

N° d'Ordre : 40919

# THESE

Présentée devant  
L'UNIVERSITE DE LILLE 1, SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
UFR CHIMIE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE  
Mention « chimie organique et macromoléculaire »

Par  
**Florian Medina**

Ecole Doctorale Sciences de la Matière, du Rayonnement et de L'Environnement  
Unité de Catalyse et de Chimie du Solide, UMR CNRS 8181  
Equipe Catalyse, Chiralité et Chimie Fine

<p><b>Réactions d'Hydroamination Inter- et Intramoléculaire des Alcènes Catalysées par des Complexes de Cuivre, d'Argent et d'Or.</b></p>
---

Soutenue le 29 octobre 2012 devant la commission d'examen :

Rapporteurs :

Mme A. Marinetti, Directeur de Recherche CNRS, ICSN, Gif-sur-Yvette  
Mme E. Schulz, Directeur de Recherche CNRS, ICMMO, Université Paris Sud 11

Examineurs :

Mme F. Agbossou-Niedercorn, Directeur de Recherche CNRS, UCCS, Lille 1  
M. R. Poli, Professeur, Institut National Polytechnique de Toulouse  
M. E. Deniau, Professeur, Lille 1  
M. C. Michon, Chargé de Recherche CNRS, UCCS, Lille 1

N° d'Ordre : 40919

# THESE

Présentée devant  
L'UNIVERSITE DE LILLE 1, SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
UFR CHIMIE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE  
Mention « chimie organique et macromoléculaire »

Par  
**Florian Medina**

Ecole Doctorale Sciences de la Matière, du Rayonnement et de L'Environnement  
Unité de Catalyse et de Chimie du Solide, UMR CNRS 8181  
Equipe Catalyse, Chiralité et Chimie Fine

<p><b>Inter- and Intramolecular Hydroamination Reactions of Alkenes Catalysed by Copper, Silver and Gold Complexes.</b></p>
---

Soutenue le 29 octobre 2012 devant la commission d'examen :

Rapporteurs :

Mme A. Marinetti, Directeur de Recherche CNRS, ICSN, Gif-sur-Yvette  
Mme E. Schulz, Directeur de Recherche CNRS, ICMMO, Université Paris Sud 11

Examineurs :

Mme F. Agbossou-Niedercorn, Directeur de Recherche CNRS, UCCS, Lille 1  
M. R. Poli, Professeur, Institut National Polytechnique de Toulouse  
M. E. Deniau, Professeur, Lille 1  
M. C. Michon, Chargé de Recherche CNRS, UCCS, Lille 1



## Remerciements

Ce travail, financé par une bourse de type ANR (Agence Nationale de la Recherche), a été réalisé à l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide à Lille. Je remercie l'équipe de Direction pour m'avoir accueilli et permis de réaliser ces recherches.

Mes remerciements vont tout d'abord à ma directrice de thèse, le Dr. Francine Agbossou-Niedercorn pour son accueil dans son laboratoire, pour son positivisme, ses encouragements, et qui m'a permis de réaliser ce projet doctoral dans d'aussi bonnes conditions.

Je tiens également à remercier chaleureusement le Dr. Christophe Michon qui a co-encadré cette thèse. L'énergie qu'il a investie dans notre collaboration, ses qualités de pédagogue et sa capacité à transmettre ses connaissances et ses compétences, ainsi que nos nombreuses discussions concernant les divers aspects de la chimie m'ont permis de m'épanouir pleinement au cours de ces quelques années et de mener ce projet à bien.

Je souhaite ensuite exprimer ma gratitude envers le Dr. Angela Marinetti (CNRS-ICSN, Gif-sur-Yvette) et le Dr. Emmanuelle Schulz (CNRS-ICMMO, Université Paris Sud 11), rapporteuses de ce mémoire et qui ont accepté de juger ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements aux autres membres du jury : le Pr. Rinaldo Poli (Institut National Polytechnique de Toulouse) pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, mais également le Pr. Eric Deniau (USTL, Lille 1) en tant qu'examineur interne.

D'autre part, ce travail n'aurait pas été possible sans un certain nombre de collaborations. Je remercie M. Bria et X. Trivelli du service commun de RMN, pour leurs précieuses aides aux cours de mes nombreuses expériences. Je remercie également le Dr. F. Capet et le Dr. P. Roussel du service commun de Radiocristallographie.

Je remercie spécialement tous les membres de l'UCCS, et plus particulièrement ceux de l'axe CCM pour la convivialité et l'excellente ambiance qu'ils ont créé et entretenu au sein du laboratoire, les permanents : Fanny, Till, Hélène, Mathieu, Régis, Philippe, Marc, Lydie, Isabelle, Sylvain, Yves, André, Thomas, Claudine, Céline, Catherine, les doctorants et post-doctorants : Marc-Antoine, Romain, Samir, Alexandre, Vincent, Paul, Anna, Yoan, Nicolas, Sébastien, Yong, Jean-Michel, Cédric, Elina, Benoit, Marie, Jérémie, Jonathan ... pour ne citer qu'eux.

Je réserve mes derniers remerciements à ma famille et mes amis qui m'ont accompagné. Merci à Véronique pour son soutien, ses encouragements et l'énergie indéfectible qu'elle communique.



## Liste des abréviations

9-BBN : 9-borabicyclo(3.3.1)nonane  
Å : angström  
Ac : acétyle  
Ad : adamantyle  
AgBARF : tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate d'argent  
AgNTf<sub>2</sub> : bis(trifluorométhanesulfonyl)imide d'argent  
AgOTs : *para*-toluènesulfonate d'argent  
AgPNB : *para*-nitro-benzoate d'argent  
aq. : aqueux  
Bn : benzyle  
Boc : *tertio*-butylcarbamate  
BtH : benzotriazole  
Bz : benzoyle  
Cal B : lipase *candida antarctica* B  
cat. : catalyseur  
Cbz : benzylcarbamate  
cf. : confère  
ch. : chapitre  
CPG : chromatographie en phase gazeuse  
conc. : concentré  
conv. : conversion  
Cu(acac)<sub>2</sub> : acetylacetonate de cuivre (II)  
CuTc : thiophène-2-carboxylate de cuivre (I)  
Cy : cyclohexyle  
DCE : 1,2-dichloroéthane  
DCM : dichlorométhane  
de : excès diastéréoisomérique  
DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité  
DME : diméthoxyéthane  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
Dppe : 1,2-diphénylphosphinoéthane  
DppeO : Mono-oxyde de 1,2-diphénylphosphinoéthane  
Dppb : 1,4-diphénylphosphinobutane  
Dppp : 1,3-diphénylphosphinopropane  
dr : ratio diastéréoisomérique  
ee : excès énantiomérique  
eq. : équivalent  
Et : éthyle  
h : heure  
HPLC : chromatographie liquide à haute pression  
*i*Bu : *iso*-butyle  
*i*Pr : *iso*-propyle  
KBARF : tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate de potassium  
L : ligand  
LDA : diisopropylamidure de lithium  
LiNTf : bis(trifluorométhanesulfonyl)imide de lithium

Mbs : *para*-méthoxy-benzenesulfonyle  
Me : méthyle  
Mes : 2,4,6-triméthylbenzène  
min : minute  
 $n_{\text{amine}}$  : nombre de mole en amine  
*n*Bu : *n*-butyle  
*n*prop : *n*-propyle  
*o*-diphenyl : *ortho*-diphényle  
*o*-tolyl : *ortho*-méthylbenzène  
*p* : *para*  
Pd/C : palladium sur charbon  
PG : groupe protecteur  
Ph : phényle  
ppm : partie par millions  
PVP : poly(4-vinylpyridine)  
Rdt : rendement  
Réf : référence  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
RPE : résonance paramagnétique électronique  
T : température  
 $t_{1/2}$  : temps de demi-vie  
T. amb. : température ambiante  
*t*Bu : *tertio*-butyle  
TEMPO : 2,2',6,6'-tetramethylpipéridine-1-oxyl  
TCE : 1,1',2,2'-tetrachloroéthane  
TCE- $d_2$  : 1,2-dideutero-1,1',2,2'-tetrachloroéthane  
 $T_{\text{eb}}$  : température d'ébullition  
 $T_{\text{f}}$  : température de fusion  
THF : tétrahydrofurane  
OTf : trifluorométhylsulfonate ( $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ )  
Ts : *para*-toluène-sulfonyle  
TS : intermédiaire de transition

## Sommaire

Remerciements .....	4
Liste des abréviations .....	5
Sommaire .....	7
Introduction générale .....	11

### Chapitre I - Introduction bibliographique

Introduction.....	15
I- Réaction d'hydroamination catalysée au cuivre .....	19
1- Hydroamination des alcènes non-activés .....	19
a- Hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés.....	20
b- Hydroamination intramoléculaire des alcènes non-activés.....	22
2- Hydroamination intermoléculaire des alcènes activés .....	23
3- Hydroamination intermoléculaire des allènes.....	28
II- Réaction d'hydroamination catalysée à l'argent .....	29
1- Hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés.....	30
2- Hydroamination intermoléculaire des alcènes activés .....	32
3- Hydroamination intramoléculaire des allènes.....	33
III- Réaction d'hydroamination catalysée à l'or .....	36
1- Hydroamination des alcènes non-activés.....	36
a- Hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés.....	37
b- Hydroamination intramoléculaire des alcènes non-activés.....	41
2- Hydroamination intermoléculaire des alcènes activés .....	48
3- Hydroamination des allènes .....	50
a- Hydroamination intermoléculaire des allènes .....	50
b- Hydroamination intramoléculaire des allènes.....	55
IV- Conclusion.....	63
Références.....	66

### Chapitre II - Réactions d'hydroamination inter- et intramoléculaire des alcènes non-activés catalysées par des complexes de cuivre (I) et (II)

I- Résultats préliminaires.....	71
1- Choix du précurseur catalytique .....	71
2- Optimisation du système catalytique .....	73
a- Variation du ligand.....	73
b- Optimisation des conditions de réactions .....	75
3- Variation du nucléophile azoté .....	76

4- Discussion et rationalisation .....	77
<b>II- Vers un second système catalytique .....</b>	<b>80</b>
1- Variation de la source de cuivre.....	81
2- Optimisation du système catalytique .....	82
a- Variation du ligand.....	83
b- Variations du solvant et de la température.....	84
c- Variation du sel d'argent.....	85
3- Variation des substrats .....	87
a- Variation de l'alcène .....	87
b- Hydroamination du norbornène. Variation du nucléophile azoté.....	89
c- Hydroamination du cyclohexène. Variation du nucléophile azoté .....	91
d- Catalyse asymétrique d'hydroamination intermoléculaire .....	92
4- Etude mécanistique .....	95
a- Analyse de quelques résultats .....	95
b- Recherche de l'espèce catalytique active.....	97
c- Etudes cinétiques.....	101
d- Mécanisme réactionnel .....	103
5- Cas de la réaction intramoléculaire.....	109
<b>III- Conclusion.....</b>	<b>112</b>
<b>Références.....</b>	<b>114</b>

## Chapitre III - Réactions d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés catalysées par des complexes d'or (I) et (III)

<b>I- Synthèse des complexes d'or (I) et (III) .....</b>	<b>117</b>
1- Introduction et définitions.....	117
2- Synthèse des complexes aminocarbènes d'or (I) et (III) .....	121
a- Synthèse des sels d'imidazolium .....	121
b- Synthèse des complexes aminocarbènes d'or (I).....	123
c- Synthèse de complexes aminocarbènes d'or (III).....	124
<b>II- Etude et optimisation du système catalytique .....</b>	<b>125</b>
1- Etude préliminaire.....	125
2- Optimisation du système catalytique .....	127
a- Variation du ligand.....	127
b- Variation des conditions réactionnelles .....	130
<b>III- Etudes en réactivité .....</b>	<b>132</b>
1- Addition de nucléophiles azotés faiblement basiques sur la méthylvinylcétone.....	132
2- Etude de l'addition du benzotriazole sur différents alcènes activés .....	135
3- Variation du nucléophile azoté .....	138
a- Cas des nucléophiles azotés secondaires.....	138
b- Cas des nucléophiles azotés primaires.....	139
<b>IV- Etudes mécanistiques .....</b>	<b>141</b>
1- Retour sur la réaction de la benzylamine avec l'acrylate de <i>n</i> -butyle .....	142
2- Etudes cinétiques .....	143
a- Cas de la réaction de fond seul.....	144
b- Cas de la catalyse à l'or (I) seul .....	146
c- Etude comparative des deux réactions .....	148

3- Etude mécanistique de la réaction sans catalyseur .....	151
a- Réaction autocatalytique ? .....	151
b- Etude en variation du solvant.....	152
c- Effet d'additifs sur la réaction sans catalyseur.....	153
4- Etude mécanistique de la réaction catalytique .....	157
a- Propriétés et influence des sels d'argent .....	157
b- Cycle catalytique proposé .....	159
c- Vers un catalyseur « recyclable ».....	161
<b>V- Conclusion.....</b>	<b>163</b>
<b>Annexe 1 .....</b>	<b>164</b>
<b>Annexe 2 .....</b>	<b>165</b>
<b>Annexe 3 .....</b>	<b>166</b>
<b>Annexe 4 .....</b>	<b>167</b>
<b>Annexe 5 .....</b>	<b>168</b>
<b>Références.....</b>	<b>169</b>

## Chapitre IV - Réactions d'hydroamination asymétrique intramoléculaire des allènes et des alcènes non-activés catalysées par des complexes d'or (I)

<b>I- Synthèse des phosphoramidites .....</b>	<b>173</b>
1- Introduction.....	173
2- Choix des phosphoramidites à préparer .....	177
3- Synthèse des phosphoramidites .....	180
<b>II - Réactivité des allènes.....</b>	<b>186</b>
1- Synthèse des substrats.....	186
2- Etudes préliminaires.....	188
a- Variation du ligand.....	188
b- Variation du substrat .....	192
3- Optimisation du système catalytique .....	193
a- Variation du sel d'argent.....	193
b- Variation du solvant .....	195
c- Variation de la température de réaction .....	196
4- Aspect mécanistique .....	197
<b>III- Réactivité des alcènes.....</b>	<b>204</b>
1- Synthèse des substrats.....	205
2- Etudes préliminaires.....	206
a- Etude en réactivité.....	207
b- Variation du ligand .....	208
c- Effet d'additif.....	211
3- Optimisation des conditions expérimentales .....	212
a- Variation du solvant .....	213
b- Variation de la température de réaction .....	213
c- Variation du sel d'argent.....	214
d- Variation du substrat .....	216

4- Aspect mécanistique .....	218
IV- Conclusion.....	221
Annexe 1 .....	223
Annexe 2 .....	224
Références.....	225

Conclusion et Perspectives .....	227
----------------------------------	-----

## Partie expérimentale

Généralités .....	233
1- Conditions générales .....	233
2- Appareillage .....	233
Chapitre II .....	235
1- Procédures générales.....	235
2- Synthèse des composés organométalliques .....	237
3- Produits des catalyses .....	241
a- Produits nouveaux.....	241
b- Autres produits.....	244
Chapitre III.....	250
1- Procédures générales.....	250
2- Synthèse des substrats.....	252
3- Synthèses des complexes aminocarbènes d'or .....	254
a- Synthèses des ligands .....	254
b- Synthèses des complexes or (I) et (III) .....	255
4- Produits des catalyses .....	259
a- Produits nouveaux.....	259
b- Autres produits.....	264
Chapitre IV .....	273
1- Procédures générales.....	273
2- Synthèses des substrats .....	274
3- Synthèse des phosphoramidites .....	285
4- Produits des catalyses .....	297
Références.....	301

Résumé.....	304
-------------	-----

## Introduction générale

Depuis plus d'une cinquantaine d'années, une part importante de la communauté scientifique des chimistes focalise son attention sur le domaine de la chimie organique et organométallique. Les avancées réalisées dans ce dernier domaine ont été récompensées par plusieurs prix Nobel de Chimie. Ainsi, W. S. Knowles et R. Noyori ont obtenu ce prix en 2001 pour leurs travaux sur l'hydrogénation asymétrique et, K. B. Sharpless l'a obtenu aussi en 2001 pour ces travaux en catalyse asymétrique d'oxydation. En 2005, Y. Chauvin, R. Grubbs et R. Schrock ont été primés par ce prix pour leurs travaux sur la métathèse appliquée en synthèse organique. Enfin, R. Heck, E.-i. Negishi et A. Suzuki ont reçu le prix Nobel de Chimie en 2010 pour leurs travaux sur les réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de palladium en synthèse organique. Ces différents travaux concernent principalement l'activation de liaison carbone-carbone et carbone-hydrogène, dans l'optique de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone.

Depuis une vingtaine d'années, un nombre croissant de chercheurs étudie les réactions d'hétéro-fonctionnalisation catalysées par des complexes organométalliques.<sup>1</sup> L'hydroamination est l'une de ces réactions. Il s'agit de la réaction d'addition d'une amine, ou d'un nucléophile azoté sur une liaison C-C multiple (alcène, alcyne...). C'est un processus à économie d'atomes relevant donc de « chimie verte ». Une large gamme de composés est accessible grâce à cette réaction. Il s'agit d'amines secondaires ou tertiaires, d'imines, d'énamines, et d'allyl-amines.<sup>2,3,4</sup> Des hétérocycles peuvent aussi être synthétisés par ce biais. Les structures chimiques qui résultent de telles transformations sont présentes dans de très nombreuses molécules organiques comprenant des composés d'intérêt biologique.<sup>1</sup> Ces molécules représentent donc de précieuses cibles et/ou intermédiaires, tant du point de vue des applications industrielles<sup>5</sup> que des connaissances fondamentales.<sup>1-4</sup>

Comme en atteste la publication de nombreuses revues concernant les réactions d'hydroamination, une variété de systèmes catalytiques a déjà été testée pour ces réactions.<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup> J. J. Brunet, D. Neibecker, *Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation*; Togni, A., Grützmacher, H., Eds. VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp 91-141.

<sup>2</sup> T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675.

<sup>3</sup> T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.

<sup>4</sup> K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367.

<sup>5</sup> a) S. A. Lawrence, *Amines*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004** ; b) M. Turcotte, K. S. Hayes, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemistry and Technology*, Wiley & Sons, New York, **2001**, pp. 537-553 ; c) K. Visek, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemistry and Technology*, Wiley & Sons, New York, **2003**, pp. 518-537 ; d) P. J. Chenier, *Survey of Industrial Chemistry*, 2nd Ed., VCH, Weinheim, **1992** ; e) K. Weissermel, H.-J. Harpe, *Industrial Organic Chemistry*, 2nd Ed., VCH, Weinheim, **1993**.

Toutefois, il n'existe pas de méthode catalytique généralisable à l'ensemble de celles-ci. De plus, le potentiel de certains métaux de transitions pour assister les réactions d'hydroamination reste à approfondir. C'est le cas, par exemple, du cuivre et de l'argent. Par ailleurs, concernant les systèmes catalytiques à base d'or (I) et (III), même si des avancées importantes ont déjà été réalisées en hydroamination, les connaissances mécanistiques et le potentiel réactionnel de ce type de systèmes restent à approfondir.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'un projet ANR (ANR-09-BLAN-0032-02) intitulé HYDROAM (Hydroamination intermoléculaire des oléfines : vers la compréhension du mécanisme et le développement d'une version asymétrique) proposé par le professeur R. Poli (LCC UPR 8241, porteur Toulouse), et par le Directeur de recherche F. Agbossou-Niedercorn (UCCS UMR 8181, Villeneuve d'Ascq, partenaire). Ce projet s'articule autour de la réaction d'hydroamination des alcènes catalysée par des métaux de transitions de la droite du bloc d, et plus particulièrement le platine, le rhodium, le palladium, le cuivre et l'or. Le laboratoire lillois a eu pour objectif de développer de nouveaux systèmes catalytiques à base de cuivre et d'or permettant de réaliser cette réaction. Ce choix se justifie par le fait qu'il n'existe que peu d'études sur ces réactions d'hydroamination inter- ou intramoléculaire des alcènes catalysées par des complexes de cuivre ou d'or, comme cela sera mis en avant dans le chapitre des rappels bibliographiques. On peut également rappeler que ces métaux sont peu toxiques ce qui renforce l'idée de réactions catalysées relevant de la «chimie verte». D'autre part, depuis un grand nombre d'années, le laboratoire de catalyse de Lille a développé un savoir-faire dans le domaine de la catalyse asymétrique et la synthèse de ligands chiraux. Nous avons donc eu la volonté de développer des systèmes catalytiques stéréosélectifs destinés à l'hydroamination asymétrique. Enfin, une attention particulière a été portée aux aspects mécanistiques de ces réactions et de nombreux tests ont été réalisés pour approfondir nos connaissances, dans l'optique d'un emploi facile et raisonner de nos systèmes catalytiques.

Le premier chapitre de ce manuscrit sera dédié à des rappels bibliographiques permettant de présenter l'état de l'art des réactions d'hydroamination des alcènes activés ou non, des diènes et des allènes catalysées par des complexes de cuivre, d'argent et d'or. Précisons que l'hydroamination des alcynes ne sera pas abordée dans ce manuscrit. Les travaux réalisés seront ensuite présentés dans trois chapitres.



Dans le chapitre deux, nous présenterons ainsi les travaux concernant l'hydroamination inter- et intramoléculaire des alcènes non-activés catalysée par des complexes cationiques à base cuivre (I) et (II).

Le chapitre suivant rassemble les résultats acquis lors de l'application de catalyseurs à base d'aminocarbènes d'or (I) et (III) dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Un bref rappel bibliographique sera réalisé au début de ce chapitre de façon à introduire les différentes synthèses mises en œuvre en vue de l'obtention des complexes aminocarbènes d'or (I) et (III).

Enfin, dans le dernier chapitre de résultats, nous décrirons la synthèse des ligands chiraux phosphoramidites qui ont été appliqués en hydroamination asymétrique. Une brève introduction bibliographique permettra de rappeler les voies de synthèses conduisant à ces ligands. Ces ligands phosphoramidites ont été associés à l'or pour la synthèse de complexes cationiques mononucléaires qui ont été évalués dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire asymétrique des allènes et des alcènes non-activés. Les résultats de ces études sont présentés dans ce chapitre.

Pour terminer, après une conclusion générale permettant de présenter quelques perspectives à ces travaux, une partie expérimentale décrira les modes opératoires utilisés et les caractérisations de l'ensemble des produits préparés.

**Chapitre I**  
**Introduction bibliographique**

## Introduction

L'hydroamination d'alcènes avec de l'ammoniaque ou des amines est thermodynamiquement réalisable. Cette réaction est faiblement exothermique et présente une faible enthalpie libre du fait d'une entropie négative importante, en particulier pour les versions intermoléculaires (**Tableau 1**).<sup>1,2,3</sup> Il en résulte une barrière d'activation élevée,<sup>4</sup> qui peut également s'expliquer par la présence de répulsions électrostatiques lors de l'approche de la paire libre de l'atome d'azote sur la liaison C=C électroniquement riche de l'alcène. Il existe plusieurs variantes de cette réaction d'hydroamination, chacune est caractéristique du type de substrats qu'elle implique. Toutefois, l'une d'entre-elles est particulièrement prestigieuse, du fait de la difficulté que représente sa mise en œuvre. Il s'agit de la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés qui était considérée comme l'un des dix défis du domaine de la catalyse.<sup>5</sup>

**Tableau 1 : Données thermodynamiques de l'hydroamination de l'éthylène**

Entrée	Réaction	$\Delta_R G^\circ$ (KJ. mol <sup>-1</sup> )	$\Delta_R H^\circ$ (KJ. mol <sup>-1</sup> )	$\Delta_R S^\circ$ (KJ. mol <sup>-1</sup> )
1	$C_2H_4 + NH_3 \rightleftharpoons EtNH_2$	-14,7	-52,7	-127,3
2	$C_2H_4 + EtNH_2 \rightleftharpoons Et_2NH$	-33,4	-78,7	-152,2
3	$C_2H_4 + Et_2NH \rightleftharpoons Et_3N$	-30,0	-79,5	-166,3

L'emploi d'un système catalytique permet de réduire cette barrière d'activation et ainsi de favoriser cette réaction d'hydroamination. Une grande variété de systèmes catalytiques a ainsi été étudiée.<sup>1</sup> On peut citer par exemple les acides<sup>6</sup> et les bases<sup>7</sup> de

<sup>1</sup> a) J. J. Brunet, D. Neibecker, *Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation*; Togni, A., Grützmacher, H., Eds. VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp 91-141 ; b) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675 ; c) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795 ; d) K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367.

<sup>2</sup> R. Z. Taube, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils, W. A. Hermann, Eds., VCH : Weinheim, **1996**, Vol. 1.

<sup>3</sup> a) A. M. Johns, N. Sakai, A. Ridder, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9306 ; b) J. J. Brunet, D. Neibecker, F. Agbossou-Niedercorn, *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 235.

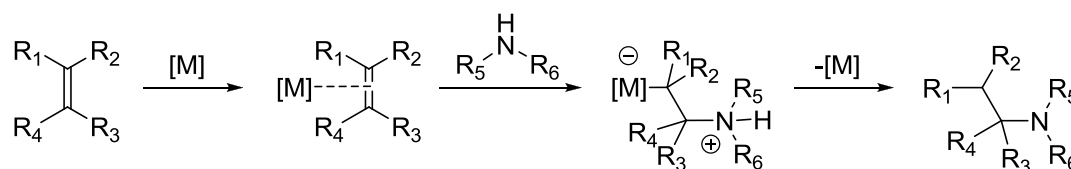
<sup>4</sup> Selon les calculs DFT/B3LYP > 48 kcal/mol (298K) dans la phase gazeuse pour la réaction modèle entre l'éthylène et l'ammoniaque, voir S. Sitha, L. Jewell, *Tetrahedron* **2010**, 3030.

<sup>5</sup> J. Haggins, *Chem. Eng. News* **1993**, *71*, 23.

<sup>6</sup> Voir par exemple : R. E. McKinney Brooner, R. A. Widenhofer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6170 ; b) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179 ; c) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542.

<sup>7</sup> Voir par exemple : J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795.

Brønsted, les catalyseurs à base de métaux alcalins et alcalino-terreux,<sup>8</sup> d'un certain nombre des métaux de transitions,<sup>9</sup> ou encore de lanthanides et d'actinides.<sup>10</sup> Notons que des groupes de recherche ont aussi développé des catalyseurs hétérogènes pour les réactions d'hydroamination.<sup>11</sup> Ces systèmes catalytiques peuvent opérer selon deux processus. Le premier concerne l'activation de la liaison multiple carbone-carbone par une  $\pi$ -coordination sur le centre catalytique. Puis, la liaison multiple ainsi activée est attaquée par le nucléophile azoté, pour fournir, après l'étape de prototropie/transfert de proton, le produit d'hydroamination (**Schéma 1**). Ce type de mécanisme est généralement rencontré avec les systèmes catalytiques à base de métaux de transition de la droite du bloc d. Rappelons que selon le concept d'activation électrophile des oléfines de Dewar-Chatt-Duncanson, cette activation sera d'autant plus importante que le centre métallique est pauvre en électrons, soit un caractère cationique fort.<sup>12</sup>



**Schéma 1 : Mécanisme réactionnel général d'activation de la liaison multiple C-C**

Le **schéma 1** décrit un mécanisme général de l'activation d'un alcène. Deux points sont toutefois à mentionner dans ce cas. Premièrement, si les substituants  $R_3$  et  $R_4$  sont différents et  $R_1 = R_2$ , le carbone portant  $R_3$  et  $R_4$  devient asymétrique. Des diastéréoisomères sont obtenus dans le cas où  $R_1$  et  $R_2$  sont aussi différents. Il est alors possible d'envisager une réaction d'hydroamination suivant le cas énantio- ou diastéréosélective. Deuxièmement, l'attaque du nucléophile se fait dans l'exemple du schéma 1 sur le carbone portant les groupes  $R_3$  et  $R_4$ . Une attaque sur le carbone portant les groupes  $R_1$  et  $R_2$  est aussi possible, un autre produit est alors formé (**Schéma 2**,  $R_1 = R_2 = H$ ). Dans cet exemple, les deux produits de réactions : le linéaire et le branché, proviennent de la régiosélectivité de l'addition du

<sup>8</sup> Voir par exemple : a) C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2193 ; b) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics* **2011**, *30*, 1403 ; c) S. Harder, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852.

<sup>9</sup> Voir par exemple : a) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079 ; b) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657 ; c) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

<sup>10</sup> Voir par exemple : a) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2007**, 5105 ; b) K. C. Hultsch, D. V. Gribkov, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4441 ; c) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673.

<sup>11</sup> Voir par exemple : a) M. Tada, M. Shimamoto, T. Sasaki, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 2563 ; b) M. K. Richmond, S. L. Scott, G. P. A. Yap, H. Alper, *Organometallics* **2002**, *21*, 3395 ; c) N. Mizuno, M. Tabata, T. Uematsu, M. Iwamoto, *J. Catal.* **1994**, *146*, 249.

<sup>12</sup> a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939 ; c) C. Hahn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5888.

nucléophile azoté. Une autre nomenclature que l'on retrouve dans plusieurs revues,<sup>1,13</sup> est également employée et fait référence à la règle de Markovnikov. On parlera ainsi de produit Markovnikov (ou branché) et de produit anti-Markovnikov (ou linéaire). Ces éléments soulignent les challenges associés à cette réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés. En effet, outre la barrière d'activation importante qu'il faut abaisser, cette réaction nécessite aussi un contrôle de la régiosélectivité et éventuellement de la diastéréosélectivité ou de l'énantiosélectivité.

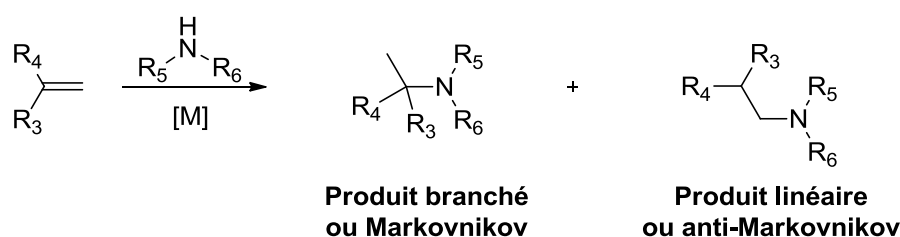


Schéma 2 : Sélectivité de la réaction d'hydroamination des alcènes

L'activation de l'amine est le second type de processus envisageable pour ces réactions. Deux mécanismes sont possibles. Dans le premier, l'activation du nucléophile azoté consiste en sa déprotonation de façon à former un complexe amidure, qui réagira ensuite avec la liaison C-C insaturée (**Schéma 3**). Ce type de mécanisme est généralement rencontré avec des catalyseurs à base de lanthanides.<sup>1</sup> Ce mode d'activation peut toutefois poser un problème car il conduit à la libération d'un proton dans le milieu réactionnel qui, dans certains cas, peut altérer la réaction ou permettre une réaction parallèle catalysée par cet acide.

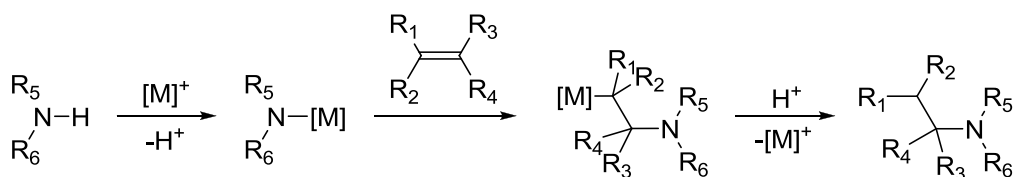


Schéma 3 : Activation des amines par des complexes lanthanides

Par ailleurs, une addition oxydante de l'amine sur le centre métallique est également envisageable. Dans ce cas, le produit d'hydroamination est obtenu après une étape d'élimination réductrice (**Schéma 4**). Ce type de mécanisme est rencontré avec certains métaux de transition de la droite du bloc d.<sup>1</sup>

<sup>13</sup> M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368.

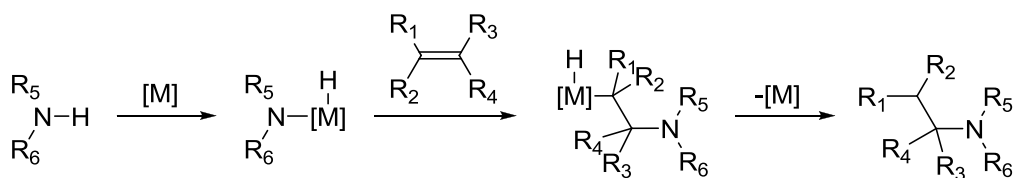
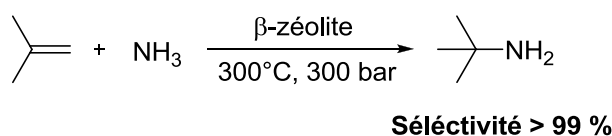
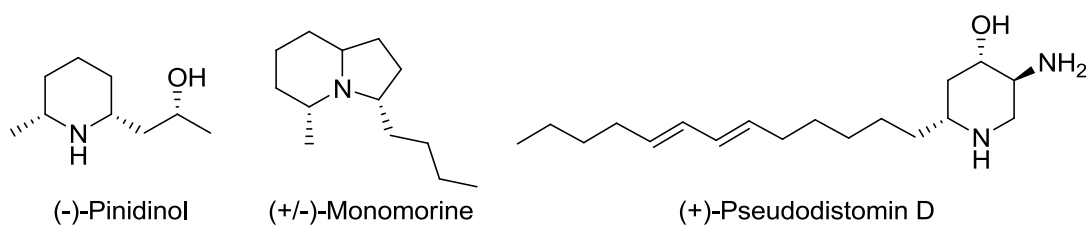


Schéma 4 : Second mécanisme d'activation des amines

Ces réactions d'hydroamination représentent à l'heure actuelle une des approches synthétiques les plus simples pour la synthèse de composés azotés.<sup>1</sup> Par exemple, la société BASF a développé la synthèse de la *tert*-butylamine à partir de la réaction d'hydroamination de l'isobutène avec l'ammoniaque grâce à un système catalytique à base de  $\beta$ -zéolite (Schéma 5).<sup>14</sup>

Schéma 5 : Procédé de synthèse de la *tert*-butylamine développé par BASF<sup>14</sup>

Il est également possible de trouver des exemples d'application de ces réactions d'hydroamination dans des travaux sur la synthèse totale de produits naturels dont trois exemples sont donnés dans le schéma 6.<sup>15</sup>

Schéma 6 : Exemples de produits naturels obtenus via une étape d'hydroamination<sup>15</sup>

Rappelons toutefois qu'il existe également un certain nombre de procédés industriels exploitant des systèmes catalytiques enzymatiques permettant de synthétiser des amines chirales où certaines de ces transformations chimiques s'apparentent à des réactions

<sup>14</sup> a) W. F. Hölderich, *Catal. Today* **2000**, *62*, 115 ; b) U. Dingerdissen, K. Eller, R. Kummer, H. J. Lützel, P. Stops, J. Herrmann (BASF AG), WO 97/07088, **1995** ; c) A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Hölderich, *Appl. Catal. A* **1994**, *115*, 173 ; d) W. F. Hölderich, V. Taglieber, H. Pohl, R. Kummer, K. G. Baur (BASF AG), DE 36342747, **1987**.

<sup>15</sup> a) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 823 ; b) G. A. Molander, E. D. Dowdy, S. K. Pack, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344 ; c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323.

d'hydroamination.<sup>16</sup> En ce qui concerne les autres techniques de synthèses des amines chirales, on peut citer en plus des méthodes enzymatiques (pour des réactions de transformation ou des méthodes de résolution cinétique) : la cristallisation avec des acides carboxyliques optiquement purs, la résolution de Dutch, ou la réduction des fonctions C=N.<sup>16</sup>

## I- Réaction d'hydroamination catalysée au cuivre

Comme expliqué dans l'introduction générale de ce manuscrit, nous avons décidé de focaliser notre attention sur les réactions d'hydroamination inter et intramoléculaire des alcènes activés ou non, ainsi que des allènes en utilisant des catalyseurs de cuivre et d'or cationiques. Ce chapitre a donc pour but de présenter un état de l'art de ces réactions d'hydroamination ayant un système catalytique à base de cuivre ou d'or. Par ailleurs, l'utilisation d'un sel d'argent pour abstraire un halogène porté par un centre métallique, afin de le rendre cationique, est une technique couramment rencontrée. Cette dernière a été largement employée pour générer les complexes cationiques dans nos travaux. Il semble donc important d'étendre cet état de l'art aux réactions d'hydroamination catalysées par des sels d'argent (I) de façon à mieux cerner le rôle de tels sels s'ils sont présents dans le milieu catalytique.

Nous débuterons par des rappels bibliographiques sur les réactions d'hydroamination catalysées par des systèmes à base de cuivre. Puis, les études relatives à l'utilisation de sels d'argent seront résumées. Pour finir, les travaux rapportés avec des catalyseurs à base d'or seront présentés.

### 1- Hydroamination des alcènes non-activés

Cette partie présente l'hydroamination des alcènes non-activés et des vinylarènes. Nous avons également choisi de séparer les réactions intermoléculaires et intramoléculaires.

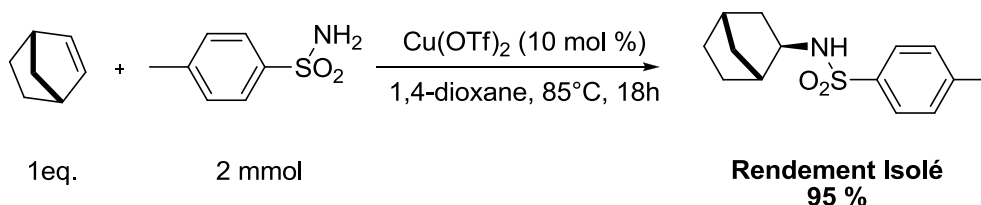
---

<sup>16</sup> Voir par exemple : a) E. Busto, V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3998 ; b) U. Karl, A. Simon, *Chemistry Today / Chimica Oggi* **2009**, *25*, 11 ; c) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.

a- Hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés

Il existe peu d'exemples d'hydroaminations intermoléculaires des alcènes catalysées par des complexes de cuivre (I) ou (II). Actuellement, on dénombre trois études réalisées sur ce sujet.

Il y a quelques années, le groupe de Hii<sup>17</sup> a présenté des exemples d'hydroamination d'alcènes sans toutefois réaliser d'étude mécanistique complète. Cette équipe a employé du triflate de cuivre (II) pour assister l'hydroamination du norbornène par des sulfonamides avec de très bons rendements (**Schéma 7**). En présence de (+/-)-BINAP, le système catalytique a permis la réaction de sulfonamides avec des vinylarènes. Hii et ses collaborateurs ont également réalisé un test en présence d'un ligand chiral sans toutefois favoriser la stéréosélectivité de la réaction. Ces derniers proposent un cycle catalytique hypothétique commençant par la coordination du nucléophile azoté sur le centre métallique avec libération d'acide triflique. Cet acide réagit ensuite avec l'alcène pour former le carbocation associé qui sera attaqué par le complexe amidure formant ainsi le produit d'hydroamination.



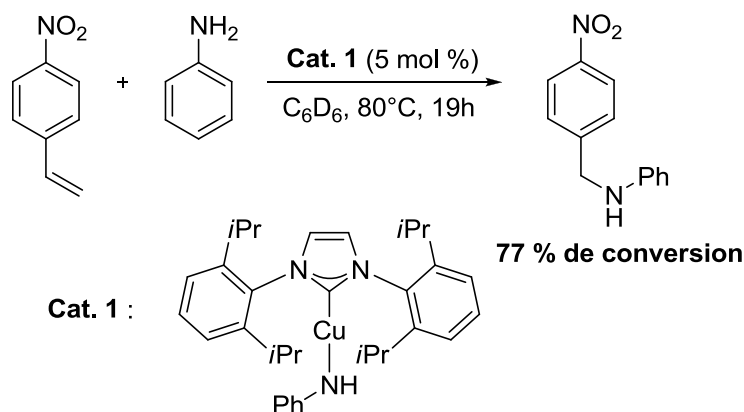
**Schéma 7 : Résultat présenté par le groupe de Hii<sup>17</sup>**

En 2008, le groupe de Gunnoe<sup>18</sup> a étudié l'hydroamination intermoléculaire des vinylarènes catalysée par des amidures de cuivre (I). Seul les vinylarènes très appauvris en électrons par des substituants électroattracteurs en position *para* ont pu réagir (**Schéma 8**). D'autre part, chose rare, le produit linéaire anti-Markovnikov a été le seul obtenu avec ce système catalytique prouvant qu'il ne s'agit pas d'une organocatalyse par un acide de Brønsted qui aurait conduit à la formation du produit branché. La benzylamine, plus nucléophile que l'aniline, conduit à de meilleurs résultats.

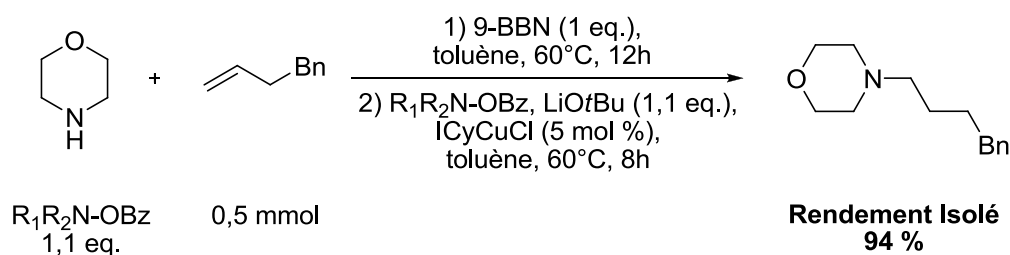
<sup>17</sup> J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3561.

<sup>18</sup> C. Munro-Leighton, S. A. Delp, N. M. Alsop, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Chem. Commun.* **2008**, 111.



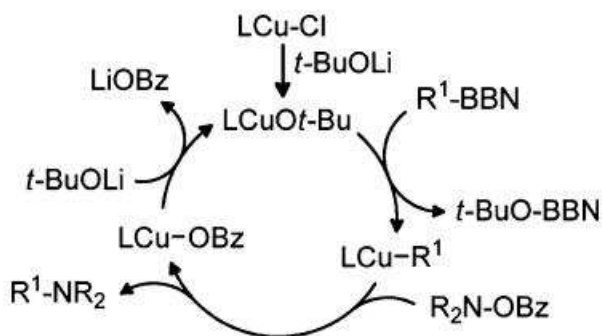
Schéma 8 : Etude proposée par l'équipe de Gunnoe<sup>18</sup>

Tout récemment, le groupe de Lalic<sup>19</sup> a décrit un système catalytique à base d'aminocarbène de cuivre (I) original permettant l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes terminaux (**Schéma 9**).

Schéma 9 : Résultat présenté par le groupe de Lalic<sup>19</sup>

La **figure 1** représente le cycle catalytique proposé par Lalic.<sup>19</sup> La première étape consiste en une hydroboration de l'alcène avec le 9-BBN suivie d'une étape de transméallation par le complexe de cuivre (I). Le complexe cuivre-alkyle ainsi formé (ICyCu-R<sub>1</sub>) réagit avec le réactif azoté (R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N-OBz) suivant une réaction d'amination électrophile pour former le produit d'hydroamination linéaire sans trace du produit branché. Le sel de lithium permet ensuite la régénération de l'espèce catalytique active, bouclant ainsi le cycle catalytique. Cette équipe a également montré la relative stabilité de l'intermédiaire cuivre-alkyle ainsi que sa réactivité vis-à-vis de l'étape d'amination électrophile.

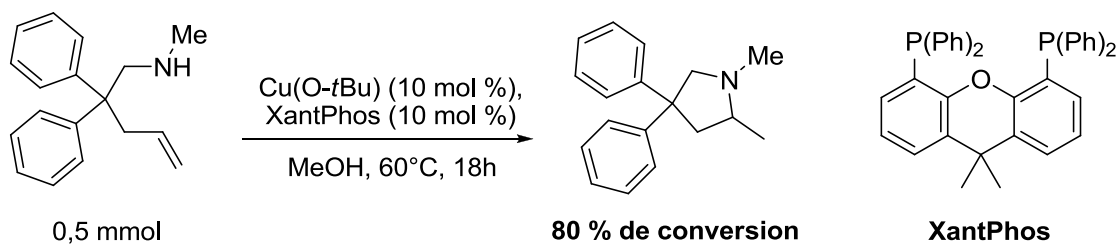
<sup>19</sup> R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6571.

Figure 1 : Cycle catalytique proposé par le groupe de Lalic<sup>19</sup>

Les complexes de cuivre (I) ou (II) présentent donc une activité catalytique pour l'hydroamination intermoléculaire des alcènes. Différents systèmes catalytiques ont ainsi été développés, chacun donnant accès soit au produit branché, soit au produit linéaire. La gamme de substrats transformés par les catalyseurs décrits reste toutefois assez restreinte.

#### b- Hydroamination intramoléculaire des alcènes non-activés

La version intramoléculaire de cette réaction n'a été étudiée que par l'équipe de Sawamura.<sup>20</sup> Ces derniers ont proposé un système efficace à base de cuivre-alkoxy (I) associé à un ligand de type XantPhos (**Schéma 10**) pour l'hydroamination intramoléculaire d'alcènes non-activés.

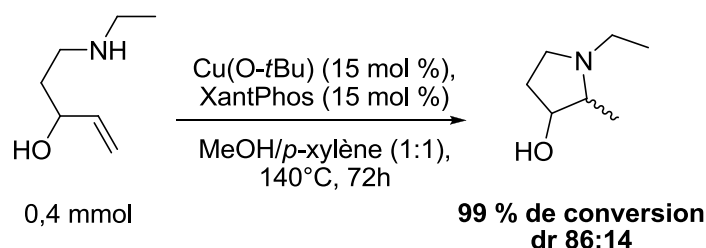
Schéma 10 : Résultat présenté par le groupe de Sawamura<sup>20</sup>

Moyennant des conditions réactionnelles plus dures que celles présentées dans le **schéma 10** (chauffage à 100°C), le groupe de Sawamura<sup>20</sup> a été en mesure de transformer des substrats dont la fonction amine portait soit un substituant riche en électrons, comme par exemple un benzyle, soit un groupe électroniquement plus pauvre en électron, comme un

<sup>20</sup> H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2145.

benzoylé. L'hydroamination des substrats comportant une amine primaire a également été menée avec succès.

Plus récemment, le même groupe a publié des synthèses de pyrrolidines et de pipéridines mono-, di-, et tri-hydroxylées.<sup>21</sup> Ces dernières ont été obtenues après une étape d'hydroamination intramoléculaire des alcènes correspondants avec le même système catalytique mais des conditions réactionnelles plus dures (**Schéma 11**). La perte de réactivité observée peut être en partie attribuable à un effet de type Thorpe-Ingold.



**Schéma 11** : Synthèse d'une pyrrolidine monohydroxylée proposée par l'équipe de Sawamura<sup>21</sup>

Les complexes de cuivre (I) semblent donc être actifs dans cette réaction. Toutefois, des conditions réactionnelles drastiques sont nécessaires (température et charge catalytique élevées). De plus, aucun essai n'a été réalisé avec un ligand chiral.

## 2- Hydroamination intermoléculaire des alcènes activés

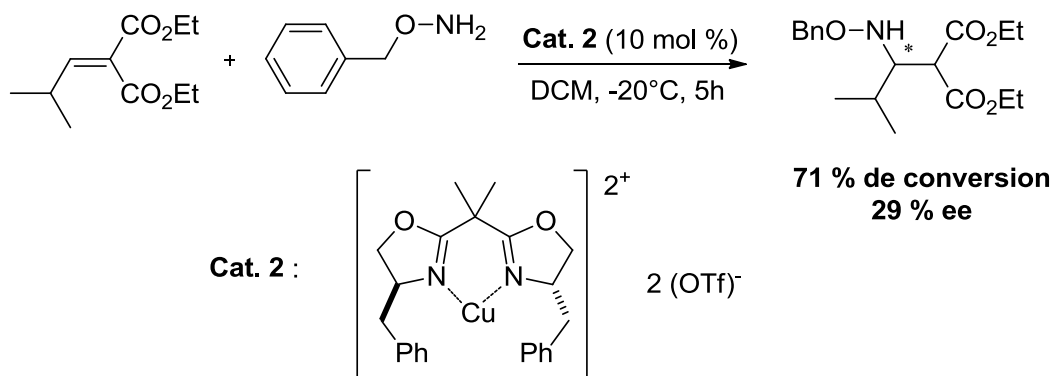
Dans cette version de la réaction d'hydroamination, l'alcène est activé. Ce dernier est donc par nature plus réactif, rendant ainsi cette réaction plus facile à réaliser qu'avec des alcènes non-activés. Par ailleurs, les adduits obtenus via cette addition représentent des précurseurs intéressants pour la synthèse des acides  $\beta$ -aminés qui sont des substrats courants en chimie fine et pharmaceutique.<sup>22</sup> Toutefois, cette réaction souffre d'un caractère réversible du fait de son entropie de réaction négative.<sup>23</sup>

<sup>21</sup> H. Ohmiya, M. Yoshida, M. Sawamura, *Synlett* **2010**, 14, 2136.

<sup>22</sup> a) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis* ; Pergamon Press : Oxford, **1992**, p.114 ; b) E. F. Kleinmann, *Comprehensive Organic Synthesis* ; B. M. Trost, Edition ; Pergamon : New York, **1991**, Vol. 2, Ch. 4.1.

<sup>23</sup> Voir par exemple : a) Y. F. Cai, L. Li, M. X. Luo, K. F. Yang, G. Q. Lai, J. X. Jiang, L. W. Xu, *Chirality*, **2011**, 23, 397 ; b) M. Beller, C. Breindl, M. Eichberger, C. G. Hartung, J. Seayad, O. R. Thiel, A. Tillack, H. Trauthwein, *Synlett* **2002**, 1579 ; c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675 ; d) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 743 et p. 1027.

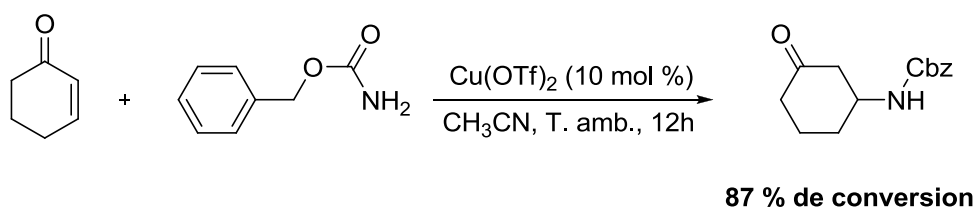
D'un point de vue chronologique, le groupe de Cardillo<sup>24</sup> a rapporté la première étude sur l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Ces derniers ont étudié l'addition de dérivés d'hydroxylamine sur des malonates d'alkylidène en présence de triflate de cuivre (II) et de ligands chiraux de type bisoxazoline (**Schéma 12**).



**Schéma 12 : Résultat présenté par l'équipe de Cardillo<sup>24</sup>**

Ce catalyseur est actif mais n'induit qu'une faible stéréosélectivité. Toutefois, en mettant en réaction un nucléophile azoté très encombré stériquement, comme la *N,O*-bis(triméthylsilyl)hydroxylamine, Cardillo a obtenu 76 % d'excès énantiomérique.<sup>24</sup>

Le groupe de Spencer a ensuite présenté une première étude<sup>25</sup> sur l'addition de dérivés du carbamate de benzyle sur diverses énonnes  $\alpha,\beta$ -insaturées en présence de triflate de cuivre (II) (**Schéma 13**). Chose peu courante, dans le cas d'énonnes peu stériquement encombrées, la formation du produit de double addition, bien que minoritaire, a été mentionnée.



**Schéma 13 : Première étude proposée par Spencer<sup>25</sup>**

Une seconde étude de ce groupe a été focalisée sur la recherche de l'espèce catalytique active dans ces additions de type aza-Michael catalysées par des acides de Lewis.<sup>26</sup> Deux points importants ressortent de cette étude. Tout d'abord, l'ajout de la 2,6-(*t*-butyl)-pyridine,

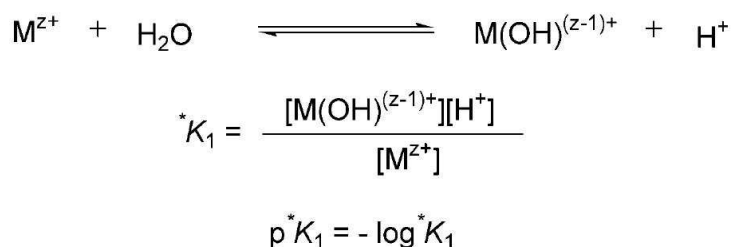
<sup>24</sup> G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, H. Kim, R. Perciaccante, A. Tolomelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2395.

<sup>25</sup> T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3891.

<sup>26</sup> T. C. Wabnitz, J. Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484.

qui est une base non-coordinante, en quantité catalytique, a inhibé l'activité des catalyseurs acides de Lewis. Cela a fortement suggéré la présence d'un acide de Brønsted dans le milieu réactionnel. Les mêmes auteurs ont par ailleurs démontré que ce type d'acide pouvait catalyser ces transformations.<sup>27</sup>

Le second point concerne l'origine de cet acide de Brønsted. L'hydrolyse des acides de Lewis avec les traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel permettrait sa formation dans la plupart des cas. Spencer<sup>26</sup> et ses collaborateurs ont ainsi proposé une classification des acides de Lewis en fonction de la constante d'équilibre<sup>28</sup> de cette réaction d'hydrolyse (**Schéma 14**). Une étude a permis à ces derniers de valider en grande partie cette classification.



**Schéma 14** : Réaction d'hydrolyse des acides de Lewis en présence d'eau

Enfin, selon cette étude, seul le sel inorganique AuCl n'est pas sujet à ce type d'hydrolyse. Toutefois en l'absence d'un ligand stabilisant, AuCl se dismute en Au<sup>0</sup> et AuCl<sub>3</sub> qui est lui hydrolysable.<sup>29</sup> Ces travaux peuvent donc expliquer en partie la faible stéréosélectivité du système catalytique présenté par Cardillo (**Schéma 12**).<sup>24</sup>

La même année, Palomo<sup>30</sup> et ses collaborateurs ont présenté une solution au problème exposé par Spencer.<sup>26</sup> De façon à minimiser l'hydrolyse de l'acide de Lewis employé comme catalyseur, cette équipe a proposé l'utilisation d'accepteurs de Michael chélatants. Ainsi, l'addition de carbamates sur des énonés  $\alpha,\beta$ -insaturés portant une fonction hydroxyle en  $\alpha'$  a pu être réalisée avec de très bonnes stéréosélectivités (**Schéma 15**) en présence d'un système catalytique très proche de celui étudié par Cardillo.<sup>24</sup> Palomo a appliqué cette alternative avec le même succès à l'alkylation de Friedel-Crafts d'indoles et de pyrroles un an plus tard.<sup>31</sup>

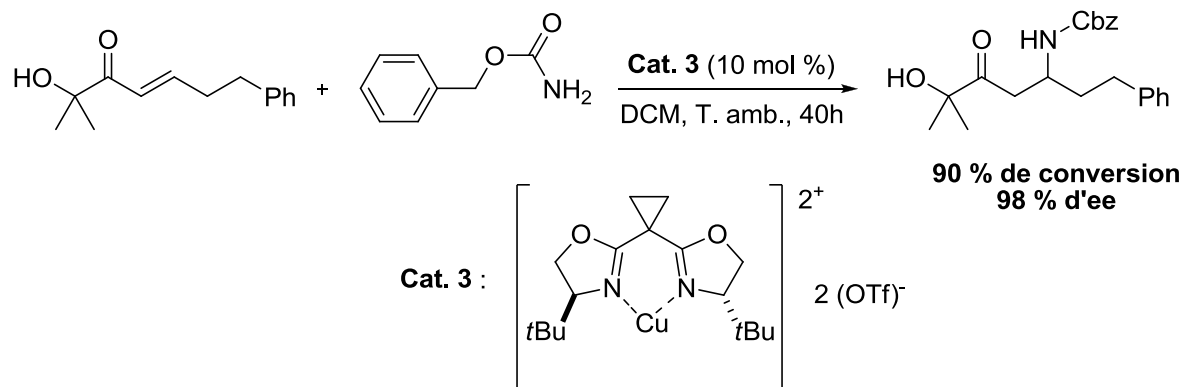
<sup>27</sup> T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2141.

<sup>28</sup> L. G. Sillyñ, A. E. Martell, *Stability Constants of Metal-Ion Complexes, Chemical Society Special Publications 17 and 25 (Supplement 1)*, The Chemical Society, London, **1964**, **1971**.

<sup>29</sup> F. Lengfeld, *Am. Chem. J.* **1901**, 26, 324.

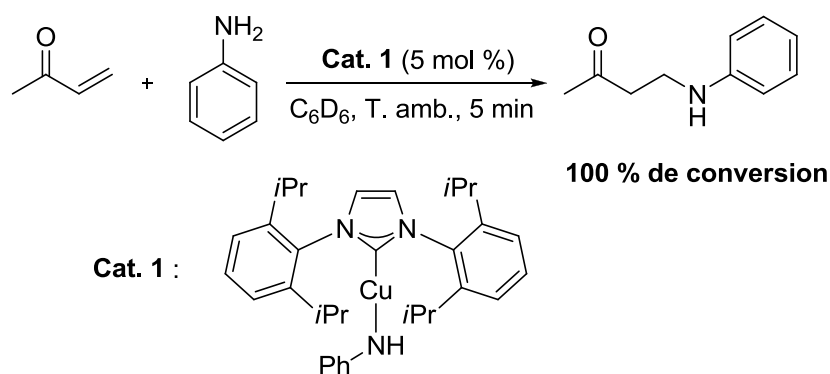
<sup>30</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gomez-Bengoa, J. M. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9188.

<sup>31</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4154.

Schéma 15 : Résultat présenté par Palomo<sup>30</sup>

En 2005, un système original à base de l'acide de Lewis  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  immobilisé dans un liquide ionique a été publié par le groupe de Chaudhuri.<sup>32</sup> Ce système catalytique, réutilisable, a présenté une activité importante pour l'addition d'amines sur des substrats carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés et sur l'acrylonitrile. Il semble toutefois que le liquide ionique ait aussi une activité intrinsèque vis-à-vis de ces additions.

Quelques années plus tard, Gunnoe et ses collaborateurs ont présenté des travaux<sup>33</sup> permettant d'élucider en partie le mécanisme de l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Ces derniers ont d'abord publié la synthèse d'un amidure de cuivre (I) portant un ligand de type aminocarbène, ainsi que son activité catalytique vis-à-vis de l'addition de l'aniline et de la benzylamine sur divers alcènes activés (Schéma 16).<sup>33b</sup>

Schéma 16 : Activité du catalyseur 1 rapportée par l'équipe de Gunnoe<sup>33b</sup>

<sup>32</sup> M. L. Kantam, V. Neeraja, B. Kavita, B. Neelima, M. K. Chaudhuri, S. Hussain, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 763.

<sup>33</sup> a) C. Munro-Leighton, S. A. Delp, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Organometallics* **2007**, 26, 1483 ; b) C. Munro-Leighton, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1446 ; c) L. A. Goj, E. D. Blue, S. A. Delp, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, A. W. Pierpont, J. L. Petersen, P. D. Boyle, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 9032.

Une étude de la réactivité des complexes de cuivre (**Schéma 17.A**) a permis au groupe de Gunnoe de proposer le cycle catalytique illustré dans le **schéma 17.B**. Une seconde étude,<sup>33a</sup> a permis de comprendre le mécanisme de cette réaction en s'appuyant notamment sur de nombreuses études cinétiques. Les différentes étapes du cycle catalytique de cette hydroamination intermoléculaire des alcènes activés ont pu être illustrées. Ainsi, Gunnoe a conclu que la coordination de l'alcène activé sur le cuivre avant son addition sur l'amidure de cuivre (I) **cat. 1** ne semblait pas envisageable. Il n'y aurait donc pas d'attaque directe de **cat. 1** (**Schéma 17**) sur l'alcène activé. Notons que Gunnoe<sup>33</sup> et ses collaborateurs se sont également penchés sur l'hydroalkoxylation intermoléculaire des alcènes activés.

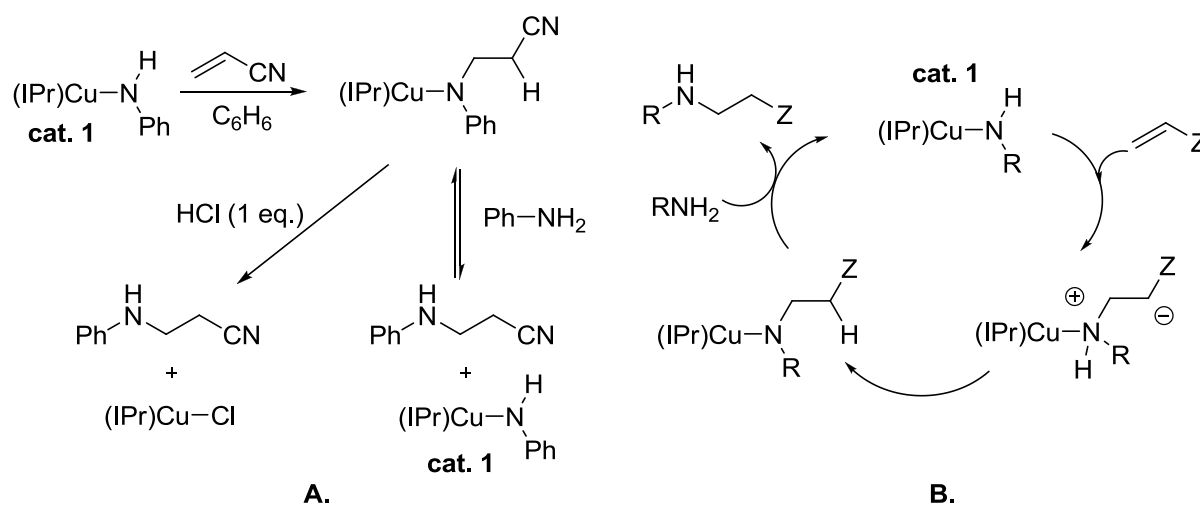


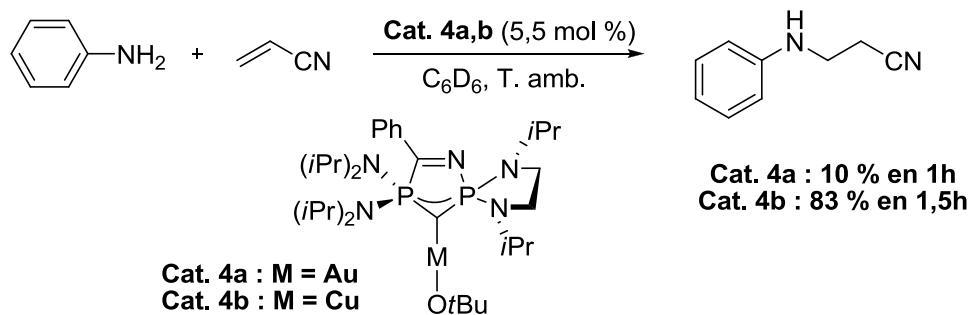
Schéma 17 : A. Essais mécanistiques, B. Cycle catalytique proposé.

