



UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

ED250 – SCIENCES CHIMIQUES DE MARSEILLE

UFR SCIENCE

Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2) / UMR 7313

Thèse présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur

Discipline : Sciences chimiques

Lionel GRAUX

Nouveaux complexes de ruthénium associés aux Oxydes de  
Phosphine Secondaire (OPS)

Synthèse, caractérisation et application en catalyse

Soutenue le 12/12/2014 devant le jury :

|                        |                                     |                    |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Dr. Christian BRUNEAU  | Université de Rennes I              | Rapporteur         |
| Prof. Gwilherm EVANO   | Université Libre de Bruxelles       | Rapporteur         |
| Dr. Sylvain ANTONIOTTI | Université de Nice-Sophia Antipolis | Examineur          |
| Prof. Michèle BERTRAND | Université d'Aix Marseille          | Examineur          |
| Dr. Hervé CLAVIER      | Université d'Aix Marseille          | Examineur          |
| Prof. Gérard BUONO     | Ecole Centrale de Marseille         | Directeur de Thèse |



*Je souhaite tout d'abord exprimer ma reconnaissance au Docteur Christian BRUNEAU de l'Université de Rennes I et au Professeur Gwilherm EVANO de l'Université Libre de Bruxelles qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être les rapporteurs de cette thèse et de participer à ce jury.*

*Je remercie également le Professeur Michèle BERTRAND de l'Université d'Aix-Marseille et le Docteur Sylvain ANTONIOTTI, chargé de recherches CNRS à l'Université de Nice Sophia-Antipolis, d'avoir bien voulu juger ce travail et faire partie de ce jury.*

*Je souhaite remercier le Professeur Gérard BUONO de l'Ecole Centrale de Marseille pour m'avoir accueilli et permis de réaliser cette thèse au sein de l'équipe Chirosciences de l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2 - UMR 7313). Ces travaux de thèse ont été réalisés sous sa direction et je souhaite le remercier pour son aide, tous ses précieux conseils et sa patience.*

*Je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur Hervé CLAVIER qui a co-encadré ces travaux et qui m'a soutenu dans mes recherches au quotidien. Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour sa disponibilité, pour m'avoir fait partager son expérience, pour ses conseils pratiques et pour avoir été mon voisin de paillasse pendant ses trois années et à l'occasion mon partenaire ou adversaire de coinche.*

*Les Docteurs Alphonse TENAGLIA, Enzo de RIGGI et Didier NUEL trouveront ici toute ma reconnaissance pour leurs précieux conseils (tant scientifiques que gastronomiques) et leur soutien.*

*Je veux aussi remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai collaboré pendant cette thèse et qui ont permis de valoriser ces travaux : le Docteur Valérie MONNIER et Christophe CHENDO pour les analyses de spectrométries de masses, le Docteur Jean-Valère NAUBRON pour les analyses IR et le Docteur Michel GIORGI pour les analyses de diffraction des rayons X sans oublier Arnaud TREUVEY pour son soutien logistique.*

*Je souhaite également remercier l'ensemble des membres du laboratoire du service 462 : Frédéric FOTIADU, Sabine MICHAUD-CHEVALLIER, Delphine MORALEDA, Rémy FORTRIE, Laurent GIORDANO, Damien HERAULT, Julien LECLAIRE ainsi que toutes les personnes que j'ai pu cotoyer pendant ces trois ans : Sylvie BERNARD, Corinne ESQUIVA, Silviu BALABAN, Frédéric FAGES, Jean-Richard LLINAS, Jérôme MAUNIER, Jean RODRIGUEZ.*

*Je souhaite remercier tous les thésards, post-doc et amis que j'ai eu le plaisir de rencontrer à Marseille pour les bons moments passés ensemble ces trois années : Pito pour nos discussions culinaires mais aussi pour cette phrase qui m'est chère : « si le Phosphore 31 n'avait pas un spin de  $\frac{1}{2}$  on serait bien dans la merde », Aymeric pour sa bonne humeur, Jean pour ses pâtisseries, David G. pour ses conseils, Karel pour sa bonne humeur communicative, Rémi le pilier des soirées coinches tout comme Guillaume pour les soirées jeux, Damien pour les barbecues, les soirées rugby ou foot à la Maison Hantée, Sébastien pour nos échanges et tous pour les soirées coinche où ils furent tour à tour partenaires ou adversaires, Arnaud pour l'approvisionnement vital en fromages du Jura chaque année, Laurent pour sa passion du ballon rond et ses anecdotes, Claire pour avoir été ma co-filleule de JRL, Zhenjie et Yuan pour m'avoir fait découvrir de nouveaux horizons culinaires, David P. pour m'avoir fait découvrir Montpellier et de nombreux jeux et enfin l'ensemble de la team-STéréO-Badminton.*

*Je remercie sincèrement Malvina pour m'avoir supporté dans mes mauvais jours, pour sa patience et surtout pour m'avoir soutenu et motivé tout au long de ces trois années.*

*Je termine en remerciant mes parents, mon frère et l'ensemble de ma famille qui ont toujours su me faire confiance et me soutenir.*

*A tous, merci,*





# Liste des abréviations

Å : angström

Ac : acétyle

acac : acétylacétonate

Ad : adamantyle

Ar : aryle

AP : acide phosphineux

APNB : acide *para*-nitro benzoïque

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

aq. : aqueux

Binap : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

Bn : benzyle

*n*-Bu : *n*-butyle

*t*-Bu : *tert*-butyle

Bz : benzoyle

CMD : déprotonation métallation concertées

cod : 1,5-cyclooctadiène

Cp\* : pentaméthylcyclopentadiène

Cy : cyclohexyle

DBTA : acide dibenzoyltartrique

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité (density functional theory)

dig : digonale

DIPE : Ether *diisopropylique*

DME : diméthoxyéthane

DMF : diméthylformamide

dmso : diméthylsulfoxyde

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppp : 1,3-bis(diphénylphosphino)propane

DRX : diffraction des rayons X

*e.d.* : excès diastéréomérique

*e.e.* : excès énantiomérique

équiv. : équivalent

Et : éthyle

*et al.* : et les autres (abréviation latine *et alii*)

Fur : furyle

GD : groupement directeur

GEA : groupement électro-attracteur

HASPO : oxyde de phosphine secondaire substitué par des hétéro-atome (heteroatom-substituted secondary phosphine oxide)

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance (high performance liquid chromatography)

*i*-Bu : *iso*-butyle

IR : infrarouge

Ln : lanthanides

Me : Méthyle

mol % : pourcentage molaire

Ms : mésyle (méthanesulfonyle)

*N*-PhIm : *N*-Phénylimidazole

N.R. : non renseigné

NHC : carbène *N*-hétérocyclique (*N*-heterocyclic carbene)

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

NOESY : nuclear overhauser effect spectroscopy

NPA : analyse des populations naturelles (natural population analysis)

Ns : nosyle

OPS : Oxyde de Phosphine Secondaire

PAP : phosphito-acide phosphineux

Ph : phényle

Pht : phtalimide

Por : porphyrine

*i*-Pr : *iso*-propyle

ppm : partie par million

recrist. : recristallisation

RMN : résonance magnétique nucléaire

T ou Temp. : température

t.a. : température ambiante

TEA : triéthylamine

TEP : paramètre électronique de Tolman (Tolman electronic parameter)

TFA : acide trifluoroacétique

Tf : trifluorométhanesulfonyle

THF : tétrahydrofurane

TIPS : triisopropylsilyle

TON : turnover number (mol de substrat /mol de catalyseur)

Tol : tolyle

trig : trigonale

Ts : tosyle

% $V_{bur}$  : pourcentage d'occupation de la sphère de coordination (percent buried volume)

VCD : dichroïsme circulaire vibrationnel (vibrational circular dichroism)



# Sommaire

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| <b>Introduction générale</b> | <b>1</b> |
|------------------------------|----------|

## Chapitre 1

|  |          |
|--|----------|
| <b>Chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS)</b> | <b>7</b> |
|--|----------|

|   |    |
|---|----|
| I. Les Oxydes Phosphine Secondaire : Propriétés et Synthèse         | 9  |
| A. Propriétés   | 9  |
| B. Synthèse des OPS   | 12 |
| 1. Substitution d'un groupement alcoyle                             | 12 |
| 2. A partir de Phosphine P-Cl ou P-N, par substitution et hydrolyse | 14 |
| 3. Méthodes alternatives  | 16 |
| 4. Synthèse d'OPS énantiométriques                                  | 16 |
| II. Chimie de Coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire       | 20 |
| A. Complexes avec coordination par l'oxygène : Métal/OPS            | 21 |
| 1. Synthèse   | 21 |
| 2. Structure  | 24 |
| 3. Utilisation des complexes  | 27 |
| B. Complexes avec coordination par le phosphore : Métal/AP          | 29 |
| 1. Synthèse   | 29 |
| 2. Structure  | 37 |
| 3. Chimie des complexes et utilisation                              | 38 |
| C. Complexes bidentates Phosphinito-Acide Phosphineux : Métal/PAP   | 42 |
| 1. Synthèse   | 42 |
| 2. Structure et caractérisation                                     | 51 |
| 3. Chimie des complexes et utilisation                              | 52 |
| III. Conclusion   | 57 |

## Chapitre 2

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Complexes de ruthénium(II) associés aux Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS)</b> | <b>59</b> |
|---|-----------|

|  |    |
|--|----|
| I. Contexte de l'étude   | 61 |
| II. Première Partie : Complexes $[RuX_2(p\text{-cymène})(AP)]$ et utilisation en activation de liaison C-H64 |    |
| A. Synthèse et caractérisation des complexes   | 66 |

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 1.   | Synthèse : Complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$                         | 66  |
| 2.   | Etude Structurale : Complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$                | 69  |
| 3.   | Conclusions   | 75  |
| B.   | Activation de liaison C-H, par des complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$ | 76  |
| 1.   | Optimisation du système catalytique   | 77  |
| 2.   | Effets stéréo-électroniques et rôles des ligands  | 80  |
| 3.   | Etude mécanistique  | 82  |
| 4.   | Effet des halogénures   | 85  |
| C.   | Conclusion et perspective   | 89  |
| III. | Deuxième partie : Nouveaux complexes de ruthénium associés aux OPS                                      | 90  |
| A.   | Etudes préliminaires  | 90  |
| 1.   | Clivage de complexes métalliques dimériques   | 90  |
| 2.   | Substitution de ligands   | 91  |
| B.   | Complexe $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ et OPS  | 93  |
| 1.   | Complexes $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$   | 94  |
| 2.   | Complexes $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$  | 101 |
| C.   | Cycloisomérisation d'arénynes catalysée par des acides- $\pi$   | 106 |
| 1.   | Travaux antérieurs  | 106 |
| 2.   | Optimisation des conditions réactionnelles  | 107 |
| 3.   | Nature du substrat  | 110 |
| 4.   | Influence du ligand : considérations mécanistiques  | 112 |
| D.   | Conclusions et perspectives   | 114 |
| 1.   | Conclusions   | 114 |
| 2.   | Perspectives : réactivité avec les ynamides   | 115 |

### Chapitre 3

|      |   |            |
|------|---|------------|
|      | <b><math>\alpha</math>-addition métallo-catalysée de 1,3-dicétones sur les ynamides</b> | <b>119</b> |
| I.   | Les ynamides : généralités  | 121        |
| II.  | Contexte  | 122        |
| III. | $\alpha$ -addition métallo-catalysée de 1,3-dicétones sur les ynamides                  | 126        |
| A.   | Optimisation du système catalytique   | 126        |
| B.   | Détermination des structures  | 129        |
| C.   | Substrat 1,3-dicétone : nature et réactivité  | 130        |
| 1.   | Nature du substrat 1,3-dicétone   | 130        |

|                                |   |                |
|--------------------------------|---|----------------|
| 2.                             | Propriétés chimiques des 1,3-dicétones  | 133            |
| 3.                             | Mécanisme proposé   | 134            |
| D.                             | Substrat ynamide : nature des substituants  | 136            |
| 1.                             | Nature des substituants de l'atome d'azote  | 136            |
| 2.                             | Utilisation d'ynamides internes   | 139            |
| 3.                             | Sélectivité de l'addition sur les ynamides internes   | 142            |
| IV.                            | Conclusions et perspectives   | 145            |
| A.                             | Conclusions   | 145            |
| B.                             | Perspectives  | 146            |
| 1.                             | Etude de la réactivité et des utilisations en synthèse des alcoxyénamides                     | 146            |
| 2.                             | $\alpha$ -addition sur les ynamides : vers d'autres nucléophiles                              | 146            |
| <br><b>Conclusion générale</b> |   | <br><b>149</b> |
| <br><b>Experimental Part</b>   |   | <br><b>155</b> |
| I.                             | General information   | 157            |
| A.                             | Reagents and solvents   | 157            |
| B.                             | Chromatography  | 157            |
| C.                             | Nuclear Magnetic Resonance (NMR)  | 157            |
| D.                             | High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS)  | 158            |
| E.                             | Infrared spectroscopy   | 158            |
| F.                             | X-Ray Diffraction measurement   | 158            |
| II.                            | Secondary Phosphine Oxides (SPO) synthesis  | 159            |
| A.                             | Preparation of phosphinates for asymmetric SPO  | 159            |
| B.                             | Synthesis of asymmetric SPO   | 160            |
| C.                             | Synthesis of symmetric SPO  | 163            |
| III.                           | Complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{L})]$ and C-H activation        | 165            |
| A.                             | Synthesis of $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})]$ | 165            |
| B.                             | Synthesis of $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(t\text{-BuPhPOH})]$                | 170            |
| C.                             | Synthesis of $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{PR}_3)]$                    | 172            |
| D.                             | C-H activation of 2-phenylpyridine  | 174            |
| IV.                            | Complexes $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ associated to SPO and cycloisomerization           | 176            |
| A.                             | Synthesis of $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})_2]$                 | 176            |
| B.                             | Synthesis of complexes $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{R}^1\text{R}^2\text{PHO})]$         | 180            |

|    |  |     |
|----|--|-----|
| C. | Arenynes Cycloisomerization                    | 183 |
| V. | $\alpha$ -addition of 1,3-diketone to ynamides | 187 |
| A. | Starting materials                             | 187 |
| B. | Synthesis of <i>H</i> -terminal ynamides       | 194 |
| C. | Synthesis of internal ynamides                 | 205 |
| D. | Synthesis of alkoxy-enamides                   | 211 |
| E. | Synthesis of arylenamide from internal ynamide | 228 |





# Introduction générale



Le développement d'une chimie dite verte ou du moins d'une conception durable de chimie constitue un enjeu majeur pour la chimie moderne. C'est-à-dire une chimie respectueuse de l'environnement en optimisant les ressources en matières premières mais également en minimisant la formation de déchets ou en réduisant les besoins énergétiques. Ainsi, le secteur industriel et le milieu académique s'efforcent de mettre au point des réactions sélectives, basées sur l'économie d'atomes ou pouvant être effectuées à température ambiante.

Dans ce contexte la catalyse, qui est un des douze principes de la chimie verte énoncés par Anastas et Warner,<sup>1</sup> peut contribuer en partie à ces enjeux. En effet, l'utilisation d'un catalyseur permet généralement de diminuer les quantités de déchets, de simplifier les procédés de synthèses ou de réduire à la fois la température et le temps de réaction.

Plusieurs types de catalyses sont développés tels que la catalyse organique, enzymatique ou organométallique. Les catalyseurs organométalliques sont largement étudiés et utilisés en raison de la diversité des réactions dans lesquelles ils sont impliqués et de leur très bonne activité. Leur efficacité a eu un impact considérable sur l'évolution de la chimie moderne, comme en témoigne l'attribution de trois Prix Nobel à la catalyse métallique homogène lors des quinze dernières années : le développement de la catalyse asymétrique en 2001 (Knowles, Noyori et Sharpless), la réaction de métathèse en 2005 (Chauvin, Grubbs et Schrock) ou encore les couplages-croisés en 2010 (Heck, Negishi et Suzuki).

L'ensemble de ces recherches a démontré l'importance des ligands organiques présents dans la sphère de coordination du centre métallique. Stabiliser l'espèce catalytique, assurer la sélectivité de la réaction ou encore induire de la chiralité sont autant de rôles attribués aux ligands. Il est possible de modifier leurs propriétés électroniques et stériques en variant la nature de leurs substituants. Cependant, l'espèce catalytique étant souvent formée *in-situ*, sa structure reste supposée et le rôle du ligand méconnu.

Dans ce contexte, au sein du laboratoire Chirosciences de l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2 - UMR 7313), nous nous intéressons aux ligands phosphorés et plus particulièrement aux préligands Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS). Nous cherchons à impliquer ces ligands dans de nouvelles transformations chimiques catalysées par les métaux de transition et à comprendre leur influence dans le mécanisme réactionnel. Pour ce faire

---

<sup>1</sup> P. T. Anastas, J. C. Warner Eds., *Green Chemistry Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998.

## *Introduction générale*

nous cherchons à concevoir des complexes métalliques bien définis associés aux OPS, proches des espèces catalytiques supposées. Le travail présenté dans ce manuscrit a pour but de mettre au point des systèmes catalytiques à base de ruthénium afin de les utiliser dans des réactions d'activation de liaison carbone-hydrogène ou d'alcynes.

Le premier chapitre présentera une mise au point concernant la chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire. Nous résumerons dans cette partie les différentes interactions qu'ils peuvent avoir avec les métaux de transition et plus particulièrement ceux du groupe VIII. La synthèse, la structure ainsi que l'utilisation de ces complexes en catalyse seront évoqués.

Dans un second chapitre, nous traiterons de la synthèse de complexes de ruthénium associés aux OPS et de l'étude de leur structure. Ces études permettront de rationaliser l'activité en catalyse de ces complexes dans des réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H ou de cycloisomérisation à partir d'alcynes ou d'ynamides. Les optimisations des systèmes catalytiques ainsi que les considérations mécanistiques et les rôles joués par le ligand lors des processus catalytiques seront exposés.

Enfin dans le troisième chapitre, dans la continuité de notre intérêt pour une classe particulière d'alcynes, les ynamides, nous présenterons une nouvelle réactivité de ces composés avec les 1,3-diones cycliques catalysée au ruthénium, à l'or ou au palladium pour la synthèse d' $\alpha$ -alcoylénamides. Les paramètres gouvernant la réaction ainsi que le mécanisme réactionnel seront discutés.





# Chapitre 1

## Chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS)

Préligands et ligands des métaux de transition

### *Avant-propos*

*Par souci de cohérence vis-à-vis de nos travaux, nous n'avons volontairement pas traité la chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire substitués par des HétéroAtomes (HASPO) afin de nous intéresser exclusivement à celle des Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS).*

*Par ailleurs, la terminologie des ligands en chimie organométallique n'étant pas clairement établie, nous avons choisi d'user du terme « (se) coordonner » défini comme le verbe de l'action de coordination, plutôt que « (se) coordiner » également rencontré dans la littérature.*



## I. Les Oxydes Phosphine Secondaire : Propriétés et Synthèse

Les oxydes de phosphine secondaire (OPS) sont, par définition, des composés comportant un atome de phosphore lié à un atome d'hydrogène, doublement lié à un oxygène et comportant deux substituants carbonés. L'atome de phosphore est sous la forme pentavalente tetracoordonnée  $P(V)\sigma^4\lambda^5$ . Ces composés peu sensibles à l'air bien qu'hygroscopiques et facilement manipulables, font l'objet d'un intérêt croissant, depuis les années 90. Leurs propriétés physico-chimiques, leur synthèse et leur utilisation comme « préligands » des métaux ou comme réactifs dans des transformations en synthèse (*i.e.* : hydrophosphorylation<sup>2</sup>) ont fait l'objet de nombreuses études.

### A. Propriétés

Les oxydes de phosphine secondaire  $RR'PHO$ , comme les phosphinates  $R(R'O)PHO$  et les phosphonates  $(RO)(R'O)PHO$  ont une liaison P-H acide. D'après les calculs en phase gaz de Li *et al.*, le  $pK_a$  des espèces phosphorées diminue selon l'ordre : phosphine secondaire > OPS > phosphinate > phosphonate (**Tableau 1**).<sup>3</sup> La présence d'un groupement électro-attracteur diminue le  $pK_a$  par son effet inductif négatif. Par conséquent, les phosphines sont moins acides que leurs analogues oxydés classés parmi les acides faibles.

**Tableau 1.** Valeurs de  $pK_a$  de composés organophosphorés dans le dmsO

|        |      |      |      |      |      |      |
|--------|------|------|------|------|------|------|
|        |      |      |      |      |      |      |
| $pK_a$ | 34,8 | 26,9 | 23,9 | 20,6 | 22,0 | 18,4 |

En solution, les composés pentavalents possédant une liaison P-H sont sous la forme d'un mélange de deux tautomères : une forme tetracoordonnée pentavalente  $P(V)\sigma^4\lambda^5$  et une forme tricoordonnée trivalente  $P(III)\sigma^3\lambda^3$ . Pour les OPS, l'équilibre est généralement déplacé vers la forme  $P(V)$  aux dépens de la forme  $P(III)$  : l'acide phosphineux (AP) (**Schéma 1**).

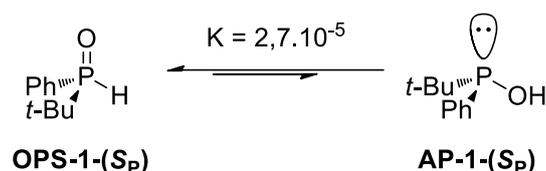


**Schéma 1.** Équilibre tautomérique entre les formes  $P(V)$  et  $P(III)$

<sup>2</sup> L. Coudray, J.-L. Montchamp, *Eur. J. Chem.* **2008**, 3601-3613

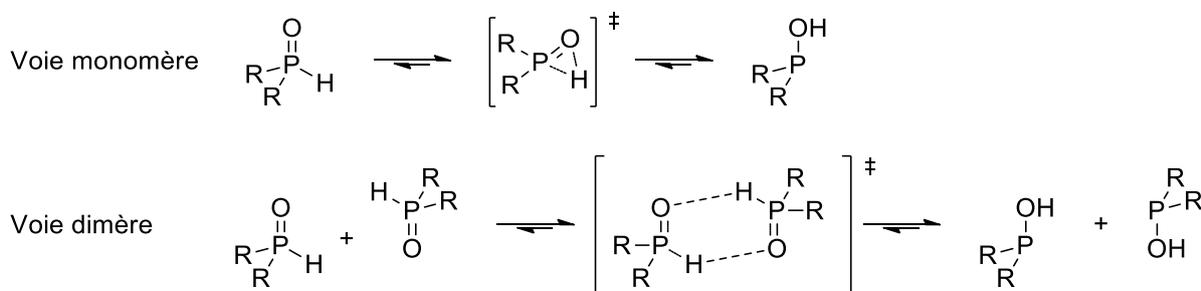
<sup>3</sup> J.-N. Li, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4453-4462

En 2000, Polavarapu et Wang ont étudié cet équilibre pour l'oxyde de ( $S_P$ )-*tert*-butylphénylphosphine (**OPS-1- $S_P$** ).<sup>4</sup> Grâce au dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), ils ont démontré qu'à température ambiante la constante d'équilibre  $K$  est égale à  $2,7 \cdot 10^{-5}$  (**Schéma 2**). L'OPS est donc la forme prédominante avec un rapport de population supérieur à 99,9%. Il est important de signaler qu'au cours de cette transformation, l'information chirale portée par le phosphore est maintenue.



**Schéma 2.** Equilibre de tautomérie OPS/AP pour l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine

Wei *et al.* ont étudié par calculs DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) la conversion de l'OPS en AP. Cette conversion peut procéder selon deux voies.<sup>5</sup> La première, dite « voie monomère », est une migration intramolécule de l'hydrogène entre le phosphore et l'oxygène. Cette voie impliquant un cycle tendu à trois atomes POH est hautement énergétique ( $59,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). La seconde, dite « dimère », est un échange d'atomes d'hydrogène entre deux molécules. Cette transformation nécessite moins d'énergie ( $28,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) (**Schéma 3**).



**Schéma 3.** Mécanismes proposés pour l'interconversion OPS - AP

L'équilibre dépend étroitement des propriétés électroniques des substituants du phosphore. Des substituants très électro-attracteurs vont stabiliser l'acide phosphineux et augmenter sa population relative.<sup>6</sup> Dans le cas du groupement trifluorométhyle, l'équilibre est totalement

<sup>4</sup> F. Wang, P. L. Polavarapu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7561-7565

<sup>5</sup> C.-H. Wei, C.-E. Wu, Y.-L. Huang, R. G. Kultyshev, F.-E. Hong, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1583-1593

<sup>6</sup> (a) D. D. Magnelli, G. Tesi, J. U. Lowe Jr, W. E. McQuiston, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 457-461. (b) B. Hoge, S. Neufeind, S. Hettel, W. Wiebe, C. Thösen, *J. Organomet Chem.* **2005**, *690*, 2382-2387. (c) B. Hoge, B. Kurscheid, S. Peuker, W. Tyra, H. T. M. Fischer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2007**, *633*, 1679-1685. (d) B. Kurscheid, W. Wiebe, B.

déplacé vers l'acide phosphineux.<sup>7</sup> Des OPS avec des substituants moins électro-attracteurs tels que l'oxyde de bis(pentafluorophényl)phosphine ( $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{PHO}$ , **OPS-2**) ont un équilibre de tautomérie dépendant du solvant (**Tableau 2**). L'utilisation d'un solvant polaire peut former des liaisons hydrogène susceptibles de stabiliser la forme AP. Les proportions des différentes espèces sont évaluées à partir des intégrations en RMN du phosphore  $^{31}\text{P}$  et du  $^{19}\text{F}$ .

**Tableau 2.** Populations relatives OPS/AP possédant des substituants fluorés en fonction du solvant

| Entrée | Solvant                  | $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{PHO}$ (%) | $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{P-OH}$ (%) |
|--------|--------------------------|--|---|
| 1      | Toluène                  | 100                                      | 0   |
| 2      | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | 100                                      | 0   |
| 3      | $\text{CHCl}_3$          | 100                                      | 0   |
| 4      | $\text{CH}_3\text{CN}$   | 100                                      | 0   |
| 5      | MeOH                     | 82                                       | 18  |
| 6      | DME                      | 57                                       | 43  |
| 7      | THF                      | 45                                       | 55  |
| 8      | Ether                    | 40                                       | 60  |
| 9      | DMF                      | 33                                       | 67  |
| 10     | DMSO                     | 24                                       | 76  |

En RMN du phosphore, la forme P(V) est aisément identifiable par une constante de couplage  $^1\text{J}(\text{P-H})$  de l'ordre de 400 Hz et un déplacement chimique inférieur à 50 ppm. La forme P(III) quant à elle n'a pas de couplage  $^1\text{J}(\text{P-H})$  et présente un signal du  $^{31}\text{P}$  déplacé vers les champs faibles.

Les OPS présentent en spectrométrie infrarouge des bandes d'absorptions caractéristiques telles que  $\nu_{\text{P=O}}$  autour de  $1170\text{ cm}^{-1}$  et  $\nu_{\text{P-H}}$  entre  $2300$  et  $2400\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre infrarouge d'un AP contient une bande au-delà de  $3000\text{ cm}^{-1}$  attribuée à  $\nu_{\text{PO-H}}$  (*i.e.* :  $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{POH}$  :  $3620\text{ cm}^{-1}$ ).

Contrairement à l'oxyde de bis(pentafluorophényl)phosphine (**OPS-2**), l'oxyde de diphenylphosphine (**OPS-3**) est observé en solution uniquement sous la forme pentavalente.

---

Neumann, H.G. Stammler, B. Hoge, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 5523-5529. (e) N. Allefeld, M. Grasse, N. Ignat'ev, B. Hoge, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8615-8620

<sup>7</sup> (a) J.E. Griffiths, A.B. Burg, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1507-1508 (b) J.E. Griffiths, A.B. Burg, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3442-3450

Cependant, Chatt et Heaton ont préparé des complexes M/AP à partir d'OPS  $\text{Ph}_2\text{PHO}$  ce qui montre l'existence de l'acide phosphineux correspondant en solution.<sup>8</sup> Malgré l'abondance de la forme OPS et la disponibilité des doublets non-liants de l'oxygène, la coordination se fait via l'atome de phosphore.



Schéma 4. Déplacement de l'équilibre de tautomérie par un métal

L'acide phosphineux se comporte comme un ligand grâce à son doublet non-liant capable de se coordonner au centre métallique (Schéma 4). Par conséquent, l'OPS est considéré comme un « préligand » et l'acide phosphineux comme un ligand.<sup>9</sup> Ce comportement des OPS vis-à-vis des métaux ouvre la voie à leur utilisation en chimie de coordination et en catalyse organométallique.

## B. Synthèse des OPS

La préparation des OPS peut se faire suivant différentes voies de synthèses si le composé souhaité est symétrique, dissymétrique racémique ou encore énantiopur. Le but de cette partie n'est pas de faire une liste exhaustive des méthodes de préparation mais de présenter des voies de synthèse efficaces, faciles à mettre en œuvre et/ou généralisables à un grand nombre d'OPS.

### 1. Substitution d'un groupement alcoxyle

La substitution d'un groupement alcoxyle par un aryle ou un alkyle est l'une des principales voies de synthèse des OPS. Cette méthode développée par Hays en 1968 utilise le phosphonate de diéthyle **1** (Schéma 5) en présence d'alkylmagnésien pour la préparation d'OPS symétriques.<sup>10</sup> Cette approche peut être facilement généralisée avec de nombreux réactifs de Grignard, toutefois les rendements en OPS restent assez modestes.

<sup>8</sup> J. Chatt, B. T. Heaton, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2745-2757

<sup>9</sup> N. V. Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5883-5886

<sup>10</sup> H. Hays, *J. Org. Chem* **1968**, 33, 3690-3694

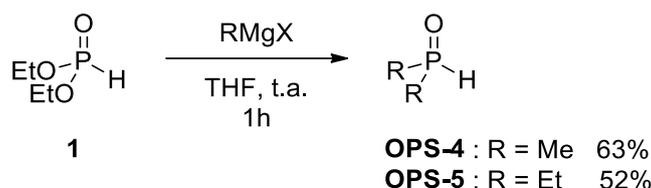


Schéma 5. Méthode Hays pour la synthèse d'OPS

La synthèse d'OPS dissymétrique a été proposée la même année par Emmick et Letsinger à partir d'aryl- ou d'alkylphosphinate d'éthyle **2a-b**. L'utilisation d'aryl magnésiens donne des rendements modérés. Dans la même publication, la réduction de liaison P-OR du benzyloxyphosphinate de menthyle **3** par  $\text{LiAlH}_4$  est rapportée (Schéma 6).<sup>11</sup> Malgré l'utilisation d'un substrat énantiomériquement pur **3** ( $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -65,4^\circ$ ; configuration non déterminée par les auteurs), le produit de réduction **OPS-6** ne présente qu'une faible activité optique ( $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -0,52^\circ$ ) due à un processus de racémisation.

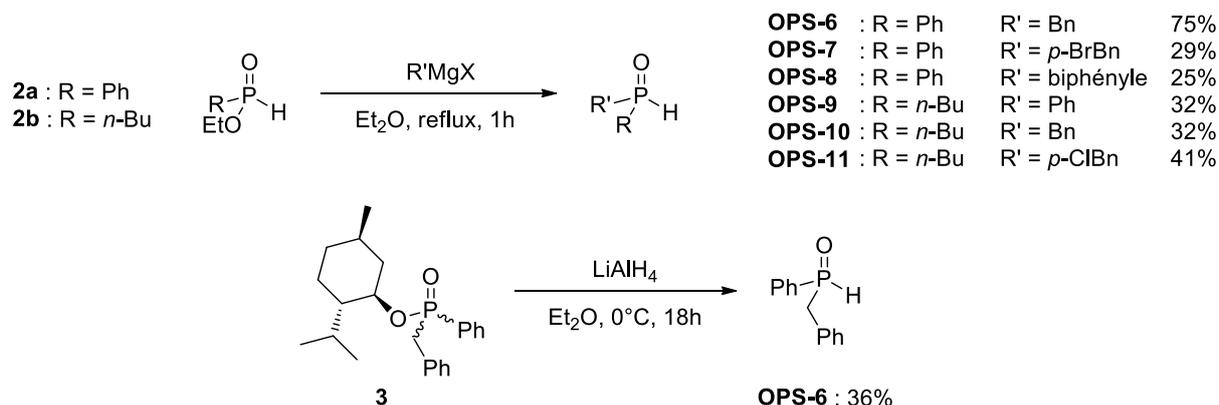


Schéma 6. Synthèse d'OPS selon la méthode de Letsinger

Ces méthodes ont été reprises par van Leeuwen qui a étendu la réaction aux organolithiens (Schéma 7).<sup>12</sup> L'introduction des substituants aryle se faisant avec de meilleurs rendements à partir des lithiens, les travaux du groupe de van Leuven (Wife *et al.*) ont permis de généraliser la synthèse d'OPS symétriques  $\text{Ar}_2\text{PHO}$  ou dissymétrique  $\text{Ar}(\text{R})\text{PHO}$ . De plus, il est plus facile de préparer des aryllithiens par *ortho*-lithiation que leurs homologues magnésiens.

<sup>11</sup> T. L. Emmick, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3459-3465

<sup>12</sup> R. L. Wife, A. B. van Oort, J. A. van Doorn, P. W. N. M. van Leeuwen, *Synthesis* **1983**, 71-73

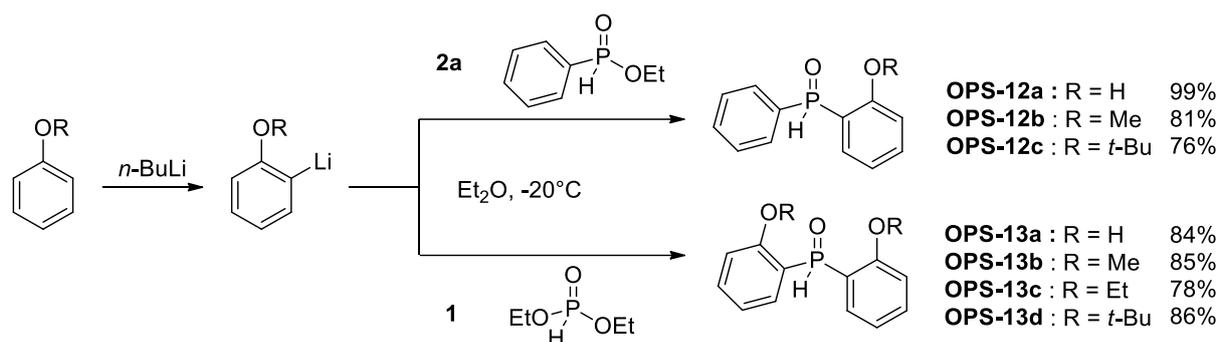


Schéma 7. Préparation d'OPS à partir d'organolithiens

L'ensemble de ces méthodes de synthèse sont réalisables à grande échelle. Le groupe de Senanayake a rapporté au cours d'une étude sur la réduction des oxydes de phosphine la synthèse de certains OPS à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes.<sup>13</sup>

## 2. A partir de Phosphine P-Cl ou P-N, par substitution et hydrolyse

A l'instar des liaisons P-OR, il est possible d'obtenir des OPS à partir de P-Cl par substitution et hydrolyse. Cette stratégie a été initiée en 1959 par les travaux de Miller sur la synthèse de chlorophosphine.<sup>14</sup> L'addition de deux équivalents de bromure d'octylmagnésium sur le trichlorure de phosphore **4** produit la chlorodi(*n*-octyl)phosphine **5** (Schéma 8). L'hydrolyse qui suit, conduit à l'oxyde de di(*n*-octyl)phosphine **OPS-14** avec un rendement de 73%.

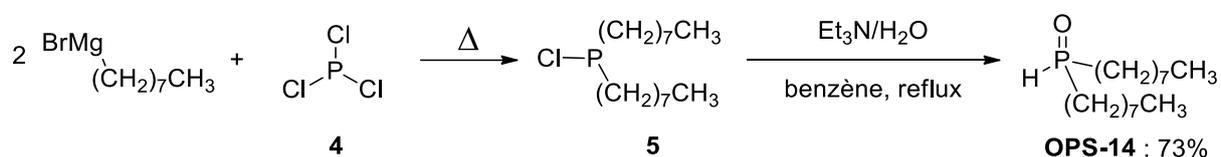


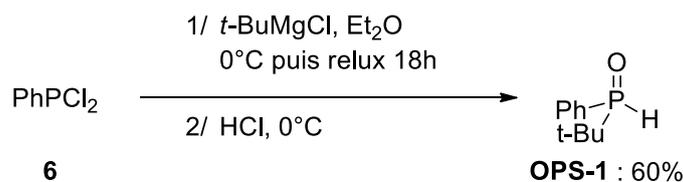
Schéma 8. Préparation d'OPS par substitution du chlore de la liaison P-Cl

Ultérieurement, Haynes *et al.* ont revisité cette méthode afin d'obtenir l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine **OPS-1** à partir de dichlorophénylphosphine **6**, sans isoler la chlorophosphine intermédiaire, en procédant directement à l'hydrolyse (Schéma 9).<sup>15</sup>

<sup>13</sup> C. A. Busacca, J. C. Lorenz, N. Grinberg, N. Haddad, M. Hrapchak, B. Latli, H. Lee, P. Sabila, A. Saha, M. Sarvestani, S. Shen, R. Varsolona, X. Wei, C. H. Senannayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4277-4280

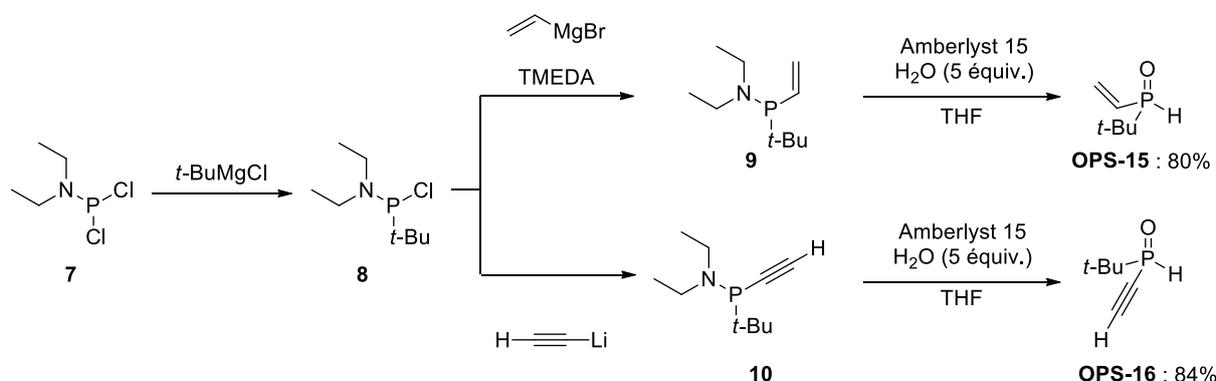
<sup>14</sup> R. C. Miller, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2013-2015

<sup>15</sup> R. K. Haynes, R. N. Freeman, C. R. Mitchell, S. C. Vonwiller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2919-2921



**Schéma 9.** Synthèse d'OPS par substitution de chlore selon la méthode développée par Haynes et al.

Peu de temps après, Denis *et al.* ont développé la synthèse d'OPS P-alkényle (**OPS-15**) et P-alkynyle (**OPS-16**) par hydrolyse d'aminophosphine (**9** ou **10**) (**Schéma 10**).<sup>16</sup> Différents OPS peuvent être obtenus avec un rendement moyen de 80% lors de la dernière étape. La purification par chromatographie faisant chuter le rendement, le brut réactionnel (pureté > 90%) est alors utilisé sans traitement supplémentaire.



**Schéma 10.** Préparation d'OPS à partir de dichloroaminophosphine (rendements intermédiaires non-spécifiés)

Les synthèses d'OPS aux substituants fluorés<sup>6b-e</sup> développées par Hoge *et al.* et celles d'OPS avec des substituants ferrocène<sup>17</sup> ou imidazole<sup>18</sup> réalisées par le groupe de Hong utilisent également de chloroaminophosphines.

En 2001, Li a transposé cette méthode sur support solide à partir de chloroaminophosphines et de composés organométalliques (M = Li, Na, Mg ou K) (**Schéma 11**).<sup>19</sup> Certaines étapes de purification étant réduites à une simple filtration, un ensemble large d'aminophosphines supportées a pu être réalisé par substitution de l'halogène lié au phosphore. Une hydrolyse

<sup>16</sup> G. Baba, J.-F. Pilard, K. Tantaoui, A.-C. Gaumont, J.-M. Denis, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4421-4424

<sup>17</sup> L.-Y. Jung, S.-H. Tsai, F.-E. Hong, *Organometallics* **2009**, *28*, 6044-6053

<sup>18</sup> D.-H. Hu, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Organometallics* **2011**, *30*, 1139-1147

<sup>19</sup> (a) Catalysis using phosphine oxide and sulfoxide compounds. G. Y. Li. PCT US 20020137974 A1, 26<sup>th</sup> September **2002**. US 09/900,353, 6<sup>th</sup> July **2001**. (b) Polymer-supported phosphorus ligands for catalysis. P. J. Fagan, G. Y. Li. PCT WO 2000021663 A2, 20<sup>th</sup> April **2000**. US 1999-023509, 13<sup>th</sup> October **1999**.

de la liaison P-N permet d'obtenir des OPS. Il est possible de synthétiser des composés symétriques ou dissymétriques en greffant préalablement  $\text{PCl}_3$  ou  $\text{PR}'\text{Cl}_2$  sur le support solide.

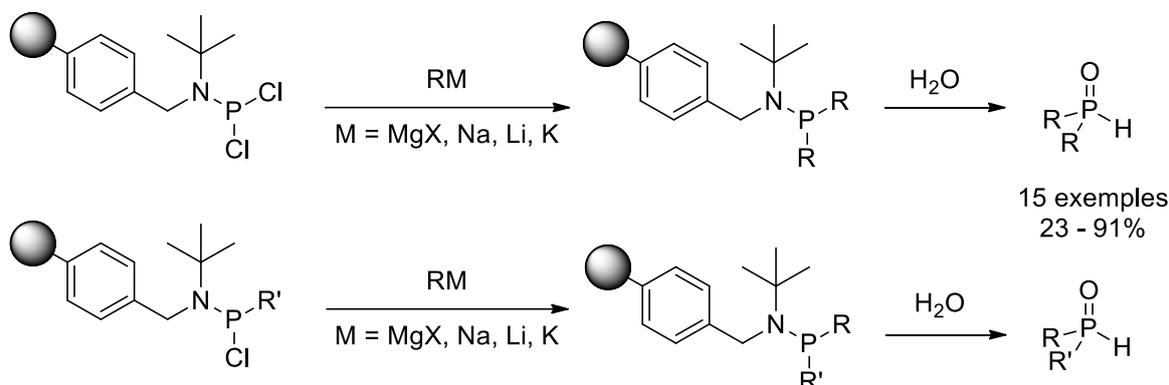


Schéma 11. Synthèse d'OPS sur support solide

### 3. Méthodes alternatives

D'autres méthodes de préparation ont été développées à partir de phosphine secondaire  $\text{R}_2\text{PH}$  ou primaire  $\text{RPH}_2$ , espèces délicates à manipuler.

L'addition d'une aryl- ou alkylphosphine sur un aldéhyde dans l'acide trifluoroacétique pur (TFA) conduit à des OPS de type  $\text{R}(\text{R}'\text{CH}_2)\text{PHO}$  (Schéma 12) avec des rendements moyens à quasi-quantitatifs.<sup>20</sup> D'autre part, il est possible d'oxyder une phosphine secondaire en OPS avec des rendements de 46 à 90%.<sup>21</sup> La réaction peut être réalisée à l'air ou en faisant buller de l'air sec dans une solution de phosphine secondaire. Cependant, la réaction peut conduire à la formation de l'acide phosphinique correspondant.

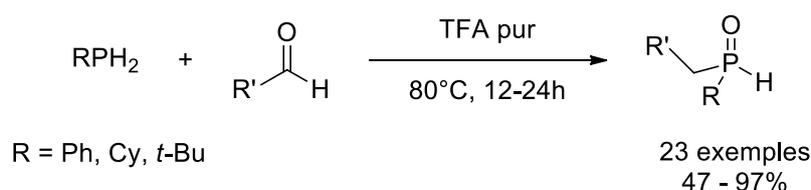


Schéma 12. Préparation d'OPS  $\text{RR}'\text{CH}_2\text{PHO}$

### 4. Synthèse d'OPS énantiométriques

Les méthodes de synthèse présentées précédemment ont montré la possibilité d'obtenir des OPS avec un phosphore stéréogénique. Enantiopurs, ces composés trouvent leurs principales applications en catalyse énantiosélective et synthèse asymétrique. Cependant la préparation

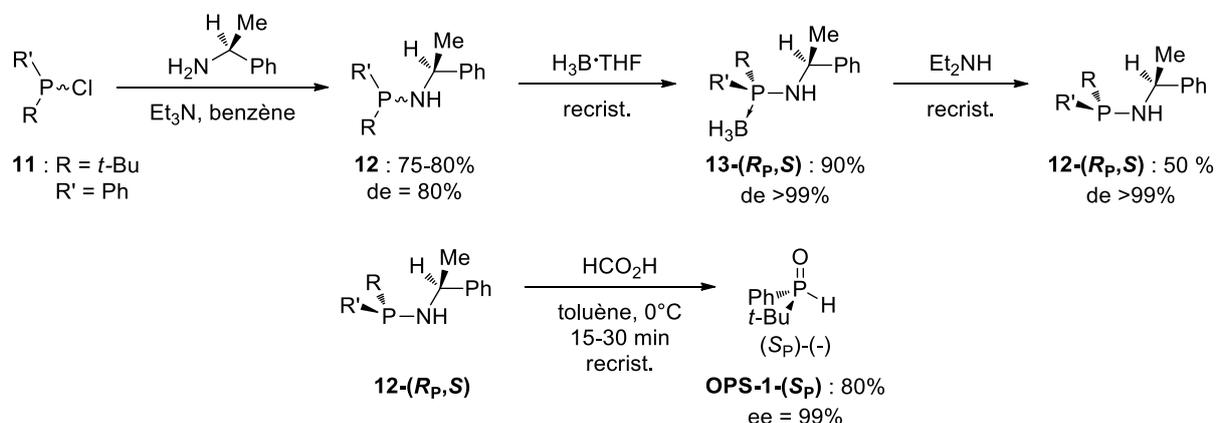
<sup>20</sup> A. J. Bloomfield, J. M. Qian S. B. Herzon, *Organometallics* **2010**, *29*, 4193-4195

<sup>21</sup> M. M. Rauhut, H. A. Currier, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4626-4627

de ligands phosphorés optiquement actifs P-stéréogéniques est moins évidente que celle de ligands avec une chiralité portée par un substituant carboné. Différentes méthodes basées sur la synthèse énantiosélective, le dédoublement racémique ou la séparation par chromatographie HPLC chirale permettent d'obtenir des OPS énantioenrichis voire énantio purs.

### a. Synthèse énantiosélective

Il existe actuellement quatre stratégies de synthèse d'OPS énantioenrichis. La première, développée par Kolodiaznyi *et al.*, consiste en la synthèse diastéréosélective d'aminophosphine à partir de chlorophosphine et de (*S*)-1-méthylbenzylamine (**Schéma 13**).<sup>22</sup> L'oxyde de (*S<sub>P</sub>*)-*tert*-butylphénylphosphine **OPS-1-(*S<sub>P</sub>*)** énantio pur est obtenu par acidolyse de l'aminophosphine puis recristallisation.

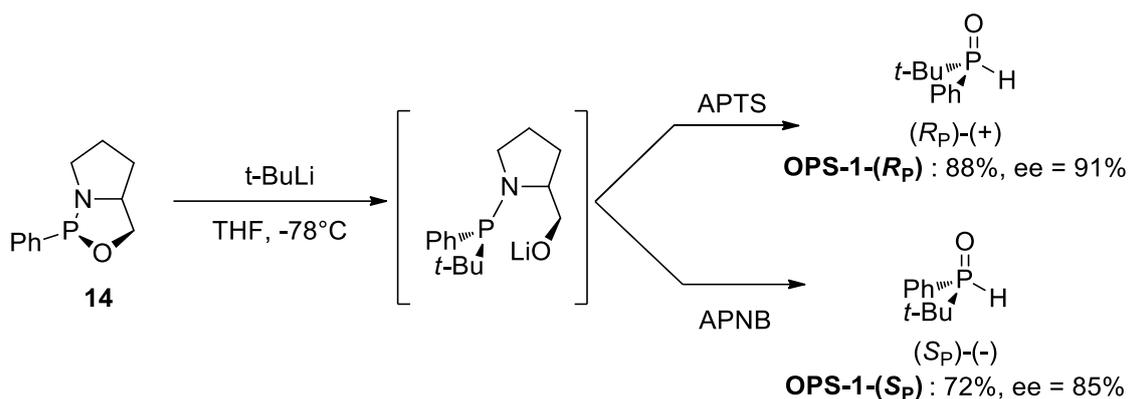


**Schéma 13.** Synthèse énantiosélective d'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine par Kolodiaznyi

Une deuxième voie de synthèse - développée dans notre laboratoire - permet de préparer les deux énantiomères **OPS-1-(*R<sub>P</sub>*)** et **OPS-1-(*S<sub>P</sub>*)** d'un OPS à partir d'oxazaphospholidine (**Schéma 14**). L'addition de *tert*-butyllithium sur l'oxazaphospholidine suivie d'une hydrolyse acide par l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) ou par l'acide *para*-nitrobenzoïque (APBN) conduit respectivement aux OPS *R<sub>P</sub>* et *S<sub>P</sub>* avec de bons excès énantiomériques.<sup>23</sup>

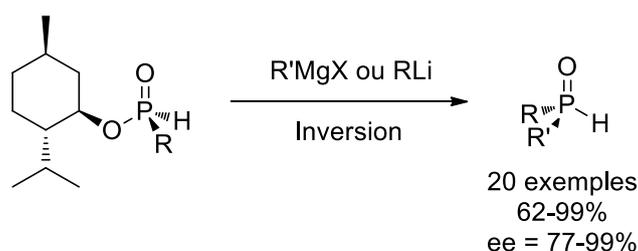
<sup>22</sup> O. I. Kolodiaznyi, E. V. Gryshkun, N. V. Andrushko, M. Freytag, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 181-183

<sup>23</sup> A. Leyris, D. Nuel, L. Giordano, M. Achard, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8677-8680



**Schéma 14.** Synthèse énantiodivergente des deux énantiomères de l'oxyde de tert-butylphénylphosphine

Une autre stratégie développée au laboratoire est une synthèse énantiosélective<sup>24</sup> à partir du phénylphosphinate de menthyle énantiomériquement pur préparé selon un procédé mis au point par Mislow *et al.*<sup>25</sup> Cette méthode a été étudiée plus en détails par Han *et al.* en 2008 (**Schéma 15**).<sup>26</sup>



**Schéma 15.** Préparation d'OPS énantioenrichis à partir de phosphinate de menthyle

Au cours de cette réaction, on observe une inversion de la configuration relative du phosphore. Avec certains organométalliques, principalement les organomagnésiens moins réactifs que les organolithiens, une épimérisation partielle du phosphinate de menthyle se produit, limitant l'énantiosélectivité de la réaction. Cette épimérisation résulte de l'attaque du menthylate libéré sur le phosphinate de menthyle. Pour résoudre ce problème, notre équipe a développé récemment une nouvelle stratégie énantiosélective à partir de phosphinates d'adamantyle énantio-pur  $R_P$  ou  $S_P$  séparés par HPLC chirale.<sup>27</sup> Après l'attaque initiale de l'organolithien ou magnésien, l'adamantylate libéré dans le milieu réactionnel n'est

<sup>24</sup> A. Leyris, J. Bigeault, D. Nuel, L. Giordano, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5247-5250

<sup>25</sup> W. B. Farnham, R. K. Jr. Murray, K. J. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5809-5810

<sup>26</sup> Q. Xu, C.-Q. Zhao, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648-12655

<sup>27</sup> P-stereogenic chiral precursor of chiral ligands and use thereof. D. Hérault, G. Buono, N. Vanthuyne, C. Roussel, L. Giordano, D. Moraleda, D. Gatineau, J. Leclaire, D. Nuel. PCT WO 2014108487 A1, 10<sup>th</sup> January **2014**. EP 2013-305019 10<sup>th</sup> January **2013**.

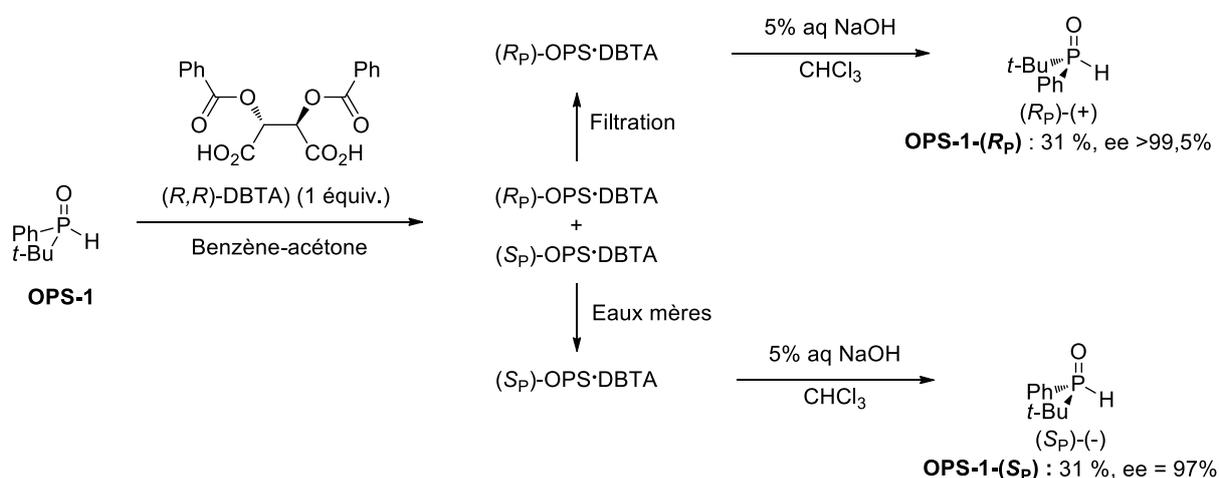
pas suffisamment nucléophile pour attaquer le phosphinate d'adamantyle énantio pur et conduire à sa racémisation. Cette méthode permet de préparer les deux énantiomères d'un même OPS.

### b. Séparation par HPLC chirale

Dans les cas où la préparation de deux énantiomères d'un même OPS ne peut pas se faire par synthèse énantiosélective (synthèse trop longue ou rendements globaux faibles), il est possible de séparer par HPLC chirale les deux énantiomères, ceci à partir d'un mélange racémique. De Vries a proposé la séparation d'OPS par HPLC préparative en 2003.<sup>28</sup> Cependant, cette méthode présente des coûts élevés et des quantités séparables souvent limitées.

### c. Dédoublage racémique

Le dédoublage d'un mélange racémique d'OPS est une troisième méthode permettant la séparation à échelle industrielle. Le groupe de Haynes a proposé une méthode qui passe par une sulfuration de l'OPS suivie de la résolution du composé soufré et enfin une désulfuration par sonication en présence de nickel de Raney.<sup>15,29</sup> Pietrusiewicz a publié peu de temps après une méthode plus simple utilisant l'acide (S)-(+)-mandélique comme agent de dédoublage.<sup>30</sup>



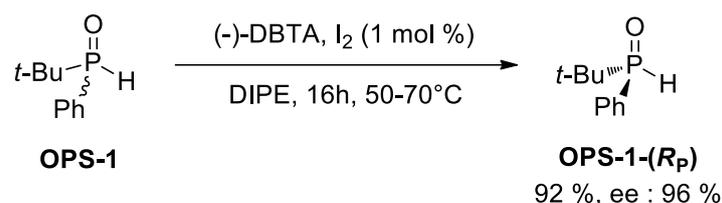
<sup>28</sup> X.-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503-1506

<sup>29</sup> R. K. Haynes, T.-L. Au-Yeung, W.-K. Chan, W.-L. Lam, Z.-Y. Li, L.-L. Yeung, A. S. C. Chan, P. Li, M. Koen, C. R. Mitchell, S. C. Vonwiller, *Eur. J. Org. Chem* **2000**, 3205-3216

<sup>30</sup> J. Drabowicz, P. Lyzwa, J. Omelanczuk, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2757-2763

Minnaard et Pietrusiewicz ont publié une résolution racémique de l'**OPS-1** ( **Schéma 16**) avec l'acide (*R,R*)-*O,O*-dibenzoyltartrique [(*R,R*)-DBTA] comme agent de dédoublement.<sup>31</sup>

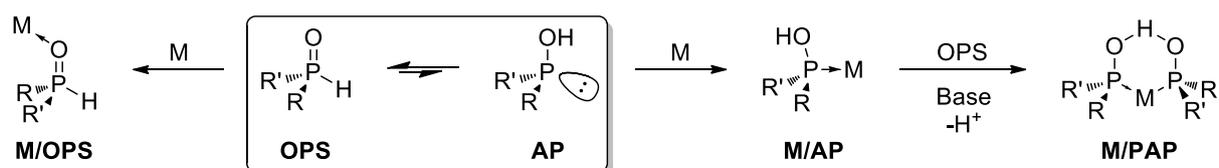
Récemment, Minnaard a rapporté le dédoublement dynamique par transformation asymétrique induite par cristallisation (CIAT). L'**OPS-1** soumis au dédoublement subit une racémisation catalysée par l'iode selon un mécanisme radicalaire. Cette méthode permet d'obtenir uniquement l'**OPS-1-(*R<sub>P</sub>)*** à partir d'un mélange racémique, avec un rendement de 92% et un bon excès énantiomérique (**Schéma 17**).<sup>32</sup>



**Schéma 17.** Dédoublement dynamique de l'oxyde de tert-butylphénylphosphine

## II. Chimie de Coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire

Les préligands **OPS** ou les ligands **AP** peuvent conduire à la formation de différents types de complexes (**Schéma 18**). L'acide phosphineux se coordonne au métal par son doublet non-liant, jouant le rôle de ligand L monodente, pour former un complexe de type **M/AP**. L'ajout d'une base et d'un deuxième équivalent d'OPS conduit à un complexe phosphinito-acide phosphineux **M/PAP**. Enfin, l'OPS peut se lier au métal par un doublet non-liant de l'oxygène et former des complexes de type **M/OPS**.



**Schéma 18.** Chimie de coordination des OPS et des AP

La chimie de coordination des OPS et des AP offre de multiples possibilités en présence d'un métal. Nous présentons ici les comportements des OPS avec les métaux de transition et plus particulièrement avec les métaux du groupe VIII. Les synthèses et les propriétés chimiques et

<sup>31</sup> J. Holt, A. M. Maj, E. P. Schudde, K. M. Pietrusiewicz, L. Sieron, W. Wiczorek, T. Jerphagnon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, A. Minnaard, *Synthesis*, **2009**, 2061-2065

<sup>32</sup> F. A. Kortmann, M.-C. Chang, E. Otten, E. P. A. Couzijn, M. Lutz, A. J. Minnaard, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1322-1327

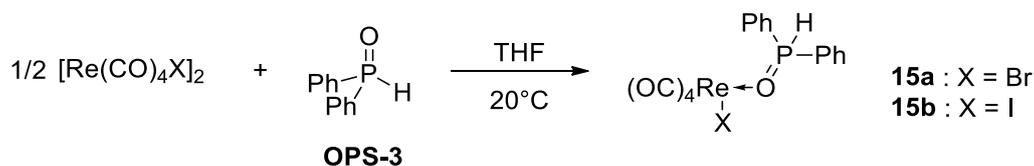
structurales des complexes sont développées afin de mieux comprendre leur rôle en tant que catalyseur le cas échéant.

## A. Complexes avec coordination par l'oxygène : Métal/OPS

Comme il a été rapporté précédemment, l'équilibre de tautomérie OPS/AP en présence de métal favorise la formation du complexe AP-métal. Cependant, quelques rares exemples proposent une coordination de l'oxyde de phosphine secondaire par un doublet non-liant de l'oxygène.

### 1. Synthèse

Les OPS étant peu connus pour leurs propriétés de ligands, les premiers exemples rapportés dans la littérature présentent des complexes à la stabilité et/ou à la pureté limitée. En 1976, Lindner et Schilling ont obtenu en solution un complexe de rhénium/OPS. Les composés **15a-b** sont obtenus en dissociant dans le THF le dimère  $[\text{ReX}(\text{CO})_4]_2$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ ) par l'OPS  $\text{Ph}_2\text{PHO}$  (**OPS-3**) (**Schéma 19**).<sup>33</sup> La liaison oxygène-métal (O-M) étant très labile, les complexes se décomposent rapidement et ne peuvent pas être obtenus analytiquement purs.



**Schéma 19.** Complexe [Re]/OPS par dissociation d'un dimère

Kotegev *et al.* ont obtenu un autre complexe rhénium/OPS par oxydation à haute température (150-160°C) du cristal de  $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_2\text{H})_2$  (**16**) (**Schéma 20**). L'oxydation en sphère interne de la phosphine secondaire et la coordination O-M sont confirmées en IR par la présence d'une bande d'élongation  $\nu_{\text{P-O}}$  (1160  $\text{cm}^{-1}$ ) et un déplacement de la bande  $\nu_{\text{P-H}}$  (2285  $\text{cm}^{-1}$  pour le composé **16** à 2390  $\text{cm}^{-1}$  pour le composé **17**).<sup>34</sup> La synthèse thermique de ces composés n'a pas permis d'obtenir de produit suffisamment pur pour d'autres analyses.

<sup>33</sup> (a) E. Lindner, B. Schilling, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, C23-C26. (b) E. Lindner, B. Schilling, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3266-3271

<sup>34</sup> K. V. Kotegev, G. N. Sedova, N. K. Kobilov, Y. N. Kukushkin, *Sov. J. Coord. Chem. (Engl. Trans.)* **1980**, *6*, 444-449

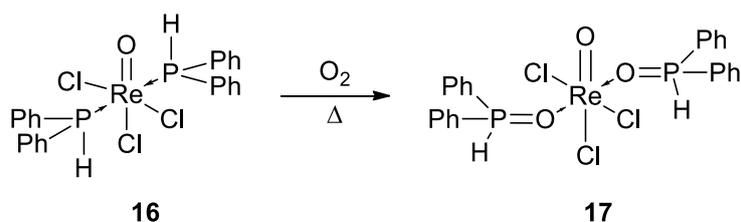


Schéma 20. Complexe Re/OPS préparé par oxydation en sphère interne

Les premiers complexes OPS/M isolés et caractérisés ont été préparés par Kapoor *et al.* avec des terres-rares (Schéma 21).<sup>35</sup> Dans leur état d'oxydation Ln(III), les lanthanides (Ln<sup>3+</sup>) sont d'excellents acides de Lewis et ont tendance à se lier à des ligands durs. Ainsi, malgré l'équilibre de tautomérie, l'acide phosphineux ne se coordonne pas au métal et seul des complexes (**18**) comportant trois OPS sont obtenus.

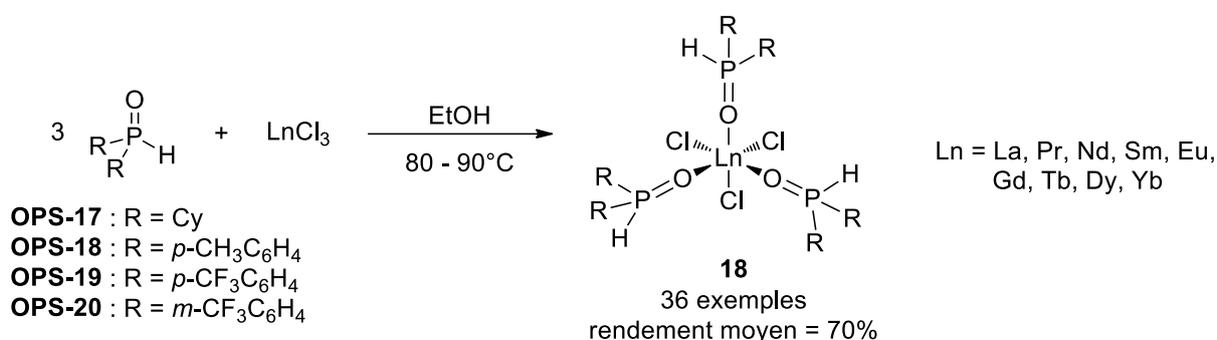


Schéma 21. Préparation de complexes lanthanide/OPS

D'autres complexes métal/OPS ont été préparés par association directe de MX<sub>3</sub> et d'OPS. En 2009, le groupe de Lerner s'est intéressé aux complexes de type *t*-Bu<sub>2</sub>PH•EX<sub>3</sub> (**20**) (E = élément de la colonne 13 : bore, gallium, aluminium et indium).<sup>36</sup> Ces composés sensibles à l'air s'oxydent facilement pour donner les dérivés *t*-Bu<sub>2</sub>PHO•EX<sub>3</sub> (**21**). Cependant, la présence d'impuretés lors de l'oxydation a conduit les auteurs à générer les complexes oxydés par association directe de MX<sub>3</sub> et d'OPS (Schéma 22).

<sup>35</sup> P. N. Kapoor, R. Saraswati, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *110*, 63-68

<sup>36</sup> F. Dornhaus, S. Schloz, I. Sanger, M. Bolte, M. Wagnet, H.-W. Lerner, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2009**, *635*, 2263-2272

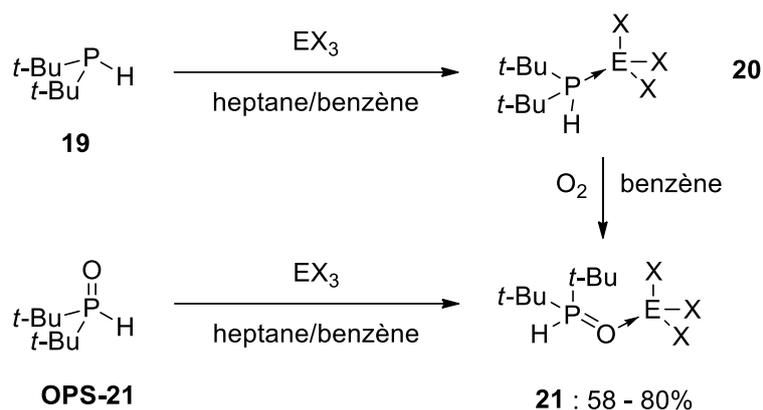


Schéma 22. Préparation de complexes M/OPS avec les métaux tardifs

A l'instar des complexes de lanthanides et de rhénium, aucune coordination par l'acide phosphineux n'est observée avec les métaux de la colonne 13. L'analyse par DRX de l'adduit de gallium  $t\text{-Bu}_2\text{PHO}\cdot\text{GaBr}_3$  (**21-GaBr<sub>3</sub>**), confirme la coordination par l'oxygène.

Parmi les métaux du groupe VIII, seul le nickel présente des complexes de type OPS/M qui ont pu être isolés et caractérisés. En 2005, lors de leurs recherches sur la coordination de complexes de nickel, Pascu *et al.* ont associé un complexe de nickel Ni(II) et l'oxyde de diphenylphosphine (**OPS-3**) (Schéma 23).<sup>37</sup> Le complexe **23** a pu être identifié par DRX et présente une structure entre la pyramide à base carrée et une bipyramide trigonale. La liaison métal-oxygène étant très faible, le complexe se dégrade lorsque la température dépasse 0°C.

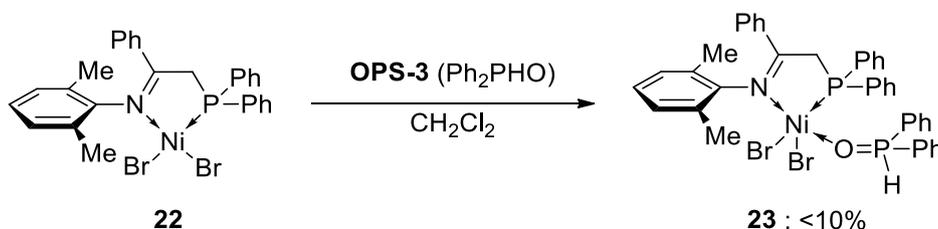


Schéma 23. Complexe de nickel Ni/OPS instable

Des complexes de nickel cationiques hexacoordonnés comportant des OPS comme seuls ligands ont été successivement rapportés par les groupes de Richards<sup>38</sup> et Grohmann<sup>39</sup> selon des synthèses originales. Le premier a été réalisé à partir de  $\text{NiCl}_2$  et un sel de diphenyltritylphosphonium ( $\text{Ph}_3\text{CPPH}_2\text{H}\cdot\text{BF}_4$ ) (**24**) (Schéma 24). Au cours de la réaction la

<sup>37</sup> S. I. Pascu, K. S. Coleman, A. R. Cowley, M. L. H. Green, N. H. Rees, *New J. Chem.* **2005**, 29, 385-397

<sup>38</sup> (a) A. F. Gushwa, Y. Belabassi, J.-L. Montchamp, A. F. Richards, *J. Chem. Crystallogr.* **2009**, 39, 337-347

<sup>39</sup> S.-A. Gentschow, S. W. Kohl, W. Bauer, F. W. Heinemann, D. Wiedemann, A. Grohmann, *Z. Naturforsch.* **2010**, 65b, 238-250

liaison Ni-Cl est rompue par  $\text{Ph}_3\text{C}^+$  et le produit d'hydrolyse  $\text{Ph}_2\text{PHO}$  (**OPS-3**) se coordonne au métal.

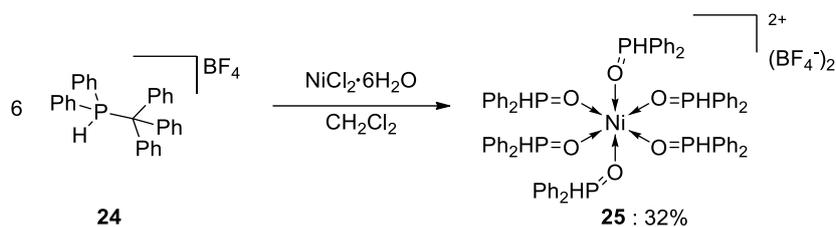


Schéma 24. Complexe de nickel hexacoordonné de Richards

Le deuxième est un produit secondaire issu de la préparation d'un complexe de nickel Ni(II) avec un ligand hybride P/N (**Schéma 25**). En présence de  $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , une liaison P-C est probablement rompue par transfert électronique, l'hydrolyse qui s'ensuit produit un équivalent d'OPS  $\text{Me}_2\text{PHO}$  (**OPS-4**) capable de se coordonner au métal. L'analyse par DRX des complexes de nickel **23** et **28** confirme la structure octaédrique attendue.

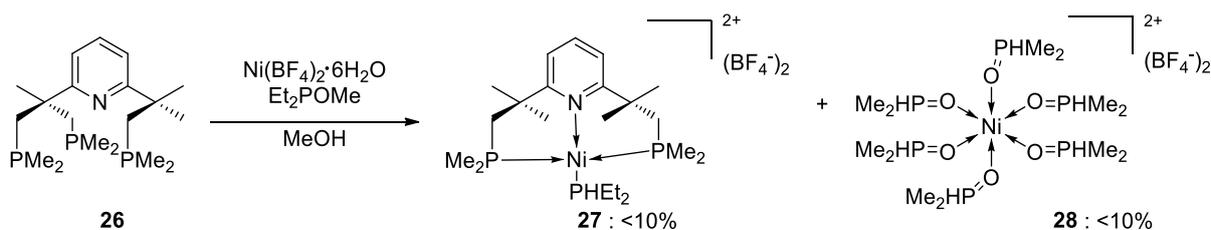


Schéma 25. Complexe de nickel Ni/OPS de Grohmann

D'autres complexes de type métal-OPS ont été détectés au cours de transformations sans pour autant être isolés. Ces observations apportent des informations sur la structure et le rôle que peuvent avoir ces complexes dans des transformations chimiques.

