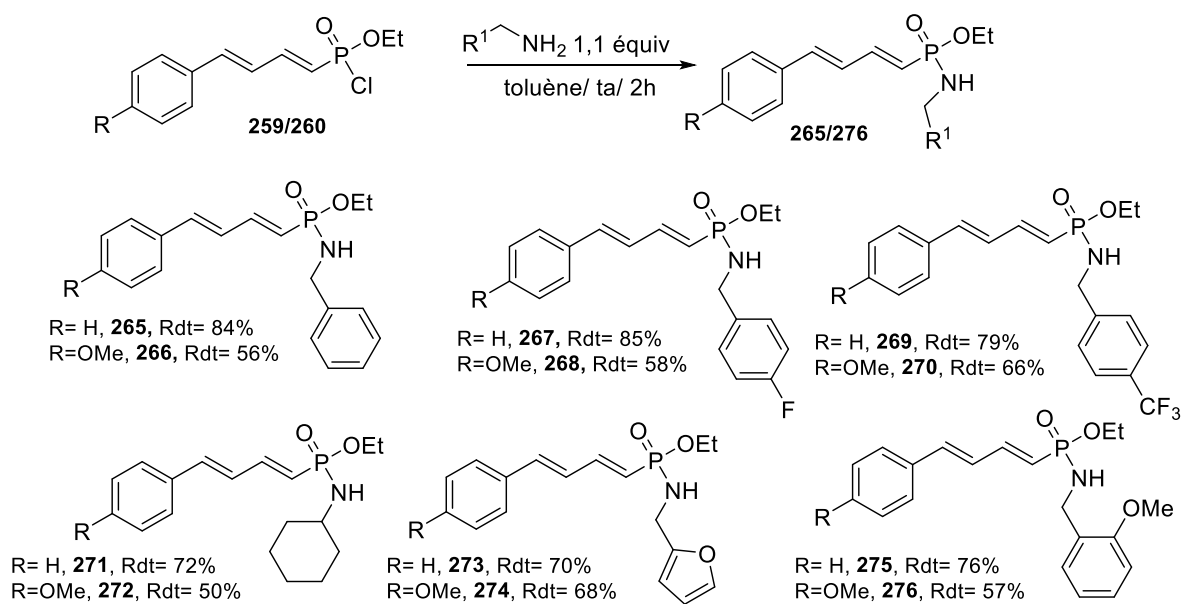


Schéma 48

Par ailleurs, il est très important de noter que l'action de l'aniline comme amine primaire sur les phosphoramidates **259** et **260** n'a pas abouti aux phosphoramidates correspondants, et seuls les produits de départ ont pu être récupérés à la fin de la réaction. Un tel résultat peut être expliqué par la faible nucléophilie de l'amine aromatique.

❖ Cas d'amine secondaire

Le choix s'est orienté par la suite vers l'utilisation d'un dérivé de pipérazine dans notre méthodologie au vu des activités pharmacologiques et les propriétés intéressantes des édifices moléculaires comportant le motif pipérazine. De nombreux exemples d'une telle architecture moléculaire sont citées dans la littérature et sont utilisés comme antibiotiques,⁷¹ analgésiques,⁷² agents anticoagulants⁷³ et comme inhibiteurs du cholestérol.⁷⁴

⁷¹ Tangallapally, R. P.; Yendapally, R.; Lee, R. E.; Lenaerts, A. J. M., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8261.

⁷² Komoto, T.; Okada, T.; Sato, S.; Nino, T.; Oka, T.; Sakamoto, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 1314.

⁷³ Nishida, H.; Miyazaki, Y.; Kitamura, Y.; Ohashi, M.; Matsusue, T.; Okamoto, A.; Hosaka, Y.; Ohnishi, S.; Mochizuki, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 1237.

⁷⁴ Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Johnson, M. C.; Newcombe, N. J.; Waterson, D.; Wells, S. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *16*, 2213.

Le traitement de nos phosphorochloridates **259** et **260** avec 1,1 équivalent de phénylpipérazine dans les mêmes conditions nous a permis d'isoler les phosphoramidates correspondants **277** et **278** avec de bons rendements. Cependant, le temps de réaction a été prolongé jusqu'à 3 heures pour avoir une conversion totale (**Schéma 49**).

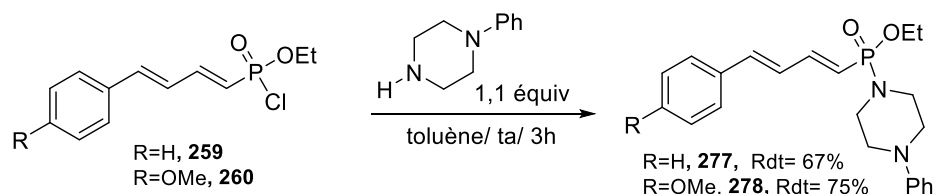


Schéma 49

❖ Cas de la phénylhydrazine

De la même manière, la mise en contact d'un léger excès de la phénylhydrazine avec nos phosphorochloridates **259** et **260** dans le toluène comme solvant nous a permis d'accéder aux phosphoramidates correspondants **279** et **280** avec de bons rendements (**Schéma 50**).

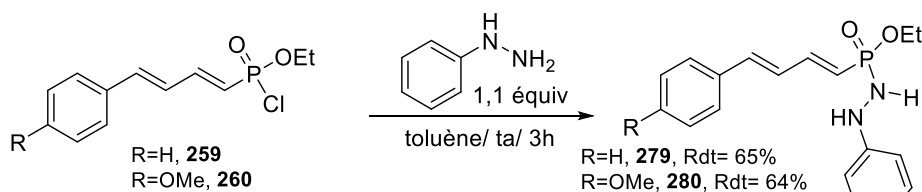


Schéma 50

❖ Cas d'un thiol

L'extension de notre méthodologie vers l'utilisation des thiols comme nucléophile a été réalisée avec succès. En effet, la mise en contact de phénylméthanethiol avec nos phosphorochloridates **259** et **260** en présence d'un léger excès de Et₃N comme base, nous a permis d'isoler les phosphorothioamidates correspondants **281** et **282** avec un rendement de 78% et 69% respectivement (**Schéma 51**).

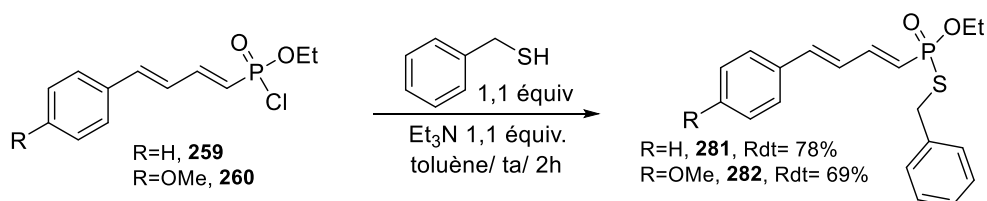


Schéma 51

❖ Cas des diamine, dithiol et diol

Dans le but de synthétiser des bisphosphonates symétriques pouvant trouver des applications comme complexant, nous avons jugé intéressant de tester la réactivité des diamines, dithiols et diols comme extension de notre méthodologie.

La mise en contact de 0,5 équivalent de l'éthylène diamine ou le propane-1,3-diamine avec notre substrat **259**, dans les mêmes conditions préalablement établies, nous a permis d'isoler les bisphosphoramidates correspondants avec de bons rendements allant jusqu'à 82% (**Schéma 52**).

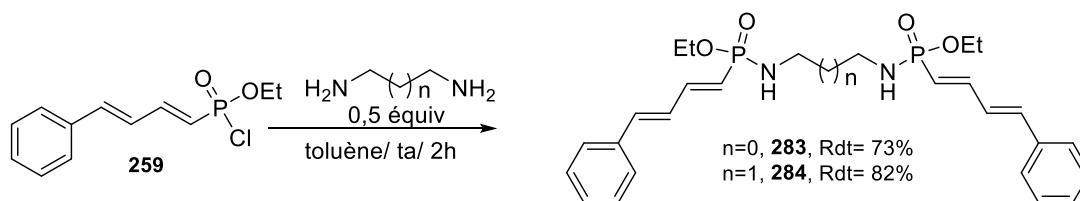


Schéma 52

Encouragé par les résultats obtenus avec les diamines, nous avons opté pour l'utilisation de dithiols et diols. La mise en contact de notre phosphorochloridate **259** avec 0,5 équivalent de l'éthylène glycol ou l'éthane-1,2-dithiol en présence de 0,5 équivalent de Et_3N conduit au bisphosphonate correspondant avec des rendements de 55 et 60% respectivement (**Schéma 53**).

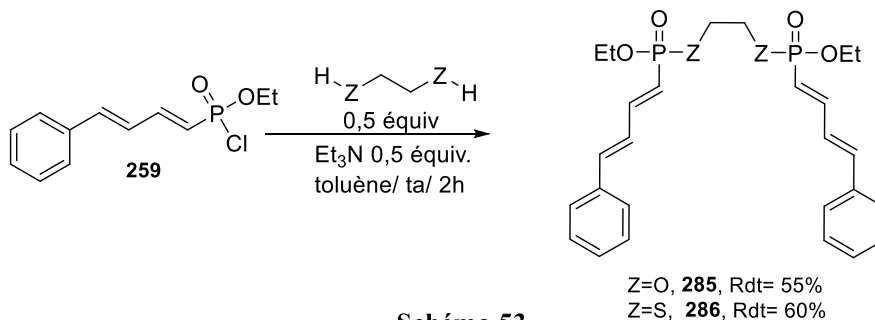


Schéma 53

D. Conclusion et perspective

Dans ce chapitre nous avons développé une méthode simple et efficace permettant d'accéder en deux étapes, à partir du méthylène gem-bisphosphonate à un nouveau vinylphosphonate, décrit pour la première fois, le 3-cyano-propèn-2-yl-phosphonate de diéthyle (Schéma 54).

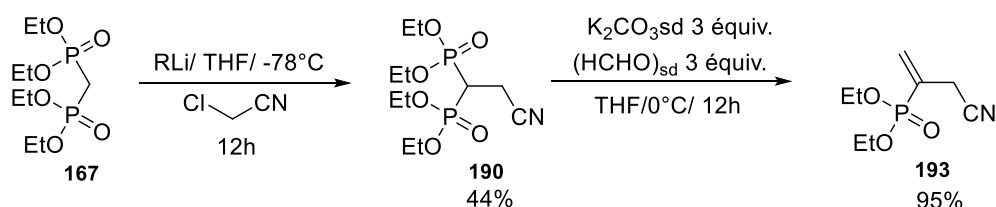


Schéma 54

Dans un autre volet de ce chapitre, nous avons montré que les 1,3-diénylphosphonates peuvent être convertis dans des conditions douces en phosphorochloridates avec des rendements quantitatifs, lesquels nous ont servi de précurseurs dans la synthèse d'une large famille de nouveaux 1,3-diénylphosphoramidates et phosphorothioamidates ou encore des bisphosphonates symétriques. (Schéma 55).

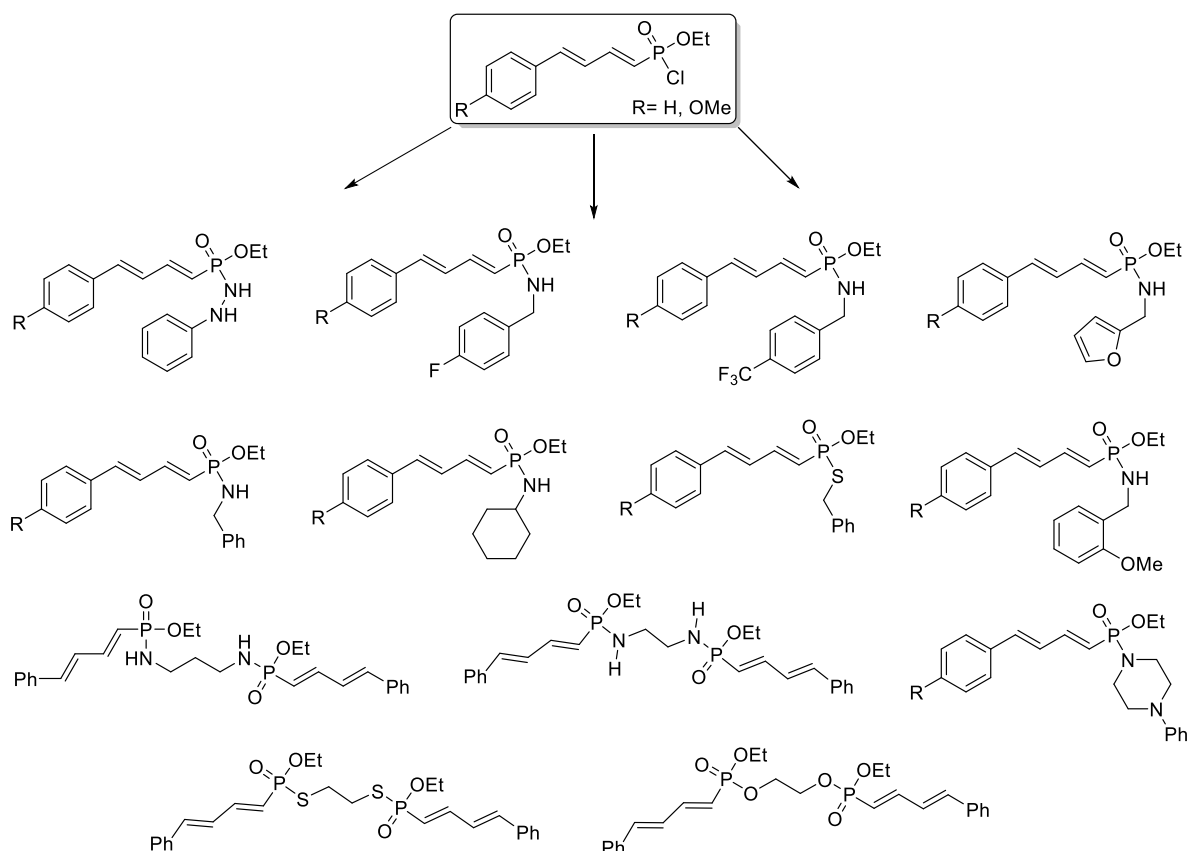


Schéma 55

**Quatrième Chapitre : Synthèse d'une nouvelle
famille d'oxaphospholes et oxaphosphinines via
un couplage de Heck intramoléculaire**

A. Introduction

Comme nous l'avons précédemment mentionné, l'incorporation de phosphore au sein des structures cycliques permet sans aucun doute d'exalter leurs propriétés biologiques et pharmacologiques. De ce fait, la conception d'hétérocycles phosphorés demeure un sujet de fort intérêt pour la communauté des chimistes organiciens. Ceci est peut-être dû aux propriétés biologiques importantes que montre un tel édifice hétérocyclique en tant qu'agent inhibiteur de l'enzyme hydrolytique,⁷⁵ anticancéreux,⁷⁶ et anti-oxydant.⁷⁷

Il existe une large variété d'hétérocycles phosphorés rapportés dans la bibliographie, mais ceux qui combinent la présence d'un atome de phosphore et d'un second hétéroatome comme l'azote,⁷⁸ ou l'oxygène⁷⁹ sont d'un intérêt synthétique particulier. Cette combinaison hétérocyclique mixte s'étend généralement de cinq à neuf chaîons. Ces systèmes hétérocycliques exceptionnels possèdent d'une part une architecture cyclique originale et d'autre part un large spectre d'activités biologiques.

Les O-P et N-P-hétérocycles sont reconnus principalement chez les biologistes en tant que molécules actives avec un fort intérêt pharmacologique, et constituent des cibles privilégiées dans le domaine de la chimie médicinale. Parmi les exemples cités dans la littérature on peut noter que les oxaphospholes **287** se sont avérées actives vis-à-vis du mélanome,⁸⁰ les oxaazaphospholidines **288** en tant qu'insecticide et herbicide,⁸¹ les benzodiazaphospholes **289** comme antibactérien,⁸² les oxaphosphinanes du type **290** constituent une famille de sucre phosphorylé,⁸³ et les azaphosphinines **291** apparaissent comme anti-inflammatoires et analgésiques (**Schéma 1**).⁸⁴

⁷⁵ Darrow, J. W.; Drueckenhammer, D. G., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2976.

⁷⁶ (a) Stewart, J. D.; Liotta, L. J.; Benkovic, S. J., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 396. (b) Morita, I; Kunimoto, K.; Tsuda, M.; Tada, S. I.; Kise, M.; Kimura, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 4144. (c) Racha, S.; Vargeese, C.; Vemishetti, P.; El-Subbagh, H.; Abushanab, E.; Paniza, R. P., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1130.

⁷⁷ Ali, T. E.; Abdel-Rahman, R. M., *J. Sulfur Chem.*, **2014**, 35, 399.

⁷⁸ McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2239.

⁷⁹ (a) Mashida, Y.; Sato, I., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 865. (b) Angelov, C. M., *Heterocycles*, **1983**, 20, 791.

⁸⁰ Abdou, W. M.; Barghash, R. F.; Khidre, R. E., *Monatsh. Chem.*, **2013**, 144, 1233.

⁸¹ (a) Wu, S. Y.; Hirashima, A., *Agric. Biol. Chem.*, **1988**, 52, 2911. (b) Shi, D. Q.; Sheng, Z. L.; Liu, X. P.; Wu, H., *Heteroat. Chem.*, **2003**, 14, 266.

⁸² Reddy, P. V. J.; Kiran, Y. B. R.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D., *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 307.

⁸³ (a) Cristau, H. J.; Monbrun, J.; Schleiss, J.; Virieux, D.; Pirat, J. L., *Tetrahedron. Lett.*, **2005**, 46, 3741. (b) Stoianova, D. S.; Whitehead, A.; Hanson, P. R., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5880.

⁸⁴ Abdou, W. M.; Barghash, R. F.; Bekheit, M. S., *RSC Adv.*, **2013**, 3, 1528.

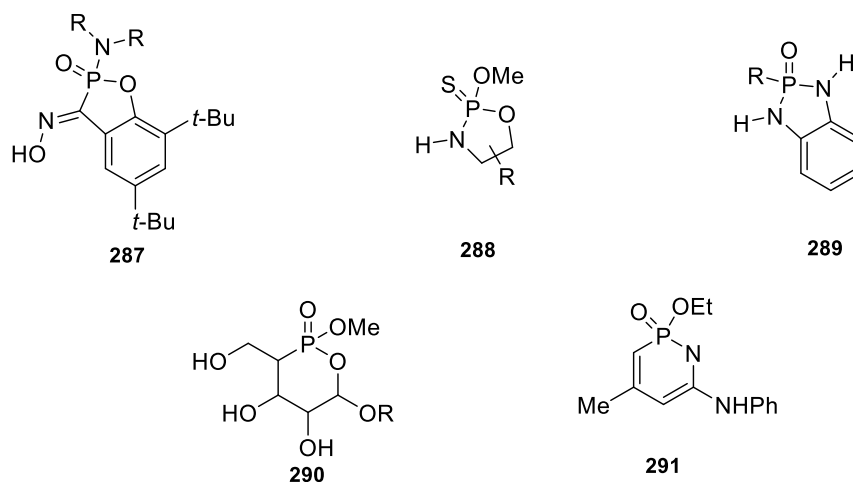


Schéma 1

C'est dans ce contexte général, que nous proposons de développer une nouvelle méthodologie d'accès à des nouveaux hétérocycles phosphorés, tout en exploitant la réactivité électrophile du groupe phosphonate d'un diénylphosphonate **293**. Ce dernier nous servira de produit de départ pour la synthèse de nos précurseurs pour la réaction de couplage de Heck intramoléculaire que nous voulons développer pour aboutir finalement aux O-P et N-P-hétérocycles souhaités (**Schéma 2**).

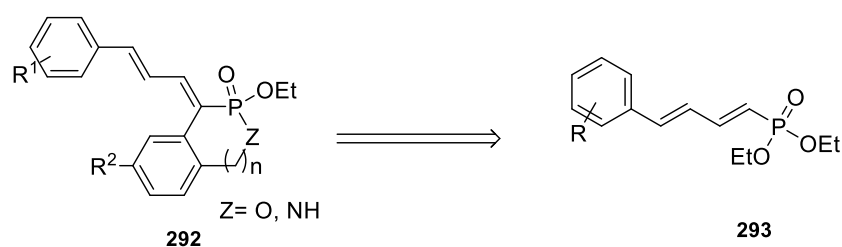


Schéma 2

Avant d'exposer nos travaux personnels, nous présentons un aperçu bibliographique sur la réaction de couplage de Heck dans son contexte général ainsi que les mécanismes proposés et finalement quelques exemples seront mentionnés pour les deux versions inter et intramoléculaires de la réaction montrant son utilité synthétique.

B. Etude Bibliographique

Les réactions de couplage comptent parmi les outils les plus importants pour la création de la liaison Carbone-Carbone et constituent un processus fondamental en synthèse organique pour la préparation des structures simples ou complexes. C'est ainsi, que les majeurs travaux de recherche sur l'élaboration de ces stratégies de couplage Carbone-Carbone ont été réalisées entre la fin du 20^{ème} et le début du 21^{ème} siècle. Un nouvel esprit des chimistes organiciens met l'accent sur le développement de nouvelles routes synthétiques qui rend les transformations chimiques plus simples, plus rapides, plus écologiques, plus efficaces, et surtout moins chères et plus générales.

Ces réactions catalysées par des métaux de transition ont permis la conception des édifices carbonés complexes, et ne sont pas accessibles avec les procédures classiques de synthèse organique. Parmi les réactions catalytiques de couplage Carbone-Carbone les plus connues, on peut citer les réactions de couplage de Heck,⁸⁵ Sonogashira,⁸⁶ Suzuki,⁸⁷ Stille,⁸⁸ Kumada⁸⁹ (Schéma 3).

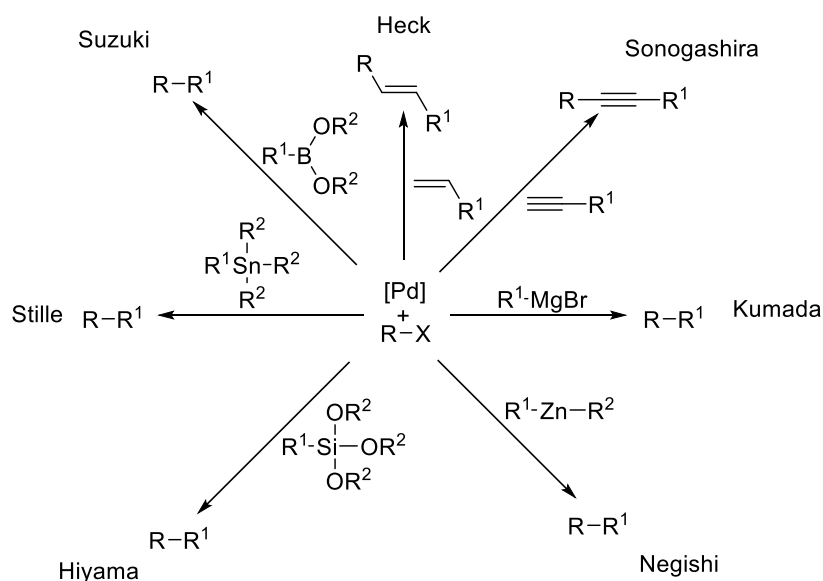


Schéma 3

⁸⁵ Heck, R. F., *Org. React.*, **1982**, 27, 345-390.

⁸⁶ Sonogashira, K.; Yasuo Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron, Lett.*, **1975**, 50, 4467-4470.

⁸⁷ Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.

⁸⁸ Stille, J. K., *Angew. Chem. Int. Ed*, **1986**, 25, 508-524.

⁸⁹ Kumada, M., *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 669-679.

I. Réaction de couplage de Heck

1) Généralités

La réaction de Heck ou Mizoroki-Heck a été développée indépendamment au début des années 70 par Mizoroki et Heck pour la mise au point d'une nouvelle réaction palladocatalysée pour le couplage des halogénures ou triflates d'aryle ou de vinyle et une oléfine en présence de bases telles que la triéthylamine et l'acétate ou carbonate de sodium. C'est une réaction à pouvoir synthétique très puissant qui est aujourd'hui utilisée dans de nombreux domaines de la chimie organique, de la synthèse totale⁹⁰ et aux procédés industriels.⁹¹

Les premiers exemples de réaction de Heck (ou Mizoroki-Heck) ont été rapportés indépendamment par Heck⁹² et Mizoroki⁹³ dans le début des années 1970 (**Schéma 4**). Il est intéressant de remarquer que ces exemples de réaction de Heck n'utilisent pas de ligand.

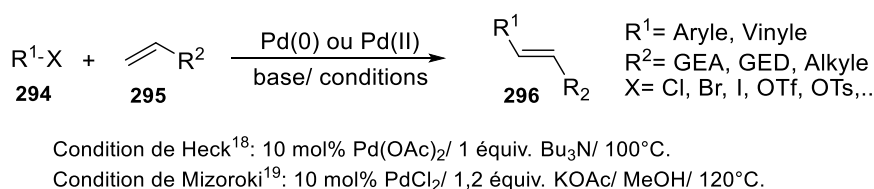


Schéma 4

Dans le but de généraliser la réaction, Heck⁹² a montré également que le chlorure de benzyle **297** est un bon candidat avec l'acrylate de méthyle **298**, ce qui conduit toutefois à un mélange de produits de couplage, le produit **299** attendu à raison de 9% et le composé **300** inattendu dans lequel la double liaison est conjuguée avec le noyau aromatique (**Schéma 5**).

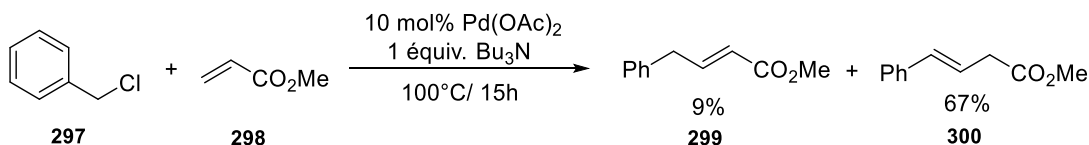


Schéma 5

⁹⁰ (a) Trost, B. M.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11262. (b) Trost, B. M.; Tang, W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2795.

⁹¹ (a) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 23. (b) Torborg, C.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 3027.

⁹² (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320. (b) Heck, R. F., *Org. React.*, **1982**, 27, 345-390.

⁹³ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.

Depuis sa découverte, la réaction de Heck a acquis un intérêt synthétique très important et est reconnue comme une réaction de couplage Carbone-Carbone très puissante. Au cours des années, il a été montré que cette méthodologie est très générale. En effet, un large éventail de composés aromatiques halogénés, tosylés, triflés, ou même des sels de diazonium⁹⁴ peuvent être utilisés avec une large gamme d'oléfines dans diverses conditions.⁹⁵ Ainsi elle fait l'objet de prix nobel de chimie en 2010 avec la réaction de couplage de Negishi et Suzuki.

Il existe plusieurs avantages à la réaction de Heck, mais sa sélectivité *trans* reste l'avantage le plus intéressant, et peut être expliqué par le mécanisme réactionnel.

2) Mécanisme réactionnel

La réaction de Mizoroki-Heck est conduite avec un catalyseur de Palladium dans la plupart des cas. Selon les conditions opératoires, plusieurs étapes du cycle catalytique sont proposées pour un mécanisme général. Les principales étapes sont représentées dans le schéma suivant (Schéma 6).

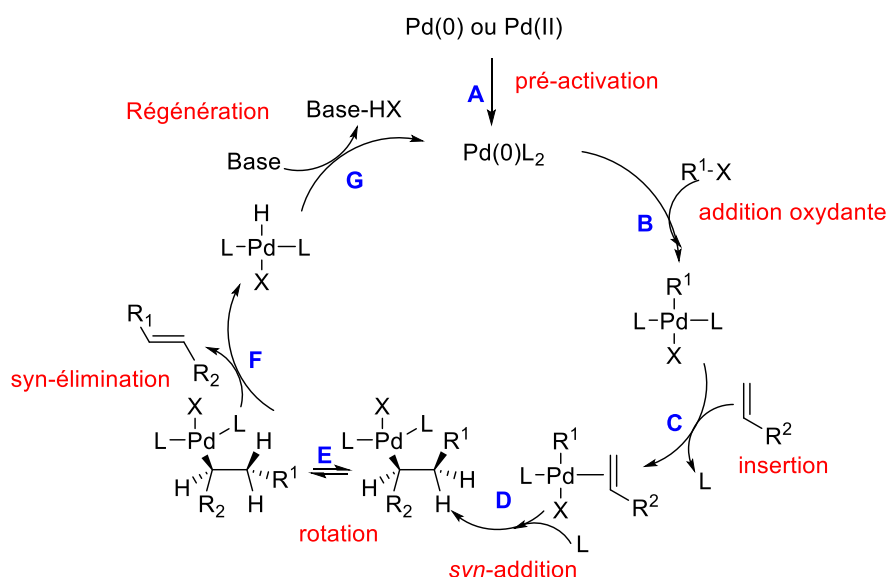


Schéma 6

Le cycle catalytique débute par la génération du Pd(0) suite à la réduction du Pd(II) en présence de ligand phosphine. Après une addition oxydante de l'halogénure d'aryle au Pd(0) une *syn*-addition du complexe organopalladié ainsi formé sur l'oléfine, conduit à un nouveau intermédiaire organopalladié.

⁹⁴ Wermer, E. W.; Sigman, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9692–9695.

⁹⁵ (a) Larhed, M.; Hallberg, A.; Negishi, E., In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed. Wiley-Interscience: New York, **2002**, 1, 1133. (b) Crisp, G. T., *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 427-436. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009. (d) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7449-76. (e) Von Schenck, V. H.; Åkermark, B.; Svensson, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3503.

L'élimination de l'hydrure en β de palladium est une étape cruciale pour l'orientation et l'enchaînement du cycle catalytique. Cette élimination génère la nouvelle oléfine souhaitée, et il y a libération de l'hydrure de palladium. C'est à ce stade qu'intervient la base avec un double rôle, d'une part elle décompose l'hydrure de palladium libéré pour la régénération de catalyseur Pd(0) et d'autre part elle piège l'acide HX ainsi former. L'étape de rotation qui précède l'élimination est fondamentale car elle permet de placer un hydrogène en β -syn du palladium, ce qui donne la possibilité d'une *syn*-élimination.

a) Génération du catalyseur : pré-activation

La présentation usuelle de l'espèce catalytique est sous la forme de Pd(0)L₂ où L désigne un ligand souvent de type phosphine. Cette espèce catalytique peut être générée aussi à partir de Pd(0) que de Pd(II). Dans ce dernier cas le Pd(0) est généré *in situ* à partir d'une source de Pd(II) souvent sous forme d'acétate ou de chlorure de palladium disponible dans le commerce, en présence d'une phosphine très souvent la triphénylphosphine qui joue le rôle de réducteur.

b) Formation de l'espèce organopalladiée : addition oxydante

Après la génération de l'espèce catalytique sous la forme Pd(0)L₂, où le palladium est riche en électrons (nucléophile) et à la fois possède des sites de coordination vacantes, il réagit via une addition oxydante avec des espèces électrophiles de type R-X pour générer par la suite le complexe organopalladié. Dans la réaction de Mizoroki-Heck elle constitue l'étape cinétiquement limitante (**Schéma 7**).

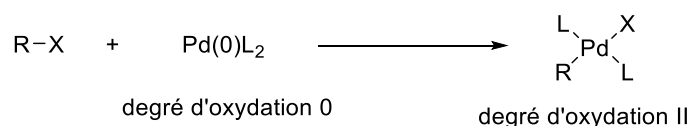


Schéma 7

Cependant cette étape est limitée aux composé R-X de type vinyle, aryle et benzyle. Cette contrainte est souvent expliquée par le fait que si le groupement R de l'halogénure utilisé présente un hydrogène en β du palladium ce qui rend le complexe issu de l'addition oxydante n'est pas stable et conduit obligatoirement au produit de β -élimination. Ainsi, pour ce qui est du groupement X, il a été montré l'ordre de réactivité suivante : I > OTf > OTs > Br > Cl

c) Transformation de l'espèce organopalladiée : insertion oxydante/ β -élimination réductrice

L'espèce organopalladiée issue de l'addition oxydante commence par la coordination avec l'oléfine dans le milieu réactionnel qui s'accompagne obligatoirement par la perte de l'un

des ligands sur le palladium. S'ensuit la *syn*-insertion qui génère une espèce alkyle palladium instable, laquelle subit après l'étape de rotation une *syn*-β-élimination formant ainsi le produit *trans* suite à la libération de l'hydruire de palladium qui sert pour la régénération de l'espèce catalytique (**Schéma 8**).

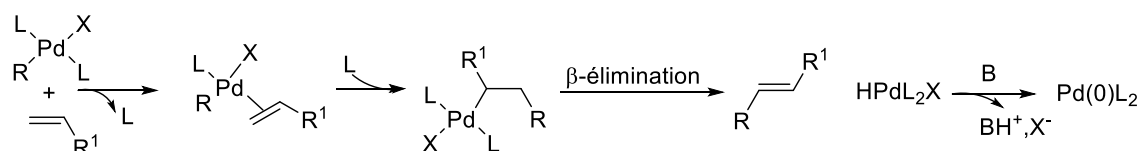


Schéma 8

3) Type de mécanisme : mécanisme neutre/mécanisme cationique

D'après la littérature,⁹⁶ il semble que deux mécanismes soient envisageables, qui se diffèrent dans l'étape d'insertion oxydante de l'espèce organopalladiée sur l'oléfine et le départ de l'un des ligands de Palladium. En effet, si le ligand est un ligand neutre, le complexe généré est neutre (**Schéma 9-A**), c'est le mécanisme généralement admis pour le processus de Heck « classique » qui met en jeu des halogénures ($X = I, Br, Cl$). Cependant si le ligand est un groupement partant X^- (**Schéma 9-B**), dans ce cas le complexe formé est cationique. Ce type de mécanisme a souvent lieu lorsque l'on utilise des triflates ($X = OTf$), la liaison Pd-X étant nettement plus labile, ou lors de l'utilisation d'un additif comme le sel d'argent ou des ligands phosphine bidentates.

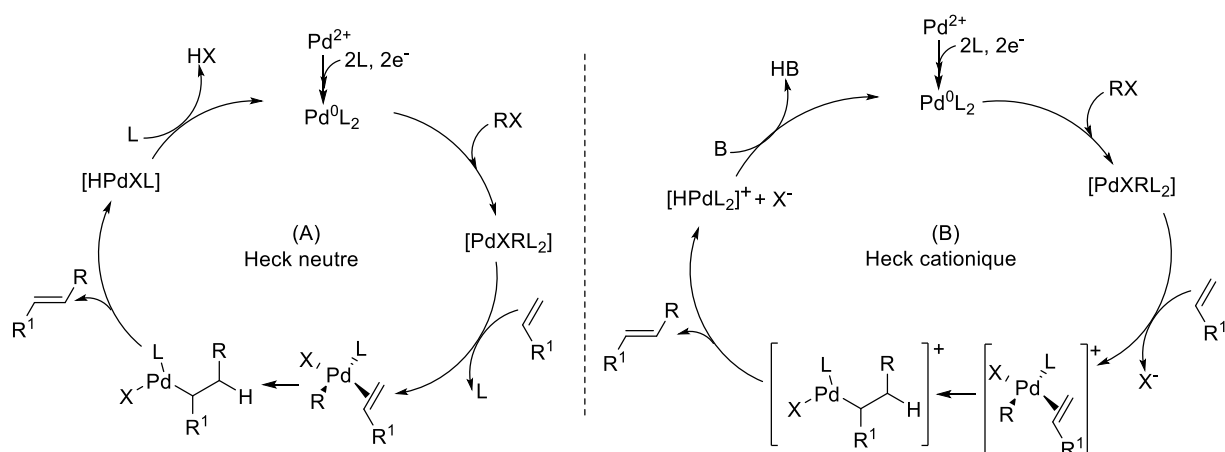


Schéma 9

Dans les deux cas, la dernière étape du cycle catalytique se traduit par la libération du produit *trans* par *syn*-β-élimination et la régénération de l'espèce catalytique par réduction du

⁹⁶Deeth, R. J.; Smith, A.; Brown, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 7144-7151.

complexe HPdXL₂ via une déhydrohalogénéation en présence d'une base. Généralement, les bases les plus utilisées sont des carbonates (K₂CO₃, Cs₂CO₃, CaCO₃,...) ou encore des amines (primaire, secondaire ou tertiaire) qui offrent l'avantage de la neutralisation de l'acide libéré dans la réaction en se transformant à leurs tours en sel ce qui facilite leurs extractions du milieu réactionnel.

4) Régiosélectivité

D'un point de vue purement académique, le contrôle de la régiosélectivité est d'une importance particulière. En examinant les exemples rapportés, on constate qu'il est affecté par une multitude des facteurs différents, tels que les gênes stériques, la nature électronique de l'oléfine en question, le système catalytique ainsi que le solvant utilisé dans la réaction.^{95e,96,97} De nos jours, il est largement reconnu que les oléfines électroniquement pauvres telles que les acrylates et l'acrylonitrile aboutissent généralement à des produits de couplage terminaux (mentionné comme les β -produits habituellement), tandis que les oléfines à densité électronique importante ont tendance à produire des mélanges de couplage α -interne et des produits β -terminaux selon les conditions standards de la réaction de Heck (**Schéma 10**).

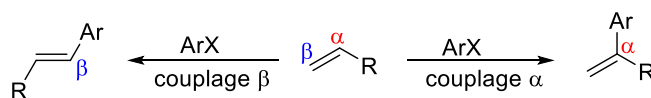


Schéma 10

Selon le type de mécanisme réactionnel suivi « neutre » ou « cationique » représenté précédemment, la régiosélectivité du couplage peut être variée avec des complexes de palladium neutres, mais il est principalement gouverné par des effets stériques provenant du radical de l'oléfine (**Schéma 11**). Dans le cas où le complexe de palladium est cationique, ce qui augmente la polarisabilité de l'alcène, la régiosélectivité dépend souvent des effets électroniques, ce qui favorise le transfert du groupement aryle ou vinyle sur le site de la plus faible densité électronique.⁹⁸

⁹⁷ Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; Von Schenck, H.; Larhed, M., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5212.

⁹⁸ (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S.; Santi, R., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1481-1486.

(b) Cabri, W.; Candiani, I., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2-7.

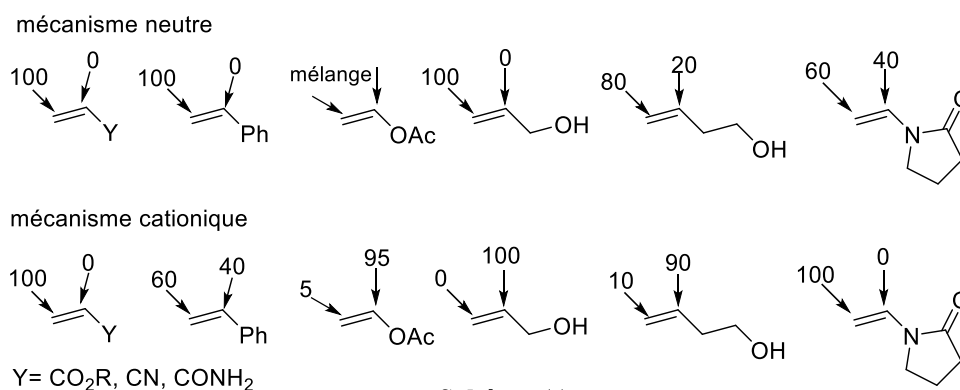


Schéma 11

L'encombrement stérique de la double liaison C=C de l'espèce vinylique affecte énormément la vitesse de la réaction de couplage ainsi que la régiosélectivité. À titre d'exemple, les dérivés halogénés aromatiques simple réagissent avec des alcènes différents, la vitesse de réactions (V_r) en fonction de l'encombrement de l'alcène varie dans l'ordre suivant (**Schéma 12**).

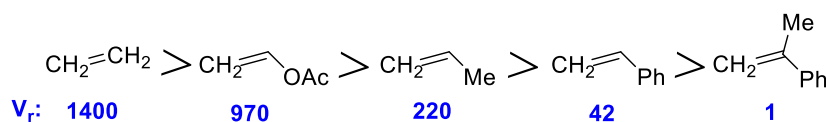


Schéma 12

II. Quelques exemples de couplage de Heck

1) Couplage de Heck intermoléculaire

Cette version de la réaction est la plus étudiée et développée dans la bibliographie. En effet, plusieurs systèmes catalytiques ont été développés dans ce contexte afin de voir l'efficacité du couplage et surtout pour étudier l'impact des conditions opératoires sur la régiosélectivité de couplage.

Yao et Coll.⁹⁹ ont proposé le couplage de Heck entre des bromobenzènes et le styrène en présence de Pd(OAc)₂ comme source de l'espèce catalytique et de phosphonate de potassium comme base. Les synthèses ont été conduites à 140°C pendant 19 heures dans différents solvants (**Schéma 13**).

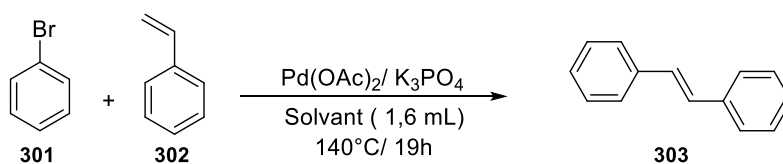
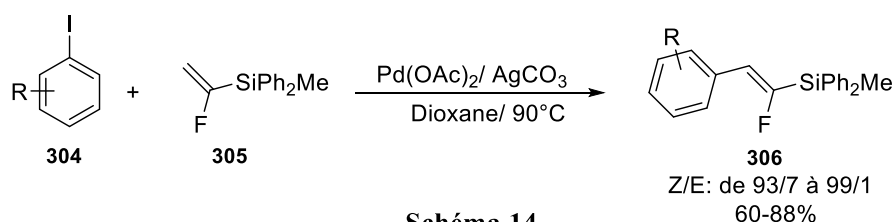


Schéma 13

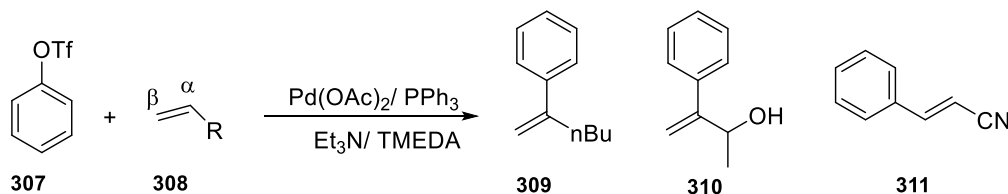
⁹⁹Yao, Q.; Kinney, P.E.; Yang, Z., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7528-7531.

Il est très important de noter que cette synthèse a été effectuée en absence du ligand. D'après les auteurs, la conversion en produit de couplage est proportionnelle avec la polarité du solvant testé. Cependant, la meilleure conversion a été obtenue dans la *N,N*-diméthylacétamide avec un rendement de 95%.

D'autre part l'équipe de Hanomoto a montré que l'accès à des mono-fluoroalcène **306** est possible via un couplage de Heck entre un fluorovinylsilane **305** et l'iodo-aryle **304**. Les résultats montrent une stéréosélectivité excellente et une régiosélectivité totale (**Schéma 14**).¹⁰⁰



A leur tour, Cabri et Coll.¹⁰¹ ont publié le couplage des triflates d'aryles avec des oléfines diversement substituées en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme source de Palladium. La réaction conduit majoritairement à des produits de α -arylation. Il est à noter que cette régiosélectivité n'est pas effective pour toutes les oléfines testées. En effet, ces résultats montrent que l'effet stérique ne s'applique pas complètement à des alcènes comme l'hex-1-ène (85 % en α arylation), ou le but-3-en-2-ol (95 % en α -arylation) (**Schéma 15**).



En 2012 et afin d'éviter l'utilisation de phosphines comme ligands, l'équipe de Jincheng¹⁰² a développé un nouveau système catalytique très efficace pour la réaction de Heck avec l'acétate de palladium comme catalyseur dans le fluorure de tétrabutylammonium. Le couplage palladocatalysé a été effectué avec succès en l'absence de ligand, les produits de β -arylation ayant été obtenus avec de bons rendements à partir des halogénures d'aryle et des oléfines variées. Il est intéressant de noter que ce système catalytique est réutilisable à l'air (**Schéma 16**).

