

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Synthèse énantiosélective d'alpha-iodophosphonates et étude
de leur réactivité

Par
Philippe Murphy

Département de Chimie
Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès *Sciences*
en chimie

Août 2007

© Philippe Murphy 2007



Université de Montréal
Faculté des arts et sciences

Ce mémoire intitulé

Synthèse énantiosélective d'alpha-iodophosphonates et étude
de leur réactivité

Présenté par :
Philippe Murphy

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes:

Prof. Hélène Lebel, président-rapporteur
Prof. André B. Charette, directeur de recherches
Prof. Andreea R. Schmitzer, membre du jury

Mémoire accepté le : _____

Résumé

Ce mémoire présente un ensemble de travaux effectués dans le domaine de la préparation de phosphates α chiraux. Nous avons tout d'abord étudié la synthèse d' α -iodophosphonates. Ces derniers ont été produits par la décomposition de diazométhylphosphonates en présence d'un iodure allylique. L'ajout d'un ligand chiral permet d'effectuer cette transformation avec un degré d'énantiosélectivité élevé. Cette réaction, découverte lors de travaux portant sur la synthèse de cyclopropylphosphonates, a été optimisée, tant au niveau du rendement que de l'excès d'énantiomère, puis une variété de dérivés ont été préparés.

La suite de nos travaux a consisté à chercher une façon de substituer l'iode des α -iodophosphonates par un nucléophile azoté. Une variété de nucléophiles a été étudiée, mais il est apparu que la substitution de l'iode est impossible, probablement en raison de contraintes stériques et de la grande stabilité thermodynamique du produit d'élimination.

En raison de l'échec de la substitution, nous avons alors tenté une variété de réactions afin de former différents produits utiles. Dans ce sens, c'est l'échange halogène-métal suivi d'un parachèvement avec un électrophile qui semble être la stratégie la plus prometteuse.

Mots clés : Ylure, Diazométhylphosphonate, bis(oxazoline), Iodure allylique, réarrangement, aminophosphonate

Abstract

This master thesis outlines the development and optimisation of a new methodology to prepare α -iodophosphonates. Firstly, the optimization of a new methodology to prepare α -iodophosphonates from diazophosphonates and allylic iodides will be discussed. Secondly, the properties of these α -iodophosphonates will be explored in regard of the substitution of the iodine, to the hydroboration of the terminal double bond and to the metal-halogen exchange at the iodine.

Keywords : Ylide, Iodophosphonate, Allylic Iodide, Diazomethylphosphonate, Bis(oxazoline), Aminophosphonate

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des figures.....	x
Liste des schémas.....	xi
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1 <i>Synthèse et réactivité des ylures</i>	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Formation des ylures.....	2
1.2.1 Formation par déprotonation.....	2
1.2.2 Formation d'ylures par désilylation.....	3
1.2.3 Formation par addition sur un carbène.....	4
1.3 Survol de certain ylures fréquemment rencontrés.....	5
1.3.1 Sulfonium.....	6
1.3.2 Oxonium.....	7
1.3.3 Les ylures d'ammonium.....	8
1.3.4 Les ylures d'halonium.....	10
1.4 Réactivité des ylures.....	11
1.4.1 Oléfination.....	11
1.4.2 Formation de cycles à trois membres.....	12
1.4.2.1 Époxydation.....	12
1.4.2.2 Aziridination.....	13
1.4.2.3 Cyclopropanation.....	13
1.4.3 Réarrangements.....	14

1.4.3.1 Réarrangements [1,2] de Stevens.....	14
1.4.3.2 Réarrangements sigmatropiques [2,3]	15
1.5 Études mécanistiques de la réactivité des ylures d'halogénures allyliques	15
1.5.1 Cyclopropanation vs addition nucléophile	16
1.5.2 Liaison du catalyseur à l'ylure	18
1.5.3 Réarrangement [2,3] vs [1,2].....	20
1.6 Conclusion.....	23
Chapitre 2 <i>Synthèse de précurseurs et autres réactifs</i>	24
2.1 Introduction : utilité des acides phosphoniques et de leurs dérivés	24
2.2 Synthèses des acides aminophosphoniques et de leurs dérivés.....	26
2.3 présentation du projet de recherche.....	29
2.4 Utilisations et synthèse des diazométhylphosphonates.....	30
2.4.1 Méthodologies de synthèses des diazométhylphosphonates de dialkyle.....	31
2.4.2 Synthèse de différents diazométhylphosphonates	33
2.5 Méthodologies de synthèse des iodures allyliques.....	35
2.5.1 Méthodes de synthèse	36
2.5.2 Synthèse de différents iodures allyliques	37
2.6 Synthèse de ligands de type bis(oxazoline).....	39
2.6.1 Utilisation des ligands de type bis(oxazoline) en synthèse asymétrique.....	40
2.6.2 Synthèse des ligands de type bis(oxazoline)	42
2.7 Conclusion	44
Chapitre 3 <i>Formation catalytique d'iodophosphonates énantiomériquement enrichis</i>	45
3.1 Introduction	45
3.2 Mécanismes réactionnels plausibles.....	46
3.3 Réactions secondaires typiques.....	48
3.4 Optimisation de la réaction	49

3.4.1	Variation de la quantité de cuivre.....	49
3.4.2	Variation du solvant de la réaction.....	50
3.4.3	Variation du ligand.....	51
3.4.4	Variation de la source de cuivre.....	53
3.5	Étendue de la réaction.....	55
3.5.1	Utilisation de d'autres halogénures allyliques.....	55
3.5.2	Utilisation de divers diazométhylphosphonates.....	56
3.5.3	Réactions de divers iodures allyliques substitués.....	58
3.5.3.1	Substrats portant un seul substituant.....	60
3.5.3.2	Substrats portant deux substituants.....	62
3.5.4	Utilisation d'iodures non-allyliques.....	63
3.5.5	Utilisation de d'autres hétéroatomes allyliques.....	64
3.6	Conclusion.....	65
Chapitre 4 <i>Étude de la réactivité des iodophosphonates</i>		66
4.1	Introduction.....	66
4.2	Substitution nucléophile intermoléculaire.....	66
4.2.1	Substitution par des azoture.....	67
4.2.2	Substitution par l'hydrazine.....	68
4.2.3	Synthèse de Gabriel.....	69
4.2.4	Substitution par des amines.....	71
4.3	Substitution nucléophile intramoléculaire.....	72
4.3.1	Hydroboration.....	72
4.3.2	Tentative de cyclisation.....	76
4.4	Échange halogène-métal et réaction subséquente.....	78
4.5	Conclusion.....	80
Partie Expérimentale.....		81

Notes générales 81

Liste des équations

Équation 1 : Formation d'ylures par addition d'un hétéroatome neutre à un carbène	4
Équation 3 : Réarrangement sigmatropique [2,3] d'un ylure d'oxonium ¹³	8
Équation 4 : Utilisation des ylures de phosphore dans le cadre de la réaction de Wittig	12
Équation 5 : Formation d'aziridines énantiomériquement enrichies par traitement d'une sulfinimine chirale avec un ylure de sulfonium ²⁶	13
Équation 6 : Formation d'esters d'acides nitrocyclopropylcarboxyliques énantioenrichies via l'utilisation d'ylures d'iodonium	14
Équation 7 : Réarrangement [2,3] de Wittig énantiosélectif au moyen d'un complexe de lithium / bis(oxazoline)	15
Équation 8 : Transformation d'un aldéhyde ou d'une cétone en alcyne au moyen du réactif de Seyferth-Gilbert	31
Équation 9 : Synthèse d'iodures allyliques selon la méthode de Bandgar	36
Équation 10 : Conditions non-optimisées de la réaction de formation des α -iodophosphonates (travaux de J. Bouchard)	45
Équation 11 : Dimérisation des diazométhylphosphonates catalysée par le cuivre(I)....	48
Équation 12 : Conditions optimisées pour la formation catalytique des α -iodophosphonates	55
Équation 13 : Identification des produits formés lors de la réaction des iodures allyliques monosubstitués en position 3.	61

Liste des figures

Figure 1 : Structure générale d'un ylure.....	1
Figure 2 : Différentes façons de former les Ylures.....	2
Figure 3 : Structures de quelques dérivés du phosphore	24
Figure 4 : Quelques dérivés d'organophosphonates.....	25
Figure 5 : Quelques réactions utilisant des ligands bis(oxazoline).....	42
Figure 6 : Structure du carbène de cuivre chiral.....	57
Figure 7 : Rétrosynthèse des phosphonates cycliques pouvant être obtenus par la séquence hydroboration-oxydation-cyclisation	72
Figure 8 : Cyclisation du 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate de diméthyle en milieu basique ou acide.....	76

Liste des schémas

Schéma 1 : Exemple de préparation d'un ylure par désilylation d'un sel d' α -triméthylsilyl-onium et réarrangement sigmatropique [2,3] subséquent.	3
Schéma 2 : Formation sélective d'un ylure thermodynamiquement défavorisé par désilylation d'un sel d' α -triméthylsilyl-onium	4
Schéma 3 : Formation d'un ylure de sulfonium stable par addition d'un des doublets d'électrons libres du soufre sur un carbène.....	6
Schéma 4 : Exemple du réarrangement de Sommelet-Hausser	9
Schéma 5 : Synthèse typique des ylures d'iodonium et formation subséquente d'un métallocarbène.	10
Schéma 6 : Formation d'un époxide au moyen du réactif de Corey-Chaykovsky	12
Schéma 7 : Compétition entre la formation d'un ylure allylique et la cyclopropanation de la double liaison du groupement allyle	16
Schéma 8 : Principe de l'expérience pour déterminer si l'ylure demeure associé au métal.	19
Schéma 9 : Compétition entre le réarrangement [1,2] et [2,3] d'un ylure d'iodonium.....	20
Schéma 10 : Mécanisme proposé par Doyle pour expliquer la formation du produit de réarrangement [1,2] lors de la décomposition catalytique par le cuivre du diazoacétate d'éthyle en présence d'iodures allyliques	22
Schéma 11 : Synthèse de l'acide α -aminophosphonique et de son ester diphényle à partir du carbamate de benzyle.	26
Schéma 12 : Synthèse d'acides α -aminophosphoniques utilisant une méthodologie d'alkylation d'imine.	27
Schéma 13 : Synthèse d'acides α -aminophosphoniques via l'oxydation de l'acide phosphinique correspondant.	28
Schéma 14 : Synthèse énantiosélective d'acides α -aminophosphoniques, basée sur l'addition d'une phosphite sur une benzylimine, développée par Jacobsen	29
Schéma 15 : Illustration des principaux points d'intérêt de la réaction de formation d' α -iodophosphonates par décomposition catalytique du DAMP en présence d'iodure d'allyle	30

Schéma 16 : Synthèse originale du DAMP proposée par Seyferth en 1971	31
Schéma 17 : Synthèse du diazométhylphosphonate diéthylique décrite par Motherwell	32
Schéma 18 : Synthèse du DAMP par déacétylation d'un α -dialzo- β -cétophosphonate en milieu basique	33
Schéma 19 : Méthode de synthèse du DAMP en un seul pot proposée par Hoye	33
Schéma 20 : Synthèse des dérivés méthylphosphonates de dialkyle	35
Schéma 21 : Synthèse de diazométhylphosphonates selon la méthode de Ohira	35
Schéma 22 : Formation d'iodures allyliques selon les conditions de Lange	37
Schéma 23 : Synthèse du (<i>E</i>)-1-(3-iodoprop-1-ényl)-4-(trifluorométhyl)benzène	39
Schéma 24 : Synthèse de l'iodure de cyclohexényle par réduction puis iodation de la cyclohexénone.....	39
Schéma 25 : Synthèse de différents ligands bis(oxazoline)	43
Schéma 26 : Mécanisme de formation des α -iodophosphonates initialement proposé ...	47
Schéma 27 : Adaptation du mécanisme de formation des α -iodophosphonates suite à la proposition de Doyle.....	47
Schéma 28 : Formation d'un diiodométhylphosphonate par réaction entre l'iode et un diazométhylphosphonate.....	49
Schéma 29 : Équilibre entre les complexes σ -allyle formés à partir de l'iodure de cinnamyle et de l'iodure d'hexényle.	62
Schéma 30 : Réaction avec d'autres hétéroatomes allyliques	64
Schéma 31 : Rétrosynthèse de la formation d' α -aminophosphonates par substitution des α -iodophosphonates au moyen de nucléophiles azotés.....	66
Schéma 32 : Compétition entre la substitution nucléophile et l'élimination.....	67
Schéma 33 : Formation d' α -aminophosphonates par substitution de l'iode par un azoture suivi de la réaction de Staudinger.	68
Schéma 34 : Formation d' α -aminophosphonates par substitution de l'iodure par l'hydrazine ou l'hydroxylamine suivie d'une hydrogénation catalytique	69
Schéma 35 : Mécanisme probable de la formation du produit d'addition en δ de la diéthylamine.....	72
Schéma 36 : Complexation du phosphonate au borane, empêchant l'hydroboration de la double liaison et entraînant éventuellement la réduction de l'halogène.....	74

Schéma 37 : Hypothèse selon laquelle l'anion en α du phosphonate serait conformationnellement stable.....	79
--	----

Liste des abréviations

<i>p</i> -ABSA	: <i>para</i> -acétamidobenzenesulfonyle
aq.	: aqueux
atm	: atmosphère
Bn	: benzyle
Bu	: butyle
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -butyle
Boc	: carbonate de <i>tert</i> -butyle
c	: concentration
cat.	: catalytique
CCM	: chromatographie sur couche mince
d	: doublet
δ	: déplacement chimique
Δ	: chauffage
dd	: doublet de doublets
DAMP	: diméthyl(diazométhyl)phosphonate
DMAP	: diméthylaminopyridine
DMF	: diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
dt	: doublet de triplets
ee	: excès énantiomérique
éqé	: équivalent
E.R.	: Élimination Réductrice
Et	: éthyle
g	: gramme
GEA	: Groupement Électroattracteur
h	: heure
HPLC	: High Pressure Liquid Chromatography
Hz	: hertz
<i>i</i> -Pr	: <i>iso</i> -propyle

IR	: infrarouge
<i>J</i>	: constante de couplage
L	: litre
LDA	: diisopropylamidure de lithium
m	: multiplet
mg	: milligramme
M	: métal
Me	: méthyle
MHz	: mégahertz
mL	: millilitre
mmole	: millimole
OAc	: acétate
p.f.	: point de fusion
Ph	: phényle
pyr	: Pyridine
q	: quadruplet
qt.	: quintet
Rdt.	: rendement
R_f	: mobilité relative sur CCM
RMN	: résonance magnétique nucléaire
s	: singulet
sat.	: saturé
(<i>t</i> -Bu)box	: (4 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4- <i>tert</i> -butyl-4,5-dihydrooxazole)
Tf	: trifluorométhanesulfonyle
TFAA	: anhydride trifluoroacétique
THF	: tétrahydrofurane
tp	: température pièce
Ts	: <i>para</i> -toluènesulfonyle

Remerciements

Je dois en premier lieu exprimer ma profonde gratitude envers le professeur André Charette, mon directeur de recherche, pour m'avoir accordé le privilège de faire partie de son équipe de recherche. Sa rigueur, son professionnalisme et son autorité sont, et resteront un exemple pour moi. Je le remercie spécialement pour le temps qu'il a investi dans ma formation, les conseils qu'il a su me donner aux moments opportuns et pour la motivation qu'il a démontré afin de faire de moi et des autres membres du groupe des chimistes accomplis.

Je remercie également les autres membres du groupes de recherche, autant pour nos échanges scientifiques que le soutien qu'ils ont su m'apporter. Je remercie particulièrement Daniel Beaudoin pour m'avoir inculqué nombre de notions fondamentales ainsi que pour toutes les conversations de nature scientifique, personnelles et générales que nous avons pu avoir au cours des dernières années. Certaines des choses que j'ai acquies lors de ces moments me resteront toute ma vie. De plus, je remercie Jean-Manuel Cloarec pour m'avoir donné la passion de la chimie organique, ainsi que Benoît Moreau, Alexandre Larivée et Alexandre Lemire, avec qui je partageais le laboratoire D à ce moment. Merci également à Dino Alberico, Alexandre Côté, Jean-Nicolas Desrosiers et tous les autres avec qui j'ai pu avoir des échanges scientifiques constructifs lors de mon passage dans le groupe.

Je remercie spécialement les gens avec qui j'ai partagé le laboratoire E : Guillaume Larouche, Daniel Beaudoin, David Mountford, Lin Wei et James Bull. J'en profite pour également remercier Christian Perreault et Kim Laberge pour les agréables moments passés à discuter. Je remercie enfin Éric Gagnon et, une fois de plus, Daniel Beaudoin, pour la relecture de ce présent mémoire.

Sur un plan plus personnel, je remercie ma copine Geneviève Renaud pour son soutien inconditionnel, pour ses encouragements et sa patience à mon égard. Sans elle, je

ne serais probablement pas chimiste. Je remercie également mes amis (Philippe, Vincent, Julie, Véronique, François, David et tous les autres) pour tous les bons moments passés ensemble. Je ne peux passer sous silence le soutien apporté par mon frère, Guillaume, et mes parents Dominique et Maurice. Leur présence à mes côtés, dans les meilleurs comme dans les pires moments, a fait de moi une personne privilégiée.

À mon père Maurice et ma mère Dominique...

Chapitre 1

Synthèse et réactivité des ylures

1.1 INTRODUCTION

Bien que les ylures soient connus depuis le début du vingtième siècle, ces composés n'ont pas suscité beaucoup d'intérêt jusqu'à la découverte de la réaction de Wittig en 1953.¹ À partir de ce moment, des ylures de pratiquement tous les éléments d'importance ont été préparés et étudiés. Un ylure peut être défini comme un atome positivement chargé lié à un second atome chargé négativement (**Figure 1**). La plupart des ylures sont des espèces réactives pouvant effectuer une variété de réactions, mais il existe tout de même de nombreux exemples d'ylures stables.²

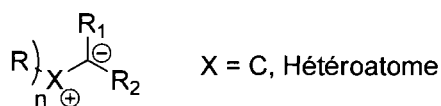


Figure 1 : Structure générale d'un ylure

Il existe une grande variété d'ylures et une multitude de façons de les synthétiser. Ce chapitre a plusieurs objectifs, soit de faire un bref survol des principales méthodologies donnant accès aux ylures, de présenter les types d'ylures les plus importants et de discuter des principales réactions accessibles avec ces derniers. Les principes ainsi exposés serviront ensuite à alimenter une discussion mécanistique portant sur la réactivité des ylures d'halonium allyliques.

¹ Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Leibigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.

² Li, A.; Dai, L. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341.

1.2 FORMATION DES YLURES

On peut regrouper en trois grandes catégories les différentes synthèses d'ylures rencontrées dans la littérature. La première est la déprotonation du carbone α à l'hétéroatome chargé positivement dans un sel d'onium.³ La seconde, apparentée à la première, consiste en la génération de la charge négative de l'ylure via la désilylation du sel d' α -triméthylsilyl-onium correspondant.⁴ La dernière catégorie consiste en l'addition d'un hétéroatome neutre à un carbène ou un carbénoïde.⁵ La **Figure 2** illustre ces trois grandes voies de synthèse.

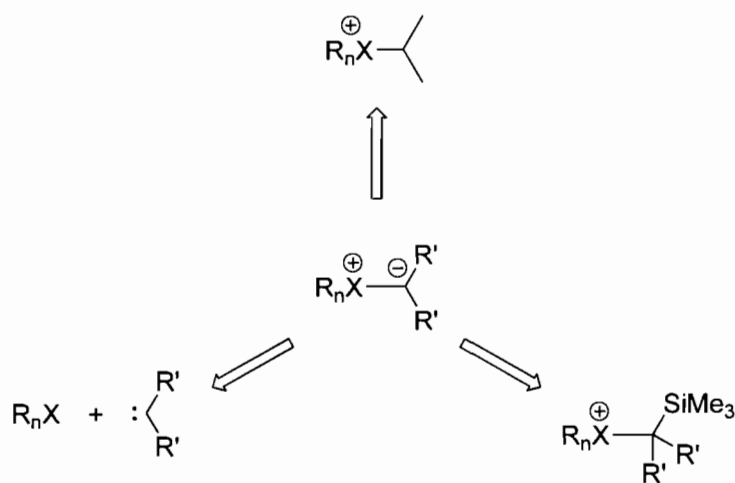


Figure 2 : Différentes façons de former les ylures

1.2.1 FORMATION PAR DÉPROTONATION

La plus ancienne des méthodes et la plus répandue pour former des ylures consiste à effectuer la déprotonation en position α d'un sel d'onium au moyen d'une base forte. Bien que généralement efficace, cette méthode présente des inconvénients majeurs. Tout d'abord, les groupements fonctionnels présents dans la molécule doivent pouvoir tolérer la base. De plus, si plusieurs protons sont cinétiquement accessibles, des problèmes de chimiosélectivité peuvent être rencontrés. Enfin, le risque d'engendrer une réaction secondaire, telle que l'élimination de l'hétéroatome, ne peut pas être sous-estimé.

³ Olah, G. A.; Doggweiler, H.; Felberg, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2112.

⁴ Vedjs, E.; West, F. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 941.

⁵ Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263.

1.2.2 FORMATION D'YLURES PAR DÉSILYLATION

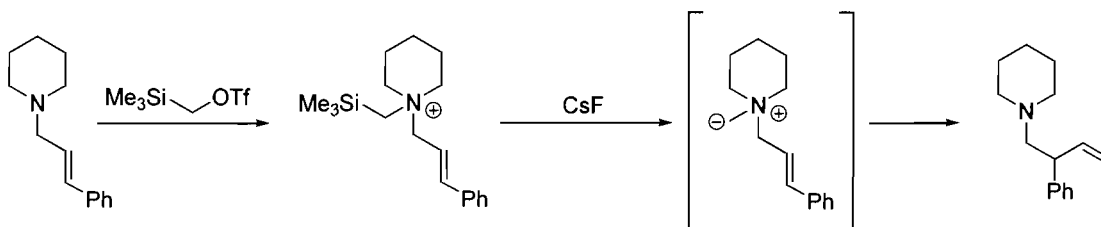


Schéma 1 : Exemple de préparation d'un ylure par désilylation d'un sel d' α -triméthylsilyl-onium et réarrangement sigmatropique [2,3] subséquent.⁶

La désilylation d'un sel d' α -triméthylsilyl-onium est une méthode de choix pour former des ylures parce qu'elle permet de contourner certains des inconvénients rencontrés lors de la synthèse au moyen de bases fortes. Le groupement silylé est généralement placé en même temps que le sel d'onium est formé, par exemple en traitant l'hétéroatome par le triflate de (triméthylsilyl)méthyle (**Schéma 1**).

La désilylation est couramment effectuée à l'aide du fluorure de césium. Bien que d'autres sources de fluorures, telles que Bu₄NF ou HF·pyr, puissent être utilisées, ces dernières sont particulièrement difficiles à obtenir sous forme anhydre. Il est primordial d'utiliser une source de fluorure anhydre afin d'éviter la protodésilylation du sel d'onium. Le fluorure de césium peut être séché à la flamme, sous vide, sans risque de décomposition et il présente une excellente solubilité dans les solvants organiques. Ces caractéristiques en font la source de fluorure de choix dans le cadre de la formation d'ylures.

⁶ Martinez, G. R., *Ph.D Dissertation*, University of Wisconsin, **1980**. Pour une revue de la préparation d'ylures par désilylation des sels d' α -silyl ammonium et d' α -silyl sulfonium, voir : Clark, J. S. *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2002**, pp 134-140 & 153-155.

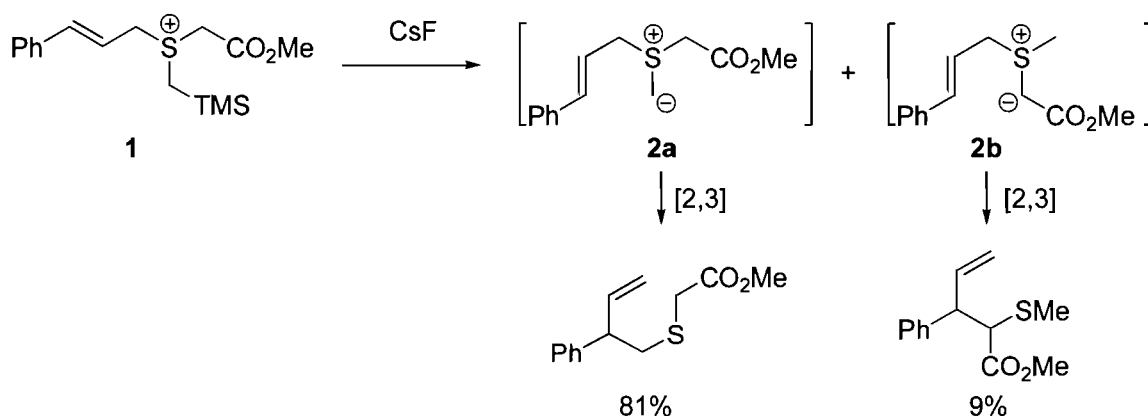
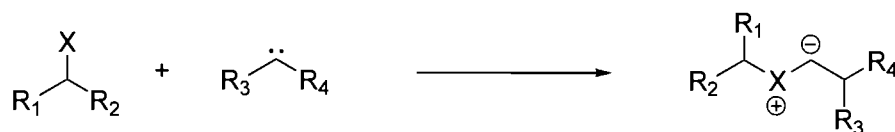


Schéma 2 : Formation sélective d'un ylure thermodynamiquement défavorisé par désilylation d'un sel d' α -triméthylsilyl-onium⁵

La désilylation d'un sel d' α -triméthylsilyl-onium permet de former efficacement des ylures difficiles d'accès au moyen de bases (**Schéma 2**). Par exemple⁷, le traitement du sulfonium **1** par une base forte génère majoritairement l'ylure **2b** en raison de la plus grande acidité des protons en α de l'ester. La désilylation au moyen de l'anion fluorure permet quant à elle de former **2a** avec une bonne sélectivité. Le réarrangement sigmatropique [2,3] subséquent se produit assez rapidement pour éviter une équilibration vers le produit thermodynamiquement favorisé (**2b**).

Bien qu'elle présente de nombreux avantages, le principal inconvénient de cette méthode est qu'au moins une étape synthétique supplémentaire est nécessaire afin de synthétiser le dérivé silylé correspondant.

1.2.3 FORMATION PAR ADDITION SUR UN CARBÈNE



Équation 1 : Formation d'ylures par addition d'un hétéroatome neutre à un carbène

La troisième méthode pour former des ylures consiste à effectuer l'addition d'un hétéroatome neutre à un carbène (**Équation 1**). Les carbènes singulets peuvent

agir en tant qu'acides de Lewis avec une variété de bases de Lewis; les espèces les plus fréquemment additionnées étant les éthers, les thioéthers, les amines tertiaires et les halogénures. Des ylures peuvent aussi être formés de manière similaire avec des hétéroatomes d'hybridation sp^2 ou sp tels que les carbonyles, les imines ou les nitriles. Dans ces dernier cas, des dipôles 1,3 sont obtenus et il est possible d'effectuer des cycloadditions dipolaires [3+2] au moyen de ceux-ci. Les possibilités synthétiques de cette méthodologie sont immenses et ont fait l'objet de plusieurs revues.^{7,8}

Les carbènes libres sont des espèces très réactives qui peuvent effectuer une multitude de réactions secondaires indésirables. Un des moyens de contourner ce phénomène consiste à utiliser des complexes métalliques de carbènes, appelés métallocarbènes, qui présentent des propriétés similaires aux carbènes mais sont plus stables que ces derniers. Ces complexes sont généralement formés par la décomposition catalytique d'un composé diazo par un sel métallique. Le cuivre et le rhodium sont les métaux les plus efficaces pour effectuer cette transformation.

1.3 SURVOL DE CERTAIN YLURES FRÉQUEMMENT RENCONTRÉS

Dans cette section, nous allons explorer rapidement les hétéroatomes utilisés le plus fréquemment dans la chimie des ylures. Un lecteur attentif constatera que les ylures de phosphore ont volontairement été écartés. La raison de ce choix est que leur utilisation dans la synthèse d'alcènes les ont popularisés au point que leur chimie est devenue partie intégrante du bagage de connaissance de tout chimiste organicien. La présente section se veut donc un survol des caractéristiques des ylures d'oxonium et ceux d'halonium.

⁷ Lown, J. W. dans *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984.

⁸ Harwood: L. M.; Vickers, R. J. dans *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley and Sons: New York, 2002.

1.3.1 SULFONIUM

Les ylures de sulfonium sont, après les réactifs de Wittig, les ylures les plus répandus. Ces derniers ont été utilisés dans la plupart des réactions propres aux ylures qui seront présentés dans la section 1.4.

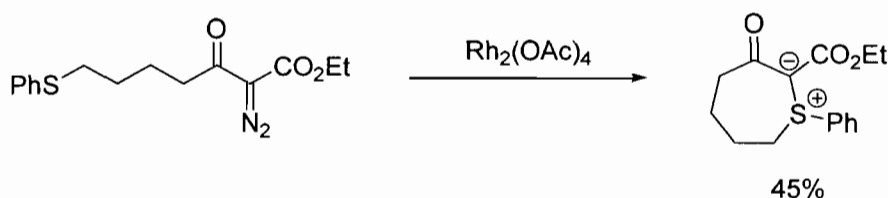


Schéma 3 : Formation d'un ylure de sulfonium stable par addition d'un des doublets d'électrons libres du soufre sur un carbène⁵

Il a été constaté⁹ que certains sulfimides peuvent être isolés s'ils n'ont pas de double liaison adéquatement placée pour effectuer un réarrangement sigmatropique. Dans la même optique, les ylures de sulfonium possédant deux groupements électroattracteurs sont également très stables. L'effet stabilisant des groupements électroattracteurs, combiné à celui des orbitales *d* du soufre, font que ce type d'ylures a pu être étudié en détail très tôt. Diekmann a en effet rapporté un ylure de sulfonium stable dès 1965.¹⁰ Plusieurs ylures de sulfonium stables ont également été préparés.¹¹

D'un point de vue plus pratique, la formation d'ylures stables signifie que l'addition de ces hétéroatomes à un carbène est irréversible ou très favorisée. Les ylures très stables ayant la possibilité d'effectuer un réarrangement nécessiteront une température plus élevée pour y parvenir. Ainsi, lors d'une réaction catalytique, la formation par le catalyseur d'un ylure stable entraîne la dégradation de ce dernier et nuit à la réalisation de la réaction désirée.

Le réarrangement catalytique asymétrique des ylures de soufre est connu et implique deux étapes asymétriques. La première consiste en la différenciation entre

⁹ Takada, H; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. Baird, C. P.; Sparey, T. J.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512.

¹⁰ Diekmann, J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2272.

¹¹ Stang, P. J.; Zhdkankin V. V. *Chem Rev.* **1996**, *96*, 1123.

les deux paires d'électrons libres du soufre par un carbène chiral. Cette étape mène à la formation d'un ylure optiquement actif relativement stable. La seconde étape consiste en le réarrangement sigmatropique de l'ylure au cours duquel la chiralité est transférée au produit stable conformationnellement. Étant donné que le réarrangement sigmatropique des ylures est connu pour procéder avec une excellente diastéréosélectivité,² il apparaît alors que l'énantiosélectivité globale de la réaction provient de la capacité du catalyseur à biaiser l'approche du thioéther sur le carbène métallique.