## 2. Structure

Les complexes de types métal-OPS sont facilement identifiables par spectrométrie infrarouge et par des analyses RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ ).

En spectrométrie infrarouge, la présence de bandes d'élongation  $\nu_{\text{P-H}}$  et  $\nu_{\text{P-O}}$  caractérise ces complexes. La formation d'une liaison O-M a pour effet de diminuer la force de la liaison P-O se traduisant par une diminution de la fréquence  $\nu_{\text{P-O}}$  par rapport au ligand libre ( $1165\text{ cm}^{-1}$ ). Cette tendance est observée dans le cas des lanthanides (**Tableau 3**), des complexes de rhénium ( $1160\text{ cm}^{-1}$ ) et de nickel ( $1154\text{ cm}^{-1}$ ) à l'exception du composé **23** qui présente une augmentation ( $1238\text{ cm}^{-1}$ ). La faible variation (jusqu'à  $-40\text{ cm}^{-1}$ ) par rapport au ligand libre, traduit une faible interaction entre le métal et l'oxygène.

**Tableau 3.** Absorbance et déplacement chimique ( $^{31}\text{P}$ ) de complexes de type  $\text{LnCl}_3\text{L}_3$ 

| Entrée | Composé                                | Bande spectrale<br>$\nu_{\text{PO}} (\text{cm}^{-1})$ | Déplacement chimique $^{31}\text{P}$<br>(ppm) |
|--------|--|---|---|
| 1      | L = <b>OPS-17</b><br>(Cy) $_2$ PHO     | 1165  | 49,45   |
| 2      | <b>18a</b> , $\text{LaCl}_3\text{L}_3$ | 1140  | 54,50   |
| 3      | <b>18b</b> , $\text{PrCl}_3\text{L}_3$ | 1140  | 105,84  |
| 4      | <b>18c</b> , $\text{NdCl}_3\text{L}_3$ | 1135  | 111,77  |
| 5      | <b>18d</b> , $\text{SmCl}_3\text{L}_3$ | 1135  | 55,08   |
| 6      | <b>18e</b> , $\text{GdCl}_3\text{L}_3$ | 1140  | 58,20   |
| 7      | <b>18f</b> , $\text{EuCl}_3\text{L}_3$ | 1145  |   |
| 8      | <b>18g</b> , $\text{TbCl}_3\text{L}_3$ | 1145  | 56,19   |
| 9      | <b>18h</b> , $\text{DyCl}_3\text{L}_3$ | 1145  |   |
| 10     | <b>18i</b> , $\text{YbCl}_3\text{L}_3$ | 1145  | 52,11   |

Des conclusions similaires sont apportées par Lerner *et al.* lors de l'étude RMN des composés  $t\text{-Bu}_2\text{PHO}\cdot\text{EX}_3$  (**Tableau 4**). En RMN du phosphore ( $^{31}\text{P}$ ), la coordination provoque un déplacement du signal du phosphore vers les champs faibles. Le déplacement chimique de l'adduit d'indium très proche de celui du ligand libre révèle une interaction fragile entre l'oxygène et le métal.

**Tableau 4.** Données spectrales RMN  $^{31}\text{P}$  des complexes de type  $\text{ECl}_3\text{L}$  ( $\text{E} = \text{Al}, \text{Ga}$  et  $\text{In}$ )

| Composé                       | L = <b>OPS-21</b> ( $t\text{-Bu}_2\text{PHO}$ ) | <b>21-AlCl<sub>3</sub></b> ( $\text{AlCl}_3\text{L}$ ) | <b>21-GaCl<sub>3</sub></b> ( $\text{GaCl}_3\text{L}$ ) | <b>21-InCl<sub>3</sub></b> ( $\text{InCl}_3\text{L}$ ) |
|-------------------------------|---|--|--|--|
| $^{31}\text{P}$ (ppm)         | 63,5  | 79,2   | 79,7   | 67,0   |
| $^1\text{J}(\text{P-H})$ (Hz) | 422,4   | 433,8  | 430,5  | 453,8  |

Enfin, on note une augmentation sensible de la constante de couplage  $^1\text{J}(\text{P-H})$  illustrant un « caractère s » plus marqué pour la liaison phosphore-hydrogène (P-H).

Les mêmes observations ont été faites lors du suivi de réactions avec des complexes de rhodium Rh(I) par Magiera *et al.* en 2004 (**Schéma 26**)<sup>40</sup> et par Martin *et al.* en 2011 (**Schéma**

<sup>40</sup> D. Magiera, A. Szmigielska, K. M. Pietrusiewicz, H. Duddeck, *Chirality* **2004**, *16*, 57-64

27).<sup>41</sup> L'addition de Rh(II) à une solution d'OPS en équilibre avec l'AP a pour effet de déplacer les signaux vers les champs faibles avec formation de complexes Rh\*/OPS (**29a-f**) et Rh\*/AP (**30a-f**).

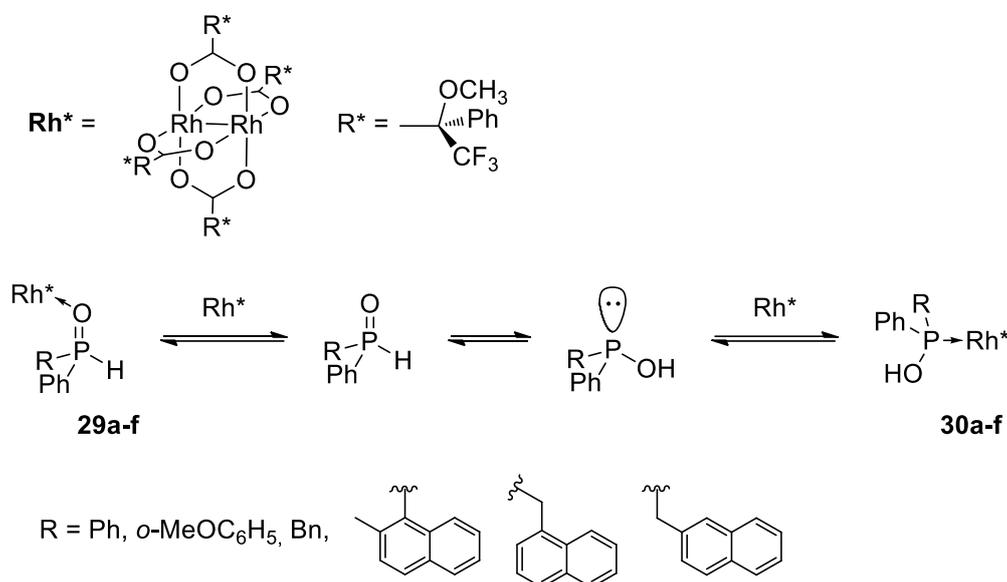


Schéma 26. Observation de complexes Rh\*/OPS

Mais si Magiera *et al.* observent des équilibres entre les complexes Rh\*/OPS et Rh\*/AP, Martin *et al.* isolent le produit thermodynamique avec deux AP (**32**) et détectent lors du suivi de la réaction par RMN un signal à 70 ppm. Ce pic présente un couplage  $J(\text{P-H})=490$  Hz qui est la preuve d'une liaison phosphore-hydrogène (**31**). A l'instar des travaux de Pietrusiewicz la valeur du couplage et le déplacement chimique sont très proches des valeurs des OPS libres.

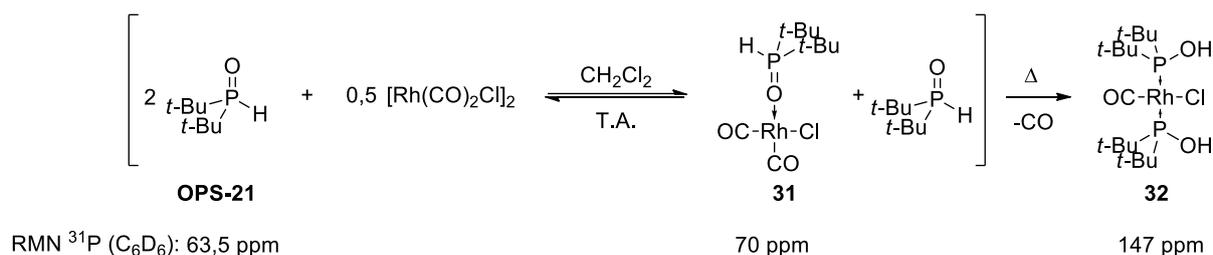


Schéma 27. Réversibilité de la formation de complexe Rh/OPS

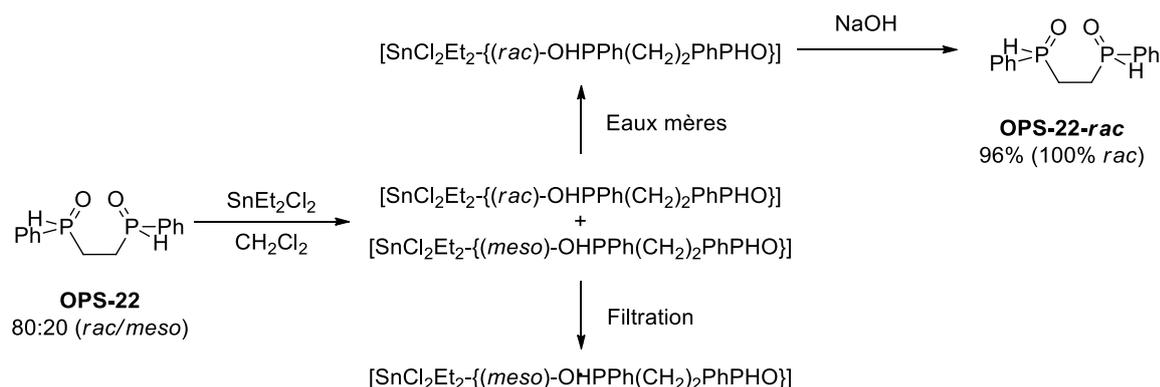
Par ailleurs, les études de diffraction de rayons-X menées sur des complexes M/OPS, montrent que l'atome de phosphore présente une géométrie tétraédrique (gamme d'angle : 107° - 118°) et une distance P-O de l'ordre de 1,50 Å cohérente avec une double liaison P=O.

<sup>41</sup> D. Martin, D. Moraleda, T. Achard, L. Giordano, G. Buono, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12729-12740

En conclusion, la faible variation des valeurs de fréquence d'élongation et de déplacement chimique entre un ligand coordonné et son analogue libre illustre les interactions minimales qui existent entre le ligand et le métal. Ceci explique l'instabilité de certains composés.

### 3. Utilisation des complexes

L'utilisation de ces complexes est très restreinte en raison des faibles interactions entre le ligand et le métal.



**Schéma 28.** Purification d'un mélange de ligand *rac/meso*

En 1995, Powell a utilisé la réversibilité de la liaison métal-oxygène pour séparer des mélanges de di-OPS (**OPS-22**) diastéréomères *rac* (*RR,SS*) et *meso* (*RS,SR*) (**Schéma 28**).<sup>42</sup> Les complexes d'étain diastéréomères présentent différentes solubilités et peuvent être séparés par filtration. Le ligand est ensuite libéré par hydrolyse basique. La coordination par l'oxygène est confirmée par RMN <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P où l'on peut observer le couplage <sup>1</sup>J(P-H) légèrement supérieur à celui du ligand libre.

D'autre part, un complexe M/OPS conduit à une activation de la liaison P-H. Teo *et al.* proposent un complexe de chrome Cr(III)/OPS comme intermédiaire lors de la formation d'un ligand hybride tridentate [ONO] (**Schéma 29**).<sup>43</sup> Les OPS formés au cours de l'hydrolyse des liaisons P-N sont activés par complexation, les liaisons P-C se créent probablement par transfert de protons et d'électrons.

<sup>42</sup> J. Powell, M. J. Horvath, A. Lough, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 2975-2989

<sup>43</sup> S. Teo, Z. Weng, T. S. A. Hor, *Organometallics* **2008**, *27*, 4188-4192

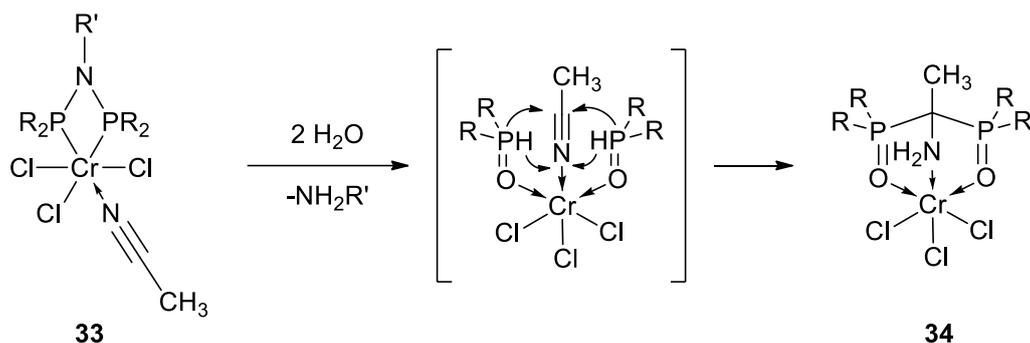


Schéma 29. Proposition de complexe chrome Cr/OPS comme intermédiaire

Le groupe de Yamamoto a rapporté récemment une réaction d'hydrophosphinylation cyclisante catalysée au Ru(II)Cp\* cationique.<sup>44</sup> Le mécanisme proposé sur la base de calcul DFT met en jeu des complexes Ru/OPS (**Schéma 30**). La coordination métal-oxygène oriente la réaction.

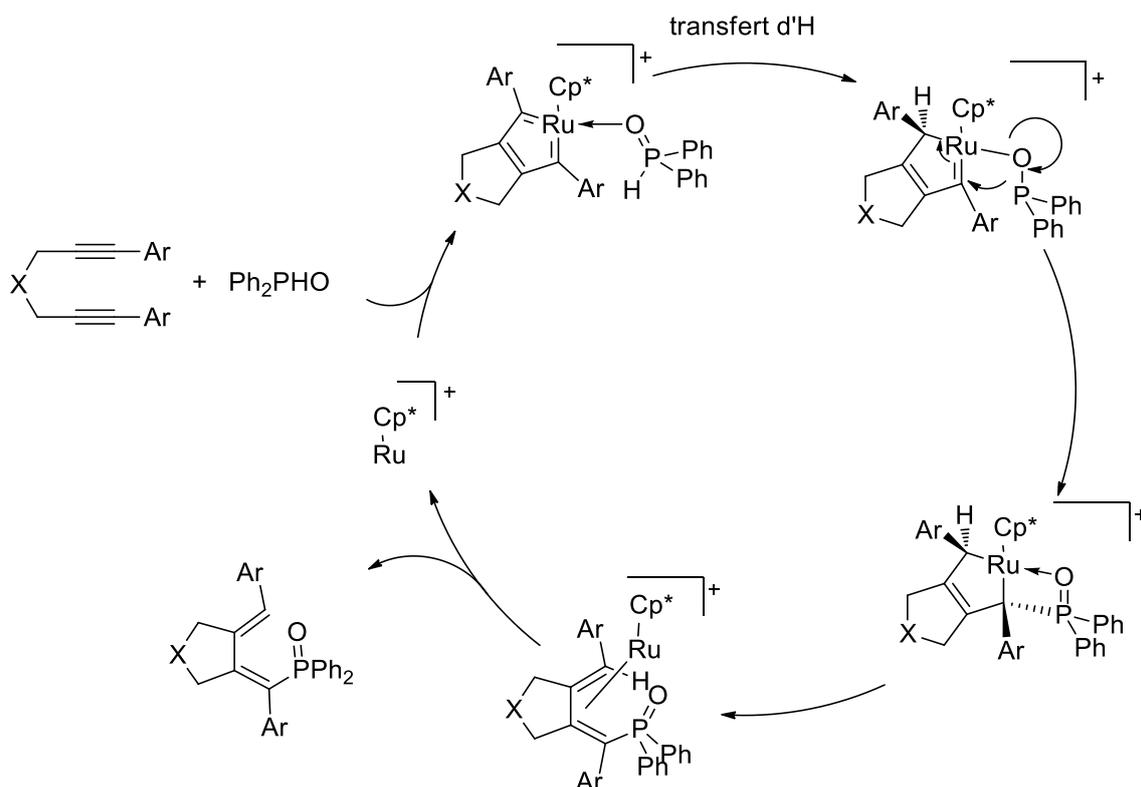
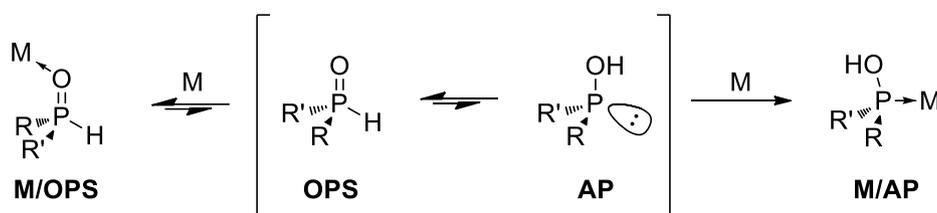


Schéma 30. Réaction d'hydrophosphinylation via un complexe Ru/OPS

En conclusion, la coordination d'un OPS par le doublet non-liant de l'oxygène est très rare avec les métaux de transition et il n'existe que trois exemples isolés avec des métaux du groupe VIII. Les complexes formés se dégradent généralement trop rapidement pour être isolés et

<sup>44</sup> Y. Yamamoto, K. Fukatsu, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7985-7987

totalement identifiés. Seuls des complexes avec les lanthanides (**18**) ou les éléments de la colonne 13 (**21**) sont suffisamment stables pour être connus. De plus dans de nombreux cas le métal aura plus d'affinité avec le phosphore. Par conséquent, l'équilibre OPS/AP associé à la réversibilité de la liaison oxygène métal conduiront au produit thermodynamique : le complexe **M/AP** (**Schéma 31**).



**Schéma 31.** Équilibre régissant les modes de coordination des OPS et AP

## B. Complexes avec coordination par le phosphore : Métal/AP

Comme nous venons de le présenter, en présence de métal, l'équilibre de tautomérie OPS/AP favorise la formation du complexe Métal/AP (**Schéma 31**). Ainsi l'OPS souvent majoritaire au niveau de l'équilibre thermodynamique se transforme totalement en AP coordonné au métal. L'acide phosphineux peut se lier au métal grâce au doublet non-liant. Le phosphore, grâce à son caractère  $\pi$ -accepteur permettant une rétrodonation électronique du métal, est un meilleur ligand L que l'oxygène. Ce type de complexes M-P-OH est connu depuis bientôt 50 ans.

### 1. Synthèse

La préparation de complexes de type métal-AP peut se faire selon différentes méthodes, les principales étant le clivage de précurseurs métalliques dimériques ou la substitution de ligands plus labiles. L'équilibre de tautomérie OPS/AP assurant la présence (même faible) d'AP libre dans le milieu, la préparation de complexes peut se faire par formation directe d'adduit M/AP. Cependant, de nombreux complexes métal-AP ont été réalisés par hydrolyse d'un ligand phosphoré coordonné au métal.

En 1968, Chatt et Heaton ont préparé les complexes de platine **37** portant un acide phosphineux selon deux méthodes à partir de dimères de platine **34** (**Schéma 32**).<sup>8</sup> La première consiste à dissocier le dimère par la chlorodiphénylphosphine **35** puis à hydrolyser la liaison P-Cl du complexe **36** pour conduire au composé **37** avec un rendement sur deux étapes de 85% en moyenne. La seconde méthode mise au point est la dissociation du dimère de platine [PtCl<sub>2</sub>(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> initiée par l'OPS diphenyle. Si cette deuxième méthode est plus rapide,

elle ne donne que 68 % de rendement. La seconde voie révèle le caractère « préligand » de l'OPS en équilibre avec son AP.

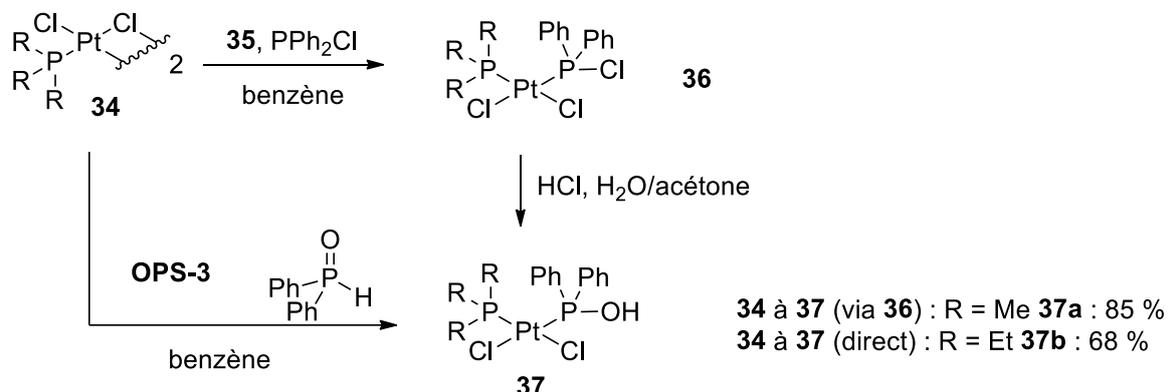


Schéma 32. Premier complexe de platine Pt/AP

La synthèse de complexes de platine portant deux acides phosphineux a été développée par la suite. A l'image des complexes **37a-b**, le composé *cis*-PtCl<sub>2</sub>(Ph<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub> (**36a**) préparé par Berry *et al.* peut être formé suivant deux stratégies (Schéma 33).<sup>45</sup> Il est possible de substituer des ligands benzonitriles par des chlorophosphines puis d'hydrolyser la liaison P-Cl. Si les travaux de Chatt et Heaton montrent l'hydrolyse facile d'un ligand chlorophosphine, le contrôle de l'hydrolyse de deux ligands est délicat car la réaction peut évoluer jusqu'à la formation du système de ligand bidentate P-O-H-O-P (*vide infra*). D'autre part, les auteurs évoquent la possibilité de préparer les complexes *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>] plus simplement par traitement de PtCl<sub>2</sub>(cod) avec deux équivalents d'OPS se substituant au 1,5-cyclooctadiène.

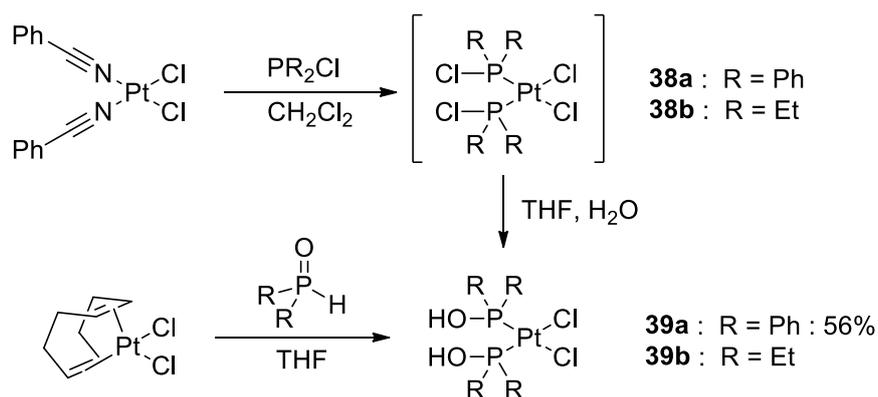
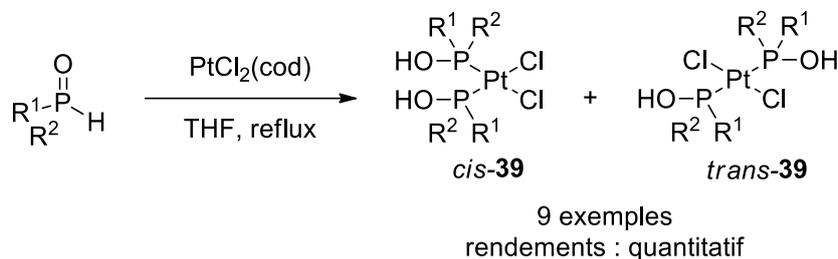


Schéma 33. Préparation de complexes PtCl<sub>2</sub>AP<sub>2</sub> par substitution nucléophile de ligand (les rendements non-renseignés)

<sup>45</sup> D. E. Berry, K. A. Beveridge, G. W. Bushnell, K. R. Dixon, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2949-2957

La configuration des complexes de platine **39** est déterminée à partir des constantes de couplage  $^1J(\text{Pt-P})$ . La configuration *cis* ou *trans* de ces complexes est dépendante de plusieurs paramètres qui ont été rapportés par Achard *et al.* en 2010 (**Schéma 34** et **Tableau 5**).<sup>46</sup>



**Schéma 34.** Synthèse de complexe de platine Pt(II) *cis*- ou *trans*-PtCl<sub>2</sub>AP<sub>2</sub>

La configuration *cis* est due aux effets électroniques des atomes de chlore sur le centre métallique (principe d'effet *trans*),<sup>47</sup> qui facilitent le déplacement des substituants nitriles ou cod (**Schéma 33**). Cependant, cette configuration n'est pas possible avec des AP stériquement encombrés. En effet pour des OPS symétriques avec des substituants tels que le *tert*-butyle ou le cyclohexyle, le complexe formé présente une configuration *trans* (**Tableau 5**, entrées 3 et 4).

**Tableau 5.** Configurations *cis* ou *trans* des complexes de platine en fonction des substituants

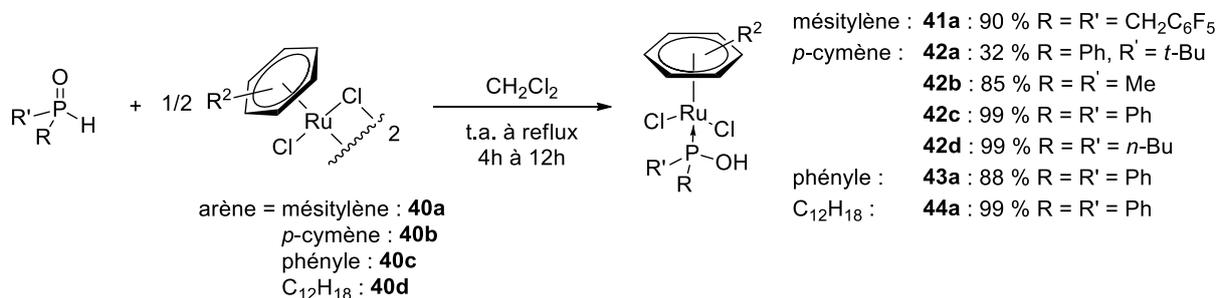
| Entrée | Ligand R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> PHO    | Complexe   | <i>cis</i> / <i>trans</i> |
|--------|---|------------|---------------------------|
| 1      | <b>OPS-3</b> Ph <sub>2</sub> PHO            | <b>39a</b> | 1:0                       |
| 2      | <b>OPS-4</b> Me <sub>2</sub> PHO            | <b>39c</b> | 1:0                       |
| 3      | <b>OPS-17</b> Cy <sub>2</sub> PHO           | <b>39d</b> | 0:1                       |
| 4      | <b>OPS-21</b> <i>t</i> -Bu <sub>2</sub> PHO | <b>39e</b> | 0:1                       |
| 5      | <b>OPS-23</b> <i>i</i> -Bu <sub>2</sub> PHO | <b>39f</b> | 1:0                       |
| 6      | <b>OPS-1</b> <i>t</i> -BuPhPHO              | <b>39g</b> | 1,6:1 (12h)               |
| 7      | <b>OPS-1</b> <i>t</i> -BuPhPHO              | <b>39g</b> | 0:1 (24h)                 |
| 8      | <b>OPS-24</b> CyPhPHO                       | <b>39h</b> | 1:0                       |
| 9      | <b>OPS-25</b> MePhPHO                       | <b>39i</b> | 1:0                       |
| 10     | <b>OPS-26</b> <i>i</i> -BuPhPHO             | <b>39j</b> | 1:0                       |

<sup>46</sup> T. Achard, L. Giordano, A. Tenaglia, Y. Gimbert, G. Buono, *Organometallics* **2010**, *29*, 3936-3950

<sup>47</sup> R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5<sup>th</sup> ed., Wiley: New-York, **2009**

La prévision de la configuration reste difficile et cela s'illustre avec des OPS dissymétriques (entrée 6-10). Avec l'AP CyPhPOH, les interactions non-liantes sont minimisées et seul le complexe *cis* est formé (entrée 8), contrairement à l'AP *t*-BuPhPOH, où l'effet stérique domine et conduit à la formation d'un complexe *trans* après 24h (entrée 7). Cependant, après 12h de réaction (incomplète) le complexe majoritaire est celui de configuration *cis* (entrée 6). La substitution du ligand cod par un AP est favorisée par les effets trans des chlores conduisant au produit cinétique de configuration *cis*, s'en suit un réarrangement donnant le produit thermodynamique de configuration *trans*. Des complexes exclusivement *trans* peuvent être réalisés en partant de PtCl<sub>2</sub> comme l'a présenté le groupe de Hoge avec des ligands fluorés électro-déficients (*i.e.* ({2,4-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>})<sub>2</sub>POH).<sup>48</sup>

Outre le platine, d'autres complexes à base de métaux du groupe VIII avec un ou deux ligands monodentes ont été réalisés. Plusieurs complexes à base de ruthénium-arènes (demi-sandwich) portant un ligand symétrique ont été rapportés par les groupes de Schmutzler (**41a**)<sup>49</sup>, Tyler (**42b**)<sup>50</sup> et Oshiki (**42c-d**, **43**, **44**)<sup>51</sup> ou un ligand dissymétrique par le groupe de Leung (**42a**).<sup>52</sup> Ces composés ont été préparés par dédimérisation de [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)]<sub>2</sub> (**40a-d**) initiée par le ligand (**Schéma 35**).



**Schéma 35.** Complexes de type [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)(AP)]

Le groupe de Pregosin a élaboré d'autres complexes ruthénium-arène à partir de Ru/Binap.<sup>53</sup> L'addition d'acide trifluorométhane sulfonique au complexe Ru(OAc)<sub>2</sub>(Binap) **45**, provoque la

<sup>48</sup> B. Kurscheid, B. Neumann, H.-G. Stammer, B. Hoge, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14935-14941

<sup>49</sup> R. Krafczyk, H. Thönnessen, P. G. Jones, R. Schmutzler, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 159-166

<sup>50</sup> S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, R. B. Yelle, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Organometallics* **2013**, *32*, 3744-3752

<sup>51</sup> Metal complex compound and amide production method that utilizes said metal complex compound. T. Oshiki, M. Muranaka. PCT WO 2012017966 A1, 29<sup>th</sup> July **2011**. JP 2011-067531 2<sup>nd</sup> August **2010**.

<sup>52</sup> E. Y. Y. Chan, Q.-F. Zhang, Y.-K. Sau, S. M. F. Lo, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, R. K. Haynes, W.-H. Leung, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4921-4926

<sup>53</sup> C. J. den Reijer, M. Wörle, P. S. Pregosin, *Organometallics* **2000**, *19*, 309-316

protonation de l'acétate puis la rupture d'une liaison P-C avec addition d'eau pour conduire au composé **46** (Schéma 36). Un intermédiaire naphthyle  $\eta^2$  est proposé.

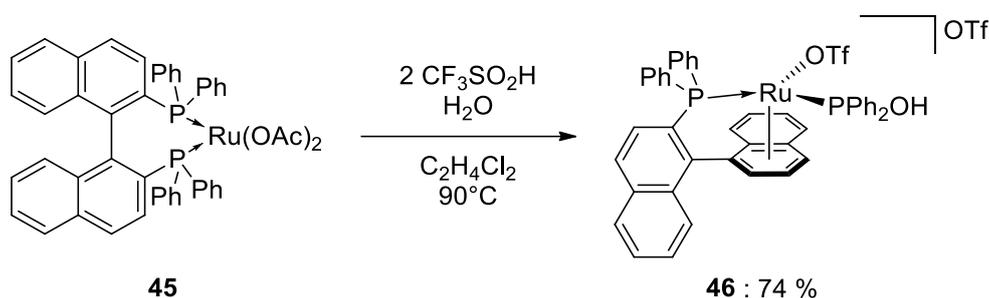


Schéma 36. Préparation de ruthénium-arène à partir de Ru/Binap

Les complexes de palladium(II) Pd/AP moins stables que leurs homologues à base de platine ont principalement été développés à partir de 2000. Selon la stratégie développée par Berry *et al.* (Schéma 33), Li a formé des complexes de palladium dinucléaire [PdCl<sub>2</sub>(tBu<sub>2</sub>POH)]<sub>2</sub> **47** ou mononucléaire de palladium **48** (Schéma 37)<sup>19,54</sup> en additionnant respectivement un ou deux équivalents d'OPS-21 (t-Bu<sub>2</sub>PHO).

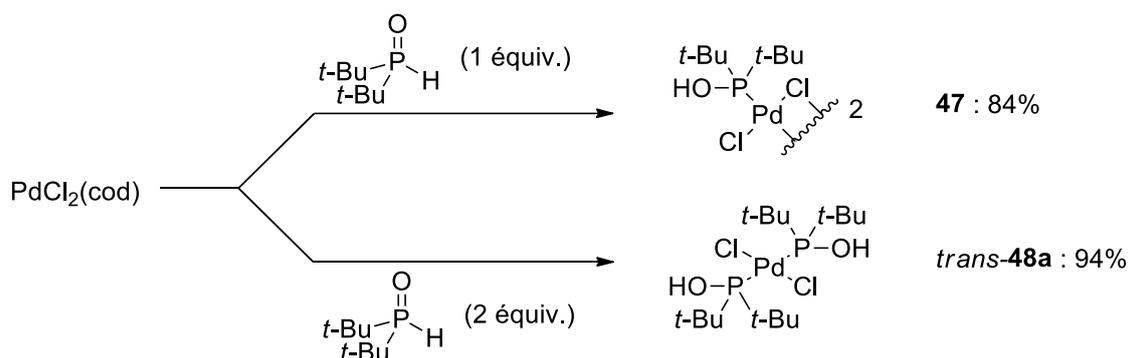


Schéma 37. Préparation de complexe de palladium Pd/AP

Le complexe de palladium monomérique **48a** présente une configuration *trans* induite par l'encombrement des AP t-Bu<sub>2</sub>PHO. Cependant, la prévision de la configuration des complexes de palladium mononucléaire est difficile et cela s'illustre par les travaux de Hu *et al.*<sup>18</sup> En effet, en 2011, ces derniers ont obtenu, à partir de PdCl<sub>2</sub>(cod) et d'un OPS encombré comportant un substituant *N*-arylimidazole (*N*-PhIm), le complexe de palladium *cis*-**48b** avec deux AP t-Bu(*N*-PhIm)POH (Figure 1). Par ailleurs, la réduction du complexe *cis*-**48b** donne accès à un complexe dinucléaire original de Pd(I) **49**.

<sup>54</sup> G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513-1516

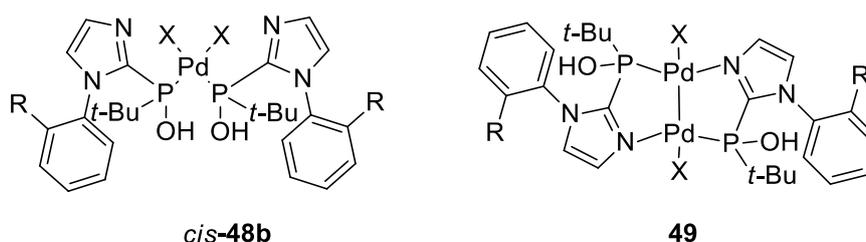


Figure 1. Complexe de palladium Pd(II) de configuration *cis* et complexe de Pd(I)

Le groupe de Hoge a observé par RMN  $^{31}\text{P}$  des composés présumés être de configuration *trans* à partir de  $\text{PdCl}_2$  avec des ligands fluorés électro-déficients (*i.e.*  $\{2,4\text{-(CF}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3\}_2\text{POH}$ ).<sup>48</sup>

Récemment, Morgalyuk *et al.* ont publié une méthode originale de synthèse de complexes de configuration *cis* (Schéma 38).<sup>55</sup> Cette stratégie forme *in situ* du diphenylphosphinite **52** et du chlorométhylidéniminium **51** par dissociation du *N,N*-dialkylamino(diphénylphosphoryl)-chlorométhane **50**. Le phosphinite se substituant à l'acétonitrile de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  est ensuite protoné pour donner le complexe *cis*- $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_2\text{OH})_2$  (*cis*-**48c**).

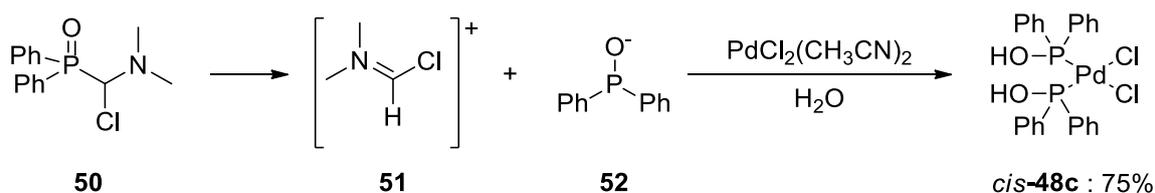


Schéma 38. Préparation de complexe de palladium *cis*-Pd/AP à partir de *N,N*-dialkylamino(diphénylphosphoryl)-chlorométhane

Quelques rares exemples de complexes avec des métaux de la colonne 9 (cobalt, rhodium et iridium) ont été synthétisés par dédimérisation et/ou substitution de ligand. Martin *et al.* ont développé des complexes de rhodium portant deux acides phosphineux *trans*- $\text{RhClCO}(\text{R}_2\text{POH})_2$  (**32**) (Schéma 27)<sup>41</sup> à partir de  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ . Cependant, cette méthode réalisée avec les OPS *t*- $\text{Bu}_2\text{PHO}$  et  $\text{Cy}_2\text{PHO}$  n'a pas pu être généralisée à d'autres OPS. Le même constat est fait avec des complexes à base d'iridium. La dissociation de  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  par un OPS n'a pu être réalisée qu'à partir de l'OPS-**21** *t*- $\text{Bu}_2\text{PHO}$ . Le cod a ensuite été substitué par des carbonyles pour former le composé **54** (Schéma 39).

<sup>55</sup> V. P. Morgalyuk, T. V. Strelkova, E. E. Nifant'ev, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 380-385

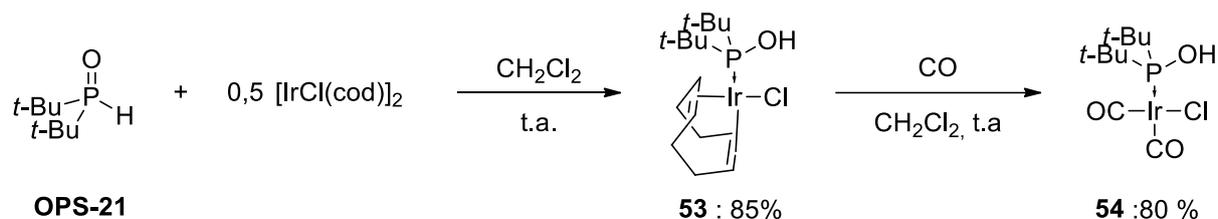


Schéma 39. Préparation de complexes d'iridium Ir/AP

D'autre part Krom *et al.* ont préparé des complexes de rhodium et d'iridium par addition d'eau sur un ligand phosphinine générant des complexes avec un ligand comportant deux centres stéréogènes (Schéma 40).<sup>56</sup> L'addition peut se faire sur la face *Re* ou *Si* de la double liaison P=C, selon un mode *syn* ou *anti*.

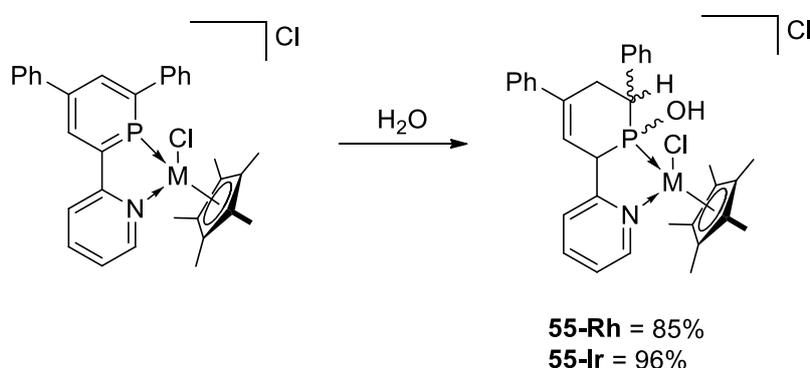
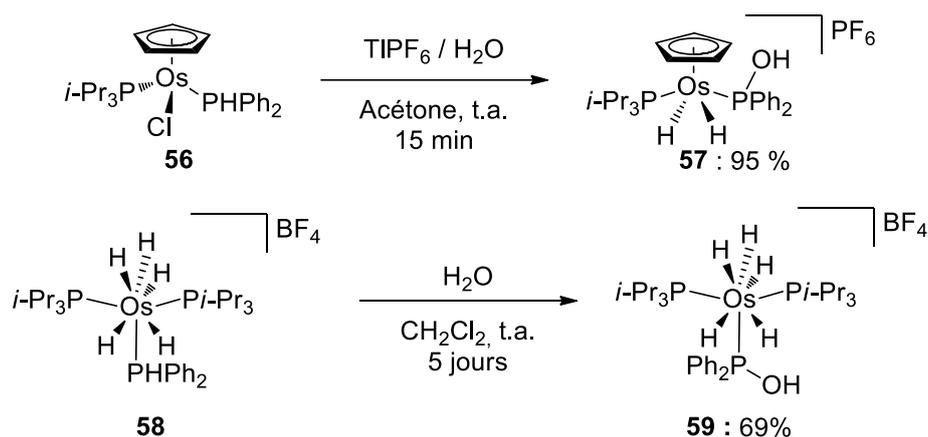


Schéma 40. Préparation de complexes d'iridium Ir/AP et de rhodium Rh/AP par hydrolyse d'un ligand phosphinine

Enfin, les groupes d'Esteruelas et de Che ont rapporté la formation de complexes d'osmium Os/AP obtenus à partir d'oxydation de phosphines secondaires coordonnées à l'osmium.


 Schéma 41. Préparation de complexes d'osmium Os/AP par Esteruelas *et al.*

<sup>56</sup> I. de Krom, L. E. E. Broeckx, M. Lutz, C. Müller, *Chem. Eur J.* **2013**, *19*, 3676-3684

Le groupe d'Esteruelas<sup>57</sup> a proposé la formation des complexes d'osmium **57** et **59** (Schéma **41**) via addition oxydante du métal dans la liaison P-H puis addition d'eau. Dans le cas du composé **57**, il est nécessaire d'utiliser un sel de thallium afin d'éliminer le chlore et amorcer la transformation alors que dans l'autre cas, une élimination spontanée d'une molécule de dihydrogène après l'addition oxydante suivi de l'addition d'eau conduit au composé **59**.

Le groupe de Che<sup>58</sup> propose la formation d'une porphyrine d'osmium avec un AP (**61**) (Schéma **42**) via l'oxydation de la phosphine secondaire Ph<sub>2</sub>PH par [Os<sup>VI</sup>(por)O<sub>2</sub>] (**60**) avec insertion du groupement oxo dans la liaison P-H.

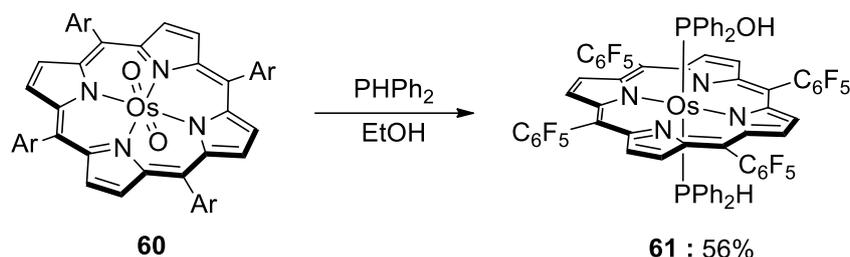


Schéma 42. Préparation de complexes d'osmium Os/AP par Che et al.

En dehors des métaux du groupe VIII, il est intéressant de mentionner les complexes rhénium/AP de Lindner *et al.*<sup>33</sup> afin de comparer les complexes OPS/M et AP/M. Contrairement à la préparation de complexe OPS-métal (**15a-b**) (Schéma **19**), la synthèse se fait à 120°C à partir de ReX(CO)<sub>5</sub> et d'OPS. L'AP se coordonne au métal en substituant un CO et conduit au complexe ReX(CO)<sub>4</sub>PR<sub>2</sub>OH isomère P-coordonné (Schéma **43**). L'influence de la source de rhénium utilisée n'est pas discutée par les auteurs. Cependant, il semble nécessaire que les positions relatives des ligands CO et Cl soient différentes afin d'obtenir l'isomère P-coordonné **62a-d** ou l'isomère O-coordonné **15a-b**.

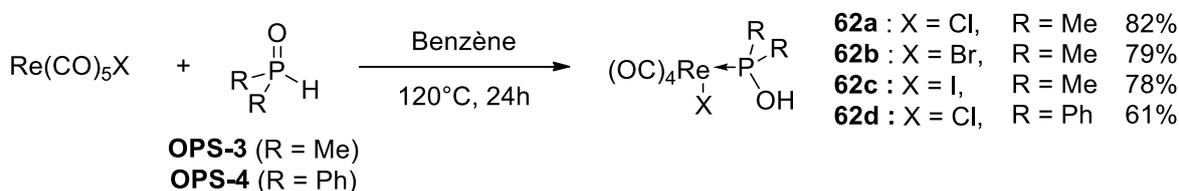


Schéma 43. Préparation de complexe de rhénium Re/AP

<sup>57</sup> (a) M. A. Esteruelas, A. M. Lopez, J. I. Tolosa, N. Vela, *Organometallics* **2000**, *19*, 4650-4652, (b) M. A. Esteruelas, A. Lledos, M. Martin, F. Maseras, R. Osés, N. Ruiz, J. Tomàs, *Organometallics* **2001**, *20*, 5297-5309

<sup>58</sup> J. Xie, J.-S. Huang, N. Zhu, Z.-Y. Zhou, C.-M. Che, *Chem. Eur J.* **2005**, *11*, 2405-2416

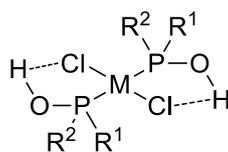
## 2. Structure

Les complexes M/AP présentent des caractéristiques communes liées à leurs structures, identifiables par spectrométrie infrarouge et par RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$ .

L'analyse par spectrométrie infrarouge de différents complexes,<sup>8,45-46,49,57</sup> présentent une bande  $\nu_{\text{P-O}}$  comprise entre 850 et 1050  $\text{cm}^{-1}$  très différente des bandes  $\nu_{\text{P=O}}$  de l'OPS libre ou associé métal (environ 1160  $\text{cm}^{-1}$ ). La position et la largeur de la bande d'élongation  $\nu_{\text{O-H}}$  (2900-3600  $\text{cm}^{-1}$ ) indique des liaisons hydrogène intra- ou intermoléculaires fortes.

En RMN du phosphore, la stabilisation de la forme P(III) (AP) par la formation d'une liaison phosphore-métal se traduit par un déplacement du signal de l'acide phosphineux vers les champs faibles. La formation de la liaison phosphore-métal (P-M) est également confirmée par la disparition de couplage  $^1J(\text{P,H})$  au profit d'un massif OH en RMN du proton. Pour les complexes de rhodium et de platine la P-coordination est mise en évidence par un couplage métal phosphore  $^1J(\text{M,P})$  important. Ces mêmes couplages permettent de déterminer les configurations *cis* ou *trans* des complexes de platine. Les complexes *trans*-PtCl<sub>2</sub>(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub> présentent des constantes de couplage  $^1J(\text{P,Pt})$  autour de 2500 Hz et les complexes *cis* autour de 3700 Hz.<sup>46</sup>

L'analyse des structures cristallines de différents complexes<sup>45-46,54</sup> a établi l'existence de liaisons intramoléculaire hydrogène-chlore. Celles-ci stabilisent la structure « spiro » de complexes de configuration *trans* avec deux cycles à cinq centrés sur l'atome métallique (**Figure 2**).



**Figure 2.** Liaison intramoléculaire O-H...Cl

Ces observations appuient l'hypothèse de Nefedov *et al.* selon laquelle un complexe de nickel di-acide-phosphineux (**63**) serait stabilisé par des liaisons hydrogène OH...Cl (**Figure 3**).<sup>59</sup>

<sup>59</sup> V. I. Nefedov, Y. V. Salyn, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *45*, L103-L104

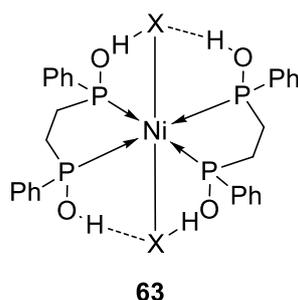


Figure 3. Complexe de nickel avec ligands di-acide-phosphineux

La distance oxygène-chlore (inférieure à 3,00 Å) correspond aux longueurs de liaisons hydrogène O-H...Cl (2,86 – 3,21 Å) rapportées par Stout et Jensen.<sup>60</sup> L'ensemble de ces complexes présente des longueurs de liaisons M-P et M-Cl similaires à leurs analogues avec des phosphines tertiaires (Tableau 6). La longueur des liaisons P-O (1,581 – 1,613 Å) correspond à la longueur classique d'une liaison simple P-O naturellement plus longue que celle de l'OPS libre P=O (inférieure à 1,490 Å).

Tableau 6. Comparaison des longueurs Pt-P et Pt-Cl dans complexes avec des ligands phosphines ou acide phosphineux

|           | <i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (PR <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (PR <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (PR <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> | <i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (PR <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> |
|-----------|---|---|---|---|
| Pt-P (Å)  | 2,250-2,420   | 2,241-2,262   | 2,307-2,338   | 2,216-2,229   |
| Pt-Cl (Å) | 2,266-2,379   | 2,333-2,366   | 2,305-2,311   | 2,347-2,381   |

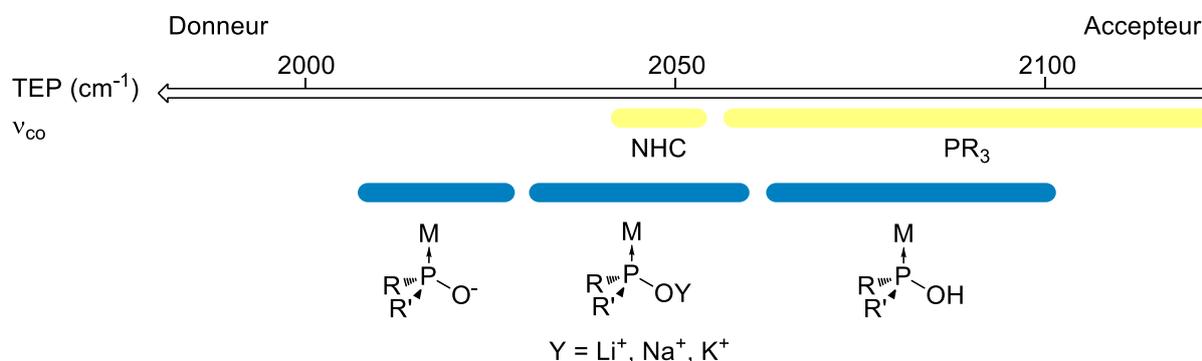
### 3. Chimie des complexes et utilisation

Nous avons vu précédemment que la configuration des complexes est influencée par les facteurs stériques des AP. L'influence des propriétés électroniques est évaluée par le paramètre électronique de Tolman (TEP) permettant de classer les ligands en fonction de leur capacité à donner ou accepter des électrons. Selon Tolman, il existe une corrélation entre les propriétés électroniques du ligand et la fréquence de vibration de la liaison carbonyle  $\nu_{CO}$  d'un complexe Ni(CO)<sub>3</sub>L.<sup>61</sup> Martin *et al.* ont évalué le TEP des acides phosphineux et l'ont comparé à ceux des phosphines « classiques » et des carbènes *N*-hétérocyclique (NHC).<sup>41</sup> Au cours de cette étude les fréquences de vibrations  $\nu_{CO}$  ont été déterminées expérimentalement par infrarouge (à partir de complexes de rhodium, iridium ou molybdène) ou théoriquement par calcul DFT. Il ressort de cette étude que l'acide phosphineux peut être considéré comme un

<sup>60</sup> G. H. Stout, L. H. Jensen, X-ray Structure Determination, a Practical Guide, 2<sup>nd</sup> ed.; MacMillan: New-York, 1968; p 303.

<sup>61</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348

mime des phosphines et phosphites par sa capacité  $\pi$ -acceptrice sous forme protonée ou comme un meilleur donneur d'électrons que les carbènes NHC selon s'il est métallé ou non, sous forme phosphinate (**Figure 4**).



**Figure 4.** Classification des ligands acides phosphineux et phosphinito en fonction du TEP

Cette différence de comportement donneur ou accepteur d'électrons due au caractère acide faible du groupement OH en  $\alpha$  du phosphore permettrait de contrôler les différentes étapes d'un cycle catalytique grâce à l'équilibre acido-basique phosphineux-phosphinito. Le ligand phosphinito favorisera l'addition oxydante,<sup>62</sup> alors que l'acide phosphineux facilitera l'élimination réductrice (**Schéma 44**). Ainsi, la modulation des substituants de l'AP ou des AP permettra de contrôler cette balance entre les effets stériques et électroniques des ligands.

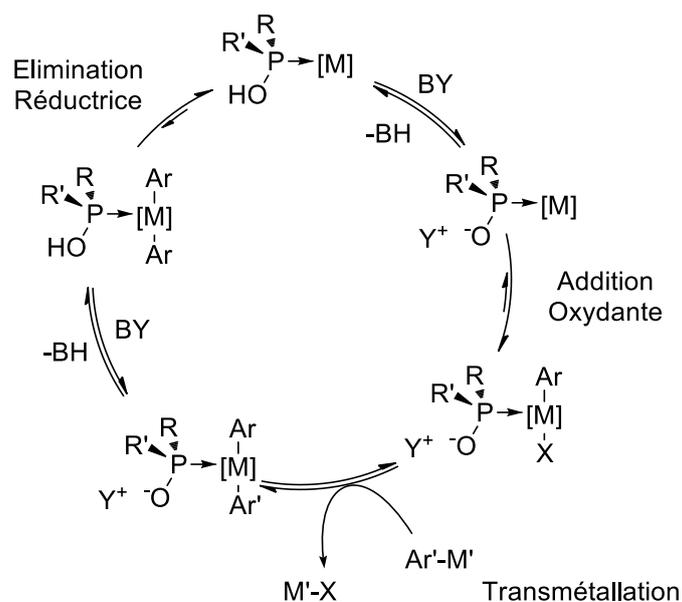
Par ailleurs, l'analyse des populations naturelles (NPA, analyse de densité électronique)<sup>63</sup> montre que les charges sur le métal des complexes *trans*- ou *cis*-PdCl<sub>2</sub>(PR<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> sont très proches. Par conséquent, la différence d'efficacité catalytique de ces complexes dépendra plus de leur configuration que de leur aspect électronique.

Ces complexes de palladium ont été utilisés par Li en catalyse dans des réactions de couplages croisés pour la formation de liaison C-C, C-N ou C-S.<sup>54,64</sup> La déprotonation d'un complexe Pd/AP rendant le palladium moins électrophile, permet aux complexes Pd/AP de tolérer les thiols pour la formation de liaison C-S. De nombreux autres exemples ont fait l'objet d'une mise au point par Shaik *et al.*<sup>63</sup>

<sup>62</sup> G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643-3650

<sup>63</sup> T. M. Shaikh, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 771-803

<sup>64</sup> (a) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677-8681. (b) G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643-3650



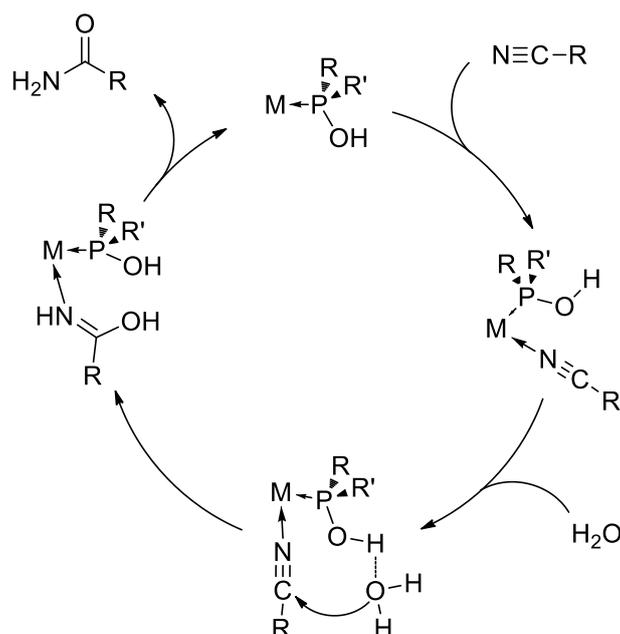
**Schéma 44.** Proposition de contrôle des étapes clés d'un couplage croisé par l'équilibre acido-basique phosphineux/phosphinito

Les complexes comportant deux AP sont également utilisés dans les réactions de couplages citées précédemment. Ils sont aussi utilisés pour la préparation de composés portant un ligand bidentate (phosphinito-acide phosphineux). Cette particularité est présentée ultérieurement.

En plus des aspects électroniques et stériques du ligand acide phosphineux, le groupement hydroxyle sur le phosphore peut jouer un rôle particulier dans certaines réactions. L'hydratation de nitrile est l'illustration la plus représentative. Ghaffar *et al.* ont montré à plusieurs reprises l'efficacité de complexes de Pt/AP pour cette transformation.<sup>65</sup> L'acide phosphineux se comporte comme un ligand actif où l'hydroxyle oriente la molécule d'eau par liaison hydrogène en activant la fonction nitrile (**Schéma 45**). Knapp *et al.* ont ensuite développé cette même réaction avec des complexes de ruthénium.<sup>50,66</sup> Les calculs théoriques réalisés étayaient l'hypothèse de l'assistance d'un accepteur de liaison hydrogène dans la périphérie de la sphère de coordination.

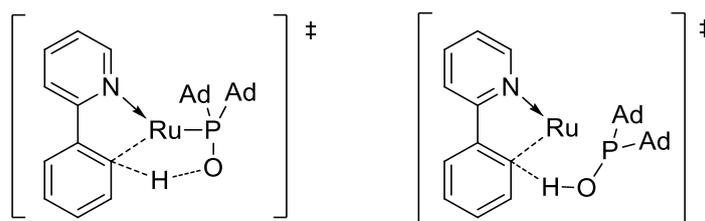
<sup>65</sup> (a) T. Ghaffar, A W. Parkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8657-8660. (b) T. Ghaffar, A W. Parkins, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *160*, 249-261

<sup>66</sup> Avec le ruthénium : S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, R. B. Yelle, L. N. Zakharov, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Organometallics* **2013**, *32*, 3744-3752. Avec du platine : S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, T. J. Ahmed, I. Thiel, L. N. Zakharov, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2014**, *24*, 145-156



**Schéma 45.** Hydratation de nitrile catalysée par des complexes de platine ou de Ruthénium de type M/AP. Ligand acteur

Selon Ackermann, l'AP peut jouer un rôle similaire dans une réaction d'activation de liaison carbone hydrogène catalysée au ruthénium.<sup>67</sup> L'acide phosphineux sous sa forme anionique assisterait l'activation de liaison C-H (**Figure 5**).<sup>68</sup> Deux mécanismes sont proposés : l'un en sphère interne avec le ligand coordonné au métal, l'autre en sphère externe avec le ligand libre. Cependant lors de la réaction, le complexe Ru/AP est formé *in-situ* à partir du dimère de ruthénium **40b** et de l'oxyde de diadamantylphosphine (**OPS-27**), par conséquent la nature de l'espèce catalytique dans le milieu réactionnel reste hypothétique.



**Figure 5.** Activation de liaison C-H, acide phosphineux actif. Proposition d'assistance en sphère interne ou externe

En conclusion, l'équilibre de tautomérie OPS/AP conduit dans la majorité des cas à la formation de complexes M/AP. Les ligands acides phosphineux peuvent avoir des caractéristiques (électroniques ou stériques) similaires aux phosphines. Cependant, la

<sup>67</sup> L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123-3125

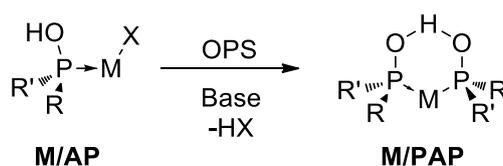
<sup>68</sup> L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299-2302

présence d'un groupement hydroxyle permet de modifier ses propriétés selon son état de protonation et accorde au ligand un rôle « d'acteur » dans des processus catalytiques.

### C. Complexes bidentates Phosphinito-Acide Phosphineux : Métal/PAP

Nous venons de voir le comportement des OPS et AP en tant que ligands neutres de type L. Dans cette partie, les complexes comportant des ligands polydentates de type  $ML_nX$ , où M est un métal du groupe VIII, sont présentés.

L'acide phosphineux coordonné à un métal est un acide facilement déprotonable dont la base conjuguée est un ligand anionique : phosphinito. Son association par liaison hydrogène à un AP conduit à la formation d'un ligand bidentate anionique «phosphinito – acide-phosphineux» (PAP) (**Schéma 46**) avec deux groupes phosphorés non-équivalents mais interchangeables. En effet, contrairement à un ligand classique bidentate tel qu'une diphosphine où les deux atomes de phosphore jouent le rôle de ligand L, les ligands PAP présentent un des atomes de phosphore comme un ligand X et l'autre comme un ligand L.



**Schéma 46.** Complexe métallique avec un ligand bidentate phosphinito-acide phosphineux : M/PAP

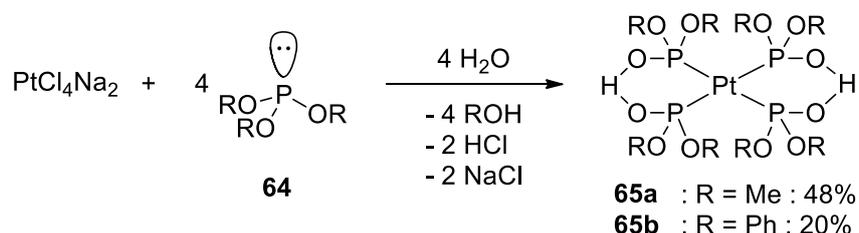
Il ne s'agit pas à proprement dit d'un nouveau mode de coordination, cependant le grand nombre de complexes présentant ce motif et leur comportement nécessitent de présenter ce type de coordination. La force motrice de cette liaison est la formation d'une liaison hydrogène forte et symétrique entre les deux atomes d'oxygène. Cette catégorie de ligand représente également les premiers exemples de ligand s'auto-assemblant pour former un ligand bidentate par liaison hydrogène.<sup>69</sup>

#### 1. Synthèse

Le ligand  $R_2PO \cdots H \cdots OPR_2$  n'existe pas sous forme libre, par conséquent, les complexes ont été élaborés par synthèse du ligand sur l'atome métallique.

<sup>69</sup> Revues sur les ligands auto-assemblés : (a) M. J. Wilkinson, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. Reek, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2371-2383 (b) B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6816-6825. (c) R. Bellini, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 613-629

Les premiers exemples de complexe comprenant une liaison hydrogène PO...H...OP ont été rapportés dans les années 40 par Grindberg et Troitskaya.<sup>70</sup> Deux voies de synthèses sont évoquées pour la formation des composés [Pt{P(OR)<sub>2</sub>O}<sub>2</sub>{P(OR)<sub>2</sub>OH}<sub>2</sub>] (**65a-b**) et [Pd{P(OR)<sub>2</sub>O}<sub>2</sub>{P(OR)<sub>2</sub>OH}<sub>2</sub>]. La première consiste en la coordination de phosphites sur le platine ou le palladium suivie de l'hydrolyse d'une liaison P-OR (**Schéma 47**).<sup>71</sup> Les étapes s'effectuent dans l'ordre inverse dans la seconde voie. La structure pontée n'a été proposée qu'à la suite des études RMN de Pidcock et Waterhouse.<sup>72</sup> La nature de la liaison hydrogène intramoléculaire a été définitivement confirmée par les travaux de Palenik *et al.* sur des complexes de palladium.<sup>73</sup>



**Schéma 47.** Complexe de platine Pt(II) avec ligand bis(phosphito) bis(phosphite)

Kong *et al.* ont montré que cette méthode est applicable aux diphénylphosphinites d'alkyle Ph<sub>2</sub>POR en modifiant quelque peu la procédure.<sup>74</sup> Le complexe de platine Pt(0) [Pt(*n*-BuOPPh<sub>2</sub>)<sub>4</sub>] (**66**) en suspension dans l'éthanol évolue en 4 jours en complexe Pt(II) [Pt(Ph<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>(Ph<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub>] (**71**) de manière quantitative (**Schéma 48**). Les différents intermédiaires de la réaction ont été déterminés ultérieurement.<sup>75</sup> Au cours de la réaction, deux équivalents de phosphinites dissociés *n*-BuOPPh<sub>2</sub> (**68**) sont hydrolysés en OPS-3 (Ph<sub>2</sub>PHO). Les AP se coordonnent au complexe de Pt(0) **67** en se substituant à un phosphinite ; le premier tel un ligand L et le second via une addition oxydante conduisant à l'intermédiaire hydroplatine(II) (**69**). Une étape d'hydrolyse du ligand phosphinite (**70**) et une nouvelle substitution par un AP donne le complexe **71**.

<sup>70</sup> (a) G. A. Grinberg, A. D. Troitskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR*, **1944**, 178 (b) T. N. Itskovich, A. D. Troitskaya, *Trudy Kazan Khim. Teknol. Inst. S. M. Kivova* **1953**, *18*, 59. (c) A. Levishina, A. D. Troitskaya, R. R. Shagidullin, *Russ. J. Inorg. Chem.* **1966**, *11*, 985.

<sup>71</sup> A. Pidcock, C.R. Waterhouse, *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 2080-2086

<sup>72</sup> F. H. Allen, A. Pidcock, C.R. Waterhouse, *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 2087-2093

<sup>73</sup> D. V. Naik, G. J. Palenik, S. Jacobson, A. J. Carty, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2286-2288

<sup>74</sup> P.-C. Kong, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 749-752.

<sup>75</sup> W. B. Beaulieu, T. R. Rauchfuss, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1732-1734

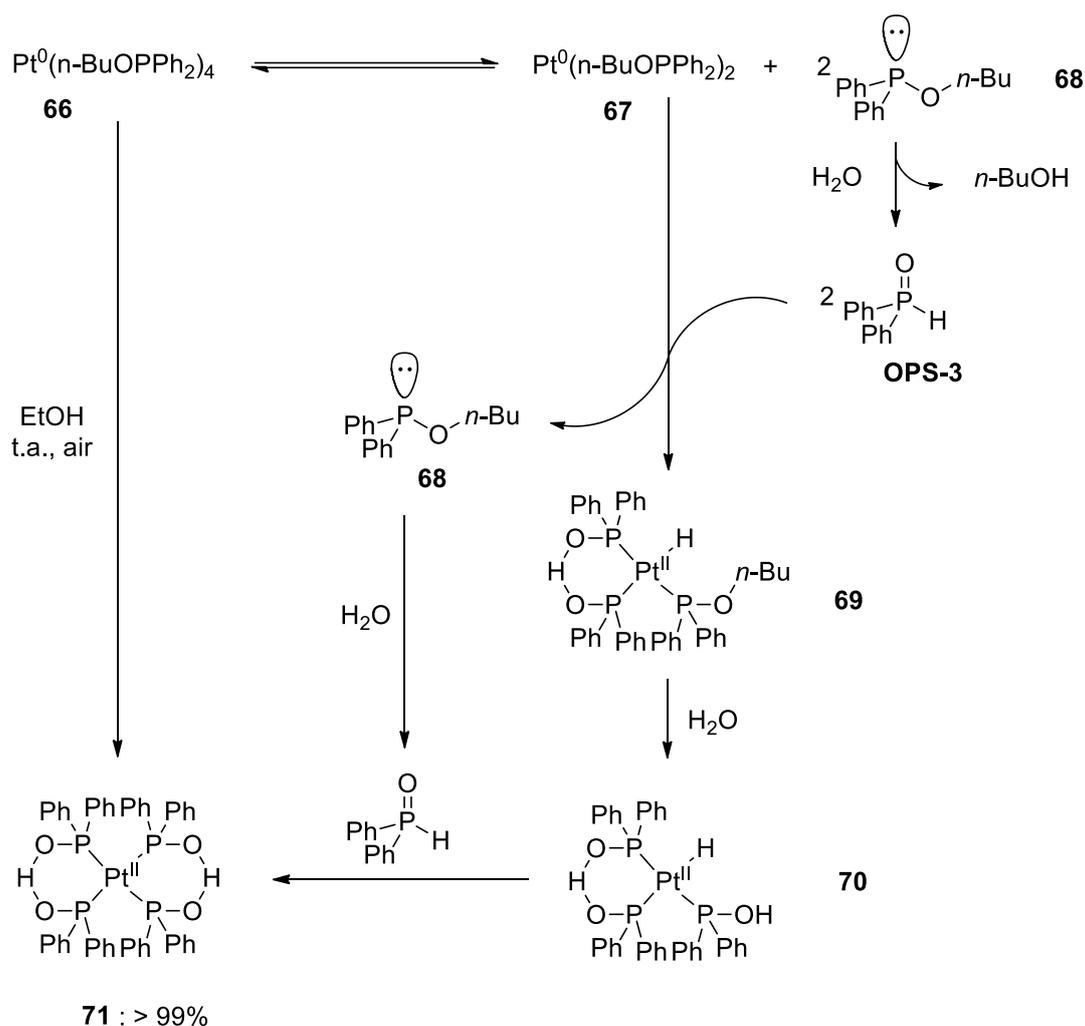


Schéma 48. Substitution de phosphinites par les acides phosphineux

Il existe de nombreux autres exemples de mécanismes hydrolytiques aux conditions de réactions variées. Ceux-ci comprennent la transformation établie par Naik *et al.*<sup>73</sup> à partir de phosphines acétyléniques **72** (Schéma 49). L'hydrolyse des liaisons P-Csp en milieu éthanol/eau conduit au complexe dinucléaire de palladium avec des ligands PAP (**73** et **74**).