¹⁰⁰ Hirotaki, K.; Hanamoto, T., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8564.

¹⁰¹ Cabri, W.; Candiani, I., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2-7.

¹⁰² Peng, S.; Xiaoming, Q.; Tingyi, L.; Yan, Z.; Hailong, Y.; Zeyong, X.; Jincheng, M., *Synlett*, **2012**, 23, 150-154.

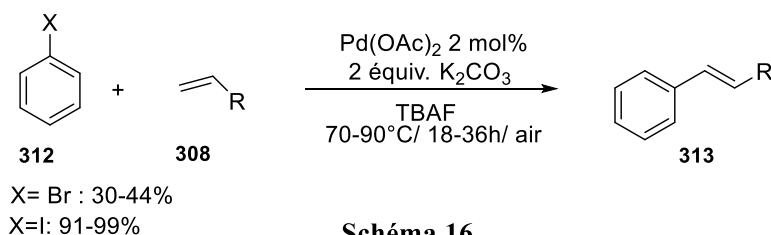


Schéma 16

L'un des axes suivis concerne le développement des nouveaux catalyseurs pour l'élaboration des nouveaux systèmes catalytiques pour la réaction de Heck. L'équipe de Singh a développé un catalyseur $\text{Pd}(L\text{-Proline})_2$ stable à l'air et à l'eau. Ce dernier a été préparé simplement à partir d'acétate de palladium classique et de *L*-proline. Le catalyseur a montré une efficacité importante à très faible charge catalytique (1 mol %) pour le couplage de Heck d'halogénures aryliques avec des oléfines dans l'eau en présence d'un équivalent d'un catalyseur de transfert de phase et sous irradiation micro-onde (Schéma 17).¹⁰³ Cette méthodologie a permis l'accès à une variété de produits de couplage de Heck sans recours à l'utilisation des phosphines.

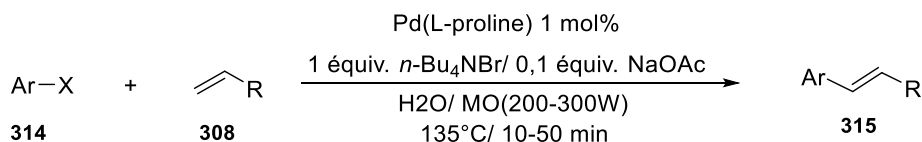


Schéma 17

Par ailleurs, Tsai et Coll.¹⁰⁴ ont montré que le couplage de Heck peut avoir lieu entre des halogénures d'aryles et des allylphosphonates en utilisant la diisopropylamine comme base dans l'eau comme solvant. Le couplage a été conduit à 80°C pour les aryles iodés et à 120°C pour les analogues bromés. Les 3-arylallylphosphonates **317** ont été obtenus comme produit de couplage avec des rendements quantitatifs et une régiosélectivité totale (Schéma 18).

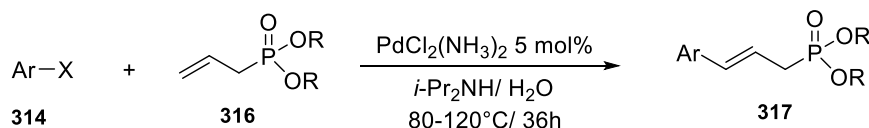


Schéma 18

2) Couplage de Heck intramoléculaire

Le couplage cyclisant de Heck où les entités couplées sont portées par la même molécule a été exploité largement dans les synthèses des produits biologiquement actifs et dans la construction des édifices dont leur accès est impossible par les routes synthétiques classiques.

¹⁰³ Allam, B. K.; Singh, K. N., *Synthesis*, **2011**, 1125-1131.

¹⁰⁴ Liao, W. T.; Yang, X. J.; Tseng, Y. Y.; Wu, C. C.; Liu, L. J.; Tsai, F. Y., *As. J. Org. Chem.*, **2015**, 4, 1112.

Le majeur problème de la réaction de couplage de Heck en sa version intramoléculaire réside principalement dans le contrôle de la régiosélectivité de la cyclisation entre le mode *endo* et *exo* (**Schéma 19**).

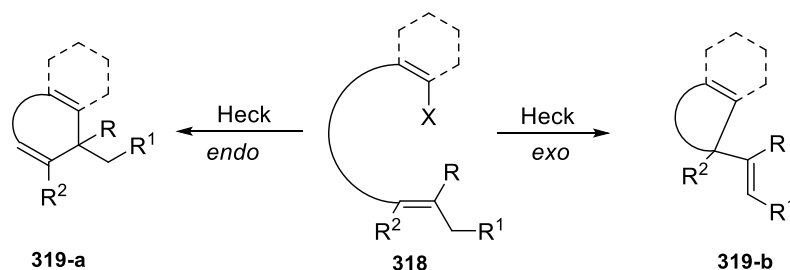


Schéma 19

L'équipe d'Albizati¹⁰⁵ a utilisé cette version intramoléculaire de la réaction Heck pour la synthèse des spirocycles **321**. En effet, le chauffage du précurseur **320** avec un tel système catalytique conduit suite à une cyclisation intramoléculaire au produit souhaité sous forme de deux isomères. Ces isomères proviennent du fait que la *syn*-élimination est envisageable sur deux sites différents conduisant ainsi à la formation de ces deux produits avec un ratio 3,4/1. Cependant, l'utilisation de sel d'argent permet de réduire considérablement l'isomérisation de la double liaison du produit cyclique souhaité (**Schéma 20**).

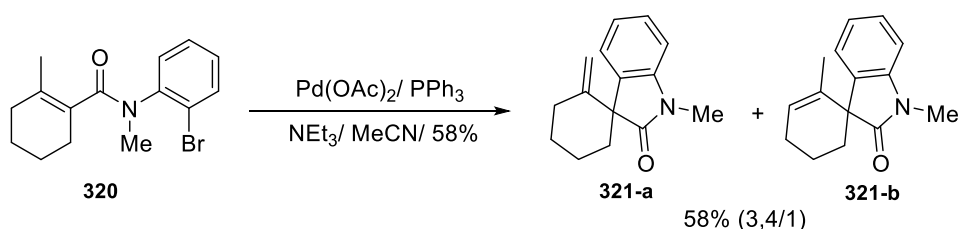
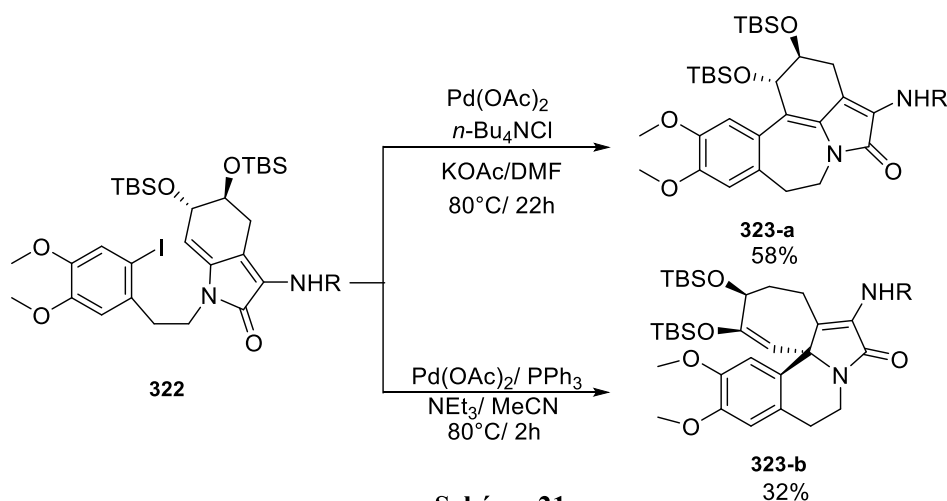


Schéma 20

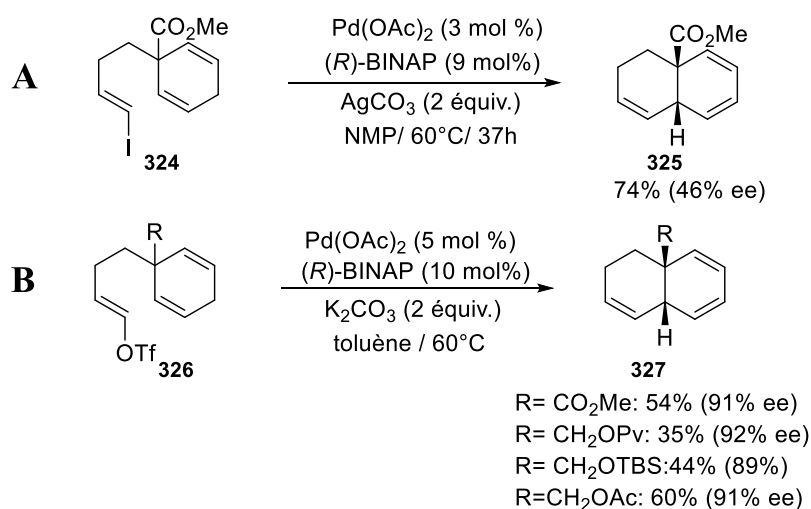
Un exemple dans la bibliographie qui montre l'influence des conditions opératoires sur le contrôle de la régiosélectivité *exo* /*endo* de la cyclisation de Heck est rapporté par Jeffery et Coll.¹⁰⁶ En effet, les auteurs ont obtenu la benzazépine **323-a** avec 58% de rendement par une *endo*-cyclisation du dérivé iodé **322** moyennant des conditions de transfert de phase. Cependant l'utilisation des conditions classiques de la réaction de Heck conduit très majoritairement à l'autre isomère **323-b** qui résulte d'une cyclisation *exo* (**Schéma 21**).

¹⁰⁵ Perron, F.; Albizati, K. F., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4130.

¹⁰⁶ Rigby, J. H.; Hughes, R. C.; Heeg, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7834-7835.



D'autre part, Schibaski et Coll.^{107a} ont montré que la *cis*-décالية est accessible via la formation d'un carbone asymétrique tertiaire moyennant la cyclisation intramoléculaire d'un iodure d'alkényle **324** en présence d'acétate de palladium (3 mol%) et du (*R*)-BINAP (9 mol%) comme ligand chiral dont les noyaux naphthaléniques sont orientés dans des plans perpendiculaires. La réaction a été conduite en utilisant le carbonate d'argent (2 équivalents) comme base et dans du 1-méthyl-2-pyrrolidine comme solvant. A la fin de la réaction, les isomères qui dérivent de *cis*-décالية ont été isolés avec de bons rendements et un excès énantiomérique modéré de 46% (**Schéma 22-A**). Plus tard, la même équipe a montré que le changement de précurseur iodé par leur analogue triflate **326** dans des conditions optimisées^{107b} a permis d'améliorer considérablement l'excès énantiomérique jusqu'à 91% (**Schéma 22-B**).



¹⁰⁷ (a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4738. (b) Sato, Y.; Watanabe, S.; Shibasaki, M., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2589.

La même année, Overman et Coll.¹⁰⁸ ont rapporté une double cyclisation asymétrique de Heck pour la formation directe d'un centre asymétrique quaternaire. En effet, le triflate **328** subit une bis-cyclisation 5-*exo-trig* intramoléculaire au bout de 2h à température ambiante en présence d'acétate de palladium et du (*R,R*)-DIOP comme ligand asymétrique avec la triéthylamine comme base dans le benzène comme solvant. La réaction conduit proprement au Spiro-cycle **329** avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 45% (**Schéma 23**).

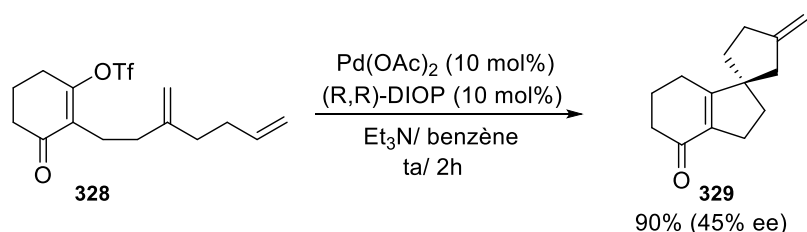


Schéma 23

Récemment, une nouvelle synthèse de motifs indoliques via une réaction de Heck intramoléculaire à partir de 2-halogénoanilines et de bromures allyliques a été rapportée par l'équipe de Yang.¹⁰⁹ Le 2-halogéno-*N*-allylaniline **331** résultant de l'alkylation de l'aniline de départ **330** par le bromure allylique se cyclise en présence de PdCl₂(PCy₃)₂ et un co-ligand tel que le P(OPh)₃ ce qui conduit à l'indole souhaité suite au couplage Carbone-Carbone avec des rendements compris entre 56 et 99 % (**Schéma 24**). La réaction suit un processus 5-*exo-trig* suivi d'une réaromatisation.

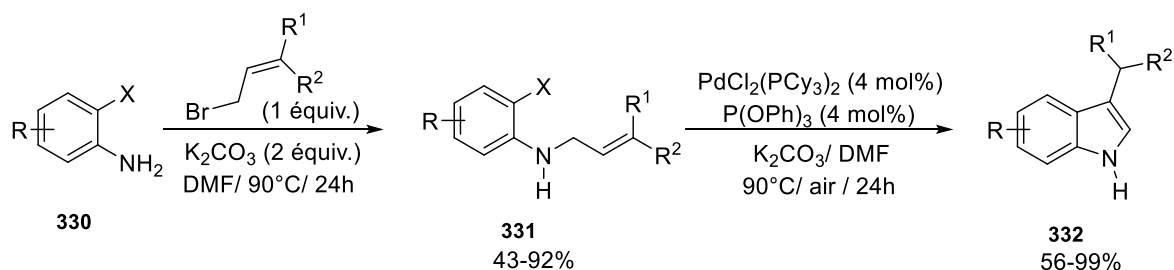


Schéma 24

Un exemple montrant l'influence des additifs d'argent dans l'inhibition de l'isomérisation de produit de couplage intramoléculaire de Heck a été rapporté par Grigg et Coll.¹¹⁰ L'étude montre qu'en absence d'additifs d'argent le couplage cyclisant de Heck du dérivé benzamide aboutit à la formation de dérivé indolique correspondant sous forme de trois isomères qui se différencient par la migration de l'insaturation autour de la structure du cycloheptane. Après avoir introduit l'additif, les auteurs constatent que la réaction évolue vers

¹⁰⁸ Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5846.

¹⁰⁹ Yang, H.; Sun, P.; Zhu, Y.; Yan, H.; Lu, L.; Liu, D.; Rong, G.; Mao, J., *Cat. Comm.*, **2013**, 38, 21-25.

¹¹⁰ Grigg, R.; Logonathan, V.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Teasdale, A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 687-690.

un seul régio-isomère. Ce résultat peut être expliqué par une forte limitation de l'isomérisation de la double liaison après l'élimination réductrice de l'hydrure de palladium (**Schéma 25**).

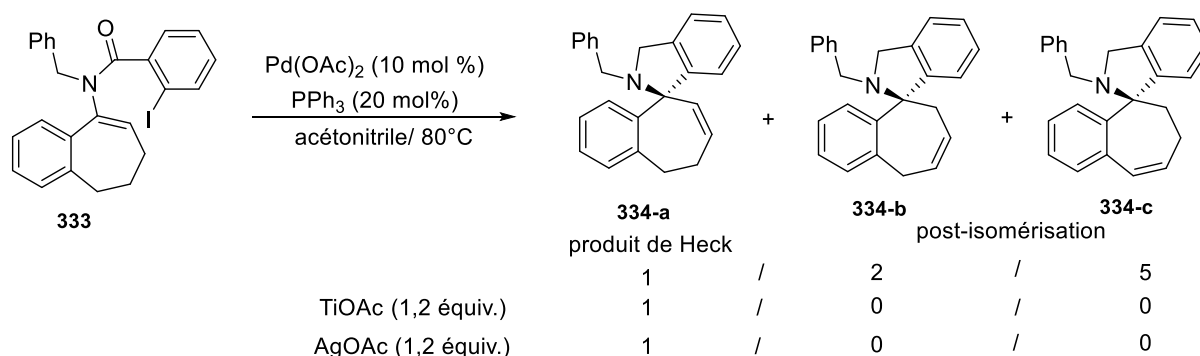


Schéma 25

D'une manière quasi semblable que les indoles, les benzofuranes sont également accessibles via une cyclisation intramoléculaire 5-*exo-trig* pallado-catalysée de Heck¹¹¹ à partir de 2-iodo-aryl-allyléther **335**. Cette cyclisation a été effectuée dans des conditions douces de transfert de phase en utilisant l'acétate de palladium comme catalyseur et le carbonate de sodium comme base dans du DMF comme solvant à 80°C. Les benzofuranes souhaités ont été isolés après cyclisation avec de bons rendements allant jusqu'à 83% (**Schéma 26**).

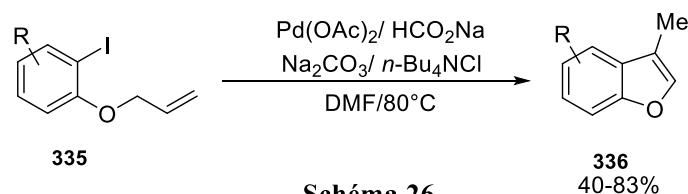


Schéma 26

En 2013, notre équipe a montré qu'il était possible d'accéder au tricycle **338** via un couplage intramoléculaire type Heck au nickel. Il est intéressant de noter que le composé **338** a été obtenu comme un seul isomère avec un rendement de 52%, en absence de toutes post-isomérisations de la double liaison après l'élimination de l'hydrure de nickel. Au contraire de la version catalysée par du Pd(0), la même réaction de cyclisation a été exécutée pour conduire après 3,5 h à un mélange de trois régioisomère **338-340** avec un ratio de 4/1/2 et un rendement global de 82% (**Schéma 27**).¹¹²

¹¹¹ Larock, R. C.; Stinn, D. E., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4687.

¹¹² Lhermet, R.; Durandetti, M.; Madalluno, J., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 710-716

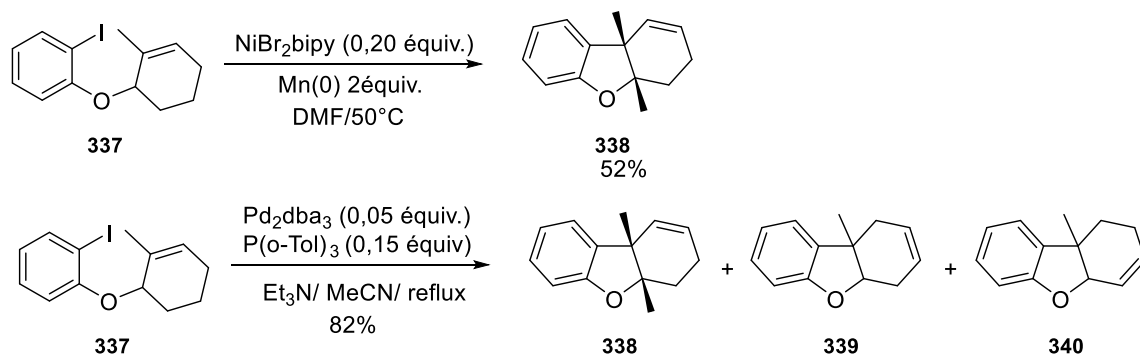


Schéma 27

4/1/2

C. Résultats et discussions

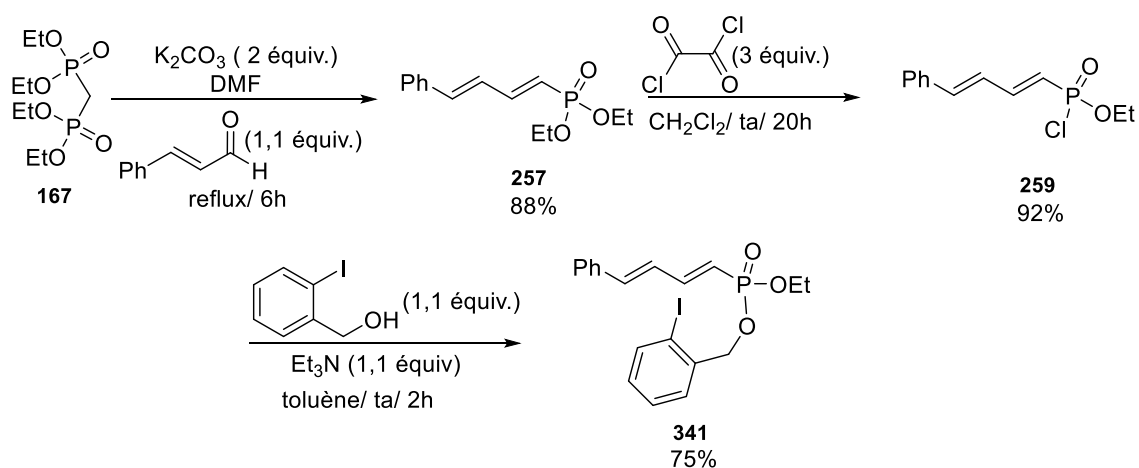
I. Synthèse de O-P-hétérocycles via un couplage de Heck intramoléculaire

Dans le contexte cité ci-dessous et en raison de l'intérêt synthétique de la réaction de couplage de Heck surtout dans sa version intramoléculaire, et l'importance accordée aux hétérocycles phosphorés, nous pensons qu'en développant une méthode permettant l'accès à des nouveaux oxa et aza-phospholes et phosphinines d'architecture originale et particulière, nous serions en mesure de trouver des applications intéressantes en chimie organique et biologique à la fois. Nous présentons dans ce qui suit notre méthodologie de synthèse des oxa-phospholes et phosphinines à partir d'un diénylphosphonate récemment décrit dans notre laboratoire.⁵⁰

1) Synthèse du substrat modèle

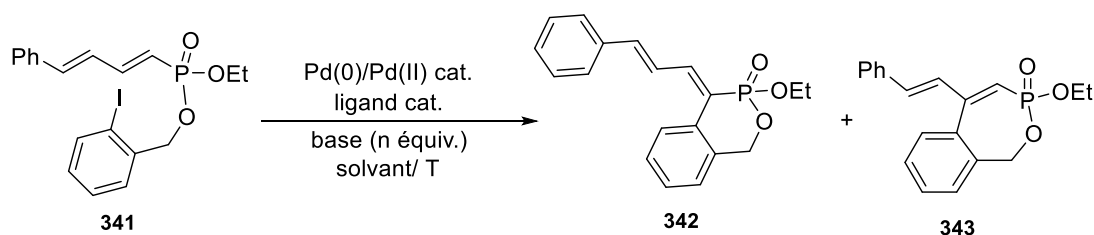
Dans un premier temps il a fallu développer une voie d'accès à nos substrats de départ. Ainsi, à partir des résultats encourageants pour le développement d'une nouvelle famille de phosphoramidates diversement substitués, le substrat **341** a été choisi comme substrat modèle pour nos essais d'optimisation de la réaction de Heck intramoléculaire.

Le phosphonate **341** a été préparé en trois étapes depuis le méthylène bisphosphonate **167**. Ce dernier a été tout d'abord condensé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sur le cinnamaldéhyde conduisant au (1*E*,3*E*)-4-phénylbuta-1,3-diénylphosphonate **257** qui est ensuite traité par un excès de chlorure d'oxalyle pour fournir le phosphonochloridate correspondant **259** lequel est opposé au 2-iodobenzylalcool en présence de la triéthylamine comme base, ce qui nous a permis de fixer un reste aryl iodé sur l'atome de phosphore avec un rendement de 75% (Schéma 28).



2) Optimisation de la réaction de Heck intramoléculaire

D'après les données bibliographiques sur la réaction de couplage de Heck intramoléculaire, le défi majeur pour l'application d'une telle réaction sur des nouveaux substrats concerne le contrôle de la régiosélectivité du couplage en question. En effet, en examinant notre substrat modèle **341** il apparaît clairement l'existence de deux sites possibles de cyclisation, le premier aboutit à une structure hétérocyclique à 6 chaînons **342**, via une addition 6-*exo-trig*, tandis que le deuxième site fournit un produit de cyclisation à 7 chaînons **343** après une addition 7-*endo-trig* ce dernier toutefois est défavorisé d'après les règles de Baldwin.¹¹³ Notre objectif ici, sera l'accès à un O-P-hétérocyclique original suite à la cyclisation de notre substrat **341**, dans des conditions les plus économiques en atomes et d'une façon si possible totalement régiosélective (**Schéma 29**).



Afin d'établir les conditions opératoires optimales de notre cyclisation nous avons conduit la réaction en présence de plusieurs sources de palladium (0/II), ainsi que de diverses bases dans différentes conditions de température et de solvant. Nos essais de cyclisation sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 1**).

¹¹³ (a) Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1976**, 734-736. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L., *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3846-3852.

Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Solvant	T°C/Temps	Conversion ^a 341/342/343
1	Pd(TFA) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	80°C/12h	40/35/25
2	Pd(TFA) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	100°C/16h	10/45/45
3	PdCl ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	10/60/30
4	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	0/100/0 (82) ^b
5	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	-----	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	100/0/0
6	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	Et ₃ N (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	0/100/0
7	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	DIEA (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	0/100/0
8	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	Ag ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	0/100/0
9	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Acétonitrile ^c	100°C/12h	0/100/0
10	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	DMF	100°C/12h	0/100/0
11	Pd(OAc) ₂ (5mol%)	PPh ₃ (10 mol%)	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	Toluène	100°C/12h	70/30/0

^a Conversion déterminée par RMN , ^b Rendement en produit isolé pur, ^c Tube sellé

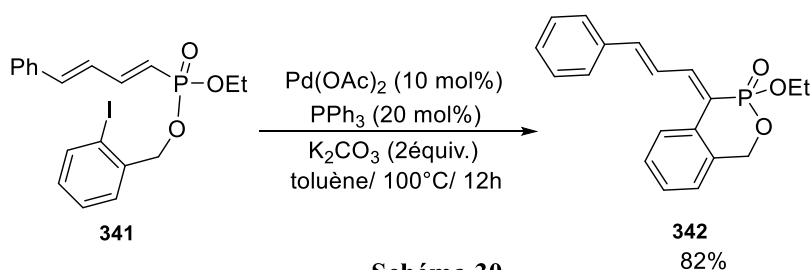
Tableau 1 : Optimisation de couplage de Heck intramoléculaire

L'examen des différentes conditions opératoires rapportées dans la littérature pour le couplage de Heck intramoléculaire nous a guidés pour le choix de notre système catalytique. Ainsi, dans notre premier essai nous avons réalisé la réaction en utilisant 10 mol % de Pd(TFA)₂ comme source de palladium en présence de PPh₃ comme ligand et le K₂CO₃ comme base (**Tableau1**, entrée 1). Dans ce cas la conversion n'est pas totale et deux produits cycliques **342** et **343** ont été obtenus, accompagnés de notre substrat de départ et quelques traces de produit de dégradation.

La prolongation de durée de contact (16h) et l'augmentation de la température du milieu réactionnel (100°C) dans les mêmes conditions catalytiques (**Tableau 1**, entrée 2) nous a permis d'améliorer considérablement le taux de conversion mais malheureusement pas la régiosélectivité de la réaction.

Afin d'améliorer la régiosélectivité de notre couplage cyclisant en faveur de l'un des produits sur l'autre nous avons opté pour le changement de source du palladium. Ainsi l'utilisation de PdCl_2 à la place de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ dans les mêmes conditions opératoires (**Tableau 1**, entrée 3) nous a permis d'améliorer légèrement la régiosélectivité de cyclisation en faveur de l'oxaphosphinine **342** par rapport au produit *endo*-cyclique dans le ratio de 2/1.

De manière tout à fait satisfaisante, cette fois, comparée aux essais précédents, une évaluation de notre substrat modèle **341** en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme source du Pd(II) dans les mêmes conditions de température et de solvant (**Tableau 1**, entrée 4) a abouti à une conversion et régiosélectivité totale. La réaction a conduit sélectivement après une cyclisation du type 6-*exo-trig* au seul régioisomère **342** à 6 chaînons. L'oxaphosphinine **342** est isolée avec un rendement de 82% (**Schéma 30**).



Le produit de cyclisation a été entièrement caractérisé et les spectres RMN confirment sans ambiguïté la structure de l'oxaphosphinine **342** obtenue. En effet sur le spectre RMN ^1H on note en particulier la disparition du signal de proton porté par le carbone en α du phosphore ($\delta = 5,8$ ppm) dans le substrat de départ **341** et l'apparition d'un système **ABX** résonnant à ($\delta = 5,2$ ppm) attribuable aux deux protons benzyliques chimiquement non équivalents. Cette multiplicité peut être attribué à un couplage homonucléaire en géminé $^2J_{\text{HA-HB}}$ de 13,6 Hz et un couplage hétéronucléaire $^3J_{\text{H-P}}$ avec l'atome de phosphore asymétrique.

Afin de tester la réactivité d'un palladium (0) nous avons conduit la réaction en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et de K_2CO_3 dans les mêmes conditions de solvant et de température (**Tableau 1**, entrée 5). Cependant, seul le produit de départ a été récupéré après traitement.

Par la suite, dans le but de tester l'effet de la base utilisée sur notre cyclisation, nous avons conduit la réaction dans les mêmes conditions catalytiques de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en présence de diverses bases telles que la triéthylamine (**Tableau 1**, entrée 6), la diisopropyléthylamine (**Tableau 1**, entrée 7) et le carbonate d'argent (**Tableau 1**, entrée 8). Le même résultat a été obtenu après traitement et seul le produit de cyclisation **342** a été récupéré, accompagné par des traces de produits de dégradations.

L'effet de solvant a aussi fait l'objet de notre investigation. Notre choix a été orienté vers l'utilisation des solvants polaires et aprotiques tels que l'acétonitrile (**Tableau 1**, entrée 9) et le *N,N*-diméthylformamide (**Tableau 1**, entrée 10), en gardant les mêmes conditions de température et de durée de réaction. Cependant ces changements n'ont aucune amélioration sur la réaction, on constate plutôt une augmentation des produits de dégradation dans le brut réactionnel.

Avant de clôturer notre optimisation, nous avons jugé intéressant d'évaluer la charge catalytique de notre catalyseur de palladium. En effet, la réaction a été conduite avec 5 mol% comme charge catalytique de Pd(OAc)₂ et 10 mol% de PPh₃ dans les mêmes conditions de solvant et de température (**Tableau 1**, entrée 11). Cependant, la réaction a conduit à une conversion partielle en produit cyclisé **342**.

II. Généralisation de la méthode de synthèse des O-P-hétérocycles

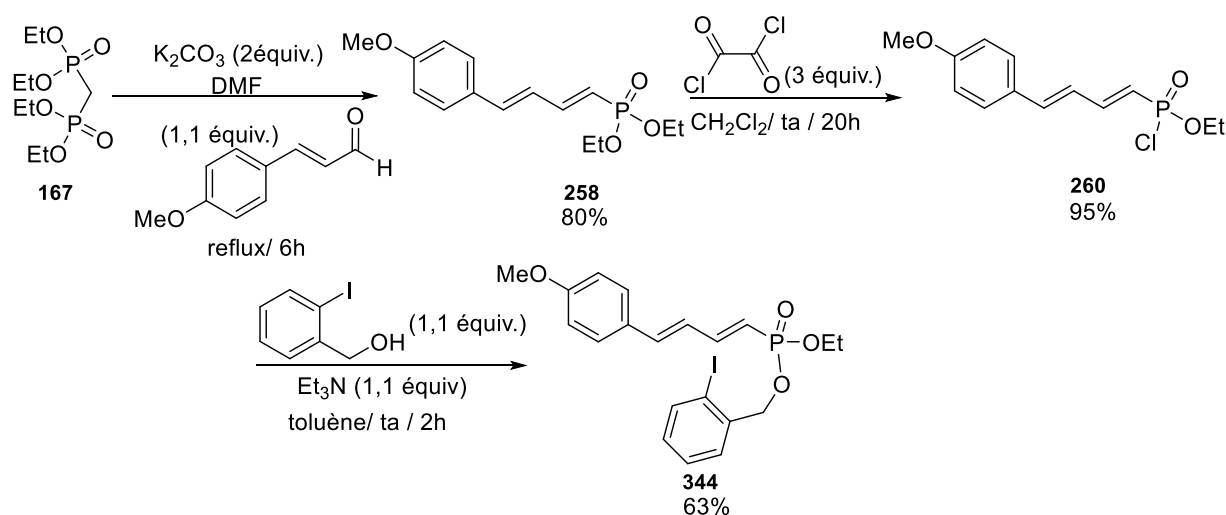
Avec ces conditions optimales sous la main (**Tableau 1**, entrée 4), nous avons ensuite étudié le champ d'application de cette méthodologie dans la réaction de cyclisation intramoléculaire d'une famille de substrats iodés.

1) Etude de l'influence de la nature de substituant

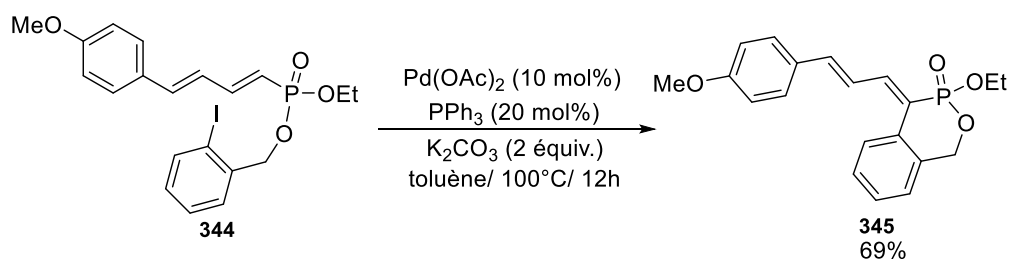
L'objectif ici est évalué l'influence de la densité électronique du noyau aromatique de la chaîne diénique sur la régiosélectivité de notre cyclisation. Des substrats présentant des substituants induisant différents effets électroniques sur le noyau aromatique ont été synthétisés et évalués sous nos conditions optimisées.

a) Groupement donneur

Le substrat **344** présentant un groupe méthoxyle en position para du noyau aromatique de la chaîne diénique a été facilement synthétisé en trois étapes à partir du méthylène gem-bisphosphonate **167** en appliquant la même séquence réactionnelle que pour le substrat modèle. Notre cible a été isolé après purification avec un rendement de 50% sur trois étapes (**Schéma 31**).



Le couplage cyclisant de Heck du dérivé iodé **344** a été mené dans les mêmes conditions, conduisant au produit de cyclisation **345**, mais avec une conversion incomplète, même après prolongation d'un temps de réaction jusqu'à 20h. La réaction conduit toujours à un mélange de produit cyclisé et de produit de départ. Le produit cyclisé a été isolé dans ce cas avec un rendement moins bon de 69%. Ce résultat, montre que la régiosélectivité de notre réaction n'est pas affectée avec un substituant électro-enrichi dans cette position, cependant, seul le taux de conversion a été légèrement diminué (**Schéma 32**).



b) Groupement attracteur

Les substrats **350** et **351** portants un groupement nitro fortement électroattracteur en position *para* et *ortho* respectivement, ont été synthétisés en suivant la même séquence réactionnelle de trois étapes, tout en utilisant dans ce cas le 4 et le 2-nitrophénylacrylaldehyde dans l'étape de synthèse de diénylphosphonates **346** et **347**. Les substrats **350** et **351** ont été isolés après purification avec des rendements de l'ordre de 78% et 79% respectivement (**Schéma 33**).

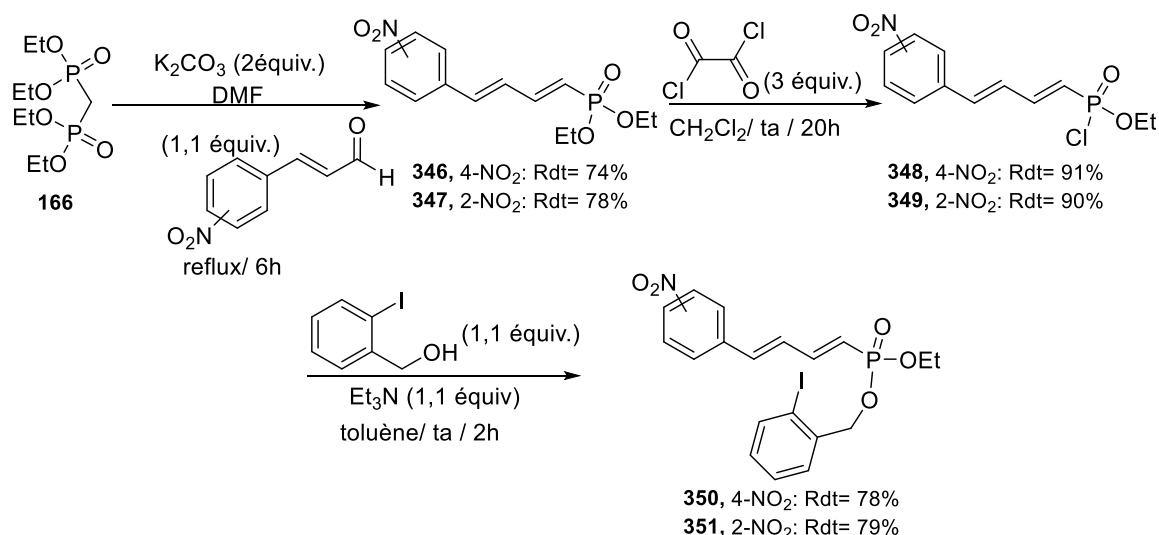


Schéma 33

Les deux nouveaux précurseurs iodés ont été évalués dans la réaction de cyclisation intramoléculaire de Heck. D'une manière inattendue, la réaction de cyclisation des substrats **350** et **351** a conduit à un mélange de deux produits de cyclisation **a** et **b** dans la proportion 65/35 avec une conversion totale des produits de départ. Cependant, après des efforts de purification seule une fraction de 55% en rendement isolé du produit de cyclisation 6-*exo-trig* pour **353-a** portant le groupement nitro en position *ortho* est récupéré pur. La faible régiosélectivité observée au cours de cette réaction est due vraisemblablement au fort pouvoir électroattracteur du groupement nitré qui permettrait l'activation des deux positions sur la chaîne diénique. Ainsi la réaction de couplage intramoléculaire conduit à un mélange de produits cyclisés en faveur toujours du produit issu de l'addition 6-*exo-trig* (Schéma 34).

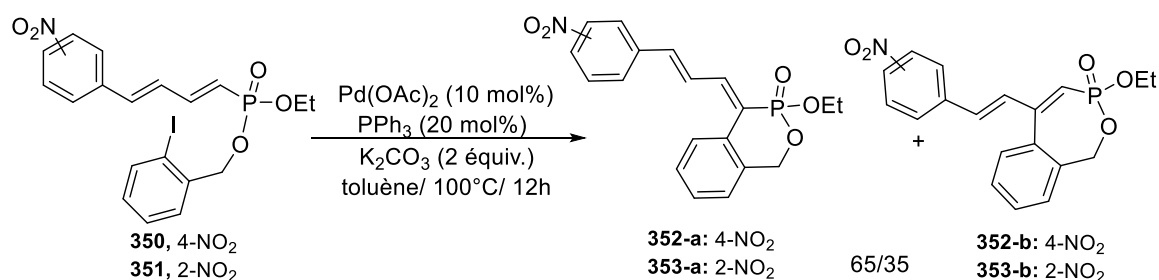
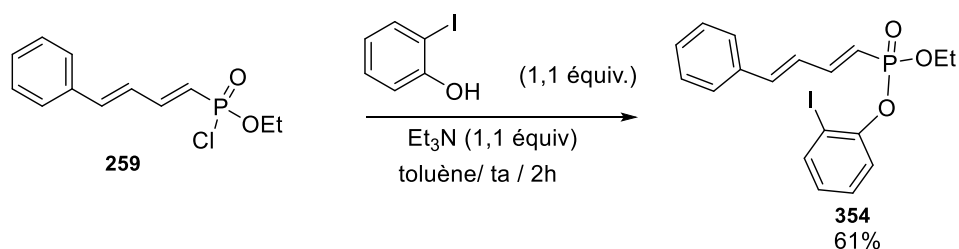


Schéma 34

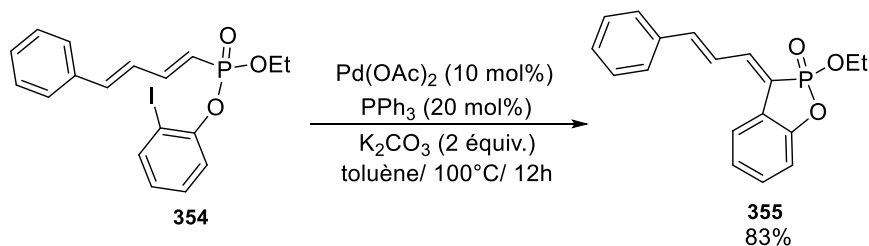
2) Extension de la méthodologie pour l'accès à des O-P-hétérocycles à 5 chaînons

Nous avons voulu vérifier la compatibilité de notre méthodologie de cyclisation avec un autre type de substrat dans le but d'accéder à des oxaphospholes diversement substitués.

La synthèse du substrat **354** a été accomplie via la même séquence décrite précédemment, en opposant le phosphorochloridate **259** à un léger excès de 2-iodophénol pour conduire finalement au substrat recherché avec un rendement satisfaisant de 61% (Schéma 35).

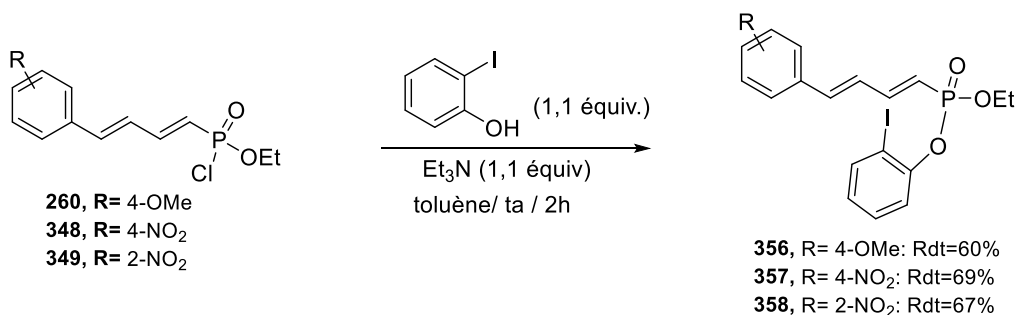


Le 4-phénylbutan-1,3-diénylphosphonate d'éthyle de 2-iodophényle **354** ainsi isolé est évalué dans une réaction de Heck intramoléculaire dans nos conditions opératoires précédemment optimisées. La réaction conduit avec une conversion totale à une cyclisation totalement régiosélective, et seul le produit de cyclisation de type 5-*exo-trig* souhaité a été obtenu dans notre brut réactionnel sans aucune trace du produit issu de la cyclisation de type 6-*endo-trig*. Ainsi le produit cyclisé **355** a été isolé, après traitement habituel avec un bon rendement de 83% (**Schéma 36**).



a) Etude de la densité électronique sur le noyau aromatique de la chaîne diénique

Après avoir montré la compatibilité de nos conditions de cyclisation sur ce type de substrats nous avons jugé nécessaire d'étudier les facteurs qui peuvent influencer la régiosélectivité de la réaction de cyclisation. Ainsi, trois substrats **356-358** ont été synthétisés dans le but de varier la densité électronique du noyau aromatique de la chaîne diène via une simple substitution nucléophile de l'atome de chlore de nos phosphorochloridates **260** et **348-349** par le 2-iodophénol en présence de la triéthylamine comme base (**Schéma 37**).



Ainsi, les nouveaux substrats **356-358** ont été engagés dans une réaction de couplage de Heck intramoléculaire dans les mêmes conditions. De façon très satisfaisante, les réactions de

cyclisation des substrats **356-358** ont fourni les produits cycliques correspondants **359-361** avec des rendements respectifs de 79%, 81% et 83% et une régiosélectivité totale en faveur de la cyclisation 5-*exo-trig* (Schéma 38). Ces résultats montrent que la régiosélectivité de notre réaction de cyclisation intramoléculaire de Heck n'est pas affectée par la nature de substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le noyau benzénique de la chaîne diénique et seuls les oxaphospholes **359-361** sont obtenus. Ce résultat est en bon accord avec la prédiction des règles de Baldwin¹¹³ qui favorise une addition 5-*exo-trig* plutôt que l'addition 6-*endo-trig* pour des synthèses similaires.