Contrairement aux ylures d'oxonium et d'iodonium, ceux de sulfonium sont relativement stables, autant au plan de la réactivité que de la configuration. Cette caractéristique fait en sorte que des réactions peuvent se produire sur un ylure libre possédant une mémoire de sa chiralité. Il a été déterminé que la diastéréosélectivité du réarrangement sigmatropique [2,3] de ces derniers est indépendante du catalyseur, ce qui renforce l'idée d'un ylure libre chiral. Une discussion mécanistique concernant la liaison de l'ylure au métal lors des réarrangements sigmatropiques [2,3] sera présentée à la dernière sous-section du présent chapitre.

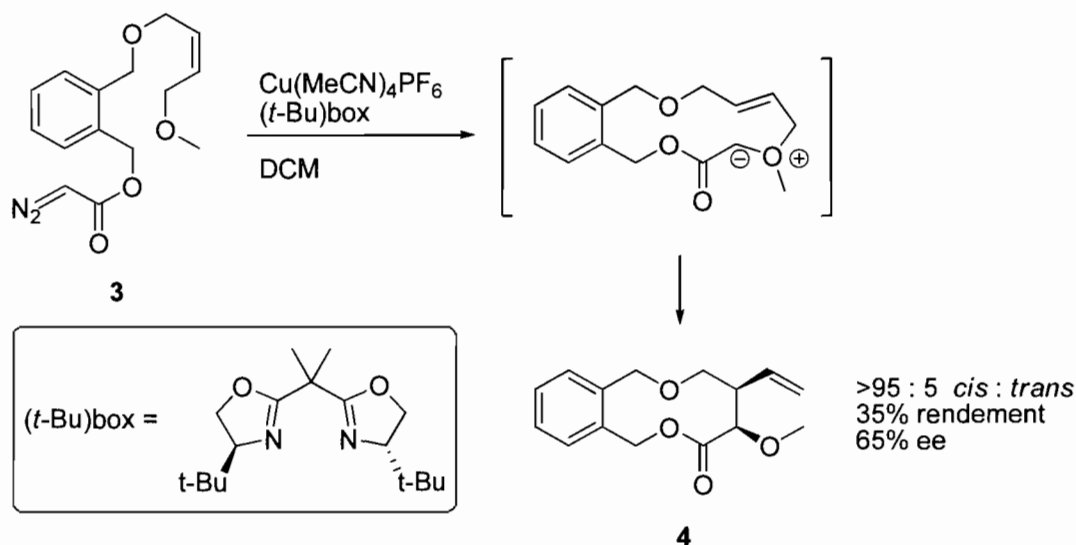
Le réarrangement des ylures de sulfonium a également été étendu aux sulfures propargyliques.¹² Il a été découvert que l'utilisation du complexe [(*t*-Bu)box – Cu(MeCN)₄PF₆] permet d'obtenir les meilleurs résultats, avec des excès énantiomères allant jusqu'à 81%.

1.3.2 OXONIUM

Les ylures d'oxonium ont été détectés relativement tard par rapport aux autres types d'ylures. La première preuve formelle de leur existence a été rapportée en 1984 par Olah.³

¹² Zhang, X.; Ma, M.; Wang, J. *Tetrahedron. Asymmetry* **2003**, *14*, 891.

Un exemple représentatif du réarrangement sigmatropique d'un ylure d'oxonium consiste en la formation de la macrolactone **3** (Équation 2).¹³



Équation 2 : Réarrangement sigmatropique [2,3] d'un ylure d'oxonium¹³

En premier lieu, la fonction diazo du composé **3** est décomposée en carbène métallique par le complexe chiral de cuivre. L'oxygène de l'éther allylique s'additionne alors sur le carbène pour former un ylure d'oxonium. Un réarrangement sigmatropique [2,3] forme alors majoritairement le diastéréoisomère *cis* du macrocycle **4** dans un rendement de 35% et un excès d'énantiomères de 65%. La réaction impliquerait un ylure lié au métal. Comme mentionné précédemment, nous discuterons en détail de la liaison entre l'ylure et le complexe métallique à la section 1.5.2.

1.3.3 LES YLURES D'AMMONIUM

Les ylures d'ammonium sont généralement formés par l'action d'une base sur un sel d'ammonium. Toutefois, l'addition d'une amine tertiaire sur un carbène électrophile reste une alternative efficace à la méthode conventionnelle.¹⁴ Ces

¹³ Doyle, M. P.; Forbes, D. C.; Vasbinder, M. M.; Peterson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7653.

¹⁴ Pine S. H. *Org. React.* **1970**, *18*, 403

derniers sont généralement utilisés dans le cadre de la réaction de Stevens¹⁵ mais peuvent également effectuer tous les autres types de réactions propres aux ylures.

Le réarrangement sigmatropique [2,3] des ylures d'ammonium est répandu. La formation d'une aniline *o*-substituée par réarrangement d'un ylure formé à partir d'une amine tertiaire homobenzyle est un exemple typique d'une réaction des ylures d'ammonium. Cette réaction est connue sous le nom de réarrangement de Sommelet-Hauser (Schéma 4).¹⁶

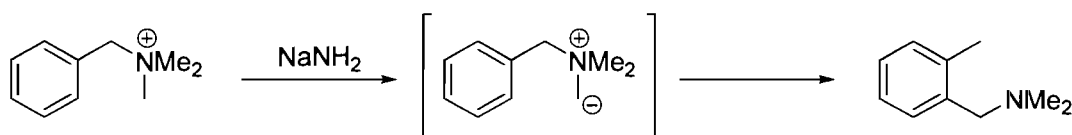


Schéma 4 : Exemple du réarrangement de Sommelet-Hauser¹⁶

L'addition d'une amine allylique sur un carbène a le potentiel de former un ylure susceptible d'effectuer un réarrangement sigmatropique [2,3]. Il a été constaté que le type de carbène a une influence marquée sur la réactivité de ces substrats. Les carbènes libres, formé par décomposition thermique ou photochimique du diazo correspondant, permettent d'effectuer principalement la cyclopropanation sur l'alcène.¹⁷ Cette différence par rapport aux ylures de sulfonium est probablement due à la moins grande stabilité des ylures d'ammonium par rapport aux ylures de soufre. L'utilisation de métallocarbènes résulte généralement en l'addition nucléophile de l'amine. Ainsi, la réaction de métallocarbènes de rhodium avec les amines allyliques mène à la formation sélective des ylures d'ammonium correspondants et le réarrangement sigmatropique subséquent s'effectue de manière efficace.

¹⁵ Stevens, T. S. *et al. J. Chem. Soc.* **1928**, 3193.

¹⁶ Tanaka, T.; Shirai, N.; Sugimori, J.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5034.

¹⁷ Parham, W. E.; Potoski, J. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 275.

1.3.4 LES YLURES D'HALONIUM

La chimie des ylures de chloronium et de bromonium est relativement sous-développée par rapport à celle des ylures d'iodonium. Ces derniers sont plus documentés dans la littérature et une revue de ce sujet a été faite par Koser en 1995.¹⁸

Comme la plupart des iodes hypervalents, les ylures d'iodonium présentent une structure où les substituants de l'iode sont placés à 90 degrés les uns par rapport aux autres.¹¹ Cette disposition a pu être prouvée sans équivoque par analyse par diffraction des rayons X de cristaux d'ylures stables.^{19,20} En effet, plusieurs ylures d'iodonium stables ont été rapportés dans la littérature. Ces derniers présentent la caractéristique de posséder deux groupements stabilisateurs sur le carbone portant la charge négative. Par exemple, la présence de deux groupements sulfonyles permet généralement de former des ylures stables à température de la pièce.²¹

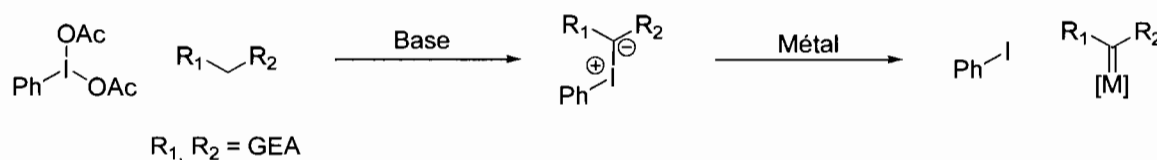


Schéma 5 : Synthèse typique des ylures d'iodonium et formation subséquente d'un métallocarbène.

La plupart des ylures d'iodonium sont formés par la réaction du diacétate d'iodobenzène et du méthylène activé correspondant en milieu basique (ce qui équivaut à la synthèse par déprotonation du sel d'onium). Cette méthode de synthèse implique que l'iode est nécessairement attaché à un groupement phényle. Il est également possible de générer les ylures d'halonium en additionnant les halogènes sur un métallocarbène. Cette méthode de synthèse permet d'accéder à des ylures où le groupement attaché à l'halogène peut être facilement changé. Les halogénures

¹⁸ Koser, G. F. In *Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides, Supp. D.*; Patai S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley-Interscience: Chichester, **1995**, Chapitre 21, p 1173.

¹⁹ Zhu, S. *Heteroat. Chem.* **1994**, 5, 9.

²⁰ Yang, R. Y.-; Dai, L. -X.; Chen, C. -G.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1487.

²¹ Zhu, S.; Chan, Q. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1459

allyliques sont les composés qui ont été le plus étudiés dans le cadre de cette méthodologie.

1.4 RÉACTIVITÉ DES YLURES

Lorsqu'un ylure n'est pas stable cinétiquement, il peut réagir selon trois grandes classes de réaction. Il peut y avoir formation d'alcènes, formation d'un cycle à trois membres (cyclopropane, époxide et aziridine) ou bien un réarrangement.² Les réarrangements les plus fréquemment rencontrés sont les réarrangements [1,2] et les réarrangements sigmatropiques [2,3]. Cette section a pour objectif d'exposer brièvement les possibilités synthétiques offertes par ces trois classes de réactions. Il est à noter que seule la réactivité des ylures sp^3 sera discutée dans cette section puisque ce sont les principes relatifs à ces derniers qui seront utiles dans les chapitres subséquents.

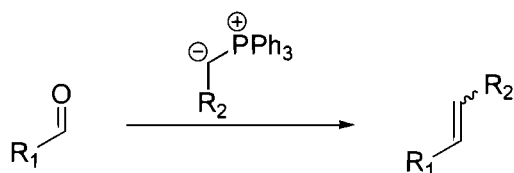
1.4.1 OLÉFINATION

Une des réactions les plus fondamentales des ylures est la réaction de Wittig et ses variantes (Wittig-Horner, Horner-Wadsworth-Emmons, Still-Gennari, etc.), qui permettent de synthétiser une grande variété d'alcènes. De manière générale, un ylure de phosphore est formé par déprotonation d'un sel de triphénylphosphonium au moyen d'une base forte. Cet ylure est additionné sur une cétone ou un aldéhyde pour générer un oxaphosphétane. La libération subséquente de l'oxide de triphénylphosphine provoque la formation de l'alcène. (**Équation 3**) La réaction de Wittig et ses dérivés ont fait l'objet de plusieurs revues.^{22,23,24}

²² Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

²³ McEwen, W. E.; Beaver, B. D.; Cooney, J. V. *Phosphorus Sulfur* **1985**, *25*, 255.

²⁴ Pommer. H.; Thieme. P. C. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 165.



Équation 3 : Utilisation des ylures de phosphore dans le cadre de la réaction de Wittig

1.4.2 FORMATION DE CYCLES À TROIS MEMBRES

Contrairement aux ylures de phosphore, les ylures de la plupart des autres éléments ne forment pas de liens très forts avec l'oxygène. Ceci fait en sorte que l'intermédiaire bétaine formé lors de leur addition à un carbone électrophile réagit de manière à former un cycle à trois membres.

1.4.2.1 Époxydation

Le réactif le plus célèbre dans ce domaine est probablement le réactif de Corey-Chaykovsky.²⁵ Il s'agit d'un ylore de sulfoxide utilisé comme agent de méthylation. Le réactif est généralement formé *in situ* par l'alkylation du DMSO avec de l'iodure de méthyle suivie de la déprotonation du sulfoxonium résultant (Schéma 6).

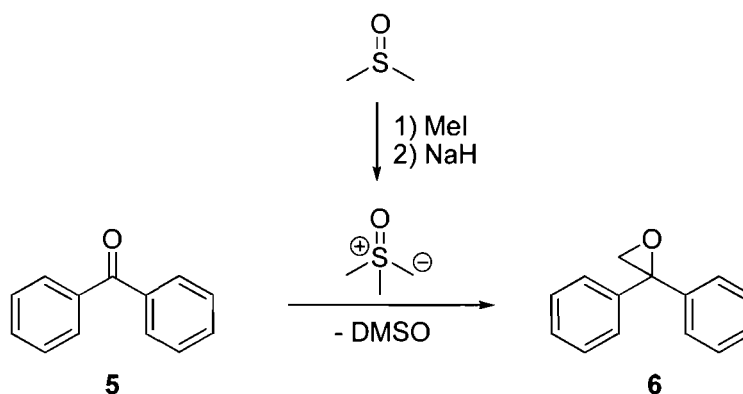


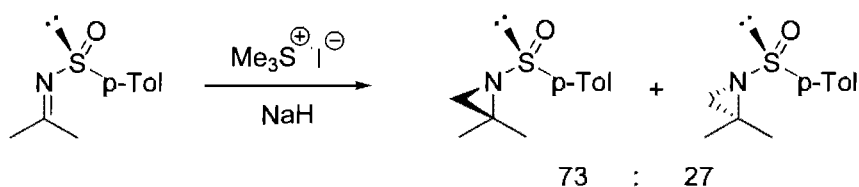
Schéma 6 : Formation d'un époxyde au moyen du réactif de Corey-Chaykovsky

²⁵ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867.

Le mécanisme de la réaction passe par l'addition nucléophile de l'ylure sur le carbonyle **5**. L'intermédiaire bétaïne ainsi formé subit une substitution nucléophile intramoléculaire générant l'époxide **6** et une molécule de DMSO. La réaction ne produit pas d'alcène parce que, contrairement à ce qui se produit lors de la réaction de Wittig, le lien S-O n'est pas suffisamment fort pour forcer la formation d'un cycle sulfoxéthane.

1.4.2.2 Aziridination

Le réactif de Corey-Chaykovsky a également été utilisé sur des imines afin de former des aziridines. L'utilisation du méthylure de diméthylsulfonium sur une sulfinimine chirale permet d'obtenir des aziridines énantiomériquement enrichies avec un excès de diastéréoisomères de 46%²⁶ (**Équation 4**).



Équation 4 : Formation d'aziridines énantiomériquement enrichies par traitement d'une sulfinimine chirale avec un ylure de sulfonium²⁶

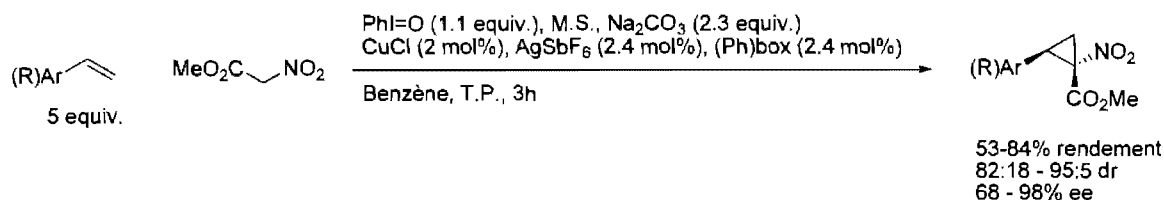
1.4.2.3 Cyclopropanation

Une des caractéristiques intéressantes des ylures d'iodonium est qu'ils peuvent être décomposés photochimiquement, thermiquement ou catalytiquement en metallocarbènes.²⁷ Ceci correspond grossièrement à la réaction inverse de la formation par addition d'un iodure sur le carbène. Cette propriété a été mise à profit dans de nombreuses méthodologies, dont une développée dans notre groupe de recherche permettant de synthétiser des esters d'acides nitrocyclopropylcarboxyliques énatioenrichies (**Équation 5**).²⁸

²⁶ Tsuge, O.; Veno, K.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1984**, 285.

²⁷ Wurz, R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2327.

²⁸ Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18014.



Équation 5 : Formation d'esters d'acides nitrocyclopropylcarboxyliques énantiométriques via l'utilisation d'ylures d'iodonium

1.4.3 RÉARRANGEMENTS

Les deux types de réarrangements sigmatropiques les plus fréquemment rencontrés chez les ylures sont les réarrangements [1,2] et les réarrangements sigmatropiques [2,3]. Dans le cas particulier des ylures allyliques, c'est ce dernier qui prédomine largement.

1.4.3.1 Réarrangements [1,2] de Stevens

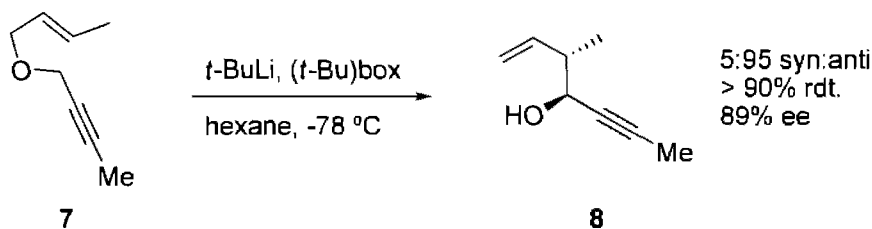
Bien que les réarrangements sigmatropiques concertés de type [1,2] soient interdits par les règles de Woodward-Hoffman²⁹, ceux-ci semblent communs chez les ylures. Il est généralement accepté que la réaction n'est pas un véritable réarrangement sigmatropique, mais que le groupe migrant se détache homolytiquement et migre rapidement sur l'atome adjacent. La stéréochimie du radical migrant serait conservée parce que ce dernier n'aurait pas le temps de quitter la cage de solvant et de racémiser. Ainsi, les solvants visqueux et les basses températures favoriseraient la conservation de l'information chirale lors de ce type de réarrangement. Les réarrangements [1,2] sont généralement observés chez les ylures d'ammonium, mais il existe de nombreux exemples rencontrés chez les ylures de sulfonium et d'oxonium.

²⁹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

1.4.3.2 Réarrangements sigmatropiques [2,3]

Les ylures où l'hétéroatome de l'ylure est situé en position allylique sont potentiellement aptes à effectuer un réarrangement sigmatropique [2,3]. Le cas le plus simple de réarrangements sigmatropiques [2,3] consiste probablement en le réarrangement sigmatropique d'un α -oxacarbonion formé par la réaction entre *t*-BuLi et un éther allylique. Cette réaction est connue sous le nom du réarrangement [2,3] de Wittig.³⁰

Il est possible d'effectuer cette réaction de façon énantiosélective en utilisant une bis(oxazoline) (Équation 6).³¹ Par exemple, le traitement de l'éther allylique **7** par le *t*-BuLi en présence de la (*t*-Bu)box résulte en la formation de l'alcool propargylique chiral **8** dans un excellent rendement. Le mécanisme implique un complexe inhabituel entre la bis(oxazoline) et l'organolithium.



Équation 6 : Réarrangement [2,3] de Wittig énantiosélectif au moyen d'un complexe de lithium / bis(oxazoline)³¹

1.5 ÉTUDES MÉCANISTIQUES DE LA RÉACTIVITÉ DES YLURES D'HALOGÉNURES ALLYLIQUES

Plusieurs groupes ont étudié la réaction des carbènes avec les halogénures allyliques. Ce sont deux russes, D'yakonov et Vinogradova, qui ont été les premiers à constater que la thermolyse d'un mélange de diazoacétate d'éthyle et de bromure d'allyle résultait en la formation de 2-bromo-4-pentanoate d'éthyle.³² Les auteurs ont

³⁰ Nakai, T. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885.

³¹ Tomooka K.; Komine N.; Nakai T. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 5513.

³² D'yakonov, I. A.; Vinogradova, N. B. *J. Gen. Chem.* **1951**, *21*, 851.

postulé que le mécanisme passait par l'addition de l'halogène sur le carbène suivi d'un réarrangement sigmatropique [2,3].

Il est à noter que les ylures d'azote et de soufre allyliques nécessitent une température beaucoup plus élevée pour réarranger que les ylures d'halogénures correspondants. Sachant que les premiers peuvent former des adduits stables avec le rhodium, il est probable qu'une compétition entre la coordination du diazo et celle du substrat soit à l'origine de cette baisse de réactivité.

La réactivité des ylures d'halonium fait apparaître plusieurs questions mécanistiques qui méritent d'être étudiées. Tout d'abord, il a été constaté que le rapport entre le produit de cyclopropanation et le produit de réarrangement de l'ylure varie fortement selon le métal utilisé et selon l'halogène. Ensuite, l'ylure peut effectuer deux réarrangements, soit un réarrangement sigmatropique [2,3] permis par la symétrie, soit ce qui semble être un réarrangement [1,2]. Enfin, le réarrangement sigmatropique des ylures peut s'effectuer de deux manières : l'ylure peut rester attaché au métal ou bien s'en dissocier. Cette association ylure-catalyseur est très importante car un ylure dissocié du catalyseur doit, dans certaines conditions, conserver une mémoire de la chiralité de sa source afin de pouvoir effectuer une réaction énantiosélective. Cette section a comme objectif de résumer l'état des connaissances relatives à ces sujets dans le cadre de la réaction des halogénures allyliques avec les métallocarbènes.

1.5.1 CYCLOPROPANATION VS ADDITION NUCLÉOPHILE

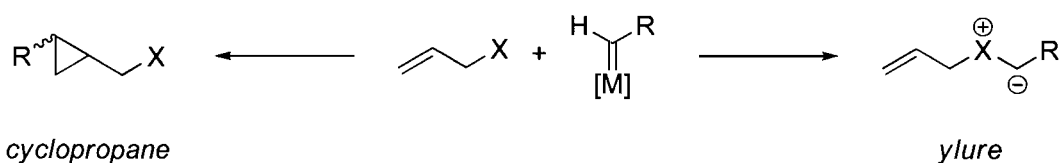


Schéma 7 : Compétition entre la formation d'un ylure allylique et la cyclopropanation de la double liaison du groupement allyle

En présence d'un atome nucléophile et d'un alcène, un métallocarbène a la possibilité d'effectuer deux réactions : il peut réagir soit avec l'alcène pour former un cyclopropane ou encore avec l'hétéroatome nucléophile afin de générer un ylure (**Schéma 7**).

Une étude très intéressante a été réalisée par Ando en 1969.³³ Ce dernier a irradié un mélange de chlorure d'allyle et de diazomalonate de diméthyle. Il a été surpris de constater que la réaction donnait lieu à la fois au produit de réarrangement et au produit de cyclopropanation. Ils ont ensuite effectué la même expérience en présence d'un photosensibilisateur, la benzophénone. Dans ce cas, seulement la cyclopropanation a eu lieu. Ces résultats lui permettent de conclure que seul le carbène singulet peut former des ylures par addition d'un doublet d'électrons libre. Ce résultat est sensé puisque les carbènes singulets possèdent une orbitale vide électrophile alors que les carbènes triplets sont des di-radicaux.

Il est bien connu que les carbènes singulets peuvent rapidement passer à l'état triplet en raison des collisions avec un solvant inerte. Par conséquent, le ratio réarrangement : cyclopropanation dépend beaucoup du solvant. Les solutions concentrées favorisent le produit de réarrangement parce que le carbène bénéficie de moins de temps pour passer à l'état triplet avant de rencontrer l'halogénure nucléophile. Il est aussi connu que la conversion singulet-triplet se fait rapidement dans les solvants possédant des halogènes lourds (I, Br).³⁴

Il a été constaté par Bamford³⁵ que la réaction photochimique entre le diazoacétate d'éthyle et le chlorure d'allyle favorise la formation d'ylure sur la cyclopropanation dans un ratio de 1.25 : 1 alors que la même réaction avec le bromure d'allyle permet d'obtenir un ratio de 8 : 1. Quant à lui, l'iodure d'allyle a permis d'obtenir sélectivement le produit du réarrangement d'ylure.³⁶ Ce phénomène

³³ Ando, W.; Kondo, S.; Mitaga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6516.

³⁴ Pirkle, W. H.; Koser, G. F.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3959.

³⁵ Bamford, C. H.; Casson, J. E.; Hughes, A. N. *Chem. Commun.* **1967**, 1096.

³⁶ Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5095.

peut être expliqué par la différence de nucléophilie des trois halogènes. Les halogènes moins électronégatifs sont évidemment plus nucléophiles.

Doyle rappelle que bien que la réaction thermique et photochimique entre les halogénures allyliques et les composés diazo ait été étudiée de façon attentive par Ando,^{33,37,38} la réaction équivalente impliquant la décomposition catalytique des composés diazo par le cuivre ou le rhodium a reçu peu d'intérêt. À ce moment (en 1981), seule l'utilisation du chlorure d'allyle lors de la décomposition catalytique du diazoacétate d'éthyle avait été étudiée.^{37,38} Un mélange complexe de produits comprenant, entre autres, le produit de cyclopropanation et de réarrangement dans un faible rendement avait alors été obtenu. Des températures élevées étaient nécessaires pour parvenir à ce résultat. Doyle a donc décidé d'effectuer une expérience où il a décomposé le diazoacétate d'éthyle en présence d'halogénures allyliques au moyen de différents sels de cuivre et de rhodium. Il a observé que le cuivre favorise davantage la formation d'ylure que le rhodium et il en conclut que les carbènes de cuivre sont plus électrophiles que ceux de rhodium. De plus, il a observé que le changement de la nature des substituants du carbène a une profonde influence sur le ratio cyclopropanation / réarrangement. Il a aussi attribué ces différences à la variation du caractère électrophile du carbène mais n'a pas approfondi plus loin son explication.

1.5.2 LIAISON DU CATALYSEUR À L'YLURE

Un des grands enjeux dans le domaine de l'utilisation des ylures en catalyse asymétrique consiste à déterminer si l'ylure demeure attaché au métal.¹³ En effet, il est difficile de déterminer si l'induction asymétrique provient du métal lié à l'ylure ou bien si elle provient de l'ylure dissocié possédant une mémoire de sa source.

Une des manières de déterminer si l'ylure est associé ou dissocié du métal consiste à effectuer une réaction où l'ylure libre est achiral (et génère donc des

³⁷ Ando, W.; Kondo, S.; Nakayama, K.; Ichibori, K.; Kohoda, H.; Yamato, H.; Imai, I.; Nakaido, S.; Mitiga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3870.

³⁸ Ando, W.; Yagihara, T.; Kondo, S.; Nakayama, K.; Yamato, H.; Nakaido, S.; Mitiga, T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1732.

produits achiraux) alors que l'ylure associé au métal est chiral (**Schéma 8**). Une des conditions de cette expérience est qu'il ne doit pas y avoir d'espèces autres que l'ylure associé au métal et l'ylure libre pouvant générer les produits.

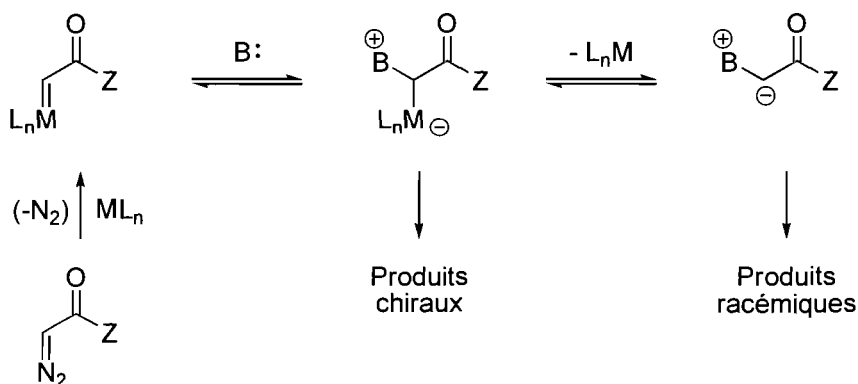


Schéma 8 : Principe de l'expérience pour déterminer si l'ylure demeure associé au métal.¹³

Il est connu que la décomposition d'un composé diazo au moyen d'une quantité catalytique d'un complexe de rhodium en présence d'iodures allyliques génère le produit de réarrangement [2,3] de l'ylure et le produit de cyclopropanation sans aucune trace de réarrangement [1,2] de Stevens (*vide supra*). En utilisant l'iodure d'allyle, l'ylure libre est achiral et les conditions nécessaires à l'expérience mentionnée plus tôt sont remplies. Les résultats obtenus dans ces conditions sont présentés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Réaction entre l'iodure d'allyle et le diazoacétate d'éthyle (DAE) catalysée par divers complexes métalliques¹³

Catalyseur	Iodure d'allyle : EDA	Iodoester : Dimère	ee (%)
Rh ₂ (OAc) ₄	4:1	98:2	-
Rh ₂ (<i>t</i> -Bu-(S)-Pro) ₄	2:1	67:33	4
Rh ₂ (4 <i>S</i> -MEOX) ₄	4:1	20:80	39
Rh ₂ (4 <i>R</i> -MEOX) ₄	4:1	18:82	39
Rh ₂ (4 <i>S</i> -MPPIM) ₄	4:1	17:83	12
CuPF ₆ ((<i>t</i> -Bu)box)	4:1	100:0	69

On constate que l'excès d'énantiomère de la réaction dépend du catalyseur, en particulier pour les différents complexes de rhodium où seuls les ligands sont différents. Cette dépendance prouve que l'ylure demeure attaché au métal lors du réarrangement et que l'induction asymétrique est générée par le contrôle de l'approche du nucléophile par le catalyseur. La dernière entrée permet de confirmer que l'utilisation du cuivre permet la formation exclusive de l'iodoester ainsi que l'obtention de l'excès énantiomère le plus élevé. Il semble donc que le cuivre soit le métal le plus efficace pour catalyser ce type de réaction.

1.5.3 RÉARRANGEMENT [2,3] VS [1,2]

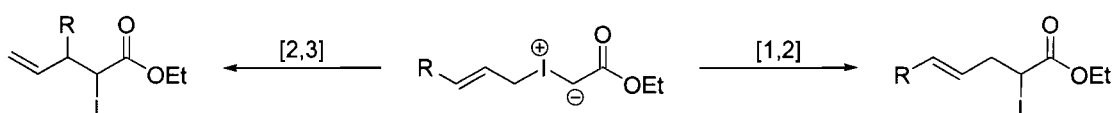


Schéma 9 : Compétition entre le réarrangement [1,2] et [2,3] d'un ylure d'iodonium

Comme mentionné ci-haut, la décomposition catalytique des composés diazo par le cuivre en présence d'halogénure d'allyle n'entraîne pas (ou très peu) la formation de cyclopropanes. Une autre différence a été constatée et concerne le type de réarrangement effectué par le substrat allylique. Les réarrangements [1,2] et [2,3] sont en effet accessibles aux ylures allyliques (**Schéma 9**). Il a été constaté que la décomposition par le rhodium entraîne la formation du produit de réarrangement [2,3] et du produit de cyclopropanation, alors que la décomposition par le cuivre provoque la formation des produits de réarrangement [2,3] et [1,2]. L'apparition de ce dernier produit est surprenante parce que cette transformation est interdite par la symétrie (*vide infra*) et ne se produit pas avec tous les métaux.

Doyle a effectué une étude à ce sujet dans laquelle il entame son raisonnement en rappelant que des études passées ont montrées que les ylures allyliques ne peuvent effectuer que des réarrangements sigmatropiques concertés [2,3]. Le réarrangement

[1,2] n'est observé qu'avec les carbènes libres (formés par l'action d'une base ou par l'addition sur un carbène généré en l'absence de métal) et consiste en fait en une dissociation-recombinaison radicalaire. Il postule donc l'hypothèse que le produit de réarrangement [1,2] observé lors de la décomposition du diazo par le cuivre passe par un autre mécanisme.