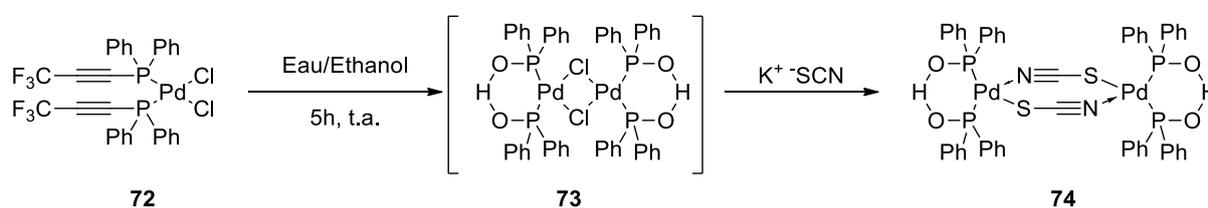
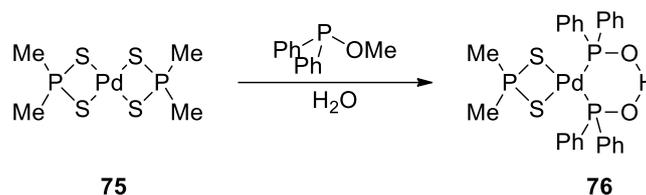


Schéma 49. Complexe dinucléaire de Pd(II) (les rendements ne sont pas spécifiés)

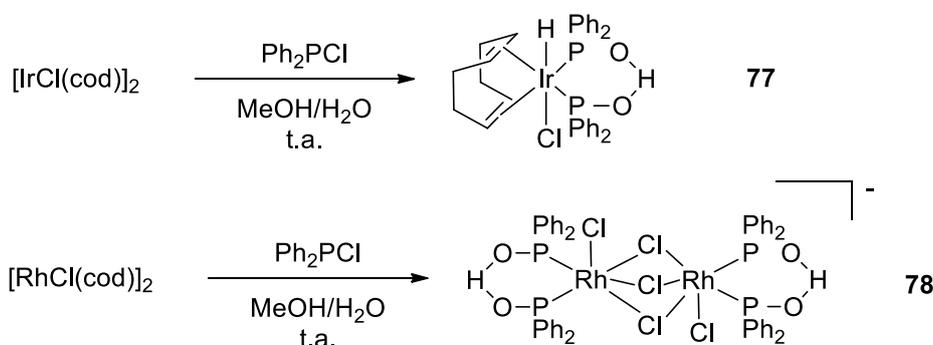
Parmi les stratégies d'hydrolyse, Stephenson *et al.* ont établi un large ensemble de méthodes pour des complexes M/PAP (M = Pd, Ir, Rh et Ru). En s'inspirant des travaux de Roudhill, le complexe  $\text{Pd}(\text{S}_2\text{PMe}_2)[(\text{Ph}_2\text{PO})_2\text{H}]$  (**76**) est réalisé dans des conditions douces à partir de

$\text{Pd}(\text{S}_2\text{PMe}_2)_2$  (**75**) en présence d'un excès de phosphinite (le rendement n'est pas renseigné) (**Schéma 50**).<sup>76</sup>



**Schéma 50.** Complexe de palladium Pd(II)/PAP par hydrolyse de phosphinite

Les complexes d'iridium et de rhodium sont élaborés à partir de chlorophosphine en milieu méthanol aqueux.<sup>77</sup> L'utilisation de  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{Cl})/\text{H}_2\text{O}$  (précurseur de  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{OH})$ , **OPS-3**) conduit au complexe d'iridium **77** par addition oxydante (**Schéma 51**). Dans ces conditions acides, l'addition oxydante est favorisée par rapport aux conditions employées par Martin *et al.* (**Schéma 39**) qui conduisent au complexe  $[\text{Ir}]/\text{AP}$  **53**. Dans le cas du rhodium, la réaction est dépendante de la proportion d'eau utilisée dans le milieu. L'usage de  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{Cl})$  dans un mélange eau/méthanol (1:7) conduit au composé dinucléaire anionique (**78**) par addition oxydante. Un excès de méthanol (*ratio* 1:15) produit les complexes cationiques  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_2\text{OMe})_4]^+$  et  $[\text{Rh}(\text{PPh}_2\text{OMe})_4]^+$  par méthanolyse de la liaison P-Cl. Les rendements n'étant pas indiqués, il est difficile d'apprécier l'efficacité de ces réactions.



**Schéma 51.** Complexe d'iridium Ir/PAP et de rhodium Rh/PAP par hydrolyse de chlorophosphine - rendement non renseigné

Dans le cas du ruthénium, des conditions réactionnelles similaires conduisent à un complexe avec un ligand polydentate (**81**) dont le complexe au ligand bidentate (**80**) est un intermédiaire (**Schéma 52**).<sup>78</sup>

<sup>76</sup> M. C. Cornock, R. O. Gould, C. L. Jones, T. A. Stephenson, *J. Chem Soc. Dalton Trans.* **1977**, 1307

<sup>77</sup> J. A. S. Duncan, D. Hedden, D. M. Roundhill, T. A. Stephenson, M. D. Walkinshaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 452-453

<sup>78</sup> I. W. Robertson, T. A. Stephenson, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *45*, L215-L216

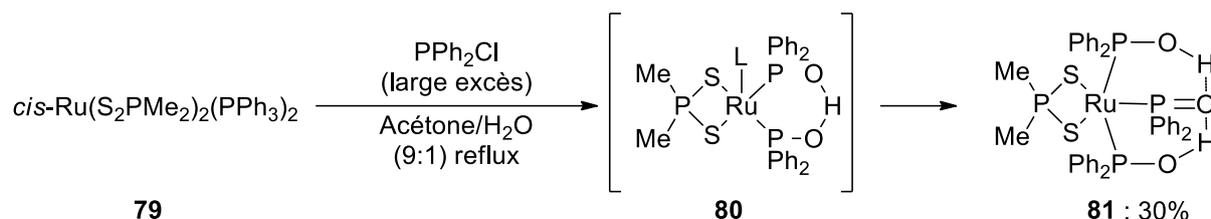


Schéma 52. Complexes de ruthénium avec ligand bidentate ou tridentate

Le cas singulier d'un complexe de fer dinucléaire a été rapporté par Treichel et Rosenhein en 1981(Schéma 53).<sup>79</sup> Le composé **83**, comportant un ligand PAP entre deux atomes métalliques, n'est donc pas à proprement dit un complexe M/PAP, mais il en possède les caractéristiques structurales. Il s'agit également d'un des premiers exemples avec des ligands dissymétriques. La liaison hydrogène intermoléculaire a été déterminée par DRX.

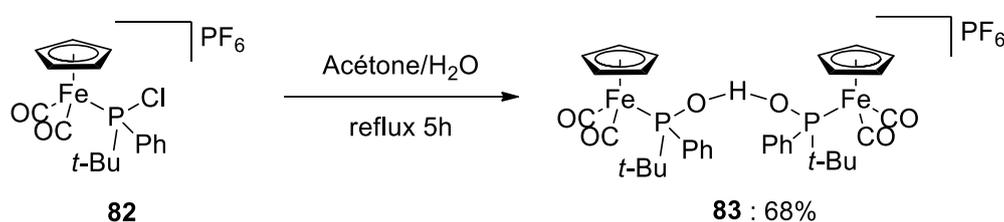


Schéma 53. Complexe de fer avec ligand PAP intermoléculaire

D'autres études ont été mises au point en utilisant directement le préligand OPS. Après la coordination de l'AP, le proton acide forme une liaison hydrogène entre les oxygènes. A partir de sel de palladium et de deux équivalents d'OPS, Dixon *et al.* ont réalisé le complexe dinucléaire **73a** (Schéma 54).<sup>80</sup> Les chlorures libérés dans le milieu s'associent à un proton favorisant la formation de la liaison hydrogène.

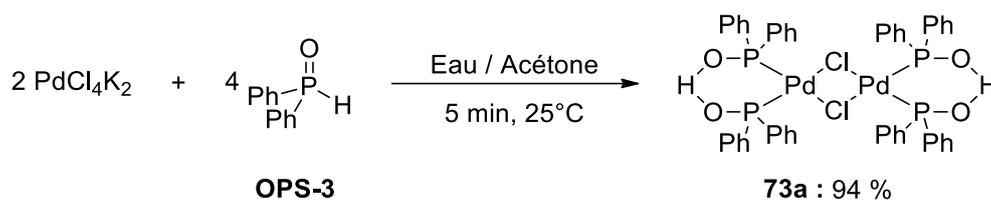


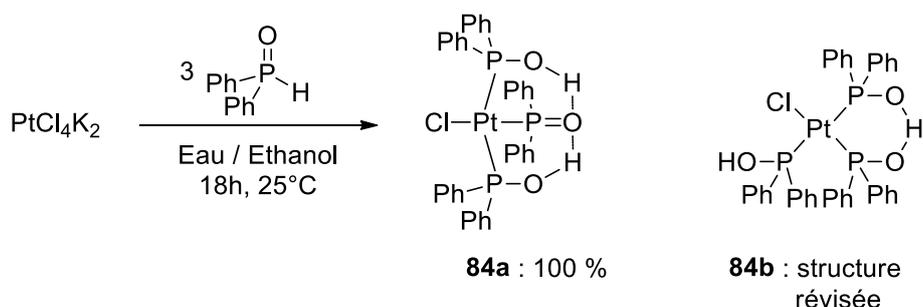
Schéma 54. Complexe dinucléaire de palladium Pd(II) phosphinito-acide phosphineux

Contrairement au palladium, l'association d'un sel de platine  $\text{PtCl}_4\text{K}_2$  et de l'oxyde de diphenylphosphine ne donne pas le composé dinucléaire analogue du complexe **73a**, mais conduit de manière quantitative au composé  $[\text{PtCl}\{\text{PPh}_2\text{O}\}\{(\text{PPh}_2\text{OH})_2\}]$  (**84a**) (Schéma 55)

<sup>79</sup> P.M. Treichel, L. D. Rosenhein, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1539-1545

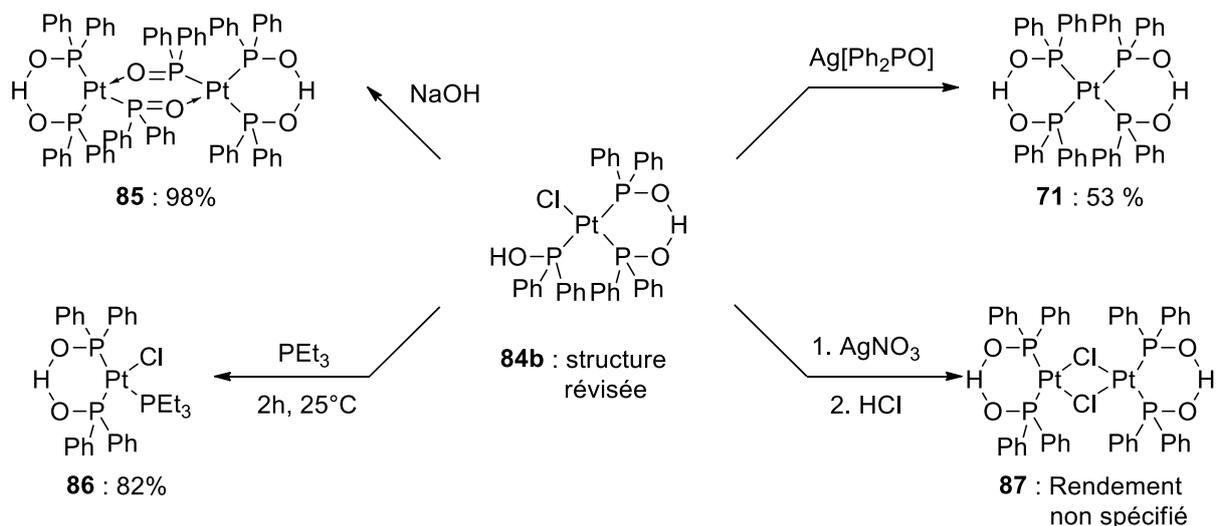
<sup>80</sup> K. R. Dixon, A. D. Rattray, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3997-4004

comportant un ligand tridentate selon Dixon *et al.*<sup>80</sup> Cependant, un tel ligand impliquerait un atome de platine avec une structure tétraédrique incohérente avec la structure plan carré d'un platine(II). Sur la base d'une analyse par diffraction des rayons X, la structure **84a** fut révisée en 2003 par Hursthouse *et al.*<sup>81</sup> L'atome de platine s'inscrit en fait dans un plan carré et comporte un ligand PAP et un ligand AP (**84b**). Ce complexe a par ailleurs montré de très bonnes activités en hydratation de nitrile grâce à la présence du ligand acide phosphineux.<sup>65</sup>



**Schéma 55.** Préparation d'un complexe de platine Pt(II) à partir d'un sel de platine

A partir du composé **84**, Dixon *et al.* ont réalisé, sous diverses conditions, un large ensemble de complexes de platine mononucléaires (**71** et **86**) ou dinucléaires (**85** et **87**) (**Schéma 56**). Il est intéressant de voir qu'une phosphine tertiaire peut se substituer facilement à un AP. Le complexe **85** montre que le traitement basique d'un acide phosphineux peut conduire à la formation de ligands pontants.

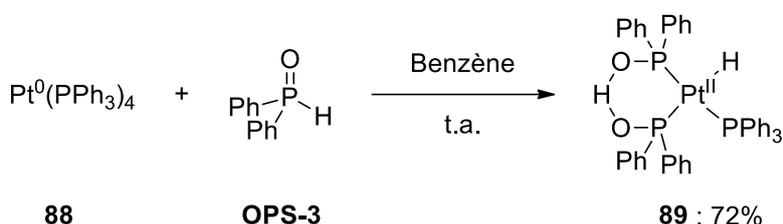


**Schéma 56.** Préparation complexes de platine Pt(II)/PAP utilisant **84b** comme précurseur

<sup>81</sup> M. B. Hursthouse, M. E. Light, M. B. Smith, Private Communication **2003**, Numéro de dépôt CCDC : 217980

Cependant, l'utilisation de sels métalliques nécessitant de l'eau et des solvants miscibles avec l'eau ainsi que la manipulation de ligand délicat (*i.e.* chlorophosphine) ou encore l'hydrolyse de ligands peu économe en atome sont des stratégies difficilement généralisables. Par conséquent des méthodes par substitutions de ligands ont été développées à partir de complexes commerciaux.

Un des premiers exemples est l'addition oxydante de l'AP Ph<sub>2</sub>POH sur le complexe tétrakis(triphényl)phosphineplatine(0) (**Schéma 57**) donnant le complexe hydruide de platine **89**.<sup>74</sup> Cet exemple de substitution des phosphines par des AP corrobore le mécanisme de substitution de phosphinites par des AP (**Schéma 48**).



**Schéma 57.** Substitution de triphénylphosphines par un ligand PAP

Le mécanisme proposé pour cette substitution suggère dans un premier temps une dissociation de triphénylphosphines puis l'association au platine des acides phosphineux suivie de la formation du complexe **89**. L'oxydation du métal procède vraisemblablement par un mécanisme ionique avec une migration du proton d'un groupe hydroxyle vers le métal<sup>47</sup> assistée par la triphénylphosphine jouant le rôle de base. L'auto-assemblage du ligand Phosphinito-Acide Phosphineux avec formation de liaisons hydrogène serait la force motrice de cette substitution. Un mécanisme alternatif évoquant l'existence en solution d'un dimère OPS-AP (R<sub>2</sub>HP=O...H-O-PR<sub>2</sub>) paraît très improbable.

La méthode de substitution de ligand par des AP a ensuite été étendue à la préparation de complexes à partir de M(acac)<sub>2</sub> (M = Ni, Pd, Pt), précurseurs pour des réactions métallocatalysées.<sup>82</sup> Il est possible de substituer le ligand acétylacétonate par deux équivalents d'AP (**Schéma 58**). A l'instar des chlorures, l'anion acétylacétonate est capable de déprotoner un acide phosphineux pour former un anion phosphinito stabilisé par liaison

<sup>82</sup> B. Walther, H. Hartung, M. Maschmeier, U. Baumeister, B. Messbauer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1988**, 566, 121-130

hydrogène. Par cette méthode, le complexe  $\text{Pt}(\text{PAP})_2$  **71** peut être obtenu directement contrairement à  $\text{PtCl}_4\text{K}_2$  (Schéma 56).

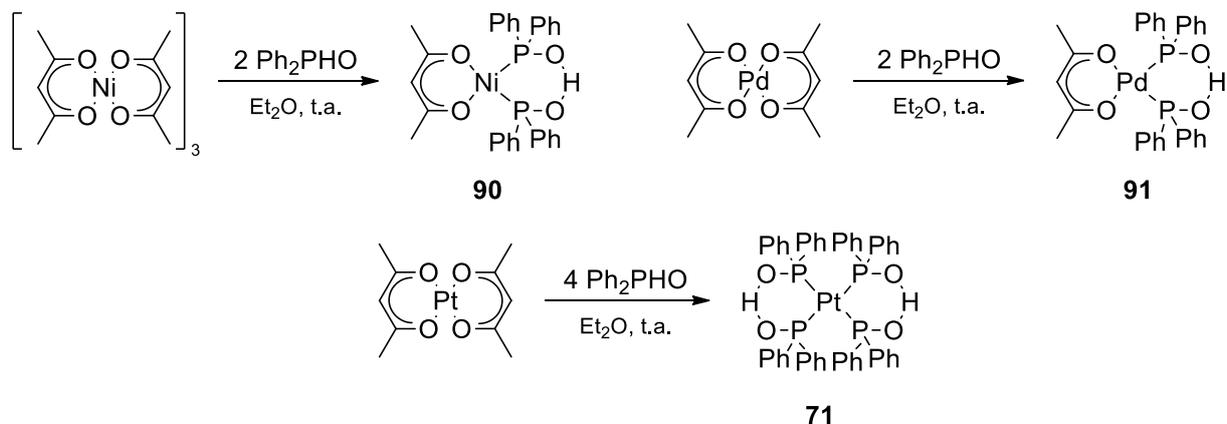


Schéma 58. Formation de complexes M/PAP à partir des sels de  $\text{M}(\text{acac})_2$

Christiansen *et al.* ont montré que cette méthode est également applicable aux complexes de rhodium (**92a-e**) (Schéma 59), la réaction nécessitant une température basse.<sup>83</sup> Néanmoins, la réaction semble être limitée aux OPS pauvres en électrons. En effet, seules des traces du complexe **92c** sont observées à partir de l'OPS *t*-Bu<sub>2</sub>PHO (même à 80°C). Les auteurs évoquent un ligand trop riche en électrons et trop encombré pour se coordonner.

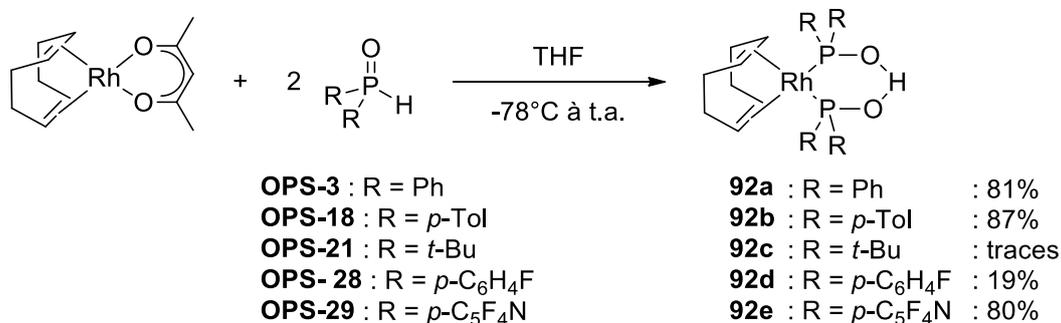


Schéma 59. Préparation de complexe de Rh/PAP

Le ligand acétate peut également jouer le rôle de base au même titre que l'acétylacétonate, comme l'ont montré les groupes de Bueno et de Hong (Schéma 60). En fonction du ligand et des conditions utilisées, il est possible d'obtenir soit un complexe dinucléaire (**93a**) (groupe de Bueno)<sup>84</sup> soit mononucléaire (**94a**) (groupe de Hong).<sup>17</sup> La formation des complexes s'accompagne de la libération d'un équivalent d'acide acétique.

<sup>83</sup> A. Christiansen, D. Selent, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Franke, A. Börner, *Organometallics* **2010**, *29*, 3139-3145

<sup>84</sup> J. Bigeault, L. Giordano, G. Bueno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4753-4757

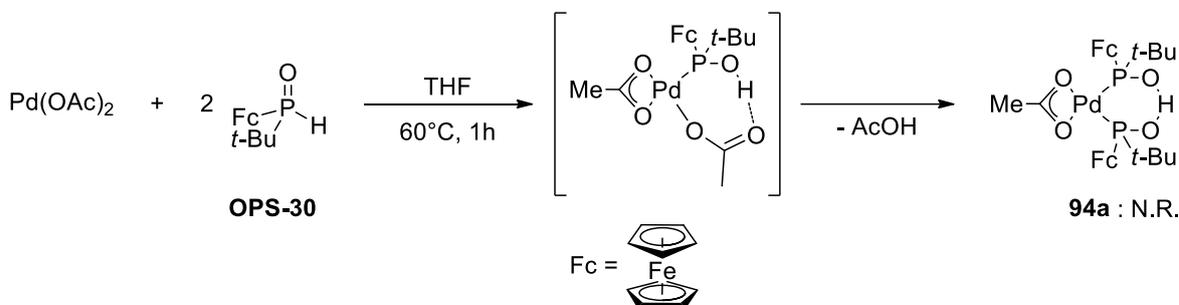
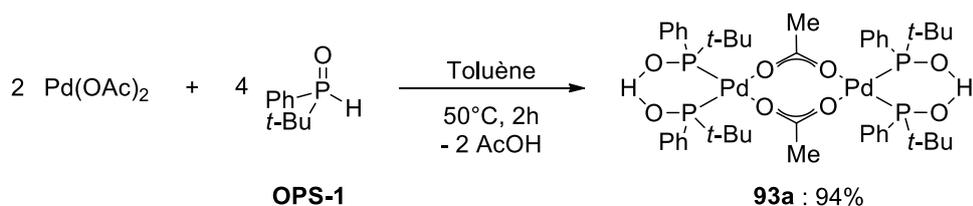


Schéma 60. Préparation de complexes de Pd/PAP à partir de Pd(OAc)<sub>2</sub>

A partir des années 2000, Li a développé la synthèse des complexes Pd/PAP à partir de complexes mononucléaires de palladium di-acide phosphineux (Schéma 61).<sup>54</sup> L'ajout d'une base (triéthylamine) dans le milieu permet d'éliminer un équivalent d'acide chlorhydrique pour obtenir un complexe dinucléaire (73b).

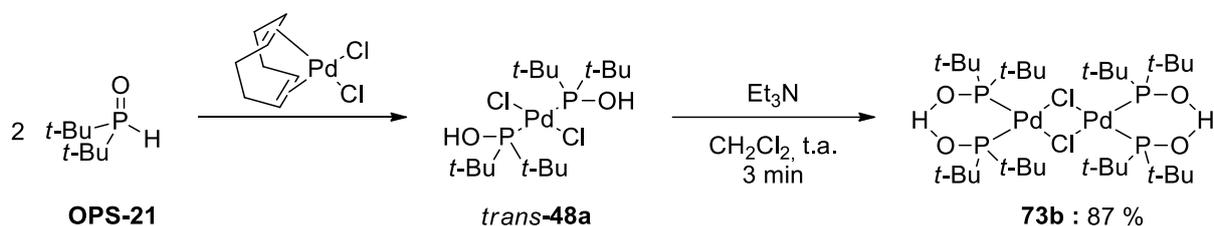


Schéma 61. Synthèse de complexe Pd/PAP à partir de complexe palladium di-AP

Cette stratégie a ensuite été appliquée aux complexes de platine par Achard *et al.*<sup>46</sup> L'utilisation de deux équivalents d'acétate d'argent donne accès au complexe de platine Pt(OAc){(t-Bu<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H} (Schéma 62).

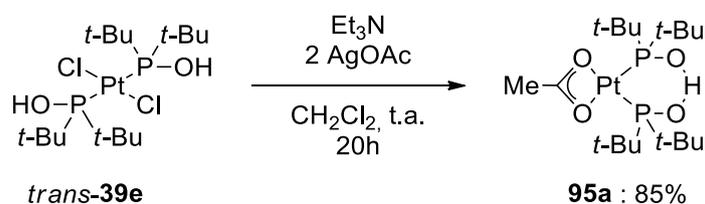
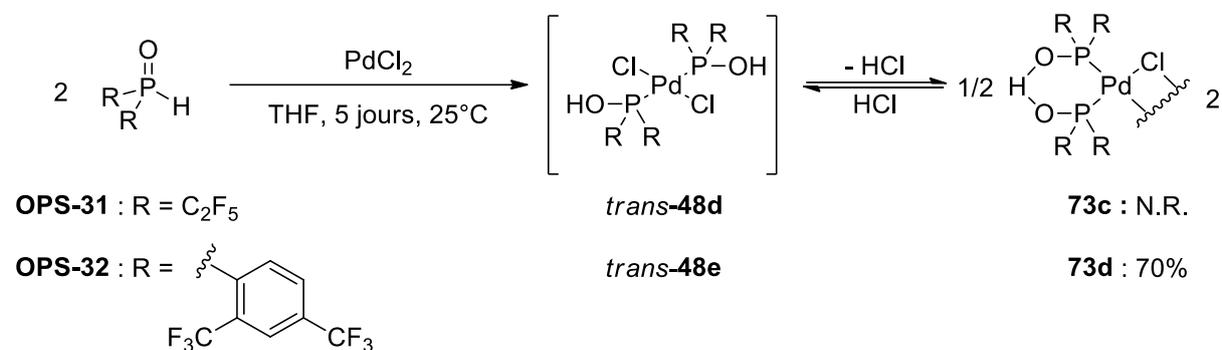


Schéma 62. Préparation de complexe Pt(OAc){(t-Bu<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H}

Enfin, il est nécessaire de mentionner qu'un complexe mononucléaire de palladium *trans-48* comportant des ligands fluorés électro-déficients évolue spontanément à température

ambiante en complexe dinucléaire **73** comme l'a rapporté le groupe de Hoge (**Schéma 63**).<sup>48,85</sup> Les composés *trans*-**48d** et *trans*-**48e** existent seulement en solution, respectivement en équilibre avec les complexes **73c** et **73d**. La concentration du milieu réactionnel permet d'isoler uniquement les complexes dinucléaires **73c-d**. Une réversibilité de la pince PAP en présence d'acide chlorhydrique en solution a été proposée.



**Schéma 63.** Transformation spontanée d'un complexe *trans*-PdCl<sub>2</sub>(AP)<sub>2</sub> en complexe dinucléaire

Le réarrangement d'un complexe de configuration *trans* en configuration *cis* est favorisé par la formation d'une liaison hydrogène conduisant à une grande stabilité du ligand PAP.

## 2. Structure et caractérisation

Les études de diffraction des rayons-X et de RMN ont montré que les phosphores du ligand PAP sont symétriques. Un seul déplacement chimique est observé en RMN <sup>31</sup>P traduisant également la symétrie de la liaison O···H···O ou l'échange rapide du proton entre les deux atomes d'oxygène. Les phosphores sont donc équivalents mais non identiques. Les valeurs de déplacement chimique comprises entre 50 et 120 ppm ne permettent pas de différencier un ligand AP d'un ligand PAP. L'hydrogène pontant est quant à lui caractéristique et résonne au-delà de 10 ppm sous la forme d'un pic large en RMN <sup>1</sup>H.

La structure symétrique est confirmée par l'analyse des DRX de différents complexes. Les deux liaisons P-O d'un ligand PAP sont égales (environ 1,54 Å) et confirment la symétrie des phosphores (composé **73a**). Cette liaison est sensiblement plus courte que celle des acides phosphineux R<sub>2</sub>POH ce qui suggère une liaison P-O hybride simple/double.<sup>86</sup>

<sup>85</sup> Bis(perfluoroalkyl)Phosphinous acids and derivatives and use thereof. B. Hoge, A. J. Bader, B. Kurscheid, N. Ignatyev, F. Aust. PCT WO 2010009818 A1, 28<sup>th</sup> January 2010. EP 2009-005025, 10<sup>th</sup> July 2009

<sup>86</sup> T. Ghaffar, A. Kieszkiewicz, S. C. Nyburg, A. W. Parkins, *Acta Cryst.* **1994**, C50, 697-700

La liaison hydrogène  $O\cdots H\cdots O$  a été clairement identifiée par Naik *et al.* grâce à l'analyse de la structure solide du composé **74**.<sup>73</sup> La distance O-O égale à 2,421 Å est une des liaisons les plus courtes observées pour des sels d'acides. Une distance O-O inférieure à 2,5 Å est inhérente à une liaison hydrogène symétrique.<sup>87</sup> Cette distance interatomique est de l'ordre de 2,41 Å sur l'ensemble des complexes M/PAP. Un écart similaire (2,403 Å) est observé pour le ligand PAP intermoléculaire dans le cas du complexe de fer de Treichel et Rosenheim (**Schéma 53**).

Par ailleurs, Cornock *et al.* ont rapporté que le plan des liaisons P-O est légèrement en dehors du plan moyen P-Pt-P avec une inclinaison de 26,1°. <sup>76</sup> Le phosphapalladacycle à six chaînons est stabilisé par la liaison hydrogène. Les auteurs comparent cette inclinaison à celle du complexe analogue soufré moins contraint (70°) pour mettre en évidence l'absence de liaison  $S\cdots H\cdots S$ . La distance interatomique S-S (4,7 Å) étaye cette théorie. Cependant des complexes mixtes  $O\cdots H\cdots S$  peuvent exister.<sup>88</sup>

Dixon *et al.* ont été les premiers à proposer la structure symétrique d'un complexe Pd/PAP et la liaison hydrogène  $O\cdots H\cdots O$  en se basant sur des bandes d'élongation caractéristiques en IR.<sup>80</sup> L'absence de bandes classiques  $\nu_{P-OH}$  (~880  $cm^{-1}$ ),  $\nu_{P=O}$  (~1100  $cm^{-1}$ ) au profit de bandes dans une zone intermédiaire (970-1040  $cm^{-1}$ ) suggèrent une liaison P-O hybride (double liaison partielle) ou intégrant un cycle. Ces deux propositions sont cohérentes avec le ligand bidentate PAP. D'autre part, une bande large (1200-1800  $cm^{-1}$ ) peut être attribuée à la liaison hydrogène  $O\cdots H\cdots O$  appuyée par l'absence de la bande  $\nu_{O-H}$  (~3200  $cm^{-1}$ ). Ces hypothèses ont été confirmées par des études au deutérium.

### 3. Chimie des complexes et utilisation

L'hydrogène pontant entre les atomes d'oxygène est acide et peut être facilement capté par une base.<sup>80</sup> Une fois le proton éliminé, le complexe produit peut alors servir de ligand anionique *O,O*-bidentate, analogue à l'acétylacétonate, pour un acide de Lewis ou un métal de transition. Les premiers exemples ont été réalisés dans les années 1970 par les groupes de Roundhill et Dixon. Le traitement de complexes de platine [Pt]/PAP avec du trifluorure de bore ( $BF_3$ )<sup>75</sup> ou des complexes  $M(acac)_2$ <sup>89</sup> conduit au remplacement du proton pontant par

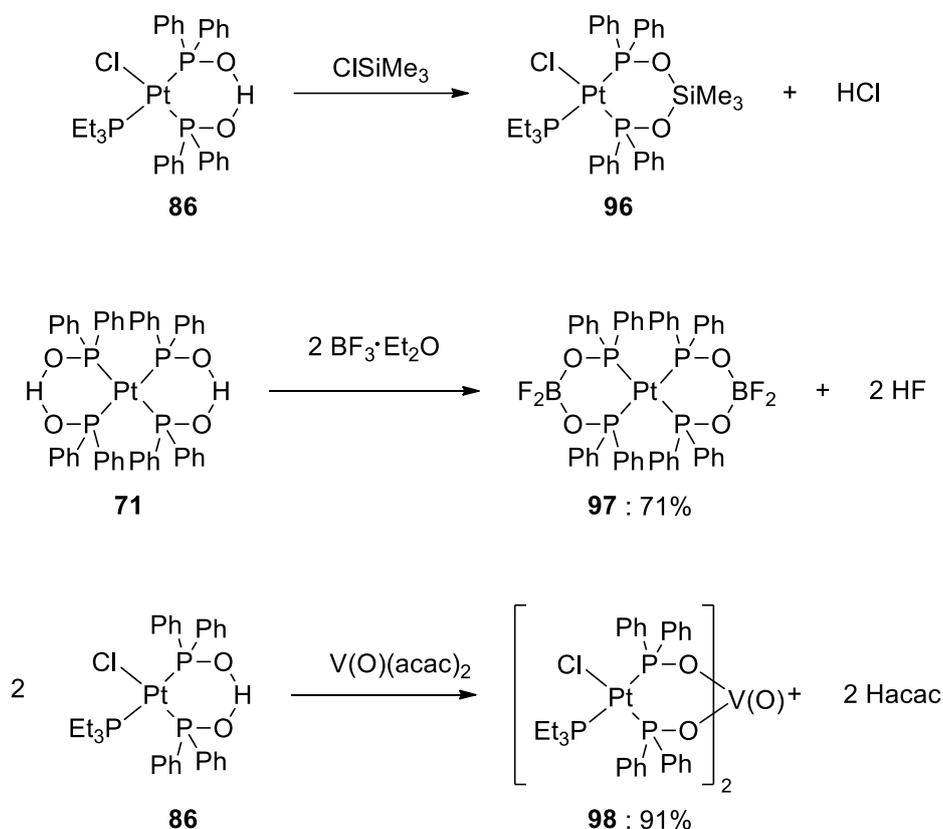
---

<sup>87</sup> (a) D. Hadzi, B. orel, A. Novak, *Spectrochim. Acta, Part A* **1973**, 29, 1745-1753. (b) P. J. Miller, R. A. Butler, E. R. Lippincott, *J. Chem Phys.* **1972**, 57, 5451

<sup>88</sup> D. M. Anderseon, E. A. V. Ebsworth, T. A. Stephenson, M. D. Walkinshaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 290-291; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 2343-2351.

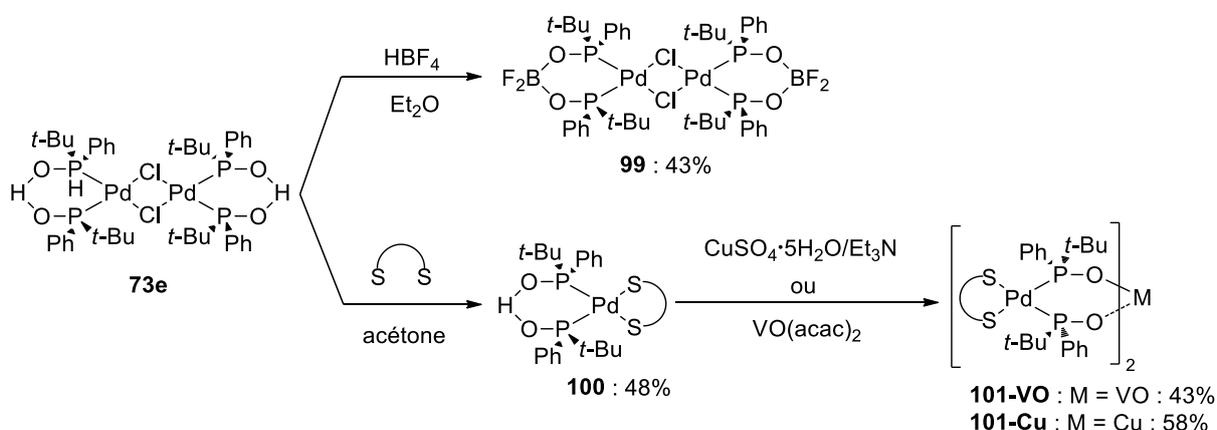
<sup>89</sup> K. R. Dixon, Rattray A., *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 209-211

respectivement  $\text{BF}_3$  (**97**) ou un métal de transition (**98**) (**Schéma 64**). Dixon *et al.* ont également mené la réaction avec du chlorure de triméthylsilane et ont proposé la formation du complexe **96** sans pouvoir l'isoler.



**Schéma 64.** Substitution de l'hydrogène pontant par un acide de Lewis ou un métal de transition

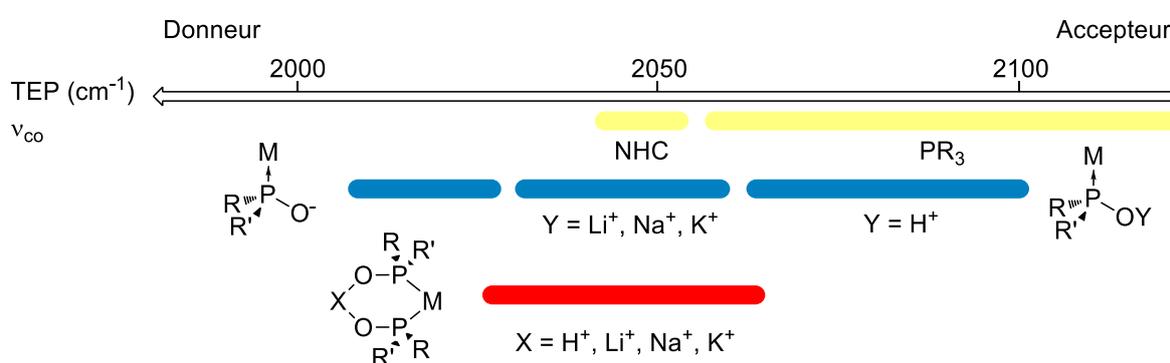
Cette méthode a ensuite été appliquée aux complexes de palladium par le groupe de Leung.<sup>52</sup> A partir d'un complexe dinucléaire de palladium (**73e**), des complexes borés **99** ou bimétalliques (**101-VO** et **101-Cu**) ont été réalisés avec des rendements moyens et comparés aux composés Pd/PAP (**Schéma 65**).



**Schéma 65.** Synthèse de complexes bimétalliques ou borés

L'introduction d'un deuxième centre métallique (**101-Cu** et **101-VO**) n'a pas de grande influence sur la structure puisque les distances Pd-P et P-O sont très proches de celles d'un ligand PAP (**100**). La même observation est faite avec le complexe boré **99** en comparaison au complexe décrit par Ghaffar *et al.* (**73a**).<sup>86</sup>

A l'instar des ligands acides phosphineux des ligands AP, Martin *et al.* ont établi le TEP des ligands de types PAP à partir de complexes de molybdène comportant des ligands carbonyle (**Figure 6**). Les ligands PAP présentent des paramètres électroniques intermédiaires dépendant principalement des substituants mais n'offrent pas un spectre donneur/accepteur tels que le ligand AP et ses dérivés.



**Figure 6.** Classification des ligands acides phosphineux et phosphinito en fonction du TEP

Si les acides phosphineux peuvent être considérés comme des mimes des phosphines, en revanche les ligands bidentates phosphinito-acide phosphineux ne sont pas comparables à des phosphines bidentes. Un ligand PAP est un ligand de type LX et présente des propriétés électroniques différentes. Cependant, Palenik *et al.* ont comparé les structures solides du complexe **74** et de plusieurs complexes de palladium comportant des ligands diphosphines.<sup>90</sup> Au sein des complexes comportant un ligand bidentate, Pd(SCN)<sub>2</sub>(dppe) ou Pd(SCN)<sub>2</sub>(dppp), la liaison Pd-S est inférieure à 2,3 Å. L'élongation de la liaison Pd-S dans le complexe **74** (2,453 Å) suggère que le ligand phosphinito-acide phosphineux a un effet *trans* plus importants que les diphosphines telles que la dppp ou dppe. Néanmoins, les phospho-palladacycles tels que celui développé par Herrmann et Beller (**102**) (**Figure 7**) peuvent être considérés comme analogue du complexe Pd/PAP. La comparaison de leur activité catalytique est intéressante (*vide infra*).

<sup>90</sup> G. J. Palenik, W. L. Steffen, M. Mathew, *Inorg. Nucl. Chem. Letters* **1974**, *10*, 125-128

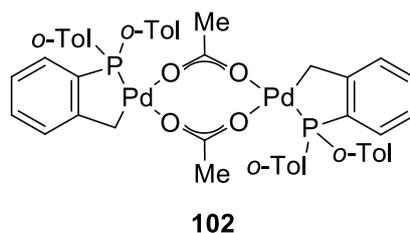


Figure 7. Phosphapalladacycle d'Herrmann-Beller

En 1986, van Leeuwen *et al.* ont été les premiers à utiliser un complexe M/PAP comme catalyseur. Dans leurs travaux un complexe Pt/PAP est actif dans une réaction d'hydroformylation.<sup>91</sup> Par la suite, des complexes M/PAP ont été impliqués dans des réactions de couplages croisés pallado-catalysés,<sup>63</sup> d'hydratation de nitrile avec des complexes de platine<sup>65</sup> ou d'hydrogénation catalysée à l'iridium ou au rhodium.<sup>92</sup>

Dans l'ensemble des réactions citées précédemment, les complexes M/PAP et M/PR<sub>3</sub> ont les mêmes activités avec des efficacités différentes. Cependant, certains M/PAP présentent une réactivité originale par rapport aux complexes M/phosphines. Notre équipe a rapporté l'utilisation des complexes **93** dans une réaction de cycloaddition [2+1] entre une double liaison carbone-carbone activée (le norbornadiène) et un alcyne terminal (**Schéma 66**).<sup>84, 93</sup>

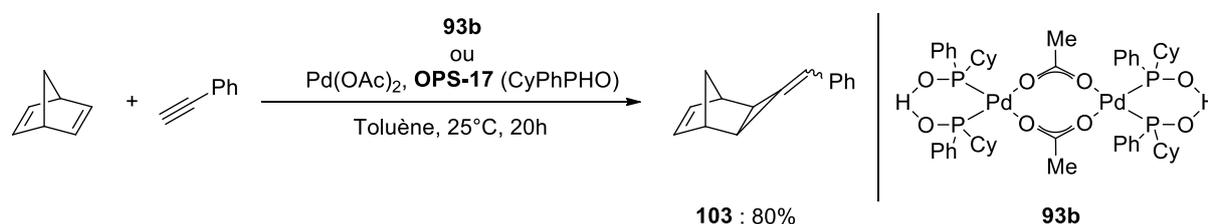


Schéma 66. Cycloaddition [2+1] catalysée par Pd/PAP 73

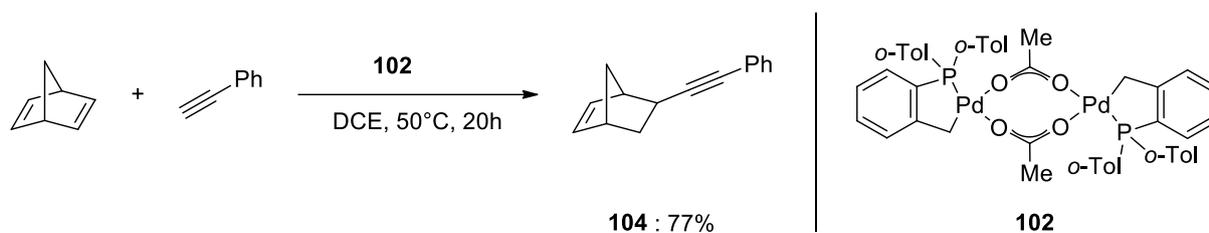
Il est intéressant de constater que la réaction se fait aussi bien à partir d'un complexe bien défini qu'à partir d'un complexe formé *in situ*. Dans des conditions similaires, l'utilisation du catalyseur d'Herrmann-Beller **102** ne donne que le produit d'hydroalcylation (**Schéma 67**).<sup>94</sup>

<sup>91</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, R. L. Wife, J. H. G. Frijns, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 31

<sup>92</sup> L. Ackermann, *Synthesis* **2006**, 10, 1557-1571

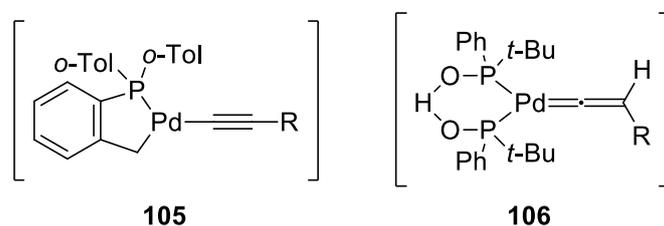
<sup>93</sup> J. Bigeault, I. De Raggi, Y. Gimbert, L. Giordano, G. Buono, *Synlett* **2008**, 1071-1075

<sup>94</sup> A. Tenaglia, L. Giordano, G. Buono, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4315-4318



**Schéma 67.** Hydroalkynylation catalysée par le catalyseur d'Herrmann-Beller

Si le catalyseur **102** serait en mesure de former un acétylure de palladium **104**, le complexe **93** pourrait former un vinylidène de palladium par migration 1,2 de l'hydrogène acétylénique **106** (**Figure 8**). Cette différence de comportement met en évidence l'importance que peut avoir un ligand PAP et le potentiel qu'un tel ligand peut offrir en catalyse organométallique.



**Figure 8.** Possibles intermédiaires clés des réactions d'hydroalkynylation et cycloaddition [2+1]

### III. Conclusion

La richesse de la chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaire fait de ces molécules une classe de composés intéressants en chimie organométallique. L'équilibre de tautomérie entre l'OPS P(V) et l'AP P(III) permet d'utiliser l'OPS comme ligand ou préligand des métaux de transition.

Il existe plusieurs méthodes pour former des complexes M/OPS, M/AP ou M/PAP. Si l'hydrolyse de ligands  $PR_2X$  ( $X = OR'$ , halogène, alcyne) préalablement coordonnés a été très largement utilisée, elle reste difficilement généralisable. L'essor des synthèses d'OPS a quant à lui permis de développer des stratégies plus directes telles que la substitution de ligands plus labiles que les acides phosphineux et la dissociation de dimères, à partir de complexes métalliques commercialement disponibles.

La plupart des complexes décrits comportent un centre métallique dit « mou » qui se coordonnera préférentiellement à un atome de phosphore (M/AP et M/PAP). Les complexes de types M/OPS où le ligand se coordonne par l'oxygène sont beaucoup plus rares et souvent thermodynamiquement instables vis-à-vis de leur isomère coordonné par le phosphore.

La préparation et l'étude de ces complexes ont révélé la grande stabilité de ces composés à l'air et à l'eau ainsi que des propriétés électroniques particulièrement intéressantes dans le domaine de la catalyse organométallique.

Les complexes *P*-coordonnés ont montré des activités intéressantes dans des réactions de couplages croisés pour la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Ces complexes sont rarement plus efficaces que les phosphines mais tirent avantage de leur grande stabilité, au point d'être commercialement disponibles.<sup>95</sup> D'autre part, le ligand monodente AP semble parfois jouer un rôle actif dans des réactions tel que l'hydratation de nitrile ou l'activation/fonctionnalisation de liaison carbone-hydrogène. Le ligand PAP peut promouvoir des réactions originales inaccessibles avec les phosphines telles que la cycloaddition [2+1] entre un alcène tendu (norbornadiène) et un alcyne.

Par ailleurs, des catalyseurs générés *in situ* ont montré de bonnes activités mais la coordination reste incertaine. La comparaison des activités catalytiques des complexes formés *in situ* et des complexes bien définis est nécessaire afin d'établir le rôle du ou des ligands.

---

<sup>95</sup> [www.combiphos.com](http://www.combiphos.com)



## Chapitre 2

# Complexes de ruthénium(II) associés aux Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS)

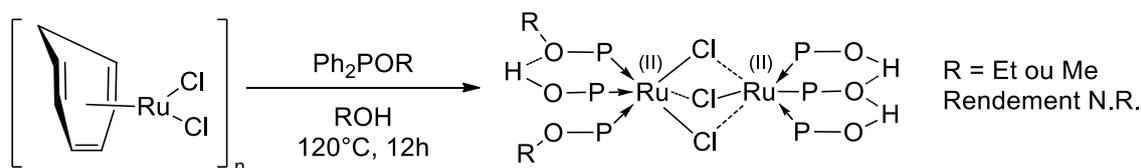
Synthèse, caractérisation et application en catalyse  
homogène



## I. Contexte de l'étude

Nous avons vu au chapitre 1 la variété des interactions ligand/métal conduites par les préligands OPS avec les métaux de transition et plus particulièrement avec ceux du groupe VIII. Les complexes métalliques présentant comme ligands des AP ou des PAP trouvent des applications variées en catalyse organométallique. Alors que de nombreux complexes de palladium et platine comportant un ou plusieurs ligands AP ont été synthétisés, les complexes de ruthénium sont plus rares.

Le premier exemple de complexe de ruthénium(II) ayant des ligands AP et/ou PAP a été rapporté par Stephenson *et al.* en 1977.<sup>96</sup> L'hydrolyse du ligand diphénylphosphite d'alkyle conduit à la formation d'un complexe dinucléaire de ruthénium(II) comportant des ligands polydentates auto-assemblés (**107**) et stabilisés par des liaisons hydrogène (**Schéma 68**). La structure, déterminée par DRX, montre deux parties distinctes : une moitié comportant un ligand polydentate avec deux hydrogènes partagés entre trois oxygènes, l'autre moitié présentant un AP partageant son proton avec un des deux groupes alcoyles. Le rendement de **107** n'est cependant pas indiqué.

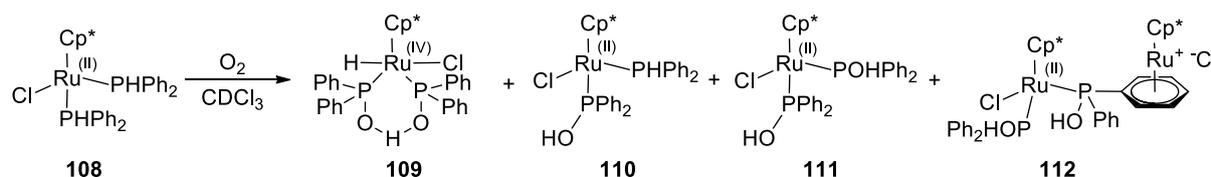


**Schéma 68.** Ru/PAP décrit par Stephenson (les substituants phényles ont été omis pour plus de clarté)

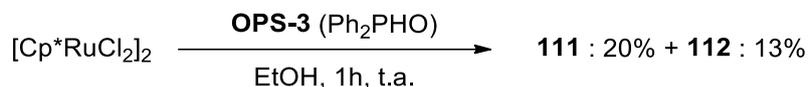
En 1999, Torres-Lubian *et al.* ont également reporté la préparation de complexes [Ru]/AP et [Ru]/PAP par transformation *in situ* d'un précurseur phosphoré.<sup>97</sup> Un premier essai en tube RMN a montré que l'oxydation non-contrôlée de phosphine secondaire Ph<sub>2</sub>PH conduit à des mélanges de complexes aux degrés d'oxydation variés du ruthénium (**Schéma 69**). La dissociation du dimère [Ru(Cp\*)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> par l'OPS Ph<sub>2</sub>PHO (**OPS-3**) donne un mélange de complexes de type [Ru]/AP avec des rendements modérés (**Schéma 70**). Ce travail illustre la difficulté de synthétiser des complexes de [Ru]/AP ou [Ru]/PAP de manière contrôlée et efficace.

<sup>96</sup> R. O. Gould, C. L. Jones, W. J. Sime, T. A. Stephenson, *J. C. S. Dalton* **1977**, 669-672

<sup>97</sup> R. Torres-Lubian, M. J. Rosales-Hoz, A. M. Arif, R. D. Ernst, M. A. Paz-Sandoval, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585,



**Schéma 69.** Produits observés au cours de l'oxydation du composé **108** à t.a. dans un tube RMN, dans le  $CDCl_3$ .



**Schéma 70.** Préparation de complexes  $RuCp^*$  coordonné à un ligand PA

Enfin, quelques complexes de type  $[Ru(\eta^6\text{-arène})(AP)]$  comportant un acide phosphineux ont aussi été rapportés. Par exemple, le réarrangement de complexes  $[Ru(OAc)_2(\text{Binap})]$  en présence d'acide trifluorométhanesulfonique suivi de l'hydrolyse d'une liaison P-C donnant le composé **46** a été mis au point par Pregosin *et al.* (**Schéma 36**). Les groupes de Schmutzler et Leung ont produit des adduits  $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})(AP)]$  directement par association d'un complexe  $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})]_2$  et d'un AP (**Schéma 35**).

Les complexes présentés ci-dessus n'ont fait l'objet que d'études structurales et n'ont pas trouvé d'application en catalyse.

En 2005, Ackermann a été le premier à présenter l'implication d'un complexe de ruthénium(II) associé à un acide phosphineux dans un processus catalytique. Un complexe  $[Ru]/AP$ , formé *in situ* à partir du dimère de ruthénium  $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$  **40b** et de l'oxyde de diadamantylphosphine ( $Ad_2PHO$ , **OPS-27**) catalyse la fonctionnalisation de liaisons C-H. La réaction conduit quasi-quantitativement à la di-substitution des hydrogènes en ortho de la 2-phénylpyridine (**114**) par des aryles (**Schéma 71**).<sup>67</sup> Au cours de cette réaction, il est supposé une assistance du ligand lors d'une métallation et déprotonation concertées (CMD).<sup>68</sup> Plus récemment, Ackermann *et al.* ont montré que ce système convient à l'arylation de dérivés de l'oxazoline à partir de tosylate d'aryle.<sup>98</sup>

<sup>98</sup> L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619-2622



L'activité catalytique des complexes préparés a été étudiée dans différentes transformations. Les complexes  $[\text{RuX}_2(p\text{-cymène})(\text{AP})]$  ont été évalués dans des réactions d'activation de liaisons C-H. Dans ce cas, l'utilisation d'un complexe bien défini comme catalyseur a permis d'étudier les étapes clés du mécanisme réactionnel et de rationaliser le rôle du ligand lors du processus catalytique. Les complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$  et  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$  ont été impliqués comme catalyseurs pour la cycloisomérisation d'arénynes avec des alcynes ou des ynamides. Au cours de cette étude, il a été mis en évidence une relation étroite entre les paramètres stéréoélectroniques du ligand et la nature du substrat.

## II. Première Partie : Complexes $[\text{RuX}_2(p\text{-cymène})(\text{AP})]$ et utilisation en activation de liaison C-H

Au cours des dernières décennies, la fonctionnalisation directe de liaisons carbone hydrogène  $\text{Csp}^2\text{-H}$  (tout comme celle des  $\text{Csp}^3\text{-H}$ ) a été considérée comme un véritable défi pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse, en particulier pour la préparation de petites molécules d'intérêt biologique (*i.e.* biphényles, terphényles, etc).<sup>100</sup> L'activation C-H permet en effet d'éviter de nombreuses étapes de synthèse nécessitant l'élaboration d'espèces organométalliques complexes. Elle se présente comme une alternative aux couplages croisés palladiés (Prix Nobel 2010).

Initialement développée avec des catalyseurs à base de rhodium<sup>101</sup> ou de palladium,<sup>102</sup> l'activation de liaison  $\text{Csp}^2\text{-H}$  a vu au cours des années 1990 puis 2000 l'avènement des complexes de ruthénium, les premiers exemples utilisant des complexes de  $\text{Ru}(0)$ .<sup>103</sup> Par la

---

<sup>100</sup> J.-Q. Yu, Z. Shi, *C-H Activation*, Springer: Heidelberg, Germany, **2010**

<sup>101</sup> Revues sur l'activation de liaison C-H catalysée au rhodium : (a) N. Khul, N. Schröder, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443-1460. (b) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651-367. (c) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814-825. (d) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624-655.

<sup>102</sup> Revue sur l'activation de liaison C-H catalysée au palladium : (a) T.-S. Mei, L. Kou, S. Ma, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Synthesis* **2012**, *44*, 1778-1791. (b) T. W. Lyons, M. S. Sandford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169. (c) P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824-889. (d) C. L. Sun, B. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 677-685.

<sup>103</sup> Revue sur l'activation C-H catalysée au ruthénium  $\text{Ru}(0)$  : (a) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013-3039. (b) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Ruthenium in Organic Synthesis*, S.-I. Murahashi Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, **2005**; p219. (c) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry*, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, Eds.;

suite, des complexes de Ru(II) ont été développés grâce notamment aux travaux d’Oi et Inoue ou encore Ackermann, Bruneau et Dixneuf.<sup>104</sup> Ces catalyseurs plus stables et plus faciles à préparer que la génération précédente Ru(0) sont également moins coûteux que les catalyseurs à base de palladium ou de rhodium.

Les premiers exemples d’arylation de liaisons C-H avec des complexes de Ru(II) ont été rapportés par Oi et Inoue et cela en présence de phosphine. En 2005, Ackermann a utilisé les Oxydes de Phosphine Secondaire et leurs dérivés substitués d’hétéroatomes (HASPO) comme préligands du ruthénium pour catalyser la fonctionnalisation de liaisons C-H.<sup>67</sup> Plus tard, lorsqu’il a été montré que l’étape de déprotonation était assistée par une base coordonnée – déprotonation métallation concertées (CMD),<sup>105</sup> Ackermann a proposé une assistance de l’oxyanion du ligand phosphoré<sup>68</sup> au même titre que les carboxylates<sup>104b-c, 106</sup> (**Figure 9**). Cependant, le système catalytique employé par Ackermann est formé *in situ*. Par conséquent, la structure du catalyseur et l’influence du ligand ne sont que supposées.

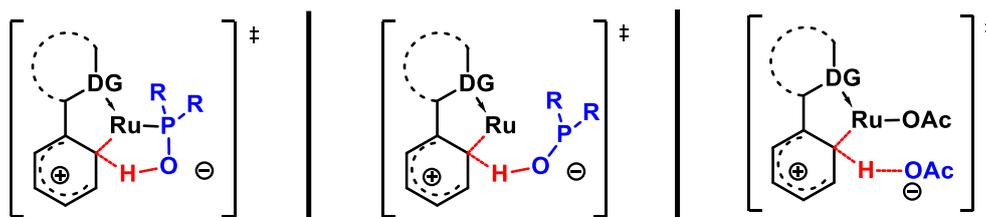


Figure 9. CMD assistée par un AP ou un carboxylate

Ainsi, afin d’étudier l’influence des ligands OPS/AP et halogénés dans le cycle catalytique, nous avons développé une série de complexes  $RuX_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})[R^1R^2POH]$  ( $X = Cl, Br$  et  $I$ ).

---

Springer: Heidelberg, Germany, **2004**; vol. 11, p 45. (d) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, 366, 529-531.

<sup>104</sup> Revue sur l’activation C-H au ruthénium Ru(II) : (a) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 281-295 (b) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879-5918. (c) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315-1345. (d) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866-4877. (e) L. Ackermann, R. Vincente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792-9826.

<sup>105</sup> I. Ozdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, C. Guerlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1156-1157.

<sup>106</sup> (a) I. Fabre, N. von Wolff, G. Le Duc, E. Ferrer Flegeau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7595-7604. (b) E. Ferrer Flegeau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10161-10170

L'optimisation du système catalytique, les paramètres gouvernant la réaction ainsi qu'un mécanisme proposé seront présentés.

En parallèle, la synthèse de complexes [Ru]/PAP a été explorée à partir des composés  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$ .

## A. Synthèse et caractérisation des complexes

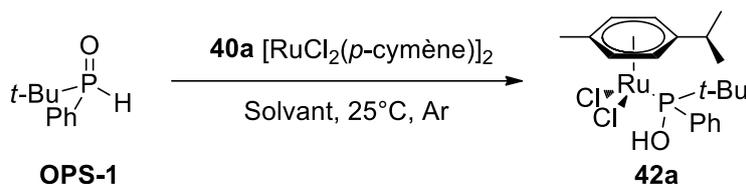
Nous décrivons ici la synthèse de complexes de ruthénium et leur caractérisation en solution et à l'état solide. Nous nous intéresserons dans un premier temps au ligand phosphoré puis aux ligands halogènes.

### 1. Synthèse : Complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$

#### a. Nature de l'acide phosphineux

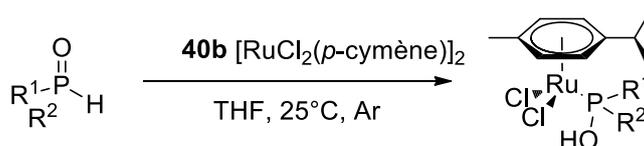
Nous avons vu précédemment que différents complexes de type  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})(\text{AP})]$  avaient été reportés dans la littérature.<sup>49-52</sup> Ces complexes obtenus par dissociation d'un dimère de ruthénium  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$  (**40b**) initiée par le préligand OPS, sont synthétisés en solvant aprotique peu polaire (toluène ou dichlorométhane) à température ambiante.

Pour démarrer notre étude, notre choix de solvant s'est porté sur le THF. Comme solvant aprotique basique, le THF permet la dissociation rapide du dimère de ruthénium et permet de déplacer l'équilibre tautomérique OPS/AP pour augmenter la population relative d'AP (cf. **Tableau 2**). Ainsi, la coordination de l'atome de phosphore au métal se fera de manière plus efficace. Dans le cas de préparation du complexe  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(t\text{-BuPhPOH})]$  (**42a**), une comparaison avec les autres solvants utilisés valide notre choix (**Tableau 7**). En utilisant le THF comme solvant, le complexe **42a** est produit de manière quantitative en seulement 3h, alors que l'utilisation d'un solvant apolaire nécessite plusieurs heures pour un rendement moins important.

**Tableau 7.** Examen du solvant pour la synthèse du complexe  $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(t\text{-BuPhPOH})]$ 


| Entrée | Solvant                         | Concentration (mol/L) | Temps (h) | Rendement (%)    |
|--------|---------------------------------|-----------------------|-----------|------------------|
| 1      | Toluène                         | 0,1                   | 16        | 83               |
| 2      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1,7                   | 16        | 32 <sup>52</sup> |
| 3      | THF                             | 0,1                   | 3         | 99               |

Des conditions réactionnelles satisfaisantes ayant été retenues (THF, 25°C, 0,1M), neuf nouveaux complexes ont été préparés à partir d'OPS symétriques ou dissymétriques. Les résultats des différents complexes sont consignés dans le **Tableau 8**.

**Tableau 8.** Synthèse de complexes  $[RuCl_2(p\text{-cymène})(AP)]^a$ 


| Entrée | Ligand R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> PHO                                      | Complexe   | Temps (h) | Rendement (%)  |
|--------|---|------------|-----------|----------------|
| 1      | <b>OPS-1</b> , <i>t</i> -BuPhPHO  | <b>42a</b> | 3         | 99             |
| 2      | <b>OPS-6</b> , BnPhPHO  | <b>116</b> | 3         | 88             |
| 3      | <b>OPS-9</b> , <i>n</i> -BuPhPHO  | <b>117</b> | 3         | 53             |
| 4      | <b>OPS-24</b> , CyPhPHO   | <b>118</b> | 3         | 98             |
| 5      | <b>OPS-25</b> , MePhPHO   | <b>119</b> | 3         | 74             |
| 6      | <b>OPS-3</b> , Ph <sub>2</sub> PHO  | <b>42c</b> | 2         | 96             |
| 7      | <b>OPS-17</b> , Cy <sub>2</sub> PHO   | <b>120</b> | 24        | 89             |
| 8      | <b>OPS-21</b> , <i>t</i> -Bu <sub>2</sub> PHO                                 | <b>121</b> | 24        | 0 <sup>b</sup> |
| 9      | <b>OPS-27</b> , Ad <sub>2</sub> PHO   | <b>122</b> | 24        | 0 <sup>b</sup> |
| 10     | <b>OPS-28</b> , ( <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> PHO | <b>123</b> | 6         | 84             |
| 11     | <b>OPS-33</b> , (3,5-dimethylphenyl) <sub>2</sub> PHO                         | <b>124</b> | 3         | 91             |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **40b** 0,5 mmol, **OPS** (1,25 mmol, 2,5 équiv.), THF (10 mL), 25°C

<sup>b</sup> 1,4-dioxane (10 mL), 110°C

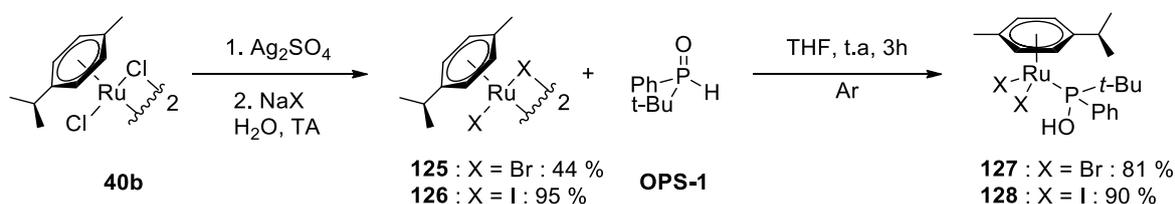
La composante stérique des substituants du ligand apparaît comme un paramètre limitant la formation du complexe. Alors que la réaction se fait avec des rendements moyens à quantitatifs pour la grande majorité des préligands OPS (**Tableau 8**, entrées 1-7 et 10-11), des

ligands avec une contrainte stérique trop importante (**OPS-21** et **OPS-27**) ne se coordonnent pas au métal (entrée 8-9). Malgré l'augmentation de la température (110°C) et du temps de réaction (24h), nous ne sommes pas parvenus à obtenir les complexes **121** et **122** à partir des OPS Ad<sub>2</sub>PHO et *t*-Bu<sub>2</sub>PHO. Ces substituants très rigides sont probablement trop encombrés pour entrer dans la sphère de coordination. A l'inverse, des substituants tels que le cyclohexyle (**OPS-17**) possèdent une demande stérique intrinsèquement plus faible ainsi que certains degrés de liberté pour minimiser les interactions moléculaires (entrée 7). Néanmoins, les 24h de réactions nécessaires à la transformation illustrent la difficulté à former le complexe **120**.

### b. Nature des halogénures

Si dans le domaine de la catalyse organométallique, les ligands halogénés sont omniprésents, l'étude de leur influence est plus rare.<sup>107</sup> Ainsi, afin d'évaluer l'influence des ligands halogènes en catalyse, nous avons préparé des complexes [RuX<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymène)(AP)] en séries bromée et iodée.

Les dimères [RuBr<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)]<sub>2</sub> (**125**) et [RuI<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)]<sub>2</sub> (**126**) n'étant pas disponibles commercialement, ils ont été préparés selon un procédé mis au point par Süss-Fink.<sup>108</sup> Dans un premier temps un sel d'argent est utilisé pour arracher les atomes de chlore, puis du bromure ou iodure de sodium permet d'introduire l'halogénure souhaité (**Schéma 72**). La réaction de l'**OPS-1** (*t*-BuPhPHO) avec les dimères [RuBr<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)]<sub>2</sub> et [RuI<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)]<sub>2</sub>, dans les conditions déterminées précédemment (**Tableau 7**, entrée 3), conduit respectivement aux complexes monomériques [RuBr<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymène)(*t*-BuPhPOH)] **127** et [RuI<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymène)(*t*-BuPhPOH)] **128** en de bons rendements (**Schéma 72**).



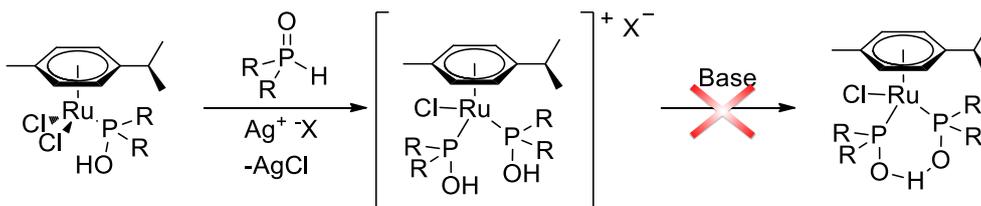
**Schéma 72.** Préparation des complexes en série bromée et iodée

<sup>107</sup> K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47

<sup>108</sup> A. Neels, H. Stoeckli-Evans, L. Plasseraud, E. G. Fidalgo, G. Süss-Fink, *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, 2030-2032

c. Synthèse de complexes  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{PAP})]$

A partir des complexes obtenus, la préparation de complexes  $[\text{Ru}]/\text{PAP}$  a été tentée. Les complexes  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$  étant des complexes à 18 électrons, la libération d'un site de coordination est donc nécessaire afin d'introduire un ligand phosphinito sur le ruthénium. Pour ce faire, nous avons décidé d'effectuer l'abstraction d'un atome de chlore par un sel d'argent. L'utilisation d'un sel d'argent alliée à une base et un deuxième équivalent d'OPS devait conduire au complexe  $[\text{Ru}]/\text{PAP}$  (**Schéma 73**).



**Schéma 73.** Tentative de formation du ligand PAP

En dépit de nos efforts répétés en utilisant différents sels d'argents, bases ou solvants, nous ne sommes jamais parvenus à former le ligand phosphinito-acide phosphineux (PAP). Seule la décooordination du ligand AP a été observée.

2. Etude Structurale : Complexes  $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$

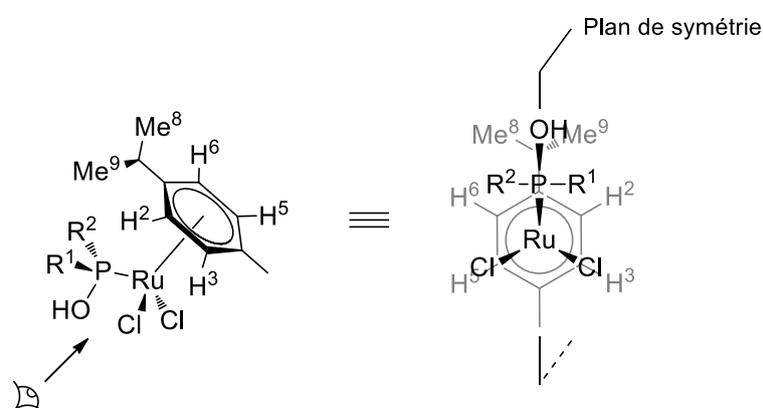
a. En RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$

La coordination par le phosphore, attendue, a été confirmée par RMN du phosphore  $^{31}\text{P}$ . Le déplacement chimique vers les champs faibles (entre 105 et 130 ppm) conjugué à l'absence de couplage  $^1J(\text{P},\text{H})$  correspond à un adduit  $[\text{Ru}]/\text{AP}$  (**Tableau 9**). On retrouve en bas de gamme les complexes comportant des AP di-aryles (105 ppm) et en haut de gamme le complexe avec un AP di-alkyle (129 ppm), les ligands mixtes se trouvant entre les deux. Parmi ces caractérisations, on note que la nature de l'halogène sur le métal n'a pas de grande influence sur le déplacement chimique du phosphore puisque les trois complexes chloré, bromé et iodé ont des signaux compris entre 113 et 115 ppm (entrées 1-3).