Le groupe de Yamazaki<sup>34</sup> a également exploité le potentiel des complexes bisoxazolines-cuivre (II) pour réaliser l'addition de dérivés de l'aniline sur des alcènes activés par trois fonctions acides carboxyliques. De bonnes conversions et des excès énantiomériques modérés ont été obtenus.

Enfin, le groupe de Baceiredo<sup>35</sup> a présenté la synthèse de carbodiphosphoranes cycliques de cuivre (I) et d'or (I) (**Schéma 18, Cat. 4a,b**) et leur application en addition de l'aniline sur l'acrylonitrile (**Schéma 18**).

<sup>34</sup> S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2320.

<sup>35</sup> R. Corberan, S. Marrot, N. Dellus, N. Merceron-Saffon, T. Kato, E. Peris, A. Baceiredo, *Organometallics* **2009**, *28*, 326.

Schéma 18 : Travaux publiés par le groupe de Bacciero<sup>35</sup>

Ces travaux relatent également une étude des additions du phénol et du méthanol sur l'acrylonitrile catalysées par les complexes **4a** et **4b**. Le complexe de cuivre (I) **4b** semble être plus réactif que son homologue d'or (I) **4a**, mais également plus réactif que l'amidure de cuivre (I) étudié par Gunnoe<sup>33b</sup> (**Cat. 1**).

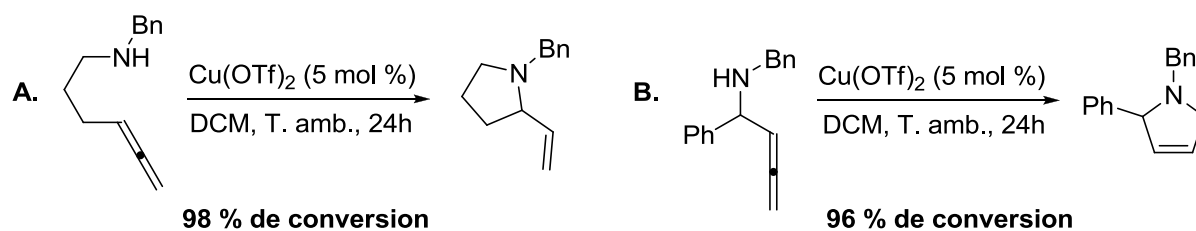
Les systèmes à base de cuivre (I) ou (II) semblent être des catalyseurs actifs pour ces réactions d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Toutefois, ces complexes ne semblent pas être très stables lors des catalyses. Du fait de leur hydrolyse, il est généré des acides de Brønsted susceptibles également de catalyser ces réactions. Certains groupes ont néanmoins proposé des méthodes permettant de stabiliser le centre métallique de façon à éviter son hydrolyse, et de très bonnes activités ont ainsi pu être obtenues.<sup>30,33,35</sup>

### 3- Hydroamination intermoléculaire des allènes

Concernant l'hydroamination intermoléculaire des allènes, il semble qu'une seule étude présente un système catalytique à base de cuivre actif vis-à-vis de cette réaction. Il s'agit des travaux présentés par le groupe d'Okamoto.<sup>36</sup> Ces derniers ont montré que plusieurs sels de cuivre (I) et (II), excepté  $\text{CuF}_2$ , catalysaient cette réaction.  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  a présenté l'activité la plus importante. Outre les produits usuels de cyclisation obtenus selon un processus *exo* (**Schéma 19.A**), l'équipe d'Okamoto a également décrit des produits formés selon un processus *endo* (**Schéma 19.B**) probablement lié à la substitution en  $\alpha$  de l'amine.

<sup>36</sup> A. Tsubako, D. Oikawa, K. Sakai, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6529.



Schéma 19 : A. Cyclisation selon in processus *exo*, B. Cyclisation selon in processus *endo*

Par ailleurs, il a semblé que l'ajout d'un ligand (diphosphine ou aminocarbène) sur le centre métallique ait inhibé l'activité du catalyseur. Enfin, plusieurs essais ont permis de mettre en avant l'activité catalytique beaucoup plus importante de  $\text{Cu(OTf)}_2$  par rapport à celles du sel d'argent (I)  $\text{AgOTf}$  et du sel d'or (III)  $\text{AuCl}_3$ .<sup>29</sup>

Nous avons vu que les complexes de cuivre (I) et (II) ont surtout été employés comme catalyseur pour l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Les études concernant les autres versions de l'hydroamination sont, elles, peu nombreuses. Spencer<sup>26</sup> a soulevé l'un des problèmes majeurs de ces complexes cuivre : ceux-ci sont facilement hydrolysables et génèrent de fait des acides de Brønsted qui peuvent parasiter l'activité catalytique des complexes de cuivre. D'autre part, les travaux de Hii<sup>17</sup> et Gunnoe<sup>33</sup> ont montré que le nucléophile azoté était la première espèce activée par le centre métallique dans le cycle catalytique. Or selon Hii,<sup>17</sup> cette activation peut également être à l'origine de la présence d'acides de Brønsted dans le milieu catalytique.

## II- Réaction d'hydroamination catalysée à l'argent

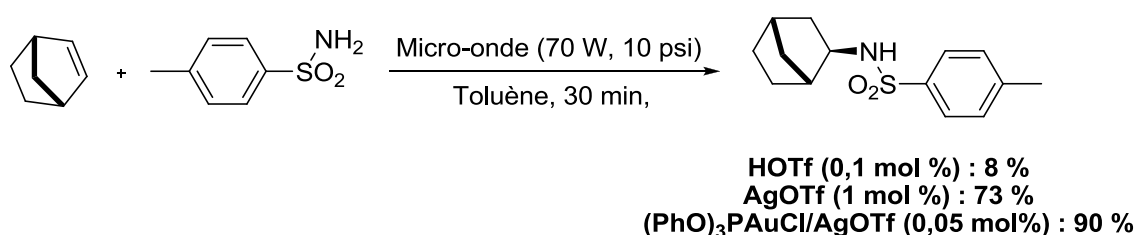
Les sels d'argent (I) sont aujourd'hui majoritairement employés comme précurseurs dans les synthèses organométalliques, ou pour abstraire les halogènes portés par des centres métalliques de façon à les rendre cationiques. Toutefois, ces sels d'argent (I) sont des acides de Lewis qui pourraient donc aussi activer les liaisons multiples carbone-carbone.<sup>37</sup> De plus, l'équipe de Spencer<sup>26</sup> a montré que ces sels étaient hydrolysables, ils sont donc potentiellement des sources d'acides de Brønsted. Leur activité catalytique intrinsèque est donc discutable, même si certains groupes de recherche ont montré que la présence de sels

<sup>37</sup> Voir par exemple : Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3199.

d'argent dans le milieu réactionnel avaient un impact sur les résultats de catalyse.<sup>38</sup> Cette partie a pour but de montrer que les sels d'argent (I) peuvent présenter une activité catalytique pour des réactions hydroamination et que par conséquent, leurs contributions aux réactions étudiées doivent être évaluées.

## 1- Hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés

Concernant l'hydroamination des alcènes non-activés et des diènes, seuls les groupes de Najera et d'Ujaque ont démontré l'activité intrinsèque des sels d'argent (I) pour cette réaction. En 2009, l'équipe de Najera<sup>39b</sup> a présenté plusieurs exemples d'hydroamination intermoléculaire d'alcènes et de diènes par le *p*-toluène-sulfonamide catalysés par des sels d'argent (I). Deux ans plus tard, cette équipe et celle d'Ujaque<sup>39a</sup> ont comparé les activités catalytiques des sels d'argent à celles de complexes d'or (I) et de l'acide triflique vis-à-vis de l'hydroamination intermoléculaire des alcènes et des diènes. Selon ces équipes, un chauffage assisté par micro-onde peut également être mis en œuvre (**Schéma 20**).



**Schéma 20 : Etude comparative présentée par l'équipe de Najera<sup>39</sup>**

Par ailleurs, des calculs DFT ont permis à ces groupes de proposer un cycle catalytique de l'hydroamination intermoléculaire des diènes. Celui-ci est retranscrit dans la **figure 2**. L'espèce catalytique active semblerait être un complexe du type  $[Ag(\text{diène})_2]^+$ , l'anion ne jouant a priori aucun rôle. S'ensuit alors l'attaque du nucléophile azoté, ici un sulfonamide. Le transfert de proton serait ensuite assisté par une seconde molécule du nucléophile qui formerait momentanément un ammonium. L'espèce catalytique active serait

<sup>38</sup> Exemple de référence sur l'effet de la présence de sel d'argent : a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012 ; b) S. R. Patrick, I. I. F. Boogaerts, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 892.

<sup>39</sup> a) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3451 ; b) X. Giner, C. Najera, *Synlett* **2009**, 3211.

enfin régénérée après libération du produit d'hydroamination et coordination d'une molécule de diène.

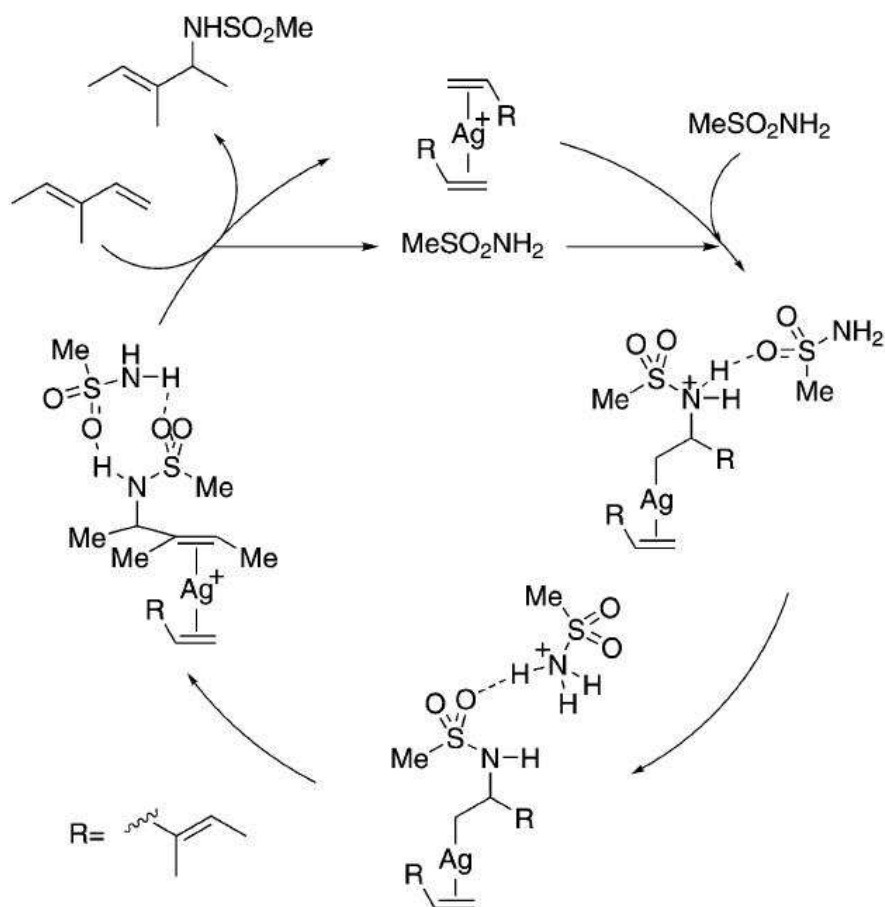


Figure 2 : Cycle catalytique proposé par l'équipe d'Ujaque<sup>39</sup>

La même année, le groupe de Najera<sup>40</sup> a également comparé l'activité catalytique de plusieurs acides de Lewis, et notamment AgOTf, vis-à-vis de l'hydroamination intramoléculaire des diènes (**Schéma 21**). Les réactions ont procédé par une addition 1,4, soit par une cyclisation 5-*exo-trig*, pour former des pyrrolidines substituées.

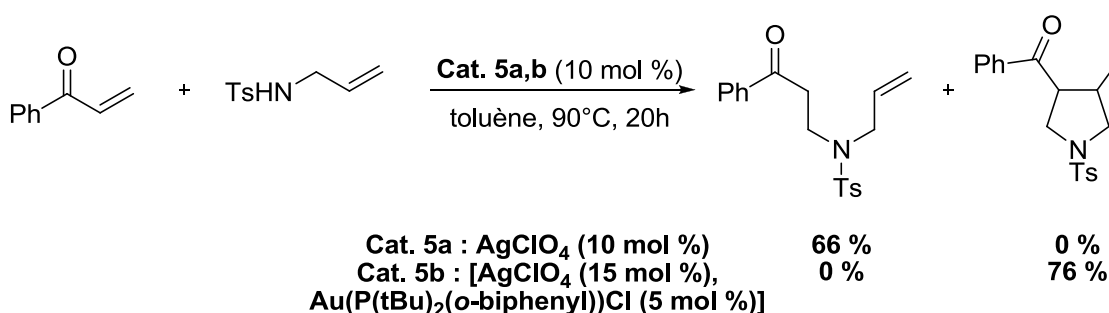
<sup>40</sup> A. Baeza, C. Najera, *Synlett* **2011**, 631.

Schéma 21 : Travail présenté par le groupe de Najera<sup>40</sup>

Les sels d'argent (I) peuvent donc catalyser les réactions d'hydroamination des alcènes et des diènes. Toutefois, la gamme de nucléophiles azotés testée dans ces différentes études est réduite, ne permettant pas de généraliser l'activité catalytique des sels d'argent.

## 2- Hydroamination intermoléculaire des alcènes activés

En ce qui concerne l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés ou addition de type aza-Michael, le groupe de Che<sup>41</sup> a démontré l'activité catalytique des sels d'argent (I). Ces derniers ont présenté une réaction cascade réalisée grâce à un double système catalytique. La première étape est une addition intermoléculaire du *N*-allyl-*p*-toluène-sulfonamide sur diverses cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysée par le sel d'argent  $\text{AgClO}_4$  (10 mol %) (Schéma 22). La seconde est une hydroalkylation intramoléculaire catalysée par le complexe d'or (I) cationique  $[\text{AuP}(\text{tBu})_2(\text{o-biphenyl})][\text{ClO}_4]$  (5 mol %).

Schéma 22 : Réaction cascade présentée par l'équipe de Che<sup>41</sup>

Selon Che et ses collaborateurs, le sel d'argent ne catalyse pas la seconde étape de cyclisation (Schéma 22) et le complexe d'or (I) cationique ne semble pas catalyser l'addition

<sup>41</sup> a) Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1100 ; b) Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4937.

d'aza-Michael. Enfin, ces derniers ont également mis en avant le caractère réversible de l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés (**Schéma 22**).

Ici encore, la gamme de substrats réagissant est assez réduite. Néanmoins, les sels d'argent ont bien, dans une certaine mesure, une activité catalytique pour les réactions d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés.

### 3- Hydroamination intramoléculaire des allènes

Il existe de nombreux exemples de réactions d'hydroamination des allènes catalysées par des sels d'argent (I). Néanmoins, ils concernent tous la version intramoléculaire de cette réaction.<sup>42</sup> Les produits issus de cette réaction sont des intermédiaires clefs dans la synthèse de nombreux produits naturels.<sup>43</sup>

En 1979, Claesson et *al.*<sup>44</sup> ont été les premiers à montrer l'activité catalytique du sel d'argent (I) AgBF<sub>4</sub> pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes et quelques exemples ont ainsi été proposés par ce groupe. Notons que le groupe d'Arsenyadis<sup>45</sup> a également étudié, à cette période, l'activité catalytique des sels d'argent (I) vis-à-vis de cette réaction.

Quelques années plus tard, l'équipe de Gallagher<sup>46</sup> a évalué l'activité catalytique des sels d'argent (AgBF<sub>4</sub> et AgOTf) sur l'hydroamination intramoléculaire asymétrique des allènes. Ces derniers ont décrit une réaction diastéréosélective par l'utilisation de substrats énantiomériquement purs (**Schéma 23.A**). L'ajout d'un groupe directeur, adjacent à la fonction amine, a permis de favoriser la diastéréosélectivité de la réaction (**Schéma 23.B** et **23.C**).<sup>46b</sup>

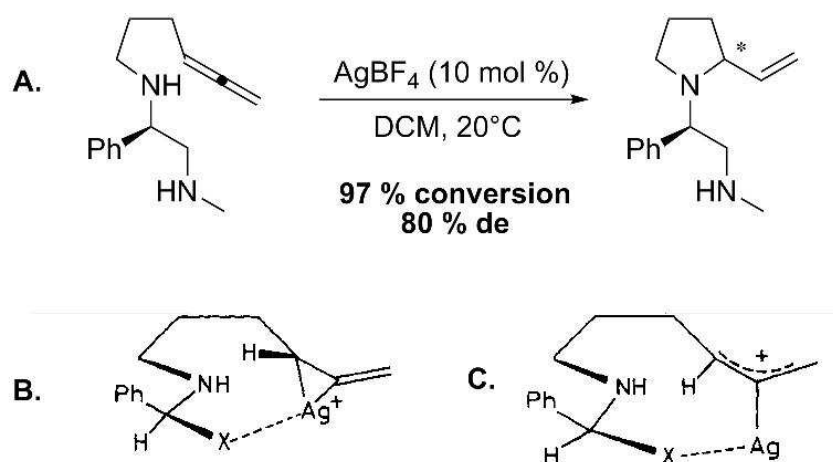
<sup>42</sup> a) S. Ma, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 701 ; b) R. W. Bates, V. Satcharoen, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12.

<sup>43</sup> S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074 .

<sup>44</sup> a) A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1979**, *B33*, 309 ; b) L. I. Olsson, A. Claesson, *Synthesis* **1979**, 743.

<sup>45</sup> a) S. Arseniyadis, J. Sartoretti, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 729 ; b) S. Arseniyadis, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3997.

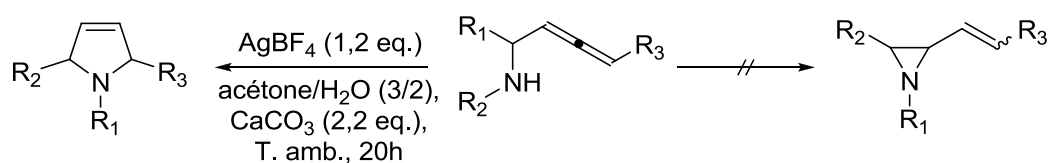
<sup>46</sup> D. N. A. Fox, T. Gallagher, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4697 ; b) D. N. A. Fox, D. Lathbury, M. F. Mahon, K. C. Molloy, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1073 ; c) R. Kinsman, D. Lathbury, P. Vernon, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 243 ; d) D. Lathbury, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 114.

Schéma 23 : Travail présenté par l'équipe de Gallagher<sup>46b</sup>

Le même groupe a également étudié des substrats portant des groupes directeurs thioéther, sulfinyle, phosphorane ou sélénioéther.<sup>47</sup> Des excès diastéréoisomériques très élevés ont été obtenus avec le groupe directeur sulfinyle. Toutefois, des charges catalytiques très élevées ( $\geq 60$  mol %) voir stœchiométriques ont été nécessaires.

En 1991, Kimura<sup>48</sup> et *al.* ont proposé la synthèse de 4-vinyl-2-oxazolidinones via une réaction d'hydroamination intramoléculaire des allènes catalysée par des sels d'argent.

Plus récemment, l'équipe d'Ibuka<sup>49</sup> s'est intéressé à la synthèse d'alkenylaziridine via une étape d'hydroamination intramoléculaire des allènes. Toutefois, l'emploi de sels d'argent (I) en quantité stœchiométrique n'a conduit qu'à la formation de pyrrolines et non pas aux aziridines recherchées (Schéma 24). Un système catalytique à base de palladium (0) leurs a permis d'obtenir les aziridines souhaitées. Cette méthode de cyclisation des allènes a été également appliquée par le groupe de Cha<sup>50</sup> à la même période au cours de synthèses multi-étapes.

Schéma 24 : Travaux présentés par l'équipe d'Ibuka<sup>49</sup>

<sup>47</sup> I. W. Davies, T. Gallagher, R. B. Lamont, D. I. C. Scopes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 335.

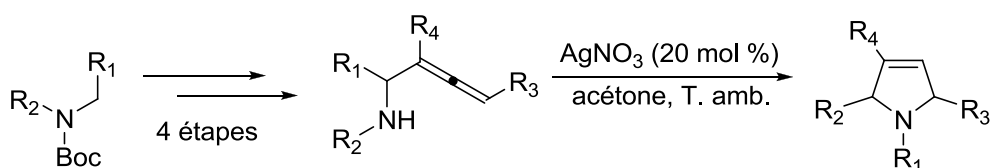
<sup>48</sup> M. Kimura, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6359.

<sup>49</sup> H. Ohno, A. Toda, Y. Miwa, T. Taga, E. Osawa, Y. Yamaoka, N. Fujii, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2292.

<sup>50</sup> a) J. D. Ha, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10012 ; b) J. D. Ha, D. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4550.

La même année, le groupe de Reissig<sup>51</sup> a démontré que le nitrate d'argent ( $\text{AgNO}_3$ ) pouvait catalyser l'hydroamination intramoléculaire des allènes offrant ainsi l'accès à divers dérivés du 2,5-dihydropyrrole. Ce groupe a ensuite employé cette méthode de cyclisation dans plusieurs synthèses multi-étapes.<sup>52</sup>

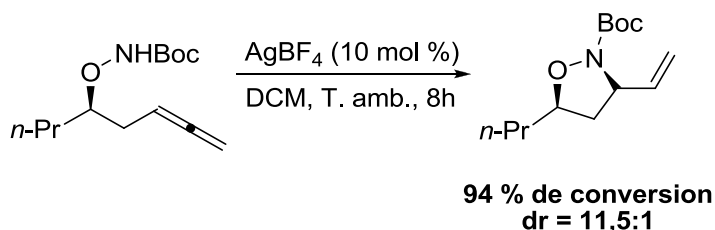
En 2001, l'équipe de Dieter<sup>53</sup> a décrit une nouvelle méthode de synthèse des pyrroles et pyrrolines, en cinq étapes, la dernière étape étant une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'allènes catalysée par  $\text{AgNO}_3$ . Ces derniers ont ainsi rapporté la synthèse d'une large variété de pyrrolines (**Schéma 25**). Notons que l'emploi de palladium (0) à la place d' $\text{AgNO}_3$  lors de la dernière étape a fourni les pyrroles correspondants.



**Schéma 25 : Synthèse de pyrrolines proposée par l'équipe de Dieter<sup>53</sup>**

En 2006, le groupe de Brummond<sup>54</sup> a étudié la réaction de substrats allènes portant une fonction acide aminé en présence du système catalytique développé par le groupe de Dieter<sup>53</sup> dans des conditions réactionnelles similaires.

Enfin, deux ans plus tard, l'équipe de Bates<sup>55</sup> a montré que le sel d'argent (I)  $\text{AgBF}_4$  était plus actif qu' $\text{AgNO}_3$  pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes portant une fonction du type hydroxylamine (**Schéma 26**). Cette méthode a ensuite été appliquée dans plusieurs synthèses multi-étapes.<sup>55</sup>



**Schéma 26 : Travail présenté par l'équipe de Bates<sup>55</sup>**

<sup>51</sup> M. O. Amombo, A. Hausherr, H. U. Reissig, *Synlett* **1999**, 1871.

<sup>52</sup> a) S. Kaden, H. U. Reissig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4763 ; b) O. Flögel, H. U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2797.

<sup>53</sup> a) R. K. Dieter, N. Chen, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8755 ; b) R. K. Dieter, N. Chen, H. Yu, L. E. Nice, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2109 ; c) R. K. Dieter, H. Yu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3855.

<sup>54</sup> B. Mitasev, K. M. Brummond, *Synlett* **2006**, 3100.

<sup>55</sup> a) R. Bates, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3928 ; b) R. Bates, Y. Lu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9460 ; c) R. W. Bates, J. A. Nemeth, R. H. Snell, *Synthesis* **2008**, 1033.

Les sels d'argent (I) sont donc employés depuis plusieurs dizaines d'années comme catalyseurs pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes. De nombreuses études ont été présentées sur une large gamme de substrats. Toutefois, aucun système organométallique à base d'argent (I) n'a été développé limitant les applications des systèmes catalytiques employés jusque-là.

Cette partie nous a permis de mettre en avant la réactivité intrinsèque des sels d'argent (I) qui apparaît comme non négligeable pour les réactions d'hydroamination d'alcènes et d'allènes.

### III- Réaction d'hydroamination catalysée à l'or

Depuis le début des années 2000, la catalyse par des complexes d'or (I) ou (III) connaît un intérêt tout particulier. De fait, de nombreuses revues mettent en avant les récentes avancées réalisées dans ce domaine.<sup>56</sup> Ces complexes semblent particulièrement efficaces vis-à-vis de l'activation des liaisons multiples carbone-carbone, permettant ainsi de nombreuses réactions d'hétéro-fonctionnalisation (hydroamination, hydroalkoxylation, hydroarylation...).<sup>57</sup> Rappelons que les complexes d'or (I), plus souvent étudiés, ne sont pas facilement hydrolysables, et sont donc relativement stables en présence d'eau.<sup>26,29</sup> Dans cette partie, nous nous sommes attachés à rappeler les différentes avancées réalisées en hydroamination des alcènes activés ou non, des diènes et des allènes.

#### 1- Hydroamination des alcènes non-activés

Dans un souci de clarté, cette partie regroupe l'hydroamination des diènes et des alcènes non-activés. Les réactions intermoléculaires et intramoléculaires seront présentées séparément.

---

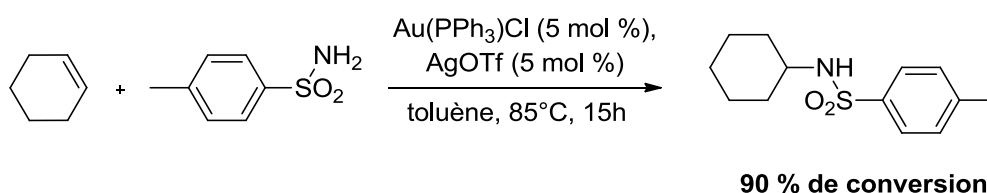
<sup>56</sup> Voir par exemple : a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232 ; b) S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612 ; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326 ; d) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351 ; e) A. Furstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

<sup>57</sup> Voir par exemple : a) N. T. Patil, R. D. Kavthé, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079 ; b) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657 ; c) R. A. Widenhofer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382 ; d) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266 ; e) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239 ; f) R. A. Widenhofer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.



a- Hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés

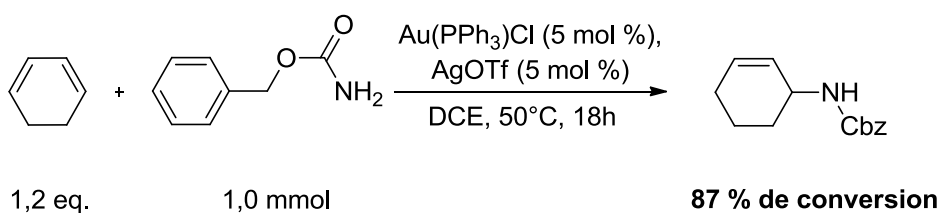
Les premières études concernant l'hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés catalysée par des complexes d'or (I) à priori ont été publiées en 2006. He et ses collaborateurs ont ainsi rapporté deux études. Dans la première,<sup>58</sup> ces derniers ont démontré que le complexe  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{OTf}]$  catalysait l'hydroamination de divers alcènes terminaux (ou non) par des sulfonamides (**Schéma 27**).



**Schéma 27** : Première étude présentée par l'équipe de He<sup>58</sup>

Cette équipe a également diversifié les substrats et étudié l'hydroamination intramoléculaire des alcènes. De plus, en étudiant la transformation de substrats partiellement deutérés, cette équipe a été en mesure de montrer que l'attaque du nucléophile azoté sur l'alcène activé par le complexe d'or (I) se faisait en *anti* par rapport au centre métallique.

Dans une seconde étude, He<sup>59</sup> et Brouwer se sont focalisés sur l'hydroamination de diènes par des carbamates et par le *p*-toluène-sulfonamide catalysée par le même système complexe d'or (**Schéma 28**). Il a été montré à l'aide d'une étude par RMN <sup>31</sup>P que le complexe d'or (I)  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{OTf}]$  n'activait ni le carbamate de benzyle<sup>58</sup> ni le *p*-toluène-sulfonamide.<sup>60</sup> Par contre, ils ont montré la formation du complexe or-diène.



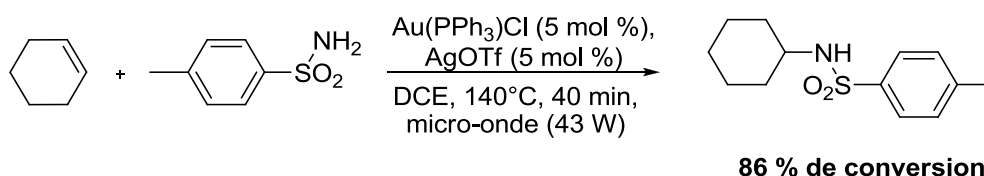
**Schéma 28** : Seconde étude proposée par He<sup>59</sup> et Brouwer

<sup>58</sup> J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

<sup>59</sup> C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744.

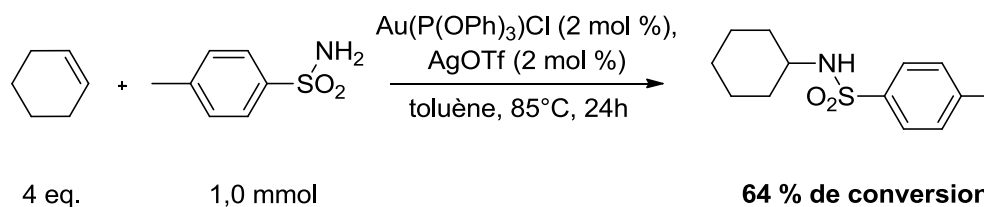
<sup>60</sup> Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175.

Simultanément, l'équipe de Che<sup>61</sup> a étudié ces réactions avec le même système catalytique. Ceux-ci ont également démontré qu'il était possible d'employer un chauffage assisté par micro-ondes pour raccourcir le temps de réaction sans perte de conversion (**Schéma 29**).



**Schéma 29 : Réaction étudiée par l'équipe de Che<sup>61</sup>**

Deux ans plus tard, le groupe de Najera<sup>62</sup> s'est également penché sur l'hydroamination d'alcènes et de diènes par divers sulfonamides. Ces derniers ont montré que le complexe d'or (I) [Au(P(OPh)<sub>3</sub>)] [OTf] offrait de meilleures activités catalytiques que l'acide triflique ou que le complexe d'or (I) [Au(PPh<sub>3</sub>)] [OTf]. En effet, l'emploi du ligand triphénylphosphite a permis de réduire la charge catalytique (**Schéma 30**). Plusieurs essais ont également été réalisés en présence d'un chauffage assisté par micro-onde.



**Schéma 30 : Travail présenté par l'équipe de Najera<sup>62</sup>**

Toujours en 2008, le groupe d'Ujaque<sup>63</sup> a mené une étude théorique de la réaction d'hydroamination intermoléculaire des diènes en s'appuyant sur les résultats expérimentaux du groupe d'He.<sup>56</sup> Ces derniers ont ainsi proposé le cycle catalytique retranscrit dans la **figure 3**. La première étape est la coordination d'une des fonctions alcènes, notamment la terminale, du diène sur le centre métallique (étape (i)). La coordination simultanée des deux fonctions alcènes n'est pas favorisée et celle du carbamate de benzyle n'a pas semblé envisageable d'un point de vue thermodynamique. S'ensuit l'attaque du nucléophile azoté (étape (ii)). Celle-ci se fait sans coordination préalable de ce dernier sur le centre métallique et selon un processus

<sup>61</sup> X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707.

<sup>62</sup> X. Giner, C. Najera, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2919.

<sup>63</sup> G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853.

d'addition *anti* au complexe or-diène. L'étape de prototropie, ou transfert de proton, se déroule ensuite en deux étapes. Dans un premier temps, il y a tautomérisation de la fonction carbonyle pour former l'iminium correspondant (étape (iii)). Cette étape permet de justifier la réactivité plus importante des carbamates par rapport aux autres nucléophiles azotés. Le transfert du proton peut être assisté par la fonction hydroxyle formée au cours de l'étape (iii) (étape (iv)), mais également par l'anion triflate présent dans le milieu réactionnel. L'anion triflate va ensuite déplacer le produit d'hydroamination pour régénérer l'espèce catalytique active (étape (v)).

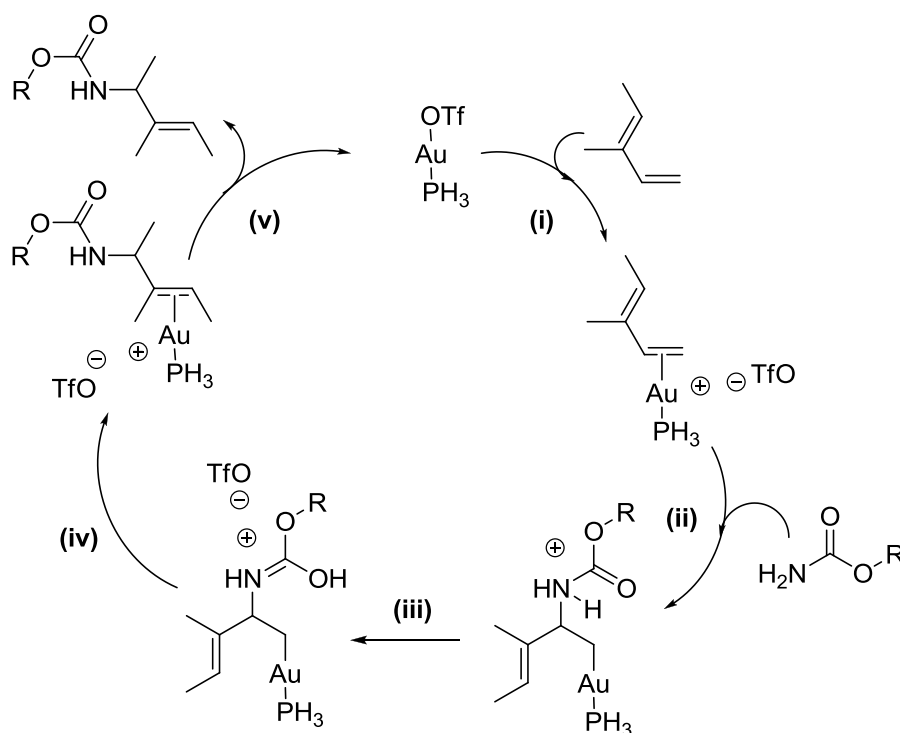


Figure 3 : Cycle catalytique proposé par le groupe d'Ujaque<sup>63</sup>

Plus récemment, le même groupe<sup>64</sup> a présenté une autre étude théorique de la même réaction catalysée soit par le complexe d'or (I)  $[\text{Au}(\text{PMe}_3)][\text{OTf}]$  soit par l'acide triflique. D'après les auteurs, l'hydroamination de diènes par le carbamate de benzyle semble pouvoir être catalysée par ces deux systèmes catalytiques.

En 2009, l'équipe de Widenhofer<sup>65</sup> a montré qu'un système catalytique Au (I) binucléaire avec un ligand chiral du type méthoxy-Biphep (*S*)-1 (**Schéma 31**) catalysait, avec

<sup>64</sup> G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Organometallics* **2010**, *29*, 5919.

<sup>65</sup> Z. Zhang, S. Du Lee, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5372.

une bonne induction asymétrique, l'hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés. A ce jour, il s'agit de la seule étude asymétrique concernant cette réaction.

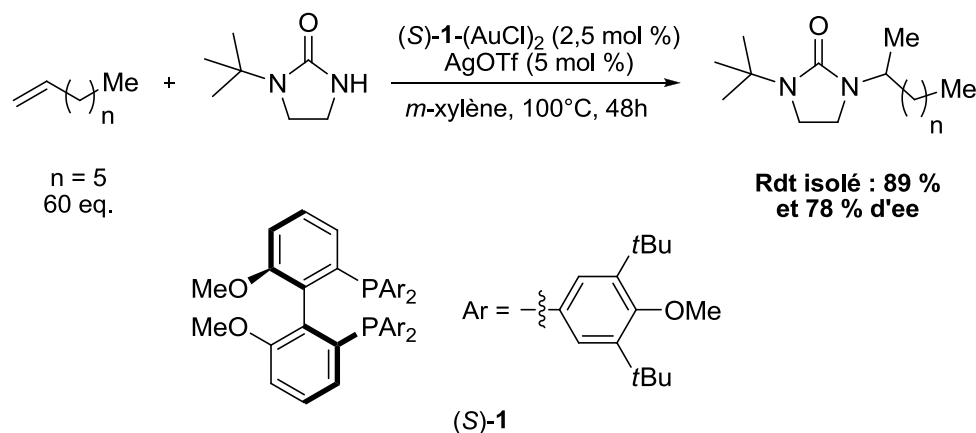


Schéma 31 : Etude présentée par le groupe de Widenhoefer<sup>65</sup>

En 2011, les équipes de Najera et d'Ujaque<sup>66</sup> ont comparé les activités catalytiques des sels d'argent à celles de complexes d'or (I) et de l'acide triflique pour l'hydroamination intermoléculaire des alcènes et des diènes. Selon ces équipes, un chauffage assisté par micro-onde peut également être mis en œuvre (Schéma 32). Cette équipe a également présenté une étude théorique du mécanisme de l'hydroamination intermoléculaire des diènes catalysée par des sels d'argent (I) (cf. partie II. 1).

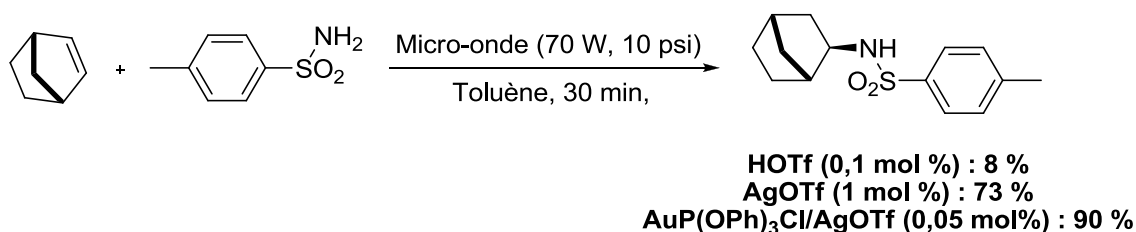


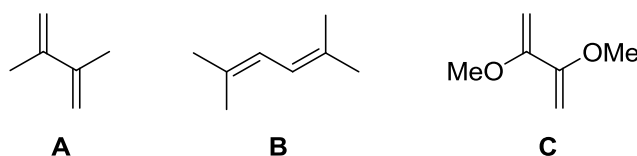
Schéma 32 : Travaux proposés par l'équipe d'Ujaque<sup>66</sup>

La même année, le groupe de Russel<sup>67</sup> a étudié la réaction du carbamate de benzyle et du *p*-toluène-sulfonamide sur trois diènes différents catalysée par le complexe  $[\text{Au}(\text{P}(t\text{Bu})_2(o\text{-biphenyl}))][\text{SbF}_6]$ . A partir de ces résultats expérimentaux, ce groupe a réalisé une étude théorique sur la coordination de ces trois diènes sur le complexe d'or (I). Pour deux de ces diènes (Schéma 33 : A et B), la coordination est du type  $\eta^2$  et le complexe est fluxionnel car

<sup>66</sup> X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3451.

<sup>67</sup> R. A. Sanguramath, T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7592.

la migration du centre métallique se fait vers la seconde fonction alcène. Le troisième diène (**Schéma 33 : C**), du fait de la présence des deux fonctions méthoxy, forme lui une liaison  $\sigma$  entre le centre métallique et l'un des carbones terminaux d'une des fonctions alcènes. De plus, la migration du centre métallique le long de la chaîne alkyl ne semble pas ici envisageable.



**Schéma 33 : Diènes étudiés par l'équipe de Russel<sup>67</sup>**

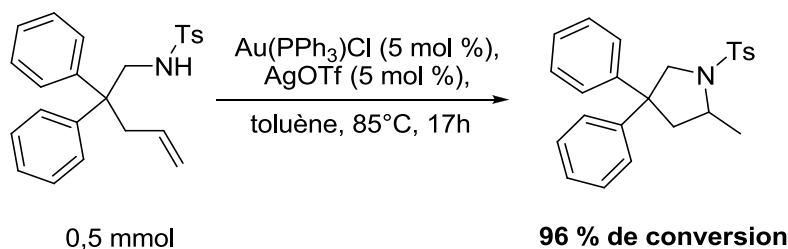
Les avancées concernant ces réactions d'hydroamination intermoléculaire des alcènes ou des diènes sont importantes. Il apparaît toutefois que les différents systèmes catalytiques développés sont applicables à la transformation d'une gamme assez restreinte de nucléophiles azotés et qu'ils présentent des activités modérées qui doivent être compensées par des conditions réactionnelles assez dures (températures élevées dans de nombreux cas). Selon, le groupe d'Ujaque<sup>63</sup> qui a réalisé une étude théorique à ce sujet, c'est l'étape de prototropie ou transfert de proton, qui serait responsable des limitations rencontrées. Toutefois, ces derniers ont montré que cette étape pouvait être facilitée par la participation de l'anion triflate associé au complexe d'or, et/ou de la fonction carbamate du nucléophile azoté.

#### b- Hydroamination intramoléculaire des alcènes non-activés

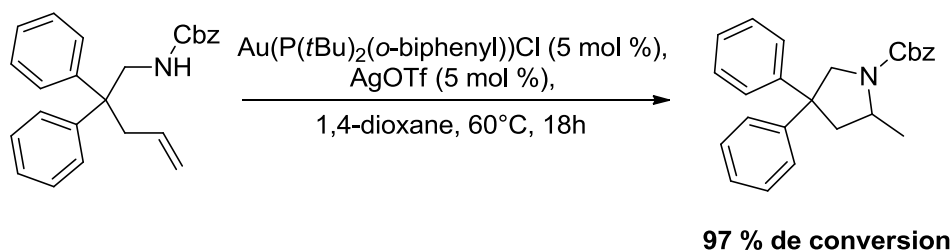
Comme pour la version intermoléculaire, les premiers exemples d'hydroamination intramoléculaire des alcènes catalysés par des complexes d'or (I) datent de 2006. Plusieurs groupes ont ainsi publié des travaux sur ce sujet.

Tout d'abord, le groupe d'He<sup>68</sup> a montré l'activité catalytique du complexe  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{OTf}]$  pour la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes en se concentrant surtout sur des substrats dont l'amine porte une fonction de type sulfonyle (**Schéma 34**). De plus, en étudiant des substrats partiellement deutérés, cette équipe a montré que l'attaque du nucléophile azoté sur l'alcène activé par le complexe d'or (I), se faisait en *anti* par rapport au centre métallique.

<sup>68</sup> J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

Schéma 34 : Travail présenté par l'équipe d'He<sup>68</sup>

Le groupe de Widenhoefer<sup>69</sup> a démontré que le complexe  $[\text{Au}(\text{P}(t\text{Bu})_2(o\text{-biphenyl}))][\text{SbF}_6]$  était plus actif que  $[\text{AuPPh}_3][\text{OTf}]$  avec des substrats dont l'amine porte une fonction carbamate (**Schéma 35**). Ils ont ensuite appliqué avec succès ce système catalytique aux substrats de type amide.<sup>70</sup>

Schéma 35 : Résultat publié par le groupe de Widenhoefer<sup>69</sup>

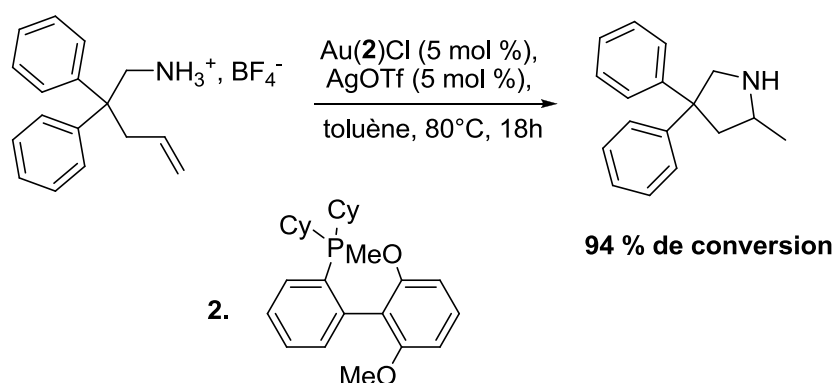
La même année, ce groupe a montré que cette réaction pouvait être catalysée par des complexes aminocarbène d'or (I).<sup>71</sup> Ce changement de ligand a permis de réduire la température de réaction sans perte d'activité. Au cours de cette étude, ils ont également diversifié les substrats et étudié ceux portant une fonction urée. Deux ans plus tard, Widenhoefer<sup>72</sup> et Bender ont montré que l'hydroamination intramoléculaire des alcènes pouvait être étendue directement aux sels d'ammoniums primaires et secondaires grâce à un système catalytique plus performant (**Schéma 36**). Les substrats portant une amine primaire ou une amine substituée par un groupe donneur d'électrons, comme un benzyle par exemple, ont aussi pu être convertis grâce à l'optimisation du catalyseur développé précédemment.<sup>69</sup> D'autre part, l'ammonium utilisé comme substrat peut être généré *in situ*, via l'emploi direct d'un équivalent d'amine primaire et d'acide de Brønsted. Notons que cet acide seul n'a pas présenté d'activité catalytique pour cette réaction.

<sup>69</sup> X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.

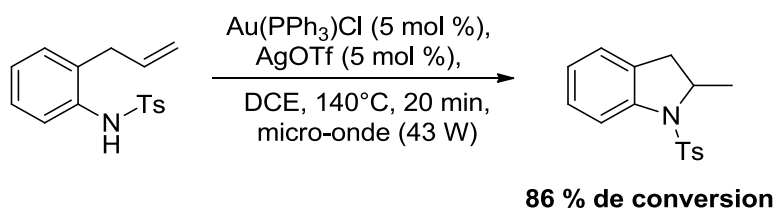
<sup>70</sup> C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2006**, 4143.

<sup>71</sup> C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303.

<sup>72</sup> C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2008**, 2741.

Schéma 36 : Autre résultat présenté par l'équipe de Widenhofer<sup>72</sup>

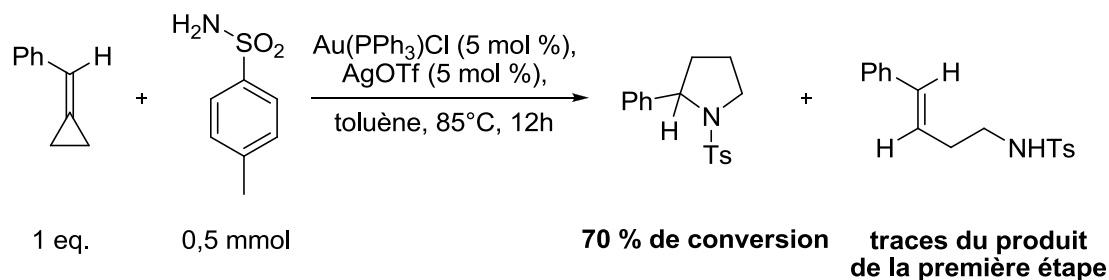
Le groupe de Che<sup>73</sup> a démontré en 2006 que l'hydroamination intramoléculaire des alcènes pouvait également être réalisée avec un chauffage assisté par micro-ondes (**Schéma 37**). Ces derniers se sont surtout intéressés à des substrats dont l'amine porte un groupe sulfonyle.

Schéma 37 : Résultat publié par l'équipe de Che<sup>73</sup>

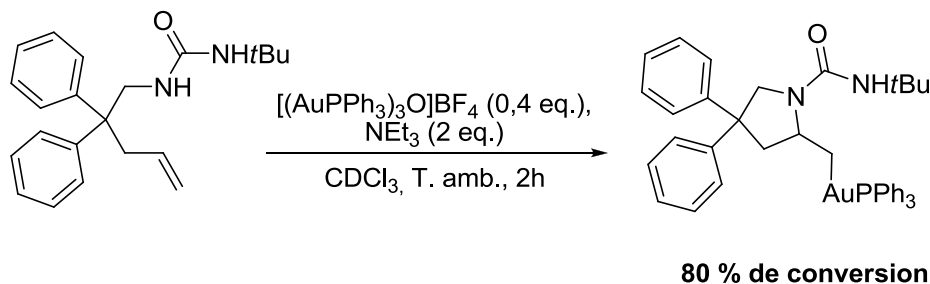
Cette même année, le groupe de Shi<sup>74</sup> a décrit un processus domino se produisant lors de réactions entre des méthylèncyclopropanes et des sulfonamides (**Schéma 38**) catalysée par le complexe d'or (I) cationique  $[\text{AuPPh}_3][\text{OTf}]$ . Cette réaction domino se déroule suivant une première étape d'ouverture de cycle, puis une seconde étape d'hydroamination intramoléculaire de l'alcène. La première étape semble être limitante puisque seulement quelques traces de produits sont obtenues (**Schéma 38**).

<sup>73</sup> X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707.

<sup>74</sup> M. Shi, L. P. Liu, J. Tang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4043.

Schéma 38 : Travail présenté par l'équipe de Shi<sup>74</sup>

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes non-activés, l'équipe de Toste<sup>75</sup> a réalisé une étude très complète à ce sujet. Ces derniers ont tout d'abord étudié puis optimisé la formation de complexes alkyl-or (Schéma 39) par l'utilisation d'un complexe oxo-or trimérique.

Schéma 39 : Réaction étudiée par l'équipe de Toste<sup>75</sup>

Après avoir appliqué ce système catalytique à la réaction de différents types de substrats, Toste et ses collaborateurs ont étudié l'étape de proto-déauration qui fournit le produit d'hydroamination. De la même manière qu'He,<sup>68</sup> ces derniers ont montré que l'attaque de la fonction amine se faisait en *anti* du complexe or-alcène. Des calculs DFT ont confirmé que cette étape était favorisée par des complexes d'or (I) portant des ligands appauvris en électrons par rapport à la triphénylphosphine. En ce qui concerne l'étape de proto-déauration, celle-ci semble être difficile à réaliser. Par exemple, la réaction du complexe alkyl-or avec un acide nécessite un long temps de réaction pour fournir le produit désiré à température ambiante (Schéma 40). De plus, si le temps de réaction est trop court, seul l'alcène de départ est obtenu suggérant que les deux étapes nécessaires à la formation du complexe alkyl-or sont réversibles. La participation du complexe alkyl-or dans le cycle

<sup>75</sup> R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226.



catalytique de la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes est donc apparue comme incertaine.

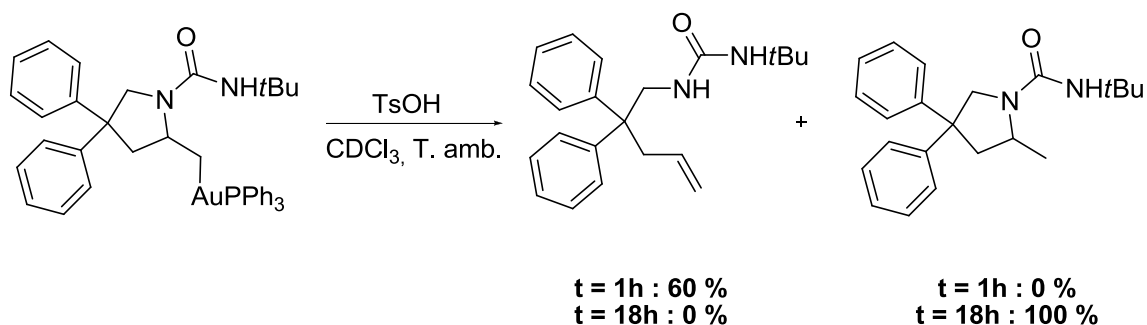


Schéma 40 : Etude de l'étape de proto-déauration proposé par l'équipe de Toste<sup>75</sup>

Récemment, le groupe de Mikami a montré qu'il était possible de préparer des complexes binucléaires d'or (I) portant un ligand du type Biphep (**Cat. 6**, **Schéma 41**) en partant du ligand racémique et en présence d'un sel d'argent optiquement pur.<sup>76b</sup> Ici, la présence du sel d'argent chiral induit la formation du complexe cationique binucléaire d'or chiral, le ligand coordonné aux deux atomes d'or étant bloqué dans une seule configuration. Les complexes chiraux d'or (I) ainsi obtenus ont ensuite été testés en hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes (**Schéma 41**).<sup>76a</sup> Ce système catalytique a fourni de bonnes activités mais des excès énantiomériques modérés. De plus, il semble que l'emploi d'un ligand stériquement plus encombré inhibe en grande partie l'activité catalytique.

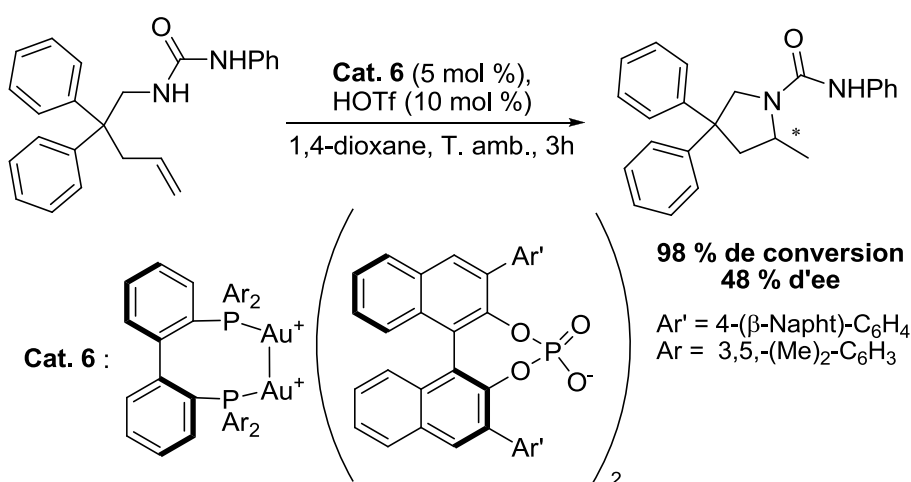
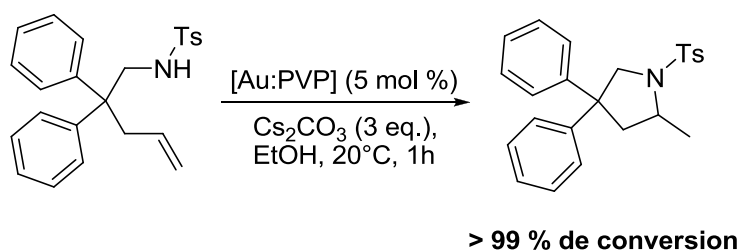


Schéma 41 : Travail présenté par l'équipe de Mikami<sup>76a</sup>

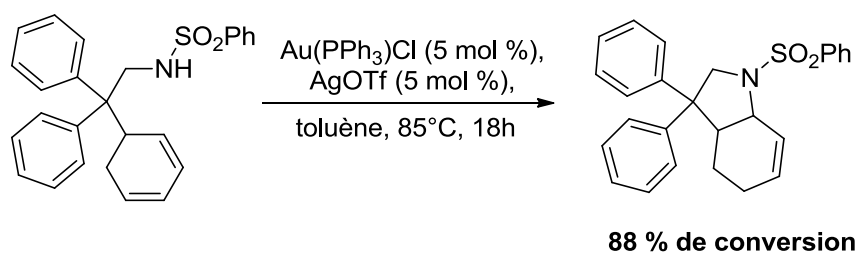
<sup>76</sup> a) M. Kojima, K. Mikami, *Synlett* **2012**, 23, 57 ; b) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6073.

Le groupe de Sakurai<sup>77</sup> a étudié l'activité catalytique de nanoparticules d'or supportées sur un polymère de type poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) ([Au:PVP]) pour l'hydroamination intramoléculaire des alcènes non-activés (**Schéma 42**). Une propriété intéressante de ce système catalytique est qu'il n'est actif qu'en présence d'oxygène (à l'air libre). Des conditions basiques sont également nécessaires à la réaction et un solvant du type alcool qui joue le rôle de réducteur.



**Schéma 42 : Etude présentée par le groupe de Sakurai<sup>77</sup>**

En ce qui concerne l'hydroamination intramoléculaire des diènes, la première étude a été menée par le groupe de Yeh.<sup>78</sup> Ces derniers ont rapporté en 2009, que l'hydroamination intramoléculaire des diènes cycliques pouvait être catalysée par le complexe [Au(PPh<sub>3</sub>)] [OTf] (**Schéma 43**).



**Schéma 43 : Travail présenté par le groupe de Yeh<sup>78</sup>**

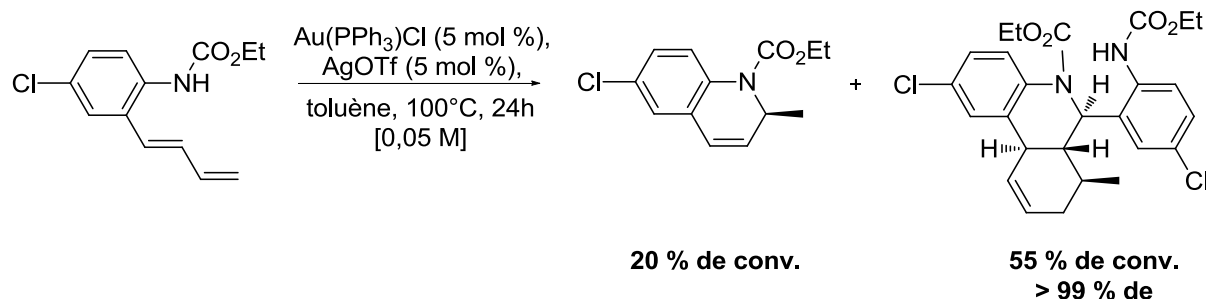
Deux ans plus tard, Ramachary<sup>79</sup> et Narayana ont présenté des résultats intéressants sur l'hydroamination intramoléculaire des diènes. Avec le même système catalytique que Yeh<sup>75</sup> mais dans des conditions légèrement plus dures (température plus élevée), le groupe de Ramachary a montré, qu'en parallèle du produit de la réaction intramoléculaire attendu, il était également possible d'obtenir un second produit issu d'une réaction d'hydroamination

<sup>77</sup> a) H. Kitahara, H. Sakurai, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 696, 442 ; c) S. Hidehiro, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 46.

<sup>78</sup> M. C. P. Yeh, H. F. Pai, Z. J. Lin, B. R. Lee, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4789.

<sup>79</sup> D. B. Ramachary, V. V. Narayana, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3514.

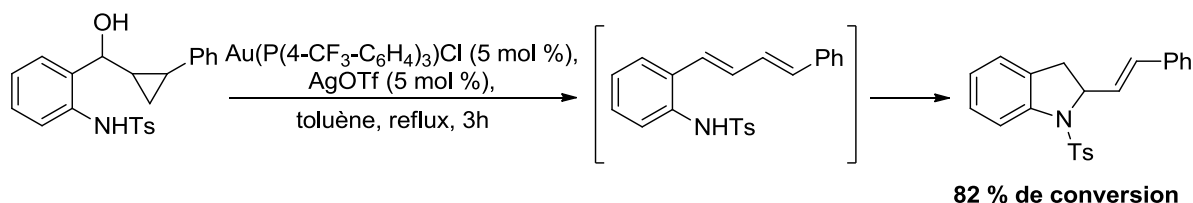
intermoléculaire suivie d'une réaction de cycloaddition intramoléculaire (**Schéma 44**). La présence de ce second produit semble dépendre de la nature du groupe fonctionnel porté par la fonction amine, mais également de la nature des substituants portés par l'arène.



**Schéma 44** : Etude proposée par Ramachary<sup>79</sup> et Narayana

Cette même année, le groupe de Najera<sup>80</sup> a comparé l'activité catalytique du complexe d'or (I)  $[\text{AuP}(\text{OPh})_3][\text{OTf}]$  à celles d'autres acides de Lewis pour l'hydroamination intramoléculaire des diènes. Ce complexe d'or (I) s'est avéré être le plus actif pour cette réaction.

Toujours en 2011, l'équipe de Chan<sup>81</sup> a étudié la réactivité des composés cyclopropylméthanol en présence d'un système catalytique à base d'or (I). Ces derniers ont montré que lors de l'emploi de substrats portant un alcool secondaire, celui-ci se réarrange en diène qui réagit ensuite selon une hydroamination intramoléculaire, ces deux étapes étant catalysées par un complexe d'or (I) cationique (**Schéma 45**). Dans le cas des alcools tertiaires, la réactivité est complètement différente et aucune trace du produit d'hydroamination n'est décelée.

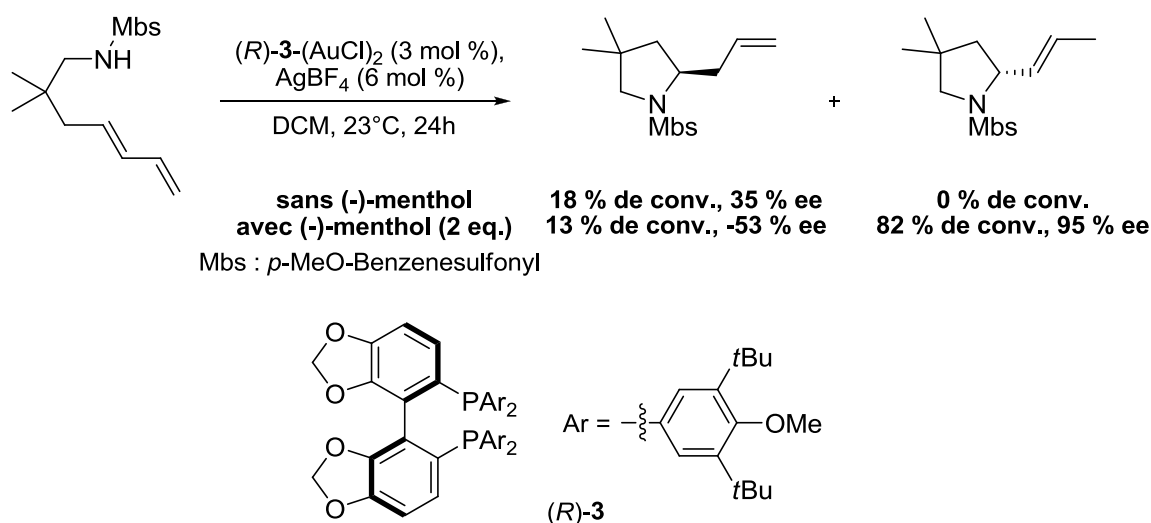


**Schéma 45** : Réactivité des composés cyclopropylméthanol étudiée par l'équipe de Chan<sup>81</sup>

<sup>80</sup> A. Baeza, C. Najera, *Synlett* **2011**, 631.

<sup>81</sup> P. Kothandaraman, C. Huang, D. Susanti, W. Rao, P. W. H. Chan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10081.

La même année, le groupe de Toste<sup>82</sup> a publié l'hydroamination intramoléculaire asymétrique des diènes. Ces derniers se sont inspirés du travail de Yamamoto et de Futatsugi.<sup>83</sup> En effet, l'équipe de Toste a ajouté dans le milieu réactionnel un alcool qui, lorsqu'il réagit avec l'acide de Lewis or (I), génère un acide de Brønsted activé. Ce dernier serait l'espèce active lors de la catalyse. La combinaison de cet acide et d'un système binucléaire d'or (I) portant un ligand de type SegPhos (*R*)-**3** a permis à cette équipe d'obtenir de très bonnes activités et énantiosélectivités (**Schéma 46**).