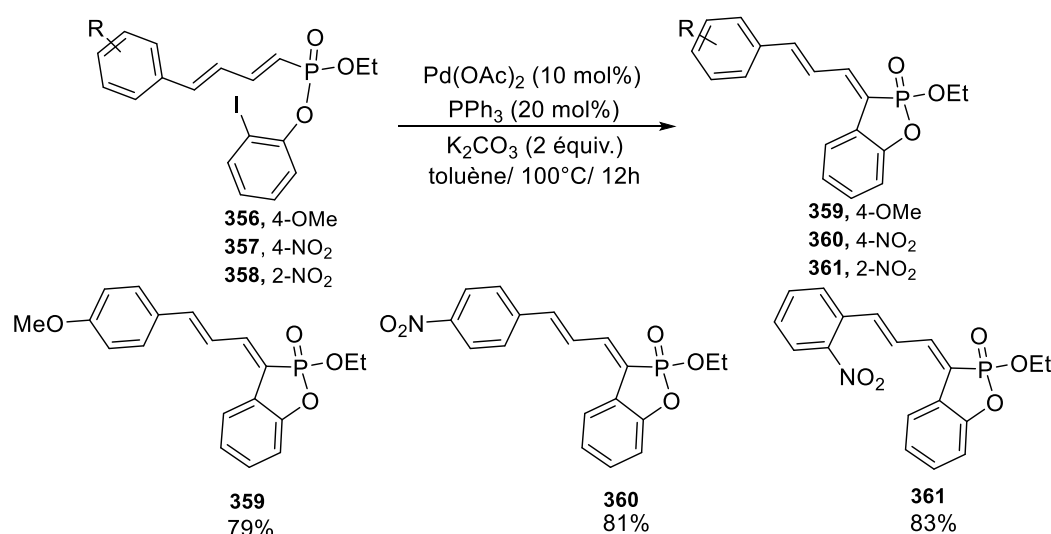


Schéma 38

b) Etude de la densité électronique du noyau aromatique iodé

Encouragé par les résultats précédents, à ce stade du travail, nous avons opté pour étudier l'influence de la nature de substituant du noyau aromatique iodé sur notre cyclisation. Pour cela, quatre substrats **362-365** ont été synthétisés avec d'excellents rendements au départ des phosphorochloridates **259** et **260**. (Schéma 39).

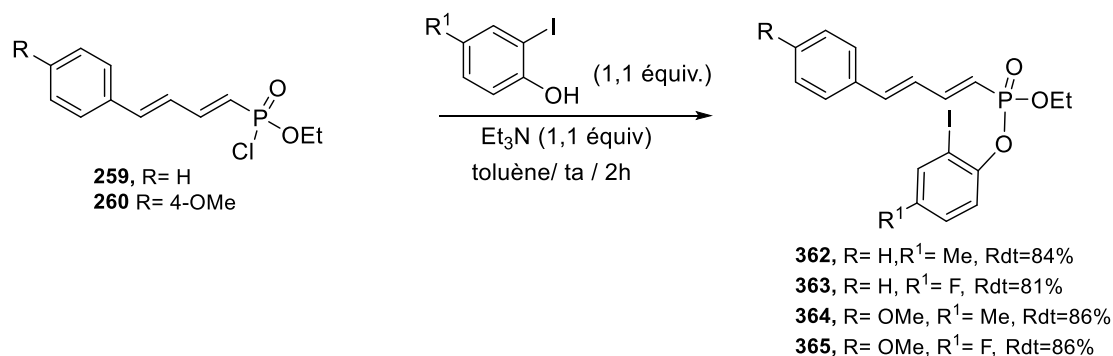


Schéma 39

Les précurseurs **362-365** ont été par la suite impliqués dans la réaction de cyclisation de Heck intramoléculaire sous les mêmes conditions catalytiques. Dans tous les cas la réaction aboutit, après conversion totale des précurseurs de départ, aux produits cycliques correspondants de type 5-*exo-trig* avec des bons rendements allant jusqu'à 78%. Il est intéressant de noter que la présence de l'atome de fluore n'a aucun effet sur la régiosélectivité de la cyclisation. Les différents oxaphospholes ainsi synthétisés sont représentés ci-après (Schéma 40).

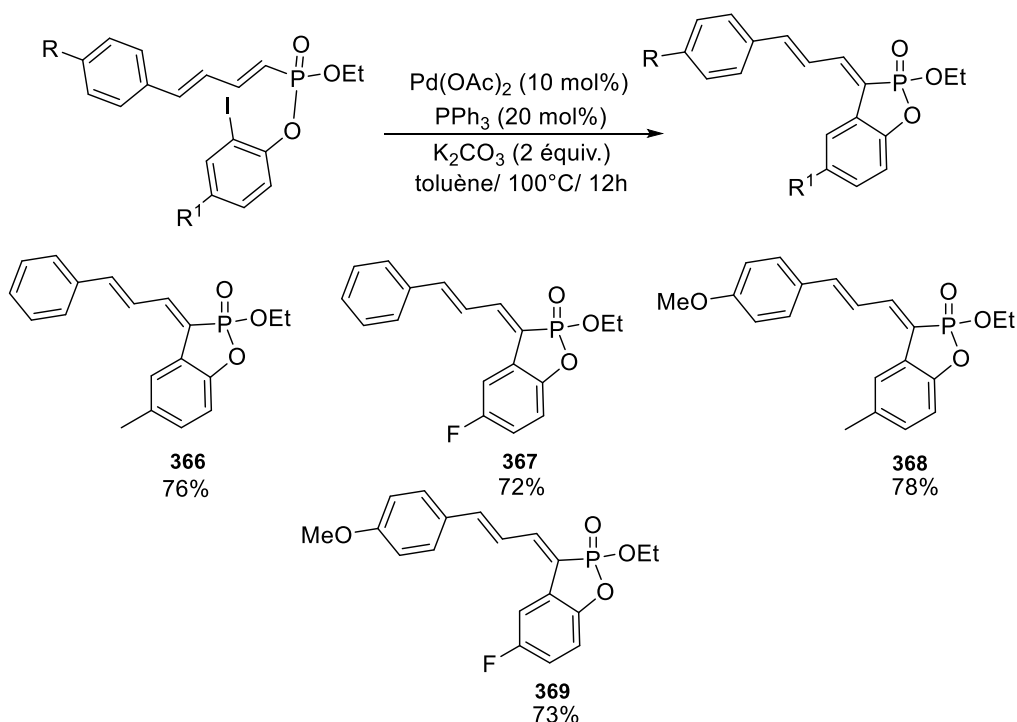


Schéma 40

3) Synthèse des N-P-hétérocycles à 5 et à 6 chaînons

Le couplage cyclisant de Heck appliqué sur des 1,3-diénylphosphonates a permis jusqu'à présent d'accéder d'une manière hautement régiosélective à des O-P-hétérocycles à 5 et 6 chaînons. Pour la continuité de notre étude nous avons jugé utile d'étendre notre méthodologie de cyclisation pour accéder à des N-P-hétérocycles à 5 et 6 chaînons tant recherchés en synthèse organique.

a) Préparation des substrats

Dans un premier temps, nous avons synthétisé le phosphoramidate **370** avec un rendement moyen de 55% après traitement du précurseur phosphonochloridate **259** par un léger excès de 2-bromobenzylamine, dans le toluène comme solvant, et à température ambiante, suivant le schéma réactionnel ci-dessous (Schéma 41).

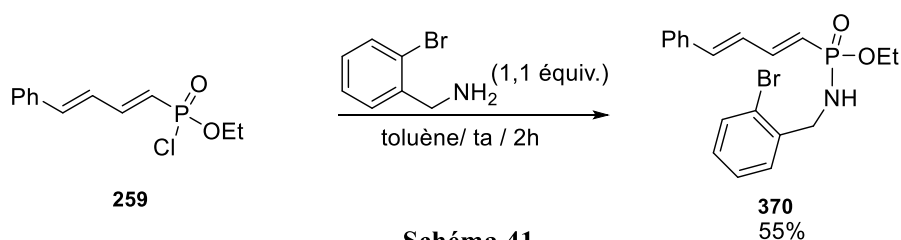


Schéma 41

Par la suite, les phosphoramidates **371-374** ont été préparés via une simple réaction de substitution nucléophile d'une série de 2-iodoanilines substituées sur nos phosphorochloridates **259** et **260**. Ainsi, la mise en contact de ces derniers dans le THF comme solvant avec des dérivés de 2-iodoanilines préalablement déprotonés à basse température par MeLi, nous a permis d'accéder à quatre nouveaux substrats avec des rendements toutefois relativement moyens (Schéma 42).

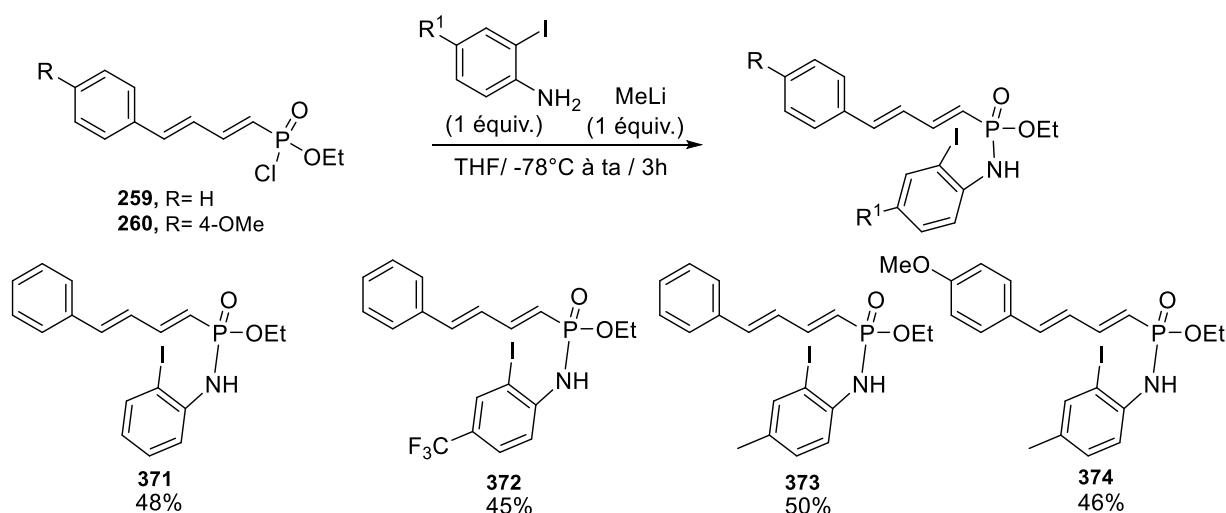


Schéma 42

b) Cyclisation

L'évaluation du phosphoramidate **370** dans cette cyclisation intramoléculaire de Heck conduit après 12h de réaction à une très faible conversion en produit cyclisé **375** accompagné d'une proportion majoritaire de substrat de départ ainsi que des produits de dégradation (Schéma 43).

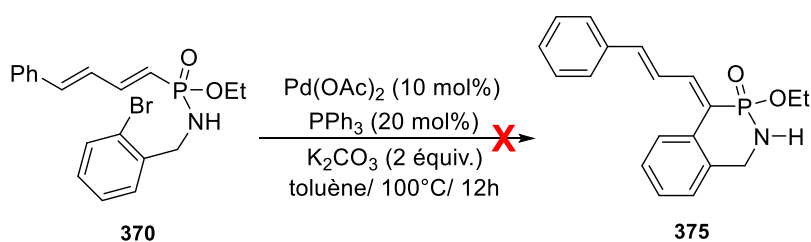


Schéma 43

Un tel résultat est dû vraisemblablement à la faible réactivité du dérivé bromé dans ce type de couplage, par conséquent, l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison Carbone-Brome n'a lieu que très difficilement dans ces conditions, ce qui limite considérablement le taux de conversion. Il aurait intéressant de préparer l'équivalent iodé pour confirmer ce résultat.

En revanche, quand le phosphoramidate iodé **371** est utilisé dans la réaction de couplage intramoléculaire en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/ PPh₃ un mélange de produits a été obtenu contenant l'azaphosphole **376** avec une conversion qui ne dépasse pas 20%. (**Schéma 44**).

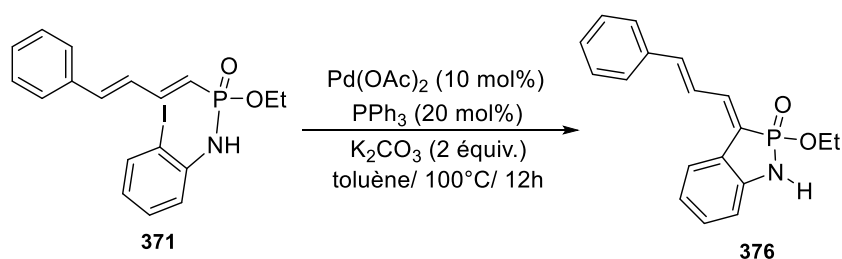


Schéma 44

Par ailleurs, les azaphospholes souhaités **377-379** ont pu être synthétisés sélectivement et proprement à partir des substrats **372-374**. En effet, la réaction de couplage des phosphoramidates **372-374** est réalisée dans le toluène à 100°C, en utilisant une quantité catalytique (10 mol%) de diacétate de palladium et la triphénylphosphine (20 mol%) comme ligand, aboutissant à la formation efficace de **377-379** selon une cyclisation 5-*exo-trig* avec des rendements corrects (50-67%) (**Schéma 45**).

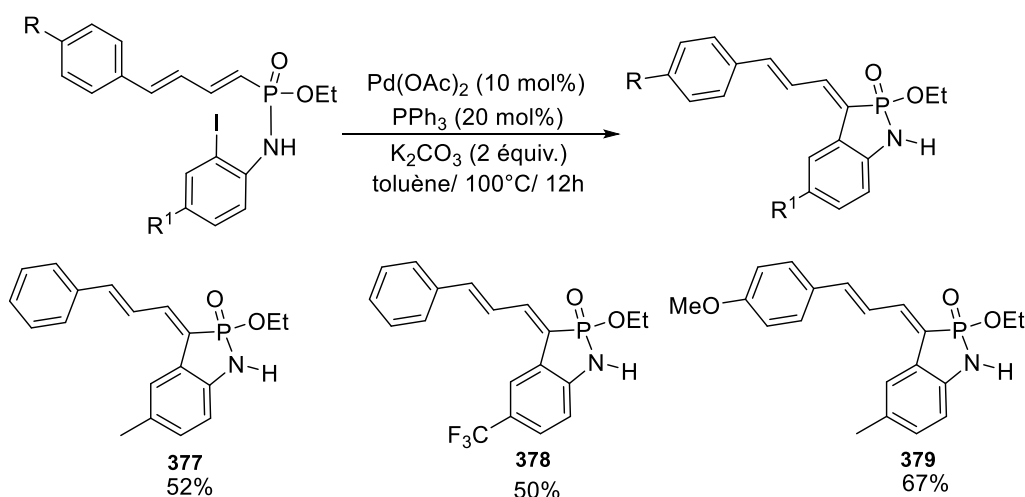


Schéma 45

Il est à noter qu'au cours de la réaction un deuxième produit est détecté que nous n'avons pas pu isoler et identifié.

4) Extension de la méthodologie avec d'autres substrats

Encouragés par les résultats obtenus et en raison de l'intérêt synthétique des hétérocycles phosphorylés, nous avons jugé utile d'évaluer notre méthodologie de couplage de Heck intramoléculaire avec les 1,3-diènes phosphorylés sur deux autres substrats afin de généraliser d'avantage notre approche d'accès à de nouveaux P-hétérocycles fonctionnels.

a) Préparation des substrats

Malgré le résultat obtenu avec le phosphoramidate bromé **370** et vue que le 2-iodothiophénol est très cher et peu disponible dans le marché, nous avons décidé de tester l'équivalent bromé.

Le composé **380** a été préparé par traitement à température ambiante du 4-(4-méthoxyphényl)buta-1,3-diénylphosphonochloridate **260** avec le 2-bromothiophénol dans le toluène comme solvant, en présence de triéthylamine comme base, pour conduire au substrat soufré correspondant avec un rendement de 53% (**Schéma 46**).

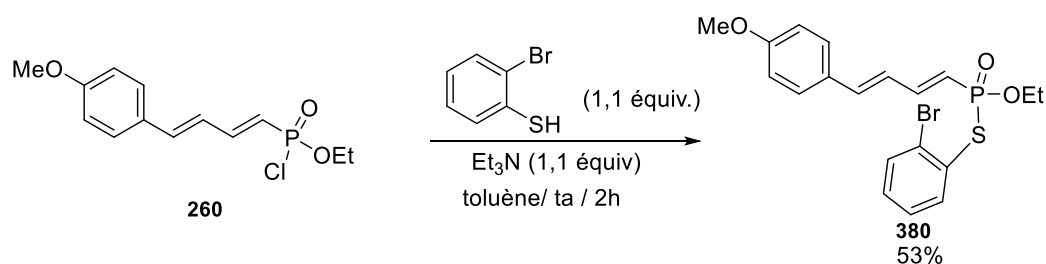
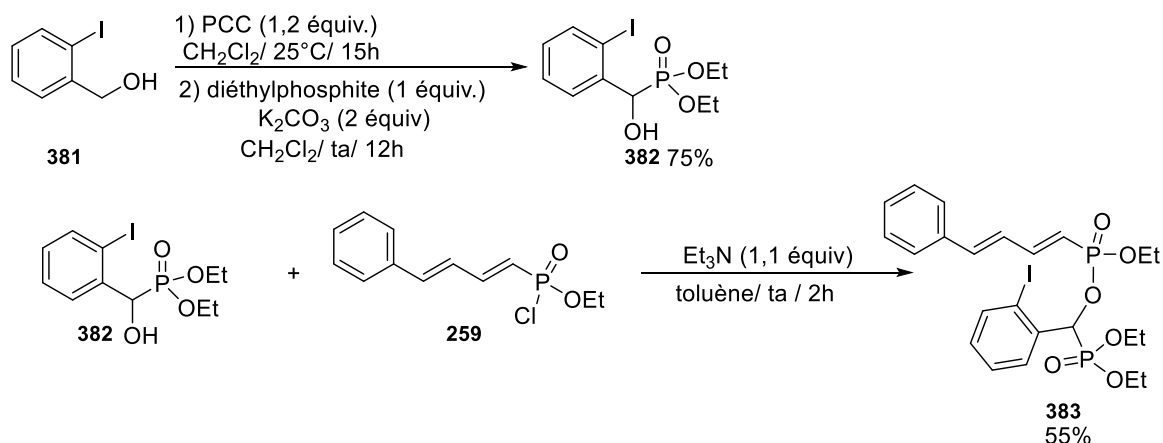


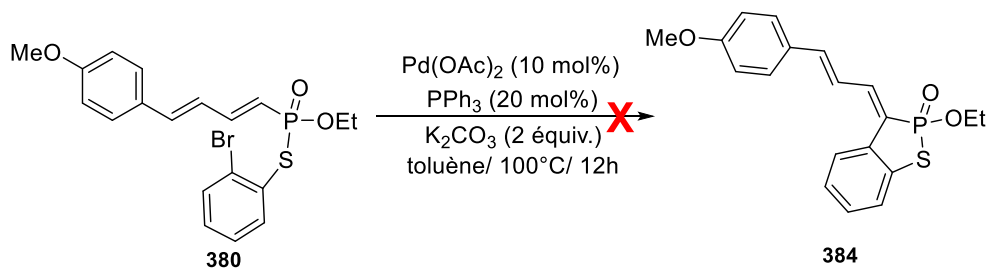
Schéma 46

D'autre part, l' α -hydroxyphosphonate **382** précurseur du bisphosphonate **383** a été préparé en deux étapes à partir de l'alcool 2-iodobenzyle, dans les conditions déjà développées dans notre laboratoire (**Schéma 47**). La première étape de cette synthèse consiste en une conversion de l'alcool benzylique **381** via une oxydation par le chlorochromate de pyridinium (PCC) en iodobenzaldéhyde. Ce dernier subit l'addition subséquente du diéthylphosphite en milieu basique pour conduire, après hydrolyse à un mélange racémique de l' α -hydroxyphosphonate **382** avec un rendement global de 75%. Finalement, le nouveau substrat bisphosphonate souhaité **383** a été isolé sous forme d'un mélange de deux couples de diastéréoisomères avec un rendement de 55%, après condensation du phosphorochloridate **259** avec un léger excès de l' α -hydroxyphosphonate **382** précédemment isolé.

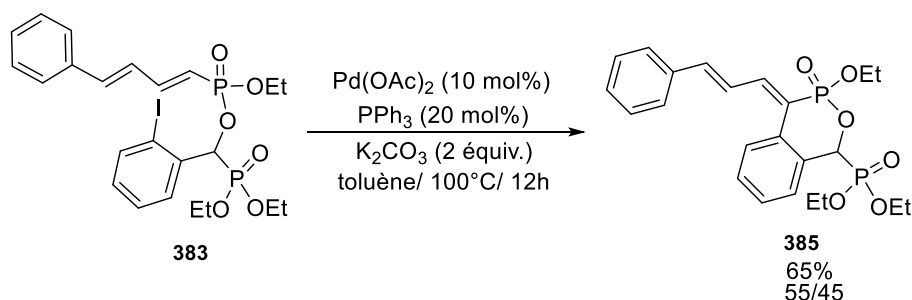


b) Cyclisation

Par souci de comparaison avec le résultat de cyclisation précédemment obtenu avec le précurseur **370**, le thiophosphoramidate **380** a été engagé dans une réaction de cyclisation de Heck intramoléculaire, dans le but d'accéder au thiophosphoramidate cyclique **384**. Malheureusement, la réaction a conduit après 12 heures de chauffage à un mélange complexe de produits de dégradation ce qui nous laisse supposer que notre précurseur de départ n'est pas suffisamment stable au chauffage prolongé (**Schéma 48**).



D'une façon similaire, le bisphosphonate **383** a également été évalué dans les conditions catalytiques précédemment optimisées de couplage de Heck intramoléculaire. Dans ce cas, nous avons pu isoler un nouveau composé cyclique bisphosphonaté **385** avec un rendement de 65% issu d'une cyclisation intramoléculaire régiosélective de type 6-*exo-trig* (**Schéma 49**). Le produit est obtenu sous forme de deux couples de diastéréoisomères avec un ratio 55/45.



De cette étude de généralité de notre procédé, il en ressort que nos conditions catalytiques mise au point pour cette réaction de couplage de Heck intramoléculaire sont compatibles pour cycliser des diénylphosphonates et phosphoramidates iodés de structures diverses de manière hautement régiosélective, aboutissant à des aza et oxaphospholes et oxaphosphonines.

5) Mécanisme réactionnel

En examinant les propositions des mécanismes de couplage de Heck inter et intramoléculaire ainsi que les investigations mécanistiques d'Amatore et Jutand¹¹⁴ qui montrent de nouveaux complexes de palladium plus réactifs susceptibles d'être formés *in situ* durant le cycle catalytique, nous proposons le mécanisme représenté ci-dessous (**Schéma 50**) comme mécanisme réactionnel plausible pour la réaction de cyclisation intramoléculaire du dérivé iodé **341**. Dans l'étude réalisée par Amatore et Jutand¹¹⁴ ils démontrent que la pré-activation de l'espèce catalytique à partir de Pd(OAc)₂ en présence de PPh₃ comme ligand, conduit à la formation du complexe [Pd⁰(PPh₃)₂(OAc)]⁻ plutôt que le complexe [Pd⁰(PPh₃)₂]. Par conséquent, un nouveau complexe le *trans*-[PhPd^{II}(PPh₃)₂(OAc)]⁻ se forme suite à l'addition oxydante de l'espèce catalytique dans la liaison C-I du dérivé iodé. La deuxième étape du cycle catalytique est issue de la coordination de palladium(II) avec la double liaison suivie d'une *trans*-addition pour conduire à l'intermédiaire cyclique **388** lequel subit par la suite une β-élimination pour libérer à la fois notre produit cyclique **342** et l'hydrure de palladium **343** qui sera réduit sous l'effet du carbonate de potassium pour la régénération de l'espèce catalytique active.

¹¹⁴ Amatore, C.; Jutand, A., *Acc. J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 254-278.

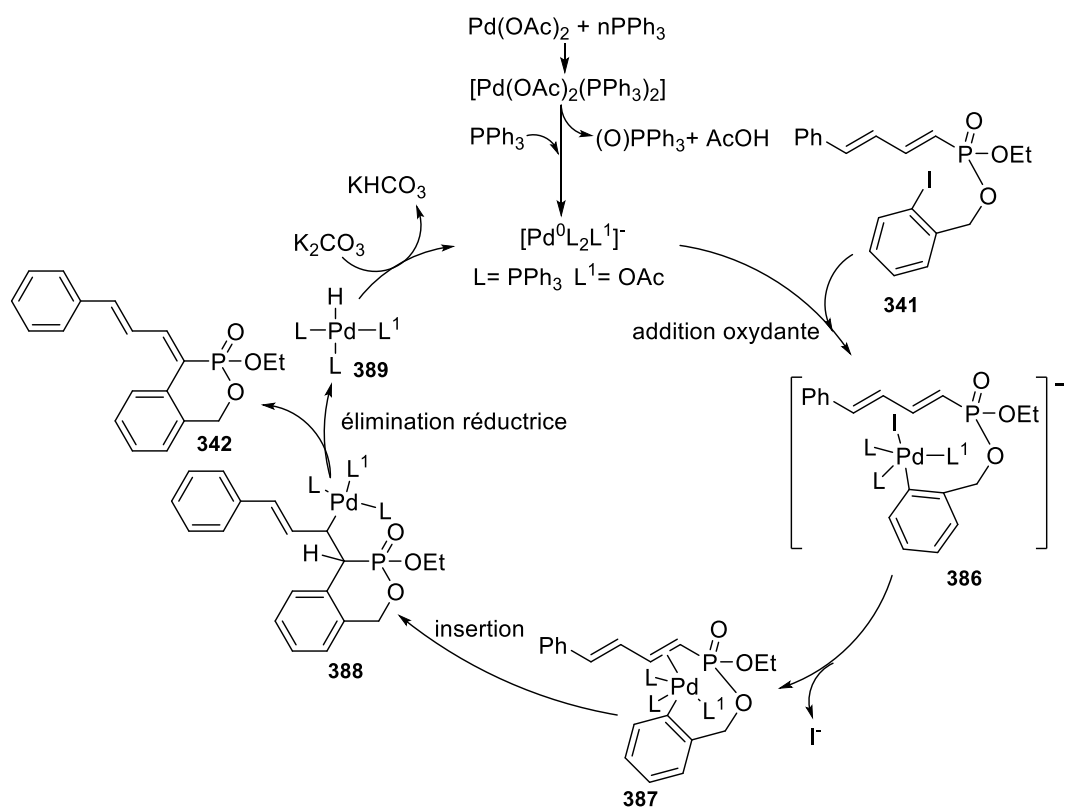


Schéma 50

D. Conclusion et Perspectives

Une nouvelle voie d'accès à des (oxa/aza)-phospholes et oxaphosphinines de structures diverses via une réaction de couplage de Heck intramoléculaire a été développée dans ce chapitre. Cette réaction originale nous a permis d'accéder à des nouveaux hétérocycliques phosphorés de 5 et 6 chaînons via la formation d'une nouvelle liaison **C-C** de manière hautement régiosélective. À notre connaissance, ce sont les premiers exemples de ce type de couplage intramoléculaire sur des substrats phosphorés. La méthodologie a été évaluée sur une large gamme de substrats (**Schéma 51**). En effet, 19 précurseurs ont été préparés et impliqués dans ce procédé. Cependant seuls 16 substrats conduisent efficacement aux produits cycliques souhaités avec des rendements compris entre 65% et 84%. Nous avons également pu démontrer que la régiosélectivité de notre cyclisation est sensiblement affectée en présence d'un substituant électroattracteur sur le noyau aromatique de la chaîne. De même notre procédé semble moins inefficace dans le cas des substrats bromés.

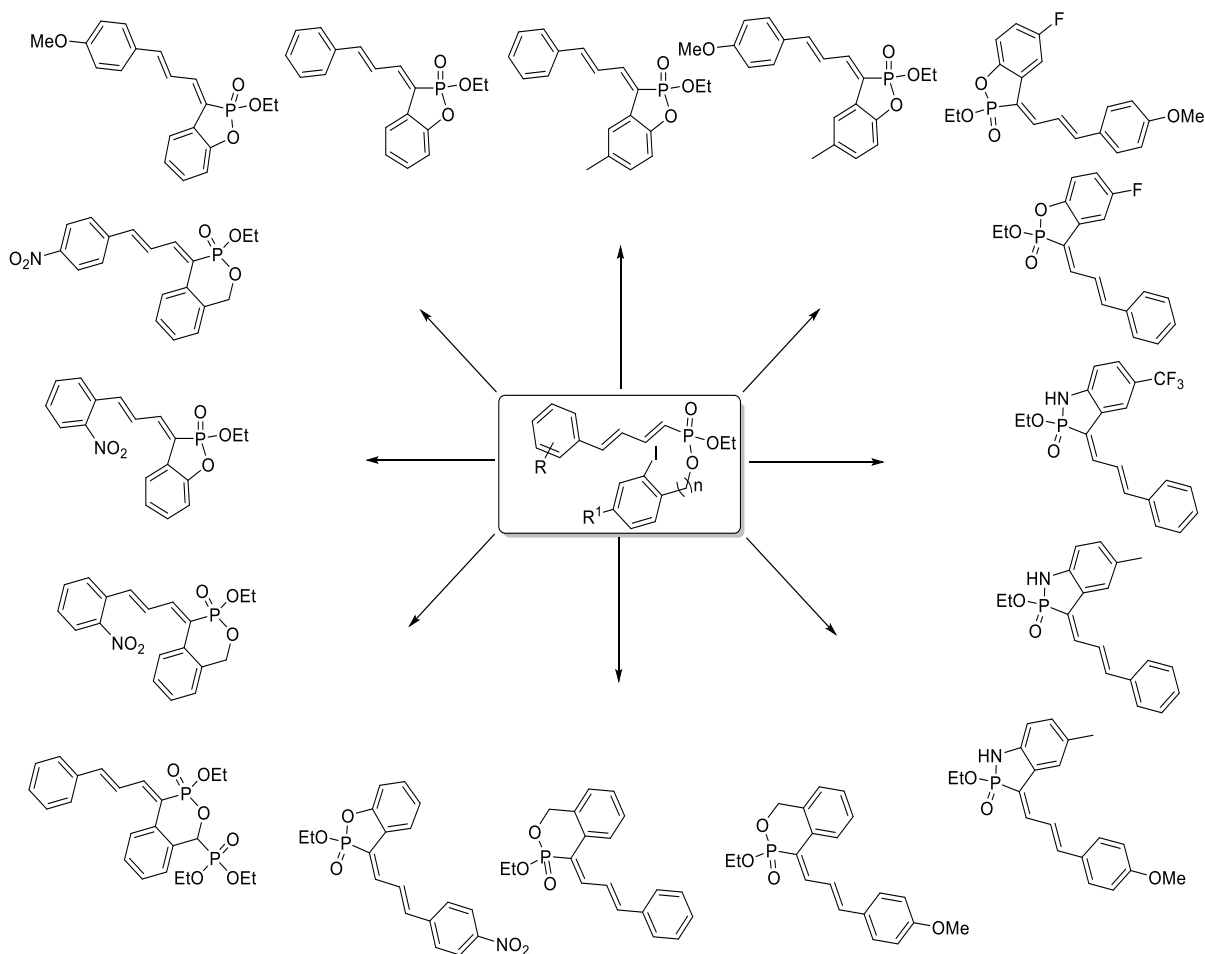


Schéma 51

Au vu de ces résultats obtenus lors de la réaction de couplage de Heck intramoléculaire sur des alcènes disubstitués en 1,2 et la régiosélectivité démontrée, il serait très intéressant pour la suite de ces travaux de développer d'abord une voie d'accès à des substrats phosphorés du type **390**. Ensuite ces derniers pourront être engagés dans une cyclisation de Heck intramoléculaire selon notre méthodologie pour accéder à des nouveaux dérivés de benzopyranes (chromènes) portant un reste phosphonate en position 2 (**Schéma 52**).

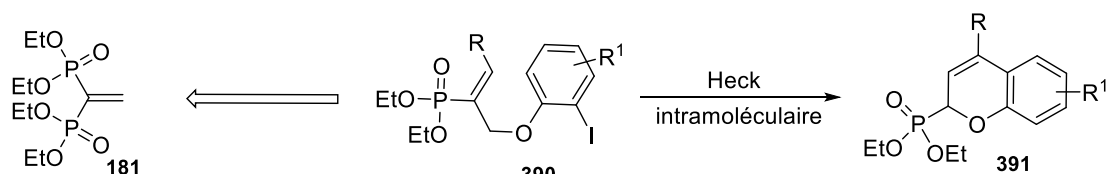


Schéma 52

En s'appuyant sur notre expertise dans les réactions de carbométallation, nous constatons que nos 1,3-diénylphosphonates iodés peuvent être des bons candidats pour nos méthodologies de carbolithiation ou carbonickélation intramoléculaire récemment développées dans notre laboratoire. Il pourrait être très utile comme perspective d'engager ces substrats en

carbolithiation et carbonickélation intramoléculaire afin d'accéder à des nouveaux motifs hétérocycliques phosphorés (**Schéma 53**).

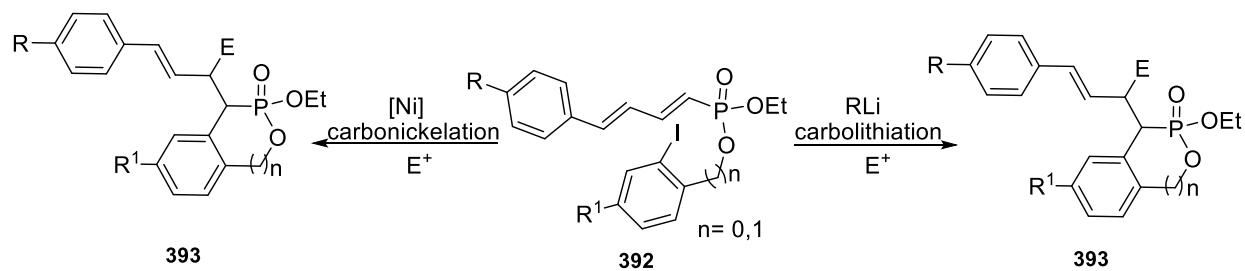


Schéma 53

Conclusion générale

Les objectifs de mes travaux de thèse ont été atteints par le développement de nouvelles méthodologies d'accès à de nouvelles familles d'organophosphorés. La première méthode est basée sur des réactions de fonctionnalisations des oxydes de phosphures de lithium et des réactions d'hydrophosphorylation intramoléculaire d'alcynes. La fonctionnalisation des oxydes de phosphures vis-à-vis de plusieurs types d'électrophiles conduit à une nouvelle famille d'oxydes de phosphines α -fonctionnalisés, tandis que l'hydrophosphorylation intramoléculaire de nos oxydes de phosphines de départ catalysée par du cuivre (I) conduit aux produits issus de la cyclisation 6-*exo-dig* en faveur d'une addition *anti* (**Schéma 1**).

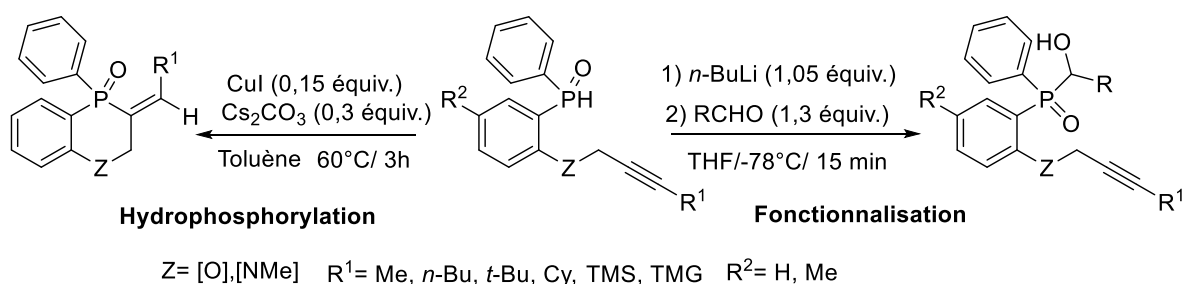


Schéma 1

Dans une deuxième partie de mes travaux de thèse, nous avons décrit à la fois une voie d'accès simple à un nouveau vinylphosphonate fonctionnel, à partir de 3,3-bis(diéthoxyphosphoryl)propanenitrile, obtenu via une simple alkylation de méthylène gem-bisphosphonate en milieu basique, et une nouvelle voie d'accès à une famille de phosphoramidates, moyennant un phosphorochloridate comme intermédiaire (**Schéma 2**).

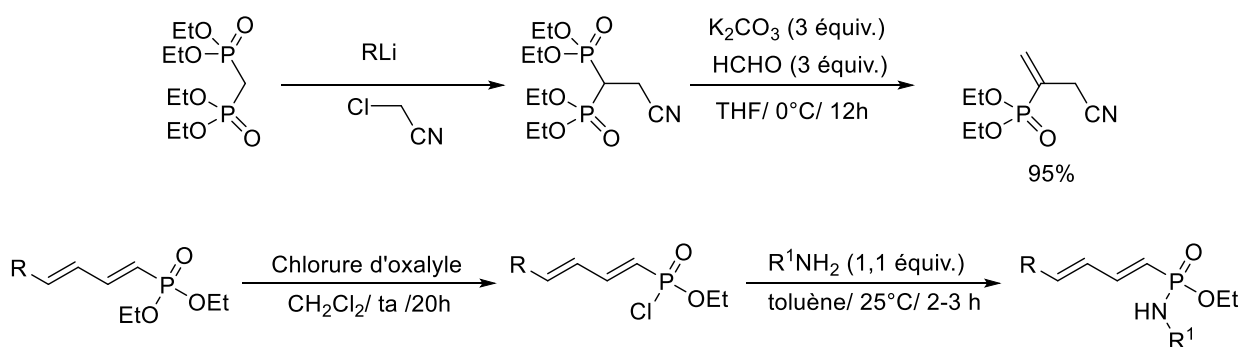


Schéma 2

Enfin, dans la dernière partie de ces travaux, nous avons décrit l'accès à une nouvelle famille d'oxaphosphinines et d'oxaphospholes ou azaphospholes via un couplage de Heck intramoléculaire selon des addition 5 et 6-*exo-trig* (**Schéma 3**).

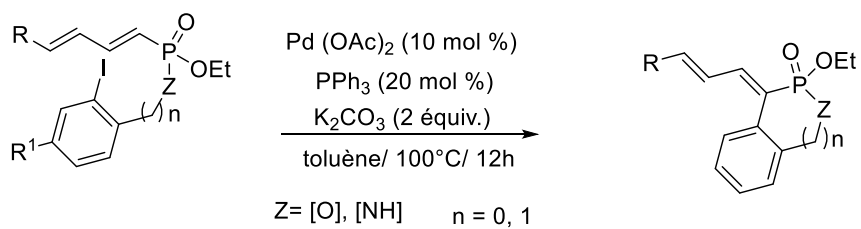


Schéma 3

Cinquième Chapitre : Partie expérimentale

General aspects

All reactions were conducted under an argon atmosphere unless otherwise stated and oven flamed glassware was used. THF, Et₂O toluene were distilled from sodium/benzophenone. Diisopropylamine and triethylamine were dried over KOH. DMF, dioxane and MeCN DCM were obtained from commercial sources (ASC grade) and stored under argon atmosphere.

Reactions were monitored by TLC performed on Merck 60F254 plates, using UV light as visualizing agent and 1% aqueous potassium permanganate as developing agent. Flash column chromatography was carried out under pressure on Merck 230-400 mesh silica gel.

NMR data were recorded on a Bruker Avance DMX300 spectrometer in deuterated solvents and chemical shifts (δ) were given in ppm relative to the residual non deuterated solvent signal.¹

IR spectra were recorded by transmission on a Perkin-Elmer 100 FT-IR spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermo Finnigan MAT95XP mode and accurate to 0.001.

Procedure for RLi titration

To a solution of N-benzylbenzamide (211 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (5 mL) under argon atmosphere at the corresponding temperature (-20°C for n-BuLi and t-BuLi and 0°C for PhLi) was added dropwise RLi until appearance of a resistant color (purple color in the cases of n-BuLi and t-BuLi and red color in the case for PhLi). Titration was performed with a secondary assay to confirm the result.

Procedure for Grignard reagent titration

To a solution of menthol (156 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (5 mL) under argon atmosphere was added 1,10-phenanthroline followed by the organomagnesium compound dropwise until appearance of a persistent pink colour. Titration was performed with a second assay to confirm the result.

¹ (a) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7512. (b) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I., *Organometallics*, **2010**, 29, 2176.

Procedure for the LDA preparation

To a 1M solution of freshly distilled diisopropylamine (1.1 equiv) in anhydrous THF under argon atmosphere at 0°C was added dropwise *n*-BuLi (1 equiv). The mixture was stirred 10 minutes at 0°C before to use.

A. Phosphorus alcohols/intramolecular Hydrophosphorylation

I. Phosphorus alcohols

1) Iodine precursors synthesis

General procedure for Williamson alkylation

To a solution of 2-iodophenol (5-10 mmol, 1 equiv) in anhydrous DMF (10 ml) under argon atmosphere was added potassium carbonate (2 equiv) followed by alkyl bromide (1.5 equiv) after stirring 2h at 60°C, the mixture was hydrolysed with water and extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to provide the pure ether.

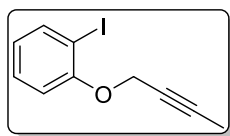
General procedure for Mitsunobu condensation

To a solution of 2-iodophenol (5-10 mmol, 1 equiv), triphenylphosphine (1.2 equiv) and alcohol (1.2 equiv) in anhydrous THF (20-50 mL) at 0°C under argon atmosphere, diisopropyl azodicarboxylate (1.2 equiv) was added dropwise. The resultant mixture was stirred for 30 minutes at 0°C and then for 30 minutes at room temperature. The disappearance of phenol was monitored by gas chromatography. After concentration of the medium, the crude was diluted with Et₂O (50 mL) and stirred with aqueous solution of KOH (0.5 M, 25 mL) for 30 minutes. The organic layer was then separated, washed with KOH and water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. To the obtained residue, was added, *n*-pentane (25 mL) to precipitate triphenylphosphine oxide which is eliminated by filtration. The filtrate was then concentrated, and the crude was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure for acetylene substitution

To a solution of acetylene (1-5 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF under argon atmosphere at 0°C was added dropwise a LDA solution freshly prepared (1.05 equiv). The mixture was stirred 30 minutes at 0°C before adding the electrophile (1.2-2 equiv), then 24h at room temperature. The solution was hydrolysed with water and the aqueous layer was extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The crude was purified by flash chromatography.

1-(but-2-yn-1-yloxy)-2-iodobenzene **66**



1-(but-2-yn-1-yloxy)-2-iodobenzene
Chemical Formula: C₁₀H₉IO
Molecular Weight: 271.9698 g/mol
Yd= 92%

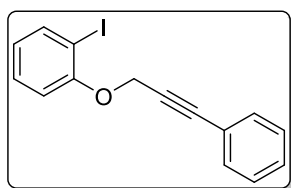
Ether **66** was obtained using 2-iodophenol (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv), potassium carbonate (2.76 g, 20 mmol, 2 equiv) and methyl propargyl bromide (1.1 mL, 11 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous DMF (15 mL) following the **Williamson alkylation** procedure. The crude provided the pur **66** (1.939 g, 9.2 mmol, 92%) as a colorless oil without further purification with (98/2 cyclohexane/ ethyl Acetate).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.71 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.84 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 156.6, 139.6, 129.4, 123.1, 113.0, 86.7, 84.4, 73.8, 57.6, 3.9.