Tableau 9. RMN  $^{31}\text{P}$  de ligands OPS et complexes  $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{AP})]$ 

| Entrée | Ligand $\text{R}^1\text{R}^2\text{PHO}$  | $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ OPS | Complexe   | X  | $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ |
|--------|--|---------------------------------|------------|----|-----------------------------|
| 1      |  |                                 | <b>42a</b> | Cl | 115,5                       |
| 2      | <b>OPS-1</b> , $t\text{-BuPhPHO}$  | 47,4                            | <b>127</b> | Br | 113,3                       |
| 3      |  |                                 | <b>128</b> | I  | 113,9                       |
| 4      | <b>OPS-6</b> , $\text{BnPhPHO}$  | 29,6                            | <b>116</b> | Cl | 109,4                       |
| 5      | <b>OPS-9</b> , $n\text{-BuPhPHO}$  | 28,0                            | <b>117</b> | Cl | 113,1                       |
| 6      | <b>OPS-24</b> , $\text{CyPhPHO}$   | 36,7                            | <b>118</b> | Cl | 114,2                       |
| 7      | <b>OPS-25</b> , $\text{MePhPHO}$   | 20,2                            | <b>119</b> | Cl | 109,5                       |
| 8      | <b>OPS-3</b> , $\text{Ph}_2\text{PHO}$   | 21,4                            | <b>42c</b> | Cl | 107,1                       |
| 9      | <b>OPS-17</b> , $\text{Cy}_2\text{PHO}$  | 50,0                            | <b>120</b> | Cl | 129,3                       |
| 10     | <b>OPS-28</b> , $(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_2\text{PHO}$                 | 18,2                            | <b>123</b> | Cl | 105,6                       |
| 11     | <b>OPS-33</b> , $(3,5\text{-}\{\text{CH}_3\}\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{PHO}$ | 22,8                            | <b>124</b> | Cl | 107,0                       |

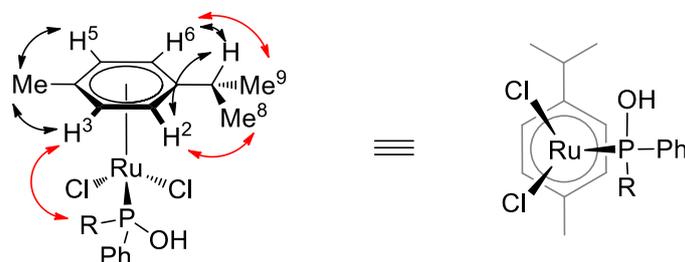
La RMN  $^1\text{H}$  révèle des comportements différents des protons  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$  et  $\text{H}^6$  du  $p$ -cymène en fonction du ligand AP (**Figure 10**). En présence d'un ligand symétrique ( $\text{R}^1 = \text{R}^2$ ), les paires de protons  $\text{H}^{2,6}$  et  $\text{H}^{3,5}$ , isochrones, se présentent sous la forme de doublets. Un doublet intégrant pour six protons est attribué aux méthyles de l'*iso*-propyle.

Figure 10. Représentation de la structure d'un complexe  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})(\text{AP})]$ 

L'usage d'AP dissymétriques racémiques ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{alkyle}$ ) conduit à une désymétrisation du ligand arène. Les protons aromatiques sont alors diastéréotopiques et anisochrones se présentant sous la forme de quatre doublets.<sup>109</sup> De la même manière les méthyles  $\text{Me}^8$  et  $\text{Me}^9$  ne sont plus magnétiquement équivalents et apparaissent comme deux doublets. Une étude NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) des complexes **42a** et **118** illustre cette désymétrisation (**Figure 11**). En effet, on observe d'une part, une corrélation entre les

<sup>109</sup> Couplage en  $^3J$  (i.e.  $\text{H}^2$  couple avec  $\text{H}^3$ )

méthyles de l'*iso*-propyle et les hydrogènes en *ortho* H<sup>2</sup> et H<sup>6</sup> ; d'autres part une interaction entre le méthyle du *p*-cymène et les hydrogènes H<sup>3</sup> et H<sup>5</sup>. Par ailleurs, on note une interaction entre le substituant (*tert*-butyle ou cyclohexyle) de l'acide phosphineux et un hydrogène : H<sup>3</sup> ou H<sup>5</sup>.



**Figure 11.** Figure illustrant les effets Overhauser au sein du complexe **42a** ( $R = t\text{-Bu}$ ) et **118** ( $R = \text{Cy}$ )

Par ailleurs, lorsque l'on change les ligands halogènes sur le métal (Cl, Br ou I), on observe une augmentation systématique du déplacement chimique de tous les protons du *p*-cymène lorsque l'électronégativité de l'halogène diminue.

#### b. A l'état solide

La structure des complexes a été confirmée par diffraction des rayons-X (**Figure 13**). La géométrie de type « tabouret de piano » (piano-stool) est caractéristique des complexes « demi-sandwich » (half-sandwich) où l'atome de ruthénium présente une coordination octaédrique distordue. Les angles Cl-Ru-Cl et Cl-Ru-P sont réduits à cause des contraintes stériques liées au ligand *p*-cymène qui occupe formellement trois sites de coordination.

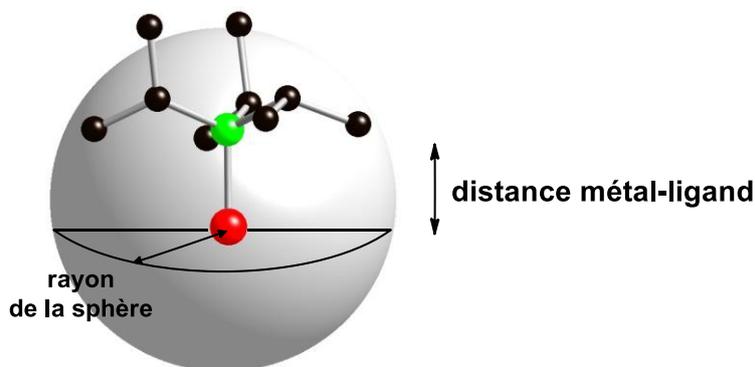
Une sélection de longueurs de liaisons (Ru-Cl, Ru-P, P-O, O...Cl et Ru-C<sub>moyen</sub>) est consignée dans le **Tableau 10**.

**Tableau 10.** Sélection de longueurs de liaison des complexes **42a**, **42c**, **117-120** et **123**.

| Entrée | Complexe   | Ru-Cl(1) (Å) | Ru-Cl(2) (Å) | Ru-P (Å) | P-O (Å) | O...Cl(1) (Å) | Ru-C <sub>moyen</sub> (Å) |
|--------|------------|--------------|--------------|----------|---------|---------------|---------------------------|
| 1      | <b>42a</b> | 2,440        | 2,412        | 2,368    | 1,610   | 2,961         | 2,214                     |
| 2      | <b>117</b> | 2,429        | 2,403        | 2,302    | 1,602   | 2,992         | 2,210                     |
| 3      | <b>118</b> | 2,439        | 2,397        | 2,334    | 1,601   | 3,009         | 2,212                     |
| 4      | <b>119</b> | 2,420        | 2,402        | 2,313    | 1,603   | (3,557)       | 2,210                     |
| 5      | <b>42c</b> | 2,416        | 2,417        | 2,312    | 1,602   | 3,070         | 2,217                     |
| 6      | <b>120</b> | 2,431        | 2,407        | 2,338    | 1,604   | 3,006         | 2,215                     |
| 7      | <b>123</b> | 2,415        | 2,397        | 2,301    | 1,605   | 3,011         | 2,212                     |

Les structures des complexes  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})]$  montrent une orientation du proton de l'acide phosphineux vers l'atome de chlore Cl(1). Les distances entre l'oxygène et l'atome de chlore ( $\text{O}\cdots\text{Cl}$ ) comprises entre 2,86 et 3,21 Å caractérisent une liaison hydrogène  $\text{OH}\cdots\text{Cl}$  selon les travaux de Stout et Jensen.<sup>60</sup> Cette liaison hydrogène n'est pas observée dans le cas du complexe **119** ( $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{MePhPOH})]$ ) à cause d'une distance trop élevée (3,557 Å). Les longueurs de la liaison P-O (1,601 à 1,610 Å) des différents complexes sont en accord avec une liaison P-O simple. On note également que le ligand AP n'a pas d'influence sur la distance Ru-arène, les valeurs Ru- $\text{C}_{\text{moyen}}$  variant très peu (entre 2,210 et 2,217 Å).

Par ailleurs, afin de rationaliser la chimie de coordination des AP, nous avons évalué le paramètre stérique des ligands autour du centre métallique selon la méthode du « Percent Buried Volume » ( $\%V_{\text{bur}}$ ) développée par Nolan et Cavallo (**Figure 12**).<sup>110</sup> Dans une sphère de coordination de rayon 3,5 Å avec pour centre le métal, nous avons calculé, à partir des données cristallographiques, pour chaque ligand son pourcentage d'occupation dans la sphère. La distance phosphore-métal  $d(\text{P-Ru})$  déterminée grâce aux DRX est considérée dans le calcul.



**Figure 12.** Illustration du « Percent Buried volume » ( $\%V_{\text{bur}}$ ) (cas de  $i\text{Pr}_3\text{P}$ )

Les valeurs calculées pour les acides phosphineux sont comparées à celles de complexes analogues à base de phosphines tertiaires, secondaires ou de phosphites.<sup>111</sup> Les résultats des calculs sont consignés dans le **Tableau 11**.

<sup>110</sup> (a) A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326. (b) A. Poater, B. Cosenza, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759-1766. (c) <https://www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca.php>

<sup>111</sup> H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *49*, 841-861

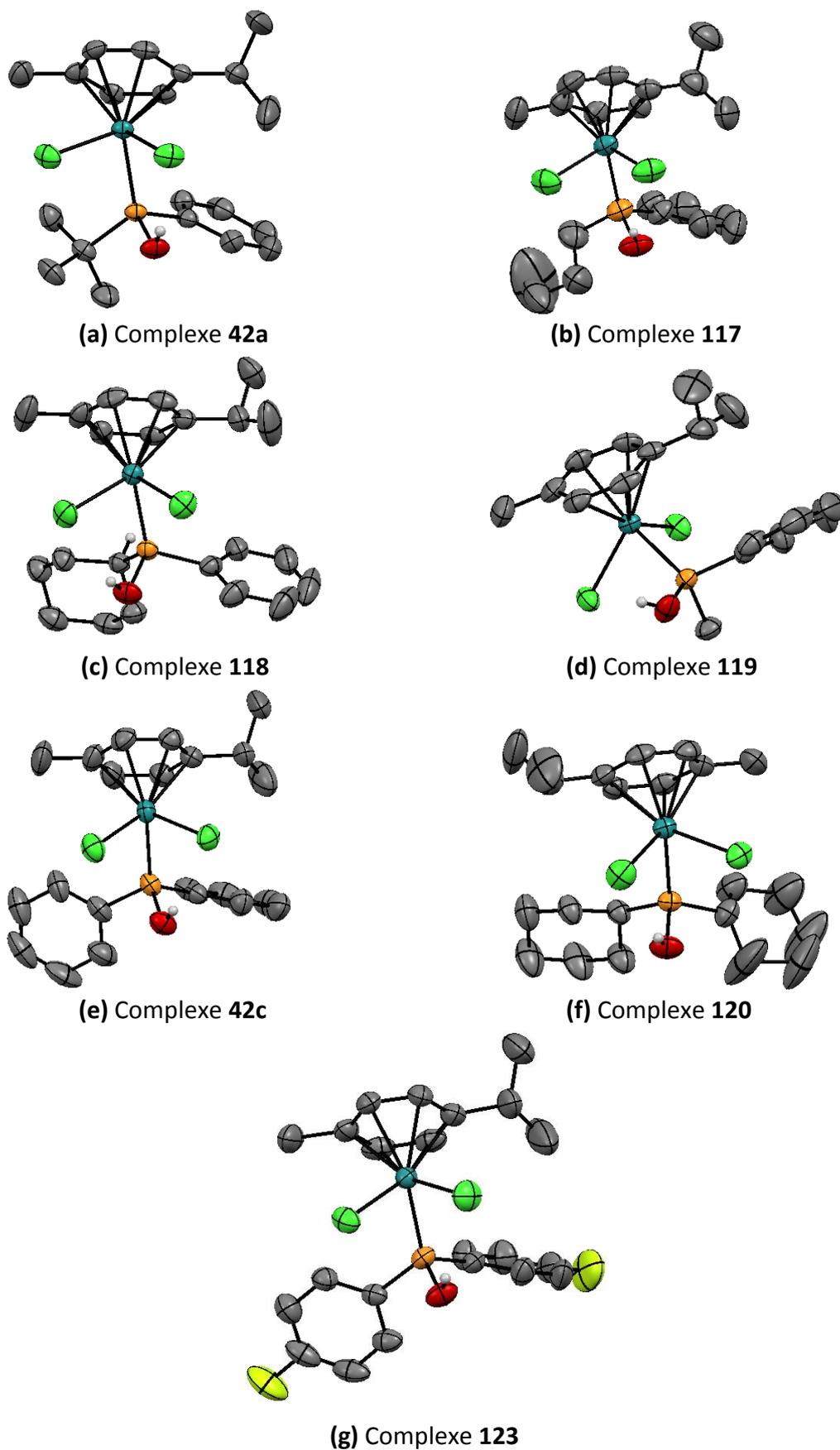
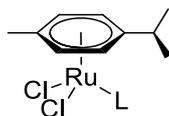


Figure 13. Représentations ORTEP par élément des structures des complexes 42a, 42c, 117-120 et 123 par DRX (Certains hydrogènes ont été omis par soucis de clarté).

**Tableau 11.** Volume d'occupation de la sphère de coordination pour différents ligands phosphorés dans les complexes  $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(L)]$ 


| Entrée | Complexe, Ligand L   | d(Ru-P) (Å)  | %V <sub>bur</sub> (L) | %V <sub>bur</sub> ( <i>p</i> -cymène) |
|--------|--|--------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 1      | <b>42a</b> , <i>t</i> -BuPhPOH   | 2,368        | 24,7                  | 47,9                                  |
| 2      | <b>117</b> , <i>n</i> -BuPhPOH   | 2,302        | 22,7                  | 48,4                                  |
| 3      | <b>118</b> , CyPhPOH   | 2,334        | 24,2                  | 47,5                                  |
| 4      | <b>119</b> , MePhPOH   | 2,312        | 22,5                  | 47,3                                  |
| 5      | <b>42c</b> , Ph <sub>2</sub> POH   | 2,312        | 24,6                  | 47,0                                  |
| 6      | <b>120</b> , Cy <sub>2</sub> POH   | 2,337        | 24,3                  | 47,4                                  |
| 7      | <b>123</b> , ( <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> POH | 2,301        | 24,5                  | 47,5                                  |
| 8      | PPh <sub>3</sub>   | 2,344        | 26,9                  | 47,6                                  |
| 9      | PCyp <sub>3</sub>  | 2,326        | 25,7                  | 47,4                                  |
| 10     | PCy <sub>2</sub> Ph  | <b>2,420</b> | <b>27,0</b>           | 47,0                                  |
| 11     | PPh <sub>2</sub> <i>n</i> -Bu  | 2,352        | 25,6                  | 47,4                                  |
| 12     | PPh <sub>2</sub> H   | 2,313        | <b>21,8</b>           | 47,4                                  |
| 13     | PPh <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> OH)                                      | 2,367        | 25,2                  | 47,6                                  |
| 14     | P(OPh) <sub>3</sub>  | <b>2,264</b> | 25,3                  | 48,0                                  |

Les ligands AP peuvent être considérés comme analogues aux phosphines et phosphites en termes de distance métal-phosphore (2,264 - 2,420 Å). La présence d'un groupement hydroxyle justifie que les AP aient un volume d'occupation de la sphère de coordination (22,5 à 24,7 %) situé entre celui d'une phosphine secondaire (21,8 %, entrée 12) et celui d'une phosphine tertiaire (supérieur à 25 %). Le volume occupé par le ligand *p*-cymène est très régulier<sup>112</sup> et présente un %V<sub>bur</sub> moyen de 47,5 % de la sphère de coordination. Ces observations suggèrent que l'environnement du centre métallique est très congestionné par la présence du *p*-cymène et ne permet pas l'introduction d'un ligand L possédant une demande stérique trop importante.

<sup>112</sup> Sur la base de 23 exemples, l'échantillon présente un écart type de 0,34%.

La comparaison des % $V_{bur}$  de ligands du ruthénium et de ceux de complexes d'or Au(I) [AuCl(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>POH)],<sup>113</sup> permet d'illustrer les contraintes stériques subies par les ligands (**Tableau 12**).

**Tableau 12.** Comparaison des volumes d'occupations des ligands des complexes de ruthénium et d'or.

|                    | <i>t</i> -BuPhPOH | CyPhPOH | Cy <sub>2</sub> POH | <i>t</i> -Bu <sub>2</sub> POH | PPh <sub>2</sub> POH | PPh <sub>3</sub> |
|--------------------|-------------------|---------|---------------------|-------------------------------|----------------------|------------------|
| % $V_{bur}$ (Ru-L) | 24,7              | 24,2    | 24,3                | -                             | 24,6                 | 26,9             |
| % $V_{bur}$ (Au-L) | 29,2              | 27,1    | 28,9                | 32,6                          | 27,3                 | 30,7             |

On observe que pour un même ligand le volume d'occupation autour du métal est moins important dans le cas du ruthénium. Les complexes d'or Au(I) étant quasi-linéaires, le ligand occupe un volume maximum de la sphère de coordination sans contrainte. Ainsi pour former une liaison Ru-P, les interactions non-liantes du ligand doivent être minimisées et se traduisent par une diminution du volume. Un ligand encombrant pour lequel ces interactions ne peuvent pas être réduites (*t*-Bu<sub>2</sub>PHO **OPS-21**) ne peut pas se coordonner.

Ces résultats corroborent la thèse selon laquelle des ligands encombrants et trop peu flexibles pour minimiser les interactions non-liantes tels que *t*-Bu<sub>2</sub>PHO (**OPS-21**) et Ad<sub>2</sub>PHO (**OPS-27**), ne peuvent pas se coordonner au ruthénium. Malgré l'abstraction d'un chlore, la sphère autour du centre métallique ne comporte pas un espace suffisant (au moins 25%) pour introduire un deuxième ligand acide phosphineux.

### 3. Conclusions

Nous avons préparés une famille de complexes de ruthénium comportant différents acides phosphineux et/ou halogènes. L'analyse à l'état solide nous a permis de comparer les paramètres stériques des ligands.

Nous verrons ensuite comment ces composés ont été impliqués dans une réaction d'activation de liaison carbone hydrogène précédemment développée par Ackermann, afin d'étudier l'influence, le rôle des ligands et comprendre le processus catalytique.

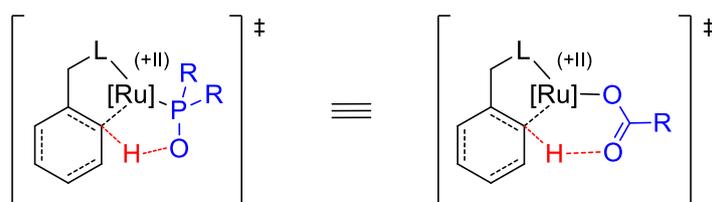
<sup>113</sup> F. Schröder, C. Tugny, E. Salanouve, H. Clavier, L. Giordano, D. Moraleda, Y. Gimbert, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Organometallics* **2014**, *33*, 4051-4056

## B. Activation de liaison C-H par des complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-p-cymène})(\text{AP})]$

Dans la partie précédente, nous avons focalisé notre attention sur la préparation de complexes de ruthénium(II) de type « half-sandwich » comportant un ligand acide phosphineux pour des applications en catalyse homogène. Dans cette partie, nous allons étudier la réaction d'activation de liaison C-H et plus particulièrement l'influence des paramètres stéréo-électroniques des ligands phosphorés et halogénés au niveau du mécanisme de la réaction.

Pour ce faire, notre étude se base sur les travaux effectués en 2005 par Ackermann<sup>67</sup> sur l'arylation de la 2-phénylpyridine catalysée au ruthénium avec des Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS) comme préligands. L'utilisation d'un tel additif s'est révélée plus efficace que les ligands phosphines,<sup>114</sup> au point de permettre la réaction avec des aryles chlorés pourtant peu réactifs. La réaction conduit quasi quantitativement à la di-substitution des hydrogènes en position *ortho* de la 2-phénylpyridine par un aryle (**Schéma 71** et **Tableau 13**).

Le catalyseur généré *in situ* réaliserait l'activation de la liaison  $\text{Csp}^2\text{-H}$  grâce à l'assistance d'un accepteur de proton dans la périphérie de la sphère de coordination. L'acide phosphineux jouerait un rôle de ligand du ruthénium et participerait via sa forme anionique à la déprotonation de la liaison C-H d'une manière similaire aux carboxylates (**Figure 14**).<sup>68</sup>



**Figure 14.** Proposition d'activation de la liaison C-H

Au cours de cette étude, la comparaison de différents OPS a révélé l'oxyde de diadamantylphosphine (**OPS-27**) comme le meilleur additif (**Tableau 13**).

<sup>114</sup> S. Oi, I. Susumu, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579-2581



Au système catalytique utilisé par Ackermann (**Schéma 72** et **Tableau 14**, entrée 1), nous avons comparé un système analogue avec l'**OPS-24** CyPhPHO, un système avec un complexe bien défini  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})[\text{CyPhPHO}]]$  **118** et le dimère de ruthénium **40b** sans additif à différentes températures (**Tableau 14**). La réaction conduit aux produits de mono- et de di-arylation numérotés respectivement **115m** et **115d**.

**Tableau 14.** Influence de la température <sup>a</sup>

| Entrée | [Ru] (mol%)      | Ligand (mol %)     | Temp. (°C) | Rendement (%) |      |
|--------|------------------|--------------------|------------|---------------|------|
|        |                  |                    |            | 115m          | 115d |
| 1      | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-27</b> (10) |            | 0             | 86   |
| 2      | <b>40b</b> (2,5) | -                  | 120        | 0             | 88   |
| 3      | <b>118</b> (5)   | -                  |            | 0             | 86   |
| 4      | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-27</b> (10) |            | 0             | 83   |
| 5      | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-27</b> (5)  |            | 0             | 80   |
| 6      | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-24</b> (10) |            | 36            | 54   |
| 7      | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-24</b> (5)  | 100        | 0             | 82   |
| 8      | <b>40b</b> (2,5) | -                  |            | 8             | 2    |
| 9      | <b>118</b> (5)   | <b>OPS-24</b> (5)  |            | 6             | 81   |
| 10     | <b>118</b> (5)   | -                  |            | 0             | 83   |
| 11     | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-27</b> (10) |            | 7             | 3    |
| 12     | <b>40b</b> (2,5) | -                  |            | 0             | 0    |
| 13     | <b>40b</b> (2,5) | <b>OPS-24</b> (5)  | 80         | 21            | 19   |
| 14     | <b>118</b> (5)   | -                  |            | 22            | 54   |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : 2-phénylpyridine (1,0 mmol), chlorobenzène (2,2 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,0 mmol), NMP (2 mL), 24h.

A 120 °C (entrées 1-3) le ligand semble ne jouer aucun rôle, le dimère **40b** assurant seul la réaction. A 100 °C, un additif OPS est nécessaire (entrées 4-7), en son absence la réaction est très lente (entrée 8).

En outre, le rapport ligand/métal (L:M) influe sur l'efficacité du catalyseur. Dans le cas d'un ligand capable de se coordonner au métal (*i.e.* : **OPS-24** CyPhPOH, entrées 6-7 et 9-10), l'utilisation d'un excès de ligand (L:M = 2:1) diminue le taux de conversion de la réaction (entrées 6 et 9) en comparaison à l'équivalence ligand/métal (entrées 7 et 10). Le ligand en excès peut être considéré comme un inhibiteur bloquant de manière réversible un site de coordination du métal mettant en jeu un mécanisme associatif/dissociatif ligand et qui diminuant la vitesse de réaction. Cependant, la proportion d'Ad<sub>2</sub>PHO (**OPS-27**) par rapport au métal ne semble pas influencer le rendement de la réaction (entrée 4-5). L'oxyde de diadamantylphosphine n'inhibe pas la transformation. Cette observation étaye l'hypothèse selon laquelle un ligand très encombré ne se coordonne pas au ruthénium. Ces résultats expérimentaux militent en faveur de deux mécanismes différents selon la coordination ou non d'un ligand.

Ces hypothèses sont appuyées par des expériences à 80°C. En effet, l'utilisation d'un ligand non-coordonnant (entrée 11) est moins efficace qu'un ligand coordonnant (entrée 13). Par ailleurs, si l'utilisation d'un complexe bien défini présentait peu d'intérêt à 100°C (entrée, 10) par rapport à un catalyseur formé *in situ* (entrée 7), à 80°C ce système est plus efficace (entrée 14) avec un « Turnover Number » (TON)<sup>115</sup> de 26 contre 11,8 pour un complexe formé *in situ* (entrée 13) en 24h de réaction.

En conclusion, il semble qu'il existe deux systèmes catalytiques différents en fonction de la température et de la nature du ligand. Un premier processus catalytique plus efficace en présence d'un OPS très encombré non-coordonnant, procède à haute température (120°C) (**Tableau 13**). Une assistance à la déprotonation en sphère externe n'est pas exclue (**Figure 15**). A 120°C, l'OPS n'est toutefois pas obligatoire.

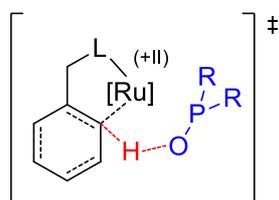


Figure 15. Assistance de l'OPS en sphère externe

Le phénomène inverse est observé dans le cas du deuxième système (80°C) où l'utilisation d'un ligand est obligatoire. L'OPS encombré donne de moins bon résultat que des OPS qui

<sup>115</sup> TurnOver Number :  $TON = \frac{\text{nombre de moles transformées}}{\text{nombre de moles de catalyseur}}$ . Exemple :  $TON(\mathbf{118} @ 80^\circ\text{C}) = \frac{2 \times 54 + 22}{5} = 26$

peuvent se coordonner au métal. Si la coordination est nécessaire, un excès de ligand coordonnant diminue la vitesse de la réaction. Enfin, l'association des oxydes de phosphine secondaire et du ruthénium montre ses limites à 80°C avec des réactions incomplètes en 24h.

Ces résultats nous permettent d'établir l'utilisation d'un complexe bien défini à 80°C sans ajout de ligand comme les conditions réactionnelles à utiliser pour évaluer l'influence des ligands.

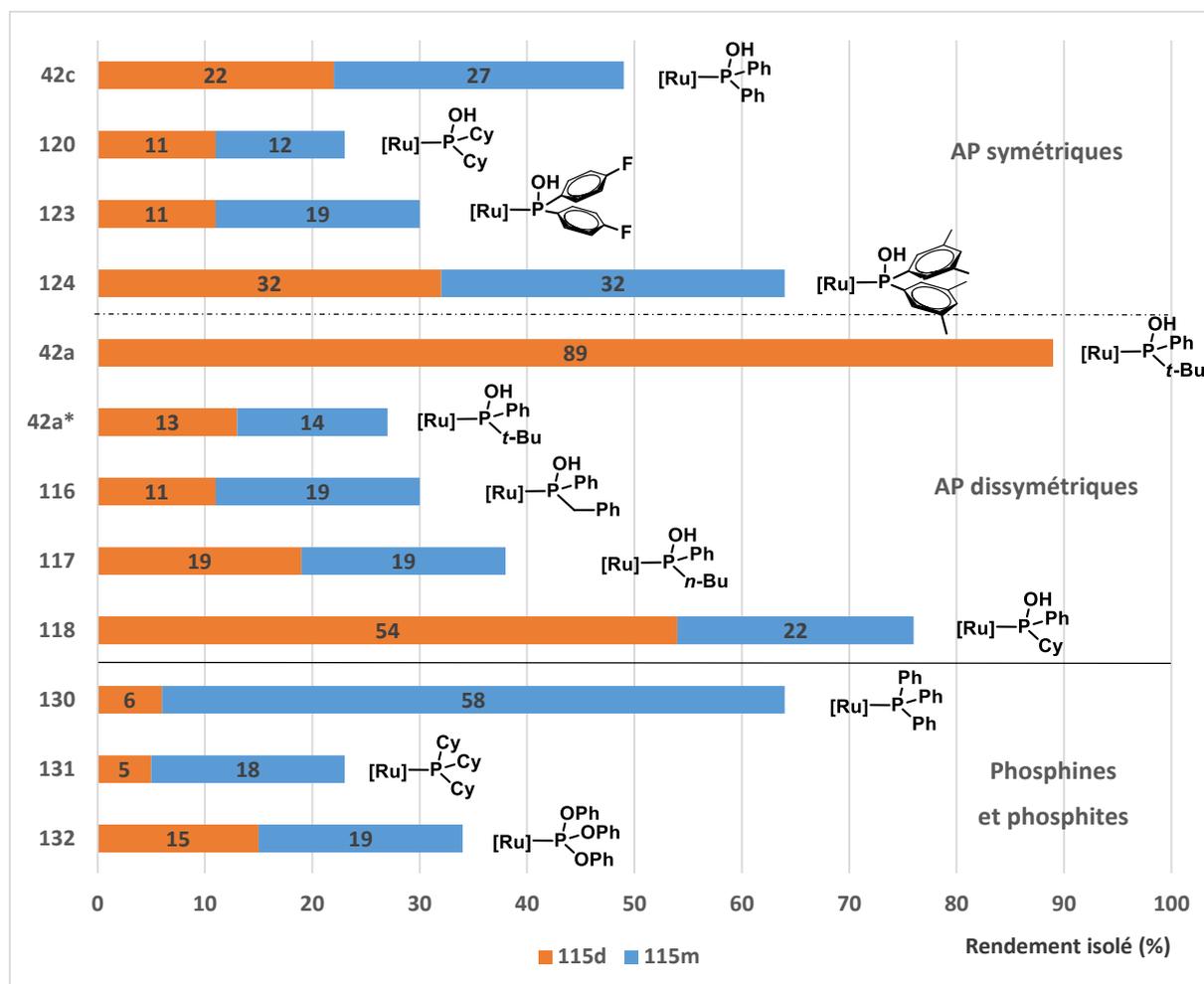
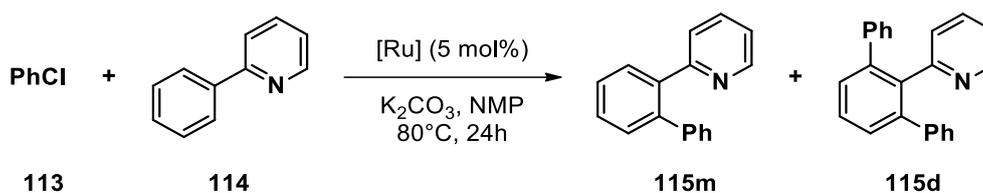
## 2. Effets stéréo-électroniques et rôles des ligands

Les optimisations précédentes nous ont permis d'identifier un système catalytique et des conditions réactionnelles pour l'évaluation de l'influence des ligands AP en activation/fonctionnalisation de liaison C-H. L'ensemble des complexes développés précédemment ont été testés à 80°C pendant 24h (**Tableau 15**).

Le complexe **42a** comportant l'acide phosphineux *t*-BuPhPOH est le plus efficace avec un TON de 35,6 après 24h. Son efficacité comparée à celle des autres complexes dissymétriques (**116-118**) montre que l'activité du catalyseur peut-être directement coréelée au paramètre stérique du ligand selon l'ordre : **116** < **117** < **118** < **42a**. Ainsi, pour des ligands avec des composantes électroniques similaires ( $R^1 = \text{Ph}$  ;  $R^2 = \text{alkyle}$ ), le catalyseur possédant le ligand le plus encombrant sera le plus efficace (**42a**). Cependant, il n'est pas possible de résumer l'efficacité des ligands à leur seul encombrement stérique puisque des complexes avec des encombrements similaires (**42c**, **120** et **123**, **Tableau 11**, entrée 5-7) avec des %Vbur compris entre 24,2 et 24,6%, présentent des taux de conversion variables.

En effet, un complexe comportant un ligand avec des substituants électro-attracteurs (**123**) présente une faible activité. Cette activité est similaire à celle d'un complexe avec un ligand électroniquement riche (**120**). En revanche, les complexes avec des ligands présentant des effets électroniques « intermédiaires » présentent une meilleure activité (**42c** et **124**). Les complexes **42a** et **118** présentent également des effets électroniquement intermédiaires grâce à leur ligand dissymétrique ( $R^1 = \text{Ph}$  ;  $R^2 = \text{alkyle}$ ).

Tableau 15. Activation de liaison C-H screening complexes bien définis à 80°C<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **114** (1,0 mmol), **113** (2,2 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,0 mmol),  $[\text{Ru}]$  (5 mol%), NMP (2 mL), 24h.  
\* réaction stoppée après 2h.

En conclusion, le meilleur catalyseur doit présenter un ligand répondant à trois critères :

- Etre capable d'entrer dans la sphère de coordination
- Etre le plus encombrant possible
- Etre dissymétrique avec un substituant donneur et un autre attracteur pour assurer un effet électronique modéré.

A partir de ces considérations, nous pourrions améliorer la réaction en optimisant le ligand. Il serait possible de moduler le substituant aryle par son apport électronique (introduction de substituants donneur ou accepteur en *para*) ou son encombrement (*ortho*-tolyle, naphthyle).

D'un point de vue cinétique, les produits monoarylés **115m** et diarylés **115d** sont formés sans distinction lorsqu'un complexe [Ru]/AP est employé. Les réactions avec un faible avancement (**42a\***, **42c**, **116-117** et **120-124**) présentent un rapport **115m/115d** compris entre 1,0 et 1,7 prouvant que le catalyseur est utilisé indifféremment dans la première ou deuxième fonctionnalisation de liaison C-H. Cependant, la seconde arylation semble être plus difficile à réaliser comme le montrent les complexes comprenant la triphénylphosphine (**130**) et la tricyclohexylphosphine (**131**) avec des rapports **115m/115d** respectifs de 9,7 et 3,6. La triphénylphosphite (**132**) présente quant à elle un rapport proche de l'équivalence (1,3). Toutefois, les phosphites étant des espèces facilement hydrolysables en milieu acide ou basique,<sup>116</sup> il est difficile de savoir la nature exacte du ligand et donc la ou les structure(s) du ou des complexe(s) actif(s) pour les résultats obtenus avec les phosphites.

Le rôle actif de l'AP pourrait être remis en cause par le fait que la réaction fonctionne avec des phosphines tertiaires. Cependant, la formation facile du produit de di-arylation **115d** en présence d'un AP étaye la thèse de l'assistance d'un groupement accepteur de liaison hydrogène dans la périphérie de la sphère de coordination. En conditions basiques, une déprotonation de l'acide phosphineux conduit à la base conjuguée phosphinito capable d'assister l'étape de CMD (Déprotonation Métallation Concertée).

### 3. Etude mécanistique

A partir des résultats précédents, nous avons émis plusieurs hypothèses au sujet des paramètres gouvernant la réaction :

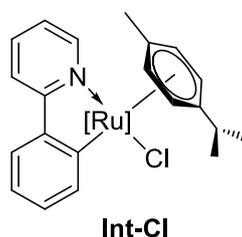
- L'utilisation d'un complexe bien défini est préférable
- Un excès de ligand inhibe la réaction en bloquant un site de coordination
- La présence d'un groupement accepteur de liaison hydrogène facilite la réaction
- Le ligand idéal doit être très encombrant tout en étant capable de se coordonner au métal et doit posséder un effet électronique moyen.

Le complexe [Ru]/AP de départ comptant 18 électrons, il est nécessaire qu'un site de coordination soit libéré pour que la réaction ait lieu. A partir du complexe on peut concevoir soit une dissociation de l'AP soit un changement d'état de coordination du *p*-cymène ( $\eta^6$ ,  $\eta^4$ ,  $\eta^2$  ou dissociation). L'inhibition de la réaction par un excès de ligand abonde en faveur d'une décooordination de l'acide phosphineux. De plus, le mécanisme d'activation de liaison C-H par

---

<sup>116</sup> S. K. McIntyre, T. M. Alam, *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 1022–1026 et références citées

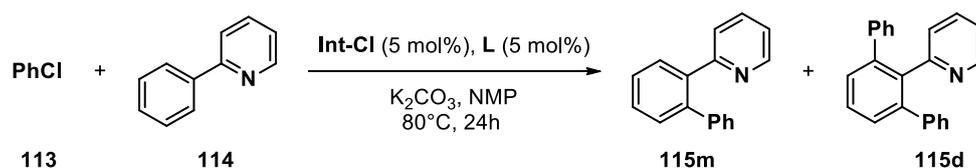
des complexes de ruthénium(II) implique en premier lieu la formation d'un (N,C)-ruthénacycle via déprotonation de la liaison C-H *ortho* conduisant au ruthénacycle chloré **Int-Cl** (**Figure 16**)<sup>117</sup> ou à ses analogues.<sup>104-106</sup> Ces métallacycles sont alors considérés comme des intermédiaires lors du cycle catalytique, ce qui est cohérent avec une dissociation du ligand.



**Figure 16.** Ruthénacycle **Int-Cl**, intermédiaire possible de la réaction de fonctionnalisation de liaison C-H

Afin de confirmer cette hypothèse, l'intermédiaire **Int-Cl** a été préparé à partir des travaux de Li *et al.*<sup>117b</sup> Le ruthénacycle a ensuite été utilisé comme catalyseur en présence ou non d'OPS à différente température (**Tableau 16**).

**Tableau 16.** Implication du ruthénacycle **Int-Cl**<sup>a</sup>



| Entrée | Ligand, L                        | Temp. (°C) | Rendement (%) |      |
|--------|----------------------------------|------------|---------------|------|
|        |                                  |            | 115m          | 115d |
| 1      | -                                | 80         | 0             | 0    |
| 2      | <b>OPS-1</b> , <i>t</i> -BuPhPHO | 80         | 0             | 0    |
| 3      | -                                | 120        | 0             | 91   |

<sup>a</sup> Conditions : **114** (1,0 mmol), **113** (2,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 mmol), [Ru] (5 mol %), Ligand (5 mol%), NMP (2 mL), 24h.

Le ruthénacycle ne présente aucune activité catalytique lorsqu'il est utilisé à 80°C malgré la présence d'OP (entrées 1-2), mais il est actif à 120°C (entrée 3). Par conséquent, le ruthénacycle **Int-Cl** peut être un intermédiaire du mécanisme à haute température évoqué précédemment (*cf.* 1 Optimisation du système catalytique) mais n'est pas impliqué à 80°C.

<sup>117</sup> (a) K. Shin, J. Ryu, S. Chang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2022-2025. (b) B. Li, T. Roisnel, C. Darcel, P. H. Dixneuf, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10934-10937. (c) D. L. Davies, O. Al-Duaij, J. Fawcett, M. Giardello, S. T. Hilton, D. R. Russel, *Dalton Trans.* **2003**, 4132-4138.

Ces résultats infirment notre hypothèse de mécanisme où le ligand phosphoré se dissocie du métal afin de libérer un site de coordination. Néanmoins, la réaction nécessitant la libération d'un site de coordination, nous proposons un autre mécanisme avec une décoordination partielle du ligand *p*-cymène passant d'un ligand  $\eta^6$  à  $\eta^4$  voire  $\eta^2$  (**Schéma 74**).

La fonctionnalisation de liaison C-H passerait par plusieurs étapes distinctes. La première étape dite « *slippage* » consisterait en la décoordination partielle de l'arène pour générer l'espèce active **A** afin de permettre la coordination du groupement directeur donnant le composé **B**. Ces deux étapes sont très probablement simultanées. S'ensuit une *CMD* orientée par le groupement directeur avec formation du ruthénacycle **C** sans modification du degré d'oxydation du métal. La décoordination de l'atome d'azote est nécessaire pour former le composé **D** par *addition oxydante*. Une étape d'*élimination réductrice* libère le composé fonctionnalisé **115m** ou **115d** et l'espèce catalytique.

Ce mécanisme est cohérent avec les paramètres qui, comme nous l'avons déterminé au préalable, gouvernent la réaction. Le précatalyseur étant un complexe bien défini, sa formation *in situ* ralentit la réaction. L'utilisation d'un ligand encombré facilite la décoordination du *p*-cymène et l'équivalence ligand/métal évite de bloquer le site de coordination laissé vacant par le « *slippage* ». L'acide phosphineux restant dans la sphère de coordination du ruthénium peut assister l'étape de *CMD* par action de l'oxyanion sur l'hydrogène en *ortho*.

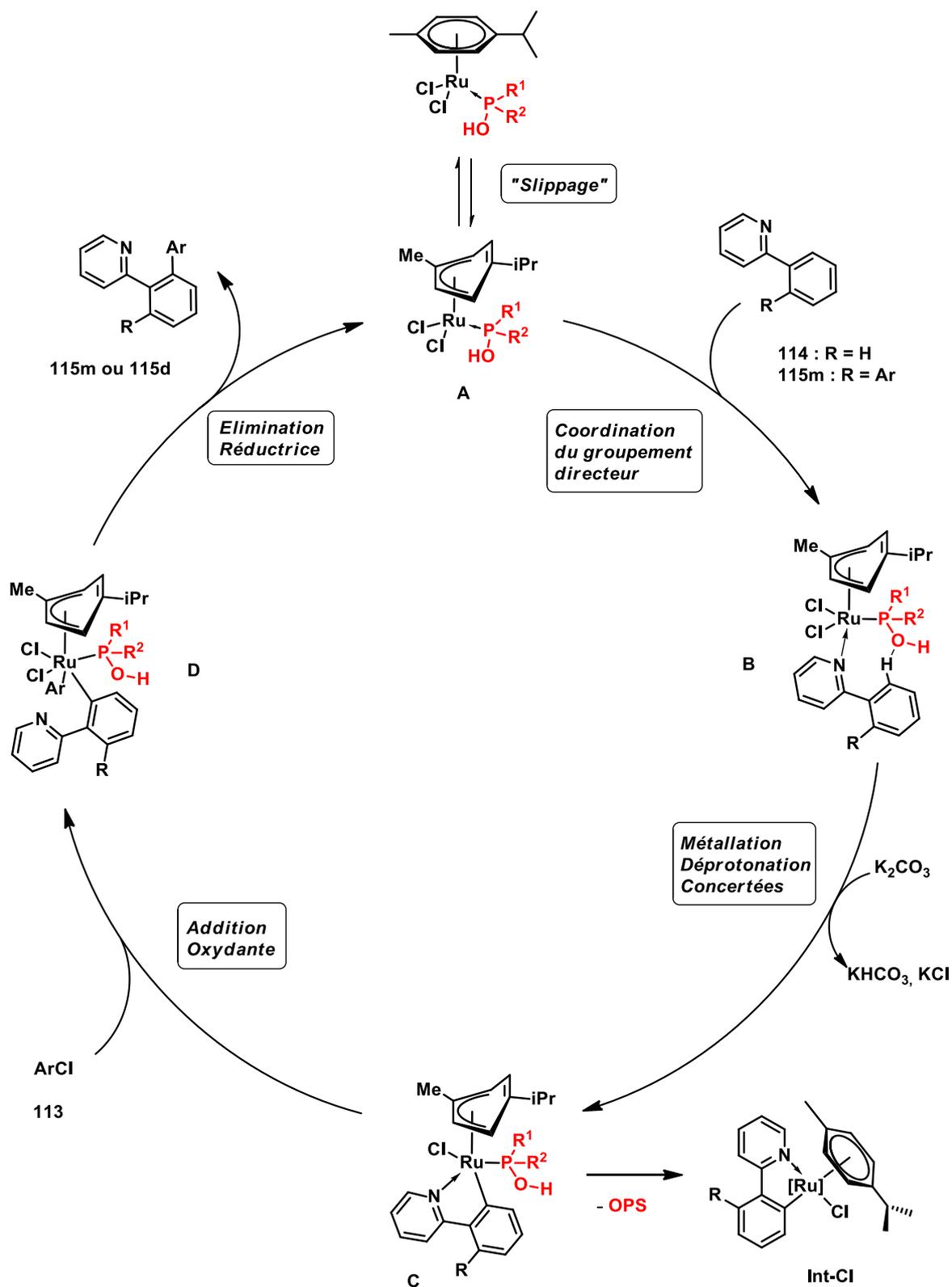


Schéma 74. Cycle catalytique proposé avec décooordination partielle du ligand arène

#### 4. Effet des halogénures

Alors que les influences des ligands carboxylates, phosphines ou carbènes sont régulièrement discutées dans les réactions d'activation de liaisons C-H, celles des ligands halogènes restent

méconnues. A notre connaissance un seul complexe de ruthénium comportant des bromes a été rapporté par Tan *et al.* pour la fonctionnalisation de pyrroles avec un complexe dimérique  $\text{Ru}_2\text{Br}_4(\text{CO})_4(\text{PPh}_3)_2$ .<sup>118</sup> Parmi les complexes de Ru(II)arène comportant des ligands halogènes, seuls les composés chlorés sont employés comme catalyseurs pour l'activation de liaisons C-H.

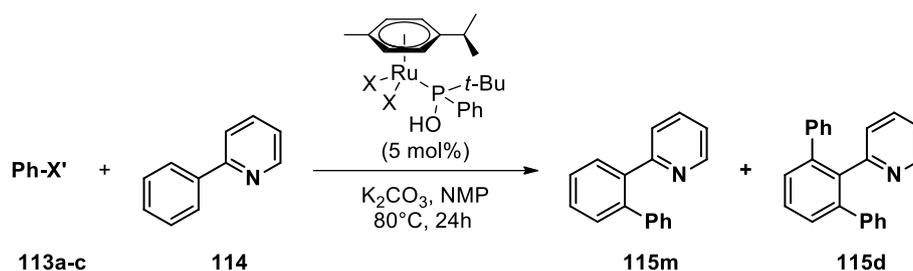
Ainsi, dans la continuité de notre démarche d'évaluation de l'influence des ligands en catalyse, nous avons comparé l'efficacité de complexes en séries bromée et iodée dans des réactions d'activation de liaison C-H en utilisant le système catalytique déterminé précédemment à 80°C. Le complexe **42a** (AP = *t*-BuPhPOH) s'étant révélé le plus efficace, nous avons choisi d'observer les effets d'une variation des halogènes sur ce complexe (**127** et **128**). Au cours du cycle catalytique que nous avons proposé (**Schéma 74**), nous suggérons le renouvellement d'un l'halogène à chaque cycle, incorporant le chlore du chlorobenzène lors de l'addition oxydante. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons également fait varier la nature de l'halogène du partenaire aryle **113a-c**. Les résultats sont consignés dans le **Tableau 17**.

On distingue dans ce tableau l'influence de l'halogène coordonné au métal (entrées 1-3) et celle de l'halogène du substrat. Celui coordonné au métal provoque une diminution de l'efficacité du catalyseur selon l'ordre  $\text{Cl} \gg \text{Br} > \text{I}$  qui peut s'expliquer grâce aux paramètres stéréo-électroniques des halogènes. D'une part, les rayons atomiques des halogènes évoluant selon  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ , l'espace disponible dans la sphère de coordination est restreint avec le brome ou l'iode limitant ainsi l'association avec l'azote. Un travail similaire sur les effets des halogènes pour le catalyseur de Grubbs a montré également l'ordre de réactivité  $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ .<sup>119</sup> Des études cinétiques sur les vitesses de dissociation ont révélé que le catalyseur possédant les iodures permettait de générer plus rapidement l'espèce active à 14 électrons par dissociation plus rapide de la phosphine. Cependant, cette espèce active est moins efficace en catalyse ; son encombrement stérique bloquerait l'approche des substrats. Pour la C-H activation, nous pouvons supposer que les atomes d'iode ralentissent la coordination de la 2-phénylpyridine **114** sur le ruthénium.

---

<sup>118</sup> S. T. Tan, Y. C. Teo, W. Y. Fan, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 708-709, 58-64

<sup>119</sup> M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543-6554

Tableau 17. Influence de la nature de l'halogénure sur la fonctionnalisation de liaison C-H<sup>a</sup>

| Entrée | [RuX <sub>2</sub> ] | PhX' | Rendement isolé (%) |                    |
|--------|---------------------|------|---------------------|--------------------|
|        |                     |      | 115m                | 115d               |
| 1      | <b>42a</b> , X = Cl | Cl   | 0                   | 89                 |
| 2      | <b>127</b> , X = Br | Cl   | 23                  | 18                 |
| 3      | <b>128</b> , X = I  | Cl   | 14                  | 8                  |
| 4      | <b>42a</b> , X = Cl | Br   | 6                   | 21                 |
| 5      | <b>42a</b> , X = Cl | I    | 3(4 <sup>b</sup> )  | 5(7 <sup>b</sup> ) |
| 6      | <b>128</b> , X = I  | I    | 3                   | 7                  |

<sup>a</sup> Conditions : **114** (1,0 mmol), **113a-c** (2,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 mmol), [Ru] (5 mol %), NMP (2 mL), 24h.

<sup>b</sup> 72h de réaction.

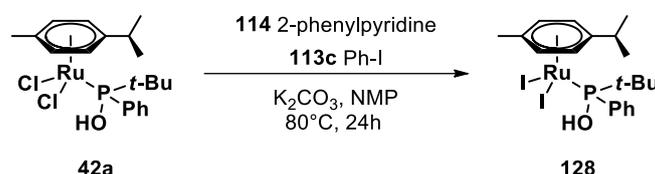
D'un point de vue électronique, ces résultats sont plus difficilement rationalisables, car il n'est pas évident de distinguer les effets propres aux différentes étapes du cycle catalytique pour lesquelles les demandes électroniques sont différentes.

L'influence de l'halogène du substrat est similaire à celle de l'halogène coordonné au métal. Malgré une réactivité inférieure,<sup>120</sup> l'utilisation du chlorobenzène donne de bien meilleurs résultats que les analogues bromé (entrée 4) et iodé (entrée 5). Le même constat a été fait par Arockiam *et al.* avec un système [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymène)]<sub>2</sub> en présence de pivalate de potassium.<sup>121</sup> Par conséquent, il semblerait que l'halogénure formé dans le milieu lors de l'étape CMD, s'échangerait avec l'atome de chlore lié au ruthénium formant les complexes [RuX<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymène)(*t*-BuPhPOH)] avec X = Br ou I qui sont moins réactifs que le complexe de départ avec X = Cl (entrées 1-3).

<sup>120</sup> Energies des liaisons C-X : C-I = 330 kJ/mol ; C-Br = 288 kJ/mol ; C-Cl = 216 kJ/mol

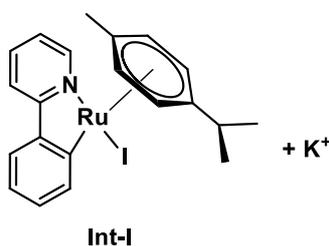
<sup>121</sup> P. B. Arockiam, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6629-6632

Pour mettre en évidence l'échange halogène-halogène, la réaction de fonctionnalisation d'aryle a été menée en conditions sub-stœchiométriques (25 mol% de complexe) (**Schéma 75**).



**Schéma 75.** Réaction sub-stœchiométrique pour l'étude de l'échange halogène-halogène

Si le complexe di-iodé **128** n'a pas pu être observé, l'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) du brut réactionnel a révélé la présence du ruthénacycle **Int-I** (**Figure 17**). Cette espèce présentant une stabilité suffisante pour être observée en HRMS, confirme l'échange halogène-halogène au cours du processus catalytique. De plus, lors de l'étude mécanistique, nous avons identifié le composé **Int-Cl** comme n'étant pas un intermédiaire du cycle catalytique. Il paraît donc improbable que le composé **Int-I** en soit un. Par conséquent, la formation de ce produit, énergiquement situé dans un puit thermodynamique, limiterait la réaction faite à partir d'un catalyseur et/ou d'un substrat iodé en consommant le catalyseur.



**Figure 17.** Ruthénacycle **Int-I**, produit par échange d'halogènes sur le catalyseur

Au cours de la réaction, l'échange d'halogènes pourrait se faire selon deux mécanismes : un premier par introduction d'un nouvel halogène lors de l'addition oxydante, un second par échange avec le sel de potassium formé lors de l'étape CMD. Alors que le premier paraît évident, nous avons voulu valider ou invalider le second mécanisme en empoisonnant le milieu réactionnel avec de l'iodure de potassium (KI). On observe alors une diminution de conversion avec 22 % de produit monoarylé (**115m**) et 11 % de diarylé (**115d**). L'échange salin est donc confirmé.

En conclusion, bien que les halogènes présents dans le milieu réactionnel proviennent de sources différentes, les uns du catalyseur ou l'autre du substrat aryle, leur influence sur le système catalytique intervient uniquement sur l'efficacité du catalyseur. En effet, l'échange d'halogène procédant soit via addition oxydante, soit par échange salin, produit un catalyseur

moins actif voire consomme l'espèce catalytique. Le chlore s'est révélé être le meilleur halogène. Cela peut être dû à son faible rayon atomique et/ou à son caractère électro-négatif élevé. Il est envisageable d'étendre l'étude à des pseudo-halogènes.

### C. Conclusion et perspective

Nous avons développé une famille de complexes bien définis de type  $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{L})]$  avec un ligand acide phosphineux afin de comprendre le rôle du ligand dans le cycle catalytique de l'activation/fonctionnalisation de liaison C-H.

Au cours de notre étude nous avons pu mettre en évidence deux systèmes catalytiques : l'un procédant à haute température (120°C) et un autre nécessitant des ligands où l'utilisation de complexe bien définis s'est révélée primordiale (80°C).

L'étude structurale des complexes couplée à celle de leur activité catalytique, nous a permis de définir les paramètres stéréoélectroniques du ligand AP nécessaire à la réaction. Le ligand doit présenter d'une part un encombrement maximum tout en étant capable de se lier au métal et d'autre part une influence électronique modérée. La présence d'un groupement accepteur de liaisons hydrogène dans la périphérie de la sphère de coordination semble faciliter l'activation de la liaison C-H.

Nous avons également évalué l'influence des halogènes et leur comportement dans le cycle catalytique. Un phénomène de transfert d'halogène du substrat au complexe est mis en jeu soit lors de l'addition oxydante soit par échange salin. Cette permutation peut, selon la nature de l'halogène, ralentir voire bloquer la réaction.

Forts de ces résultats, nous pouvons proposer un mécanisme catalytique impliquant un processus de « slippage » du ligand *p*-cymène.

L'ensemble de l'étude a été réalisé avec des ligands symétriques ou dissymétriques racémiques. Les meilleurs résultats ayant été obtenus avec le ligand *t*-BuPhPOH, il serait intéressant de développer cette étude avec un ligand optiquement actif. L'utilisation d'un tel système catalytique pourrait induire de la chiralité et conduire l'activation asymétrique de  $\text{Csp}^2\text{-H}$  pour la formation d'atropoisomères (**Schéma 76**)<sup>122</sup> applicable à la synthèse de ligands.

---

<sup>122</sup> J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14010-14017

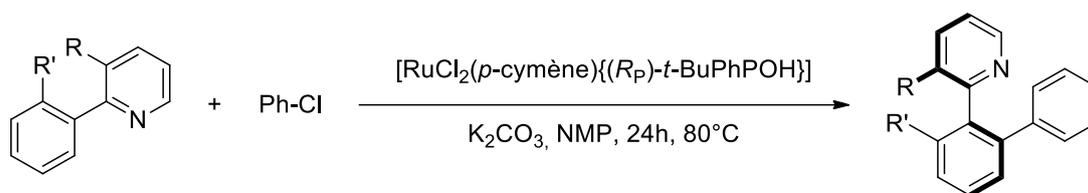


Schéma 76. Proposition de développement du projet vers la préparation d'atropoisomère

### III. Deuxième partie : Nouveaux complexes de ruthénium associés aux OPS

Dans la partie précédente, nous avons présenté le développement de complexes de ruthénium comportant un acide phosphineux et le rôle d'un tel ligand en catalyse. Cependant, dans le chapitre bibliographique nous avons vu que l'association d'un AP et d'un ligand phosphinito autour d'un atome métallique (M/PAP) révélait la singularité des AP en promouvant des réactions originales inaccessibles avec des phosphines.

Cette originalité nous a encouragés à élaborer de nouveaux complexes de Ruthénium(II) portant un ligand Phosphinito-Acide Phosphineux (**Ru/PAP**). Bien que les résultats obtenus n'aient pas été ceux escomptés, nous avons pu montrer, entre autres, la capacité des OPS à se coordonner au métal par le doublet non-liant de l'oxygène.

Les nouveaux complexes développés ont ensuite été valorisés comme catalyseurs dans une réaction de cycloisomérisation d'arénynes. Lors de cette étude, il a été montré une étroite relation entre la structure du substrat et le paramètre stéréoélectronique du ligand.

#### A. Etudes préliminaires

Les principales méthodes de synthèse de complexes organométalliques étant le clivage de précurseurs métalliques dimériques et la substitution de ligands labiles, nous nous sommes inspirés de ces méthodes pour préparer de nouveaux complexes Ru/PAP à partir d'OPS et de différents précurseurs de ruthénium Ru(II).

##### 1. Clivage de complexes métalliques dimériques

Comme nous l'avons fait pour les complexes [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arène)(AP)], notre première stratégie s'est basée sur l'introduction de ligands acides phosphineux sur des sites de coordination laissés vacants suite au clivage de complexes dimériques. La rupture des ponts halogénés de l'oligomère de ruthénium [RuCl<sub>2</sub>(cod)]<sub>n</sub> devait nous permettre d'introduire deux acides

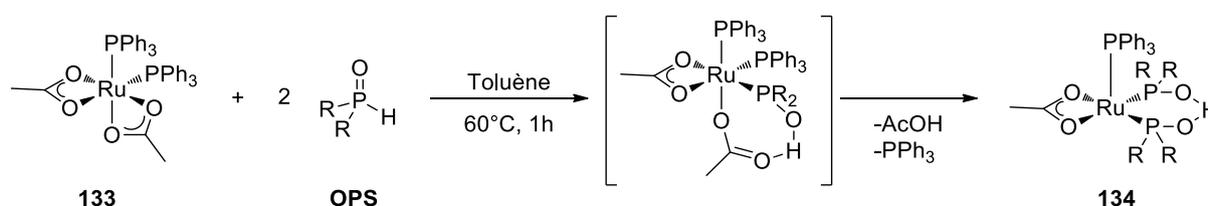
phosphineux sur le métal. En dépit de différents essais de solvants et de température pour dissocier le précurseur métallique aucune coordination n'a jamais été observée

## 2. Substitution de ligands

Pour concevoir des complexes **M/PAP** via la substitution de ligands à partir d'OPS, deux méthodes peuvent être utilisées. La première est la formation directe du ligand PAP autour du métal en substituant un ligand de type acétate<sup>17,84</sup> ou acétylacétonate,<sup>82-83</sup> méthode largement utilisée pour la préparation de complexes de palladium ou de rhodium. La seconde est la transformation d'un complexe comportant deux AP<sup>46,53-54</sup> comme pour la synthèse de complexes de platine.

### a. Auto-assemblage du ligand Phosphinito-Acide Phosphineux autour du métal

En 2009, Lynam *et al.* ont montré que le complexe *cis*-Ru( $\kappa^2$ -OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**133**) comportant des ligands phosphines en *cis* est un bon précurseur pour la formation de vinylidène de ruthénium.<sup>123</sup> Ces complexes présentent également des ligands acétates labiles pouvant être déplacés par des acides phosphineux. Ainsi, le traitement du complexe **133** par deux équivalents d'OPS devrait conduire à la substitution d'un acétate qui assurerait la déprotonation d'un AP et la formation du ligand PAP (**Schéma 77**). Les contraintes stériques liées au ligand PAP devraient également induire l'élimination d'un équivalent de triphénylphosphine pour donner le complexe **134**.



**Schéma 77.** Proposition de synthèse de complexes [Ru]/PAP par auto-assemblage du ligand

Contrairement à ce que nous imaginions, le suivi de la réaction avec l'**OPS-3** (Ph<sub>2</sub>PHO) par RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} dans le Toluène-d<sub>8</sub> présente un spectre avec trois signaux qui correspond au composé **135** (**Figure 18**) où la triphénylphosphine a été substituée par un ligand AP (**Tableau 18**).

<sup>123</sup> J. M. Lynam, C. E. Welby, A. C. Whitwood, *Organometallics* **2009**, *28*, 1320-1328

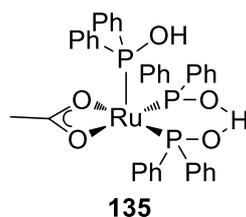


Figure 18. Structure proposée du composé **135**

Tableau 18. Interprétation spectre RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de suivi de réaction dans le toluène- $d_8$

|  |                                   |               |                           |
|--|-----------------------------------|---------------|---------------------------|
| <b>Signal <math>^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}</math> (ppm)</b> | 127,0                             | 39,6          | -4,6                      |
| <b>Intégration</b>   | 1                                 | 2             | 1,5                       |
| <b><math>J(\text{P,P})</math> (Hz)</b>                       | t ; 31,4                          | d ; 31,4      | s                         |
| <b>Attribution</b>   | Ligand<br>$\text{R}_2\text{P-OH}$ | Ligand<br>PAP | $\text{PPh}_3$<br>(libre) |

La constante de couplage de 31,4 Hz peut être attribuée à un couplage  $^2J(\text{P,P})$  à travers le métal entre d'une part les atomes de phosphore du ligand PAP et d'autre part un AP en position *cis*. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a révélé un signal à 14,5 ppm qui peut correspondre à l'hydrogène ponté du ligand PAP. Par ailleurs, l'utilisation d'un OPS dissymétrique (**OPS-24** CyPhPHO) racémique conduit à quatre diastéréomères (3 atomes de phosphore stéréogéniques) supportant la structure proposée **135**. Cependant, en dépit de nos efforts répétés pour purifier les complexes, même sous la forme d'analogues chlorés,<sup>124</sup> nous ne sommes jamais parvenus à les isoler.

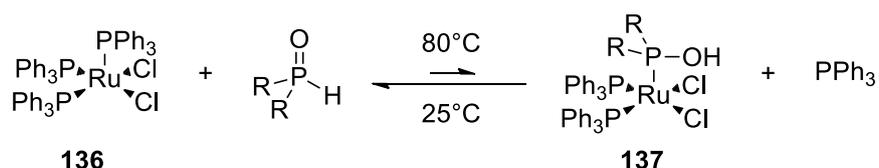
Néanmoins, nous avons testé ces complexes formés *in situ* dans des réactions catalytiques. Par analogie aux cycloadditions réalisées avec des complexes de palladium comportant des ligands PAP, nous espérons réaliser des réactions de cycloaddition [2+2] ou [2+1] sur des alcènes activés, via des vinylidènes de ruthénium tels que développés par Welby *et al.*<sup>125</sup> Malheureusement sans succès.

<sup>124</sup> Les complexes monomériques comportant des ligands  $\kappa^2\text{-OAc}$  sont parfois instables, la formation de complexes dimériques comportant des ligands pontant  $\mu^2\text{-Cl}$  se montrent plus stables et permettent d'étudier l'environnement du métal : D. Gatineau, L. Giordano, G. Buono, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728-10731

<sup>125</sup> C. E. Welby, T. O. Eschemann, C. A. Unsworth, E. J. Smith, R. J. Thatcher, A. C. Whitwood, J. M. Lynam, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1493-1506

## b. Conception de complexes métalliques comportant deux Acides Phosphineux

Parmi les complexes de ruthénium(II) facilement disponibles possédant des ligands labiles, nous avons choisi d'utiliser les complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  et  $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-S})_3(\text{dmsO-O})]$ .<sup>126-127</sup> Cependant, l'utilisation de ces complexes s'est révélée infructueuse. Si nous avons bien détecté l'introduction d'un acide phosphineux sur le ruthénium à haute température (80°C) par RMN <sup>31</sup>P d'un échantillon du milieu réactionnel, à température ambiante un équilibre thermodynamique avec les ligands PPh<sub>3</sub> ou dmsO a lieu et seuls les complexes de départ sont observés (**Schéma 78**).



**Schéma 78.** Équilibre thermodynamique entre ligands

Afin de pallier la réversibilité de la coordination de l'acide phosphineux en présence de ligands donneurs, tels que la triphénylphosphine ou le dmsO, nous avons choisi d'utiliser des précurseurs métalliques pour lesquels l'élimination d'un ligand serait irréversible. Ceci implique, en accord avec la loi d'action de masses, soit de piéger le ligand sous la forme d'un précipité (*i.e.* abstraction de chlore par un sel d'argent) soit d'éliminer un ligand gazeux (*i.e.* monoxyde de carbone). Dans ce sens, nous avons opté pour le complexe  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  qui présente également l'avantage d'être dimérique.

## B. Complexe $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ et OPS

Nous décrivons ici la synthèse de nouveaux complexes de ruthénium comportant des ligands AP, préparés à partir du composé commercial  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ . Leur caractérisation en solution et à l'état solide sera également discutée.

<sup>126</sup> I. P. Evans, A. Spencer, G. Wilkinson, *J.C.S. Dalton* **1973**, 204-209

<sup>127</sup> La notation dmsO-S/O fait référence à l'atome par lequel le dmsO est coordonné au métal

1. Complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$ 

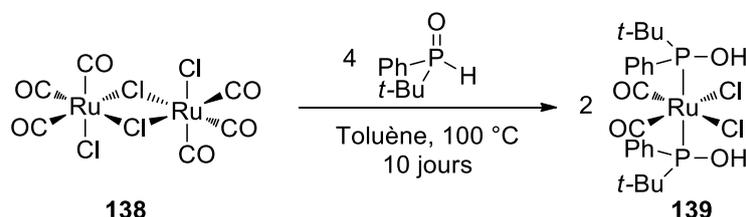
## a. Synthèse

Afin d'assurer l'introduction de deux AP, le clivage du dimère  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  et l'élimination d'un ligand carbonyle sont nécessaires. Pour ce faire, la réaction doit être réalisée à haute température, c'est pourquoi nous avons choisi le toluène comme solvant.

L'objectif étant d'introduire deux AP sur le métal, l'utilisation d'OPS dissymétrique racémique pourrait conduire à des mélanges de diastéréomères. Afin d'identifier la configuration des diastéréomères, les premiers essais ont été menés avec l'**OPS-1** en série racémique ( $\pm$ )-*t*-BuPhPHO et énantiopure ( $S_P$ )-*t*-BuPhPHO. Nous distinguons les complexes de type « *like* » comportant deux ligands phosphorés de même configuration ( $S_P S_P$  ou  $R_P R_P$ ) des complexes de type « *unlike* » comportant deux ligands phosphorés de configurations différentes ( $S_P R_P$ ,  $S_P R_P$ ).

Cette réaction, bien que très lente, se fait avec de bons rendements (**Tableau 19**). L'avancement de la réaction est suivi par RMN du phosphore  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . La conversion totale des quatre équivalents d'OPS en AP coordonnés au ruthénium nécessite 10 jours. Les complexes sont purifiés sur un tampon de silice, élués au dichlorométhane (DCM).

**Tableau 19.** Préparation de complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(t\text{-BuPhPOH})_2]$  à partir de ligands racémiques ou énantiopurs<sup>a</sup>



| Entrée | Ligand                          | Complexe   | <i>unlike</i> / <i>like</i> | Rendement (%) |
|--------|---------------------------------|------------|-----------------------------|---------------|
| 1      | <b>OPS-1-(<math>\pm</math>)</b> | <b>139</b> | 1 / 1                       | 85            |
| 2      | <b>OPS-1-(<math>S_P</math>)</b> | <b>139</b> | 5 / 95                      | 92            |

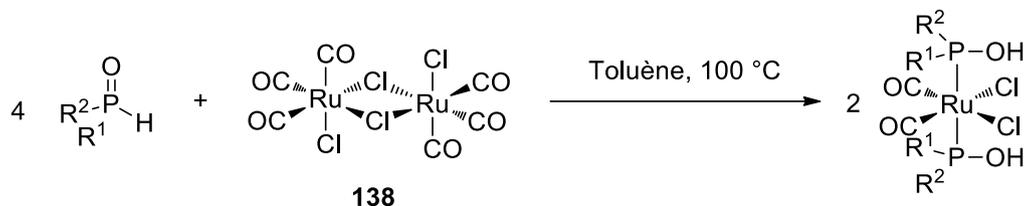
<sup>a</sup> Conditions expérimentales : [Ru] (0,2 mmol), OPS (0,88 mmol), Toluène (0,1 M), 110°C

La coordination de deux ligands AP au ruthénium est confirmée par spectrométrie de masse. Elle est également illustrée par la différence de résultat entre l'utilisation d'un OPS P-stéréogénique racémique (entrée 1) et celle d'un OPS énantiopur (entrée 2). Comme escompté, un mélange de deux complexes diastéréomères *like* et *unlike* est obtenu lorsqu'on utilise un OPS P-stéréogénique racémique (entrée 1). L'usage d'un ligand énantiopur ( $S_P$ ) produit sélectivement le composé de configuration *like* où les deux atomes de phosphore sont

de même configuration (majoritairement  $S_P S_P$ ) (entrée 2). Une racémisation partielle du ligand phosphoré est mise en évidence par la présence du composé *unlike* ( $\{R_P S_P, S_P R_P\} = 5\%$ ).

Ces conditions réactionnelles ont été ensuite utilisées pour la préparation d'autres complexes. Les résultats des synthèses sont consignés dans le **Tableau 20**.

**Tableau 20.** Préparation de complexes  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]^a$



| Entrée | Ligand $R^1R^2PHO$   | Complexe   | Temps (jours) | <i>e.d.</i> (%) | Rendement (%)  |
|--------|--|------------|---------------|-----------------|----------------|
| 1      | <b>OPS-1-(<math>S_P</math>)</b> <i>t</i> -BuPhPHO                            | <b>139</b> | 10            | 90 <sup>b</sup> | 92             |
| 2      | <b>OPS-9</b> <i>n</i> -BuPhPHO   | <b>140</b> | 3             | 20 <sup>c</sup> | 85             |
| 3      | <b>OPS-24-(<math>S_P</math>)</b> CyPhPHO                                     | <b>141</b> | 3             | 20 <sup>c</sup> | 82             |
| 4      | <b>OPS-24-(±)</b> CyPhPHO  | <b>141</b> | 3             | 20 <sup>c</sup> | 81             |
| 5      | <b>OPS-25</b> MePhPHO  | <b>142</b> | 3             | 20 <sup>c</sup> | 30             |
| 6      | <b>OPS-3,</b> Ph <sub>2</sub> PHO  | <b>143</b> | 3             | -               | 53             |
| 7      | <b>OPS-17,</b> Cy <sub>2</sub> PHO   | <b>144</b> | 3             | -               | 92             |
| 8      | <b>OPS-21,</b> <i>t</i> -Bu <sub>2</sub> PHO                                 | <b>145</b> | 10            | -               | 0 <sup>c</sup> |
| 9      | <b>OPS-27,</b> Ad <sub>2</sub> PHO   | <b>146</b> | 10            | -               | 0 <sup>c</sup> |
| 10     | <b>OPS-28,</b> ( <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> PHO | <b>147</b> | 3             | -               | 83             |

<sup>a</sup> Conditions expérimentales : [Ru] (0,2 mmol), OPS (0,88 mmol), Toluène (0,1 M), 110°C.

<sup>b</sup> *unlike/like* : 5/95. <sup>c</sup> Composés *unlike* et *like* indéterminés. <sup>d</sup> 1,4-dioxane 110°C.

A l'instar des complexes  $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})(AP)]$  développés précédemment, la composante stérique des substituants de l'acide phosphineux semble contrôler la coordination ou non du ligand au métal. Ainsi, la formation d'une liaison phosphore-ruthénium (P-Ru) n'est jamais observée avec des ligands encombrés tels que les oxydes de di-*tert*-butyl- et diadamantylphosphine (entrées 8-9). Si la majorité des complexes est obtenue avec des rendements supérieurs à 80%, les complexes **142** et **143** sont isolés avec des rendements inférieurs à 50% et cela malgré des conversions totales.<sup>128</sup> Dans l'ensemble ces complexes sont stables à l'air à l'exception du composé **142**  $[RuCl_2(CO)_2\{(MePhPOH)_2\}]$ . Il a été remarqué que la formation de complexe  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]$  à partir des OPS racémiques **OPS-9**, **OPS-24** et **OPS-25** se fait avec une légère sélectivité, car un excès diastéréomérique (*e.d.*) de 20%

<sup>128</sup> Des problèmes de solubilités et de dégradations sur la silice ont été observés

(entrées 2-5) est obtenu, contrairement à l'**OPS-1** racémique pour laquelle aucune sélectivité n'a été observée (**Tableau 19**, entrée 1). Cependant, nous ne sommes pas en mesure d'attribuer un signal à un isomère en particulier pour les complexes **140** à **142**.