**Schéma 46 : Travaux présentés par Toste<sup>82</sup>**

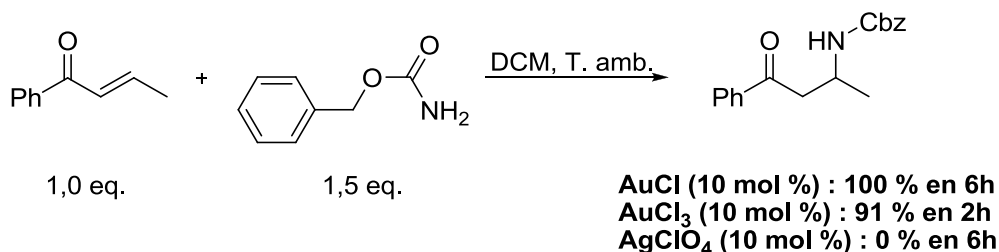
Plusieurs groupes de recherches ont rapporté des systèmes catalytiques présentant des activités élevées pour les réactions d'hydroamination des alcènes et des diènes, et ce, malgré l'emploi de températures de réactions peu élevées. Les substrats testés dans ces réactions intramoléculaires semblent donc être légèrement plus réactifs que leurs homologues impliqués dans les versions intermoléculaires. Toutefois, les limitations en termes de diversité de nucléophiles azotés semblent être similaires, ce qui suggère que l'étape de proto-déauration est généralement difficile à réaliser, comme l'a démontré l'équipe de Toste.<sup>75</sup> L'hydroamination des alcènes demeure néanmoins une réaction à forte barrière d'activation du fait d'une entropie négative importante.

## 2- Hydroamination intermoléculaire des alcènes activés

<sup>82</sup> O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919.

<sup>83</sup> H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.

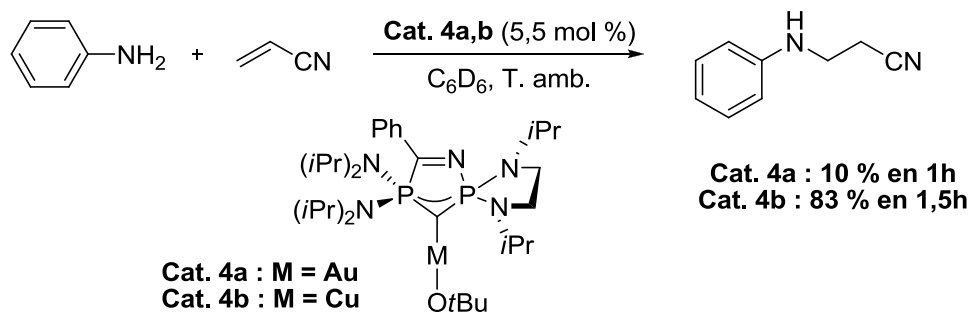
Il n'existe que peu d'exemples de systèmes catalytiques à base d'or (I) ou (III) actifs pour l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Le groupe de Kobayashi<sup>84</sup> a ainsi comparé la réactivité de plusieurs sels de métaux inorganiques, dont notamment AuCl et AuCl<sub>3</sub>, en addition de carbamates sur des énones  $\alpha,\beta$ -insaturées (**Schéma 47**).



**Schéma 47** : Etude présentée par l'équipe de Kobayashi<sup>83</sup>

Ces travaux laissent apparaître que les sels d'or (I) et plus particulièrement d'or (III) sont parmi les plus actifs pour cette addition de type aza-Michael. Enfin, aucune conversion n'a été obtenue lors de l'emploi du sel d'argent AgClO<sub>4</sub> (**Schéma 47**).

Plus récemment, le groupe de Baceiredo<sup>85</sup> a présenté la synthèse de carbodiphosphoranes cycliques de cuivre (I) et d'or (I), mais également leurs activités catalytiques pour la réaction d'hydroamination de l'acrylonitrile sur l'aniline (**Schéma 48**).



**Schéma 48** : Travaux présentés par le groupe de Baceiredo<sup>85</sup>

Ces travaux incluent également une étude des additions du phénol et du méthanol sur l'acrylonitrile catalysées par les complexes **4a** et **4b**. Le complexe de cuivre (I) **4b** semble être plus réactif que son homologue d'or (I) **4a** dans ces réactions d'addition de Michael.

Du fait du faible nombre d'études réalisées à ce sujet, il est difficile de conclure quant à l'activité catalytique des complexes d'or (I) et (III) vis-à-vis de ces réactions

<sup>84</sup> S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319.

<sup>85</sup> R. Corberan, S. Marrot, N. Dellus, N. Merceron-Saffon, T. Kato, E. Peris, A. Baceiredo, *Organometallics* **2009**, *28*, 326.

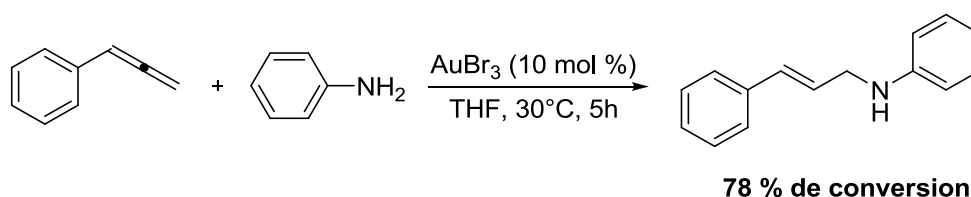
d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Il semble toutefois que les sels inorganiques d'or (I) et (III) soient parmi les sels de métaux les plus actifs pour ces réactions. Néanmoins, les complexes organométalliques d'or (I) semblent être moins actifs que leurs homologues de cuivre (I) ou (II).

### 3- Hydroamination des allènes

De nombreux groupes de recherches ont étudié l'hydroamination des allènes catalysée par des complexes d'or (I) ou (III). Les versions intermoléculaires et intramoléculaires de l'hydroamination des allènes sont présentées séparément.

#### a- Hydroamination intermoléculaire des allènes

Les premières études concernant l'hydroamination intermoléculaire des allènes ont été publiées en 2006. Nishina et Yamamoto<sup>86</sup> ont ainsi proposé la première étude relative à l'hydroamination intermoléculaire de divers allènes avec l'aniline (**Schéma 49**). Selon ces derniers, le sel inorganique AuBr<sub>3</sub> a montré une activité catalytique supérieure aux espèces cationiques [AuBr<sub>2</sub>][OTf] et [Au(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>[OTf]<sup>-</sup> pour ces réactions. Ce système catalytique permet le transfert de la chiralité d'un allène optiquement enrichi vers le produit d'hydroamination. De plus, une étude sur le mécanisme a suggéré que la première étape du cycle catalytique de cette réaction était la coordination de l'aniline sur le centre métallique.



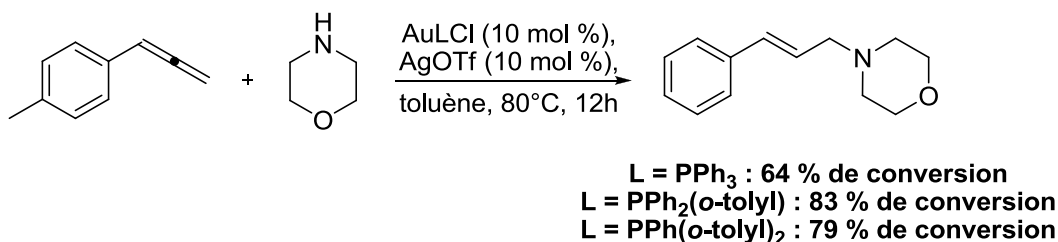
**Schéma 49 : Travail présenté par Nishina et Yamamoto<sup>86</sup>**

Ce groupe a ensuite étudié cette même réaction, mais avec un système catalytique cationique à base d'or (I).<sup>87</sup> L'hydroamination intermoléculaire de divers allènes a été réalisée

<sup>86</sup> a) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314 ; b) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4908.

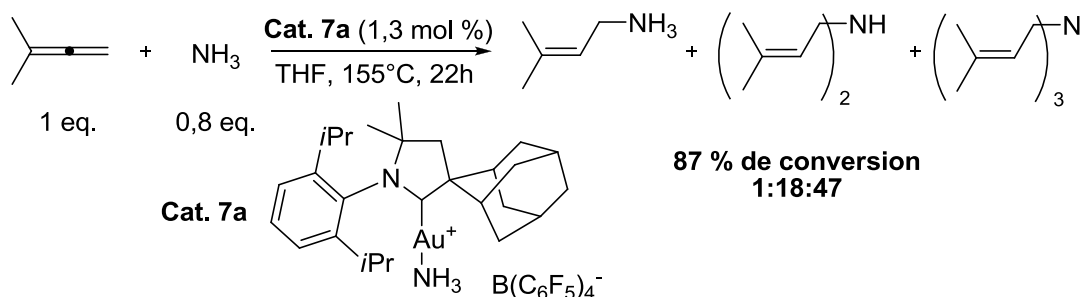
<sup>87</sup> a) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Synlett* **2007**, 1767 ; b) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1799.

par réaction avec la morpholine. L'ajustement de l'encombrement stérique autour du centre métallique est apparu comme un facteur clef de l'activité catalytique de celui-ci (**Schéma 50**).



**Schéma 50** : Suite des travaux de Nishina et Yamamoto<sup>87</sup>

La même année, le groupe de Bertrand<sup>88</sup> a étudié l'activation de l'ammoniaque par des complexes cationiques d'or (I) associé à un ligand de type alkylaminocarbène cyclique (**Cat. 7a**, **Schéma 51**). La réaction de l'ammoniaque avec des alcynes et des allènes a ainsi pu être réalisée moyennant des conditions réactionnelles dures (**Schéma 51**). En parallèle du produit d'hydroamination souhaité, Bertrand et ses collaborateurs ont également obtenu les produits de di- et tri-hydroamination. La sélectivité envers ces différents produits semble pouvoir être contrôlée par le rapport ammoniaque/allène.



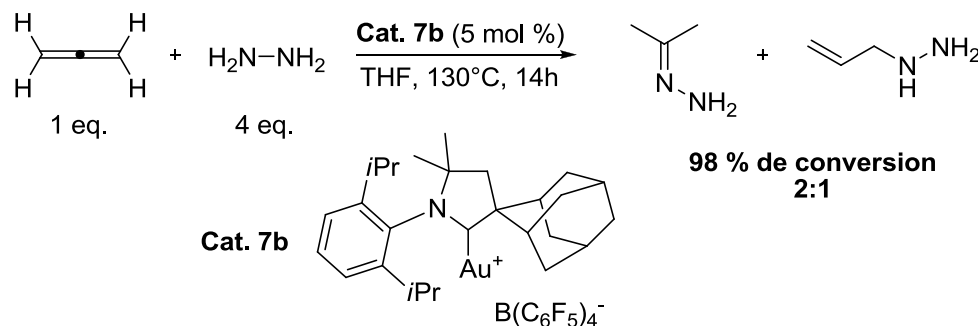
**Schéma 51** : Activation de l'ammoniaque étudié par le groupe de Bertrand<sup>88</sup>

L'équipe de Bertrand a ensuite étendu son étude à la réaction d'hydroamination intermoléculaire de divers allènes avec des amines, comme la morpholine ou l'aniline, en utilisant des conditions réactionnelles plus douces.<sup>89</sup> L'étude du mécanisme réalisée par cette équipe suggère également que l'activation de l'amine par le centre métallique s'effectue lors de la première étape pour permettre ensuite la réaction avec l'allène.

<sup>88</sup> V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadieu, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224.

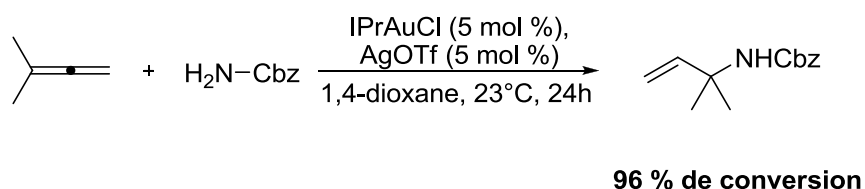
<sup>89</sup> X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3166.

Plus récemment, ce groupe a étudié l'activation de l'hydrazine et sa réaction avec des alcynes et des allènes toujours en présence du même type de système catalytique (**Schéma 52**).<sup>90</sup>



**Schéma 52 : Activation de l'hydrazine publiée par l'équipe de Bertrand<sup>90</sup>**

En 2008, l'équipe de Widenhoefer<sup>91</sup> a étudié l'activité catalytique des complexes aminocarbènes d'or (I) vis-à-vis de l'hydroamination intermoléculaire de divers allènes avec des carbamates. Les systèmes catalytiques testés par cette équipe offrent une sélectivité différente de ceux employés par Yamamoto<sup>86</sup> et Bertrand,<sup>88</sup> car la fonctionnalisation se fait ici sur le carbone terminal de l'allène, le plus « riche » électroniquement (**Schéma 53**). Ces résultats suggèrent que la première étape du cycle catalytique est, cette fois, une activation de l'allène par le centre métallique.



**Schéma 53 : Travail présenté par l'équipe de Widenhoefer<sup>91</sup>**

Toutefois, une étude plus récente<sup>92</sup> du même groupe sur l'hydroamination intermoléculaire de divers allènes par des dérivés de l'aniline a montré une sélectivité identique à celle rapportée par Yamamoto<sup>86</sup> et Bertrand.<sup>88</sup> Il semble donc que l'activation du substrat azoté par le centre métallique dépende de sa nucléophilie et/ou de sa basicité.

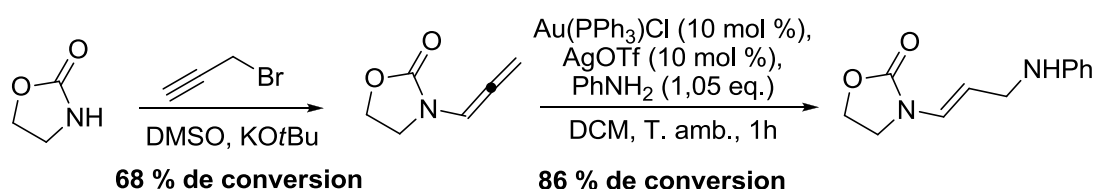
<sup>90</sup> R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5560.

<sup>91</sup> R. E. Kinder, Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3157.

<sup>92</sup> A. N. Duncan, R. A. Widenhoefer, *Synlett* **2010**, 419.



En 2010, le groupe de Kimber<sup>93</sup> a rapporté la synthèse d'allénamides en deux voire trois étapes ainsi que leurs réactions avec des dérivés de l'aniline (**Schéma 54**). La réactivité offerte par ces allénamides semble être plus importante que celle des allènes « classiques ». Ceci est peut-être relié au caractère oxophile de l'or (I) qui permettrait la formation d'intermédiaires favorables.



**Schéma 54** : Synthèse et réactivité des allénamide proposé par l'équipe de Kimber<sup>93</sup>

La même année, l'équipe de Toste<sup>94</sup> a publié une étude mécanistique complète sur l'hydroamination intermoléculaire d'allènes par des carbazates et a proposé le cycle catalytique rapporté dans la **figure 4**. Ces derniers ont montré que le complexe d'or (I) cationique  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{NTf}_2]$  active l'allène mais également le carbazate de méthyle. Toutefois, la première étape du cycle catalytique serait l'activation de l'allène par le centre métallique. Cette activation serait l'étape cinétiquement déterminante et des calculs DFT ont montré que l'intermédiaire allyl-or **TS1** (**Figure 4**) serait le seul envisageable. Des essais réalisés avec des allènes optiquement enrichis ont montré que le transfert de chiralité entre l'allène et le produit d'addition n'était pas total, ce qui a supporté l'existence de l'intermédiaire allyl-or **TS1**. Dans le cas de faibles concentrations en nucléophile, un intermédiaire plan type **TS1** est obtenu, ce qui permet d'expliquer la perte de l'information chirale. S'ensuit l'attaque du nucléophile azoté en deux étapes avec formation de l'intermédiaire **TS2** (**Figure 4**). Enfin, l'étape de proto-déauration fournit le produit attendu et régénère l'espèce catalytique active.

<sup>93</sup> A. W. Hill, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5406.

<sup>94</sup> Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13064.

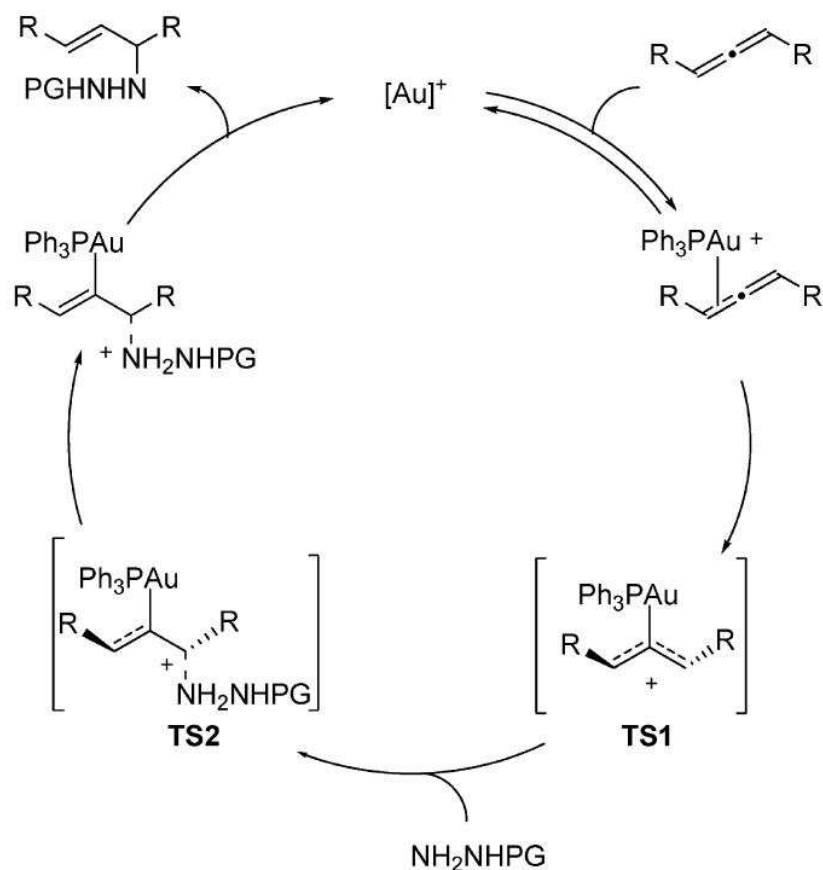
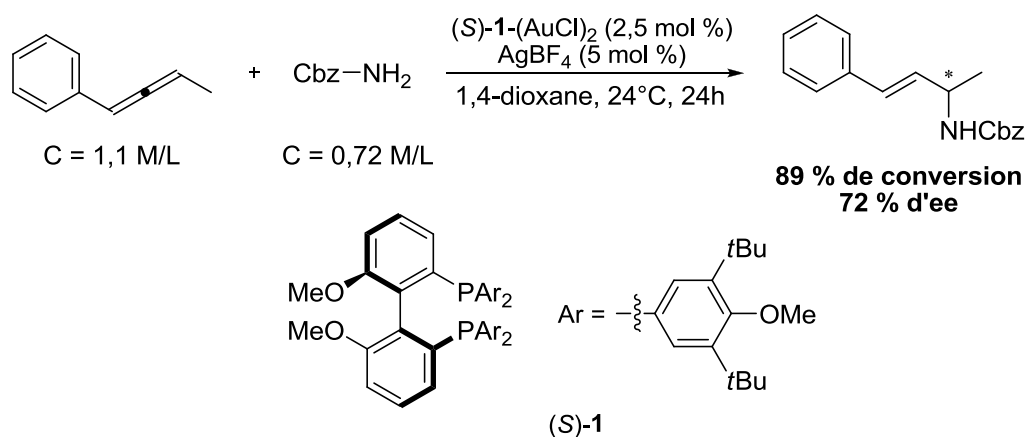


Figure 4 : Cycle catalytique proposé par l'équipe de Toste<sup>94</sup>

Enfin, l'équipe de Widenhoefer<sup>95</sup> a récemment présenté une version asymétrique de cette réaction. Ces derniers ont étudié l'hydroamination de divers allènes avec des carbamates catalysée par des complexes d'or (I) cationiques binucléaires, portant le ligand chiral (*S*)-**1** (Schéma 55). Comme dans le cas de l'étude de Toste,<sup>94</sup> Widenhoefer et ses collaborateurs observent une chute de la pureté optique du produit au cours du temps avec l'augmentation de la conversion, mais qui serait ici dû à l'emploi d'un système binucléaire. Du fait de la participation d'un premier atome d'or au processus catalytique le plus sélectif, l'autre atome d'or étant alors engagé dans une réaction stéréochimiquement moins favorable a priori.<sup>95</sup>

<sup>95</sup> K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175.

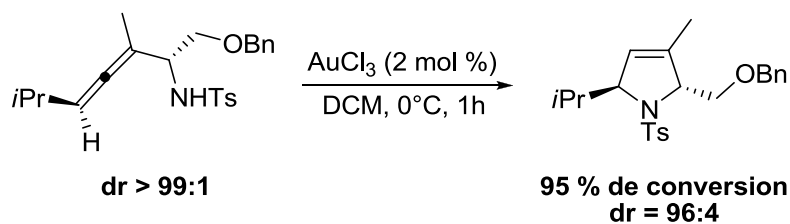
Schéma 55 : Etude présentée par l'équipe de Widenhofer<sup>95</sup>

En résumé, les nombreuses études réalisées en hydroamination intermoléculaire des allènes offrent une bonne compréhension de cette réaction, mais des zones d'ombre subsistent concernant les causes de racémisations des réactions asymétriques. Les explications fournies jusqu'à présent sont spéculatives, et sans preuve évidente. Dans le cas où le nucléophile azoté a un caractère basique et/ou nucléophile fortement prononcé, le mécanisme de la réaction d'hydroamination commence par l'activation de l'amine par le catalyseur d'or (I). Dans le cas où le caractère basique et/ou nucléophile du substrat azoté est moins prononcé, le mécanisme de la réaction débute par l'activation de l'allène par le catalyseur d'or (I). Lorsque les concentrations en substrats sont faibles, cette activation peut fournir un intermédiaire plan qui engendrerait alors une perte du transfert de l'information chiral de l'allène au produit d'hydroamination. D'autre part, il semble que l'emploi d'un système binucléaire d'or (I) chiral génère également une racémisation du produit au cours de la réaction.

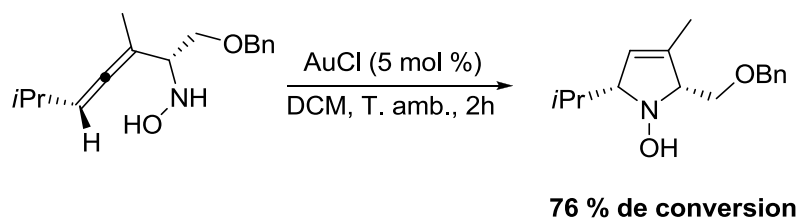
### b- Hydroamination intramoléculaire des allènes

L'étude de la version intramoléculaire de cette réaction a débuté avant celle de la version intermoléculaire. Ainsi, Morita et Krause<sup>96</sup> ont publié en 2004 la première réaction d'hydroamination intramoléculaire des allènes catalysée par le sel d'or (III)  $\text{AuCl}_3$ . Ce système catalytique a fourni de très bonnes activités, et a transféré la chiralité du substrat au produit d'hydroamination (**Schéma 56**). Toutefois, dans certains cas, le groupe porté par l'amine, comme par exemple un acétyle, peut se coordonner au centre métallique ce qui peut conduire à une perte de l'information chirale portée par l'allène au cours de la réaction.

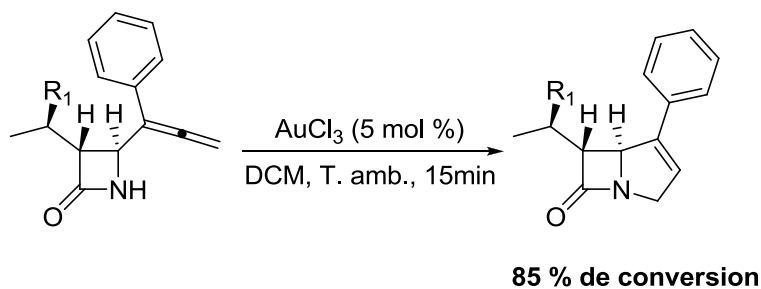
<sup>96</sup> N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121.

Schéma 56 : Travail présenté par Morita et Krause<sup>96</sup>

D'autres sels d'or (I) et (III) ont catalysé cette réaction d'hydroamination intramoléculaire des allènes.<sup>97</sup> Par exemple, le sel inorganique AuCl s'est révélé particulièrement actif avec les *N*-hydroxy- $\alpha$ -aminoallènes fournissant ainsi les *N*-hydroxypyrrolidines correspondantes (Schéma 57).

Schéma 57 : Suite du travail présenté par le groupe de Krause<sup>97a</sup>

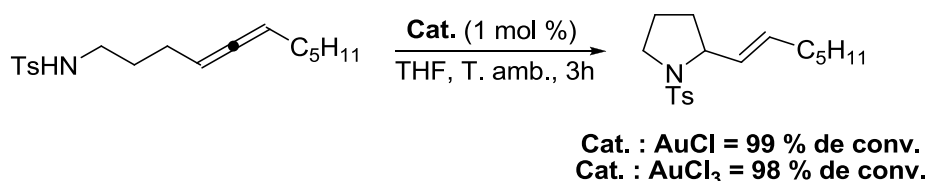
En 2005, le groupe de Lee<sup>98</sup> a décrit une nouvelle méthode de synthèse des  $\beta$ -lactames bicycliques en deux étapes, la seconde étant une réaction d'hydroamination intramoléculaire de l'allène catalysée par le sel inorganique AuCl<sub>3</sub> (Schéma 58).

Schéma 58 : Synthèse de  $\beta$ -lactames bicycliques présentée par l'équipe de Lee<sup>98</sup>

<sup>97</sup> a) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339 ; b) N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H. T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063 ; c) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634.

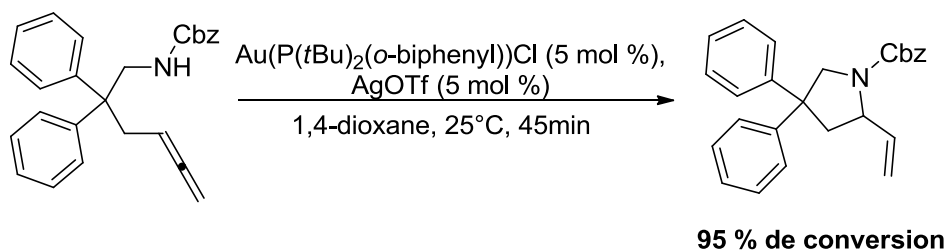
<sup>98</sup> P. H. Lee, H. Kim, K. Lee, M. Kim, K. Noh, H. Kim, D. Seomoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1840.

En 2006, le groupe de Yamamoto<sup>99</sup> a également étudié l'activité catalytique des sels d'or (I) et (III) dans ces réactions d'hydroamination intramoléculaire des allènes (**Schéma 59**). Différentes pyrrolidines et pipéridines ont ainsi pu être obtenues, et comme mentionné par Krause, le transfert de la chiralité de l'allène au produit d'hydroamination est effectif.



**Schéma 59** : Etude publié par l'équipe de Yamamoto<sup>99</sup>

La même année, le groupe de Widenhoefer<sup>100</sup> a rapporté l'utilisation très efficace d'un complexe organométallique d'or (I) comme catalyseur pour l'hydroamination intramoléculaire d'allènes avec des carbamates (**Schéma 60**). Malheureusement, ce nouveau système catalytique n'a pas permis un transfert total de la chiralité de l'allène vers le produit d'hydroamination. D'un point de vue mécanistique, il a été suggéré que le centre métallique active d'abord la double liaison non-terminale de l'allène, puis, que la fonction amine s'additionne en *anti* du complexe or-alcène formé précédemment.



**Schéma 60** : Travail proposé par l'équipe de Widenhoefer<sup>100</sup>

Le groupe de Widenhoefer a ensuite décrit une étude de catalyse asymétrique sur l'hydroamination intramoléculaire de divers allènes avec des carbamates.<sup>101</sup> Ces derniers ont appliqué le catalyseur binucléaire d'or (I) portant un ligand chiral du type « méthyloxy-Biphep » (*S*)-**1** et ont obtenu de bonnes conversions et des excès énantiomériques élevés (**Schéma 61**). De plus, la fonctionnalisation en position terminale de l'allène n'a pas semblé

<sup>99</sup> N. T. Patil, L. M. Lutete, N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4749.

<sup>100</sup> Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066.

<sup>101</sup> a) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2887 ; b) Z. Zhang, C.F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14148.

induire de perte d'activité. Notons que ce système catalytique est aussi actif en hydroalkoxylation intramoléculaire des allènes.

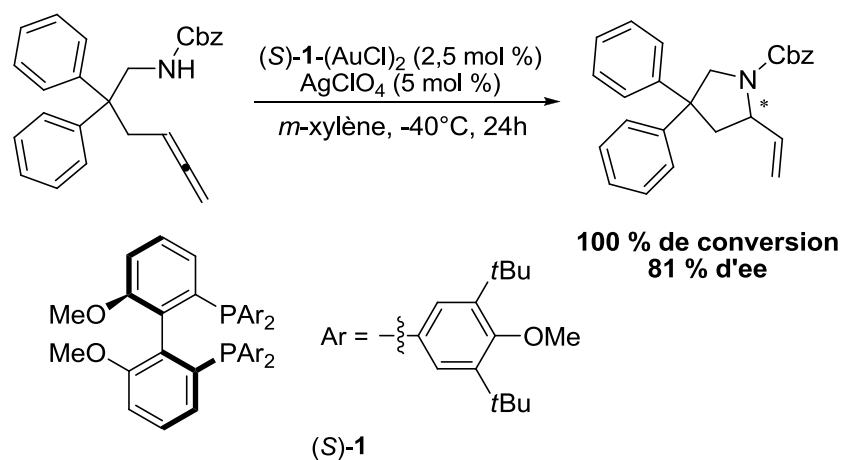


Schéma 61 : Version asymétrique proposée par l'équipe de Widenhoefer<sup>101</sup>

Ce groupe a ensuite étudié divers substrats en examinant ceux portant une fonction urée. Une première étude<sup>102</sup> en version racémique a montré qu'il était possible de réaliser une seconde hydroamination intramoléculaire de l'alcène formé en mettant en jeu le deuxième atome d'azote de l'urée (Schéma 62). Ce type de réaction cascade a semblé toutefois être dépendant de la taille de l'espaceur entre l'urée et l'allène. Dans le cas où celui-ci possède un carbone de moins que dans l'exemple ci-dessous (Schéma 62), des conditions réactionnelles plus dures ( $120^\circ\text{C}$  durant 96 heures) ont été nécessaires pour effectuer cette réaction cascade avec succès.

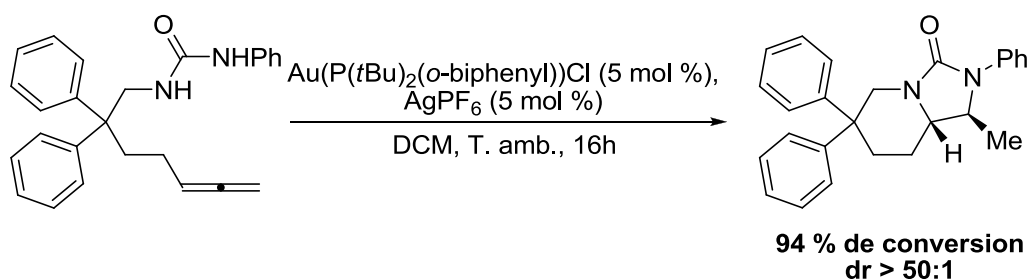
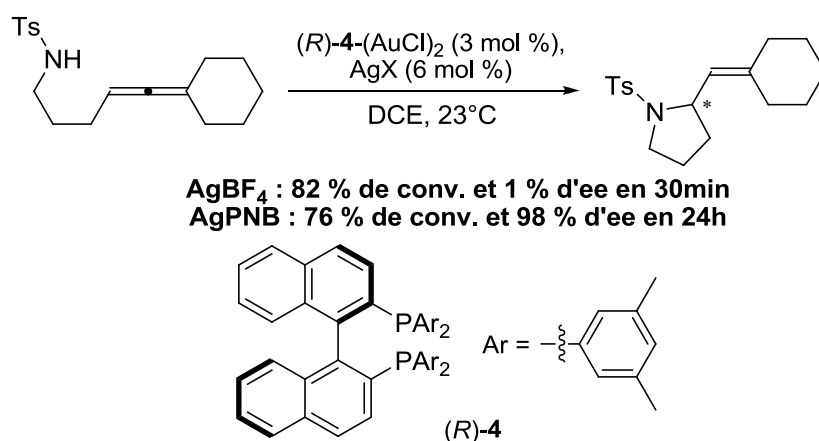


Schéma 62 : Première étude des substrats de type urée rapportée par l'équipe de Widenhoefer<sup>102</sup>

<sup>102</sup> H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671.

Dans une seconde étude<sup>103</sup> dédiée à ces substrats à fonction urée, l'équipe de Widenhoefer a appliqué avec succès (conversions et excès énantiomériques élevés) le système catalytique binucléaire d'or (I) portant le ligand chiral du type « méthoxy-Biphep » (*S*)-**1**. Ce système catalytique ne permet toutefois pas la réaction cascade décrite précédemment (**Schéma 62**).

En 2007, le groupe de Toste a publié plusieurs systèmes catalytiques permettant de réaliser l'hydroamination intramoléculaire des allènes. Le premier est du même type<sup>104</sup> que celui déjà proposé par l'équipe de Widenhoefer.<sup>101,103</sup> Il s'agit d'un système binucléaire portant un ligand bidente chiral. Le ligand xylyl-Binap (*R*)-**4** est apparu comme le plus adapté à cette réaction (**Schéma 63**). Toutefois, d'autres ligands chiraux (SegPhos, SynPhos, methoxy-Biphep, par exemple) ont également généré des systèmes catalytiques induisant des stéréosélectivités élevées. De plus, le choix du sel d'argent, source de l'anion du système catalytique, s'est avéré primordiale pour l'obtention d'une réaction stéréosélective (**Schéma 63**).



**Schéma 63 : Premier système catalytique développé par l'équipe de Toste<sup>104</sup>**

Le second système catalytique développé par l'équipe de Toste a été de type mononucléaire portant un ligand phosphine achiral.<sup>105</sup> Dans cette étude, la source de chiralité est apportée par l'anion du système catalytique (*R*)-**5** (**Schéma 64**). Des excès énantiomériques très élevés ont été obtenus pour l'hydroamination intramoléculaire d'allènes substitués. Notons que ce système catalytique a également été testé en hydroalkoxylation

<sup>103</sup> H. Li, S. Du Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 316.

<sup>104</sup> a) R. L. Lalonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 598 ; b) R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452.

<sup>105</sup> G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, 317, 496.

intramoléculaire des allènes, mais que l'utilisation d'une phosphine chirale a été nécessaire afin d'augmenter les excès énantiomériques.

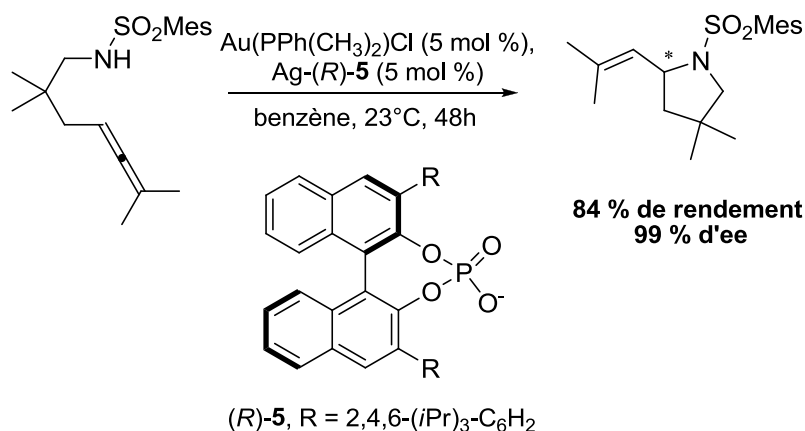


Schéma 64 : Second système catalytique développé par l'équipe de Toste<sup>105</sup>

En 2009, le groupe de Mikami<sup>106</sup> a préparé des complexes binucléaires d'or (I) chiraux à partir d'un ligand du type Biphep (*S*)-6, d'un précurseur d'or (I) et de *p*-nitrobenzoate d'argent.<sup>105</sup> Ces complexes chiraux d'or (I) ont ensuite été appliqués avec succès pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes (Schéma 65).

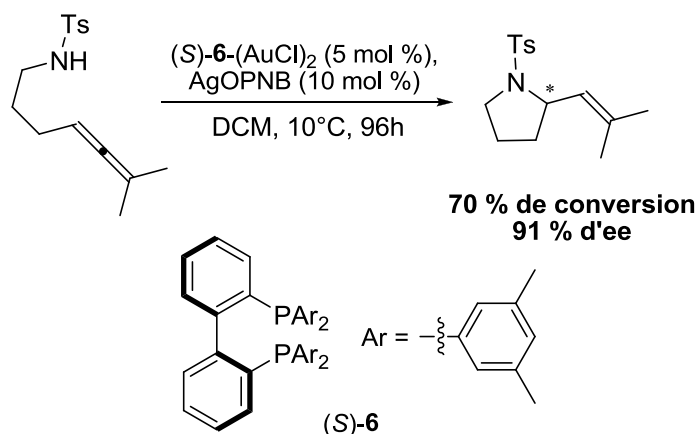


Schéma 65 : Travail présenté par l'équipe de Mikami<sup>106</sup>

La même année, le groupe de Manzo<sup>107</sup> a proposé une méthode de synthèse des 2-vinylimidazolidinones grâce à l'hydroamination intramoléculaire d' $\alpha$ -amino allénamides (Schéma 66). Ces auteurs ont montré que le sel inorganique AuCl<sub>3</sub> et le complexe

<sup>106</sup> K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073.

<sup>107</sup> A. M. Manzo, A. D. Perboni, G. Broggin, M. Rigamonti, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4696.



$[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{BF}_4]$  étaient actifs pour cette réaction, le premier permettant une réaction plus rapide.

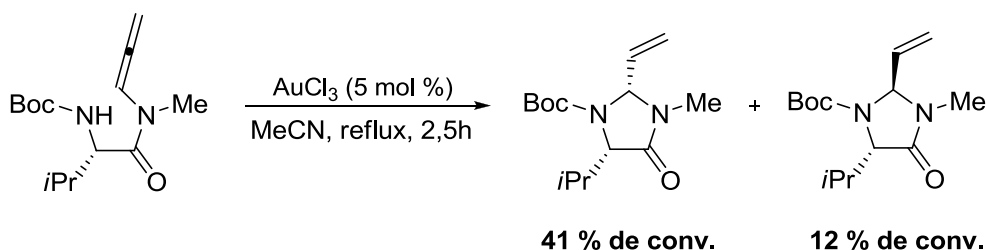


Schéma 66 : Synthèse des 2-vinylimidazolidinones proposée par l'équipe de Manzo<sup>107</sup>

Toujours en 2009, le groupe de Kinderman<sup>108</sup> a publié la cyclisation d' $\alpha$ -allenyl lactames via l'hydroamination intramoléculaire des allènes catalysée par le complexe d'or (I)  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{BF}_4]$  ou le sel d'or (III)  $\text{AuCl}_3$ , ce dernier étant le plus actif pour cette réaction (Schéma 67).

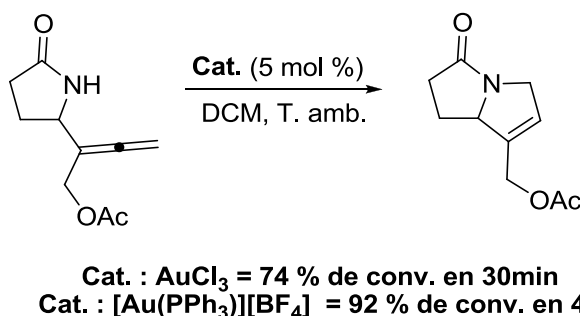
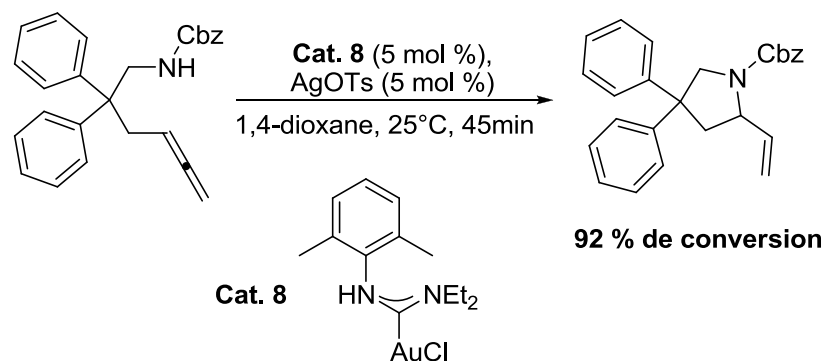


Schéma 67 : Travaux présentés par l'équipe de Kinderman<sup>108</sup>

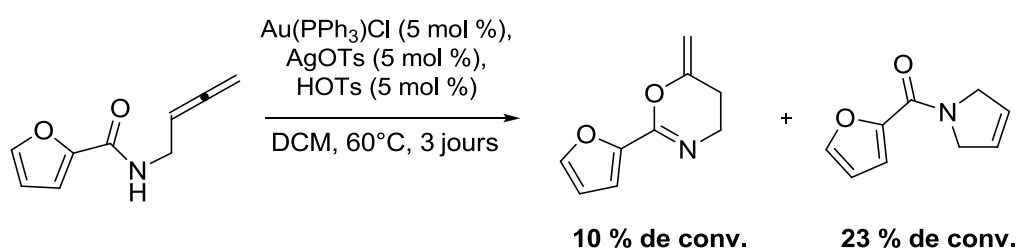
Un an plus tard, le groupe d'Espinet<sup>109</sup> a rapporté la synthèse de complexes aminocarbènes acycliques d'or (I) (**cat. 8**). Ce groupe a ensuite comparé les activités catalytiques de ces complexes d'or (I) à celles d'autres systèmes catalytiques déjà décrits dans la bibliographie. Par exemple, en ce qui concerne l'hydroamination intramoléculaire des allènes, l'équipe d'Espinet a obtenu des résultats similaires à ceux de Widenhofer<sup>100</sup> avec le complexe  $[\text{Au}(\text{P}(t\text{Bu})_2(o\text{-biphenyl}))][\text{OTf}]$  (Schéma 68).

<sup>108</sup> A. C. Berman, J. Dijkink, J. H. van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327.

<sup>109</sup> C. Bartolomé, D. Garcia-Cuadrado, Z. Ramiro, P. Espinet, *Organometallics* **2010**, *29*, 3589.

Schéma 68 : Réactivité du complexe synthétisé par le groupe d'Espinet<sup>109</sup>

En 2011, le groupe d'Hashmi<sup>110</sup> a publié la synthèse d'1,3-oxazines via la cyclisation des allénamides correspondants. Dans plusieurs cas, la formation d'un produit secondaire issue de la réaction d'hydroamination intramoléculaire des allènes (Schéma 69) a été observée. Il est apparu que la formation de ce produit était favorisée par l'emploi du complexe aminocarbène d'or (I) IPrAuCl.

Schéma 69 : Synthèse d'1,3-oxazines proposée par l'équipe d'Hashmi<sup>110</sup>

La même année, le groupe de Lee<sup>111</sup> a présenté une étude théorique de l'hydroamination intramoléculaire asymétrique des allènes en analysant le mécanisme réactionnel du système catalytique développé par le groupe de Toste,<sup>104</sup> et notamment l'effet de l'anion coordinant PNB (*p*-nitrobenzoate). Lee et ses collaborateurs suggèrent que le centre métallique active en premier la fonction amine du substrat. Cela orienterait la réaction de façon à favoriser la stéréosélectivité de la réaction. L'étape suivante serait l'activation de l'allène, suivie de l'attaque *cis* de l'amine sur le complexe or-diène. L'orientation de cette étape semble surprenante du fait des nombreuses études en faveur d'une attaque *anti*. Précisons que la modélisation du substrat développée par l'équipe de Lee ne prend pas en

<sup>110</sup> A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, S. Litters, F. Rominger, M. Pernpointner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5661.

<sup>111</sup> J. H. Kim, S. W. Park, S. R. Park, S. Lee, E. J. Kang, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1982.

compte la présence d'un groupe fonctionnel sur l'amine. Enfin, la dernière étape de ce cycle serait la proto-deauration qui semble être rapide.

Enfin, le groupe de Bebbington<sup>112</sup> a récemment proposé la synthèse de sulfamidates via une réaction d'hydroamination intramoléculaire des allènes catalysée par le complexe d'or (I)  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{NTf}_2]$  (Schéma 70).

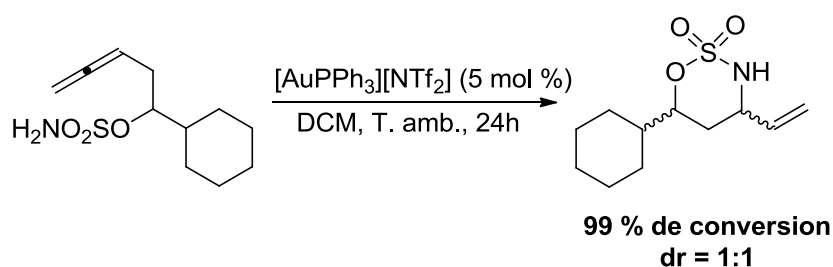


Schéma 70 : Synthèse de sulfamidates proposée par l'équipe de Bebbington<sup>112</sup>

En résumé, la réaction d'hydroamination intramoléculaire des allènes catalysée par des complexes d'or a été très étudiée. La diversité des substrats et des systèmes catalytiques sont prometteurs. De plus, plusieurs groupes ont déjà réussi à développer une version asymétrique de cette réaction et ont obtenu de très bonnes énantiosélectivités. Toutefois, en dépit d'études mécanistiques parfois très détaillées, certains aspects de cette réaction restent à approfondir.

De façon générale, depuis une dizaine d'années, les réactions d'hydroamination catalysée par des complexes d'or (I) ou (III) ont connu un fort engouement, à l'exception de la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés qui a été peu étudiée. Des avancées significatives ont été réalisées sur la compréhension des mécanismes de ces réactions. De plus, de nombreuses études de catalyse asymétrique ont montré la possibilité de réaliser ces réactions avec des stéréosélectivités élevées.

## IV- Conclusion

<sup>112</sup> M. C. M. Higginbotham, M. W. P. Bebbington, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7565.

Ce chapitre bibliographique nous a permis, dans une certaine mesure, de présenter un état de l'art des réactions d'hydroamination des alcènes, des diènes et des allènes catalysées par des complexes de cuivre, d'argent et d'or.

La première partie de ce chapitre a été dédiée aux réactions d'hydroamination catalysées par des complexes de cuivre (I) ou (II). Ces complexes de cuivre ont surtout été employés comme catalyseur pour l'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés, et de nombreux substrats sont réactifs dans ces conditions catalytiques. D'un point de vue mécanistique, Spencer<sup>26</sup> a soulevé l'un des problèmes majeurs de ces complexes : ceux-ci sont facilement hydrolysables et génèrent de fait des acides de Brønsted qui peuvent parasiter l'activité catalytique des complexes de cuivre. Toutefois, les groupes de Gunnoe<sup>33</sup> et de Palomo<sup>30</sup> ont proposé des méthodes permettant de stabiliser les complexes de cuivre de façon à obtenir de bonnes activités catalytiques. Les autres réactions d'hydroamination catalysées par des complexes de cuivre ont été peu étudiées, si bien que la gamme de substrats reste assez restreinte et, de plus, peu d'avancées ont été réalisées sur la compréhension des mécanismes réactionnels.

La seconde partie de ce chapitre bibliographique a été consacrée aux réactions d'hydroamination catalysées par des sels d'argent (I). La réactivité intrinsèque de ces derniers est apparue comme non-négligeable. Il s'est avéré que depuis le début des années 80, les sels d'argent (I) étaient souvent utilisés dans les synthèses multi-étapes comme catalyseurs des réactions d'hydroamination intramoléculaires des allènes. De nombreux types de substrats ont ainsi été transformés. Toutefois, aucune étude sur une réaction d'hydroamination catalysée par des complexes organométalliques à base d'argent (I) n'a été réalisée. Il semble donc que l'emploi des sels d'argent pour abstraire des halogènes présents sur les centres métalliques n'est pas toujours sans conséquences sur le déroulement des réactions et que ce paramètre ne devrait pas être négligé.

La troisième et dernière partie de ce chapitre bibliographique a concerné les réactions d'hydroamination catalysées par des complexes d'or (I) ou (III). Depuis une dizaine d'années, ce domaine de la chimie a connu un fort engouement et de nombreuses études ont été réalisées sur ces réactions. Il est à noter toutefois que la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés a été très peu étudiée par rapport aux autres réactions. Concernant ces autres réactions d'hydroamination, les avancées sur la compréhension des mécanismes sont importantes. Dans le cas des substrats azotés au caractère basique et/ou nucléophile fortement prononcé, le centre métallique va d'abord activer ce dernier pour ensuite s'additionner sur la liaison multiple carbone-carbone. Dans le cas où ce caractère est

moins prononcé, le centre métallique va d'abord activer la liaison multiple carbone-carbone. Le nucléophile s'additionne ensuite en *anti* sur ce complexe alcène. La dernière étape de proto-déauration semble être limitante, mais peut être assistée par l'anion triflate associé au complexe d'or et/ou dans certains cas par le groupe fonctionnel porté par l'amine. Enfin, il est à noter que de nombreuses réactions stéréosélectives ont également été décrites.

Les trois prochains chapitres de ce manuscrit regroupent les résultats obtenus au cours de ces trois ans de thèse. Le premier est consacré à l'étude des réactions d'hydroamination des alcènes non-activés catalysées par des complexes de cuivre (I) et (II). Le second traite des réactions d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés catalysées par des complexes aminocarbènes d'or (I) et (III). Le dernier présente l'étude des réactions d'hydroamination asymétrique intramoléculaire des allènes et des alcènes.

## Références

- [1] a) J. J. Brunet, D. Neibecker, *Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation*; Togni, A., Grützmacher, H., Eds. VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp 91-141 ; b) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675 ; c) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795 ; d) K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367.
- [2] R. Z. Taube, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils, W. A. Hermann, Eds., VCH : Weinheim, **1996**, Vol. 1.
- [3] a) A. M. Johns, N. Sakai, A. Ridder, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9306 ; b) J. J. Brunet, D. Neibecker, F. Agbossou-Niedercorn, *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 235.
- [4] Selon les calculs DFT/B3LYP > 48 kcal/mol (298K) dans la phase gazeuse pour la réaction modèle entre l'éthylène et l'ammoniac, voir S. Sitha, L. Jewell, *Tetrahedron* **2010**, 3030.
- [5] J. Haggins, *Chem. Eng. News* **1993**, *71*, 23.
- [6] Voir par exemple : R. E. McKinney Brooner, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6170 ; b) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179 ; c) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542.
- [7] Voir par exemple : J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795.
- [8] Voir par exemple : a) C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2193 ; b) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics* **2011**, *30*, 1403 ; c) S. Harder, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852.
- [9] Voir par exemple : a) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079 ; b) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657 ; c) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
- [10] Voir par exemple : a) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2007**, 5105 ; b) K. C. Hultsch, D. V. Gribkov, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4441 ; c) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673.
- [11] Voir par exemple : a) M. Tada, M. Shimamoto, T. Sasaki, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 2563 ; b) M. K. Richmond, S. L. Scott, G. P. A. Yap, H. Alper, *Organometallics* **2002**, *21*, 3395 ; c) N. Mizuno, M. Tabata, T. Uematsu, M. Iwamoto, *J. Catal.* **1994**, *146*, 249.
- [12] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939 ; c) C. Hahn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5888.
- [13] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368.
- [14] a) W. F. Hölderich, *Catal. Today* **2000**, *62*, 115 ; b) U. Dingerdissen, K. Eller, R. Kummer, H. J. Lützel, P. Stops, J. Herrmann (BASF AG), WO 97/07088, **1995** ; c) A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Hölderich, *Appl. Catal. A* **1994**, *115*, 173 ; d) W. F. Hölderich, V. Taglieber, H. Pohl, R. Kummer, K. G. Baur (BASF AG), DE 36342747, **1987**.
- [15] a) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 823 ; b) G. A. Molander, E. D. Dowdy, S. K. Pack, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344 ; c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323.
- [16] Voir par exemple : a) E. Busto, V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3998 ; b) U. Karl, A. Simon, *Chemistry Today / Chimica Oggi* **2009**, *25*, 11 ; c) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.
- [17] J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3561.
- [18] C. Munro-Leighton, S. A. Delp, N. M. Alsop, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Chem. Commun.* **2008**, 111.
- [19] R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6571.
- [20] H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2145.
- [21] H. Ohmiya, M. Yoshida, M. Sawamura, *Synlett* **2010**, *14*, 2136.
- [22] a) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis* ; Pergamon Press : Oxford, **1992**, p.114 ; b) E. F. Kleinmann, *Comprehensive Organic Synthesis* ; B. M. Trost, Edition ; Pergamon : New York, **1991**, Vol. 2, Ch. 4.1.
- [23] Voir par exemple : a) Y. F. Cai, L. Li, M. X. Luo, K. F. Yang, G. Q. Lai, J. X. Jiang, L. W. Xu, *Chirality*, **2011**, *23*, 397 ; b) M. Beller, C. Breindl, M. Eichberger, C. G. Hartung, J. Seayad, O. R. Thiel, A. Tillack, H. Trauthwein, *Synlett* **2002**, 1579 ; c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675 ; d) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 743 et p. 1027.
- [24] G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, H. Kim, R. Perciaccante, A. Tolomelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2395.
- [25] T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3891.
- [26] T. C. Wabnitz, J. Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484.
- [27] T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2141.

- [28] L. G. Sill n, A. E. Martell, *Stability Constants of Metal-Ion Complexes, Chemical Society Special Publications 17 and 25 (Supplement 1)*, The Chemical Society, London, **1964, 1971**.
- [29] F. Lengfeld, *Am. Chem. J.* **1901**, 26, 324.
- [30] C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gomez-Bengoa, J. M. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9188.
- [31] C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4154.
- [32] M. L. Kantam, V. Neeraja, B. Kavita, B. Neelima, M. K. Chaudhuri, S. Hussain, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 763.
- [33] a) C. Munro-Leighton, S. A. Delp, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Organometallics* **2007**, 26, 1483 ; b) C. Munro-Leighton, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1446 ; c) L. A. Goj, E. D. Blue, S. A. Delp, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, A. W. Pierpont, J. L. Petersen, P. D. Boyle, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 9032.
- [34] S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2320.
- [35] R. Corberan, S. Marrot, N. Dellus, N. Merceron-Saffon, T. Kato, E. Peris, A. Baceiredo, *Organometallics* **2009**, 28, 326.
- [36] A. Tshuhako, D. Oikawa, K. Sakai, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6529.
- [37] Voir par exemple : Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3199.
- [38] Exemple de référence sur l'effet de la présence de sel d'argent : a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9012 ; b) S. R. Patrick, I. I. F. Boogaerts, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 892.
- [39] a) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3451 ; b) X. Giner, C. Najera, *Synlett* **2009**, 3211.
- [40] A. Baeza, C. Najera, *Synlett* **2011**, 631.
- [41] a) Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1100 ; b) Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4937.
- [42] a) S. Ma, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 701 ; b) R. W. Bates, V. Satcharoen, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 12.
- [43] S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3074 .
- [44] a) A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1979**, B33, 309 ; b) L. I. Olsson, A. Claesson, *Synthesis* **1979**, 743.
- [45] a) S. Arseniyadis, J. Sartoretti, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 729 ; b) S. Arseniyadis, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3997.
- [46] D. N. A. Fox, T. Gallagher, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4697 ; b) D. N. A. Fox, D. Lathbury, M. F. Mahon, K. C. Molloy, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1073 ; c) R. Kinsman, D. Lathbury, P. Vernon, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 243 ; d) D. Lathbury, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 114.
- [47] I. W. Davies, T. Gallagher, R. B. Lamont, D. I. C. Scopes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 335.
- [48] M. Kimura, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6359.
- [49] H. Ohno, A. Toda, Y. Miwa, T. Taga, E. Osawa, Y. Yamaoka, N. Fujii, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2292.
- [50] a) J. D. Ha, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10012 ; b) J. D. Ha, D. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4550.
- [51] M. O. Amombo, A. Hausherr, H. U. Reissig, *Synlett* **1999**, 1871.
- [52] a) S. Kaden, H. U. Reissig, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4763 ; b) O. Fl gel, H. U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2797.
- [53] a) R. K. Dieter, N. Chen, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8755 ; b) R. K. Dieter, N. Chen, H. Yu, L. E. Nice, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2109 ; c) R. K. Dieter, H. Yu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3855.
- [54] B. Mitasev, K. M. Brummond, *Synlett* **2006**, 3100.
- [55] a) R. Bates, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3928 ; b) R. Bates, Y. Lu, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9460 ; c) R. W. Bates, J. A. Nemeth, R. H. Snell, *Synthesis* **2008**, 1033.
- [56] Voir par exemple : a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5232 ; b) S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612 ; c) E. Jiménez-N n ez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326 ; d) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351 ; e) A. Furstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.
- [57] Voir par exemple : a) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, 68, 8079 ; b) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657 ; c) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5382 ; d) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266 ; e) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3239 ; f) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.
- [58] J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1798.
- [59] C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1744.
- [60] Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4175.

- [61] X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707.
- [62] X. Giner, C. Najera, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2919.
- [63] G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853.
- [64] G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Organometallics* **2010**, *29*, 5919.
- [65] Z. Zhang, S. Du Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5372.
- [66] X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3451.
- [67] R. A. Sanguramath, T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7592.
- [68] J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.
- [69] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.
- [70] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2006**, 4143.
- [71] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303.
- [72] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2008**, 2741.
- [73] X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707.
- [74] M. Shi, L. P. Liu, J. Tang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4043.
- [75] R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226.
- [76] a) M. Kojima, K. Mikami, *Synlett* **2012**, *23*, 57 ; b) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073.
- [77] a) H. Kitahara, H. Sakurai, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *696*, 442 ; c) S. Hidehiro, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 46.
- [78] M. C. P. Yeh, H. F. Pai, Z. J. Lin, B. R. Lee, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4789.
- [79] D. B. Ramachary, V. V. Narayana, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3514.
- [80] A. Baeza, C. Najera, *Synlett* **2011**, 631.
- [81] P. Kothandaraman, C. Huang, D. Susanti, W. Rao, P. W. H. Chan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10081.
- [82] O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919.
- [83] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.
- [84] S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319.
- [85] R. Corberan, S. Marrot, N. Dellus, N. Merceron-Saffon, T. Kato, E. Peris, A. Baceiredo, *Organometallics* **2009**, *28*, 326.
- [86] a) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314 ; b) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4908.
- [87] a) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Synlett* **2007**, 1767 ; b) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1799.
- [88] V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224.
- [89] X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3166.
- [90] R. Kinjo, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5560.
- [91] R. E. Kinder, Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3157.
- [92] A. N. Duncan, R. A. Widenhoefer, *Synlett* **2010**, 419.
- [93] A. W. Hill, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5406.
- [94] Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13064.
- [95] K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175.
- [96] N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121.
- [97] a) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339 ; b) N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H. T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063 ; c) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634.
- [98] P. H. Lee, H. Kim, K. Lee, M. Kim, K. Noh, H. Kim, D. Seomoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1840.
- [99] N. T. Patil, L. M. Lutete, N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4749.
- [100] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.
- [101] a) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2887 ; b) Z. Zhang, C.F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148.
- [102] H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671.
- [103] H. Li, S. Du Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 316.
- [104] a) R. L. Lalonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598 ; b) R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.
- [105] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496.
- [106] K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073.
- [107] A. M. Manzo, A. D. Perboni, G. Brogini, M. Rigamonti, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4696.



- [108] A. C. Berman, J. Dijkink, J. H. van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327.
- [109] C. Bartolomé, D. Garcia-Cuadrado, Z. Ramiro, P. Espinet, *Organometallics* **2010**, *29*, 3589.
- [110] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, S. Litters, F. Rominger, M. Pernpointner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5661.
- [111] J. H. Kim, S. W. Park, S. R. Park, S. Lee, E. J. Kang, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1982.

**Chapitre II -  
Réactions d'hydroamination inter- et  
intramoléculaire des alcènes non-activés catalysées  
par des complexes de cuivre (I) et (II)**

## I- Résultats préliminaires

L'utilisation de complexe de cuivre (I) ou (II) comme précurseurs catalytiques pour la réaction d'hydroamination inter ou intramoléculaire des alcènes est encore peu décrite aujourd'hui. En effet, à ce jour, seuls quelques exemples sont décrits dans la bibliographie, comme mentionné dans le chapitre précédent. Pourtant, le caractère non toxique et le prix peu élevé des précurseurs métalliques à base de cuivre en font des candidats très intéressants. Il est à noter que l'activation des alcènes via la coordination de la double liaison carbone-carbone par un centre métallique est un phénomène largement étudié<sup>1</sup> avec différentes applications, comme modèle biomimétique des récepteurs à éthylène des plantes<sup>2</sup> par exemple. Une telle coordination devrait être bénéfique pour activer les alcènes vis-à-vis des amines en hydroamination.

La première partie de cette étude consiste à développer un nouveau système catalytique à base de cuivre (I) ou (II) permettant de réaliser la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes. La seconde partie, qui constitue un volet particulièrement ambitieux, sera de l'extension du système catalytique développé à une réaction d'hydroamination intermoléculaire asymétrique. Ceci sera abordé via l'utilisation de ligands chiraux.

### 1- Choix du précurseur catalytique

Différentes sources de cuivre (I) et (II) ont été testées pour la réaction du *p*-toluène-sulfonamide avec le norbornène dans des conditions identiques à celles exploitées par Hii<sup>3</sup> et ses collaborateurs. Le choix de ce couple de substrat type, couramment utilisé comme modèle pour la réaction intermoléculaire d'hydroamination, a été motivé par la réactivité importante qu'il présente habituellement. Le **tableau 1** présente les résultats obtenus.

---

<sup>1</sup> Voici quelques exemples de complexes Cuivre-oléfine : a) P. O. Oguadinma, F. Schaper, *Organometallics* **2009**, 28, 6721 ; b) J. S. Thompson, A. Z. Bradley, K. H. Park, K. D. Dobbs, W. Marshall, *Organometallics* **2006**, 25, 2712 ; c) G. Pampaloni, R. Peloso, C. Graiff, A. Tiripicchio, *Organometallics* **2005**, 24, 819 ; d) W. A. Braunecker, T. Pintauer, N. V. Tsarevsky, G. Kickelbick, K. Matyjaszewski, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 916 ; e) P. Kamau, R. B. Jordan, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 884.