Il a d'abord constaté que le ratio diastéréoisomérique des produits formés par le réarrangement [2,3] est *indépendant* de la température et du catalyseur dans la mesure où aucune trace du produit [1,2] n'est observée. Ceci se produit lorsqu'une des conditions suivantes est remplie:

- La décomposition du diazo est catalysée par le rhodium
- Un ylure de soufre, d'oxygène ou d'azote est impliqué

En revanche, dans les expériences catalysées au cuivre où le produit de réarrangement [1,2] est observé, le ratio diastéréoisomérique du produit de réarrangement [2,3] est *dépendant* du catalyseur utilisé. Cette observation est d'une importance capitale et nécessite qu'un autre mécanisme entre en jeu.

Le **Schéma 10** illustre le mécanisme postulé par Doyle. Avant même la formation de l'ylure, le carbène métallique **9** a deux possibilités, il peut s'additionner sur l'alcène de l'halogénure allylique et former le cyclopropane **10** ou effectuer une addition électrophile sur les doublets d'électrons libres de l'halogénure. Les facteurs qui influencent la voie empruntée ont été discutés dans la section 1.5.1. L'addition de l'halogénure mène à la formation de l'ylure lié au métal **11**. Ce dernier, ou son équivalent dissocié du métal, peuvent effectuer une ou plusieurs des réactions mentionnées dans la section 1.4. Dans le cas particulier des ylures formés à partir de l'iodure d'allyle, on assiste à un réarrangement sigmatropique [2,3].

L'ylure associé au métal peut aussi subir un réarrangement intramoléculaire menant à la formation du complexe π -allyle **12**. Ce complexe peut être considéré

comme étant un mélange des deux complexes σ -allyle **13a** et **13b**. L'halogène joue le rôle de groupe partant lors de la formation du complexe π -allyle. L'élimination réductrice subséquente du cuivre régénère le catalyseur et mène à la formation des mêmes produits que ceux générés par les réarrangements sigmatropiques [1,2] et [2,3] de l'ylure original.

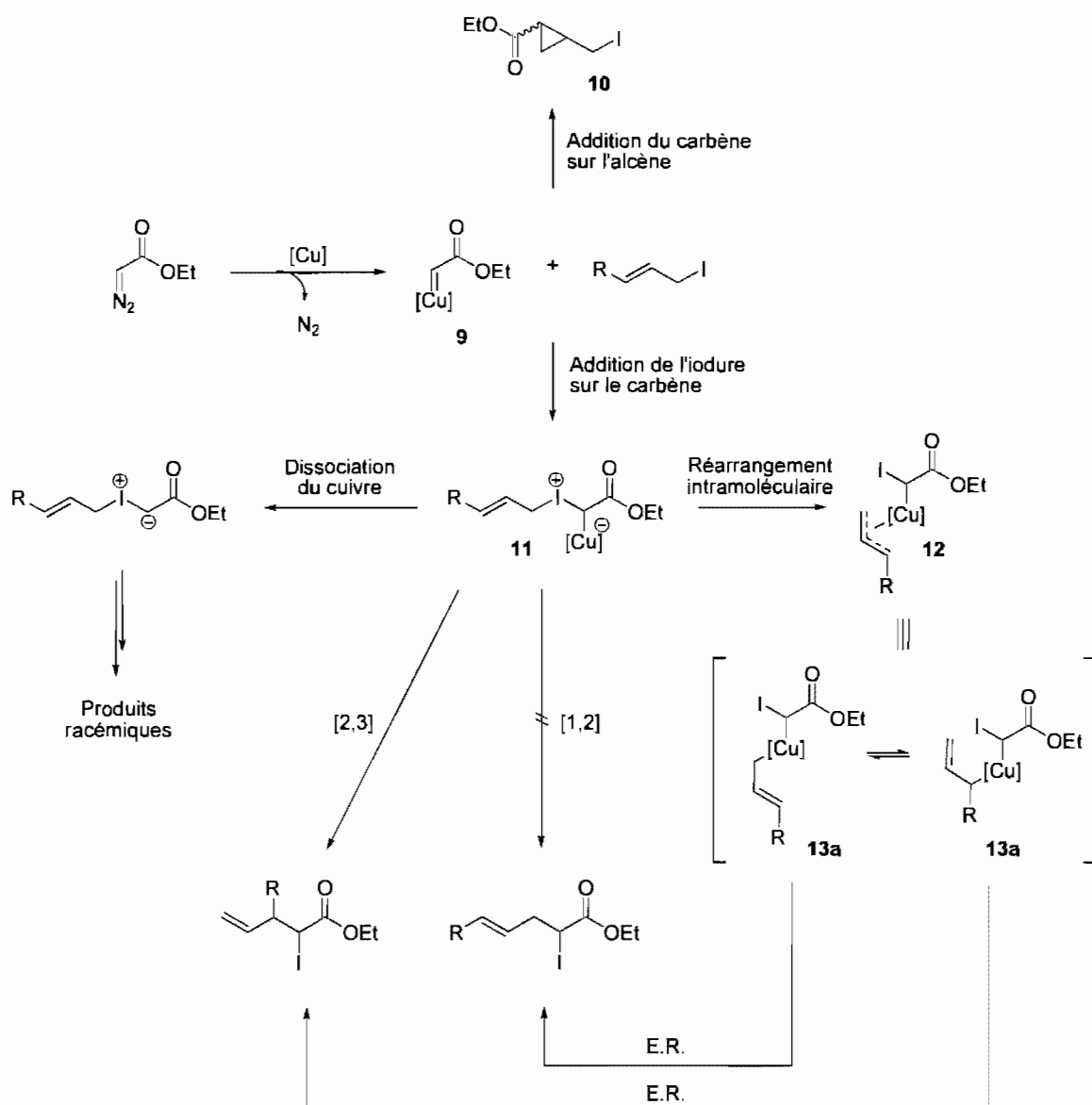


Schéma 10 : Mécanisme proposé par Doyle pour expliquer la formation du produit de réarrangement [1,2] lors de la décomposition catalytique par le cuivre du diazoacétate d'éthyle en présence d'iodures allyliques³⁶

Doyle fait remarquer que les ylures d'azote et de soufre ne forment pas de produit de réarrangement [1,2]. Il explique ce phénomène en avançant que ces atomes sont de moins bons groupes partants que leurs équivalents iodés. Ainsi, un excellent groupe partant favoriserait la formation du complexe π -allyle alors qu'un moins bon favoriserait le réarrangement [2,3] de l'ylure (libre ou associé au métal).

1.6 CONCLUSION

Au cours de ce chapitre, les principales voies de synthèse des ylures ont été décrites. Par la suite, quatre types d'ylures ont été présentés: les ylures de sulfonium, d'oxonium, d'ammonium et d'halogénium. Les trois grandes classes de réactions accessibles aux ylures ont alors été présentées, soit la formation d'alcènes, la formation de cycles à trois membres et les réarrangements intramoléculaires. Cette dernière classe de réaction comprend les réarrangements sigmatropiques [1,2] et [2,3], ce dernier étant le plus répandu. Ces sections ont posé les bases à la dernière qui a consisté en une discussion mécanistique entourant la décomposition catalytique des composés diazo en présence d'halogénure d'allyle.

Les facteurs influençant la compétition entre la cyclopropanation et la formation d'ylure ont d'abord été exposés. Ensuite, une discussion sur le caractère libre ou associé de l'ylure a été présentée et enfin, un mécanisme réactionnel impliquant la formation d'un complexe π -allyle a été proposé pour justifier l'apparition du produit de réarrangement [1,2] lors de la décomposition du diazoacétate d'éthyle par le cuivre en présence d'iodure d'allyle.

Au prochain chapitre, le sujet des travaux que nous avons réalisés sera exposé et, avant de passer aux résultats obtenus, la synthèse des différents réactifs et produits de départ sera examinée en détail.

Chapitre 2

Synthèse de précurseurs et autres réactifs

2.1 INTRODUCTION : UTILITÉ DES ACIDES PHOSPHONIQUES ET DE LEURS DÉRIVÉS

Les acides phosphoniques sont des composés très similaires aux phosphates présents dans le corps humain et présentent par conséquent des propriétés biologiques intéressantes.³⁹

En effet, ces composés, illustrés à la **Figure 3**, ne sont pas sensibles à l'action des phosphatases, un groupe d'enzymes catalysant le clivage des liens P-O des phosphates.⁴⁰ Ces enzymes laissent intact le lien P-C des acides phosphoniques. De plus, ceux-ci peuvent servir de groupements isostères aux acides carboxyliques, ce qui permet alors d'éviter une multitude de problèmes liés au métabolisme de ces derniers.⁴¹



Figure 3 : Structures de quelques dérivés du phosphore

Les acides phosphoniques et leurs dérivés présentent des propriétés antifongiques⁴² et antibactériennes.⁴³ La **Figure 4** illustre quelques exemples de produits naturels et synthétiques possédant une activité biologique intéressante. On y trouve le phosphate **14**, utilisé comme agent antiviral, la fosfomycin (**15**), un

³⁹ Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1997**, 61, 211.

⁴⁰ Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349.

⁴¹ Malachowski, W. P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7625.

⁴² Maier, L. Diel, P. J. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, 57, 57.

⁴³ (a) Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassal, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature*, **1978**, 272, 56. (b) Pratt, R. F. *Science* **1989**, 246, 917.

antibiotique utilisé pour traiter certaines infections urinaires, et le cyclopropylphosphonate **16**, un analogue de nucléoside phosphonate.

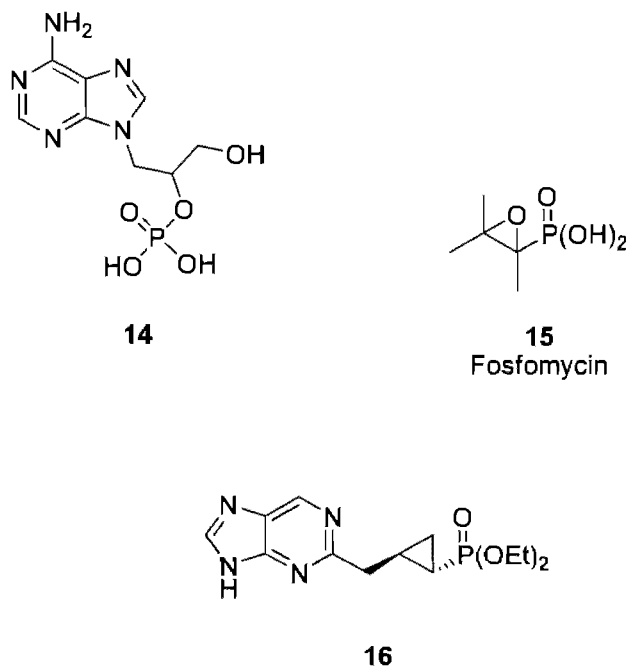


Figure 4: Quelques dérivés d'organophosphonates

Les rôles biologiques des acides aminés ne sont plus à prouver et la relation entre leurs structures et propriétés est bien connue.⁴⁴ En raison de leur similitude avec les acides aminés, les acides α -aminophosphoniques présentent aussi de nombreuses propriétés biologiques viables. Par exemple, ils peuvent servir autant à la régulation de la croissance des plantes⁴⁵ qu'en tant qu'agents antibactériens.⁴⁶ De plus, leur incorporations dans des peptides synthétiques a permis d'obtenir des inhibiteurs puissants d'une grande variété d'enzymes.^{47,48,49}

En raison des caractéristiques mentionnées précédemment, la synthèse des acides α -aminophosphoniques et des α -aminophosphonates est d'une importance

⁴⁴ Campbell, N. A.; *Biologie*, ERPI: Saint-Laurent, **1995**

⁴⁵ US Pat. 3,894,861 (1975)

⁴⁶ Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W.; Ringrose, P. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 696.

⁴⁷ Jacobsen, E. N.; Bartlett, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 654.

⁴⁸ Giannousis, P. P.; Bartlett, P. A., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1603.

⁴⁹ Oleksyszyn, J.; Powers, J. C., *Biochemistry* **1991**, 30, 485.

considérable. Le projet de recherche qui sera présenté ci-dessous a comme objectif ultime le développement d'une méthodologie de synthèse de ces acides.

Ce chapitre débutera par une revue des différentes voies de synthèse des acides α -aminophosphoniques puis présentera le projet de recherche que nous avons entrepris. La synthèse des composés importants de notre méthodologie sera ensuite .

2.2 SYNTHÈSES DES ACIDES AMINOPHOSPHONIQUES ET DE LEURS DÉRIVÉS

Plusieurs méthodes sont disponibles pour effectuer la synthèse des acides aminophosphoniques. Oleksyszyn a développé une méthodologie permettant de synthétiser le dérivé aminophosphonate de diaryle **17** via une synthèse en trois étapes à partir du carbamate de benzyle, de la paraformaldéhyde et de la triphénylphosphite (**Schéma 11**).⁵⁰

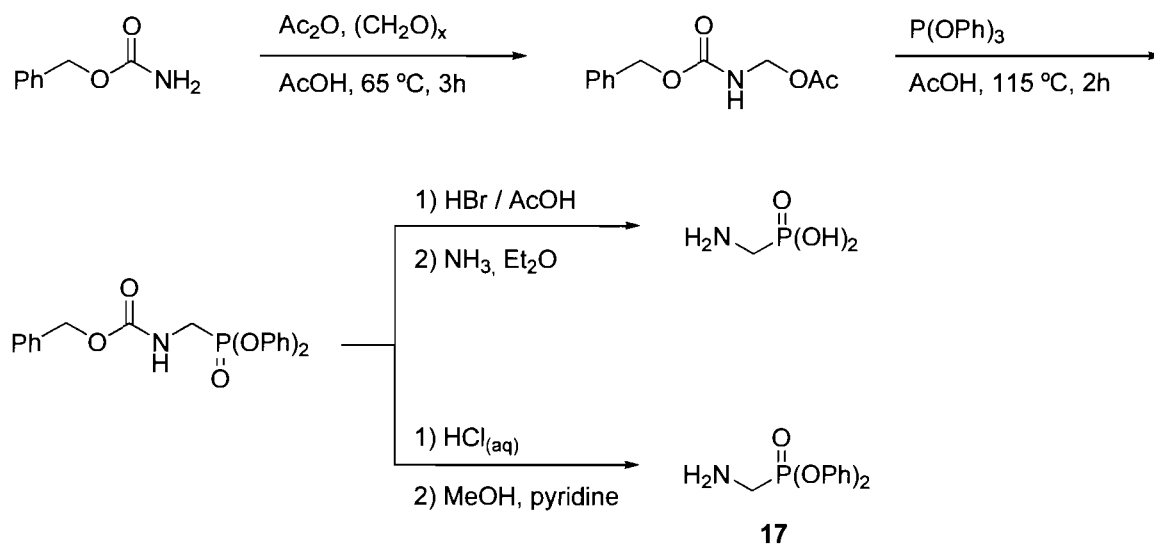


Schéma 11 : Synthèse de l'acide α -aminophosphonique et de son ester diphenyle à partir du carbamate de benzyle.⁵⁰

⁵⁰ Oleksyszyn, J.; Subotkowska, L., *Synthesis* **1980**, 906.

Une autre synthèse impliquant l'addition de nucléophiles sur l'imine dérivée de l' α -aminométhylphosphonate a été développée par Genêt.⁵¹ La synthèse débute par la bromation du phtalimide de *N*-hydroxyméthyle (**18**) suivie par le déplacement du brome par le sel de potassium de la di-*tert*-butylphosphite. L'amine libre est formée par l'action de l'hydrazine puis est convertie en la diphenylimine correspondante (**19**). Cette dernière est alkylée par différents électrophiles puis une hydrolyse libère l'acide phosphonique et l'amine, de même que les deux groupements *tert*-butyles. Les α -aminophosphonates **20** correspondants sont récupérés dans des rendements globaux variant de 14 à 39% (**Schéma 12**).

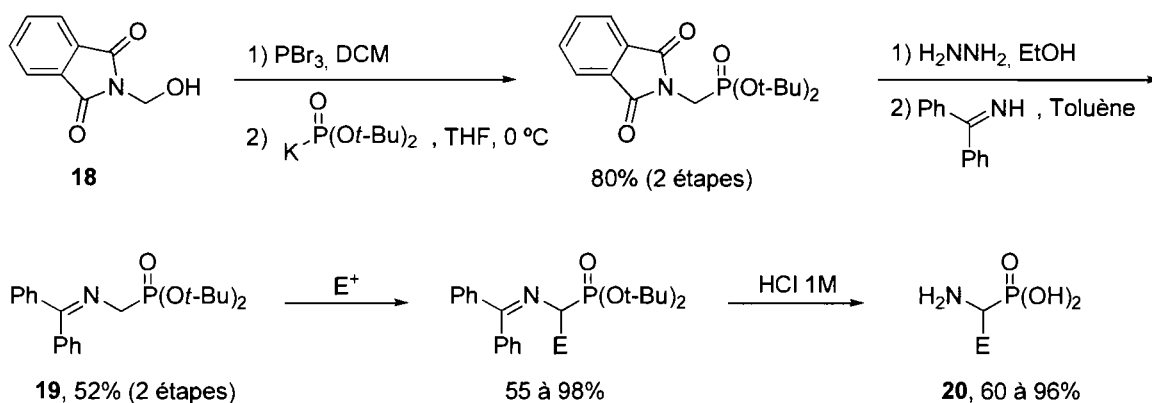


Schéma 12 : Synthèse d'acides α -aminophosphoniques utilisant une méthodologie d'alkylation d'imine.⁵¹

Baylis a publié une synthèse basée sur l'oxydation des acides phosphiniques (**Schéma 13**).⁵² Tout d'abord, l'anion hypophosphonate est additionné à une diphenylbenzylimine. L'amine résultante (**21**) est déprotégée et l'acide phosphinique (**22**) est oxydé en acide α -aminophosphonique au moyen d'une solution aqueuse de brome. Une grande variété d'aldéhydes peut être utilisée et plusieurs équivalents d'acides aminés ont ainsi été préparés avec des rendements de 21 à 91%.

⁵¹ Genêt, J. P.; Uziel, M.; Touzin, A. M.; Roland, S.; Thorimbert, S.; Tanier, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 77.

⁵² Baylis, E. K.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1, 2845.

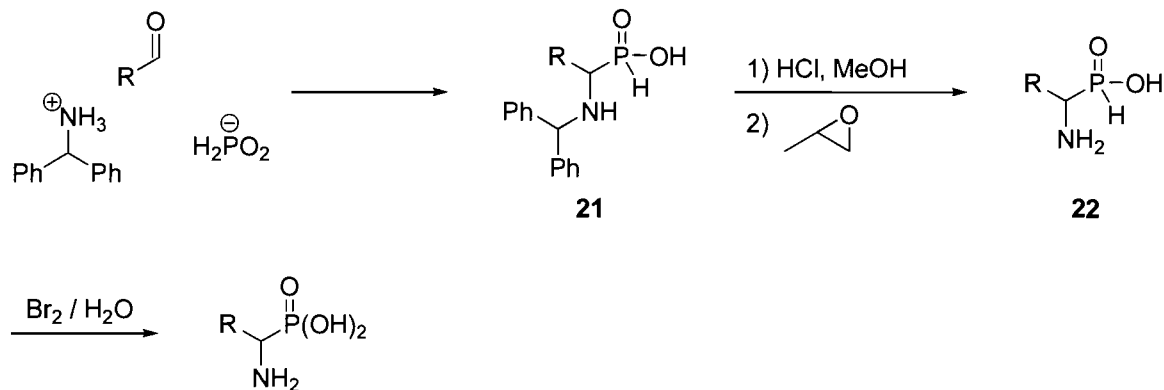


Schéma 13 : Synthèse d'acides α -aminophosphoniques via l'oxydation de l'acide phosphinique correspondant.⁵²

Plus récemment, Jacobsen a présenté la synthèse énantiosélective très efficace des acides α -aminophosphoniques basée sur l'addition d'une phosphite à une benzylimine.⁵³ La réaction est catalysée par la thiourée chirale **23** et permet d'obtenir une variété d' α -aminophosphonates avec des excès d'énantiomères variant de 82 à 99%. L'utilisation d'un ester *o*-nitrobenzyle fait en sorte que l'amine et l'acide phosphonique peuvent être déprotégés simultanément par l'hydrogénolyse des trois groupements protecteurs (**Schéma 14**).

⁵³ Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.

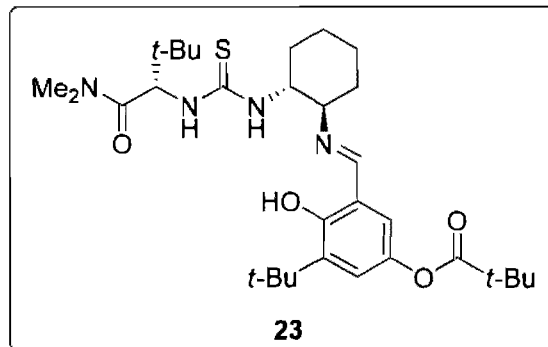
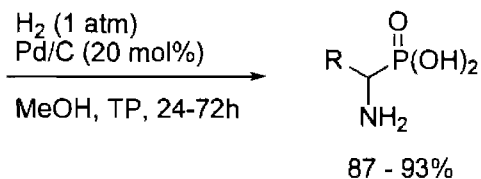
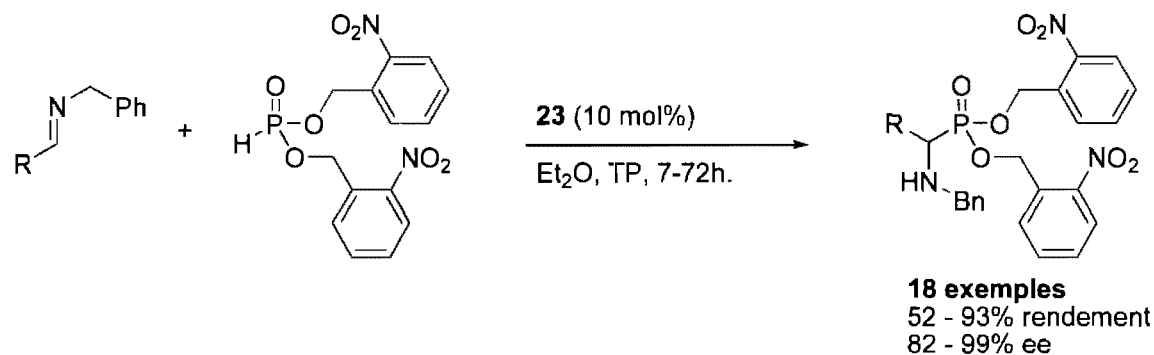


Schéma 14: Synthèse énantiosélective d'acides α -aminophosphoniques, basée sur l'addition d'une phosphite sur une benzylimine, développée par Jacobsen⁵³

2.3 PRÉSENTATION DU PROJET DE RECHERCHE

Dans le cadre de travaux effectués dans notre groupe de recherche sur la synthèse de cyclopropylphosphonates énantioenrichis⁵⁴, il a été découvert que la décomposition catalytique du diazométhylphosphonate de diméthyle (DAMP) en présence de cinq équivalents d'iodure d'allyle ne permettait pas de synthétiser le cyclopropane correspondant, mais résultait plutôt en la formation d'un α -iodophosphonate (**Schéma 15**). Ces produits pouvant théoriquement, via une réaction S_N2, servir de précurseur aux α -aminophosphonates, nous avons décidé d'étudier en détail les différents paramètres de cette réaction.

⁵⁴ Charette, A. B.; Bouchard, J.-E. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 533.

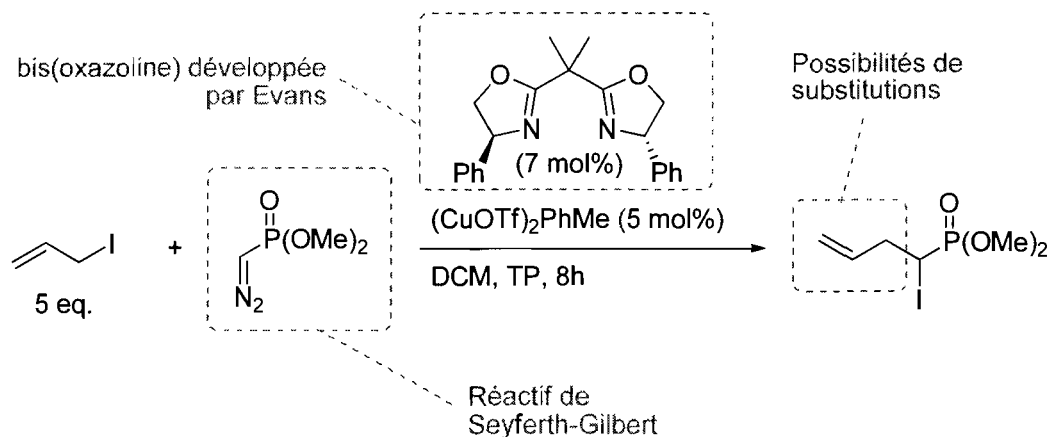


Schéma 15 : Illustration des principaux points d'intérêt de la réaction de formation d' α -iodophosphonates par décomposition catalytique du DAMP en présence d'iodure d'allyle

Comme il est possible de le constater dans le **Schéma 15**, la réaction présente plusieurs caractéristiques intéressantes. Premièrement, le diazométhylphosphonate illustré est le réactif de Seyferth-Gilbert.⁵⁵ Ensuite, le ligand est une bis(oxazoline) développée par Evans⁵⁶ et enfin, la chaîne carbonée du produit provient de l'iodure d'allyle, ce qui ouvre la porte à la synthèse de multiples dérivés.

Avant de discuter davantage de cette réaction, il convient toutefois de prendre le temps de passer en revue les différentes méthodologies utilisées afin de synthétiser les composés mentionnés au dernier paragraphe. En effet, c'est à partir des variations de ces composés que des dérivés de l' α -aminophosphonate pourront être synthétisés.

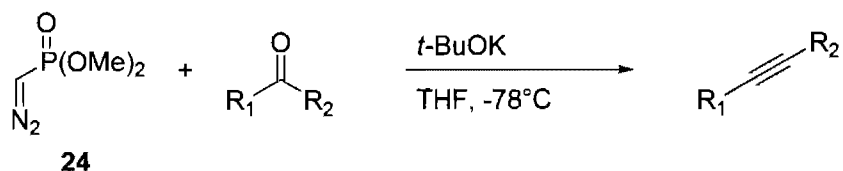
2.4 UTILISATIONS ET SYNTHÈSE DES DIAZOMÉTHYLPHOSPHONATES

Le diazométhylphosphonate le plus connu est le diazométhylphosphonate diméthyle (DAMP) (**24**). Ce réactif, aussi connu sous le nom de réactif de Seyferth-Gilbert, est utilisé en synthèse totale afin d'effectuer la transformation des

⁵⁵ (a) Nerenberg, J. B.; Hyng, D. T.; Somer, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12621. (b) Buszek, K. R.; Sato, N.; Jeong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5511. (c) Heathcock, C. H.; Clasby, M.; Griffith, D. A.; hence, B. R.; Sharp, M. J. *Synlett* **1995**, 467.

⁵⁶ Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4541.

cétones et aldéhydes en alcynes⁵⁷ (**Équation 7**). Un carbène vinylique est formé et effectue un réarrangement sigmatropique [1,2] au cours duquel un des groupements migre afin de former l'alkyne correspondant.



Équation 7 : Transformation d'un aldéhyde ou d'une cétone en alkyne au moyen du réactif de Seyferth-Gilbert

2.4.1 MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSES DES DIAZOMÉTHYLPHOSPHONATES DE DIALKYLE

Le plus grand défaut de cette réaction est la synthèse du DAMP. La synthèse originale, proposée par Seyferth⁵⁸, consiste en une réaction d'Arbuzov entre la triméthylphosphite et le phtalimide de *N*-bromométhyle **25** suivi par la formation de l'amine **26** par l'hydrazine et de la diazotation de celle-ci par l'acide nitreux (**Schéma 16**). Cette synthèse nécessite quatre étapes et s'effectue dans un rendement global de 37%. Elle présente cependant le désavantage d'être très inefficace en termes d'économie d'atomes.

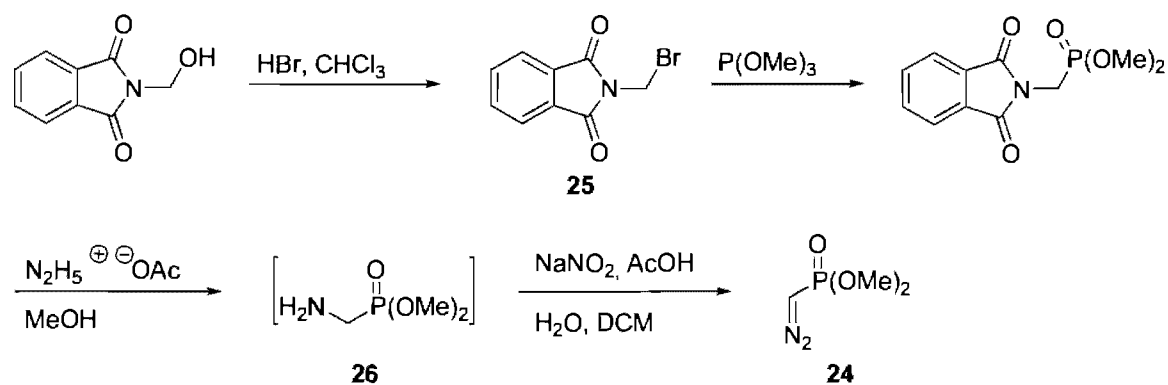


Schéma 16: Synthèse originale du DAMP proposée par Seyferth en 1971⁵⁸

⁵⁷ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837.

⁵⁸ Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379.

Une autre façon de synthétiser le dérivé éthyle du DAMP a été développée par Motherwell en 1992.⁵⁹ Celle-ci consiste à effectuer une réaction de Michaëlis-Becker entre la diéthylphosphite et le tri-*N*-benzylhexahydro-5-triazine (**27**). L' α -benzylaminophosphonate **28** ainsi formé est déprotégé par hydrogénolyse en présence d'ammoniac puis diazoté par l'acide nitreux. Le diazométhylphosphonate diéthylique (**29**) est obtenu en 3 étapes dans un rendement global de 58% (**Schéma 17**).

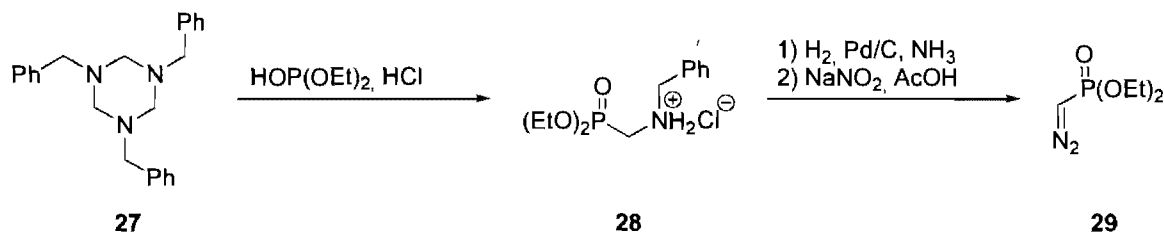


Schéma 17 : Synthèse du diazométhylphosphonate diéthylique décrite par Motherwell⁵⁹

Une troisième méthode utilisée pour synthétiser le DAMP a été développée par Ohira.⁶⁰ Contrairement aux deux méthodes précédemment illustrées, cette dernière n'implique pas la diazotation d'un α -aminophosphonate par l'acide nitreux (**Schéma 18**). La fonction diazo est insérée sur le β -cétophosphonate **30** dans des conditions standard de transfert de diazo puis le produit est déacétylé au moyen d'une solution méthanolique de carbonate de potassium. Le β -cétophosphonate **30** est accessible via une réaction tandem Fielkeinstein/Arbuzov entre la phosphite correspondante et la chloroacétone. Cette méthode a l'avantage d'être facilement utilisable à grande échelle.