IR (neat): ν_{max} = 2917, 2230, 1581, 1470, 1224, 1017, 997, 746 cm⁻¹.

HRMS (EI): calcd for C₁₀H₉IO (M⁺) 271.9698, found 271.9688.

1-iodo-2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)benzene **69**



1-iodo-2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)benzene
Chemical Formula: C₁₅H₁₁IO
Molecular Weight: 333.9855 g/mol
Yd= 80%

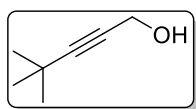
Ether **69** was prepared according to the general procedure for **Mitsunobu condensation** using 2-iodophenol (3 g, 13.63 mmol, 1 equiv), triphenylphosphine (4.39 g, 16.35 mmol, 1.2 equiv), 3-phenylprop-2-yn-1-ol (2.16 g, 16.35 mmol, 1.2 equiv) and DIAD (3.2 ml, 16.35 mmol, 1.2 equiv). Purification of the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/Et₂O = 99:1) afforded analytically pure **69** (3.666 g, 80%) as a white solid; mp 56.9-57.8°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 156.7, 139.8, 131.9, 129.5, 128.9, 128.4, 123.5, 122.3, 113.5, 87.8, 86.9, 83.5, 58.0.

IR (neat): ν_{max} = 2924, 2150, 1724, 1582, 1488, 1470, 1438, 1224, 1015, 744 cm⁻¹.

HRMS (EI): calcd for C₁₅H₁₁IO (M⁺) 333.9855, found 333.9846.

4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol **82**



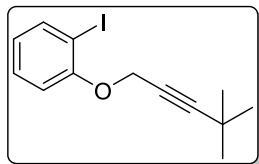
4,4-dimethylpent-2-yn-1-ol
Chemical Formula: C₇H₁₂O
Molecular Weight: 112.0888 g/mol
Yd= 76%

To a solution of 3,3-dimethylbut-1-yne (0.738 mL, 6 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) under argon atmosphere at -78°C was added dropwise under 15 min via a addition funnel *n*-BuLi 2.5M in hexane (3 mL, 7.8 mmol, 1.3 equiv). At the end of addition, the mixture was stirred 1h at -78°C then paraformaldehyde (545 mg, 18 mmol, 3 equiv) was added portionwise under 15 min finley the reaction mixture was slowly warmed to room temperature overnight and hydrolysed at 0°C with water. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, the combined Organic layers were washed with brine (2x50 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The résidue obtained was filtered through silica gel with (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3) as eluant to give the pure alcohol (510 mg, 4.56 mmol, 76%) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 4.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.91 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 94.6, 76.8, 51.2, 30.9(3C), 27.3.

IR (neat) : ν_{max}= 3325, 2216.

1-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)-2-iodobenzene **88**



1-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)-2-iodobenzene
Chemical Formula: C₁₃H₁₅IO
Molecular Weight: 314.0168 g/mol
Yd= 63%

Ether **88** was obtained using 2-iodophenol (2.20 g, 10 mmol, 1 equiv), alcohol **82** (1.2 equiv., 12 mmol, 1.3 g), triphenylphosphine (3.14 g, 12 mmol, 1.2 equiv) and DIAD (2.36 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (50 mL) following the **Mitsunobu procedure**. The pure **88** (2 g, 6.3 mmol, 63%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (100% cyclohexane) as a white solide mp=.61°C

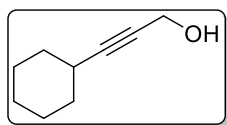
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 1.20 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 156.7, 139.4, 129.2, 123.0, 113.6, 97.0, 86.8, 73.0, 57.9, 30.7 (3C), 27.5.

IR (neat) : ν_{max}= 2267, 1623, 1451

HRMS (EI): calcd for C₁₃H₁₅IO (M⁺) 314.0165, found 314.0167.

3-cyclohexylprop-2-yn-1-ol **83**



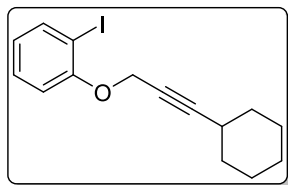
3-cyclohexylprop-2-yn-1-ol
Chemical Formula: C₉H₁₄O
Molecular Weight: 138.1045 g/mol
Yd= 80%

Alcohol **83** was obtained using ethynylcyclohexane (1.29 g, 12 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 2.5M in hexane (6.24 mL, 15.6 mmol, 1.3 equiv), paraformaldehyde (1.08 g, 36 mmol, 3 equiv), in anhydrous THF (30 mL) following the **procedure of alcohol 82**. The pure **83** (1.32 g, 9.6 mmol, 80%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 4.26 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.57-1.23 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 90.0, 78.3, 50.9, 32.6 (2C), 29.0, 25.8, 24.9 (2C).

IR (neat) : ν_{max}= 3342, 2931, 2854, 2229, 1449, 1361, 1149, 1078, 1026, 986.

1-((3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)-2-iodobenzene **89**



1-((3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)-2-iodobenzene
Chemical Formula: C₁₅H₁₇IO
Molecular Weight: 340.0324 g/mol
Yd= 70%

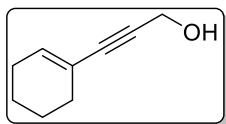
Ether **89** was obtained using 2-iodophenol (2.20 g, 10 mmol, 1 equiv), alcohol **83** (1.65 g, 12 mmol, 1.2 equiv), triphenylphosphine (3.14 g, 12 mmol, 1.2 equiv) and DIAD (2.36 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (50 mL) following the **Mitsunobu procedure**. The pure **89** (2.38 g, 7 mmol, 70%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (99% cyclohexane/ 1% ethyl acetate) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.54-2.29 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.55-1.19 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 156.6, 139.5, 129.2, 123.0, 113.4, 92.9, 86.7, 74.4, 57.8, 32.3 (2C), 29.0, 25.8, 24.7 (2C).

IR (neat) : ν_{max}= 2223, 1610, 1463,

HRMS (EI): calcd for C₁₅H₁₇IO (M⁺) 340.0319, found 340.0324.

3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-ol **84**



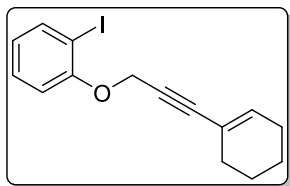
3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-ol
Chemical Formula: C₉H₁₂O
Molecular Weight: 136.0888 g/mol
Yd= 78%

Alcohol **84** was obtained using 1-ethynylcyclohex-1-ene (1.62 g, 15 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 2.5M in hexane (7.8 mL, 19.5 mmol, 1.3 equiv), paraformaldehyde (1.36 g, 45 mmol, 3 equiv), in anhydrous THF (30 mL) following the **procedure of alcohol 82**. The pure **84** (1.32 g, 9.6 mmol, 80%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 6.12-6.05 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.67-1.49 (m, 4H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 135.3, 120.1, 87.4, 84.6, 51.4, 29.0, 25.6, 22.2, 21.4.

IR (neat) : ν_{max}= 3335, 2960, 2821, 2245, 1442,

1-((3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)-2-iodobenzene **90**



1-((3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)-2-iodobenzene
Chemical Formula: C₁₅H₁₅IO
Molecular Weight: 338.0168 g/mol
Yd= 79%

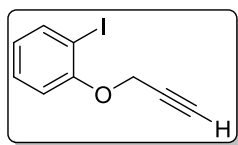
Ether **90** was obtained using 2-iodophenol (2.75 g, 12.5 mmol, 1 equiv), alcohol **84** (2.04 g, 15 mmol, 1.2 equiv), triphenylphosphine (3.93 g, 15 mmol, 1.2 equiv) and DIAD (3.033 g, 15 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (50 mL) following the **Mitsunobu procedure**. The pure **90** (3.33 g, 9.87 mmol, 79%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (98% cyclohexane/ 2% ethyl acetate) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.25-6.04 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.16-2.01 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 4H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 156.6, 139.6, 136.2, 129.3, 123.1, 119.9, 113.3, 89.6, 86.7, 80.8, 57.9, 28.9, 25.7, 22.2, 21.4.

IR (neat) : ν_{max}= 2263, 1663, 1551, 1482

HRMS (EI): calcd for C₁₅H₁₅IO (M⁺) 338.0158, found 338.0167.

1-iodo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **95**



1-iodo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene
Chemical Formula: C₉H₇IO
Molecular Weight: 257.9542 g/mol
Yd= 95%

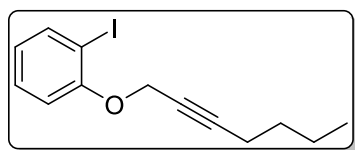
Ether **95** was obtained using 2-iodophenol (4.4 g, 20 mmol, 1 equiv), potassium carbonate (4.15 g, 40 mmol, 2 equiv) and propargylbromide 80% in toluene (2.44 mL, 22 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous DMF (30 mL) following the **Williamson alkylation** procedure. The crude provided **95** (5.16 g, 19 mmol, 95%) as a pale orange oil without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.2, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.3, 139.8, 129.4, 123.5, 113.0, 86.6, 78.1, 76.3, 56.9;

IR (neat): ν_{max} = 3289, 3061, 2122, 1582, 1571, 1469, 1439, 1223, 1016, 745 cm⁻¹.

MS (EI) *m/z*: 258 (M⁺), 219 (Iodophenol-H), 131 (M-I, base).

1-(hept-2-yn-1-yloxy)-2-iodobenzene **99**



1-(hept-2-yn-1-yloxy)-2-iodobenzene
Chemical Formula: C₁₃H₁₅IO
Molecular Weight: 314.0168 g/mol
Yd= 65%

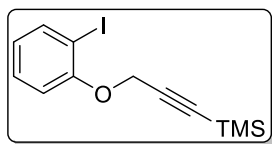
Compound **99** was prepared according to the general procedure for **acetylene substitution** using ether **95** (2.580 g, 10 mmol, 1 equiv), LDA (11 mmol, 1.10 equiv) and 1-iodobutane (3.68 g, 20 mmol, 2 equiv). Purification of the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/toluene : 95/5) afforded analytically pure **99** (2.284 g, 65%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.21 (tt, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 1.65-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.6, 139.5, 129.2, 123.0, 113.3, 88.9, 86.7, 74.4, 57.7, 30.4, 21.9, 18.5, 13.6.

IR (neat) : ν_{max} = 2263, 1652, 1567, 1459

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₆IO (M+H)⁺ 315.0174, found 315.0176.

(3-(2-iodophenoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane **100**



(3-(2-iodophenoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane
Chemical Formula: $C_{12}H_{15}IOSi$
Molecular Weight: 329.9937 g/mol
Yd= 89%

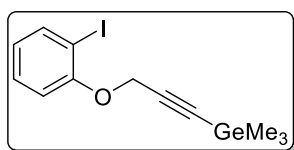
Ether **100** was prepared according to the general procedure for **acetylene substitution** using ether **95** (2.474 g, 9.5 mmol, 1 equiv), LDA (10 mmol, 1.05 equiv) and trimethylsilyl chloride (1.33 mL, 10.5 mmol, 1.1 equiv). Purification of the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/Et₂O : 99/1) afforded analytically pure **100** (2.858 g, 89%) as a white solid, mp= 69.5-70.4°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 7.8, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 0.16 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.7, 139.7, 129.4, 123.5, 113.7, 99.7, 93.6, 86.9, 58.1, -0.2 (3C).

IR (neat): ν_{max} = 2956, 2182, 1583, 1447, 1470, 1226, 1032, 844, 750 cm⁻¹.

HRMS (EI): calcd for $C_{12}H_{15}IOSi$ (M^+) 329.9937. Found: 329.9946.

(3-(2-iodophenoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylgermane **101**



(3-(2-iodophenoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylgermane
Chemical Formula: $C_{12}H_{15}GeIO$
Molecular Weight: 375.9379 g/mol
Yd= 83%

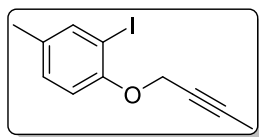
Ether **101** was prepared according to the general procedure for **acetylene substitution** using ether **95** (1.806 g, 7.0 mmol, 1 equiv) with LDA (7.7 mmol, 1.10 equiv) and trimethylgermanium chloride (0.95 mL, 7.7 mmol, 1.10 equiv). Purification of the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 99/1) afforded analytically pure **101** (2.284 g, 83%) as a white solid; mp= 65.5-66.2°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 7.8, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 0.34 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.8, 139.7, 129.4, 123.4, 113.8, 98.6, 93.9, 86.9, 58.2, -0.2 (3C).

IR (neat): ν_{max} = 3291, 2176, 1277, 1224, 774 cm⁻¹.

HRMS (EI): calcd for $C_{12}H_{15}GeIO$ (M^+) 375.9379, found 375.9382.

1-(but-2-yn-1-yloxy)-2-iodo-4-methylbenzene **96**



1-(but-2-yn-1-yloxy)-2-iodo-4-methylbenzene

Chemical Formula: C₁₁H₁₁IO

Molecular Weight: 285.9855 g/mol

Yd= 87%

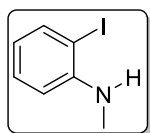
Ether **96** was prepared according to the general procedure for **Williamson alkylation** using 2-iodo-4-methylphenol (1.4 g, 6 mmol, 1 equiv), potassium carbonate (1.6 g, 12 mmol, 2 equiv) and the 1-bromo-2-butyne (0.877 g, 6.6 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous DMF (15 mL). Ether **96** (1.500 g, 87%) was obtained as a colorless oil without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (t, J = 2.3 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 139.6, 132.4, 129.6, 112.7, 86.3, 83.9, 73.8, 57.4, 19.9, 3.6.

IR (neat): ν_{max} = 2966, 2919, 2229, 1599, 1485, 1432, 1226, 1041, 698 cm⁻¹.

HRMS (CI, methane): calcd for C₁₁H₁₁IO (M⁺) 285.9852, found 285.9844.

2-iodo-N-methylaniline **105**



2-iodo-N-methylaniline

Chemical Formula: C₇H₈IN

Molecular Weight: 232.9701 g/mol

Yd= 88%

To a solution of 2-iodoaniline (2.9 g, 13.2 mmol, 1 equiv) in dry THF (20 mL) at -78°C was added MeLi 1.6 M in Et₂O (8.3 mL, 13.24 mmol, 1 equiv) dropwise over 15 min. After stirring for 30 minutes, MeI (1.1 mL, 17.2 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise over 5 minutes. One hour later, the mixture was warmed to room temperature and stirred for another 1h. The reaction mixture was quenched by adding saturated NH₄Cl aqueous solution, extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/dichloromethane : 3/1) afforded analytically pure **105** (2.728 g, 88%) as a colorless oil.

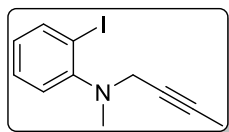
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (bs, 1H), 2.90 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.2, 138.9, 129.6, 118.6, 110.1, 85.2, 31.1.

IR (neat) : ν_{max} = 3401, 2814, 1590, 1505, 1454, 1312, 1002, 737 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₇H₉NI (M+H)⁺ 233.9780, found 233.9779.

***N*-(but-2-yn-1-yl)-2-iodo-*N*-methylaniline 106**



N-(but-2-yn-1-yl)-2-iodo-*N*-methylaniline

Chemical Formula: C₁₁H₁₂IN

Molecular Weight: 285.0014 g/mol

Yd= 78%

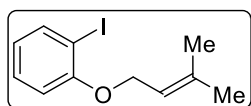
Compound **106** was prepared according to the general procedure for **Williamson alkylation** using aniline **105** (2.98 g, 12.78 mmol, 1 equiv), potassium carbonate (3.53 g, 25.56 mmol, 2 equiv) and the 1-bromo-2-butyne (1.86 g, 14.05 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous DMF (20 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (petroleum ether / toluene : 98/2, 94/6) afforded analytically pure **106** (2.841 mg, 78%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.83 (t, J = 2.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 152.8, 140.1, 128.9, 125.7, 122.7, 98.0, 81.0, 74.3, 46.7, 40.7, 3.7.

IR (neat): ν_{max} = 3055, 2939, 2792, 2274, 1578, 1467, 1218, 1013, 920, 753 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₁₁H₁₃NI (M+H)⁺ 286.0093, Found 286.0092.

1-iodo-2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzene 107



1-iodo-2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzene

Chemical Formula: C₁₁H₁₃IO

Molecular Weight: 288.0011 g/mol

Yd= 89%

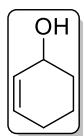
Ether **107** was prepared according to the general procedure for **Williamson alkylation procedure** using 2-iodophenol (1.5 g, 6.81 mmol, 1 equiv), potassium carbonate (1.88 g, 13.62 mmol, 2 equiv) and the 3,3-dimethyl-allyl bromide (1.21 g, 8.17 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous DMF (15 mL). Ether **107** (1.699 g, 89%) was obtained as a pale brown oil without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 4.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 1 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.3, 139.3, 137.6, 129.2, 122.3, 119.5, 112.5, 86.9, 66.1, 25.7, 18.3.

IR (neat): ν_{max} = 3060, 2972, 2913, 1675, 1581, 1468, 1229, 1016, 744 cm⁻¹.

HRMS (CI): calcd for C₁₁H₁₃IO (M⁺) 288.0011, found 288.0014.

cyclohex-2-enol **109**

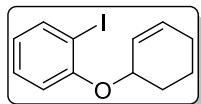


cyclohex-2-en-1-ol
Chemical Formula: C₆H₁₀O
Molecular Weight: 98.0792 g/mol
Yd= 88%

To a solution of cerium trichloride heptahydrate (5.60 g, 15 mmol, 1 equiv) in MeOH (15 mL) was added cyclohexen-1-one (1.45 mL, 15 mmol, 1 equiv), followed by sodium borohydride (567 mg, 15 mmol, 1 equiv) portionwise over 2 min. The white precipitate was stirred 4 min at room temperature, then hydrolysed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 15 mL) and combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude provided **109** (1.299 g, 12.0 mmol, 88%) as a pure colorless oil without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 5.79-5.90 (m, 1H), 5.69-5.79 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 1.52-2.11 (m, 7H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=130.5, 130.0, 65.5, 32.0, 25.1, 19.0.

1-(cyclohex-2-enyloxy)-2-iodobenzene **110**



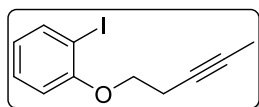
1-(cyclohex-2-en-1-yloxy)-2-iodobenzene
Chemical Formula: C₁₂H₁₃IO
Molecular Weight: 300.0011 g/mol
Yd= 60%

Ether **110** was obtained using 2-iodophenol (2.42 g, 11 mmol, 1 equiv), alcohol **109** (1.284 g, 13.1 mmol, 1.2 equiv), triphenylphosphine (3.42 g, 13.1 mmol, 1.2 equiv) and DIAD (2.59 mL, 13.1 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (50 mL) following the **Mitsunobu procedure**. The pure **110** (2.397g, 6.8 mmol, 60%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (1% of Et₂O in *n*-pentane) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7.78 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.94-5.87 (m, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 2.25-1.70 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 156.8, 139.6, 132.6, 129.3, 125.9, 122.6, 114.4, 88.5, 72.8, 28.5, 25.1, 19.0.

IR (neat) : ν_{max}= 3028, 2958, 2864, 1580, 1467, 1241.

1-iodo-2-(pent-3-yn-1-yloxy)benzene **112**



1-iodo-2-(pent-3-yn-1-yloxy)benzene
Chemical Formula: C₁₁H₁₁IO
Molecular Weight: 285.9855 g/mol
Yd= 78%

Ether **112** was prepared according to the general procedure for **Mitsunobu condensation** using 2-iodophenol (3.0 g, 13.63 mmol, 1 equiv), triphenylphosphine (4.38 g, 16.35 mmol, 1.2 equiv), pent-3-yn-1-ol (1.5 mL, 16.35 mmol, 1.2 equiv), and DIAD (3.2 ml, 16.35 mmol, 1.2 equiv).

Purification of the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 99/1) afforded analytically pure **112** (2.946 g, 78%) as a white solid. mp=69-72

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 1.80 (t, J = 2.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.3, 139.7, 129.6, 123.0, 112.7, 86.9, 77.7, 74.8, 68.0, 19.8, 3.7.

IR (neat): ν_{max} = 2976, 2870, 2242, 1383, 1113, 910, 741 cm⁻¹.

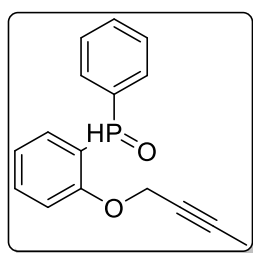
MS (CI, methane): 286 (M⁺), 220, 159 (M-I, base), 144, 131, 106, 92, 65.

2) Phosphorus Precursors synthesis

Général procedure for iodoaryls phosphorylation

To a solution of iodoaryls in anhydrous THF under argon atmosphere at 0°C *i*PrMgCl.LiCl (1.3 M in THF, 1.3 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2h. After that, the resulting solution was cannulated onto a solution of ethylphenylphosphinate (6 mmol, 2 equiv) in THF (5mL) at 0°C and the mixture was stirred for 1h at 0°C and then overnight at room temperature. The resulting mixture was hydrolyzed with aqueous NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **67**



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: C₁₆H₁₅O₂P

Molecular Weight: 270.0810 g/mol

Yd= 42%

Compound **67** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **66** (810 mg, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **67** (332 mg, 42%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.20 (d, J = 501.6 Hz, 1H), 7.89-7.69 (m, 3H), 7.55-7.39 (m, 4H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 2.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.8 (d, J = 3.8 Hz), 134.1 (d, J = 2.0 Hz), 133.0 (d, J = 6.6 Hz), 132.2 (d, J = 104.4 Hz), 132.0 (d, J = 2.9 Hz), 130.6 (d, J = 11.8 Hz, 2C),

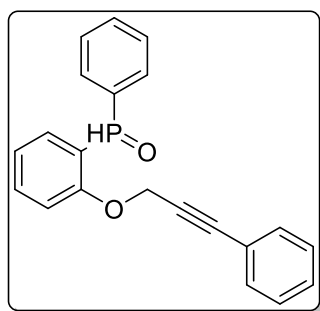
128.4 (d, $J = 13.1$ Hz, 2C), 121.6 (d, $J = 11.7$ Hz), 120.0 (d, $J = 101.5$ Hz), 112.2 (d, $J = 6.1$ Hz), 84.4, 73.1, 56.7, 3.6.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 13.56$.

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 2230, 1610, 1570, 1427, 1206, 1079, 798\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 271.0888, found 271.0887.

phenyl(2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide 70



phenyl(2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 332.0966 g/mol

Yd= 40%

Compound **70** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **69** (1 g, 3 mmol, 1 equiv), $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **70** (398 mg, 40%) as a colorless oil.

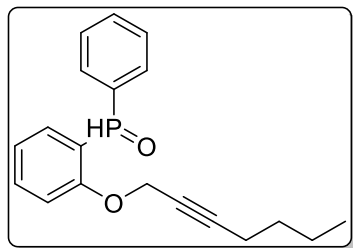
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.20$ (d, $J = 522.6$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 13.9, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.55 (dddd, $J = 8.4, 7.5, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.16 (tdd, $J = 7.5, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.7$ (d, $J = 3.7$ Hz), 134.2 (d, $J = 2.0$ Hz), 133.2 (d, $J = 6.7$ Hz), 132.1 (d, $J = 104.7$ Hz), 132.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.7 (2C), 130.6 (d, $J = 11.8$ Hz, 2C), 128.9, 128.5 (d, $J = 13.2$ Hz, 2C), 128.4 (2C), 121.9 (d, $J = 5.7$ Hz), 121.8, 120.1 (d, $J = 101.4$ Hz), 112.3 (d, $J = 6.1$ Hz), 87.8, 82.7, 56.9.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 13.85$.

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 2201, 1630, 1510, 1473, 1220, 1015, 798\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 333.1044, found 333.1043.

(2-(hept-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **113**



(2-(hept-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}O_2P$

Molecular Weight: 312.1279 g/mol

Yd= 38%

Compound **113** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **99** (0.942 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **113** (354 mg, 38%) as a colorless oil.

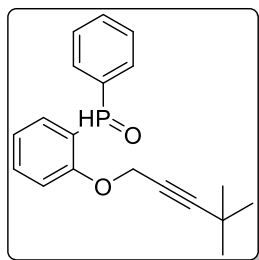
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.21 (d, J = 502.0 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 14.0, 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.20-7.08 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 2.18 (tt, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 1.53-1.22 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.8 (d, J = 4.0 Hz), 134.0 (d, J = 1.9 Hz), 133.0 (d, J = 6.5 Hz), 132.3 (d, J = 104.6 Hz), 132.0 (d, J = 2.9 Hz), 130.6 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 128.4 (d, J = 13.1 Hz, 2C), 121.6 (d, J = 11.8 Hz), 120.0 (d, J = 101.9 Hz), 112.3 (d, J = 5.9 Hz), 89.1, 73.9, 56.8, 30.4, 21.8, 18.4, 13.5.

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.54.

IR (neat): ν_{max} = 2250, 1605 1509, 1480, 1260, 1090, 768 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{19}H_{22}O_2P$ (M+H)⁺: 313.1357, found 313.1352.

(2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **114**



(2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}O_2P$

Molecular Weight: 312.1279 g/mol

Yd= 39%

Compound **114** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **88** (0.942 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **114** (365 mg, 39%) as a colorless oil.

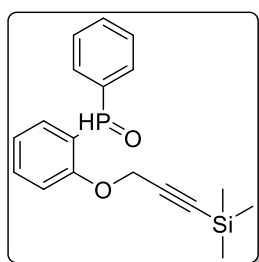
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.21 (d, *J* = 502.2 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 14.1, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.56-7.39 (m, 4H), 7.19-7.07 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.18 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 158.8 (d, *J* = 3.9 Hz), 134.0 (d, *J* = 1.7 Hz), 133.0 (d, *J* = 6.4 Hz), 132.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.2 (d, *J* = 104.6 Hz), 130.6 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.4 (d, *J* = 13.2 Hz, 2C), 121.6 (d, *J* = 11.8 Hz), 119.9 (d, *J* = 104.4 Hz), 112.3 (d, *J* = 6.1 Hz), 97.2, 72.5, 56.9, 30.7(3C), 27.50.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 13.57.

IR (neat): ν_{max} = 2235, 1640 1588, 1490, 1199, 980, cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₂O₂P (M+H)⁺: 313.1357, found 313.1362.

phenyl(2-((3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide 115



phenyl(2-((3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: C₁₈H₂₁O₂PSi

Molecular Weight: 328.1048 g/mol

Yd= 39%

Compound **115** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **100** (0.990 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **115** (383 mg, 39%) as a colorless oil.

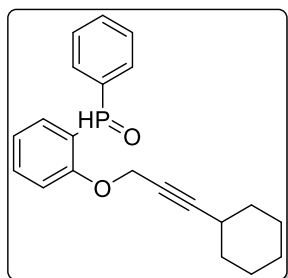
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.21 (d, *J* = 501.8 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 0.16 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 159.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 134.4 (d, *J* = 2.1 Hz), 133.4 (d, *J* = 6.5 Hz), 132.5 (d, *J* = 104.5 Hz), 132.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.9 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.8 (d, *J* = 13.2 Hz, 2C), 120.4 (d, *J* = 101.2 Hz), 112.6 (d, *J* = 6.1 Hz), 99.2, 94.0, 57.3, 0.0 (3C).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 13.54.

IR (neat): ν_{max} = 2234, 1590, 1427, 1213, 1100, cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₂O₂PSi (M+H)⁺: 329.1127, found 329.1130.

(2-((3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide 116



(2-((3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{21}H_{23}O_2P$

Molecular Weight: 338.1436 g/mol

Yd= 41%

Compound **116** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **89** (1.020 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **116** (415 mg, 41%) as a colorless oil.

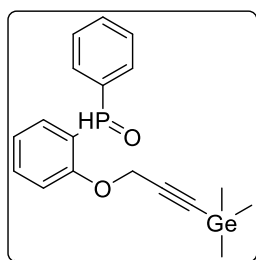
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.21 (d, J = 502.0 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 14.0, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 4H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.53-1.17 (m, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.8 (d, J = 3.8 Hz), 134.0 (d, J = 1.9 Hz), 133.0 (d, J = 6.5 Hz), 132.3 (d, J = 104.3 Hz), 132.0 (d, J = 2.9 Hz), 130.6 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 128.4 (d, J = 13.2 Hz, 2C), 121.6 (d, J = 11.7 Hz), 120.0 (d, J = 101.7 Hz), 112.4 (d, J = 6.1 Hz), 93.1, 73.9, 56.9, 32.3 (2C), 28.9, 25.7, 24.6 (2C).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.59.

IR (neat): ν_{max} = 2280, 1636 1545, 1410, 1226, 1080, 780 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{21}H_{24}O_2P$ (M+H)⁺: 339.1514, found 339.1509.

phenyl(2-((3-(trimethylgermyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide 117



phenyl(2-((3-(trimethylgermyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{18}H_{21}GeO_2P$

Molecular Weight: 374.0491 g/mol

Yd= 41%

Compound **117** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **101** (1.124 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **117** (460 mg, 41%) as a colorless oil.

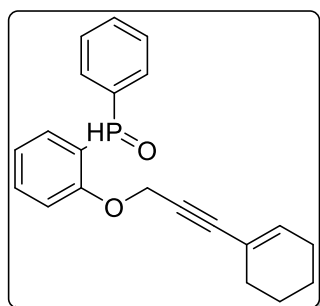
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.20 (d, *J* = 502.3 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.12 (tdd, *J* = 7.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 0.32 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 159.1 (d, *J* = 3.9 Hz), 134.4 (d, *J* = 1.9 Hz), 133.3 (d, *J* = 6.4 Hz), 132.5 (d, *J* = 104.5 Hz), 132.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.9 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.8 (d, *J* = 13.2 Hz, 2C), 122.1 (d, *J* = 11.8 Hz), 120.3 (d, *J* = 101.3 Hz), 112.7 (d, *J* = 6.1 Hz), 98.1, 94.4, 57.4, 0.0(3C).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 13.58.

IR (neat): ν_{max} = 2260, 1686, 1531, 1424, 1237, 1139, 713 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₁GeKO₂P (M+K)⁺: 413.0128, found 413.0124.

(2-((3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide 118



(2-((3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: C₂₁H₂₁O₂P

Molecular Weight: 336.1279 g/mol

Yd= 34%

Compound **118** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **90** (1.014 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **118** (344 mg, 34%) as a colorless oil.

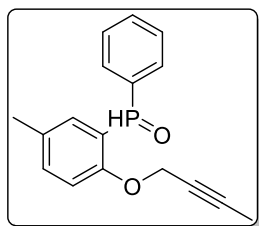
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.21 (d, *J* = 502.3 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.69-1.50 (m, 4H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 158.8 (d, *J* = 3.9 Hz), 136.4, 134.1 (d, *J* = 2.1 Hz), 133.1 (d, *J* = 6.6 Hz), 132.1 (d, *J* = 104.5 Hz), 132.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.6 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.5 (d, *J* = 13.2 Hz, 2C), 121.7 (d, *J* = 11.8 Hz), 120.0 (d, *J* = 101.5 Hz), 119.7, 112.3 (d, *J* = 6.2 Hz), 89.8, 80.0, 57.1, 28.9, 25.6, 22.1, 21.3.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 13.65.

IR (neat): ν_{max} = 2221, 1637 1512, 1456, 1260, 1090, 753 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₂O₂P (M+H)⁺: 337.1357, found 337.1358.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)-5-methylphenyl)(phenyl)phosphine oxide **119**



(2-(but-2-yn-1-yloxy)-5-methylphenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{17}H_{17}O_2P$

Molecular Weight: 284.0966 g/mol

Yd= 41%

Compound **119** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **96** (0.858 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **119** (349mg, 41%) as a colorless oil.

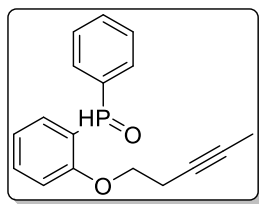
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.20 (d, J = 501.9 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 13.9, 2.3 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 4.57 (qd, J = 2.3, 1.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.82 (t, J = 2.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 156.7 (d, J = 4.0 Hz), 134.5 (d, J = 2.2 Hz), 133.2 (d, J = 6.3 Hz), 132.4 (d, J = 104.3 Hz), 131.9 (d, J = 2.9 Hz), 131.3 (d, J = 11.5 Hz), 130.6 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 128.4 (d, J = 13.1 Hz, 2C), 119.6 (d, J = 101.3 Hz), 112.3 (d, J = 6.6 Hz), 84.2, 73.3, 56.8, 20.4, 3.6.

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.35.

IR (neat): ν_{max} = 2213, 1660, 1524, 1426, 1248, 1090, 728 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{17}H_{18}O_2P$ (M+H)⁺: 285.1044, found 285.1050.

(2-(pent-3-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **120**



(2-(pent-3-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{17}H_{17}O_2P$

Molecular Weight: 284.0966 g/mol

Yd= 42%

Compound **120** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **112** (0.858 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **120** (357mg, 42%) as a colorless oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (d, J = 501.8 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 13.8, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (tq, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 2.6 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.4 (d, J = 3.9 Hz), 134.3 (d, J = 2.0 Hz), 133.2 (d, J = 6.4 Hz), 132.6 (d, J

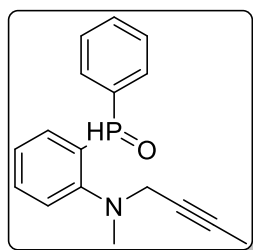
= 89.8 Hz), 132.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 130.5 (d, $J = 12.0$ Hz, 2C), 128.5 (d, $J = 13.0$ Hz, 2C), 121.4 (d, $J = 11.8$ Hz), 119.5 (d, $J = 101.7$ Hz), 111.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 77.7, 74.6, 66.9, 19.4, 3.5.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.08$.

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 2241, 1633, 1529, 1486, 1231, 1106, 745\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 285.1044, found 285.1033.

(2-(but-2-yn-1-yl(methyl)amino)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **121**



(2-(but-2-yn-1-yl(methyl)amino)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NOP}$

Molecular Weight: 283.1126 g/mol

Yd = 38%

Compound **121** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **106** (1.155 g, 3 mmol, 1 equiv), $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **121** (322 mg, 38%) as a colorless oil.

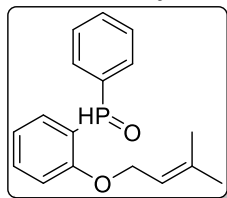
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.20$ (d, $J = 498.8$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 14.2, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 4H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.30 (tdd, $J = 7.4, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.81 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.3$ (d, $J = 5.4$ Hz), 133.5 (d, $J = 2.2$ Hz), 133.2 (d, $J = 10.2$ Hz), 132.6 (d, $J = 94.2$ Hz), 131.7 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.5 (d, $J = 11.6$ Hz, 2C), 129.5 (d, $J = 105.1$ Hz), 128.3 (d, $J = 13.0$ Hz, 2C), 125.7 (d, $J = 12.8$ Hz), 123.8 (d, $J = 7.1$ Hz), 81.0, 74.3, 47.5, 41.4, 3.5.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 18.32$.

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 2220, 1672, 1591, 1452, 1241, 1120, 763\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOP}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 284.1195, found 284.1204.

(2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **122**



(2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 286.1123 g/mol

Yd = 40%

Compound **122** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **107** (0.864 g, 3 mmol, 1 equiv), $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF

(10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **122** (343mg, 40%) as a colorless oil.

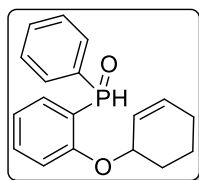
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.14 (d, *J* = 499.9 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 14.0, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.09 (tdd, *J* = 7.5, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 159.9 (d, *J* = 4.0 Hz), 138.6, 134.2 (d, *J* = 2.0 Hz), 133.1 (d, *J* = 6.7 Hz), 132.5 (d, *J* = 101.5 Hz), 131.9 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.6 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.4 (d, *J* = 13.1 Hz, 2C), 120.9 (d, *J* = 11.9 Hz), 119.4 (d, *J* = 102.4 Hz), 118.7, 111.7 (d, *J* = 6.1 Hz), 65.1, 25.7, 18.1.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 14.34.

IR (neat): ν_{max} = 2254, 1663 1553,1446, 1237, 1130, 732 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₂₀O₂P (M+H)⁺: 287.1201, found 287.1204.

(2-(cyclohex-2-en-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide **123**



(2-(cyclohex-2-en-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: C₁₈H₁₉O₂P

Molecular Weight: 298.1123 g/mol

Yd= 42%

Compound **123** was prepared according to the general procedure for **iodoaryls phosphorylation** using ether **110** (0.900 g, 3 mmol, 1 equiv), *i*PrMgCl.LiCl 1.3 M in THF (3 ml, 3.9 mmol, 1.3 equiv) and ethylphenylphosphinate (1.020 g, 6 mmol, 2 equiv) in dry THF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) afforded to **123** (375 mg, 42%) as a colorless oil.

Dia 1 : **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.06 (d, *J* = 501.3 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 17.2, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 5.91-5.78 (m, 1H), 5.70 (ddt, *J* = 10.1, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 2.09-1.44 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 158.8 (d, *J* = 2.8 Hz), 134.1, 133.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 132.8, 132.4 (d, *J* = 104.8 Hz), 131.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.6 (d, *J* = 12.0 Hz, 2C), 128.3 (d, *J* = 0.9 Hz, 2C), 125.1, 120.7 (d, *J* = 11.8 Hz), 119.3 (d, *J* = 102.7 Hz), 112.1 (d, *J* = 6.0 Hz), 71.2, 27.8, 24.9, 18.5.

Dia2 : **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ=8.09 (d, *J* = 500.4 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 17.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.91-5.78 (m, 1H), 5.51 (ddt, *J* = 10.1, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 2.09-1.44 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 158.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 134.1, 133.5 (d, *J* = 2.8 Hz), 132.7, 132.4 (d, *J* = 104.8 Hz), 131.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.7 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.4 (d, *J* = 0.9 Hz,

2C), 125.0, 120.8 (d, $J = 12.0$ Hz), 119.6 (d, $J = 102.9$ Hz), 112.2 (d, $J = 6.0$ Hz), 71.1, 27.9, 24.9, 18.6.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.07$ (Dia 1), 14.34 (Dia 2).

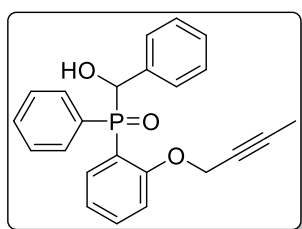
HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 299.1201, found 299.1211.

3) Phosphorus functionalization

General procedure for P-Li functionalization

To a solution of phosphine oxide (0.5 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5 mL) under argon atmosphere at -78°C was added $n\text{-BuLi}$ in THF (0.55 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred for 10 min at -78°C . Then the electrophile was added dropwise (0.65 mmol, 1.3 equiv) and the reaction mixture was stirred for 15 min. The resulting reaction mixture was hydrolysed with EtOH (2 mL) and diluted with water (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3) and combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure to afford the crude product. The crude product was purified by crystallization in pentane.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **73**



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{P}$

Molecular Weight: 376.1228 g/mol

Yd= 85%

Alcohol **73** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), $n\text{-BuLi}$ 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **73** (159 mg, 85%) as a white solid. mp=157.6 $^\circ\text{C}$.

Dia maj: **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.94$ (ddd, $J = 1.5, 8.6, 11.6$ Hz 2H), 7.76 (ddd, $J = 12.4, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.57-7.29 (m, 6H), 7.24-7.04 (m, 3H), 6.95 (tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.5$ (d, $J = 4.9$ Hz), 137.4, 134.7 (d, $J = 4.7$ Hz), 134.1 (d, $J = 2.0$ Hz), 131.9 (d, $J = 98.6$ Hz), 131.9, 131.7 (d, $J = 9.3$ Hz, 2C), 128.1 (d, $J = 11.9$ Hz, 2C), 127.9 (d, $J = 2.4$ Hz, 2C), 127.7 (d, $J = 2.8$ Hz, 2C),

127.6, 121.6 (d, $J = 10.6$ Hz), 119.2 (d, $J = 95.3$ Hz), 111.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 84.8, 72.9, 72.5 (d, $J = 78.2$ Hz), 56.4, 3.7.

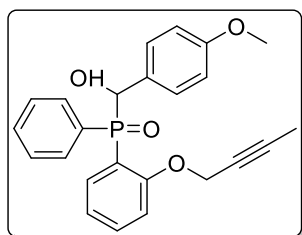
Dia min: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.94 (ddd, $J = 1.5, 8.6, 11.6$ Hz 2H), 7.76 (ddd, $J = 12.4, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.57-7.29 (m, 6H), 7.24-7.04 (m, 3H), 6.95 (tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.9 (d, $J = 4.7$ Hz), 137.1, 135.6 (d, $J = 5.0$ Hz), 134.1 (d, $J = 2.0$ Hz), 131.6 (d, $J = 2.9$ Hz, 2C), 127.9 (d, $J = 2.4$ Hz, 2C), 127.9 (d, $J = 10.2$ Hz, 2C), 127.8, 127.5 (d, $J = 4.9$ Hz, 2C), 122.1 (d, $J = 10.5$ Hz), 118.9 (d, $J = 91.7$ Hz), 112.1 (d, $J = 6.8$ Hz), 85.1, 73.4 (d, $J = 77.5$ Hz), 73.1, 56.9, 3.6.

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 32.64 (maj), 33.54 (min).

IR (neat): ν_{max} = 3239, 2330, 1588, 1442, 1158, 988, 694, 555, 479 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377.1307. Found 377.1299.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide 74



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 406.1334 g/mol
Yd= 88%

Alcohol **74** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4-methoxybenzaldehyde (79 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **74** (180.7 mg, 88%) as a white solid. mp=147.1 $^{\circ}\text{C}$.

Dia maj: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (ddd, $J = 9.7, 8.4, 3.0$ Hz, 2H), 7.80 (ddd, $J = 12.4, 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 7H), 6.97 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 6.70-6.64 (m, 2H), 5.75 (dd, $J = 9.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.59 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.89 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.1 (d, $J = 2.2$ Hz), 157.4 (d, $J = 4.9$ Hz), 134.6 (d, $J = 4.5$ Hz), 133.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.4 (d, $J = 64.4$ Hz), 131.7 (d, $J = 9.4$ Hz, 2C), 129.7, 129.1 (d, $J = 5.7$ Hz, 2C), 128.1 (d, $J = 11.8$ Hz, 2C), 121.6 (d, $J = 10.5$ Hz), 119.5 (d, $J = 94.5$ Hz), 114.3, 113.3 (d, $J = 1.6$ Hz, 2C), 111.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 84.7, 73.0, 72.0 (d, $J = 80.0$ Hz), 56.4, 55.1, 3.7.

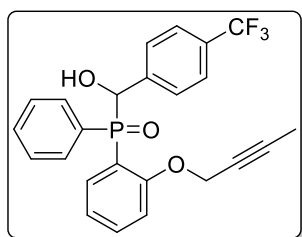
Dia min: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (ddd, J = 9.7, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 7.80 (ddd, J = 12.4, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 7H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.76 (dq, J = 4.5, 2.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.87 (t, J = 2.2 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.2 (d, J = 2.5 Hz), 157.9 (d, J = 4.8 Hz), 135.6 (d, J = 4.8 Hz), 134.0, 131.7 (d, J = 9.4 Hz, 2C), 129.2, 129.0 (d, J = 5.2 Hz, 2C), 127.8 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 122.1 (d, J = 10.3 Hz), 119.2 (d, J = 91.1 Hz), 113.4 (d, J = 2.1 Hz, 2C), 112.1 (d, J = 6.9 Hz), 85.0, 73.0 (d, J = 77.6 Hz), 73.0, 56.9, 55.2, 3.6.

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 32.44 (maj), 33.95 (min).

IR (neat): ν_{max} = 3258, 2214, 1610, 1512, 1451, 1250, 1161, 1050, 694, 554, 538 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 407.1412. Found 407.1408.

(hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)(phenyl)(2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)phosphine oxide 75



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
 Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_3\text{P}$
 Molecular Weight: 444.1102 g/mol
 Yd = 74%

Alcohol **75** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (88 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **75** (164 mg, 74%) as a white solid. mp = 160.1 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.85 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.36-7.20 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 6.02-5.82 (m, 1H), 5.27 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 3.4 Hz, 3H).

Dia maj: $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.4 (d, J = 4.9 Hz), 141.6, 134.7 (d, J = 4.5 Hz), 134.1 (d, J = 1.8 Hz), 131.7 (2C), 131.4 (d, J = 98.8 Hz), 128.2 (d, J = 7.4 Hz, 2C), 128.1 (2C), 127.9, 127.8 (q, J = 293.2 Hz), 127.8 (d, J = 4.5 Hz), 124.8 (2C), 121.8 (d, J = 10.5 Hz), 118.8 (d, J = 95.1 Hz), 111.5 (d, J = 6.9 Hz), 85.0, 72.8, 72.3 (d, J = 76.7 Hz), 56.5, 3.6.

Dia min: $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.9 (d, J = 4.8 Hz), 141.5, 135.6 (d, J = 4.9 Hz), 134.3 (d, J = 1.6 Hz), 131.7 (2C), 131.4 (d, J = 98.8 Hz), 128.2 (d, J = 7.4 Hz, 2C), 128.1 (2C),

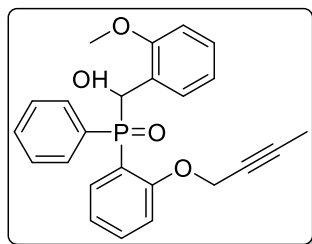
127.9, 127.8 (q, $J = 293.2$ Hz), 127.8 (d, $J = 4.5$ Hz), 124.6 (2C), 122.2 (d, $J = 12.0$ Hz), 118.5 (d, $J = 93.0$ Hz), 112.2 (d, $J = 7.0$ Hz), 85.2, 72.8, 72.3 (d, $J = 77$ Hz), 57.0, 3.6.

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 32.45$ (dia maj), 33.72(dia min).

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 3270, 2168, 1589, 1323, 1162, 1066, 760, 692, 562 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 445.1180. Found 445.1169.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(2-methoxyphenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **76**



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(2-methoxyphenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 406.1334 g/mol
Yd= 64%

Alcohol **76** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 2-methoxybenzaldehyde (79 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 50/50) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **76** (130 mg, 64%) as a white solid. mp=145.5 $^{\circ}\text{C}$.

Dia 1: **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.03\text{--}7.93$ (m, 2H), 7.85 (ddd, $J = 12.3, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.60–7.28 (m, 4H), 7.23–7.08 (m, 3H), 6.83 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 9.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.46 (p, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.2$ (d, $J = 4.7$ Hz), 156.4 (d, $J = 5.0$ Hz), 135.5 (d, $J = 5.0$ Hz), 133.8 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.7 (d, $J = 116.9$ Hz), 131.8 (d, $J = 9.5$ Hz, 2C), 131.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.1 (d, $J = 4.7$ Hz), 129.0, 127.9 (d, $J = 11.9$ Hz, 2C), 125.6, 121.2 (d, $J = 10.5$ Hz), 120.6 (d, $J = 2.5$ Hz), 119.6 (d, $J = 94.1$ Hz), 111.2 (d, $J = 6.8$ Hz), 109.9 (d, $J = 2.2$ Hz), 84.5, 73.3, 67.8 (d, $J = 77.5$ Hz), 56.6, 54.8, 3.7.

Dia 2: **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.08$ (ddd, $J = 12.4, 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.03–7.93 (m, 2H), 7.60–7.28 (m, 4H), 7.23–7.08 (m, 3H), 7.01–6.90 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.79 (p, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.85 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.0$ (d, $J = 4.7$ Hz), 157.2 (d, $J = 5.9$ Hz), 134.4 (d, $J = 4.6$ Hz), 133.5 (d, $J = 2.1$ Hz), 131.6 (d, $J = 9.7$ Hz, 2C), 131.4 (d, $J = 116.6$ Hz), 131.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.7 (d, $J = 5.0$ Hz), 128.9 (d, $J = 2.7$ Hz), 127.3 (d, $J = 12$ Hz,

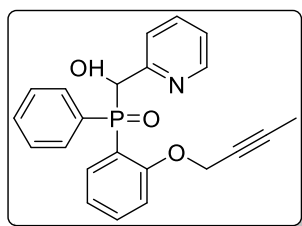
2C), 125.7, 121.8 (d, $J = 10.6$ Hz), 120.4 (d, $J = 1.8$ Hz), 119.7 (d, $J = 91.4$ Hz), 112.2 (d, $J = 6.8$ Hz), 110.5 (d, $J = 2.2$ Hz), 84.2, 73.3, 68.0 (d, $J = 80.5$ Hz), 56.3, 55.4, 3.7.

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 31.47$ (dia 2), 32.10 (dia 1).

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 3240, 2142, 1580, 1438, 1250, 1049, 750, 545 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 407.1408. Found 407.1412.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(pyridin-2-yl)methyl)(phenyl)phosphine oxide 77



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(pyridin-2-yl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 377.1181 g/mol
Yd= 72%

Alcohol **77** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), $n\text{-BuLi}$ 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 2-pyridinecarboxaldehyde (61 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 55/45) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **77** (135.7 mg, 72%) as a White solid. mp=167.2 $^{\circ}\text{C}$.

Dia 1: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.40$ (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.97-7.79 (m, 3H), 7.69 (ddd, $J = 12.7, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.58-7.23 (m, 5H), 7.20-6.98 (m, 3H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.75-4.63 (m, 2H), 1.84 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.9$ (d, $J = 3.9$ Hz), 154.1, 147.9, 136.1 (d, $J = 2.5$ Hz), 134.8 (d, $J = 6.1$ Hz), 134.0 (d, $J = 2.1$ Hz), 131.9 (d, $J = 10.1$ Hz, 2C), 131.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 130.5 (d, $J = 99.4$ Hz), 127.8 (d, $J = 11.9$ Hz, 2C), 122.7 (d, $J = 2.5$ Hz), 122.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 121.5 (d, $J = 11.0$ Hz), 119.7 (d, $J = 94.7$ Hz), 112.2 (d, $J = 6.9$ Hz), 84.5, 73.4 (d, $J = 142.0$ Hz), 73.2, 56.8, 3.7.

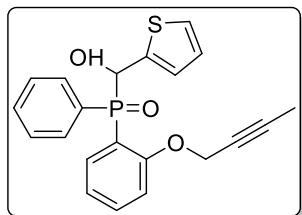
Dia 2: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.49$ (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.97-7.78 (m, 3H), 7.69 (ddd, $J = 12.7, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.58-7.23 (m, 5H), 7.20-6.98 (m, 3H), 5.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.75-4.63 (m, 2H), 1.86 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.3$ (d, $J = 4.2$ Hz), 154.8, 148.2, 136.1 (d, $J = 2.5$ Hz), 135.2 (d, $J = 5.3$ Hz), 133.9 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.0 (d, $J = 9.4$ Hz, 2C), 131.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 131.5 (d, $J = 96.2$ Hz), 128.0 (d, $J = 11.8$ Hz, 2C), 122.6 (d, $J = 2.5$ Hz), 122.4 (d, $J = 2.9$ Hz), 121.6 (d, $J = 10.8$ Hz), 119.3 (d, $J = 94.8$ Hz), 112.2 (d, $J = 6.9$ Hz), 84.6, 73.2, 72.3 (d, $J = 137.1$ Hz), 56.8, 3.7.

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 31.39$ (dia 1), 32.27 (dia 2).

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 3180, 2380, 2240, 1588, 1220, 1156, 991, 693, 555 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₂₁NO₃P (M+H)⁺: 378.1259. Found 378.1253.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(thiophen-2-yl)methyl)(phenyl)phosphine oxide 78



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(thiophen-2-yl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: C₂₁H₁₉O₃PS
Molecular Weight: 382.0793 g/mol
Yd= 70%

Alcohol **78** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 2-thiophenecarboxaldehyde (60 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **78** (133 mg, 70%) as a pale yellow solid. mp=160.1 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.02-7.93 (m, 2H), 7.88 (ddd, *J* = 12.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.58-7.27 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H).

Dia maj: **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.0 (d, *J* = 4.8 Hz), 139.9, 135.5 (d, *J* = 5.1 Hz), 134.1 (d, *J* = 2.2 Hz), 131.7, 131.6 (d, *J* = 3.5 Hz, 2C), 131.6 (d, *J* = 102.1 Hz), 127.9 (d, *J* = 11.9 Hz, 2C), 126.8 (d, *J* = 2.3 Hz), 126.7 (d, *J* = 6.1 Hz), 125.6 (d, *J* = 2.9 Hz), 122.0 (d, *J* = 10.6 Hz), 118.9 (d, *J* = 93.4 Hz), 112.1 (d, *J* = 6.9 Hz), 85.1, 72.9, 69.5 (d, *J* = 80.9 Hz), 57.0, 3.7.

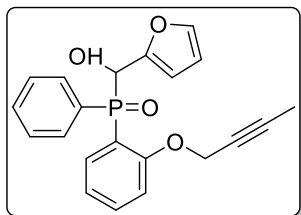
Dia min: **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.6 (d, *J* = 4.9 Hz), 139.5, 134.7 (d, *J* = 4.5 Hz), 133.9 (d, *J* = 2.2 Hz), 131.8 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 131.7, 130.3 (d, *J* = 102.4 Hz), 128.2 (d, *J* = 12.0 Hz, 2C), 127.0 (d, *J* = 6.4 Hz), 126.7 (d, *J* = 2.1 Hz), 125.5 (d, *J* = 2.6 Hz), 121.6 (d, *J* = 10.4 Hz), 119.6 (d, *J* = 13.2 Hz), 112.1 (d, *J* = 6.9 Hz), 84.8, 72.9, 68.6 (d, *J* = 82.8 Hz), 56.6, 3.7.

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ = 31.71 (dia maj), 32.43 (dia min).

IR (neat): ν_{max} = 3230, 2180, 1570, 1221, 1160, , 990, 761, 557 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₀O₃PS (M+H)⁺: 383.1408. Found 383.1412.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(furan-2-yl(hydroxy)methyl)(phenyl)phosphine oxide 79



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(furan-2-yl(hydroxy)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: C₂₁H₁₉O₄P
Molecular Weight: 366.1021 g/mol
Yd= 73%

Alcohol **79** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 2-furancarboxaldehyde (53 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **79** (133.6 mg, 73%) as a brown solid. mp=151.4 °C.

Dia maj: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.01-7.88 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.59-7.36 (m, 4H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.29 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 1.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.8 (d, *J* = 4.9 Hz), 150.6 (d, *J* = 2.0 Hz), 142.4 (d, *J* = 2.5 Hz), 134.4 (d, *J* = 4.7 Hz), 134.0 (d, *J* = 1.9 Hz), 131.7 (d, *J* = 3 Hz), 131.5 (d, *J* = 9.8 Hz, 2C), 128.2 (d, *J* = 12.1 Hz, 2C), 121.6 (d, *J* = 10.8 Hz), 118.9 (d, *J* = 96.4 Hz), 111.4 (d, *J* = 6.9 Hz), 110.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 110.0 (d, *J* = 5.1 Hz), 84.6, 72.9, 66.9 (d, *J* = 82.8 Hz), 56.6, 3.6.

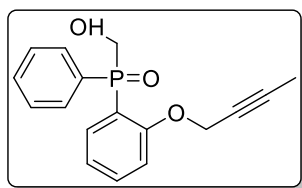
Dia min: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (dd, *J* = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.59-7.36 (m, 4H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.48-6.08 (m, 2H), 5.89-5.76 (m, 1H), 4.72 (p, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 1.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.0 (d, *J* = 4.9 Hz), 150.8 (d, *J* = 1.9 Hz), 142.3 (d, *J* = 2.5 Hz), 135.4 (d, *J* = 4.9 Hz), 134.1 (d, *J* = 2.1 Hz), 131.7 (d, *J* = 3 Hz), 131.5 (d, *J* = 9.8 Hz, 2C), 127.9 (d, *J* = 12.1 Hz, 2C), 121.9 (d, *J* = 10.5 Hz), 118.9 (d, *J* = 97.0 Hz), 112.1 (d, *J* = 6.9 Hz), 110.7 (d, *J* = 1.6 Hz), 109.4 (d, *J* = 5.3 Hz), 84.9, 72.9, 67.3 (d, *J* = 81.9 Hz), 56.9, 3.6.

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ = 30.73 (dia maj), 31.01 (dia min).

IR (neat): ν_{max} = 3191, 2257, 1589, 1473, 1219, 1164, 989, 692, 561 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₀O₄P (M+H)⁺: 367.1099. Found 367.1096.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxymethyl)(phenyl)phosphine oxide 80



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxymethyl)(phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{17}H_{17}O_3P$

Molecular Weight: 300.0915 g/mol

Yd= 68%

Alcohol **80** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and paraformaldehyde (20 mg, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **80** (102 mg, 68%) as a pale yellow solid. mp=156.2 °C.

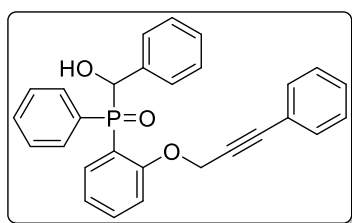
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.99 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.56-7.37 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 4.70-4.38 (m, 4H), 4.06 (s, 1H), 1.83 (t, J = 2.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.2 (d, J = 4.9 Hz), 134.8 (d, J = 5.0 Hz), 134.0 (d, J = 2.1 Hz), 131.7 (d, J = 98.7 Hz), 131.7 (d, J = 2.8 Hz), 131.2 (d, J = 9.8 Hz, 2C), 128.2 (d, J = 12.0 Hz, 2C), 121.8 (d, J = 10.5 Hz), 119.0 (d, J = 94.6 Hz), 112.0 (d, J = 6.7 Hz), 84.5, 72.9, 61.4 (d, J = 81.0 Hz), 56.6, 3.6.

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 30.00.

IR (neat): ν_{max} = 3231, 2224, 1571, 1462, 1257, 1087 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): calcd for $C_{17}H_{17}O_3P$ ($M+H$) $^+$: 301.0994. Found 301.0991.

(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)(2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide 81



(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)(2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $C_{28}H_{23}O_3P$

Molecular Weight: 438.1385 g/mol

Yd= 77%

Alcohol **81** was obtained using the phosphine oxide **70** (166 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 50/50) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **81** (168 mg, 77%) as a white solid. mp=171.3 °C.

Dia maj: **1H NMR** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.12-7.03 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.69-6.51 (m, 10H), 6.51-6.38 (m, 2H), 6.35-6.27 (m, 2H), 6.27-6.19 (m, 2H), 6.11 (td, J = 7.0, 6.6, 1.3

Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 157.7 (d, $J = 4.3$ Hz), 138.8, 134.2 (d, $J = 2.2$ Hz), 134.1, 133.0 (d, $J = 95.6$ Hz), 132.1 (d, $J = 9.0$ Hz, 2C), 131.9(2C), 131.7 (d, $J = 2.8$ Hz), 129.3 (4C), 128.9 (d, $J = 5.2$ Hz), 128.4 (2C), 128.2 (d, $J = 5.3$ Hz), 127.8 (d, $J = 2.2$ Hz, 2C), 121.9, 121.8, 121.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 120.9 (d, $J = 90.1$ Hz), 112.7 (d, $J = 6.5$ Hz), 87.4, 84.6, 71.4 (d, $J = 86.3$ Hz), 56.6.

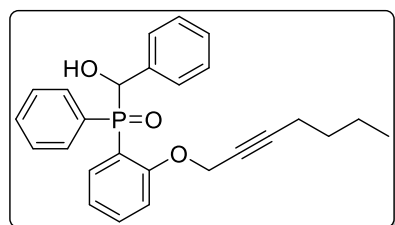
Dia min: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.12-7.03 (m, 2H), 6.69-6.51 (m, 11H), 6.51-6.38 (m, 2H), 6.35-6.27 (m, 2H), 6.27-6.19 (m, 2H), 5.32 (dd, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 158.2 (d, $J = 4.6$ Hz), 138.5, 134.7 (d, $J = 4.6$ Hz), 134.1, 132.1 (d, $J = 9.0$ Hz, 2C), 131.9 (2C), 131.7 (d, $J = 2.8$ Hz), 129.7 (4C), 128.9 (d, $J = 5.2$ Hz), 128.4 (2C), 128.2 (d, $J = 5.3$ Hz), 127.7 (d, $J = 2.7$ Hz, 2C), 121.9, 121.8, 121.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 121.1 (d, $J = 91.4$ Hz), 113.1 (d, $J = 6.2$ Hz), 87.4, 84.8, 71.4 (d, $J = 86.3$ Hz), 57.1.

^{31}P NMR (121 MHz, DMSO- d_6) δ = 28.79 (dia maj), 28.51 (dia min).

IR (neat): ν_{max} = 3216, 2250, 1672, 1439, 1110, 1071, 690, 567 cm^{-1} .

HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 439.1463. Found 439.1461.

(2-(hept-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **124**



(2-(hept-2-yn-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}$
Molecular Weight: 418.1698 g/mol
Yd= 68%

Alcohol **124** was obtained using the phosphine oxide **113** (156 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), n -BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **124** (142 mg, 68%) as a white solid. mp=141.1 $^{\circ}\text{C}$.

Dia maj: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.11-7.95 (m, 2H), 7.82 (ddd, $J = 12.4, 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.66-7.34 (m, 6H), 7.26-7.09 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.5 (d, $J = 4.7$ Hz), 137.5, 134.7 (d, $J = 4.6$ Hz), 133.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.0 (d, $J = 97.4$ Hz), 131.7 (2C), 131.6, 131.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 127.8 (d, $J = 6.9$ Hz, 2C), 127.8 (d, $J = 3.5$ Hz, 2C), 127.7

(d, $J = 3.2$ Hz, 2C), 121.5 (d, $J = 10.3$ Hz), 119.3 (d, $J = 95.1$ Hz), 111.3 (d, $J = 6.9$ Hz), 89.4, 73.7, 72.5 (d, $J = 78.2$ Hz), 56.5, 30.4, 21.9, 18.4, 13.5.

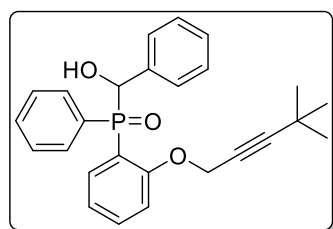
Dia min: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.11-7.95 (m, 2H), 7.82 (ddd, $J = 12.4, 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.66-7.34 (m, 6H), 7.26-7.09 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 5.95-5.82 (m, 1H), 4.84 (q, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.9 (d, $J = 4.7$ Hz), 137.2, 135.7 (d, $J = 4.8$ Hz), 134.0 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.0 (d, $J = 97.4$ Hz), 131.9 (2C), 131.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.5, 128.1 (d, $J = 11.8$ Hz, 2C), 127.8 (d, $J = 3.5$ Hz, 2C), 127.6 (d, $J = 4.8$ Hz, 2C), 122.0 (d, $J = 10.4$ Hz), 119.0 (d, $J = 91.8$ Hz), 111.3 (d, $J = 6.9$ Hz), 89.7, 73.7, 73.5 (d, $J = 75.6$ Hz), 57.0, 30.4, 21.9, 18.4, 13.5.

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 32.62(dia maj), 33.44(dia min).

IR (neat): ν_{max} = 3243, 2251, 1589, 1476, 1278, 1167, 1074, 691, 550 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 419.1776. Found 419.1761.

(2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **125**



(2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}$
Molecular Weight: 418.1698 g/mol
Yd = 77%

Alcohol **125** was obtained using the phosphine oxide **114** (156 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r = 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **125** (170 mg, 77%) as a white solid. mp = 154.1 $^{\circ}\text{C}$.

Dia maj : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.05-7.90 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J = 12.4, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.65-7.28 (m, 5H), 7.23-7.03 (m, 4H), 6.93 (tdd, $J = 7.5, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 9.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 9.8, 7.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.25 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.5 (d, $J = 4.8$ Hz), 137.5, 134.6 (d, $J = 4.5$ Hz), 133.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.0 (d, $J = 97.3$ Hz), 131.9, 131.7 (d, $J = 9.5$ Hz, 2C), 131.5 (d, $J = 2.9$ Hz), 128.1 (d, $J = 11.8$ Hz, 2C), 127.9 (d, $J = 2.1$ Hz, 2C), 127.7 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 121.5 (d, $J = 10.5$ Hz), 119.2 (d, $J = 95.1$ Hz), 111.1 (d, $J = 6.9$ Hz), 97.6, 72.5 (d, $J = 78.0$ Hz), 72.4, 56.5, 30.7 (3C), 27.6.

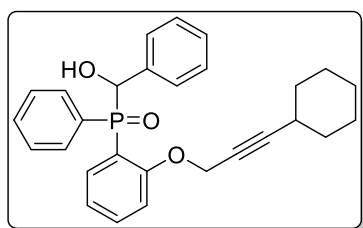
Dia min : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.05-7.90 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 12.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.65-7.28 (m, 5H), 7.23-7.05 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 6.93 (tdd, J = 7.5, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 4.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.8 (d, J = 4.8 Hz), 137.2, 135.6 (d, J = 5.0 Hz), 133.9 (d, J = 2.3 Hz), 132.0 (d, J = 97.3 Hz), 131.9, 131.7 (d, J = 9.5 Hz, 2C), 131.5 (d, J = 2.9 Hz), 128.1 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 127.9 (d, J = 2.1 Hz, 2C), 127.7 (d, J = 6.0 Hz, 2C), 122.0 (d, J = 10.5 Hz), 118.9 (d, J = 91.8 Hz), 111.9 (d, J = 6.9 Hz), 97.8, 73.5 (d, J = 75.3 Hz), 72.2, 57.0, 30.7 (3C), 27.6.

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 32.30(dia maj), 33.46(dia min).

IR (neat): ν_{max} = 3191, 2257, 1589, 1473, 1219, 1164, 989, 692, 561 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 419.1776. Found 419.1766.

(2-((3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **127**



(2-((3-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
 Chemical Formula: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{P}$
 Molecular Weight: 444.1854 g/mol
 Yd= 68%

Alcohol **127** was obtained using the phosphine oxide **116** (169 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **127** (167 mg, 68%) as a pale yellow solid. mp=132.8 $^{\circ}\text{C}$.

Dia maj : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.03-7.91 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 12.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.62-7.28 (m, 6H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.55-2.34 (m, 1H), 1.86-0.73 (m, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.5 (d, J = 5.0 Hz), 137.3, 134.6, 133.8 (d, J = 2.0 Hz), 131.6 (2C), 131.5, 128.1 (d, J = 11.9 Hz, 2C), 127.9 (d, J = 3.6 Hz, 2C), 127.5 (d, J = 5.4 Hz, 2C), 121.5 (d, J = 10.6 Hz), 111.4 (d, J = 94.2 Hz), 93.6, 73.6, 72.4 (d, J = 77.8 Hz), 56.6, 32.4 (2C), 29.0, 25.7, 24.7 (2C).

Dia min : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.03-7.91 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 12.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.62-7.28 (m, 6H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.88-5.79 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.55-2.34 (m, 1H),

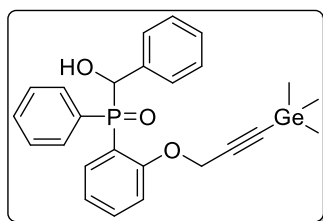
1.86-0.73 (m, 10H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.5 (d, J = 5.0 Hz), 137.1, 134.6, 134.0 (d, J = 2.2 Hz), 131.6 (2C), 131.5, 127.9 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 127.8 (d, J = 5.6 Hz, 2C), 127.4 (d, J = 4.8 Hz, 2C), 121.5 (d, J = 10.6 Hz), 111.4 (d, J = 94.2 Hz), 93.9, 73.9, 72.4 (d, J = 76.6 Hz), 56.6, 32.3 (2C), 29.7, 25.7, 24.7 (2C).

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 32.63(dia maj), 33.50(dia min).

IR (neat): ν_{max} = 33216, 2250, 1672, 1439, 1110, 1071, 690, 567 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 445.1933. Found 445.1927.

(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)(2-((3-(trimethylgermyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide 128



(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)(2-((3-(trimethylgermyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{GeO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 480.0910 g/mol
Yd = 79%

Alcohol **128** was obtained using the phosphine oxide **117** (187 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/MeOH : 99.5/0.5) to afford the pure product **128** (189 mg, 79%) as a colorless oil.

Dia maj: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.02-7.92 (m, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.29 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.91-5.79 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 3H), 0.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.8 (d, J = 4.7 Hz), 137.7, 135.0 (d, J = 4.6 Hz), 134.1 (d, J = 2.1 Hz), 132.2 (d, J = 97.4 Hz), 132.1, 131.9 (d, J = 2.3 Hz, 2C), 128.4 (d, J = 11.9 Hz, 2C), 128.2 (d, J = 1.9 Hz, 2C), 128.1 (d, J = 2.3 Hz), 127.9 (d, J = 5.4 Hz, 2C), 122.0 (d, J = 10.5 Hz), 119.6 (d, J = 95.2 Hz), 111.6 (d, J = 6.8 Hz), 98.0, 94.9, 72.7 (d, J = 78.2 Hz), 57.0, 0.0 (3C).

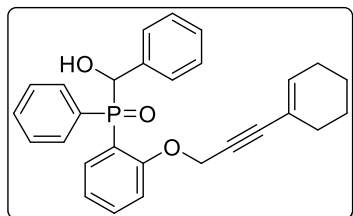
Dia min: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.02-7.92 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 1H), 7.61-7.29 (m, 6H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.91-5.79 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 0.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.1 (d, J = 4.8 Hz), 137.5, 136.0 (d, J = 5.0 Hz), 134.3 (d, J = 2.2 Hz), 132.2, 131.9 (d, J = 2.8 Hz, 2C), 130.7 (d, J = 97.5 Hz), 128.5 (d, J = 11.9 Hz, 2C), 128.2 (d, J = 2.3 Hz, 2C), 128.2-127.8 (3C), 122.5 (d, J = 10.5 Hz), 119.4 (d, J = 94.1 Hz), 112.3 (d, J = 6.8 Hz), 97.8, 95.0, 73.6 (d, J = 75.7 Hz), 57.5, -0.0 (3C).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 32.34 (maj), 33.15 (min).

IR (neat): ν_{max} = 3220, 1560, 1410, 1260, 1121, 696 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}^{74}\text{GeO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 481.0988. Found 481.0999.

(2-((3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **129**



(2-((3-(cyclohex-1-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}$
Molecular Weight: 442.1698 g/mol
Yd= 79%

Alcohol **129** was obtained using the phosphine oxide **118** (168 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 78/22) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **129** (137 mg, 79%) as a pale yellow solid. mp=140.9 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.02-7.90 (m, 2H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.60-7.32 (m, 6H), 7.21-7.07 (m, 3H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.20-6.10 (1, 1H), 5.83 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 4H).

Dia maj : **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.4 (d, J = 4.6 Hz), 137.3, 136.7, 134.6 (d, J = 4.6 Hz), 133.9, 132.2 (d, J = 49.8 Hz), 131.7 (2C), 131.5, 128.2 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 127.9 (2C), 127.5 (2C), 121.6 (d, J = 10.5 Hz), 119.7, 119.0 (d, J = 89.1 Hz), 111.2 (d, J = 6.9 Hz), 79.7, 72.4 (d, J = 78.1 Hz), 68.0, 56.7, 28.9, 25.6, 22.1, 21.3.

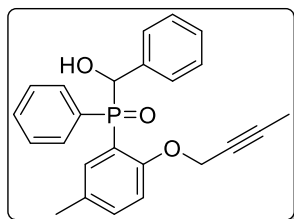
Dia min : **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.4 (d, J = 4.6 Hz), 137.1, 136.8, 135.6 (d, J = 4.6 Hz), 134.1 (d, J = 2.0 Hz), 132.2 (d, J = 49.8 Hz), 131.6 (2C), 131.5, 127.9 (2C), 127.8 (d, J = 6.0 Hz, 2C), 127.6 (2C), 122.2 (d, J = 10.4 Hz), 119.7, 119.0 (d, J = 89.1 Hz), 112.1 (d, J = 6.7 Hz), 111.2 (d, J = 6.9 Hz), 79.7, 72.4 (d, J = 78.1 Hz), 68.0, 57.2, 28.9, 26.9, 22.1, 21.3.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 32.65 (maj), 33.53 (min),

IR (neat): ν_{max} = 3310, 2214, 1589, 1438, 1216, 1047, 694 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 443.1776. Found 443.1778.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)-5-methylphenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
130



(2-(but-2-yn-1-yloxy)-5-methylphenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $C_{24}H_{23}O_3P$
Molecular Weight: 390.1385 g/mol
Yd= 82%

Alcohol **130** was obtained using the phosphine oxide **119** (142 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 65/35) was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 30/70) to afford the pure product **130** (159 mg, 82%) as a colorless oil.

Dia maj: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02-7.89 (m, 2H), 7.63-7.28 (m, 7H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 4.64-4.28 (m, 1H), 4.57 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (t, J = 2.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 155.4 (d, J = 4.8 Hz), 137.4, 134.8 (d, J = 4.5 Hz), 134.3 (d, J = 2.3 Hz), 131.6 (d, J = 9.4 Hz, 2C), 131.5, 131.0 (d, J = 10.4 Hz), 130.8 (d, J = 97.6 Hz), 128.3-127.6 (6C), 127.5 (d, J = 4.8 Hz), 118.8 (d, J = 94.5 Hz), 111.2 (d, J = 7.4 Hz), 84.6, 73.1, 72.6 (d, J = 77.8 Hz), 56.4, 20.2, 3.7.

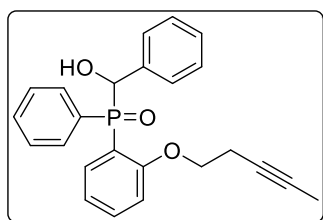
Dia min : 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02-7.89 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.63-7.28 (m, 6H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 4.64-4.28 (m, 1H), 4.73 (p, J = 2.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (t, J = 2.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 155.6 (d, J = 4.7 Hz), 137.2, 135.9 (d, J = 4.8 Hz), 134.5 (d, J = 2.3 Hz), 132.1 (d, J = 104.1 Hz), 131.7 (d, J = 9.5 Hz, 2C), 131.5, 131.0 (d, J = 10.4 Hz), 128.3-127.6 (6C), 127.5 (d, J = 4.8 Hz), 118.5 (d, J = 90.3 Hz), 112.0 (d, J = 7.6 Hz), 85.0, 73.4 (d, J = 75.8 Hz), 72.9, 56.9, 20.4, 3.7.

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 32.46 (maj), 33.53 (min).

IR (neat): ν_{max} = 3335, 2245, 1615, 1538, 1175, 1089, 694 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{24}H_{24}O_3P$ (M+H)⁺: 391.1463. Found 391.1468.

(hydroxy(phenyl)methyl)(2-(pent-3-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide 131



(hydroxy(phenyl)methyl)(2-(pent-3-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $C_{24}H_{23}O_3P$
Molecular Weight: 390.1385 g/mol
Yd= 76%

Alcohol **131** was obtained using the phosphine oxide **120** (142 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 76/24) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **131** (148 mg, 76%) as a pale yellow solid. mp=150.1 $^{\circ}$ C.

Dia maj ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.91-7.80 (m, 2H), 7.63 (ddd, J = 12.4, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.24 (m, 5H), 7.21-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 6.06-5.96 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 1.69 (t, J = 2.5 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.4 (d, J = 4.8 Hz), 137.5, 134.8 (d, J = 4.7 Hz), 133.9 (d, J = 2.2 Hz), 133.0, 131.6 (d, J = 9.5 Hz, 2C), 131.5 (d, J = 2.8 Hz), 128.1 (d, J = 11.8 Hz, 2C), 127.9 (d, J = 1.9 Hz, 2C), 127.3 (d, J = 5.2 Hz, 2C), 121.2 (d, J = 10.7 Hz), 118.7 (d, J = 95.9 Hz), 110.5 (d, J = 6.8 Hz), 78.4, 75.5, 71.9 (d, J = 78.0 Hz), 66.7, 19.5, 3.5.

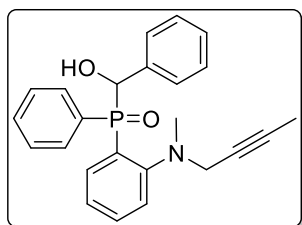
Dia min ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.80 (m, 2H), 7.50-7.24 (m, 7H), 7.21-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 2.58-2.44 (m, 2H), 1.60 (t, J = 2.5 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.7 (d, J = 4.8 Hz), 137.1, 135.8 (d, J = 4.9 Hz), 134.2 (d, J = 2.3 Hz), 133.0, 131.6 (d, J = 9.5 Hz, 2C), 131.6 (d, J = 3.0 Hz), 127.9 (d, J = 11.2 Hz, 2C), 127.8 (d, J = 12.1 Hz, 2C), 127.7 (d, J = 2.3 Hz, 2C), 121.8 (d, J = 10.5 Hz), 118.4 (d, J = 92.1 Hz), 111.3 (d, J = 6.9 Hz), 78.4, 75.0, 73.3 (d, J = 76.1 Hz), 67.2, 19.6, 3.5.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 32.85 (maj), 33.20 (min),

IR (neat): ν_{max} = 3225, 1589, 1439, 1240, 1168, 695 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 391.1463. Found 391.1464.

(2-(but-2-yn-1-yl(methyl)amino)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **132**



(2-(but-2-yn-1-yl(methyl)amino)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
 Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$
 Molecular Weight: 389.1545 g/mol
 Yd= 86%

Alcohol **132** was obtained using the phosphine oxide **121** (141 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r.

68/32) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **132** (167 mg, 86%) as a pale yellow solid. mp=137.5 °C.

Dia maj : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.63-7.47 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 4H), 7.19-7.01 (m, 4H), 5.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 3.68-3.42 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.81 (t, J = 2.4 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.5 (d, J = 5.1 Hz), 136.6, 135.4 (d, J = 8.3 Hz), 132.9 (d, J = 2.4 Hz), 132.3 (d, J = 8.4 Hz, 2C), 131.5, 131.4 (d, J = 97.7 Hz), 131.2 (d, J = 2.8 Hz), 130.5, 129.8 (d, J = 65.3 Hz), 127.6 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 127.6 (d, J = 7.5 Hz, 2C), 127.1 (d, J = 4.7 Hz, 2C), 125.7 (d, J = 11.2 Hz), 123.2 (d, J = 8.0 Hz), 81.8, 74.3, 72.9 (d, J = 80.3 Hz), 47.8, 43.0, 3.6.

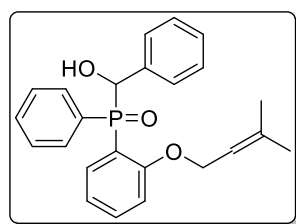
Dia min : $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.79 (ddd, J = 12.7, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 4H), 7.19-7.01 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.12 (m, 2H), 3.68-3.42 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.81 (t, J = 2.4 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.1 (d, J = 5.6 Hz), 137.4, 134.9 (d, J = 7.9 Hz), 133.1 (d, J = 2.4 Hz), 131.5 (d, J = 8.8 Hz, 2C), 131.5 (d, J = 2.8 Hz, 2C), 130.8, 129.9 (d, J = 66.1 Hz), 128.0 (d, J = 11.6 Hz, 2C), 127.8 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 127.3 (d, J = 3.0 Hz, 2C), 126.2 (d, J = 11.0 Hz), 124.3 (d, J = 8.5 Hz), 82.0, 73.4, 73.4 (d, J = 73.5 Hz), 47.9, 41.7, 3.6.

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 35.67(dia maj), 33.71(dia min).

IR (neat): ν_{max} = 3020, 2125, 1589, 1435, 1149, 1050, 697, 558 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 390.1623. Found 390.1620.

(hydroxy(phenyl)methyl)(2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide
133



(hydroxy(phenyl)methyl)(2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{P}$
Molecular Weight: 392.1541 g/mol
Yd= 75%

Alcohol **133** was obtained using the phosphine oxide **122** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 81/19) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **133** (154/ mg, 75%) as a pale yellow solid. mp=150.0 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.96-7.85 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 12.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 5H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.91 (td, J = 7.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 6.76

(dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.89-5.64 (m, 1H), 5.44-5.22 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.68-4.29 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H).

Dia maj: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.6 (d, $J = 5.0$ Hz), 139.3, 137.5, 134.7 (d, $J = 4.7$ Hz), 133.9 (d, $J = 2.1$ Hz), 133.0, 131.6 (d, $J = 9.6$ Hz, 2C), 131.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 128.0 (d, $J = 11.9$ Hz, 2C), 127.8 (d, $J = 1.8$ Hz, 2C), 127.6 (d, $J = 5.5$ Hz, 2C), 120.9 (d, $J = 10.6$ Hz), 118.8 (d, $J = 95.7$ Hz), 118.3, 110.9 (d, $J = 6.9$ Hz), 72.5 (d, $J = 77.9$ Hz), 64.9, 25.8, 18.2.

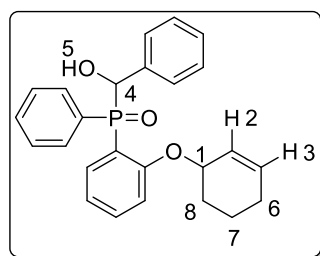
Dia min: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.9 (d, $J = 5.0$ Hz), 140.7, 137.4, 135.8 (d, $J = 4.9$ Hz), 134.1 (d, $J = 2.0$ Hz), 133.0, 131.6 (d, $J = 9.6$ Hz, 2C), 131.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 127.8 (d, $J = 2.8$ Hz, 2C), 127.8 (d, $J = 12$ Hz, 2C), 127.3 (d, $J = 4.9$ Hz, 2C), 121.5 (d, $J = 10.5$ Hz), 118.3 (d, $J = 8.4$ Hz), 117.9, 111.7 (d, $J = 6.9$ Hz), 73.2 (d, $J = 74.5$ Hz), 65.2, 25.8, 18.2.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 32.67 (maj), 34.15 (min),

IR (neat): ν_{max} = 3237, 2205, 1587, 1438, 1236, 1097, 694 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 393.1620. Found 393.1624.

(2-(cyclohex-2-en-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide **134**



(2-(cyclohex-2-en-1-yloxy)phenyl)(hydroxy(phenyl)methyl)(phenyl)phosphine oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{P}$
Molecular Weight: 404.1541 g/mol
Yd = 68%

Alcohol **134** was obtained using the phosphine oxide **123** (149 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and benzaldehyde (66 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 45/35/9/11) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **134** (137 mg, 68%) as a pale yellow solid. mp = 161.2 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.70 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 7.14-6.96 (m, 3H), 6.94-6.71 (m, 2H), 6.12-4.62 (m, 5H¹⁻⁵), 2.13-1.11 (m, 6H⁶⁻⁸).

Dia maj 1: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 156.7 (d, $J = 4.7$ Hz), 136.4 (d, $J = 1.7$ Hz), 134.0 (d, $J = 4.5$ Hz), 132.7 (d, $J = 2.4$ Hz, 2C), 132.2, 131.7 (d, $J = 98.0$ Hz), 130.5 (d, $J = 9.6$ Hz, 2C), 130.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 127.0, 126.9, 126.7 (d, $J = 2.1$ Hz, 2C), 126.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 126.5 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 123.9, 119.4 (d, $J = 10.7$ Hz), 117.6 (d, $J = 96.6$ Hz), 110.0 (d, $J = 6.9$ Hz), 71.0 (d, $J = 77.7$ Hz), 70.1, 26.6, 23.9, 17.6.

Dia maj 2: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 156.6 (d, J = 4.9 Hz), 136.4 (d, J = 1.7 Hz), 134.2 (d, J = 4.7 Hz), 132.8 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 131.9, 131.7 (d, J = 98.0 Hz), 130.7 (d, J = 9.5 Hz, 2C), 130.3 (d, J = 2.7 Hz), 127.0, 126.8, 126.8 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 126.6 (d, J = 3.1 Hz), 126.3 (d, J = 5.2 Hz, 2C), 123.4, 119.6 (d, J = 10.7 Hz), 117.8 (d, J = 96.0 Hz), 110.5 (d, J = 6.8 Hz), 71.7 (d, J = 77.9 Hz), 70.0, 27.4, 23.8, 17.7.

Dia min 1: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 136.2 (d, J = 2.4 Hz), 135.2 (d, J = 5.2 Hz), 133.0 (d, J = 1.8 Hz, 2C), 132.6, 130.7-130.3 (3C), 127.0-126.3 (7C), 123.2, 120.1 (d, J = 10.8 Hz), 117.3 (d, J = 92.3 Hz), 110.7 (d, J = 7.2 Hz), 71.0 (d, J = 71.5 Hz), 70.2, 27.1, 17.5.

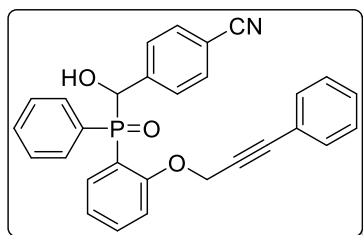
Dia min 2: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 132.9, 130.7-130.3 (7C), 127.0-126.3 (3C), 123.5, 117.2 (d, J = 92.6 Hz), 111.0 (d, J = 6.9 Hz), 72.1 (d, J = 74.9 Hz), 70.2, 26.7, 17.6.

^{31}P NMR (121 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 32.46 (dia maj 1), 33.04 (dia maj 2) 33.57 (dia min 1) 33.97 (dia min 2).

IR (neat): ν_{max} = 3240, 1610, 1441, 1166, 947, 694, 554 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 405.1620. Found 405.1620.

4-(hydroxy(phenyl(2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphoryl)methyl)benzonitrile **135**



4-(hydroxy(phenyl(2-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)phosphoryl)methyl)benzonitrile
Chemical Formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 463.1337 g/mol
Yd= 89%

Alcohol **135** was obtained using the phosphine oxide **70** (166 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and 4-cyanobenzaldehyde (85 mg, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 50/50) was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 30/70) to afford the pure product **135** (199 mg, 89%) as a pale yellow solid. mp=167.8 $^{\circ}\text{C}$.

Dia maj: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.85 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 12.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.48-7.28 (m, 9H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.14-5.92 (m, 1H), 4.87 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.3 (d, J = 4.8 Hz), 142.9, 134.8 (d, J = 4.5 Hz), 134.4 (d, J = 1.7 Hz), 132.0 (d, J = 2.7 Hz), 131.8-131.5 (5C), 131.2 (d, J = 99.1 Hz), 128.6 (2C), 128.6-28.0 (6C), 122.0 (d, J = 10.4 Hz), 121.5, 118.8 (d, J = 1.4 Hz), 118.5 (d, J = 95.5 Hz), 111.6 (d, J = 6.7 Hz), 111.3 (d, J = 2.9 Hz), 88.5, 82.3, 72.3 (d, J = 76.5 Hz), 56.7.

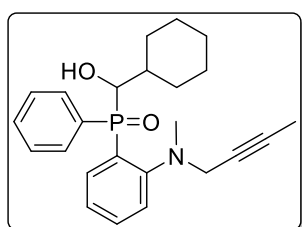
Dia min: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.84 (m, 3H), 7.63-7.48 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 10H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.14-5.92 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.02 (d, J = 2.8 Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.9 (d, J = 4.5 Hz), 142.9, 135.6 (d, J = 5.2 Hz), 134.6 (d, J = 1.9 Hz), 132.2 (d, J = 4.2 Hz), 131.9-131.4 (5C), 131.2 (d, J = 99.1 Hz), 129.3 (2C), 128.7-127.9 (6C), 122.4 (d, J = 10.7 Hz), 121.5, 118.8 (d, J = 1.4 Hz), 118.3 (d, J = 93.3 Hz), 112.3 (d, J = 7.2 Hz), 111.2 (d, J = 4.1 Hz), 88.7, 82.2, 73.4 (d, J = 73.5 Hz), 57.3.

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 32.10(dia maj), 33.71(dia min).

IR (neat): ν_{max} = 33216, 2250, 1672, 1439, 1110, 1071, 690, 567 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 464.1416. Found 464.1419.