Contrairement à l'**OPS-1** *t*-BuPhPHO, une racémisation d'**OPS-24** CyPhPHO a lieu au cours de la réaction. Le même rapport *unlike/like* est observé à partir du préligand optiquement actif (entrée 3) ou du préligand racémique (entrée 4). Afin d'identifier l'origine de cette racémisation, l'**OPS-24-(+)** énantiomériquement enrichi (*e.e.* = 57%) a été mis en solution dans le toluène et chauffé à 100°C pendant 72h. Après concentration du milieu, l'**OPS-24-(+)** est récupéré avec un excès énantiomérique de 17%. L'épimérisation de l'atome de phosphore semble donc thermique et n'impliquerait pas le métal. La présence d'un oxydant tel que l'oxygène pourrait, par analogie avec les phosphines tertiaires, être un facteur de racémisation par transfert électronique.<sup>129</sup> Malgré la racémisation de l'**OPS-24-(+)**, un suivi par RMN du <sup>31</sup>P de la formation des complexes à partir du ligand énantiopur permettrait l'attribution des diastéréomères. L'isomère *like* devrait se former en premier avant que la racémisation de l'OPS n'ait lieu et ne permette la formation de complexes *unlike*.

Par ailleurs, au cours du suivi de la réaction par RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (**Figure 19**), nous avons observé la formation rapide d'une espèce phosphorée ( $\delta(\text{ppm}) = 57,4$ ), puis sa disparition au profit du complexe  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2\{(\text{S}_\text{P})\text{-}t\text{-BuPhPOH}\}_2]$  ( $\delta(\text{ppm}) = 113,9$ ). Cette espèce, dont le déplacement chimique est très proche de celui de l'OPS libre, pourrait correspondre à un complexe de type  $[\text{M}/\text{OPS}]$  avec une coordination via l'atome d'oxygène.

---

<sup>129</sup> K. D. Reichl, D. H. Ess, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9354-9357

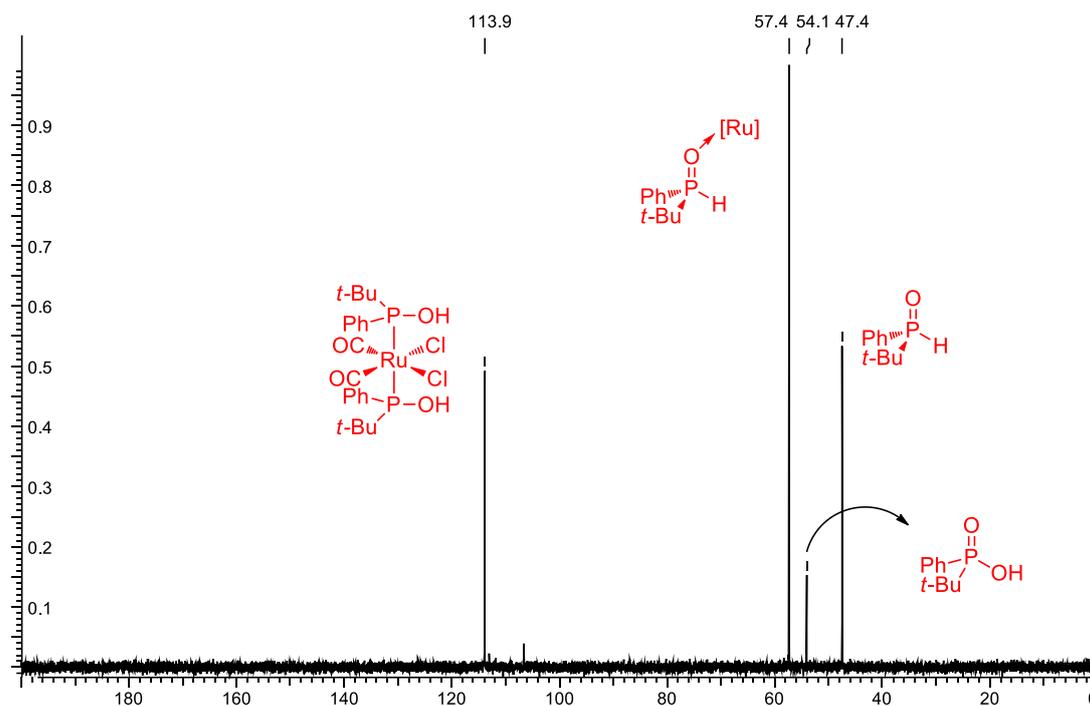


Figure 19. Suivi de la formation de  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2\{(\text{S}_\text{P})\text{-t-BuPhPOH}\}_2]$  par RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

### b. Etude structurale

La coordination de deux ligands AP a été confirmée par spectrométrie de masse et RMN  $^{31}\text{P}$ . Comme lors de l'étude précédente, un déplacement vers les champs faibles du signal du phosphore (autour de 100 ppm) et l'absence de couplage  $^1\text{J}(\text{P},\text{H})$  corroborent la formation d'adduits  $[\text{Ru}]/\text{AP}$ . Dans le cas des complexes **139a-b**, les diastéréomères *unlike* et *like* (Figure 20) ont été mis en évidence par RMN  $^{31}\text{P}$ . La racémisation partielle de l'OPS-1 dans le cas du complexe **139b** permet d'identifier le composé *like* comme étant plus déblindé (113,8 ppm) que le composé *unlike* (113,0 ppm) en RMN  $^{31}\text{P}$ . Les complexes **140-142** se présentent systématiquement sous la forme d'un mélange de diastéréomères *like* et *unlike*.

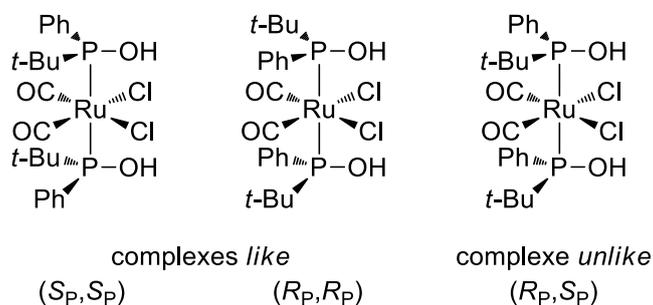
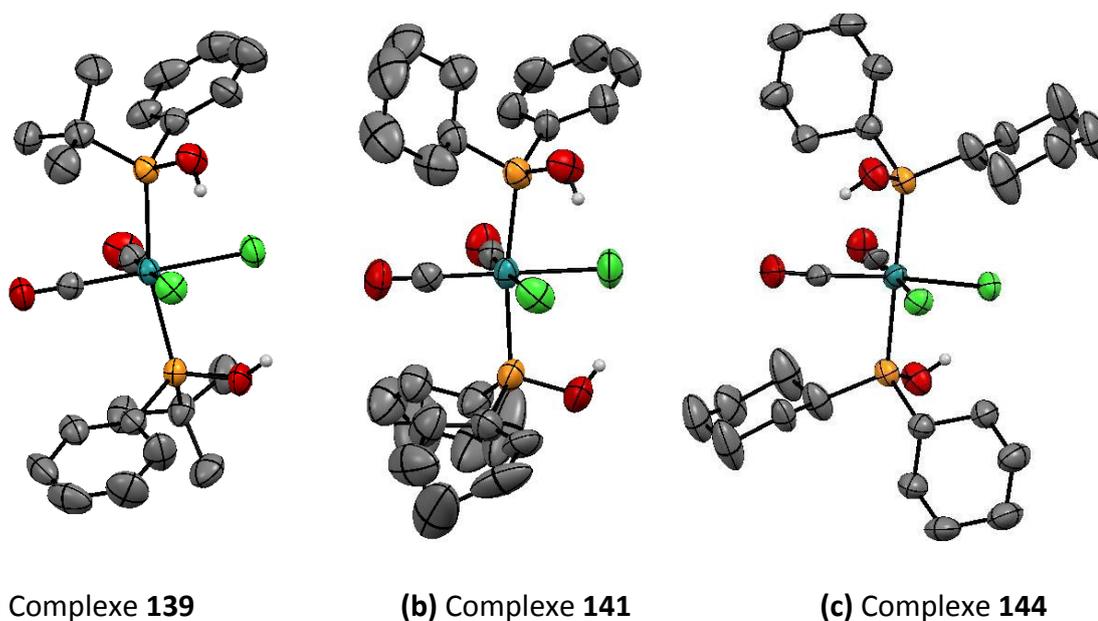


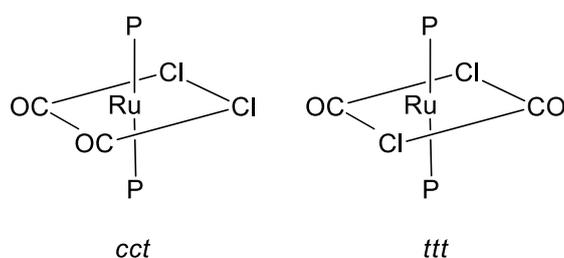
Figure 20. Représentations des diastéréomères *like* et *unlike* (la détermination de la configuration du phosphore ne prend pas en compte l'atome de ruthénium)

Les structures des complexes ont quant à elles été déterminées par DRX (Figure 21).



**Figure 21.** Représentation des structures des complexes **139**, **141** et **144** par DRX (la plupart des hydrogènes ont été omis par soucis de clarté)

Les complexes présentent une géométrie octaédrique (bipyramide à base carrée) qui peut exister sous la forme de deux isomères : *cct* (*cis-cis-trans*) ou *ttt* (*trans-trans-trans*) (**Figure 22**). Les isomères avec les ligands phosphorés en position *cis* sont défavorisés en raison des répulsions stériques.<sup>130</sup> Les deux ligands AP en positions apicales (sommet de chaque pyramide) sont donc en *trans* l'un de l'autre. Les ligands chlores et carbonyles s'inscrivent dans un plan carré.



**Figure 22.** Configuration *cct* et *ttt* des complexes  $[RuCl_2(CO)_2(L)_2]$  ( $L =$  ligand phosphoré)

Une sélection de longueurs de liaisons (Ru-Cl, Ru-P, P-O, O...Cl et Ru-CO) et l'angle P(1)-Ru-P(2) sont consignés dans le **Tableau 21**.

<sup>130</sup> T. Tuttle, D. Wang, W. Thiel, J. Köhler, M. Hofmann, J. Weis, *Organometallics* **2006**, 25, 4504-4513

**Tableau 21.** Sélection de mesures de distances et d'angles de complexes de type  $[RuCl_2(CO)_2(L)_2]$  (L = ligand phosphoré)<sup>a</sup>

| Entrée | Complexe                   | Ru-Cl(1) (Å) | Ru-Cl(2) (Å) | Ru-C(1) (Å) | Ru-C(2) (Å) | Angle P-Ru-P |
|--------|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| 1      | <b>139</b>                 | 2,440        | 2,440        | 1,860       | 1,863       | 164,5        |
| 2      | <b>141</b>                 | 2,431        | 2,427        | 1,863       | 1,856       | 170,4        |
| 3      | <b>144</b>                 | 2,368        | 2,421        | 1,894       | 1,893       | 180,0        |
| 4      | <b>148a</b> <sup>131</sup> | 2,426        | 2,453        | 1,865       | 1,854       | 175,3        |

| Entrée | Complexe                   | Ru-P(1) (Å) | Ru-P(2) (Å) | P(1)-O(1) (Å) | P(2)-O(2) (Å) | O...Cl (Å)    |
|--------|----------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 1      | <b>139</b>                 | 2,406       | 2,405       | 1,602         | 1,599         | 3,048 / 3,051 |
| 2      | <b>141</b>                 | 2,392       | 2,394       | 1,606         | 1,603         | 2,983 / 3,077 |
| 3      | <b>144</b>                 | 2,399       | 2,399       | 1,613         | 1,613         | 3,036 / 3,226 |
| 4      | <b>148a</b> <sup>131</sup> | 2,425       | 2,425       | -             | -             | -             |

<sup>a</sup> cristallisation DCM/Octane

Les longueurs de liaisons autour du ruthénium (Ru-P, Ru-CO et Ru-Cl) sont similaires à celles d'un complexe analogue comportant des triphénylphosphines **148**. Les distances P-O (environ 1,60 Å) correspondent à celles des acides phosphineux. Si les distances Ru-P sont sensiblement plus longues (+2,2%) en comparaison à celles des complexes  $[RuX_2(\eta^6-p\text{-cymène})(AP)]$  (**Tableau 10**), les distances Ru-Cl sont très similaires.

On note une orientation des groupements hydroxyles vers les atomes de chlore, à l'image des complexes de platine<sup>45-46</sup> et de palladium<sup>54</sup>. Les distances oxygène-chlore de l'ordre de 3 Å (2,983 à 3,077 Å) autoriseraient des liaisons hydrogène OH...Cl.<sup>60</sup> Les déformations accentuées des angles P-Ru-P des complexes **139** et **141**, inférieurs ou égaux à 170° (refermés vers les chlores)(entrées 1-2) corroborent la formation de structures « *spiro* » stabilisées par des liaisons hydrogène (**Figure 23**). Le complexe **144** présente quant à lui un angle P(1)-Ru-P(2) de 180°.

<sup>131</sup> A. A. Batista, J. Zukerman-Schpector, O. M. Porcu, S. L. Queiroz, M. P. Araujo, G. Oliva, D. H. F. Souza, *Polyhedron* **1994**, *13*, 689-693

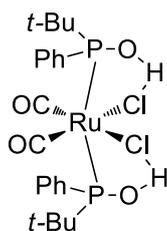


Figure 23. Représentation du complexe **139** avec des liaisons hydrogène stabilisant les structures « spiro »

Les analyses des complexes à l'état solide ne sont pas suffisantes pour valider des configurations *cct* ou *ttt*. En revanche, celles des spectres infrarouge permettent de les identifier pour chaque complexe en se basant sur les bandes d'élongations des carbonyles.<sup>132</sup> Les complexes de type *cct*-[RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>] présentent deux bandes d'élongation C≡O, d'intensité relativement proches, l'une symétrique  $\nu_{(\text{CO})\text{sym}}$  entre 2065 et 2050 cm<sup>-1</sup> et l'autre asymétrique  $\nu_{(\text{CO})\text{as}}$  entre 2001 et 1990 cm<sup>-1</sup>.<sup>133</sup> A contrario, les complexes de configuration *ttt* présentent une bande<sup>134</sup>  $\nu_{(\text{CO})\text{as}}$  très intense (étirement asymétrique) comprise entre 2015 et 1980 cm<sup>-1</sup>. Ces valeurs sont consignées dans le **Tableau 22** pour les différents complexes.

Tableau 22. Sélection de bande infrarouge de complexes ruthénium/carbonyles<sup>a</sup>

| Entrée | Complexe   | $\nu_{\text{C-O}}$ (cm <sup>-1</sup> ) | $\nu_{\text{P-O}}$ (cm <sup>-1</sup> ) | $\nu_{\text{O-H}}$ (cm <sup>-1</sup> ) | Isomère                   |
|--------|--|--|--|--|---------------------------|
| 1      | <b>139</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {AP( <i>t</i> BuPh)} <sub>2</sub> ]                                | 2050, 1993                             | 873                                    | 3221                                   | <i>cct</i>                |
| 2      | <b>140</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {AP( <i>n</i> BuPh)} <sub>2</sub> ]                                | 2056, 1992                             | 876                                    | 3163                                   | <i>cct</i>                |
| 3      | <b>141</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {AP(CyPh)} <sub>2</sub> ]  | 2050, 1990                             | 873                                    | 3250 (large)                           | <i>cct</i>                |
| 4      | <b>143</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {AP(Ph) <sub>2</sub> } <sub>2</sub> ]                              | 2058, 1991                             | 879                                    | 3100 (large)                           | <i>cct</i>                |
| 5      | <b>144</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {AP(Cy) <sub>2</sub> } <sub>2</sub> ]                              | 2048, 1991                             | 856                                    | 3266                                   | <i>cct</i>                |
| 6      | <b>147</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {AP(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> } <sub>2</sub> ] | 2065, 2002                             | 879                                    | 3171                                   | <i>cct</i>                |
| 7      | <b>148a</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                                | 2059, 1997                             | -                                      | -                                      | <i>cct</i> <sup>133</sup> |
| 8      | <b>148b</b> , [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]                                | 2011                                   | -                                      | -                                      | <i>ttt</i> <sup>133</sup> |

<sup>a</sup> spectre réalisé en ATR

A partir de ces résultats, nous pouvons attribuer à chaque complexe une configuration (**Tableau 22**). Les complexes comportant des ligands AP (entrées 1-6) se présentent dans

<sup>132</sup> F. A. Cotton, Chemical Applications of Group Theory, Wiley-Interscience : New-York, **1967**

<sup>133</sup> E. A. Seddon, K. R. Seddon, *The Chemistry of ruthenium, Chapitre 9*, Elsevier : Amsterdam, **1984**

<sup>134</sup> La bande d'élongation symétrique  $\nu_{(\text{CO})\text{sym}}$  étant d'intensité très faible seule la bande d'élongation asymétrique  $\nu_{(\text{CO})\text{as}}$  est considérée.

l'ensemble sous la forme d'un isomère *cct*. Les bandes d'élongation des liaisons P-O (comprises entre 856 et 879  $\text{cm}^{-1}$ ) et O-H (larges ; autour de 3200  $\text{cm}^{-1}$ ) observées sont en accord avec la présence d'acides phosphineux.<sup>135</sup>

Par ailleurs, d'après le principe du Paramètre Electronique de Tolman (TEP),<sup>61</sup> les valeurs d'élongation des carbonyles nous permettent de classer, de manière relative, différents ligands en fonction leur caractère «  $\delta^-$  » donneur d'électrons. Ainsi le complexe présentant la  $\nu_{\text{C-O}}$  la plus élevée comporte le ligand le moins donneur d'électrons. A l'inverse, un complexe avec la  $\nu_{\text{C-O}}$  la plus faible possède le ligand le plus donneur. Les valeurs des bandes d'élongation symétriques des carbonyles des complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{L})_2]$  (L = ligand phosphoré) sont répertoriées dans le **Tableau 23**. Il est intéressant de noter que les oxydes de cyclohexylphényl- et *tert*-butylphénylphosphine semblent avoir un paramètre électronique similaire.

**Tableau 23.** Classification relative des ligands selon leur caractère donneur ou accepteur d'électrons

|                                   | Peu donneur                                    |                | Caractère donneur       |                   |         |                   | Plus donneur            |  |
|-----------------------------------|--|----------------|-------------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------------|--|
| <b>Ligand</b>                     | $(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_2\text{POH}$ | $\text{PPh}_3$ | $\text{Ph}_2\text{POH}$ | <i>n</i> -BuPhPOH | CyPhPOH | <i>t</i> -BuPhPOH | $\text{Cy}_2\text{POH}$ |  |
| $\nu_{(\text{C-O})_{\text{sym}}}$ | 2065   | 2059           | 2058                    | 2056              | 2050    | 2050              | 2048                    |  |

### c. $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$ : précurseur de complexes $[\text{Ru}/\text{PAP}]$ ?

Les complexes élaborés comportant deux AP, nous avons tenté de former le ligand Phosphinito-Acide Phosphineux. Bien que les ligands AP soient en position *trans*, nous pensions qu'une isomérisation en *cis* serait possible à l'instar des complexes de platine développés par Achard *et al.*<sup>46</sup> Malheureusement, l'usage de différents sels d'argent en présence ou non de base n'a jamais conduit qu'à une décooordination d'un ligand AP.

## 2. Complexes $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$

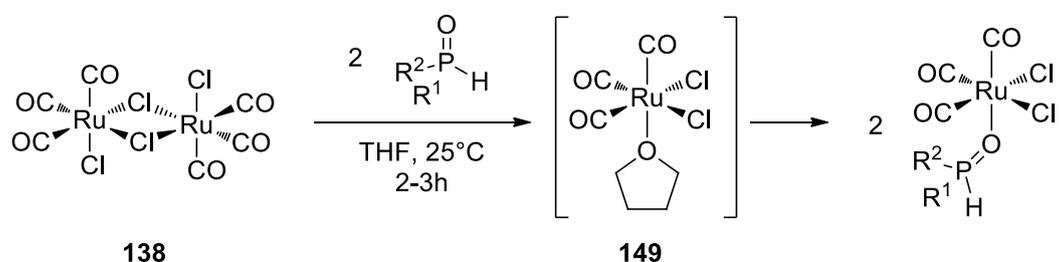
Lors de la préparation des complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$ , la formation d'une autre espèce phosphorée a été observée au cours du suivi réactionnel par RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . La présence d'une constante de couplage  $J(\text{P},\text{H})$  supérieure à 450 Hz, preuve d'une liaison P-H, nous permet de faire l'hypothèse qu'il s'agit d'un complexe de ruthénium de type  $[\text{Ru}]/\text{OPS}$  avec coordination via l'atome d'oxygène. Ce mode de coordination étant rare avec les métaux de transition et

<sup>135</sup> Valeurs attendues 850 à 900  $\text{cm}^{-1}$  pour  $\nu_{\text{P-O}}$  et 2900 à 3400  $\text{cm}^{-1}$  pour  $\nu_{\text{O-H}}$

d'autant plus avec ceux du groupe VIII, nous avons tenté de caractériser ce type de composé et de déterminer leur implication dans la formation des complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$ .

### a. Synthèse

En 1967, Bruce et Stone sont parvenus à isoler un adduit  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{THF})]$  (**149**)<sup>136</sup> en cristallisant dans le THF le produit de carbonylation du trichlorure de ruthénium<sup>137</sup> supposé être le complexe dinucléaire  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ . Malgré la faiblesse de la liaison ruthénium-oxygène, la rupture des ponts halogénés semble possible avec un ligand faiblement donneur tel que le THF. Par ailleurs, Lindner et Schilling avaient montré la formation d'adduits de rhénium  $[\text{Re}]/\text{OPS}$  par dissociation de  $[\text{ReX}(\text{CO})_4]_2$  (**Schéma 19**).<sup>33</sup> En nous appuyant sur ces exemples, nous avons tenté de former des adduits  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$  dans le THF, en espérant déplacer la molécule de THF coordonnée par un OPS (**Schéma 79**).



**Schéma 79.** Proposition de synthèse de complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$  avec coordination de l'OPS par l'atome d'oxygène

La réaction suivie par RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , est complète en 2 à 3 h. Le complexe est ensuite purifié par précipitation, filtration et recristallisation pour donner un solide jaune clair avec un bon rendement. Le complexe est stable à l'air. Différents composés ont été synthétisés, les résultats sont consignés dans le **Tableau 24**.

<sup>136</sup> M. I. Bruce, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. (A)* **1967**, 1238-1241

<sup>137</sup> J. P. Coleman, W.R. Roper, *J. Amer. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4008-4009

**Tableau 24.** Synthèse de complexes  $[RuCl_2(CO)_3(R^1R^2PHO)]^a$ 

| Entrée | Ligand, R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> PHO     | Complexe   | Rendement (%)  |
|--------|---|------------|----------------|
| 1      | <b>OPS-1</b> , <i>t</i> -BuPhPHO              | <b>150</b> | 87             |
| 2      | <b>OPS-9</b> , <i>n</i> -BuPhPHO              | <b>151</b> | 93             |
| 3      | <b>OPS-17</b> , Cy <sub>2</sub> PHO           | <b>152</b> | 97             |
| 4      | <b>OPS-21</b> , <i>t</i> -Bu <sub>2</sub> PHO | <b>153</b> | 0 <sup>b</sup> |
| 5      | <b>OPS-25</b> , MePhPHO                       | <b>154</b> | 90             |
| 6      | <b>OPS-27</b> , Ad <sub>2</sub> PHO           | <b>155</b> | 0 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Conditions expérimentales : [Ru] (0,1 mmol), OPS (0,2 mmol), THF (0,1 M), 25°C

<sup>b</sup> Réaction dans le 1,4-dioxane à 40, 60 et 80 °C

On remarquera une fois de plus que les ligands comportant des substituants di-adamantyle et di-*tert*-butyle ne se coordonnent pas au centre métallique (**Tableau 24**, entrée 4 et 6). La rigidité des substituants *tert*-butyle et adamantyle semble empêcher la minimisation de la contrainte stérique de ces ligands et ainsi interdire leur coordination sur un atome de ruthénium.

#### b. Etude structurale

La formation des adduits  $[RuCl_2(CO)_3(R^1R^2PHO)]$  a été validée par spectrométrie de masse. L'analyse RMN des différents complexes isolés a révélé qu'il s'agissait bien des espèces phosphorées observées lors du suivi de la préparation des complexes  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]$ . Les valeurs sont retranscrites dans le **Tableau 25**.

**Tableau 25.** Déplacements chimiques et constantes de couplage  $^1J(P,H)$  des complexes [Ru]/OPS comparés aux OPS libres

| Entrée | Complexe                                   | $\delta$ (ppm) ( $^1J(P,H)$ ) |                  | $\Delta[^1J(P,H)]$ |
|--------|--|-------------------------------|------------------|--------------------|
|        |  | Complexe                      | OPS libre        |                    |
| 1      | <b>150</b> , $[RuCl_2(CO)_3[OPS(tBuPh)]]$  | 57,36 (504,6 Hz)              | 47,41 (452,8 Hz) | 53,5 Hz            |
| 2      | <b>151</b> , $[RuCl_2(CO)_3[OPS(n-BuPh)]]$ | 43,70 (515,5 Hz)              | 27,98 (463,1 Hz) | 52,4 Hz            |
| 3      | <b>152</b> , $[RuCl_2(CO)_3[OPS(Cy)_2]]$   | 61,20 (483,4 Hz)              | 49,97 (433,8 Hz) | 49,6 Hz            |
| 4      | <b>154</b> , $[RuCl_2(CO)_3[OPS(MePh)]]$   | 37,42 (534,0 Hz)              | 20,21 (472,2 Hz) | 61,8 Hz            |
| 5      | <b>156</b> , $[RuCl_2(CO)_3[OPS(CyPh)]^a$  | 49,23                         | 36,68            | -                  |
| 6      | <b>157</b> , $[RuCl_2(CO)_3[OPS(Ph)_2]^a$  | 39,61                         | 21,38            | -                  |

<sup>a</sup> Spectres réalisés dans le CDCl<sub>3</sub>.

<sup>b</sup> Composé non-isolé, observé par RMN  $^{31}P\{^1H\}$  lors de la formation du complexe  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]$  correspondant.

Le mode de coordination a pu être identifié par RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$ . En effet, un décalage du déplacement chimique du phosphore vers les champs faibles conjugué à une augmentation de la constante de couplage  $^1J(\text{P},\text{H})$  révèle un comportement similaire aux complexes de types  $[\text{M}]/\text{OPS}$  (cf. Chapitre 1, **Tableau 3** et **Tableau 4**). L'augmentation de la constante de couplage traduit le « caractère s » plus marqué de la liaison phosphore-hydrogène (P-H).

L'analyse des spectres infrarouge valide aussi la coordination de l'OPS par l'oxygène (**Tableau 26**).

**Tableau 26.** Sélection de bandes d'élongation relevées par spectrométrie infrarouge<sup>a</sup>

| Entrée | Complexe   | Infra-Rouge $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) |      |      |      |      |  |
|--------|--|--|------|------|------|------|--|
|        |  | CO                                     |      | P-H  |      | P=O  |  |
| 1      | <b>150</b> , $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3[\text{OPS}(t\text{-BuPh})]]$ | 2130                                   | 2069 | 2025 | 2374 | 1139 |  |
| 2      | <b>151</b> , $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3[\text{OPS}(n\text{BuPh})]]$  | 2130                                   | 2043 | -    | -    | 1134 |  |
| 3      | <b>152</b> , $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3[\text{OPS}(\text{Cy})_2]]$   | 2129                                   | 2044 | 1993 | -    | 1097 |  |
| 4      | <b>154</b> , $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3[\text{OPS}(\text{MePh})]]$   | 2134                                   | 2067 | 2049 | -    | 1136 |  |
| 5      | <b>149</b> , $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{THF})]$                | 2129                                   | 2047 | 1965 | -    | -    |  |
| 6      | <b>138</b> , $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$                          | 2143                                   | 2083 | -    | -    | -    |  |

<sup>a</sup> Spectres réalisés en ATR

On note des bandes d'élongation  $\nu_{\text{P=O}}$  inférieures à  $1160 \text{ cm}^{-1}$ ,<sup>138</sup> ainsi que la présence d'une bande à  $2374 \text{ cm}^{-1}$  que nous attribuons à la fréquence d'élongation de la liaison P-H, dans le cas du complexe **150** (**Tableau 26**, entrée 1). Les bandes sont similaires à celles observées pour le complexe avec un ligand THF (**148**), corroborant l'idée d'une coordination par l'atome d'oxygène.

Enfin la structure tridimensionnelle du complexe est déterminée par DRX (**Figure 24**). La recristallisation du complexe **150** par diffusion lente du chloroforme dans le *n*-octane produit des aiguilles jaune pâle.

<sup>138</sup> La fréquence d'élongation de la liaison P=O des OPS libres avoisine les  $1160 \text{ cm}^{-1}$  (cf. partie bibliographique)

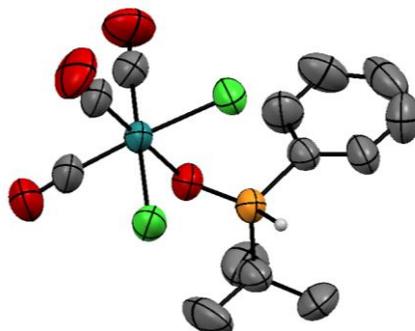


Figure 24. Représentation ORTEP par éléments du complexe **150**  $[RuCl_2(CO)_3(tBuPhPHO)]$

L'atome de ruthénium est inscrit dans une structure de géométrie bipyramide à base carrée. Les longueurs Ru-Cl et Ru-CO respectivement de l'ordre de 2,390 Å et 1,890 Å sont classiques pour un tel complexe. La distance P-O égale à 1,513 Å est caractéristique d'une double liaison phosphore-oxygène.

D'autre part, il est intéressant de noter que nous observons exclusivement la formation de complexes coordonnés par l'oxygène malgré l'existence dans le milieu d'AP et cela contrairement aux travaux de Chat et Heaton.<sup>8</sup> Ce comportement montre que la liaison ruthénium-oxygène (Ru-O) formée n'est pas aussi faible que le prédisaient les précédents travaux sur des complexes [M]/OPS.

c. Implication de  $[RuCl_2(CO)_3(OPS)]$  dans la formation de  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]$

Ayant observé au cours de la préparation des complexes  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]$  la présence de complexes de type [Ru]/OPS, nous nous sommes intéressés à l'implication de ces derniers dans la formation des premiers. Sont-ils des intermédiaires ou des produits secondaires qui évoluent vers un produit thermodynamique : le complexe [Ru]/AP<sub>2</sub>?

Pour cela, nous avons placé le complexe  $[RuCl_2(CO)_3(t-BuPhPHO)]$  en solution dans le toluène, chauffé à 110°C pendant plusieurs jours (**Schéma 80**).

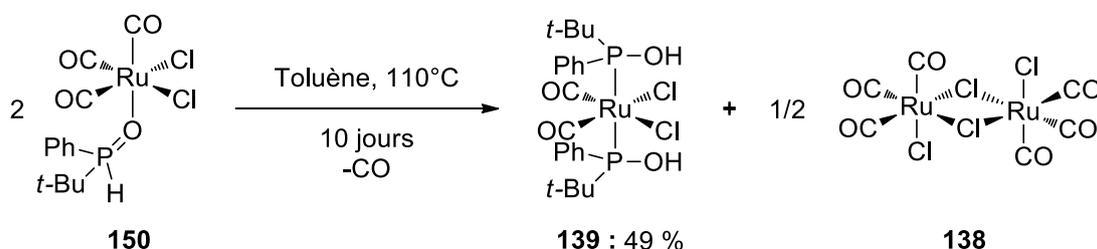
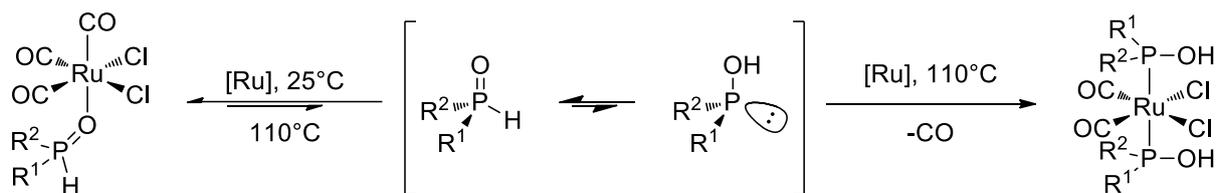


Schéma 80. Réactivité d'un complexe  $[RuCl_2(CO)_3(t-BuPhPHO)]$

Par suivi RMN  $^{31}P\{^1H\}$  de la réaction, on note une conversion totale du complexe **150** en **139**. Le rendement de 49% est cohérent avec le bilan matière : 2 équivalents de **150** pour former

un équivalent de **139**. Ce résultat montre qu'un équivalent d'AP coordonné provient de la dissociation du complexe **150** qui libère un OPS.

Ainsi, à la manière du complexe [Rh]/OPS observé par Martin *et al.* (**Schéma 27**),<sup>41</sup> le complexe **150** est un produit cinétique issu de la dissociation d'un dimère métallique initiée par l'OPS. La réversibilité de la liaison oxygène-métal associée à l'équilibre de tautomérie OPS/AP conduit au produit thermodynamique : le complexe  $[RuCl_2(CO)_2(AP)_2]$  (**Schéma 81**). Il n'est pas exclu que l'OPS coordonné au métal aide à l'élimination d'un carbonyle.



**Schéma 81.** Equilibres régissant la formation du complexe cinétique  $[Ru]/OPS$  et du produit thermodynamique  $[Ru]/(AP)_2$

## C. Cycloisomérisation d'arènes catalysée par des acides- $\pi$

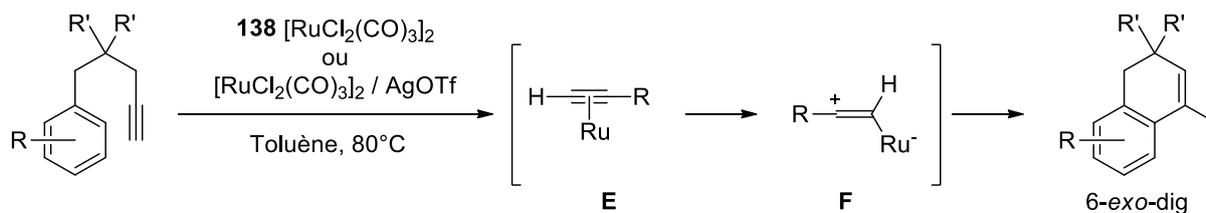
Dans une démarche de valorisation de ces complexes, nous nous sommes intéressés à leur utilisation comme catalyseur pour la construction de liaisons carbone-carbone (C-C). Si les premiers essais comme catalyseurs d'activation de liaison C-H n'ont pas abouti, leur utilisation comme activateur d'alcyne s'est révélée plus intéressante.

### 1. Travaux antérieurs

L'attaque nucléophile sur un alcyne activé sous la forme de complexes métal-alcyne est une réaction classique de la chimie organométallique. Parmi les nombreuses méthodes existantes, principalement à l'or et au platine,<sup>139</sup> Chatani *et al.* ont rapporté en 2000 un exemple de cycloisomérisation d'arényne catalysée par un complexe de ruthénium avec des ligands carbonyle comme acide de Lewis- $\pi$  (**Schéma 82**).<sup>140</sup>

<sup>139</sup> Revues sur la cyclisation catalysée par des acides de Lewis- $\pi$  : (a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449. (b) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221. (c) D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675-691

<sup>140</sup> N. Chatani, H. Inoue, T. Ikeda, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4913-4918



**Schéma 82.** Cycloisomérisation 6-exo-dig d'arényne par Chatani *et al.*

Au cours de cette transformation, le complexe  $\pi$ -coordonné **E** peut évoluer vers le complexe  $\sigma$ -vinylique cationique **F**. L'étape cinétiquement déterminante de cette réaction est l'attaque intramoléculaire du cycle aromatique sur l'espèce **F**. Si la réaction se fait avec une bonne conversion avec des arènes électroniquement riches ( $R = m\text{-OMe}$ ), Chatani *et al.* ont remarqué qu'un arène avec une densité électronique insuffisante ( $R = \text{H}$ ), ne parvenait pas à réagir avec l'intermédiaire vinylique **F**, en présence d'un catalyseur neutre. L'utilisation d'un sel d'argent AgOTf autorise la réaction avec des arènes pauvres en électrons. L'usage d'un tel additif conduit à un complexe de ruthénium cationique plus électrophile, activant ainsi d'autant plus l'alcyne.

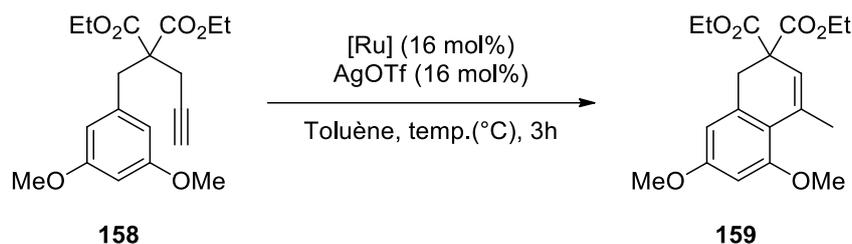
Au cours de cette étude, après une optimisation des conditions réactionnelles, nous examinerons dans un premier temps l'activité des complexes en série carbonyle et l'influence des ligands AP. Dans un second temps, nous nous intéresserons à la sélectivité avec des complexes et à l'influence des sels d'argent.

## 2. Optimisation des conditions réactionnelles

Les meilleurs résultats obtenus par Chatani *et al.* l'ont été en utilisant un aryle riche en électrons (3,5-diméthoxybenzyl)(propargyl)malonate (**158**) en présence d'un complexe cationique (**138** / AgOTf) (16 mol%) à 80°C dans le toluène pendant 1h. A ce système catalytique, nous avons comparé les complexes en série carbonyle **139**, **141**, **143**, **144**, **147** et **150** à différentes températures. Les résultats sont reportés dans le **Tableau 27**.

En comparaison des travaux antérieurs (entrées 1 et 2), à 80°C les complexes que nous avons développés (entrées 3-5) ne présentent pas de meilleures activités et nécessitent la présence d'un additif à base d'argent pour restaurer le caractère acide de Lewis- $\pi$  des complexes de ruthénium (entrées 4-5). Il est intéressant de noter que le sel d'argent peut également faire office de catalyseur (entrée 6). A 25°C, les systèmes catalytiques sans ligands AP se révèlent très peu voire pas du tout efficaces (entrée 7-9 et 11).

**Tableau 27.** Cycloisomérisation de l'arényne **158** à 80°C et température ambiante<sup>a</sup>

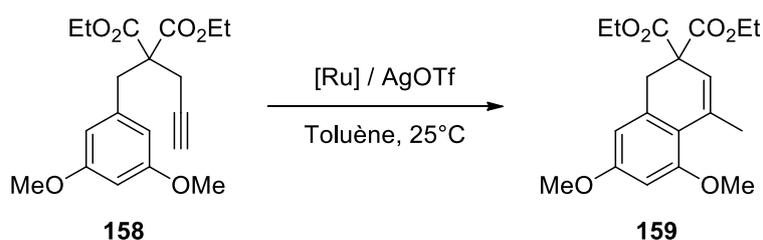


| Entrée | Complexe de [Ru]  | Temp. (°C) | Rendement (%)        |
|--------|---|------------|----------------------|
| 1      | <b>138</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>  |            | 83 (1h)              |
| 2      | <b>138</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>  |            | 91 (4h) <sup>b</sup> |
| 3      | <b>150</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>3</sub> ( <i>t</i> -BuPhPHO)]   | 80         | 81                   |
| 4      | <b>147</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> { <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ] |            | 82                   |
| 5      | <b>147</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> { <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ] |            | 0 <sup>b</sup>       |
| 6      | AgOTf seul  |            | 67                   |
| 7      | <b>138</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>  |            | traces               |
| 8      | <b>138</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>  |            | traces <sup>b</sup>  |
| 9      | <b>150</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>3</sub> ( <i>t</i> -BuPhPHO)]   | 25         | 11                   |
| 10     | <b>147</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> { <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ] |            | 64                   |
| 11     | AgOTf seul  |            | 15                   |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : [Ru] (16 mol%), AgOTf (16 mol%), **158** (0,5 mmol), Toluène (2,5 mL), 3h.

<sup>b</sup> Sans sel d'argent.

La présence de ligands AP étant bénéfique à l'efficacité du catalyseur (**Tableau 27**, entrée 10), nous avons optimisé le système catalytique en faisant varier les ligands AP et la charge en catalyseur (**Tableau 28**). L'étape de purification (l'élimination des sels métalliques) provoquant des pertes de produits, nous avons basé notre étude sur la conversion en observant par RMN <sup>1</sup>H l'avancement de la réaction.

Tableau 28. Cycloisomérisation de l'arèneyne **158** à 25°C, optimisation du système catalytique<sup>a</sup>

| Entrée | Complexe de [Ru]  | mol % | temps (h) | conversion (%)         |
|--------|---|-------|-----------|------------------------|
| 1      | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]   | 16    | 1         | 50                     |
| 2      | <b>141</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {CyPhPOH) <sub>2</sub> ]  | 16    | 1         | 90                     |
| 3      | <b>143</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Ph <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ]  | 16    | 1         | 83                     |
| 4      | <b>144</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Cy <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ]  | 16    | 0,5       | 100 (77 <sup>b</sup> ) |
| 5      | <b>147</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> { <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ] | 16    | 3         | 64                     |
| 6      | <b>144</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Cy <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ]  | 8     | 1         | 100                    |
| 7      | <b>144</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Cy <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ]  | 5     | 1         | 95                     |
| 8      | <b>144</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Cy <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ]  | 2     | 1         | 38                     |
| 9      | <b>144</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Cy <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ]  | 2     | 8         | 100                    |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : [Ru] (2-16 mol%), AgOTf (2-16 mol%), **158** (0,5 mmol), Toluène (2,5 mL).

<sup>b</sup> Rendement isolé.

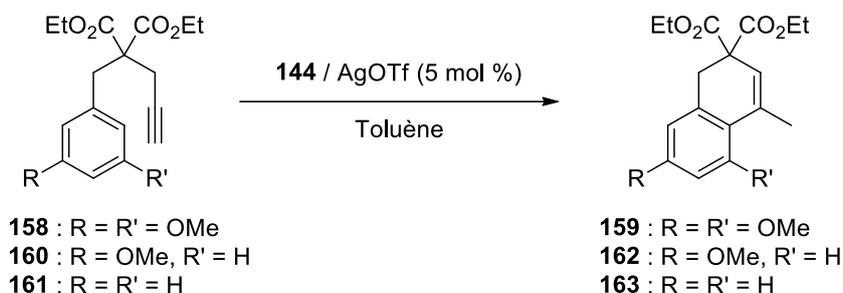
Avec une charge en catalyseur élevée (16 mol%), le complexe comportant des ligands di-cyclohexyle est le plus efficace avec une conversion totale en 30 min (entrée 4). Il est intéressant de voir que le taux de conversion de la transformation augmente à mesure que le caractère donneur du ligand AP augmente (*cf.* **Tableau 23**). Le complexe **139** sort de cette tendance.

Avec des charges catalytiques moins importantes la réaction nécessite naturellement plus de temps (entrées 6-9) mais conserve une activité satisfaisante. Avec une charge catalytique de 5 mol% et un temps de réaction court (1h), les conditions réactionnelles de l'entrée 7 (complexe **144** (5 mol%), AgOTf (5 mol%), 1h à 25°C) sont jugées optimales et utilisables dans la suite de l'étude avec des substrats moins riches électroniquement.

## 3. Nature du substrat

Après l'optimisation du système catalytique, nous nous sommes intéressés à la nature du substrat avec des composés à densités électroniques variables en utilisant des substituants méthoxy en position 3,5 (**158**) ou 3 (**160**) ou un aryle nu (**161**) (**Tableau 29**).

**Tableau 29.** Variation autour du substrat<sup>a</sup>



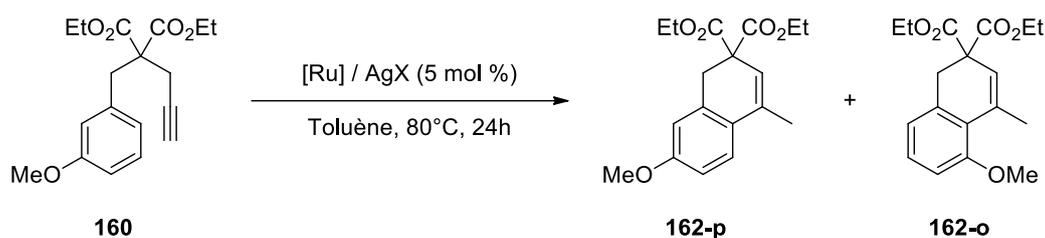
| Entrée | Substrat   | R   | R'  | temp. (°C) | temps (h) | conversion (%)  |
|--------|------------|-----|-----|------------|-----------|-----------------|
| 1      | <b>158</b> | OMe | OMe | 25         | 1         | 95              |
| 2      | <b>160</b> | OMe | H   | 25         | 72        | 8               |
| 3      | <b>160</b> | OMe | H   | 80         | 24        | 35              |
| 4      | <b>161</b> | H   | H   | 25         | 96        | 0               |
| 5      | <b>161</b> | H   | H   | 80         | 96        | 0               |
| 6      | <b>161</b> | H   | H   | 80         | 8         | 53 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **144** (5 mol%), AgOTf (5 mol%), arényne (0,5 mmol), Toluène (2,5 mL).

<sup>b</sup> Rendement obtenu par Chatani *et al.* avec 16 mol% de [RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>

Si le complexe **144** associé au triflate d'argent est très actif avec le substrat **158**, son activité est médiocre voire nulle avec des substrats de densité électronique moindre (**160** et **161**). Bien que la charge en catalyseur soit plus importante, l'utilisation du dimère de ruthénium [RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> **138** sans ligand est efficace avec un substrat pauvre en électron (entrée 6). Ces quelques exemples confirment que l'interception de l'alcyne par le cycle aromatique est une étape clé de la réaction, un aryle pauvre en électron sera un moins bon nucléophile.

Si les ligands AP sont inutiles pour la cyclisation du composé **161**, on observe une réactivité avec l'arène mono-substitué **160**. Nous avons donc tenté d'optimiser le catalyseur pour la transformation du composé **160** en faisant varier les ligands et le sel d'argent. L'utilisation de ce composé dissymétrique nous permet également d'étudier la sélectivité de la réaction en comparant le rapport des produits de cycloisomérisation **162-o** et **162-p** (**Tableau 30**).

Tableau 30. Optimisation du système catalytique : nature du ligand et du sel d'argent<sup>a</sup>

| Entrée | Complexe de [Ru]   | Sel d'argent       | conversion (%)  | 162-p / 162-o |
|--------|--|--------------------|-----------------|---------------|
| 1      | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgOTf              | 99              | 97 / 3        |
| 2      | <b>141</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> {CyPhPOH) <sub>2</sub> ]             | AgOTf              | 45              | 95 / 5        |
| 3      | <b>143</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Ph <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ] | AgOTf              | 99              | 97 / 3        |
| 4      | <b>144</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> (Cy <sub>2</sub> POH) <sub>2</sub> ] | AgOTf              | 35              | 96 / 4        |
| 6      | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgBF <sub>4</sub>  | 0               | -             |
| 7      | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgOAc              | 0               | -             |
| 8      | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgPF <sub>6</sub>  | 0               | -             |
| 9      | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgSbF <sub>6</sub> | 100             | 85 / 15       |
| 10     | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgOTf              | 58 <sup>b</sup> | 96 / 4        |
| 11     | <b>139</b> [RuCl <sub>2</sub> (CO) <sub>2</sub> ( <i>t</i> -BuPhPOH) <sub>2</sub> ]  | AgSbF <sub>6</sub> | 82 <sup>b</sup> | 85 / 15       |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : [Ru] (5 mol%), AgX (5 mol%), arényne (0,5 mmol), Toluène (2,5 mL), 80°C, 24h

<sup>b</sup> Réaction à 40°C pendant 96h

Concernant la sélectivité des catalyseurs, on obtient sans surprise majoritairement le composé **162-p**. Comme l'avait proposé Chatani *et al.*, il y a un recouvrement entre l'orbitale *sp* vacante du cation vinylique et le système  $\pi$  aromatique. Ainsi le composé **162-o** est défavorisé en raison de l'encombrement stérique généré par le groupement méthoxy en position *ortho* sur le composé intermédiaire **164-o** (Figure 25).

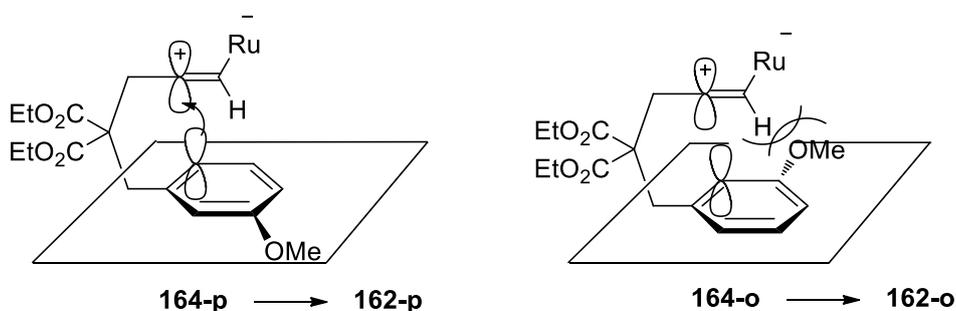


Figure 25. Intermédiaire de cyclisation défavorisé par le groupement méthoxy en *ortho*

Par ailleurs, contrairement à ce qui a été observé lors de la cyclisation du composé **159** (di-méthoxyaryle), l'efficacité des complexes augmente avec des ligands au caractère accepteur d'électrons (cf. **Tableau 23**). Ceci peut s'expliquer par une accentuation du caractère cationique de l'intermédiaire **F** (cf. **Schéma 82**) alors plus actif. Cependant, le complexe **139** est à nouveau hors de cette tendance.

Pour augmenter le caractère cationique du complexe et indirectement celui du complexe vinylique intermédiaire, il est possible de faire varier la nature des contre-anions des sels d'argent. Nous avons utilisé le complexe **139** avec différents sels (entrées 1 et 6-9) et nous avons été surpris de noter que seuls deux sels d'argent permettent la réaction : le triflate d'argent et l'hexafluoroantimonate d'argent (entrées 1 et 9). Néanmoins, des observations similaires ont été rapportées récemment par Bour *et al.* dans des réactions de cycloisomérisation avec des complexes de gallium de type  $\text{GaCl}_3(\text{NHC})$ .<sup>141</sup> Après études, les auteurs ont conclu que l'abstraction d'un chlore par l'atome d'argent était suivie d'un transfert de fluor entre le contre-anion perfluoro-borate ou phosphate et le métal. Ce transfert conduisant au complexe neutre  $\text{GaCl}_m\text{F}_{3-m}(\text{NHC})$  ( $m = 0, 1, 2$ ) rend le complexe inactif. Seul le contre-anion perfluoro-antimonate est suffisamment stable pour ne pas procéder au transfert de fluor.

Enfin, on note que l'usage du contre-anion  $\text{SbF}_6^-$  permet une réaction plus efficace en termes de conversion mais moins sélective que l'anion  $\text{TfO}^-$  (entrées 10-11).

#### 4. Influence du ligand : considérations mécanistiques

Nous avons vu précédemment qu'en fonction de la densité électronique du cycle aromatique, les ligands donateurs d'électrons sont plus efficaces pour la cycloisomérisation d'arène riche en électrons (**158**) et inversement avec les ligands pauvres en électrons (**Figure 26**).

---

<sup>141</sup> C. Bour, J. Monot, S. Tang, R. Guillot, J. Farjon, V. Gandon, *Organometallics* **2014**, *33*, 594-599

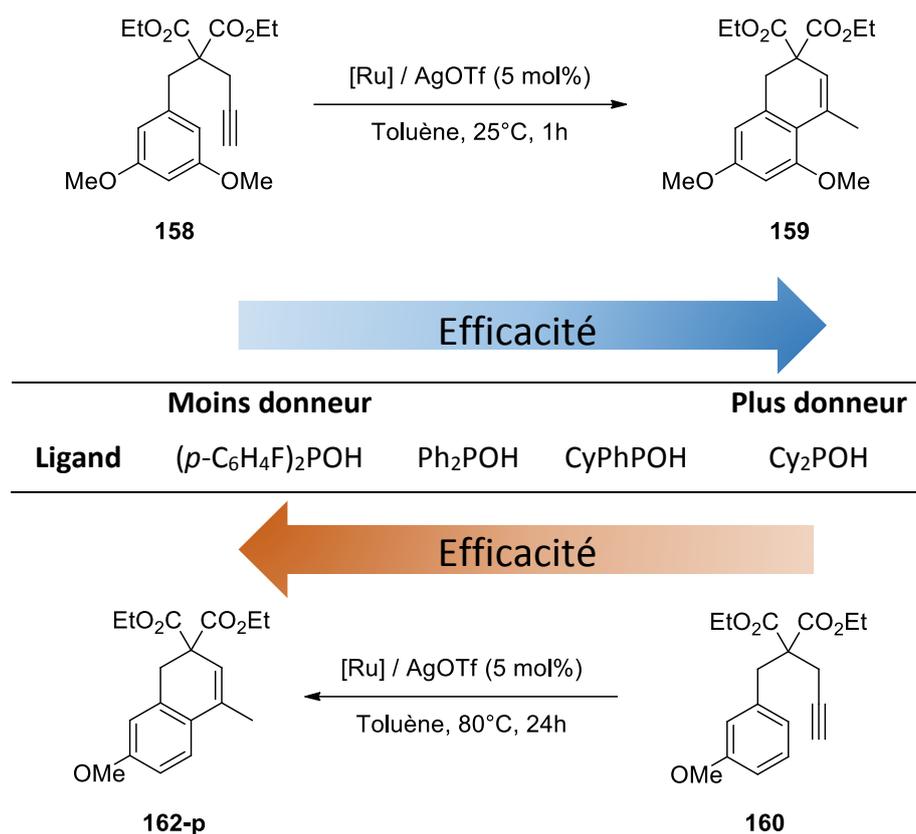
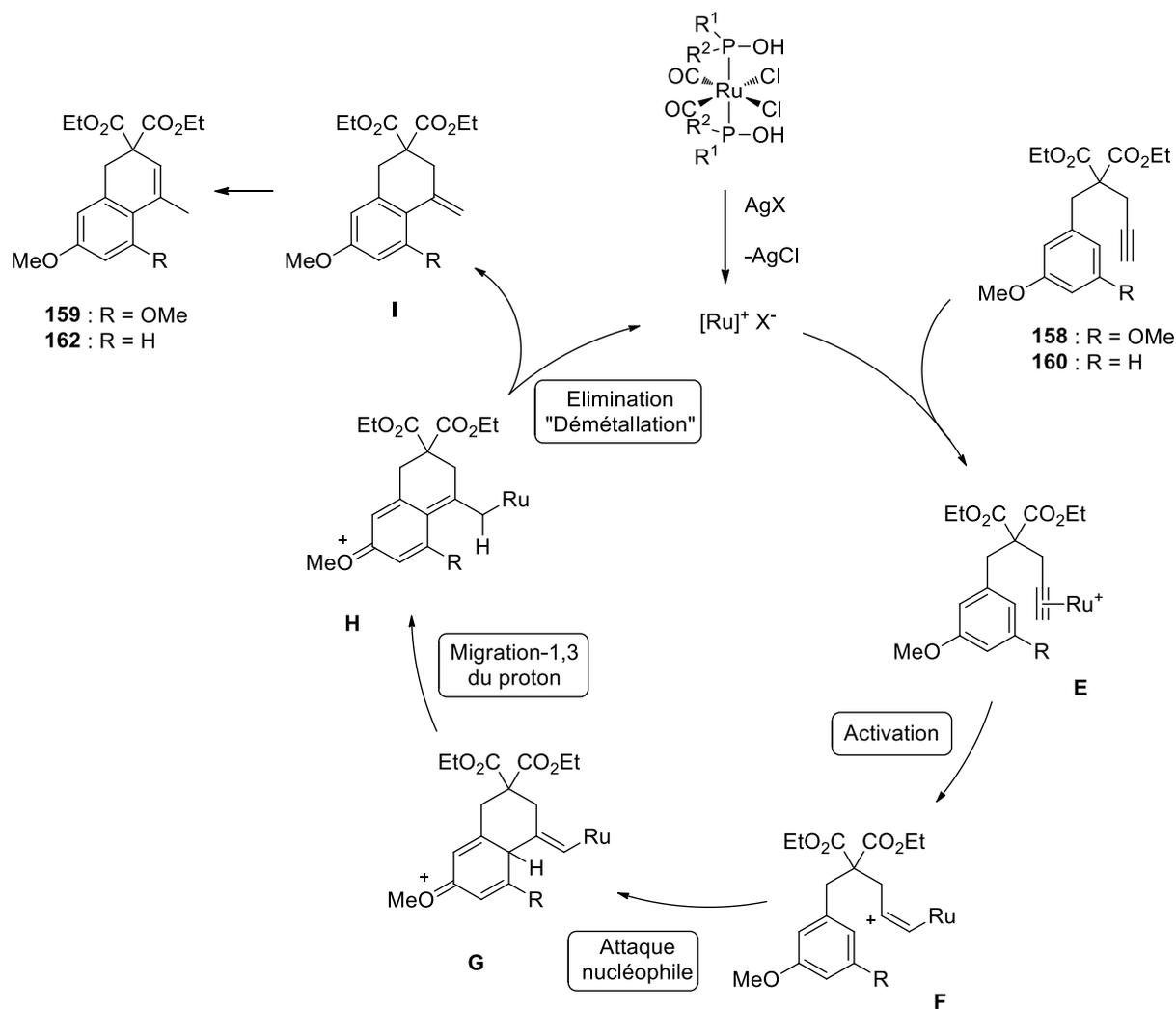


Figure 26. Efficacité du catalyseur dépendante du substrat. Modulation électronique des ligands

Cette inversion de l'ordre d'efficacité des catalyseurs suggère que ces derniers peuvent influencer électroniquement différentes étapes cinétiquement déterminantes du cycle catalytique, qui changent en fonction du substrat (**Schéma 83**). Deux étapes clés avec des demandes électroniques différentes sont proposées : l'attaque nucléophile de l'aryle et l'étape d'élimination du métal.

La première étape nécessite soit un nucléophile puissant soit un complexe vinylique très électrophile. Dans le cas de l'aryle di-substitué **158**, la densité électronique du noyau aromatique est suffisante pour que l'attaque ait lieu. Ce n'est pas le cas du mono-substitué **160**, pour lequel il est nécessaire d'accentuer le caractère cationique du complexe vinylique avec un métal appauvri en électron grâce à des ligands accepteurs.

Lors de l'étape de démétallation, un complexe riche en électron s'éliminera plus facilement car le complexe cationique libéré sera mieux stabilisé par des ligands donneurs.



**Schéma 83.** Mécanisme proposé de cycloisomérisation d'arényne catalysée par un complexe de ruthénium cationique

## D. Conclusions et perspectives

### 1. Conclusions

Au cours de cette étude, nous avons obtenu de nouveaux complexes de ruthénium à partir des préligands OPS. Nous avons pu mettre en évidence la dualité des OPS qui peuvent être à la fois préligands en formant des complexes  $[\text{Ru}]/\text{AP}$  mais aussi ligands des métaux de transition en formant des adduits  $[\text{Ru}]/\text{OPS}$  coordonnés par l'oxygène. Nous avons ainsi préparé plusieurs complexes dans chaque série. La caractérisation de ces complexes nous a permis d'établir parfaitement leur structure et de rationaliser les effets électroniques des substituants liés au phosphore.

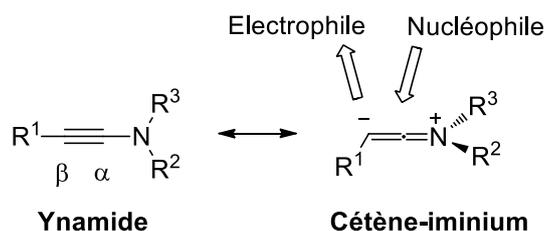
Nous avons utilisé les complexes de ruthénium comportant deux ligands acides phosphineux en tant que catalyseurs dans une réaction de cycloisomérisation d'arénynes. S'ils se sont révélés très efficaces avec un substrat riche en électrons en permettant notamment de

réduire la durée, la charge de catalyseur et la température de réaction par rapport aux travaux déjà existants, ils atteignent rapidement leurs limites avec des substrats dont la densité électronique est moins importante.

Cette étude nous a permis d'illustrer le contrôle électronique que peuvent apporter les ligands acides phosphineux au cours d'une réaction. En faisant varier la nature des substituants des ligands, nous sommes en mesure de contrôler certaines étapes clés du cycle catalytique présentant des demandes électroniques différentes.

## 2. Perspectives : réactivité avec les ynamides

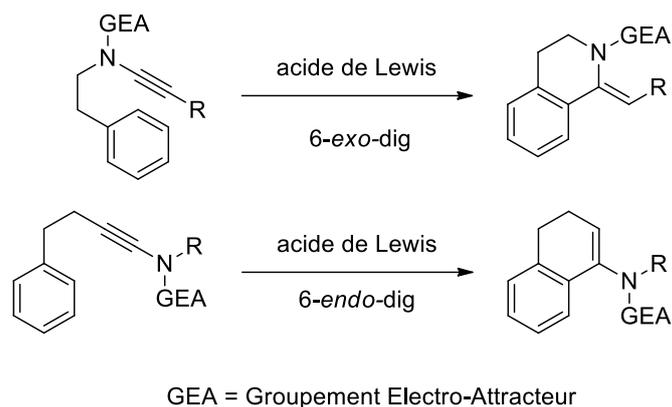
Dans un but de diversification de la réaction, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'alcynes fonctionnalisés tels que les ynamides. Ces composés présentent une réactivité particulière orientée par la polarisation de la triple liaison illustrée par la forme mésomère « cétène-iminium » (**Schéma 84**). Ainsi les composés nucléophiles attaquent préférentiellement sur la position en alpha de l'azote, alors que les électrophiles se présentent en position bêta.



**Schéma 84.** Formes mésomères : ynamide / cétène-iminium

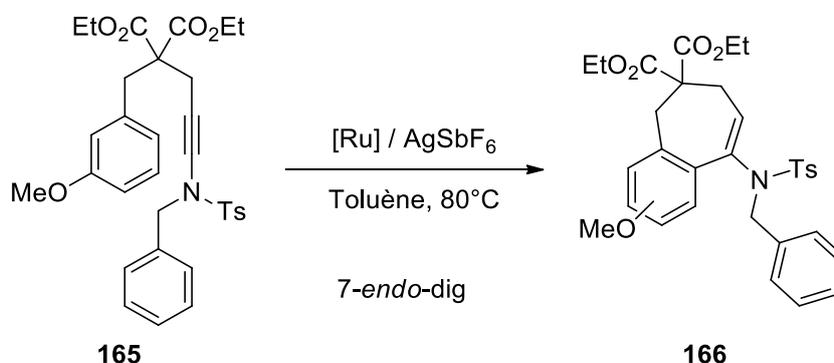
L'utilisation de ces substrats dans des réactions de type Friedel-Craft intramoléculaires a déjà fait l'objet d'études par le groupe de Hsung en 2005 pour la synthèse de trihydroisoquinoline ou de dihydronaphtalène aminosubstitué (**Schéma 85**).<sup>142</sup> La polarisation de la triple liaison favorise selon le cas la cyclisation 6-*exo*-dig et la 6-*endo*-dig.

<sup>142</sup> Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slater, A. Davis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047-1050



**Schéma 85.** Cyclisations intramoléculaires d'ynamides développées par le groupe de Hsung

Ces cyclisations respectant les règles de Baldwin, nous avons tenté d'étendre cette réactivité à la formation d'architectures cycliques à sept chaîons à partir d'ynamides selon une cyclisation 7-endo-dig (**Schéma 86**). Si nous observons bien par RMN  $^1\text{H}$  le signal d'un proton éthylénique en alpha d'un  $\text{CH}_2$  avec une conversion avoisinant les 30%, nous ne sommes pas en mesure de séparer le produit de cyclisation **166** de son précurseur acyclique. Cependant, une première optimisation a permis d'atteindre 50% de conversion avec le dimère de ruthénium  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  après 96h à  $80^\circ\text{C}$ . Malgré des conditions de cyclisation favorables selon les règles de Baldwin,<sup>143</sup> la réaction est difficile et nous ne sommes jamais parvenus à dépasser les 50% de conversion.



**Schéma 86.** Cyclisation intramoléculaire 7-endo-dig à partir d'ynamides

<sup>143</sup> La cyclisation 7-endo-dig est favorisée au même titre que la 6-exo-dig





## Chapitre 3

# $\alpha$ -addition métallo-catalysée de 1,3-dicétones sur les ynamides

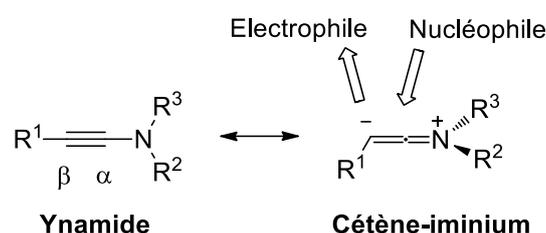
Un accès aux alcoxy-énamides



## I. Les ynamides : généralités

Les alcynes sont des composants de bases de la chimie organique et servent de synthons dans de nombreuses transformations chimiques. Au sein de la vaste famille des dérivés acétyléniques, les composés substitués par un azote, les ynamines, sont utilisés dans de nombreuses transformations en synthèse organique.<sup>144</sup>

L'azote, par son caractère électro-donneur, polarise fortement la triple liaison ce qui a pour effet d'accroître la réactivité des ynamines en comparaison aux alcynes. Cette polarisation est illustrée par une mésomérie présentant une forme « cétène-iminium » (**Schéma 87**).



**Schéma 87.** Formes mésomères : ynamine / cétène-iminium.

La forme cétène-iminium permet de prévoir clairement la régiosélectivité des additions sur les ynamines : les composés nucléophiles attaquent en alpha de l'atome d'azote alors que les électrophiles s'additionnent en position bêta. Cependant, de cette importante réactivité résulte également une faible stabilité des ynamines. Par exemple, celles-ci réagissent rapidement au contact de l'eau pour donner les amides correspondants.

Afin d'augmenter la stabilité des ynamines, une classe d'ynamine « électro-déficiente » est apparue ces vingt dernières années : les ynamides. En plaçant un Groupement Electro-Attracteur (GEA) sur l'azote, le caractère mésomère donneur du doublet électronique de l'azote vis-à-vis de la partie acétylénique est partagé et se trouve ainsi diminué. Le groupement attracteur n'a pas seulement une influence électronique mais peut également jouer un rôle d'auxiliaire chiral en synthèse asymétrique, de groupement directeur ou même de nucléophile intramoléculaire (**Figure 27**). Grâce au développement de nombreuses méthodes de synthèse,<sup>145</sup> les ynamides sont de plus en plus utilisés comme synthons en

<sup>144</sup> Revues sur les ynamines en synthèse organique : (a) C. A. Zifcick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, L.-L. Wei, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7575-7606. (b) J. Ficini, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1449-1486

<sup>145</sup> Revue sur la synthèse d'ynamides : (a) G. Evano, A.-C. Gaumont, C. Alayrac, I. E. Wrona, J. R. Giguere, O. Delacrois, A. Bayle, K. Jouvin, C. Theunissen, J. Gatignol, A. C. Silvanus, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1529-1616. (b) G. Evano, K. Jouvin, A. Coste, *Synthesis* **2013**, *45*, 17-26.

synthèse organique, en témoigne le nombre croissant de publications et de revues à ce sujet (addition nucléophile, électrophile, cycloaddition, cycloisomérisation, métathèse).<sup>146</sup>

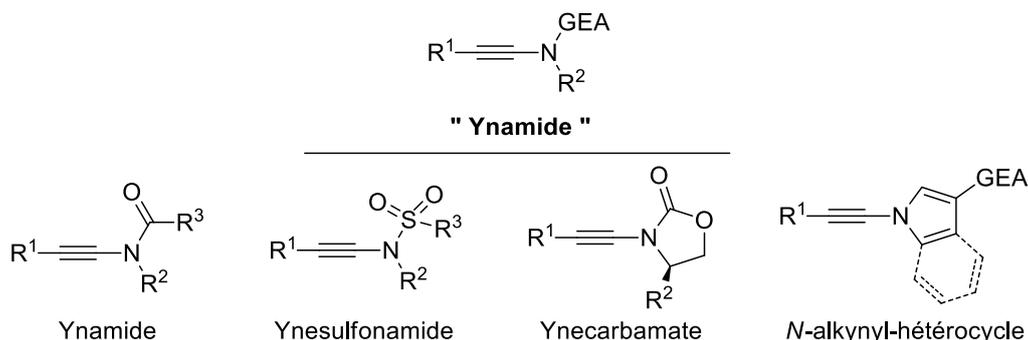


Figure 27. Différents types de groupements électro-attracteurs, regroupés sous le nom générique d'ynamide

## II. Contexte

La réactivité des ynamides est analogue à celle des ynamines, notamment pour la régiosélectivité des additions. L'addition d'un nucléophile en position  $\alpha$  des ynamides donne un moyen simple d'accéder à des composés hautement fonctionnalisés tels que les énamides.

Par exemple l'addition métallo-catalysée d'un nucléophile azoté sur les ynamides a été explorée par le groupe de Skrydstrup en versions intra- et intermoléculaires avec différents systèmes catalytiques (**Schéma 88**). En utilisant une aniline en présence du complexe cationique d'or  $[\text{AuNTf}_2(\text{PPh}_3)]$  mis au point par le groupe de Gagosz,<sup>147</sup> Skrydstrup *et al.* ont obtenu l'imine résultant de l'isomérisation d'un énamide *N,N*-substitué.<sup>148</sup> En revanche l'usage de la 2-iodoaniline avec un système catalytique à base de palladium conduit à la formation d'un aminoindole, via un couplage de Sonogashira suivi d'une addition intramoléculaire.<sup>149</sup> Des  $\alpha$ -additions non-métalocatalysées ont également été développées

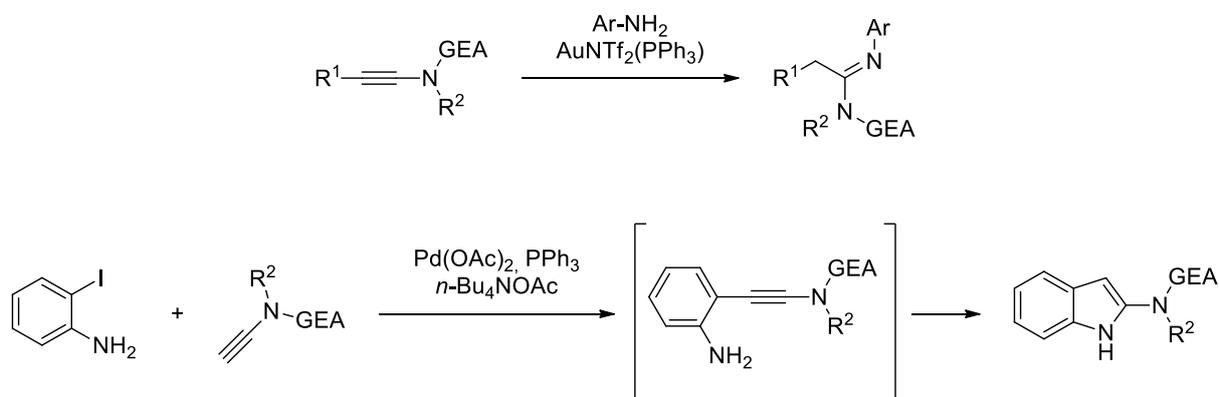
<sup>146</sup> Revue sur les transformations d'ynamides : (a) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560-578. (b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 2902-2921. (c) K.A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064-5106.