⁵⁹ Motherwell, W. B.; Lewis, R. T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1465.

⁶⁰ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561.

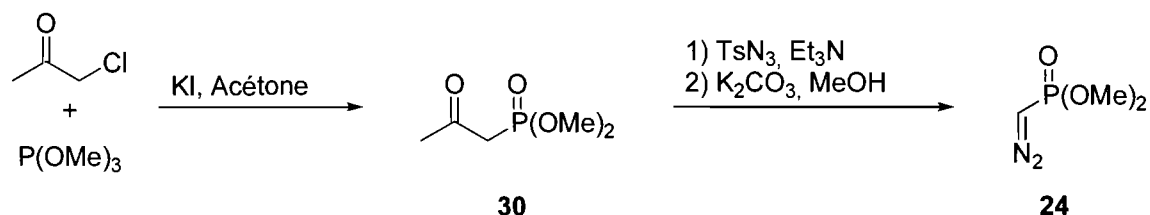


Schéma 18 : Synthèse du DAMP par déacétylation d'un α -diazo- β -cétophosphonate en milieu basique⁶⁰

Enfin, la méthode la plus directe pour synthétiser le réactif de Seyferth-Gilbert est celle de Hoye.⁶¹ Elle consiste à trifluoroacétyler le méthylphosphonate diméthyle (**31**) pour former l'hydrate de cétone **32** qui est utilisé sans purification dans une réaction de transfert de diazo. L'agent de transfert de diazo optimal pour cette réaction a été identifié comme étant l'azidure de 4-acétaminobenzènesulfonyle (*p*-ABSA), mais d'autres réactifs, tel que l'azidure de tosylo (TsN_3), peuvent aussi être utilisés. Le diazo formé détrifluoroacétyle spontanément sous les conditions réactionnelles et le DAMP est obtenu dans un rendement de 50% ou plus (**Schéma 19**).

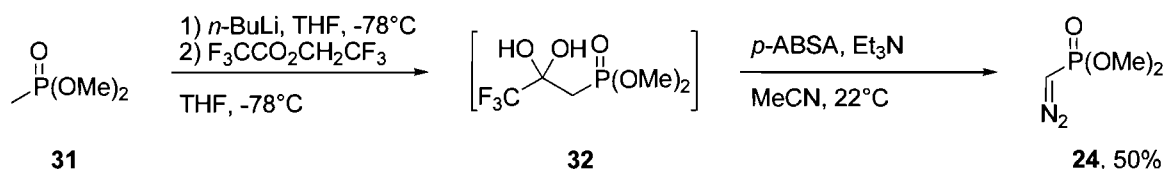


Schéma 19 : Méthode de synthèse du DAMP en un seul pot proposée par Hoye

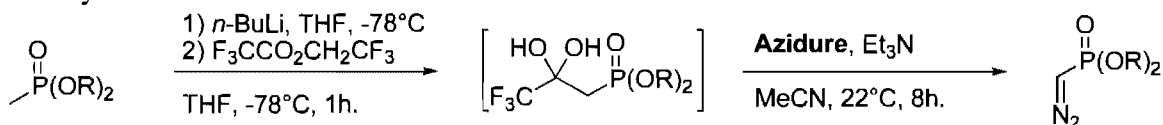
2.4.2 SYNTHÈSE DE DIFFÉRENTS DIAZOMÉTHYLPHOSPHONATES

Avec l'objectif d'étudier l'influence des substituants alkyle du phosphonate sur l'énantiosélectivité de la réaction présentée à la section 2.3, nous avons décidé de synthétiser une série de diazométhylphosphonates de dialkyle. Pour ce faire, nous avons utilisé les méthodes de Hoye et Ohira.

⁶¹ Brown, D. J.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540.

D'un point de vue expérimental, la méthode de Ohira est plus pratique que celle de Hoye lorsqu'il s'agit de synthétiser de grandes quantités de diazométhylphosphonate de dialkyle (>5 g) parce qu'elle n'implique pas l'utilisation du trifluoroacétate de 2,2,2-trifluoroéthyle, un réactif relativement dispendieux utilisé en quantités stœchiométriques dans la méthode de Hoye. Pour cette raison, nous avons généralement synthétisé le diazométhylphosphonate de diméthyle et le diazométhylphosphonate de diisopropyle au moyen de la méthode de Ohira alors que les dérivés diéthyle, di-*néo*-pentyle et dibenzyle ont été synthétisés sous les conditions de Hoye avec des rendements globaux de 33 à 55% (Entrées 2 à 4, **Tableau 2**). La méthode de Hoye a tout de même été utilisée pour générer le dérivé diméthyle (DAMP) dans un rendement de 49% (Entrée 1, **Tableau 2**).

Tableau 2 : Synthèse de diazométhylphosphonates dialkylés au moyen de la méthode de Hoye



Entrée	R	Azidure	Produit	Rendement (%)
1	Me	<i>p</i> -ABSA	24	49%
2	Et	TsN ₃	29	55%
3	CH ₂ Me ₃	TsN ₃	33	43%
4	Bn	TsN ₃	34	33%

Dans le cas des dérivés *néo*-pentyle et benzyle, les dérivés méthylphosphonates nécessaires afin d'effectuer la diazotation sous les conditions de Hoye ont du être synthétisés en deux étapes à partir du méthylphosphonate de diméthyle (**Schéma 20**). La séquence réactionnelle débute par la déméthylation du méthylphosphonate de diméthyle au moyen du bromure de triméthylsilyl. L'intermédiaire disilylé **35** est traité sans purification avec le pentachlorure de phosphore afin de former le dichlorure de méthylphosphonate (**36**). Ce dernier est purifié par distillation et peut réagir avec une variété d'alcools en présence de base pour générer divers méthylphosphonates dialkylés.

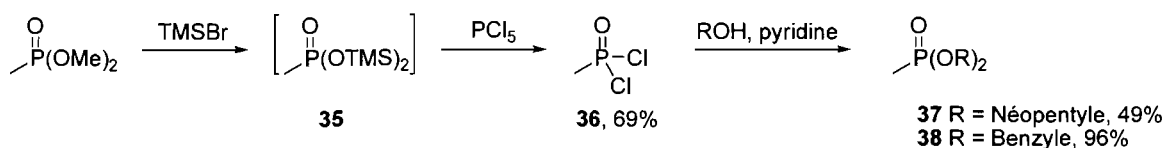


Schéma 20 : Synthèse des dérivés méthylphosphonates de dialkyle

En ce qui concerne le dérivés diisopropyle (**41**) du diazométhylphosphonate, nous avons effectué la synthèses sur échelles intermédiaires (~5 g) de ce composés en utilisant la méthode de Ohira (**Schéma 21**). Bien qu'elle implique trois étapes au lieu d'une seule et qu'elle offre un rendement global légèrement inférieur à la méthode de Hoyer, elle n'implique pas l'utilisation du trifluoroacétate de 2,2,2-trifluoroéthyle. Nous avons ainsi pu obtenir le dérivé isopropyle du DAMP dans un rendement global de 44%.

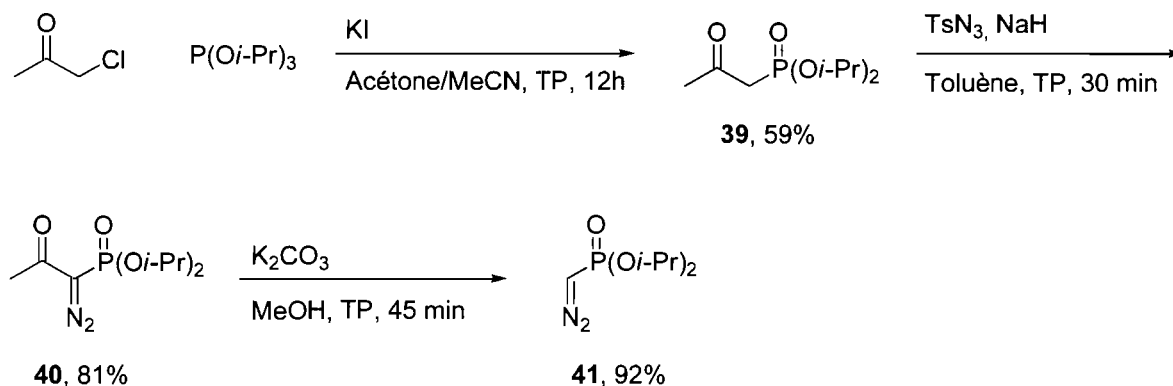


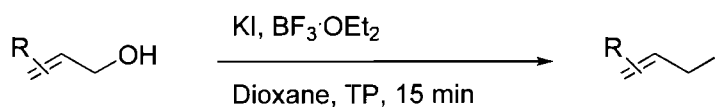
Schéma 21 : Synthèse de diazométhylphosphonates selon la méthode de Ohira

2.5 MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSE DES IODURES ALLYLIQUES

Les iodures allyliques sont des agents alkylants très puissants utilisés afin de fonctionnaliser une grande variété de nucléophiles. Ces espèces se décomposent rapidement en libérant de l'iode moléculaire s'ils sont conservés en présence d'oxygène, exposés à la lumière ou à une température supérieure à environ 0 °C. Il est connu que la présence de cuivre métallique ralentit la décomposition de ces composés, probablement via une désactivation des processus radicalaires mis en jeu.

2.5.1 MÉTHODES DE SYNTHÈSE

Les iodures allyliques sont généralement synthétisés à partir de l'alcool allylique correspondant. La méthode la plus directe consiste à activer l'alcool allylique au moyen d'un acide de Lewis en présence d'une source d'iodure. Bandgar propose l'utilisation de l'iodure de potassium en présence de trifluorure de bore dans le dioxane⁶² (**Équation 8**) alors que Khan propose l'utilisation d'iodure de césium en présence de trifluorure de bore dans l'acétonitrile.⁶³ Ces deux variations sont sélectives pour les alcools allyliques et benzyliques. Martinez a réussi à réunir l'acide de Lewis et la source d'iodure via l'utilisation d'iodure de magnésium⁶⁴. Bien que cette technique soit attrayante, elle nécessite des températures de réaction plus hautes et la stéréochimie de la double liaison n'est pas conservée. De plus, l'iodure est généralement additionné en position 1 et 3, ce qui conduit à un mélange de produits difficiles à séparer.



Équation 8 : Synthèse d'iodures allyliques selon la méthode de Bandgar⁶²

La seconde méthode générale pour former les iodures allyliques a été optimisée par Lange et consiste à convertir l'alcool en oxophosphonium, puis à déplacer ce dernier par un nucléophile, ici l'anion iodure (**Schéma 22**).⁶⁵ Cette méthode, très répandue, n'est pas sélective pour les alcools allyliques, mais offre d'excellents rendements. C'est d'ailleurs cette dernière qui s'est généralement avérée la plus efficace pour former les iodures allyliques. Elle permet également de former des iodures propargyliques et benzyliques dans de bons rendements.

⁶² Bandgar, B.P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 951.

⁶³ Hayat, S.; Rahman, A.-U.-; Khan, K. M.; Choudhary, M. I.; Maharvi, G. M.; Ullah, Z.; Bayer, E. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 2531.

⁶⁴ Martinez, A. G.; Villalobos, A. C.; Ruiz, M. O. *Comm. Syn.* **1987**, 58.

⁶⁵ Lange, G. L.; Gottaro, C. *Syn. Comm.* **1990**, 20, 1473.

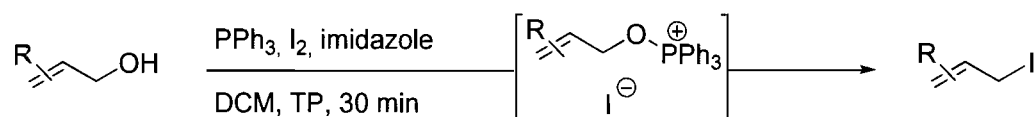


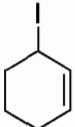
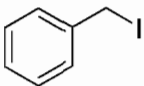

Schéma 22 : Formation d'iodures allyliques selon les conditions de Lange

2.5.2 SYNTHÈSE DE DIFFÉRENTS IODURES ALLYLIQUES

Nous avons synthétisé différents iodures allyliques substitués au moyen des méthodes de Bandgar (Méthode A) et Lange (Méthode B) décrites précédemment. Bien qu'elle soit plus complexe du point de vue expérimental, la méthode de Lange est plus efficace pour synthétiser les iodures allyliques volatiles alors que celle de Bandgar est plus efficace pour ceux de masses molaires élevées. La raison de cette différence est que la méthode de Bandgar forme un produit contaminé par des traces de dioxane qui doivent être enlevées sous vide. Cette opération diminue fortement le rendement des iodures allyliques volatiles. Nous avons essayé d'effectuer plusieurs lavages à l'eau distillée pour enlever tout les traces de dioxane résiduelles, mais cette technique n'a pas permis d'obtenir de résultat satisfaisant. Le **Tableau 3** présente les différents résultats obtenus au moyen des deux méthodes.

Tableau 3 : Synthèse de différents iodures allyliques

Produit	Méthode ^a	Rendement (%)
 42	A	89
 43	B	88
 44	B	86
 45	B	56
 46	B	89

	B	55
47		
	B	69
48		
	B	100
50		

^aMéthode A = KI, BF₃·OEt₂; Méthode B = PPh₃, I₂, Imidazole

La plupart des alcools utilisés comme produits de départ sont commerciaux et ont été utilisés tel quel. Cependant, les alcools correspondant aux produits **46** et **47** ont été synthétisés en quelques étapes.

Le (*E*)-3-(4-(trifluorométhyl)phényle)prop-2-én-1-ol **52**, utilisé pour former l'iodure **46**, a été synthétisé en trois étapes à partir de la 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde (**Schéma 23**). Tout d'abord, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a permis d'obtenir l'acrylate **51** dans un rendement de 86%. La réduction de l'ester par l'hydrure de diisobutylaluminium a formé, dans un rendement presque quantitatif, l'alcool allylique **52** qui a ensuite été converti en l'iodure allylique **46** sous les conditions de Lange avec un rendement de 89%. L'iodure allylique a donc pu être obtenu dans un rendement global de 76%.

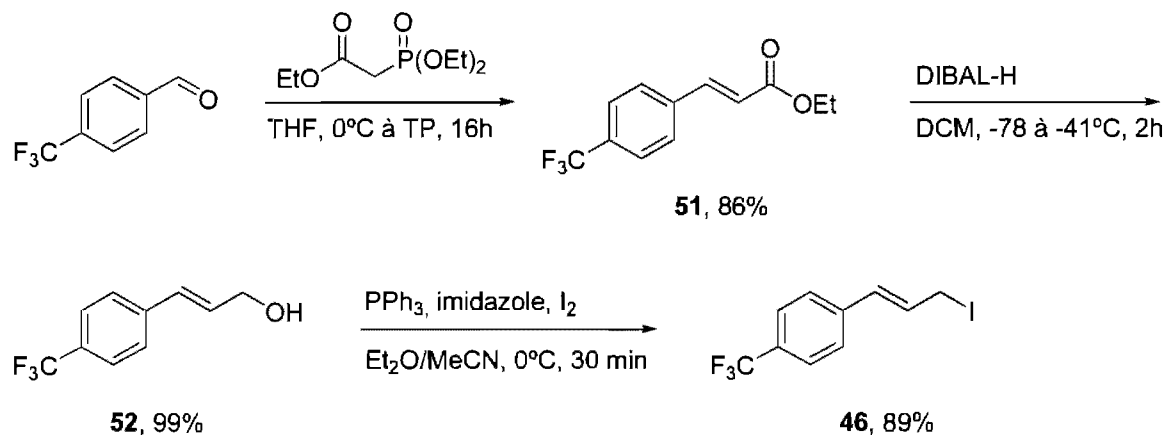


Schéma 23 : Synthèse du (*E*)-1-(3-iodoprop-1-ényl)-4-(trifluorométhyl)benzène

Le produit **47** a été synthétisé en deux étapes à partir de la cyclohexénone (**Schéma 24**). Premièrement, la cyclohexénone a été réduite en cyclohexénol sous les conditions de Luche. Puis, ce dernier a été transformé en iodure allylique sous les conditions de Lange. L'iodure de cyclohexényle a ainsi pu être obtenu dans un rendement global de 35%

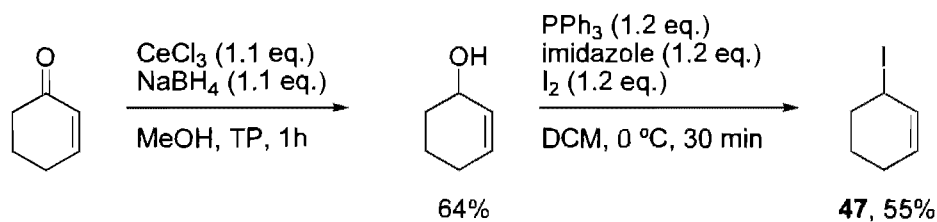


Schéma 24 : Synthèse de l'iodure de cyclohexényle par réduction puis iodation de la cyclohexénone

2.6 SYNTHÈSE DE LIGANDS DE TYPE BIS(OXAZOLINE)

L'utilisation d'acide de Lewis chiraux en catalyse asymétrique est un domaine de la chimie organique qui a reçu le plus d'attention au cours des dernières années.⁶⁶ Généralement, le catalyseur est un cation métallique lié à au moins un ligand optiquement actif et possédant au moins un site de coordination libre. Le ligand doit être conçu de façon à ce que sa structure tridimensionnelle maintienne un

⁶⁶ Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561.

environnement chiral près du centre réactionnel. Les deux composantes réagiront alors pour former majoritairement un seul énantiomère.

Les ligands C₂-Symétriques de type bis(oxazoline) sont une des classes de ligands les plus prometteuses parce que leurs complexes métalliques remplissent parfaitement bien les conditions énumérées précédemment.

Cette section a deux objectifs; premièrement, il s'agit de faire un bref survol des nombreux champs d'applications des ligands C₂-symétriques de type bis(oxazoline) en catalyse asymétrique. Deuxièmement, il s'agit de discuter de la voie de synthèse utilisée afin de préparer les ligands de type bis(oxazolines) utilisées dans le cadre de l'optimisation de la synthèse énantiosélective d' α -iodophosphonates.

2.6.1 UTILISATION DES LIGANDS DE TYPE BIS(OXAZOLINE) EN SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE

Les ligands de type bis(oxazoline) ont été popularisés en 1991 par Corey⁶⁷ et Evans⁶⁸, via deux publications adjacentes dans le *Journal of the American Chemical Society*. La publications de Corey concernait l'utilisation des ligands de type bis(oxazoline) dans le cadre des réactions de Diels-Alder asymétriques. Ce dernier a également été un pionnier en ce qui concerne l'utilisation ligands bis(oxazolines) en cyclopropanation intramoléculaire.⁶⁹ Celle d'Evans concernait la cyclopropanation intermoléculaire. Evans est probablement celui qui a développé l'utilisation des ligands bis(oxazoline) dans le plus grand nombre de réactions. C'est à lui que l'on doit leur utilisation dans les aziridinations énantiosélectives⁷⁰, dans le domaine des aldols et des additions conjuguées⁷¹ ainsi que dans le développement des recherches sur les Diels-Alder et sur les réactions de type carbonyle-ènes.^{72,73,74}

⁶⁷ Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. -Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728.

⁶⁸ Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726.

⁶⁹ Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8745.

⁷⁰ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328.

⁷¹ Evans, D. A.; Rovis, T.; Koxlowsky, M. C.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1994.

⁷² Evans, D. A.; Johnson, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325.

Jorgensen est un autre auteur qui a contribué de façon importante au domaine des ligands de type bis(oxazoline). On lui doit l'utilisation des ligands bis(oxazoline) dans la réaction d'Henry^{75,76} et ses travaux sur la réaction de Diels-Alder⁷⁷ ont mené à la première mention de l'utilisation de ce type de ligand dans la réaction de carbonylène.

Les ligands bis(oxazoline) ont également trouvé usage dans une panoplie de réactions. L'hydrosilylation des cétones a été étudiée par Helmchen.⁷⁸ Porter a, quant à lui, montré l'utilisation des ligands bis(oxazoline) comme auxiliaires chiraux dans l'addition radicalaire d'allyle stannanes.⁷⁹ L'addition d'organolithiens sur les imines^{80,81} et les substitutions allyliques⁸² sont deux autres classes de réactions dans lesquelles ces ligands ont donné des résultats satisfaisants.

La **Figure 5** résume les différentes utilisations des ligands bis(oxazoline) précédemment mentionnées.

⁷³ Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7936.

⁷⁴ Evans, D. A.; Burgey, C. S. Paras, N. A.; Vojkovsky, T. Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 5824.

⁷⁵ Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell R. G.; Jorgense, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875.

⁷⁶ Christensen, C.; Juhl, K.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222.

⁷⁷ Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5757.

⁷⁸ Helmchen, G.; Krotz, A.; Granz, K. T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257.

⁷⁹ Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11029.

⁸⁰ Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797.

⁸¹ Hanessian, S.; Yang, R. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8997.

⁸² Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1831

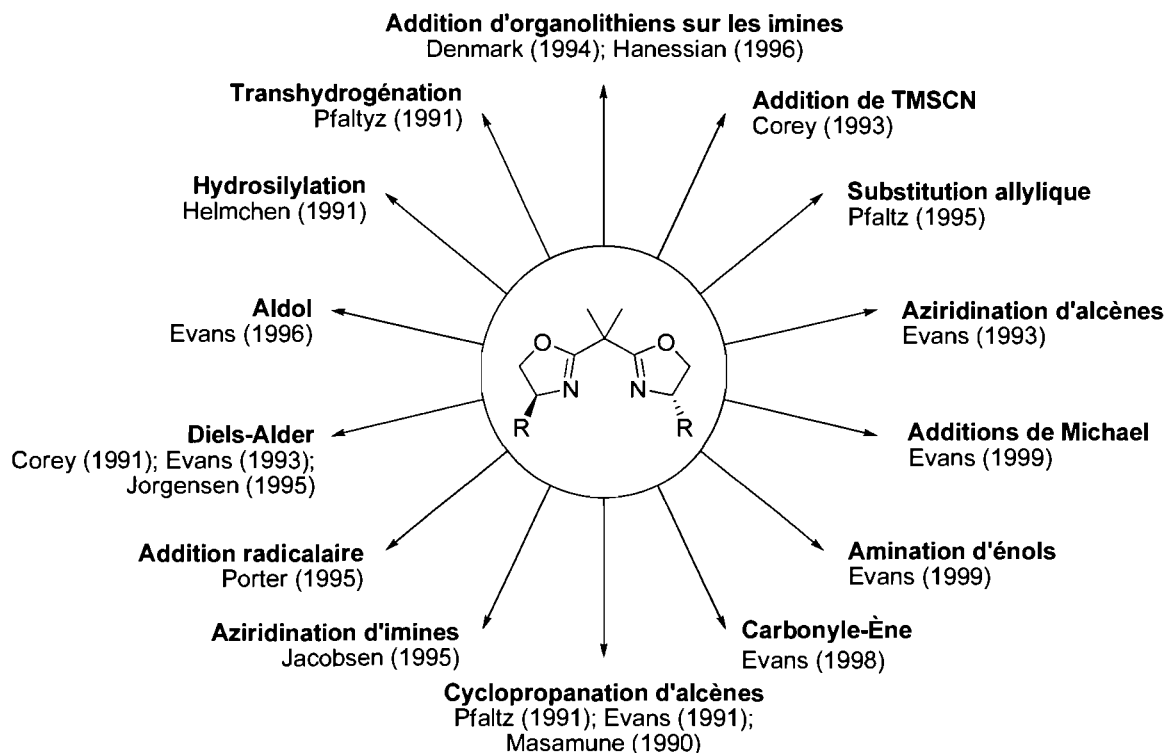


Figure 5 : Quelques réactions utilisant des ligands bis(oxazoline)

2.6.2 SYNTHÈSE DES LIGANDS DE TYPE BIS(OXAZOLINE)

Une des caractéristiques qui fait que les ligands de type bis(oxazoline) sont extrêmement populaires est qu'il est relativement facile d'en synthétiser toute une variété. Pour cette raison, il existe dans la littérature une panoplie de méthodes donnant accès aux différents dérivés bis(oxazoline).⁶⁶ Pour synthétiser les bis(oxazoline) utilisées dans le cadre de nos recherches, nous avons choisi d'utiliser la méthode développée par Evans en 1998.⁵⁶ Cette méthode, optimisée pour la (*t*-bu)box, présente l'avantage d'être rapide, peu coûteuse et de donner de bons rendements. Nous l'avons donc appliqué à la synthèse de la (Ph)box, de la (*i*-Pr)box et de la (*t*-Bu)box (Schéma 25).

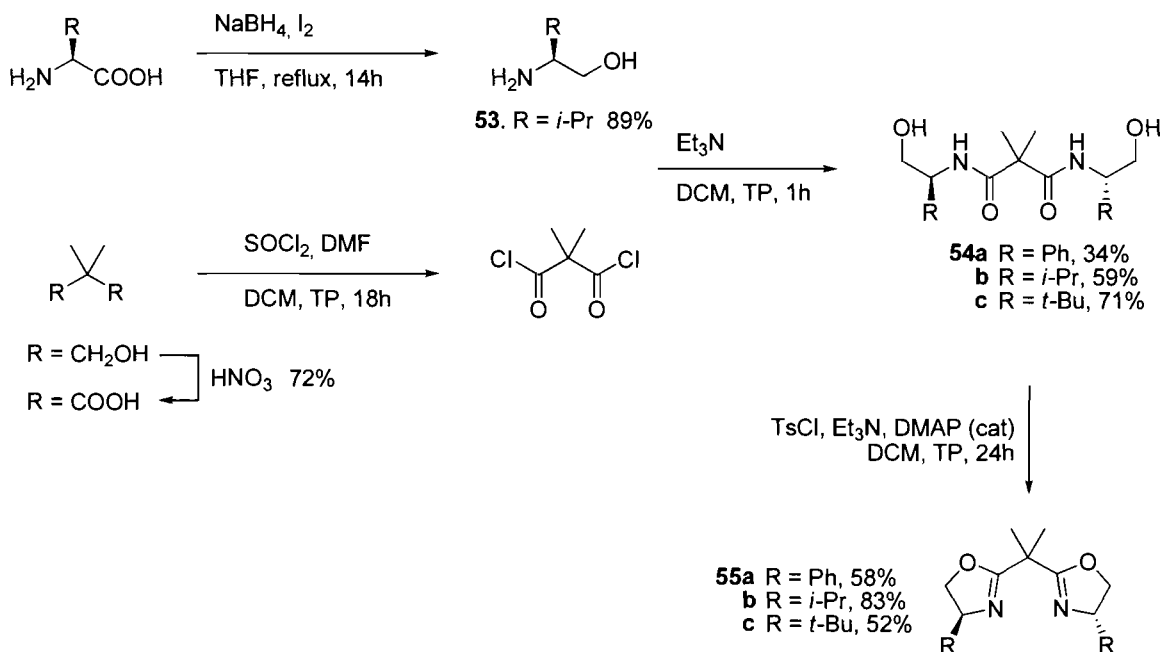


Schéma 25 : Synthèse de différents ligands bis(oxazoline)

La synthèse débute par la réduction d'un acide aminé énantio pur en alcool aminé correspondant au moyen du borane, formé *in situ* par un mélange de borohydrure de sodium et d'iode.⁸³ D'un autre côté, le dichlorure de diméthylmalonyle est synthétisé en deux étapes. Tout d'abord, le *néo*-pentylglycol est oxydé en acide diméthylmalonique au moyen de l'acide nitrique⁸⁴ et est ensuite converti en dichlorure de diméthylmalonyle par traitement avec le chlorure de thionyle. Le dichlorure de diméthylmalonyle et l'aminoalcool sont alors couplés afin de synthétiser les dihydroxymalonodiamides **54a**, **54b** et **54c**. Ces dernières sont ensuite cyclisées en traitant l'amide avec le chlorure de tosylé, ce qui mène à la formation des ligands bis(oxazoline) **55a**, **55b** et **55c** dans des rendements globaux respectifs de 20, 49 et 37% à partir du dichlorure de diméthylmalonyle.

⁸³ Meyers, A. I.; McKennon, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568

⁸⁴ Evans, A. R.; Martin, R.; Taylor, G. A.; Yap, C. H. M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1987**, 1635

2.7 CONCLUSION

Après avoir démontré l'importance des dérivés α -aminophosphonates, la synthèse des α -iodophosphonates prend tout son sens puisque ceux-ci peuvent théoriquement servir de précurseurs directs à ces premiers.

Tout d'abord, une revue des différentes synthèses du réactif de Seyferth-Gilbert a été faite, puis les différentes méthodologies que nous avons utilisées pour obtenir ce dernier ont été présentées. Une approche similaire a été prise en ce qui concerne la synthèse d'iodures allyliques. Enfin, un bref résumé des différents champs d'applications des ligands bis(oxazoline) a été fait, suivit d'une description des synthèses que nous avons utilisés.

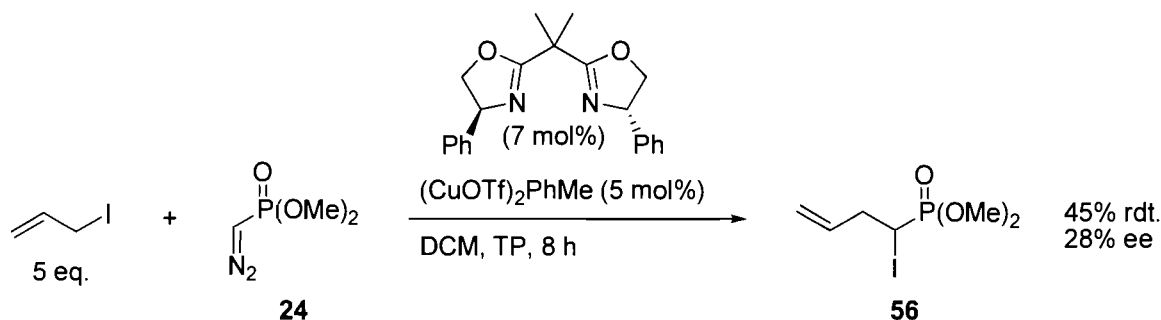
Le chapitre suivant présentera en détail les travaux que nous avons effectués afin d'optimiser et de cerner l'étendue de la réaction présentée au **Schéma 15**.

Chapitre 3

Formation catalytique d'iodophosphonates énantiomériquement enrichis

3.1 INTRODUCTION

Comme il a été mentionné au dernier chapitre, nous avons entrepris d'optimiser et d'évaluer le potentiel synthétique de la réaction conduisant aux α -iodophosphonates. L'Équation 9 illustre de nouveau les conditions non-optimisées de la réaction. Avant de passer aux résultats obtenus, deux mécanismes réactionnels plausibles seront présentés. Tout au long du chapitre, les résultats en faveur de l'un ou de l'autre de ces mécanismes seront mis en évidence, ce qui permettra de déterminer lequel est le plus probable.



Équation 9 : Conditions non-optimisées de la réaction de formation des α -iodophosphonates (travaux de J. Bouchard)

Le début de ce chapitre montrera les produits secondaires formés lors de la réaction. Ensuite, les résultats obtenus lors de l'optimisation seront présentés et enfin, les résultats de l'étendue de la réaction à une variété de substrats seront discutés.