<sup>2</sup> a) R. Dias, J. Wu, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 509 ; b) J. S. Thompson, R. L. Harlow, J. F. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3522.

<sup>3</sup> J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3561.

Tableau 1 : Variation de la source de cuivre

Entrée	Catalyseur	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	Cu(acac) <sub>2</sub>	0
2	CuSO <sub>4</sub>	0
3	Cu(OAc) <sub>2</sub>	0
4	CuTc	0
5	CuCN	0
6	CuCl <sub>2</sub>	0
7	Cu(OTf) <sub>2</sub>	> 95

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.

Ces résultats sont surprenants. En effet, excepté en présence de triflate de cuivre (II) (**entrée 7**) pour lequel une conversion presque totale a été mesurée, aucune conversion n'a été obtenue en présence des autres sources de cuivre (I) ou (II) (**entrées 1-6**). Les halogénures de cuivre (II) n'ont pas permis d'assister la transformation bien qu'ils soient en mesure de catalyser l'hydroamination intramoléculaire d'allènes.<sup>4</sup> Par ailleurs, la détermination de la structure du produit isolé par RMN <sup>1</sup>H a permis de conclure à une configuration *exo*, en accord avec la bibliographie.<sup>5</sup>

Un dernier essai a été réalisé en présence d'un complexe du type cuivre-Salen (II) présenté dans le **schéma 1**. Aucune conversion n'a été obtenue, malgré un chauffage à 100°C durant 20 heures.

<sup>4</sup> A. Tshako, D. Oikawa, K. Sakai, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6529.

<sup>5</sup> Typiquement, la constante de couplage <sup>3</sup>J pour le proton du carbone lié à l'azote et < 1Hz pour un proton *endo* et de ~4 Hz pour un proton *exo*. Voir : a) P. Laszlo, P. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1171 ; b) J. E. Franz, C. Osuch, M. W. Dietrich, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2922.

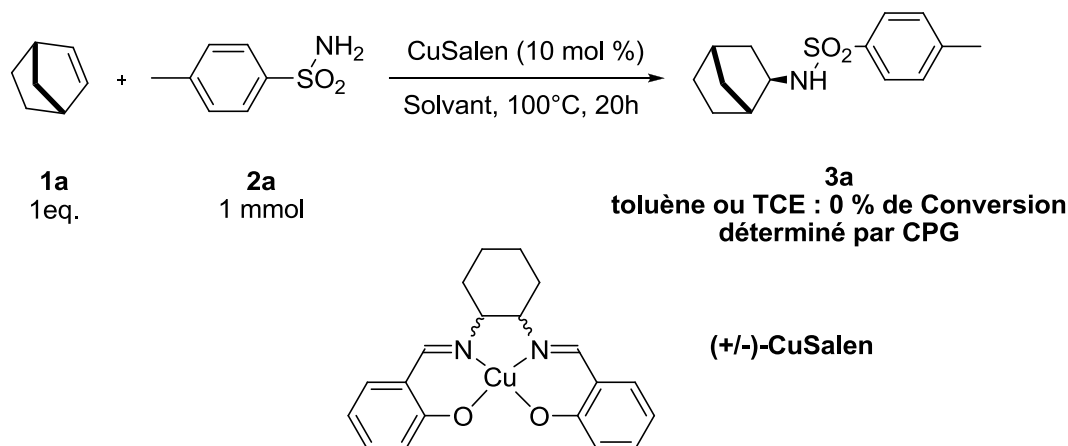


Schéma 1 : Réactivité du complexe « (+/-)-CuSalen »

Il ressort de cette étude que le triflate de cuivre (II) semble être le sel de cuivre le plus approprié pour réaliser notre étude.

## 2- Optimisation du système catalytique

Ayant sélectionné le précurseur  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  permettant de réaliser la réaction entre le *p*-toluène-sulfonamide et le norbornène, la première étape du travail d'optimisation a consisté en une variation des conditions opératoires. Pour ce faire, différents paramètres (ligand, charge catalytique, température...) ont été variés.

### a- Variation du ligand

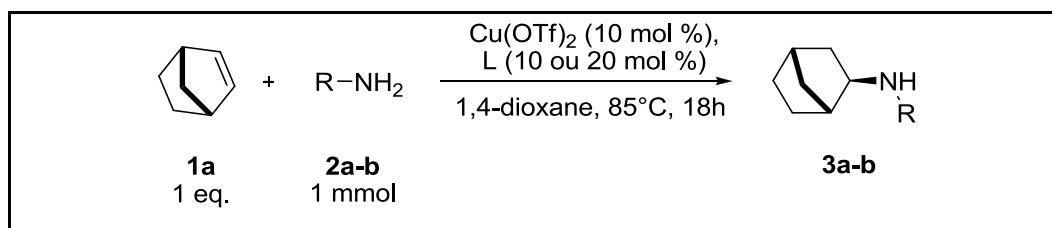
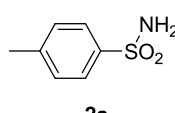
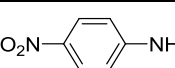
Ayant pour but final de développer un système catalytique permettant de réaliser l'hydroamination asymétrique intra et/ou intermoléculaire des alcènes, l'utilisation d'un ligand comme source de chiralité devient donc primordiale. De fait, l'étude de l'introduction de ligands dans le système catalytique est essentielle.

Le choix de la famille des ligands phosphorés s'est imposé très rapidement pour deux raisons. Tout d'abord, la gamme de ligands phosphorés commerciaux est très étendue, ce qui rendra d'autant plus aisée l'étude de ligands chiraux pour la version asymétrique. Ensuite, la chimie des ligands phosphorés ayant été très développée ces dernières décennies, leur accès sera facilité car de très nombreuses synthèses sont déjà décrites.

Différents ligands phosphorés mono ou bidentés de type phosphine ou phosphite ont été testés dans la réaction du *p*-toluène-sulfonamide et de la *p*-nitro-aniline sur le norbornène

dans le 1,4-dioxane pendant 18 heures à 85°C. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 2**.

**Tableau 2 : Variation du ligand**

				
Nucléophile	Entrée	Ligand (L)	Quantité de ligand (mol %)	Conversion <sup>a</sup> 3a-b (%)
 <b>2a</b>	<b>1</b>	P(Ph) <sub>3</sub>	20	65
	<b>2</b>	P(OPh) <sub>3</sub>	20	> 95
	<b>3</b>	P(OEt) <sub>3</sub>	20	> 95
	<b>4</b>	P(Cy) <sub>3</sub>	20	0
	<b>6</b>	Dppe	10	> 95
	<b>7</b>	Dppp	10	95
	 <b>2b</b>	<b>8</b>	P(OEt) <sub>3</sub>	20
<b>9</b>		P(OPh) <sub>3</sub>	20	75
<b>10</b>		Dppe	10	70

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.

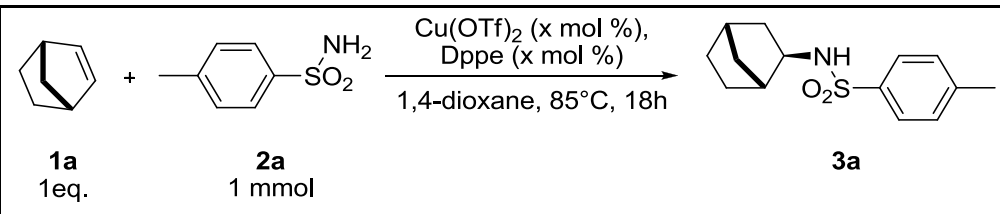
Tout d'abord, une différence importante de réactivité entre les deux nucléophiles azotés a été observée lorsqu'un même système catalytique est utilisé. Par exemple, la réaction du *p*-toluène-sulfonamide est favorisée par rapport à celle de la *p*-nitro-aniline (**entrées 3 et 8**). Ensuite, il semble que les ligands de type phosphite fournissent un catalyseur plus efficace que les phosphines (**entrées 1-4**). De la même façon, les diphosphines ont semblé plus adaptées que les monophosphines (**entrées 1 et 4 à 7**). Deux ligands se sont distingués à l'issue de cette étude : le ligand Dppe (diphénylphosphinoéthane) et le triphénylphosphite (**entrées 2, 6, 9 et 10**). Pour des raisons pratiques, la Dppe solide a été utilisée préférentiellement par rapport au triphénylphosphite pour la suite de cette étude. Notons que le milieu réactionnel doit être protégé de la lumière pour éviter l'activation photochimique du norbornène aboutissant à sa dimérisation.<sup>6</sup> La réaction de la *p*-nitro-aniline avec le norbornène a fourni également le produit de configuration *exo*.

<sup>6</sup> R. G. Salomon, J. K. Kochi, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 27, 2529.

b- Optimisation des conditions de réactions

Nous avons ensuite cherché à cerner les conditions optimales de charge catalytique et de température. Ainsi, la réaction modèle de **2a** sur **1a** et les conditions standard ont été appliquées (1,4-dioxane, 85°C, 18h). Les résultats sont rassemblés **tableau 3**.

**Tableau 3 : Variation de la charge catalytique**

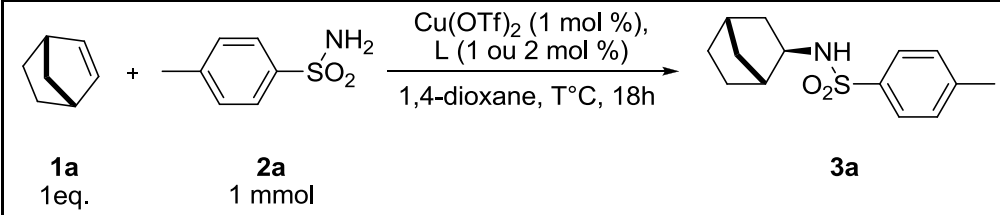
		
Entrée	Charge catalytique (x mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	10	> 95
2	1	> 95
3	0,1	> 95

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.

Dans ces conditions réactionnelles, et pour ce couple de substrat, il a été possible de réduire la charge catalytique à 0,1 mol % sans perte d'activité.

La dernière étape de cette optimisation consiste à varier la température de réaction. Le même couple de substrats a été étudié, avec une charge catalytique de 1 mol %, dans le 1,4-dioxane pendant 18 heures. Le **tableau 4** expose les résultats obtenus.

**Tableau 4 : Variation de la température**

				
Entrée	Ligand (L)	Quantité de ligand (mol %)	Température (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	Dppe	1	40	> 95
2	Dppe	1	25	0
3	P(OPh) <sub>3</sub>	2	25	10

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.

La température a pu être abaissée à 40°C sans noter de perte d'activité du catalyseur. A 25°C, seul l'utilisation de triphénylphosphite à la place de la Dppe a permis d'obtenir une faible conversion.

Suite à cette étude, la température de réaction et la charge catalytique ont pu être abaissées respectivement à 40°C et 1 mol % sans noter de perte d'activité pour le couple de substrats norbornène et *p*-toluène-sulfonamide.

### 3- Variation du nucléophile azoté

L'étape suivante de l'étude de ce système catalytique est destinée à cerner son potentiel en l'appliquant à la réaction d'autres nucléophiles azotés avec le norbornène. Des conditions réactionnelles plus dures que celles déterminées précédemment ont été appliquées de façon à exacerber la réactivité du catalyseur. Les résultats obtenus sont présentés **tableau 5**.

**Tableau 5 : Variation du nucléophile azoté**

Entrée	Nucléophile	pKa (dans le DMSO)	Conversion <sup>a</sup> 3a-f (%)	
1	2a	~ 16 <sup>c</sup>	> 95	
2	2b	20,9	75	
3	2c	20,8	> 95	
4	2d	~22-23 <sup>b</sup>	75	
5	2e	23,3	15	
6	2f	25,1	0	

<sup>a</sup> Déterminée par CPG. <sup>b</sup> « 2-fluoro-acétamide » pKa = 22,3 (DMSO). <sup>c</sup> PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> pKa = 16,1 (DMSO). pKa extraits de « Bordwell pKa Table ».<sup>7</sup>

<sup>7</sup> Valeurs obtenues sur le site suivant : <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>



Ce système catalytique est en mesure de permettre la réaction d'une variété de nucléophiles azotés avec le norbornène. Notons toutefois que des problèmes de solubilité de certaines amines peuvent expliquer partiellement l'obtention de conversions plus faibles. En effet, dans le cas de la *p*-nitro-aniline et du benzamide (**entrées 2 et 5**), le milieu réactionnel n'était pas totalement homogène. Nous avons tenté de corrélérer le pKa des nucléophiles et la conversion. Une tendance semble se dégager : les nucléophiles dont le pKa est plus faible (< 23) ont été plus réactifs (sous réserve d'une bonne solubilité). De plus, il a été constaté que les amines, comme par exemple l'aniline (pKa = 30,6 dans le DMSO<sup>7</sup>), ne réagissaient pas.

Tous les produits d'hydroamination du norbornène obtenus sont de configuration *exo*, comme l'ont confirmé les analyses réalisées par RMN <sup>1</sup>H. Cette sélectivité, largement décrite dans la bibliographie,<sup>8</sup> s'explique par des effets de torsion mais aussi par une diminution des contraintes de cycle, favorisant l'état de transition conduisant au composé *exo*.

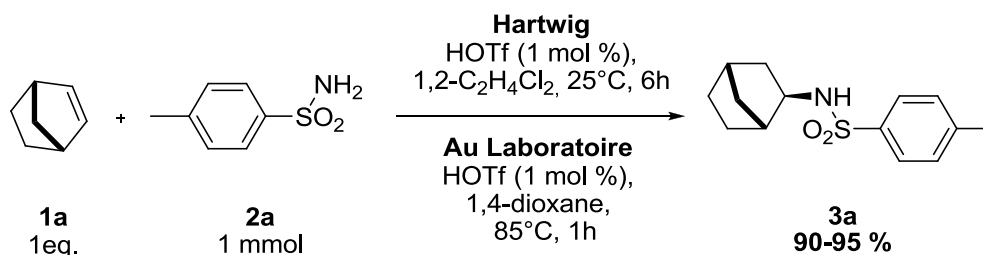
#### 4- Discussion et rationalisation

Le fait de constater que des nucléophiles plus basiques ne permettaient pas de réaliser l'hydroamination du norbornène nous a fait suspecter la contribution d'un acide de Brønsted dans le processus catalytique. Un essai a donc été réalisé avec l'acide triflique (1 mol %) comme catalyseur dans des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées précédemment (**Schéma 2**). Le produit d'hydroamination du norbornène avec le *p*-toluène-sulfonamide a été obtenu avec une conversion supérieure à 90 %. Des résultats identiques ont déjà été rapportés dans la bibliographie. En effet, Hartwig<sup>9</sup> et ses collaborateurs ont montré que l'acide triflique permet de catalyser la réaction d'hydroamination intermoléculaire de divers alcènes (styrène, cyclohexène, norbornène...). Si l'on se réfère à cette étude, une quantité catalytique d'acide triflique (1 mol %), dans des conditions réactionnelles plus douces (25°C contre 85°C) (**Schéma 2**), a fourni le produit d'hydroamination du norbornène avec le *p*-toluène-sulfonamide avec une très bonne conversion.

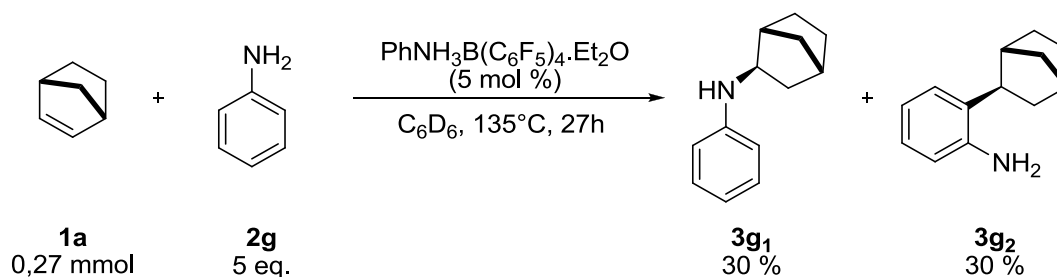
---

<sup>8</sup> a) M. Fianchini, H. Dai, H. V. R. Dias, *Chem. Commun.* **2009**, 6373 ; b) T. N. Hooper, M. Green, J. E. McGrady, J. R. Patel, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2009**, 3877 ; c) T. Ohwada, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1337 ; R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3951 ; e) K. N. Houk, N. G. Rondan, F. K. Brown, W. L. Jorgensen, J. D. Madura, D. C. Spellmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5980.

<sup>9</sup> D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4179.

Schéma 2 : Comparaison des systèmes catalytiques de Hartwig<sup>9</sup> et du laboratoire UCCS

Des observations similaires ont été rapportées par Bergman<sup>10</sup> et ses collaborateurs pour les réactions de dérivés de l'aniline plus basiques que les nucléophiles azotés que nous avons utilisés. Ainsi, Bergman et ses collaborateurs se sont attachés à trouver un organocatalyseur de type ammonium quaternaire plus performant que l'acide triflique, comme le montre la réaction du norbornène avec l'aniline (Schéma 3).

Schéma 3 : Système catalytique décrit par Bergman<sup>10</sup> et ses collaborateurs

Notons que dans cet exemple, deux produits ont été formés en quantités similaires : tout d'abord le produit d'hydroamination **3g<sub>1</sub>**, mais aussi le produit d'*ortho*-hydroarylation **3g<sub>2</sub>**. Ce dernier est caractéristique des réactions d'hydroamination catalysées par un acide de Brønsted dans ces conditions réactionnelles. Toutefois, Hartwig<sup>9</sup> et ses collaborateurs n'ont pas observé une telle réaction secondaire en utilisant HOTf dans des conditions réactionnelles plus douces (Schéma 2). Bergman<sup>10</sup> et ses collaborateurs avaient souligné la nécessité d'une température de réaction importante (150°C) pour obtenir ce produit d'hydroarylation.

Hii<sup>3</sup> et ses collaborateurs ont déjà proposé un cycle catalytique rappelé **figure 1**. La première étape de celui-ci serait la coordination du *p*-toluène-sulfonamide sur le centre métallique, aboutissant à la génération de l'amidure de cuivre et à la libération d'acide triflique. Toutefois, une catalyse acide peut-être envisagé. En effet, l'acide triflique peut activer le norbornène, formant ainsi le carbocation associé, qui peut être ensuite attaqué par le

<sup>10</sup> L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14542.

*p*-toluène-sulfonamide, fournissant ainsi le produit d'hydroamination après libération d'un proton, qui serait l'espèce catalytique active.

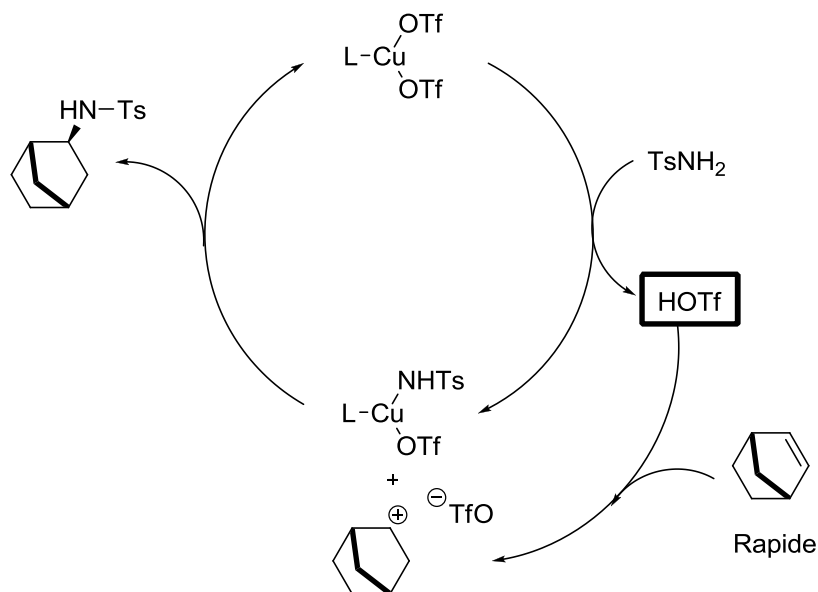


Figure 1 : Cycle catalytique proposé par Hii<sup>3</sup> et ses collaborateurs

Le milieu réactionnel serait alors le siège d'une double catalyse : le centre métallique au cuivre activant le nucléophile, et l'acide triflique généré *in situ* activant le norbornène. Cependant, les travaux du groupe de Carpentier sur la réaction d'hydroalkoxylation réfutent en partie cette théorie.<sup>11</sup> En effet, ils ont démontré que le triflate de cuivre (II) peut être réduit en cuivre (I) en présence d'un donneur d'hydrogène (Schéma 4) : comme par exemple le norbornène ou encore le dicyclopentadiène. Par analyse RPE, ils ont montré que le norbornène pouvait jouer le rôle de donneur d'hydrogène, permettant ainsi la génération d'acide triflique par réaction direct avec Cu(OTf)<sub>2</sub>.



Schéma 4 : Réduction de CuOTf<sub>2</sub> proposé par Carpentier et ses collaborateurs

D'autre part, ils ont conclu que le triflate de cuivre (II) n'avait aucune activité catalytique intrinsèque. Dans les additifs inhibant la réaction d'hydroalkoxylation des alcènes, on citera tout d'abord la 2,6-di-*tert*-butylpyridine qui est une base de Brønsted non-coordinante<sup>12</sup> capable de réagir uniquement avec les protons du milieu réactionnel. Par

<sup>11</sup> M. J. L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J. F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2496.

<sup>12</sup> H. C. Brown, B. Kranner, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 986.

ailleurs, l'ajout de TEMPO qui est connu pour réagir avec l'acide triflique par dismutation<sup>13</sup> de façon irréversible stoppe la réaction d'hydroamination. De fait, dans l'étude du groupe de Carpentier, l'acide triflique généré *in situ*, est seul responsable de l'activité catalytique observée, le cuivre jouant seulement le rôle d'inhibiteur pour l'homopolymérisation de l'alcène présent dans le milieu réactionnel.

Sur la base de ces éléments, il semble de plus en plus difficile d'attribuer au triflate de cuivre (II) seul l'activité catalytique observée vis-à-vis de la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes. En conséquence, l'étude du catalyseur basé sur  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  n'a pas été poursuivie.

## II- Vers un second système catalytique

L'étude précédente a montré qu'excepté le triflate de cuivre (II) aucun autre précurseur à base de cuivre (I) ou (II) ne permettait de réaliser la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes dans les conditions opératoires que nous avons utilisées. Néanmoins, le groupe d'Okamoto<sup>4</sup> a décrit une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'allènes catalysée par des halogénures de cuivre (II) (cf. Ch I. partie I. 3). Les halogénures de cuivre semblent donc pouvoir activer les liaisons  $\text{C}=\text{C}$  vis-à-vis de l'addition d'un nucléophile azoté. Pour activer les alcènes de notre étude, nous avons fait appel au concept d'activation électrophile des oléfines selon Chatt-Dewar-Duncanson (**Figure 2**).<sup>14</sup> La complexation des oléfines se fait par donation  $\sigma$  de la double liaison carbone-carbone de l'oléfine vers le centre métallique et par rétrodonation du centre métallique vers les orbitales  $\pi^*$  de l'alcène. Comme cette rétrodonation diminue avec le caractère cationique du centre métallique, on peut concevoir aisément qu'elle est plus importante dans le cas d'un centre métallique neutre plus riche en électrons que dans le cas du complexe mono-cationique correspondant. Si cette rétrodonation vers l'oléfine diminue, le caractère électrophile de l'alcène va augmenter favorisant les additions de nucléophiles. Ainsi, l'utilisation de complexes de cuivre (I) ou (II) cationiques comme catalyseur pour la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes pourraient présenter des atouts vis-à-vis de l'activation des alcènes.

<sup>13</sup> K. E. Nosova, E. V. Tretyakov, G. V. Romanenko, V. I. Ovcharenko, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, 52, 2231.

<sup>14</sup> a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939 ; c) C. Hahn, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5888.

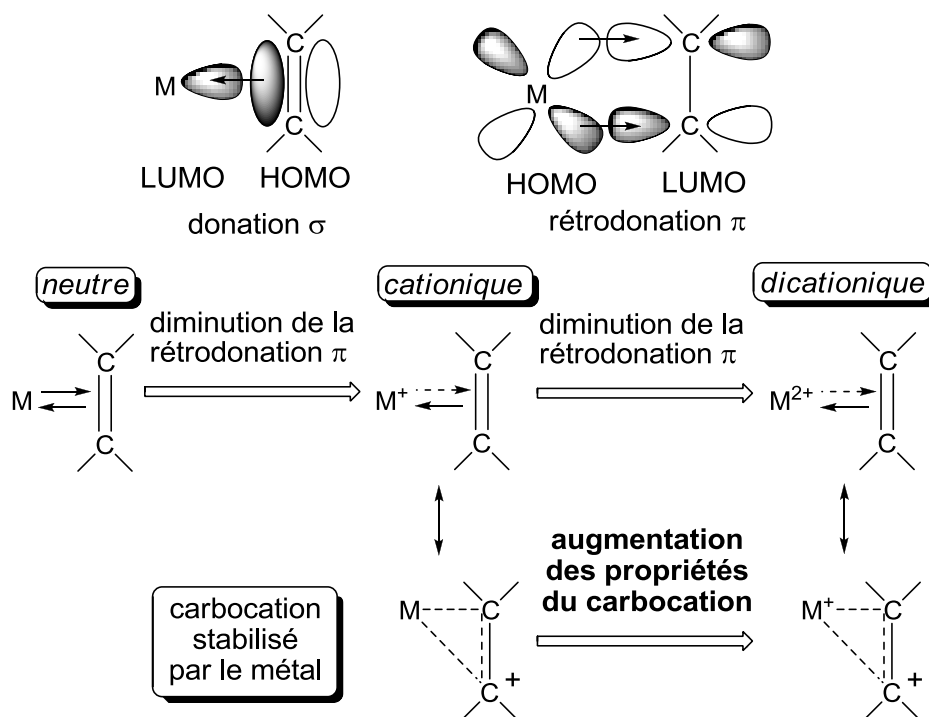


Figure 2 : Concept de Dewar-Chatt-Duncanson

## 1- Variation de la source de cuivre

Un moyen classique d'obtention des complexes cationiques à partir d'halogénures métalliques consiste à abstraire les halogènes par l'utilisation de sels d'argent. Divers halogénures de cuivres (I) et (II) associés au tétrafluoroborate d'argent ( $\text{AgBF}_4$ ) ont donc été testés dans la réaction d'hydroamination du norbornène avec le *p*-toluène-sulfonamide. Les conditions réactionnelles utilisées ainsi que les résultats obtenus sont décrits dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Variation de la source de cuivre

Entrée	Catalyseur (x mol %)	Quantité de ligand (y mol %)	Additif (mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	CuCl <sub>2</sub> (10)	10	AgBF <sub>4</sub> (20)	> 95
2	AgBF <sub>4</sub> (10)	10	-	0
3 <sup>b</sup>	AgBF <sub>4</sub> (10)	10	-	0
4	CuBr <sub>2</sub> (10)	10	AgBF <sub>4</sub> (20)	> 95
5	CuCl <sub>2</sub> (5)	5	AgBF <sub>4</sub> (10)	85
6	CuBr <sub>2</sub> (5)	5	AgBF <sub>4</sub> (10)	95
7	CuI (10)	10	AgBF <sub>4</sub> (10)	20

<sup>a</sup> Déterminée par CPG. <sup>b</sup> Réalisé sans ligand.

Les espèces cationiques de cuivre associées au ligand Dppe ont permis de catalyser cette réaction. Les complexes de cuivre di-cationiques ont présenté une activité légèrement plus importante que les mono-cationiques (**entrées 6 et 7**). Par ailleurs, les précurseurs bromés ont conduit à des activités catalytiques plus importantes que leurs homologues chlorés ou iodés. Il a même été possible de réduire la charge catalytique à 5 mol % en CuBr<sub>2</sub> et 10 mol % en AgBF<sub>4</sub> (**entrée 6**) sans obtenir une baisse de réactivité significative dans ces conditions réactionnelles. Notons qu'aucune conversion n'a été obtenue lors des réactions témoins avec AgBF<sub>4</sub> seul (**entrée 2 et 3**). Nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité mais l'utilisation des techniques de Schlenk et de solvants distillés associée au stockage des précurseurs catalytiques en boîte à gants a permis de résoudre ces problèmes de reproductibilité et aussi d'augmenter l'activité des catalyseurs.

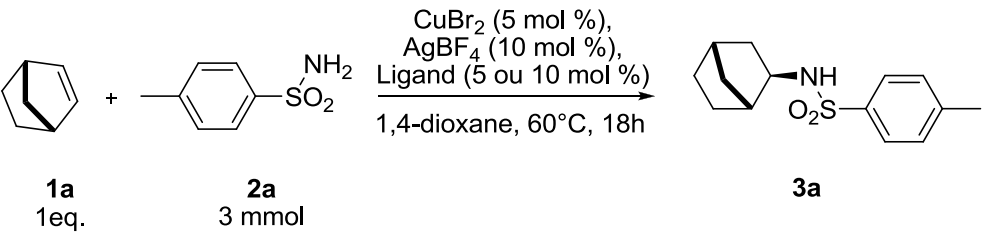
## 2- Optimisation du système catalytique

Avant d'étudier le potentiel de ce système catalytique vis-à-vis d'une diversité d'alcènes et de nucléophiles azotés, nous avons optimisé les conditions catalytiques en faisant varier le ligand, le solvant et les sels d'argent.

a- Variation du ligand

Divers ligands phosphorés mono ou bidentes ont été testés dans la réaction d'hydroamination du norbornène par le *p*-toluène-sulfonamide, dans le 1,4-dioxane à 60°C pendant 18 heures. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Variation du ligand**

			
Entrée	Ligand	Quantité de ligand (mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	P(OPh) <sub>3</sub>	10	5
2	P(Ph) <sub>3</sub>	10	30
3	PCy <sub>3</sub>	10	-
4	Dppe	5	80
5	DppeO	5	20
6	Dppb	5	5
7	-	-	> 95
8	P(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) <sub>3</sub>	5	18
9	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	5	16
10	XantPhos	5	34
11	DavePhos	5	0

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.

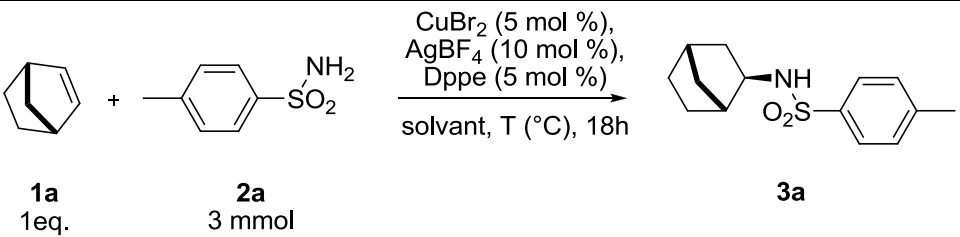
L'activité catalytique la plus importante a été obtenue en l'absence de ligand (**entrée 7**). Toutefois dans la mesure où nous ciblons des réactions stéréosélectives la contribution de ligands doit être évaluée. L'examen du **tableau 7** permet de dégager quelques éléments. Par exemple, les mono-phosphines riches en électrons comme PCy<sub>3</sub> (**entrée 3**) induisent une réduction de l'activité du catalyseur. Néanmoins, l'utilisation de dérivés de la triphénylphosphine, appauvris en électrons (**entrées 8 et 9**), ne semble pas fournir de catalyseurs plus actifs qu'en présence de triphénylphosphine (**entrée 2**). Pour ce qui est des ligands bidentes coordonnés au centre métallique, l'activité catalytique a été la plus élevée pour

le complexe portant un ligand avec un cycle de chélation de 5 chaînons (notamment la Dppe **entrée 4**), puis elle a diminué avec l'augmentation de la taille du cycle de chélation (**entrées 6, 10 et 11**). La DppeO (**entrée 5**), analogue de la Dppe mais avec un phosphore oxydé a également été testée. Du fait d'une conversion obtenue de 20 %, ce ligand hémilabile n'a pas semblé être adapté à cette réaction. Le ligand Dppe a donc été utilisé pour la suite de cette étude.

### b- Variations du solvant et de la température

La réaction modèle a été étudiée à différentes températures en faisant également varier le solvant (**Tableau 8**).

**Tableau 8 : Variations du solvant et de la température**

			
Entrée	Solvant	T (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	Toluène		90
2	DCE		95
3	TCE		> 95
4	THF	60	5
5	DME		30
6	CH <sub>3</sub> CN		70
7	1,4-dioxane		80
8	Toluène		70
9	DCE		85
10	TCE	25	> 95
11	DCM		> 95
12	Chloroforme		25
13	Ether diéthylique		-

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.



Les réactions menées dans les solvants chlorés (**entrées 9-11**) ont conduit aux meilleures conversions, à l'exception toutefois du chloroforme (**entrée 12**). Le toluène et le 1,4-dioxane (**entrées 1 et 7**) sont également de bons solvants pour cette réaction. Afin de disposer d'une gamme de température plus importante, le 1,1',2,2'-tétrachloroéthane (TCE ;  $T_{eb} = 146^{\circ}\text{C}$ ) a été utilisé préférentiellement pour la suite de cette étude.

### c- Variation du sel d'argent

Le sel d'argent joue un double rôle, il permet de générer l'espèce cationique active par précipitation d'un halogénure d'argent, mais aussi de fournir un anion qui peut donc aussi être varié. La nature, la taille, ou encore le pKa de cet anion sont des paramètres qui peuvent influencer l'activité du catalyseur.<sup>15</sup> Des conditions réactionnelles douces ont été utilisées cette fois, avec l'espoir d'exacerber les différences de réactivité liées à l'anion. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau 9**.

**Tableau 9 : Variation du sel d'argent**

<b>1a</b> 1eq.	<b>2a</b> 3 mmol	<b>3a</b>
Entrée	AgX	Conversion <sup>a</sup> (%)
<b>1</b>	AgBF <sub>4</sub>	47
<b>2</b>	NaBF <sub>4</sub>	0
<b>3</b>	AgPF <sub>6</sub>	75
<b>4</b>	AgSbF <sub>6</sub>	> 95
<b>5</b>	AgOTf	95
<b>6</b>	AgClO <sub>4</sub>	45
<b>7</b>	AgPhCO <sub>2</sub>	0
<b>8</b>	AgNTf <sub>2</sub>	68
<b>9</b>	KBARF	9
<b>10</b>	AgBARF	5

<sup>a</sup> Déterminée par CPG.

<sup>15</sup> Voir par exemple : E. Parker, N. Leconte, T. Godet, P. Belmont, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 343 ; T. Godet, C. Vaxelaire, C. Michel, A. Millet, P. Belmont, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5632.

Lors de l'utilisation d'AgPF<sub>6</sub> (**entrée 3**), nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité qui n'ont pas été résolus. Par ailleurs, les sels d'alcalino-terreux n'ont pas permis de générer le catalyseur (**entrées 2 et 9**). L'activité des catalyseurs formés en présence des sels d'argent a diminué dans cet ordre : AgSbF<sub>6</sub> > AgOTf >> AgPF<sub>6</sub> > AgNTf<sub>2</sub> >> AgClO<sub>4</sub> > AgBF<sub>4</sub> >> AgBARF. Cela a confirmé que le pouvoir coordinant de l'anion influait sur l'activité du catalyseur, exception faite d'AgBARF qui génère l'anion le moins coordinant et qui devrait se trouver en théorie avant AgSbF<sub>6</sub> dans cette classification. Ainsi, par exemple, l'utilisation du benzoate d'argent (**entrée 7**), très coordinant,<sup>16</sup> a bloqué la réaction catalytique en raison de la formation d'un complexe neutre.

Le groupe de Najera<sup>17</sup> a rapporté que les sels d'argent seuls (AgOTf, AgClO<sub>4</sub>, AgSbF<sub>6</sub> et AgBF<sub>4</sub>) catalysaient la réaction d'hydroamination du norbornène avec le *p*-toluène-sulfonamide en présence d'un chauffage assisté par micro-ondes. A l'issue d'expériences et de calculs DFT réalisés sur la réaction entre le méthyl-sulfonamide et le 3-méthylpenta-1,3-diène, il a été conclu que l'anion ne jouait aucun rôle dans le mécanisme réactionnel d'une catalyse à l'argent (I) cationique.<sup>17</sup> Dans ces conditions, nous ne devrions pas avoir de différences de réactivité selon le sel d'argent utilisé. Nous avons donc mené de nouveaux essais à 80°C uniquement en présence d'un sel d'argent. Les résultats sont rassemblés dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Réactivité des sels d'argent

<b>1a</b> 1 eq.	<b>2a</b> 1 mmol	<b>3a</b>
<b>Entrée</b>	<b>AgX</b>	<b>Conversion<sup>a</sup></b> (%)
<b>1</b>	AgSbF <sub>6</sub>	0
<b>2</b>	AgClO <sub>4</sub>	10
<b>3</b>	AgBF <sub>4</sub>	0
<b>4</b>	AgOTf	75

Résultats doublés. <sup>a</sup> Déterminée par CPG.

<sup>16</sup> a) C. Q. Zhao, M. C. Jennings, R. J. Puddephat, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 3301 ; b) K. N. Lazarou, S. P. Perlepes, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, *Polyhedron* **2008**, *27*, 2131.

<sup>17</sup> X. Giner, C. Nareja, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3451.

Nous corroborons les résultats du groupe de Najera. En effet, nous avons aussi observé que les sels d'argent seuls ( $\text{AgOTf}$  et  $\text{AgClO}_4$ ) catalysaient la réaction d'hydroamination du norbornène par le *p*-toluène-sulfonamide. De plus, l'activité semble corrélée au pKa de l'anion : plus le pKa de celui-ci est faible, donc l'acide associé fort, plus l'activité catalytique du sel d'argent est importante. Les tests que nous avons réalisés en présence d' $\text{AgBF}_4$  et  $\text{AgSbF}_6$  n'ont conduit à aucune conversion contrairement aux résultats rapportés par Najera. A partir de ces observations,  $\text{AgBF}_4$  et plus particulièrement  $\text{AgSbF}_6$ , ont été les sels d'argent retenus pour la suite de nos travaux.

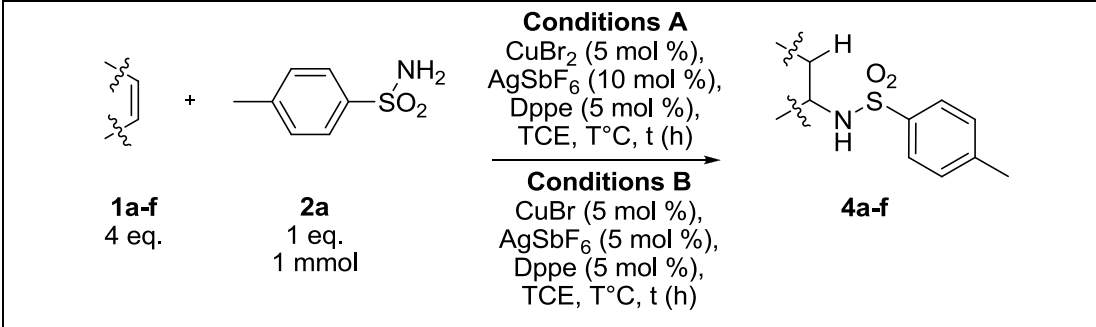

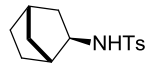
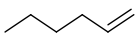
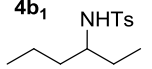
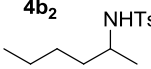

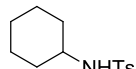
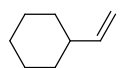
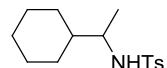
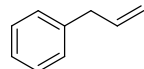
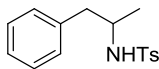
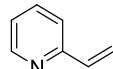
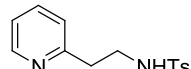
### 3- Variation des substrats

L'étude menée jusque-là a permis d'optimiser ce catalyseur pour l'hydroamination du norbornène par le *p*-toluène-sulfonamide. La suite de ce travail a consisté à déterminer le potentiel de ce système catalytique vis-à-vis d'une diversité de substrats.

#### a- Variation de l'alcène

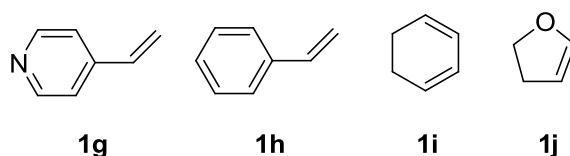
La première partie de cette étude a consisté à faire varier l'alcène, en présence du *p*-toluène-sulfonamide. Pour favoriser les réactions catalytiques à base de cuivre (I) ou (II), nous avons choisi de les mener à 100°C et 146°C. Les résultats obtenus sont résumés **tableau 11**.

Tableau 11 : Variation de l'alcène réagissant avec le *p*-toluène-sulfonamide

				
Entrée	Alcène	Conditions, T (°C), t (h)	Rdt Isolé (%)	4a-f
1	1a 	A, 25°C, 3h B, 100°C, 20h	> 95 > 95	4a 
2	1b 	A, 100°C, 20h B, 100°C, 20h B, 146°C, <sup>b</sup> 20h	90 (6/4) 2 <sup>a</sup> < 5 <sup>a</sup>	4b <sub>1</sub>  + 4b <sub>2</sub>  Rdt Isolé Total : 90 % Rapport (4b <sub>1</sub> )/(4b <sub>2</sub> ) = 6/4
3	1c 	A, 100°C, 20h B, 100°C, 20h B, 146°C, <sup>b</sup> 20h	96 57 82	4c 
4	1d 	A, 100°C, 30h B, 100°C, 20h B, 146°C, <sup>b</sup> 20h	50 14 20	4d 
5	1e 	A, 100°C, 48h B, 100°C, 20h B, 146°C, <sup>b</sup> 20h	88 21 25	4e 
6	1f 	A, 100°C, 20h B, 100°C, 20h B, 146°C, <sup>b</sup> 20h	16 10 0	4f 

<sup>a</sup> Mélange des deux produits (4b<sub>1</sub> et 4b<sub>2</sub>). <sup>c</sup> Correspond à la température d'ébullition du TCE.

Comme attendu, le système catalytique à base de cuivre (I) a été moins réactif que celui à base de cuivre (II). D'une façon générale, les autres alcènes testés ont été moins réactifs que le norbornène. La **figure 3** présente les alcènes ne fournissant aucun produit d'hydroamination dans les conditions réactionnelles appliquées.



**Figure 3 : Alcènes non réactifs dans les conditions réactionnelles utilisées**

L'hydroamination du vinylcyclohexane et de l'allylbenzène (**entrées 4-5**) a abouti à la formation de produits branchés. Dans le cas de l'hex-1-ène (**entrée 2**), deux produits ont été obtenus après purification du mélange réactionnel : le produit branché souhaité, et un isomère substitué en position 3 sur la chaîne carbonée. De telles observations ont déjà été rapportées par Tilley<sup>18</sup> et ses collaborateurs. Nous reviendrons sur ce résultat dans la partie suivante. La différence de réactivité entre l'hex-1-ène et le cyclohexène est faible, bien que les alcènes terminaux présentent généralement une plus grande réactivité. A l'exception de la 2-vinylpyridine qui conduit à la formation du produit linéaire, les alcènes conjugués (1,3-cyclohexadiène, styrène, 4-vinylpyridine) n'ont pas réagi dans nos conditions réactionnelles. Comme décrit dans la bibliographie, la 2-vinylpyridine peut être considérée comme un ligand bidentate pour le cuivre,<sup>19</sup> des raisons stériques ou électroniques peuvent donc être mises en avant pour expliquer la formation du produit linéaire avec cet alcène.

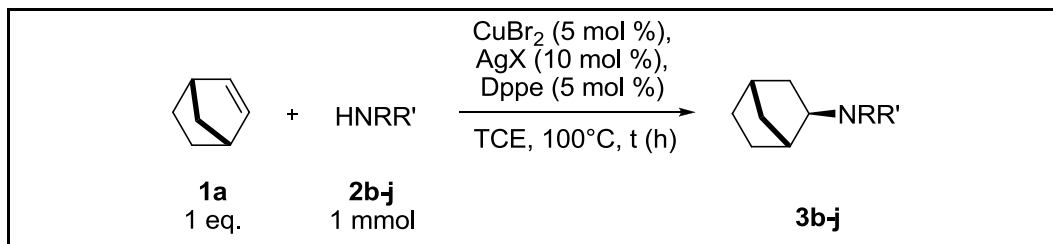
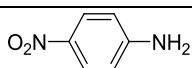

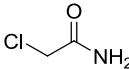
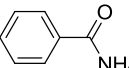
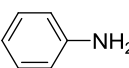
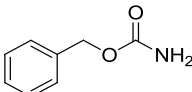


#### b- Hydroamination du norbornène. Variation du nucléophile azoté

Afin d'évaluer le panel de nucléophiles azotés aptes à réagir avec des alcènes en présence de notre système catalytique à base de cuivre (II), nous avons sélectionné le norbornène comme réactif. Le **tableau 12** rassemble les résultats de ces essais.

<sup>18</sup> D. Karshdt, A. T. Bell, T. Don Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640.

<sup>19</sup> M. Munukata, S. Kitagawa, H. Simono, T. Emori, H. Masuda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1798.

Tableau 12 : Hydroamination du norbornène. Variation du nucléophile azoté

					
Entrée	Nucléophile Azoté	T (h)	pKa (dans le DMSO)	AgX	Rdt Isolé <sup>a</sup> (%)
1	<b>2b</b> 	20	20,9	AgBF <sub>4</sub>	95
2	<b>2c</b> 	20	20,8	AgSbF <sub>6</sub>	95
3	<b>2d</b> 	48	~ 22-23	AgSbF <sub>6</sub>	72
4	<b>2e</b> 	48	23,3	AgSbF <sub>6</sub>	35
5	<b>2g</b> 	65	30,6	AgSbF <sub>6</sub>	14+11 <sup>c</sup>
6	<b>2h</b> 	30	-	AgBF <sub>4</sub>	80
7	<b>2i</b> 	30	~ 24	AgBF <sub>4</sub>	86
8	<b>2j</b> 	20	11,9	AgSbF <sub>6</sub>	21+14 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Expériences doublées. <sup>b</sup> 21 % du produit d'hydroamination et 14 % de l'isomère en position 2 du benzotriazole. <sup>c</sup> 14 % du produit d'hydroamination et 11 % du produit d'hydroarylation. pKa extrait de « Bordwell pKa Table »<sup>7</sup>.

Nous avons constaté que le norbornène pouvait réagir avec des nucléophiles azotés primaires et secondaires. Toutefois, les conversions sont généralement moins bonnes que celles obtenues avec le *p*-toluène-sulfonamide. La **figure 4** regroupe les nucléophiles azotés n'ayant pas conduit à l'hydroamination du norbornène.

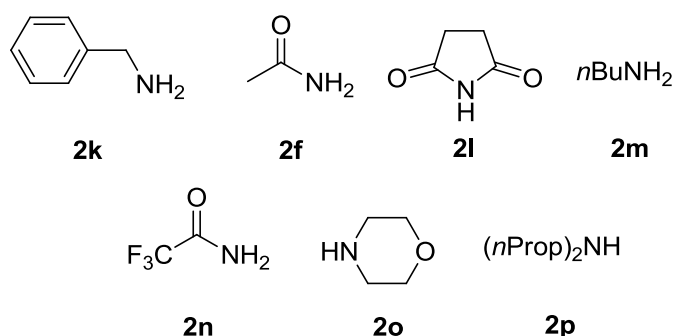


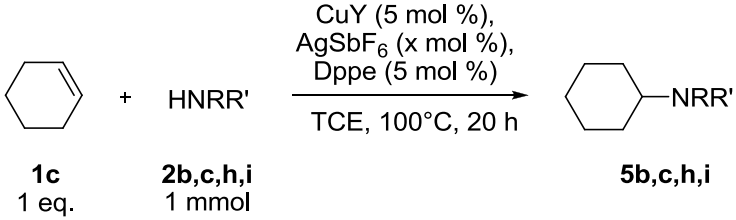


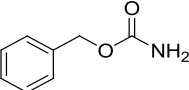
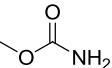
Figure 4 : Nucléophiles azotés non réactifs dans les conditions réactionnelles utilisées

La formation des produits *exo* a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$ . Contrairement à l'étude réalisée avec le triflate de cuivre (II), aucune corrélation entre le pKa du nucléophile et sa réactivité ne peut être déduite de prime abord. Les carbamates de méthyle et de benzyle, l'oxazolidinone et la *p*-nitro-aniline (**entrées 1, 2, 6 et 7**) ont permis de former le produit d'hydroamination avec des rendements élevés. Les amides sont de moins bons nucléophiles pour cette transformation ; l'acétamide et le trifluoroacétamide ne fournissant pas le produit d'hydroamination, néanmoins une réactivité modérée a été observée avec le benzamide (**entrée 4**) et une réactivité plus importante avec le chloroacétamide (**entrée 3**). Les nucléophiles azotés au caractère basique plus important comme la morpholine, la benzylamine, la *n*-butylamine ou encore la di-*n*-propylamine n'ont pas permis la formation du produit d'hydroamination du norbornène. Enfin, deux nucléophiles azotés ont fourni les composés d'hydroamination attendus et un second produit. Dans le cas de l'aniline (**entrée 5**), il s'agit du produit d'hydroarylation, et, dans le cas du benzotriazole, d'un isomère (fonctionnalisation en position 2 du benzotriazole). Nous reviendrons plus en détails sur ces résultats dans la partie étude mécanistique (partie II. 4-a).

### c- Hydroamination du cyclohexène. Variation du nucléophile azoté

Afin de vérifier si ces divers nucléophiles réagissaient aussi avec d'autres alcènes, nous avons réalisé une série de tests avec le cyclohexène assisté par le cuivre (I) ou (II). Quelques résultats sont présentés dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Hydroamination au cyclohexène. Variation du nucléophile azoté

					
Entrée	Nucléophile azoté	Cat. (mol %)	Sel d'argent (mol %)	T (°C)	Conversion <sup>b</sup> (%)
1	2b 	CuBr <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub> (10)	146 <sup>c</sup>	5 <sup>a</sup>
				146 <sup>c</sup>	7 <sup>a</sup> (48h)
		CuBr	AgSbF <sub>6</sub> (5)	146 <sup>c</sup>	2 <sup>a</sup> (65h)
2	2c 	CuBr <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub> (10)	146 <sup>c</sup>	0
				146 <sup>c</sup>	0
		CuBr	AgSbF <sub>6</sub> (5)	146 <sup>c</sup>	0
3	2h 	CuBr <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub> (10)	100	0
				146 <sup>c</sup>	0
		CuBr	AgSbF <sub>6</sub> (5)	146 <sup>c</sup>	0
4	2i 	CuBr <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub> (10)	100	0
				146 <sup>c</sup>	0
		CuBr	AgSbF <sub>6</sub> (5)	146 <sup>c</sup>	0

<sup>a</sup> Rendement Isolé. <sup>b</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Correspond à la température d'ébullition du TCE.

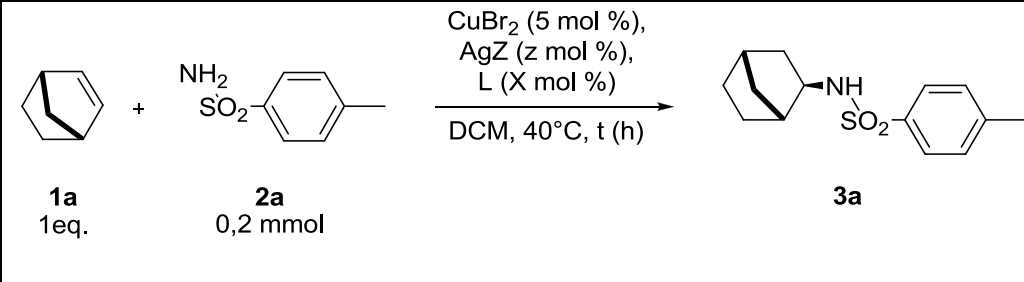
A l'exception de la réaction de la *p*-nitro-aniline avec le cyclohexène fournissant une très faible conversion (**entrée 1**), aucun produit d'hydroamination n'a été détecté dans les autres essais de catalyse au cuivre (II) cationique. Le système catalytique à base de cuivre (I) n'a présenté aucune réactivité pour l'ensemble des tests réalisés.

#### d- Catalyse asymétrique d'hydroamination intermoléculaire

Afin de vérifier la possibilité de transformations asymétriques, nous avons examiné l'hydroamination du *p*-toluène-sulfonamide avec le norbornène en présence de catalyseurs au cuivre (II) chiraux. Les ligands testés sont présentés **figure 5** et les résultats **tableau 14**.



Tableau 14 : Résultats de l'étude asymétrique

					
Entrée	Ligand (mol%)	Sel d'argent (mol%)	Temps (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	E.e (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	L <sub>1</sub> (10)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	10	-
2	L <sub>2</sub> (5)	AgBF <sub>4</sub> (13)	42	20	0
3 <sup>c</sup>	L <sub>3</sub> (5)	AgPF <sub>6</sub> (10)	42	0	-
4	L <sub>4</sub> (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	60	87	0
5	L <sub>5</sub> (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	60	83	0
6	L <sub>6</sub> (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	94	0
7	L <sub>7</sub> MeDuphos (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	88	0
8	L <sub>8</sub> (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	86	0
9	L <sub>9</sub> (R)-MOP (5)	AgBF <sub>4</sub> (10)	42	1	-
10	L <sub>10</sub> (R)-PHOX (5)	AgBF <sub>4</sub> (10)	42	43	0
11	L <sub>11</sub> Kelliphite (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	79	0
12	L <sub>12</sub> (-)-Sparteine (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	94	0
13	L <sub>13</sub> (S,S)-BOX (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	80	0
14	L <sub>14</sub> (R,R)-DIOP (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	94	0
15	L <sub>15</sub> (R)-Propfos (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	94	0
16	L <sub>16</sub> (S)-Norphos (5)	AgSbF <sub>6</sub> (10)	42	98	0
17	L <sub>17</sub> (S,S)-PhTrost(5)	AgBF <sub>4</sub> (10)	18	20	0
18	L <sub>18</sub> (S)-BINAP (5)	AgBF <sub>4</sub> (10)	18	>95	0
19 <sup>d</sup>	L <sub>19</sub> (R)-BINAP (5)	L <sub>20</sub> (10)	18	1	-
20 <sup>d</sup>	Dppe	L <sub>20</sub> (10)	18	1	-

<sup>a</sup> Déterminée par CPG. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC. <sup>c</sup> Réalisé à 60°C dans le TCE. <sup>d</sup> Réalisé à 100°C dans le TCE.

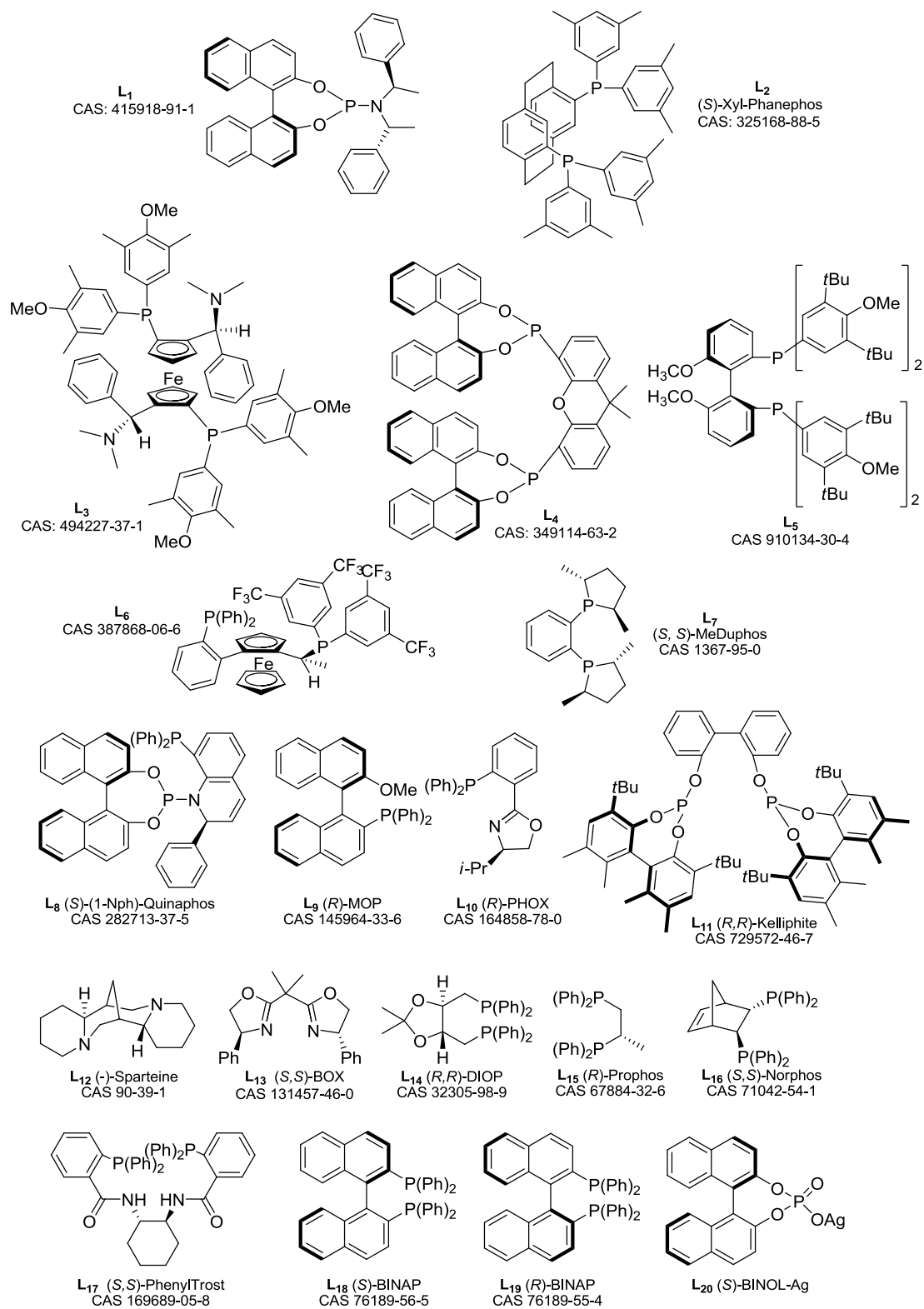


Figure 5 : Ligands commerciaux testés

Si dans la majorité des cas nous observons bien la formation du produit d'hydroamination, aucune induction asymétrique n'a été décelée. Nous avons fait varier les conditions réactionnelles (solvant, température, quantité d'alcène et sel d'argent) mais le

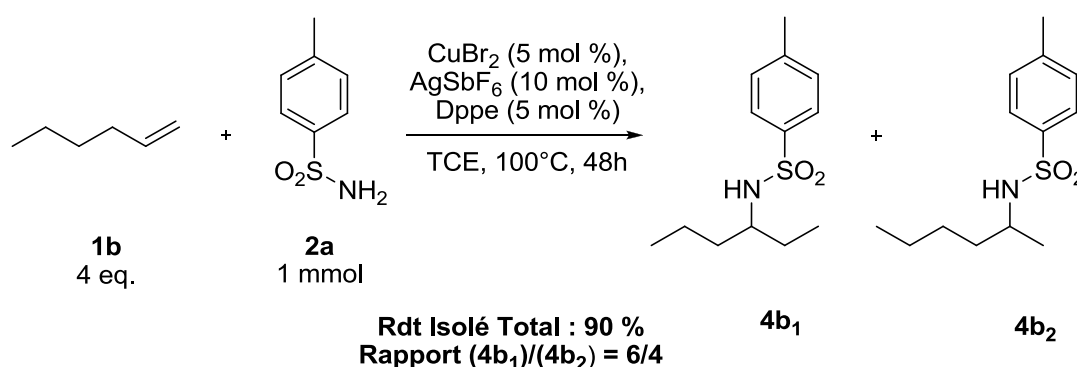
produit isolé a toujours été racémique. Enfin, l'utilisation d'un anion chiral (**L<sub>20</sub>**) combiné à un ligand chiral ou non (**entrées 19-20**) a conduit à un complexe de cuivre inactif, malgré un chauffage à 100°C.

## 4- Etude mécanistique

Afin de comprendre et de rationaliser les résultats déjà obtenus dans cette étude, incluant l'impossibilité d'avoir une réaction énantiosélective, nous avons entrepris une étude mécanistique.

### a- Analyse de quelques résultats

Les premiers résultats qui ont particulièrement attiré notre attention concernent l'hydroamination du *p*-toluène-sulfonamide avec l'hex-1-ène qui a fourni deux produits isomères (**Schéma 5**) fonctionnalisés en position 2 et 3 de la chaîne carbonée.



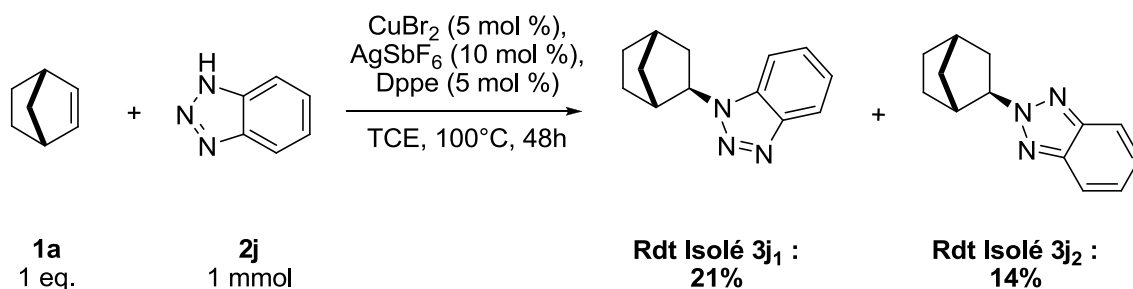
**Schéma 5 : Hydroamination catalysée de l'hex-1-ène par le *p*-toluène-sulfonamide**

Contrairement aux complexes d'or (I), les complexes de cuivre (I) ou (II) ne sont pas connus pour isomériser les doubles liaisons C=C.<sup>20</sup> Par ailleurs, Tilley<sup>18</sup> et ses collaborateurs ont montré que le triflate de platine pouvait libérer un acide de Brønsted qui était responsable de l'activité catalytique observée pour la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes. Ces travaux relatent aussi la formation d'isomères lors de l'hydroamination de l'hex-1-ène. La présence d'acide de Brønsted dans le milieu réactionnel serait donc responsable de

<sup>20</sup> Pour des exemples d'isomérisations des liaisons C=C par des complexes d'or (I), voir par exemple : a) A. R. Jagdale, J. H. Park, S. W. Youn, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7204 ; b) X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707 ; c) C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966 ; d) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9735.

la formation d'isomères. Cela a été corroboré par d'autres auteurs.<sup>21</sup> En effet, cette isomérisation aboutit à la formation d'un carbocation plus stable, ce qui explique la présence majoritaire du produit fonctionnalisé en position 3 de la chaîne carbonée.

Un deuxième résultat ayant retenu notre attention concerne la réaction du benzotriazole avec le norbornène où deux produits d'hydroamination ont été obtenus (**Schéma 6**).