<sup>147</sup> N. Mézailles, L. Richard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136

<sup>148</sup> S. Kramer, K. Dooleweerd, A. T. Lindhart, R. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4208-4211

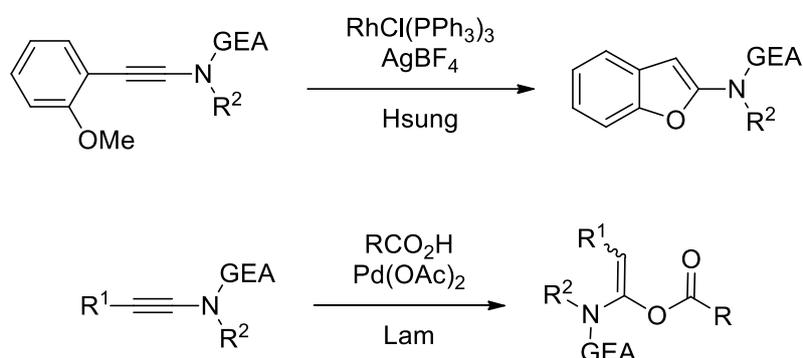
<sup>149</sup> K. Dooleweerd, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 221-224

avec des composés tels que les lactames<sup>150</sup> ou les carbamates<sup>151</sup> respectivement par les groupes d'Evano et de Skrydstrup.



**Schéma 88.** Addition de nucléophiles azotés sur les ynamides développées par Skrydstrup et al.

D'autre part, de rares exemples d'addition de nucléophiles oxygénés sur les ynamides ont été rapportés au cours de ces dix dernières années (**Schéma 89**). L'équipe de Hsung a développé la formation d'aminobenzofurane par déméthylation puis  $\alpha$ -addition intramoléculaire d'*ortho*-anisole catalysée au rhodium.<sup>152</sup> Ultérieurement, l'addition de carboxylates catalysée au palladium a été rapportée par le groupe de Lam.<sup>153</sup>



**Schéma 89.** Formation d'aminobenzofuran et d'énamides O-substituées à partir d'ynamides

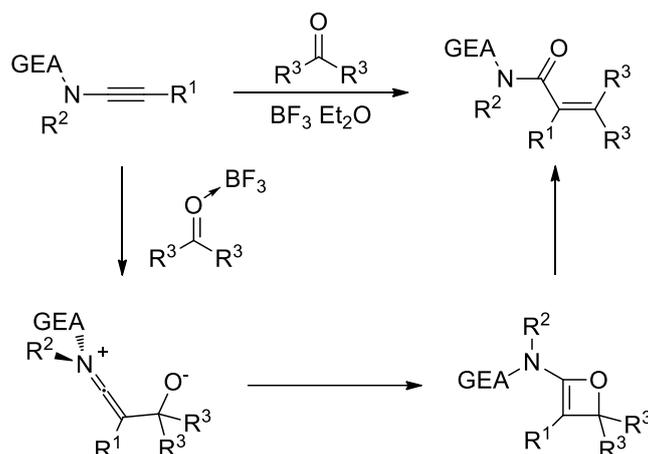
<sup>150</sup> A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454-4457

<sup>151</sup> K. Dooleweerd, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrudstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447-9450

<sup>152</sup> J. Oppenheimer, W. L. Johnson, M. R. Tracey, R. P. Hsung, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2361-2364

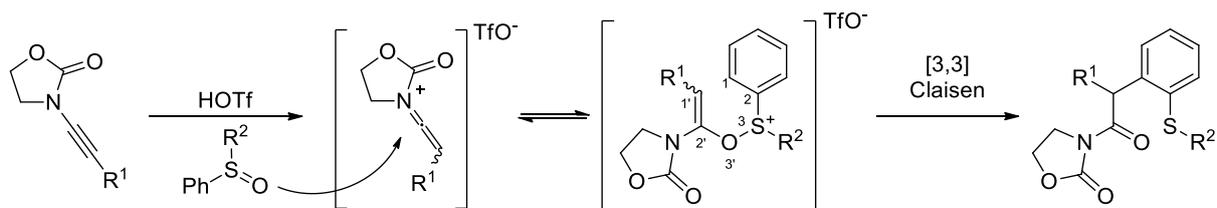
<sup>153</sup> D. L. Smith, W. R. F. Goundry, H. W. Lam, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1505-1507

Le groupe de Hsung a également rapporté des réactions d'additions entre des ynamides et des aldéhydes ou des cétones activés par un acide de Lewis (**Schéma 90**).<sup>154</sup> Ces transformations mettent en jeu un intermédiaire oxétène avec introduction de l'hétéroatome en position  $\alpha$  de l'ynamide. L'ouverture de l'oxétène conduit à la formation d'amide  $\alpha,\beta$ -insaturés. Ce type de réaction est également observable avec des imines.<sup>155</sup>



**Schéma 90.** Addition entre des ynamides et de dérivés carbonylés

Dernièrement, l'arylation d'ynamide catalysée par un acide de Brønsted en présence de sulfoxyde d'aryle a été développée par le groupe de Maulide (**Schéma 91**).<sup>156</sup> Au cours de cette transformation, les auteurs proposent une première étape d'addition de l'oxygène du sulfoxyde en position  $\alpha$  de l'ynamide suivie d'un réarrangement sigmatropique de type [3,3] conduisant au produit d'arylation.



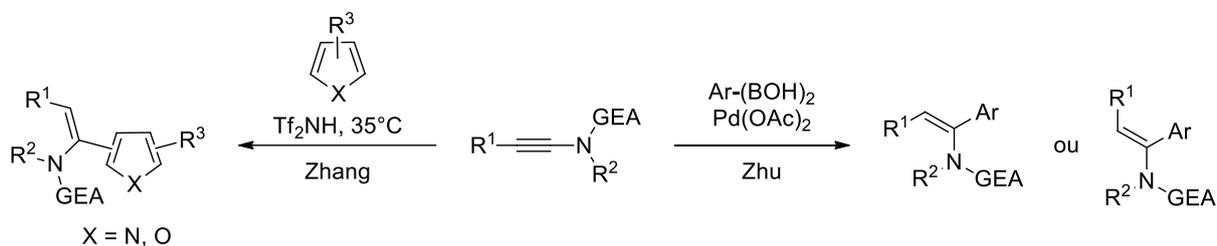
**Schéma 91.** Addition de sulfoxyde en position  $\alpha$  d'un ynamide et réarrangement sigmatropique [3,3]

<sup>154</sup> (a) Réaction intramoléculaire : K. C. M. Kurts, R. P. Hsung, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 231-234 (b) Réaction intermoléculaire : L. You, Z. F. Al-Rachid, R. Figueroa, S. K. Ghosh, G. Li, T. Lu, R. P. Hsung, *Synlett* **2007**, 1656-1662.

<sup>155</sup> N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7026-7030

<sup>156</sup> B. Peng, X. Huang, L.-G. Xie, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed* **2014**, *53*, 8718-8721.

Par ailleurs, en 2005 et 2006 Zhang rapportait l'addition d'indole, de furane et de pyrroles sur les ynamides catalysée par un acide de Brønsted.<sup>157</sup> Plus récemment, Yang *et al.* ont préparé sélectivement des arylénamides de configuration *Z* et *E* par addition pallado-catalysée d'acides boroniques (**Schéma 92**).<sup>158</sup>



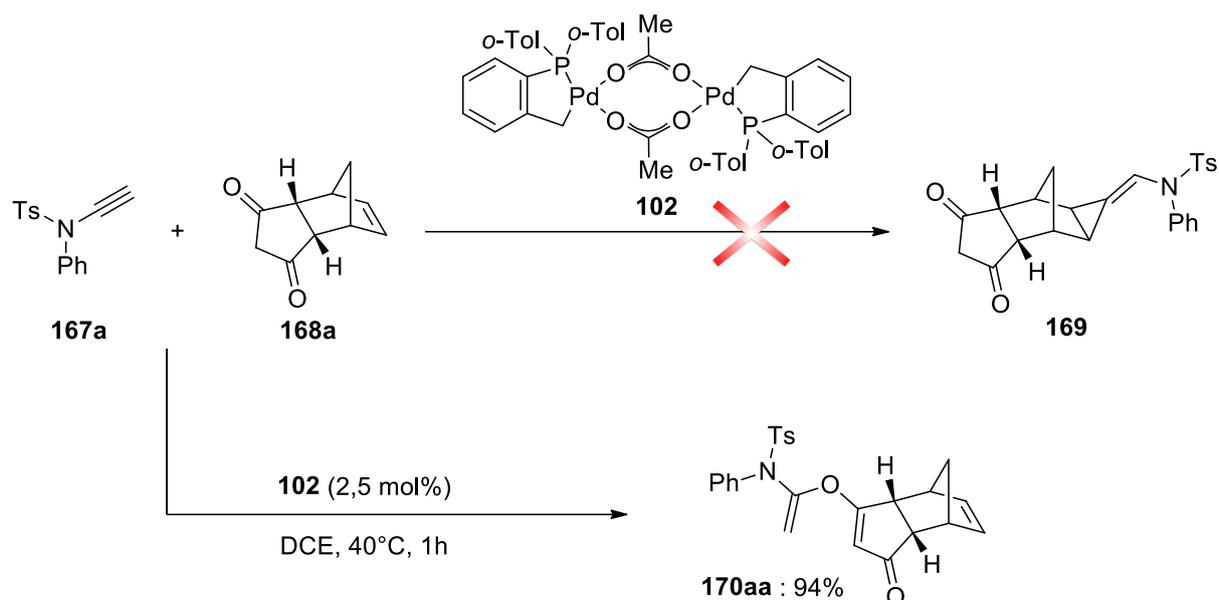
**Schéma 92.** Addition régio- et stéréosélective de nucléophiles carbonés sur les ynamides en position  $\alpha$

Au cours des recherches sur la cycloaddition [2+1] d'alcyne et de dérivés du norbornène catalysée par des complexes de palladium préparés à partir des préligands OPS,<sup>84,93-94</sup> notre équipe a remarqué que le phosphapalladacycle d'Herrmann-Beller (**102**) catalyse cette transformation dans le cas de composés avec une liaison C-C polarisée tels que les ynamides.<sup>159</sup> Cependant, le développement de cette réaction avec différents dérivés du norbornène a révélé que le composé **168a**, comportant un motif 1,3-cyclopentanedione, ne conduit pas au produit de cycloaddition [2+1] **169** attendu mais plutôt au produit **170aa** qui résulte de l'addition de la forme énol de **168a** sur l'ynamide **167a** (**Schéma 93**). Le composé **170aa** présente un motif original : vinyloxyéthénamine.

<sup>157</sup> (a) Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6483-6486. (b) Y. Zhang, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3917-3927.

<sup>158</sup> (a) *trans*-addition : Y. Yang, L. Wang, J. Zhang, Y. Jin, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2347-2349. (b) *cis*-addition : Y. Yang, L. Wang, J. Zhang, Y. Jin, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9319-9324.

<sup>159</sup> H. Clavier, A. Lepronier, N. Bengobesse-Mintsas, D. Gatineau, H. Pellissier, L. Giordano, A. Tenaglia, G. Buono, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 403-408.



**Schéma 93.** Essai de cycloaddition [2+1] catalysée par **102** à partir d'un dérivé du norbornène comportant un motif 1,3-dicétone

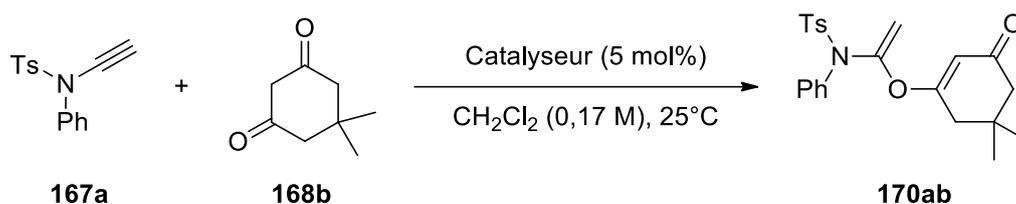
En considérant le nombre restreint dans la littérature d'additions de nucléophile oxygéné sur les ynamides et l'originalité de l'addition d'une 1,3-dicétone, nous avons décidé d'étudier plus avant cette réactivité nouvelle donnant accès à des alcoxy-énamides.

### III. $\alpha$ -addition métallo-catalysée de 1,3-dicétones sur les ynamides

Afin d'étudier cette nouvelle transformation, nous avons tout d'abord optimisé le système catalytique et les conditions réactionnelles en utilisant la dimédone **168b** et l'ynesulfonamide *H*-terminal **167a** comme références. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'exploration et la diversification des substrats ainsi qu'aux paramètres gouvernant cette réaction.

#### A. Optimisation du système catalytique

Au catalyseur d'Herrmann-Beller **102** utilisé pour la cycloaddition [2+1] (**Schéma 93**), nous avons comparé à température ambiante des systèmes catalytiques à base de palladium ou d'or. Des expériences de contrôle sans métal ont été également réalisées pour la réaction d'addition intermoléculaire présentée précédemment. L'ensemble de ces résultats est consigné dans le **Tableau 31**.

Tableau 31. Optimisation du système catalytique<sup>a</sup>

| Entrée | Catalyseur                             | Temp (h) | Rendement (%) |
|--------|--|----------|---------------|
| 1      | <b>102</b>                             | 3        | 84            |
| 2      | sans                                   | 96       | 34            |
| 3      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$              | 3        | 21            |
| 4      | $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ | 3        | 30            |
| 5      | $\text{PPh}_3$                         | 48       | 46            |
| 6      | $[\text{AuNTf}_2(\text{PPh}_3)]$       | 3        | 82            |
| 7      | TfOH                                   | 3        | 20            |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **167a** (0,5 mmol), **168b** (0,5 mmol), catalyseur (5 mol % ; 2,5 mol % de **102**), solvant (3 mL),  $25^\circ\text{C}$ .

De la même manière que la réaction entre l'ynamide **167a** et le dérivé du norbornène **168a**, le phosphapalladacycle d'Herrmann-Beller catalyse l'addition de **168b** sur **167a** de façon propre et rapide (entrée 1). En l'absence de catalyseur, nous avons été surpris de constater que la réaction avait lieu (entrée 2). Cependant après 96h seulement 34% du produit d'addition est isolé avec une grande proportion de produit de dégradation. Dans ce cas, une augmentation de la température conduit principalement à accélérer le phénomène de dégradation. Les expériences menées avec l'acétate de palladium et/ou la triphénylphosphine montrent la formation de **170ab** mais en faible quantité et accompagnée de produits de dégradation (entrée 3-5). L'utilisation du complexe d'or développé par Gagosz présente quant à lui une activité similaire au complexe de palladium **102** (entrée 6) et pourra être utilisé ultérieurement comme système alternatif. Enfin l'utilisation d'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted (l'acide triflique) (entrée 7) qui n'est pas plus efficace que la réaction non-catalysée (entrée 2), montre le rôle d'acide de Lewis du complexe d'or responsable de la catalyse.

Le phosphapalladacycle **102** ayant été identifié comme catalyseur optimum, des essais d'optimisation des conditions réactionnelles ont été menés et révèlent que différents solvants

peuvent être utilisés à l'exception du diméthylformamide (DMF) pour assurer la transformation (**Tableau 32**).

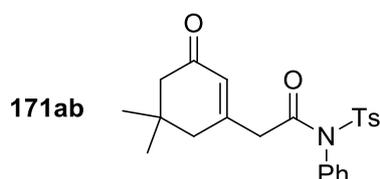
**Tableau 32.** Optimisation du solvant<sup>a</sup>

| Entrée | Solvant                         | Rendement (%)   |
|--------|---------------------------------|-----------------|
| 1      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 84              |
| 2      | DCE                             | 82              |
| 3      | Toluène                         | 80              |
| 4      | THF                             | 82              |
| 5      | 1,4-dioxane                     | 65 <sup>b</sup> |
| 6      | MeCN                            | 58              |
| 7      | DMF                             | traces          |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **167a** (0,5 mmol), **168b** (0,5 mmol), **102** (2,5 mol %), solvant (3 mL), 25°C.

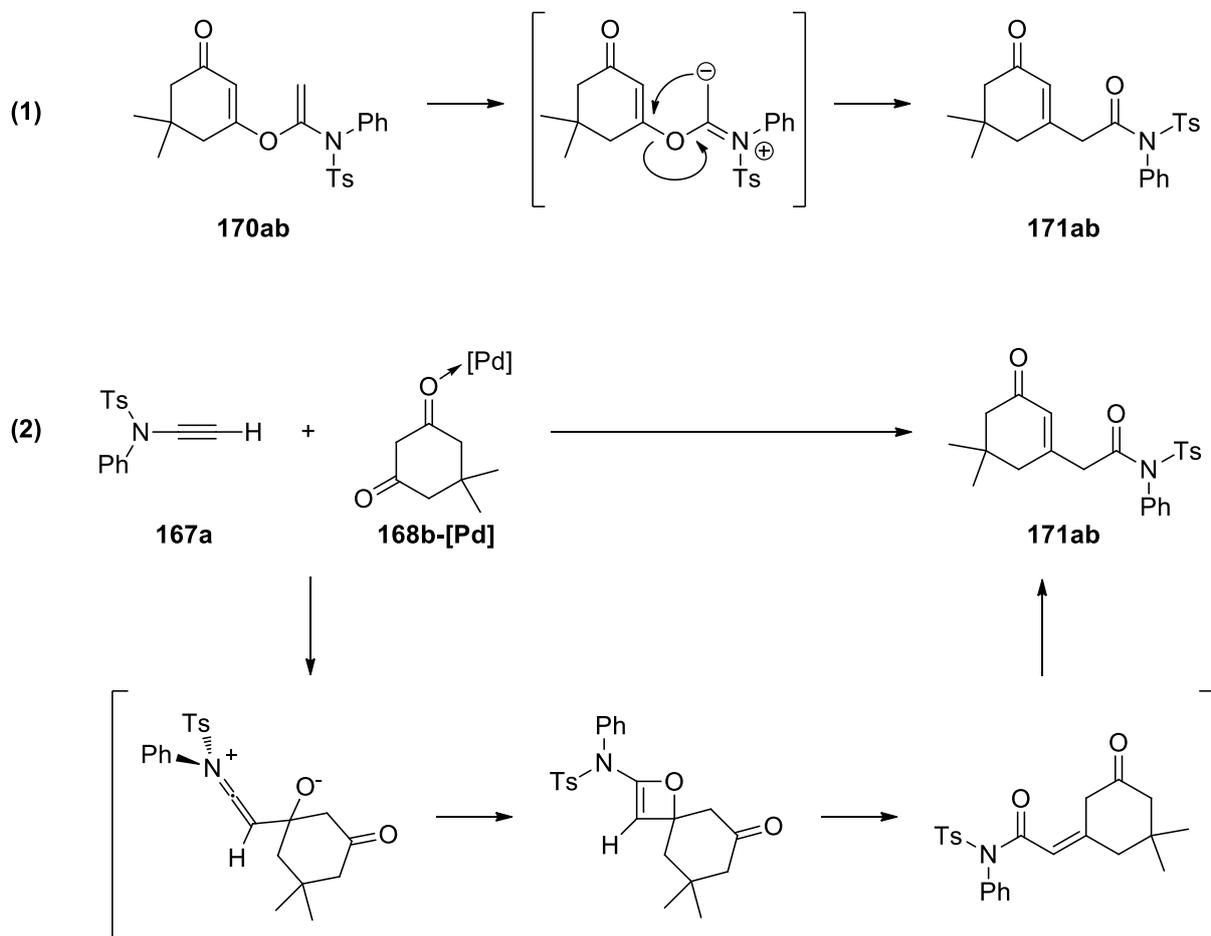
<sup>b</sup> Produit secondaire **171ab** isolé.

Dans le cas du 1,4-dioxane, en plus du composé **170ab**, nous sommes parvenus à obtenir le produit secondaire **171ab** avec un rendement de 11% (**Figure 28**). Ce composé est régulièrement observé à l'état de trace avec les autres solvants, lors de l'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H.



**Figure 28.** Structure du composé **171ab**

Le produit secondaire **171ab** peut être issu soit d'un réarrangement du produit d'addition via un intermédiaire iminium soit d'une réaction secondaire passant par intermédiaire spiro-oxétène comme ceux proposé par le groupe de Hsung<sup>154</sup> (**Schéma 94**).



**Schéma 94.** (1) Proposition pour le réarrangement du composé **170ab** conduisant à **171ab** (2) Réaction secondaire par réaction de cycloaddition [2+2]

## B. Détermination des structures

La structure du composé alcoxy-énamide **170ab** a été définitivement établie par Diffraction des Rayons-X (DRX) (**Figure 29**). Avec une longueur de liaison de 1,305(3) Å, la liaison C(9)=C(10) est plus courte que les liaisons C=C classiques et plus particulièrement que celles des énamides (1,35 à 1,39 Å).<sup>160</sup> Cette longueur de liaison est généralement observée pour les allènes ou des méthylènes mono-substitués (R-CH=CH<sub>2</sub>).<sup>161</sup> L'angle O2-C9-N1 de 110,3° est

<sup>160</sup> A. G. Cook in *Enamines*, 2<sup>nd</sup> ed., A. G. Cook Ed. ; Marcel Dekker Inc.: New York, 1988; p 1-102.

<sup>161</sup> F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc. Prekin Trans. II* **1987**, S1-S19

plus aigu qu'attendu ( $120^\circ$ ). Les angles dièdres C1-O2-C9-N1 et C1-O2-C9-C10 respectivement de  $74,6^\circ$  et  $109,1^\circ$  indiquent un faible encombrement autour du méthylène.

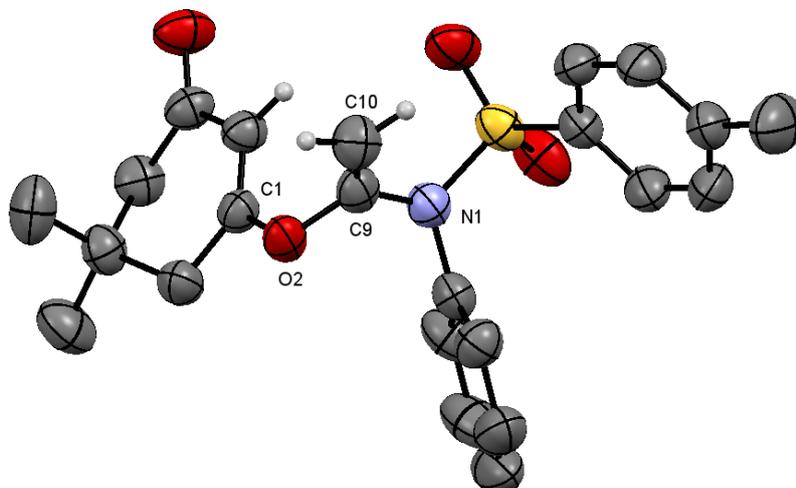


Figure 29. Représentation ORTEP du produit **170ab**. Certains atomes hydrogènes ont omis pour plus de clarté

Si le produit d'addition **170ab** est suffisamment stable pour que l'on puisse le purifier par chromatographie flash sur gel de silice et en obtenir la structure à l'état solide, la liaison C-O formée reste sensible aux traces d'acides et peut être rompue, générant la dimédone **168b** et la *N*-phényltosylacétamide **172** (Figure 30).

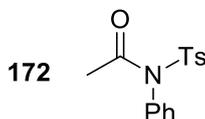
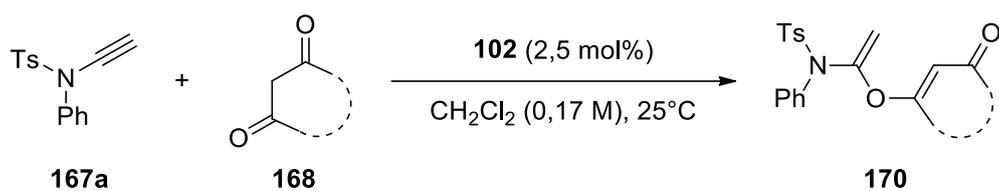


Figure 30. Acétamide **172** produit par acidolyse de la liaison C-O formée sur le produit d'addition **170ab**

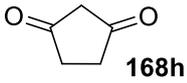
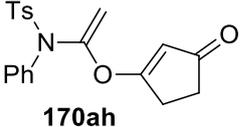
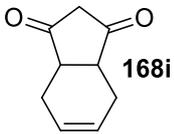
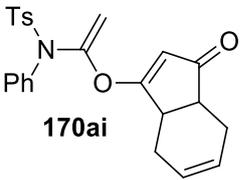
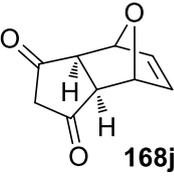
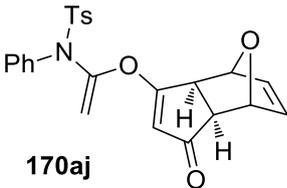
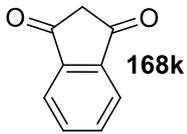
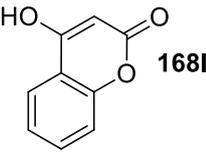
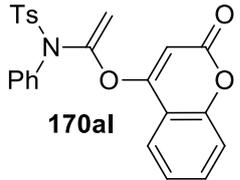
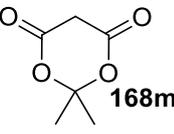
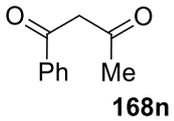
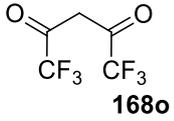
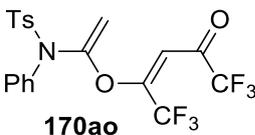
## C. Substrat 1,3-dicétone : nature et réactivité

### 1. Nature du substrat 1,3-dicétone

Ayant identifié des conditions réactionnelles optimales, nous avons étendu la réaction à une sélection de 1,3-dicétones et de leurs dérivés (Tableau 33).

**Tableau 33.** Diversification de la réaction, variation autour du partenaire 1,3-dicétone **168**<sup>a</sup>


| Entrée         | 1,3-dicétone <b>168</b> | Temps (h) | Produit <b>170</b> | Rendement (%) |
|----------------|-------------------------|-----------|--------------------|---------------|
| 1              |                         | 3         |                    | 82            |
| 2              |                         | 3         |                    | 84            |
| 3              |                         | 3         |                    | 85            |
| 4              |                         | 2         |                    | 79            |
|                |                         |           |                    | 19            |
| 5              |                         | 3         |                    | 91            |
| 6 <sup>b</sup> |                         | 2         |                    | 55            |
| 7              |                         | 5         | -                  | 0             |

|                 |   |   |  |                  |
|-----------------|---|---|--|------------------|
| 8               |    | 2 |    | 73               |
| 9               |    | 2 |    | 72               |
| 10              |    | 5 |    | 69               |
| 11 <sup>b</sup> |    | 5 | -  | 0                |
| 12              |   | 5 |   | 51               |
| 13 <sup>b</sup> |  | 5 | -  | 0                |
| 14 <sup>b</sup> |  | 5 | -  | 0                |
| 15              |  | 2 |  | Mélange complexe |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **167a** (0,5 mmol), **168** (0,5 mmol), **102** (2,5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), 25°C.

<sup>b</sup> Milieu réactionnel chauffé à 60°C dans DCE.

Les dicétones **168b-g**, basées sur un squelette de type 1,3-cyclohexanedione (**Tableau 33**, entrées 2-7), se présentent comme de bons nucléophiles à l'exception du composé substitué en position 2 (**168g**) qui même à haute température n'a pu s'additionner sur l'ynamide **167a**. La dicétone dissymétrique **168d** produit deux isomères (**170ad** et **170ad'**) avec un ratio 4 : 1 en faveur de **170ad**, qui résulte de l'addition de l'énol le plus encombré (entrée 4). La

détermination des isomères est basée sur la RMN  $^{13}\text{C}$  des 3-éthoxy-4,4- et 3-éthoxy-6,6-diméthylcyclohex-2-énone mis au point par Henderson *et al.*<sup>162</sup>

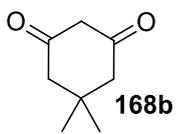
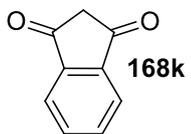
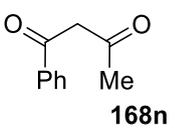
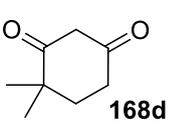
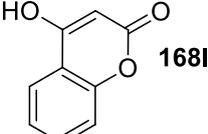
Les 1,3-dicétones cycliques à cinq chaînons **168h-j** s'additionnent sur l'ynamide de manière sensiblement moins efficace que leurs analogues à six chaînons (entrées 8-10). L'indan-1,3-dione **168k** ne présente, quant à lui, aucune activité malgré un chauffage prolongé (entrée 11) alors que les additions des autres dicétones aromatiques (**168f** et **168l**) se font avec des rendements modérés (entrées 6 et 12). L'utilisation de la 4-hydroxycoumarine **168l**, montre que la réaction peut être étendue aux  $\beta$ -céto-esters, en revanche un di-esters tel que l'acide de Meldrum ne réagit pas.

Enfin nous ne sommes pas parvenus à étendre la réaction aux dicétones acycliques (entrées 14-15). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel avec l'hexafluoroacétylacétone **168o** suggère que la réaction a fonctionné car le spectre présente les protons éthyléniques caractéristiques du produit d'addition. Cependant, nous ne sommes pas en mesure de le confirmer, la réaction donnant lieu à un mélange complexe.

## 2. Propriétés chimiques des 1,3-dicétones

Afin de rationaliser la différence de réactivité entre les dicétones, nous nous sommes intéressés à leurs propriétés chimiques, équilibre céto-énolique et  $\text{pK}_a$ . Dans des conditions de concentration et de température identiques à celle du milieu réactionnel (0,17 M, 25°C), nous avons comparé les proportions d'énol et de dicétone pour différents composés (**Tableau 34**) par RMN  $^1\text{H}$  dans le dichlorométhane deutéré ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ).

**Tableau 34.** Etude de l'équilibre céto-énolique à température ambiante dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  pour une sélection de dicétones

| Dione   |  |  |  |  |  |
|---------|---|---|---|--|---|
| % émol  | 29  | 0   | 90  | 35   | 75  |
| % dione | 71  | 100 <sup>163</sup>  | 10  | 65   | 25  |

<sup>162</sup> L. C. Henderson, W. A. Loughlin, I. D. Jenkins, P. C. Healy, M. R. Campitelli, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2384-2388

<sup>163</sup> Le même résultat est obtenu dans le toluène- $d_8$ , l'acétone- $d_6$  et le méthanol- $d_4$ .

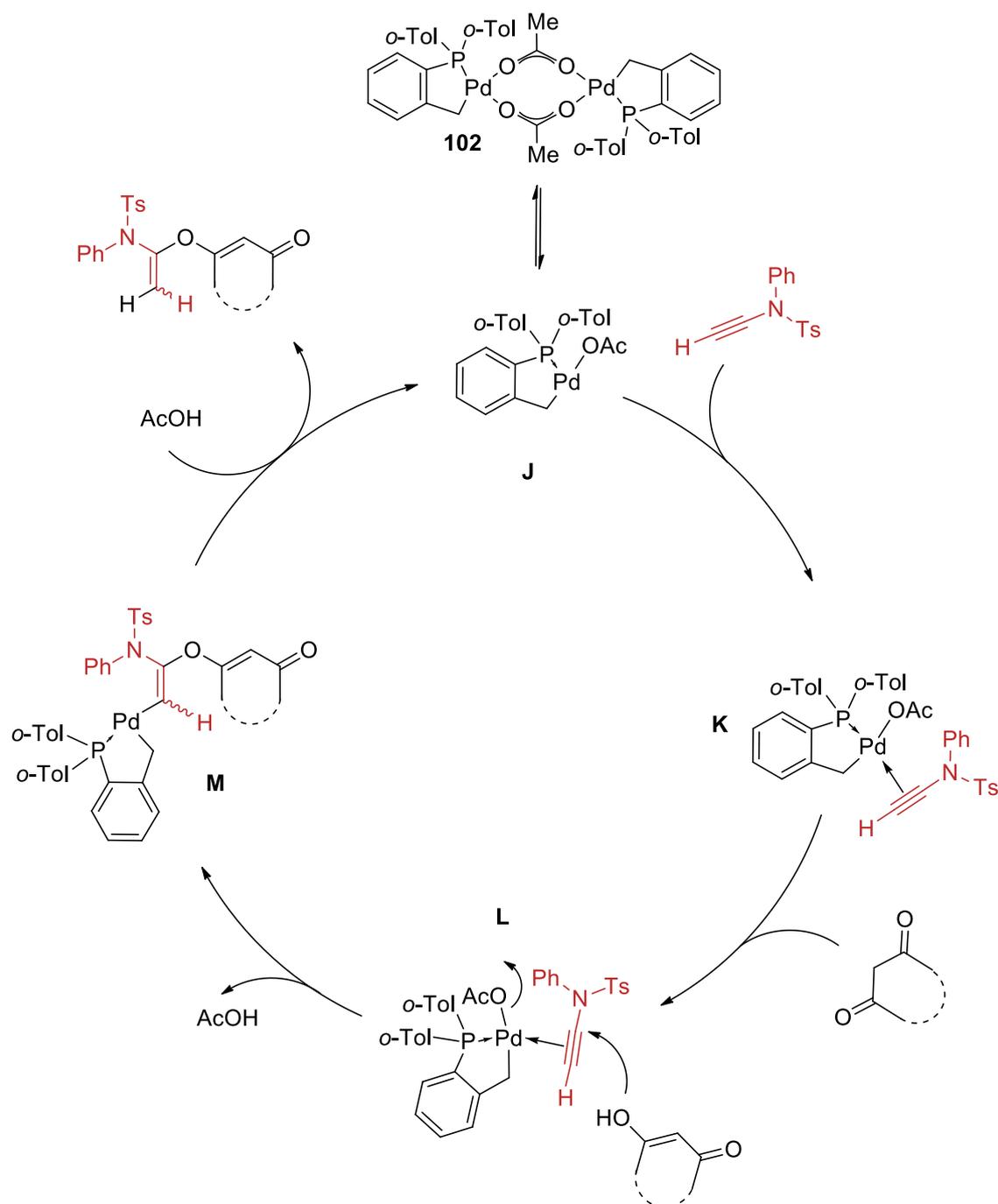
Si la présence en solution de l'indan-1,3-dione seul (et non sa forme énol) peut expliquer son absence de réactivité vis-à-vis de l'ynamide, ce raisonnement ne peut pas être généralisé aux diones acycliques. Ainsi, plus que l'équilibre céto-énolique nous pensons que l'acidité des 1,3-dicétones permet d'expliquer cette transformation. En effet, les valeurs de  $pK_a$  des diones cycliques, tout comme la 4-hydroxycoumarine, avoisinent 5 (dimédone **168b**,  $pK_a = 5,2$ ), alors que les diones acycliques présentent des  $pK_a$  autour de 9 (**168n**,  $pK_a = 9,2$ ).<sup>164</sup> L'indan-1,3-dione possède également un  $pK_a$  nettement supérieur aux autres diones cycliques (**168k**,  $pK_a = 7,2$ ) qui justifie une acidité moindre et peu expliquer son absence de réaction avec l'ynamide. Le  $pK_a$  de l'hexafluoroacétylacétone **168o** inférieur à 5 ( $pK_a = 4,7$ ), peut expliquer la réaction observée (**Tableau 33**, entrée 15).

### 3. Mécanisme proposé

A partir des résultats obtenus précédemment, nous pouvons proposer un mécanisme expliquant le rôle du catalyseur d'Herrmann-Beller **102** (**Schéma 95**). Le phosphapalladacycle dimérique en solution est en équilibre avec sa forme monomérique **J**. Cette dernière active, par complexation, la triple liaison C-C de l'ynamide **K** et permet l'attaque de la forme énol de la 1,3-dicétone **L**. La formation de l'intermédiaire **L** et la libération de l'acide acétique doivent être concomitantes, à moins qu'un départ anticipé de l'acétate provoque la formation d'un énolate plus nucléophile. Cette seconde hypothèse peut expliquer pourquoi des dicétones avec un  $pK_a$  proche de celui de l'acide acétique ( $pK_a = 4,7$ ) peuvent être impliquées dans cette transformation. Enfin, une acidolyse du complexe vinylique de palladium **M** conduit au produit d'addition et à l'espèce catalytique monomérique **J**.

---

<sup>164</sup> S. Tu, B. Jiang, J. Zhang, Y. Zhang, R. Jia, C. Li, D. Zhou, L. Cao, Q. Shao, *Synlett* **2007**, 480-484 et les références associées.



**Schéma 95.** Mécanisme catalytique proposé pour l' $\alpha$ -addition de 1,3-dicétone cyclique sur les ynamides

Une récente étude réalisée par Davies et Dos Santos propose un complexe d'or cationique analogue à l'intermédiaire **M**, impliqué dans l'oxydation d'ynamides catalysée à l'or.<sup>165</sup> Cette analogie entre les complexes de palladium et d'or est cohérente avec les résultats que nous

<sup>165</sup> M. Dos Santos, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6001-6004

avons obtenus lors de l'optimisation du système catalytique avec le complexe **102** et le complexe d'or cationique [AuNTf<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)].

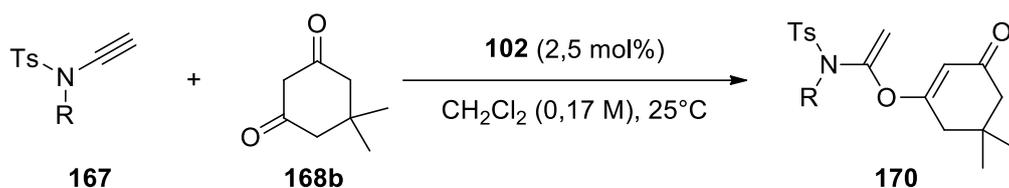
## D. Substrat ynamide : nature des substituants

Après avoir examiné la nature des dicétones, nous avons ensuite étudié la nature du partenaire ynamide en observant la tolérance du système catalytique vis-à-vis de différents substituants de l'atome d'azote, de groupements électro-attracteurs ou d'ynamides internes.

### 1. Nature des substituants de l'atome d'azote

Afin d'apporter de la diversité sur l'atome d'azote, nous avons dans un premier temps remplacé le groupement phényle de l'ynamide de référence **167a** (Tableau 35).

En plus de l'ynamide substitué *N*-phényle (entrée 1), les analogues *N*-alkyle, *N*-allyle ou *N*-benzyle (**167b-e**) présentent de très bonnes activités (entrée 2-5). Dans le cas du composé bromé **167f**, la réaction d'addition n'a pas lieu en présence du complexe **102**, probablement en raison d'une insertion du palladium dans la liaison C-Br ce qui inhibe la réaction. L'utilisation du complexe d'or cationique se révèle une excellente alternative au phosphapalladacycle **102**, puisqu'il permet une addition rapide et propre menant au composé **170fb** avec un bon rendement (entrée 6).

**Tableau 35.** Diversification de la réaction, variation autour du partenaire ynamide **167**<sup>a</sup>

| Entrée | Ynamide <b>167</b> | Temps (h) | Produit <b>170</b> | Rendement (%)   |
|--------|--------------------|-----------|--------------------|-----------------|
| 1      | <b>167a</b>        | 3         | <b>170ab</b>       | 84              |
| 2      | <b>167b</b>        | 5         | <b>170bb</b>       | 90              |
| 3      | <b>167c</b>        | 1         | <b>170cb</b>       | 87              |
| 4      | <b>167d</b>        | 3         | <b>170db</b>       | 87              |
| 5      | <b>167e</b>        | 2         | <b>170eb</b>       | 79              |
| 6      | <b>167f</b>        | 1         | <b>170fb</b>       | 83 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **167** (0,5 mmol), **168b** (0,5 mmol), **102** (2,5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), 25°C.

<sup>b</sup> Catalyseur : [AuNTf<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] (5 mol%)

L'examen de différents groupements électro-attracteurs GEA a montré également une bonne tolérance du système catalytique (**Tableau 36**).

**Tableau 36.** Diversification de la réaction, variation autour du groupement électro-attracteur de l'ynamide **167**<sup>a</sup>

| Entrée | Ynamide <b>167</b> | Temps (h) | Produit <b>170</b> | Rendement (%) |
|--------|--------------------|-----------|--------------------|---------------|
| 1      | <br><b>167e</b>    | 2         | <br><b>170eb</b>   | 79            |
| 2      | <br><b>167g</b>    | 2         | <br><b>170gb</b>   | 79            |
| 3      | <br><b>167h</b>    | 1         | <br><b>170hb</b>   | 93            |
| 4      | <br><b>167i</b>    | 2         | <br><b>170ib</b>   | 72            |
| 5      | <br><b>167j</b>    | 3         | <br><b>170jb</b>   | 83            |
| 6      | <br><b>167k</b>    | 2         | <br><b>170kb</b>   | 43            |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **167** (0,5 mmol), **168b** (0,5 mmol), **102** (2,5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), 25°C.

Parmi les « ynamides », on note que les ynesulfonamides (**167e**, **167g** et **167h**) sont de bons substrats pour l'addition de la dimédone (**168b**) (Tableau 36, entrées 1-3). Les ynamides comportant des groupements tels que des carbamates ou des amides présentent également de bonnes réactivités (entrées 4-5). Seul l'ynamide comportant un indole électro-déficient donne un moins bon rendement (entrée 6).

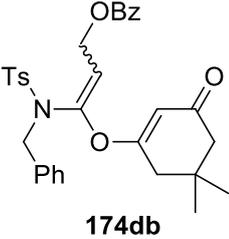
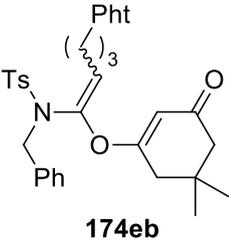
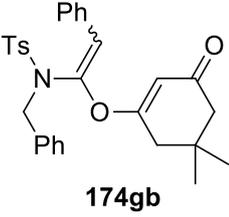
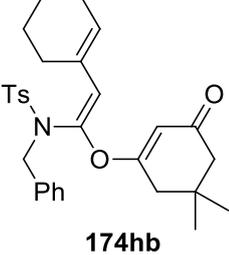
Parmi les groupements carbamates, il aurait été intéressant d'utiliser le groupement protecteur fmoc (fluorénylméthoxycarbonyl) dont la déprotection s'effectue en condition basique, afin d'obtenir des énamines.

## 2. Utilisation d'ynamides internes

Enfin, une sélection de benzylynamides internes a été étudiée mais une optimisation des conditions réactionnelles a été nécessaire. En effet, la réaction d'addition à partir d'ynamides internes en présence du catalyseur d'Herrmann-Beller requiert une activation thermique à 80°C ; pour ce faire la transformation a dû être menée dans le dichloroéthane (DCE) (**Tableau 37**).

**Tableau 37.** Diversification de la réaction,  $\alpha$ -addition de la dimédone (**168b**) sur des ynamides internes **173<sup>a</sup>**

| Entrée | Ynamide <b>173</b>                 | Produit <b>174</b> | Rendement (%) | <i>E/Z</i> <sup>b</sup> |
|--------|------------------------------------|--------------------|---------------|-------------------------|
| 1      | <b>173a</b> , R = Me               | <br><b>174ab</b>   | 66            | 2 : 1                   |
| 2      | <b>173b</b> , R = <i>n</i> -Butyle | <br><b>174bb</b>   | 61            | 5 : 1                   |
| 3      | <b>173c</b> , R = cyclopropane     | <br><b>174cb</b>   | 63            | 2,5 : 1                 |

|   |  |   |    |         |
|---|--|---|----|---------|
| 4 | <b>173d</b> , R = CH <sub>2</sub> -OBz                 | <br><b>174db</b>   | 60 | 2,5 : 1 |
| 5 | <b>173e</b> , R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pht | <br><b>174eb</b>   | 47 | 2,3 : 1 |
| 6 | <b>173f</b> , R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CN  | -   | 0  | -       |
| 7 | <b>173g</b> , R = Ph                                   | <br><b>174gb</b>  | 90 | 1 : 1   |
| 8 | <b>173h</b> , R = cyclohex-1-ène                       | <br><b>174hb</b> | 56 | 1 : 0   |
| 9 | <b>173i</b> , R = TIPS                                 | -   | 0  | -       |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **173** (0,5 mmol), **168b** (0,5 mmol), **102** (2,5 mol %), DCE (3 mL), 80°C.

<sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H associée à des expériences NOESY.

Les produits comportant un substituant alkyle (**174a-f**) sont obtenus avec des rendements moyens (**Tableau 37**, entrées 1-5) à l'exception du dérivé cyano (entrée 6), alors que le produit substitué d'un phényle **174gb** est réalisé avec un rendement de 90% (entrée 7). Ces composés sont isolés sous la forme d'un mélange d'isomères *E/Z* avec une faible sélectivité en faveur de l'isomère *E* (**174a-f**), voire aucune sélectivité dans le cas de l'énamide substitué d'un phényle. Cependant, l'addition de la dimédone sur l'ynamide **173h** comportant un cyclohexène conduit exclusivement, de manière surprenante, à l'isomère de configuration *E* de l'énamide **174hb** (entrée 8). Afin de rationaliser la faible sélectivité de la réaction d'addition, des calculs préliminaires de stabilité ont été menés sur les isomères *Z* et *E* du produit **174ab** (**Figure 31**). Les résultats donnent la configuration *Z* plus stable que son isomère *E* pour une différence de

2 kcal/mol. Par conséquent, l'association des résultats expérimentaux et des calculs suggère que la réaction d'addition se passe sous contrôle cinétique.

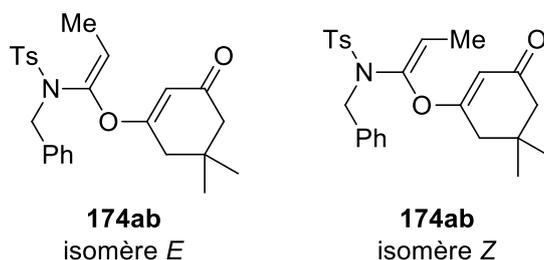


Figure 31. Représentation des isomère E et Z du composé **174ab**

Par ailleurs, à partir de l'ynamide silylé **173i**, nous n'avons pas observé le produit d'addition correspondant (entrée 9). Les groupements silylés étant connus pour stabiliser les carbocations en bêta,<sup>166</sup> nous pensons que le complexe de palladium n'est pas assez électrophile pour activer la triple liaison C-C. L'absence de réactivité serait due à un effet électronique du groupement tri-*iso*-propylsilyle (TIPS) plus qu'une influence stérique.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons dans un premier temps tenté l'addition de la dimédone sur l'ynamide **173i** en présence du complexe cationique d'or [AuNTf<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] (Schéma 96).

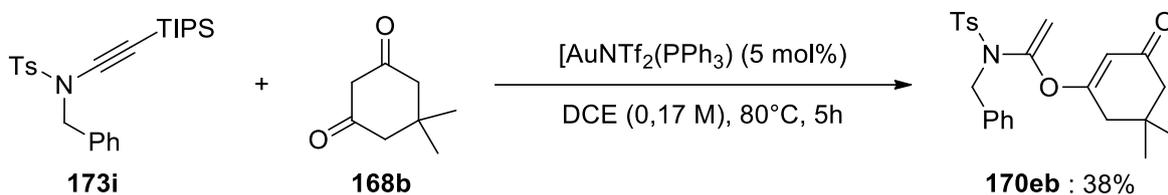
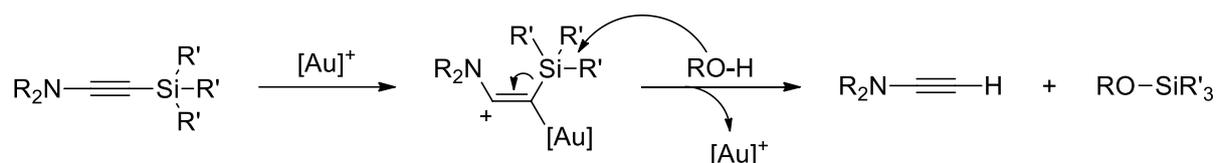


Schéma 96. Essai d' $\alpha$ -addition de dimédone sur un ynamide substitué d'un groupement TIPS

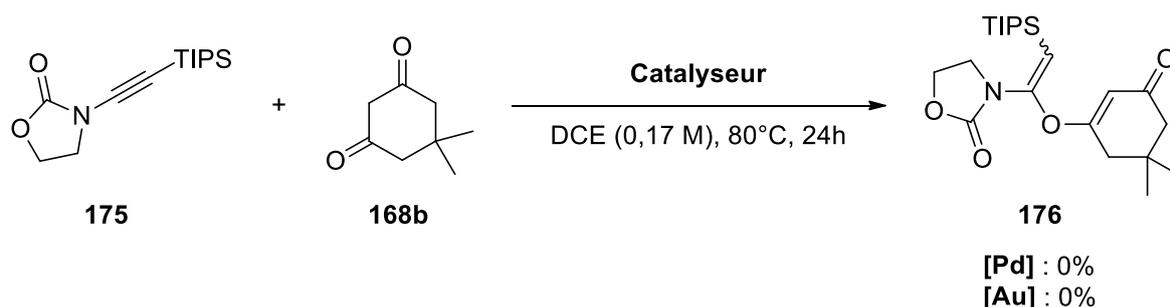
Lors de la transformation, nous avons observé une élimination du groupement TIPS et la formation du produit d'addition **170eb**. Le complexe d'or est probablement suffisamment électrophile pour pouvoir activer l'ynamide, procéder à la substitution électrophile du silane puis générer par acidolyse l'ynamide **167e** (Schéma 97) qui conduira au produit d'addition **170eb**.

<sup>166</sup> Pour une revue voir : T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis* **1979**, 10, 761-786

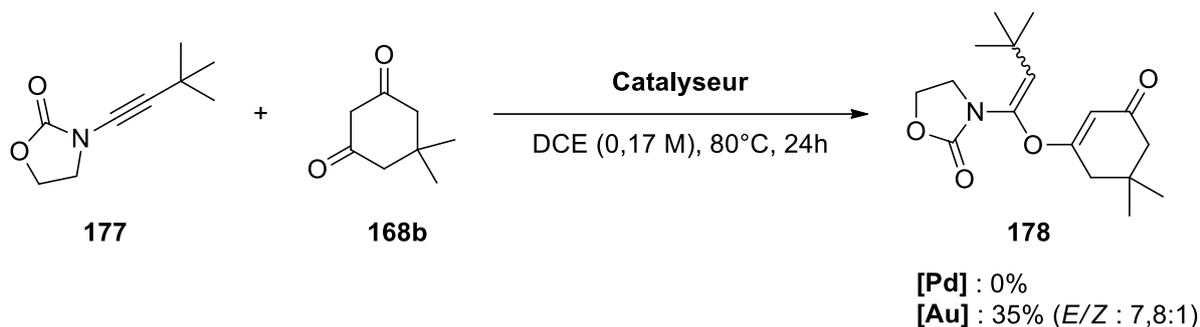


**Schéma 97.** Proposition de mécanisme d'élimination du groupement silylé (Réaction de Berkofler).

Cependant, pour confirmer l'hypothèse d'une influence électronique du TIPS, nous avons comparé la réactivité d'ynamides comportant un groupement TIPS (**Schéma 98**) ou un groupement *tert*-butyle (**Schéma 99**) en présence de différents catalyseurs.



**Schéma 98.** Essai d' $\alpha$ -addition de dimédone sur un ynamide substitué d'un groupement TIPS



**Schéma 99.** Essai d' $\alpha$ -addition de dimédone sur une ynamide substituée d'un groupement *tert*-butyle

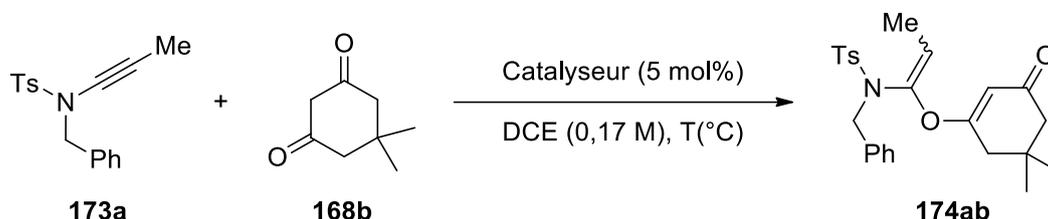
Si l'inactivité du catalyseur palladié dans les deux cas ne permet pas de valider l'influence électronique ou stérique d'un groupement TIPS, l'usage du complexe  $[\text{AuNTf}_2(\text{PPh}_3)]$  montre que l'addition est possible avec un substituant *tert*-butyle, malgré l'encombrement, contrairement au substituant TIPS pour lequel nous n'observons pas le produit d'addition et seulement des traces du produit déprotégé. Le bon ratio *E/Z* obtenu pour l'adduit **178** semble plaider en faveur d'une corrélation entre la contrainte stérique des substituants en position terminale de l'alcyne et le rapport *E/Z* de l'adduit formé.

### 3. Sélectivité de l'addition sur les ynamides internes

Face à la faible sélectivité de la réaction d'addition des 1,3-dicétones sur les ynamides, nous avons essayé d'améliorer cette transformation en utilisant des systèmes catalytiques

alternatifs. Nous avons donc procédé à une nouvelle optimisation de la réaction d'addition de la dimédone **168b** sur l'ynamide interne **173a** autour du catalyseur et de la température de réaction (**Tableau 38**).

**Tableau 38.** Étude de la sélectivité d'une réaction d'addition. Optimisation du système catalytique<sup>a</sup>



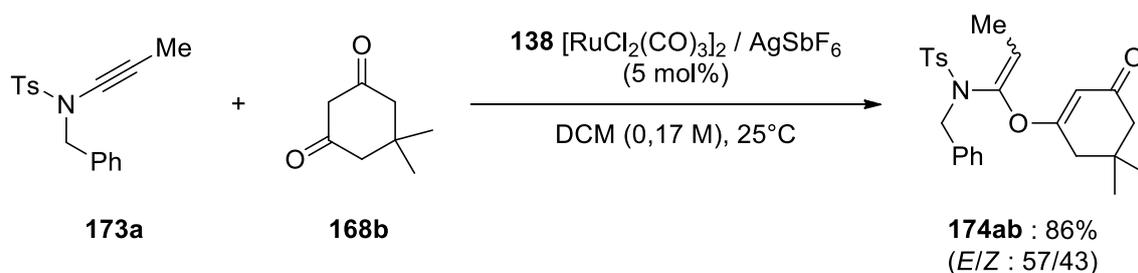
| Entrée | Catalyseur                               | Température (°C) | Temps (h) | Rendement (%) | E/Z     |
|--------|--|------------------|-----------|---------------|---------|
| 1      | <br><b>102</b>                           | 25               | 3         | 0             | -       |
| 2      |  | 40               | 3         | 0             | -       |
| 3      |  | 60               | 5         | 45            | 66 : 33 |
| 4      |  | 80               | 5         | 66            | 66 : 33 |
| 5      |  | 25               | 5         | 0             | -       |
| 6      | [AuNTf <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> )] | 40               | 5 (16)    | 32 (45)       | 94 : 6  |
| 7      |  | 80               | 5         | 61            | 80 : 20 |
| 8      | Sans catalyseur                          | 60               | 5         | 0             | -       |
| 9      |  | 80               | 5 (16)    | 32 (61)       | 95 : 5  |

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **173a** (0,5 mmol), **168b** (0,5 mmol), catalyseur (5 mol %), DCE (3 mL).

Comme nous l'évoquions précédemment, la transformation en présence du catalyseur d'Herrmann-Beller nécessite une activation thermique et donne le meilleur rendement à 80°C (entrées 1-4) tout comme le complexe cationique d'or [AuNTf<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] qui est actif à partir de 40°C (entrées 5-7). Il est intéressant de noter que la réaction peut se faire – lentement – sans catalyseur à 80°C avec une très bonne sélectivité en faveur de l'isomère *E* (entrée 9). Par conséquent, il est surprenant d'observer la même sélectivité à 60°C et 80°C en présence du catalyseur palladié (entrées 3-4) voire une diminution dans le cas de l'or (entrées 6-7). En effet, à 80°C les deux processus (métallogénéré et non-catalysé) étant en compétition, nous nous attendions à une augmentation de la quantité de l'isomère *E* généré par la réaction thermique.

Nous pensons que la perte de sélectivité observée avec les catalyseurs métalliques à 80°C peut avoir deux origines : soit une transformation moins sélective à haute température, soit un processus d'isomérisation de la double liaison après transformation. Afin de valider ces





**Schéma 102.**  $\alpha$ -addition de la dimédone sur un ynamide catalysée par un complexe de ruthénium cationique

Nous avons été surpris de constater une excellente activité de ce système catalytique à température ambiante avec un rendement de 86%, là où les autres complexes n'en présentent aucune (entrée 10). Néanmoins, le produit d'addition est obtenu avec une très faible sélectivité. Selon nos résultats sur l'influence des sels d'argent dans les réactions de cycloisomérisation, il aurait été intéressant d'étudier le rôle des contre-anions dans la réaction d' $\alpha$ -addition sur les ynamides.

## IV. Conclusions et perspectives

### A. Conclusions

Au cours de cette étude nous avons développé l'addition de 1,3-dicétones cycliques sur la position alpha des ynamides. Cette nouvelle réactivité donne accès aux  $\alpha$ -alcoxy-énamides très peu décrits dans la littérature.

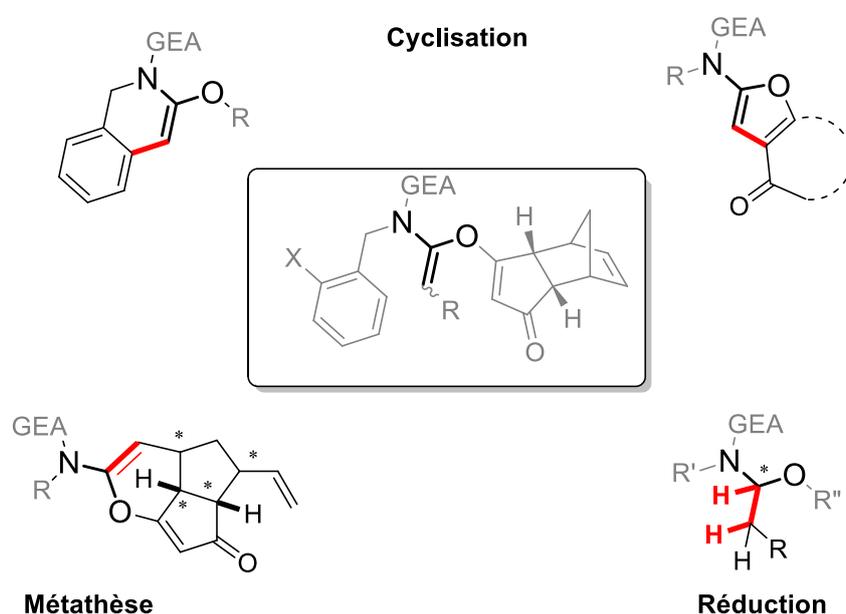
Cette transformation catalysée par le phosphapalladacycle d'Herrmann-Beller peut l'être également par le complexe cationique d'or mis au point par Gagosz. Ce système alternatif permet d'étendre la réaction à des réactifs incompatibles avec un complexe de palladium.

La transformation gouvernée par le  $pK_a$  des dicétones (qui doit être inférieur 6) est applicable à un ensemble large d'ynamides et procède généralement à température ambiante. Cependant, l'addition sur les ynamides internes nécessite un chauffage à 80°C au détriment de la sélectivité. Différents complexes (Pd, Au ou Ru) permettent la transformation sur des ynamides substitués mais aucun n'allie efficacité et sélectivité. Des études supplémentaires seraient nécessaires afin d'améliorer ce défaut de sélectivité.

## B. Perspectives

### 1. Etude de la réactivité et des utilisations en synthèse des alcoxyénamides

Les alcoxyénamides préparés au cours de cette étude présentent un méthylène disubstitué par des hétéroatomes. Nous avons vu lors de l'étude structurale que ce composé présente une double liaison C-C similaire à un allène en terme de longueur de liaison. Afin d'étudier la réactivité de ce nouveau composé, nous envisageons de l'impliquer dans la formation d'hétérocycles par des réactions de couplage ou de métathèse. La réduction de cette double liaison pourrait conduire à des composés chiraux (**Figure 32**).



**Figure 32.** Perspectives d'application synthétiques pour les alcoxyénamides.

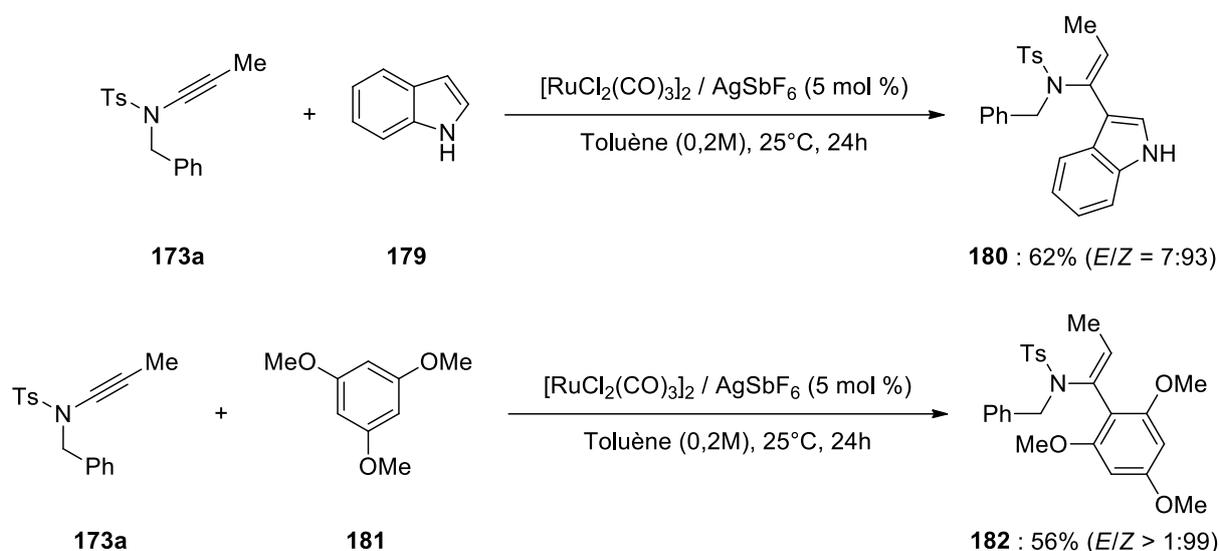
### 2. $\alpha$ -addition sur les ynamides : vers d'autres nucléophiles

Après l'étude de l' $\alpha$ -addition de 1,3-dicétones cycliques sur les ynamides, nous avons souhaité étendre la réaction à d'autres nucléophiles.

Outre les réactions de Friedel & Craft intramoléculaires sur les ynamides (cf. Chapitre 2, III.d Conclusions et perspectives), les réactions d'hydroarylation intermoléculaires d'ynamides sont peu fréquentes. En effet, nous avons vu précédemment les exemples de préparation d'arylénamides régio- et stéréosélectives d'hétérocycles<sup>157</sup> ou d'aryles (via des acide boroniques)<sup>158</sup> rapportés respectivement par Zhang et le groupe de Zhu (**Schéma 92**, p 124).

Face à ce constat et aux travaux de cycloisomérisation (*cf.* Chapitre 2), nous nous sommes orientés vers l'addition intermoléculaire de cycles aromatiques activés sur la position  $\alpha$  des ynamides catalysée par un acide de Lewis- $\pi$  : le complexe de ruthénium **138** sous forme cationique ( $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]/\text{AgSbF}_6$ ).

Pour réaliser ces premiers essais, nous avons choisi l'ynamide interne substitué d'un méthyle (**173a**) afin d'évaluer la stéréosélectivité de la transformation. Parmi les cycles aromatiques activés, nous avons choisi le triméthoxybenzène **181** et l'indole **179** pour comparer notre système catalytique à celui de Zhang qui utilise un acide de Brønsted (**Schéma 103**).



**Schéma 103.** Réaction d'hydroarylation d'ynamide intermoléculaire catalysée par un acide de Lewis- $\pi$

Après 24h à température ambiante, les premiers essais donnent des résultats encourageants. Si en présence du complexe de ruthénium, l' $\alpha$ -addition d'un nucléophile tel que l'indole se fait de manière moins efficace que dans les conditions de Zhang (62% au lieu de 90%), la transformation se fait avec la même stéréosélectivité : une *cis*-hydroarylation. Dans le cas du triméthoxybenzène, l'addition se fait avec un rendement modéré mais présente une parfaite régio- et stéréosélectivité ( $E/Z > 1:99$ ).

Ces premiers essais dans la continuité des travaux de Zhang montrent l'utilisation d'aryles riches en électrons pour des réactions d' $\alpha$ -hydroarylation stéréosélectives sur les ynamides via une réaction de Fiedel & Craft. Il est ainsi possible de former des *Z*-arylénamides sans avoir à passer par des espèces organométalliques borées.



# Conclusion générale



Dans le premier chapitre de ce mémoire, une présentation de la bibliographie concernant les des Oxydes de Phosphine Secondaire (OPS), leur synthèse et plus précisément leur chimie de coordination avec les métaux de transition, permet de démontrer le réel potentiel de ces composés en tant que ligands. Ils permettent notamment de préparer des complexes métalliques possédant une activité unique en catalyse. Alors que la chimie de coordination des OPS avec le palladium ou le platine a fait l'objet des plusieurs études, celles concernant le ruthénium sont plus rares et moins détaillées. L'objet de cette thèse était donc de préparer de nouveaux complexes de ruthénium liés à des ligands OPS ou Acides Phosphineux (AP).

Après avoir testé différents précurseurs métalliques pour les faire réagir avec des OPS, nous avons synthétisé de nouvelles séries de complexes de ruthénium témoignant de la richesse de la chimie de coordination des OPS. Nous avons ainsi pu mettre en évidence la dualité préligand/ligand des OPS, en isolant des complexes Ru/AP ( $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$  et  $[\text{RuX}_2(p\text{-cymène})(\text{AP})]$ ) et également des adduits Ru/OPS ( $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$ ) coordonnés par l'atome d'oxygène. Nous avons également observé des complexes de ruthénium comportant un ligand Phosphinito-Acide Phosphineux (PAP) sans pouvoir les isoler. Etant donné que le ligand PAP est vraisemblablement lié à l'activité particulière des complexes en catalyse, cette étude sur la coordination d'un ligand PAP sur le ruthénium devrait être poursuivie plus en détail. La caractérisation complète et l'étude structurale des complexes synthétisés nous ont permis d'identifier l'encombrement stérique comme le paramètre limitant la coordination de certains ligands OPS ou AP au ruthénium.

Par ailleurs, l'évaluation de l'activité catalytique de complexes bien définis a permis d'identifier l'influence des paramètres stéréoélectroniques et le rôle du ligand acide phosphineux dans différentes transformations. Les complexes  $[\text{RuX}_2(p\text{-cymène})(\text{AP})]$  ont été utilisés dans une réaction de fonctionnalisation de liaisons C-H. Au cours du mécanisme réactionnel, l'acide phosphineux (AP) peut intervenir de différentes manières. D'une part, son encombrement stérique permet de générer l'espèce active en provoquant un changement d'hapticité du ligand *p*-cymène. D'autre part, comme l'avait proposé Ackermann, le ligand joue probablement un rôle « d'acteur » dans le processus catalytique en assistant l'étape d'activation de la liaison C-H. L'influence électronique constatée reste, quant à elle, difficile à rationaliser. De plus, une étude originale de l'influence des ligands halogènes et des réactifs halogénés a été réalisée. Nous avons pu expliquer pourquoi les aryles chlorés sont de meilleurs substrats que leurs analogues bromés et iodés pour l'arylation de liaison C-H. Les complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{OPS})]$  et  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{AP})_2]$  ont été impliqués dans des réactions de cycloisomérisation d'arénynes à partir d'alcyne ou d'ynamides. Au cours de cette étude, nous

## Conclusion générale

avons montré une étroite relation entre le caractère donneur des AP, la structure du substrat et l'activité du catalyseur.

Ainsi, la connaissance de l'espèce catalytique et des paramètres qui gouvernent les mécanismes réactionnels est primordiale pour la compréhension de la réaction et ouvre différentes perspectives. Grâce à cela, nous sommes en mesure de proposer et d'élaborer de nouveaux ligands répondant aux besoins électroniques et/ou stériques de la réaction afin d'optimiser l'activité du catalyseur. De plus, dans le cas de l'activation de liaison C-H, l'utilisation de ligands optiquement actifs pourrait permettre la fonctionnalisation dissymétrique de composés aromatiques pour conduire à des atropoisomères.

En marge des travaux sur le ruthénium, nous avons exploré de nouvelles réactions avec une classe particulière d'alcynes : les ynamides. Nous avons ainsi développé une réaction d'addition régiosélective d'un nucléophile de type 1,3-dicétone cyclique sur les ynamides.<sup>169</sup> Cette réaction, dépendante du  $pK_a$  de la dicétone, donne accès à des énamides hautement fonctionnalisés *N,O*-substitués : des alcoxy-énamides. Initialement développée avec un catalyseur de palladium, nous avons pu identifier des systèmes catalytiques alternatifs à base d'or ou de ruthénium. Ces différents catalyseurs permettent de généraliser la réaction à différents ynamides, de contrôler la sélectivité ou de diminuer l'activation thermique en réalisant la réaction à température ambiante.

Les résultats obtenus tout au long de ce projet de thèse sont extrêmement prometteurs pour des développements futurs. Nous avons démontré l'utilité de préparer des complexes métalliques bien définis ; ce qui permet une étude plus précise des mécanismes réactionnels. Nous avons également confirmé que les oxydes de phosphine secondaire sont des pré-ligands et des ligands importants pour la chimie organométallique alors qu'ils ont été considérés longtemps comme de simples analogues de phosphines tertiaires. Comme ces derniers, les OPS possèdent un potentiel chiral qui, bien que prouvé, est à l'heure actuelle nettement sous-exploité et pourrait trouver des applications par exemple pour l'activation et la fonctionnalisation de liaisons C-H.

Dans une démarche de développement d'une chimie durable moins gourmande en matières premières, la chimie de coordination des oxydes de phosphine secondaire et acides phosphineux devrait être étudiée pour des métaux plus abondants dans la croûte terrestre tels que le fer, le nickel ou le cobalt.

---

<sup>169</sup> L. V. Graux, H. Clavier, G. Buono, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2544-2548





## Experimental Part



## I. General information

### A. Reagents and solvents

All reagents were obtained from commercial sources and used as received. Solvents (THF, DCM, toluene and Et<sub>2</sub>O) were purified and dried over Braun solvent purification system (MB-SPS-800) or dried by standard procedures prior to use.<sup>170</sup> Dichloroethane (DCE) was distilled over calcium hydride CaH<sub>2</sub> under argon atmosphere. Petroleum ether (PE) (fraction between 40°C and 60°C) and ethyl acetate used for chromatographic separation were used as technical grade.

### B. Chromatography

Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel60 F<sub>254</sub>. Products were revealed by ultraviolet light (254 or 366 nm) and stained with dyeing reagents solutions as 5% phosphomolybdic acid solution, potassium permanganate solution or *p*-anisaldehyde solution in ethanol followed by gentle heating.