3.2 MÉCANISMES RÉACTIONNELS PLAUSIBLES

Afin d'expliquer la formation des α -iodophosphonates, nous avons retenu deux mécanismes réactionnels plausibles. Ceux-ci sont illustrés aux **Schéma 26** et **Schéma 27**.

Le premier mécanisme (**Schéma 26**) implique une compétition entre deux réarrangements sigmatropiques d'un ylure d'iodonium et procède comme suit : tout d'abord, le carbène électrophile de cuivre **57** est formé par la décomposition du DAMP. Ensuite, l'iodure allylique s'additionne sur ce carbène pour former l'ylure d'iodonium **58**. Comme il a été mentionné à la section 1.5.2, cet ylure demeure lié au métal. Par la suite, ce dernier peut subir deux réarrangements sigmatropiques, soit un réarrangement [1,2], ou un réarrangement [2,3]. Les caractéristiques de ces deux types de réarrangements ont été décrites aux sections 1.4.3.1 et 1.4.3.2. La prédominance d'un réarrangement ou de l'autre dépendrait principalement de l'encombrement stérique aux positions 1 et 3 de l'iodure allylique utilisé. Le réarrangement sigmatropique forme les produits **59a** et **59b** et régénère le catalyseur qui peut alors recommencer le cycle catalytique.

Le second mécanisme (**Schéma 27**) est une adaptation de celui proposé par Doyle pour une réaction similaire impliquant le diazoacétate d'éthyle et un halogénure allylique (voir section 1.5.3).³⁶ Sa caractéristique principale est l'implication d'un complexe π -allyle de cuivre **60**. Il débute également par la décomposition catalytique du DAMP en carbène de cuivre **57**, qui réagit avec l'iodure d'allyle pour former un ylure d'iodonium. Par la suite, un réarrangement intramoléculaire forme un complexe π -allyle qui subit une élimination réductrice menant à la formation des produits **59a** et **59b** et à la régénération du catalyseur.

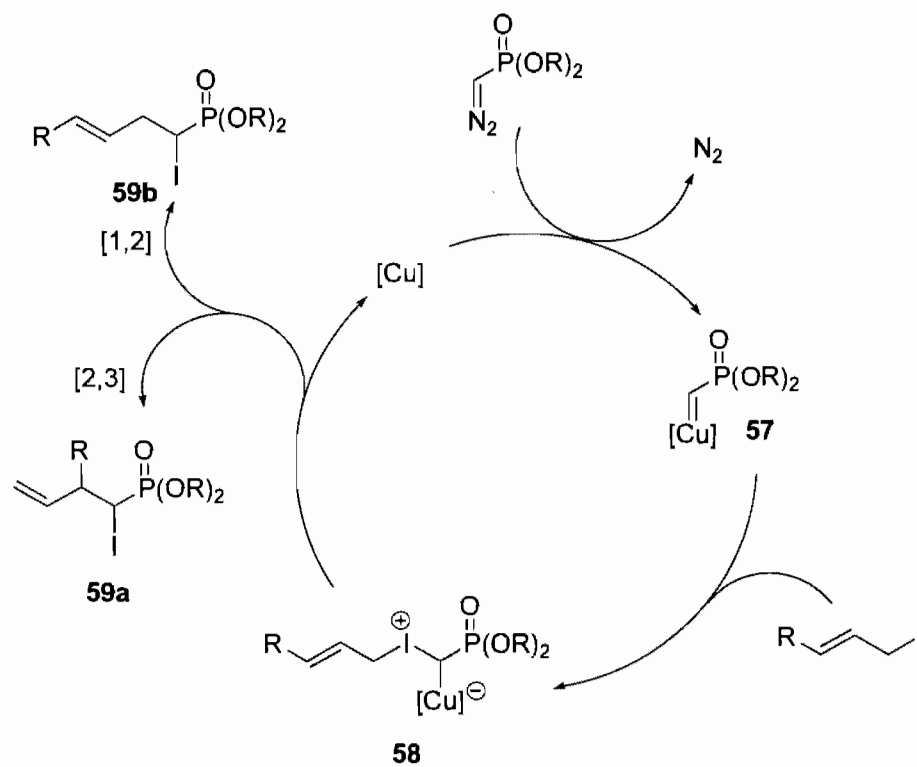


Schéma 26 : Mécanisme de formation des α -iodophosphonates initialement proposé

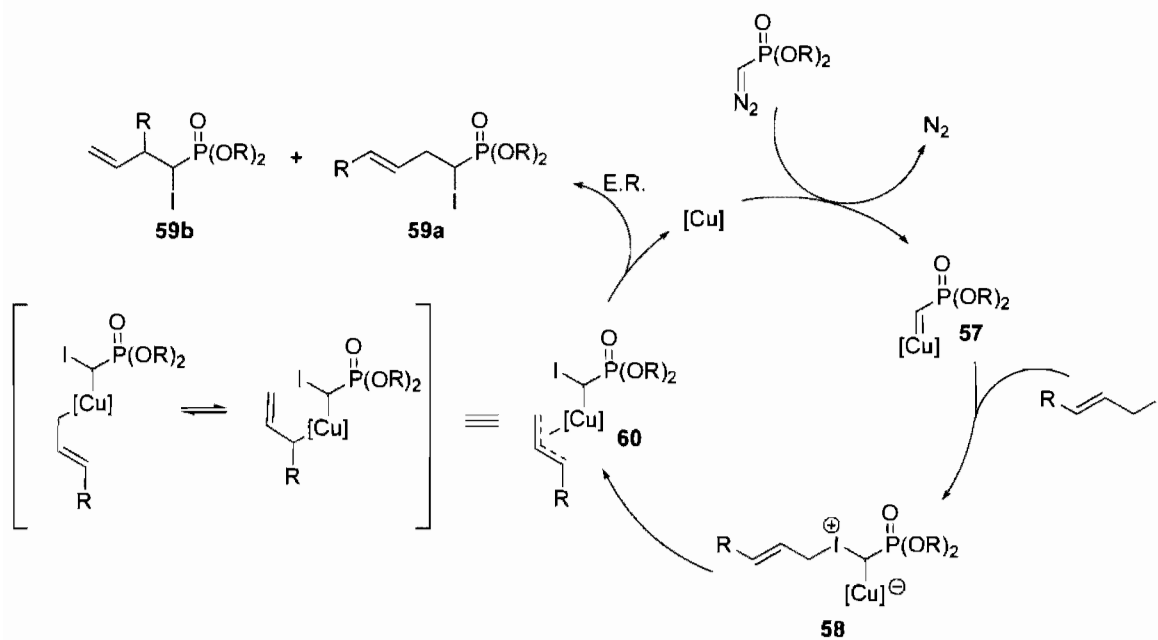
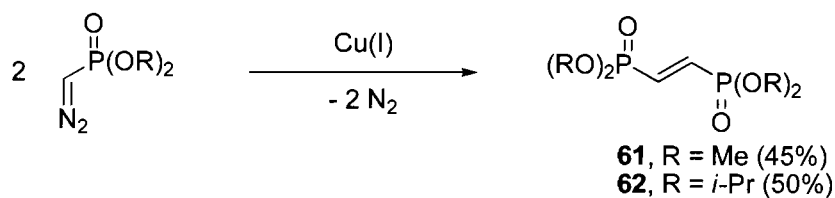


Schéma 27 : Adaptation du mécanisme de formation des α -iodophosphonates suite à la proposition de Doyle

3.3 RÉACTIONS SECONDAIRES TYPIQUES

Plusieurs réactions secondaires peuvent avoir lieu en plus de la réaction désirée entre l'iodure allylique et le DAMP. La plus importante est la dimérisation du DAMP pour former un diphosphonate α,β -insaturé (**Équation 10**). Cette réaction se produit lorsque la concentration du DAMP est trop grande dans le mélange réactionnel et que ce dernier réagit avec le carbène pour conduire au dimère. Afin de minimiser cette réaction secondaire, il est nécessaire d'ajouter le DAMP très lentement, en plusieurs heures, au moyen d'une pompe seringue. Ce faisant, sa concentration demeure très basse et la dimérisation est ralentie au point que le dimère est indétectable dans le mélange réactionnel.

Une autre réaction secondaire peut avoir lieu si le mélange réactionnel contient des traces d'iode. Cet iode peut être formé par la décomposition des iodures allyliques. Le DAMP réagit en tant que nucléophile avec l'iode. Ceci transforme le groupement diazo en groupe partant et l'anion iodure précédemment formé effectue alors une substitution nucléophile qui dégage de l'azote et forme un diiodométhylphosphonate. Cette réaction des halogènes avec les composés diazo est connue depuis longtemps (**Schéma 28**).⁸⁵



Équation 10 : Dimérisation des diazométhylphosphonates catalysée par le cuivre(I)

⁸⁵ Taylor, T. W. J.; Foracey, L. A. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2272

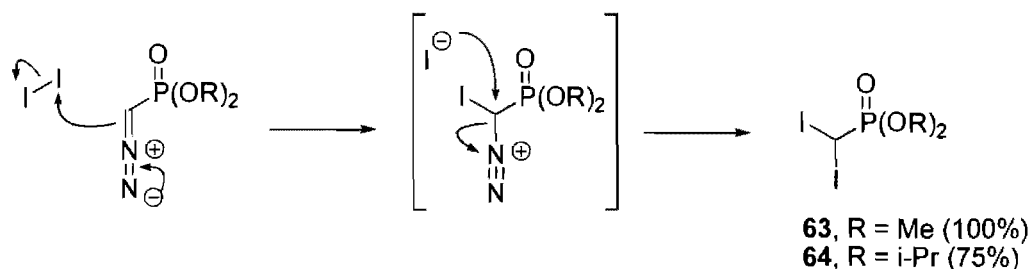


Schéma 28 : Formation d'un diiodométhylphosphonate par réaction entre l'iode et un diazométhylphosphonate

3.4 OPTIMISATION DE LA RÉACTION

Dans le but d'augmenter le rendement et l'excès d'énantiomère du produit, nous avons varié systématiquement différents paramètres de la réaction qui sont les suivants :

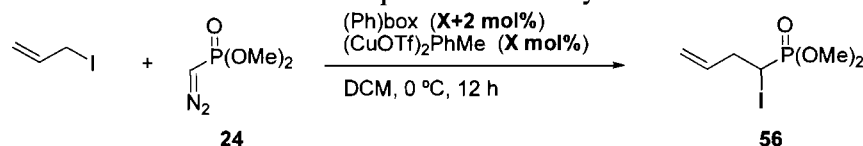
- Quantité de catalyseur
- Solvant de la réaction
- Ligand complexé au cuivre
- Source de cuivre
- Quantité d'iodure d'allyle

3.4.1 VARIATION DE LA QUANTITÉ DE CUIVRE

Le premier paramètre que nous avons varié est la quantité de catalyseur (**Tableau 4**). Cette variation n'a pas eu d'effets importants sur l'excès énantiomère du produit. L'utilisation de 10 mol% de catalyseur n'a pas résulté en une hausse appréciable du rendement (entrée 4). Par contre, en utilisant 2,5 mol% de catalyseur, le rendement a commencé à diminuer (entrée 2). Pour cette raison, nous avons poursuivi en utilisant 5 mol% de catalyseur et 7 mol% de ligand. Aucun produit n'a été formé en l'absence de catalyseur, ce qui exclut la possibilité d'une réaction compétitive formant l' α -iodophosphonate racémique. De plus, une réaction de contrôle a montré que la bis(oxazoline) non complexée ne catalyse pas la réaction, ce qui permet d'en utiliser un léger excès (1,2 équivalents par rapport au cuivre) afin de s'assurer qu'il n'y a pas de cuivre non complexé dans le mélange réactionnel.

Il est à noter que la décomposition du composé diazo est possible thermiquement et photochimiquement. Cette décomposition résulte en un carbène libre, connu pour réagir sans discrimination avec l'alcène et l'iodure. Afin de vérifier si l'une ou l'autre de ces réactions se produit, l'iodure d'allyle et le DAMP ont été laissés en contact durant plus de 24 heures à température de la pièce et à la lumière ambiante. Étant donné qu'aucune trace de produit n'a été observée, nous assumons que la décomposition thermique et photochimique est lente à cette température.

Tableau 4 : Variation de la quantité de catalyseur

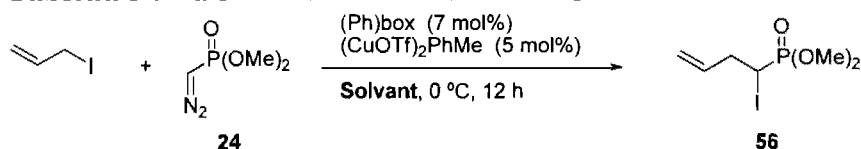


Entrée	X	Rendement (%)	ee (%)
1	0 ^a	0	-
2	2,5	61	63
3	5	72	65
4	10	67	60

^a Aucun ligand n'a été ajouté au mélange réactionnel

3.4.2 VARIATION DU SOLVANT DE LA RÉACTION

Nous avons poursuivi l'optimisation en variant le solvant de la réaction. Les résultats obtenus, présentés dans le **Tableau 5**, permettent de constater que le dichlorométhane est le solvant idéal pour la réaction. On constate que le rendement est peu affecté par le solvant alors que l'excès énantiomère en est très dépendant. Le toluène et l'hexane ne solubilisent pas le catalyseur, ce qui offre une explication aux résultats médiocres qu'ils entraînent. L'éther diéthylique et le THF, quant à eux, possèdent un atome d'oxygène qui peut se lier au cuivre et diminuer le caractère électrophile du carbène.

Tableau 5 : Variation du solvant de la réaction

Entrée	Solvant	Rendement (%)	ee (%)
1	DCM	72	65
2	Et ₂ O	58	16
3	Hexane	58	6
4	THF	62	9
5	Toluène	61	23

3.4.3 VARIATION DU LIGAND

Nous avons poursuivi en variant le ligand. Les ligands que nous avons utilisés sont ceux illustrés dans la

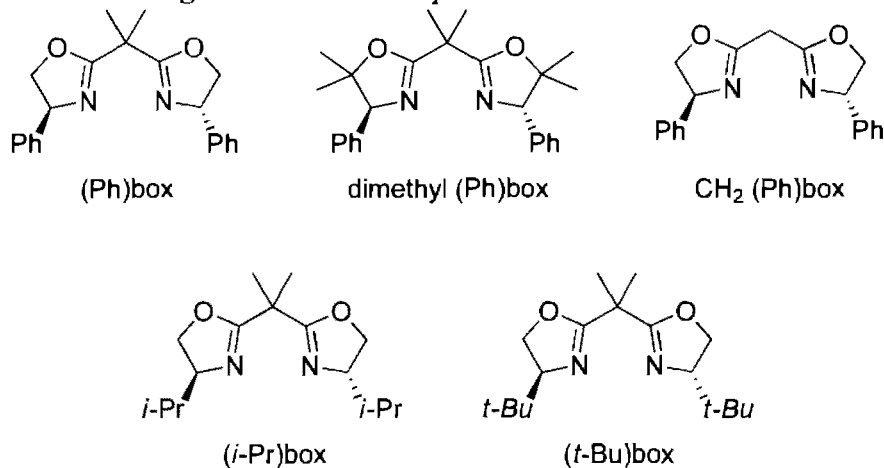
Figure 6. Comme on peut le constater dans le**Figure 6** : Ligands utilisés pour l'optimisation

Tableau 6, le ligand a un impact important sur le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction. En l'absence de ligand, le sel de cuivre est peu soluble dans le mélange réactionnel et un faible rendement du mélange racémique est obtenu (entrée 1). L'ajout de bipyridine permet de solubiliser le cuivre et d'obtenir les mélanges racémiques de manière efficace (entrée 2). En se basant sur la (Ph)box (entrée 3), on constate que l'ajout d'un *gem*-diméthyle en position 5 fait diminuer drastiquement l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 4) Le retrait des deux méthyles en position

deux (entrée 5) a aussi un effet négatif sur l'énantiosélectivité, mais pas sur le rendement. Il s'est avéré que les ligands bis(oxazoline) possédant un groupement alkyl volumineux en position 4 sont les ligands les plus efficaces. Un groupement isopropyle (entrée 6) permet de gagner 14% sur l'excès énantiomère par rapport à la (Ph)box qui était précédemment utilisée alors qu'un groupement *tert*-butyle (entrée 7) a permis d'atteindre 89% d'excès énantiomère, soit un gain de 24%. Étant donné que la (*t*-Bu)box est commerciale et qu'elle donne accès à un bon excès énantiomère, nous avons décidé de poursuivre avec ce ligand.

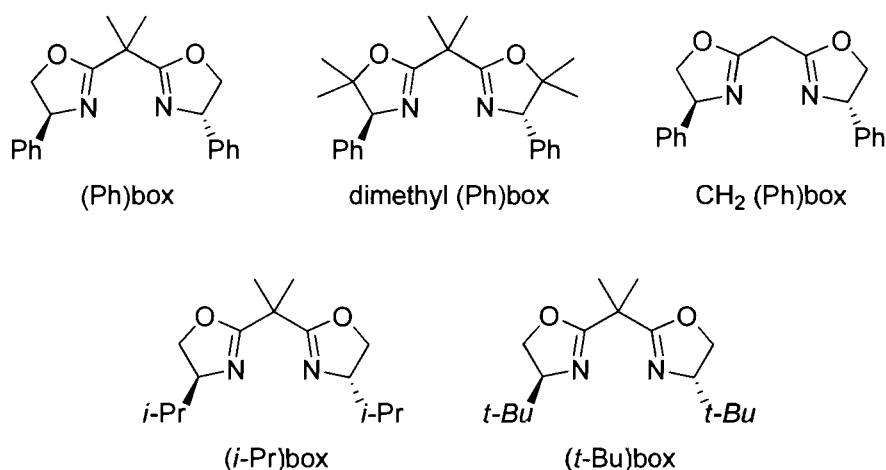
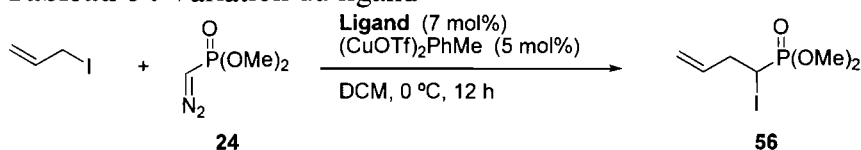


Figure 6 : Ligands utilisés pour l'optimisation

Tableau 6 : Variation du ligand

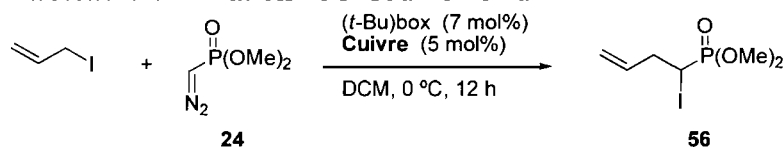


Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	Aucun	13	-
2	2,2'-Bipyridine	72	-
3	(Ph)box	72	65
4	diméthyle (Ph)box	54	30
5	CH ₂ (Ph)box	83	54
6	(<i>i</i> -Pr)box	52	79
7	(<i>t</i> -Bu)box	70	89

3.4.4 VARIATION DE LA SOURCE DE CUIVRE

Nous avons ensuite varié la source de cuivre. Comme on peut le constater à la lecture du **Tableau 7**, le cuivre(I) et le cuivre(II) effectuent la décomposition du DAMP de manière efficace. Le contre-ion a un grand effet sur l'excès énantiomère du produit. Nous avons constaté que les contre-ions peu complexant permettent d'atteindre un plus grand excès énantiomère. Cet effet peut être apprécié en comparant les entrées 1 et 2 aux entrées 5 et 6. On y constate que la substitution de l'anion chlorure par l'hexafluoroantimonate résulte en un gain important d'énantiosélectivité. L'utilisation des contre-ions triflate et hexafluorophosphate (entrées 3 et 4) a permis d'obtenir des excès énantiomère intermédiaires. L'hexafluoroantimonate de cuivre(I) est donc la source de cuivre qui nous a permis d'obtenir les meilleurs résultats, tant en terme de rendement qu'en terme d'énantiosélectivité.

Tableau 7 : Variation de la source de cuivre



Entrée	Source de Cuivre	Rendement (%)	ee (%)
1	CuCl	48	63
2	CuCl ₂	55	71
3	(CuOTf) ₂ PhMe	70	89
4	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	78	93
5	CuSbF ₆ ^a	84	97
6	Cu(SbF ₆) ₂ ^a	72	95

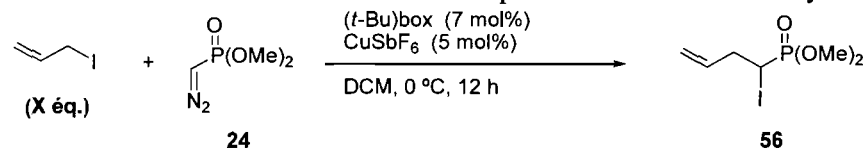
^a Formé en mélangeant le chlorure correspondant avec AgSbF₆

Nous avons terminé l'optimisation en étudiant la quantité d'iodure d'allyle nécessaire afin d'obtenir un rendement acceptable. Sachant que les iodures allyliques sont des composés relativement instables et parfois difficiles à purifier, il est avantageux d'en utiliser le moins possible. De plus, la décomposition des iodures allyliques tend à générer de l'iode. Étant donné que la présence d'iode dans le mélange réactionnel conduit à la formation de diiodométhylphosphonates au

détriment du produit désiré, la formation de ce produit secondaire peut donc être limitée en ajoutant moins d'iodure allylique. On peut constater à la lecture du **Tableau 8** que l'utilisation d'un seul équivalent d'iodure d'allyle (entrée 1) entraîne une diminution importante du rendement. L'utilisation de deux à cinq équivalents d'iodure d'allyle permet d'atteindre un bon rendement tout en ménageant la quantité du réactif nécessaire (entrées 2 et 3). L'ajout d'un grand excès d'iodure d'allyle (entrée 4) permet d'augmenter sensiblement le rendement mais augmente le risque de formation d'iode dans le cas où des réactifs moins stables sont utilisés. L'excès énantiomère est légèrement affecté par le nombre d'équivalents d'iodure d'allyle. Il est probable que les différences observées résultent du changement de composition du solvant lors de l'ajout d'un volume important d'iodure d'allyle.

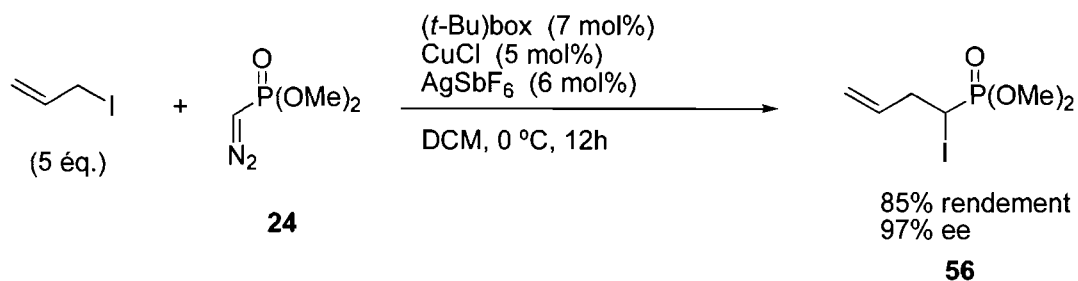
Nous avons donc décidé de poursuivre en utilisant cinq équivalents de l'iodure allylique, tout en gardant en tête que deux équivalents peuvent s'avérer suffisants, surtout dans le cas de produits coûteux ou instables.

Tableau 8 : Variation du nombre d'équivalents d'iodure d'allyle



Entr\u00e9e	X	Rendement (%)	ee (%)
1	1	42	90
2	2	75	92
3	5	78	94
4	10	85	95

Apr\u00e8s avoir optimis\u00e9 la plupart des param\u00e8tres de la r\u00e9action, il nous est \u00e0 pr\u00e9sent possible de d\u00e9crire les conditions optimales de la r\u00e9action. Comme on peut le constater dans l'**\u00c9quation 11** ces conditions permettent d'obtenir un rendement de 85% d'iodophosphonate dans un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8re de 97%.



Équation 11 : Conditions optimisées pour la formation catalytique des α -iodophosphonates

3.5 ÉTENDUE DE LA RÉACTION

Après avoir optimisé la réaction, nous avons entrepris d'en étudier l'étendue. Le point le plus important consiste à utiliser différents iodures allyliques afin de varier la substitution de la chaîne carbonée de l' α -iodophosphonate. En effet, la substitution de l'iode par une amine permettrait de former des α -aminophosphonates dont les propriétés intéressantes ont été décrites à la section 2.1. La chaîne latérale de ces α -aminophosphonates provenant de l'iodure allylique, l'importance d'étendre la réaction à une grande variété de substrats prend alors toute son ampleur.

3.5.1 UTILISATION DE D'AUTRES HALOGÉNURES ALLYLIQUES

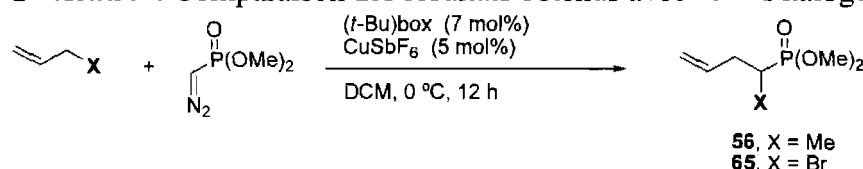
Avant de tester une variété de substrats, nous avons essayé de traiter les autres halogénures allyliques (bromure, chlorure) sous les conditions réactionnelles du réarrangement. Le succès de la catalyse avec ces substrats présenterait l'avantage de former des produits plus stables mais surtout de nécessiter des réactifs plus faciles à manipuler et à entreposer.

On peut constater à la lecture du **Tableau 9** qu'une diminution du caractère nucléophile de l'halogène conduit à une diminution du rendement et de l'énantiosélectivité. Dans le cas du chlorure d'allyle, seulement le dimère du DAMP a été formé. Aucun produit de cyclopropanation n'a été observé.

La réaction du bromure d'allyle sous les conditions standard de réarrangement d'ylure avec une variété de sources de cuivre(I) nous a permis de d'obtenir des

rendements et des excès énantiomère systématiquement inférieurs à la réaction équivalente avec l'iodure d'allyle. La moindre nucléophilie des électrons de valence du brome est probablement responsable de cette perte d'efficacité. Dans tous les cas, aucun dérivé cyclopropane n'a été observé. Suite à ces observations, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur la réaction des iodures allyliques.

Tableau 9 : Comparaison des résultats obtenus avec divers halogénures allyliques



Entrée	X	Métal	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	Cl	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	0	-
2	Br	(CuOTf) ₂ PhMe	(Ph)box	56	28
3	I	(CuOTf) ₂ PhMe	(Ph)box	78	75
4	Br	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	43	10
5	I	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	86	95
6	Br	CuSbF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	46	21
7	I	CuSbF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	89	97

3.5.2 UTILISATION DE DIVERS DIAZOMÉTHYLPHOSPHONATES

Nous avons varié la nature du phosphonate afin de déterminer l'effet de ce dernier sur le rendement et l'excès énantiomère de la réaction. Si l'on se fit à la **Figure 7**, un plus gros groupement phosphonate devrait résulter en une trajectoire d'attaque de l'iodure plus sélective et donc en un excès énantiomère amélioré. Les données présentées dans le **Tableau 10** montrent que ce n'est pas ce qui se produit. Les plus grands excès énantiomères sont obtenus avec le dérivé diméthyle et les plus gros groupements résultent en des excès énantiomères moins élevés.

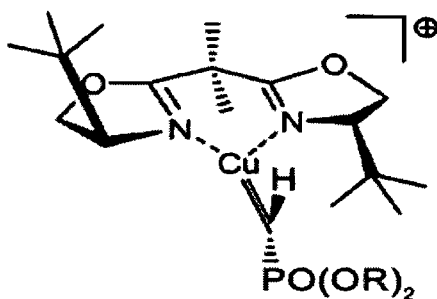
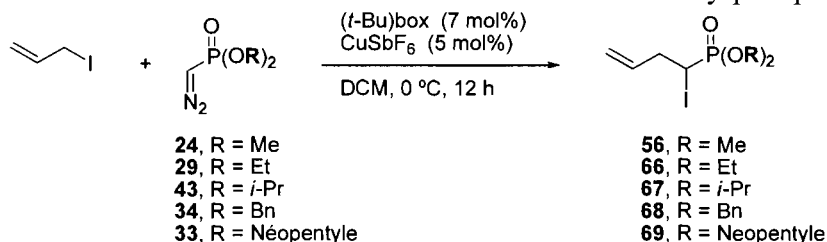


Figure 7 : Structure du carbène chiral de cuivre

Tableau 10 : Résultats obtenus avec divers diazométhylphosphonates



Entrée	R	Rendement (%)	ee (%)
1	Me	85	97
2	Et	83	80 ^a
3	<i>i</i> -Pr	77	71
4	Bn	65	93
5	Néopentyle	76	33

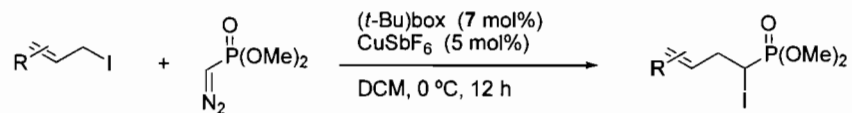
^a Estimation, pics mal résolus

Si le mécanisme est tel qu'illustré au **Schéma 26**, il est envisageable d'expliquer cette tendance par la liaison de l'ylure au catalyseur. Comme il a été mentionné à la section 1.5.2, le catalyseur doit absolument rester lié à l'ylure pour induire des excès énantiomères lorsque l'ylure libre correspondant est achiral. Si l'on suppose que le réarrangement s'effectue avec une énantiosélectivité élevée, il est alors plausible de penser qu'une baisse de l'excès énantiomère provient du détachement partiel de l'ylure et du métal. C'est probablement ce qui se passe lorsque les groupements méthyles du phosphonate sont changés pour des groupements plus volumineux.

3.5.3 RÉACTIONS DE DIVERS IODURES ALLYLIQUES SUBSTITUÉS

Nous avons synthétisé divers iodures allyliques substitués selon les méthodes de Lange et Hoye présentées à la section 2.5. Le **Tableau 11** résume les résultats obtenus. (Page suivante)

Tableau 11 : Résultats de l'extension de la réaction de catalyse à divers iodures allyliques substitués.



Entrée	Substrat	Produit	[1,2]:[2,3]	Rdt. (%)	ee (%)
1			n.d.	91	97
2			100:0	50	10
3			100:0	54	13
4			11 : 1	50	45 ^a
6			n.d.	79	88
7			100:0	62	96
8			n.d.	9 ^b	-
9			1 : 1	78	N/A ^c

^b (Ph)box a été utilisé comme ligand

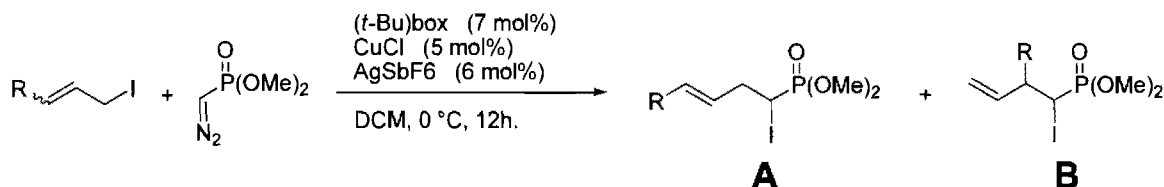
^a Mélange de deux diastéréoisomères. Observé par RMN ¹H et ³¹P.