(2-(but-2-yn-1-yl(methyl)amino)phenyl)(cyclohexyl(hydroxy)methyl)(phenyl)phosphine oxide 136



(2-(but-2-yn-1-yl(methyl)amino)phenyl)(cyclohexyl(hydroxy)methyl)(phenyl)phosphine oxide
 Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{P}$
 Molecular Weight: 395.2014 g/mol
 Yd= 70%

Alcohol **136** was obtained using the phosphine oxide **121** (141 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and cyclohexanecarboxaldehyde (78 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product (d.r. 75/25) was purified by crystallization in pentane to afford the pure product **136** (138 mg, 70%) as a pale yellow solid. mp=137.2 $^{\circ}\text{C}$.

Dia maj: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.91-7.81 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.58-7.32 (m, 5H), 4.67 (ddd, J = 7.8, 5.0, 2.9 Hz, 1H), 3.40 (dq, J = 10.0, 2.3 Hz, 2H), 3.34-3.08 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.79 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.71-0.97 (m, 11H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.0 (d, J = 5.8 Hz), 134.6 (d, J = 7.4 Hz), 132.8, 132.7 (d, J = 94.3 Hz), 131.9 (d, J = 8.6 Hz, 2C), 131.2 (d, J = 2.7 Hz), 131.1 (d, J = 92.1 Hz), 128.1 (d, J = 11.2 Hz, 2C), 126.2 (d, J = 10.9 Hz), 123.5 (d, J = 7.9 Hz), 81.4, 74.3, 73.5 (d, J = 81.0 Hz), 47.3, 42.8, 39.7, 30.2 (d, J = 8.2 Hz), 28.1 (d, J = 6.0 Hz), 26.2, 26.1, 25.9, 3.5.

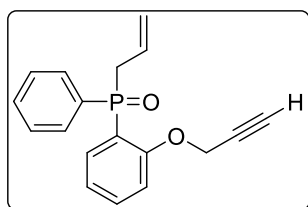
Dia min: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.11 (ddd, J = 12.4, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.58-7.32 (m, 4H), 4.45 (dt, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 3.34-3.08 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.79 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.71-0.97 (m, 11H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 152.9 (d, J = 6.4 Hz), 134.6 (d, J = 6.5 Hz), 133.2 (d, J = 135.7 Hz), 132.9 (d, J = 2.5 Hz), 131.6 (d, J = 83.8 Hz), 131.5 (d, J = 2.7 Hz), 131.2 (d, J = 9.1 Hz,

2C), 128.4 (d, $J = 11.4$ Hz, 2C), 126.8 (d, $J = 10.4$ Hz), 124.4 (d, $J = 8.6$ Hz), 82.0, 74.0 (d, $J = 74.4$ Hz), 73.1, 47.5, 41.8, 39.6, 31.0 (d, $J = 9.7$ Hz), 27.3 (d, $J = 4.6$ Hz), 26.4, 26.0, 25.9, 3.5. ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 35.56$ (dia maj), 33.75(dia min).

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 3020, 2125, 1589, 1435, 1149, 1050, 697, 558 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 396.2092. Found 396.2095.

allyl(phenyl)(2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)phosphine oxide **137**



allyl(phenyl)(2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 296.0966 g/mol

Yd= 42%

Compound **137** was obtained using the phosphine oxide **115** (164 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and allyl chloride (52 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 50/50) to afford the pure product **137** (62 mg, 42%) as a colorless oil.

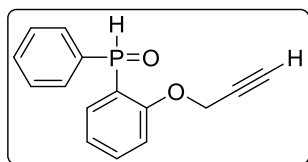
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.03$ (ddd, $J = 12.7, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.15 (tt, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H), 5.84 (ddtd, $J = 17.5, 10.1, 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 5.24-5.07 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.44-3.20 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.4$ (d, $J = 4.4$ Hz), 135.0 (d, $J = 5.2$ Hz), 133.8 (d, $J = 2.2$ Hz), 133.6 (d, $J = 100.9$ Hz), 131.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 130.8 (d, $J = 9.6$ Hz, 2C), 128.2 (d, $J = 12.0$ Hz, 2C), 127.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 122.0 (d, $J = 10.7$ Hz), 120.7 (d, $J = 96.9$ Hz), 120.4 (d, $J = 12.3$ Hz), 111.6 (d, $J = 6.7$ Hz), 77.4, 76.3, 55.8, 35.5 (d, $J = 70.3$ Hz).

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) $\delta = 28.92$

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 2236, 1578, 1573, 1458, 1264, 1131, 976, 692, 561 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 297.1044. Found 297.1053.

phenyl(2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)phosphine oxide **138**



phenyl(2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)phosphine oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 256.0653 g/mol

Yd= 36%

Compound **138** was obtained using the phosphine oxide **115** (164 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) and allyl chloride (52 μL , 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The **138** was obtained

as secondary product. The pure product was obtained by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 50/50) (46 mg, 36%) as a colorless oil.

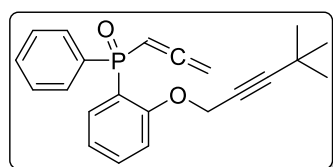
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.21 (d, *J* = 501.3 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 13.9, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 4H), 7.17 (tdd, *J* = 7.5, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.4, 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 158.4 (d, *J* = 3.6 Hz), 134.2 (d, *J* = 2.0 Hz), 133.2 (d, *J* = 6.7 Hz), 132.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 132.0 (d, *J* = 104.9 Hz), 130.5 (d, *J* = 11.8 Hz, 2C), 128.5 (d, *J* = 13.2 Hz, 2C), 122.1 (d, *J* = 11.8 Hz), 120.2 (d, *J* = 101.4 Hz), 112.1 (d, *J* = 6.0 Hz), 77.2, 76.2, 56.1.

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ = 13.59

IR (neat): ν_{max} =, 2247, 1579, 1453, 1247, 1098 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₁₄O₂P (M+H)⁺: 257.0731. Found 257.0742.

(2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)(propa-1,2-dien-1-yl)phosphine oxide **139**



(2-((4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)(phenyl)(propa-1,2-dien-1-yl)phosphine oxide

Chemical Formula: C₂₂H₂₃O₂P
Molecular Weight: 350.1436 g/mol
Yd= 50%

Compound **139** was obtained using the phosphine oxide **114** (156 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μL, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and propargyl bromide (71 μL, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 50/50) as eluant to afford the pure product **139** (87.5 mg, 50%) as a colorless oil.

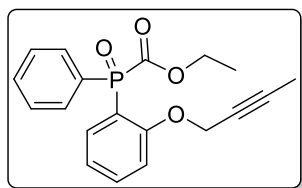
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.07 (ddd, *J* = 13.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 12.9, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.14 (td, *J* = 7.0, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 6.17-6.07 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 11.5, 6.8 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.18 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 214.1 (d, *J* = 2.4 Hz), 158.2 (d, *J* = 4.1 Hz), 134.2 (d, *J* = 5.8 Hz), 134.0 (d, *J* = 110.5 Hz), 133.8 (d, *J* = 2.2 Hz), 131.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.0 (d, *J* = 10.5 Hz, 2C), 128.0 (d, *J* = 12.9 Hz, 2C), 121.5 (d, *J* = 11.4 Hz), 120.7 (d, *J* = 106.0 Hz), 112.0 (d, *J* = 6.9 Hz), 97.0, 84.1 (d, *J* = 106.3 Hz), 76.8, 72.5, 56.6, 30.7 (3C), 27.5.

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ = 19.62.

IR (neat): ν_{max} = 2234, 1562, 1482, 1272, 1131 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₂₄O₂P (M+H)⁺: 351.1453. Found 351.1466.

Ethyl ((2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphoryl)formate **140**



ethyl ((2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)phosphoryl)formate

Chemical Formula: C₁₉H₁₉O₄P

Molecular Weight: 342.1021 g/mol

Yd= 65%

Compound **140** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and ethyl chloroformate (61 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 50/50) to afford the pure product **140** (111 mg, 65%) as a colorless oil.

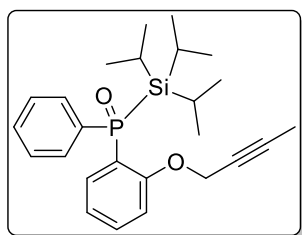
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.03-7.91 (m, 2H), 7.63-7.40 (m, 5H), 7.14-7.01 (m, 2H), 4.69 (p, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 1.83 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.1 (d, *J* = 153.5 Hz), 159.2, 134.7, 133.7 (d, *J* = 7.4 Hz), 132.6 (d, *J* = 1.7 Hz), 132.4 (d, *J* = 9.8 Hz, 2C), 128.3 (d, *J* = 12.5 Hz, 2C), 128.2 (d, *J* = 105.4 Hz), 121.5 (d, *J* = 12.2 Hz), 119.3 (d, *J* = 104.7 Hz), 112.4 (d, *J* = 5.8 Hz), 84.5, 73.0, 62.3 (d, *J* = 1.8 Hz), 56.8, 14.1, 3.7.

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ = 14.86.

IR (neat): ν_{max} = 2238, 1792, 1589, 1271, 1128 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₀O₄P (M+H)⁺: 343.1099. Found 343.1107.

(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)(triisopropylsilyl)phosphine oxide **141**



(2-(but-2-yn-1-yloxy)phenyl)(phenyl)(triisopropylsilyl)phosphine oxide

Chemical Formula: C₂₅H₃₅O₂PSi

Molecular Weight: 426.2144 g/mol

Yd= 48%

Compound **141** was obtained using the phosphine oxide **67** (135 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), *n*-BuLi 1.5 M in hexanes (366 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv) and chlorotriisopropylsilane (139 μ L, 0.65 mmol, 1.3 equiv) following the **general procedure for P-Li functionalization**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate: 50/50) to afford the pure product **141** (102 mg, 48%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (ddd, *J* = 13.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.05 (tdd, *J* = 7.5, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.4, 5.9, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.80 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.31-1.19 (m, 3H), 1.05 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.8 (d, J = 3.9 Hz), 135.0 (d, J = 147.1 Hz), 134.2 (d, J = 6.8 Hz), 133.6 (d, J = 2.1 Hz), 131.7 (d, J = 10.9 Hz, 2C), 131.1 (d, J = 3.0 Hz), 127.6 (d, J = 13.8 Hz, 2C), 122.7 (d, J = 138.5 Hz), 120.7 (d, J = 12.5 Hz), 112.0 (d, J = 7.7 Hz), 83.7, 73.5, 56.2, 17.6 (d, J = 0.75 Hz, 6C), 12.7 (d, J = 1.1 Hz, 3C), 3.59.

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) δ = 18.68.

IR (neat): ν_{max} = 2239, 1589, 1473, 1246, 1190 cm^{-1} .

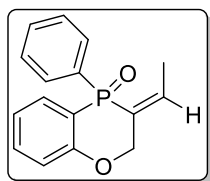
HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{PSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 427.2171. Found 427.2183.

II. Intramolecular Hydrophosphorylation

General procedure of intramolecular hydrophosphorylation

To a solution of phosphine oxide (0.2 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) under argon atmosphere was added CuI (0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (0.06 mmol, 0.3 equiv). The mixture was stirred 3 h at 60°C then hydrolysed with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 then concentrated under reduce pressure to afford the crude product. The pur product was isolated by flash chromatography.

(Z)-3-ethylidene-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide **71**



(Z)-3-ethylidene-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}$
Molecular Weight: 270.0810 g/mol
Yd: 89%

Oxaphosphinine **71** was obtained using the phosphine oxide **67** (54 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **71** (48 mg, 0.177 mmol, 89%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.77-7.67 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 13.2, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.35 (m, 4H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.58 (tqd, J = 34.9, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.88-4.65 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.7 (d, J = 2.7 Hz), 144.8 (d, J = 5.8 Hz), 134.2 (d, J = 107.6 Hz), 133.7 (d, J = 2.1 Hz), 132.2 (d, J = 5.3 Hz), 131.6 (d, J = 2.9 Hz), 130.9 (d, J = 10.7 Hz, 2C), 130.1 (d, J = 93.1 Hz), 128.6 (d, J = 12.6 Hz, 2C), 122.6 (d, J = 11.0 Hz), 118.6 (d, J = 99.4 Hz), 118.2 (d, J = 7.1 Hz), 73.4 (d, J = 9.4 Hz), 16.3 (d, J = 8.0 Hz).

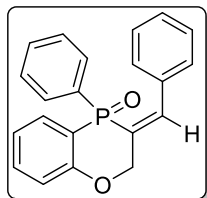
^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 6.77.

NMR 2D NOESY : correlation between : 6.58 (tqd, $J = 34.9, 7.2, 1.2$ Hz, 1H) and 4.88-4.65 (m, 2H)

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1689, 1471, 1265, 1141$ cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 271.0888. Found 271.0893.

(Z)-3-benzylidene-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide 72



(Z)-3-benzylidene-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$
Molecular Weight: 332.0966 g/mol
Yd= 74%

Oxaphosphinine **72** was obtained using phosphine oxide **70** (66 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.030 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **72** (48 mg, 0.145 mmol, 74%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

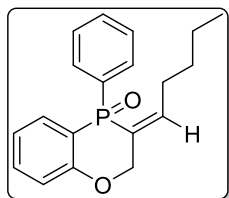
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.83-7.64 (m, 3H), 7.58-7.34 (m, 8H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.12 (tt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.4, 5.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.23 (ddd, $J = 15.3, 13.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.08 (td, $J = 13.5, 1.3$ Hz, 1H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 143.2 (d, $J = 6.5$ Hz), 134.5, 134.1 (d, $J = 2.1$ Hz), 133.8 (d, $J = 73.7$ Hz), 132.0 (d, $J = 7.8$ Hz), 132.0, 131.6 (d, $J = 10.5$ Hz, 2C), 130.3 (d, $J = 93.5$ Hz), 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 122.6 (d, $J = 10.8$ Hz), 118.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 117.7 (d, $J = 99.8$ Hz), 66.5 (d, $J = 7.2$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 10.55

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1648, 1589, 1473, 1252, 1135$ cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 333.1044. Found 333.1059.

(Z)-3-pentylidene-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide 142



(Z)-3-pentylidene-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{P}$
Molecular Weight: 312.1279 g/mol
Yd= 70%

Oxaphosphinine **142** was obtained using phosphine oxide **113** (62 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular**

hydrophosphorylation. The pure **142** (43 mg, 0.138 mmol, 70%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.76-7.66 (m, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 13.2, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.33 (m, 4H), 7.11-6.93 (m, 2H), 6.46 (ttd, *J* = 34.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.88-4.68 (m, 2H), 2.47-2.12 (m, 2H), 1.37-1.01 (m, 4H), 0.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.7 (d, *J* = 2.7 Hz), 150.1 (d, *J* = 6.3 Hz), 133.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 132.2 (d, *J* = 5.4 Hz), 131.2 (d, *J* = 68.9 Hz), 131.6 (d, *J* = 2.9 Hz), 131.0 (d, *J* = 10.6 Hz, 2C), 129.3 (d, *J* = 93.2 Hz), 128.5 (d, *J* = 12.6 Hz, 2C), 122.6 (d, *J* = 11.0 Hz), 118.2 (d, *J* = 7.1 Hz), 118.8 (d, *J* = 99.2 Hz), 73.6 (d, *J* = 9.5 Hz), 30.5 (d, *J* = 1.4 Hz), 30.0 (d, *J* = 7.6 Hz), 22.3 (d, *J* = 9.3 Hz), 13.7 (d, *J* = 7.2 Hz).

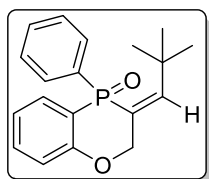
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 6.35 (maj), 964 (min).

NMR 2D NOESY : correlation between 6.46 (ttd, *J* = 34.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H) and 4.88-4.68 (m, 2H),

IR (neat): ν_{max} = 1673, 1567, 1452, 1287, 1132 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₂O₂P (M+H)⁺: 313.1357. Found 313.1371.

(E)-3-(2,2-dimethylpropylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide **143**



(*E*)-3-(2,2-dimethylpropylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₂₁O₂P
Molecular Weight: 312.1279 g/mol
Yd= 82%

Oxaphosphinine **143** was obtained using phosphine oxide **114** (62 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **143** (50 mg, 0.161 mmol, 82%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.82-7.66 (m, 3H), 7.53-7.36 (m, 4H), 7.09 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.3, 5.6, 1.0 Hz, 1H), 6.63 (td, *J* = 22.9, 1.2 Hz, 1H), 5.20 (ddd, *J* = 17.9, 13.7, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (td, *J* = 13.8, 1.1 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 162.1 (d, *J* = 5.2 Hz), 160.3 (d, *J* = 2.3 Hz), 135.9 (d, *J* = 107.0 Hz), 133.4 (d, *J* = 2.0 Hz), 132.1 (d, *J* = 5.2 Hz), 131.4 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.8 (d, *J* = 10.4 Hz, 2C), 128.5 (d, *J* = 12.5 Hz, 2C), 125.5 (d, *J* = 91.4 Hz), 122.5 (d, *J* = 10.9 Hz), 119.2 (d, *J* = 100.3 Hz), 117.7 (d, *J* = 7.1 Hz), 34.8 (d, *J* = 4.4 Hz), 30.6 (d, *J* = 2.6 Hz, 3C), 30.5 (d, *J* = 0.9 Hz).

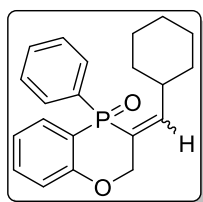
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 11.43

NMR 2D NOESY : correlation between 5.20 (ddd, $J = 17.9, 13.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.96 (td, $J = 13.8, 1.1$ Hz, 1H) and 6.63 (td, $J = 22.9, 1.2$ Hz, 1H)

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1649, 1566, 1487, 1198, 1089$ cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 313.1357. Found 313.1366.

(Z)-3-(cyclohexylmethylene)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxaphosphinine 4-oxide
145



(Z)-3-(cyclohexylmethylene)-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxaphosphinine 4-oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 338.1436g/mol

Yd= 72%

Oxaphosphinine **145** was obtained using phosphine oxide **116** (67 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphination**. The pure **145** (48 mg, 0.143 mmol, 72%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (Ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

(Z) (33%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.76-7.56 (m, 4H), 7.56-7.33 (m, 6H), 7.15-6.92 (m, 3H), 6.40 (dd, $J = 20.6, 9.7$ Hz, 1H), 5.07-4.84 (m, 2H), 2.58-2.42 (m, 1H), 1.75-0.96 (m, 10H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.6 (d, $J = 3.0$ Hz), 152.2 (d, $J = 4.7$ Hz), 133.9 (d, $J = 1.9$ Hz), 132.7 (d, $J = 108.5$ Hz), 132.2 (d, $J = 4.7$ Hz), 131.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.6 (d, $J = 5.8$ Hz, 2C), 128.4 (d, $J = 12.5$ Hz, 2C), 126.6 (d, $J = 95.7$ Hz), 122.2 (d, $J = 10.6$ Hz), 118.2, 117.6 (d, $J = 114.5$ Hz), 65.6 (d, $J = 8.6$ Hz), 37.6 (d, $J = 12.9$ Hz), 32.3 (d, $J = 1.8$ Hz), 32.1 (d, $J = 1.5$ Hz), 30.2, 29.7, 25.4.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 10.08

NMR 2D NOESY : correlation between 6.40 (dd, $J = 20.6, 9.7$ Hz, 1H) and 5.07-4.84 (m, 2H)

(E) (67%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.76-7.56 (m, 3H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.15-6.92 (m, 2H), 6.22 (dd, $J = 34.9, 10.7$ Hz, 1H), 4.82-4.64 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 1.75-0.96 (m, 10H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.7 (d, $J = 2.6$ Hz), 154.7 (d, $J = 6.7$ Hz), 133.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.7 (d, $J = 108.5$ Hz), 132.3 (d, $J = 5.4$ Hz), 131.5 (d, $J = 1.6$ Hz), 131.1 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 128.4 (d, $J = 12.6$ Hz, 2C), 127.5 (d, $J = 93.6$ Hz), 122.5 (d, $J = 10.9$ Hz), 118.8 (d, $J = 89.4$ Hz), 118.1, 73.6 (d, $J = 9.7$ Hz), 38.9 (d, $J = 7.0$ Hz), 32.2 (d, $J = 1.6$ Hz), 31.2 (d, $J = 1.5$ Hz), 29.7, 25.6, 25.1 (d, $J = 1.4$ Hz).

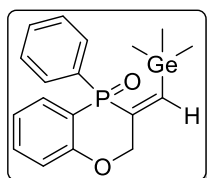
^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 6.56

NMR 2D NOESY : correlation between 6.22 (dd, $J = 34.9, 10.7$ Hz, 1H) and 1.75-0.96 (m, 10H).

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1649, 1542, 1467, 1221, 1134$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₄O₂P (M+H)⁺: 339.1514. Found 339.1509.

(Z)-4-phenyl-3-((trimethylgermyl)methylene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxaphosphinine 4-oxide 146



(Z)-4-phenyl-3-((trimethylgermyl)methylene)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxaphosphinine 4-oxide
Chemical Formula: C₁₈H₂₁GeO₂P
Molecular Weight: 374.0491 g/mol
Yd= 69%

Oxaphosphinine **146** was obtained using phosphine oxide **117** (74 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **146** (49 mg, 0.132 mmol, 69%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.79-7.63 (m, 3H), 7.51-7.35 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 1H), 7.08 (td, $J = 43.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.88 (ddd, $J = 13.1, 9.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.77 (ddd, $J = 16.0, 13.1, 1.1$ Hz, 1H), 0.32 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.0 (d, $J = 2.8$ Hz), 155.6 (d, $J = 12.6$ Hz), 142.6 (d, $J = 96.0$ Hz), 134.2 (d, $J = 104.7$ Hz), 133.4 (d, $J = 2.2$ Hz), 131.5 (d, $J = 4.6$ Hz), 131.4 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.9 (d, $J = 10.4$ Hz, 2C), 128.2 (d, $J = 12.3$ Hz, 2C), 122.2 (d, $J = 10.5$ Hz), 118.4 (d, $J = 96.3$ Hz), 117.8 (d, $J = 7.3$ Hz), 76.5 (d, $J = 58.1$ Hz), 0.0 (3C)

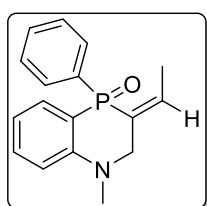
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 8.28

NMR 2D NOESY : correlation between 7.08 (td, $J = 43.4, 1.2$ Hz, 1H) and 4.88 (ddd, $J = 13.1, 9.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.77 (ddd, $J = 16.0, 13.1, 1.1$ Hz, 1H).

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1687, 1591, 1482, 1249, 1124$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₂⁷⁴GeO₂P (M+H)⁺: 375.0569. Found 375.10585.

(Z)-3-ethylidene-1-methyl-4-phenyl-1,2,3-trihydrobenzo[b][1,4]azaphosphinine 4-oxide 148



(Z)-3-ethylidene-1-methyl-4-phenyl-1,2,3-trihydrobenzo[b][1,4]azaphosphinine 4-oxide
Chemical Formula: C₁₇H₁₈NO₂P
Molecular Weight: 283.1126 g/mol
Yd= 54%

Azaphosphinine **148** was obtained using phosphine oxide **121** (84 mg, 0.3 mol, 1 equiv), CuI (8.5 mg, 0.045 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (29.2 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **148** (45 mg, 0.160 mmol, 54%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

(Z) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.74-7.62 (m, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 13.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 4H), 6.87-6.72 (m, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 6.36 (tqd, *J* = 34.6, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.01-3.70 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.84 (m, 3H).

(E) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.74-7.62 (m, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 13.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 4H), 6.87-6.72 (m, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 6.61-6.47 (m, 1H), 4.01-3.70 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 152.5 (d, *J* = 4.5 Hz), 142.0 (d, *J* = 5.4 Hz), 135.3 (d, *J* = 106.2 Hz), 133.0 (d, *J* = 2.2 Hz), 132.7 (d, *J* = 6.1 Hz), 131.5 (d, *J* = 76.8 Hz), 131.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.7 (d, *J* = 10.5 Hz, 2C), 128.4 (d, *J* = 12.4 Hz, 2C), 118.8 (d, *J* = 11.3 Hz), 117.7 (d, *J* = 101.9 Hz), 113.3 (d, *J* = 7.5 Hz), 60.5 (d, *J* = 8.8 Hz), 40.1, 16.1 (d, *J* = 8.1 Hz).

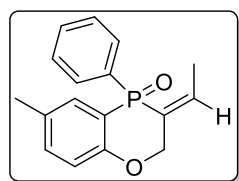
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 10.20 (*Z*) (86%), 12.43 (*E*) (14%)

NMR 2D NOESY : correlation between 6.36 (tqd, *J* = 34.6, 7.2, 1.4 Hz, 1H) and 4.01-3.70 (m, 2H)

IR (neat): ν_{max} = 1678, 1562, 1481, 1238, 1146 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₉NO₂P (M+H)⁺: 284.1204. Found 284.1209.

(Z)-3-ethylidene-6-methyl-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide 154



(Z)-3-ethylidene-6-methyl-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide
Chemical Formula: C₁₇H₁₇O₂P
Molecular Weight: 284.0966 g/mol
Yd= 69%

Oxaphosphinine **154** was obtained using phosphine oxide **119** (56 mg, 0.2 mol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.030 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **154** (38 mg, 0.135 mmol, 69%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.78-7.68 (m, 2H), 7.52-7.36 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.56 (tqd, *J* = 34.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3C), 1.93-1.87 (m, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 158.7 (d, *J* = 2.7 Hz), 144.6 (d, *J* = 5.7 Hz), 134.7 (d, *J* = 2.3 Hz), 134.4 (d, *J* = 107.4 Hz), 132.1 (d, *J* = 10.9 Hz), 131.8 (d, *J* = 5.5 Hz),

131.5 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.9 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 130.5 (d, $J = 92.8$ Hz), 128.6 (d, $J = 12.6$ Hz, 2C), 118.2 (d, $J = 99.1$ Hz), 118.0 (d, $J = 7.6$ Hz), 73.5 (d, $J = 9.4$ Hz), 20.5, 16.3 (d, $J = 8.1$ Hz).

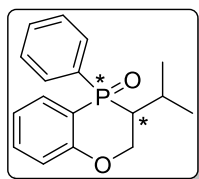
^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.69$

NMR 2D NOESY : correlation between 6.56 (tqd, $J = 34.8, 7.2, 1.2$ Hz, 1H) and 4.83-4.63 (m, 2H)

IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1659, 1534, 1421, 1253, 1087 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 285.1044. Found 285.1046.

3-isopropyl-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide **156**



3-isopropyl-4-phenyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxaphosphinine 4-oxide

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P}$

Molecular Weight: 286.1123 g/mol

Yd = 70%

Oxaphosphinine **156** was obtained using phosphine oxide **122** (57 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv) and cesium carbonate (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv) in anhydrous toluene (2 mL) following the general procedure of **intramolecular hydrophosphorylation**. The pure **156** (39 mg, 0.136 mmol, 70%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ cyclohexane : 50/50) as colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.75\text{--}7.59$ (m, 2H), 7.56-7.28 (m, 5H), 7.06-6.90 (m, 2H), 4.69-4.37 (m, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Dia maj: **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.5$ (d, $J = 3.0$ Hz), 133.6 (d, $J = 2.1$ Hz), 133.5 (d, $J = 95.5$ Hz), 132.7 (d, $J = 5.4$ Hz), 131.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.4 (d, $J = 9.7$ Hz, 2C), 128.5 (d, $J = 12.1$ Hz, 2C), 121.8 (d, $J = 10.4$ Hz), 117.8 (d, $J = 6.8$ Hz), 117.4 (d, $J = 94.3$ Hz), 66.4 (d, $J = 5.2$ Hz), 44.5 (d, $J = 69.0$ Hz), 25.5 (d, $J = 3.7$ Hz), 22.6 (d, $J = 5.9$ Hz), 20.6 (d, $J = 8.0$ Hz).

Dia min: **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.8$ (d, $J = 2.6$ Hz), 134.0 (d, $J = 2.0$ Hz), 133.5 (d, $J = 95.5$ Hz), 132.7 (d, $J = 5.3$ Hz), 131.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.2 (d, $J = 9.9$ Hz, 2C), 128.4 (d, $J = 11.8$ Hz, 2C), 122.2 (d, $J = 11.3$ Hz), 117.5 (d, $J = 6.9$ Hz), 117.4 (d, $J = 94.3$ Hz), 67.4 (d, $J = 3.8$ Hz), 44.0 (d, $J = 67.9$ Hz), 25.0 (d, $J = 2.5$ Hz), 23.0 (d, $J = 4.8$ Hz), 19.9 (d, $J = 8.9$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 19.72$ (dia maj), 23.70 (dia min).

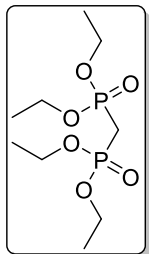
IR (neat): $\nu_{\text{max}} = 1668, 1547, 1436, 1245, 1092 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 287.1201. Found 287.1193.

B. Vinylphosphonate/ Phosphoramidates

I. Vinylphosphonate

tetraethyl methylenebis(phosphonate) **167**



tetraethyl methylenebis(phosphonate)

Chemical Formula: $C_9H_{22}O_6P_2$

Molecular Weight: 288.0892 g/mol

Yd= 58%

The tetraethyl methylenediphosphonate **167** was synthesized by a slightly modified procedure from literature² as follow : A three-necked round bottomed flask equipped with a magnetically stirrer, nitrogen sweep and addition funnel was charged with anhydrous dichloromethane (100 mL) and sodium (6.9 g, 0.3 mol). A freshly distilled diethylphosphite (40 g, 0.3 mol) was added dropwise at 0°C over 2 hours with continuous stirring at 0°C for 48 hours. Then, the reaction was allowed to vigorous stirring at room temperature for 12 days under nitrogen atmosphere. The obtained blue reaction mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with $CHCl_3$ (3 x 25 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was distilled under reduced pressure to provide the tetraethyl methylenediphosphonate **167** in a comparable yield (25 g, 58%) to that reported by Hormi and co-workers.

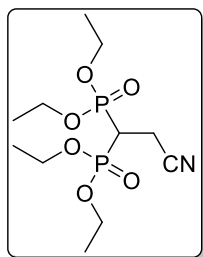
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.10 (qt, J =9.0 Hz, 8H), 2.36 (t, J = 21.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 12H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 61.9 (d, J = 6.0 Hz, 4C), 24.8 (t, J = 136.5), 15.8 (d, J = 6.0, 4C).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.45.

IR (neat): 1258, 1022 cm^{-1}

² Hormi, O. E. O.; Pajunen, E. O.; Avall, A. K. C.; Pennanen, P., *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 1865.

tetraethyl (2-cyanoethane-1,1-diyl)bis(phosphonate) **190**



tetraethyl (2-cyanoethane-1,1-diyl)bis(phosphonate)
Chemical Formula: $C_{11}H_{23}NO_6P_2$
Molecular Weight: 327.1001 g/mol
Yd= 42%

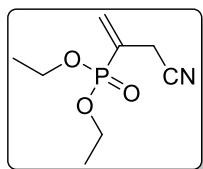
To a solution of tetraethyl methylene diphosphonate **167** (2 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5 mL) under argon atmosphere at -78°C was added *t*-BuLi 2.5 M in THF (0.96 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred 30 minutes at -78°C . Finally, the chloroacetonitrile (126 μL , 2 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (3 mL) was cannulated on the bisphosphonate anion at -78°C . The mixture was stirred 1 hour at -78°C and overnight at room temperature. The obtained reaction mixture was hydrolyzed with MeOH (2 mL) and concentrated under reduce pressure. The residue was diluted with ethyl acetate (15 mL) and (10 mL) of water was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 filtrated and concentrated under reduce pressure. The pure **190** (287.76 mg, 0.84 mmol, 44%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica (ethyl acetate / EtOH: 80/20) as yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.35-4.09 (m, 8H), 2.91 (td, J = 15.5, 6.4 Hz, 2H), 2.61 (tt, J = 23.0, 6.2 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 117.1 (t, J = 9.4 Hz), 63.5 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 63.5 (d, J = 2.2 Hz, 2C), 33.7 (t, J = 135.7 Hz), 16.3 (2C), 16.3(2C), 14.8 (t, J = 5.0 Hz).

$^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) δ = 19.06.

IR (neat): 2248, 1258, 1022 cm^{-1}

diethyl (3-cyanoprop-1-en-2-yl)phosphonate **193**



diethyl (3-cyanoprop-1-en-2-yl)phosphonate
Chemical Formula: $C_8H_{14}NO_3P$
Molecular Weight: 203.0711 g/mol
Yd= 95%

To a solution of alkylated phosphonate **190** (327 mg, 1 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) were introduced successively potassium carbonate K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol, 3 equiv), paraformaldehyde (90 mg, 3 mmol, 3 equiv). The resulting solution was stirred at 0°C for 12 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with ethyl acetate (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce

pressure to afford the crude product. The pure **193** (192.9 mg, 0.95 mmol, 95%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica (ethyl acetate / cyclohexane: 50/50) as yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.32-6.11 (m, 2H), 4.20-3.98 (m, 4H), 3.30 (dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 1.32 (td, J = 7.1, 0.5 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 132.4 (d, J = 8.2 Hz), 129.2 (d, J = 185.8 Hz), 115.8 (d, J = 14.3 Hz), 62.6 (d, J = 5.8 Hz, 2C), 21.1 (d, J = 16.8 Hz), 16.3 (d, J = 6.1 Hz, 2C).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 14.91.

IR (neat): 2224, 1552, 1258, 1022 cm⁻¹

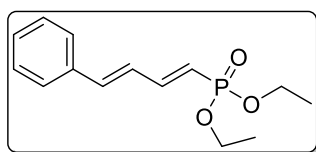
II. Phosphoramidate

1) Precursors synthesis

General procedure A : To a solution of tetraethyl methylenebisphosphonate **167** (2888 mg, 10 mmol, 1 equiv) and solid potassium carbonate (2764 mg, 20 mmol, 2 equiv) in N,N Dimethylformamide (10 mL) was stirred for 1h at room temperature. Then α - β -unsaturated aldehyde (11 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction was refluxed under 110°C until the starting bisphosphonate was completely consumed (NMR ³¹P, 6 h). The reaction was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was quenched by addition of water (25 mL) and the aqueous layer was extracted three times with Dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO₄, evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica

General procedure B : To a solution of 1,3-diene-1 yl phosphonate (1 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) under argon atmosphere at room temperature was added dropwise the oxalyl chloride (3 mmol, 3 equiv.). The resulting solution was stirred for 20h at room temperature until the starting material was completely consumed (NMR ³¹P, 20h). Finally the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Diethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **257**



diethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate
Chemical Formula : C₁₄H₁₉O₃P
Molecular Weight: 266.1072 g/mol
Yd= 82%

Compound **257** was prepared according to the **general procedure A** using the bisphosphonate **167** (2.880 g, 10 mmol, 1 equiv), cinnamaldehyde (1.453 g, 11 mmol, 1.1 equiv), K₂CO₃ (2.764

g, 20 mmol, 2 equiv) in dry DMF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **257** (2.18 g, 82%) as a pale yellow oil.

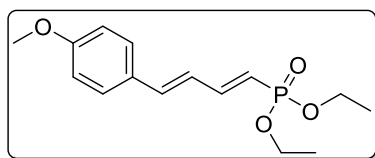
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.45-7.20(m, 6H), 6.60-6.71 (m, 2H), 5.78-5.66 (dd, ³J=15.0 Hz, 1H), 4.13-4.09 (qt, *J*= 6.0 Hz, 4H), 1.36 (t, *J*=6.0, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): δ= 148.8 (d, *J*= 6.0 Hz), 139.7, 135.8, 129.0, 128.7, 127.3, 127.0 (d, *J*= 14.3 Hz), 126.9, 116.9 (d, *J*= 191.6 Hz), 61.7 (d, *J*= 6.0 Hz, 2C), 16.3 (d, *J*= 6.7, 2C).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ=19.41.

IR (neat) = 1625, 1589, 1448, 1221, 1016 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₄H₂₀O₃P (M+H)⁺ 267.1150, found 267.1145.

Diethyl ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **258**



diethyl ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula : C₁₅H₂₁O₄P

Molecular Weight: 296.1177 g/mol

Yd= 80%

Compound **258** was prepared according to the **general procedure A** using the bisphosphonate **167** (2.880 g, 10 mmol, 1 equiv), (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylaldehyde (1.783 g, 11 mmol, 1.1 equiv), K₂CO₃ (2.764 g, 20 mmol, 2 equiv) in dry DMF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **258** (2.36 g, 80%) as a pale yellow oil.

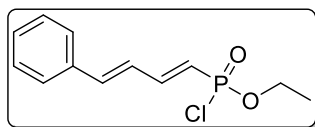
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ= 7.40-7.32 (m, 2H), 7.30-7.12 (m, 1H) 6.89-6.82 (m, 2H), 5.70 (dd, *J*= 17.0, 15 Hz, 1H), 4.14-3.02 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 1.32 (t, *J*= 6.0 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) : δ= 158.7, 148.3 (d, *J*= 6.0 Hz), 139.4, 131.8, 129.8, 128.2 (d, *J*= 15.0 Hz), 127.6, 110.0 (d, *J*= 191.6 Hz), 61.6 (d, *J*= 5.28 Hz, 2C), 55.3, 16.3 (d, *J*= 6.0 Hz 2C).

³¹P NMR (CDCl₃, 121.5 MHz): δ= 19.30.

IR (neat) = 1602, 1588, 1249, 1024 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₅H₂₂O₄P (M+H)⁺ 297.1256, found 297.1253.

Ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphorochloridate **259**



ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonochloridate

Chemical Formula : C₁₂H₁₄ClO₂P

Molecular Weight: 256.0420 g/mol

Yd= 92%

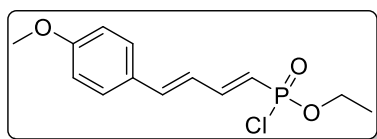
Phosphorochloridate **259** was prepared according to the **general procedure B** using the 1,3-diene **257** (1.330g, 5 mmol, 1 equiv), oxalyl chloride (1.29 mL, 15 mmol, 3 equiv), in dry

CH₂Cl₂ (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ Acetone : 60/40) afforded to **259** (1.177 g, 92 %) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.48-7.27 (m, 6H), 6.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.84 (dddd, *J* = 15.6, 10.3, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 26.0, 16.6 Hz, 1H), 4.47-4.17 (m, 3H), 1.43 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 148.4 (d, *J* = 6.0 Hz), 140.2, 135.8 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.1, 128.8 (2C), 127.2 (2C), 126.9, 116.4 (d, *J* = 197.0 Hz), 62.3 (d, *J* = 5.8 Hz), 16.3 (d, *J* = 6.8 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 28.93.

Ethyl ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphorochloridate **260**



ethyl ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonochloridate
 Chemical Formula : C₁₃H₁₆ClO₃P
 Molecular Weight: 286.0526 g/mol
 Yd= 95%

Phosphorochloridate **260** was prepared according to the **general procedure B** using the 1,3-diene **258** (1.480 g, 5 mmol, 1.0 equiv), oxalyl chloride (1.29 mL, 15 mmol, 3 equiv), in dry CH₂Cl₂ (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ Acetone : 60/40) afforded to **260** (1.358 g, 95%) as a orange solid mp=.68°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.42-7.38 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 1H), 5.93 (dd, *J* = 26.2, 16.6 Hz, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.8, 149.7 (d, *J* = 6.6 Hz), 142.0, 129.0 (2C), 128.3 (d, *J* = 2.0 Hz), 123.9 (d, *J* = 30.8 Hz), 117.4 (d, *J* = 183.2 Hz), 114.3 (2C), 63.3 (d, *J* = 7.5 Hz), 55.4, 16.0 (d, *J* = 7.6 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 29.51.

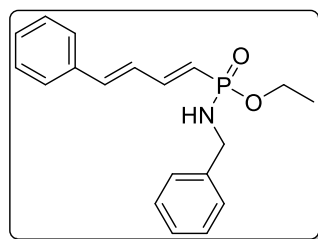
2) Phosphoramidates synthesis

General procedure C : To a solution of phosphonochloridate (0.5 mmol, 1 equiv) in dry toluene (1 mL) under argon atmosphere at 0°C was added dropwise the amine (1.1 mmol, 1.1 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature until the starting material was completely consumed (NMR ³¹P, 2-3h). Finally the solvent was removed under reduce pressure. The obtained residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure D : To a solution of phosphonochloridate (0.5 mmol, 1 equiv) mercaptan/ alcohols (1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL) under argon atmosphere at 0°C was added dropwise the Et₃N (1.1 mmol, 1.1 equiv.). The resulting solution was stirred at room temperature until the starting material was completely consumed (NMR ³¹P, 2h). Finally the

solvent was removed under reduce pressure. The obtained residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Ethyl *N*-benzyl-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **265**



ethyl *N*-benzyl-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
Chemical Formula : C₁₉H₂₂NO₂P
Molecular Weight: 327.1388 g/mol
Yd= 84%

Phosphoramidate **265** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), benzylamine (60 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **265** (137 mg, 84%) as a yellow oil.

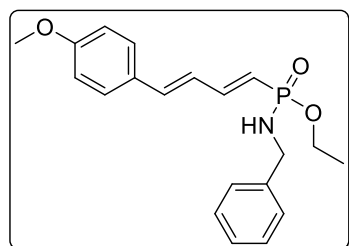
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.35 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 8H), 7.12-7.02 (m, 1H), 5.79 (dd, *J* = 19.4, 16.6 Hz, 1H), 4.08-3.91 (m, 4H), 2.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.8 (d, *J* = 5.3 Hz), 139.8 (d, *J* = 6.1 Hz), 139.0, 136.0 (d, *J* = 1.7 Hz), 131.9, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.7, 127.3 (2C), 127.3 (d, *J* = 2.8 Hz), 127.1 (2C), 119.9 (d, *J* = 176.4 Hz), 60.3 (d, *J* = 5.5 Hz), 44.8, 16.4 (d, *J* = 6.7 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 22.01.

IR (neat) = 3198, 1625, 1588, 1448, 1200, 1028, 999, 692, 508 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₃NO₂P (M+H)⁺: 328.1466. Found: 328.1472.

Ethyl *N*-benzyl-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **266**



ethyl *N*-benzyl-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
Chemical Formula : C₂₀H₂₄NO₃P
Molecular Weight: 357.1494 g/mol
Yd= 56%

Phosphoramidate **266** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), benzylamine (60 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **266** (99 mg, 56%) as a yellow solid mp=62°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.41-7.30 (m, 6H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.78-6.62 (m, 2H), 5.79 (dd, *J* = 19.6, 16.6 Hz, 1H), 4.15-3.97 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.3, 147.3 (d, *J* =

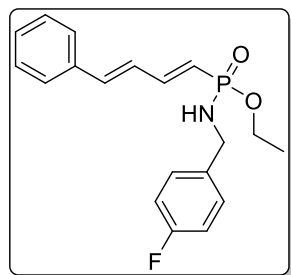
5.4 Hz), 139.9 (d, $J = 6.2$ Hz), 138.7, 128.8 (d, $J = 1.7$ Hz), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.3 (2C), 127.3, 125.4 (d, $J = 25.9$ Hz), 118.3 (d, $J = 176.9$ Hz), 114.2 (2C), 60.3 (d, $J = 5.6$ Hz), 55.3, 44.8, 16.4 (d, $J = 6.7$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.43$.

IR (neat) = 3182, 1624, 1601, 1590, 1253, 1104, 1025, 995, 696 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 358.1572. Found: 358.1570.