**Schéma 6 : Hydroamination du norbornène par le benzotriazole**

Le premier produit **3j<sub>1</sub>** était celui attendu. Le second **3j<sub>2</sub>** résulte d'une isomérisation suivie d'une fonctionnalisation en position 2 du cycle triazole. De telles observations ont déjà été rapportées par deux groupes : celui de Beauchemin<sup>22</sup> et celui de Katritzky.<sup>23</sup> Selon leurs travaux, ce type d'isomérisation s'observe en présence d'une organocatalyse par le biais d'un acide de Brønsted. La formation de ces deux isomères résulterait donc de l'hydroamination du norbornène par le benzotriazole en présence d'un organocatalyseur acide de Brønsted.

Enfin, un dernier résultat mérite aussi quelques commentaires. Il s'agit de la réaction de l'aniline avec le norbornène qui a fourni également deux produits (**Schéma 7**).

<sup>21</sup> a) A. J. Hubert and H. Reimlinger, *Synthesis* **1970**, 405 ; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 577-578, p 581-585.

<sup>22</sup> J. Moran, P. H. Cebrowski, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1004.

<sup>23</sup> A. R. Katritzky, I. B. Puschmann, C. V. Stevens, A. P. Wells, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1645.

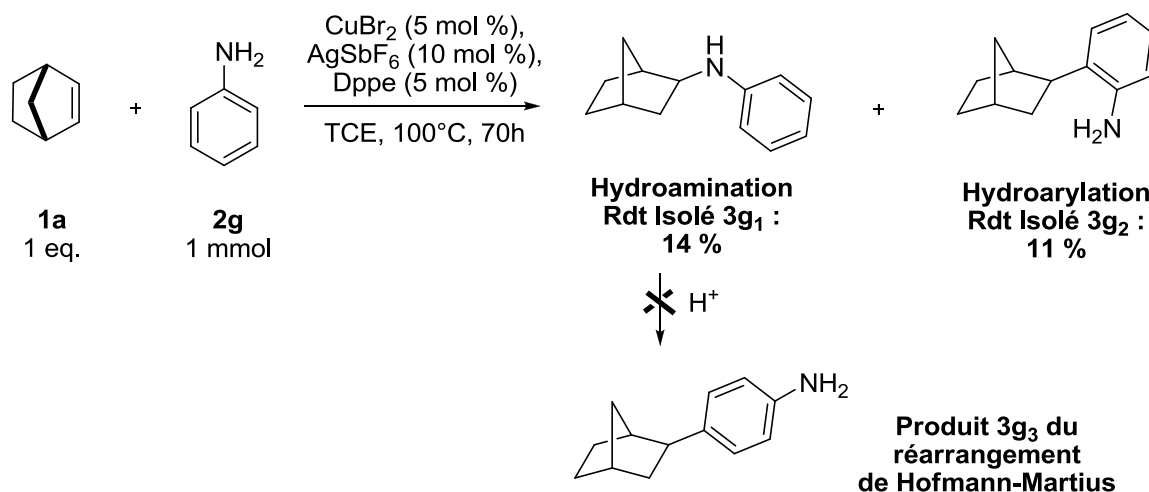


Schéma 7 : hydroamination du norbornène par l'aniline

Le produit majoritaire  $\text{3g}_1$  est le produit d'hydroamination attendu. Le produit minoritaire  $\text{3g}_2$  est celui issu de la réaction d'hydroarylation. Or, comme décrit dans l'étude réalisée par Bergman<sup>10</sup> et ses collaborateurs, ces produits sont généralement obtenus grâce à une catalyse par un acide de Brønsted à haute température. Notons qu'aucune trace du produit  $\text{3g}_3$  résultant du réarrangement d'Hofmann-Martius<sup>24</sup> de  $\text{3g}_1$  (fonctionnalisation en *para* de l'aniline) n'a été observée dans notre cas, probablement du fait d'une température de réaction trop basse.

#### b- Recherche de l'espèce catalytique active

Sur la base de l'analyse de ces résultats, la génération dans le milieu réactionnel d'un acide de Brønsted a été fortement suspectée. Nous avons donc cherché à identifier cet acide de Brønsted. Le norbornène et le *p*-toluène-sulfonamide ont été mis en réaction en présence du catalyseur au cuivre (II) et d'additifs sélectionnés (**Tableau 15**).

<sup>24</sup> J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, 1992; p 560. Autre exemple de ce type de réarrangement : P. Magnus, R. Turnbull, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3497.

**Tableau 15 : Effet d'additifs sur l'hydroamination du norbornène par le *p*-toluène-sulfonamide catalysée au Cu (II)**

Entrée	Additif (X mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	-	47
2	2,6-bis( <i>t</i> -butyl)-pyridine (5,5)	0
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5)	0
4	NEt <sub>3</sub> (5)	0
5	Phenothiazine (25)	29
6	CaH <sub>2</sub> (10)	10
7	Hydroquinone (5)	15
8	Benzoquinone (5)	2
9	TEMPO (5)	0
10	PhSiMe <sub>3</sub> (1 eq.)	0
11	HBF <sub>4</sub> .OMe <sub>2</sub> (5)	92
12 <sup>b</sup>	HBF <sub>4</sub> .OMe <sub>2</sub> (5)	75

<sup>a</sup> Déterminée par CPG, expériences doublées. <sup>b</sup> Réalisé avec pour seul catalyseur HBF<sub>4</sub>.OMe<sub>2</sub> (5 mol %).

L'**entrée 1** représente le résultat de la réaction témoin. La base inorganique Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**entrée 3**), et les bases organiques comme la triéthylamine et la 2,6-bis(*t*-butyl)-pyridine non-coordinante (**entrées 2 et 4**) utilisées en quantité catalytique ont inhibé complètement la catalyse. L'emploi du piège à proton PhSiMe<sub>3</sub> (**entrée 10**) en quantité stœchiométrique a abouti au même résultat, confirmant la présence de proton libre dans le milieu réactionnel. La phénothiazine (**entrée 5**) qui est à la fois une base faible de Lewis et de Brønsted a conduit à une division par deux de la conversion. L'hydrure de calcium (**entrée 6**), considéré également comme un piège à proton, a conduit à une réduction de la conversion à seulement 10 %. Le TEMPO (**entrée 9**) peut jouer deux rôles : tout d'abord celui de piège à radicaux, mais aussi celui de piège à acide en réagissant avec ce dernier de façon irréversible.<sup>13</sup> Son emploi en quantité catalytique conduit à une inhibition de la réaction. L'ensemble de ces résultats semble confirmer la présence d'un acide de Brønsted dans le milieu réactionnel qui catalyserait donc la réaction d'hydroamination intermoléculaire. Pour terminer, une

conversion élevée a été obtenue suite à l'ajout d'acide fort :  $\text{HBF}_4$  (**entrées 11-12**) que ce soit en présence ou non de cuivre.

Rappelons que dans le THF (**entrée 4, Tableau 8**), une conversion très faible avait été obtenue. Ce résultat peut être attribué aux propriétés coordinantes et de base de Lewis du THF. L'ajout d'hydroquinone<sup>25</sup> (**entrée 7**), qui est une source de protons mais également un agent réducteur pouvant réagir avec les espèces de types cuivre (II), a engendré une forte diminution de la conversion. L'ajout de l'oxydant associé, la benzoquinone (**entrée 8**), a abouti à un blocage de la réaction. Notons que la triéthylamine (**entrée 4**) qui inhibe toute réactivité, peut également être considérée comme un agent réducteur. L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'espèce cationique de cuivre (II) est impliquée dans le processus de génération de l'acide de Brønsted, qui est le catalyseur effectif de cette réaction d'hydroamination.

Une étude identique a été réalisée avec le système catalytique à base de cuivre (I). Un autre couple de substrat (cyclohexène, *p*-toluène-sulfonamide) a été sélectionné. Les résultats obtenus sont exposés dans le **tableau 16**.

---

<sup>25</sup> Potentiel standard du couple Benzoquinone/Hydroquinone à 25°C :  $E^\circ = 0,7 \text{ V}$ .

**Tableau 16 : Effet d'additifs sur l'hydroamination du cyclohexène par le *p*-toluène-sulfonamide catalysée au Cu (I)**

Entrée	Additif (X mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	-	82
2	2,6-bis( <i>t</i> -butyl)-pyridine (5,5)	0
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5)	0
4	Phenothiazine (25)	0
5	CaH <sub>2</sub> (10)	32
6	Hydroquinone (5)	23
7	Benzoquinone (5)	0
8	TEMPO (5)	0
9	PhSiMe <sub>3</sub> (1 eq.)	0
10	HBF <sub>4</sub> .OMe <sub>2</sub> (5)	90
11 <sup>b</sup>	HBF <sub>4</sub> .OMe <sub>2</sub> (5)	50

<sup>a</sup> Déterminée par CPG, expériences doublées. <sup>b</sup> Réalisé avec pour seul catalyseur HBF<sub>4</sub>.OMe<sub>2</sub> (5 mol %).

L'**entrée 1** représente le résultat de la réaction témoin. Ici encore l'ajout, en quantité catalytique, de base inorganique comme Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**entrée 3**), de base organique non-coordinante comme la 2,6-bis(*t*-butyl)-pyridine (**entrée 2**), de TEMPO (**entrée 8**), ou encore de benzoquinone (**entrée 7**) a inhibé complètement la réaction du *p*-toluène-sulfonamide avec le cyclohexène. De la même façon, l'utilisation du piège à protons PhSi(Me)<sub>3</sub> (**entrée 9**) en quantité stœchiométrique a conduit à un blocage de la réaction. L'hydrure de calcium (**entrée 5**) et l'hydroquinone (**entrée 6**) ont réduit fortement la conversion. La seule différence notable entre ces deux études provient du test avec la phénothiazine (**entrée 4**) où aucune conversion n'a été observée suite à son ajout dans le milieu réactionnel. Comme dans le cas précédent, l'acide fort HBF<sub>4</sub> (**entrées 10 et 11**) a catalysé l'hydroamination du *p*-toluène-sulfonamide avec le cyclohexène que ce soit en présence ou non de cuivre.

Cette seconde étude nous mène aux mêmes conclusions que celles réalisées avec le système catalytique à base de cuivre (II) : l'espèce cationique à base de cuivre (I) semble également être impliquée dans le processus de génération d'un acide de Brønsted qui est le catalyseur effectif de cette réaction d'hydroamination.



c- Etudes cinétiques

Plusieurs études cinétiques (**Figures 6 et 7**) ont été entreprises de façon à déterminer s'il y avait des similitudes entre une réaction organocatalysée par l'acide  $\text{HBF}_4$  et une réaction catalysée par le système cationique à base de cuivre (II). Pour des raisons de solubilité, le *p*-toluène-sulfonamide a été remplacé par la *p*-nitro-aniline pour les suivis cinétiques des réactions avec le norbornène. Expérimentalement, ces suivis ont été réalisés par prélèvements de volumes suffisamment faibles pour être considérés comme négligeables par rapport au volume initial du milieu réactionnel. Les analyses ont été réalisées par CPG et par RMN  $^1\text{H}$  de façon à minimiser les incertitudes. Pour vérifier la reproductibilité des expériences, chaque série de tests a été réalisée plusieurs fois. Dans le cas de la réaction catalysée par le système métallique à base de cuivre (II), le catalyseur a été synthétisé *ex situ* suivie d'une filtration sur Célite<sup>TM</sup>, avant d'être mis en présence des substrats dans les conditions de réaction décrites **schéma 8**.

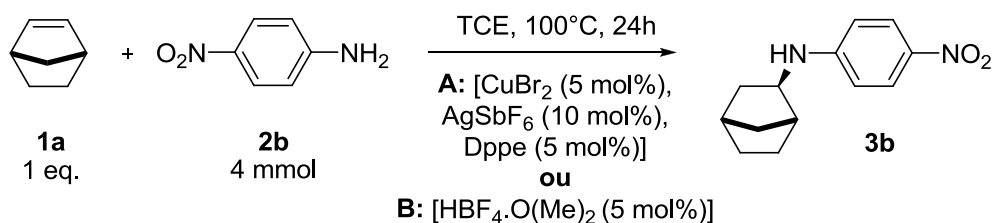


Schéma 8 : Conditions des études cinétiques

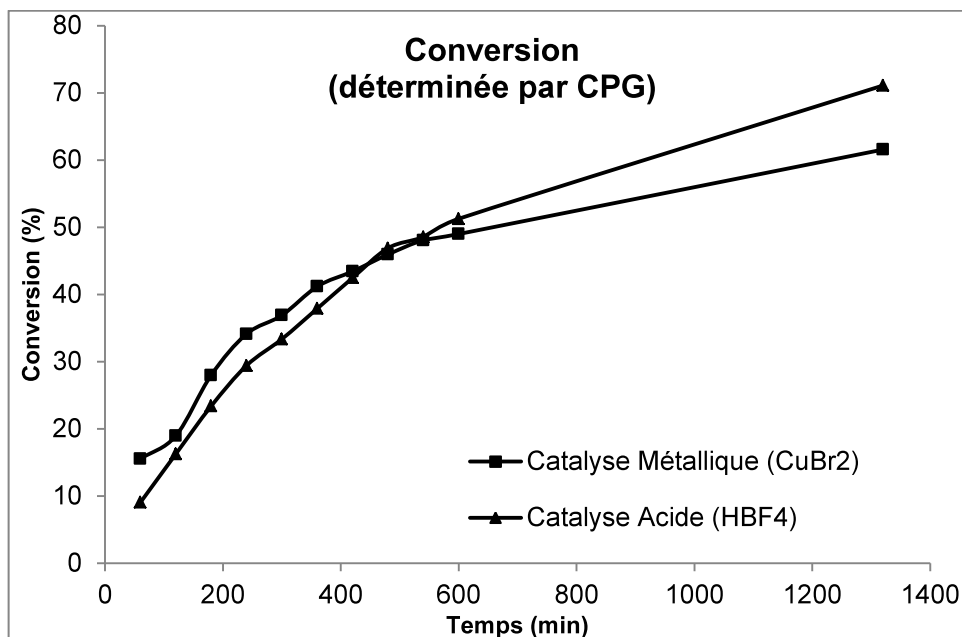
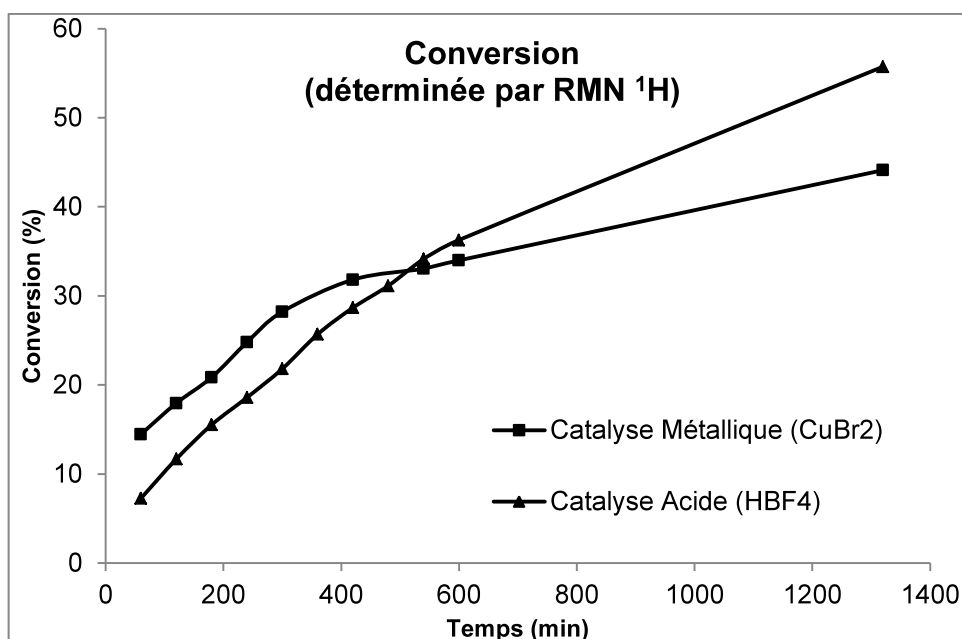


Figure 6 : Courbes cinétiques obtenues après analyses par CPG

Figure 7: Courbes cinétiques obtenues après analyses par RMN <sup>1</sup>H

La perte d'activité observée au cours du temps dans le cas du système métallique peut être imputable aux pollutions (eau, oxygène...) qui ont été introduites lors des prélèvements.

Plusieurs observations se dégagent de ces suivis cinétiques. Le temps d'initiation semble très faible. En effet, la génération de l'acide responsable de l'activité catalytique doit se faire rapidement puisqu'au premier prélèvement à 60 minutes il n'y a pas de différence d'activité entre les deux systèmes catalytiques. L'activité catalytique est même plus importante, dans le cas de la catalyse au cuivre (II) cationique, que lorsque l'organocatalyseur

acide  $\text{HBF}_4$  est employé. Les courbes obtenues avec ces deux systèmes catalytiques présentent des profils sensiblement similaires, ce qui tend à confirmer la présence d'une espèce catalytique active du même type dans les deux cas. En l'occurrence, il s'agirait d'un acide de Brønsted. Notons que les recherches permettant de déterminer l'ordre de ces deux réactions n'ont malheureusement pas abouti.

#### d- Mécanisme réactionnel

Pour résumer, il apparaît que ce système cationique à base de cuivre (II) génère probablement un acide de Brønsted : soit par réaction avec le norbornène, soit par réaction avec le *p*-toluène-sulfonamide. Toutefois, nous n'avons pas de certitude quant à la nature de la réaction à privilégier, mais sur la base d'observations expérimentales, il semble que la génération d'acide de Brønsted à partir de la réaction avec le *p*-toluène-sulfonamide soit le cas le plus favorable. Une fois généré, cet acide de Brønsted catalyse la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes non-activés. Cependant, une question se pose toujours : l'espèce cationique à base de cuivre (II) joue-t-elle un autre rôle au cours de cette réaction ? Pour mieux appréhender ce problème, les deux mécanismes réactionnels possibles ont été représentés **figure 8**.

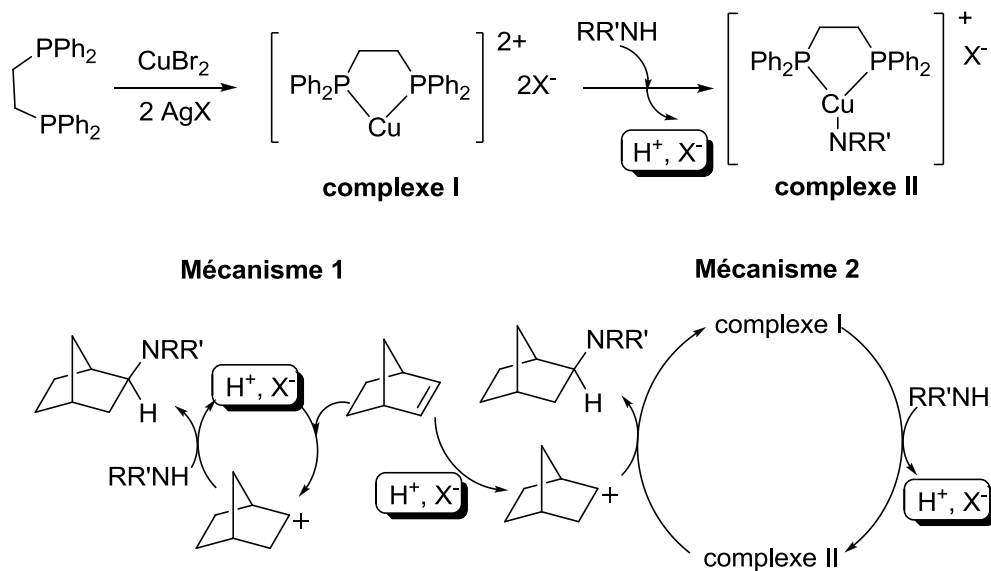


Figure 8 : Mécanismes réactionnels proposés

La première étape, commune aux deux mécanismes, est une coordination du ligand Dppe sur le centre métallique qui, après addition de deux équivalents de sel d'argent, aboutit à

la formation du complexe di-cationique de cuivre (II) (**complexe I**) avec précipitation d'AgBr. La coordination du nucléophile azoté au **complexe I** serait ensuite l'étape la plus probable pour expliquer la libération d'un acide de Brønsted (HX) dans le milieu réactionnel, avec formation d'un complexe cuivre-amidure (II) nommé ici **complexe II**. A ce niveau, les deux mécanismes réactionnels deviennent différents. Dans le premier, l'acide de Brønsted réagit avec l'alcène (norbornène dans l'exemple), pour former le carbocation correspondant, qui réagit ensuite avec le nucléophile azoté. Dans la dernière étape de ce cycle catalytique, l'ammonium tertiaire formé précédemment libère son proton, ce qui régénère ainsi l'espèce active en catalyse et forme le produit d'hydroamination souhaité. Dans ce premier cycle catalytique, le système métallique devient donc spectateur après avoir généré l'acide de Brønsted.

Le second mécanisme réactionnel prend en compte deux espèces actives : l'acide de Brønsted et une espèce cationique à base de cuivre (I) ou (II). Comme précédemment, le proton généré est capté par l'alcène (norbornène dans l'exemple). S'ensuit la réaction du carbocation résultant de la protonation du norbornène par le **complexe II** qui transfère la fonction amidure. Le produit d'hydroamination et le **complexe I** résultent alors de cette attaque, bouclant ainsi ce second cycle catalytique.

Dans l'optique de pouvoir départager ces deux mécanismes, plusieurs intermédiaires réactionnels possibles ont été synthétisés. L'étude de la réactivité du **complexe II** est la clef de ce problème. Le **complexe I** a donc été mis en réaction avec le *p*-toluène-sulfonamide formant le **complexe A** souhaité. Ce complexe a ensuite été utilisé comme catalyseur de la réaction du *p*-toluène-sulfonamide avec le norbornène dans les conditions réactionnelles décrites **schéma 9**.

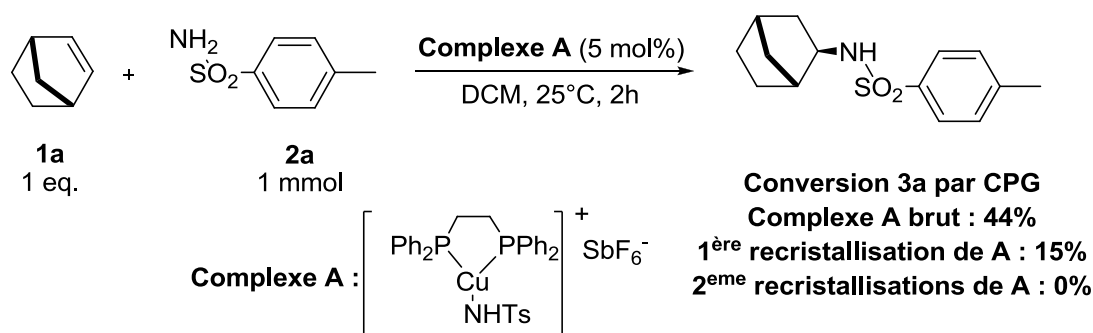


Schéma 9 : Réactivité du complexe A

Dans un premier temps, le produit d'hydroamination souhaité a été obtenu avec une conversion de 44 %. Toutefois, suite à des recristallisations successives du **complexe A**, la réactivité catalytique a chuté fortement jusqu'à disparaître totalement après la seconde recristallisation, sans qu'aucune dégradation de ce complexe n'ai été observée par RMN et analyse élémentaire. Ces essais ont donc conforté l'idée qu'un acide de Brønsted soit généré lors de la coordination du nucléophile azoté au **complexe I**, les recristallisations du **complexe A** permettant d'éliminer les traces d'acides résultants de cette coordination.

Le complexe cuivre-amine (I), nommé ici **complexe B** (Schéma 10), a également été synthétisé suivant le mode opératoire décrit par Gunnoe<sup>26</sup> et ses collaborateurs. L'idée était d'obtenir un analogue au **complexe II** mais sans libération de proton dans le milieu réactionnel. L'activité catalytique du **complexe B** a ensuite été comparée à celle du système étudié pour la réaction de la *p*-nitro-aniline avec le norbornène dans les conditions décrites schéma 10.

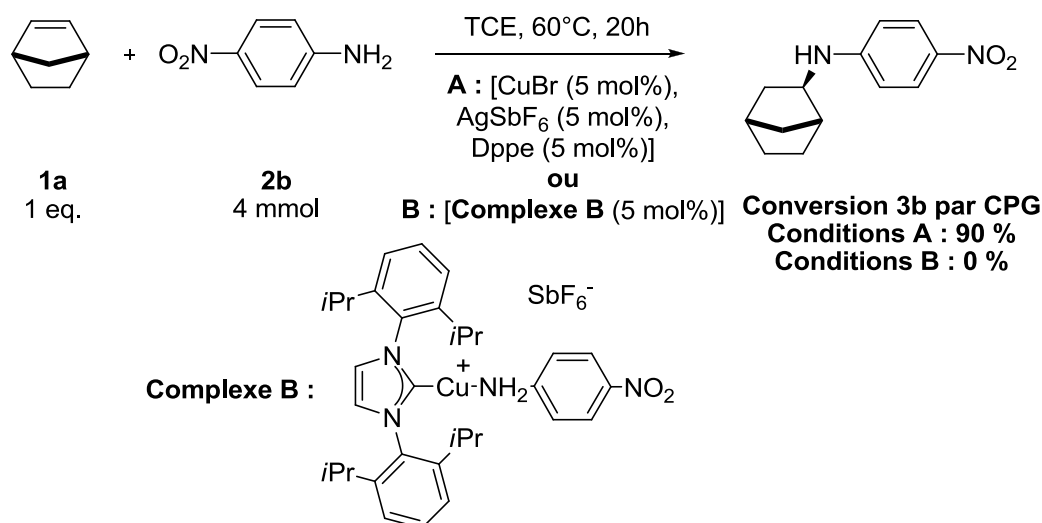


Schéma 10 : Réactivité du complexe B

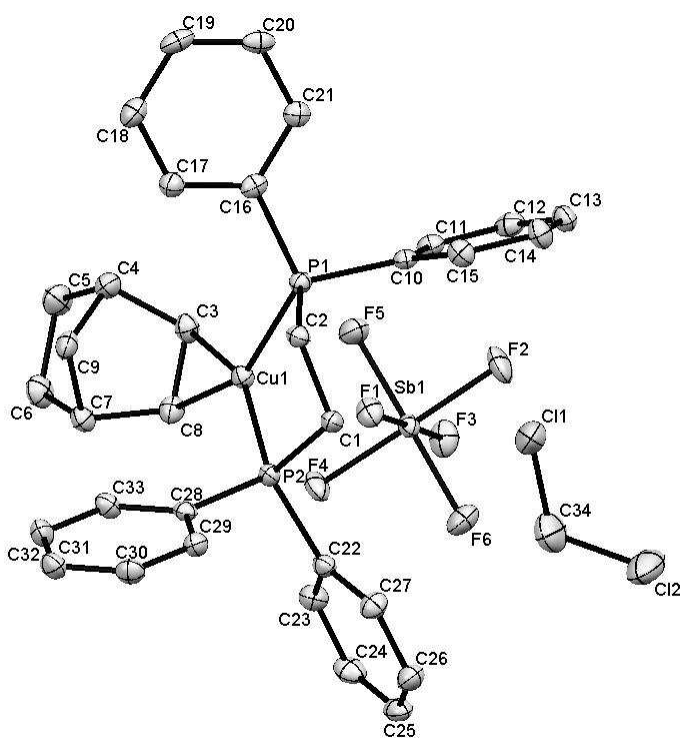
Le **complexe B** n'a fourni aucune activité catalytique dans ces conditions réactionnelles, tandis que l'utilisation du système catalytique cationique étudié a procuré le produit souhaité avec une conversion très élevée.

Le proton généré lors de la coordination du nucléophile azoté sur le **complexe I** est donc la seule espèce active présente dans le milieu réactionnel étudié. Cet acide de Brønsted libéré, le **complexe II** devient spectateur et ne joue pas d'autre rôle dans le cycle catalytique

<sup>26</sup> E. D. Blue, A Davis, D. Conner, T. B. Gunnoe, P. D. Boyle, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9435.

de cette réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes. Pour répondre à notre interrogation, seul le mécanisme 1 de la **figure 8** nous paraît à présent valable. Ceci explique qu'aucune induction asymétrique n'ait été obtenue lors de l'étude réalisée précédemment (en partie II. 3. d.).

D'autres intermédiaires réactionnels ont été isolés. La diffusion lente dans le pentane d'une solution de dichlorométhane équimolaire en **complexe I** ( $[\text{Cu}(\text{Dppe})][\text{SbF}_6]_2$ ) et en norbornène a fourni des monocristaux incolores, sensibles à l'oxygène et à l'eau, du complexe  $[\text{Cu}(\text{Dppe})(\text{norbornène})][\text{SbF}_6]$ , nommé ici **complexe C**. La structure moléculaire à l'état solide de ce nouveau complexe a ainsi été déterminée par analyse par diffraction des rayons-X (**Figure 9**).



**Figure 9** : Structure cristallographique du complexe C avec une molécule de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ellipsoïdes thermiques dessinés à une probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour plus de clarté. Distances (Å) et angles ( $^\circ$ ) sélectionnés :  $\text{Cu1-C3} = 2,097(3)$ ,  $\text{Cu1-C8} = 2,108(3)$ ,  $\text{Cu1-P1} = 2,2876(8)$ ,  $\text{Cu1-P2} = 2,2834(8)$ ,  $\text{C3-C8} = 1,375(5)$ ,  $\text{P1-Cu1-P2} = 90,71(3)$ ,  $\text{C3-Cu1-C8} = 38,18(13)$ ,  $\text{P1-P2-C3-C8} = 0,63(5)$ ,  $\text{P1-C2-C1-P2} = 60,2(2)$ .

Comme déjà rapporté par le groupe de Carpentier<sup>11</sup> par analyse par RPE, le norbornène réduit les complexes de cuivre (II) en complexes de cuivre (I). Cela s'explique par la faible valeur du potentiel standard du couple  $(\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+)$  ( $E^\circ = 0,159 \text{ V}$ ). D'autre part, la

distance C3-C8 [1,375(5) Å] est légèrement plus grande que celle de la double liaison C=C du norbornène non-coordiné [1,334(1) Å]<sup>27</sup> ce qui suggère une rétrodonation  $\pi$  certainement faible du centre métallique vers le norbornène. L'interaction cuivre-norbornène semble également assez faible, comme confirmée par la longueur importante des liaisons Cu1-P1 et Cu1-P2 [2,2876(8) Å et 2,2834(8) Å], mais aussi par le large angle mesuré P1-Cu1-P2 [90,71(3)°]. La bibliographie décrit des valeurs proches de 78° dans les cas de complexe-oléfines stables avec des ligands azotés.<sup>28</sup> Ces caractéristiques peuvent expliquer la grande instabilité de ce complexe et, par la même, sa décomposition au cours des autres tentatives de caractérisations. Comme décrit **schéma 11**, l'activité catalytique du **complexe C** a été testée sur la réaction d'hydroamination du *p*-toluène-sulfonamide avec le norbornène.

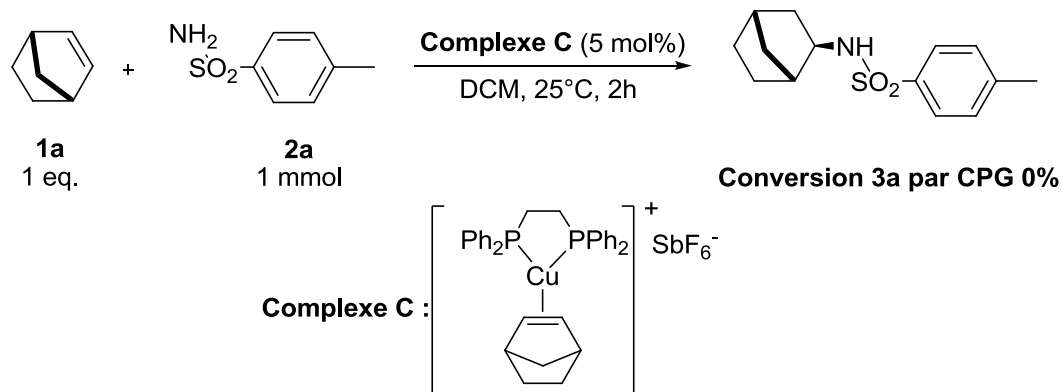


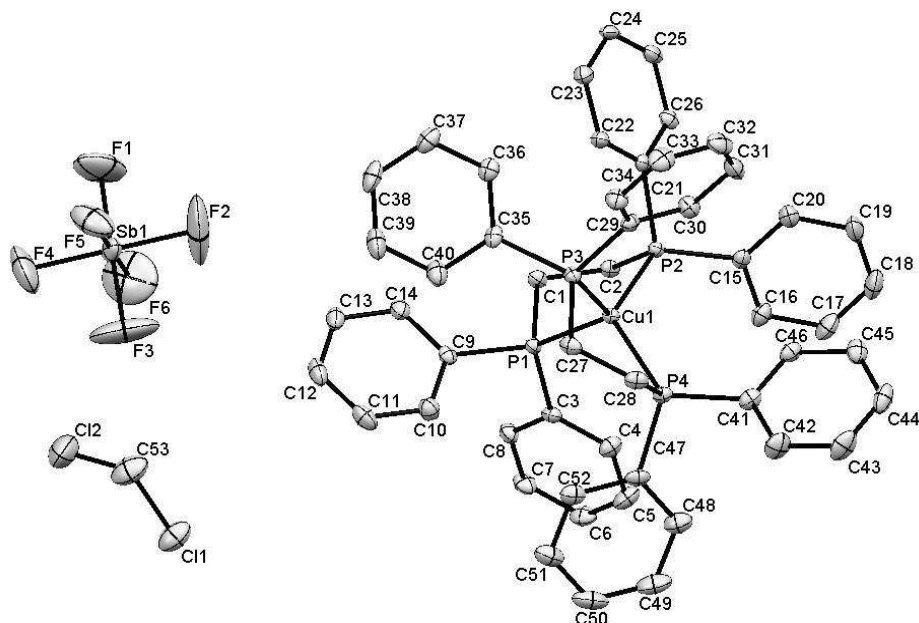
Schéma 11 : Réactivité du complexe C

Comme escompté, aucune activité catalytique n'a été obtenue. Ce test confirme une fois de plus l'inactivité catalytique de ces complexes cationiques de cuivre (II) pour la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes.

Le dernier complexe, nommé ici **complexe D**, a été obtenu par diffusion lente dans le pentane dans une solution de dichlorométhane équimolaire en **complexe I** ([Cu(Dppe)][SbF<sub>6</sub>]<sub>2</sub>) et en *p*-toluène-sulfonamide. Toutefois, l'analyse par diffraction des rayons-X des monocristaux incolores obtenus ne permet pas d'identifier le complexe cuivre-amidure attendu mais un complexe [Cu(Dppe)<sub>2</sub>][SbF<sub>6</sub>] (**Figure 10**).

<sup>27</sup> J. Min, J. Benet-Buchholz, R. Boese, *Chem. Commun.* **1998**, 2751.

<sup>28</sup> a) A. Boni, G. Pampaloni, R. Peloso, D. Belletti, C. Graiff, A. Tiripicchio, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5602 ; b) B. F. Straub, I. Gruber, F. Rominger, P. Hofmann, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 684, 124 ; c) B. F. Straub, F. Eisenträger, P. Hofmann, *Chem. Commun.* **1999**, 2507 ; d) D. D. LeCloux, R. Davydov, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6814.



**Figure 10 : Structure cristallographique du complexe D avec une molécule de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ellipsoïdes thermiques dessinés à une probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour plus de clarté. Distances (Å) et angles (°) sélectionnés : Cu1-P1 = 2,2906(8), Cu1-P2 = 2,2902(8), Cu1-P3 = 2,2863(8), Cu1-P4 = 2,2940(8), P1-Cu1-P2 = 89,22(3), P1-Cu1-P3 = 115,83(3), P2-Cu1-P3 = 120,65(3), P3-Cu1-P4 = 88,63(3), Cu1-P1-C1-C2 = 49,06(19), P1-C1-C2-P2 = 59,0(2), C1-C2-P2-Cu1 = 39,0(2), Cu1-P3-C27-C28 = 48,6(2), P3-C27-C28-P4 = 49,6(3), C27-C28-P4-Cu1 = 25,7(2).**

Ce type de complexe a déjà été décrit et analysé, par diffraction des rayons-X notamment, dans la bibliographie mais avec des anions différents<sup>29</sup>, et logiquement, le **complexe D** présente les mêmes propriétés structurales que ces exemples préalablement rapportés. Cet essai renforce l'idée que le cuivre (II) est ici facilement réduit en cuivre (I) par la 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (Dppe) ou par le *p*-toluène-sulfonamide ou encore par le norbornène comme cela a été démontré préalablement. Enfin, ce résultat met en avant le caractère hémilabile du cuivre,<sup>30</sup> qui change facilement de mode de coordination en se liant à un puis deux ligands diphosphines. Ceci entraîne la présence de différentes espèces métalliques dans le milieu catalytique.

<sup>29</sup> a) C. Di Nicola, C. Pettinari, M. Ricciutelli, B. W. Skelton, N. Somers, A. H. White, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 258, 4003 ; b) K. H. Lin, Q. Xie, R. N. Yang, L. P. Xing, D. M. Jin, *Jiegou Huaxue* **2002**, 21, 51 ; c) P. Comba, C. Katsichtis, B. Nuber, H. Pritzkow, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 777.

<sup>30</sup> a) A. Boni, G. Pampaloni, R. Peloso, D. Belletti, C. Graiff, A. Tiripichio, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5602 ; b) J. S. Lewis, J. Zweit, P. J. Blower, *Polyhedron* **1998**, 17, 513 ; c) C. Pettinari, F. Marchetti, R. Polimante, A. Cingolani, G. Portalone, M. Colapietro, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 249, 215.



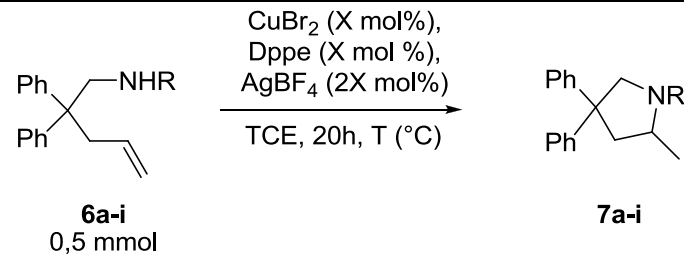
## 5- Cas de la réaction intramoléculaire

Suite à l'issue décevante de l'étude de la réaction intermoléculaire précédente et dans l'optique de comparer la réactivité du système catalytique développé à celui étudié par Sawamura<sup>31</sup> (cf. Ch I. partie I. 1.) et ses collaborateurs, une courte étude de la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes a été entreprise. Les dérivés de la pent-4-èn-1-amine sont communément utilisés comme substrats dans ces réactions intramoléculaires. Ces substrats varient soit par le groupement fonctionnel porté par l'amine, soit par la taille de la chaîne alkyle reliant la fonction amine et l'alcène, soit par la présence de substituant sur cette chaîne alkyle. Nous avons choisi de faire varier le groupement fonctionnel de l'amine. La synthèse des substrats sera décrite plus en détails dans le dernier chapitre de ce manuscrit (cf. Ch. IV. partie III. 1). Ces substrats ont été mis en réaction dans différentes conditions réactionnelles et avec différents types de systèmes catalytiques : acide ou organométallique, comme décrit dans le **tableau 17**.

---

<sup>31</sup> a) H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2145 ; b) H. Ohmiya, M. Yoshida, M. Sawamura, *Synlett* **2010**, *14*, 2136.

Tableau 17 : Hydroamination intramoléculaire

				
Entrée	R	Conditions	T (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%) [Rdt Isolé (%)]
1	6a H	A ou B	146	0
2	6b Bn	A	100	0
3	6b Bn	A	146	79
4	6b Bn	HBF <sub>4</sub> .O(Me) <sub>2</sub> (5 mol%)	146	91
5	6c Me	A	100	0
6	6c Me	A	130	40
7	6c Me	A	146	80
8	6d <i>i</i> Bu	A	100	10
9	6d <i>i</i> Bu	A	130	62
10	6d <i>i</i> Bu	HBF <sub>4</sub> .O(Me) <sub>2</sub> (5 mol%)	130	82
11	6d <i>i</i> Bu	A	146	100 [93]
12	6e CH <sub>2</sub> Cy	A	130	41
13	6e CH <sub>2</sub> Cy	A	146	100 [94]
14	6f Ts	A	146	0
15	6g Ac	B	146	0
16	6h Bz	B	146	0
17	6i CBz	B	146	0

<sup>a</sup> Expériences doublées. Déterminée par RMN <sup>1</sup>H avec pour référence externe la 1,3,5-(MeO)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>. Conditions A : CuBr<sub>2</sub> (5 mol %), Dppe (5 mol %), AgBF<sub>4</sub> (10 mol %). Conditions B : CuBr<sub>2</sub> (15 mol %), Dppe (15 mol %), AgBF<sub>4</sub> (30 mol %).

Comme attendu, l'impact du substituant porté par l'atome d'azote sur la réactivité a été très important. En effet, dans le cas des groupements donneurs d'électrons (**entrées 2-13**), le produit d'hydroamination souhaité a été obtenu avec des rendements élevés lors de l'utilisation de conditions réactionnelles plutôt dures (146°C pendant 20 heures). Nous avons tenté de corrélérer la réactivité à la nature du substituant de l'amine : plus celui-ci est donneur en électrons, plus importante est la réactivité du nucléophile azoté vis-à-vis de la réaction sur l'alcène. Dans le cas des substituants moins riches en électrons (**entrées 14-17**) et de l'amine primaire (**entrée 1**), aucune réactivité n'a été obtenue malgré l'utilisation des conditions réactionnelles dures et une augmentation de la charge catalytique (condition B). Le système

catalytique décrit par le groupe de Sawamura<sup>32</sup> est apparu comme plus actif, ces derniers utilisant des conditions réactionnelles plus douces (100°C au lieu de 146°C) et permettant la réaction des substrats portant des substituants électroattracteurs sur l'azote et la réaction des amines primaires. Les deux essais réalisés en présence d'acide tétrafluoroborique sans cuivre (**entrées 4 et 10**) sont à mettre en avant. Comme dans la version intermoléculaire de cette réaction, l'emploi d'un acide de Brønsted fort, comme catalyseur, a fourni le produit d'hydroamination intramoléculaire avec un rendement plus élevé qu'avec le système catalytique au cuivre. Dans la bibliographie sont décrites des réactions d'hydroamination intramoléculaires catalysées par des acides de Brønsted<sup>32</sup> et ces derniers convertissent des substrats portant une amine non fonctionnalisée.<sup>33</sup> Les réactions décrites nécessitent des charges catalytiques plus importantes (10 ou 15 mol% contre 5 mol% ici), mais des températures plus faibles (80°C à 130°C contre 146°C ici) pour avoir des conversions similaires.

Ces résultats, notamment la réactivité de ces substrats riches en électrons, tendent à suggérer la présence dans le milieu réactionnel d'un acide de Brønsted catalysant les réactions d'hydroamination intramoléculaire des alcènes. Sur la base de l'étude réalisée pour la réaction intermoléculaire d'hydroamination des alcènes et des résultats obtenus précédemment, un cycle catalytique a été proposé **figure 11**. La coordination du ligand Dppe sur le centre métallique, puis l'ajout des deux équivalents de sels d'argent, fournit le complexe dicationique de cuivre (II) [Cu(Dppe)][X]<sub>2</sub>. Comme expliqué lors de l'étude mécanistique réalisée en II.4.d., la réaction du complexe précédent avec un équivalent d'amine génère un complexe cuivre-amidure et, en parallèle, un acide de Brønsted. Le proton de ce dernier est ensuite capté par la fonction amine d'une seconde molécule de substrat formant un ammonium quaternaire, qui serait l'espèce active générée *in-situ* selon Ackermann<sup>33</sup> lors de l'utilisation d'acide de Brønsted comme catalyseur. Précisons que dans ces réactions intramoléculaires, les alcènes mis en réaction sont nettement moins riches en électrons que le norbornène utilisé dans les réactions intermoléculaires. Ainsi, dans le cas des réactions intramoléculaires, on peut estimer que l'amine est la fonction qui sera protonée en premier lieu lors du processus catalytique. Le carbocation issu de la fonction alcène est

---

<sup>32</sup> a) Y. Yin, G. Zhao, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 40 ; b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471 ; c) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175 ; d) C. M. Haskins, D. W. Knight, *Chem. Commun.* **2002**, 2724 ; e) R. E. McKinney Brooner, R. A. Widenhofer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6170 ; f) K. Miura, T. Hondo, T. Nakagawa, T. Takahashi, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385.

<sup>33</sup> a) L. Ackermann, A. Althammer, *Synlett*, **2008**, 995 ; b) L. Ackermann, L. T. Kaspar, A. Althammer, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1975.

obtenu après transfert du proton de l'ammonium quaternaire. S'ensuit l'étape de cyclisation fournissant le produit d'hydroamination souhaité après régénération du proton.

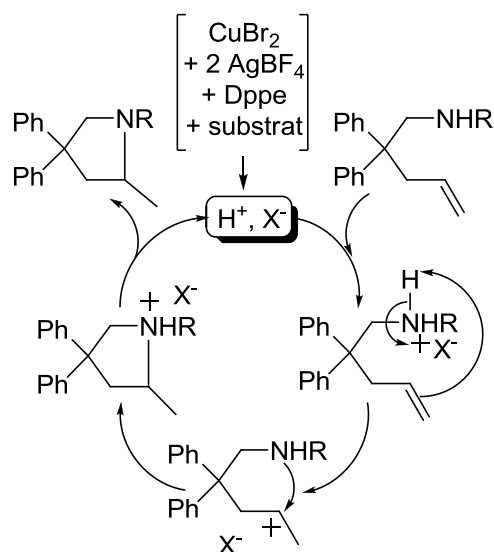


Figure 11 : Cycle catalytique proposé pour la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes

Pour conclure sur cette étude de la réaction d'hydroamination intramoléculaire, un acide de Brønsted est généré lors de la réaction de la fonction amine du substrat avec le centre métallique. Cet acide assure ensuite seul l'activité catalytique observée, qui est similaire à celle déjà décrite dans la bibliographie.<sup>33</sup>

### III- Conclusion

Dans un premier temps, l'utilisation du triflate de cuivre (II) comme précurseur catalytique de réactions d'hydroamination a été exclue, car il était source d'acide triflique. Un nouveau système di-cationique de cuivre (II) a ensuite été développé puis optimisé. Toutefois ce système catalytique s'est montré très dépendant à la nature du substrat du fait de la faible réactivité observée lorsque l'on varie les alcènes et les nucléophiles azotés.

Suggérée par l'obtention de résultats surprenants lors de l'étude en réactivité, une importante étude mécanistique a été réalisée. Des essais sur l'influence de l'ajout d'additifs dans le milieu réactionnel, des suivis cinétiques et l'obtention d'intermédiaires réactionnels clés, ont permis de mieux appréhender la réactivité de ce système catalytique. De fait, la

coordination des nucléophiles azotés sur le centre métallique libère un acide de Brønsted dans le milieu réactionnel. Suite à cette étape clef, l'acide généré, qui est la seule espèce active du milieu réactionnel, catalyse la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes, tandis que l'espèce métallique devient spectatrice.

Une courte étude des réactions d'hydroamination intramoléculaires a également été réalisée. Dans ce cas-ci, la similitude de réactivité entre le système catalytique développé et une organocatalyse via un acide de Brønsted est encore plus flagrante. Un mécanisme réactionnel où seul l'acide est responsable de l'activité catalytique a été proposé.

## Références

- [1] Voici quelques exemples de complexes Cuivre-oléfine : a) P. O. Oguadinma, F. Schaper, *Organometallics* **2009**, *28*, 6721 ; b) J. S. Thompson, A. Z. Bradley, K. H. Park, K. D. Dobbs, W. Marshall, *Organometallics* **2006**, *25*, 2712 ; c) G. Pampaloni, R. Peloso, C. Graiff, A. Tiripicchio, *Organometallics* **2005**, *24*, 819 ; d) W. A. Braunecker, T. Pintauer, N. V. Tsarevsky, G. Kickelbick, K. Matyjaszewski, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 916 ; e) P. Kamau, R. B. Jordan, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 884.
- [2] a) R. Dias, J. Wu, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 509 ; b) J. S. Thompson, R. L. Harlow, J. F. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3522.
- [3] J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3561.
- [4] A. Tsuhako, D. Oikawa, K. Sakai, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6529.
- [5] Typiquement, la constante de couplage  $^3J$  pour le proton du carbone lié à l'azote et  $< 1$  Hz pour un proton *endo* et de  $\sim 4$  Hz pour un proton *exo*. Voir : a) P. Laszlo, P. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1171 ; b) J. E. Franz, C. Osuch, M. W. Dietrich, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2922.
- [6] R. G. Salomon, J. K. Kochi, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *27*, 2529.
- [7] Valeurs obtenues sur le site suivant : <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- [8] a) M. Fianchini, H. Dai, H. V. R. Dias, *Chem. Commun.* **2009**, 6373 ; b) T. N. Hooper, M. Green, J. E. McGrady, J. R. Patel, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2009**, 3877 ; c) T. Ohwada, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1337 ; d) R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3951 ; e) K. N. Houk, N. G. Rondan, F. K. Brown, W. L. Jorgensen, J. D. Madura, D. C. Spellmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5980.
- [9] D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.
- [10] L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14542.
- [11] M. J. L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J. F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2496.
- [12] H. C. Brown, B. Kranner, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 986.
- [13] K. E. Nosova, E. V. Tretyakov, G. V. Romanenko, V. I. Ovcharenko, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 2231.
- [14] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939 ; c) C. Hahn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5888.
- [15] Voir par exemple : E. Parker, N. Leconte, T. Godet, P. Belmont, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 343 ; T. Godet, C. Vaxelaire, C. Michel, A. Millet, P. Belmont, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632.
- [16] a) C. Q. Zhao, M. C. Jennings, R. J. Puddephat, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 3301 ; b) K. N. Lazarou, S. P. Perlepes, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, *Polyhedron* **2008**, *27*, 2131.
- [17] X. Giner, C. Nareja, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3451.
- [18] D. Karshdt, A. T. Bell, T. Don Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640.
- [19] M. Munukata, S. Kitagawa, H. Simono, T. Emori, H. Masuda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1798.
- [20] Pour des exemples d'isomérisations des liaisons C=C par des complexes d'or (I), voir par exemple : a) A. R. Jagdale, J. H. Park, S. W. Youn, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7204 ; b) X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707 ; c) C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966 ; d) C. Nevado, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9735.
- [21] a) A. J. Hubert and H. Reimlinger, *Synthesis* **1970**, 405 ; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 577-578, p 581-585.
- [22] J. Moran, P. H. Cebrowski, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1004.
- [23] A. R. Katritzky, I. B. Puschmann, C. V. Stevens, A. P. Wells, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1645.
- [24] J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**; p 560. Autre exemple de ce type de réarrangement : P. Magnus, R. Turnbull, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3497.
- [25] Potentiel standard du couple Benzoquinone/Hydroquinone à 25°C :  $E^\circ = 0,7$  V.
- [26] E. D. Blue, A. Davis, D. Conner, T. B. Gunnoe, P. D. Boyle, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9435.
- [27] J. Min, J. Benet-Buchholz, R. Boese, *Chem. Commun.* **1998**, 2751.
- [28] a) A. Boni, G. Pampaloni, R. Peloso, D. Belleli, C. Graiff, A. Tiripicchio, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5602 ; b) B. F. Straub, I. Gruber, F. Rominger, P. Hofmann, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 124 ; c) B. F. Straub, F. Eisenräger, P. Hofmann, *Chem. Commun.* **1999**, 2507 ; d) D. D. LeCloux, R. Davydov, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6814.
- [29] a) C. Di Nicola, C. Pettinari, M. Ricciutelli, B. W. Skelton, N. Somers, A. H. White, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *258*, 4003 ; b) K. H. Lin, Q. Xie, R. N. Yang, L. P. Xing, D. M. Jin, *Jiegou Huaxue* **2002**, *21*, 51 ; c) P. Comba, C. Katsichtis, B. Nuber, H. Pritzkow, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 777.

- [30] a) A. Boni, G. Pampaloni, R. Peloso, D. Belletti, C. Graiff, A. Tiripichio, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5602 ; b) J. S. Lewis, J. Zweit, P. J. Blower, *Polyhedron* **1998**, 17, 513 ; c) C. Pettinari, F. Marchetti, R. Polimante, A. Cingolani, G. Portalone, M. Colapietro, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 249, 215.
- [31] a) H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2145 ; b) H. Ohmiya, M. Yoshida, M. Sawamura, *Synlett* **2010**, 14, 2136.
- [32] a) Y. Yin, G. Zhao, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 40 ; b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1471 ; c) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4175 ; d) C. M. Haskins, D. W. Knight, *Chem. Commun.* **2002**, 2724 ; e) R. E. McKinney Brooner, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6170 ; f) K. Miura, T. Hondo, T. Nakagawa, T. Takahashi, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 385.
- [33] a) L. Ackermann, A. Althammer, *Synlett*, **2008**, 995 ; b) L. Ackermann, L. T. Kaspar, A. Althammer, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1975.

**Chapitre III -  
Réactions d'hydroamination intermoléculaire des  
alcènes activés catalysées par des  
complexes d'or (I) et (III)**

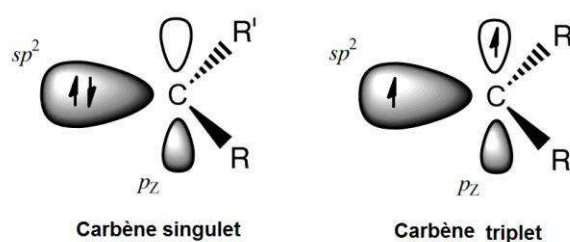


## I- Synthèse des complexes d'or (I) et (III)

Comme rappelé dans le premier chapitre de ce manuscrit (cf. Ch I. partie III. 2), de nombreuses études ont montré que les complexes d'or (I) catalysent les réactions d'hydroamination inter et intramoléculaires des alcènes, allènes, diènes... Toutefois, aucune étude complète n'a été réalisée sur la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Après avoir obtenus quelques résultats préliminaires intéressants, nous avons donc décidé de focaliser notre attention sur l'étude de cette réaction avec pour système catalytique des complexes d'or (I) et (III) mononucléaires portant des ligands carbéniques.

### 1- Introduction et définitions<sup>1</sup>

Les carbènes sont des espèces carbonées neutres ayant un atome de carbone divalent qui porte six électrons de valence et existe à l'état singulet ou triplet, le tout pouvant être décrit par la formule générale  $RR'C:$ . Ces carbènes sont classés en deux familles en fonction de l'état de spin du carbone carbénique. Comme représenté dans la **figure 1**, l'état de spin de ce carbone est : singulet lorsque les électrons remplissent l'orbitale  $sp^2$  ou bien triplet lorsque les orbitales  $sp^2$  et  $p$  possèdent chacune l'un des deux électrons.



**Figure 1 : Classification des carbènes**

En raison de leur grande réactivité, ces carbènes ont tout d'abord été postulés ou décrits comme intermédiaires réactionnels sans être isolés. La méthode la plus efficace pour stabiliser ces espèces, consiste en leur coordination sur un métal de transition aboutissant ainsi aux complexes carbéniques. Par exemple, le premier complexe carbénique de platine

<sup>1</sup> a) K. H. Dötz, H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, U. Schubert, K. Weiss dans *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983** ; b) R. Crabtree dans *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley and sons Ltd, **2001** ; c) C. Elschenbroich, A. Salzer dans *Organometallics : a concise introduction, Second Revised Edition*, VCH Weinheim, **1992**.

(Schéma 1) a été synthétisé par Chugaev<sup>2</sup> en 1915, mais caractérisé beaucoup plus tard, en 1969 par Badley et al.<sup>3</sup>

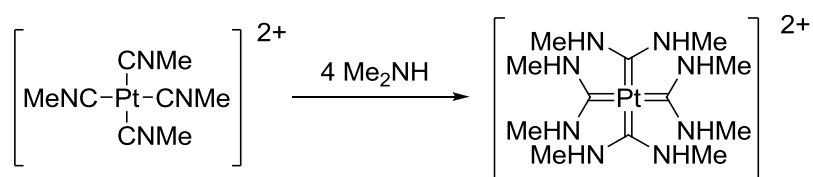


Schéma 1 : Complexe carbénique de Chugaev<sup>2</sup>

De la classification des carbènes présentée précédemment (**Figure 1**) résulte une classification des complexes carbéniques. Il existe donc deux familles distinctes, comme le décrit la **figure 2** :

- les carbènes de Fischer<sup>4</sup> (ou carbènes de Pettit<sup>5</sup>) provenant de l'interaction d'un carbène singulet avec un centre métallique généralement à bas degré d'oxydation.<sup>6</sup> La donation de l'orbitale  $n_\sigma$  doublement chargée du carbène vers l'orbitale  $d_\pi$  du centre métallique prédomine. La rétrodonation  $\pi$  d'une orbitale occupée du métal vers les orbitales  $p$  du centre carbénique est possible mais faible. Cela confère au carbène un caractère électrophile qui peut être amoindri par la présence d'hétéroatomes ou de groupements  $\pi$ -donneurs sur ce dernier.
- les carbènes de Schrock<sup>7</sup> résultent de l'interaction entre un carbène triplet et un centre métallique à haut degré d'oxydation de configuration triplet également. La liaison carbone-métal possède un caractère double prononcé, et est polarisée de la façon suivante :  $M^{\delta+}-C^{\delta-}$ , procurant un caractère nucléophile au centre carbénique. Ce dernier est fonctionnalisé par des groupements de type alkyle.

Ces complexes carbéniques sont retrouvés dans diverses réactions chimiques stœchiométriques ou catalytiques. On peut citer notamment les réactions de cyclopropanation, de benzannélation et de métathèse des oléfines. On trouve encore des complexes carbéniques comme intermédiaires dans les synthèses de type Fischer-Tropsch et les polymérisations par ouverture de cycle.<sup>1</sup>

<sup>2</sup> L. Chugaev, *J. Russ. Chem. Soc.* **1915**, 47, 776.

<sup>3</sup> E. M. Badley, J. Chatt, R. L. Richards, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1969**, 1322.

<sup>4</sup> E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 580.

<sup>5</sup> P. W. Jolly, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3053.

<sup>6</sup> a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71-C79 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

<sup>7</sup> R. R. Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796.

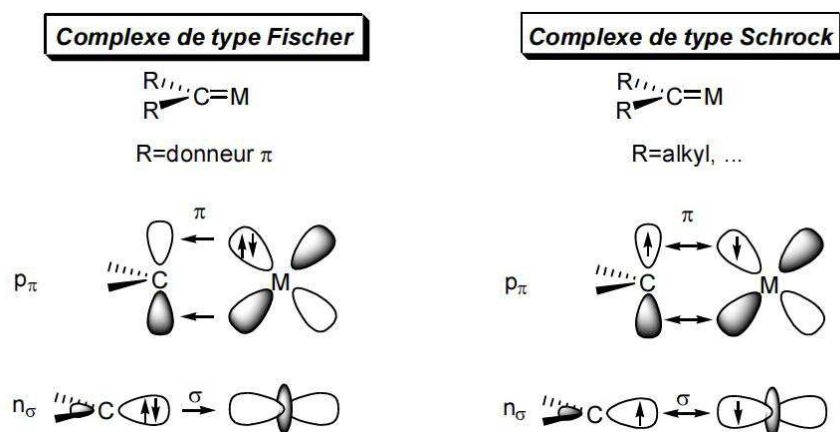


Figure 2 : Classification des complexes carbéniques

Notons toutefois que cette classification n'est pas aussi tranchée. En réalité, il existe un continuum de complexes carbéniques entre ceux du type Fischer et ceux du type Schrock.

Plusieurs méthodologies de synthèses sont envisageables pour préparer des complexes carbéniques. La première consiste en la coordination sur le centre métallique d'un ligand carboné qui par modification chimique conduit au complexe carbénique souhaité. Les travaux de Schrock<sup>7</sup> et de Gladysz<sup>8</sup> en sont des exemples. La seconde méthodologie de synthèse consiste en la réaction d'un précurseur carbénique avec un métal de transition pour fournir le complexe carbénique attendu. Une illustration de cette méthode est l'utilisation des diazoalcanes comme source de ligands carbéniques.<sup>9</sup> La dernière méthode, qui semble être la plus simple, revient à coordonner un carbène libre et stable au centre métallique. La synthèse de ce type de carbènes a longtemps été un des challenges de la chimie organique.

En 1991, une percée dans ce domaine a été faite par Arduengo<sup>10</sup> et ses collaborateurs pour préparer de nouveaux carbènes libres, stables et cristallisables. Il s'agit des aminocarbènes (NHC), les groupements amino  $\pi$ -donneurs ayant un effet fortement stabilisant. Notons que le premier aminocarbène a été rapporté par Wanzlick.<sup>11</sup> Ces ligands se comportent essentiellement comme des  $\sigma$ -donneurs et les premiers exemples de complexes aminocarbènes datent de la fin des années 1960 avec les travaux des équipes d'Öfele,<sup>12</sup> de

<sup>8</sup> a) W. E. Buhro, A. Wong, J. H. Merrifield, G. Y. Lin, A. C. Constable, J. A. Gladysz, *Organometallics* **1983**, *2*, 1852 ; b) W. Tam, G. Y. Lin, W. K. Wong, W. A. Kiel, V. K. Wong, J. A. Gladysz *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 141.

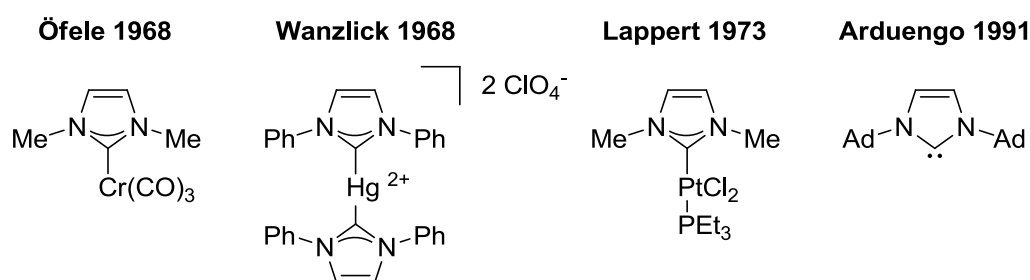
<sup>9</sup> a) A. F. Hill, W. R. Roper, J. M. Waters, A. H. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5939 ; b) W. A. Herrmann, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 486 ; c) W. A. Herrmann, J. Plank, G. W. Kriechbaum, M. L. Ziegler, H. Pfisterer, J. L. Atwood, R. D. Rogers, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 327.

<sup>10</sup> a) A. J. III Arduengo, R. L. Harlow, M. J. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361 ; b) A. J. III Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.

<sup>11</sup> H. W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 75.

<sup>12</sup> K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42.

Wanzlick,<sup>13</sup> puis, en 1973, de Lappert<sup>14</sup> (**Figure 3**). Depuis, ces ligands ont été déclinés sous de nombreuses et diverses formes<sup>15</sup> : nombreuses fonctionnalisations, version chirale ou avec cycle ouvert, version dissymétrique avec notamment les travaux du groupe de Bertrand...<sup>15a,c,d</sup> Ces aminocarbènes sont obtenus relativement facilement par déprotonation des sels d'imidazoliums correspondants.