^c Le produit de réarrangement [1,2] est très instable

3.5.3.1 Substrats portant un seul substituant

Plusieurs points très intéressants ressortent des résultats présentés au **Tableau 11**. Les substrats formés à partir d'iodures allyliques portant un seul substituant en position 3 sont ceux qui permettent de tirer le plus de conclusions. Le point le plus flagrant de leur réactivité concerne la répartition des produits. L'iodure de cinnamyle ne forme que le produit de réarrangement [1,2] alors que l'iodure d'hexényle mène à un mélange 8 : 1 des produits de réarrangements [1,2] et [2,3]. Dans les deux cas, l'excès énantiomère de la réaction chute drastiquement par rapport à ceux du produit formé par l'iodure d'allyle.

Ce dernier phénomène nous apporte quelques indices au sujet de la provenance de l'énantiosélectivité dans la réaction. En effet, peu importe que la réaction emprunte le mécanisme du **Schéma 26** ou au **Schéma 27**, l'énantiosélectivité peut provenir de deux étapes. La première, commune aux deux mécanismes, consiste en l'approche de l'iodure allylique sur le carbène. La seconde diffère selon le mécanisme étudié. Dans le cas du mécanisme présenté au **Schéma 26**, c'est le réarrangement sigmatropique lui-même. Dans le cas du mécanisme présenté au **Schéma 27**, c'est le réarrangement intramoléculaire de l'ylure pour former le complexe π -allyle. Les résultats obtenus nous permettent d'éliminer une de ces étapes. En effet, si l'énantiosélectivité provient du biais de la trajectoire d'attaque de l'iodure allylique, la présence d'un substituant en position 3, assez éloignée de l'iode, ne devrait pas avoir une très grande influence sur l'excès énantiomère. Les résultats des entrées 2, 3, 4 et 5 montrent que la présence d'un substituant à cette position abaisse l'excès énantiomère du produit. De plus, la présence d'un substituant en position 2, plus rapproché de l'iode (entrée 6), a peu d'influence sur l'excès énantiomère alors qu'elle devrait en avoir davantage qu'un substituant en position 3. Ceci laisse entendre que l'énantiosélectivité de la réaction n'est pas créée lors de l'attaque de l'iode sur le carbène mais bien par ce qui se passe par la suite, et ce, que le mécanisme soit celui présenté au **Schéma 26** ou au **Schéma 27**.



Équation 12 : Identification des produits formés lors de la réaction des iodures allyliques monosubstitués en position 3.

Comme il a été mentionné, la différence la plus flagrante entre les iodures allyliques monosubstitués est le rapport entre les produits de réarrangement. Afin de simplifier la lecture, nous allons référer aux deux produits de la réaction par **A** et **B**, tel qu'indiqué à l'**Équation 12**. Si le mécanisme passe par le mécanisme du **Schéma 26**, le réarrangement [2,3] devrait être favorisé parce que ce dernier est permis par la symétrie des orbitales moléculaires (suprafacial) alors que le réarrangement [1,2] est interdit (antarafacial). Si le mécanisme passe par un complexe π -allyle tel que présenté au **Schéma 27**, le ratio entre les produits peut être expliqué si l'on considère le complexe π -allyle comme un mélange des deux complexes σ -allyle correspondants (**Schéma 29**). Chacun de ces complexes menant aux produits A et B après l'élimination réductrice, le ratio entre les deux produits dépend de la position de l'équilibre. Deux facteurs importants peuvent influencer cet équilibre :

1. Le niveau de substitution de la double liaison
2. La stabilisation par résonance de la double liaison

L'utilisation de l'iodure de cinnamyle fait en sorte que l'équilibre est fortement déplacé du côté où la double liaison est conjuguée avec le cycle aromatique, ce qui mène à la formation exclusive du produit A. L'utilisation de l'iodure d'hexényle résulte en un équilibre entre une double liaison monosubstituée et une double liaison disubstituée. L'équilibre est poussé vers la double liaison disubstituée mais pas autant que ce qui se produit lorsque la résonance entre en jeu. On observe alors un mélange des deux produits possibles dans lequel le produit A, qui correspond au complexe où la double liaison est disubstituée, est favorisé. On constate donc que les différences entre les ratios de produits apportent un argument en faveur du mécanisme réactionnel proposé au **Schéma 27**.

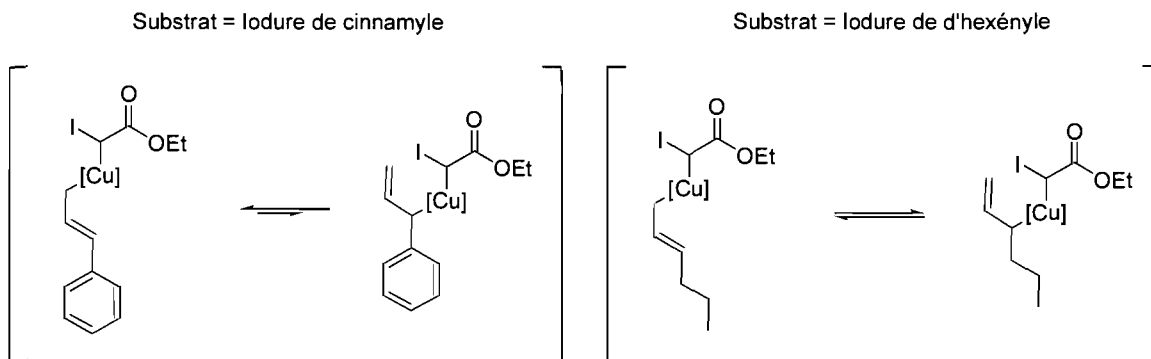


Schéma 29 : Équilibre entre les complexes σ -allyle formés à partir de l'iodure de cinnamyle et de l'iodure d'hexényle.

Nous avons aussi étudié la réaction avec l'iodure de méthallyle, un substrat portant un substituant en position 2 (entrée 6). Ce substrat ne permet pas de déterminer le ratio entre les produits **A** et **B** parce que les deux mécanismes mènent à la formation du même produit. Le rendement obtenu est légèrement plus bas qu'avec l'iodure d'allyle, mais ceci peut être expliqué par la présence d'iode moléculaire provenant de la décomposition du substrat. L'excès énantiomère de 88% est cependant révélateur, car il illustre que la substitution à cette position a un effet bien moins important que la substitution en position 3. Le mécanisme proposé par Doyle (**Schéma 27**) permet d'expliquer cet effet puisque dans le complexe π -allyle symétrique impliqué, le substituant en position 2 se trouve éloigné du centre réactionnel et a donc un effet réduit, mais pas tout à fait absent, sur l'énantiosélectivité de la réaction.

3.5.3.2 Substrats portant deux substituants

Nous avons effectué la réaction avec l'iodure de prényle, un substrat portant deux substituants méthyle en position 3 (entrée 7). Le produit a été obtenu dans un rendement habituel, 62%, et dans un excès énantiomère de 96%, similaire en tous points à ce qui a été obtenu avec l'iodure d'allyle. Seulement le produit **A** a été observé. Ce résultat, bien qu'intéressant, permet difficilement de déterminer si le réarrangement passe via une compétition entre deux réarrangements sigmatropiques ou via un complexe π -allyle. En effet, il est difficile de trancher sur la cause du ratio

A : B. Les effets stériques (dans le cas du mécanisme du **Schéma 26**) et la stabilité du complexe π -allyle (dans le cas du mécanisme du **Schéma 27**) peuvent aussi bien expliquer l'unique formation du produit **A**.

La réaction avec l'iodure de cyclohexényle a été faite avec l'objectif de placer un substituant en position 1 (entrée 8). En raison de la grande stabilité du cation allyle, il est difficile de synthétiser et de conserver des iodures allyliques substitués à cette position car le clivage hétérolytique de l'iode suivi de sa recombinaison en position allylique génère le produit thermodynamiquement plus stable. L'iodure de cyclohexényle offre une alternative intéressante car la recombinaison de l'iodure mène au même produit, indifféremment de la position d'attaque. Malheureusement, le très faible rendement obtenu, 9%, laisse penser que l'utilisation d'un iodure allylique secondaire implique un trop grand encombrement stérique lors de l'addition de l'iode sur le carbène. Il est à noter qu'aucune trace de cyclopropane n'a été observée.

3.5.4 UTILISATION D'IODURES NON-ALLYLIQUES

Nous avons enfin tenté la réaction avec l'iodure de benzyle et l'iodure d'éthyle. Dans les deux cas, aucun produit n'a été formé. Cette absence de réactivité est un argument de taille en faveur d'un mécanisme passant par un complexe π -allyle. En effet, il n'y a aucune raison pourquoi ces substrats auraient plus de difficultés à réagir selon un réarrangement sigmatropique [1,2] que leurs équivalents allyliques. Le substituant benzyle devrait même être particulièrement apte à stabiliser un radical si le mécanisme passait par une dissociation-association homolytique comme dans le réarrangement de Stevens. Il apparaît donc que les ylures d'iodonium n'effectuent pas de réarrangement sigmatropique [1,2]. Le mécanisme pouvant le mieux expliquer l'apparition du produit lors de la réaction avec l'iodure d'allyle est donc celui qui implique le réarrangement intramoléculaire de l'ylure d'iodonium en un complexe π -allyle. Cette conclusion permet d'expliquer pourquoi les substrats du **Tableau 12** sont inertes : ne pouvant former de complexe π -allyle, l'ylure d'iodonium est formé de façon réversible jusqu'à ce que tout le DAMP ait dimérisé.

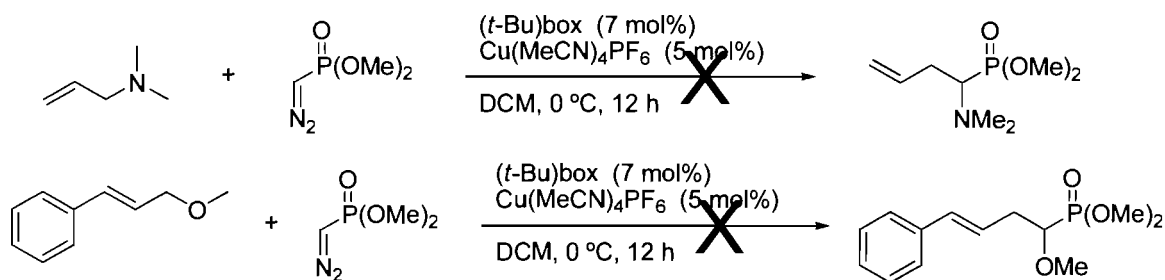
Tableau 12 : Utilisation de substrats non-allyliques

Entrée	Substrat	Source de cuivre	Ligand	Rendement (%)
1		Cu(MeCN) ₄ PF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	0
2		CuSbF ₆	(<i>t</i> -Bu)box	0

79

3.5.5 UTILISATION DE D'AUTRES HÉTÉROATOMES ALLYLIQUES

Un mécanisme passant par celui proposé au **Schéma 26** devrait être en mesure d'être adapté à l'utilisation de d'autres hétéroatomes allyliques comme le soufre et l'azote. Les ylures de sulfonium et d'ammonium sont en effet bien connus, de même que leurs réarrangements sigmatropiques [1,2] et [2,3]. Nous avons donc tenté d'effectuer la réaction avec l'allyldiméthylamine et l'éther de cinnamyle et de méthyle. Dans les deux cas, aucun produit n'a été formé (**Schéma 30**).

**Schéma 30** : Réaction avec d'autres hétéroatomes allyliques

L'absence de réactivité des amines allyliques et des éthers allyliques dans ces conditions réactionnelles est un indice supplémentaire en faveur du mécanisme proposé par Doyle. En effet, les éthers et les amines étant de moins bons groupes partants qu'un iodure, il est probable que les ylures de ces deux premiers groupes partants ne peuvent effectuer le réarrangement intramoléculaire menant à la formation du complexe π -allyle. Ceci fait en sorte que la réaction ne se produit pas.

3.6 CONCLUSION

Ce chapitre a permis de décrire les efforts qui ont été effectués afin d'optimiser la réaction de catalyse. Il s'est avéré que les conditions optimales consistent à faire réagir cinq équivalents d'iodure allylique avec le DAMP en présence de 5 mol% d'hexafluoroantimonate de cuivre(I) et de 7 mol% de (*t*-Bu)box, dans le dichlorométhane à une température de 0 °C.

Par la suite, les résultats obtenus avec divers iodures allyliques ont été présentés. Les ratios entre les produits de réarrangement [1,2] et [2,3] laissent penser que le mécanisme passe par un complexe π -allyle formé par réarrangement intramoléculaire de l'ylure et non pas via une compétition entre deux réarrangements sigmatropiques. L'absence de réactivité des éthers et des amines allyliques appuie cette supposition. C'est cependant l'absence de réactivité de l'iodure d'éthyle et de l'iodure de benzyle qui vient trancher en faveur du mécanisme π -allyle. En effet, ces substrats, très similaires aux iodures allyliques, auraient du être en mesure d'effectuer le réarrangement sigmatropique [1,2] nécessaire au premier mécanisme. Pour cette raison, il apparaît qu'entre les deux mécanismes proposés aux **Schéma 26** et **Schéma 27**, c'est le second qui est le plus plausible.

Le prochain chapitre présentera les efforts qui ont été faits afin d'effectuer une variété de transformations sur les α -iodophosphonates.

Chapitre 4

Étude de la réactivité des iodophosphonates

4.1 INTRODUCTION

Bien que la formation d' α -iodophosphonates énantioenrichis soit intéressante en elle-même, ces composés offrent beaucoup moins de potentiel que leurs équivalents aminés. Pour cette raison, nous avons tenté d'effectuer une multitude de réactions sur les α -iodophosphonates afin de les transformer en produits plus utiles. Les α -aminophosphonates, présentés à la section 2.1, ont été notre première cible, puis nous avons concentré nos efforts sur l'hydroboration de la double liaison qui a permis d'obtenir l'alcool terminal. Cet alcool a été soumis à une variété de conditions afin de tenter de le cycliser. Enfin, l'échange halogène-métal a été effectué à basse température afin de faire réagir l'anion résultant avec différents électrophiles.

4.2 SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE INTERMOLÉCULAIRE

La première stratégie que nous avons tentée afin de transformer les α -iodophosphonates en dérivé d' α -aminophosphonates consiste à effectuer une simple substitution nucléophile de deuxième ordre en déplaçant l'iodure au moyen d'un nucléophile azoté pouvant facilement être transformé en amine libre. Le **Schéma 31** illustre la rétrosynthèse correspondant à cette séquence.

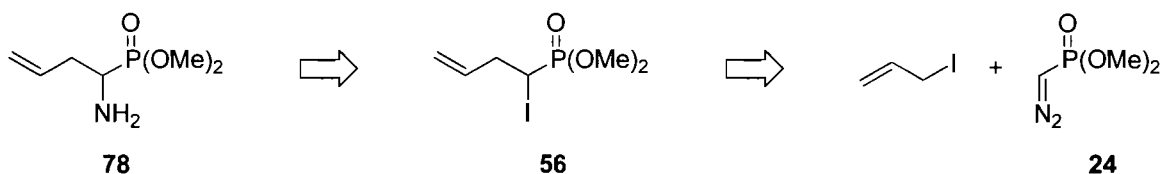


Schéma 31 : Rétrosynthèse de la formation d' α -aminophosphonates par substitution des α -iodophosphonates au moyen de nucléophiles azotés.

Des expériences préliminaires menées par Bouchard⁸⁶ ont montré que, malgré sa simplicité apparente, la substitution allait s'annoncer problématique. En effet, l'utilisation d'un nucléophile trop basique ou de conditions trop dures mène à une réaction d'élimination alors que des conditions plus douces n'entraînent aucune réaction (**Schéma 32**). La réaction d'élimination est thermodynamiquement favorisée parce que le produit formé possède trois liens π conjugués. De plus, l'utilisation d'un iodure secondaire adjacent au volumineux groupement phosphonate implique des contraintes stériques dont l'effet sur les réactions S_N2 est bien connu. En raison de la perte de chiralité que ce mécanisme entraîne, nous n'avons pas tenté de procéder par S_N1 .

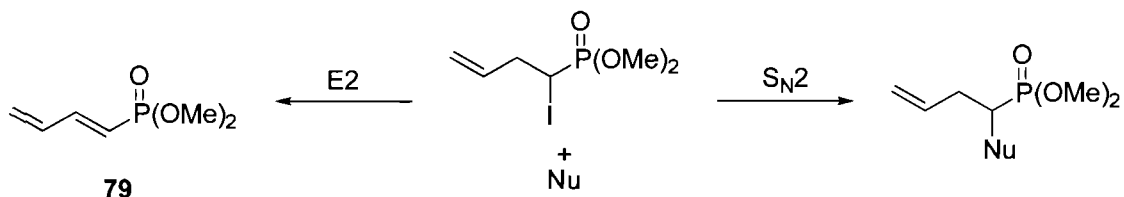


Schéma 32 : Compétition entre la substitution nucléophile et l'élimination

Nous avons tenté d'effectuer la substitution au moyen de plusieurs nucléophiles. Le premier que nous avons essayé a été l'anion azoture. Par la suite, nous avons essayé l'hydrazine, l'hydroxylamine et le phtalimide de potassium. Les prochaines sous-sections présentent les résultats obtenus avec chacun de ces nucléophiles.

4.2.1 SUBSTITUTION PAR DES AZOTURE

Nous avons tout d'abord tenté de substituer l'iodure par un azoture. Les azotures sont d'excellents nucléophiles et ne sont pas trop basiques ($pK_a = 4.72$), ce qui en fait d'excellents candidats pour former des α -azidophosphonates, qui peuvent ensuite être réduits en α -aminophosphonate par une réaction de Staudinger⁸⁷ tel qu'illustré dans le **Schéma 33**. Nous avons choisis l'azoture de tétrabutylammonium

⁸⁶ Résultats non publiés

⁸⁷ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.

comme source d'azidure en raison du caractère dissocié de l'anion et de la grande solubilité de ce sel dans les solvants organiques.

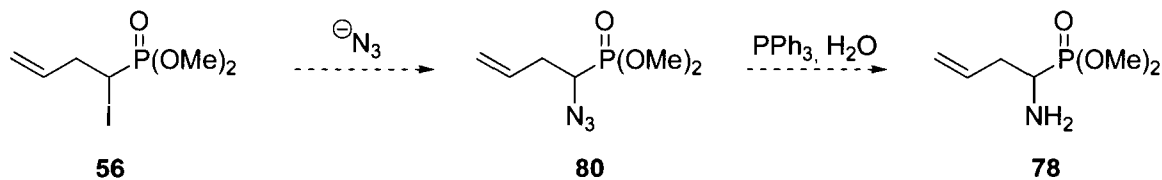


Schéma 33 : Formation d'α-aminophosphonates par substitution de l'iode par un azoture suivi de la réaction de Staudinger.

Comme il est possible de le constater à la lecture du **Tableau 13**, la substitution nucléophile a généralement échoué. La principale réaction observée a été l'élimination de l'iode, qui est très favorisée en raison de la conjugaison de la double liaison formée. Bien que le diène ainsi formé puisse être utile dans des réactions de Diels-Alder, la perte de chiralité enlève l'intérêt de cette synthèse.

Tableau 13 : Tentative de substitution de l'iodeure par l'anion azoture

The reaction scheme shows compound 56 reacting with Bu_4NN_3 (3 eq.) in various solvents for 72 hours to produce a mixture of 80 and 79.

Entrée	Solvant	Résultat
1	THF	56
2	DMF	56 + 79
3	EtOH	56
4	Toluène	56 + 79
5	DCE	56 + 79
6	DME	56
7	MeCN	56 + 79

4.2.2 SUBSTITUTION PAR L'HYDRAZINE

En raison de l'échec de la substitution nucléophile par l'anion azoture, nous avons décidé de tester un nucléophile particulièrement puissant, soit l'hydrazine. Le composé **81** ainsi formé pourrait ensuite être converti en amine par hydrogénation catalytique au moyen du nickel de Raney (**Schéma 34**).

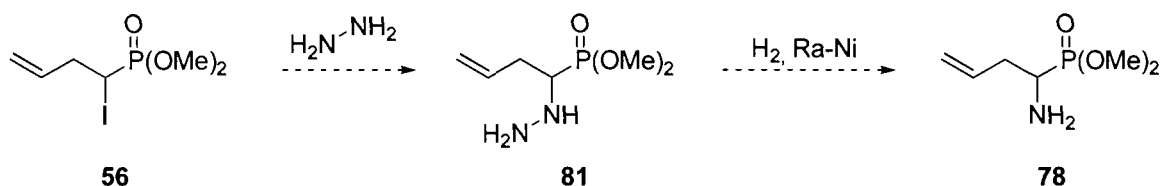
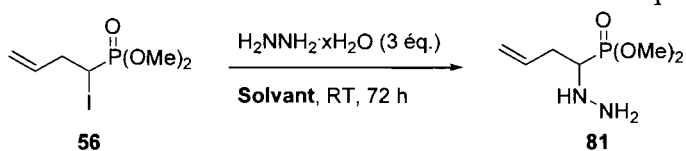


Schéma 34 : Formation d'α-aminophosphonates par substitution de l'iodure par l'hydrazine ou l'hydroxylamine suivie d'une hydrogénation catalytique

L'hydrazine et l'hydroxylamine présentent une nucléophilie améliorée en raison de l'effet α. L'effet α est le nom donné à l'augmentation de la nucléophilie observée lorsque deux hétéroatomes sont placés de manière adjacente. La basicité étant peu modifiée, le risque d'élimination ne devrait pas devenir problématique. Comme on peut le constater au **Tableau 14**, la substitution ne s'est pas effectuée dans les conditions utilisées.

Tableau 14 : Tentative de substitution de l'iodure par l'hydrazine dans divers solvants



Entrée	Solvant	Résultat
1	THF	56 + Décomposition
2	DMF	56
3	DMSO	Décomposition
4	Toluène	56
5	DCE	56 + Décomposition
6	DME	56 + Décomposition
7	MeCN	56 + Décomposition

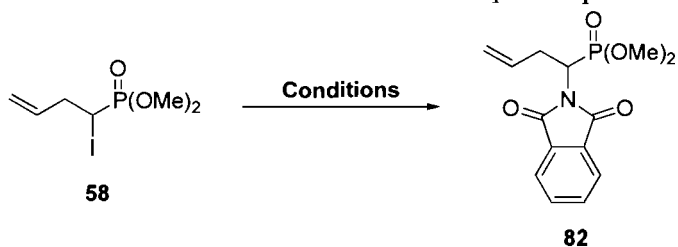
4.2.3 SYNTHÈSE DE GABRIEL

Une des façons les plus populaires de former des amines à partir d'un iodure consiste à substituer l'halogène par un phtalimide puis à libérer l'amine par un traitement avec l'hydrazine. Cette séquence, connue sous le nom de synthèse de Gabriel, permet généralement d'obtenir l'amine dans de très bons rendements. Nous

avons donc traité l'iodophosphonate avec le sel de potassium de la phtalimide dans diverses conditions tel qu'illustré au **Tableau 15**.

Nous avons tout d'abord placé l'iodophosphonate en présence de phtalimide de potassium dans le toluène. Après 7 jours, aucune réaction n'a eu lieu (entrée 1), probablement en raison de la faible solubilité du nucléophile dans le toluène. Chauffer à 50 °C durant une journée n'a pas permis d'effectuer la réaction (entrée 2), de même que l'utilisation de micro-ondes (entrée 4). Changer le solvant pour le DMF a causé la décomposition du produit de départ (entrée 3). Afin de favoriser la solubilisation du phtalimide de potassium, nous avons soumis la suspension aux ultrasons durant 24 heures, sans succès. L'ajout de bromure de tétrabutylammonium a permis de solubiliser entièrement le phtalimide de potassium mais encore une fois, aucune réaction ne s'est produite après 15 heures à 170 °C.

Tableau 15 : Substitution de l'iodure par un phtalimide

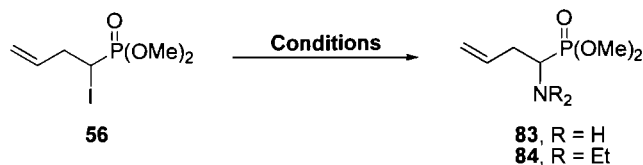


Entrée	Conditions	Résultat
1	K-Phtalimide (1 éq.), Toluène, TP, 7 jours	56
2	K-Phtalimide (1 éq.), Toluène, 50 °C, 24 h	56
3	K-Phtalimide (1 éq.), DMF, μ W, 150 °C, 10 min	Décomposition
4	K-Phtalimide (1 éq.), Toluène, μ W, 170 °C, 20 min	56
5	K-Phtalimide (1 éq.), Toluène, 50°C, 24 h, ultrasons	56
6	K-Phtalimide (1 éq.), Bu ₄ NBr (1 éq.), Toluène, 170 °C, 15 h	56

4.2.4 SUBSTITUTION PAR DES AMINES

Nous avons tenté de substituer l'iode par de l'ammoniac ou de la diéthylamine. Bien que les amines soient relativement basiques, nous avons cru que l'utilisation de l'amine comme solvant en présence de nitrate d'argent pourrait mener à la substitution de l'iodure. La très faible solubilité des halogénures d'argent est une excellente force motrice pour leur substitution mais présente aussi le risque de former un carbocation achiral. Les résultats obtenus sont illustrés dans le **Tableau 16**. Nous avons également traité aux micro-ondes une solution d' α -iodophosphonate dans la diéthylamine, ce qui n'a pas permis d'effectuer la substitution non plus.

Tableau 16 : Tentatives de substitution de l'iodure par des amines.



Entrée	Conditions	Résultat
1	AgNO ₃ , Et ₂ NH (solvant), 0 °C, 6 h	85 ^a
2	AgNO ₃ , NH ₃ , -33 °C, 24 h	79
3	Et ₂ NH, μ W, 150 °C, 10 min	Décomposition

^a Voir Schéma 35

Comme on peut le constater à l'entrée 1 du **Tableau 16**, bien qu'il n'ait pas été possible d'effectuer la substitution de l'iode par une amine sur le carbone α au phosphonate, nous avons observé l'addition en δ de l'amine. Ce produit est probablement formé par la séquence illustrée au **Schéma 35**. Tout d'abord, l'iodure est éliminé pour former le diène **79** et ensuite, une autre molécule de diéthylamine effectue une addition conjuguée sur le carbone primaire pour former l'amine **85**.

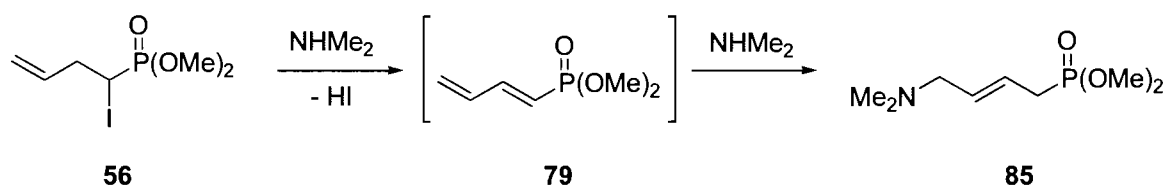


Schéma 35 : Mécanisme probable de la formation du produit d'addition en δ de la diéthylamine

4.3 SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE INTRAMOLÉCULAIRE

En raison de l'échec de toutes les tentatives de substitutions nucléophiles intermoléculaires, nous avons décidé d'explorer une voie de synthèse permettant d'effectuer une substitution nucléophile intramoléculaire. Cette stratégie permet d'effectuer la réaction de substitution de manière très diluée afin de minimiser la réaction d'élimination intermoléculaire tout en conservant une concentration de nucléophile apparente élevée. Nous avons concentré nos efforts à insérer le nucléophile intramoléculaire par une réaction d'hydroboration-oxydation. L'oxydation de l'organoborane en alcool ou en amine, suivit d'une cyclisation intramoléculaire, donnerait accès à un tétrahydrofuran-2-ylphosphonate **86** ou un pyrrolidin-2-ylphosphonate **87**, le second étant un phosphonate apparenté à la proline (**Figure 8**).

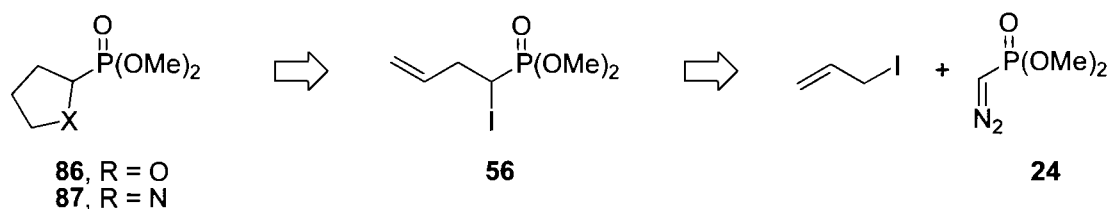


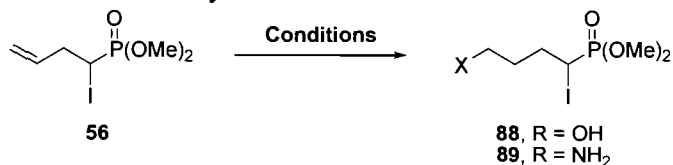
Figure 8 : Rétrosynthèse des phosphonates cycliques pouvant être obtenus par la séquence hydroboration-oxydation-cyclisation

4.3.1 HYDROBORATION

Nous avons tenté d'effectuer l'hydroboration de l'iodure de phosphonate au moyen du dimère du 9-BBN ainsi que d'une solution de BH_3 dans le THF. Comme il est

possible de le constater dans le **Tableau 17**, nous avons été surpris de constater qu'aucune, ou très peu de réaction avait lieu.

Tableau 17 : Hydroboration de la double liaison de l'iodophosphate **56**



Entrée	Conditions	Résultat
1	9-BBN (dimère) (0.5 éq.), H ₂ O ₂ (9 éq.), NaOH (3 éq.)	0%
2	9-BBN (dimère) (1.0 éq.), H ₂ O ₂ (9 éq.), NaOH (3 éq.)	0%
3	9-BBN (dimère) (2.0 éq.), H ₂ O ₂ (27 éq.), NaOH (9 éq.)	0%
4	9-BBN (dimère) (0.5 éq.), H ₂ NOSO ₃ H ^a (3 éq.)	0%
5	BH ₃ .THF (0.33 éq.), NaBO ₃ .4H ₂ O (1.0 éq.)	8%

^a Permet d'obtenir l'amine directement à partir de l'organoborane

Une explication possible de cet échec est la basicité du groupement phosphonate. En effet, si l'oxygène du phosphonate est trop basique, il se peut que le réactif se lie plus facilement au phosphonate qu'à la double liaison. Puisque le borane n'est plus disponible, la réaction n'a pas lieu. De plus, le produit de réduction de l'halogène (**91**) a été observé par spectrométrie de masse. Ceci laisse penser qu'avec le temps, le borane complexé au phosphonate pourrait transférer un hydrure dans une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire. Le **Schéma 36** illustre cette hypothèse.