Ethyl N-(4-fluorobenzyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate 267



ethyl N-(4-fluorobenzyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
Chemical formula = $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FNO}_2\text{P}$
Molecular Weight = 345.1294 g/mol
Yd = 85%

Phosphoramidate **267** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 4-fluorobenzylamine (62 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **267** (146mg, 85%) as a white solid. mp=82.2°C

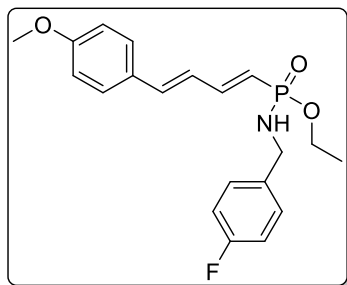
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.38\text{--}7.32$ (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 5H), 7.16-7.00 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.80-6.63 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 19.4, 16.7$ Hz, 1H), 4.07-3.89 (m, 4H), 3.06 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 162.1$ (d, $J = 245.4$ Hz), 146.9 (d, $J = 5.3$ Hz), 139.1, 136.0 (d, $J = 1.7$ Hz), 135.7 (dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz), 129.0 (d, $J = 8.1$ Hz, 2C), 128.9, 128.8 (2C), 127.4 (d, $J = 25.9$ Hz), 127.1 (2C), 119.9 (d, $J = 176.1$ Hz), 115.4 (d, $J = 21.4$ Hz, 2C), 60.3 (d, $J = 5.6$ Hz), 44.0, 16.4 (d, $J = 6.7$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.97$.

IR (neat)=3121, 1601, 1509, 1288, 1197, 1023, 998, 529 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 346.1372. Found: 346.1366.

Ethyl-N-(4-fluorobenzyl)-P-((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate 268



ethyl *N*-(4-fluorobenzyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
 Chemical Formula : C₂₀H₂₃FNO₃P
 Molecular Weight: 375.1400 g/mol
 Yd= 58%

Phosphoramidate **268** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), 4-fluorobenzylamine (62 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/Ethyl acetate : 50/50) afforded to **268** (36 mg, 58%) as a white solid mp=99.2°C

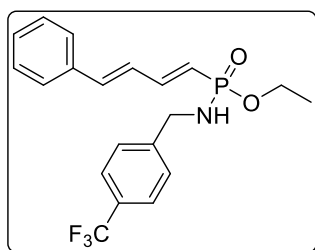
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.06 (dddd, *J* = 19.8, 16.6, 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.69-6.54 (m, 2H), 5.70 (dd, *J* = 19.6, 16.6 Hz, 1H), 4.07-3.88 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 162.0 (d, *J* = 245.3 Hz), 160.3, 147.4 (d, *J* = 5.4 Hz), 138.8, 135.8 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz), 129.0 (d, *J* = 8.0 Hz, 2C), 128.8 (d, *J* = 1.7 Hz), 128.5 (2C), 125.3 (d, *J* = 25.8 Hz), 118.3 (d, *J* = 176.6 Hz), 115.3 (d, *J* = 21.4 Hz, 2C), 114.2 (2C), 60.3 (d, *J* = 5.5 Hz), 55.3, 44.0, 16.4 (d, *J* = 6.7 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 22.47.

IR (neat)=3160, 1625, 1601, 1508, 1457, 1254, 1027, 527 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₄FNO₃P (M+H)⁺: 376.1478. Found: 376.1468.

Ethyl P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)phosphoramidate 269



ethyl *P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)phosphoramidate
 Chemical Formula: C₂₀H₂₁F₃NO₂P
 Molecular Weight: 395.1262 g/mol
 Yd= 79%

Phosphoramidate **269** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), (4-(trifluoromethyl)benzyl)amine (78 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash

chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **269** (156 mg, 69%) as a white solid mp=98.5°C

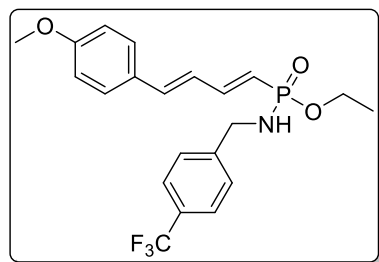
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.15 (dddd, *J* = 19.7, 16.7, 6.8, 3.3 Hz, 1H), 6.85-6.73 (m, 2H), 5.83 (dd, *J* = 19.5, 16.6 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 147.0 (d, *J* = 5.3 Hz), 144.1 (d, *J* = 5.7 Hz), 139.2, 135.9 (d, *J* = 1.7 Hz), 129.5 (d, *J* = 32.4 Hz), 128.9, 128.8 (2C), 127.6 (2C), 127.3 (d, *J* = 26.0 Hz), 127.1 (2C), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 119.9 (q, *J* = 270 Hz), 119.6 (d, *J* = 176.2 Hz), 60.4 (d, *J* = 5.5 Hz), 44.3, 16.4 (d, *J* = 6.6 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 22.13.

IR (neat)= 3169, 1619, 1588, 1325, 1198, 1038, 1000, 745, 575 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₂F₃NO₂P (M+H)⁺: 396.1340. Found: 396.1349.

Ethyl P-((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)phosphoramidate **270**



ethyl *P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)phosphoramidate
Chemical Formula: C₂₁H₂₃F₃NO₃P
Molecular Weight: 425.1368 g/mol
Yd= 66%

Phosphoramidate **270** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), (4-(trifluoromethyl)benzyl)amine (78 μL, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **270** (140 mg, 66%) as a white solid mp=98°C.

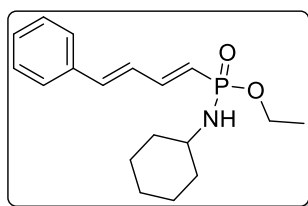
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 1H), 6.9-6.85 (m, 2H), 6.77-6.625 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 19.8, 16.6 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.3, 147.7 (d, *J* = 5.2 Hz), 139.0, 128.7 (d, *J* = 1.7 Hz), 128.5 (2C), 127.6 (2C), 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 125.2 (d, *J* = 25.9 Hz), 117.9 (d, *J* = 177.0 Hz), 114.3 (2C), 60.5 (d, *J* = 5.3 Hz), 55.3, 44.3, 16.4 (d, *J* = 6.7 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 22.47.

IR (neat)= 3178, 1622, 1602, 1510, 1255, 1032, 526 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₄F₃NO₃P (M+H)⁺: 426.1446. Found: 426.1444.

Ethyl N-cyclohexyl-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **271**



ethyl *N*-cyclohexyl-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate

Chemical formula= C₁₈H₂₆NO₂P
Molecular Weight= 319.1701 g/mol
Yd= 72%

Phosphoramidate **271** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), cyclohexylamine (63 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **271** (114 mg, 72%) as a white solid mp=115°C

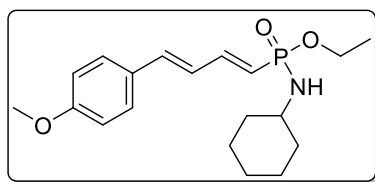
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.18-7.01 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 2H), 5.79 (dd, *J* = 19.3, 16.6 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.47 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.62 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.49 (dt, *J* = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22-1.01 (m, 5H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.1 (d, *J* = 5.2 Hz), 138.5, 136.1 (d, *J* = 1.7 Hz), 128.7 (2C), 127.7 (d, *J* = 25.7 Hz), 127.0 (2C), 121.2 (d, *J* = 175.3 Hz), 59.9 (d, *J* = 5.5 Hz), 49.8, 36.2 (2C), 25.4, 25.1 (2C), 16.5 (d, *J* = 6.8 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 20.75.

IR (neat)= 3183, 1446, 1206, 1111, 1043, 798, 568 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₇NO₂P (M+H)⁺: 320.1779. Found: 320.1774.

Ethyl N-cyclohexyl-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **272**



ethyl *N*-cyclohexyl-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate

Chemical formula= C₁₉H₂₈NO₃P
Molecular Weight= 349.1807 g/mol
Yd= 50%

Phosphoramidate **272** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), cyclohexylamine (63 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **272** (87 mg, 50%) as a white solid mp=139.8°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39-7.33 (m, 2H), 7.13 (dddd, *J* = 19.7, 16.7, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 6.78-6.62 (m, 2H), 5.78 (dd, *J* = 19.4, 16.6 Hz, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.68 (dt, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 2H), 1.55 (dt, *J* = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36-1.04 (m, 5H).

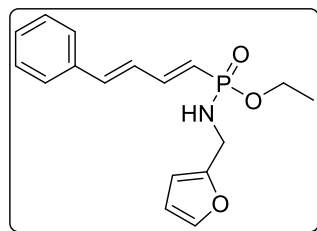
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.2, 146.6 (d, J = 5.2 Hz), 138.3, 128.9 (d, J = 1.7 Hz), 128.4 (2C), 125.6 (d, J = 25.8 Hz), 119.6 (d, J = 176.1 Hz), 114.2 (2C), 59.9 (d, J = 5.5 Hz), 55.3, 49.8, 36.2 (2C), 25.4, 25.1 (2C), 16.5 (d, J = 6.8 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 21.31.

IR (neat)= 3121, 1601, 1509, 1288, 1197, 1023, 998, 529 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 350.1885. Found: 350.1870.

Ethyl *N*-(furan-2-ylmethyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **273**



ethyl *N*-(furan-2-ylmethyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
Chemical Formula : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 317.1181 g/mol
Yd= 70%

Phosphoramidate **273** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), furfurylamine (48 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **273** (110 mg, 70%) as a yellow solid mp=74°C.

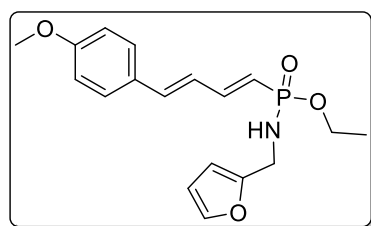
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 4H), 7.17-6.98 (m, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.15-6.11 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 19.4, 16.6 Hz, 1H), 4.18-3.84 (m, 4H), 2.91 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 153.1 (d, J = 5.8 Hz), 146.7 (d, J = 5.3 Hz), 142.1, 139.0, 136.1 (d, J = 1.7 Hz), 128.8, 128.8 (2C), 127.5 (d, J = 26.1 Hz), 127.1 (2C), 119.8 (d, J = 177.2 Hz), 110.3, 106.7, 60.2 (d, J = 5.7 Hz), 37.9, 16.4 (d, J = 6.7 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 21.78.

IR (neat)= 3189, 1623, 1592, 1440, 1250, 1042, 561 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 318.1259. Found: 318.1246.

Ethyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **274**



ethyl *N*-(furan-2-ylmethyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
Chemical formula= $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$
Molecular Weight= 347.1286 g/mol
Yd= 68%

Phosphoramidate **274** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), furfurylamine (48 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **274** (118 mg, 68%) as a yellow oil.

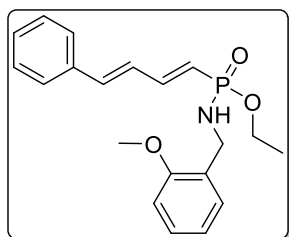
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.24 (m, 3H), 7.14-6.94 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 6.71-6.53 (m, 2H), 6.23 (dt, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 19.6, 16.6 Hz, 1H), 4.11-3.87 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.2, 153.2 (d, J = 6.0 Hz), 147.2 (d, J = 5.5 Hz), 142.0, 138.7, 128.8 (d, J = 1.7 Hz), 128.5 (2C), 125.5 (d, J = 26.2 Hz), 118.2 (d, J = 178.0 Hz), 114.2 (2C), 110.3, 106.7, 60.2 (d, J = 5.7 Hz), 55.3, 37.9, 16.4 (d, J = 6.8 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 22.41.

IR (neat)= 3168, 1625, 1591, 1510, 1255, 1036, 759, 528 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348.1365. Found: 348.1358.

Ethyl *N*-(2-methoxybenzyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate **275**



ethyl *N*-(2-methoxybenzyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
 Chemical Formula : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$
 Molecular Weight: 357.1494 g/mol
 Yd= 76%

Phosphoramidate **275** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 2-methoxybenzylamine (71 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **275** (135 mg, 76%) as a yellow oil.

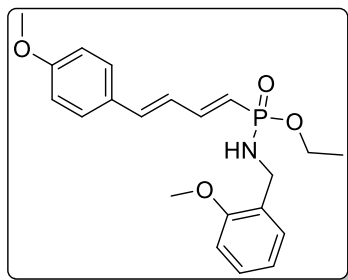
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.50-7.43 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 5H), 7.13 (dddd, J = 19.8, 16.6, 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 2H), 5.88 (dd, J = 19.1, 16.7 Hz, 1H), 4.19-3.94 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.4, 146.2 (d, J = 5.3 Hz), 138.5, 136.1 (d, J = 1.7 Hz), 128.9, 128.7 (2C), 128.7, 128.7, 128.0 (d, J = 5.0 Hz), 127.7 (d, J = 25.9 Hz), 127.0 (2C), 120.5, 120.4 (d, J = 177.1 Hz), 110.2, 59.9 (d, J = 5.6 Hz), 55.2, 41.1, 16.4 (d, J = 6.8 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 22.31.

IR (neat)= 3200, 1625, 1588, 1240, 1197, 1027, 555 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 358.1572. Found: 358.1556.

Ethyl-N-(2-methoxybenzyl)-P-((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate 276



ethyl *N*-(2-methoxybenzyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphoramidate
 Chemical formula= C₂₁H₂₆NO₄P
 Molecular Weight= 387.1599 g/mol
 Yd= 57%

Phosphoramidate **276** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 2-methoxybenzylamine (71 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **276** (110 mg, 57%) as a yellow oil.

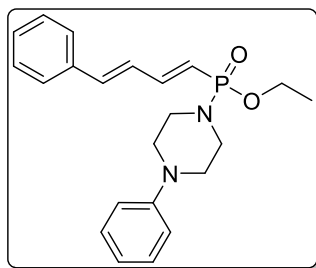
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.33-7.25 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.87-6.75 (m, 5H), 6.66-6.52 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 19.3, 16.6 Hz, 1H), 4.03-3.87 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.2, 157.4, 146.8 (d, *J* = 5.4 Hz), 138.4, 128.9, 128.9, 128.6, 128.4 (2C), 128.0 (d, *J* = 5.1 Hz), 125.6 (d, *J* = 26.1 Hz), 120.5, 118.7 (d, *J* = 178.1 Hz), 114.2 (2C), 110.2, 60.0 (d, *J* = 5.6 Hz), 55.3, 55.2, 41.0, 16.4 (d, *J* = 6.9 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 23.23.

IR (neat)= 3200, 1601, 1588, 1245, 1172, 1026, 752, 581 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₁H₂₇NO₃P (M+H)⁺: 388.1678. Found: 388.1687.

Ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)(4-phenylpiperazin-1-yl)phosphinate 277



ethyl ((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)(4-phenylpiperazin-1-yl)phosphinate
 Chemical Formula : C₂₂H₂₇N₂O₂P
 Molecular Weight: 382.1810 g/mol
 Yd= 67%

Compound **277** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 1-phenylpiperazine (86 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **277** (128 mg, 67%) as a orange oil.

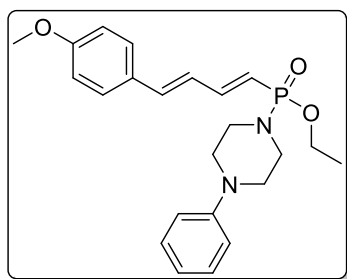
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 6H), 7.15-6.99 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 3H), 6.79-6.72 (m, 2H), 5.78 (dd, *J* = 19.5, 16.6 Hz, 1H), 4.13-3.89 (m, 2H), 3.24 (td, *J* = 6.3, 3.8 Hz, 4H), 3.07 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 151.4, 146.6 (d, *J* = 5.0 Hz), 139.0, 136.0 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.2 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 127.5 (d, *J* = 25.7 Hz), 127.1 (2C), 120.3, 119.0 (d, *J* = 177.4 Hz), 116.6 (2C), 60.2 (d, *J* = 5.9 Hz), 50.0 (d, *J* = 5.5 Hz, 2C), 43.9 (d, *J* = 2.4 Hz, 2C), 16.4 (d, *J* = 6.7 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 21.41.

IR (neat)= 3436, 1672, 1624, 1589, 1225, 1028, 689, 556 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₂H₂₈N₂O₂P (M+H)⁺: 383.1888. Found: 383.1896.

Ethyl((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)(4-phenylpiperazin-1-yl)phosphinate **278**



ethyl ((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)(4-phenylpiperazin-1-yl)phosphinate

Chemical Formula : C₂₃H₂₉N₂O₃P

Molecular Weight: 412.1916 g/mol

Yd= 75%

Compound **278** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 1-phenylpiperazine (86 μL, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **278** (154 mg, 75%) as a yellow oil.

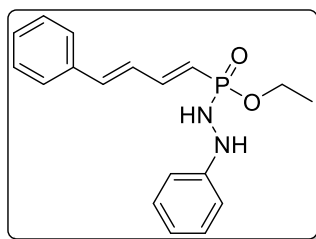
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.34-7.26 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.14-6.96 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 5H), 6.73-6.56 (m, 2H), 5.71 (dd, *J* = 19.7, 16.6 Hz, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (td, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 4H), 3.06 (dd, *J* = 6.1, 3.8 Hz, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.3, 151.4, 147.1 (d, *J* = 5.2 Hz), 138.7, 129.2 (2C), 128.8 (d, *J* = 1.6 Hz), 128.5 (2C), 125.4 (d, *J* = 25.8 Hz), 120.3, 117.3 (d, *J* = 177 Hz), 116.6 (2C), 114.2 (2C), 60.1 (d, *J* = 5.9 Hz), 55.3, 50.0 (d, *J* = 5.6 Hz, 2C), 43.9 (d, *J* = 2.4 Hz, 2C), 16.4 (d, *J* = 6.7 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 22.00.

IR (neat)=3434, 1623, 1599, 1248, 1028, 756, 527 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₃₀N₂O₃P (M+H)⁺: 413.1994. Found: 413.1982.

Ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)(2-phenylhydrazineyl)phosphinate **279**



ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)(2-phenylhydrazineyl)phosphinate

Chemical Formula : C₁₈H₂₁N₂O₂P

Molecular Weight: 328.1341 g/mol

Yd= 65%

Compound **279** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), phenylhydrazine (54 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **279** (106 mg, 65%) as a orange solid. mp=186°C.

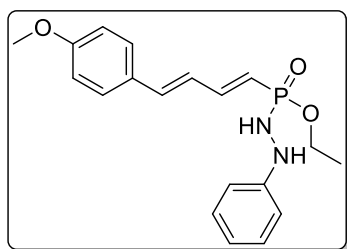
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.34-7.31 (m, 2H), 7.29-7.12 (m, 7H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74-6.64 (m, 2H), 5.84 (dd, J = 19.7, 16.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.88 (d, J = 26.6 Hz, 1H), 4.17-3.91 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 148.4, 148.2 (d, J = 5.5 Hz), 139.6, 135.9, 129.2 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 127.5, 127.2 (2C), 120.6, 117.6 (d, J = 178.1 Hz), 113.1 (2C), 61.1 (d, J = 5.8 Hz), 16.4 (d, J = 6.5 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 22.38.

IR (neat)= 3280, 3183, 1603, 1495, 1187, 1034, 996, 689, 503 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₂N₂O₂P (M+H)⁺: 329.1419. Found: 329.1428.

Ethyl((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)(2-phenylhydrazineyl)phosphinate **280**



Ethyl ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)(2-phenylhydrazineyl)phosphinate

Chemical Formula : C₁₉H₂₃N₂O₃P

Molecular Weight: 358.1446 g/mol

Yd= 64%

Compound **280** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), phenylhydrazine (54 μ L, 0.55 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (1 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **280** (114 mg, 64%) as a orange solid mp=166.2°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.87-6.76 (m, 5H), 6.71-6.54 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 19.8, 16.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.81 (d, J = 26.3 Hz, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.3,

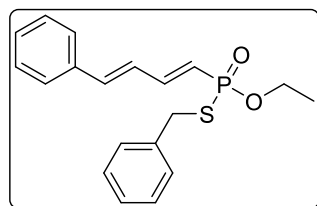
148.7 (d, $J = 5.8$ Hz), 148.5 (d, $J = 4.2$ Hz), 129.2 (2C), 128.7 (d, $J = 1.7$ Hz), 128.6 (2C), 125.3 (d, $J = 26.2$ Hz), 120.5, 116.1 (d, $J = 178.6$ Hz), 114.2 (2C), 113.1 (2C), 61.0 (d, $J = 5.7$ Hz), 55.3, 16.4 (d, $J = 6.5$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.75$.

IR (neat) = 3252, 3180, 1603, 1510, 1247, 1174, 1038, 834, 753, 486 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 359.1525. Found: 359.1537.

S-benzyl O-ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate 281



S-benzyl *O*-ethyl ((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate
Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{PS}$
Molecular Weight: 344.1000 g/mol
Yd = 78%

Phosphorothioamidate **281** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (128 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), phenylmethanethiol (64 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv), and Et_3N (152 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **281** (134 mg, 78%) as a yellow oil.

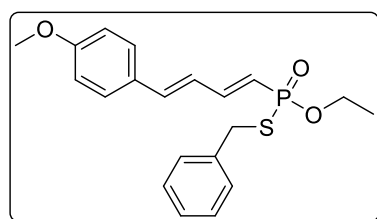
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39$ -7.33 (m, 2H), 7.32-7.13 (m, 9H), 7.12-6.99 (m, 1H), 6.79-6.62 (m, 2H), 5.81 (dd, $J = 24.0, 16.5$ Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 147.3$ (d, $J = 5.7$ Hz), 140.3, 137.5 (d, $J = 4.9$ Hz), 135.9, 129.1, 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.5, 127.2 (2C), 126.8 (d, $J = 27.1$ Hz), 121.6 (d, $J = 153.7$ Hz), 61.8 (d, $J = 6.6$ Hz), 34.5 (d, $J = 2.7$ Hz), 16.3 (d, $J = 7.0$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 42.39$.

IR (neat) = 1605, 1570, 1260, 1060, 554 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 345.1078. Found: 345.1064.

S-benzyl O-ethyl ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate 282



S-benzyl *O*-ethyl ((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate
Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{PS}$
Molecular Weight: 374.1106 g/mol
Yd = 69%

Phosphorothioamidate **282** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **260** (143 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), phenylmethanethiol (64 μL , 0.55 mmol,

1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **282** (129 mg, 69%) as a yellow oil.

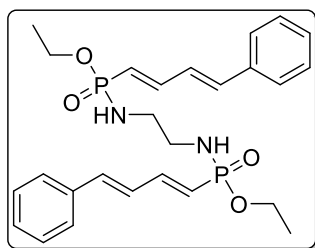
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.33-7.12 (m, 7H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.57 (dddd, J = 15.5, 10.4, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 24.1, 16.6 Hz, 1H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.5, 147.8 (d, J = 5.7 Hz), 140.1, 137.6 (d, J = 5.0 Hz), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 127.4, 124.8 (d, J = 27.0 Hz), 120.1 (d, J = 154.5 Hz), 114.3 (2C), 61.7 (d, J = 6.7 Hz), 55.4, 34.5 (d, J = 2.7 Hz), 16.3 (d, J = 7.0 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 42.82.

IR (neat)=2982, 1602, 1581, 1250, 1024, 953, 591 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₄O₃PS (M+H)⁺: 375.1184. Found: 375.1184.

diethyl N,N'-(ethane-1,2-diyl)bis(P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate) 283



diethyl N,N'-(ethane-1,2-diyl)bis(P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate)

Chemical Formula: C₂₆H₃₄N₂O₄P₂

Molecular Weight: 500.1994 g/mol

Yd= 73%

Compound **283** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), ethylene diamine (33 μ L, 0.5 mmol, 0.5 equiv), in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ MeOH : 90/10) afforded to **283** (182 mg, 73%) as a yellow solid. mp= 91.6°C.

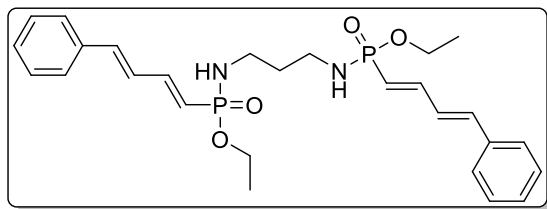
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.57-7.02 (m, 12H), 6.90-6.62 (m, 4H), 5.88 (dd, J = 19.5, 1.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 19.5, 1.3 Hz, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.14-2.94 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 147.1 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz), 139.2, 136.0, 128.9, 128.8 (2C), 127.4 (d, J = 25.6 Hz), 127.1 (2C), 60.5 (d, J = 4.9 Hz), 42.3 (d, J = 4.3 Hz), 16.5 (d, J = 6.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 22.78.

IR (neat)= 3321, 1658, 1574, 1221, 1032 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₆H₃₅N₂O₄P₂ (M+H)⁺: 501.2072. Found: 501.2072.

diethyl *N,N'*-(propane-1,3-diyl)bis(*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate) **284**



diethyl *N,N'*-(propane-1,3-diyl)bis(*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate)

Chemical Formula: C₂₇H₃₆N₂O₄P₂

Molecular Weight: 514.2150 g/mol

Yd= 82%

Compound **284** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), propane-1,3-diamine (42 μ L, 0.5 mmol, 0.5 equiv), in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ MeOH : 90/10) afforded to **284** (210 mg, 82%) as a yellow oil

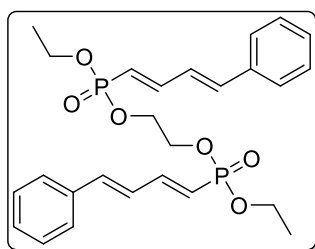
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.42-6.98 (m, 12H), 6.85-6.57 (m, 4H), 5.78 (dd, *J* = 19.2, 16.6 Hz, 2H), 4.06-3.87 (m, 4H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H), 1.59 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 146.5 (d, *J* = 5.3 Hz), 138.8, 136.0 (t, *J* = 1.5 Hz), 128.8, 128.7 (2C), 127.5 (d, *J* = 25.8 Hz), 127.0 (2C), 120.4 (d, *J* = 174.6 Hz), 60.3 (d, *J* = 5.5 Hz), 37.4, 33.6 (d, *J* = 4.7 Hz), 16.5 (d, *J* = 6.6 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 22.71, 22.68

IR (neat)= 3346, 1672, 1562, 1251, 1078 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₇H₃₇N₂O₄P₂ (M+H)⁺: 515.2072. Found: 515.2072.

Ethane-1,2-diyl diethyl bis(((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate) **285**



ethane-1,2-diyl diethyl bis(((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate)

Chemical Formula: C₂₆H₃₂O₆P₂

Molecular Weight: 502.1374 g/mol

Yd= 55%

Compound **285** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), ethane-1,2-diol (27 μ L, 0.5 mmol, 0.5 equiv), Et₃N (76 μ L, 0.5 mmol, 0.5 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ MeOH : 90/10) afforded to **285** (138 mg, 55%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.41-7.13 (m, 12H), 6.85-6.71 (m, 4H), 5.73 (dd, *J* = 19.2, 16.7 Hz, 2H), 4.14-3.97 (m, 8H), 3.76 (dd, *J* = 5.2, 3.4 Hz, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29

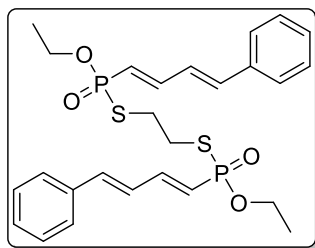
(t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.5$ (d, $J = 6.3$ Hz), 140.4, 135.7 (d, $J = 1.7$ Hz), 129.2, 128.8 (2C), 127.2 (2C), 126.9 (d, $J = 27.7$ Hz), 115.6 (d, $J = 193.2$ Hz), 68.2 (d, $J = 5.5$ Hz), 63.8, 62.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 16.3 (d, $J = 6.4$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.54$.

IR (neat) = 1642, 1532, 1271, 1056 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{P}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 503.1762. Found: 535.1752.

S,S'-(ethane-1,2-diyl) O,O'-diethyl bis(((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate) **286**



S,S'-(ethane-1,2-diyl) *O,O'*-diethyl bis(((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate)

Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$

Molecular Weight: 534.1217 g/mol

Yd = 60%

Compound **286** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), ethane-1,2-dithiol (41 μL , 0.5 mmol, 0.5 equiv), Et_3N (76 μL , 0.5 mmol, 0.5 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ MeOH : 90/10) afforded to **286** (160 mg, 60%) as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.52$ -7.13 (m, 12H), 6.98-6.68 (m, 2H), 5.99 (dd, $J = 24.4$, 16.5 Hz, 2H), 4.31-4.03 (m, 4H), 3.28-2.97 (m, 4H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 147.6$ (d, $J = 6.0$ Hz), 140.8, 135.8 (d, $J = 1.8$ Hz), 129.2, 128.8 (2C), 127.3 (2C), 126.7 (d, $J = 27.2$ Hz), 121.5 (d, $J = 154.2$ Hz), 62.1 (d, $J = 6.7$ Hz), 31.2, 16.3 (d, $J = 7.0$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 42.62$.

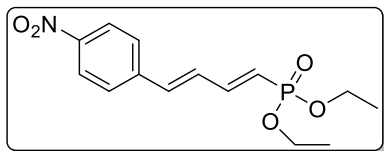
IR (neat) = 1662, 1572, 1231, 1120 cm^{-1}

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 535.1296. Found: 535.1307.

C. Intramolecular Heck cross coupling

1) Precursors synthesis

Diethyl ((1E,3E)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **346**



diethyl ((1E,3E)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula : C₁₄H₁₈NO₅P

Molecular Weight: 311.0923 g/mol

Yd= 74%

Compound **346** was prepared according to the **general procedure A** using the bisphosphonate **167** (2.880 g, 10 mmol, 1.0 equiv), (*E*)-3-(4-nitrophenyl)acrylaldehyde (1.948 g, 11 mmol, 1.1 equiv), K₂CO₃ (2.764 g, 20 mmol, 2 equiv) in dry DMF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **346** (2.302 g, 74%) as a orange solid mp= 75°C.

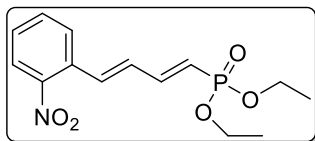
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.25-8.16 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 20.4, 16.7, 9.8 Hz, 1H), 6.96 (dddd, *J* = 15.6, 9.7, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 18.2, 16.7 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 147.6, 147.0 (d, *J* = 6.2 Hz), 142.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 136.6, 131.3 (d, *J* = 27.3 Hz), 127.6 (2C), 124.2 (2C), 120.6 (d, *J* = 190.4 Hz), 61.9 (d, *J* = 5.5 Hz, 2C), 16.4 (d, *J* = 6.3 Hz, 2C).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 17.90.

IR (neat) = 1667, 1542, 1265, 1087 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₄H₁₉O₅P (M+H)⁺ 312.1001, found 312.1007.

Diethyl ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **347**



diethyl ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula : C₁₄H₁₈NO₅P

Molecular Weight: 311.0923 g/mol

Yd= 78%

Compound **347** was prepared according to the **general procedure A** using the bisphosphonate **167** (2.880 g, 10 mmol, 1 equiv), (*E*)-3-(2-nitrophenyl)acrylaldehyde (1.948 g, 11 mmol, 1.1 equiv), K₂CO₃ (2.764 g, 20 mmol, 2 equiv) in dry DMF (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **347** (2.426 g, 78%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.00-7.93 (m, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.15 (m, 2H), 6.82-6.70 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 18.6, 16.7 Hz, 1H), 4.11 (pd,

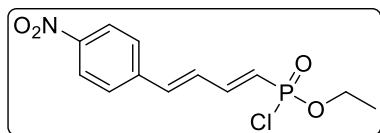
$J = 7.1, 1.3 \text{ Hz, 4H}$), 1.34 (td, $J = 7.1, 1.2 \text{ Hz, 6H}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.0, 147.2$ (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 134.0, 133.2, 131.8 (d, $J = 27.4 \text{ Hz}$), 131.6 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 129.2, 128.4, 124.9, 120.1 (d, $J = 190.6 \text{ Hz}$), 61.9 (d, $J = 5.5 \text{ Hz, 2C}$), 16.4 (d, $J = 6.4 \text{ Hz, 2C}$).

$^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 17.94$.

IR (neat) = 1668, 1557, 1265, 1087 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 312.1001, found 312.1007.

Ethyl ((1E,3E)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonochloridate **348**



ethyl ((1E,3E)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonochloridate

Chemical Formula : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNO}_5\text{P}$

Molecular Weight: 311.0923 g/mol

Yd = 91%

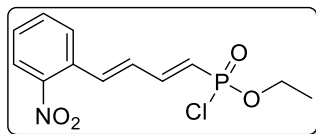
Compound **348** was prepared according to the **general procedure B** using the 1,3-diene **346** (1.556 g, 5 mmol, 1.0 equiv), oxalyl chloride (1.28 mL, 15 mmol, 3 equiv), in dry CH_2Cl_2 (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/acetone : 60/40) afforded to **348** (1.446 g, 91%) as a orange solid mp = 62°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.25\text{--}8.13$ (m, 2H), 7.64–7.51 (m, 2H), 7.46–7.21 (m, 1H), 7.03–6.85 (m, 2H), 6.14 (dd, $J = 25.3, 16.6 \text{ Hz, 1H}$), 4.42–4.22 (m, 2H), 1.51–1.30 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 147.9, 147.7$ (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 141.6 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 138.9, 130.0 (d, $J = 30.9 \text{ Hz}$), 127.9 (2C), 124.2 (2C), 122.2 (d, $J = 181.4 \text{ Hz}$), 63.7 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 16.0 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

$^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 27.44$.

$\text{IR} = 1657, 1459, 1265, 1087 \text{ cm}^{-1}$

Ethyl ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonochloridate **349**



ethyl ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonochloridate

Chemical Formula : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNO}_5\text{P}$

Molecular Weight: 311.0923 g/mol

Yd = 90%

Compound **349** was prepared according to the **general procedure C** using the 1,3-diene **347** (1.556 g, 5 mmol, 1.0 equiv), oxalyl chloride (1.28 mL, 15 mmol, 3 equiv), in dry CH_2Cl_2 (10 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/acetone : 60/40) afforded to **349** (1.384 g, 90%) as a yellow oil.

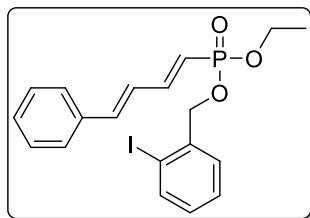
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.90$ (dd, $J = 13.6, 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.64–7.50 (m, 2H), 7.47–7.19 (m, 3H), 6.81–6.66 (m, 1H), 6.06 (dd, $J = 25.7, 16.6 \text{ Hz, 1H}$), 4.39–4.14 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.3 \text{ Hz, 3H}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.0, 147.9$ (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 136.5, 135.5, 133.4,

130.5 (d, $J = 30.9$ Hz), 129.7, 128.5, 125.0, 121.7 (d, $J = 181.5$ Hz), 63.7 (d, $J = 7.5$ Hz), 16.0 (d, $J = 7.4$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 27.68$.

IR = 1668, 1559, 1465, 1267, 1135 cm^{-1}

Ethyl (2-iodobenzyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate 341



ethyl (2-iodobenzyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate
Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{IO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 454.0195 g/mol
Yd = 75%

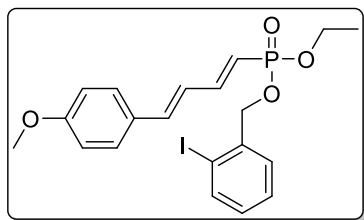
Compound **341** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodobenzylalcohol (257 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et_3N (152 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **341** (340 mg, 75%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.82$ (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 5H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 2H), 5.83 (dd, $J = 19.3, 16.7$ Hz, 1H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.1$ (d, $J = 6.3$ Hz), 140.1, 139.3, 138.8 (d, $J = 7.6$ Hz), 135.8 (d, $J = 1.8$ Hz), 129.8, 129.1, 128.8 (2C), 128.7 (d, $J = 42$ Hz), 127.3, 127.2 (2C), 126.9, 116.4 (d, $J = 192.2$ Hz), 97.3, 70.9 (d, $J = 4.5$ Hz), 62.1 (d, $J = 5.7$ Hz), 16.4 (d, $J = 6.4$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 19.69$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 455.0273. Found: 455.0295.

Ethyl (2-iodobenzyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate 344



ethyl (2-iodobenzyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate
Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IO}_4\text{P}$
Molecular Weight: 484.0300 g/mol
Yd = 63%

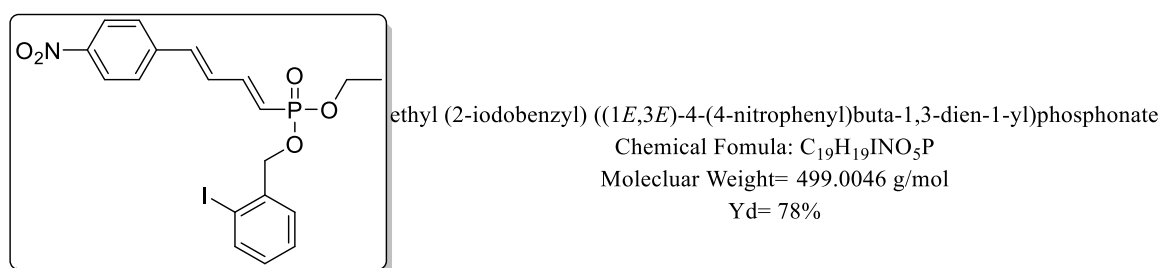
Compound **344** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **260** (286 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodobenzylalcohol (257 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et_3N (152 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **344** (304 mg, 63%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.25-7.11 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.61 (dddd, *J* = 15.5, 10.1, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 19.4, 16.7 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 2H), 4.06 (dq, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.26 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.5, 149.6 (d, *J* = 6.3 Hz), 139.8, 139.3, 138.8 (d, *J* = 7.7 Hz), 129.7, 128.9, 128.7 (2C), 128.6 (d, *J* = 1.8 Hz), 128.4, 125.0 (d, *J* = 27.6 Hz), 114.7 (d, *J* = 192.8 Hz), 114.3 (2C), 97.2, 70.8 (d, *J* = 4.5 Hz), 62.0 (d, *J* = 5.7 Hz), 55.3, 16.4 (d, *J* = 6.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 20.23.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₃IO₄P (M+H)⁺: 485.0379. Found: 485.0391.

Ethyl (2-iodobenzyl) ((1*E*,3*E*)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **350**



Compound **350** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **348** (301 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodobenzylalcohol (257 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **350** (389 mg, 78%) as a yellow oil.

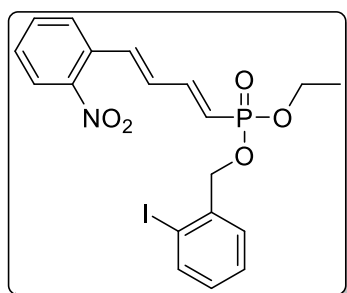
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.17-8.08 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.12 (m, 2H), 7.00-6.75 (m, 3H), 5.92 (dd, *J* = 18.7, 16.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 4.18-3.99 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 147.6 (d, *J* = 2.6 Hz), 147.5, 142.1 (d, *J* = 1.9 Hz), 139.3, 138.6 (d, *J* = 7.6 Hz), 136.9, 131.1 (d, *J* = 27.7 Hz), 129.9, 129.0, 128.4, 127.7 (2C), 124.1(2C), 119.9 (d, *J* = 191.2 Hz), 97.4, 71.0 (d, *J* = 4.6 Hz), 62.3 (d, *J* = 5.8 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.3 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 18.43.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₀INO₅P (M+H)⁺: 500.0124. Found: 500.0137.

Ethyl (2-iodobenzyl) ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **351**



ethyl (2-iodobenzyl) ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: C₁₉H₁₉INO₅P

Molecular Weight= 499.0046 g/mol

Yd= 79%

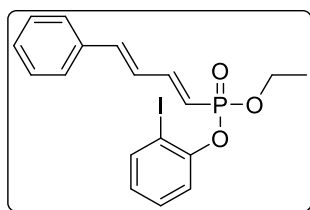
Compound **351** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphonochloridate **349** (301 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodobenzylalcohol (257 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **351** (394 mg, 79%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.97 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.20 (m, 3H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 15.2, 10.7, 1.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 18.9, 16.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 148.0, 147.8 (d, J = 6.2 Hz), 139.3, 138.6 (d, J = 7.4 Hz), 134.4, 133.3, 131.8, 131.5, 131.4 (d, J = 1.8 Hz), 129.9, 129.3, 129.1, 128.4, 124.9, 119.4 (d, J = 191.3 Hz), 97.4, 71.0 (d, J = 4.7 Hz), 62.3 (d, J = 5.8 Hz), 16.4 (d, J = 6.3 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 18.51.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₀INO₅P (M+H)⁺: 500.0115. Found: 500.0124.

Ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **354**



ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: C₁₈H₁₈IO₃P

Molecular Weight: 440.0038 g/mol

Yd= 61%

Compound **354** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodophenol (242 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **354** (268 mg, 61%) as a yellow oil.

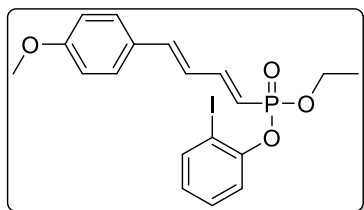
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (ddd, J = 7.9, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.24-7.10 (m, 5H), 6.72 (ddd, J = 7.9, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 20.3, 16.7

Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.23 (td, $J = 7.1, 0.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 150.7$ (d, $J = 6.2$ Hz), 150.2 (d, $J = 6.5$ Hz), 140.7, 139.7, 135.7 (d, $J = 1.9$ Hz), 129.6 (d, $J = 1.2$ Hz), 129.2, 128.8 (2C), 127.3, 126.9 (d, $J = 28.5$ Hz), 126.2 (d, $J = 1.2$ Hz), 120.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 115.9 (d, $J = 194.4$ Hz), 89.1 (d, $J = 7.5$ Hz), 63.1 (d, $J = 6.3$ Hz), 16.4 (d, $J = 6.4$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 16.38$.

HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{IO}_3\text{P}$ (M+H)⁺: 441.0117. Found: 441.0112.

Ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **356**



ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{IO}_4\text{P}$

Molecular Weight: 470.0144 g/mol

Yd= 60%

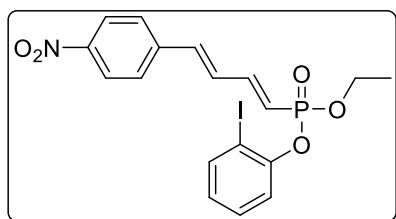
Compound **356** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **260** (286 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodophenol (242 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et_3N (152 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **356** (282 mg, 60%) as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.80$ -7.74 (m, 1H), 7.47 (dt, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.40-7.15 (m, 4H), 6.89-6.81 (m, 3H), 6.79-6.56 (m, 2H), 5.88 (dd, $J = 20.5, 16.7$ Hz, 1H), 4.39-4.18 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.6$, 150.7 (d, $J = 6.9$ Hz), 140.5, 139.6, 138.7, 129.6 (d, $J = 1.2$ Hz), 128.8 (2C), 128.5 (d, $J = 1.9$ Hz), 126.2 (d, $J = 1.2$ Hz), 124.8 (d, $J = 28.5$ Hz), 120.8 (d, $J = 2.8$ Hz), 114.3 (2C), 114.2 (d, $J = 194.9$ Hz), 89.1 (d, $J = 7.4$ Hz), 63.0 (d, $J = 6.2$ Hz), 55.3, 16.4 (d, $J = 6.4$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 16.95$.

HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IO}_4\text{P}$ (M+H)⁺: 471.0222. Found: 471.0215.

Ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **357**



ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(4-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{INO}_5\text{P}$

Molecular Weight= 484.9889 g/mol

Yd= 69%

Compound **357** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **348** (301 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodophenol (242 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et_3N (152 μL , 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude

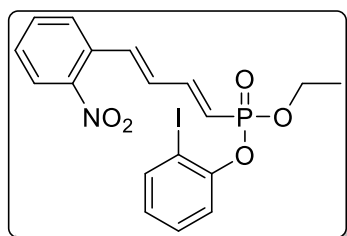
product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **357** (344 mg, 69%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.17 (m, 3H), 6.99-6.74 (m, 3H), 6.05 (dd, *J* = 19.5, 16.7 Hz, 1H), 4.33-4.14 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 150.5 (d, *J* = 6.3 Hz), 148.6 (d, *J* = 6.5 Hz), 147.7, 141.9 (d, *J* = 1.9 Hz), 139.7, 137.5, 130.9 (d, *J* = 28.6 Hz), 129.7 (d, *J* = 1.3 Hz), 127.8 (2C), 126.4, 124.2 (2C), 120.8 (d, *J* = 2.8 Hz), 119.4 (d, *J* = 193.4 Hz), 89.0 (d, *J* = 7.4 Hz), 63.3 (d, *J* = 6.3 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 15.06.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₈INO₅P (M+H)⁺: 485.9967. Found: 485.9951.

Ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **358**



ethyl (2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(2-nitrophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: C₁₈H₁₇INO₅P

Molecular Weight= 484.9889 g/mol

Yd= 67%

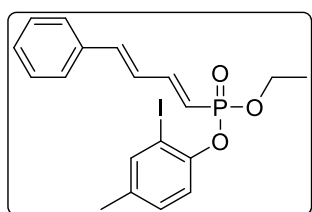
Compound **358** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **349** (301 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-iodophenol (242 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **358** (315 mg, 67%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.48-7.24 (m, 5H), 6.91-6.71 (m, 2H), 6.06 (dd, *J* = 19.9, 16.8 Hz, 1H), 4.36-4.19 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 150.5 (d, *J* = 6.3 Hz), 148.9 (d, *J* = 6.5 Hz), 148.0, 139.7, 135.0, 133.3, 131.4 (d, *J* = 28.6 Hz), 131.3 (d, *J* = 1.9 Hz), 129.7 (d, *J* = 1.2 Hz), 129.4, 128.4, 126.4 (d, *J* = 1.2 Hz), 124.9, 120.8 (d, *J* = 2.8 Hz), 118.9 (d, *J* = 193.6 Hz), 89.0 (d, *J* = 7.5 Hz), 63.3 (d, *J* = 6.3 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 15.15.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₈INO₅P (M+H)⁺: 485.9976. Found: 485.9976.

Ethyl (2-iodo-4-methylphenyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **362**



ethyl (2-iodo-4-methylphenyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: C₁₉H₂₀IO₃P

Molecular Weight: 454.0195 g/mol

Yd= 84%

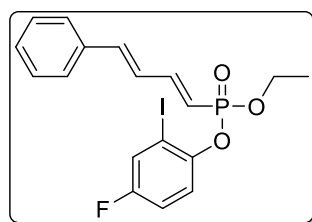
Compound **362** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), 4-methyl-2-iodophenol (257 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **362** (380 mg, 84%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.81-6.69 (m, 2H), 5.87 (dd, J = 20.2, 16.7 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.1 (d, J = 6.5 Hz), 148.4 (d, J = 6.3 Hz), 140.6, 139.9, 136.2 (d, J = 1.3 Hz), 135.7 (d, J = 1.8 Hz), 130.2 (d, J = 1.3 Hz), 129.2, 128.8 (2C), 127.3 (2C), 126.9 (d, J = 28.4 Hz), 120.4 (d, J = 2.8 Hz), 116.0 (d, J = 194.0 Hz), 88.8 (d, J = 7.3 Hz), 63.0 (d, J = 6.3 Hz), 20.2, 16.4 (d, J = 6.5 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 16.44.

HRMS (ESI⁺): calcd for (M) C₁₉H₂₁IO₃P (M+H)⁺: 455.0273. Found: 455.0273.

Ethyl (4-fluoro-2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **363**



ethyl (4-fluoro-2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: C₁₈H₁₇FO₃P

Molecular Weight: 457.9944 g/mol

Yd= 81%

Compound **363** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), 4-Fluoro-2-iodophenol (261 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **363** (370 mg, 81%) as a yellow oil.

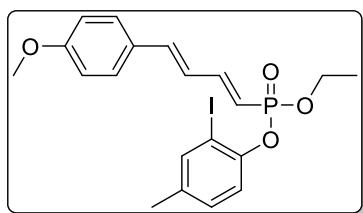
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (ddd, J = 7.6, 3.0, 0.9 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.29-7.17 (m, 4H), 6.92 (ddd, J = 8.9, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.85 (dd, J = 20.3, 16.7 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.8 (dd, J = 248.4, 1.3 Hz), 150.4 (d, J = 6.6 Hz), 147.1 (dd, J = 6.3, 3.1 Hz), 140.9, 135.6 (d, J = 1.9 Hz), 129.3, 128.8 (2C), 127.3 (2C), 126.9, 126.1 (d, J = 25.3 Hz), 121.2 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 116.2 (dd, J = 23.1, 1.3 Hz), 115.5 (d, J = 194.2 Hz), 88.7 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz), 63.1 (d, J = 6.3 Hz), 16.4 (d, J = 6.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 16.90.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -116.62.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₈FIO₃P (M+H)⁺: 459.0022. Found: 459.0027.

Ethyl (2-iodo-4-methylphenyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate 364



ethyl (2-iodo-4-methylphenyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate
 Chemical Formula: C₂₀H₂₂IO₄P
 Molecular Weight: 484.0300 g/mol
 Yd= 86%

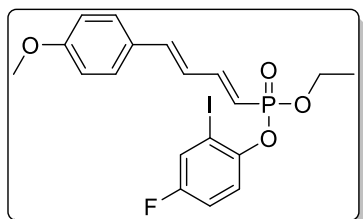
Compound **364** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphonochloridate **260** (286 mg, 1 mmol, 1 equiv), 4-methyl-2-iodophenol (257 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **364** (416 mg, 86%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (dt, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.07 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.71 (dddd, *J* = 15.5, 10.1, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 20.4, 16.7 Hz, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.38 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.5, 150.5 (d, *J* = 6.7 Hz), 148.5 (d, *J* = 6.3 Hz), 140.3, 139.8, 136.0 (d, *J* = 1.2 Hz), 130.2 (d, *J* = 1.3 Hz), 128.8 (2C), 128.5 (d, *J* = 1.8 Hz), 124.8 (d, *J* = 28.5 Hz), 120.3 (d, *J* = 2.8 Hz), 114.4 (d, *J* = 194.5 Hz), 114.3 (2C), 88.7 (d, *J* = 7.4 Hz), 62.9 (d, *J* = 6.2 Hz), 55.3, 20.2, 16.4 (d, *J* = 6.5 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 16.97.

HRMS (ESI⁺): calcd for (M) C₂₀H₂₃IO₄P⁺ (M+H)⁺: 485.0379. Found: 485.0382.

Ethyl (4-fluoro-2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate 365



ethyl (4-fluoro-2-iodophenyl) ((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonate
 Chemical Formula: C₁₉H₁₉FO₄P
 Molecular Weight: 488.0050 g/mol
 Yd= 86%

Compound **365** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphonochloridate **260** (286 mg, 1 mmol, 1 equiv), 4-Fluoro-2-iodophenol (261 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **365** (419 mg, 86%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 3.0, 0.9 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 3H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H),

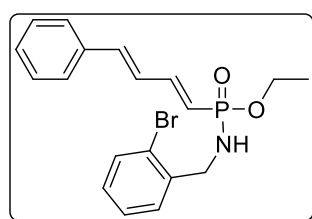
6.64 (dddd, $J = 15.5, 10.2, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 20.5, 16.7$ Hz, 1H), 4.20 (dq, $J = 8.1, 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 4H), 1.30 (td, $J = 7.0, 0.6$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.6, 158.8$ (dd, $J = 248.3, 1.1$ Hz), 150.9 (d, $J = 6.7$ Hz), 147.2 (dd, $J = 6.2, 3.1$ Hz), 140.7, 128.8 (2C), 128.4 (d, $J = 1.9$ Hz), 126.1 (d, $J = 25.3$ Hz), 124.7 (d, $J = 28.4$ Hz), 121.2 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 116.2 (dd, $J = 22.9, 1.4$ Hz), 114.3 (2C), 113.9 (d, $J = 194.8$ Hz), 88.7 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz), 63.0 (d, $J = 6.2$ Hz), 55.3, 16.4 (d, $J = 6.5$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 17.46$.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -116.88$.

HRMS (ESI^+): calcd for (M) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FIO}_4\text{P}$: 489.0128. Found: 489.0112.

Ethyl N-(2-bromobenzyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate **370**



ethyl N-(2-bromobenzyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate

Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2\text{P}$

Molecular Weight= 405.0493 g/mol

Yd= 55%

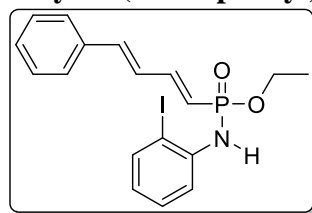
Compound **370** was prepared according to the **general procedure C** using the phosphonochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-bromobenzylamine (204 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **370** (222 mg, 55%) as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.46$ (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.31-7.16 (m, 4H), 7.13-6.94 (m, 2H), 6.76-6.62 (m, 2H), 5.74 (dd, $J = 19.6, 16.7$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.05-3.82 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 146.8$ (d, $J = 5.4$ Hz), 139.0, 138.8 (d, $J = 4.9$ Hz), 136.0 (d, $J = 1.8$ Hz), 132.7, 129.7, 129.0, 128.8, 128.8 (2C), 127.7, 127.4 (d, $J = 26.0$ Hz), 127.1 (2C), 122.1 (d, $J = 182.3$ Hz), 118.6, 60.3 (d, $J = 5.7$ Hz), 45.1, 16.4 (d, $J = 6.8$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.30$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 406.0572. Found: 406.0565.

Ethyl N-(2-iodophenyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate **371**



ethyl N-(2-iodophenyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{INO}_2\text{P}$

Molecular Weight= 439.0198 g/mol

Yd= 48%

To a solution of 2-iodoaniline (219 mg, 1 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL) at -78°C was added MeLi 1.6 M in Et₂O, (0.6 mL, 1 mmol, 1 equiv) dropwise. After stirring for 30 minutes,

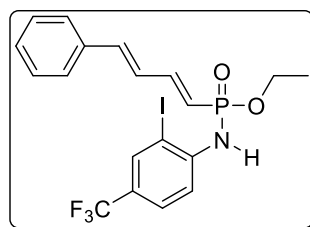
Phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1. equiv) in THF (3 mL) was added dropwise. Two hour later, the mixture was warmed to room temperature and stirred for another 1h. The reaction mixture was quenched by adding saturated NH₄Cl aqueous solution, extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduce pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded analytically pure **371** (210 mg, 48%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.65 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.11 (m, 6H), 6.81-6.66 (m, 2H), 6.59 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 20.8, 16.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.29-3.97 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 148.4 (d, *J* = 5.6 Hz), 140.7 (d, *J* = 3.5 Hz), 140.0, 139.3, 135.8 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.5, 129.1, 128.8 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (d, *J* = 27.0 Hz), 123.2, 118.3 (d, *J* = 179.9 Hz), 116.8 (d, *J* = 2.3 Hz), 89.2 (d, *J* = 10.9 Hz), 61.1 (d, *J* = 5.9 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.6 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 16.36.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₂₀INO₂P (M+H)⁺: 440.0276. Found: 440.0283.

Ethyl N-(2-iodo-4-(trifluoromethyl)phenyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate **372**



ethyl *N*-(2-iodo-4-(trifluoromethyl)phenyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate

Chemical Formula: C₁₉H₁₈F₃INO₂P

Molecular Weight= 507.0072 g/mol

Yd= 45%

Compound **372** was obtained using 2-iodo-4-(trifluoromethyl)aniline (286 mg, 1 mmol, 1 equiv.), MeLi 1.6 M in Et₂O (0.6 mL, 1 mmol, 1 equiv), Phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1. equiv) following the **procedure of phosphoramidate 371**. The pure **372** (228 mg, 0.45 mmol, 45%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate : 70/30) as a white solid. mp=73.8

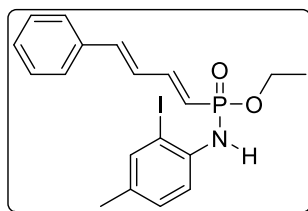
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.05-7.89 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.38-7.23 (m, 4H), 6.96-6.73 (m, 2H), 5.92 (dd, *J* = 21.2, 16.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.40-4.01 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 149.2 (d, *J* = 5.8 Hz), 144.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 140.7, 136.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 135.6 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.3, 128.8 (2C), 127.3 (2C), 126.6 (q, *J* = 2.9 Hz), 127.0, 124.8 (q, *J* = 33.3 Hz), 123.1 (q, *J* = 271.8 Hz), 117.5 (d, *J* = 180.0 Hz), 115.9 (d, *J* = 2.4 Hz), 87.9 (d, *J* = 11.1 Hz), 61.5 (d, *J* = 5.8 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.6 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 15.92.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -61.84$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{INO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 538.0256. Found: 538.0240.

Ethyl N-(2-iodo-4-methylphenyl)-P-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate **373**



ethyl *N*-(2-iodo-4-methylphenyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate
Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{INO}_2\text{P}$
Molecular Weight= 453.0355 g/mol
Yd= 50%

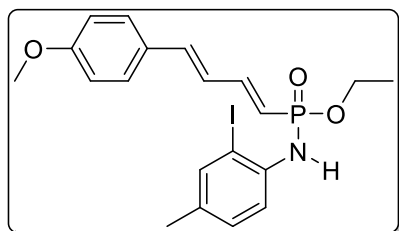
Compound **373** was obtained using 2-iodo-4-methylaniline (232 mg, 1 mmol, 1 equiv.), MeLi 1.6 M in Et₂O (0.6 mL, 1 mmol, 1 equiv), Phosphorochloridate **259** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv) following the **procedure of phosphoramidate 371**. The pure **373** (226 mg, 0.50 mmol, 50%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a white solid. mp=73.8

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.59$ -7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 5.93 (dd, $J = 20.7, 16.6$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.31-4.04 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.2$ (d, $J = 5.7$ Hz), 139.8, 139.5, 138.1 (d, $J = 3.3$ Hz), 135.89 (d, $J = 1.8$ Hz), 133.0, 130.1, 129.0, 128.8 (2C), 127.24 (d, $J = 26.9$ Hz), 127.2 (2C), 118.5 (d, $J = 179.7$ Hz), 116.8 (d, $J = 2.2$ Hz), 89.3 (d, $J = 10.7$ Hz), 61.0 (d, $J = 5.9$ Hz), 20.0, 16.4 (d, $J = 6.8$ Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) $\delta = 16.54$.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{INO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 454.0539. Found: 454.0534.

Ethyl N-(2-iodo-4-methylphenyl)-P-((1E,3E)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate **374**



ethyl *N*-(2-iodo-4-methylphenyl)-*P*-((1*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-1-yl)phosphonamidate
Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{INO}_3\text{P}$
Molecular Weight= 483.0460 g/mol
Yd= 48%

Compound **374** was obtained using 2-iodo-4-methylaniline (232 mg, 1 mmol, 1 equiv.), MeLi 1.6 M in Et₂O (0.6 mL, 1 mmol, 1 equiv), Phosphorochloridate **260** (286 mg, 1 mmol, 1 equiv) following the **procedure of phosphoramidate 371**. The pure **374** (222 mg, 0.46 mmol, 46%)

was isolated from the crude by flash chromatography on silica (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

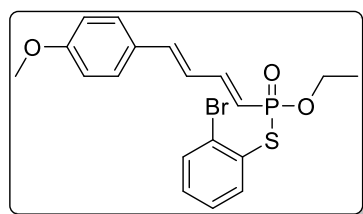
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.56 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.81-6.61 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 20.8, 16.6 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.34-3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.4, 148.7 (d, *J* = 5.8 Hz), 139.6, 139.4, 138.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 132.9, 130.1, 130.0, 128.6 (2C), 125.1 (d, *J* = 27.0 Hz), 116.9 (d, *J* = 180.3 Hz), 116.7 (d, *J* = 2.2 Hz), 114.2 (2C), 89.2 (d, *J* = 10.6 Hz), 60.9 (d, *J* = 5.9 Hz), 55.3, 20.0, 16.4 (d, *J* = 6.7 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 17.02.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₄INO₃P⁺ (M+H)⁺: 484.0539. Found: 484.0534.

S-(2-bromophenyl) O-ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate 380



S-(2-bromophenyl) *O*-ethyl ((1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonothioate
Chemical Formula: C₁₉H₂₀BrO₃PS
Molecular Weight= 438.0054 g/mol
Yd= 53%

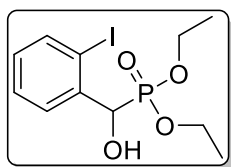
Compound **380** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **260** (256 mg, 1 mmol, 1 equiv), 2-bromobenzenethiol (137 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et₃N (152 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded to **380** (230 mg, 53%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.76 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.78-6.58 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 25.4, 16.5 Hz, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.5, 148.8 (d, *J* = 5.4 Hz), 140.5, 137.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 133.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 130.2 (d, *J* = 2.4 Hz), 129.5 (d, *J* = 5.8 Hz), 128.8 (2C), 128.6 (d, *J* = 1.7 Hz), 127.9, 124.6 (d, *J* = 27.5 Hz), 118.8 (d, *J* = 155.1 Hz), 114.3 (2C), 62.4 (d, *J* = 6.8 Hz), 55.4, 16.3 (d, *J* = 6.9 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 40.46.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₂₁O₃PSBr (M+H)⁺: 439.0132. Found: 439.0135.

Diethyl (hydroxy(2-iodophenyl)methyl)phosphonate **382**



diethyl (hydroxy(2-iodophenyl)methyl)phosphonate

Chemical Formula: $C_{11}H_{16}IO_4P$

Molecular Weight= 369.9831 g/mol

Yd= 75%

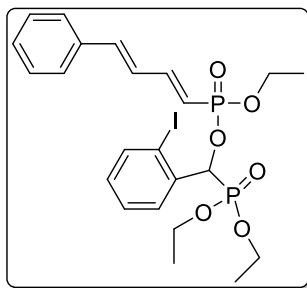
To a solution of 2-iodobenzaldehyde (696 mg, 3 mmol, 1 equiv) and K_2CO_3 (829 mg, 6 mmol, 2 equiv.) in dry dichloromethane (10 mL) at room temperature was added diethylphosphite (414 mg, 3 mmol, 1.0 equiv) dropwise. The resulting mixture was stirred overnight. The reaction mixture was hydrolysed with water, extracted with CH_2Cl_2 (x3). The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded analytically pure **382** (832 mg, 75%) as a colorless oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (tt, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.25-3.88 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (td, J = 7.1, 0.6 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 139.9, 139.3 (d, J = 2.1 Hz), 129.8 (d, J = 3.0 Hz), 129.3 (d, J = 4.1 Hz), 128.4 (d, J = 3.0 Hz), 99.3 (d, J = 9.4 Hz), 74.5 (d, J = 160.4 Hz), 63.7 (d, J = 7.2 Hz), 63.2 (d, J = 7.3 Hz), 16.5 (d, J = 7.3 Hz), 16.4 (d, J = 7.2 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 40.46.

HRMS (ESI⁺): calcd for $C_{11}H_{17}IO_4P$ (M+H)⁺: 370.9909. Found: 459.9912.

(diethoxyphosphoryl)(2-iodophenyl)methyl ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate **383**



(diethoxyphosphoryl)(2-iodophenyl)methyl ethyl ((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: $C_{23}H_{29}IO_6P_2$

Molecular Weight= 590.0484 g/mol

Yd= 55%

Compound **383** was prepared according to the **general procedure D** using the phosphorochloridate **259** (286 mg, 1 mmol, 1.0 equiv), alcohol **382** (406 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), Et_3N (0.152 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry toluene (2 mL). Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) afforded **383** (324 mg, 55%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.86-7.66 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 6H), 7.23-6.95 (m, 2H), 6.87-6.59 (m, 2H), 6.03-5.86 (m, 1H), 5.79-5.50 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.09-3.80 (m, 4H), 1.39-1.13 (m, 9H).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= **Dia 1** 20.43 (d, *J* = 4.5 Hz), 20.17 (d, *J* = 4.4 Hz), **Dia2** 17.03 (d, *J* = 4.3 Hz), 16.77 (d, *J* = 4.2 Hz).

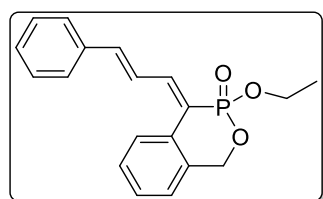
HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₉IO₆P₂ (M+H)⁺: 591.0562. Found: 591.0571.

2) Intramolecular Heck cross coupling

General procedure of intramoléculaire Heck cross coupling

To a solution of phosphonate iodine (0.2 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (5 mL) under argon atmosphere was added Pd(OAc)₂ (0.1 equiv), triethylphosphine (0.2 equiv), and potassium carbonate (2 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h at 100°C then hydrolysed with water and filtered over celite. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ then concentrated under reduce pressure. The crude was purified by flash chromatography.

(*E*)-3-ethoxy-5-styryl-1H-benzo[*e*][1,2]oxaphosphine 3-oxide **342**



(*E*)-3-ethoxy-4-((*E*)-3-phenylallylidene)-1,4-dihydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphine 3-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₁₉O₃P
Molecular Weight: 326.1072 g/mol
Yd= 82%

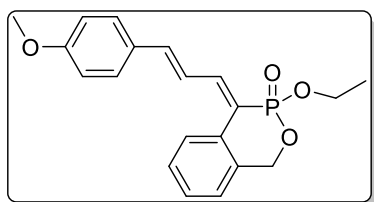
Oxaphosphinine **342** was obtained using phosphonate **341** (89 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **342** (53 mg, 82%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.51-7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.29 (dd, *J* = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 21.4, 13.6 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 142.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 141.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 136.1 (d, *J* = 1.9 Hz), 134.8 (d, *J* = 8.2 Hz), 133.6 (d, *J* = 6.5 Hz), 129.2, 129.1, 128.8 (2C), 128.5, 128.3 (d, *J* = 1.2 Hz), 127.4 (2C), 126.3 (d, *J* = 1.8 Hz), 123.5 (d, *J* = 166.8 Hz), 123.3 (d, *J* = 21.3 Hz), 69.6 (d, *J* = 6.5 Hz), 62.6 (d, *J* = 5.6 Hz), 16.3 (d, *J* = 6.1 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 17.37.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 327.1150. Found: 327.1146.

(*E*)-3-ethoxy-5-(4-methoxystyryl)-1H-benzo[*e*][1,2]oxaphosphepine 3-oxide **345**



(*E*)-3-ethoxy-4-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-1,4-dihydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphinine 3-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 356.1177 g/mol
Yd = 69%

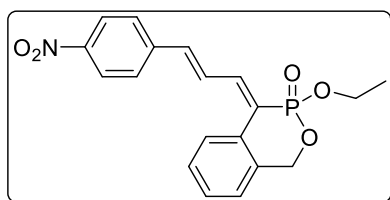
Oxaphosphinine **345** was obtained using phosphonate **344** (96 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **345** (49 mg, 69%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.54–7.34 (m, 4H), 7.33 (tt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.25–7.09 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 1H), 6.92–6.84 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 21.6, 13.6 Hz, 1H), 4.15–3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.6, 142.1 (d, J = 1.6 Hz), 141.6 (d, J = 8.3 Hz), 134.8 (d, J = 8.0 Hz), 133.9 (d, J = 6.7 Hz), 129.1 (d, J = 10.1 Hz), 128.9 (2C), 128.9, 128.5, 128.0 (d, J = 1.1 Hz), 126.3 (d, J = 1.7 Hz), 121.9 (d, J = 167.5 Hz), 121.1 (d, J = 21.3 Hz), 114.3 (2C), 69.5 (d, J = 6.5 Hz), 62.5 (d, J = 5.7 Hz), 55.4, 16.3 (d, J = 6.0 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 17.93.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 357.1256. Found: 357.1264.

(*E*)-3-ethoxy-4-((*E*)-3-(4-nitrophenyl)allylidene)-1,4-dihydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphinine 3-oxide **352**



(*E*)-3-ethoxy-4-((*E*)-3-(4-nitrophenyl)allylidene)-1,4-dihydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphinine 3-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$
Molecular Weight: 371.0923 g/mol
Yd = 76%

Oxaphosphinine **352** was obtained using phosphonate **350** (99 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **352** (56 mg, 76 %) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

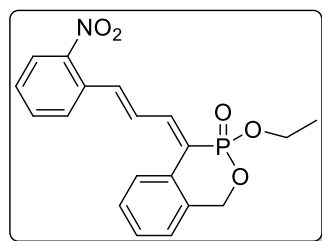
was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.30-8.17 (m, 2H), 8.10 (ddd, *J* = 15.4, 11.5, 1.4 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.52-7.28 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.47-5.11 (m, 2H), 4.29-4.03 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 147.5, 142.6, 140.2 (d, *J* = 6.5 Hz), 137.5 (d, *J* = 2.7 Hz), 134.5 (d, *J* = 8.0 Hz), 133.0 (d, *J* = 6.8 Hz), 130.3 (d, *J* = 9.2 Hz), 128.8 (d, *J* = 0.9 Hz), 128.7, 127.9 (2C), 126.1 (d, *J* = 164.4 Hz), 125.8 (d, *J* = 1.3 Hz), 124.7 (d, *J* = 9.1 Hz), 124.1 (2C), 69.1 (d, *J* = 7.0 Hz), 62.6 (d, *J* = 6.3 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.1 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 12.54.

HRMS (ESI⁺): calcd for (M) C₁₉H₁₉NO₅P (M+H)⁺: 372.1001. Found: 372.1006.

(E)-3-ethoxy-4-((E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide 353



(E)-3-ethoxy-4-((E)-3-(2-nitrophenyl)allylidene)-1,4-dihydrobenzo[d][1,2]oxaphosphinine 3-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₁₈NO₅P
Molecular Weight: 371.0923 g/mol
Yd= 55%

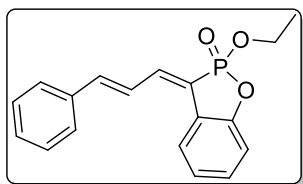
Oxaphosphinine **353** was obtained using phosphonate **351** (99 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **353** (40 mg, 0.16 mmol, 55%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 8.02-7.65 (m, 2H), 7.65-7.29 (m, 7H), 7.29-7.08 (m, 2H), 5.41-5.03 (m, 2H), 4.26-3.95 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 148.0, 139.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 136.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 134.9 (d, *J* = 8.2 Hz), 134.5, 133.2, 131.8 (d, *J* = 1.9 Hz), 130.8 (d, *J* = 9.2 Hz), 129.3, 128.8 (d, *J* = 1.6 Hz), 128.7 (d, *J* = 1.3 Hz), 128.6, 128.5, 126.4 (d, *J* = 165.5 Hz), 126.4 (d, *J* = 1.9 Hz), 125.0, 69.6 (d, *J* = 6.6 Hz), 62.8 (d, *J* = 5.6 Hz), 16.3 (d, *J* = 6.1 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 16.30.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₉NO₅P (M+H)⁺: 372.1001. Found: 372.0993.

(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-phenylallylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide 355



(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-phenylallylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide

Chemical Formula: C₁₈H₁₇O₃P

Molecular Weight: 312.0915 g/mol

Yd= 83%

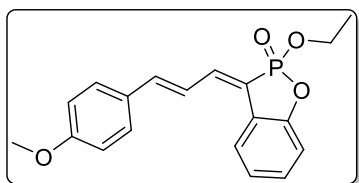
Oxaphosphole **355** was obtained using phosphonate **354** (88 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **355** (51 mg, 83%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.57-7.51 (m, 2H), 7.51-7.27 (m, 7H), 7.09 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 152.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 140.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 136.5 (d, *J* = 8.4 Hz), 135.9 (d, *J* = 0.75 Hz), 130.3 (d, *J* = 2.2 Hz), 129.3, 128.9 (2C), 127.5 (2C), 125.8 (d, *J* = 25.9 Hz), 124.9 (d, *J* = 11.2 Hz), 123.5, 121.0 (d, *J* = 164.4 Hz), 120.7 (d, *J* = 15.0 Hz), 113.7 (d, *J* = 10.1 Hz), 63.8 (d, *J* = 6.8 Hz), 16.3 (d, *J* = 6.3 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 28.60.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₈O₃P (M+H)⁺: 313.0994. Found: 313.0980.

(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide 359



(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide

Chemical Formula: C₁₉H₁₉O₄P

Molecular Weight: 342.1021 g/mol

Yd= 79%

Oxaphosphole **359** was obtained using phosphonate **356** (94 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **359** (54 mg, 79%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

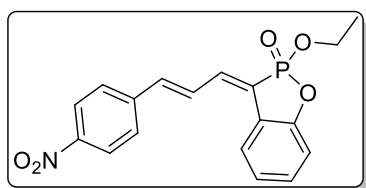
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.45-7.35 (m, 3H), 7.28-7.13 (m, 3H), 7.00 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 3H), 4.12 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.30 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz,

3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.7, 152.4 (d, J = 8.6 Hz), 140.8 (d, J = 2.4 Hz), 137.1 (d, J = 8.6 Hz), 129.8 (d, J = 2.1 Hz), 129.1 (2C), 128.7 (d, J = 0.75 Hz), 126.0 (d, J = 26.0 Hz), 123.4, 122.9 (d, J = 11.2 Hz), 120.4 (d, J = 14.9 Hz), 119.3 (d, J = 164.8 Hz), 114.4 (2C), 113.6 (d, J = 10.0 Hz), 63.7 (d, J = 6.8 Hz), 55.4, 16.3 (d, J = 6.3 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 29.11.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 343.1099. Found: 343.1089.

(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(4-nitrophenyl)allylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide 360



(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(4-nitrophenyl)allylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$
Molecular Weight: 357.0766 g/mol
Yd= 81%

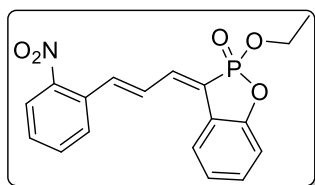
Oxaphosphole **360** was obtained using phosphonate **357** (97 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **360** (57 mg, 81%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.28-8.17 (m, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.16-6.94 (m, 3H), 4.35-4.12 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 152.9 (d, J = 8.3 Hz), 147.6, 142.1 (d, J = 1.5 Hz), 137.4 (d, J = 2.5 Hz), 134.8 (d, J = 7.9 Hz), 131.3 (d, J = 2.0 Hz), 128.8 (d, J = 11.3 Hz), 127.8 (2C), 125.5 (d, J = 3.0 Hz), 124.3 (d, J = 134.7 Hz), 124.2 (2C), 123.7, 121.1 (d, J = 14.8 Hz), 113.9 (d, J = 10.2 Hz), 64.0 (d, J = 7.0 Hz), 16.4 (d, J = 6.3 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 27.53.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 358.0844. Found: 358.0847.

(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(2-nitrophenyl)allylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide 361



(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(2-nitrophenyl)allylidene)-3H-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$
Molecular Weight: 357.0766 g/mol
Yd= 83%

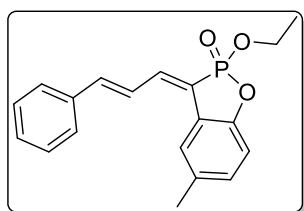
Oxaphosphole **361** was obtained using phosphonate **358** (97 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **361** (58 mg, 83%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.99 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.54-7.27 (m, 6H), 7.12 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 1.37 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 152.9 (d, *J* = 8.3 Hz), 148.0, 135.4 (d, *J* = 7.9 Hz), 134.6 (d, *J* = 2.6 Hz), 133.4, 131.4 (d, *J* = 0.7 Hz), 131.1 (d, *J* = 2.0 Hz), 129.4 (d, *J* = 11.4 Hz), 129.3, 128.6, 125.5, 125.0, 124.0 (d, *J* = 178.1 Hz), 123.8, 121.2 (d, *J* = 14.8 Hz), 113.8 (d, *J* = 10.2 Hz), 64.0 (d, *J* = 6.9 Hz), 16.3 (d, *J* = 6.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 27.65.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₈H₁₇NO₅P (M+H)⁺: 358.0844. Found: 358.0862.

(*E*)-2-ethoxy-5-methyl-3-((*E*)-3-phenylallylidene)-3*H*-benzo[*d*][1,2]oxaphosphole 2-oxide
366



(*E*)-2-ethoxy-5-methyl-3-((*E*)-3-phenylallylidene)-3*H*-
benzo[*d*][1,2]oxaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₁₉O₃P
Molecular Weight: 326.1072 g/mol
Yd= 76%

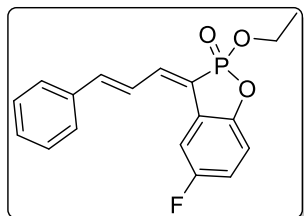
Oxaphosphole **366** was obtained using phosphonate **362** (90 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **366** (49 mg, 76%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.57-7.50 (m, 2H), 7.47-7.26 (m, 6H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 4.31-4.07 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 150.6 (d, *J* = 8.6 Hz), 140.6 (d, *J* = 2.5 Hz), 136.1 (d, *J* = 8.4 Hz), 135.9 (d, *J* = 0.8 Hz), 133.0, 131.0 (d, *J* = 1.7 Hz), 129.2, 128.8 (2C), 127.5 (2C), 125.5 (d, *J* = 25.8 Hz), 125.0 (d, *J* = 11.2 Hz), 121.3 (d, *J* = 163.8 Hz), 121.0 (d, *J* = 14.7 Hz), 113.3 (d, *J* = 9.8 Hz), 63.7 (d, *J* = 6.8 Hz), 21.0, 16.3 (d, *J* = 6.5 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 29.15.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{P}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 327.1150. Found: 327.1154.

(*E*)-2-ethoxy-5-fluoro-3-((*E*)-3-phenylallylidene)-3*H*-benzo[*d*][1,2]oxaphosphole 2-oxide 367



(*E*)-2-ethoxy-5-fluoro-3-((*E*)-3-phenylallylidene)-3*H*-
benzo[*d*][1,2]oxaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FO}_3\text{P}$
Molecular Weight: 330.0821 g/mol
Yd = 72%

Oxaphosphole **367** was obtained using phosphonate **363** (91 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoleculaire Heck cross coupling**. The pure **367** (47 mg, 72%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

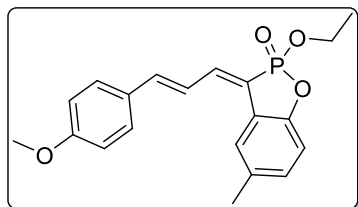
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.58-7.51 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 5H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 3H), 4.22-4.08 (m, 2H), 1.39 (td, J = 7.1, 0.5 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.9 (dd, J = 242.7, 1.5 Hz), 148.5 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 142.0 (d, J = 2.4 Hz), 137.9 (dd, J = 1.5, 0.75 Hz), 135.7 (d, J = 0.75 Hz), 129.6, 128.9 (2C), 127.6 (2C), 126.9 (dd, J = 27.1, 8.6 Hz), 124.5 (d, J = 10.9 Hz), 120.7 (dd, J = 166.0, 3.0 Hz), 116.8 (dd, J = 24.7, 0.75 Hz), 114.7 (t, J = 8.8 Hz), 107.4 (dd, J = 25.2, 15.0 Hz), 64.0 (d, J = 6.9 Hz), 16.3 (d, J = 6.3 Hz).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ = 29.16 (d, J = 2.2 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -118.36 (d, J = 2.1 Hz).

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 331.0899. Found: 331.0900.

(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-5-methyl-3*H*-benzo[*d*][1,2]oxaphosphole 2-oxide 368



(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-5-methyl-3*H*-
benzo[*d*][1,2]oxaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$
Molecular Weight: 356.1177 g/mol
Yd = 78%

Oxaphosphole **368** was obtained using phosphonate **364** (96 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the

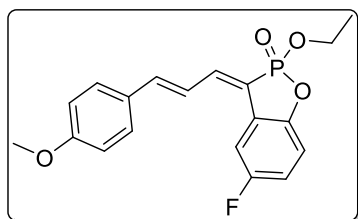
general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **368** (56 mg, 78%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.52-7.43 (m, 2H), 7.41-7.21 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99-6.78 (m, 4H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.7, 150.4 (d, *J* = 8.8 Hz), 140.5 (d, *J* = 2.5 Hz), 136.7 (d, *J* = 8.7 Hz), 132.9, 130.6 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.1 (2C), 128.8 (d, *J* = 0.75 Hz), 125.7 (d, *J* = 26.0 Hz), 122.9 (d, *J* = 11.0 Hz), 120.7 (d, *J* = 14.7 Hz), 119.5 (d, *J* = 164.3 Hz), 114.3 (2C), 113.2 (d, *J* = 9.7 Hz), 63.7 (d, *J* = 6.7 Hz), 55.4, 21.1, 16.3 (d, *J* = 6.5 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 29.71.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₂O₄P (M+H)⁺: 357.1256. Found: 357.1254.

(*E*)-2-ethoxy-5-fluoro-3-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-3*H*-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide **369**



(*E*)-2-ethoxy-5-fluoro-3-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-3*H*-benzo[d][1,2]oxaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₁₈FO₄P
Molecular Weight: 360.0927 g/mol
Yd= 73%

Oxaphosphole **369** was obtained using phosphonate **365** (97 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **369** (53 mg, 73%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

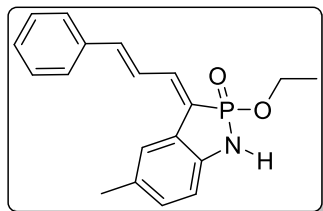
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.56-7.46 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.14 (dddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 5H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.9, 158.9 (dd, *J* = 242.3, 1.6 Hz), 148.3 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz), 142.0 (d, *J* = 2.4 Hz), 138.5 (d, *J* = 8.4 Hz), 129.3 (2C), 128.5 (d, *J* = 0.75 Hz), 127.2 (dd, *J* = 27.3, 8.7 Hz), 122.4 (d, *J* = 10.9 Hz), 118.9 (dd, *J* = 166.5, 2.9 Hz), 116.3 (d, *J* = 24.6 Hz), 114.5, 114.4 (2C), 107.2 (dd, *J* = 25.2, 15.1 Hz), 63.9 (d, *J* = 6.9 Hz), 55.4, 16.3 (d, *J* = 6.3 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 29.77 (d, *J* = 1.7 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ= -118.50 (d, *J* = 2.1 Hz).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₉FO₄P⁺ (M+H)⁺: 361.1005. Found: 361.1016.

(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-5-methyl-1,3-dihydrobenzo[d][1,2]azaphosphole 2-oxide 377



(E)-2-ethoxy-5-methyl-3-((E)-3-phenylallylidene)-1,3-dihydrobenzo[d][1,2]azaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₂₀NO₂P
Molecular Weight: 325.1232 g/mol
Yd= 52%

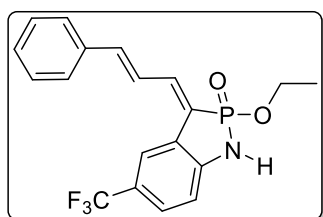
Azaphosphole **377** was obtained using phosphoramidate **373** (90 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoleculaire Heck cross coupling**. The pure **377** (36 mg, 52%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.58-7.42 (m, 4H), 7.41-7.21 (m, 6H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 139.6 (d, *J* = 2.4 Hz), 139.6 (d, *J* = 17.7 Hz), 136.2, 135.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 130.5 (d, *J* = 2.2 Hz), 129.8, 128.9, 128.8 (2C), 127.4 (2C), 125.2 (d, *J* = 10.7 Hz), 124.5 (d, *J* = 135.0 Hz), 123.3 (d, *J* = 5.9 Hz), 120.8 (d, *J* = 13.2 Hz), 112.2 (d, *J* = 10.9 Hz), 62.8 (d, *J* = 6.6 Hz), 20.9, 16.2 (d, *J* = 7.4 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 29.71.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₃NO₃P (M+H)⁺: 326.1310. Found: 326.1323.

(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-phenylallylidene)-5-(trifluoromethyl)-1,3-dihydrobenzo[d][1,2]azaphosphole 2-oxide 378



(E)-2-ethoxy-3-((E)-3-phenylallylidene)-5-(trifluoromethyl)-1,3-dihydrobenzo[d][1,2]azaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: C₁₉H₁₇F₃NO₂P
Molecular Weight: 379.0949 g/mol
Yd= 50%

Azaphosphole **378** was obtained using phosphoramidate **372** (90 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoleculaire Heck cross coupling**. The pure **378** (32 mg, 50%) was

isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

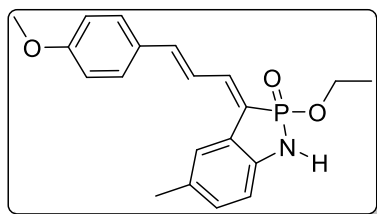
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.66-7.45 (m, 5H), 7.44-7.27 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.07-3.75 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 144.7 (d, *J* = 17.8 Hz), 141.5 (d, *J* = 2.4 Hz), 137.5 (d, *J* = 7.7 Hz), 135.9, 129.4, 128.9 (2C), 127.6 (2C), 126.6, 124.6 (d, *J* = 10.5 Hz), 123.6, 123.3, 122.2 (d, *J* = 89.6 Hz), 117.3 (dd, *J* = 14.2, 4.0 Hz), 112.3 (d, *J* = 11.2 Hz), 63.2 (d, *J* = 6.6 Hz), 16.1 (d, *J* = 7.3 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 29.20.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ= -61.64.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₈F₃NO₂P⁺ (M+H)⁺: 380.1022. Found: 380.1052.

(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-5-methyl-1,3-dihydrobenzo[*d*][1,2]azaphosphole 2-oxide **379**



(*E*)-2-ethoxy-3-((*E*)-3-(4-methoxyphenyl)allylidene)-5-methyl-1,3-dihydrobenzo[*d*][1,2]azaphosphole 2-oxide
Chemical Formula: C₂₀H₂₂NO₃P
Molecular Weight: 355.1337 g/mol
Yd= 67%

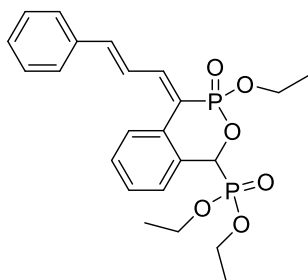
Azaphosphole **379** was obtained using phosphonate **374** (90 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure **intramoléculaire Heck cross coupling**. The pure **379** (47mg, 67%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.66-7.54 (m, 2H), 7.52-7.25 (m, 4H), 6.93-6.74 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 160.5, 139.5 (d, *J* = 2.3 Hz), 135.9 (d, *J* = 8.2 Hz), 132.2 (d, *J* = 9.9 Hz), 130.2 (d, *J* = 2.2 Hz), 129.7, 129.1 (2C), 128.6 (d, *J* = 12.1 Hz), 124.0 (d, *J* = 4.2 Hz), 123.4 (d, *J* = 10.6 Hz), 122.8 (d, *J* = 124.9 Hz), 120.6 (d, *J* = 13.4 Hz), 114.4 (2C), 112.3 (d, *J* = 10.9 Hz), 62.8 (d, *J* = 6.5 Hz), 55.5, 21.1, 16.3 (d, *J* = 7.3 Hz).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 30.24.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₃NO₃P (M+H)⁺: 356.1419. Found: 380.1416.

diethyl((*E*)-3-ethoxy-3-oxido-4-((*E*)-3-phenylallylidene)-1,4-dihydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphinin-1-yl)phosphonate **385**



diethyl ((*E*)-3-ethoxy-3-oxido-4-((*E*)-3-phenylallylidene)-1,4-dihydrobenzo[*d*][1,2]oxaphosphinin-1-yl)phosphonate

Chemical Formula: C₂₃H₂₈O₆P₂

Molecular Weight: 462.1361 g/mol

Yd= 65%

Compound **385** was obtained using bisphosphonate **383** (118 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) and triphenylphosphine (10.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), and potassium carbonate (55.2 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in anhydrous toluene (3 mL) following the general procedure of **intramoleculaire Heck cross coupling**. The pure **385** (59 mg, 0.128 mmol, 65%) was isolated from the crude by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 50/50) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.68-6.90 (m, 12H), 5.72-5.57 (m, 1H), 4.30-4.00 (m, 6H), 1.41-1.18 (m, 9H).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ= 15.68, 15.51, 15.08, 14.91.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₃H₂₉O₆P₂ (M+H)⁺: 463.1439. Found: 463.1428.