**Figure 3 : Faits marquants de la chimie des aminocarbènes**

En comparaison aux complexes à ligands phosphines, les complexes à ligands aminocarbènes sont connus pour leur stabilité à l'air, l'eau et l'oxygène, leur grande robustesse ainsi que pour le caractère  $\sigma$ -donneur plus prononcé des ligands aminocarbènes. Il en résulte souvent des complexes à la fois plus stables et plus actifs en catalyse. A ce jour, il existe une très grande variété de ces complexes aminocarbènes<sup>16</sup> qui possèdent des propriétés uniques tant au niveau des effets électroniques qu'ils peuvent avoir grâce à la forte liaison carbène-métal, qu'au niveau des contraintes stériques qu'ils peuvent présenter par l'intermédiaire des substituants sur les deux atomes d'azote. Nous avons donc décidé d'appliquer ces complexes aminocarbène d'or (I) et (III) en hydroamination intermoléculaire des alcènes activés.

<sup>13</sup> H. W. Wanzlick, H. J. Schonher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141.

<sup>14</sup> D.J. Cardin, B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, E. W. Randall, E. Rosenber, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1982.

<sup>15</sup> a) M. Melaimi, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8810 ; b) Y. Canac, M. Soleilhavoup, S. Conejero, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3857 ; c) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.

<sup>16</sup> Voir par exemple : a) S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612 ; b) F. E. Hahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1348 ; c) N. Kuhn, A. Al-Sheikh, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 829 ; d) E. Peris, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2239 ; e) C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247 ; f) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619 ; g) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290 ; h) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.

## 2- Synthèse des complexes aminocarbènes d'or (I) et (III)

L'intérêt principal de ces complexes aminocarbènes est lié en particulier à leurs synthèses aisées. En effet, ces complexes sont généralement issus de la coordination de carbènes libres sur le centre métallique désiré et les carbènes libres sont obtenus par déprotonation des sels d'imidazolium correspondants. Toutefois, il existe un certain nombre d'autres méthodes offrant l'accès à ces complexes aminocarbènes.<sup>16,17</sup> Par exemple, une méthode élaborée s'est répandue, notamment depuis les travaux du groupe de Lin<sup>18</sup> sur les complexes aminocarbènes d'argent, qui permet de préparer un complexe aminocarbène par transmétallation. Cette méthode consiste en la réaction d'un sel d'imidazolium avec une base métallique, généralement à base d'argent, suivie d'une transmétallation sur le métal désiré. Depuis de très nombreux travaux ont été publiés sur ces complexes aminocarbènes d'argent,<sup>19</sup> ainsi que sur leurs applications. Cette méthode a été celle que nous avons mise en œuvre pour avoir accès aux complexes aminocarbènes d'or (I) et (III).

### a- Synthèse des sels d'imidazolium

Pour ce projet, nous avons sélectionné trois sels d'imidazolium, nous permettant par la suite d'avoir accès à quatre complexes aminocarbènes d'or (I) et (III). Les protocoles de synthèses utilisées ont été ceux décrits par l'équipe d'Arduengo.<sup>10,20</sup> Ainsi, une première réaction entre deux équivalents d'amine et de glyoxal, suivie de la condensation de la diimine formée avec du formaldéhyde conduit à la formation des sels d'imidazolium. Le **tableau 1** présente la synthèse de deux exemples.

<sup>17</sup> A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhlng, T. Hengst, C. Hubbert, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3001.

<sup>18</sup> a) J. C. Y. Lin, R. T. W. Huang, C. S. Lee, A. Bhattacharyya, W. S. Hwang, I. J. B. Lin, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3561 ; b) H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, 17, 972.

<sup>19</sup> a) J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3978 ; b) I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Comments Inorg. Chem.* **2004**, 25, 75 ; c) P. L. Arnold, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 534.

<sup>20</sup> A. J. III Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.

Tableau 1 : Synthèse des sels d'imidazolium 9a et 9b

$R_1-NH_2$ +		$H_2CO$ (1 eq.), $HCl_{aq}$ (3M, 1 eq.) Toluène, $40^\circ C$ , 15h	
<b>2q,r</b> 2 eq.	<b>8</b> 8 mmol		<b>9a,b</b>
Entrée	Amine	$R_1$	Rdt Isolé (%) 9a-b
<b>1</b>	<b>2q</b>		50 <b>9a</b>
<b>2</b>	<b>2r</b>		26 <b>9b</b>

Les rendements qui ont été obtenus ont été moins élevés que ceux décrits dans la bibliographie : dans le cas de **9a** 50 % au lieu de 68 %, <sup>21</sup> et dans celui de **9b** 26 % au lieu du double.<sup>10</sup>

Le schéma 2 décrit la synthèse du troisième sel d'imidazolium qui a été réalisée par condensation de la diimine **10** avec le formaldéhyde, selon le mode opératoire rapporté par Arduengo.<sup>20</sup> Le rendement obtenu est en accord avec ceux rapportés dans la bibliographie.

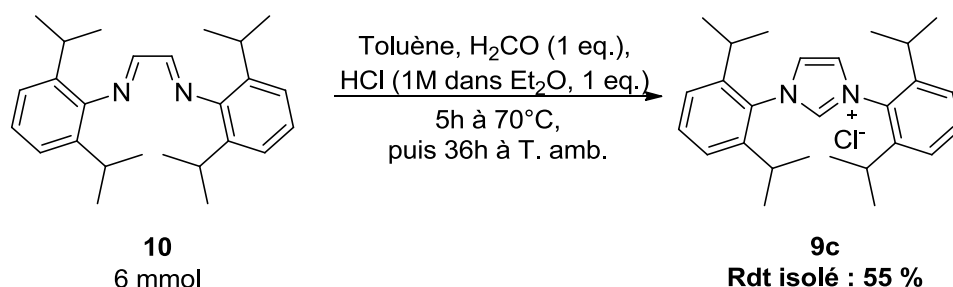


Schéma 2 : Synthèse d'IPr.HCl

Il est important de rappeler que d'autres méthodes de synthèse aboutissent à ces sels d'imidazolium,<sup>22</sup> comme par exemple le couplage au cuivre d'Ullmann,<sup>23</sup> la fonctionnalisation des diamines par couplage de Buchwald-Hartwig<sup>24</sup> catalysé au palladium

<sup>21</sup> W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C. P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.

<sup>22</sup> L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2705.

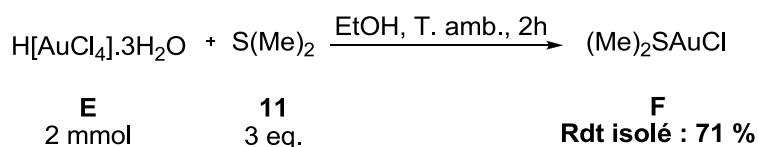
<sup>23</sup> Voir par exemple : a) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954 ; b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

<sup>24</sup> Voir par exemple : a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338 ; b) S. L. Buchwald, L. Jiang dans *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 699 ;

suivi d'une étape de condensation avec un orthoformate, ou encore les réactions de condensation avec les formamidines correspondantes.<sup>25</sup>

### b- Synthèse des complexes aminocarbènes d'or (I)

La synthèse des complexes aminocarbènes se fait généralement par déprotonation des sels d'imidazolium avec une base telle que *t*BuOK suivi d'une métallation avec un précurseur métallique. Toutefois, les complexes aminocarbènes d'or (I) sont souvent obtenus par d'autres voies de synthèse. La méthode la plus répandue préconise une première métallation par un précurseur d'argent (I) suivie d'une transmétallation avec un précurseur d'or (I) portant un ligand labile. Dans cette étude, nous avons utilisé le précurseur d'or (I) nommé ici **complexe F** car le ligand  $\text{SMe}_2$  est labile et volatile. Le **complexe F** a été synthétisé par réduction de l'acide tétrachloraurique **E** par le diméthylsulfure ( $\text{SMe}_2$ ), selon le mode opératoire donné par Russel<sup>26</sup> et ses collaborateurs (**Schéma 3**).



**Schéma 3 : Synthèse du complexe F d'or (I)**

Le **complexe F** a été obtenu avec un bon rendement puis stocké en boîte à gants en raison de sa sensibilité à l'eau et l'oxygène. Notons que le précurseur d'or (I)  $\text{Au}(\text{tht})\text{Cl}$  (tht = tétrahydrothiophène) peut également être mis en jeu dans la réaction de transmétallation.<sup>15c</sup>

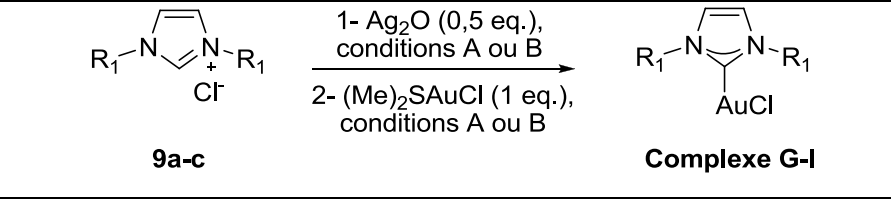

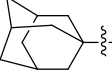
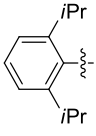
Les synthèses des complexes carbéniques d'or (I) sont présentées dans le **tableau 2**. Le sel d'imidazolium **9c** étant plus réactif, un temps de réaction plus court (conditions B) a permis de préparer le **complexe I** avec un rendement élevé. Par contre, pour la synthèse des deux autres sels d'imidazolium **9a** et **9b** moins réactifs, un temps de réaction plus long ainsi qu'un autre solvant (conditions A) ont dû être employés pour fournir les complexes d'or (I) **G** et **H** souhaités avec des rendements moyens.

c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046 ; d) J. F. Hartwig dans *Modern Amination Methods* (Ed.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 195.

<sup>25</sup> Voir par exemple : a) E. M. McGarrigle, S. P. Fritz, L. Favereau, M. Yar, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3030 ; b) J. Zhang, X. Su, J. Fu, M. Shi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12541 ; c) K. M. Kuhn, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2075 ; d) M. Iglesias, D. J. Beetstra, J. C. Knight, L. L. Ooi, A. Stasch, S. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, K. J. Cavell, A. Dervisi, I. A. Fallis, *Organometallics* **2008**, *27*, 3279.

<sup>26</sup> T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, M. F. Haddow, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12196.

Tableau 2 : Synthèses des complexes d'or (I)

				
Entrée	Sel 9a-c	R <sub>1</sub>	Conditions	Rdt Isolé (%) Complexe G-I
1	9a		A	62 <b>G</b>
2	9b		A	58 <b>H</b>
3	9c		B	91 <b>I</b>

Conditions A : pour les deux étapes CH<sub>3</sub>CN, 15 heures, 30°C.

Conditions B : pour les deux étapes DCM, 3 heures, 30°C.

Ces complexes d'or (I) ont déjà été décrits dans la bibliographie.<sup>27</sup> Notons que le **complexe I** servira également de précurseur pour la synthèse du **complexe J** d'or (III) qui est décrite ci-dessous.

### c- Synthèse de complexes aminocarbènes d'or (III)

Récemment Nolan<sup>28</sup> et ses collaborateurs ont décrit la synthèse des complexes aminocarbènes d'or (III) par oxydation des complexes aminocarbènes d'or (I). La synthèse de ces complexes aminocarbènes d'or (III) étant facile à mettre en œuvre, nous avons décidé de synthétiser l'un d'entre eux de façon à comparer sa réactivité à celle des complexes aminocarbènes d'or (I) plus fréquemment rencontrés. Le **schéma 4** donne le mode opératoire qui a été utilisé pour réaliser cette oxydation dans des conditions douces avec comme agent oxydant le dichloriodobenzène **12**.<sup>29</sup> Le **complexe J** d'or (III) a été obtenu avec un rendement élevé dans ces conditions réactionnelles.

<sup>27</sup> Complexe G : M. V. Baker, P. J. Barnard, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2005**, 37 ; Complexes H et I : P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

<sup>28</sup> P. de Fremont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics* **2007**, *26*, 1376.

<sup>29</sup> A. Zielinska, L. Skulski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1087.



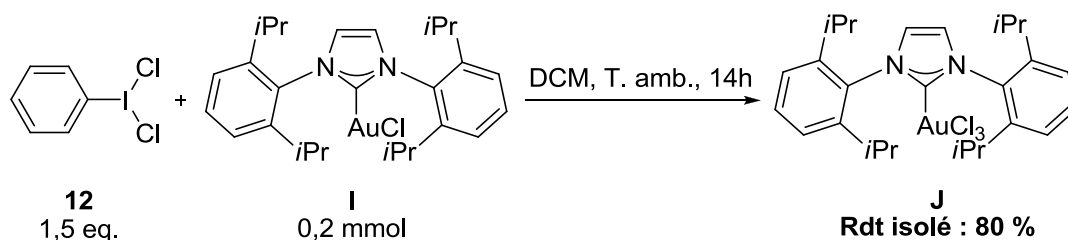


Schéma 4 : Synthèse du complexe J d'or (III)

Expérimentalement, ces complexes aminocarbènes d'or (I) et (III) ont présenté une stabilité suffisante vis-à-vis de l'oxygène et de l'eau pour pouvoir être stockés sans précaution particulière.

Cette première partie nous a permis de rappeler certaines notions importantes de la chimie des carbènes, mais aussi de décrire les synthèses mises en œuvres pour obtenir les complexes aminocarbènes d'or (I) et (III) ciblés pour notre étude.

## II- Etude et optimisation du système catalytique

Notre étude a débuté par l'identification d'un système catalytique à base d'or pour la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés. Puis, l'optimisation des conditions réactionnelles ainsi que des études en réactivités et mécanistiques ont été réalisées. Dans un premier temps, il a été nécessaire de définir un couple de substrat type, puis d'étudier l'influence des conditions réactionnelles (température, solvant, ligand...) sur l'activité catalytique des complexes d'or (I) cationiques générés en présence de triflate d'argent.

### 1- Etude préliminaire

La première série d'essais a donc consisté à étudier des réactions d'additions de divers nucléophiles azotés sur le méthylcrotonate **1k** en présence du **complexe I** d'or (I) et de triflate d'argent. Un chauffage à 100°C a été utilisé de façon à exacerber l'activité du système catalytique employé. Le **tableau 3** rassemble les résultats obtenus lors de ces essais.

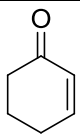
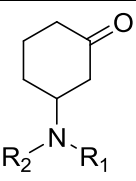
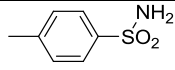
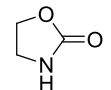
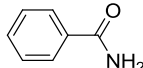
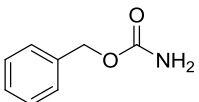
Tableau 3 : Hydroamination du méthylcrotonate par divers nucléophiles azotés

Entrée	Nucléophile azoté		Conversion <sup>a</sup> (%)
1	2a		0
2	2c		0
3 <sup>b</sup>	2e		0
4	2h		0
5 <sup>b</sup>	2j		< 5

<sup>a</sup> Déterminée RMN <sup>1</sup>H par rapport au nucléophile azoté. <sup>b</sup> Réalisé avec 5 équivalents en alcène activé.

Excepté pour le benzotriazole **2j** (entrée **5**) où seules quelques traces du produit d'hydroamination ont été obtenues, aucune conversion n'a été observée lors de ces essais. Le méthylcrotonate **1k** a donc été remplacé par la 2-cyclohexènone **1l** plus communément étudiée dans les réactions d'addition de type aza-Michael, car plus réactive probablement du fait de sa stéréochimie *Z* et de sa structure cyclique. Des conditions réactionnelles similaires à celles de l'étude précédente ont été utilisées. Les résultats de ces essais sont regroupés dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Hydroamination de **11** par divers nucléophiles azotés

 <b>11</b> 1 eq.	$+ \begin{matrix} R_1 \\   \\ N-H \\   \\ R_2 \end{matrix}$ <b>2a,c,e,h</b> 0,5 mmol	$\xrightarrow[\text{TCE, 100}^\circ\text{C, 20h}]{\text{IPrAuCl (5 mol \%), AgOTf (5 mol \%)}}$	 <b>14a,c,e,h</b>
Entrée	Nucléophile azotés	Conversion <sup>a</sup> (%)	
1	<b>2a</b> 	0	
2	<b>2c</b> 	50	
3	<b>2e</b> 	15	
4	<b>2h</b> 	10	

<sup>a</sup> Déterminée RMN <sup>1</sup>H par rapport au nucléophile azoté.

Cette fois, les résultats obtenus ont été encourageants. En effet, des conversions faibles à moyennes ont été obtenues avec le benzamide, le benzylcarbamate et l'oxazolidinone (**entrées 2-4**). Néanmoins, aucune conversion n'a été observée avec le *p*-toluène-sulfonamide (**entrée 1**). Le couple de substrat 2-cyclohexénone/benzamide a été sélectionné pour la suite de cette étude.

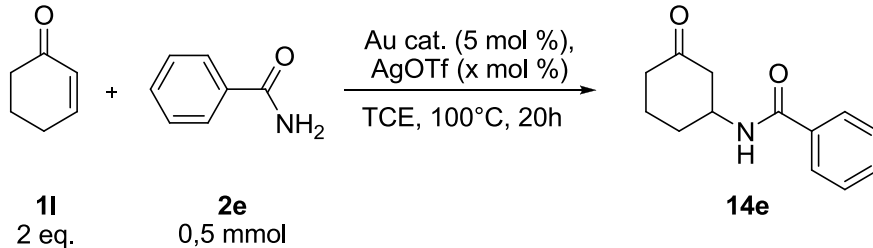
## 2- Optimisation du système catalytique

Afin d'améliorer le système catalytique, différents paramètres ont été étudiés. La nature du ligand, du solvant, et du sel d'argent a été variée tout comme le rapport molaire des deux substrats utilisés.

### a- Variation du ligand

Comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre, cette partie du projet s'est focalisée sur l'étude des systèmes catalytiques à base d'or (I) ou (III) mononucléaires et notamment les complexes aminocarbènes cationiques d'or (I) et (III). De ce fait, différents ligands monodentes et bidentes ont été testés sur la réaction d'addition du couple **1**/**2e** de substrats défini précédemment (cf. partie II. 1). Le **tableau 5** présente les conditions opératoires employées ainsi que les résultats de ces tests.

Tableau 5 : Variation du système catalytique

			
Entrée	Catalyseur	AgOTf (x mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	PPh <sub>3</sub> AuCl	5	23
2	IPrAuCl	5	52 <sup>b</sup>
3	IPrAuCl	-	0
4	I <sup>t</sup> BuAuCl	5	65
5	IAdAuCl	5	28
6	IPrAuBtHCl	5	27 <sup>c</sup>
7	JohnPhosAuCl	5	57
8	L <sub>1</sub> AuCl	5	13 <sup>d</sup> (0°)
9	XantPhosAuCl	5	50 <sup>d</sup> (20°)
10	IPrAuCl <sub>3</sub>	5	36
11	IPrAuCl <sub>3</sub>	10	36
12	IPrAuCl <sub>3</sub>	15	18

<sup>a</sup> Déterminée par CPG par rapport au nucléophile azoté. <sup>b</sup> Même résultat avec 1 équivalent de PhSiMe<sub>3</sub>.

<sup>c</sup> BtH = Benzotriazole. <sup>d</sup> Synthèse du catalyseur réalisée dans le DCM pendant 2 heures à T. amb..

<sup>e</sup> Synthèse du catalyseur réalisée dans le THF pendant 8 heures à T. amb., puis réaction dans le toluène.

La **figure 4** regroupe les différents ligands utilisés pour cette étude. Le complexe PPh<sub>3</sub>AuCl (**entrée 1**) a fourni le produit d'hydroamination désiré avec une faible conversion de 23 %. L'activité catalytique a augmenté en présence d'une phosphine alkylée riche en électrons comme la JohnPhos (**entrée 7**). De la même façon, l'utilisation des ligands

aminocarbènes synthétisés dans le cadre de cette thèse a également permis d'augmenter l'activité du catalyseur (**entrées 2 et 4**). Notons toutefois que dans le cas de l'aminocarbène bis-adamantane (IAd : **entrée 5**), la conversion a chuté à 28 % probablement à cause de l'encombrement stérique du site catalytique induit par ce ligand. Shi<sup>30</sup> et ses collaborateurs ont démontré que l'utilisation du benzotriazole comme second ligand pour les complexes d'or (I) permet d'augmenter la stabilité de ces derniers. Nous avons donc mené un test en présence de benzotriazole (BtH) qui a conduit à une faible conversion (**entrée 6**). Deux ligands bidentes ont également été testés : la XantPhos et son dérivé **L<sub>1</sub>** (**entrées 8-9**). Les complexes XantPhosAuCl et **L<sub>1</sub>**AuCl ont été générés *ex situ* suivants deux modes opératoires décrits par le groupe de Sawamura.<sup>31</sup> Selon ces derniers, l'utilisation du THF pour la synthèse du précatalyseur favoriserait un complexe de type XantPhosAuCl suivant un mode de coordination trigonal, tandis que l'utilisation du dichlorométhane fournirait un mélange de plusieurs espèces métalliques issues du réarrangement de XantPhosAuCl. Or nous avons constaté que les résultats sont moins bons lorsqu'une espèce unique du type XantPhosAuCl est formée, les résultats étant meilleurs en présence vraisemblablement d'un mélange de complexe d'or. Le **complexe J** d'or (III) a également été testé (**entrées 10-12**) en présence de différentes quantités de sel d'argent : 5, 10 et 15 mol %. De faibles conversions ont été obtenues dans tous les cas, suggérant que les complexes d'or (III) cationiques sont moins adaptés à cette réaction que leurs homologues d'or (I). Un dernier résultat est à mettre en avant. Le test réalisé avec IPrAuCl (**entrée 2**) a été refait avec un équivalent du piège à proton PhSiMe<sub>3</sub>. Une conversion d'environ 50 % a été obtenue suggérant l'absence de protons libres dans le milieu réactionnel, excluant de fait un processus catalysé par un acide de Brønsted. Notons enfin que le **complexe I** n'a pas permis l'hydroamination en l'absence du sel d'argent AgOTf (**entrée 3**).

<sup>30</sup> H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100.

<sup>31</sup> a) H. Ito, T. Saito, T. Miyahara, C. Zhong, M. Sawamura, *Organometallics* **2009**, *28*, 4829 ; b) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3001.

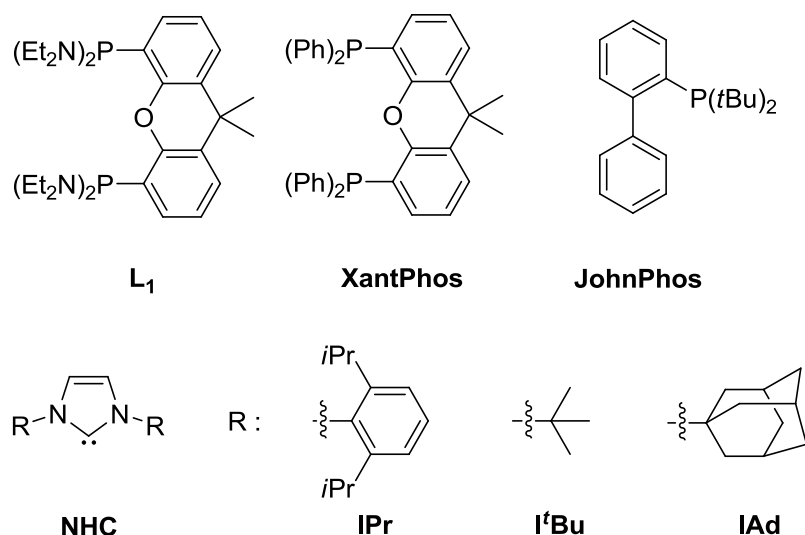


Figure 4 : Structure des différents ligands testés

La meilleure activité catalytique a donc été obtenue avec les ligands de type aminocarbène d'or (I) IPr et I'Bu. La suite de cette étude a été réalisée avec le complexe IPrAuCl en raison de sa stabilité vis-à-vis de l'oxygène et de l'eau et de sa synthèse aisée.

#### b- Variation des conditions réactionnelles

Différents paramètres (solvant, sel d'argent, rapport alcène activé/nucléophile azoté) ont été variés pour la réaction d'addition de **2e** sur **1I**. Le **tableau 6** rassemble les résultats obtenus en faisant varier le solvant.

Tableau 6 : Variation du solvant

<b>1I</b> 1 eq.	<b>2e</b> 0,5 mmol	<b>14e</b>
Entrée	Solvant	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	TCE	28
2	Toluène	36
3	1,4-dioxane	25
4 <sup>b</sup>	DME	18

<sup>a</sup> Déterminée par CPG par rapport au nucléophile azoté. <sup>b</sup> Réalisé au reflux du DME ( $T_{eb} = 85^{\circ}\text{C}$ ).

La température de réaction souhaitée étant de 100°C, peu de solvants ont pu être testés. L'effet du solvant sur l'activité catalytique a été assez limité. En effet, les conversions obtenues dans le TCE, le toluène et le dioxane (**entrées 1-3**) sont proches, tandis que dans le DME (**entrée 4**) l'activité catalytique a diminué. Le TCE et le toluène ont été retenus pour la suite de l'étude.

Les sels d'argent ont ensuite été variés. Le **tableau 7** présente les résultats obtenus lors de cette étude.

**Tableau 7 : Variation du sel d'argent**

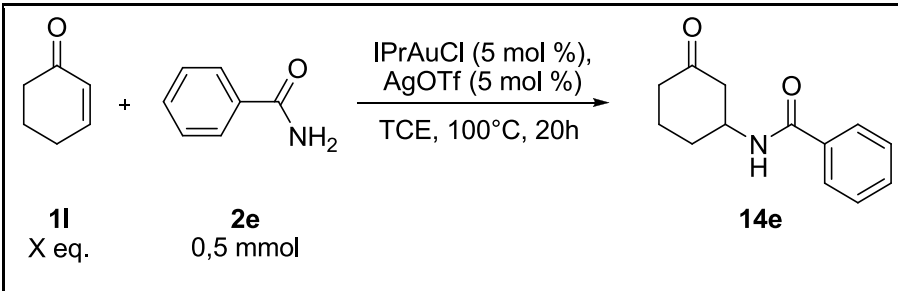
Entrée	AgX	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	AgOTf	28
2	AgBF <sub>4</sub>	14
3	AgSbF <sub>6</sub>	32
4	AgNTf <sub>2</sub>	13
5 <sup>b</sup>	AgPNB	0
6 <sup>c</sup>	LiNTf <sub>2</sub>	0

<sup>a</sup> Déterminée par CPG par rapport au nucléophile azoté. <sup>b</sup> AgPNB = *p*-nitrobenzoate d'argent. <sup>c</sup> Réalisé avec deux équivalents de 2-cyclohexénone.

De la même façon que dans le chapitre précédent (cf. Chapitre II. II. 2), le sel d'alcalino-terreux LiNTf<sub>2</sub> (**entrée 6**) ne permet pas d'obtenir un catalyseur actif. Le *p*-nitrobenzoate d'argent (**entrée 5**) ne semble pas non plus adapté. L'activité des catalyseurs générés a été décroissante selon l'ordre : AgSbF<sub>6</sub> > AgOTf >> AgNTf<sub>2</sub> > AgBF<sub>4</sub>. Cela a confirmé que le pouvoir coordinant de l'anion influait sur l'activité du catalyseur : en effet, moins l'anion est coordinant, plus l'activité du catalyseur associé est importante. Le sel AgOTf sera utilisé pour la suite de l'étude.

La dernière série d'essais concerne l'étude du ratio nucléophile azoté/alcène. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Variations de la quantité d'alcène activé



Entrée	Quantité d'alcène introduite (X eq.)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	1	28
2	2	52
3	5	83
4	10	91

<sup>a</sup> Déterminée par CPG par rapport au nucléophile azoté.

Le fait d'augmenter la quantité d'alcène activé à 10 équivalents par rapport à la quantité de nucléophile azoté (**entrées 1 et 4**) a permis de tripler la conversion. Un large excès d'alcène activé a donc été utilisé pour la suite de l'étude. Notons que des tests sur l'activité catalytique des sels d'argent seuls sur cette réaction sera présentée dans la suite de ce chapitre (cf. partie III. 4.).

### III- Etudes en réactivité

L'optimisation du système catalytique réalisé précédemment a permis d'identifier IPrAuCl comme un bon précatalyseur pour l'addition du benzamide sur la 2-cyclohexénone. Ce précatalyseur a été évalué dans cette réaction en faisant varier le nucléophile azoté et l'accepteur de Michael.

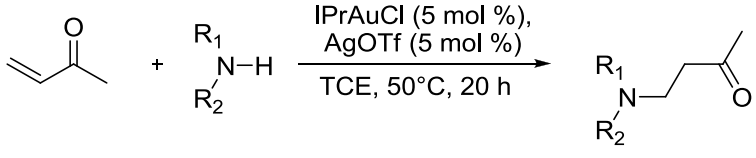
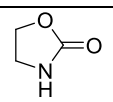
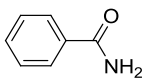
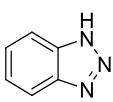
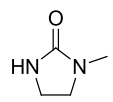
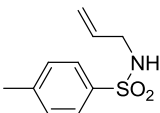
#### 1- Addition de nucléophiles azotés faiblement basiques sur la méthylvinylcétone

La première série de tests a concerné l'addition de nucléophiles azotés faiblement basiques sur la méthylvinylcétone (MVK). Des conditions réactionnelles plus douces



(température plus basse) que celles employées dans la partie précédente (cf. partie II. 2) ont été appliquées. Les résultats de ces essais ainsi que ceux des réactions témoins sont regroupés dans le **tableau 9**.

**Tableau 9 : Addition de nucléophiles azotés faiblement basiques sur 1m**

				
<b>1m</b> 10 eq.	<b>2b,e,j,s,t</b> 0,5 mmol	<b>15b,e,j,s,t</b>		
Entrée	Nucléophile azoté	pKa (dans le DMSO) <sup>a</sup>	Rdt isolé <sup>b</sup> (%)	Conversion sans catalyseur (%) <sup>b,c</sup>
<b>1</b>	<b>2c</b> 	20,8	95	0
<b>2<sup>b</sup></b>	<b>2e</b> 	23,3	87	0
<b>3<sup>b</sup></b>	<b>2j</b> 	11,9	97	100
<b>4</b>	<b>2s</b> 	~22	90	0
<b>5</b>	<b>2t</b> 	-	84	0

<sup>a</sup> Les pKa sont extraits de « Bordwell pKa Table ». <sup>32</sup> <sup>b</sup> Mesuré par rapport au nucléophile azoté  
<sup>c</sup> Réalisé à 100°C pendant 20 heures.

Des conditions réactionnelles plus douces permettent de mener la réaction avec de bons rendements dans le cas de l'oxazolidinone, la 1-méthyl-2-imidazolidinone et le *N*-allyl-*p*-toluène-sulfonamide (**entrées 1, 4 et 5**). Pour ce qui concerne le benzamide et le benzotriazole (**entrées 2-3**), la température a dû être maintenue à 100°C pour avoir des rendements élevés. Nous n'avons pas pu corréliser ces résultats au pKa des nucléophiles azotés, car bien que le benzotriazole soit faiblement basique (pKa = 11,9), il réagit avec **1m**. Toutefois, un problème est apparu avec les résultats acquis au cours des réactions témoins. En effet, des conversions similaires ont été obtenues en présence ou en l'absence du complexe d'or (I) (**entrée 3**). Ces résultats peuvent être expliqués par un mécanisme où le nucléophile

<sup>32</sup> Valeurs obtenues sur le site suivant : <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>

di- ou tri-azoté forme un intermédiaire réactionnel favorisé par une liaison hydrogène avec la fonction cétone de l'alcène activé. L'addition de type aza-Michael peut alors s'effectuer en position 1,4 par le biais d'un autre atome d'azote du nucléophile pour former un dérivé du type énol. Une rétro-énolisation permet ensuite de former la fonction cétone correspondante. Un tel mécanisme réactionnel a déjà été invoqué par Kwong<sup>33</sup> et ses collaborateurs pour expliquer l'addition d'azole sur des céto-esters insaturés sans catalyseur. Il s'agit a priori d'un mécanisme d'hydroamination par transfert de proton assisté par liaison hydrogène.

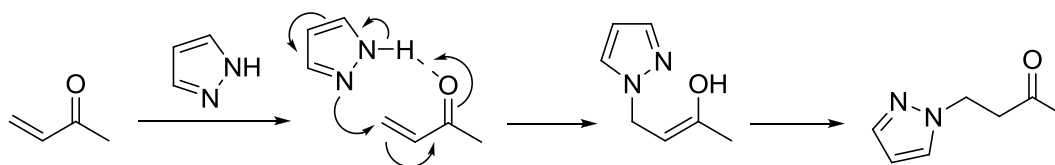


Schéma 5 : Mécanisme réactionnel invoqué par l'équipe de Kwong

L'imine **2u** de nucléophilie plus élevée ( $pK_a = 31$  dans le DMSO<sup>32</sup>) que les amides **2c**, **2e** et **2s** (Tableau 9) a également été testé pour l'addition sur l'alcène activé **1m** dans les conditions réactionnelles décrites dans le schéma 6.

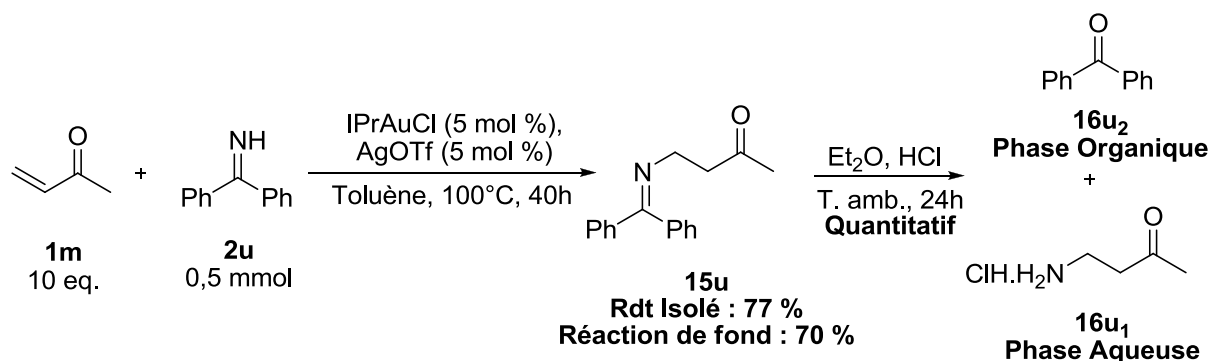


Schéma 6 : Addition de la benzophénone imine sur **1m**

Notons que des conversions similaires ont été obtenues avec ou sans l'emploi du complexe IPrAuOTf. Jørgensen<sup>34</sup> et ses collaborateurs ont décrits l'utilisation des dérivés de cette imine comme équivalent d'ammoniaque. Comme rapporté,<sup>34</sup> l'hydrolyse acide du produit d'addition **15u** a fourni le sel d'ammonium quaternaire **16u<sub>1</sub>** et la benzophénone **16u<sub>2</sub>**.

A ce stade, on peut donc distinguer deux types de facteurs influençant la réactivité des nucléophiles azotés avec des alcènes activés. Le premier paramètre est la nucléophilie du substrat azoté. Ainsi, il faudra un catalyseur pour permettre à un nucléophile faible de réagir

<sup>33</sup> J. Wang, P. F. Li, S. H. Chan, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2887.

<sup>34</sup> L. Lykke, D. Monge, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13330.

avec un alcène activé alors qu'un nucléophile fort réagira sans aucun système catalytique. Le second paramètre est la nature *N*-hétérocyclique aromatique et poly-azotée du nucléophile, ce qui, le cas échéant, permettra un mécanisme d'hydroamination par transfert de proton assisté par liaison hydrogène.

Un dernier résultat a particulièrement attiré notre attention. En effet, l'addition de **2t** sur **1m** a fourni le produit d'addition **15t<sub>1</sub>** attendu. Toutefois, le groupe de Che<sup>35</sup> a décrit une réaction tandem addition/cyclisation avec ce substrat. Ces chercheurs ont dans un premier temps, effectué l'addition de Michael catalysée par un sel d'argent (I) suivie d'une étape de cyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or (I) pour obtenir le produit cyclisé **15t<sub>2</sub>**. Dans ces conditions expérimentales, leur système catalytique d'or (I) [(*t*Bu)<sub>2</sub>(*o*-diphenyl)PAu][ClO<sub>4</sub>] n'a pas catalysé l'addition de Michael. Lorsque nous nous sommes placés dans des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées par Che et ses collaborateurs (Schéma 7), notre système catalytique a permis l'addition de Michael et également la conversion d'une partie du produit d'addition **15t<sub>1</sub>** en produit d'hydroalkylation intramoléculaire **15t<sub>2</sub>** sans cocatalyseur.

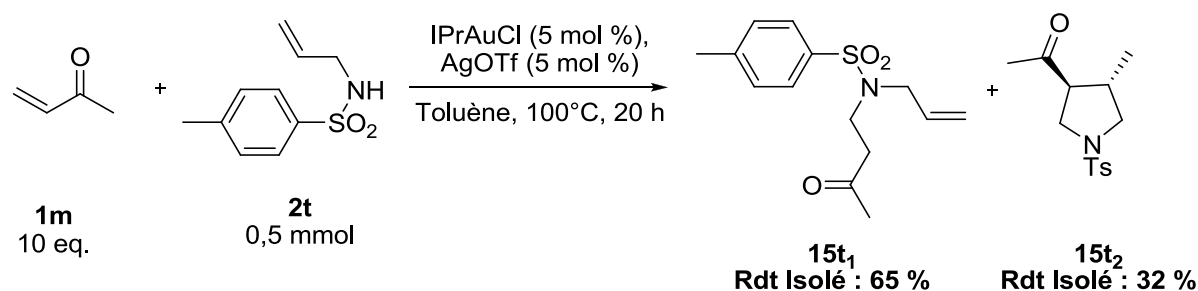


Schéma 7 : Addition de **2t** sur **1m**

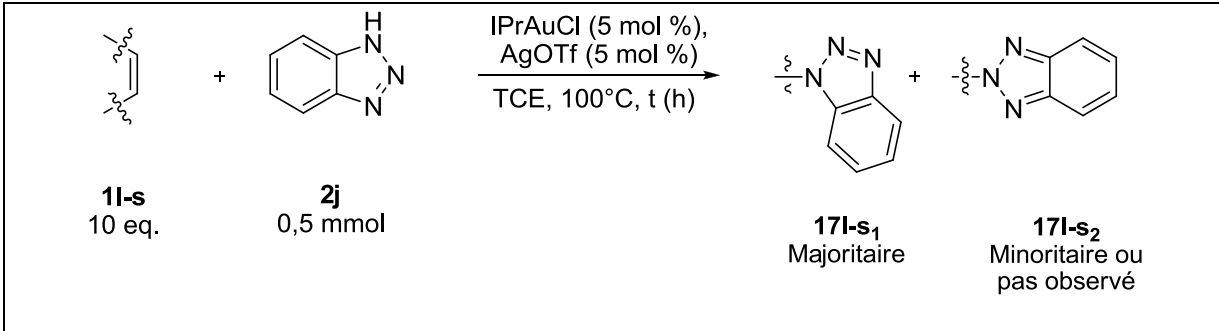








Différents nucléophiles azotés faiblement basiques ont été additionnés à la méthylvinylcétone grâce au système catalytique à base d'or (I). Toutefois une réaction de fond a été mise en évidence. Celle-ci a été étudiée plus spécifiquement dans la suite de notre étude.

## 2- Etude de l'addition du benzotriazole sur différents alcènes activés

<sup>35</sup> Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1100 ; Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4937.

Depuis quelques années, il existe un intérêt croissant pour les réactions d'additions conjuguées impliquant des alcènes activés et des nucléophiles *N*-hétérocycliques aromatiques.<sup>36</sup> Les applications visées sont par exemple : la préparation de nouveaux nucléosides non-naturels pour des applications en biologie. Suite à nos premiers essais en réactivité, le benzotriazole a donc été mis en réaction avec différents alcènes activés, en présence et en absence de complexe d'or (I). Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le **tableau 10**.

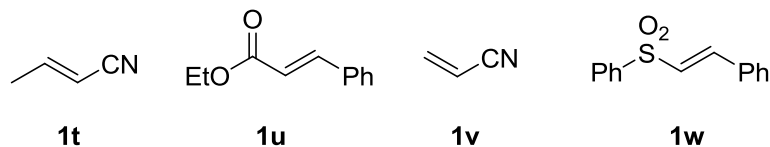
**Tableau 10 : Addition du benzotriazole sur divers alcènes activés**

						
Entrée	Alcène activé	Temps (h)	Rdt isolé (%)	Essais sans catalyseur. Rdt Isolé		
				Temps (h)	Réaction à 100°C (%)	Réaction à 30°C (%) <sup>a</sup>
1		17	87 [57+30]	20	86 [69+17]	100 [84+26]
2		18	97	20	100	80
3		20	88	20	15 [9+6]	< 5
4		20	84	20	82	94
5		24	96	20	97 [84+13]	86
6		40	89 [61+28]	20	69 [46+23]	< 5
7		65	59	65	51	11 <sup>b</sup>
8		65	93 [62+31]	65	100 [83+17]	-

<sup>a</sup> Réalisé dans le DCM, conversion mesurée par RMN <sup>1</sup>H par rapport au nucléophile azoté. <sup>b</sup> Réalisé sur 20 heures.

<sup>36</sup> a) J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073 ; b) G. Luo, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, *Synthesis* **2009**, 1564 ; c) P. Diner, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983 ; d) U. Uria, J. L. Vicario, D. Badia, L. Cardillo, *Chem. Commun.* **2007**, 2509 ; e) M. Gandelman, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2393.

Malgré la nécessité de temps de réaction plus longs pour les alcènes activés les moins réactifs, les produits d'addition ont été obtenus avec des rendements élevés. La **figure 5** présente les alcènes ayant très peu ou pas réagi.



**Figure 5 : Alcènes activés non réactifs dans ces conditions réactionnelles**

Excepté dans le cas de l'acrylate de *n*-butyle (**entrée 3**), la réaction sans catalyseur (réaction de fond) a fourni des conversions similaires à celles obtenues en présence du complexe d'or (I) IPrAuOTf. Dans certains cas (**entrées 1, 6 et 8**), des produits de réarrangements (**17l<sub>2</sub>**, **17q<sub>2</sub>** et **17s<sub>2</sub>**) ont également été obtenus avec ou sans catalyseur. Sans catalyseur, le produit secondaire se forme en moins grande quantité. Dans le cas du *trans*- $\beta$ -nitro-styrène (**entrée 5**), seule la réaction de fond a fourni le produit de réarrangement **17p<sub>2</sub>**. Ce type de réarrangement du benzotriazole, ce dernier se liant en position 1 ou 2, a déjà été décrit dans la bibliographie, notamment par les groupes de Beauchemin<sup>37</sup> et Katritzky.<sup>38</sup> Ce réarrangement semble se produire lors d'une organocatalyse par un acide de Brønsted dans des conditions réactionnelles dures ( $T > 80^\circ\text{C}$ ). Les alcènes activés par une fonction cétone ont été plus réactifs que ceux activés par une fonction ester (**entrées 2-3**) pour les deux types de réactions étudiées. L'encombrement stérique de l'alcène activé semble avoir une faible influence sur sa réactivité au vu de la faible différence entre les conversions obtenues avec un alcène activé peu encombré comme **1n** et un très encombré comme **1o** (**entrée 3-4**). Enfin, les tests réalisés à température ambiante ont également permis la formation en quantités importantes des produits d'addition des substrats **1l**, **1m**, **1o** et **1p** (**entrées 1, 2, 4 et 5**). Un faible rendement a été obtenu pour les autres alcènes activés (**entrées 3, 6 et 7**) dans ces conditions réactionnelles.

Les produits d'addition ont été obtenus en présence et en l'absence du complexe d'or (I). Ces résultats confirment la réactivité privilégiée des nucléophiles *N*-hétérocycliques avec des alcènes activés. Le mécanisme invoqué par Kwong<sup>33</sup> et ses collaborateurs semble ainsi être conforté (cf. **Schéma 5**).

<sup>37</sup> J. Moran, P. H. Cebrowski, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1004.

<sup>38</sup> A. R. Katritzky, I. B. Puschmann, C. V. Stevens, A. P. Wells, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1645.

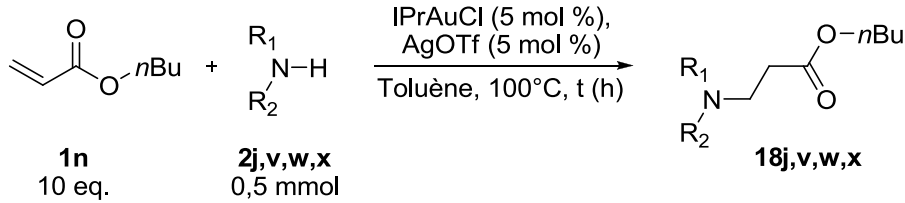
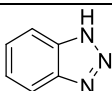
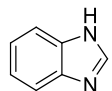
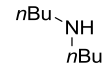
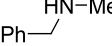
### 3- Variation du nucléophile azoté

D'autres nucléophiles azotés ont été mis en réaction avec l'acrylate de *n*-butyle de façon à mieux cerner et comparer la réaction sans catalyseur et la réaction catalysée par un complexe d'or (I).

#### a- Cas des nucléophiles azotés secondaires

En premier lieu, nous avons examiné l'addition de nucléophiles azotés secondaires sur l'acrylate de *n*-butyle (**1n**). Le **tableau 11** regroupe les résultats obtenus.

**Tableau 11 : Etude des nucléophiles azotés secondaires**

				Essais sans catalyseur		
Entrée	Nucléophile azoté	Temps (h)	Rdt isolé (%)	Temps (h)	Rdt isolé à 100°C (%)	Rdt isolé à 30°C (%)
						
<b>1<sup>a</sup></b>	<b>2j</b> 	20	88	20	15 [9+6]	< 5 <sup>b</sup>
<b>2<sup>a</sup></b>	<b>2v</b> 	23	86	20	70	< 5 <sup>b</sup>
<b>3</b>	<b>2w</b> 	26	90	20	86	15
<b>4</b>	<b>2x</b> 	20	96	20	100	55

<sup>a</sup> Réalisé dans le TCE. <sup>b</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H par rapport au nucléophile azoté.

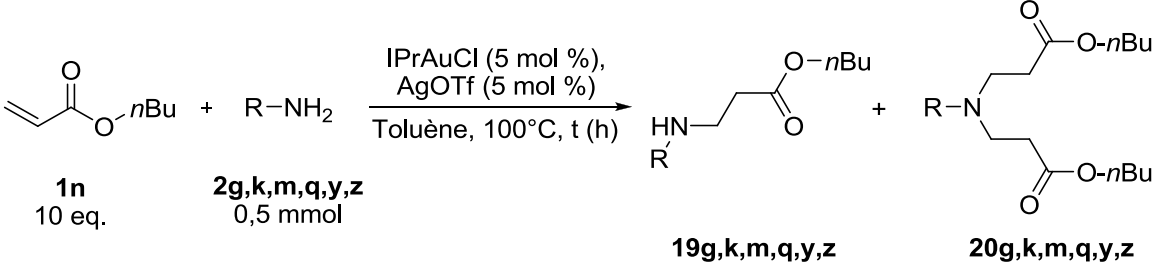
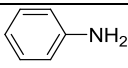
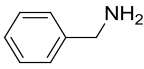


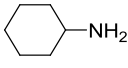
Aucune réaction n'a été observée avec la *N*-méthyl-aniline et de la diisopropylamine en présence ou en l'absence du catalyseur à base d'or (I). L'encombrement stérique de ces substrats pourrait expliquer cette non-réactivité. En ce qui concerne les trois autres nucléophiles azotés testés (**2v**, **2w** et **2x**), les conversions obtenues avec ou sans catalyseur à base d'or (I) ont été sensiblement les mêmes (**entrées 2-4**). Les essais effectués à 30°C ont confirmé que moins les substrats azotés étaient basiques et/ou nucléophiles moins l'activité de la réaction de fond était importante. En effet, à cette température, des rendements faibles et

modérés ont été obtenus avec la di-*n*-butylamine et la *N*-méthyl-benzylamine (**entrées 3 et 4**), tandis qu'avec le benzotriazole et le benzimidazole (**entrées 1 et 2**) seules quelques traces des produits d'additions ont été obtenues.

### b- Cas des nucléophiles azotés primaires

La seconde partie de cette étude a consisté en l'addition de nucléophiles azotés primaires sur l'acrylate de *n*-butyle (**1n**). Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 12**.

Tableau 12 : Etude des nucléophiles azotés primaires

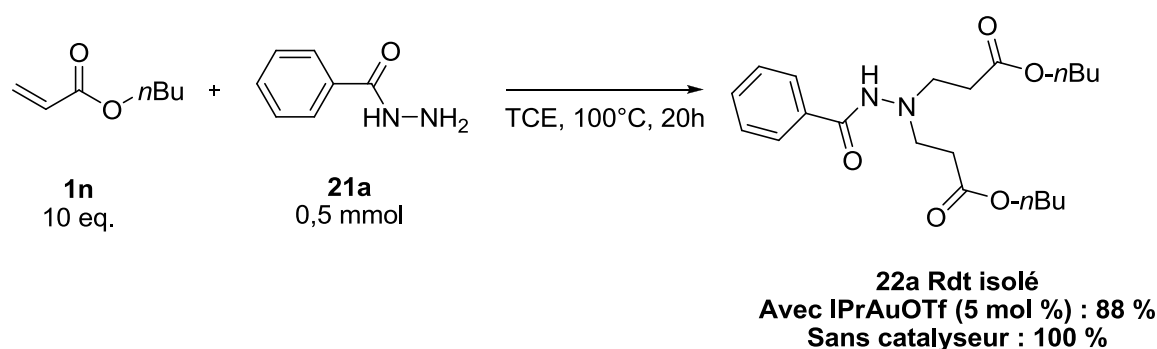
					
Entrée	Amine primaire	Temps (h)	Rdt isolé [19+20] (%)	Essais sans catalyseur	
				Rdt isolé à 100°C [19+20] (%) <sup>a</sup>	Rdt isolé à 30°C [19+20] (%) <sup>a</sup>
1	2g 	70	65 [65+0]	0	-
2	2k 	20	99 [17+82]	100 [53+47] <sup>b</sup>	25 [25+0] <sup>b</sup>
3	2m <i>n</i> Bu-NH <sub>2</sub>	20	97 [0+97]	90 [0+90]	44 [44+0]
4	2q 	20	28 [28+0]	32 [32+0]	0
5	2y 	40	70 [0+70]	75 [37+38] <sup>c</sup>	8 [8+0]
6	2z 	30	99 [39+60]	100 [100+0]	23 [23+0]

<sup>a</sup> Réalisé pendant 20 heures. <sup>b</sup> Réalisé avec 5 équivalents en alcènes activés. <sup>c</sup> Réalisé sur 40 heures.

De façon générale, les essais réalisés avec le complexe d'or (I) ont abouti à la formation majoritaire des produits de double hydroamination (produit **20**), tandis que la réaction de fond fournit majoritairement les produits de mono-hydroamination (produit **19**). Il est important de rappeler que ces produits de double hydroamination sont peu décrits dans la

bibliographie.<sup>39</sup> D'autre part, des résultats ont confirmé que l'encombrement stérique du substrat azoté était un facteur influant sur la réactivité. En effet, les tests réalisés avec l'aniline et la *tert*-butylamine (**entrées 1 et 4**) donnent des conversions moins importantes que dans le cas des autres nucléophiles. Pour les essais réalisés en présence du complexe d'or (I), seul les produits de mono-hydroamination (**19g et 19q**) ont été obtenus avec des rendements modérés à moyens (28 et 65 %). Sans catalyseur, l'aniline (**entrée 1**) ne réagit pas et la *tert*-butylamine (**entrée 4**) ne conduit qu'à une conversion de 32 %. En ce qui concerne les amines à encombrement stérique « moyen », un mélange de produits de mono- et di-hydroamination a été obtenu (**entrées 2, 5 et 6**), ce produit de di-hydroamination est majoritaire pour les réactions catalysées. Enfin, la di-*n*-butylamine (**entrée 3**) à encombrement stérique « faible », a fourni uniquement le produit de di-hydroamination. Il apparaît clairement que le complexe d'or assiste efficacement la réaction de double addition. Ainsi, dans le cas de la cyclohexylamine (**entrée 6**), la réaction sans catalyseur a uniquement abouti au produit de mono-hydroamination, tandis que l'emploi du complexe d'or (I) a permis la formation majoritaire du produit de di-hydroamination. Dans le cas de l'aniline (**entrée 1**), sans catalyseur utilisé, la réaction d'hydroamination a été bloquée et une faible conversion a été obtenue en présence du complexe d'or (I). Une réactivité modérée ou faible a été observée pour la réaction de fond de mono-hydroamination à 30°C (**entrées 2, 3, 5 et 6**).

Quelques tests ont encore été réalisés avec d'autres nucléophiles azotés comme les hydrazines. Le **schéma 8** présente les essais réalisés avec la benzoylhydrazine ainsi que les conditions réactionnelles employées.



**Schéma 8 : Addition de la benzoylhydrazine sur l'acrylate de *n*-butyle**

<sup>39</sup> Voir par exemple, reactions: a) X. Lefèvre, G. Durieux, S. Lesturgez, D. Zargarian, *J. Mol. Cat. A Chem.* **2011**, 335, 1 ; b) Q. Zang, S. Javed, F. Ullah, A. Zhou, C. A. Knudtson, D. Bi, F. Z. Basha, M. G. Organ, P. R. Hanson, *Synthesis* **2011**, 2743 ; c) T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3891.



Cette hydrazine étant stériquement peu encombrée et très nucléophile, le produit de dihydroamination **22a** a été obtenu exclusivement. Des réactivités similaires ont été obtenues avec et sans catalyseur.

Le schéma 9 décrit les derniers tests de cette étude réalisée sur la réaction d'addition de la benzènesulfonhydrazide sur l'acrylate de *n*-butyle.

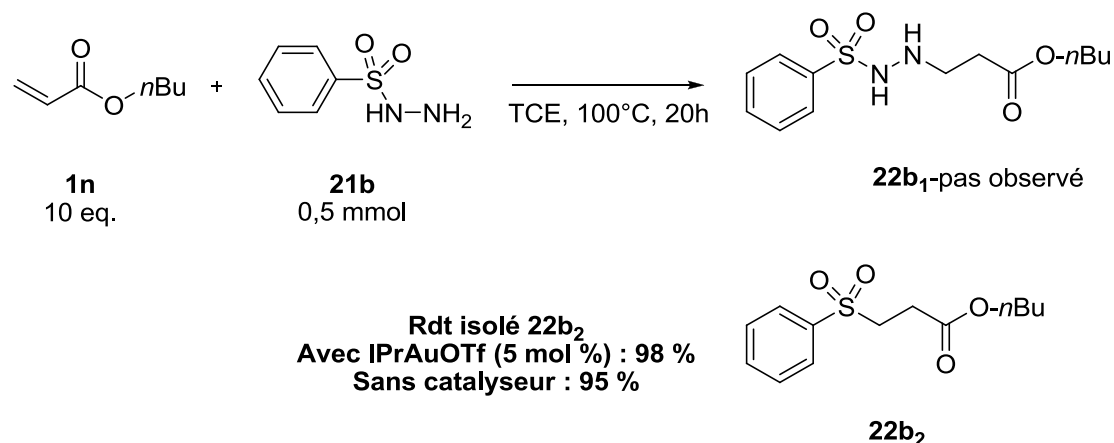


Schéma 9 : Addition de la benzènesulfonhydrazine sur l'acrylate de *n*-butyle

Étonnamment, les analyses réalisées sur le produit de réaction ont montré qu'il ne s'agissait pas du composé **22b<sub>1</sub>**. En effet, il y a eu perte du « fragment diazène », soit l'entité « N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> », au cours de la réaction fournissant ainsi le composé **22b<sub>2</sub>**. Une fois encore, la conversion obtenue ne semble pas être imputable au système catalytique employé. Notons que cette réaction d'hydrosulfonylation est rare, mais déjà décrite par Zvonok *et al*<sup>40</sup> lors de la réaction de la tosylhydrazine avec des alcènes activés en milieu acide.

## IV- Etudes mécanistiques

A ce stade de nos travaux, l'ensemble des données acquises permet de mieux appréhender les contributions respectives du catalyseur et de la réaction de fond lors de l'addition de nucléophiles azotés sur des alcènes activés. La suite de ce projet a donc été

<sup>40</sup> T. A. Koval'chuk, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2005**, 41, 1237.

focalisée sur une étude mécanistique afin de mieux cerner ces deux réactions. En particulier, nous avons réalisé des cinétiques et étudié l'effet d'additifs.

## 1- Retour sur la réaction de la benzylamine avec l'acrylate de *n*-butyle

Une première série d'essais a été réalisée de façon à avoir une meilleure compréhension des deux réactions étudiées, mais aussi pour préparer les études cinétiques qui ont été réalisées par la suite (cf. partie III.2). Pour ce faire, différents paramètres (température, temps de réaction et quantité d'alcène) ont été variés lors de la réaction d'hydroamination de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle. Le **tableau 13** regroupe les résultats de ces essais.

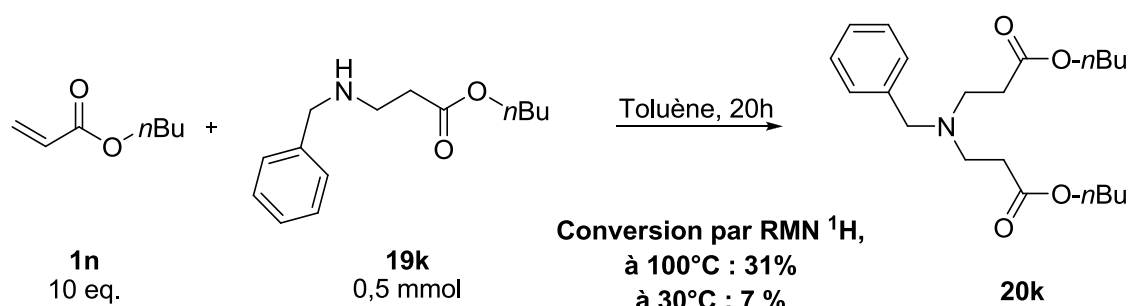
**Tableau 13 : Réaction de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle**

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Equivalents en 1n (X)	Rendement Isolé (%)		
				19k	20k	Total
1 <sup>a</sup>		20	5	53	47	100
2		5	1	81	3	84
3		10	1	85	9	94
4	100	20	1	86	9	95
5		5	5	61	39	100
6		10	5	20	74	94
7		20	5	23	73	96
8	80	20	5	48	49	97
9				86	14	100
10 <sup>b</sup>	60	20	5	79	21	100
11 <sup>a</sup>				86	0	86
12 <sup>a</sup>	40	20	5	25	0	25
13 <sup>b</sup>				83	0	83

<sup>a</sup> Réalisé sans sel d'argent et sans complexe d'or. <sup>b</sup> Présynthèse du catalyseur (2h à 30°C) puis ajout des substrats.

A 100°C, la vitesse de réaction est importante car une conversion très élevée est mesurée après 5 heures de réaction (**entrées 2-3**), le produit majoritaire étant celui de mono-hydroamination. Sans surprise, l'utilisation d'un excès d'alcène activé a permis l'obtention majoritaire du produit de di-hydroamination (**entrées 5-7**). Cette fois encore, la conversion est très élevée après 10 heures de réaction. La température de réaction a donc été abaissée de façon à mieux cerner la cinétique de cette réaction. A 80°C, avec un excès d'alcène activé et 20 heures de réaction, un rapport de 1 pour 1 en produits de mono et de di-hydroamination a été obtenu avec une transformation quasi-totale de l'amine **2k** (**entrée 8**). Les **entrées 9 à 11** mettent en avant que la mono et di-addition se font toujours à 60°C et qu'à 40°C la réaction catalysée est bien effectuée (**entrées 12-13**).

Le **schéma 10** présente l'addition de **19k** sur l'acrylate de *n*-butyle sans catalyseur à deux températures différentes (30 et 100°C).



**Schéma 10 : Addition de 19k sur 1n**

Ces tests confirment que la seconde réaction d'addition est plus difficile à réaliser sans catalyseur car une conversion de 7 % est obtenue à 30°C en 20 heures.

## 2- Etudes cinétiques

Nous avons cherché à identifier les contributions respectives de la réaction de fond et de la réaction catalysée. Pour cela, nous avons réalisé des suivis cinétiques de la réaction de fond puis de celle catalysée pour un couple de substrats ne donnant pas de réaction de fond. Enfin, nous avons comparé ces deux réactions pour un couple de substrats sélectionnés. Ces études cinétiques ont été réalisées en tube RMN. Expérimentalement, le tube RMN contenant le mélange réactionnel a d'abord été introduit dans le spectromètre, stabilisé à la température voulue, puis ce dernier a été réglé (lock, shim, accord de sonde...) avant de démarrer les

premières analyses. Cela explique que les premières analyses aient présentées des conversions non nulles.

#### a- Cas de la réaction de fond seul

Le premier suivi cinétique a concerné la réaction menée en l'absence de catalyseur. Pour ce faire, la réaction d'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle a été étudiée et nous avons suivi la conversion en fonction du temps (**Schéma 11**). Nous avons aussi été en mesure de suivre cinétiquement l'étape de double hydroamination. Les courbes de conversions sont regroupées dans la **figure 6**.