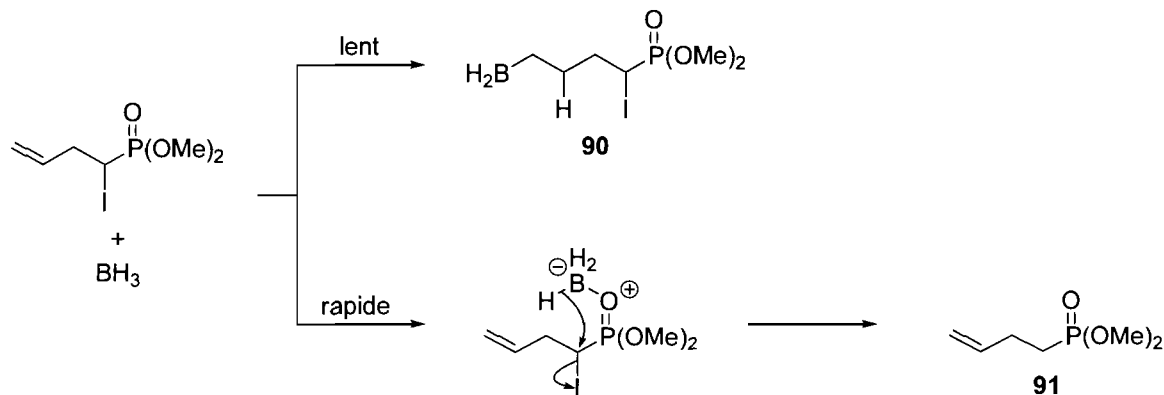
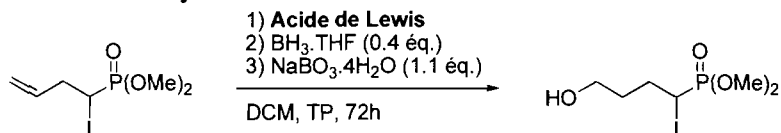


Schéma 36 : Complexation du phosphonate au borane, empêchant l'hydroboration de la double liaison et entraînant éventuellement la réduction de l'halogène

Afin de contourner les difficultés occasionnées par la complexation du borane au phosphonate, nous avons décidé de préalablement placer l'iodophosphonate en présence d'un acide de Lewis. Ces derniers pourraient alors se complexer à l'oxygène du phosphonate, ce qui laisserait le champ libre au borane pour aller réagir sur la double liaison. Nous avons confirmé que les acides de Lewis se complexent quantitativement au groupement phosphonate en observant une variation complète du déplacement chimique du phosphore lors de l'ajout de 1.1 équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ à l' α -iodophosphonate **56**. Le **Tableau 18** montre les différents acides de Lewis que nous avons essayés dans le cadre de l'optimisation de la réaction d'hydroboration. Il ressort que les meilleurs résultats ont été obtenus avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$. L'utilisation de d'autres acides de Lewis a résulté en un faible rendement ou bien en l'apparition de produits secondaires.

Tableau 18 : Complexation de l' α -iodophosphonate à différents acides de Lewis afin d'effectuer l'hydroboration de la double liaison.



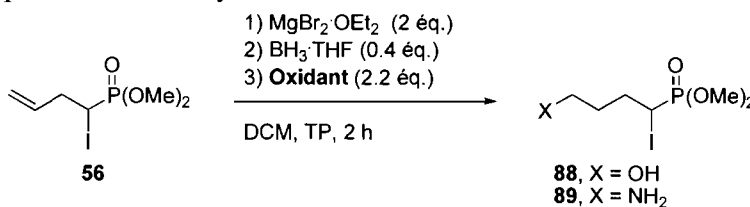
Entrée	Acide de Lewis	58:90
1	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$	1 : 1
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	2 : 3 ^a
3	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	1 : 3

4	AlCl ₃	1 : 2 ^a
5	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	1 : 2
6	B(OEt) ₃	1 : 2 ^a

^a Présence de nombreux produits secondaires

Nous avons tenté d'effectuer l'oxydation de l'organoborane au moyen de plusieurs agents oxydants. En effet, l'utilisation d'une solution basique de peroxyde d'hydrogène s'est avérée problématique. L'addition de l'anion hydroperoxyde sur le phosphonate et l'élimination de l'iodure dans les conditions basiques sont deux exemples de réactions pouvant entrer en compétition avec l'oxydation de l'organoborane. Nous avons donc tenté d'utiliser des agents oxydants plus doux. Le **Tableau 19** résume les différents oxydants que nous avons utilisés. On constate rapidement qu'aucun oxydant n'a permis d'obtenir l'alcool ou l'amine à l'exception du perborate de sodium. Ce dernier a permis d'obtenir 30% du 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate de diméthyle (**88**).

Tableau 19 : Comparaison des résultats obtenus lors de l'oxydation de l'organoborane par différents oxydants



Entrée	Oxydant	Résultat
1	NaOH, H ₂ O ₂	décomposition
2	Me ₃ NO	0%
3	NaBO ₃ ·4H ₂ O	30% + 17% régioisomère
4	NaBO ₃ ·4H ₂ O ^a	52%
5	H ₂ NOSO ₃ H ^b	0%

^a Réaction effectuée à 0 °C

^b Permet d'obtenir le produit **91**

Nous avons constaté que la réalisation de l'hydroboration à température de la pièce résultait en un mélange de régioisomères. Heureusement, en effectuant la réaction à 0 °C, l'alcool primaire a pu être obtenu dans un rendement de 52%.

4.3.2 TENTATIVE DE CYCLISATION

Nous avons tenté d'effectuer la cyclisation du 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate en milieu basique et acide dans le but de former des produits cycliques chiraux.

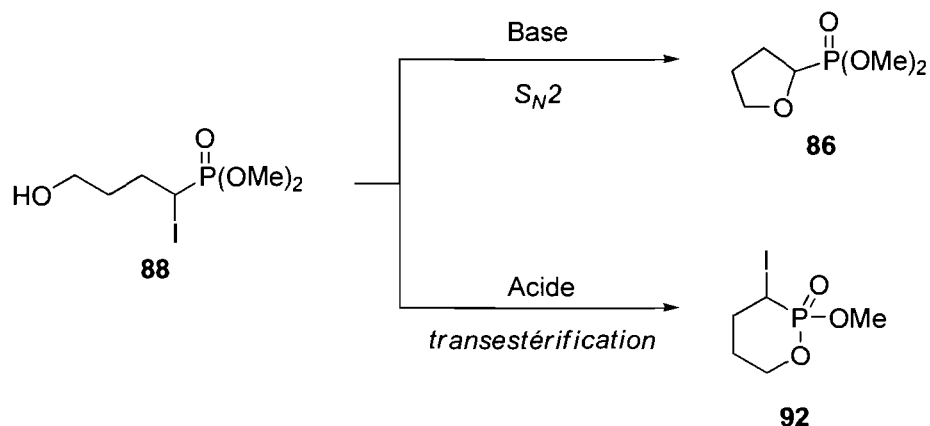


Figure 9 : Cyclisation du 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate de diméthyle en milieu basique ou acide

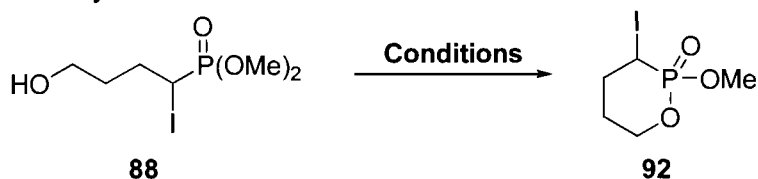
Comme on peut le constater à la **Figure 9**, la déprotonation de l'alcool primaire en milieu basique devrait former un cycle à cinq membres par déplacement S_N2 intramoléculaire de l'iodure. Ainsi, il serait possible d'effectuer la réaction diluée de manière à ralentir au minimum l'élimination sans affecter la vitesse de cyclisation. Comme il est possible de le constater dans les entrées 1 et 2 du **Tableau 20**, nous avons tout d'abord placé l'alcool **88** en présence de DIPEA. Étant donné qu'après trois jours aucune réaction ne s'était produite, nous avons répété l'expérience en ajoutant un équivalent de carbonate d'argent afin d'activer l'iodure. Malheureusement, cette tentative a aussi échoué et le produit de départ a été récupéré.

Tableau 20 : Tentatives de cyclisations des 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate de diméthyle en milieu basique

Entrée	Conditions	Résultat
1	<i>i</i> -Pr ₂ Net (1.1 éq.), THF, TP, 3 jours	88
2	<i>i</i> -Pr ₂ Net (1.1 éq.), AgNO ₃ (1.1 éq.), H ₂ O/MeCN, TP, 3 jours	88

Le traitement en milieu acide du 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate devrait quand à lui former le produit de transestérification **92**. En effectuant la réaction à haute température ou en présence de tamis moléculaire, il serait possible d'enlever le méthanol formé au cours de la réaction et ainsi pousser l'équilibre vers le produit désiré. Un point intéressant est qu'en raison du centre chiral adjacent au phosphonate, il est possible qu'une induction asymétrique ait lieu lors de la cyclisation, ce qui permettrait d'obtenir un phosphonate cyclique chiral. Comme il est possible de le constater dans le **Tableau 21**, le traitement de l' α -iodophosphonate **56** au moyen d'acides protiques (entrées 1 à 3) a résulté en une absence de réaction ou en la décomposition du produit. Il en est de même que le traitement par un acide de Lewis, le BF₃OEt₂ (entrée 4). Nous avons enfin essayé de chauffer le 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate de manière à évaporer le méthanol au fur et à mesure qu'il est formé lors de la cyclisation. Malheureusement, cette façon de procéder a résulté en la décomposition du mélange réactionnel.

Tableau 21 : Tentatives de cyclisations du 4-hydroxy-1-iodobutylphosphonate de diméthyle en milieu acide et neutre



Entrée	Conditions	Résultat
1	<i>p</i> -TsOH, <i>p</i> -Xylène, 150 °C, 24 h	88
2	TfOH (1 éq.), Toluène, TP, 8 h	Décomposition
3	H ₂ SO ₄ , 4Å MS, THF, TP, 48 h	88
4	BF ₃ ·OEt ₂ (2 éq.), Toluène, TP, 8 h	Décomposition
5	<i>p</i> -Xylène, 120 °C, 8 h	Décomposition

4.4 ÉCHANGE HALOGÈNE-MÉTAL ET RÉACTION SUBSÉQUENTE

Constatant l'échec de toutes les tentatives précédentes, nous avons décidé d'effectuer l'échange halogène-métal afin de former l'anion en α du phosphonate puis de parachever la réaction avec une variété d'électrophiles.

Les anions α aux phosphonates seraient beaucoup plus stables conformationnellement que ce que l'on pourrait croire et il est possible qu'en les manipulant à basse température, l'anion soit suffisamment stable pour que le produit de substitution conserve en totalité ou en partie l'excès énantiomère de son précurseur. Le **Schéma 37** illustre cette hypothèse.

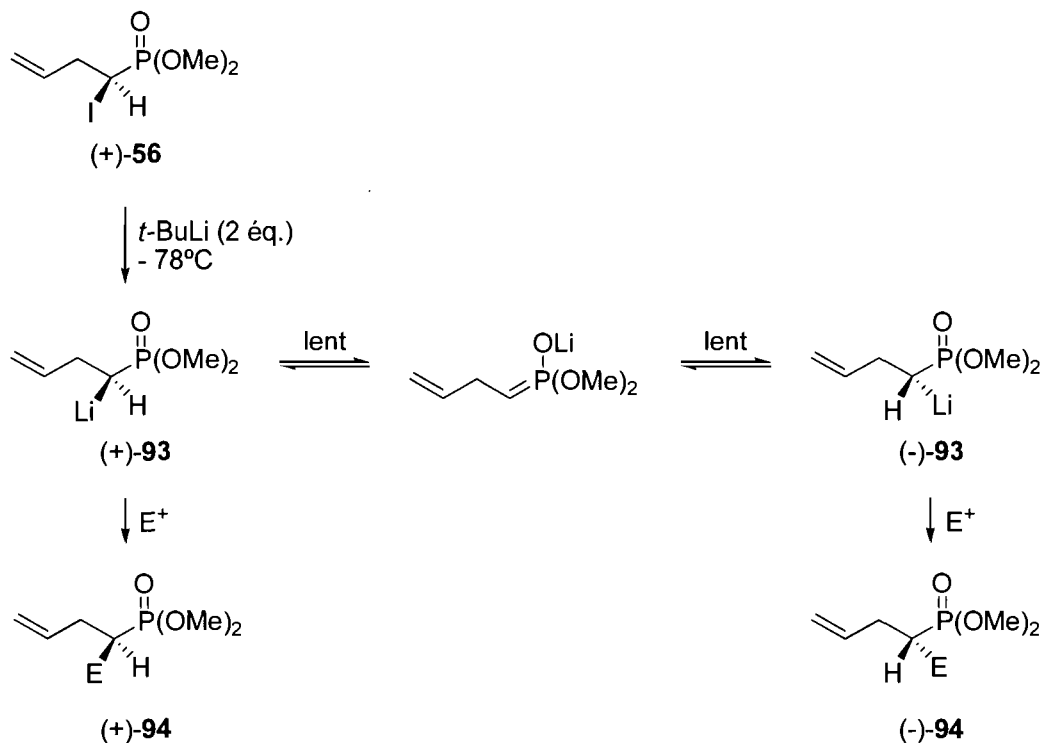


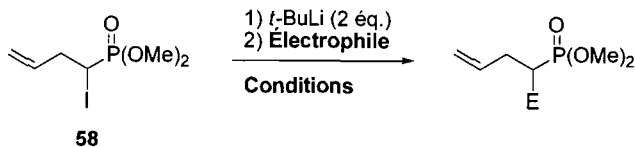
Schéma 37 : Hypothèse selon laquelle l'anion en α du phosphonate serait conformationnellement stable.

Nous avons donc traité l'iodophosphonate **6** avec deux équivalents de $t\text{-BuLi}$ à -78°C . En premier lieu, l'échange a été tenté dans le THF, mais il est apparu que l'élimination se produisait avant l'échange halogène-métal. En effectuant la réaction dans l'éther, il a été possible de procéder à l'échange halogène/métal. La plus grande réactivité du $t\text{-BuLi}$ dans le THF peut probablement expliquer l'effet de solvant observé.

En traitant l'anion ainsi formé par l'oxyde de deutérium, nous avons constaté que l'échange se fait de façon quantitative et instantanée. Par la suite, nous avons poursuivi en essayant un électrophile un peu gros, soit l'iodure de méthyle. Encore une fois, la réaction a permis d'obtenir un bon rendement du produit alkylé. Ces résultats sont présents dans le **Tableau 22**. Nous avons ainsi constaté que le parachèvement s'effectue de manière efficace, même à -78°C . Malheureusement, la réaction sur un substrat énantiopur n'a pas été tentée. La conservation de l'excès

énantiomère ferait de l'alkylation de l'anion des α -iodophosphonates une méthodologie efficace pour accéder à une variété de phosphonates α -chiraux.

Tableau 22 : Échange métal-halogène suivi de l'alkylation de l'anion résultant



Entr\u00e9e	\u00c9lectrophile	Conditions	Rendement
1	D ₂ O	THF, -78 \u00b0C, 1 min	0% ^a
2	D ₂ O	Et ₂ O, -78 \u00b0C, 1 min	92%
3	MeI	Et ₂ O, -78 \u00b0C, 30 min	85%

^a Le produit d'\u00e9limination a \u00e9t\u00e9 obtenu.

4.5 CONCLUSION

Pour conclure, plusieurs r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 tent\u00e9es sur les α -iodophosphonates. Les tentatives de substitutions nucl\u00e9ophiles ont toutes montr\u00e9 que l'iodure est beaucoup plus enclin \u00e0 effectuer une \u00e9limination qu'une substitution. L'utilisation de nucl\u00e9ophiles puissants tel que l'hydrazine, de m\u00eame que l'activation de l'iodure par un sel d'argent n'ont pas permis de placer un nucl\u00e9ophile azot\u00e9 en α du phosphonate. Par contre, il a \u00e9t\u00e9 possible d'isoler 52 % de l'alcool terminal primaire **88** en effectuant une r\u00e9action d'hydroboration/oxydation. Cet alcool a \u00e9t\u00e9 trait\u00e9, sans succ\u00e8s, dans des conditions acide et basique afin de tenter de le cycliser. Enfin, l'\u00e9change m\u00e9tal-halog\u00e8ne a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 avec le *t*-BuLi. L'alkylation de l'anion ainsi form\u00e9 a \u00e9t\u00e9 faite avec succ\u00e8s et c'est probablement cette derni\u00e8re voie qui poss\u00e8de le plus grand potentiel et qui m\u00e9rite d'\u00eatre explor\u00e9e avec plus de d\u00e9tails.

Partie Expérimentale

NOTES GÉNÉRALES

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon avec de la verrerie à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards.⁸⁸ Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Alfa Aesar et sont de «qualité réactif». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire. Les solvants usuels proviennent de VWR. Les solvants anhydres (dichlorométhane, éther, tétrahydrofurane, benzène, toluène, hexane, acétonitrile, *N,N*-diméthylformamide et méthanol) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). La pyridine et la triéthylamine ont été distillés sur CaH₂ sous atmosphère d'argon. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Silicycle 60F-254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium, iode. Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still⁸⁹ et utilisent un gel de silice Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

⁸⁸ Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2^{ème} édition; Wiley: New York, 1986.

⁸⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

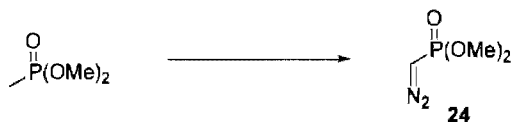
La nomenclature utilisée afin d'établir les noms des molécules compris dans la partie expérimentale a été obtenue à partir du logiciel Chemdraw Ultra 10.0.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 et AV-300 (300 MHz, 75 MHz et 70.6 MHz), Bruker ARX-400 et AV-400 (400 MHz et 100 MHz et 94.1 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintet, sx = sextet, h = heptet, o = octet et m = multiplet), de la constante de couplage ou des constantes de couplage et de l'intégration. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Les déplacements chimiques des spectres ^{13}C sont exprimés en ppm en utilisant le pic central du deutérochloroforme (77.00 ppm) comme référence interne. Les déplacements chimiques pour les spectres ^{31}P sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne d'une solution H_3PO_4 85%.

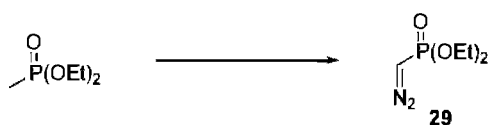
Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} .

Les analyses HPLC ont été effectuées sur un appareil Agilent série 1100 équipé d'une diode détecteur à l'UV. L'analyse des chromatogrammes est présentée comme suit : (type de colonne, éluant, vitesse d'élution : temps de rétention (t_R)).

Annexe

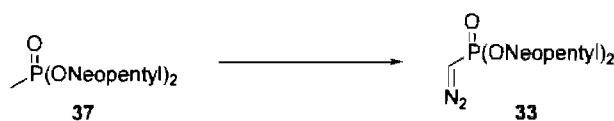


Dimethyl diazomethylphosphonate. Dimethyl methylphosphonate (4.96 g, 40.0 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (500 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*-BuLi (16.2 mL, 40.0 mmol, 1 eq.) was added. The reaction was stirred 30 minutes and 2,2,2-trifluoroethyl 2,2,2-trifluoroacetate (5.35 mL, 60.0 mmol, 1.5 eq.) was added rapidly and the resulting mixture was stirred for 30 min. at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was warmed to room temperature. 10% HCl (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with 2x25 mL AcOEt. The combined organic phases were washed with saturated NaHCO_3 (10 mL) and saturated NaCl (10 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated. The crude reaction mixture was immediately dissolved in MeCN (300 mL). *P*-ABSA (9.61 g, 40.0 mmol, 1 eq.) was added, and the solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Triethylamine (5.62 mL, 40.0 mmol, 1 eq.) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was dissolved in CHCl_3 and filtered. The filtrate was concentrated and immediately purified by column chromatography on silica gel (eluent = 60% To 90% AcOEt/Hex, I_2 for visualisation) to give dimethyl diazomethylphosphonate (2.95 g, yield = 49%) as a green oil. $R_f = 0,3$ (40% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 52.58 (d, $J = 5.5$ Hz), 29.64 (d, $J = 230.9$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 22.74; IR (neat) ν 571, 770, 816, 1014, 1161, 1181, 1245, 1294, 1460, 2100, 2955, 3015 cm^{-1} ;

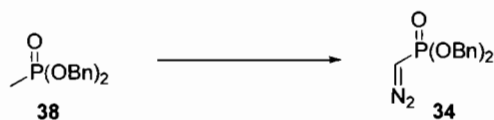


Diethyl diazomethylphosphonate. Diethyl methylphosphonate (2.2 mL, 15 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (125 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*-BuLi (6.4 mL, 16 mmol, 1.05 eq.) was added. The reaction was stirred 30 minutes and 2,2,2-trifluoroethyl 2,2,2-trifluoroacetate (3.0 mL, 2.6 mmol, 1.5 eq.) was added rapidly and the resulting mixture was stirred for 30 min. at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was warmed to room temperature. 10% HCl (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with 2x15 mL AcOEt. The organic phase was washed with saturated NaHCO_3 (5 mL) and saturated NaCl (5 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated. This crude sample was immediately dissolved in MeCN (50 mL). Tosyl azide (3.0 g, 15 mmol, 1 eq.) was added, and the solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Triethylamine (2.1 mL, 15 mmol, 1 eq.) was slowly added. The mixture was allowed to

warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between saturated NH_4Cl and AcOEt. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt and the combined organic phases were washed with saturated NaHCO_3 and saturated NaCl, dried with Na_2SO_4 and concentrated. The crude reaction product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 80% AcOEt/Hex, I_2 for visualisation) to give diethyl diazomethylphosphonate (1,5 g, yield = 55%) as a green oil. $R_f = 0,2$ (40% AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (dq, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 4H), 3.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 62.03 (d, $J = 5.3$ Hz), 28.96 (d, $J = 230.4$ Hz), 15.63 (d, $J = 6.9$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 19.47; IR (neat) ν 579, 791, 822, 957, 1014, 1243, 1294, 1392, 2097, 2907, 2985 cm^{-1} ;



Dineopentyl diazomethylphosphonate. Dineopentyl methylphosphonate (1.6 g, 6.8 mmoles, 1 eq.) was dissolved in THF (50 mL) and cooled to -78 °C. $n\text{-BuLi}$ (3.2 mL, 7.2 mmoles, 1,05 eq.) was added. The reaction was stirred 30 minutes, 2,2,2-trifluoroethyl 2,2,2-trifluoroacetate (1.4 mL, 10 mmoles, 1,5 eq.) was added rapidly and the resulting mixture was stirred for 30 min. at -78 °C. The solution was warmed to room temperature. 10% HCl (5 mL) was added, the ether layer was washed with saturated NaHCO_3 (5 mL) and saturated NaCl (5 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated. This crude sample was immediately dissolved in MeCN (20 mL). 4-methylbenzenesulfonyl azide (1.3 g, 6.8 mmoles, 1 eq.) was added, and the solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (0,95 mL, 6.8 mmoles, 1 eq.) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between saturated NH_4Cl and AcOEt. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt and the combined organic phases were washed with saturated NaHCO_3 and saturated NaCl, dried with Na_2SO_4 and concentrated. The crude reaction product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 40% AcOEt/Hex, I_2 for visualisation) to give 0,77 g (yield = 43%) of dineopentyl diazomethylphosphonate as a green oil. $R_f = 0,3$ (20% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz), 0.98 (s, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 75.38 (d, $J = 6.5$ Hz), 31.67, 29.50 (d, $J = 230.5$ Hz) 25.64; ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 19.35; IR (neat) ν 578, 850, 873, 1000, 1163, 1246, 1294, 1365, 1478, 2100, 2872, 2958 cm^{-1} ;

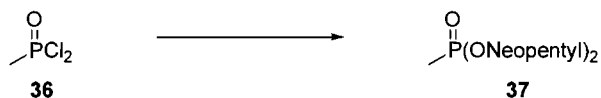


Dibenzyl diazomethylphosphonate. Dibenzyl methylphosphonate (0,67 g, 2,4 mmoles, 1 eq.) was dissolved in 50 mL of THF and cooled to -78°C . *n*-BuLi (1,0 mL, 2,5 mmoles, 1,05 eq.) was added. The reaction is stirred 30 minutes and 2,2,2-trifluoroethyl 2,2,2-trifluoroacetate (0,49 mL, 3,6 mmoles, 1,5 eq.) was added rapidly and the resulting mixture was stirred for 30 min. at -78°C . The solution was warmed to room temperature. 10% HCl (5 mL) was added, the ether layer was washed with saturated NaHCO_3 (5 mL) and saturated NaCl (5 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated. This crude sample was immediately dissolved in MeCN (20 mL). 4-Methylbenzenesulfonyl azide (0,48 g, 2,4 mmoles, 1 eq.) was added, and the solution was cooled to 0°C . Triethylamine (0,34 mL, 2,4 mmoles, 1 eq.) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between saturated NH_4Cl and AcOEt. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt and the combined organic phases were washed with saturated NaHCO_3 , saturated NaCl, dried with Na_2SO_4 and concentrated. The crude reaction product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 40% AcOEt/Hex, I_2 for visualisation) to give 0.24 g (yield = 33%) of dibenzyl diazomethylphosphonate as a green oil. $R_f = 0,15$ (40% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.34 (m, 10H), 5.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.41 (d, $J = 6.9$ Hz), 128.26, 128.19, 127.59, 67.80 (d, $J = 5.2$ Hz), 35.50 (d, $J = 230.5$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) 20.51; IR (neat) ν 596, 694, 732, 845, 986, 1160, 1214, 1240, 1455, 1497, 2104, 2953, 3033, 3065 cm^{-1} ;

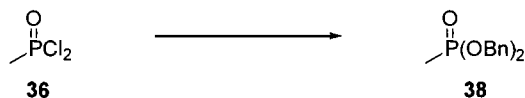


Methylphosphonic dichloride. TMSBr (17.7 mL, 146 mmoles, 2.2 eq.) was added to neat dimethyl diazomethylphosphonate (10.0 mL, 70.4 mmoles, 1 eq.) at such a speed to prevent temperature do rise over 30°C . The mixture was stirred 2 hours and TMSBr (5.0 mL, 39 mmoles, 0.55 eq.) was added to achieve complete conversion. The reaction mixture was stirred 2 more hours and put under vacuum 1 hour to remove excess TMSBr and dissolved MeBr. The crude reaction mixture was slowly added to a suspension of PCl_5 (29.3 g, 141 mmoles, 2 eq.) in dichloromethane (75 mL) and stirred until an homogenous solution is obtained. The volatiles were removed under vacuum ($\eta = 0.5$ mm Hg) and the crude product was purified by vacuum distillation (water aspirator, b.p. = 94°C) to give methylphosphonic

dichloride (35.6 g, combined yield of pm-3-148 & pm-3-152 = 61%) as a low melting point white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.77 (d, $J = 106.0$ Hz) ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 43.74;

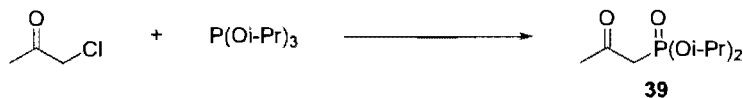


Dineopentyl methylphosphonate. Methylphosphonic dichloride (2.4 g, 18 mmoles, 1 eq.) was dissolved in toluene (15 mL) and cooled to 0°C . A mixture of neopentyl alcohol (3.2 mL, 37 mmoles, 2 eq.) and pyridine (3.0 mL, 37 mmoles, 2 eq.) in toluene (15 mL) was slowly added and the resulting mixture is stirred overnight at room temperature. The heterogeneous mixture was filtrated, washed with toluene and the filtrate is washed with 2M NaOH (30 mL), distilled water (30 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude product is purified by column chromatography on silica gel (eluent = 40% AcOEt/Hex) and dineopentyl methylphosphonate (4.3 g, yield = 49%) is obtained as a light yellow liquid. $R_f = 0,3$ (40% AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (dd, $J = 12,4, 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 12,4, 6.8$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J = 23.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 75.58 (d, $J = 6.9$ Hz), 32.77 (d, $J = 7.1$ Hz), 26.79, 11.12 (d, $J = 145.2$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 31.11; IR (neat) : ν 740, 764, 834, 901, 930, 1016, 1048, 1244, 1309, 1365, 1479, 2872, 2957 cm^{-1} ;

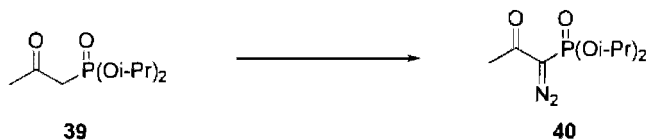


Dibenzyl methylphosphonate. Methylphosphonic dichloride (2.00 g, 15.0 mmoles, 1 eq.) was dissolved in toluene (15 mL) and cooled to 0°C . A mixture of benzyl alcohol (3,12 mL, 30.1 mmoles, 2 eq.) and pyridine (2.43 mL, 30.1 mmoles, 2 eq.) in toluene (10 mL) was added over 90 minutes and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting heterogeneous mixture was filtrated, washed with toluene and the filtrate was washed with 2M NaOH (30 mL), distilled water (30 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 40% AcOEt/Hex) and dibenzyl methylphosphonate (3.99 g, yield = 96%) was obtained as a clear liquid. $R_f = 0.15$ (40% AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.34 (m, 10H), 5.08 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 2H), 4.99 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 17.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.97 (d, $J = 6.1$ Hz), 128.25, 128.05, 127.55, 66.72 (d, $J = 6.1$ Hz), 11.61 (d,

$J = 144.2$ Hz) ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 32.09; IR (neat) ν 590, 694, 727, 824, 914, 996, 1214, 1238, 1310, 1455, 1497, 2891, 2951, 3033 cm^{-1} ;



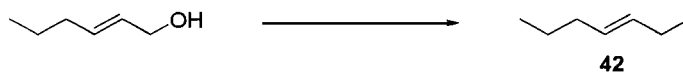
Diisopropyl 2-oxopropylphosphonate. Chloroacetone (17.3 mL, 217 mmoles, 1 eq.), triisopropylphosphite (50.0 mL, 217 mmoles, 1 eq.) and potassium iodide (36.1 g, 217 mmoles, 1 eq.) were placed in a mixture of acetone (60 mL) and MeCN (50 mL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then, the precipitate was filtered and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by vacuum distillation (mechanical pump, b.p. = 105-110 °C) and diisopropyl 2-oxopropylphosphonate (21.4 g, yield = 59%) was obtained as a clear liquid. $R_f = 0,2$ (100% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.63 (dh, $J = 7.1, 6.0$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 23.1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.77 (d, $J = 6.1$ Hz), 72.08 (d, $J = 6.6$ Hz), 45.47 (d, $J = 127.4$ Hz), 31.95, 24.68 (d, $J = 4.0$ Hz), 24.56 (d, $J = 4.8$ Hz) ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 18.30; IR (neat) ν 593, 775, 887, 977, 1105, 1142, 1250, 1360, 1375, 1467, 1714, 2935, 2980 cm^{-1} ;



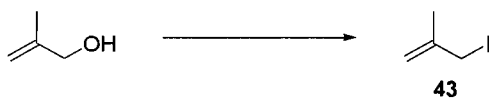
Diisopropyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate. NaH (437.0 mg, 10.9 mmoles, 1.05 eq.) was slowly added to a solution of diisopropyl 2-oxopropylphosphonate (2.312 g, 10.4 mmoles, 1 eq.) in anhydrous toluene (120 mL). 4-methylbenzenesulfonyl azide (2.155 g, 10.4 mmoles, 1 eq.) was added and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The precipitate was filtered and the concentrated filtrate was immediately purified by column chromatography on silica gel (eluent = 50% AcOEt/Hex). diisopropyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate (2.103 g, yield = 81%) was obtained as a green oil. $R_f = 0,4$ (30% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (dh, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR δ 189.98, 72.21 (d, $J = 5.8$ Hz), 26.82 (d, $J = 1.6$ Hz), 23.44 (d, $J = 4.4$ Hz), 23.21 (d, $J = 5.1$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 8.83; IR (neat) ν 584, 731, 771, 974, 1055, 1103, 1177, 1262, 1363, 1655, 2117, 2936, 2981 cm^{-1} ;