Flash chromatography was performed on Combiflash® Companion or with Merck silica gel 60 (230-400 mesh).

### C. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P and <sup>19</sup>F NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub>, toluene-d<sub>8</sub>, acetone-d<sub>6</sub> or methanol-d<sub>4</sub> at ambient temperature on Bruker Avance III 300 or 400 spectrometers operating at 300 and 400 MHz respectively for <sup>1</sup>H. <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P and <sup>19</sup>F nuclei were observed with <sup>1</sup>H decoupling. Solvent residual signals were used as internal standard.<sup>171</sup> Chemical shifts ( $\delta$ ) and coupling constants (*J*) are given in ppm and Hz respectively. The peaks patterns are indicated as the following format multiplicity (s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; sept: septuplet; m: multiplet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; etc.). The prefix br. indicates a broadened signal.

---

<sup>170</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego in *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press : Oxford, 3<sup>rd</sup> ed., **1988**.

<sup>171</sup> G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Golberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.

## D. High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS)

HRMS were recorded on SYNAPT G2 HDMS (Waters) or on QStar Elite (Applied Biosystems SGIEX) equipped with an Atmospheric Pressure Ionization (API) source. Mass spectra were obtained a Time Of Flight (TOF) analyser.

## E. Infrared spectroscopy

Infrared spectra were recorded on a Bruker VERTEX70 Fourier transform infrared spectrometer equipped with a single reflection diamond ATR Bruker A222 accessory. The measurements were done for pure samples. For each individual spectrum, about 20 scans were averaged at 4 cm<sup>-1</sup> resolution. The diamond crystal without sample served as reference. All the system was purged with dry air. The identification of peaks was done with the standard method proposed in OPUS 6.0 software.

## F. X-Ray Diffraction measurement

Intensity data were collected on a Bruker-Nonius KappaCCD diffractometer using MoK $\alpha$  radiation (0.71073 Å) at 293(2) K. Data reduction was performed using the HKL-2000 software package. The structure was resolved using the software SIR92<sup>172</sup> by the direct methods and refined using SHELXL-97.<sup>173</sup>

For compound **123**, intensity data were collected on a Agilent SuperNova AtlasS2 diffractometer using MoK $\alpha$  radiation (0.71073 Å) at 293(2) K. Data reduction was performed using the CrysAlisPro software package (version 1.171.37.31). The structure was resolved using the software SHELXS-97 by the direct methods and refined using SHELXL-2013-4.<sup>173</sup>

The CIF files of compounds have been deposited with CCDC numbers:

Compound **167a**: 1001427

Compound **170ab**: 1001428

Compound **150**: 1024151

Compound **139**: 1024152

Compound **141**: 1024153

Compound **144**: 1024154

---

<sup>172</sup> A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343-350

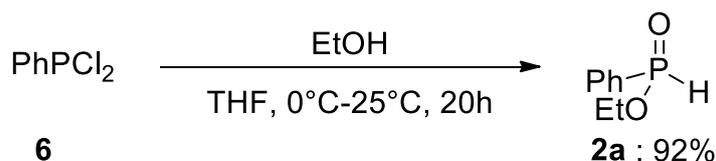
<sup>173</sup> G. M. Shelcrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122

## II. Secondary Phosphine Oxides (SPO) synthesis

Diphenylphosphine oxide (**OPS-3**), Di-*tert*-butylphosphine oxide (**OPS-21**), Diadamantylphosphine oxide (**OPS-27**) and bis-(3,5-dimethylphenyl)phosphine oxide (**OPS-33**) are commercially available.

### A. Preparation of phosphinates for asymmetric SPO

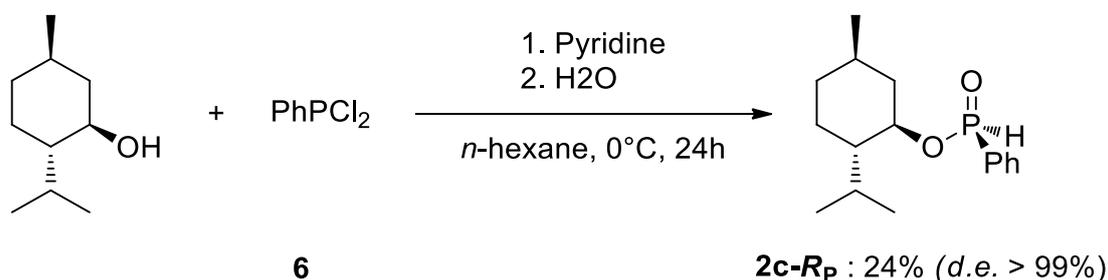
#### 1. Preparation of Ethylphenylphosphinate 2a



To a solution of PPhCl<sub>2</sub> (**6**) (11.62 g, 64.9 mmol) in THF (100 mL), an excess of ethanol (40 mL) was added dropwise at 0°C over a period of 30 min and stirred for 4h at 0°C. Then the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature (r.t.) and stirred overnight. Solvents were removed under vacuum and the crude product was distilled under vacuum (T = 100°C, P = 0.5 mbar) and gave a colourless (10.5 g, 95 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.55-7.24 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.32 (d, <sup>1</sup>J(H,P) = 563.9 Hz, 1H, P-H), 3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.10 (t, J(H,H) = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 133.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 132.1 (C<sup>Ar</sup>-P), 130.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{H} NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 24.88 (s)

#### 2. (-)-Menthyl (*R*<sub>P</sub>)-phenylphosphinate 2c-*R*<sub>P</sub><sup>25</sup>



A solution of (L)-(-)-menthol (15.63 g, 0.1 mol) and pyridine (8 mL, 0.1 mol, 1 equiv.) in *n*-hexane (50 mL) was added dropwise at 0°C to a solution of PPhCl<sub>2</sub> (13.6 mL, 0.1 mol, 1 equiv.) in hexane (50 mL) and then stirred at r.t. overnight. Pyridinium salts were removed by filtration and washed with hexane (15 mL). Water (35 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0°C. The organic layer was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>,

## Experimental part

filtered and concentrated leading to 22.8 g (82 % yield) *d.e.*: 32%. Recrystallization of the crude residue in hexane (twice) at -18°C gave pure **2c-R<sub>P</sub>** as a white solid, 6.8 g (24 % yield) *d.e.*: >99%.

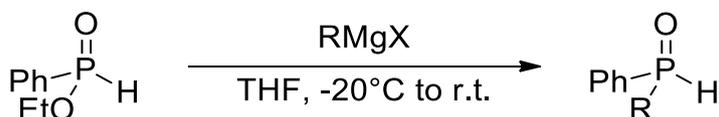
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.81-7.75 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.66 (d, <sup>1</sup>J(H,P) = 553.2 Hz, 1H, P-H), 7.60-7.45 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 4.27 (qd, J(H,H) = 10.4 Hz, J(H,P) = 4.5 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H) 1.30-1.20 (m, 1H), 1.15-0.80 (m, 12H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 133.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 131.2 (C<sup>Ar</sup>-P), 130.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 79.0 (CH), 48.8 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH), 25.9 (CH), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 24.67 (s, R<sub>P</sub>).

## B. Synthesis of asymmetric SPO

### 1. General procedures



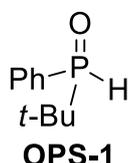
**Procedure A:** A solution (0.3 M) of ethylphenylphosphinate (1 equiv.) in dry THF was added dropwise to a solution (0.4 M) of alkyl lithium (2.1 equiv.) in dry THF at -78 °C. The resulting mixture was allowed to stir for 3 h at -30 °C before adding water and then a saturated NH<sub>4</sub>Cl solution. The resulting mixture was diluted in PE. Aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography over silica gel (5 x crude masse) deactivated by water (15 % w/w) (eluent gradient PE/Et<sub>2</sub>O: first pure PE, followed by EP/Et<sub>2</sub>O (1:1) and pure Et<sub>2</sub>O) gave the desired product with presence of water. The water was removed using activated molecular sieve (4 Å) in dry DCM overnight to afford after concentration the desired secondary phosphine oxide.



**Procedure B:** A solution (3 M) of alkyl chloride (2 equiv.) in dry THF was added dropwise to a suspension of magnesium (4 equiv.) previously activated by dibromoethane (1 %) in THF. The resulting mixture was stirred for 3h at reflux. The mixture was filtered by cannula transfer. Then a solution (1 M) of ethylphenylphosphinate (1 equiv.) in dry THF was added dropwise over 20 min to the Grignard solution at -20°C. The reaction mixture was stirred for 1 h and for

16 h at room temperature. The resulting grey-brown solution was cooled to 0 °C and quenched with 1 N HCl solution and then diluted with Et<sub>2</sub>O. Aqueous phase was acidified with 1N HCl solution and extracted twice with diethyl ether and then AcOEt. The combined organic phases were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography over silica gel (5 x crude masse) deactivated by water (15 % w/w) (eluent gradient PE/Et<sub>2</sub>O: first EP/Et<sub>2</sub>O (1:1) followed by pure Et<sub>2</sub>O and then Et<sub>2</sub>O/MeOH 95:5) gave the desired product with presence of water. The water was removed using activated molecular sieve (4 Å) in dry DCM overnight to afford after concentration the desired secondary phosphine oxide.

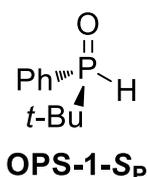
## 2. (±)-*tert*-butylphenylphosphine oxide OPS-1<sup>13</sup>



According to the general procedure A, the secondary phosphine oxide **OPS-1** (85 % yield) was obtained as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72-7.47 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.04 (d, <sup>1</sup>J(H,P) = 452.8 Hz, 1H, H-P), 1.15 (d, J(H,P) = 16.6 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 132.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 131.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-P), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 32.2 (C), 23.6 (CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 47.41 (s).

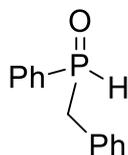
## 3. (*S<sub>P</sub>*)-*tert*-butylphenylphosphine oxide OPS-1-*S<sub>P</sub>*



According to procedure A, using (-)-menthyl (*R<sub>P</sub>*)-phenylphosphinate instead of ethylphenylphosphinate, **OPS-1-*S<sub>P</sub>*** (82 % yield) was obtained as a white solid. *e.e.*: 86% (*S<sub>P</sub>*)-(-). Recrystallization of product in a 2:1 hexane/diethyl ether (twice) at -18°C gave **OPS-1-*S<sub>P</sub>*** as white needles (51 % yield) *e.e.* >99%. **HPLC analysis**: column chiralpak AD-H, eluent 90/10: hexane/*iso*-propanol, 254 nm, debit 1 mL/min, retention times: 9.6 min (*S<sub>P</sub>*-(-)), 13.1 min (*R<sub>P</sub>*-(-)).

#### 4. ( $\pm$ )-benzylphenylphosphine oxide OPS-6<sup>11</sup>

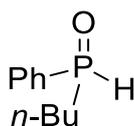
According to the general procedure B, the secondary phosphine oxide **OPS-6** (32 % yield) was obtained as a white solid.



**OPS-6**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.60-7.40 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.48 (dt, <sup>1</sup>J(H,P) = 474.8 Hz, J(H,H) = 3.5 Hz 1H, H-P), 3.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 132.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.5 (C<sup>Ar</sup>), 130.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-P), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 38.7 (CH<sub>2</sub>). **<sup>31</sup>P{H} NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 29.62 (s).

#### 5. ( $\pm$ )-*n*-butylphenylphosphine oxide OPS-9<sup>26</sup>

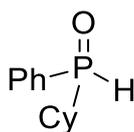


**OPS-9**

According to the general procedure A, the secondary phosphine oxide **OPS-9** was obtained with 72 % as colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.65 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.60-7.45 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.47 (dt, <sup>1</sup>J(H,P) = 463.1 Hz, J(H,H) = 3.4 Hz, 1H, H-P), 2.05-1.95 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 1.65-1.50 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 1.50-1.35 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 0.90 (t, J(H,H) = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 132.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 131.1 (C<sup>Ar</sup>-P), 129.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P{H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 27.98 (s)

#### 6. ( $\pm$ )-cyclohexylphenylphosphine oxide OPS-24<sup>84</sup>

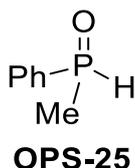


**OPS-24**

According to the general procedure C, the secondary phosphine oxide **OPS-24** was obtained with 81 % as a white solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.60 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.60-7.40 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.19 (dd,  $^1J(\text{H},\text{P}) = 457.0$  Hz,  $J(\text{H},\text{H}) = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}-\text{P}$ ), 2.00-1.55 (m, 6H), 1.45-1.15 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 132.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 130.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{P}$ ), 130.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 128.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 38.4 (CH), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 36.68 (s).

## 7. ( $\pm$ )-methylphenylphosphine oxide OPS-25<sup>24</sup>

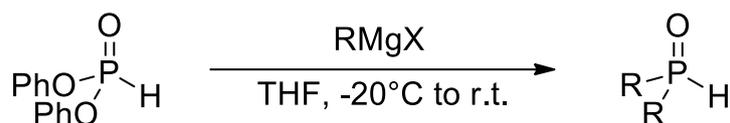


According to the general procedure B, the secondary phosphine oxide **OPS-25** was obtained with 85 % as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.80-7.30 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.64 (dq,  $^1J(\text{H},\text{P}) = 471.6$  Hz,  $J(\text{H},\text{H}) = 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H}-\text{P}$ ), 1.80 (dd,  $^2J(\text{H},\text{P}) = 13.9$  Hz,  $J(\text{H},\text{H}) = 3.7$  Hz, 9H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 132.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 132.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{P}$ ), 129.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 129.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 20.21 (s)

## C. Synthesis of symmetric SPO

### 1. General procedure

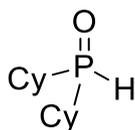


**Procedure C:** A solution (3 M) of alkyl or aryl chloride (1 equiv.) in dry THF was added dropwise to a suspension of magnesium (2 equiv.) previously activated by dibromoethane (1 %) in THF. The resulting mixture was stirred for 3h at reflux. The mixture was filtered by cannula transfer. Then a solution (1 M) of diphenylphosphite in dry THF was added dropwise over 20 min to the Grignard solution at  $-20^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-20^\circ\text{C}$  and then 16 h at room temperature. The resulting grey-brown solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and quenched with 1 N HCl solution and then diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The aqueous phase was acidified with 1 N HCl solution and extracted twice with diethyl ether and then AcOEt. The combined organic phases were washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography over silica gel (5 x crude masse)

## Experimental part

deactivated by water (15 % w/w) (eluent gradient PE/Et<sub>2</sub>O then Et<sub>2</sub>O/MeOH 95:5) gave the desired product with presence of water. The water was removed using activated molecular sieve (4 Å) in dry DCM overnight to afford after concentration the desired secondary phosphine oxide.

### 2. Dicyclohexylphosphine oxide OPS-17<sup>13</sup>

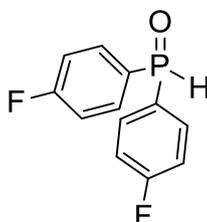


**OPS-17**

The compound was prepared from cyclohexyl chloride. The desired product **OPS-17** was purified by deactivated chromatography column eluted by gradient EP/Et<sub>2</sub>O: first EP/Et<sub>2</sub>O (4:1), followed by EP/Et<sub>2</sub>O (1:1), pure Et<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O/MeOH (95:5), drying over molecular sieve and isolated as a white solid (65 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.25 (dt, <sup>1</sup>J(H,P) = 435.4 Hz, J(H,H) = 2.8 Hz, 1H, H-P), 2.10-1.20 (m, 22H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 34.6 (CH), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 49.97 (s).

### 3. Bis-(4-fluorophenyl)phosphine oxide OPS-28<sup>13</sup>



**OPS-28**

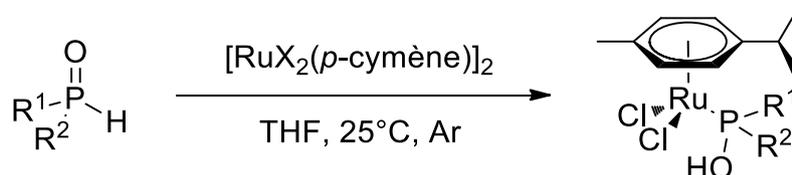
The compound was prepared from 4-fluorophenylmagnesium bromide. The desired product **OPS-28** was purified by deactivated chromatography column eluted by gradient EP/Et<sub>2</sub>O: first EP/Et<sub>2</sub>O (2:1), followed by EP/Et<sub>2</sub>O (1:1), pure Et<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O/MeOH (95:5) drying over molecular sieve and isolated as colourless oil (58 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.07 (d, <sup>1</sup>J(H,P) = 485.1 Hz, 1H, H-P), 7.75-7.65 (m, 4 H<sup>Ar</sup>), 7.25-7.15 (m, 4 H<sup>Ar</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 165.3 (C<sup>Ar</sup>-F), 133.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-P), 116.2 (C<sup>Ar</sup>-H). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 18.16 (s). **<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -104.95 (s).

### III. Complexes $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{L})]$ and C-H activation

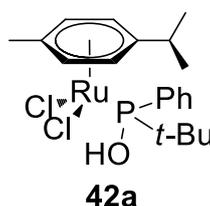
#### A. Synthesis of $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})]$

##### 1. General procedure



**Procedure D:** In a Schlenk flask, a solution of ruthenium dimer **40b**  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$  (61.2 mg, 0.1 mmol, 2 equiv. of ruthenium) and secondary phosphine oxide (0.22 mmol, 2.2 equiv.) in THF (2 mL) was stirred for 3h at room temperature. The reaction mixture was half-concentrated and *n*-hexane (10 mL) was added to initiate a precipitation. The red precipitate was filtered off and washed with *n*-hexane. Recrystallisation from DCM/*n*-hexane gave crystals of the desired product.

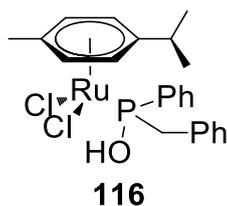
##### 2. Complex $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(t\text{-BuPhPOH})]$ **42a**<sup>52</sup>



According to the procedure D, the complex **42a** was obtained as a deep-red solid (97 mg, 99%).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.80-7.70 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.55-7.45 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.20 (br. s, 1H, PO-H), 5.48 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.39 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.35 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.15 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.78 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (d,  $J(\text{H,P}) = 15.0$  Hz, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.18 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr), 1.01 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 137.1 ( $\text{C}^{\text{Ar-P}}$ ), 130.4 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 130.0 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 128.0 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 107.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 94.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 92.3 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 90.5 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 86.6 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 86.1 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 39.9 (C), 30.4 (CH, *i*-Pr), 26.3 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 22.0 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 21.7 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 18.0 ( $\text{CH}_3$ , tol).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 115.1 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NaOPRu}$ : 511.0268  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 511.0272.

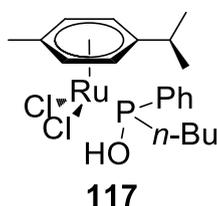
### 3. Complex [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)(BnPhPOH)] **116**



According to the procedure D, the complex **116** was obtained as a deep-red solid (92 mg, 88%).

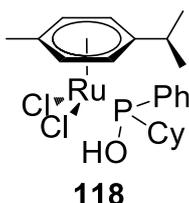
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.70-7.60 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.50-7.40 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.10-7.00 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 6.85-6.75 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.30-5.15 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>(*p*-cymene)), 5.10 (d, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 4.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-P), 3.54 (d, <sup>2</sup>*J*(H,P) = 15.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-P), 2.70 (sept, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, CH *i*-Pr), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr), 1.07 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 136.4 (C<sup>Ar</sup>-P), 133.7 (C<sup>Ar</sup>), 131.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 108.7 (C<sup>Ar</sup>), 97.4 (C<sup>Ar</sup>), 91.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 88.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 87.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 87.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH, *i*-Pr), 22.3 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 21.7 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 18.3 (CH<sub>3</sub>, tol). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 109.3 (s). **HRMS (ESI+):** *m/z*: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NaOPRu: 545.0113 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 545.0101.

### 4. Complex [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)(*n*-BuPhPOH)] **117**



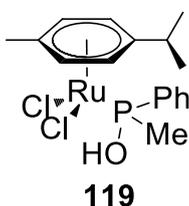
According to the procedure D, the complex **117** was obtained as a red solid (51 mg, 53%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.80-7.70 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.60-7.45 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 5.26 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.18 (d, *J*(H,H) = 5.8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.14 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.05 (d, *J*(H,H) = 5.8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 2.80-2.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (sept, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.25-2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.65-1.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.11 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr), 0.97 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr), 0.97 (t, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *n*-Bu). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 138.5 (C<sup>Ar</sup>-P), 130.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 107.4 (C<sup>Ar</sup>), 95.7 (C<sup>Ar</sup>), 92.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 88.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 87.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 86.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 31.4 (CH<sub>2</sub>, C-P), 30.4 (CH, *i*-Pr), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 21.6 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 18.2 (CH<sub>3</sub>, tol), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 113.1 (s). **HRMS (ESI+):** *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NaOPRu: 511.0268 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 511.0270.

5. Complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{CyPhPOH})]$  **118**

According to the procedure D, the complex **118** was obtained as a red solid (100 mg, 98%).

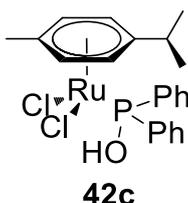
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.65 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.55-7.45 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.52 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.48 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.19 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.90 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.58 (sept,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.50-2.20 (m, 2H), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90-1.10 (m, 9H), 1.10 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr), 0.75 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 137.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 129.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 128.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 127.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 105.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 94.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 93.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 89.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 84.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 82.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 41.2 (CH-P), 29.2 (CH, *i*-Pr), 26.0-25.0 (5  $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 19.2 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 17.0 ( $\text{CH}_3$ , tol).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 114.2 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NaOPRu}$ : 537.0426  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 537.0421.

6. Complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{MePhPOH})]$  **119**

According to the procedure D, the complex **119** was obtained as a red solid (63 mg, 71%).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.80-7.70 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.60-7.50 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.15 (br. s, 1H, PO-H), 5.24 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.21 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.08 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.04 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.65 (sept,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.12 (d,  $J(\text{H,P}) = 10.0$  Hz, 3H, P- $\text{CH}_3$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  tol), 1.13 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr), 1.04 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 140.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 131.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 128.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 128.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 107.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 96.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 91.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 89.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 87.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 86.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 30.5 (CH, *i*-Pr), 22.2 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 21.9 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 18.7 ( $\text{CH}_3$ , C-P), 18.3 ( $\text{CH}_3$ , tol).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 109.5 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NaOPRu}$ : 468.9798  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 468.9806.

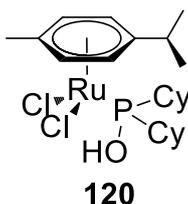
7. Complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{Ph}_2\text{POH})]$  **42c**<sup>51</sup>



According to the procedure D, the complex **42c** was obtained as a red solid (97 mg, 96%).

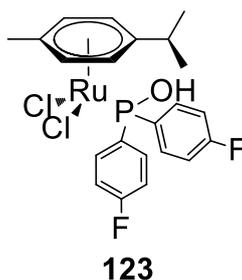
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.65 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.55-7.40 (m, 6H, H<sup>Ar</sup>), 5.40 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.9$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.26 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 2.51 (sept,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tol), 0.98 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 137.5 (C<sup>Ar</sup>-P), 131.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 131.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 108.8 (C<sup>Ar</sup>), 96.8 (C<sup>Ar</sup>), 89.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 87.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 30.4 (CH, *i*-Pr), 21.9 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 17.9 (CH<sub>3</sub>, tol). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 107.0 (s).

8. Complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{Cy}_2\text{POH})]$  **120**



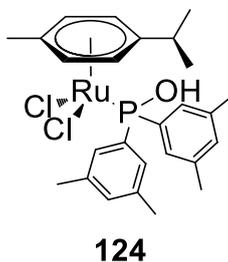
According to the procedure D, the complex **120** was obtained as a red solid (92 mg, 89%). Complete reaction was reached in 24h.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 5.59 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.56 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.13 (br. s, 1H, PO-H), 2.81 (sept,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.40-1.20 (m, 22H, CH<sub>2</sub> and CH), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 107.8 (C<sup>Ar</sup>), 94.1 (C<sup>Ar</sup>), 89.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 84.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 42.9 (CH, C-P), 30.9 (CH, *i*-Pr), 27.8-25.8 (10 CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 18.3 (CH<sub>3</sub>, tol). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 129.3 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>NaOPRu: 543.0895 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 543.0898.

9. Complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\{(\text{4-fluorophenyl})_2\text{POH}\}]$  **123**

According to the procedure D, the complex **123** was obtained as a red solid (92 mg, 84%). Complete reaction was reached in 6h.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.65 (m, 4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.10 (m, 4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.38 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.27 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.54 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 164.1 (C-F), 134.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 133.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 115.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 109.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 97.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 88.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 87.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 30.6 (CH, *i*-Pr), 21.7 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 18.0 ( $\text{CH}_3$ , tol).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 105.7 (s). HRMS (ESI-):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{OPRu}$ : 542.9803 [ $\text{M-H}$ ] $^-$ ; found: 542.9792.

10. Complex  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\{(\text{3,5-dimethylphenyl})_2\text{POH}\}]$  **124**

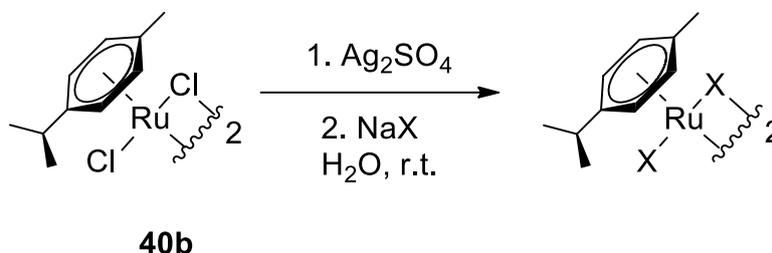
According to the procedure D, the complex **124** was obtained as a red solid (103 mg, 91%).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.30 (d,  $J(\text{H,P}) = 11.4$  Hz, 4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.10 (s, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.51 (br. s, 1H, PO-H), 5.40 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.18 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.56 (sept,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.35 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 105.7 (s).

## B. Synthesis of $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(t\text{-BuPhPOH})]$

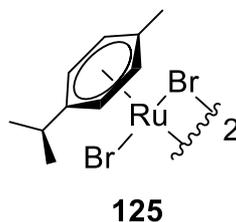
### 1. Preparation of $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ <sup>108</sup>

#### a. General procedure



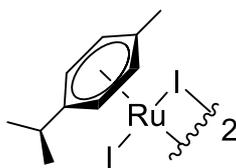
**Procedure E:** To a red suspension of  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$  (**40b**) (100 mg, 0.16 mmol) in water (20 mL), silver nitrate (102 mg, 0.33 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After filtration, NaBr (168 mg, 1.63 mmol) or NaI (245 mg, 1.63 mmol) was added to the yellow solution. The red precipitate was filtered and washed with water (3 x 5 mL). The deep-red solid was solubilized in DCM, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered off and dried under vacuum. Recrystallization from  $\text{CHCl}_3$ /toluene gave crystals of desired product.

#### b. Complex $[\text{RuBr}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ **125**



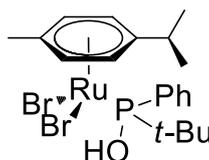
According to general procedure E, complex **125** was obtained as brown crystals (56 mg, 44 %).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 5.48 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.36 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.94 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 102.3 (C), 96.9 (C), 81.5 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 81.3 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 31.0 (CH), 22.4 (2  $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ).

c. Complex  $[\text{RuI}_2(\eta^6\text{-}i\text{-Pr-Cymene})]_2$  **126****126**

According to general procedure E, complex **126** was obtained as dark-red crystals (149 mg, 95 %).

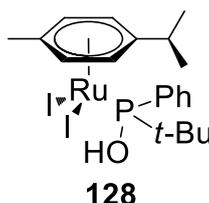
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 5.54 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.43 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 3.02 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH } i\text{-Pr}$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$   $i\text{-Pr}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 104.5 (C), 97.7 (C), 82.7 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 82.2 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 31.6 (CH), 22.9 (2  $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ).

2. Complex  $[\text{RuBr}_2(\eta^6\text{-}i\text{-Pr-Cymene})(t\text{-BuPhPOH})]$  **127****127**

According to the procedure D, the compound was prepared from dimer **125**  $[\text{RuBr}_2(\eta^6\text{-}i\text{-Pr-Cymene})]_2$ . The complex **127** was obtained as a deep-red solid (94 mg, 81%).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.80-7.60 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.55-7.40 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.55 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.52 (br. s, AH, PO-H), 5.41 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.37 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.27 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.93 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH } i\text{-Pr}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (d,  $J(\text{H,P}) = 15.0$  Hz, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.20 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$   $i\text{-Pr}$ ), 1.04 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$   $i\text{-Pr}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 137.6 ( $\text{C}^{\text{Ar-P}}$ ), 130.3 (3  $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 127.8 (2  $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 109.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 94.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 91.8 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 91.2 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 86.6 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 85.0 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 40.7 (C), 31.1 (CH,  $i\text{-Pr}$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $t\text{-Bu}$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $i\text{-Pr}$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $i\text{-Pr}$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ , tol).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 113.3 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{NaOPRu}$ : 600.9246  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 600.9247.

### 3. Complex $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(t\text{-BuPhPOH})]$ **128**

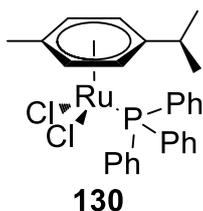


According to the procedure D, the compound was prepared from dimer **126**  $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ . The complex **128** was obtained as a deep-red solid (121 mg, 90%).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.60 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.40 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.71 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.54 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.43 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.39 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.72 (br. s, 1H, PO-H), 3.21 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (d,  $J(\text{H,P}) = 14.8$  Hz, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.23 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr), 1.08 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 138.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 130.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 130.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 127.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 112.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 95.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 92.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 89.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 86.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 84.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 41.3 (C), 32.4 (CH, *i*-Pr), 27.2 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 23.1 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 22.2 ( $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 19.9 ( $\text{CH}_3$ , tol).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 113.9 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{KOPRu}$ : 710.8726  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ; found: 710.8737.

### C. Synthesis of $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{PR}_3)]$

#### 1. Complex $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{PPh}_3)]$ **130**<sup>174</sup>



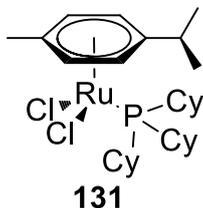
According to the procedure D, the compound was prepared from  $\text{PPh}_3$ . The complex **130** was obtained as a deep-red solid (106 mg, 94%).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.90-7.75 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.40-7.25 (m, 9H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.18 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.99 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.82 (sept,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, CH *i*-Pr), 1.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  tol), 1.08 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  *i*-Pr).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 134.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 133.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 130.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 127.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 111.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 96.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 89.1

<sup>174</sup> A. Demonceau, A. W. Stumpf, E. Saive, A. F. Noels, *Macromolecules* **1997**, *30*, 3127-3136

(C<sup>Ar</sup>-H), 87.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 30.2 (CH, *i*-Pr), 22.0 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 17.8 (CH<sub>3</sub>, tol). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 24.2 (s).

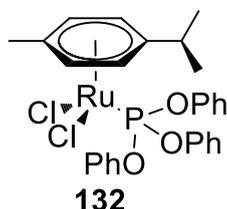
## 2. Complex [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)(PCy<sub>3</sub>)] **131**<sup>174</sup>



According to the procedure D, the compound was prepared from PCy<sub>3</sub>. The complex **131** was obtained as a deep-red solid (108 mg, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.56 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 2.84 (sept, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.41 (m, 3H, CH), 2.20-1.10 (m, 30H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tol), 1.29 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 106.7 (C<sup>Ar</sup>), 94.2 (C<sup>Ar</sup>), 88.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 83.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 35.7 (CH, cyclohexyl), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH, *i*-Pr), 22.3 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 17.7 (CH<sub>3</sub>, tol). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 25.3 (s).

## 3. Complex [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)(P{OPh}<sub>3</sub>)] **132**<sup>175</sup>



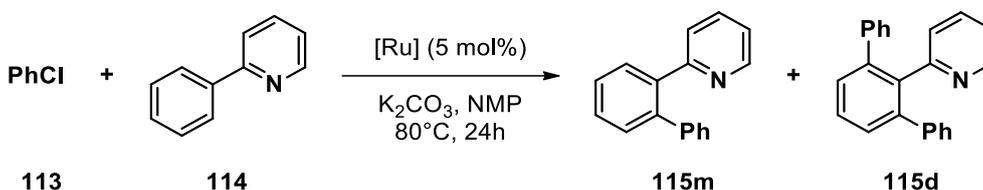
According to the procedure D, the compound was prepared from P(OPh)<sub>3</sub>. The complex **132** was obtained as a deep-red solid (109 mg, 89%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.35-7.20 (m, 12H, H<sup>Ar</sup>), 7.20-7.10 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 5.41 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.09 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 2.70 (sept, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, CH *i*-Pr), 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tol), 1.18 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 151.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 109.4 (C<sup>Ar</sup>), 103.1 (C<sup>Ar</sup>), 88.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 88.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 30.6 (CH, *i*-Pr), 22.1 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 18.0 (CH<sub>3</sub>, tol). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 105.0 (s).

<sup>175</sup> E. Hodson, S. J. Simpson, *Polyhedron* **2004**, *23*, 2695-2707

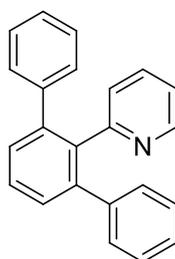
## D. C-H activation of 2-phenylpyridine

### 1. Arylation of 2-phenylpyridine<sup>67</sup>



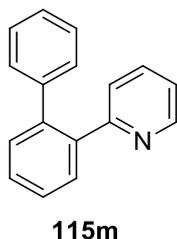
**General procedure F:** 2-phenylpyridine (**114**) (155.2 mg, 142  $\mu$ L, 1 mmol), benzyl halide (2,2 mmol, 2.2 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 mg, 3 mmol, 3 equiv.) and ruthenium(II) complex (5 mol %) were solubilized in NMP (2 mL). The mixture was stirred for 24 h at 80 °C. The reaction mixture was then cooled and dissolved in water (75 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL). Organic phase was washed with water (2x50 mL). The combined aqueous phases were back extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (PE/AcOEt 9:1) to afford a mixture of 2-biphenyl-2'-pyridine **115m** and 2-terphenyl-2'-pyridine **115d**.

### 2. 2-terphenyl-2'-pyridine **115d**<sup>67</sup>



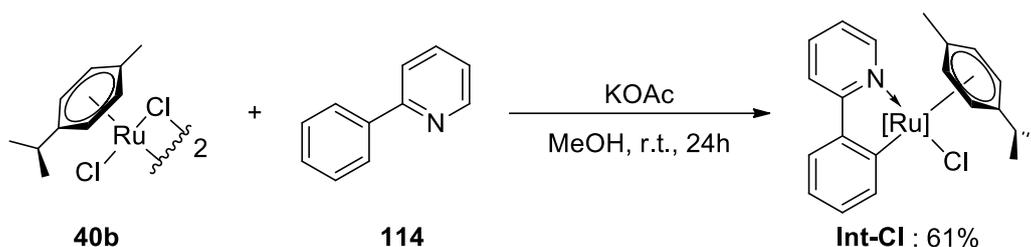
**115d**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (ddd,  $J$ (H,H) = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, N-CH<sup>Ar</sup>), 7.55-7.40 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.30 (td,  $J$ (H,H) = 7.7 Hz, 1,8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.20-7.05 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 6.95-6.85 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.9 (C<sup>Ar</sup>-N), 148.5 (N-C<sup>Ar</sup>-H), 141.9 (C<sup>Ar</sup>), 141.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 138.5 (C<sup>Ar</sup>), 134.9 (C<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 120.9 (C<sup>Ar</sup>-H).

3. 2-biphenyl-2'-pyridine **115m**<sup>67</sup>

The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectrum of **115m** were obtained from a mixture 9:1 of **115m** and **115d**.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.68 (ddd, *J*(H,H) = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H, N-CH<sup>Ar</sup>), 7.80-7.70 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.55-7.45 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.41 (td, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1,8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.30-7.10 (m, 6H, H<sup>Ar</sup>), 6.93 (td, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1,8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 159.2 (C<sup>Ar</sup>-N), 149.4 (N-C<sup>Ar</sup>-H), 141.3 (C<sup>Ar</sup>), 140.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 139.5 (C<sup>Ar</sup>), 135.1 (C<sup>Ar</sup>), 130.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.2 (C<sup>Ar</sup>-H).

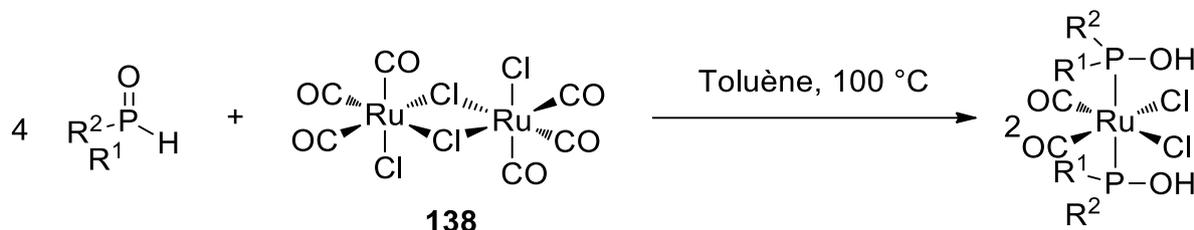
4. Synthesis of intermediate Int-Cl<sup>117b</sup>

In a Schlenk flask, dinuclear complex **40b** [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymene)]<sub>2</sub> (306 mg, 0.5 mmol, 2 equiv. in ruthenium), 2-phenylpyridine **114** (155 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and KOAc (196.2 mg, 2.0 mmol, 2 equiv.) were solubilized in dry methanol (25 mL) and stirred 24h at room temperature. The solvent was removed under vacuum and the crude was purified by silica gel flash chromatography (PE/AcOEt 3:7) to afford the compound **Int-Cl** (259 mg, 61%) as a green solid.

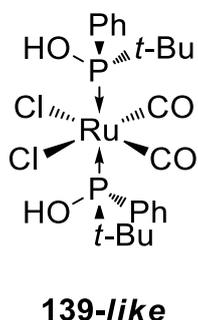
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.23 (d, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 8.15 (d, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.75-7.55 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.18 (td, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1,3 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.10-6.95 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.57 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.17 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 4.98 (d, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 2.43 (sept, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr), 0.88 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> *i*-Pr). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 181.5 (C-Ru), 165.4 (C<sup>Ar</sup>), 154.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 143.5 (C<sup>Ar</sup>), 139.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 136.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 124.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 122.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 118.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 104.5 (C<sup>Ar</sup>), 100.6 (C<sup>Ar</sup>), 90.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 89.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 84.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 82.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 30.9 (CH, *i*-Pr), 22.6 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 21.8 (CH<sub>3</sub>, *i*-Pr), 18.9 (CH<sub>3</sub>, tol).

IV. Complexes  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  associated to SPO and cycloisomerizationA. Synthesis of  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})_2]$ 

## 1. General procedure

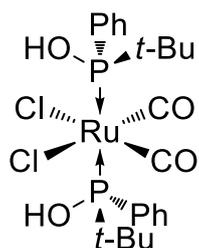


**Procedure G:** In a Schlenk flask, under argon, charged with **138**  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  (102 mg, 0.2 mmol, 2 equiv. in ruthenium), a solution of pre-ligand SPO (4.4 equiv.) in toluene (4 mL, 0.1 M) was added. The reaction mixture was stirred for 3 to 10 days at 110 °C. Solvent was removed under vacuum. The crude mixture was filtered over a pad of silica gel, eluted by DCM and dried under vacuum to give desired product.

2. Complex  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(t\text{-BuPhPOH})_2]$  **139-like**

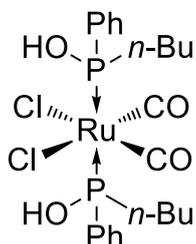
According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO *t*-BuPhPHO  $S_P$  (**OPS-1-S<sub>P</sub>**). The complex **139-like** was obtained as a light yellow solid (216 mg, 92%) in a mixture of *like* and *unlike* compounds (*d.e.* = 90%).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.74-7.64 (m, 4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.52-7.44 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.94 (s, 2H, PO-H), 1.23 (d,  $J(\text{H},\text{P}) = 8.3$  Hz, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (d,  $J(\text{H},\text{P}) = 8.1$  Hz, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 194.1 (CO), 134.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 130.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 130.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 128.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 38.6 (C), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 113.8 (s). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{P}_2\text{Ru}$ : 614.9932  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 614.9930. **IR (ATR, diamond crystal):** 3221 (OH), 2981, 2935, 2906, 2873, 2050 (CO), 1993 (CO), 1960, 1438, 1368, 1131, 873 (P-O), 697, 608, 513.

3. Complex  $\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(t\text{-BuPhPOH})_2$  **139-unlike****139-unlike**

The  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **139-unlike** was obtained from a 1:1 mixture of **139-like** and **139-unlike**. According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO *t*-BuPhPHO ( $\pm$ ) (**OPS-1-( $\pm$ )**). The complex **139** was obtained as a light yellow solid (206 mg, 85%) in a mixture of *like* and *unlike* compounds (*d.e.* = 0%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.68-7.60 (m, 4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.47-7.40 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.94 (s, 2H, PO-H), 1.27 (d,  $J(\text{H},\text{P}) = 8.4$  Hz, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (d,  $J(\text{H},\text{P}) = 7.8$  Hz, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 113.0 (s).

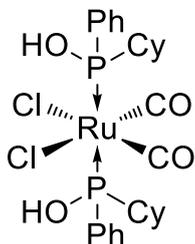
4. Complex  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(n\text{-BuPhPOH})_2]$  **140****140**

According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO *n*-BuPhPHO (**OPS-9**). The complex **140** was obtained as a yellow oil (201 mg, 82%) in a mixture of *like* and *unlike* compounds (*d.e.* = 20%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.30 (m, 10H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.35 (br. s, PO-H), 2.84 (m, 1.6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.15 (m, 8.5H,  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (t,  $J(\text{H},\text{H}) = 7.2$  Hz, 2.3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (t,  $J(\text{H},\text{H}) = 7.2$  Hz, 3.7H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 191.8 (CO), 136.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ , *minor*), 136.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ , *major*), 131.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 129.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ , *major*), 128.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ , *minor*), 128.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ , *minor*), 128.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ , *major*), 33.0 ( $\text{CH}_2\text{-P}$ , *minor*), 32.5 ( $\text{CH}_2\text{-P}$ , *major*), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 104.8 (s, *minor*), 103.7 (s, *major*). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}_2\text{Ru}$ : 610.0378 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ ; found: 610.0383. IR (ATR, diamond

**crystal**): 3163 (OH), 2958, 2931, 2870, 2056 (CO), 1992 (CO), 1436, 1109, 876 (P-O), 743, 692, 577.

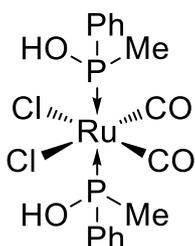
### 5. Complex [RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>2</sub>(CyPhPOH)<sub>2</sub>] 141



According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO CyPhPHO (**OPS-24**). The complex **141** was obtained as a light yellow solid (209 mg, 81%) in a mixture of *like* and *unlike* compounds (*d.e.* = 20%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.70-7.40 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 7.01 (s, 1H, PO-H, *major*), 6.72 (s, 1H, PO-H, *minor*), 2.70-0.80 (m, 22H, CH and CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 192.7 (CO), 134.1 (C<sup>Ar</sup>-P), 133.8 (C<sup>Ar</sup>-P), 131.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 131.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.74(C<sup>Ar</sup>-H), 129.70 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 42.5 (CH, *minor*), 41.7 (CH, *major*), 26.8-25.5 (m, 10 CH<sub>2</sub>). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 106.2 (s), 104.9 (s). **HRMS (ESI+):** m/z: calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>P<sub>2</sub>Ru: 667.0247 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 667.0250. **IR (ATR, diamond crystal):** 3500-3000, 3250 (OH) 2929, 2856, 2050 (CO), 1990 (CO), 1435, 1111, 873 (P-O), 746, 694, 622, 577.

### 6. Complex [RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>2</sub>(MePhPOH)<sub>2</sub>] 142

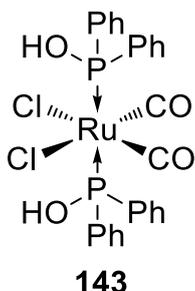


According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO MePhPHO (**OPS-25**). The complex **142** was obtained as a yellow oil (61 mg, 30%) in a mixture of *like* and *unlike* compounds (*d.e.* = 20%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.70-7.45 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 5.39 (br. s, P-OH), 2.21 (t, <sup>2</sup>J(H,P) = 3.4 Hz, 2.5H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (t, <sup>2</sup>J(H,P) = 3.5 Hz, 3.5H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

191.5 (CO), 138.5 ( $C^{Ar}$ -P, *major*), 137.9 ( $C^{Ar}$ -P, *minor*), 131.3 ( $C^{Ar}$ -H), 129.2 ( $C^{Ar}$ -H, *major*), 129.0 ( $C^{Ar}$ -H, *minor*), 128.3 ( $C^{Ar}$ -H, *minor*), 128.1 ( $C^{Ar}$ -H, *major*), 19.9 ( $CH_3$ , *minor*), 19.5 ( $CH_3$ , *major*).  $^{31}P\{H\}$  NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 101.6 (s, *minor*), 100.6 (s, *major*). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $C_{16}H_{18}Cl_2NaO_4P_2Ru$ : 530.8992  $[M+Na]^+$ ; found: 530.8974.

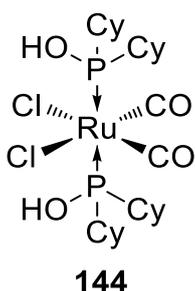
### 7. Complex $[RuCl_2(CO)_2(Ph_2POH)_2]$ 143



According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO  $Ph_2PHO$  (**OPS-3**). The complex **143** was obtained as a yellow solid (131 mg, 53%).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.95-7.70 (m, 8  $H^{Ar}$ ), 7.60-7.40 (m, 12  $H^{Ar}$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 192.0 (CO), 135.3 ( $C^{Ar}$ -P), 131.6 ( $C^{Ar}$ -H), 130.5 ( $C^{Ar}$ -H), 128.7 ( $C^{Ar}$ -H).  $^{31}P\{H\}$  NMR (121 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 94.4 (s). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $C_{26}H_{26}Cl_2NO_4P_2Ru$ : 649.9754  $[M+NH_4]^+$ ; found: 649.9752. IR (ATR, diamond crystal): 3600-2600, 3100 (OH), 3057, 2922, 2900, 2851, 2136, 2058 (CO), 1991 (CO), 1436, 1101, 879 (P-O), 690, 523.

### 8. Complex $[RuCl_2(CO)_2(Cy_2POH)_2]$ 144



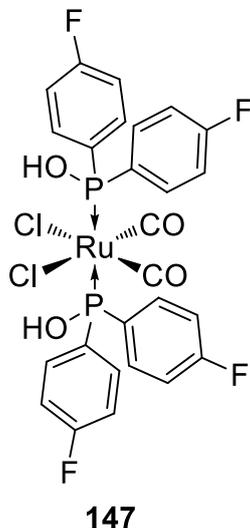
According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO  $Cy_2PHO$  (**OPS-17**). The complex **144** was obtained as a yellow solid (256 mg, 92%).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.12 (s, 2H, PO-H), 2.48 (m, 4H, P-CH), 2,15-1.20 (m, 40H, 20  $CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 194.5 (CO), 40.6 (CH), 27.2 ( $CH_2$ ), 27.0 ( $CH_2$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ).  $^{31}P\{H\}$  NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 119.5 (s). HRMS (ESI+):  $m/z$ :

## Experimental part

calcd for  $C_{26}H_{50}Cl_2NO_4P_2Ru$ : 674.1632  $[M+NH_4]^+$ ; found: 674.1629. **IR (ATR, diamond crystal)**: 3266 (OH), 2929, 2852, 2048 (CO), 1991 (CO), 1953, 1446, 1147, 856 (P-O), 838, 743, 579.

### 9. Complex $[RuCl_2(CO)_2\{(4\text{-fluorophenyl})_2POH\}_2]$ **147**

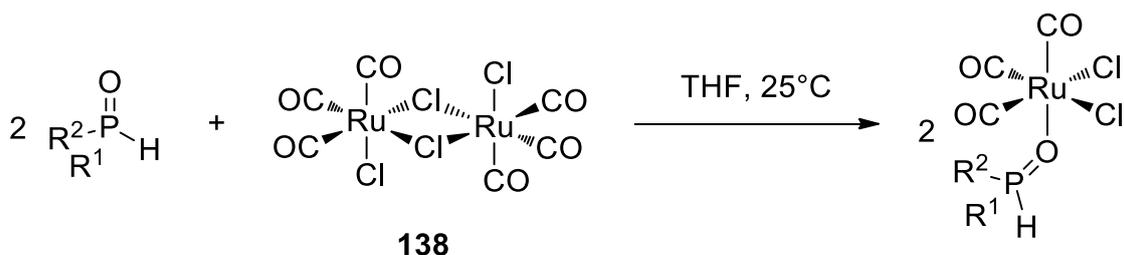


According to the general procedure G, the compound was prepared from SPO (4-fluorophenyl)<sub>2</sub>PHO (**OPS-28**). The complex **147** was obtained as a yellowish solid (234 mg, 83%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) = 7.80-7.65 (m, 8H, H<sup>Ar</sup>), 7.30-7.10 (m, 8H, H<sup>Ar</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) = 191.8 (CO), 164.9 (C<sup>Ar</sup>-F), 133.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.9 (C<sup>Ar</sup>-P), 116.4 (C<sup>Ar</sup>-H). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) = 94.28 (s). **<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) = -106.6 (s). **HRMS (ESI+)**:  $m/z$ : calcd for  $C_{26}H_{22}NO_4P_2Cl_2F_4Ru$ : 721.9377  $[M+ NH_4]^+$ ; found: 721.9382. **IR (ATR, diamond crystal)**: 3171 (OH), 3063, 3101, 2065 (CO), 2002 (CO), 1588, 1498, 1235, 1160, 1105, 879 (P-O), 826, 530.

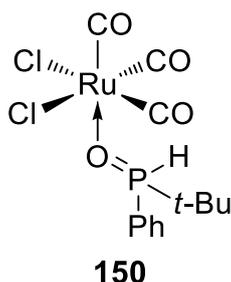
## B. Synthesis of complexes $[RuCl_2(CO)_3(R^1R^2PHO)]$

### 1. General Procedure



**Procedure H:** In a Schlenk flask, under argon, charged with **138**  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  (102 mg, 0.2 mmol, 2 equiv. in ruthenium), a solution of ligand SPO (2 equiv.) in THF (4 mL, 0.1 M) was added. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Solvent was removed under vacuum. The crude mixture was solubilized in dichloromethane and precipitated in *n*-hexane. The solid was filtered, washed with *n*-hexane and dried under vacuum to give desired product.

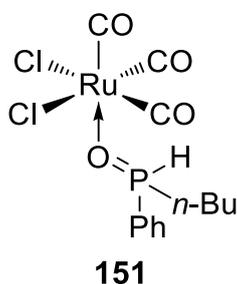
## 2. Complex $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(t\text{-BuPhPHO})]$ **150**



According to the general procedure H, the compound was prepared from SPO *t*-BuPhPHO (**OPS-1**). The complex **150** was obtained as a yellow solid (151 mg, 87%).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.50 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.50 (d,  $^1J(\text{H},\text{P}) = 504.6$  Hz, 1H, P-H), 1.17 (d,  $J(\text{H},\text{P}) = 17.5$  Hz, 9H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 187.3 (CO), 184.0 (CO), 133.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 130.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 129.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 126.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-P}$ ), 31.2 (C), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 57.4 (dm,  $^1J(\text{H},\text{P}) = 504.6$  Hz). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{PRu}$ : 455.9464  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ; found : 455.9471. **IR (ATR, diamond crystal):** 2979, 2374 (P-H), 2130 (CO), 2069 (CO), 2025 (CO), 1590, 1475, 1437, 1369, 1139 (P=O), 1106, 905.

## 3. Complex $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(n\text{-BuPhPHO})]$ **151**

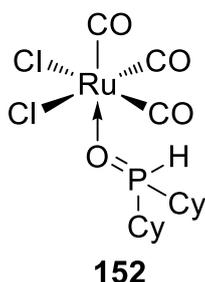


According to the general procedure H, the compound was prepared from SPO *n*-BuPhPHO (**OPS-9**). The complex **151** was obtained as a yellow solid (162 mg, 93%).

## Experimental part

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.90 (dt,  $^1J(\text{H,P}) = 515.5$  Hz,  $J(\text{H,H}) = 3.6$  Hz, 1H, P-H), 7.75-7.50 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 2.31-2.23 (m, 2H, P- $\text{CH}_2$ ), 1.55-1.37 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 187.2 (CO), 183.6 (CO), 133.4 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 130.5 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 129.3 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 126.9 ( $\text{C}^{\text{Ar-P}}$ ), 28.1 (P- $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.4 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 43.7 (dm,  $^1J(\text{H,P}) = 515.5$  Hz). **HRMS (ESI+):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{PRu}$ : 460.9018 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; found : 460.9022. **IR (ATR, diamond crystal):** 2130 (CO), 2043 (CO), 1597, 1439, 1134 (P=O), 1089, 935, 691, 618, 475.

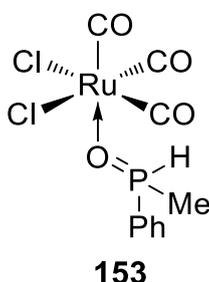
### 4. Complex $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{Cy}_2\text{PHO})]$ 152



According to the general procedure H, the compound was prepared from SPO  $\text{Cy}_2\text{PHO}$  (**OPS-17**). The complex **152** was obtained as a yellow solid (182 mg, 97%).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 6.76 (d,  $^1J(\text{H,P}) = 483.7$  Hz, 1H, P-H), 2.10-1.10 (complex multiplet, 22H, CH and  $\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 187.3 (CO), 184.0 (CO), 34.5 (P-CH), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ).  **$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 61.20 (dm,  $^1J(\text{H,P}) = 483.4$  Hz). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{PRu}$ : 492.9645 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; found: 492.9663. **IR (ATR, diamond crystal):** 2928, 2854, 2129 (CO), 2044 (CO), 1993 (CO), 1449, 1097 (P=O), 620.

### 5. Complex $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3(\text{MePhPHO})]$ 154



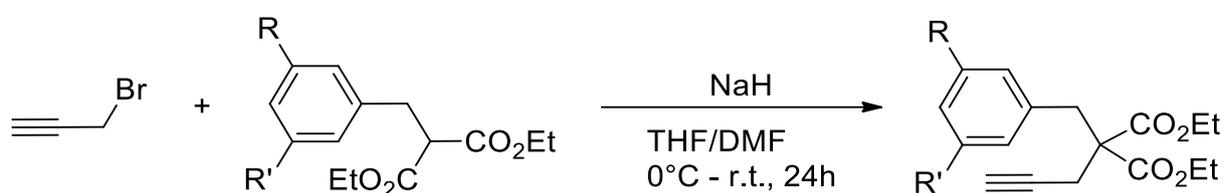
According to the general procedure H, the compound was prepared from SPO MePhPHO (**OPS-25**). The complex **154** was obtained as a yellow solid (143 mg, 87%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.05 (dq, <sup>1</sup>J(H,P) = 534.0 Hz, J(H,H) = 4.1 Hz, 1H, P-H), 7.80-7.50 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 2.03 (dd, <sup>2</sup>J(H,P) = 13.8 Hz, J(H,H) = 4.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 187.2 (CO), 183.5 (CO), 133.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-P), 15.2 (CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 37.42 (dq, <sup>1</sup>J(H,P) = 534.0 Hz, <sup>2</sup>J(H,P) = 13.7 Hz). **HRMS (ESI):** m/z: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>PRu: 418.8548 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 418.8549. **IR (ATR, diamond crystal):** 2134 (CO), 2067 (CO), 2049 (CO), 1587, 1437, 1406, 1301, 1136 (P=O), 1071, 961.

## C. Arenynes Cycloisomerization

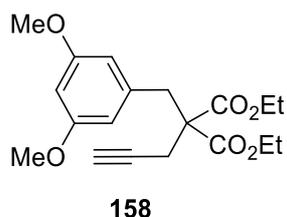
### 1. Preparation of arenynes<sup>140</sup>

#### a. General procedure



**Procedure I:** To a suspension of NaH (472 mg, 19.7 mmol, 1.2 equiv.) in a mixture of THF/DMF (3:1, 20 mL), a solution of benzyl malonate (16.4 mmol, 1 equiv.) in THF (4 mL) was added dropwise over 15 min at 0°C and the mixture was allowed to r.t. until the end of hydrogen gas elimination. A solution of 3-bromo-1-propyne in toluene (3.91 g (80% w/w), 32.9 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to the reaction mixture at 0°C and then stirred for 24h at r.t. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with ether (3 x 20 mL). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue was purified by silica-gel flash chromatography using petroleum ether and ethyl acetate as eluent leading pure product.

#### b. Diethyl 2-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate 158

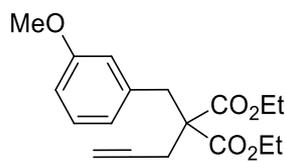


## Experimental part

According to the general procedure I, the compound was prepared from diethyl 2-(3,5-dimethoxybenzyl)malonate. The compound **158** was obtained as colourless oil (4.86 g, 85%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.34 (br. s, 3H, H<sup>Ar</sup>), 4.40-4.10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 2H, C<sup>Ar</sup>-CH<sub>2</sub>), 2.71 (d,  $J$ (H,H) = 2.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.14 (t,  $J$ (H,H) = 2.7 Hz, 1H, CH), 1.27 (t,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 169.6 (CO), 160.6 (C<sup>Ar</sup>-O), 137.7 (C<sup>Ar</sup>), 108.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 99.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 79.4 (CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 72.1 (CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 61.7 (C), 58.0 (OCH<sub>2</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 37.5 (Ar-CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

### c. Diethyl 2-(3-methoxybenzyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate **160**

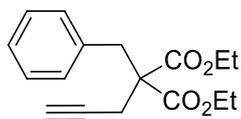


**160**

According to the general procedure I, the compound was prepared from diethyl 2-(3-methoxybenzyl)malonate. The compound **160** was obtained as colourless oil (4.23 g, 81%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.17 (t,  $J$ (H,H) = 7.9 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 6.80-6.75 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 4.30-4.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (br. s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.69 (d,  $J$ (H,H) = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.14 (t,  $J$ (H,H) = 2.6 Hz, 1H, CH), 1.26 (t,  $J$ (H,H) = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 169.6 (CO), 159.5 (C<sup>Ar</sup>-O), 137.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 122.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 115.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 112.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 79.3 (CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 72.1 (CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 61.7 (C), 58.0 (OCH<sub>2</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 37.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>-CCH), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

### d. Diethyl 2-benzyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate **161**



**161**

According to the general procedure I, the compound was prepared from diethyl 2-benzylmalonate. The compound **161** was obtained as colourless oil (3.17 g, 67%).

According to general procedure F from diethyl 2-benzylmalonate, the expected product was isolated as a colourless oil 4.83 g (85 % yield). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.30-7.10 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.30-4.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.68 (d,  $J$ (H,H) = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (t,  $J$ (H,H) = 2.6 Hz, 1H, CH), 1.26 (t,  $J$ (H,H) = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 169.4

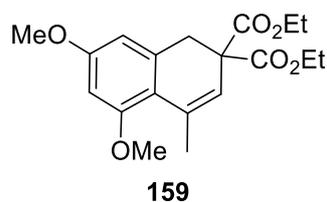
(CO), 135.4 ( $C^{Ar}$ ), 129.7 ( $C^{Ar-H}$ ), 128.2 ( $C^{Ar-H}$ ), 127.0 ( $C^{Ar-H}$ ), 79.1 ( $CH_2C\equiv CH$ ), 72.1 ( $CH_2C\equiv CH$ ), 61.5 (C), 57.9 (OCH<sub>2</sub>), 37.1 (Ar-CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>-CCH), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

## 2. 1,2-Dihydronaphthalene: product of cycloisomerization<sup>140</sup>

### a. General procedure

**Procedure J:** In a Schlenk flask, under argon, a solution of ruthenium complex (0.025 mmol, 5 mol% of ruthenium) and silver salt (0.025 mmol, 5 mol% of silver) in toluene (1.75 mL) was stirred few minutes at room temperature. Arenyne (0.5 mmol, 1 equiv.) in solution in toluene (0.75 mL, 0.66 M) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C for 1 hour. Solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by silica gel flash chromatography using petroleum ether and ethyl acetate (gradient 0 – 50%) as eluent leading pure product.

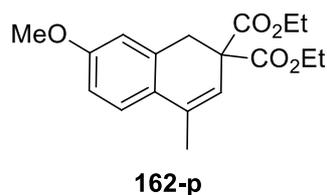
### b. Diethyl 5,7-dimethoxy-4-methylnaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate **159**



According to general procedure J, using complex  $RuCl_2(CO)_2[(Cy)_2POH]_2$  **144** and AgOTf, the expected product **159** was isolated as a white solid (164 mg, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.40 (d,  $^4J(H,H)$  = 2.3 Hz, 1H,  $H^A$ ), 6.32 (d,  $^4J(H,H)$  = 2.3 Hz, 1H,  $H^A$ ), 5.75 (q,  $^4J(H,H)$  = 1.4 Hz, 1H, C=CH), 4.16 (q,  $J(H,H)$  = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (q,  $J(H,H)$  = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.24 (d,  $^4J(H,H)$  = 1.4 Hz, 3H, CH=C-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t,  $J(H,H)$  = 7.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 170.8 (CO), 160.0 ( $C^{Ar-O}$ ), 158.3 ( $C^{Ar-O}$ ), 137.1 ( $C^{Ar}$ ), 135.4 ( $C^{Ar}$ ), 120.0 (CH), 116.5 ( $C^{IV}$ ), 105.5 ( $C^{Ar-H}$ ), 98.1 ( $C^{Ar-H}$ ), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.4 ( $C^{IV}$ ), 36.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

### c. Diethyl 7-methoxy-4-methylnaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate **162-p**

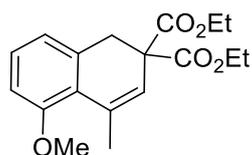


According to general procedure J, using complex  $RuCl_2(CO)_2(t-BuPhPOH)_2$  **139** and AgOTf during 24h, the expected product **162-p** was isolated as colourless oil (132 mg, 83%).

## Experimental part

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.17 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 6.80-6.70 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.84 (q,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.1 Hz, 1H, C=CH), 4.17 (q,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (q,  $J(\text{H,H})$  = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.10 (d,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.4 Hz, 3H, CH=C-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 170.8 (CO), 159.3 (C<sup>Ar</sup>-O), 134.73 (C<sup>Ar</sup>), 134.66 (C<sup>Ar</sup>), 126.7 (C<sup>Ar</sup>), 124.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 119.0 (CH), 113.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 111.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 61.7 (2 CH<sub>2</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 35.0 (Ar-CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (2 CH<sub>3</sub>).

### d. Diethyl 7-methoxy-4-methylnaphthalene-2,2(1*H*)-dicarboxylate **162-o**



**162-o**

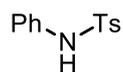
The <sup>1</sup>H NMR spectrum of **162-o** was obtained from a 85:15 mixture of **162-p** and **162-o**, according to procedure J, using complex RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>2</sub>(*t*-BuPh<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub> **139** and AgSbF<sub>6</sub>. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.30-7.10 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 6.85-6.65 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.89 (q,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.1 Hz, 1H, C=CH), 4.30-4.00 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.8 (d,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.4 Hz, 3H, CH=C-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

## V. $\alpha$ -addition of 1,3-diketone to ynamides

### A. Starting materials

#### 1. Synthesis of amide

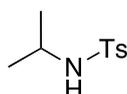
##### a. 4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide<sup>176</sup>



A solution of tosyl chloride (19.02 g, 100 mmol), aniline (13.68 mL, 150 mmol, 1.5 equiv.) and pyridine (24.4 mL, 3 equiv.) in dry toluene (200 mL) was stirred at 100 °C for 16 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with diethyl ether (300 mL). The organic phase was washed with 3M HCl (3 x 100 mL) then brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to afford a grey solid (22.3 g, 91% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.70 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32-7.08 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 6.75 (br. s, 1H, NH), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 143.9 (C<sup>Ar</sup>), 136.6 (C<sup>Ar</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

##### b. *N*-Isopropyl-4-methylbenzenesulfonamide Typical procedure<sup>177</sup>



**General procedure K:** To a solution of isopropylamine (1.23 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.), pyridine (1.6 mL, 20 mmol, 2 equiv.) in dry DCM (25 mL), tosyl chloride (1.90 g, 10 mmol) was added portionwise at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h before to be diluted with diethyl ether (200 mL). The organic phase was washed with 1M HCl (3 x 20 mL) then brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to afford a yellow oil (2.12 g, 99 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$ (H,H) = 8.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.28 (d,  $J$ (H,H) = 8.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.15 (d,  $J$ (H,H) = 7.6 Hz, 1H, NH), 3.40 (m, 1H, NH-CH), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tol), 1.04 (d,  $J$ (H,H)

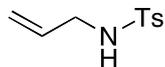
<sup>176</sup> S. Jammi, S. Sakthivel, L. Rout, T. Mukherjee, M. S. Mandal, R. Mitra, P. Saha, T. Punniyamurthy, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1971-1976

<sup>177</sup> M. N. S. Rad, A. Khalafi-Nezhad, Z. Asrari, S. Behrouz, Z. Amini, M. Behrouz, *Synthesis* **2009**, 3983-3988

## Experimental part

= 7.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 143.1 (C<sup>Ar</sup>), 138.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 46.0 (CH), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>, tol).

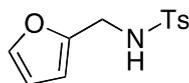
### C. N-Allyl-4-methylbenzenesulfonamide<sup>178</sup>



According to the general procedure K, the title compound was prepared from allylamine (1.12 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) in DCM (25 mL). The expected product was obtained as a white solid (2.10 g, 99% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.73 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.74-5.61 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14 (dd, *J*(H,H) = 17.2 and 1.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.08 (dd, *J*(H,H) = 10.3 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.70 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.55 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 143.5 (C<sup>Ar</sup>), 137.0 (C<sup>Ar</sup>), 133.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 117.7 (C=CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

### d. N-(Furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide<sup>179</sup>



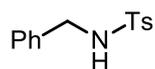
According to the general procedure K, the title compound was prepared from furfurylamine (1.3 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) in DCM (25 mL). The expected product was obtained as a white solid (2.30 g, 92% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.64 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.20-7.15 (m, 3H, H<sup>Ar</sup> and H<sup>Fur</sup>), 6.13 (t, *J*(H,H) = 2.7 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.00 (d, *J*(H,H) = 2.7 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 4.93 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.08 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 149.6 (C<sup>Ar</sup>), 143.4 (C<sup>Ar</sup>), 142.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 136.9 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 108.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

---

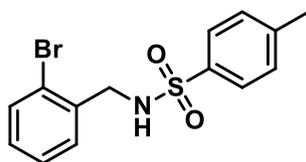
<sup>178</sup> S. E. Gibson, K. A. C. Kaufmann, P. R. Haycock, A. J. P. White, D. J. H<sup>Ar</sup>dick, M. J. Tozer, *Organometallics* **2007**, *26*, 1578-1580

<sup>179</sup> A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, E. Kurpejović, T. M. Frost, B. Miehllich, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2004**, *12*, 5806-5814

e. *N*-Benzyl-4-methylbenzenesulfonamide<sup>180</sup>

According to the general procedure K, the title compound was prepared from benzylamine (3.3 mL, 30 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (100 mL). The expected product was obtained as an off-white solid (6.41 g, 98% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.77 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.15 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.06 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.12 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 143.6 (C<sup>Ar</sup>), 137.0 (C<sup>Ar</sup>), 136.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

f. *N*-2-bromobenzyl-4-methylbenzenesulfonamide<sup>181</sup>

To a solution of 2-bromobenzylamine.HCl (3.0 g, 13 mmol, 2 equiv.), triethylamine (2.7 mL, 21 mmol, 3 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (82 mg, 0.7 mmol, 0.1 equiv.) in dry DCM (25 mL), tosyl chloride (1.28 g, 6.7 mmol) was added portionwise at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h before to be diluted with diethyl ether (50 mL). The organic phase was washed with 1M HCl (x 40 mL) then brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to afford an off-white solid (2.27 g, 99% yield).

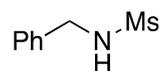
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.71 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.45 (dd, *J*(H,H) = 7.9 Hz and 1.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.31 (dd, *J*(H,H) = 7.6 Hz and 1.5 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.25 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.21 (dt, *J*(H,H) = 7.6 Hz and 1.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.10 (dt, *J*(H,H) = 7.7 Hz and 1.5 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.04 (t, *J*(H,H) = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.22 (d, *J*(H,H) = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 143.5 (C<sup>Ar</sup>), 137.0 (C<sup>Ar</sup>), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 132.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.5 (C<sup>Ar</sup>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

<sup>180</sup> H. E. Bartrum, H. Adams, L. Caggiano, R. F.W. Jackson, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3701-3712

<sup>181</sup> (a) Gao, F.; Deng, M.; Qian, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12238-12243. (b) Sperger C. A., Fiksdahl A., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4542-4553

## Experimental part

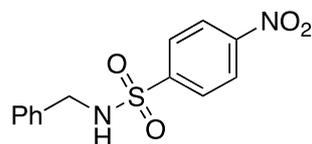
### g. *N*-Benzyl-methanesulfonamide<sup>182</sup>



According to the general procedure K, the title compound was prepared from benzylamine (1.3 mL, 10 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (20 mL), using triethylamine (2.0 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) instead of pyridine and methanesulfonyl chloride (0.78 mL, 10 mmol) instead of tosyl chloride. The expected product was obtained as an off-white solid (1.72 g, 92% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.31-7.20 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.92 (br s, 1H, NH), 4.22 (d,  $J$ (H,H) = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 136.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>3</sub>).

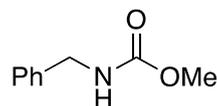
### h. *N*-Benzyl-4-nitrobenzenesulfonamide<sup>183</sup>



According to the general procedure K, the title compound was prepared from benzylamine (1.3 mL, 10 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (20 mL), using triethylamine (2.0 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) instead of pyridine and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.21 g, 10 mmol) instead of tosyl chloride. The expected product was obtained as an orange solid (2.37 g, 81% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.20 (d,  $J$ (H,H) = 9.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.90 (d,  $J$ (H,H) = 9.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.19-7.15 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.10-7.07 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.11 (t,  $J$ (H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.14 (d,  $J$ (H,H) = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 150.0 (C<sup>Ar</sup>), 146.0 (C<sup>Ar</sup>), 135.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 124.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 47.4 (CH<sub>2</sub>).

### i. Methyl benzylcarbamate<sup>184</sup>



<sup>182</sup> D. C. Johnson, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5300-5309

<sup>183</sup> K. Kettler, J. Sakowski, J. Wiesner, R. Ortman, H. Jomaa, M. Schlitzer, *P<sup>H</sup>Armazie* **2005**, *60*, 323-327

<sup>184</sup> M. Aresta, E. Quaranta, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9489-9502

According to the general procedure K, the title compound was prepared from benzylamine (5.5 mL, 50 mmol) in DCM (100 mL), using diisopropylethylamine (8.7 mL, 50 mmol, 1 equiv.) instead of pyridine and methyl chloroformate instead of tosyl chloride. The expected product was obtained as white solid (8.25g, 99% yield).

