



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

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

Ecole doctorale n°553

CARNOT PASTEUR

Doctorat de Chimie Physique

Par

Mr ROUSSELLE Benjamin

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

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 21 Octobre 2020

Composition du Jury :

Dr Schulz Emmanuelle  
Dr Manoury Eric  
Dr Rémond Emmanuelle  
Pr Romieu Anthony  
Dr Bayardon Jérôme  
Dr Malacea Kabbara Raluca  
Dr Bouyer Florence

Université de Paris-Sud  
Université de Toulouse  
Université de Montpellier  
Université de Bourgogne  
Université de Bourgogne  
Université de Bourgogne  
Université de Bourgogne

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse  
Membre invité



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

**Mots clés :**

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

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

La synthèse de phosphines-phosphoniums, utilisant comme étape clé un réarrangement de Phospha-Fries et une réaction d'Appel, est décrite. Huit nouvelles phosphines-phosphoniums, possédant des groupements alkyle, aryle et ferrocényle sur la partie phosphonium ont été préparées avec des rendements globaux atteignant 48%. Les phosphines-phosphoniums ont été utilisées pour la préparation de complexes d'or (I) qui ont été caractérisés par des méthodes spectroscopiques et par diffraction des rayons X. Les complexes d'or (I) ainsi que les phosphines-phosphoniums ont été étudiées en biologie et ces composés se sont révélés être cytotoxiques *in-vitro* envers différentes lignées cellulaires cancéreuses avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre du sub-micromolaire.

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

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

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

**Keywords :**

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

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

The synthesis of phosphines-phosphoniums, using as key-step Phospha-Fries rearrangement and Appel reaction is described. Eight new phosphines-phosphoniums, bearing aryl, alkyl or ferrocenyl fragments on the phosphonium part, have been prepared with overall yields reaching 48%. These phosphines-phosphoniums have been used in the preparation of gold (I) complexes which have been characterized using spectroscopic methods and X ray diffraction. Both gold (I) complexes and phosphines-phosphoniums have been studied in biology and these compounds turned out to be cytotoxic *in-vitro* toward different cancerous cell lines with sub-micromolar IC<sub>50</sub>.

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

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