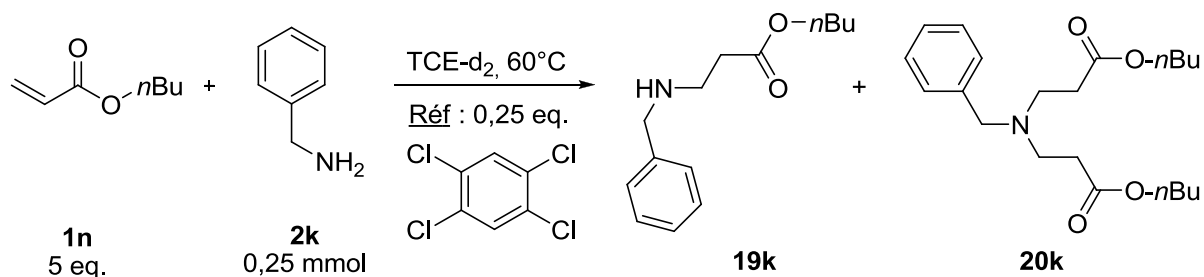


Schéma 11 : Etude cinétique de l'addition de 2k sur 1n par la réaction de fond à 60°C

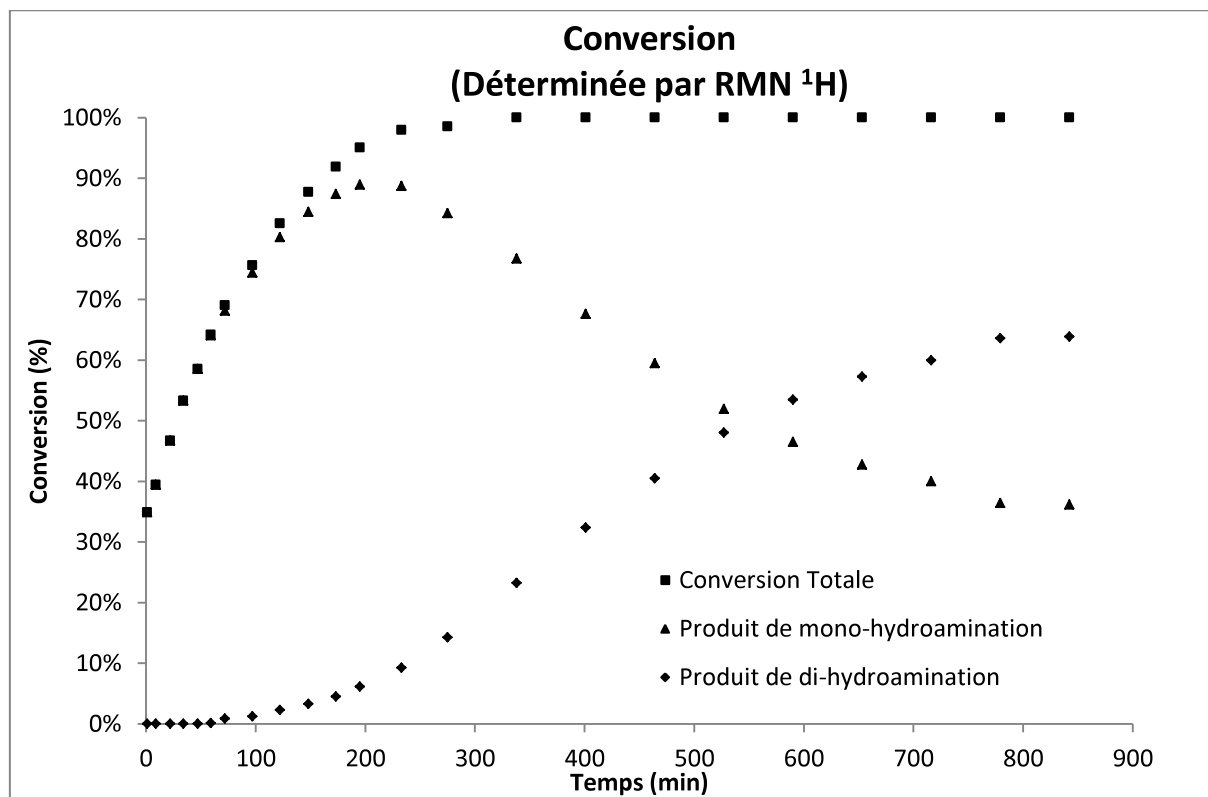


Figure 6 : Conversions en fonction du temps de l'addition de 2k sur 1n non catalysée à 60°C

Le produit de mono-hydroamination **19k** a été formé avec un maximum de 90 % de conversion après environ 200 minutes de réaction, puis il a été consommé pour fournir le produit de di-hydroamination **20k**. Ces résultats ont montré que la première addition est plus rapide à réaliser que la seconde. D'autre part, le produit de di-hydroamination **20k** se forme plus lentement que le produit de mono-addition. Un palier semble se profiler lorsque le produit de di-addition atteint 65 % dans le mélange réactionnel. Ceci est sûrement dû à la présence d'une réaction rétro-aza-Michael, car ce palier correspond à l'équilibre des vitesses des réactions d'addition et de rétro-aza-Michael. Cette dernière peut survenir par simple chauffage, ou par clivage basique de l'adduit d'aza-Michael.<sup>41</sup> Ces conditions sont présentes dans notre étude, la benzylamine jouant également le rôle de base. Des calculs ont été réalisés pour déterminer l'ordre de cette réaction. Un ordre 1 en benzylamine peut être établi conforté par l'excès d'alcène activé (5 équivalents) mis en réaction. Toutefois, cet ordre 1 n'a pas pu être établi sur un temps au moins égal à 3 « demi-vies », nous empêchant de confirmer ce résultat (cf. **Annexe 1**).

De façon à mieux appréhender la réaction de fond fournissant le produit de di-hydroamination **20k**, une étude a été réalisée sur la réaction d'addition du produit de mono-hydroamination **19k** sur l'acrylate de *n*-butyle. La température de réaction a été placée à 100°C pour tenter d'aller au-delà du palier de conversion obtenu précédemment. Le **schéma 12** présente les conditions réactionnelles employées pour cette étude dont les résultats sont présentés dans la **figure 7**.

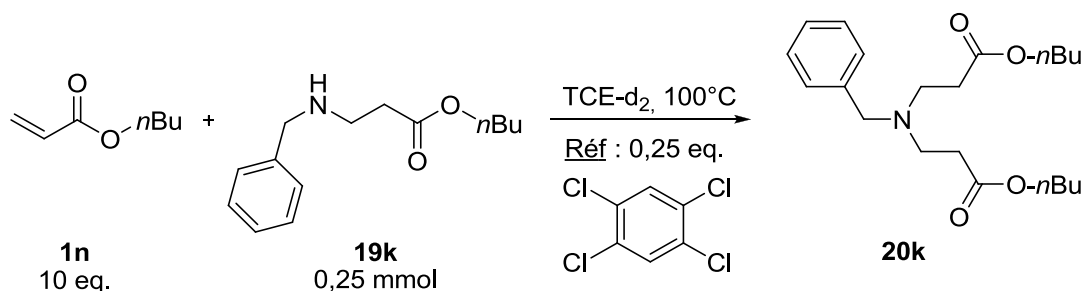


Schéma 12 : Etude de l'addition de **19k** sur l'acrylate de *n*-butyle

<sup>41</sup> Voir par exemple : a) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 743 et p. 1027 ; b) Y. F. Cai, L. Li, M. X. Luo, K. F. Yang, G. Q. Lai, J. X. Jiang, L. W. Xu, *Chirality* **2011**, 23, 397.

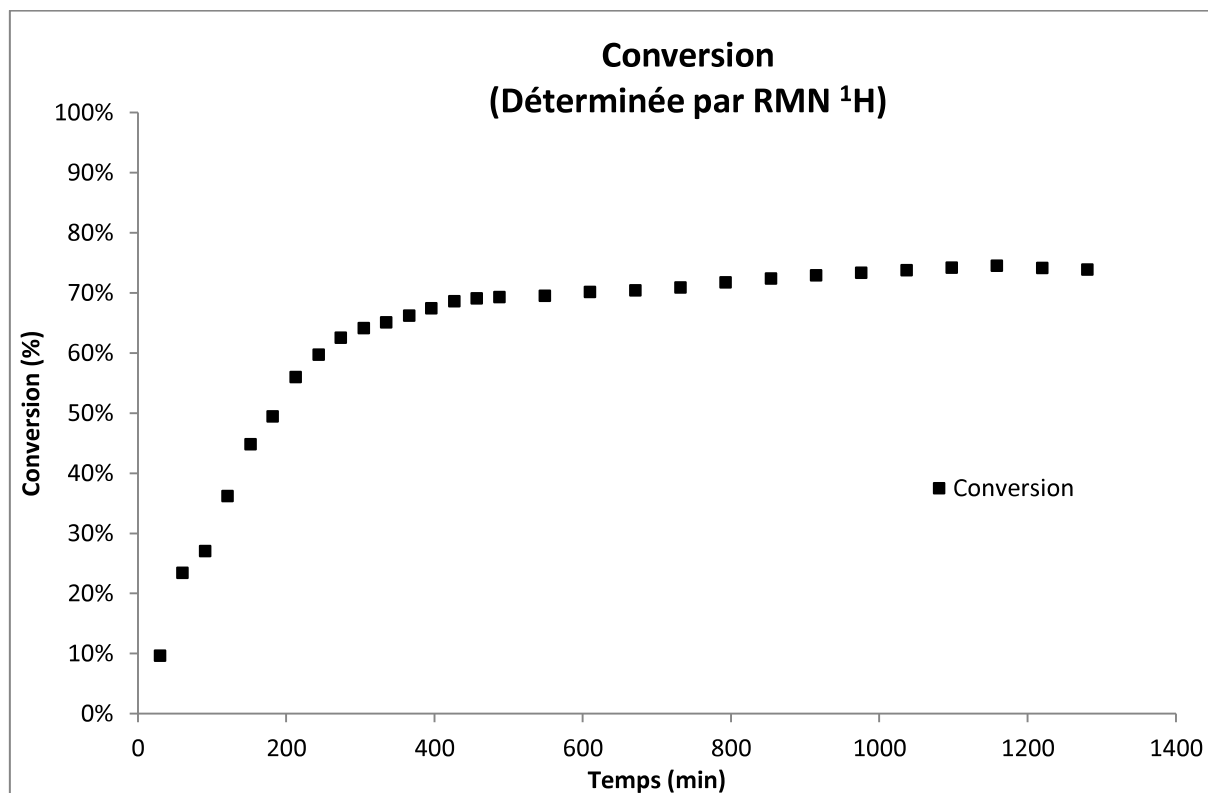


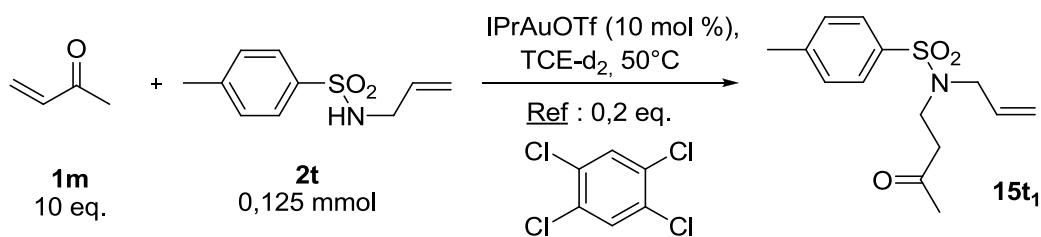
Figure 7 : Conversion en fonction du temps de l'addition non catalysée de **19k** sur **1n**

La vitesse de réaction a été plus importante à cette température de réaction ce qui est tout-à-fait logique. Toutefois, le palier de conversion demeure. Celui-ci a donc été atteint rapidement après environ 500 minutes de réaction et 70 % de conversion. Ici encore l'ordre 1 de la réaction n'a pu être confirmé car celui-ci n'a pas pu être établi sur un temps de 3 « demi-vies », notamment à cause de la réaction de rétro-aza-Michael (cf. **Annexe 2**).

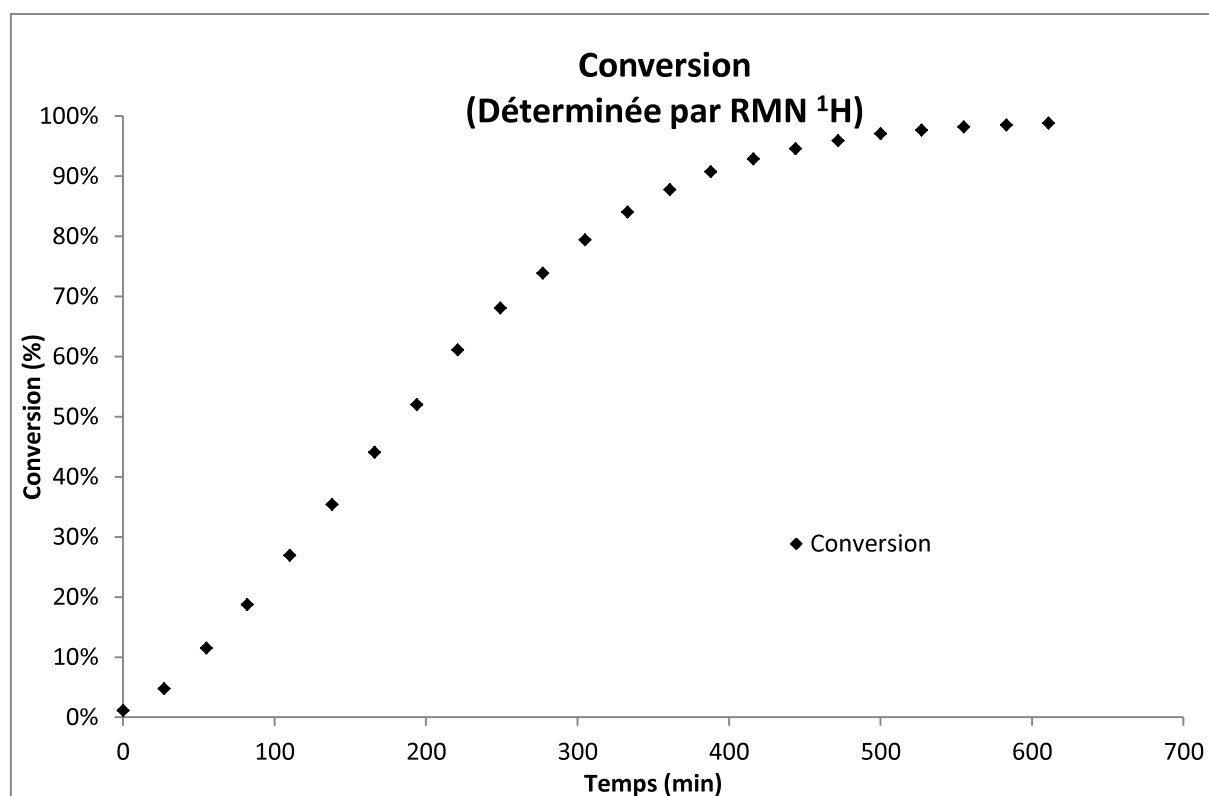
#### b- Cas de la catalyse à l'or (I) seul

La seconde série de suivis cinétiques a été réalisée sur la réaction d'addition du *N*-allyl-*p*-toluène-sulfonamide **2t** sur **1m** catalysée par le complexe d'or (I) IPrAuOTf. Ce couple de substrats a été choisi pour sa non-réactivité vis-à-vis de la réaction de fond. La synthèse du catalyseur, incluant une filtration sur Célite<sup>TM</sup>, a été réalisée *ex situ*. Tout d'abord, un premier test a été réalisé à 100°C (cf. **Annexe 3**). Toutefois, la vitesse de réaction était trop rapide avec une conversion totale en moins d'une heure. De plus, le produit d'hydroalkylation intramoléculaire **15t<sub>2</sub>** (cf. **Schéma 6** partie II. 1) se formait déjà dans ces conditions. Pour finir, dans ces conditions réactionnelles, la polymérisation de l'alcène se produisait également empêchant toute interprétation de ces résultats.

La température a donc été abaissée à 50°C (**Schéma 13**). La **figure 8** présente la courbe de conversion en fonction du temps.



**Schéma 13** : Etude cinétique de l'addition de 2t sur 1m catalysée par IPrAuOTf



**Figure 8** : Conversion en fonction du temps de l'addition de 2t sur 1m

La conversion a été totale après environ 10 heures de réaction et a suivi une progression régulière. Aucune réaction secondaire (polymérisation de l'alcène activé, cyclisation du produit **15t<sub>1</sub>**) n'a été observée. La droite représentant le logarithme népérien de la quantité de mole de *N*-allyl-*p*-toluène-sulfonamide présente dans le milieu réactionnel en fonction du temps a été tracée (**Figure 9**).

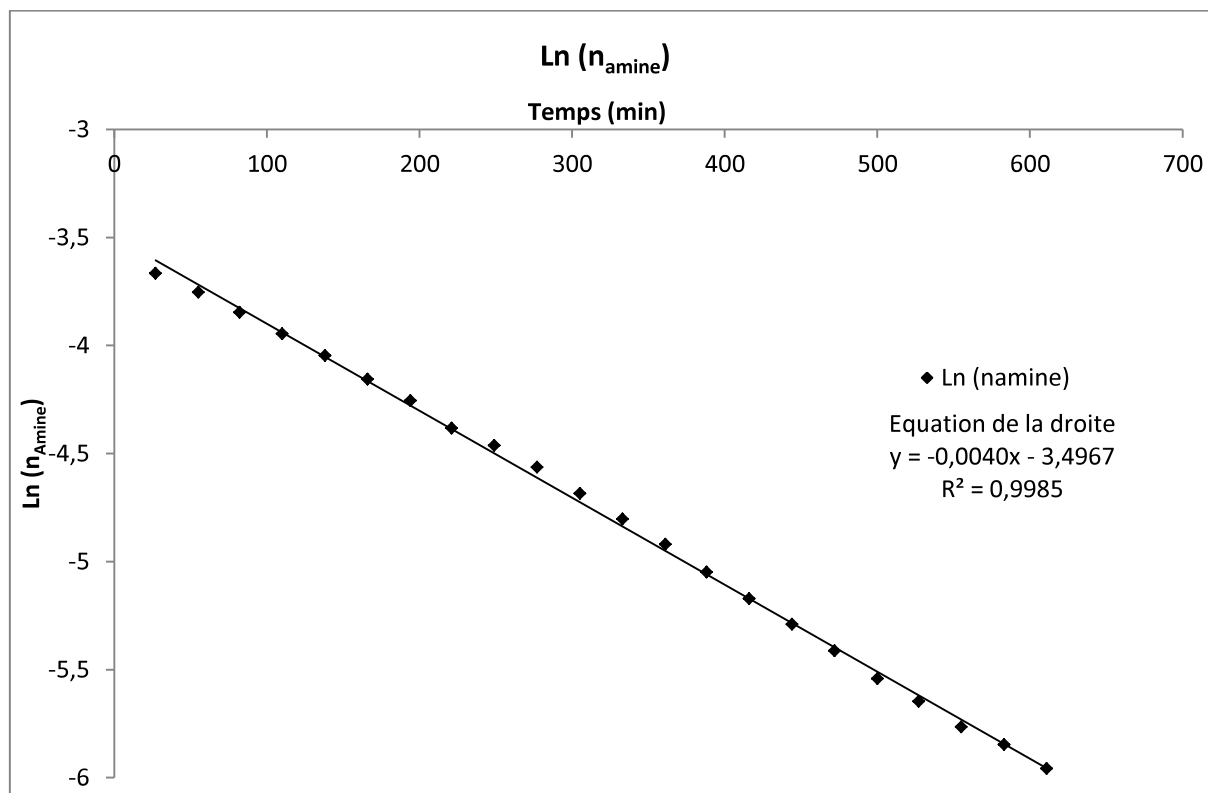


Figure 9 : Calcul de l'ordre de la réaction catalysée par IPrAuOTf

En présence d'un large excès d'alcène activé (10 équivalents), la modélisation de la courbe via la méthode des moindres carrés a montré qu'il s'agissait d'une droite ( $R^2 = 0,9985$ ). Le coefficient directeur de cette droite nous a permis de calculer le temps de « demi-vie » de cette réaction qui est de 173 minutes. Cette réaction est donc d'ordre 1 en amine, ce qui est confirmé par le fait que cet ordre 1 soit établi sur un temps de plus de trois « demi-vies ».

### c- Etude comparative des deux réactions

Pour pouvoir déterminer la contribution respective des deux réactions catalysées ou non, nous avons choisi de suivre l'hydroamination de **2k** par **1n** à température ambiante en présence ou en l'absence de catalyseur (**Schémas 14 et 15, Figures 10 et 11**).



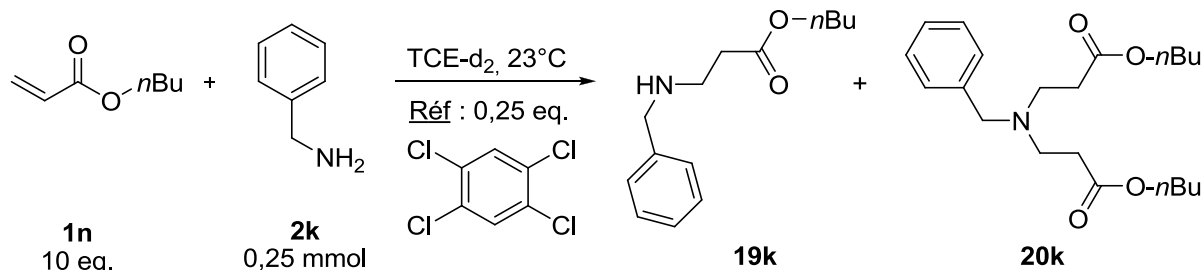


Schéma 14 : Etude cinétique de l'addition de 2k sur 1n sans catalyseur à température ambiante

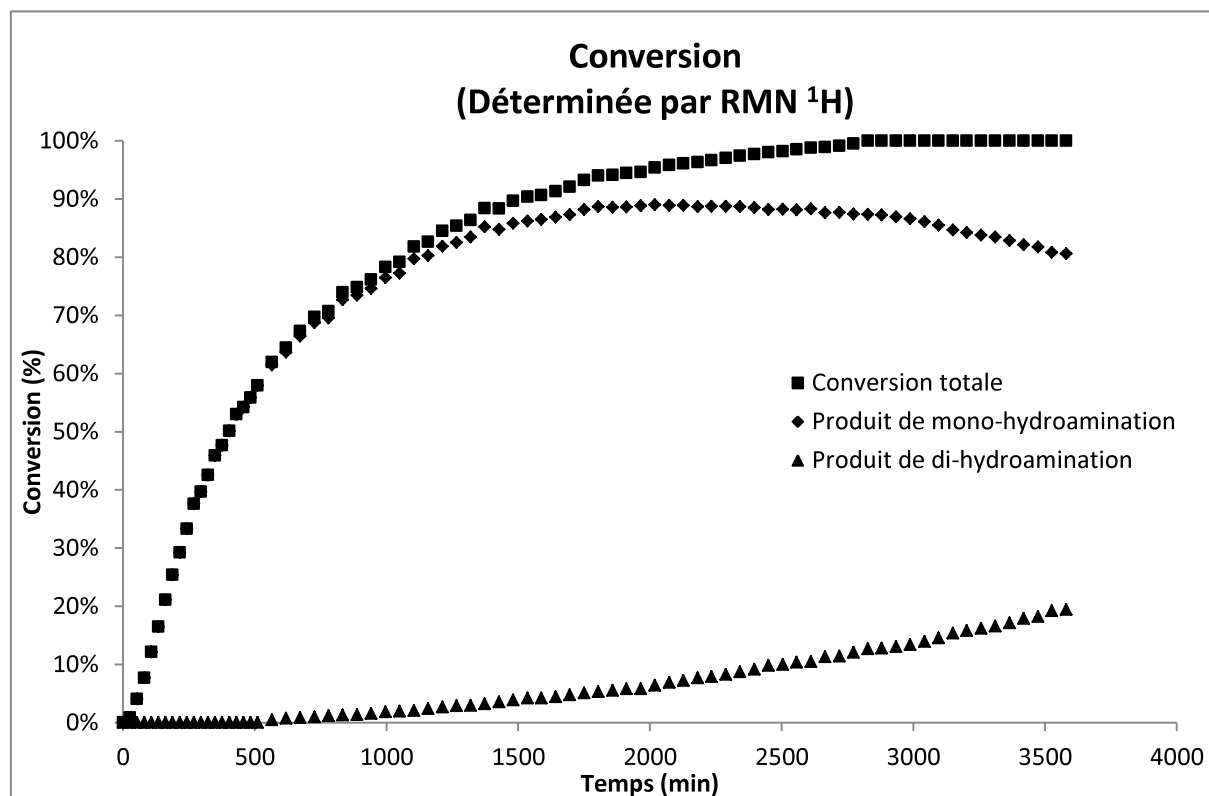


Figure 10 : Conversions en fonction du temps de l'addition de 2k sur 1n sans catalyseur à température ambiante

Sans surprise, la première addition se fait plus lentement qu'à  $60^\circ\text{C}$  et le produit de double addition se forme toujours mais en quantité beaucoup plus faible. Cette fois-ci, l'ordre 1 de la première addition en benzylamine a pu être établi sur plus de 3 « demi-vies » ( $t_{1/2} \sim 990$  min) comme montré en **annexe 4**. La même étude a ensuite été réalisée en présence d'une quantité catalytique du complexe d'or (I) dans des conditions réactionnelles identiques (**Schéma 15**). La **figure 11** présente les conversions en fonction du temps.

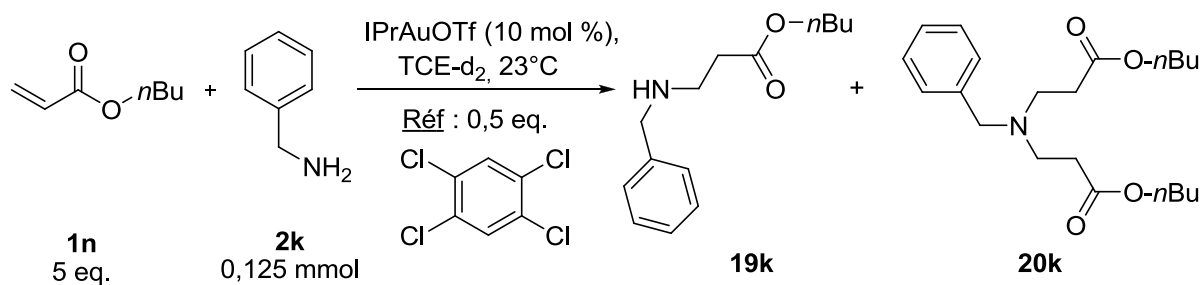


Schéma 15 : Etude cinétique de l'addition de 2k sur 1n catalysée par IPrAuOTf à température ambiante

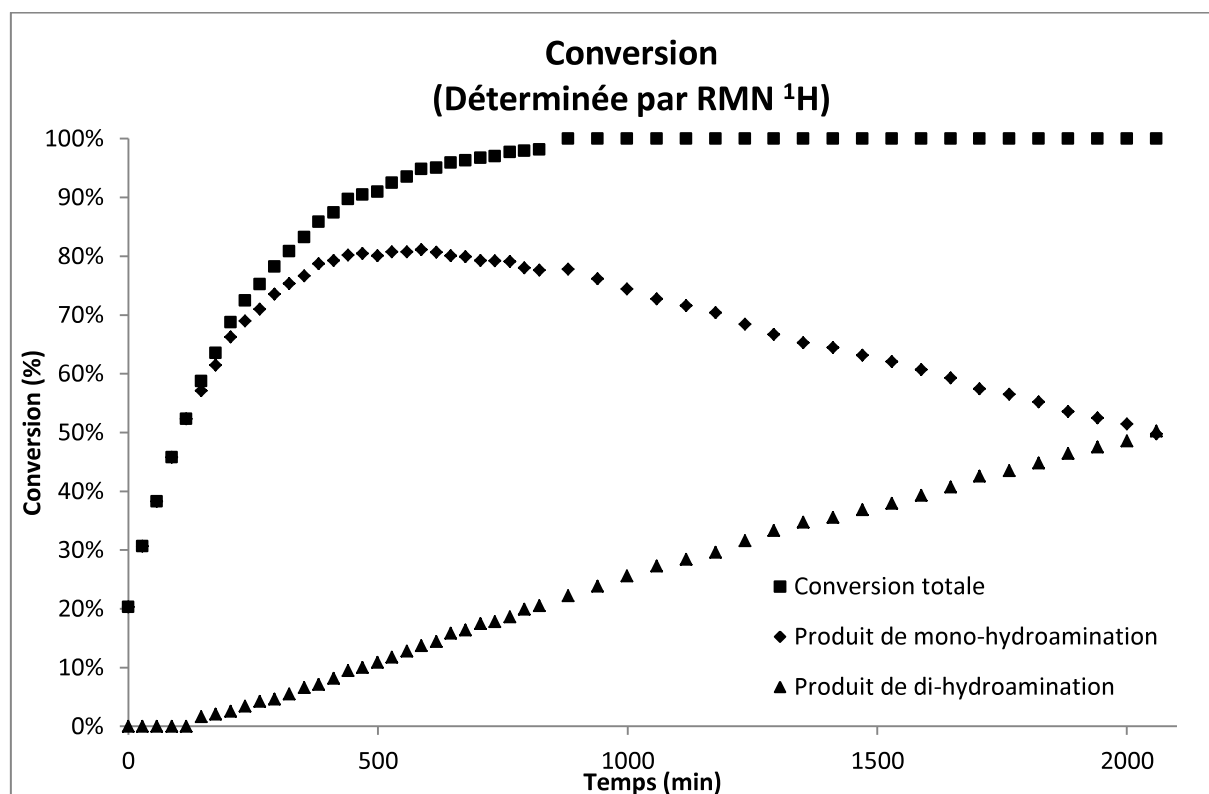


Figure 11 : Conversions en fonction du temps de l'addition de 2k sur 1n catalysée par IPrAuOTf à température ambiante

Une conversion maximale en produit de mono-hydroamination a été atteinte après environ 500 minutes de conversion, contre environ 1800 minutes dans le cas de la réaction sans catalyseur. De plus, la conversion maximale en produit de mono-hydroamination a été plus faible (80 %) que dans le cas de la réaction sans catalyseur (90 %) prouvant que la cinétique de la seconde addition a elle aussi été augmentée en présence du catalyseur. Cet essai a clairement mis en évidence le bénéfice apporté par l'utilisation du catalyseur à base d'or (I) en termes d'activité. Notons aussi dans ce cas l'absence de rétro-réaction, c'est-à-dire d'un équilibre entre le produit de di-hydroamination et celui de mono-hydroamination, les

conversions n'évoluant plus. Dans ce cas également, la réaction a été d'ordre 1 en benzylamine sur au moins 3 « demi-vies » ( $t_{1/2} \sim 347$  min) comme montré en **annexe 5**.

Ces études cinétiques nous ont apporté de précieuses informations. En effet, pour chacune des réactions étudiées : réaction de fond sans catalyseur, catalyse métallique à l'or (I) où ces deux réactions combinées (où la réaction de fond et la réaction catalysée sont cumulées), la cinétique a été d'ordre 1 par rapport à la concentration en l'amine dans le milieu réactionnel. Les réactions catalysées par le complexe d'or (I) ont présenté des cinétiques plus rapides expliquant la formation majoritaire des produits de di-hydroamination dans l'étude en réactivité (cf. partie II. 3). Enfin, ces essais ont également confirmé l'importante contribution de la réaction de fond même à température ambiante.

### 3- Etude mécanistique de la réaction sans catalyseur

Afin de tenter de déterminer l'origine de cette réaction de fond et de mieux comprendre son mécanisme réactionnel, deux études ont été réalisées (effet de solvant et effet d'additifs). Son caractère autocatalytique ou non a également été recherché. Enfin quelques tests supplémentaires ont été réalisés de façon à montrer que cette réaction de fond mérite une attention particulière.

#### a- Réaction autocatalytique ?

Tout d'abord, nous avons voulu vérifier si cette réaction était autocatalysée. Un premier élément de réponse a été fourni par les études cinétiques réalisées précédemment (cf. partie III. 2). Le profil des courbes de conversions de réactions autocatalytiques est de type sigmoïde. Celui-ci présente tout d'abord une période d'induction puis la vitesse augmente avec la formation du produit de réaction, tout en formant un profil de type sigmoïde pour la conversion en fonction du temps. Les profils des courbes obtenues lors de nos études cinétiques ne sont pas de ce type. De plus, la réaction aboutissant au produit de di-hydroamination **20k** a également présenté une cinétique plus faible que la réaction fournissant le produit de mono-hydroamination **19k** (cf. partie III. 2) ce qui ne va pas dans le sens d'une autocatalyse. Deux essais ont été réalisés sur la réaction d'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle dans les conditions réactionnelles décrites **schéma 16** en présence ou en absence d'une quantité catalytique du produit de mono-hydroamination **19k**.

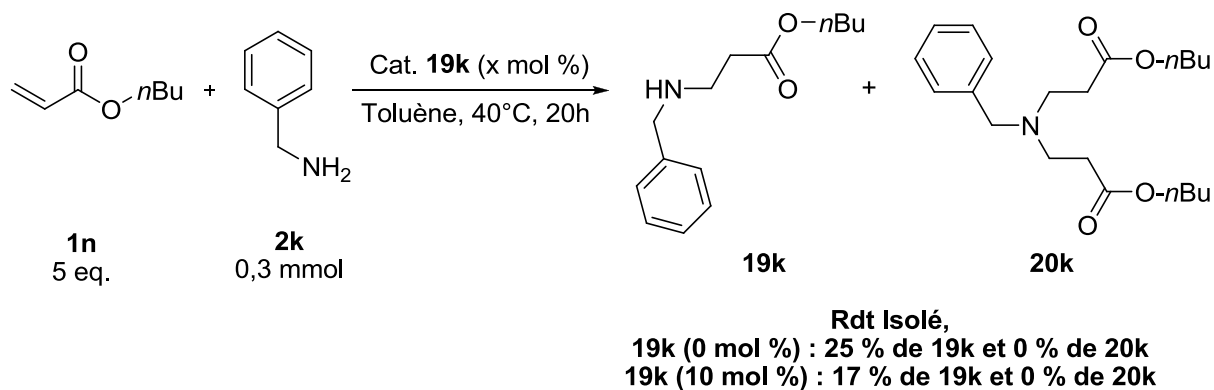


Schéma 16 : Tests en conditions autocatalytiques

Comme attendu, le produit **19k** n'a pas montré d'activité catalytique pour cette réaction. Ces résultats confirment donc que nous ne sommes pas en présence d'une réaction autocatalytique. La terminologie exacte est donc bien « réaction de fond » ou réaction sans catalyseur.

#### b- Etude en variation du solvant

Une autre série d'essais réalisés a consisté à varier la nature du solvant lors de l'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle sans catalyseur. Le **tableau 14** regroupe les résultats obtenus.

Tableau 14 : Variation du solvant sur la réaction sans catalyseur

The reaction scheme shows the reaction of **1n** (10 eq.) and **2k** (0,5 mmol) in a solvent at 30°C for 20h. The products are **19k** and **20k**.

Entrée	Solvant	Rendement Isolé (%)		
		19k	20k	Total
1	toluène	38	0	38
2	1,4-dioxane	37	0	37
3	THF	31	0	31
4	Et <sub>2</sub> O	43	0	43
5	DCM	62	0	62
6	sans	85	9	94
7 <sup>a</sup>	sans	70	30	100

Amine non distillée, solvant sec et alcène activé distillé. <sup>a</sup> Réalisé avec IPrAuCl (5 mol %) plus AgOTf (5 mol %).

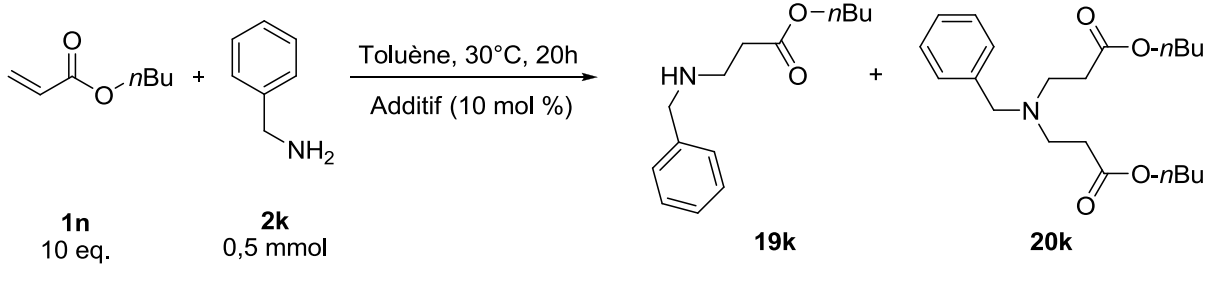
Sans surprise, la réactivité observée a été dépendante du solvant utilisé : dans le THF, le toluène et le dioxane (**entrées 1-3**) de faibles conversions en produit de mono-hydroamination **19k** sont mesurées, alors qu'elles sont modérées dans l'éther éthylique et le DCM (**entrées 4-5**). Deux essais supplémentaires (**entrées 6-7**) ont été réalisés sans solvant. Dans le premier (**entrée 6**), la réaction de fond a fourni une conversion élevée en produit de mono-hydroamination et faible en produit de di-hydroamination. Dans le second (**entrée 7**), l'emploi du catalyseur IPrAuOTf a favorisé la formation du produit de di-hydroamination **20k**.

### c- Effet d'additifs sur la réaction sans catalyseur

La présence d'impuretés provenant des étapes de séchages par distillation du solvant ou des substrats a également été suspectée. Des méthodes classiques ont été employées pour réaliser ces opérations de purification : distillation sur hydrure de calcium, ou sur sodium, ou encore filtration sur alumine activée. Il a donc été envisagé que certains de ces réactifs de séchages, ou des produits générés par réaction avec l'eau, soient présents en faibles quantités dans le solvant employé lors de la réaction et que ces impuretés pourraient catalyser ces réactions d'aza-Michael. Des exemples de ce type sont rapportés dans la bibliographie,

notamment lors de la présence de complexe de type acrylate de calcium,<sup>38</sup> ou lors de l'utilisation de complexes de calcium pour réaliser la polymérisation des acrylates,<sup>42</sup> et lors de la présence de traces d'agent de séchage.<sup>43a</sup> Ces derniers catalysent également des réactions aldoliques, comme cela a déjà pu être démontré.<sup>43b,c</sup> De fait, l'influence d'additifs sur la cinétique de l'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle a été étudiée. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **tableau 15**.

**Tableau 15 : Effet d'additifs sur réactivité de la réaction sans catalyseur**

				
Entrée	Additif (10 mol %)	Rendement Isolé (%)		
		19k	20k	Total
1	H <sub>2</sub> O (2 eq.)	65	0	65
2	tamis moléculaire 4Å	59	8	67
3	CaH <sub>2</sub>	8	0	8
4	CaCl <sub>2</sub>	46	0	46
5	CaSO <sub>4</sub>	11	0	11
6	Ca(OH) <sub>2</sub>	31	0	31
7	SiO <sub>2</sub>	87	trace	87
8 <sup>a</sup>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	45	0	45
9 <sup>b</sup>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	31	0	31
10 <sup>c</sup>	HCl	27	0	27
11	hydroquinone	90	10	100
12	-	38	0	38

Amine non distillée, solvant sec et alcène activé distillé. <sup>a</sup> Avec Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutre. <sup>b</sup> Avec Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> basique. <sup>c</sup> HCl à 1M dans Et<sub>2</sub>O.

L'**entrée 12** correspond à la réaction témoin de cette étude. En ce qui concerne notre idée première, l'ajout en quantité catalytique dans le milieu réactionnel d'un sel de calcium n'a pas eu d'effet ni réduit les conversions (**entrées 3-6**). De la même façon, l'emploi

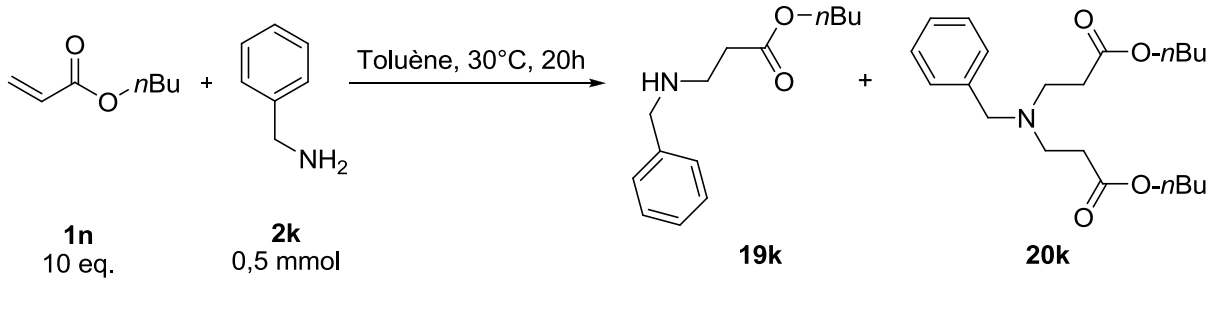
<sup>42</sup> Voir par exemple : a) S. Harder, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852 ; b) R. Anbarasan, V. Dhanalakshmi, K. Rajasulichana, M. Sudha, T. Jayalakshmi, M. Anusuya, *J. Appl Polym Sci.* **2010**, *115*, 2582 ; c) M. J Vela, B. B. Snider, B. M. Foxman, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 3167 ; d) Y. Le Page, S. Fortier, G. Donnay, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1978**, *16*, 2265.

<sup>43</sup> a) A. Zintchenko, L. van der Aa, J. F. J. Engbersen, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 321 ; b) V. Berl, G. Helmchen, S. Preston, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 233 ; c) Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, H. Kishino, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1988**, *49*, 554.

d'alumine neutre ou basique (**entrées 8-9**) a permis d'aboutir aux mêmes conclusions. Comme déjà observé dans la bibliographie, l'ajout d'eau,<sup>44</sup> de tamis moléculaire<sup>45</sup> ou de silice<sup>46</sup> (**entrées 1, 2 et 7**) a permis de doubler la conversion. Contrairement aux travaux du groupe de Spencer,<sup>47</sup> l'emploi d'acide chlorhydrique (**entrée 10**) n'a pas eu d'incidence sur la réaction. D'autre part, les travaux de Spencer et ses collaborateurs ont montré l'importance de la purification des alcènes activés par distillation car ceux-ci sont stabilisés avec de l'hydroquinone, qui agit comme inhibiteur de polymérisation, mais qui favorise les réactions d'hydroamination d'alcènes activés. L'emploi de ce stabilisant en quantités catalytiques a eu ici un effet bénéfique (**entrée 11**) permettant même la formation du produit de dihydroamination **20k**.

Pour confirmer les résultats obtenus précédemment, d'autres tests ont été réalisés en variant la qualité du solvant et de l'alcène activé utilisé. La mise en œuvre de ces essais ainsi que les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 16**.

**Tableau 16 : Variation des qualités du solvant et de l'alcène activé 1n pour la réaction de fond**

					
Entrée	Qualité solvant	Qualité alcène activé	Rendement Isolé (%)		
			19k	20k	Total
1	purificateur	distillé	27	0	27
2	distillé	distillé	38	0	38
3	« technique »	distillé	25	0	25
4	« technique »	« technique »	59	0	59

Amine non distillée.

Le terme « technique » signifie qu'aucune purification (séchage ou distillation) n'a été réalisée au préalable. La quantité d'eau introduite lors de l'emploi de solvants non-distillés a visiblement été trop faible pour avoir une influence sur la réaction. De fait, la qualité des

<sup>44</sup> a) C. B. W. Phippen; J. K. Beattie, C. S. P. McErlean, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8234 ; b) Y. Gu, J. Barrault, F. Jérôme, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2007 ; c) B. C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 141.

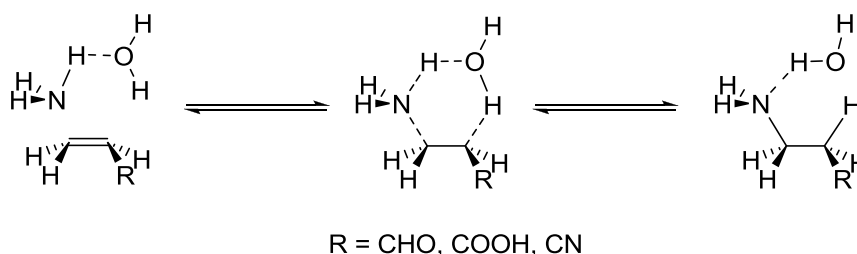
<sup>45</sup> Y. Genisson, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4881.

<sup>46</sup> L. You, S. Feng, R. An, X. Wang, D. Bai, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5147.

<sup>47</sup> T. C. Wabnitz, J. Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 484.

solvants utilisés n'a eu que peu d'influence sur la réaction de fond (**entrées 1-3**). Comme lors de l'étude précédente, l'effet de l'hydroquinone a été démontré par la conversion plus importante obtenue lors de l'utilisation de l'alcène non-distillé (**entrée 4**). Ces essais ont également confirmé que cette réaction de fond n'est pas liée à la présence d'impuretés dans les substrats et/ou solvants utilisés.

Si l'on se réfère à la bibliographie, il est difficile de trouver mention de cette réaction de fond sans catalyseur,<sup>48</sup> mais une étude théorique a été réalisée sur ce sujet par l'équipe de Weinstein.<sup>49</sup> Ces derniers ont démontré, par des calculs théoriques, que la réaction d'addition d'ammoniaque sur des alcènes activés était assistée par des molécules d'eau (**Schéma 17**). Il s'agit d'un mécanisme d'hydroamination par transfert de proton assisté par un relais protique externe. Notons que différents travaux expérimentaux ont pu confirmer ce mécanisme.<sup>44,50</sup>



**Schéma 17 : Mécanisme proposé par l'équipe de Weinstein<sup>49</sup>**

Pourtant il est possible de trouver des travaux où cette réaction de fond n'est ni abordée, ni contrôlée, mais certainement bien présente.<sup>51</sup> Par exemple, un groupe de recherche a montré que la lipase *candida antarctica* B (Cal B) catalysait l'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle (59 % de rendement).<sup>52</sup> Toutefois, dans leurs conditions expérimentales, nous avons pu démontrer que la réaction de fond est responsable d'une partie de la conversion observée (13 % de rendement), comme montré dans le **schéma 18**.

<sup>48</sup> Voir par exemple : a) M. E. Jung in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 4, (Eds B. M. Trost I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp 30 ; b) F. Palacios, J. Vicario, D. Aparicio, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2843 ; c) Y. J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8459 ; d) S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2320.

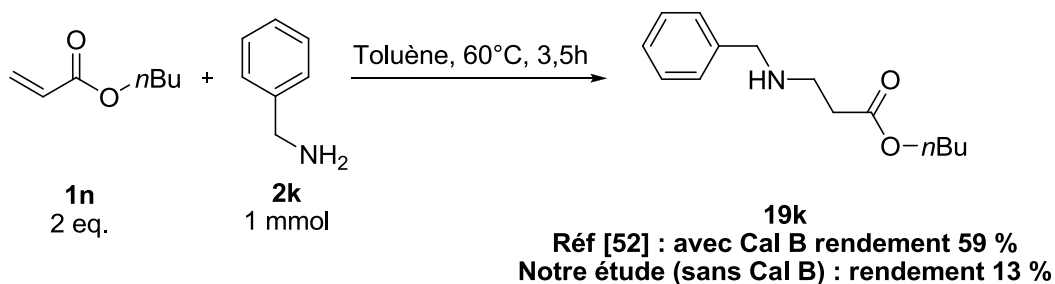
<sup>49</sup> L. Pardo, R. Osman, H. Weinstein, J. R. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8263.

<sup>50</sup> Z. Amara, E. Drège, C. Troufflard, P. Retailleau, D. Joseph, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 10, 7148.

<sup>51</sup> Voir par exemple : a) J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073 ; b) L. Fadini, A. Togni, *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, 19, 2555 ; c) M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1189 ; d) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1391.

<sup>52</sup> K. P. Dhake, P. J. Tambade, R. S. Singhal, B. M. Bhanage, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4455.



Schéma 18 : Activité de la lipase *candida antarctica* B<sup>52</sup>

Généralement, les additions de type Michael sont catalysées par des bases.<sup>53</sup> De plus, Aggarwal<sup>54</sup> et ses collaborateurs ont montré que la réaction de Baylis-Hillmann pouvait également être catalysée par les amines tertiaires qui agissent comme des bases activant l'alcène mis en jeu dans cette réaction. Nous pouvons donc supposer que cette réaction de fond présente un mécanisme réactionnel similaire, qui est proposé **figure 12**. Une attaque du nucléophile sur l'alcène activé forme un énolate qui, après prototropie, fournit le produit d'addition. Dans notre étude, la nucléophilie du substrat azoté est certainement à l'origine de cette addition.

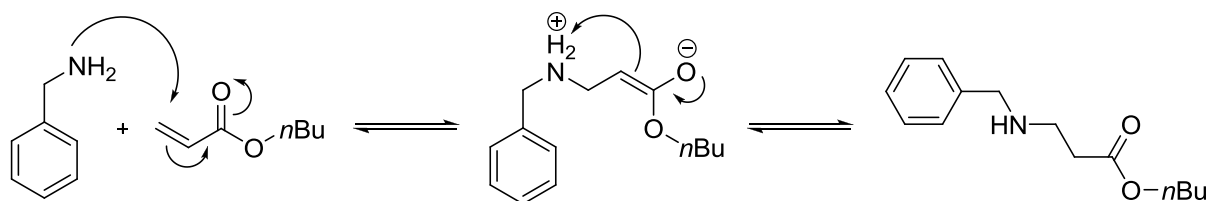


Figure 12 : Mécanisme réactionnel de la réaction de fond proposé

#### 4- Etude mécanistique de la réaction catalytique

La dernière partie concerne une étude mécanistique des additions catalysées par les complexes d'or (I). La réactivité des sels d'argent a tout d'abord été évaluée et comparée à celle des complexes d'or (I). Un cycle catalytique a ensuite été proposé, puis la recyclabilité de nos catalyseurs d'or (I) a été démontrée.

##### a- Propriétés et influence des sels d'argent

<sup>53</sup> Voir par exemple : J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 795.

<sup>54</sup> V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692.

Comme rappelé dans le premier chapitre de ce manuscrit (cf. Ch. I. partie II. 2), la bibliographie ne fournit que peu d'exemples d'additions de nucléophiles azotés sur des alcènes activés catalysées par des complexes d'argent (I). Les travaux récents du groupe de Che<sup>35</sup> ont permis de mettre en avant cette contribution sur cette réaction. De façon à mieux appréhender la réactivité de ces sels d'argent, différents essais ont été réalisés sur la réaction du benzamide avec la 2-cyclohexenone. Le **tableau 17** réunit les résultats obtenus.

**Tableau 17 : Réactivité des sels d'argent pour l'addition de 2e sur 1l**

Entrée	AgX	Additif	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	AgOTf	IPrAuCl	52
2	AgOTf	-	42
3	AgSbF <sub>6</sub>	-	44
4 <sup>b</sup>	Ag <sub>2</sub> O	IPr.HCl	0
5 <sup>b</sup>	Ag <sub>2</sub> O/ AgSbF <sub>6</sub>	IPr.HCl	7
6	AgSbF <sub>6</sub>	P(OPh) <sub>3</sub>	31
7 <sup>b</sup>	AgSbF <sub>6</sub>	P(OPh) <sub>3</sub>	22
8 <sup>b</sup>	AgSbF <sub>6</sub>	P(Ph) <sub>3</sub>	0
9	Ag <sub>2</sub> O	-	0
10	AgBenzoate	-	0
11	-	-	0

<sup>a</sup> Déterminée par CPG par rapport au nucléophile azoté. <sup>b</sup> Réalisé avec présynthèse du catalyseur (2h à température ambiante).

La réaction d'addition n'a pas lieu sans catalyseur (**entrée 11**). L'**entrée 1** présente le résultat qui a été obtenu avec le complexe d'or (I) IPrAuOTf. L'activité catalytique du complexe IPrAuOTf n'a pas été modifiée après filtration sur Céelite<sup>TM</sup> sèche. De fait, la présence de traces d'AgCl ne semble pas avoir d'influence sur la réaction.<sup>55</sup> Nous n'avons pas été surpris que certains sels d'argent connus pour générer un acide dans le milieu, permettent la formation du produit d'addition (**entrées 2-3**). Les sels d'argent dont l'anion associé est

<sup>55</sup> Exemple de référence sur l'effet de la présence de sel d'argent : a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012 ; b) S. R. Patrick, I. I. F. Boogaerts, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 892.

moins acide (**entrées 9-10**) n'ont pas fourni de complexes actifs pour cette réaction. Les autres tests (**entrées 4-8**) ont concerné la coordination de ligand aux sels d'argent (I). L'ajout d'un ligand a inhibé en partie ou totalement la réaction (**entrées 3 et 6-8**). Les complexes aminocarbènes d'argent (I) n'ont pas non plus été actifs vis-à-vis de cette addition (**entrées 4-5**). L'ajout d'un ligand sur ces complexes d'argent (I) a donc réduit leur réactivité. Le complexe d'or (I) a été plus actif que les sels argent (I) dans ces conditions réactionnelles.

#### b- Cycle catalytique proposé

Un cycle catalytique est proposé **figure 13**. La première étape consiste en une activation du complexe d'or (I) par abstraction de son chlore via réaction avec le sel d'argent. Il en résulte le complexe cationique IPrAuOTf, nommé ici **complexe III** et la précipitation d'AgCl. Les complexes d'or sont surtout connus pour leur caractère acide de Lewis, leurs permettant d'activer les liaisons riches en électrons  $\pi$ . De fait, l'étape suivante proposée est l'activation de l'alcène par le **complexe III**. Des travaux récents<sup>56</sup> ont mis en avant l'oxophilicité des complexes d'or (I) suggérant 3 modes différents d'activation de cet alcène : activation de la double liaison C=C, ou activation de la fonction cétone, ou bien les deux à la fois. Notons que plusieurs essais infructueux ont été menés pour détecter, par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , l'un des intermédiaires réactionnels. L'étape suivante est l'attaque du nucléophile azoté aboutissant à la formation du produit d'hydroamination, après prototropie, et à la régénération de l'espèce catalytique active (le **complexe III**).

<sup>56</sup> Voir par exemple : a) S. Cai, Z. Liu, W. Zhang, X. Zhao, D. Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11133 ; b) A. R. Jagdale, S. W. Youn, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3904 ; c) T. Dombray, A. Blanc, J.-M. Weibel, P. Pale, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362 ; d) C.-C. Lin, T.-M. Teng, C.-C. Tsai, H.-Y. Liao, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16417.

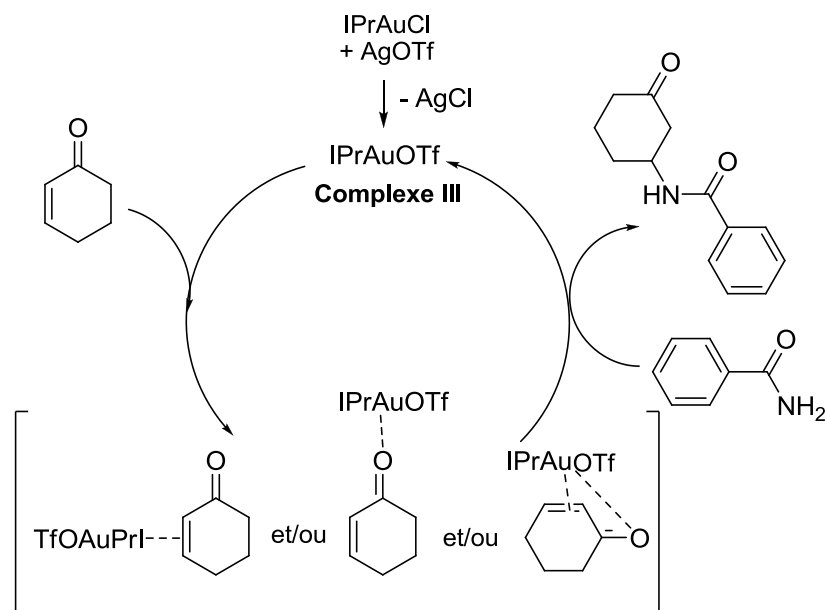


Figure 13 : Cycle catalytique proposé

Le complexe benzamidure d'or (I) (**complexe K**) a été synthétisé suivant les modes opératoires décrits par Nolan et ses collaborateurs<sup>57</sup> afin de déterminer sa capacité à assister la réaction. L'activité du **complexe K** a été testée sur l'addition du benzamide sur la 2-cyclohexénone (**Schéma 19**).

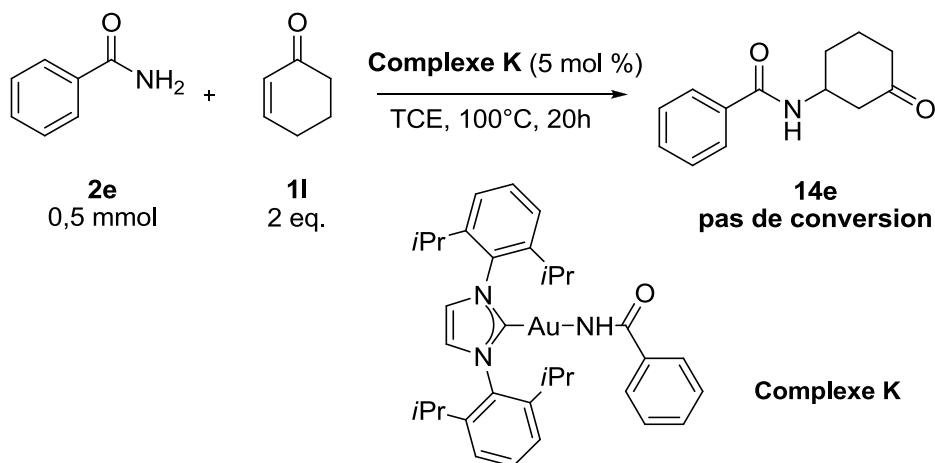


Schéma 19 : Réactivité du complexe K pour la réaction d'addition de 2e sur 11

Le **complexe K** n'a pas permis cette addition dans ces conditions réactionnelles. Ceci est corroboré par des données de la bibliographie. Par exemple, le groupe de He,<sup>58</sup> qui a

<sup>57</sup> a) R. S. Ramón, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238 ; b) P. de Fremont, E.D. Stevens, M. D. Eelman, D. E. Fogg, S. P. Nolan, *Organometallics* **2006**, *25*, 5824.

<sup>58</sup> a) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175 ; b) C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744.

travaillé sur l'hydroalkoxylation et sur l'hydroamination d'alcènes non-activés, a montré, par RMN  $^{31}\text{P}$ , que le complexe  $\text{Ph}_3\text{PAuOTf}$  n'activait pas le *p*-toluène-sulfonamide et le carbamate de benzyle malgré un chauffage à  $85^\circ\text{C}$ . Ces résultats confirment donc que le cycle catalytique passe par une étape d'activation à l'or (I) de l'alcène, qui sera ensuite attaqué par le nucléophile azoté.

### c- Vers un catalyseur « recyclable »

Lors des purifications par chromatographie flash de nos produits de réactions, nous avons isolé, en faible quantité, une espèce dont les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  étaient proches de ceux du complexe  $\text{IPrAuCl}$ . Les analyses élémentaires réalisées sur ce solide blanc nous ont révélé qu'il s'agissait du complexe  $\text{IPrAuOH}$ , nommé ici **complexe L**. Ce dernier aurait donc été formé lors de la purification sur gel de silice. Nous avons alors généré l'espèce catalytique active ( $\text{IPrAuOTf}$ ) par réaction d' $\text{IPrAuCl}$  avec  $\text{AgOTf}$ , puis ce complexe a été filtré sur gel de silice. Comme espéré, le **complexe L** a été obtenu quantitativement. D'autre part, le traitement d' $\text{IPrAuOH}$  par  $\text{HCl}$  a régénéré le **complexe I**  $\text{IPrAuCl}$ , résultat déjà décrit par l'équipe de Nolan.<sup>59</sup> Ces résultats sont schématisés dans la **figure 14**.

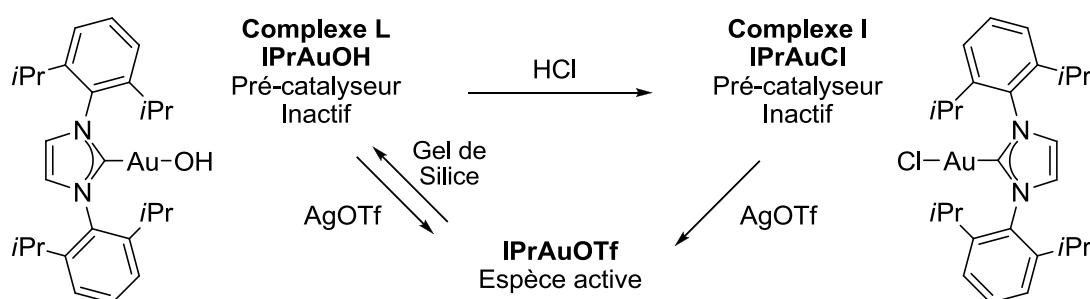
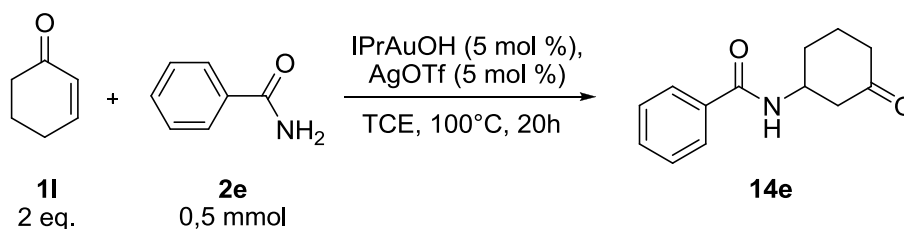


Figure 14 : Réactivité du complexe L

Nous nous sommes ensuite questionnés sur l'activité catalytique du **complexe L** vis-à-vis de l'addition du benzamide sur la 2-cyclohexènone. Les essais entrepris ainsi que les résultats sont présentés dans le **schéma 20**.

<sup>59</sup> a) S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2742 ; b) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13729 ; c) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 91.

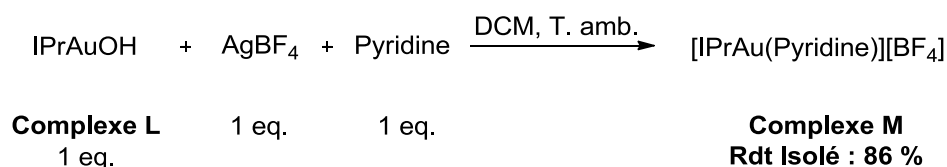


Conversion par CPG : 48 %  
 sans AgOTf : 0 %  
 avec PhSiMe<sub>3</sub> (1 eq.) : 47 %

**Schéma 20** : Réactivité du complexe L pour l'addition du benzamide sur la 2-cyclohexènone

Si le **complexe L** seul n'a pas catalysé cette addition, une activation de ce dernier avec le sel d'argent AgOTf a permis de générer l'espèce catalytique active IPrAuOTf avec précipitation d'AgOH et de réaliser la réaction d'addition en question. Notons que l'ajout du piège à proton PhSiMe<sub>3</sub> en quantité stœchiométrique n'a pas eu d'influence sur la conversion, suggérant qu'il n'y a pas d'acide généré suite à cette activation d'IPrAuOH. De plus, un test a été réalisé avec présynthèse du catalyseur puis filtration sur Célite<sup>TM</sup> sèche sans qu'il y ait d'influence sur l'addition étudiée. Ces résultats vont dans le sens de la formation de l'espèce active IPrAuOTf par activation du **complexe L** par AgOTf.

Pour attester de cette hypothèse, le complexe [IPrAu(Pyridine)][BF<sub>4</sub>], nommé ici **complexe M**, a été synthétisé à partir du complexe IPrAuOH. Le même mode opératoire que celui décrit par Nolan<sup>60</sup> et ses collaborateurs a été employé comme décrit dans le **schéma 21**.



**Schéma 21** : Synthèse du complexe M

Ce dernier test confirme le fait qu'il soit possible de rendre le **complexe L** IPrAuOH cationique par réaction avec un sel d'argent. De fait, notre système catalytique à base d'or (I) peut donc être recyclé après chaque réaction.

<sup>60</sup> P. Nun, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9113.