Diisopropyl diazomethylphosphonate. Diisopropyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate (1.4322 g, 5.97 mmoles, 1 eq.) was dissolved in methanol and K_2CO_3 (0.8374 g, 6.05 mmoles, 1.05 eq) was added in one portion. The resulting mixture was stirred 45 minutes, water was added and the methanol was evaporated under vacuum. The aqueous solution was extracted three times with dichloromethane and the combined organic phases were concentrated to give diisopropyl diazomethylphosphonate (1.0978 g, yield = 92%) as a yellow oil. $R_f = 0,5$ (40% AcOEt); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (dh, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.36 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 71.11 (d, $J = 5.5$ Hz), 23.54 (d, $J = 4.3$ Hz), 23.38 (d, $J = 5.0$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, $CDCl_3$) δ 17.05; IR (neat) ν 583, 731, 814, 887, 978, 1105, 1244, 1294, 1386, 2097, 2936, 2981 cm^{-1} ;

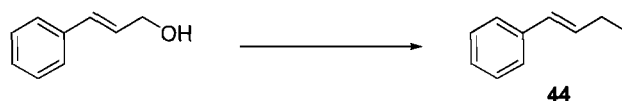


(E)-1-iodohex-2-ene. Triphenylphosphine (17 g, 65 mmoles, 1.1 eq.) and imidazole (4.4 g, 65 mmoles, 1.1 eq.) were dissolved in DCM (300 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Iodine (16 g, 65 mmoles, 1.1 eq.) was added and the yellow heterogenous mixture was stirred 30 minutes, letting the temperature raise to RT. (E)-hex-2-en-1-ol (7.0 mL, 59,3 mmoles, 1 eq.) was added in one portion and the mixture was stirred 30 minutes. The reaction mixture was then filtrated and concentrated under vacuum. The resulting dark-red slurry was purified by filtration on silica gel (eluent = pentane) and (E)-1-iodohex-2-ene (11 g, yield = 89%) was obtained as a yellow liquid. $R_f = 0,15$ (40% AcOEt); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75-5.72 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.41 (sx, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65, 13.23, 21.64, 33.68, 127.63, 134.68; IR (neat) ν 738, 958, 1100, 1432, 1456, 1654, 2870, 2927, 2957 cm^{-1} ;

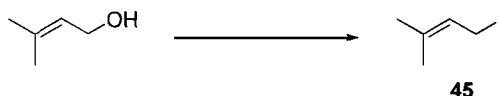


3-Iodo-2-methylprop-1-ene. Triphenylphosphine (17 g, 65 mmoles, 1.1 eq.) and imidazole (4.4 g, 65 mmoles, 1.1 eq.) were dissolved in DCM (300 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Iodine (17 g, 65 mmoles, 1.1 eq.) was added and the yellow heterogenous mixture was

stirred 30 minutes, letting the temperature raise to RT. (E)-hex-2-en-1-ol (5.0 mL, 59 mmoles, 1 eq.) was added in one portion and the mixture was stirred 30 minutes. The reaction mixture was then filtrated and concentrated under vacuum. The resulting dark-red slurry was purified by filtration on silica gel (eluent = pentane) and 3-iodo-2-methylprop-1-ene (8.8 g, yield = 82%) was obtained as a yellow liquid. $R_f = 0.95$ (100% Hex); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.16 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.55, 114.29, 20.86, 11.98; IR (neat) ν 568, 712, 896, 1155, 1374, 1439, 1638, 1803, 2305, 2940, 2974, 3080 cm^{-1} ;

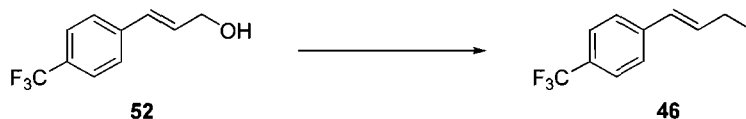


(E)-(3-iodoprop-1-enyl)benzene. Triphenylphosphine (6.2950 g, 24 mmoles, 3 eq.) and imidazole (1.7973 g, 26.4 mmoles, 3.3 eq.) were dissolved a mixture of Et_2O (110 mL) and MeCN (60 mL). The temperature was lowered to 0 °C and iodine (6.0914 g, 24 mmoles, 3 eq.) was added. The mixture was stirred 20 minutes then a solution of (E)-3-phenylprop-2-en-1-ol (1.0734 g, 8 mmoles, 1 eq.) in Et_2O (10 mL) and MeCN (5 mL) was added. The reaction was stirred 20 minutes and poured in a mixture of petroleum ether (300 mL) and Et_2O (30 mL). The precipitate was filtered; the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 and dried over Na_2SO_4 . (E)-(3-iodoprop-1-enyl)benzene (1.6696 g, yield = 86%) was obtained as a yellow solid. $R_f = 0,9$ (100% Hex); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.29 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.49 (dt, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.58, 132.82, 128.36, 127.89, 126.62, 126.32, 6.38; IR (neat) ν 691, 746, 959, 1145, 1493, 3028 cm^{-1} ;

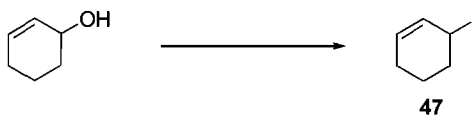


1-iodo-3-methylbut-2-ene. Triphenylphosphine (16 g, 60 mmoles, 1.1 eq.) and imidazole (4.9 g, 72 mmoles, 1.2 eq.) were dissolved in DCM (300 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Iodine (15 g, 60 mmoles, 1.1 eq.) was added and the yellow heterogenous mixture was stirred 20 minutes 3-methyl-2-buten-1-ol (6.0 mL, 60 mmoles, 1 eq.) was slowly added and the mixture was stirred 30 minutes, letting the temperature raise to RT. The reaction mixture was poured in 2.5L of petroleum ether, filtrated and concentrated under vacuum. The resulting dark-red slurry was purified by filtration on silica gel (eluent = Hex) and 1-iodo-3-methylbut-2-ene (6.5 g, yield = 56%) was obtained as a yellow liquid. $R_f = 0.95$ (100% Hex);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.48 (dh, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.61, 121.96, 25.81, 17.32, 3.93; IR (neat) ν 751, 836, 977, 1003, 1142, 1223, 1375, 1446, 1655, 2910, 2970 cm^{-1} ;

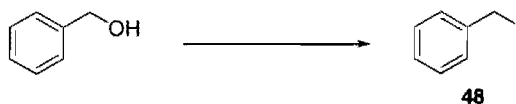


(E)-1-(3-iodoprop-1-enyl)-4-(trifluoromethyl)benzene. Triphenylphosphine (9.21 g, 35.1 mmoles, 1.5 eq.) and imidazole (2.71 g, 35.1 mmoles, 1.7 eq.) were dissolved a mixture of Et_2O (200 mL) and MeCN (100 mL). The temperature was lowered to 0 °C and iodine (8.92 g, 35.1 mmoles, 1.5 eq.) was added. The mixture was stirred 15 minutes then a solution of (E)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol (4.735 g, 23.42 mmoles, 1 eq.) in Et_2O (20 mL) was added in 5 minutes. The reaction was stirred 40 minutes and poured in a mixture of hexanes (1 L) and Et_2O (500 mL). The precipitate was filtered; the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 and dried over Na_2SO_4 . (E)-1-(3-iodoprop-1-enyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (6.5 g, yield = 89%) was obtained as a white solid. R_f = 0,85 (100% Hex); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65-6.50 (m, 2H), 4.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.03, 131.14, 129.61, 129.24, 126.38, 125.22 (q, J = 3.8 Hz), 122.45, 5.19; IR (neat) ν 596, 650, 821, 950, 963, 1066, 1105, 1117, 1162, 1320, 1413, 1614, 2924, 3035 cm^{-1} ;

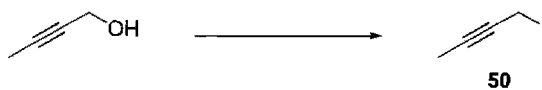


3-iodocyclohex-1-ene. Triphenylphosphine (13.1 g, 49.8 mmoles, 1.5 eq.) and imidazole (3.62 g, 53.1 mmoles, 1.6 eq.) were dissolved a mixture of Et_2O (250 mL) and MeCN (125 mL). The temperature was lowered to 0 °C and iodine (12.7 g, 150 mmoles, 1.5 eq.) was added. The mixture was stirred 20 minutes then a solution of cyclohex-2-enol (3.26 g, 33.2 mmoles, 1 eq.) in Et_2O (20 mL) and MeCN (10 mL) was added in 5 minutes. The reaction was stirred 20 minutes and poured in a mixture of Hexane (1L) and Et_2O (200 mL). After 30 minutes, the precipitate was filtered; the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 , dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude product was purified by filtration on silica pad (eluent = pentane) and 3-iodocyclohex-1-ene (3.78 g, yield = 55%) was obtained as a yellow liquid. R_f = 0.9 (100% Hex); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.00-5.97 (m, 1H), 5.67 (dt, J = 9.6, 3.6 Hz), 5.13 (b, 1H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 131.19, 128.75, 33.63, 29.95,

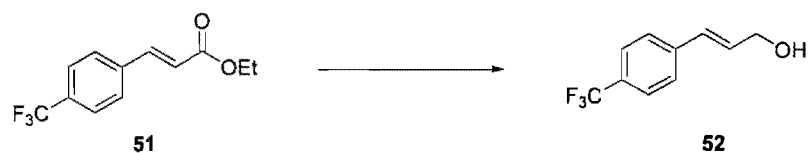
24.16, 19.24, 13.69; IR (neat) ν 560, 711, 726, 855, 991, 1082, 1108, 1162, 1425, 1454, 1634, 2829, 2924, 3027 cm^{-1} ;



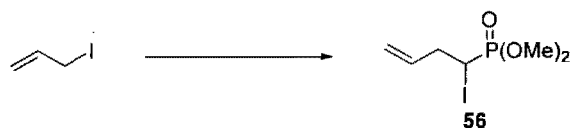
(Iodomethyl)benzene. Triphenylphosphine (9.44 g, 36 mmoles, 3 eq.) and imidazole (2.70 g, 39.6 mmoles, 3.3 eq.) were dissolved a mixture of Et₂O (165 mL) and MeCN (90 mL). The temperature was lowered to 0 °C and iodine (9.14 g, 36 mmoles, 3 eq.) was added. The mixture was stirred 20 minutes then a solution of benzyl alcohol (1.23 mL, 12 mmoles, 1 eq.) in Et₂O (13 mL) and MeCN (5 mL) was added in 5 minutes. The reaction was stirred 20 minutes and poured in a mixture of petroleum ether (350 mL) and Et₂O (65 mL). The precipitate was filtered; the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of Na₂SO₃ and dried over Na₂SO₄. The product was purified by column chromatography (eluent = 10% AcOEt/Hex) and (iodomethyl)benzene (1.81 g, yield = 69%) was obtained as a white solid. R_f = 0.9 (10% Hex); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (m, 5H), 3.96 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 129.2, 128.8, 128.3, 33.4; IR (neat) ν 694, 763, 821, 910, 1043, 1062, 1221, 1266, 1453, 1490, 2965, 3011, 3023 cm^{-1} ;



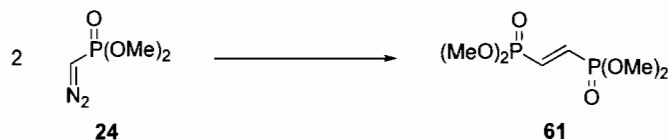
1-Iodobut-2-yne. Triphenylphosphine (1.57 g, 6 mmoles, 1.2 eq.) and imidazole (0.408 g, 6 mmoles, 1.2 eq.) were dissolved in DCM (25 mL) at room temperature. Iodine (1.52 g, 6 mmoles, 1.2 eq.) was added and the yellow heterogenous mixture was stirred 30 minutes. (E)-hex-2-en-1-ol (0.360 mL, 5 mmoles, 1 eq.) was dissolved in DCM (5 mL) and added in one portion. The mixture was stirred 20 minutes. The reaction mixture was then concentrated under vacuum. The resulting dark-red slurry was purified by filtration on silica gel (eluent = 100% pentane) and 1-iodobut-2-yne (0.90 g, yield = 100%) was obtained as a yellow liquid. R_f = 0.95 (100% Hex); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (s, 2H), 1.79 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 228.53 (d, J = 10.5 Hz), 82.00, 75.96, 3.97 (d, J = 3.9 Hz); IR (neat) ν 705, 750, 805, 1026, 1142, 1176, 1373, 1418, 1951, 2044, 2233, 2550, 2730, 2847, 2914, 2997 cm^{-1} ;



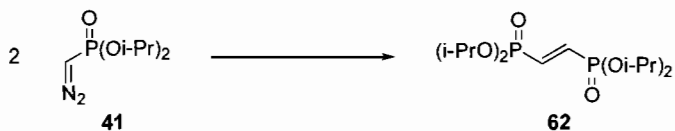
(E)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol. (E)-ethyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate (6.04 g, 24.8 mmoles, 1 eq.) was dissolved in MeCN (150 mL) and cooled to -78 °C. DIBAL-H (10.0 mL, 56.1 mmoles, 2.3 eq.) was slowly added. The reaction mixture was stirred 2 hours at -41 °C then diluted with Et₂O (150 mL). A saturated aqueous solution of Rochelle's salt (100 mL) was added and the resulting mixture was stirred 1 hour. The phases were separated, the aqueous phase extracted with Et₂O and the combined organic phases washed with HCl 10% then with saturated NaHCO₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ then concentrated to gives (E)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol (4.93g, 99% yield) as a white solid. M.p.: $63-65$ °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.45 (dt, $J = 16.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.76 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) □



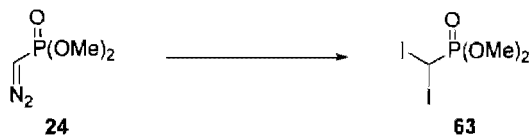
Dimethyl 1-iodobut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogenous solution was stirred 2 hours. Allyl iodide (0.2 mL, 2.2 mmoles, 4.4 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 50% AcOEt/Hex). dimethyl 1-iodobut-3-enylphosphonate (132 mg, yield = 91%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,6$ (100% AcOEt); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.75 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 3.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 3.79 (dt, $J = 10.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.95 (d, $J = 13.9$ Hz), 118.08, 53.95 (dd, $J = 22.6, 6.9$ Hz), 37.10 (d, $J = 1.8$ Hz), 14.78 (d, $J = 153.2$ Hz); ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 24.24; IR (neat) ν 635, 731, 815, 1020, 1182, 1254, 1431, 1641, 2851, 2953, 3078 cm⁻¹; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 20.9 & 24.9 min)



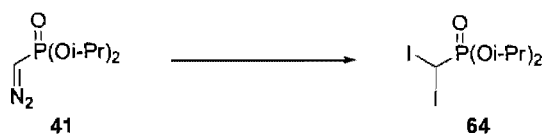
(E)-tetramethyl ethene-1,2-diylidiphosphonate. Dimethyl diazomethylphosphonate (100 mg, 0.77 mmole, 2 eq.) in dichloromethane (5 mL) was added to a solution of Copper(I) hexafluorophosphate tetrakis acetonitrile (12.4 mg, 0.033 mmole, 0.05 eq.) in dichloromethane (5 mL). The resulting mixture was stirred 3 hours and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 5% MeOH/DCM) to give (E)-tetramethyl ethene-1,2-diylidiphosphonate (36.4 mg, yield = 45%) as white solid. $R_f = 0,3$ (5% MeOH/DCM); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (t, $J = 23.7$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 3.73 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.53.78 (d, $J = 1,6$ Hz), 53.73 (d, $J = 2.9$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 16.57; IR (neat) ν 820, 874, 1023, 1185, 1247, 1460, 1651, 2035, 2855, 2958, 3005, 3482 cm^{-1} ; M.p.: 39-41 $^\circ\text{C}$;



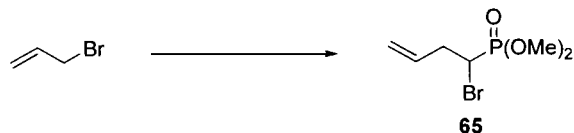
(E)-diisopropyl ethene-1,2-diylidiphosphonate. Diisopropyl diazomethylphosphonate (61.9 mg, 0.3 mmole, 2 eq.) in dichloromethane (2 mL) was added to a solution of Copper(I) hexafluorophosphate tetrakis acetonitrile (11.2 mg, 0.03 mmole, 0.1 eq.) in dichloromethane (3 mL). The resulting mixture was stirred 25 minutes and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 5% MeOH/DCM) to give (E)-diisopropyl ethene-1,2-diylidiphosphonate (53.4 mg, yield = 50%) as a white solid. $R_f = 0,4$ (5% MeOH/DCM); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (dd, $J = 23.8, 23.8$ Hz, 2H), 4.70 (m, 4H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.60-135.42 (m), 70.93 (dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz), 23.64 (d, $J = 2.0$ Hz), 23.53 (d, $J = 2.0$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 11.89; IR (neat) ν 730, 801, 886, 986, 1105, 1142, 1178, 1247, 1387, 1467, 2239, 2936, 2981 cm^{-1} ;



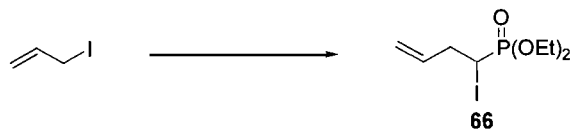
Dimethyl diiodomethylphosphonate. Iodine (127 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) was dissolved in dichloromethane (5 mL) and dimethyl diazomethylphosphonate (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) was added in one portion. Excess dimethyl diazomethylphosphonate (20 drops) was added until the color of iodine disappeared. The solvent was removed under vacuum and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 40% AcOEt/Hex) to give dimethyl diiodomethylphosphonate (192 mg, yield = 100%) as yellow oil. $R_f = 0,35$ (50% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (d, $J = 4.8$ Hz), 3.93(s, 3H), 3.90 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 56.7, 56.8, -54.46 (d, $J = 157.2$ Hz) $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 14.4; IR (neat) ν 3468, 2950, 2850, 1867, 1770, 1628, 1446, 1242, 1180, 1103, 1014, 913, 844, 813 cm^{-1} ;



Diisopropyl diiodométhylphosphonate. Iodine (134.2 mg, 0.53 mmole, 1.05 eq.) in dichloromethane (2 mL) was added to a solution of diisopropyl diazomethylphosphonate (103.9 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in dichloromethane (2 mL). The resulting mixture was stirred 5 minutes and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 40% AcOEt/Hex) to give diisopropyl diiodomethylphosphonate (162.6 mg, yield = 75%) as a yellow oil. $R_f = 0,3$ (40% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.84 (dh, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 73.65 (d, $J = 7.0$ Hz), 23.52 (d, $J = 3.4$ Hz), 23.23 (d, $J = 5.9$ Hz), 50.11 (d, $J = 155.9$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 9.77; IR (neat) ν 616, 728, 803, 886, 976, 1100, 1141, 1177, 1244, 1374, 1385, 1451, 2934, 2977 cm^{-1} ;

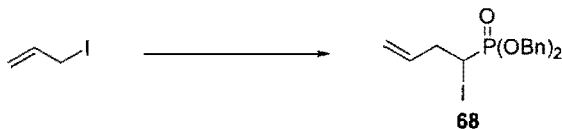


Dimethyl 1-bromobut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 2 hours. Allyl bromide (0.21 mL, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 70% AcOEt/Hex). dimethyl 1-bromobut-3-enylphosphonate (55.9 mg, yield = 46%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,3$ (70% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82-5.72 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 3.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 113.16 (d, $J = 13.6$ Hz), 118.25, 54.03 (d, $J = 6.9$ Hz), 53.59 (d, $J = 6.9$ Hz), 39.67 (d, $J = 457.6$ Hz), 36.29 (d, $J = 0.9$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 22.35; IR (neat) ν 644, 737, 826, 922, 1032, 1183, 1261, 1326, 1432, 1643, 2853, 2956 cm^{-1} ; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 18.5 & 22.1 min)

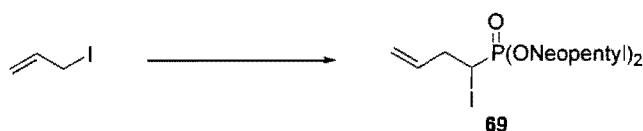


Diethyl 1-iodobut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 2 hours. Allyl iodide (0.23 mL, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of diethyl diazomethylphosphonate (89.1 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 60% AcOEt/Hex). diethyl 1-iodobut-3-enylphosphonate (131 mg, yield = 83%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,5$ (60% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.71 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 16.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.17 (dq, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 4H), 3.73 (td, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.15 (d, $J = 14.0$ Hz), 117.86, 63.36 (d, $J = 6.9$ Hz), 63.22 (d, $J = 6.9$ Hz), 37.14 (d, $J = 1.8$ Hz), 16.83,

16.03 (d, $J = 5.9$ Hz), 15.31 ; ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 21.78; IR (neat) ν 634, 734, 786, 957, 1015, 1162, 1252, 1391, 1641, 2931, 2980 cm^{-1} ; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 17.4 & 24.3 min)

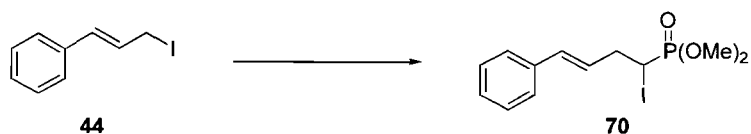


Dibenzyl 1-iodobut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 2 hours. Allyl iodide (0.23 mL, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of dibenzyl diazomethylphosphonate (151.1 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 70% AcOEt/Hex). dibenzyl 1-iodobut-3-enylphosphonate (143.7 mg, yield = 65%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,75$ (40% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.48-2.85 (m, 2H), 3.72 (dt, 1H, $J = 3.9, 11.2$ Hz), 5.05-5.20 (m, 6H), 5.69-5.79 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.64 (d, $J = 5.5$ Hz), 135.01 (d, $J = 14.2$ Hz), 128.27 (d, $J = 1.8$ Hz), 127.74 (d, $J = 7.3$ Hz), 118.27 (d, $J = 1.1$ Hz), 69.04 (d, $J = 6.7$ Hz), 68.82 (d, $J = 6.9$ Hz), 37.26 (d, $J = 1.9$ Hz), 15.32 (d, $J = 152.2$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 22.85; IR (neat) ν 593, 694, 730, 825, 918, 985, 1213, 1255, 1455, 1640, 1966, 2950, 3032, 3064 cm^{-1} ;

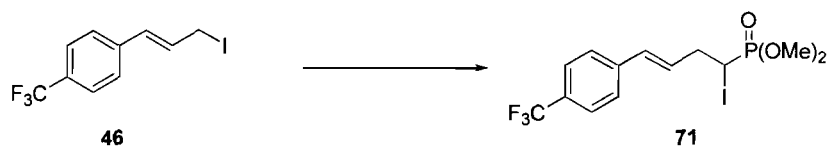


Dineopentyl 1-iodobut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 2 hours. Allyl iodide (0.23 mL, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of dineopentyl diazomethylphosphonate (131.1 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 15% AcOEt/Hex). Dineopentyl 1-iodobut-3-enylphosphonate (201.1 mg, yield = 72%) was obtained as a clear oil. $R_f = 0,3$

(15% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.88-5.78 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 5H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (d, $J = 13.9$ Hz), 117.86, 76.38 (d, $J = 1.1$ Hz), 76.31 (d, $J = 1.1$ Hz), 37.32 (d, $J = 1.9$ Hz), 31.94 (d, $J = 6.9$ Hz), 25.71; ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 20.76; IR (neat) ν 740, 764, 834, 901, 930, 1006, 1048, 1244, 1309, 1365, 1479, 2872, 2957 cm^{-1} ;

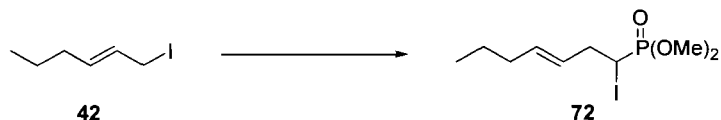


(E)-dimethyl 1-iodo-4-phenylbut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 2 hours. (E)-(3-iodoprop-1-enyl)benzene (610 mg, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 50% AcOEt/Hex). (E)-dimethyl 1-iodo-4-phenylbut-3-enylphosphonate (91.5 mg, yield = 50%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0.25$ (50% AcOEt); ^1H NMR δ 7.37 (d, $J = 16$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.44, 133.09, 128.24, 127.25, 126.63, 126.50, 125.95, 54.01 (dd, $J = 25.3, 6.9$ Hz), 36.48 (d, $J = 1.6$ Hz), 15.38 (d, $J = 151.9$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 25.54; IR (neat) ν 617, 694, 742, 816, 966, 1024, 1181, 1247, 1448, 2851, 2954 cm^{-1} ; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.1 mL/min, 28.1 & 40.4 min)



(E)-dimethyl 1-iodo-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-enylphosphonate. Copper tetrakis(acetonitrile) hexafluorophosphate (9.3 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the solution was stirred 2 hours. (E)-1-(3-iodoprop-1-enyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (780 mg, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of

DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 70% AcOEt/Hex). (E)-dimethyl 1-iodo-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-enylphosphonate (117 mg, yield = 54%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,3$ (70% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.33-6.25 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.87 (d, $J = 4.0$ Hz), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.68, 131.80, 129.45, 129.32, 126.10, 125.19 (q, $J = 3.8$ Hz), 122.44, 54.21 (d, $J = 7.0$ Hz), 53.90 (d, $J = 7.0$ Hz), 36.45, 14.69 (d, $J = 152.6$ Hz); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 23.88; IR (neat) ν 596, 725, 825, 1025, 1109, 1162, 1251, 1322, 1413, 1614, 2852, 2954 cm^{-1} ; HPLC (OD, 95:5 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 22.3 & 41.2 min);



(E)-dimethyl 1-iodohept-3-enylphosphonate, dimethyl 1-iodo-2-vinylpentylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (Ph)box (12.0 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogenous solution was stirred 2 hours. (E)-1-iodohex-2-ene (420 mg, 1.7 mmole, 4.0 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 8 hours using a syringe pump. The reaction was concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 50% AcOEt/Hex). A 11:1 mixture of dimethyl (E)-dimethyl 1-iodohept-3-enylphosphonate and dimethyl 1-iodo-2-vinylpentylphosphonate (87.5 mg, yield = 50%) was obtained as a clear oil.

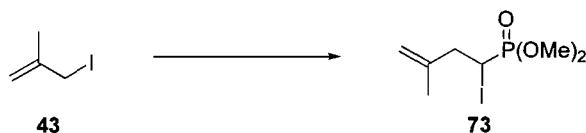
(E)-dimethyl 1-iodohept-3-enylphosphonate

$R_f = 0,3$ (40% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.53 (dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.73 (dt, $J = 10.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 1.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.38 (qn, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 20.18; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 13.6 & 16.2 min)

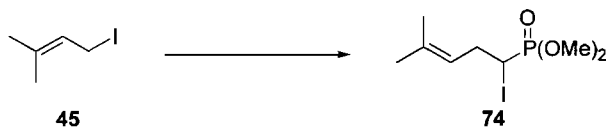
Dimethyl 1-iodo-2-vinylpentylphosphonate

$R_f = 0,3$ (40% AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.67 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.10-

1.95 (m, 1H), 1.57-1.27 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 23.71; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 11.1 & 20.7 min)

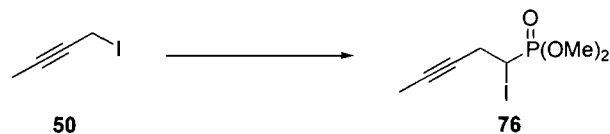


Dimethyl 1-iodo-3-methylbut-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogenous solution was stirred 2 hours. 3-iodo-2-methylprop-1-ene (455 mg, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 40% AcOEt/Hex). dimethyl 1-iodo-3-methylbut-3-enylphosphonate (152 mg, yield = 79%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,25$ (40% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.92 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.82 (dt, $J = 10.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 1.67(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.96 (d, $J = 15.3$ Hz), 114.32, 54.25 (dd, $J = 18.0, 6.9$ Hz), 41.05 (d, $J = 1.6$ Hz), 20.84, 13.92 (d, $J = 154.4$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 25.10; IR (neat) ν 728, 807, 895, 1020, 1181, 1252, 1446, 1651, 2238, 2851, 2953 cm^{-1} ; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.1 mL/min, 25.9 & 36.1) min



Dimethyl 1-iodo-4-methylpent-3-enylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 2 hours. 1-iodo-3-methylbut-2-ene (490 mg, 2.5 mmoles, 5 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of DAMP (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 5 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 40% AcOEt/Hex). dimethyl 1-iodo-4-methylpent-3-enylphosphonate (98.6 mg, yield = 62%) was obtained as a transparent oil. $R_f = 0,3$ (40% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.86

(d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.771 (td, $J = 10.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.17, 121.52 (d, $J = 18.6$ Hz), 54.17 (d, $J = 9.8$ Hz), 53.87 (d, $J = 9.0$ Hz), 31.76, 25.55, 17.95, 16.37 (d, $J = 201.7$ Hz); ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 24.52; IR (neat) ν 644, 727, 771, 806, 822, 922, 1022, 1181, 1255, 1446, 2852, 2952 cm^{-1} ; HPLC (AS, 97:3 Hex:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, 15.4 & 17.4 min)



Dimethyl 1-iodopent-3-ynylphosphonate, dimethyl 1-iodo-2-methylbuta-2,3-dienylphosphonate. Copper Chloride (2.5 mg, 0.025 mmole, 0.05 eq.), Silver Hexafluoroantimonate (10.3 mg, 0.03 mmole, 0.06 eq.) and (*t*-Bu)box (10.3 mg, 0.035 mmole, 0.07 eq.) were dissolved in DCM (3 mL) under inert atmosphere and the heterogeneous solution was stirred 1 hours. 1-iodobut-2-yne (0.27 g, 1.5 mmoles, 3 eq.) was added, the temperature was lowered to 0 °C and a solution of dimethyl diazomethylphosphonate (75.0 mg, 0.5 mmole, 1 eq.) in DCM (3 mL) was added over 3 hours using a syringe pump. The reaction was stirred 12 hours, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel. (Eluent = 70% AcOEt/Hex). A 1:1 mixture of dimethyl 1-iodopent-3-ynylphosphonate and dimethyl 1-iodo-2-methylbuta-2,3-dienylphosphonate (142 mg, yield = 94%) was obtained as a red oil. $R_f = 0,3$ (70% AcOEt); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.48 (dq, $J = 17.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.12 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.44 (d, $J = 3.4$ Hz), 123.9 (d, $J = 1.9$ Hz), 113.38 (d, $J = 192.9$ Hz), 102.34 (d, $J = 9.1$ Hz), 52.18 (d, $J = 6.1$ Hz), 24.98 (d, $J = 21.1$ Hz) ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 17.83; IR (neat) ν 585, 786, 827, 866, 1019, 1182, 1238, 1439, 1595, 2848, 2950 cm^{-1} ;