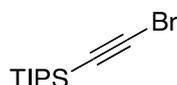
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.27-7.17 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.00 (br s, 1H, NH), 4.28 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.1 (CO), 137.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 126.5 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 51.2 ( $\text{CH}_3$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ).

## 2. Synthesis of bromoacetylene derivatives

### a. General procedure

**General procedure L:** To a solution of acetylene derivative (1 equiv.) 0.5 M in acetone, *N*-bromosuccinimide (1.2 equiv.) and silver nitrate (0.1 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, then filtrated over Celite<sup>®</sup> and then water (50 mL) was added and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL); the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated.

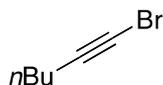
### b. Bromoethynyl)triisopropylsilane<sup>185</sup>



According to the general procedure L, the title compound was prepared from triisopropylsilylacetylene (6.15 mL, 27.5 mmol) in acetone (200 mL). The expected product was obtained as a colourless liquid (7.62 g, 99% yield).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (s, 21H,  $\text{H}^{\text{TIPS}}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 83.5 (C), 61.7 (C), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 11.3 (CH).

### c. 1-Bromohex-1-yne<sup>186</sup>



<sup>185</sup> B. C. Doak, M. J. Scanlon, J. S. Simpson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 537-539

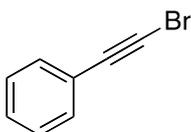
<sup>186</sup> M. Niggemann, A. Jelonek, N. Biber, M. Wuchrer, B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7028-7036

## Experimental part

According to the general procedure L, the title compound was prepared from 1-hexyne (2.28 mL, 20 mmol) in acetone (100 mL), in acetone (200 mL). The expected product was obtained as a yellow liquid (2.42 g, 75% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 2.23 (t,  $J(\text{H,H})$  = 6.9 Hz, 2H,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ), 1.57-1.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.47-1.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.93 (t,  $J(\text{H,H})$  = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 80.6 (C), 37.4 (C), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ).

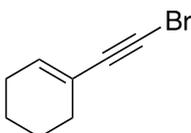
### d. (Bromoethynyl)benzene<sup>187</sup>



According to the general procedure L, the title compound was prepared from phenylacetylene (5.5 mL, 50 mmol) in acetone (100 mL). The expected product was obtained as a colourless liquid (7.3 g, 81% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.48 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 8.0 and 2.0 Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.37-7.31 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 132.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 128.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 122.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 80.1 (C), 49.7 (C).

### e. 1-Bromoethynyl-cyclohexene<sup>188</sup>



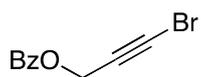
According to the general procedure L, the title compound was prepared from 1-ethynylcyclohexene (530 mg, 5 mmol) in acetone (25 mL). The expected product was obtained as a colourless liquid (0.92 g, 98% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 6.10 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 2.06-1.97 (m, 4H,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$  and  $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2$ ), 1.59-1.47 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 136.4 (CH), 120.5 (C), 81.9 (C), 46.2 (C), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ).

---

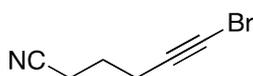
<sup>187</sup> X. Yang, L. Zhu, Y. Zhou, Z. Li, H. Zhai, *Synthesis* **2008**, 1729-1732

<sup>188</sup> J. P. Marino, H. N. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6841-6844

f. 3-Bromoprop-2-yn-1-yl benzoate<sup>189</sup>

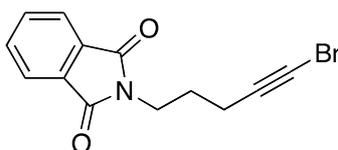
According to the general procedure L, the title compound was prepared from propargyl benzoate (1.45 mL, 10 mmol) in acetone (50 mL). The expected product was obtained as a colourless liquid (2.34 g, 98% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.09 (d,  $J$ (H,H) = 7.5 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.60 (t,  $J$ (H,H) = 7.5 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.47 (t,  $J$ (H,H) = 7.5 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 165.7 (C<sup>Ar</sup>), 133.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 74.2 (C), 53.3 (CH<sub>2</sub>), 47.3 (C).

g. 6-Bromohex-5-ynenitrile<sup>190</sup>

According to the general procedure L, the title compound was prepared from hex-5-ynenitrile (0.53 mL, 5 mmol) in acetone (25 mL). The expected product was obtained as a colourless liquid (0.81 g, 94% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.51 (t,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 2H, C≡C-CH<sub>2</sub>), 2.43 (t, 2H,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-CN), 1.90 (quint,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 118.9 (C), 77.5 (C), 40.4 (C), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 18.8 (CH<sub>2</sub>), 16.1 (CH<sub>2</sub>).

h. 2-(5-Bromopent-4-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione<sup>191</sup>

According to the general procedure L, the title compound was prepared from 2-(pent-4-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione (1.49 g, 7 mmol) in acetone (25 mL). The expected product was obtained as a colourless liquid (1.88 g, 89% yield).

<sup>189</sup> F. M. Istrate, A. K. Buzas, I. D. Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925-928

<sup>190</sup> Z. Chen, H. Jiang, Y. Li, C. Qi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8049-8051

<sup>191</sup> X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170-4177

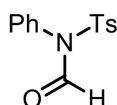
## Experimental part

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.89-7.84 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.76-7.72 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 3.81 (t,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.31 (t, 2H,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>), 1.94 (quint,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.3 (CO), 133.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 132.1 (C<sup>Ar</sup>), 123.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 78.9 (C), 38.7 (C), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>).

## B. Synthesis of *H*-terminal ynamides

### 1. Synthesis of ynamides 167a and 167e (Brückner's methodology)<sup>192</sup>

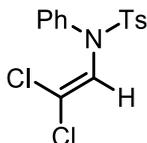
#### a. *N*-phenyl-*N*-tosylformamide



To a solution of **4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide** (12.29 g, 50 mmol) and formic acid (3.8 mL, 100 mmol, 2 equiv.) in dry DCM (100 mL), DCC (25.75 g, 125 mmol, 2.5 equiv.) was added portionwise at room temperature. The resulting mixture was stirred at 40 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered on Celite® and concentrated. The residue was purified by crystallization (ethyl acetate/petroleum ether, 1:1) to afford a white solid (12.1 g, 88% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.32 (s, 1H, CHO), 7.57 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.44-7.33 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.30 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.93 (d,  $J$ (H,H) = 8.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 161.1 (CO), 145.7 (C<sup>Ar</sup>), 134.3 (C<sup>Ar</sup>), 132.0 (C<sup>Ar</sup>), 130.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

#### b. *N*-(2,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide



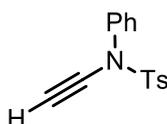
To a solution of *N*-phenyl-*N*-tosylformamide (11 g, 40 mmol) and triphenylphosphine (31.45 g, 120 mmol, 3 equiv.) in dry THF (300 mL), CCl<sub>4</sub> (38.5 mL, 400 mmol, 10 equiv.) was added dropwise over 2h at 60 °C. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with MTBE (300 mL), washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (3 x 300 mL) then brine (300 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Triphenylphosphine oxide was removed by crystallization in ethyl acetate. The residue was

<sup>192</sup> D. Brückner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809-3814

purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 8:2) to afford the title product as an off-white solid (12.3 g, 90% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.20 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.10-7.04 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.98 (s, 1H, CH=CCl<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 138.3 (C<sup>Ar</sup>), 134.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.2 (C=CH), 118.3 (C), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

c. *N*-ethynyl-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide 167a

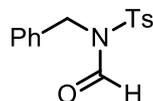


167a

To a solution of *N*-(2,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (3.42 g, 10 mmol) in dry THF (100 mL), *n*-butyllithium (1.4 M in hexanes, 15.7 mL, 23 mmol, 2.3 equiv.) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was allowed to stir 2 hours at -30 °C before adding methanol (1 mL, 24 mmol, 2.4 equiv.). The reaction mixture was extracted with MTBE (200 mL), washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 mL), brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether/ethyl Acetate, 8/2) to afford the title product as a yellow solid (2.08 g, 77% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.57 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.23 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 2.83 (s, 1H, C≡CH), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 145.2 (C<sup>Ar</sup>), 138.4 (C<sup>Ar</sup>), 133.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 76.4 (C), 59.0 (CH), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

d. *N*-Benzyl-*N*-tosylformamide

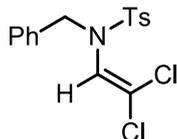


To a solution of *N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide (6.26 g, 24 mmol) in dry DCM, were added successively, formic acid (1.8 mL, 48 mmol, 2 equiv.) and portionwise DCC (12.36 g, 60 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was heated to 40 °C for 24 h, filtered on Celite® and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether/AcOEt 8:2) to afford the title product as a white solid (5.58 g, 80% yield).

## Experimental part

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.12 (s, 1H, CHO), 7.59 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.24 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.21 (s, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 161.6 (CO), 145.3 (C<sup>Ar</sup>), 135.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>), 130.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

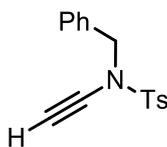
### e. *N*-benzyl-*N*-(2,2-dichlorovinyl)-4-methylbenzenesulfonamide



To a solution *N*-benzyl-*N*-tosylformamide (2.89 g, 10 mmol) and triphenylphosphine (7.84 g, 30 mmol, 3 equiv.) in dry THF (50 mL), CCl<sub>4</sub> (9.6 mL, 100 mmol, 10 equiv.) was added dropwise in one hour at 60 °C. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The reaction mixture was diluted with diethylether (100 mL) and successively washed with NaHCO<sub>3</sub> sat (2 x 100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Triphenylphosphine oxide was removed by crystallization in ethyl acetate (100 mL). The residue was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 8:2) to afford the title product as a white solid (3.27 g, 92% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.72 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40-7.20 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 6.23 (s, 1H, CH=CCl<sub>2</sub>), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.4 (C<sup>Ar</sup>), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 135.3 (C<sup>Ar</sup>), 130.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.9 (C), 124.9 (C=CH), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

### f. *N*-Benzyl-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide 167e



167e

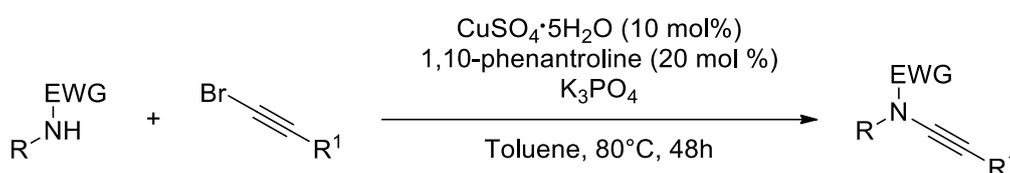
To a solution of *N*-benzyl-*N*-(2,2-dichlorovinyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.87 g, 5 mmol) in dry THF (25 mL), *n*-butyllithium (1.4 M in hexanes, 7.2 mL, 10 mmol, 2 equiv.) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was allowed to stir 2 hours at -30 °C before adding methanol (400 mL, 10 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with NaHCO<sub>3</sub> sat. The mixture was extracted with DCM, washed with NaHCO<sub>3</sub> (sat.) dried over MgSO<sub>4</sub>, concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel

flash chromatography (petroleum ether/Et<sub>2</sub>O 8:2) to afford the title product as an orange solid (1.08 g, 76% yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40-7.30 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 1H, C≡CH), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.8 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>), 134.4 (C<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 76.3 (C), 59.8 (CH), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

## 2. Synthesis of ynamides 167b-d and 167f-k (copper-catalysed)<sup>193</sup>

### a. General procedure



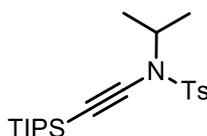
**General procedure M (copper-catalyzed coupling with 1-bromoacetylene derivatives):** To a mixture of amide (3 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.27 g, 6 mmol, 2 equiv.), CuSO<sub>4</sub>•5H<sub>2</sub>O (75 mg, 0.3 mmol, 0.1 equiv.), and 1,10-phenanthroline (112 mg, 0.6 mmol, 0.2 equiv) in a reaction vial were added 1-bromoacetylene derivatives (3.3 mmol, 1.1 equiv) and toluene (3 mL). The reaction mixture was placed under a blanket of nitrogen and heated in an oil bath at 80 °C for 48 h. The reaction mixture was cooled to r.t., diluted with EtOAc, and filtered through Celite®. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude products were purified on silica gel using a Combiflash Companion (25 g SiO<sub>2</sub> 45µm; PE/AcOEt 95:5 (5 min) – gradient) to afford the expected ynamides.

**General procedure N (deprotection of TIPS-acetylene):** To a solution of TIPS protected ynamide (1.0 equiv.) in anhydrous THF (10 mL for every 1 mmol of ynamide) stirring at -78 °C was added dropwise 1.3 equiv. of TBAF (1M solution in THF). The resulting solution was allowed to warm up to -30 °C in 1 h and then quenched by addition of brine. The product was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed. The purification was performed either by silica gel chromatography (Combiflash Companion (PE/AcOEt 95:5 (5 min) – gradient) or crystallization from diethyl ether/pentane to yield the respective terminally unsubstituted ynamides.

<sup>193</sup> X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, Y. Zhang, W. L. Johnson, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3477-3479

## Experimental part

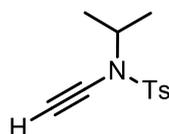
### b. *N*-Isopropyl-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide<sup>194</sup>



According to the general procedure M, the expected product was isolated as a white solid (640 mg, 54 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.82 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.19 (sept,  $J(\text{H,H})$  = 6.6 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.3 (C<sup>Ar</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar-H</sup>), 127.5 (C<sup>Ar-H</sup>), 93.3 (C), 71.4 (C), 52.1 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH, TIPS).

### c. *N*-Ethynyl-*N*-isopropyl-4-methylbenzenesulfonamide 167b<sup>192</sup>

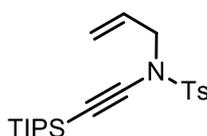


**167b**

According to the general procedure N, the product **167b** was isolated after crystallization from dichloromethane/pentane as a white solid (300 mg, 81 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.82 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.14 (sept,  $J(\text{H,H})$  = 6.6 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.81 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.5 (C<sup>Ar</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar-H</sup>), 127.4 (C<sup>Ar-H</sup>), 73.0 (C), 61.0 (CH), 52.1 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>).

### d. *N*-Allyl-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide<sup>195</sup>



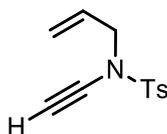
<sup>194</sup> H. Clavier, A. Lepronier, N. Bengobesse-Mintsa, D. Gatineau, H. Pellissier, L. Giordano, A. Tenaglia, G. Buono, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 403-408

<sup>195</sup> K. A. DeKorver, W. L. Johnson, Y. Zhang, R. P. Hsung, H. Dai, J. Deng, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5092-5103

According to the general procedure M, the expected product was isolated as a white solid (1.11 g, 94 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.82 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.82-5.68 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.28-5.19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.99 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.7 (C<sup>Ar</sup>), 130.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 120.0 (C=CH<sub>2</sub>), 96.2 (C=CH<sub>2</sub>), 69.6 (C), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH, TIPS).

e. *N*-Allyl-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **167c**<sup>192</sup>

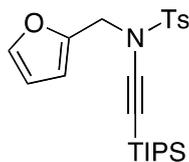


**167c**

According to the general procedure N, the product **167c** was isolated after silica gel chromatography as a white solid (83 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.81 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.36 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.80-5.66 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.26 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 12.9 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.21 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 6.0 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.96 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 6.3 and 1.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.73 (s, 1H, C≡CH), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.9 (C<sup>Ar</sup>), 134.7 (C<sup>Ar</sup>), 130.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C=CH), 120.1 (C=CH<sub>2</sub>), 75.9 (C), 59.2 (CH), 54.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

f. *N*-(Furan-2-ylmethyl)-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide

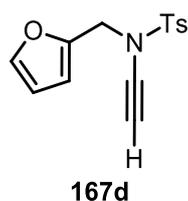


According to the general procedure M, the expected product was isolated as colourless oil (1.22 g, 94% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.27 (m, 3H, H<sup>Ar</sup> and H<sup>Fur</sup>), 6.26 (d,  $J(\text{H,H})$  = 1.5 Hz, 2H, H<sup>Fur</sup>), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 147.9 (C<sup>Ar</sup>), 144.5 (C<sup>Ar</sup>), 142.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 134.6 (C<sup>Ar</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 95.8 (C), 70.2 (C), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH, TIPS).

Experimental part

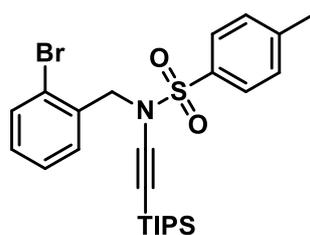
g. *N*-Ethynyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **167d**



According to the general procedure N, the product **167d** was isolated as an orange solid (480 mg, 58% yield).

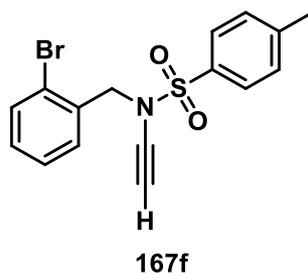
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32-7.30 (m, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.31-6.28 (m, 2H, H<sup>Fur</sup>), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.74 (s, 1H, C≡CH), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 147.7 (C<sup>Ar</sup>), 144.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 143.1 (C<sup>Ar</sup>), 134.6 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.53 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.49 (C<sup>Ar</sup>-H), 75.8 (C), 59.7 (CH), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 293.0954 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; found: 293.0955.

h. *N*-(2-bromobenzyl)-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



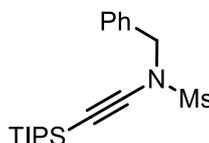
According to the general procedure M, the expected product was obtained as yellow oil (1.52g, 97% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.83 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.51 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.42 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.26 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.13 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.46 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 21H, CH and CH<sub>3</sub>, *i*Pr). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.8 (C<sup>Ar</sup>), 134.5 (C<sup>Ar</sup>), 133.7 (C<sup>Ar</sup>), 132.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.9 (C<sup>Ar</sup>), 96.2 (C), 70.4 (C), 55.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH).

i. *N*-(2-bromobenzyl)-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **167f**

According to the general procedure N, the product **167f** was isolated as a white solid (3.84 g, 99% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.84 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.54 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.43 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.7 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.37 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.30 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.17 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.66 (s, 1H, C $\equiv$ CH), 2.48 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 145.1 (C<sup>Ar</sup>), 134.4 (C<sup>Ar</sup>), 133.7 (C<sup>Ar</sup>), 132.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.5 (C<sup>Ar</sup>), 76.1 (CH), 59.7 (C), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

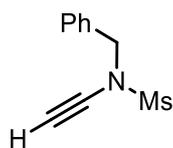
j. *N*-benzyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)methanesulfonamide<sup>196</sup>

According to the general procedure M, the expected product was isolated as a colourless oil (1.08 g, 99 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.48-7.45 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40-7.37 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 134.4 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 96.1 (C), 70.9 (C), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH, TIPS).

<sup>196</sup> B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630-4633

k. *N*-Benzyl-*N*-ethynylmethanesulfonamide **167g**<sup>197</sup>

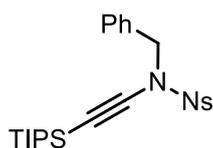


**167g**

According to the general procedure N, the product **167g** was isolated after crystallization from diethyl ether/pentane as a white solid (520 mg, 87 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.48-7.38 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 134.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 75.9 (C), 60.2 (CH), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>3</sub>).

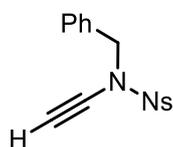
l. *N*-benzyl-4-nitro-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide<sup>198</sup>



According to the general procedure M, the expected product was isolated as a colourless oil (740 mg, 52 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.28 (d,  $J$ (H,H) = 9.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.96 (d,  $J$ (H,H) = 9.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32-7.26 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 150.4 (C<sup>Ar</sup>), 143.1 (C<sup>Ar</sup>), 133.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 124.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 95.4 (C), 71.4 (C), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH).

m. *N*-Benzyl-*N*-ethynyl-4-nitrobenzenesulfonamide **167h**<sup>198</sup>



**167h**

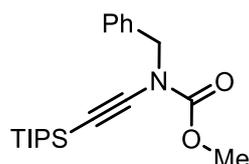
<sup>197</sup> M. R. Tracey, Y. Zhang, M. O. Frederick, J. A. Mulder, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2209-2212

<sup>198</sup> X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, *Chem. Commun.* **2007**, 2420-2422

According to the general procedure N, the product **167h** was isolated after crystallization from diethyl ether/pentane as a white solid (470 mg, 97 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.30 (d,  $J(\text{H,H}) = 9.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.96 (d,  $J(\text{H,H}) = 9.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.33-7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 1H, C $\equiv$ CH). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 150.5 (C<sup>Ar</sup>), 143.1 (C<sup>Ar</sup>), 133.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.74 (C<sup>Ar</sup>), 128.70 (C<sup>Ar</sup>), 124.2 (C<sup>Ar</sup>), 75.5 (C), 60.4 (CH), 56.0 (CH<sub>2</sub>).

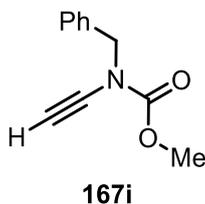
**П. Methyl benzyl((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate<sup>199</sup>**



According to the general procedure M, the expected product was isolated as a colorless oil (531 mg, 52 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.42-7.31 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 155.9 (COOMe), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 97.2 (C), 71.0 (C), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH, TIPS).

**O. Methyl benzyl(ethynyl)carbamate 167i<sup>200</sup>**



According to the general procedure N, the product **167i** was isolated after silica gel chromatography as a colorless oil (160 mg, 92 % yield).

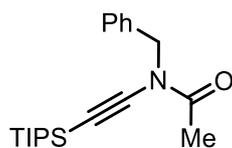
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.39-7.33 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83 (s, 1H, C $\equiv$ CH). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 155.8 (COOMe), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 75.0 (CH), 59.2 (C), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH<sub>2</sub>).

<sup>199</sup> M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369

<sup>200</sup> R. Yamasaki, N. Terashima, I. Sotome, S. Komagawa, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 480-483

## Experimental part

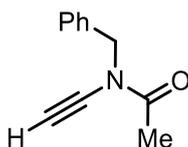
### p. *N*-Phenyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzamide<sup>201</sup>



According to the general procedure M, the expected product was isolated as an orange oil (620 mg, 66 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.51-7.47 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.44-7.39 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.31-7.26 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.5 (CO), 138.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 124.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 98.2 (C), 71.5 (C), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH, TIPS).

### q. *N*-Ethynyl-*N*-phenylacetamide 167j<sup>201</sup>

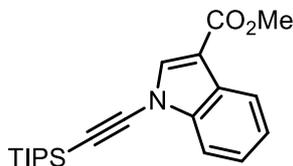


**167j**

According to the general procedure N, the product **167j** was isolated after silica gel chromatography and crystallization from diethyl ether/pentane as a yellow solid (150 mg, 76 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.47-7.42 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.30 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 3.08 (s, 1H, C≡CH), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.7 (CO), 138.7 (C<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 77.9 (CH), 60.9 (C), 23.0 (CH<sub>3</sub>).

### r. Methyl 1-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1H-indole-3-carboxylate<sup>202</sup>



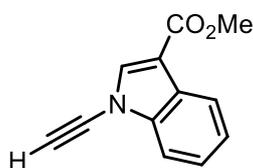
<sup>201</sup> X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170-4177

<sup>202</sup> Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151-1154

According to the general procedure M, the expected product was isolated as a white solid (800 mg, 75 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.18 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 and 1.8 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.96 (s, 1H, CH-N), 7.58 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 and 1.1 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.42 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 and 1.2 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.37 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 and 1.2 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 164.3 (COOMe), 138.5 (C<sup>Ar</sup>), 135.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.3 (C<sup>Ar</sup>), 124.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 111.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.7 (C<sup>Ar</sup>), 92.8 (C), 70.9 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH, TIPS).

### S. Methyl 1-ethynyl-1H-indole-3-carboxylate **167k**<sup>202</sup>



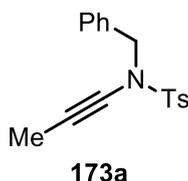
**167k**

According to the general procedure N, the product **167k** was isolated after silica gel chromatography and crystallization from diethyl ether/pentane as a white solid (400 mg, 89% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.19 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 and 1.5 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.94 (s, 1H, CH-N), 7.60 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 and 1.5 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.40 (dq,  $J(\text{H,H})$  = 6.8 and 1.5 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 164.2 (COOMe), 138.4 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.3 (C<sup>Ar</sup>), 124.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 122.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 111.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 111.2 (C<sup>Ar</sup>), 72.7 (C), 60.2 (CH), 51.4 (CH<sub>3</sub>).

## C. Synthesis of internal ynamides

### 1. *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-(prop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide **173a**<sup>203</sup>



**173a**

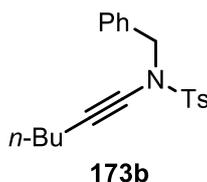
<sup>203</sup> A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381-4385

## Experimental part

To a solution of *N*-benzyl-*N*-(2,2-dichlorovinyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.07 g, 3 mmol) in dry THF (20 mL), *n*-butyllithium (1.4 M in hexanes, 4.3 mL, 6 mmol, 2 equiv.) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was allowed to stir 2 hours at -30 °C before adding methyl iodide (375  $\mu$ L, 6 mmol, 2 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 1 h and quenched with NaHCO<sub>3</sub> sat. The mixture was extracted with DCM, washed with NaHCO<sub>3</sub> (sat.) dried over MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 8:2) to afford the compound **173a** as a yellow solid (800 mg, 89% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.74 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.25 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.4 (C<sup>Ar</sup>), 135.0 (C<sup>Ar</sup>), 134.9 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 72.3 (C), 66.3 (C), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 3.4 (CH<sub>3</sub>).

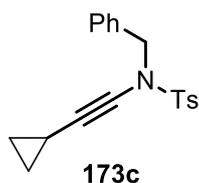
## 2. *N*-benzyl-*N*-(hex-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **173b**<sup>204</sup>



According to the general procedure M, the product **173b** was isolated as orange oil (969 mg, 68% yield).

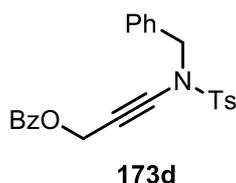
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.67 (d,  $J$ (H,H) = 8.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.24-7.18 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (t,  $J$ (H,H) = 6.6 Hz, 2H, C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>), 1.31-1.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.19-1.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.74 (t,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.3 (C<sup>Ar</sup>), 134.9 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 73.4 (C), 70.9 (C), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>).

<sup>204</sup> F. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275

3. *N*-Benzyl-*N*-(2-cyclopropylethynyl)-4-methylphenylsulfonamide **173c**<sup>205</sup>

According to the general procedure M, the product **173c** was isolated as orange oil (464 mg, 48% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.66 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.24-7.15 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21-1.11 (m, 1H, CH-C $\equiv$ C), 0.66-0.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.45-0.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 145.1 (C<sup>Ar</sup>), 135.62 (C<sup>Ar</sup>), 135.56 (C<sup>Ar</sup>), 130.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 76.2 (C), 70.0 (C), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>2</sub>), 0.0 (CH).

4. 3-(*N*-Benzyl-4-methylphenylsulfonamido)prop-2-yn-1-yl benzoate **173d**<sup>206</sup>

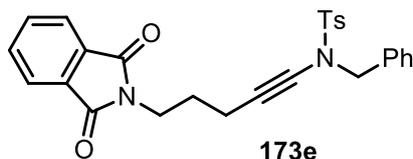
According to the general procedure M, with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> instead of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, the product **173d** was isolated as a white solid (465 mg, 37% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.04 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.75 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.61 (t,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.47 (t,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32-7.23 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.98 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.53 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 165.8 (C<sup>Ar</sup>), 144.7 (C<sup>Ar</sup>), 134.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.74 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.69 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 80.6 (C), 66.9 (C), 55.5 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

<sup>205</sup> C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. Md. A. Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891-9894

<sup>206</sup> S. Kramer, S. D. Friis, Z. Xin, Y. Odabachian, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1750-1753

5. *N*-Benzyl-*N*-(5-(1,3-dioxo-dihydro-1*H*-isoindol-2-yl)pent-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **173e**<sup>207</sup>

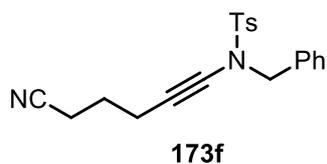


According to the general procedure M, the expected product was isolated as orange solid (1.11 g, 79% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78-7.63 (m, 6H, H<sup>Ar</sup>), 7.26-7.12 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55 (t,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (t,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>), 1.70 (quint,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.2 (CO), 144.3 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>), 133.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 74.2 (C), 69.3 (C), 55.5 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 473.1530 [M+H]<sup>+</sup>; found 473.1529.

6. *N*-Benzyl-*N*-(5-cyanopent-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **173f**



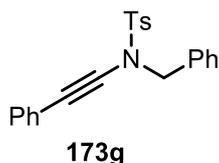
According to the general procedure M, the product **173f** was isolated as brown solid (942 mg, 89% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.38-7.26 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (t,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>), 2.13 (t,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CN), 1.69 (quint,  $J$ (H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.7 (C<sup>Ar</sup>), 134.55 (C<sup>Ar</sup>), 134.52 (C<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 119.6 (CN), 75.2 (C), 68.3 (C), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 353.1318 [M+H]<sup>+</sup>; found: 353.1319.

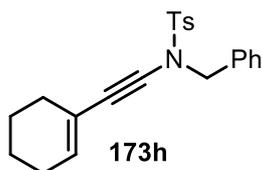
---

<sup>207</sup> S. Kramer, Y. Odabachian, J. Overgaard, M. Rottländer, F. Gagosz, T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5090-5094

7. *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide **173g**<sup>196</sup>

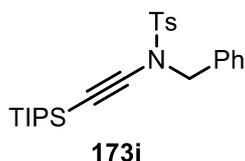
According to the general procedure M, the product **173g** was isolated as an orange solid (936 mg, 87% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*6):**  $\delta$  = 7.73 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.25-7.17 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.15-7.11 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.09-7.06 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*6):**  $\delta$  = 146.0 (C<sup>Ar</sup>), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 131.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 130.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.7 (C<sup>Ar</sup>), 83.9 (C), 71.9 (C), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

8. *N*-Benzyl-*N*-(2-(cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)-4-methylphenylsulfonamide **173h**

According to the general procedure M, the product **173h** was isolated as orange oil (683 mg, 62% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.67 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.27-7.18 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.82-5.79 (m, 1H, CH=C), 4.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97-1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.92-1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.52-1.44 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.4 (C<sup>Ar</sup>), 134.72 (C<sup>Ar</sup>), 134.60 (C<sup>Ar</sup>), 133.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (CH), 119.9 (C), 80.2 (C), 72.9 (C), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>S: 366.1522 [M+H]<sup>+</sup>; found: 366.1525.

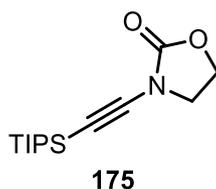
9. *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide **173i**<sup>202</sup>

## Experimental part

According to the general procedure M, the product **173i** was isolated as orange solid (1.213 g, 92% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.67 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.1$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.22-7.17 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 21H, H<sup>TIPS</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 144.5 (C<sup>Ar</sup>), 134.7 (C<sup>Ar</sup>), 134.4 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 127.8 (C<sup>Ar</sup>), 96.4 (C), 70.2 (C), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH, TIPS).

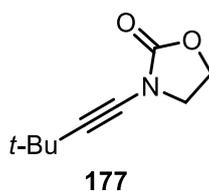
### 10. *N*-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-2-oxazolidinone **175**<sup>208</sup>



According to the general procedure M, the product **175** was isolated as white solid (250 mg, 31% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 4.47-4.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.98-3.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.10 (s, 21H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 155.8 (CO), 93.1 (C), 70.0 (C), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>).

### 11. *N*-((tert-Butyl)ethynyl)-2-oxazolidinone **177**<sup>209</sup>



A 10 mL reaction vial was charged under argon with 2-oxazolidinone (261 mg, 3 mmol), 1,1-dibromo-3,3-dimethylbut-1-ene (870 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.9 g, 12 mmol, 4 equiv.), copper(I) iodide (69 mg, 0.36 mmol, 0.12 equiv.), *N,N'*-dimethylethylenediamine (61  $\mu$ L, 0.57 mmol, 0.19 equiv.) and dry DMF (3 mL). The light blue-green suspension was heated at the temperature and for 72 h. The brownish suspension was cooled to rt, the crude reaction mixture was diluted with water, extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue was

<sup>208</sup> T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833-835

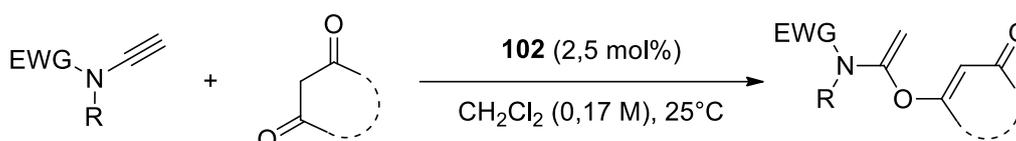
<sup>209</sup> F. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275

purified by flash chromatography over silica gel. The product **177** was isolated as white solid (314 mg, 63% yield).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.34-4.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.81-3.77 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.18 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.4 (C), 79.0 (C), 69.1 (C), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 (C).

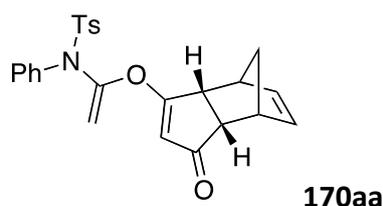
## D. Synthesis of alkoxy-enamides

### 1. Vinyloxyethenamine (170aa-al and 170bb-jb) for terminal ynamide



**General procedure O:** A 5 mL Schlenk flask, under nitrogen, was charged with Hermann-Beller catalyst (**102**) (11.7 mg, 0.0125 mmol, 0.05 equiv. in palladium), and DCM (2 mL). Then, ynamide (0.5 mmol, 1 equiv.), 1,3-diketone derivatives (0.5 mmol, 1 equiv.) and DCM (1 mL) were added in turn. The reaction mixture was allowed to stir at  $25^\circ\text{C}$  for the indicated time (TLC monitoring). Volatiles were removed under reduced pressure and the crude residue was purified by silica gel flash chromatography using petroleum ether and ethyl acetate (gradient 0 – 50%) as eluent leading the pure product.

#### a. *endo*-4-Methyl-*N*-(1-((1-oxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-3-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide **170aa**



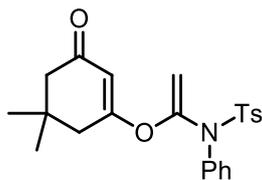
According to the general procedure O, a colourless oil was obtained after column chromatography on silica gel (82% yield)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.52 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.29-7.26 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.21 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.16-7.13 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.87 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 5.6 and 2.8 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.44 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 5.6 and 2.8 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.22 (s, 1H,  $\text{CO-CH-CO}$ ), 4.91 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.6 Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.66 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.6 Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 3.06 (t,  $J(\text{H,H})$  = 5.0 Hz, 2H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ), 2.82 (t,  $J(\text{H,H})$  = 5.2 Hz, 2H,  $\text{CH-CH-CH}_2$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.61 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ),

## Experimental part

1.40 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.8$  Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 205.7$  (CO), 186.3 (CO), 149.3 (C), 144.5 (C<sup>Ar</sup>), 137.6 (C<sup>Ar</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 133.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 131.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 111.3 (CH), 97.9 (C=CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH), 46.0 (CH), 43.9 (CH), 43.4 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI)**:  $m/z$ : calcd for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S: 434.1421 [M+H]<sup>+</sup>; found: 434.1419.

- b. *N*-(1-((5,5-Dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ab

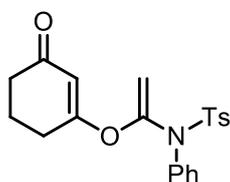


170ab

According to the general procedure O, a yellow solid (175 mg, 84% yields) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta = 7.61$  (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.37-7.15 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.60 (s, 1H, CO-CH=COR), 4.94 (d,  $J(\text{H,H}) = 2.7$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.63 (d,  $J(\text{H,H}) = 2.7$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.99 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta = 199.1$  (CO), 172.9 (CO), 147.5 (C), 144.4 (C<sup>Ar</sup>), 137.7 (C<sup>Ar</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 106.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 97.1 (C=CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI)**:  $m/z$ : calc. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 412.1577; found: 412.1574

- c. 4-Methyl-*N*-(1-((3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ac



170ac

According to the general procedure O, an orange solid (161 mg, 85% yield) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta = 7.60$  (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.37-7.31 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.27 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.23-7.16 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.60 (s, 1H, CO-CH=COR), 4.90 (d,  $J(\text{H,H}) = 2.8$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.63 (d,  $J(\text{H,H}) = 2.8$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.31-2.24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta = 199.3$  (CO), 174.6 (CO), 147.6 (C), 144.5 (C<sup>Ar</sup>),

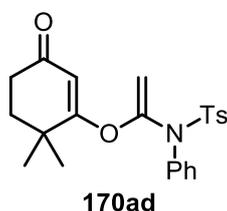
137.9 (C<sup>Ar</sup>), 136.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 108.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 97.0 (C=CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calc. for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 384.1264; found: 384.1260.

d. 170ad and 170ad'

According to the general procedure O, two compounds were obtained and separated by flash chromatography.

- *N*-(1-((6,6-Dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ad

Major compound

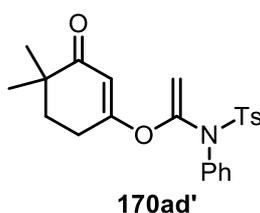


The major compound was obtained as a yellow foam (163 mg, 79% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.62 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.30 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.23-7.14 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.51 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.07 (d, *J*(H,H) = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.68 (d, *J*(H,H) = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.72 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 0.95 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 199.1 (CO), 179.8 (CO), 147.3 (C), 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 137.5 (C<sup>Ar</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 105.7 (CH), 97.8 (C=CH<sub>2</sub>), 36.1 (C), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calc. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 412.1577 found: 412.1574.

- *N*-(1-((4,4-Dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ad'

Minor compound

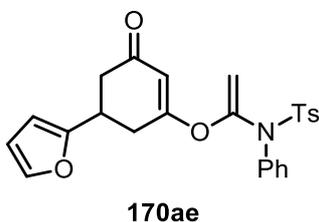


## Experimental part

The minor compound was obtained as a yellow foam (39 mg, 19% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7.62 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40-7.10 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.49 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.91 (d,  $J$ (H,H) = 2.7 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.28 (d,  $J$ (H,H) = 2.7 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (t,  $J$ (H,H) = 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.72 (t,  $J$ (H,H) = 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 204.0 (CO), 172.4 (CO), 147.7 (C), 137.9 (C<sup>Ar</sup>), 136.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 106.7 (CH), 96.8 (C=CH<sub>2</sub>), 40.4 (C), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calc. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 412.1577 found: 412.1574

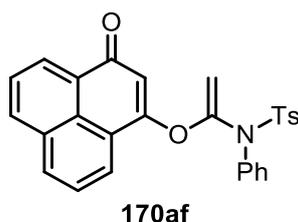
- e. *N*-(1-((5-(Furan-2-yl)-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ae



According to the general procedure O, yellowness oil (204 mg, 91% yield) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$ (H,H) = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.38-7.25 (m, 6H, H<sup>Ar</sup> and H<sup>Fur</sup>), 7.20-7.14 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.29 (dd,  $J$ (H,H) = 2.9 and 1.9 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.02 (d,  $J$ (H,H) = 2.9 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 5.67 (s, 1H, CO-CH=CO), 4.93 (d,  $J$ (H,H) = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.64 (d,  $J$ (H,H) = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 3.36 (m, 1H, CH-Fur), 2.71-2.45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 197.5 (CO), 172.8 (CO), 155.5 (C), 147.7 (C), 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 141.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 137.9 (C), 136.1 (C), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 108.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 105.0 (CH), 97.4 (C=CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calc. for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 450.1368; found: 450.1368

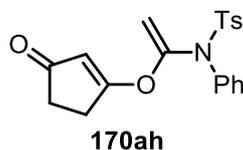
- f. 4-Methyl-*N*-(1-((1-oxo-1H-phenalen-3-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170af



According to the general procedure O, yellow gum (128 mg, 55% yield) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.56 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.3 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 8.21–8.11 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 8.05 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.85 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.3 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.74 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.7 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.65 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.52 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.35–7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.19 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.32 (s, 1H, C(O)-CH=CO), 5.04 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.9 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.80 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.9 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 1H, Ar-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 185.4 (CO), 163.0 (CO), 149.0 (C), 144.4 (C<sup>Ar</sup>), 138.2 (C<sup>Ar</sup>), 136.1 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 132.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 132.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.2 (C<sup>Ar</sup>), 127.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.8 (C<sup>Ar</sup>), 110.4 (CH), 96.9 (C=CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calc. for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 468.1264; found: 468.1270.

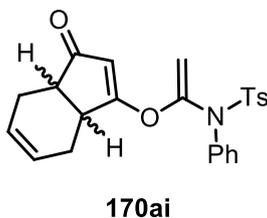
- g. 4-Methyl-*N*-(1-((3-oxocyclopent-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ah



According to the general procedure, yellow solid (132 mg, 73% yields) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.58 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40–7.30 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.27 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.25–7.18 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.57 (s, 1H, CO-CH=COR), 4.98 (d,  $J(\text{H,H})$  = 3.0 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.80 (d,  $J(\text{H,H})$  = 3.0 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.55–2.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 205.4 (CO), 186.9 (CO), 149.7 (C), 144.7 (C<sup>Ar</sup>), 137.9 (C<sup>Ar</sup>), 136.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 109.5 (CH), 98.0 (C=CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calc. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 370.1108; found: 370.1105.

- h. 4-Methyl-*N*-(1-((1-oxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-3-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170ai



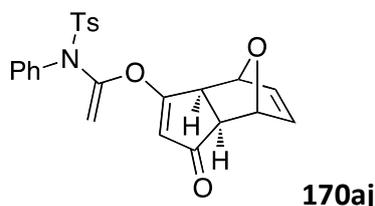
According to the general procedure O, yellow oil (152 mg, 72% yields) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7.60 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40–7.30 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.29 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.25–7.15 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.81 (m, 1H, C=CH), 5.57 (m, 1H, C=CH), 5.53

## Experimental part

(s, 1H, CO-CH-CO), 5.03 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.0$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.80 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.0$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.99 (dt,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  and 3.6 Hz, 1H, CO-CH-CH<sub>2</sub>), 2.67 (dt,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  and 3.6 Hz, 1H, CO-CH-CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.15-1.90 (m, 3H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta = 207.2$  (CO), 187.4 (CO), 149.5 (C), 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 137.6 (C<sup>Ar</sup>), 136.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 109.6 (CH), 98.0 (C=CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH), 39.6 (CH), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calc. for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 422.1421; found: 422.1418

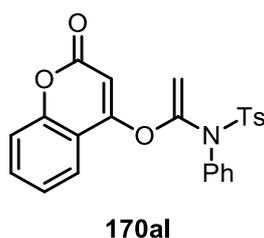
- i. 4-Methyl-*N*-(1-((1-oxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-epoxyinden-3-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170aj



According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.58$  (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.33 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.26 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.23-7.19 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.39 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.6$  and 5.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.34 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.6$  and 5.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.54 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.02 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.2$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.97 (d,  $J(\text{H,H}) = 1.6$  Hz, 1H, CH-O), 4.84 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.2$  Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.48 (d,  $J(\text{H,H}) = 1.6$  Hz, 1H, CH-O), 2.68 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.2$  Hz, 1H, CH-CH-O), 2.49 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.2$  Hz, 1H, CH-CH-O), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 203.0$  (CO), 184.5 (CO), 149.0 (C), 144.7 (C<sup>Ar</sup>), 137.4 (C<sup>Ar</sup>), 136.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 136.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 112.2 (CH), 97.7 (C=CH<sub>2</sub>), 79.8 (CH), 77.7 (CH), 52.2 (CH), 47.8 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>S: 436.1213 [M+H]<sup>+</sup>; found: 436.1214.

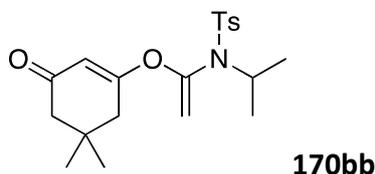
- j. 4-Methyl-*N*-(1-((2-oxo-2H-chromen-4-yl)oxy)vinyl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide 170al



According to the general procedure O, yellow oil (88 mg, 51% yield) was obtained.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$ (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.53 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.42 (d,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.40-7.10 (m, 9H, H<sup>Ar</sup>), 5.98 (s, 1H, OC(O)-CH=CO), 5.16 (d,  $J$ (H,H) = 2.9 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.90 (d,  $J$ (H,H) = 2.9 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 163.2 (CO), 162.1 (CO), 153.6 (C-O), 147.6 (C), 144.8 (C<sup>Ar</sup>), 137.7 (C<sup>Ar</sup>), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 132.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 124.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 122.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 116.8 (CH) 114.8 (C<sup>Ar</sup>), 98.8 (C=CH<sub>2</sub>), 95.5 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calc. for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 434.1057; found: 434.1063.

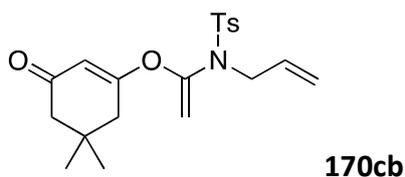
- k. *N*-(1-((5,5-Dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-*N*-isopropyl-4-methylbenzenesulfonamide 170bb



According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.31 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.87 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.90 (d,  $J$ (H,H) = 2.0 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.85 (d,  $J$ (H,H) = 2.0 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.19 (sept,  $J$ (H,H) = 6.4 Hz, 1H, N-CH), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.15 (d,  $J$ (H,H) = 6.4 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.3 (CO), 172.3 (CO), 144.6 (C), 143.8 (C<sup>Ar</sup>), 137.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 107.8 (CH), 103.1 (C=CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S: 378.1734 [M+H]<sup>+</sup>; found: 378.1734.

- l. *N*-Allyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 170cb

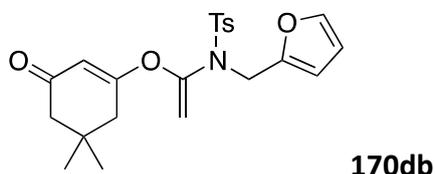


According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

## Experimental part

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.74 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.87-5.77 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.60 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.28-5.24 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.23-5.20 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.88 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.64 (d,  $J(\text{H,H})$  = 3.2 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.03 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 6.0 and 1.4 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.07 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.2 (CO), 172.9 (CO), 146.5 (C), 144.3 (C<sup>Ar</sup>), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 132.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 119.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 107.0 (CO-CH=CO), 98.5 (C=CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>S: 376.1577 [M+H]<sup>+</sup>; found: 376.1578.

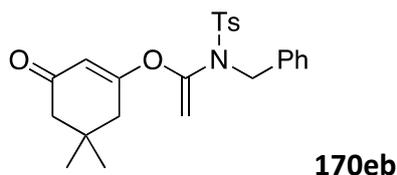
- m. *N*-(1-(5,5-Dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)ethenyl)-*N*-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 170db



According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.70 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.6 and 0.8 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 7.31 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.35 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.2 and 1.6 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.32 (d,  $J(\text{H,H})$  = 3.2 Hz, 1H, H<sup>Fur</sup>), 5.45 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.82 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.61 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.05 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.1 (CO), 172.8 (CO), 148.8 (CO), 146.4 (C), 144.3 (C<sup>Ar</sup>), 142.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 107.0 (CH), 98.7 (C=CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>S: 416.1526 [M+H]<sup>+</sup>; found: 416.1525.

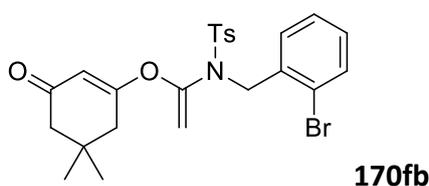
- n. *N*-Benzyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 170eb



According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.36-7.28 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.34 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.81 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.57 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.54 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.01 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.0 (CO), 172.3 (CO), 146.1 (C), 144.3 (C<sup>Ar</sup>), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 135.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 107.8 (C=CH<sub>2</sub>), 107.5 (CH), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S: 426.1734 [M+H]<sup>+</sup>; found: 426.1732.

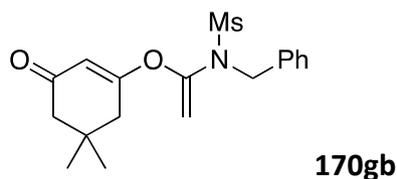
- o. *N*-(2-bromobenzyl)-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 170fb



According to the general procedure O using cationic gold complex [AuNTf<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] as catalyst, a yellow solid (83% yield) was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.51 (d,  $J(\text{H,H})$  = 7.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.40-7.28 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.15 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.27 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.91 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.71 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 4H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.00 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.0 (CO), 172.4 (CO), 146.2 (C), 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 135.7 (C<sup>Ar</sup>), 134.6 (C<sup>Ar</sup>), 132.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.2 (C<sup>Ar</sup>), 107.3 (CH), 98.7 (C=CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BrNO<sub>4</sub>S: 504.0839 [M+H]<sup>+</sup>; found: 504.0842.

- p. *N*-Benzyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)methanesulfonamide 170gb

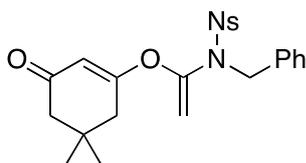


According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

## Experimental part

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.30-7.20 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.53 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.73 (d, *J*(H,H) = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.54 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.49 (d, *J*(H,H) = 2.8 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 0.99 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 199.1 (CO), 172.5 (CO), 146.6 (C), 135.2 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.34 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.29 (C<sup>Ar</sup>-H), 108.0 (CH), 98.2 (C=CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S: 350.1421 [M+H]<sup>+</sup>; found 350.1418.

- q. *N*-Benzyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-4-nitrobenzenesulfonamide 170hb

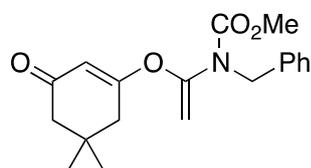


**170hb**

According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.37 (d, *J*(H,H) = 8.8 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 8.03 (d, *J*(H,H) = 8.8 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.33 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.28-7.26 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.39 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.88 (d, *J*(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.63 (d, *J*(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.60 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.02 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 198.8 (CO), 172.0 (CO), 150.4 (C<sup>Ar</sup>), 145.6 (C), 144.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.4 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 124.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 107.8 (CH), 100.3 (C=CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 457.1428 [M+H]<sup>+</sup>; found: 434.1426

- r. *N*-Benzyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)ethenyl)carbamate 170ib



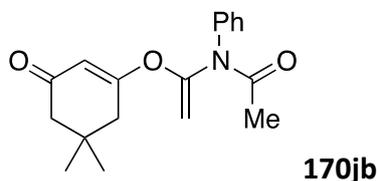
**170ib**

According to the general procedure O, a colorless oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.27-7.17 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.62 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.68 (d, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.64 (d, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.54 (s, 3H, N-CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 0.96 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 199.2 (CO), 173.1 (CO), 155.2 (C), 147.4 (C<sup>Ar</sup>), 137.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.6

(C<sup>Ar</sup>-H), 106.4 (CH), 98.4 (C=CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>3</sub>), 51.1 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 330.1700 [M+H]<sup>+</sup>; found: 330.1704.

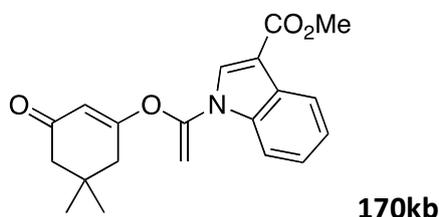
s. *N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)ethenyl)-*N*-phenylacetamide 170jb



According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.45-7.34 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.25-7.23 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.71 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.12 (d, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.88 (d, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.14 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.01 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 199.3 (CO), 173.2 (CO), 170.3 (CO), 139.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 119.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 104.3 (CH), 98.5 (C=CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 300.1594 [M+H]<sup>+</sup>; found: 300.1594.

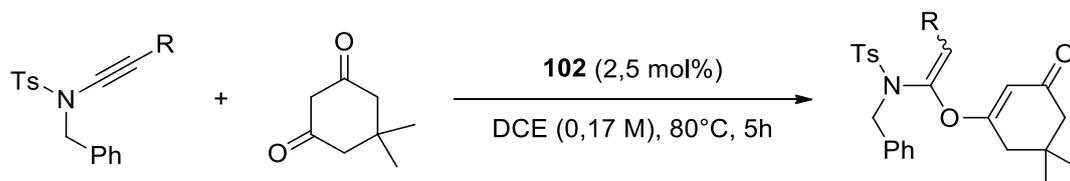
t. Methyl 1-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)vinyl)-1H-indole-3-carboxylate 170kb



According to the general procedure O, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel.

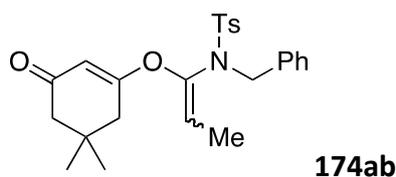
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.12-8.09 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.80 (s, 1H, N-CH), 7.55-7.53 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.28-7.22 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.42 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.01 (d, *J*(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.92 (d, *J*(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 0.95 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 198.6 (CO), 172.4 (CO), 164.7 (CO), 145.6 (C), 135.5 (C<sup>Ar</sup>), 131.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.0 (C<sup>Ar</sup>), 124.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 122.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 111.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 110.8 (C<sup>Ar</sup>), 106.4 (CH), 94.1 (C=CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 340.1543 [M+H]<sup>+</sup>; found: 340.1543.

## 2. Vinyloxyethenamine for internal ynamide



**General Procedure P:** In Schlenk flask, under nitrogen, was charged with ynamide (0.5 mmol, 1 equiv.), dimedone **168b** (70 mg, 0.5 mmol), Hermann-Beller catalyst (**102**) (11.7 mg, 0.0125 mmol, 0.05 equiv. in Palladium) and DCE (3 mL). The reaction mixture was allowed to stir at 80°C for 5h. The crude residue was purified by silica gel flash chromatography using petroleum ether and ethyl acetate as eluent to give pure desired product.

- a. *N*-Benzyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **174ab**

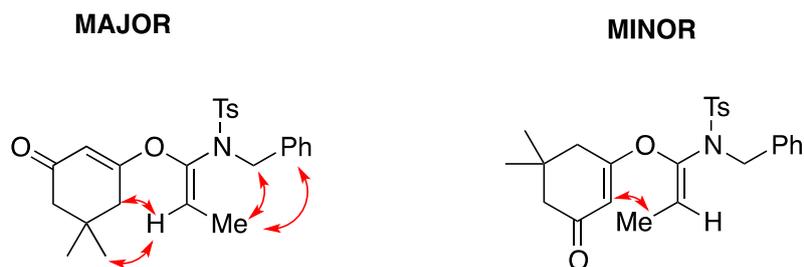


According to the general procedure P, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 2:1.

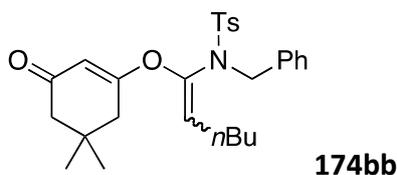
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.80 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> major), 7.76 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> minor), 7.34-7.27 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.51 (s, 1H, CO-CH-CO major), 5.26-5.21 (m, 1H, N=C=CH), 5.14 (s, 1H, CO-CH-CO minor), 4.49 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> minor), 4.38 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> major), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> major), 2.11 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> minor), 2.09 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> minor), 2.07 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> major), 1.53 (d, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 3H, C=CH-CH<sub>3</sub> major), 1.43 (d, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 3H, C=CH-CH<sub>3</sub> minor), 1.02 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> major), 1.01 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> minor). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 199.1 (CO), 198.7 (CO), 173.7 (CO), 172.0 (CO), 144.0 (C), 143.9 (C), 139.4 (C<sup>Ar</sup>), 139.2 (C<sup>Ar</sup>), 136.6 (C<sup>Ar</sup>), 136.5 (C<sup>Ar</sup>), 135.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.62 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.57 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.33 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.25 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 118.0 (CH), 116.1 (CH), 105.5 (C=CH-CH<sub>3</sub>), 104.8 (C=CH-CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 50.63 (CH<sub>2</sub>), 50.56 (CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>), 11.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>S: 440.1890 [M+H]<sup>+</sup>; found: 440.1895.

Geometries of the C-C double bonds were determined by NOESY experiments; figure below

depicted nuclear Overhauser effects observed.



- b. *N*-Benzyl-*N*-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)hex-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **174bb**

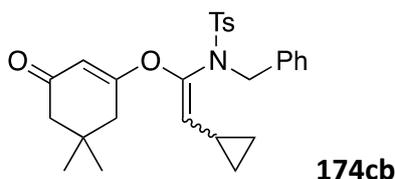


According to the general procedure P, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 5:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> major), 7.73 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> minor), 7.32-7.28 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.53 (s, 1H, CO-CH-CO major), 5.16 (s, 1H, CO-CH-CO minor), 5.15 (t,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 1H, N-C=CH major), 5.09 (t,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 1H, N-C=CH minor), 4.49 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> minor), 4.36 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> major), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> major), 2.08 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> minor), 2.06 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> minor), 2.04 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> major), 1.96 (q,  $J$ (H,H) = 7.6 Hz, 2H, C=CH-CH<sub>2</sub> major), 1.75 (d,  $J$ (H,H) = 7.6 Hz, 3H, C=CH-CH<sub>2</sub> minor), 1.14-1.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> major), 0.96 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> minor), 0.93-0.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.76 (t,  $J$ (H,H) = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.1 (CO), 198.7 (CO), 173.7 (CO), 172.4 (CO), 144.0 (C), 143.9 (C), 138.4 (C<sup>Ar</sup>), 137.9 (C<sup>Ar</sup>), 136.7 (C<sup>Ar</sup>), 136.5 (C<sup>Ar</sup>), 135.5 (C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.50 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.45 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.5 (CH), 105.6 (CH), 105.5 (CH), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>S: 482.2360 [M+H]<sup>+</sup>; found: 482.2359.

## Experimental part

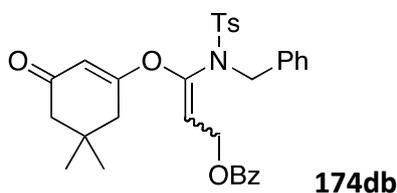
### c. *N*-Benzyl-*N*-(2-cyclopropyl-1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)ethenyl)-4-methylbenzenesulfonamide 174cb



According to the general procedure P, a yellow solid was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 2.5:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> major), 7.72 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> minor), 7.29-7.24 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 5.45 (s, 1H, CO-CH-CO major), 5.26 (s, 1H, CO-CH-CO minor), 4.55 (d,  $J(\text{H,H}) = 10.4$  Hz, 1H, N-C=CH major), 4.51 (d,  $J(\text{H,H}) = 10.0$  Hz, 1H, N-C=CH major), 4.44 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> minor), 4.42 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> major), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.01 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 0.97 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> major), 0.96 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> minor), 0.71-0.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> minor), 0.61-0.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> major), 0.27-0.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> minor), 0.21-0.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> major). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.1 (CO), 198.8 (CO), 173.9 (CO), 172.4 (CO), 143.93 (C), 143.86 (C), 137.9 (C<sup>Ar</sup>), 137.7 (C<sup>Ar</sup>), 136.8 (C<sup>Ar</sup>), 136.5 (C<sup>Ar</sup>), 135.6 (C<sup>Ar</sup>), 135.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.2 (CH), 105.3 (CH), 105.1 (CH), 52.4 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH), 9.1 (CH), 7.0 (CH<sub>2</sub>), 6.8 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>S: 466.2047 [M+H]<sup>+</sup>; found: 466.2045.

### d. 3-(*N*-Benzyl-4-methylphenylsulfonamido)-3-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-en-1-yl)oxy)allyl benzoate 174db

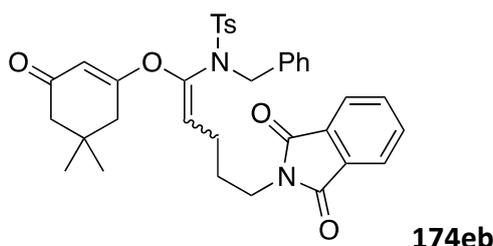


According to the general procedure P, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 2.5:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.97-7.92 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.82 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> minor), 7.75 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup> major), 7.62-7.58 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.49-7.44 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.36-7.26 (m, 6H, H<sup>Ar</sup>), 5.53 (s, 1H, CO-CH-CO minor), 5.45 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  Hz, 1H, N-C=CH major), 5.39 (t,

$J(\text{H,H}) = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H, N=C=CH minor), 5.04 (s, 1H, CO-CH-CO major), 4.83 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H, C=CH-CH<sub>2</sub> minor), 4.61-4.59 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub> major and C=CH-CH<sub>2</sub> major), 4.47 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub> minor), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> minor), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> major), 2.19 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> minor), 2.16 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> major), 2.15 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> minor), 2.10 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub> major), 1.01 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> major), 1.00 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> minor). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 198.8$  (CO), 198.3 (CO), 172.1 (CO), 172.0 (CO), 171.1 (C<sup>Ar</sup>), 166.0 (C<sup>Ar</sup>), 144.6 (C), 144.4 (C), 142.9 (C<sup>Ar</sup>), 142.3 (C<sup>Ar</sup>), 135.8 (C<sup>Ar</sup>), 135.4 (C<sup>Ar</sup>), 135.1 (C<sup>Ar</sup>), 134.2 (C<sup>Ar</sup>), 133.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 133.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 113.8 (CH), 110.2 (CH), 108.4 (CH), 105.9 (CH), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C), 32.3 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>S: 560.2101 [M+H]<sup>+</sup>; found: 560.2103.

- e. *N*-benzyl-*N*-(1-(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)-5-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)pent-1-en-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **174eb**

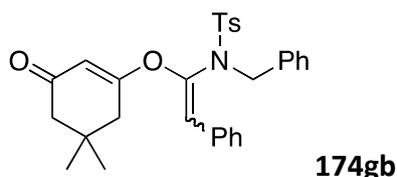


According to the general procedure P, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 2.3:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.12-8.09 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.80 (s, 1H, N-CH), 7.55-7.53 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.28-7.22 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.42 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.01 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.92 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H, C=CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 0.95 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 198.9$  (CO), 198.5 (CO), 173.4 (CO), 172.1 (CO), 168.1 (CO), 144.1 (C), 144.0 (C), 139.4 (C<sup>Ar</sup>), 138.7 (C<sup>Ar</sup>), 136.5 (C<sup>Ar</sup>), 136.3 (C<sup>Ar</sup>), 135.4 (C<sup>Ar</sup>), 134.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 133.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 132.1 (C<sup>Ar</sup>), 132.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.44 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.38 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 123.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 121.4 (CH), 118.8 (CH), 106.1 (CH), 105.0 (CH), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C), 32.2 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 613.2367 [M+H]<sup>+</sup>; found: 613.2365.

Experimental part

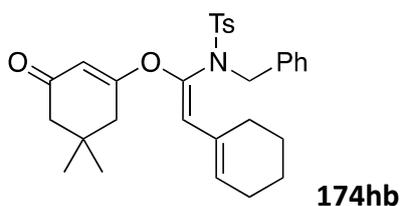
- f. *N*-benzyl-*N*-(1-(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)-2-phenylvinyl)-4-methylbenzenesulfonamide 174gb



According to the general procedure P, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 1:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.65 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.38-7.27 (m, 15H, H<sup>Ar</sup>), 7.25-7.10 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 6.96 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.09 (s, 1H, N-C=CH), 5.95 (s, 1H, N-C=CH), 5.71 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.11 (s, 1H, CO-CH-CO), 4.63 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.39 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.07 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 1.10 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 199.2 (CO), 198.5 (CO), 173.1 (CO), 170.9 (CO), 144.3 (C), 144.2 (C), 140.5 (C<sup>Ar</sup>), 138.9 (C<sup>Ar</sup>), 136.4 (C<sup>Ar</sup>), 136.2 (C<sup>Ar</sup>), 135.6 (C<sup>Ar</sup>), 134.1 (C<sup>Ar</sup>), 132.3 (C<sup>Ar</sup>), 131.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 117.91 (CH), 117.85 (CH), 109.7 (CH), 106.4 (CH), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH<sub>2</sub>), 41.30 (CH<sub>2</sub>), 41.28 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (C), 32.4 (C), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):**  $m/z$ : calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>S: 502.2047 [M+H]<sup>+</sup>; found 502.2046.

- g. *N*-Benzyl-*N*-((*E*)-2-(cyclohex-1-en-1-yl)-1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)ethenyl)-4-methylbenzenesulfonamide 174hb

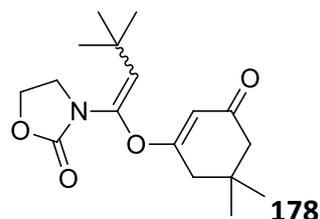


According to the general procedure P, a yellow oil was obtained after column chromatography on silica gel as *E*-isomer.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.78 (d,  $J$ (H,H) = 8.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32-7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.24-7.20 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.77 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=C), 5.67 (s, 1H, CO-CH-CO), 5.59 (s, 1H, N-C=CH), 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 2.08-2.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.03-1.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.52-1.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.06 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100**

**MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  = 203.6 (CO), 165.1 (CO), 146.0 (C), 144.8 (C<sup>Ar</sup>), 138.0 (C<sup>Ar</sup>), 134.6 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (C<sup>Ar</sup>-H), 125.2 (CH), 124.5 (CH), 69.7 (CH), 54.1 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (C), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI): *m/z***: calcd for C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>S: 506.2365 [M+H]<sup>+</sup>; found: 506.2363.

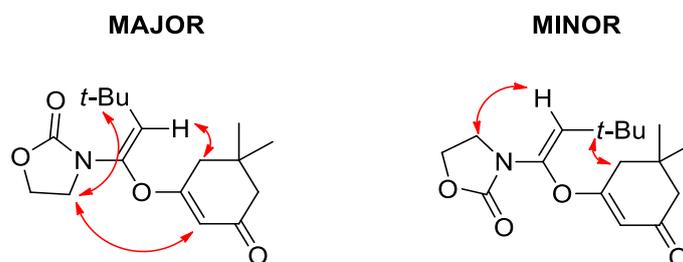
h. 3-(1-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)oxy)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one **178**



According to the general procedure P, using cationic gold complex [AuNTf<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] as catalyst, a yellow solid (35% yield) was obtained after column chromatography on silica gel as a mixture of *E/Z* isomers major/minor 7.8:1

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 6.18 (s, 1H, C=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub> minor), 5.71 (s, 1H, O-C=CH-CO), 5.28 (s, 1H, C=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub> major), 4.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub> oxazolidinone major), 4.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub> oxazolidinone minor), 3.84 4.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub> oxazolidinone minor), 3.67 4.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub> oxazolidinone major), 2.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, dimedone minor), 2.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, dimedone major), 2.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, dimedone), 1.17 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub> minor), 1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub> major), 1.07 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub> major), 1.04 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub> minor). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 199.5 (CO), 174.8 (CO), 156.4 (O-C(O)-N), 135.1 (N-C-O), 130.0 (CH), 105.9 (CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (C), 32.4 (C), 29.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Geometrie of the C-C double bond was determined by NOESY experiments; figure below depicted nuclear Overhauser effects observed.

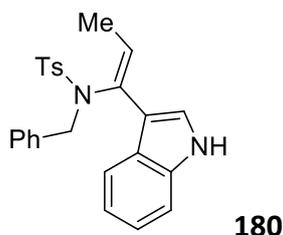


## E. Synthesis of arylenamide from internal ynamide

### 1. General procedure

**General procedure Q:** In a Schlenk flask, under argon, a solution of  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  **138** (0.0125 mmol, 5 mol% of ruthenium) and silver hexafluoroantimonate (0.025 mmol, 5 mol% of silver) in toluene (2.5 mL) was stirred few minutes at room temperature. Ynamide (0.5 mmol, 1 equiv.) and aryl (1.0 mmol, 2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at 25°C for 24 hours. Solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by silica gel flash chromatography using petroleum ether and ethyl acetate (gradient 0-50%) as eluent leading pure product.

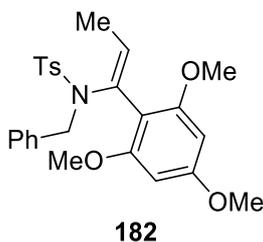
### 2. (Z)-N-(1-(1H-indol-3-yl)prop-1-en-1-yl)-N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide **180**



According to the general procedure Q, the product **180** was obtained as a off-white solid (129 mg, 62% yield) mixture of *E/Z* isomers minor/major 7:93.

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.27 (br. s, 1H, NH minor), 8.13 (br. s, 1H, NH major), 7.85 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$  major), 7.75 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$  minor), 7.64 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.32 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.25-7.00 (m, 7H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.71 (d,  $J(\text{H,H}) = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$  major), 6.69 (d,  $J(\text{H,H}) = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$  minor), 6.14 (q,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  major), 5.69 (q,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  minor), 4.50 (br. s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  major), 4.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  minor), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$  major), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$  minor), 1.53 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  major), 1.40 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  minor).  **$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 143.5$  ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 136.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 136.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 129.9 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 19.7 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 128.2 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 127.92 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 127.88 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 126.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 123.9 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 122.4 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 120.3 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 120.1 ( $\text{C}^{\text{Ar-H}}$ ), 114.5 (C), 111.5 (C), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ) 14.5 ( $\text{CH}_2$ ).

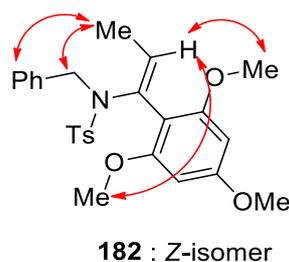
3. (Z)-N-benzyl-4-methyl-N-(1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide **182**



According to the general procedure Q, the product **182** was obtained as a yellow solid (131 mg, 56% yield) as Z-isomer.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.69 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.35-7.15 (m, 8H, H<sup>Ar</sup>), 6.02 (s, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.59 (q,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, C=CH-CH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 1H, C=CH-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 161.2$  (C<sup>Ar</sup>-OMe), 159.6 (C<sup>Ar</sup>-OMe), 142.4 (C<sup>Ar</sup>), 138.8 (C<sup>Ar</sup>), 138.3 (C<sup>Ar</sup>), 133.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.2 (C<sup>Ar</sup>-H), 129.1 (C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (C<sup>Ar</sup>-H), 127.3 (C<sup>Ar</sup>-H), 126.9 (C<sup>Ar</sup>-H), 109.2 (C), 90.0 (CH), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 55.2 (O-CH<sub>3</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):  $m/z$ :** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>S: 468.1839[M+H]<sup>+</sup>; found: 468.1835.

Geometrie of the C-C double bond was determined by NOESY experiments; figure below depicted nuclear Overhauser effects observed.



## *Experimental part*