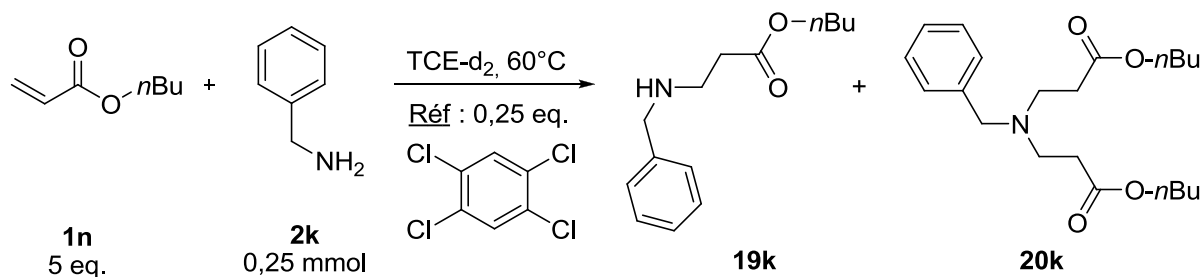
## V- Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons rappelé quelques définitions et notions concernant les carbènes et les complexes aminocarbènes. Puis, nous avons décrits les modes opératoires que nous avons mis en œuvre pour réaliser avec succès la synthèse de plusieurs sels d'imidazoliums et leurs coordinations aboutissant aux complexes aminocarbènes d'or (I) et (III).

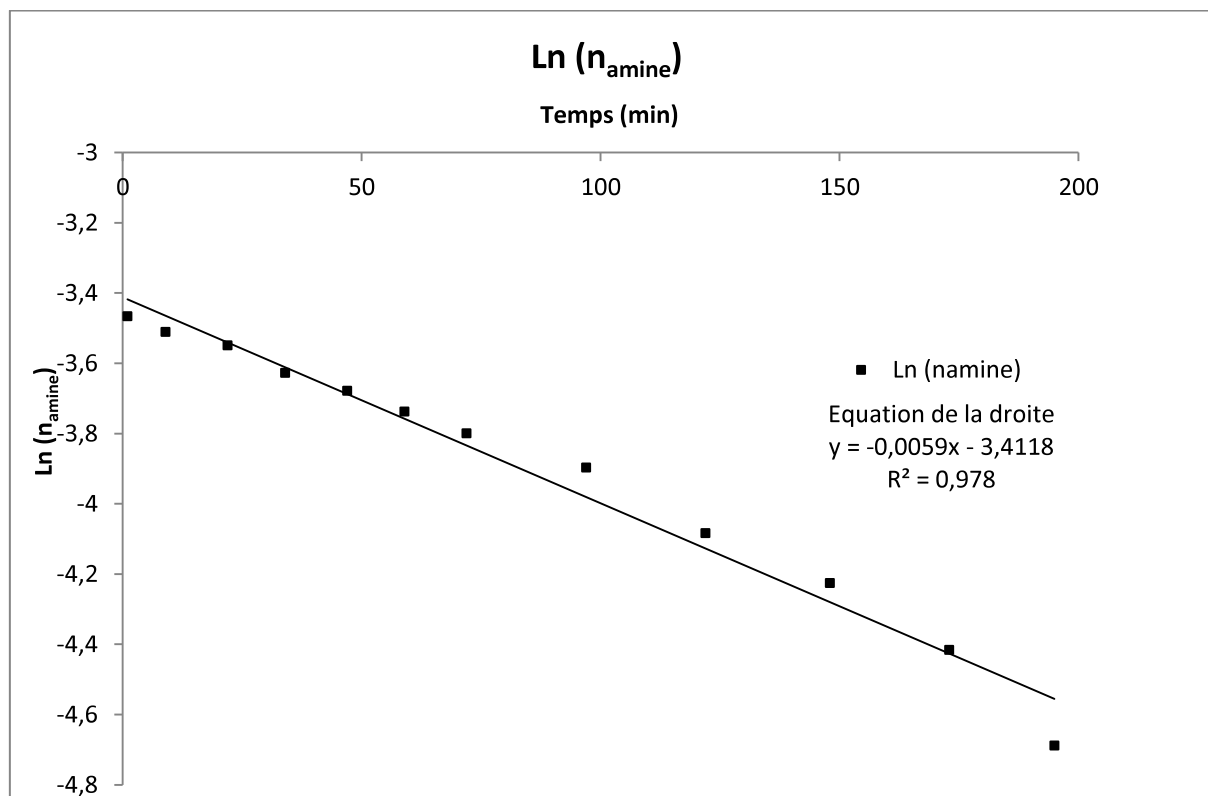
L'étude en réactivité réalisée nous a permis de mettre en évidence la présence d'une réaction de fond/sans catalyseur pour les substrats azotés à nucléophilie suffisamment importante. Les nombreux essais entrepris ont mis en avant certaines limites des réactions sans catalyseur (réactions de fond) et de celles catalysées par le complexe d'or (I). L'usage de catalyseurs à base d'or (I) a favorisé les réactions d'hydroamination étudiées en élargissant la gamme de réactivité et en augmentant la cinétique des réactions de mono- et di-hydroamination. Notons que dans plusieurs cas les produits de double hydroamination ont été obtenus majoritairement grâce à une catalyse à l'or, cette réactivité est très peu décrite à ce jour.

Enfin, il a été proposé un cycle catalytique pour ces réactions catalysées par le complexe d'or (I) IPrAuOTf entre des alcènes activés et des nucléophiles azotés. Le caractère « recyclable » de ce complexe d'or (I) a également été démontré avec la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse du complexe IPrAuOH.

## Annexe 1



**Schéma 22 : Etude cinétique de l'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle sans catalyseur à 60°C**



**Figure 15 : Recherche de l'ordre de la réaction de fond/sans catalyseur**



## Annexe 2

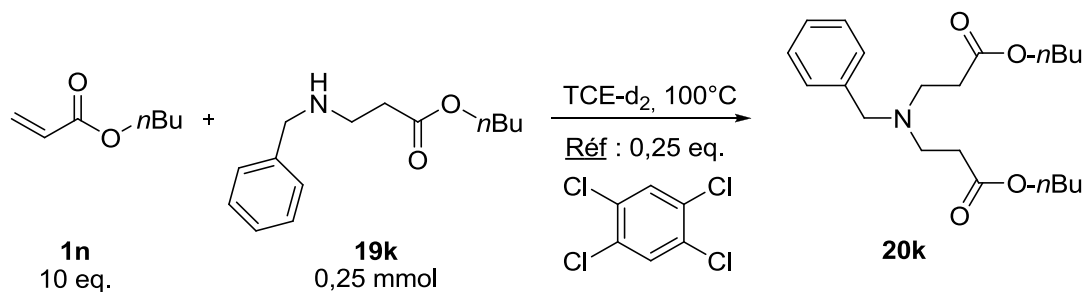
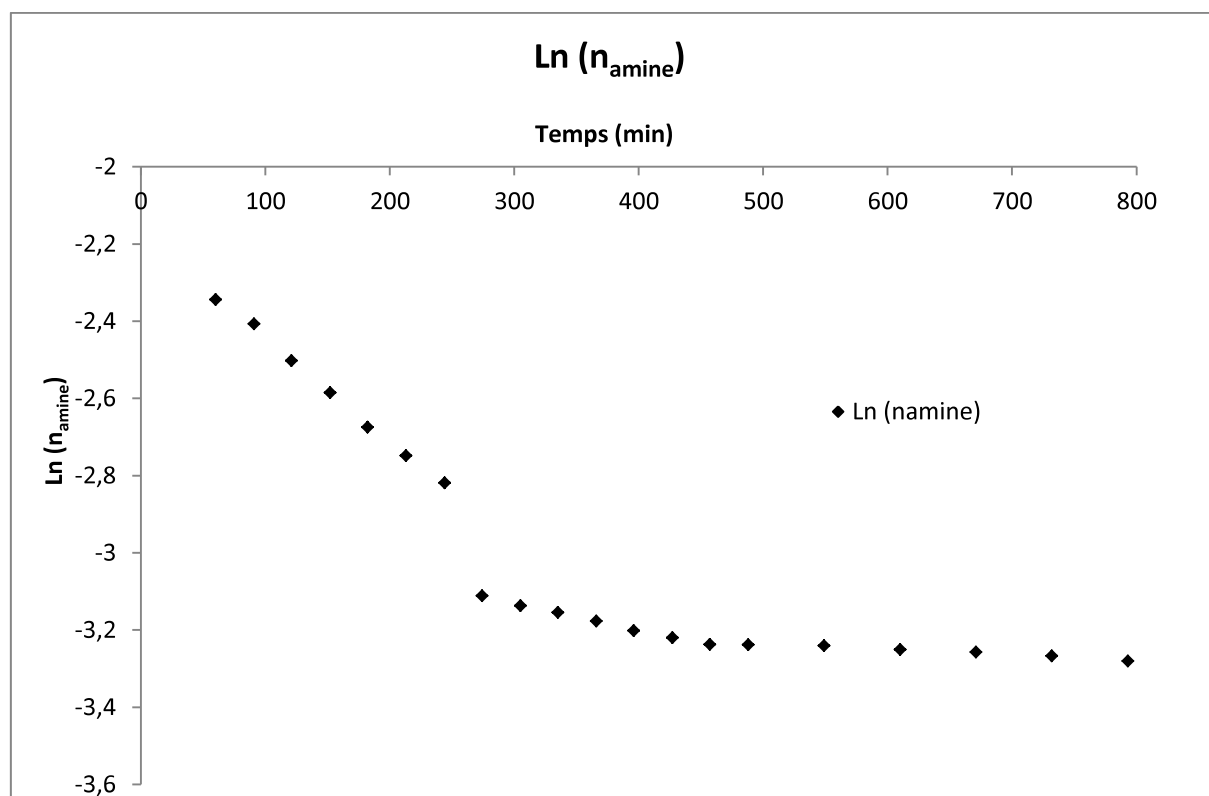
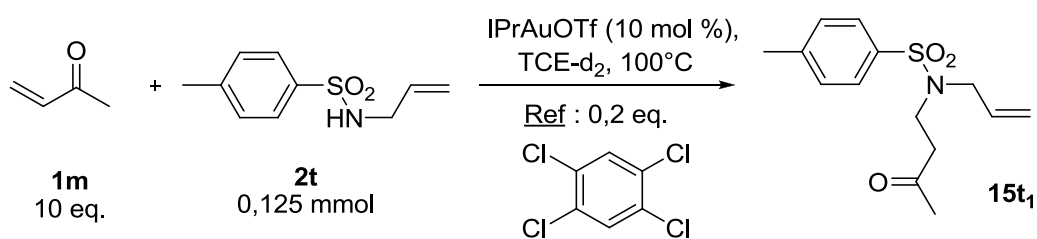
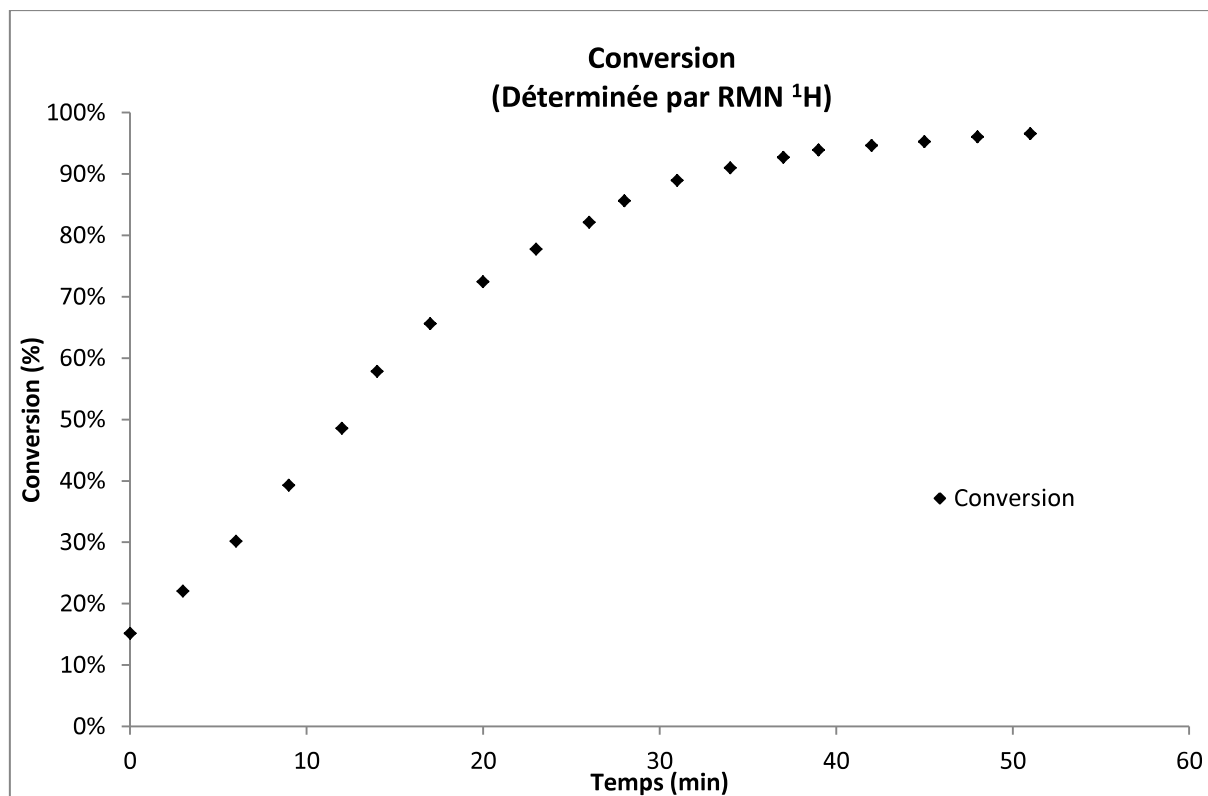
Schéma 23 : Etude de l'addition de 19k sur l'acrylate de *n*-butyle sans catalyseur à 100°C

Figure 16 : Recherche de l'ordre de la seconde réaction d'addition sans catalyseur

## Annexe 3

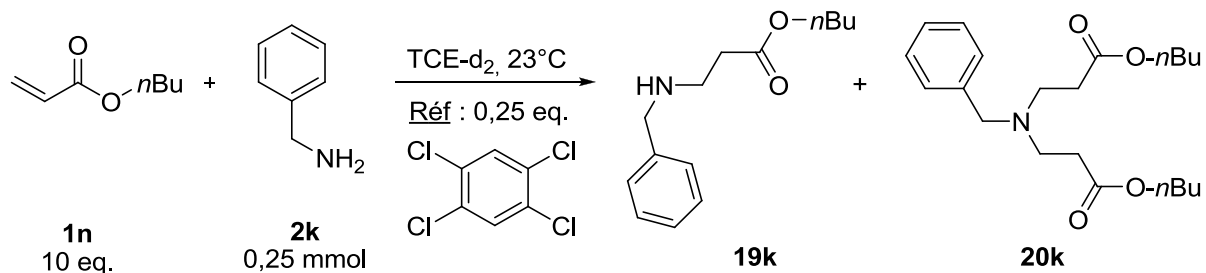


**Schéma 24 : Etude cinétique de l'addition du  
*N*-allyl-*p*-toluène-sulfonamide sur la méthylvinylcétone**

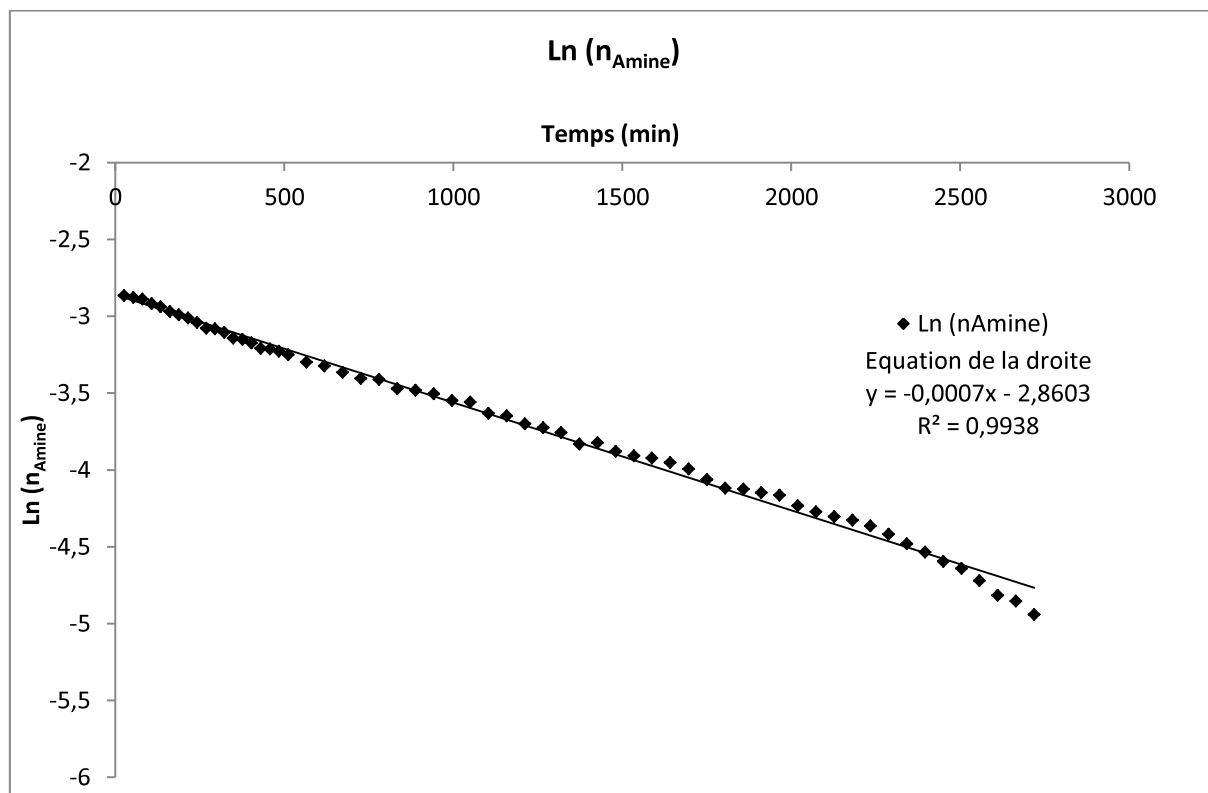


**Figure 17 : Conversion en fonction du temps de l'addition du *N*-allyl-*p*-toluène-sulfonamide sur la méthylvinylcétone catalysée par IPrAuOTf à 100°C**

## Annexe 4

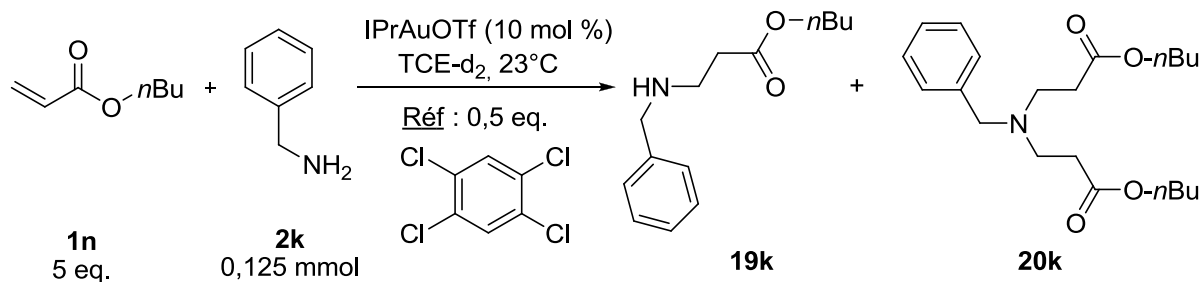


**Schéma 25 : Etude cinétique de l'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle par la réaction sans catalyseur à température ambiante**

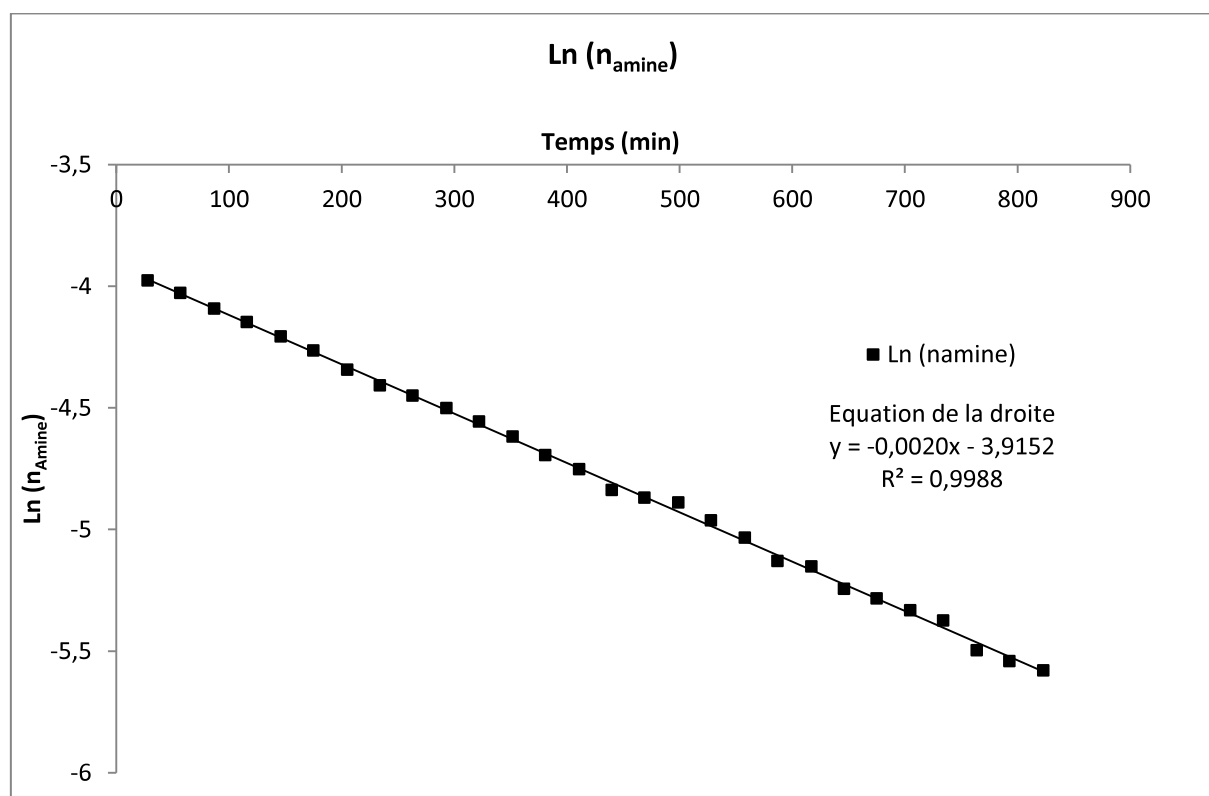


**Figure 18 : Recherche de l'ordre de la réaction de fond/sans catalyseur**

## Annexe 5



**Schéma 26 : Etude cinétique de l'addition de la benzylamine sur l'acrylate de *n*-butyle catalysée par IPrAuOTf à température ambiante**



**Figure 19 : Recherche de l'ordre de la réaction catalysée par IPrAuOTf**

## Références

- [1] a) K. H. Dötz, H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, U. Schubert, K. Weiss dans *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983** ; b) R. Crabtree dans *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley and sons Ltd, **2001** ; c) C. Elschenbroich, A. Salzer dans *Organometallics : a concise introduction, Second Revised Edition*, VCH Weinheim, **1992**.
- [2] L. Chugaev, *J. Russ. Chem. Soc.* **1915**, 47, 776.
- [3] E. M. Badley, J. Chatt, R. L. Richards, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1969**, 1322.
- [4] E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 580.
- [5] P. W. Jolly, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3053.
- [6] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71-C79 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- [7] R. R. Schrock *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796.
- [8] a) W. E. Buhro, A. Wong, J. H. Merrifield, G. Y. Lin, A. C. Constable, J. A. Gladysz, *Organometallics* **1983**, 2, 1852 ; b) W. Tam, G. Y. Lin, W. K. Wong, W. A. Kiel, V. K. Wong, J. A. Gladysz *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 141.
- [9] a) A. F. Hill, W. R. Roper, J. M. Waters, A. H. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5939 ; b) W. A. Herrmann, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 486 ; c) W. A. Herrmann, J. Plank, G. W. Kriechbaum, M. L. Ziegler, H. Pfisterer, J. L. Atwood, R. D. Rogers, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 264, 327.
- [10] a) A. J. III Arduengo, R. L. Harlow, M. J. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361 ; b) A. J. III Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 913.
- [11] H. W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 75.
- [12] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42.
- [13] H. W. Wanzlick, H. J. Schonher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141.
- [14] D.J. Cardin, B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, E. W. Randall, E. Rosenber, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1982.
- [15] a) M. Melaimi, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8810 ; b) Y. Canac, M. Soleilhavoup, S. Conejero, G. Bertand, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3857 ; c) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.
- [16] Voir par exemple : a) S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612 ; b) F. E. Hahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1348 ; c) N. Kuhn, A. Al-Sheikh, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 829 ; d) E. Peris, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2239 ; e) C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247 ; f) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619 ; g) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290 ; h) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.
- [17] A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhlng, T. Hengst, C. Hubbert, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3001.
- [18] a) J. C. Y. Lin, R. T. W. Huang, C. S. Lee, A. Bhattacharyya, W. S. Hwang, I. J. B. Lin, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3561 ; b) H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, 17, 972.
- [19] a) J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3978 ; b) I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Comments Inorg. Chem.* **2004**, 25, 75 ; c) P. L. Arnold, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 534.
- [20] A. J. III Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.
- [21] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C. P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.
- [22] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2705.
- [23] Voir par exemple : a) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954 ; b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.
- [24] Voir par exemple : a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338 ; b) S. L. Buchwald, L. Jiang dans *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 699 ; c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046 ; d) J. F. Hartwig dans *Modern Amination Methods* (Ed.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 195.
- [25] Voir par exemple : a) E. M. McGarrigle, S. P. Fritz, L. Favereau, M. Yar, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3030 ; b) J. Zhang, X. Su, J. Fu, M. Shi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12541 ; c) K. M. Kuhn, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075 ; d) M. Iglesias, D. J. Beetstra, J. C. Knight, L. L. Ooi, A. Stasch, S. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, K. J. Cavell, A. Dervisi, I. A. Fallis, *Organometallics* **2008**, 27, 3279.
- [26] T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, M. F. Haddow, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12196.

- [27] Complexe G : M. V. Baker, P. J. Barnard, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2005**, 37 ; Complexes H et I : P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, 24, 2411.
- [28] P. de Fremont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics* **2007**, 26, 1376.
- [29] A. Zielinska, L. Skulski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1087.
- [30] H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12100.
- [31] a) H. Ito, T. Saito, T. Miyahara, C. Zhong, M. Sawamura, *Organometallics* **2009**, 28, 4829 ; b) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3001.
- [32] Valeurs obtenues sur le site suivant : <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- [33] J. Wang, P. F. Li, S. H. Chan, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2887.
- [34] L. Lykke, D. Monge, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13330.
- [35] Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1100 ; Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4937.
- [36] a) J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073 ; b) G. Luo, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, *Synthesis* **2009**, 1564 ; c) P. Diner, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983 ; d) U. Uria, J. L. Vicario, D. Badia, L. Cardillo, *Chem. Commun.* **2007**, 2509 ; e) M. Gandelman, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2393.
- [37] J. Moran, P. H. Cebrowski, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1004.
- [38] A. R. Katritsky, I. B. Puschmann, C. V. Stevens, A. P. Wells, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1645.
- [39] Voir par exemple, reactions: a) X. Lefèvre, G. Durieux, S. Lesturgez, D. Zargarian, *J. Mol. Cat. A Chem.* **2011**, 335, 1 ; b) Q. Zang, S. Javed, F. Ullah, A. Zhou, C. A. Knudtson, D. Bi, F. Z. Basha, M. G. Organ, P. R. Hanson, *Synthesis* **2011**, 2743 ; c) T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3891.
- [40] T. A. Koval'chuk, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2005**, 41, 1237.
- [41] Voir par exemple : a) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 743 et p. 1027 ; b) Y. F. Cai, L. Li, M. X. Luo, K. F. Yang, G. Q. Lai, J. X. Jiang, L. W. Xu, *Chirality* **2011**, 23, 397.
- [42] Voir par exemple : a) S. Harder, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3852 ; b) R. Anbarasan, V. Dhanalakshmi, K. Rajasulichana, M. Sudha, T. Jayalakshmi, M. Anusuya, *J. Appl Polym Sci* **2010**, 115, 2582 ; c) M. J Vela, B. B. Snider, B. M. Foxman, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 3167 ; d) Y. Le Page, S. Fortier, G. Donnay, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1978**, 16, 2265.
- [43] a) A. Zintchenko, L. van der Aa, J. F. J. Engbersen, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, 32, 321 ; b) V. Berl, G. Helmchen, S. Preston, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 233 ; c) Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, H. Kishino, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1988**, 49, 554.
- [44] a) C. B. W. Phippen; J. K. Beattie, C. S. P. McErlean, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8234 ; b) Y. Gu, J. Barrault, F. Jérôme, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2007 ; c) B. C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 141.
- [45] Y. Genisson, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4881.
- [46] L. You, S. Feng, R. An, X. Wang, D. Bai, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5147.
- [47] T. C. Wabnitz, J. Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 484.
- [48] Voir par exemple : a) M. E. Jung in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 4, (Eds B. M. Trost I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp 30 ; b) F. Palacios, J. Vicario, D. Aparicio, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2843 ; c) Y. J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8459 ; d) S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2320.
- [49] L. Pardo, R. Osman, H. Weinstein, J. R. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8263.
- [50] Z. Amara, E. Drège, C. Troufflard, P. Retailleau, D. Joseph, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 10, 7148.
- [51] Voir par exemple : a) J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073 ; b) L. Fadini, A. Togni, *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, 19, 2555 ; c) M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1189 ; d) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1391.
- [52] K. P. Dhake, P. J. Tambade, R. S. Singhal, B. M. Bhanage, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4455.
- [53] Voir par exemple : J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**, p 795.
- [54] V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 692.
- [55] Exemple de référence sur l'effet de la présence de sel d'argent : a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9012 ; b) S. R. Patrick, I. I. F. Boogaerts, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 892.
- [56] Voir par exemple : a) S. Cai, Z. Liu, W. Zhang, X. Zhao, D. Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11133 ; b) A. R. Jagdale, S. W. Youn, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3904 ; c) T. Dombay, A. Blanc, J.-M. Weibel,

- P. Pale, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362 ; d) C.-C. Lin, T.-M. Teng, C.-C. Tsai, H.-Y. Liao, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16417.
- [57] a) R. S. Ramón, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238 ; b) P. de Fremont, E.D. Stevens, M. D. Eelman, D. E. Fogg, S. P. Nolan, *Organometallics* **2006**, *25*, 5824.
- [58] a) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175 ; b) C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744.
- [59] a) S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742 ; b) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13729 ; c) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91.
- [60] P. Nun, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9113.

**Chapitre IV -  
Réactions d'hydroamination asymétrique  
intramoléculaire des allènes et des alcènes non-  
activés catalysées par des complexes d'or (I)**



## I- Synthèse des phosphoramidites

Dans ce dernier chapitre, nous nous sommes proposés d'étudier une version asymétrique de l'hydroamination catalysée par des complexes d'or (I) chiraux. Aujourd'hui, la majorité des études réalisées à ce sujet concerne des systèmes binucléaires à base d'or (I). Nous avons décidé de porter notre attention plutôt sur des systèmes mononucléaires d'or (I) ayant pour ligands des phosphoramidites au squelette binaphtol. Les résultats acquis avec les ligands accessibles commercialement nous ont conduits à cibler certains ligands bien spécifiques, non-accessibles commercialement, qui font l'objet de ce chapitre. Dans cette première partie, nous allons tout d'abord introduire la chimie de ces ligands ainsi que leurs applications dans les divers domaines de la catalyse. Puis, nous introduirons notre projet en justifiant les ligands sélectionnés à l'aide de modélisation moléculaire. Pour finir, nous décrirons la synthèse de ces phosphoramidites.

### 1- Introduction<sup>1</sup>

La chimie des organophosphorés a toujours constitué un centre d'intérêt important dans le domaine de la recherche. Ces composés sont présents dans de nombreuses applications : comme réactif de chimie organique (réaction de Wittig, Mitsunobu...), comme additif dans les produits pétroliers, comme stabilisant dans les plastiques, comme insecticide ou herbicide, comme ligand dans la chimie des métaux de transition, ou encore dans le domaine de la biologie (membrane phospholipidique, nucléides...).

En chimie de coordination, le phosphore est le plus souvent au degré d'oxydation (III), et parfois (V). Cet atome de phosphore peut être lié à différents atomes comme celui de carbone, d'azote ou encore d'oxygène, permettant ainsi d'introduire différents groupes fonctionnels. C'est cette modularité qui permet de jouer sur la densité électronique mais aussi sur l'encombrement stérique et, en conséquence, sur sa liaison avec un centre métallique. Cette dernière s'effectue en deux parties. Tout d'abord, une donation  $\sigma$  de l'orbitale pleine du phosphore vers une orbitale d ou p vide du centre métallique. Puis, une rétrodonation  $\pi$  d'une

---

<sup>1</sup> a) B. J. Walker, *Organophosphorous Chemistry*, Penguin Books, **1972** ; b) L. D. Quin, *A Guide To Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2000** ; c) A. Börner, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis : Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

orbitale d pleine du centre métallique vers une orbitale vacante du phosphore. Ces ligands sont donc  $\sigma$  donateurs et  $\pi$  accepteurs.

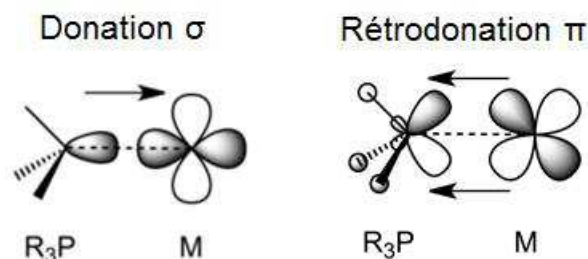


Figure 1 : Mode de liaison entre un métal et un ligand phosphoré

Il est donc possible de moduler l'activité d'un centre métallique par coordination de ligands aux propriétés stériques et électroniques appropriées. Par ailleurs, ces ligands sont souvent utilisés comme source de chiralité. Deux méthodes sont envisageables pour introduire cette chiralité : soit par la substitution du phosphore avec un groupement portant un centre stéréogène, soit par la substitution du phosphore avec trois groupements différents le rendant ainsi stéréogène. Notons que dans certains cas, le centre métallique peut devenir lui-même stéréogène.

Depuis le début des années 80, sous l'impulsion du développement de la catalyse homogène asymétrique, la synthèse de ligands phosphorés chiraux reste un domaine porteur. Les ligands de type phosphoramidite, synthétisés pour la première fois en 1996 par l'équipe de Feringa,<sup>2</sup> représentent une avancée significative dans ce domaine. En plus de leur synthèse facile et rapide, Feringa et ses collaborateurs ont décrit leur coordination sur un centre métallique à base de cuivre (II). Les complexes chiraux ainsi obtenus ont catalysé l'addition-1,4 de diéthylzinc sur des énonés cycliques ou acycliques avec une induction asymétrique moyenne (**Schéma 1**). Les phosphoramidites n'ont véritablement été popularisés par le même groupe qu'un an plus tard.<sup>3</sup> En effet, l'introduction d'une amine chirale, comme par exemple l'amine de Whitesell, dans ces phosphoramidites a permis d'induire une énantiosélectivité très élevée dans la même réaction (**Schéma 1**).

<sup>2</sup> B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, A. Meetsma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2374.

<sup>3</sup> B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnolds, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2620.

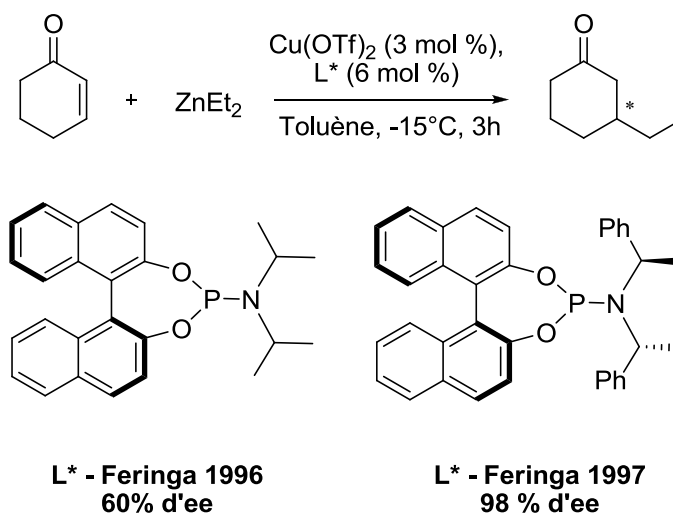


Schéma 1 : Premières utilisations de phosphoramidites en catalyse homogène

Cette famille de ligands a rapidement connu un engouement important. Depuis, de nombreux groupes, notamment ceux d'Alexakis et de Feringa, ont travaillé sur la diversification de la structure de ces phosphoramidites et la coordination de ces derniers à différents métaux de transitions. Les complexes chiraux ainsi formés ont souvent fourni de très bons résultats, aussi bien en termes d'activité catalytique qu'en termes de stéréosélectivité, pour les réactions d'additions-1,4,<sup>4</sup> d'hydrogénation,<sup>5</sup> de substitution allylique,<sup>6</sup> ou encore de cycloisomérisation<sup>7</sup>... Des travaux plus récents sur des réactions de cycloaddition<sup>8</sup> (par exemple : [2+2], [4+2] ou [4+3]) ont mis en avant le caractère hautement stéréosélectif de complexes phosphoramidite-or (I). L'utilisation de ces derniers pour réaliser l'hydroamination intramoléculaire d'allènes et d'alcènes pourrait fournir des résultats intéressants. Nous nous sommes donc proposés de réaliser la synthèse de phosphoramidites chiraux de façon à étudier l'activité catalytique des complexes d'or (I) correspondants.

La structure des phosphoramidites est généralement constituée d'un squelette diol (Binol, Taddol...) et d'une amine, même s'il peut exister des structures plus « exotiques ». Il existe un grand nombre de phosphoramidites décrits dans la bibliographie. Toutefois, les

<sup>4</sup> Voir par exemple : a) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824 ; b) A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Human, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262 ; c) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346 ; d) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3193.

<sup>5</sup> Voir par exemple : a) J. H. Xie, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713 ; b) T. T. L. Au-Yeung, S. S. Chan, A. C. S. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537 ; c) M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539.

<sup>6</sup> Voir par exemple : a) J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486 ; b) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796 ; c) C. A. Falciola, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2619 ; d) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426.

<sup>7</sup> Voir par exemple : a) A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884 ; b) C. Böing, G. Francio, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 1456.

<sup>8</sup> Voir par exemple : a) A. Z. Ganzalez, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200 ; b) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949.

voies de synthèses permettant l'accès à ces derniers peuvent se résumer par les quatre voies décrites dans la **figure 2**. Ces méthodes sont rapides et faciles à mettre en œuvre comparées aux méthodes de synthèses de la plupart des ligands phosphorés. Dans la première (**voie A**), la condensation du diol avec  $\text{PCl}_3$  en présence de triéthylamine fournit le chlorophosphite correspondant. Ce dernier est ensuite mis en réaction avec l'amine choisie fournissant ainsi le phosphoramidite. La méthode inverse (**voie B**) est fréquemment utilisée dans le cas de diols ou d'amines fortement encombrés.<sup>9</sup> La **voie C** permet la synthèse de phosphoramidites à partir d'amines ou de diols peu réactifs. En effet, la synthèse via des alcoolates et des amidates de lithium permet de pallier ce manque de réactivité.<sup>2,3,10</sup> Enfin, la **voie D** permet, en une seule étape, la synthèse de phosphoramidites à partir de diols et d'hexaméthylphosphotriamide ( $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ ). Par exemple, la MonoPhos est ainsi préparée à partir de binaphtol. Notons qu'une étape de « transamination » en présence de tétrazole permet la modification de cette dernière.<sup>11</sup>

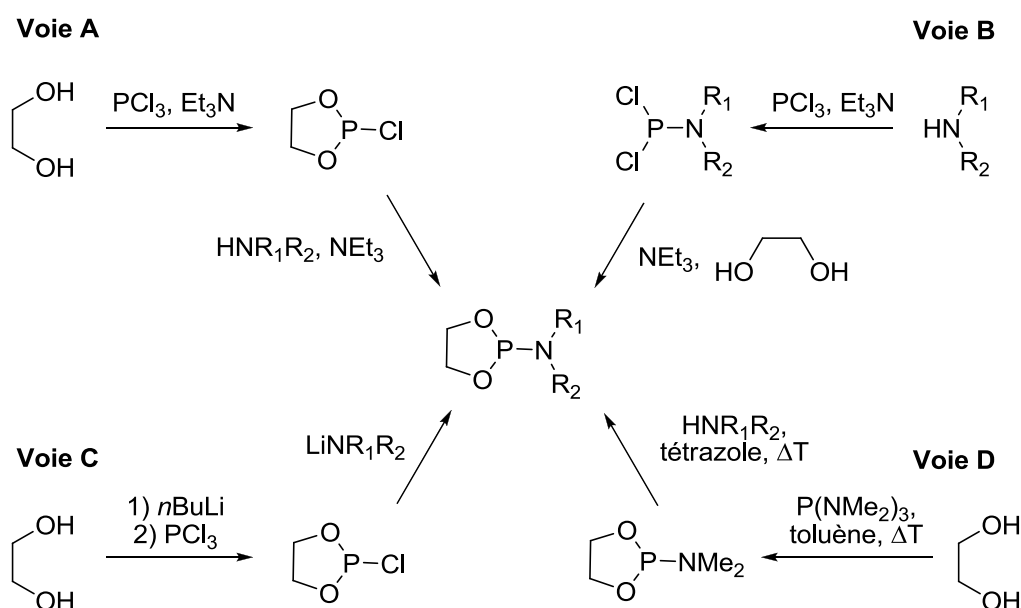


Figure 2 : Différentes voies de synthèse des phosphoramidites

Nous avons décidé de focaliser ce projet sur la synthèse de phosphoramidites au squelette binaphtol. Ce choix se justifie par le fait que cette famille de phosphoramidites est la plus répandue, et de fait, la chimie mise en œuvre pour leur fonctionnalisation est également

<sup>9</sup> A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, C. Benheim, X. Fournioux, A. van den Heuvel, J. M. Levêque, F. Mazé, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011.

<sup>10</sup> F. Y. Zhang, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1179.

<sup>11</sup> a) R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699 ; b) R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 136.

largement décrite. Contrairement aux méthodes développées par l'équipe de Feringa,<sup>2,3</sup> nous utiliserons la **voie B** pour réaliser l'étape finale de synthèse des phosphoramidites sélectionnés.

## 2- Choix des phosphoramidites à préparer

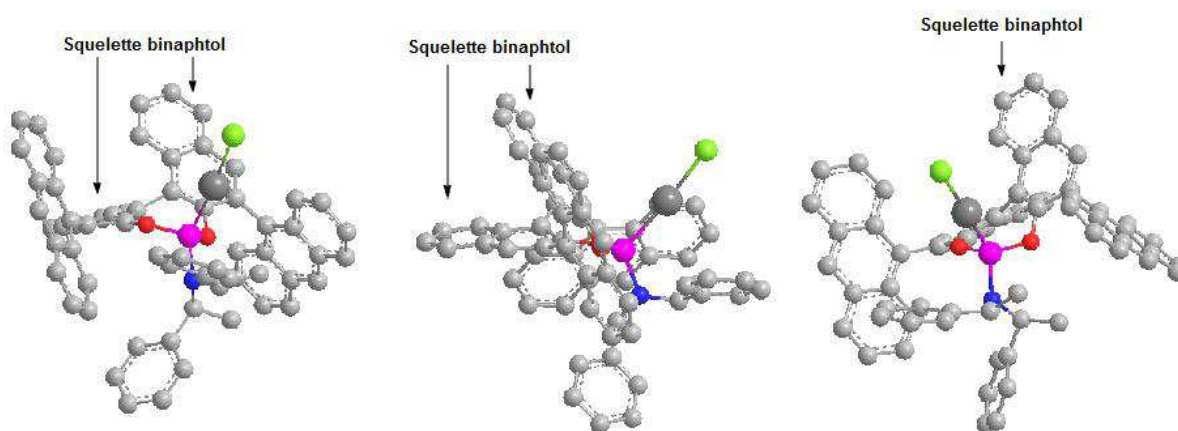
L'hydroamination inter ou intramoléculaire d'alcènes activés ou non-activés catalysée par des complexes d'or (I) fait l'objet, depuis quelque années, d'une attention particulière. De nombreuses versions stéréosélectives de ces réactions ont notamment été décrites. Toutefois, la grande majorité de ces études est basée sur des complexes d'or (I) binucléaires issus de l'application de ligands bidentes. Dans certains cas, l'emploi de ces systèmes binucléaires d'or a semblé induire des problèmes.<sup>12</sup> Ainsi, Widenhoefer<sup>12a</sup> et ses collaborateurs ont montré que l'emploi d'un système binucléaire d'or (I) pour l'hydroamination intermoléculaire des allènes entraînait une racémisation du produit d'hydroamination au cours du temps du fait de l'implication probable du deuxième atome d'or dans une réaction concurrente. Cependant, cette proposition reste spéculative, aucune preuve ne la supportant. Néanmoins, les phosphoramidites, lorsqu'ils sont associés à des métaux de transitions comme l'or (I), ont démontré un fort potentiel pour induire de l'asymétrie dans les réactions de cycloaddition et de cycloisomérisation intramoléculaires.<sup>7,8</sup> Nous nous sommes donc proposés de tester des systèmes catalytiques mononucléaires chiraux d'or (I) en hydroamination intramoléculaire d'allènes et d'alcènes.

Les phosphoramidites à squelette binaphtol sont les plus répandus dans cette famille de ligands. Nous nous sommes donc proposés de synthétiser certains phosphoramidites chacun différencié par l'encombrement de leur squelette binaphtol. De façon à illustrer et à conforter notre raisonnement, des simulations ont été réalisées (**Figures 3 et 4**). Pour ce faire, le fichier « cif » de la structure radiocristallographique d'un complexe or-phosphoramidite<sup>8b</sup> a été ouvert avec le logiciel « ChemBio3D » de façon à conserver une partie de la géométrie du complexe d'or. Puis, la structure moléculaire a été modifiée. Enfin, les structures ont été optimisées par mécanique moléculaire « MM2 ». Les atomes d'or ont été légèrement grossis dans les figures par rapport aux autres atomes par souci de clarté.

---

<sup>12</sup> a) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175 ; b) J. H. Kim, S. W. Park, S. R. Park, S. Lee, E. J. Kang, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1982.

Suivant les substituants en position 3 et 3', on peut considérer deux types d'encombrements stériques. Nous avons sélectionné différents substituants types à introduire dans ces positions afin d'estimer leur impact sur l'environnement du centre métallique. La **figure 3** présente le premier type d'encombrement stérique, que l'on nommera ici « perpendiculaire ». Si l'on considère le plan principal représenté par chaque naphtol, la fonctionnalisation en position 3 va encombrer l'espace autour du centre métallique selon un plan perpendiculaire à celui qui contient le naphtol. Dans l'exemple présenté ci-dessous, des fonctions anthracènes ont été placées en positions 3 et 3' du binaphtol.



**Figure 3 : Première méthode d'encombrement stérique des complexes or-phosphoramidites vue sous 3 angles différents.**

La **figure 4** présente le second type d'encombrement stérique possible, que l'on nommera ici « longitudinal ». De la même façon, si on représente chacun des naphtols par un plan, la fonctionnalisation en position 3 va encombrer le centre métallique selon un plan longitudinal, parallèle et dans le prolongement du plan qui contient le binaphtol. Dans l'exemple présenté ci-dessous, des fonctions biphényles ont été placés en positions 3 et 3' du binaphtol.

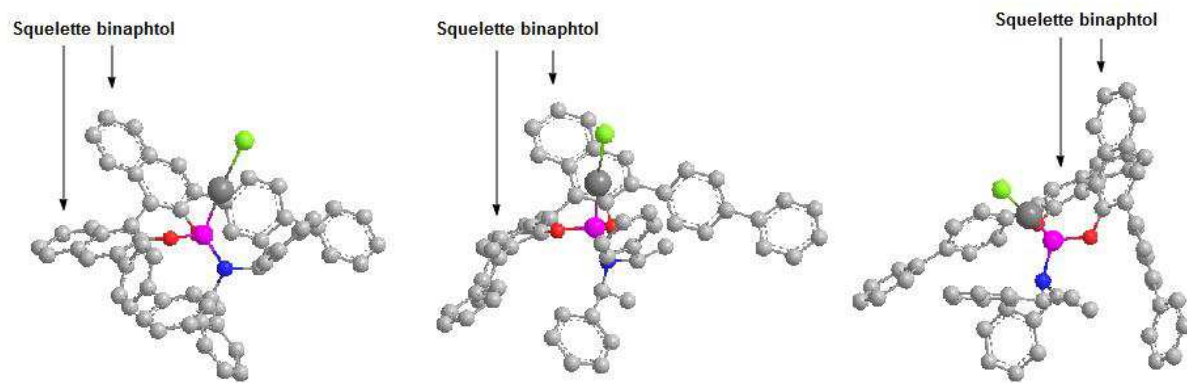


Figure 4 : Seconde méthode d'encombrement stérique des complexes or-phosphoramidites vue sous 3 angles différents.

Rappelons que les complexes organométalliques d'or (I) sont le plus souvent des espèces à 14 électrons à géométrie linéaire, mais il existe aussi de nombreux exemples d'espèces à 16 électrons à géométrie trigonale.<sup>13</sup> Par ailleurs, les travaux des groupes de Zhang<sup>14</sup> et surtout de celui d'Echavarren<sup>15</sup> ont mis en évidence la géométrie particulière des complexes organométalliques d'or (I) portant des ligands du type dialkylbiarylphosphane ou ligands de Buchwald.<sup>16</sup> En effet, le second aryle du fragment biphenyle de ces ligands vient interagir avec le centre métallique en se plaçant au-dessous de ce dernier. En effet, une distance comprise entre 3,0 et 3,2 Å sépare l'atome d'or et le carbone C1 du fragment biphenyle. La **figure 5** présente une structure radiocristallographique qui illustre ce point.<sup>15b</sup> Les structures optimisées représentées **figures 3 et 4** ne font pas apparaître une telle interaction avec l'or car les distances entre le centre métallique et les atomes de carbone de l'un des phényles de la partie amine du phosphoramidite sont plus grandes (4,5-4,8 Å).

<sup>13</sup> Voir par exemple : a) M. Fianchini, H. Dai, H. V. R. Dias, *Chem. Commun.* **2009**, 6373 ; b) H. V. R. Dias, M. Fianchini, T. R. Cundari, C. F. Campana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 556 ; c) M. A. Carvajal, J. J. Novoa and S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1465.

<sup>14</sup> a) F. B. Xu, Q. S. Li, L. Z. Wu, X. B. Leng, Z. C. Li, X. S. Zeng, Y. L. Chow, Z. Z. Zhang, *Organometallics* **2003**, *22*, 633 ; b) Q. S. Li, C. Q. Wang, R. Y. Zou, F. B. Xu, H. B. Song, X. J. Wan, Z. Z. Zhang, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1888.

<sup>15</sup> a) P. Perez-Galan, N. Delpont, E. Herrero-Gomez, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324 ; b) E. Herrero-Gomez, C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455 ; c) C. Nieto-Oberhuber, S. LKpez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.

<sup>16</sup> Voir par exemple : a) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461 ; b) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338 ; c) S. D. Walker, T. E. Border, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871 ; d) S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 789.



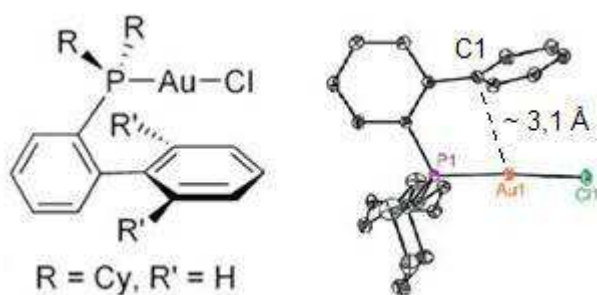


Figure 5 : Complexe d'or (I) avec un ligand dicyclohexyl-biphenylphosphane par Echavarren<sup>15b</sup>

La géométrie linéaire particulière de ces complexes organométalliques d'or (I) impose donc l'emploi de ligands stériquement encombrés car l'information chirale est, du fait de cette géométrie linéaire, relativement éloignée du site de coordination du substrat. L'emploi de ligands phosphoramidites à encombrement stérique important semble ainsi tout à fait approprié à notre projet afin que le centre métallique soit inclus dans une « poche chirale ».

Les synthèses des deux phosphoramidites présentées **figures 3 et 4** ont été effectuées. Un ligand avec des groupes phényle en positions 3 et 3' sera également synthétisé. Enfin, deux autres ligands présentant les deux types d'encombrements stériques à la fois : substituant phénanthrène et fonction dibenzyle en positions 3 et 3', feront également l'objet de tentatives de synthèse.

### 3- Synthèse des phosphoramidites

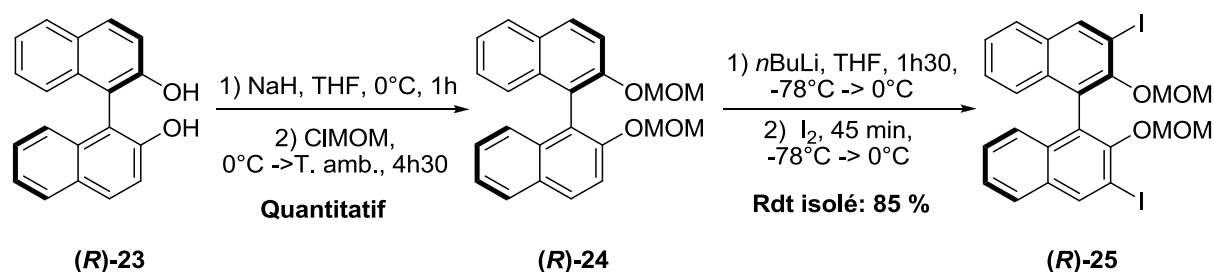
La synthèse des ligands au squelette binaphtol a été décrite par de nombreux groupes de recherche,<sup>17</sup> toutefois les modes opératoires mis en œuvre au cours des différentes étapes ne sont pas toujours très détaillés. Les deux méthodes permettant d'encombrer les phosphoramidites consistent, soit en une fonctionnalisation en positions 3 et 3' (ortho et ortho') du binaphtol, soit en l'incorporation d'une amine secondaire plus encombrée stériquement ou portant un groupement directeur. Il est également possible de fonctionnaliser les positions 6 et 6' du binaphtol, toutefois, cela revient plutôt à modifier les propriétés électroniques du ligand.<sup>17</sup> Comme expliqué ci-dessus, les complexes d'or sont le plus souvent linéaires. L'emploi de ligands stériquement très encombrés est souvent nécessaire pour l'obtention d'une stéréosélectivité importante. Nous avons donc choisi de fonctionnaliser le

<sup>17</sup> Voir par exemple : Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.



binaphtol en positions 3 et 3', mais aussi d'utiliser une amine secondaire fortement encombrée : l'amine de Whitesell.

L'essentiel de l'effort synthétique à réaliser pour la fonctionnalisation du squelette binaphtol repose sur l'étape clef de couplage au palladium de Suzuki-Miyaura<sup>18</sup> entre un acide boronique et le diiodobinaphtol **(R)-25**. Récemment, les travaux du groupe de Jutand et Amatore<sup>19</sup> ont apporté de nombreuses informations quant au mécanisme de ce couplage. **(R)-25** est synthétisé en deux étapes (**Schéma 2**) en suivant les modes opératoires proposés par l'équipe de Chong que nous avons modifiés.<sup>20</sup> La première étape a consisté en une protection des fonctions alcools du binaphtol par un groupement « MOM ». La seconde étape est composée d'une ortho-lithiation à basse température des positions 3 et 3' suivie de l'iodation de ces deux positions. De très bons rendements ont été obtenus lors de ces deux étapes.



Il est aussi possible de protéger les fonctions alcools sous forme méthoxy. Toutefois, celles-ci seront plus difficiles à déprotéger par la suite.

Le complexe de palladium (0) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, nommé dans ce manuscrit **complexe N**, a été synthétisé au préalable et stocké en boîte à gant pour éviter sa dégradation. Cette synthèse a été effectuée à partir de PdCl<sub>2</sub> (II) avec l'hydrazine comme agent réducteur et 5 équivalents de triphénylphosphine et isolé avec un rendement de 83 %. A ce stade, le couplage de Suzuki-Miyaura a été entrepris suivant le mode opératoire proposé par les groupes de Schrock et Hoveyda<sup>21</sup> (**Tableau 1**).

<sup>18</sup> Voir par exemple : a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047 ; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 2457 ; c) A. Suzuki, in: F. Diederich, P.J. Stang Edition, *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, VCH, Weinheim, **1998**, pp. 49-97 ; d) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419 ; e) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749 ; f) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

<sup>19</sup> a) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616 ; b) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379 ; c) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492.

<sup>20</sup> T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.

<sup>21</sup> R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2007**, *26*, 2528.

Tableau 1 : Synthèse des diols par couplage de Suzuki-Miyaura

<b>Entrée</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Rdt Isolé (%)</b>
<b>1<sup>a</sup></b>		<b>26a</b> 85
<b>2</b>		<b>26b</b> 62
<b>3</b>		<b>26c</b> 66
<b>4</b>		<b>26d</b> - <sup>b</sup>

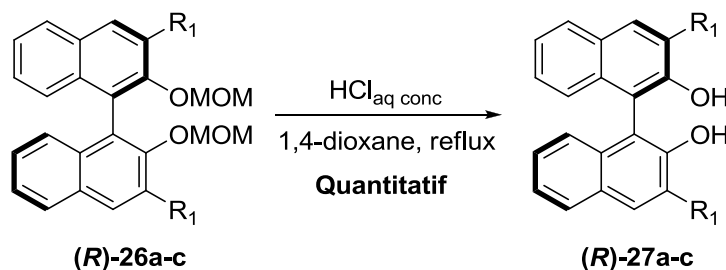
<sup>a</sup> Conditions réactionnelles utilisées différentes : Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol %), PhB(OH)<sub>2</sub> (3,5 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3aq</sub> (5,2 eq., 2M), DME, 20h, reflux. <sup>b</sup> Mélange de produits inséparables.

Ce couplage de Suzuki-Miyaura peut être remplacé par un couplage de Kumada catalysé au Nickel.<sup>22</sup> Toutefois, ce dernier est plus difficile à mettre en œuvre du fait de la sensibilité plus importante des complexes de nickel par rapport à ceux de palladium. De la même façon, il est possible de fonctionnaliser le binaphtol en positions 3 et 3' par des fonctions B(OH)<sub>2</sub>,<sup>23</sup> puis de réaliser le couplage avec l'iodoaryle sélectionné. Cependant, nous n'avons pas utilisé cette méthode. Par ailleurs, notons que l'utilisation d'un « pousse seringue » lors de l'addition de l'acide boronique permet de réduire les réactions parasites d'homo-couplages habituellement rencontrées dans les réactions de Suzuki-Miyaura et donc d'avoir des rendements beaucoup plus importants. Dans le cas des binaphtols stériquement très encombrés (**entrées 2-4**), la présence de produits monosubstitués explique en partie les rendements modérés obtenus. De plus, la séparation entre ce dernier et le produit souhaité représente ici le vrai challenge de ces synthèses. Par exemple, dans le cas du diol protégé **26d**, cette purification n'a pas été fructueuse malgré de nombreux essais avec ou sans déprotection des fonctions alcools.

<sup>22</sup> Voir par exemple : a) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251 ; b) D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393 ; c) Q. S. Hu, D. Vitharana, L. Ou, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2123.

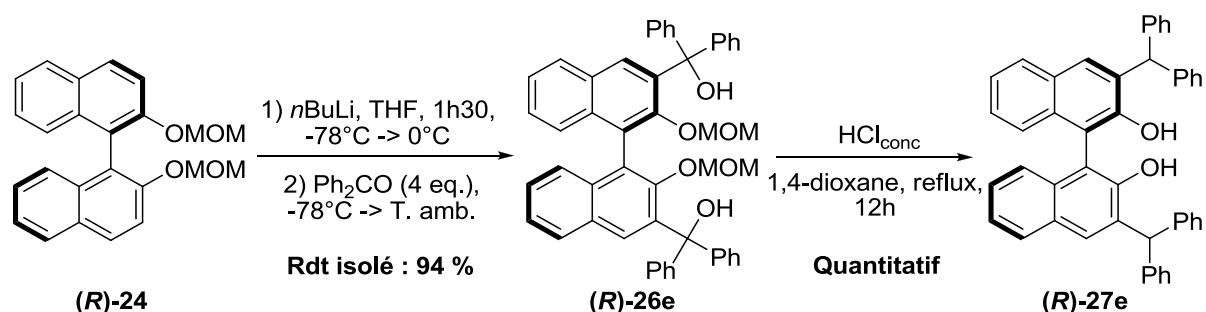
<sup>23</sup> K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536.

La déprotection des produits précédents a été réalisée suivant le mode opératoire décrit par MacMillan<sup>24</sup> et ses collaborateurs (**Schéma 3**). Les diols **27a-c**<sup>25</sup> ont été obtenus quantitativement, après filtration sur silice, et utilisés sans étape de purification.



**Schéma 3 : Etape de déprotection des diols fonctionnalisés**

Un dernier type de substituant a été introduit sur le squelette binaphtol. Le diol correspondant (**27e**) a été obtenu en deux étapes, (**schéma 4**), suivant les modes opératoires mis en œuvre par l'équipe de Fan<sup>26</sup> (pour la fonctionnalisation), et par l'équipe de MacMillan<sup>24</sup> (pour la déprotection). Une « dehydroxylation » de l'alcool tertiaire aliphatique survient lors de l'étape de déprotection permettant un accès quantitatif au diol **27e**.<sup>25</sup>



**Schéma 4 : Synthèse du diol (R)-27e**

La dernière étape de synthèse a ensuite été entreprise. Les résultats des essais réalisés ainsi que la configuration des ligands synthétisés sont regroupés dans le **tableau 2**. La première étape est la condensation de  $\text{PCl}_3$  avec l'amine secondaire **28** ou amine de Whitesell, suivie de l'étape de cyclisation avec les diols **27**, les deux étapes étant réalisées en présence de triéthylamine.

<sup>24</sup> R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.

<sup>25</sup> Voir par exemple : M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.

<sup>26</sup> Y. L. Zhang, F. Zhang, W. J. Tang, Q. L. Wu, Q. H. Fan, *Synlett* **2006**, *8*, 1250.

Tableau 2 : Dernière étape dans la synthèse des phosphoramidites

Entrée	R <sub>1</sub>	Configuration de l'amine 28	Rdt Isolé (%)
1 <sup>a</sup>		(R,R)	82 (S,R,R)-L <sub>a</sub>
2		(R,R)	74 (R,R,R)-L <sub>a</sub>
3		(S,S)	52 (R,S,S)-L <sub>b</sub>
4		(R,R)	62 (R,R,R)-L <sub>b</sub>
5		(S,S)	33 (R,S,S)-L <sub>c</sub>
6		(R,R)	46 (R,R,R)-L <sub>c</sub>
7		(S,S)	71 (R,S,S)-L <sub>e</sub>
8 <sup>a</sup>	H	(R,R)	75 (S,R,R)-L <sub>1</sub>

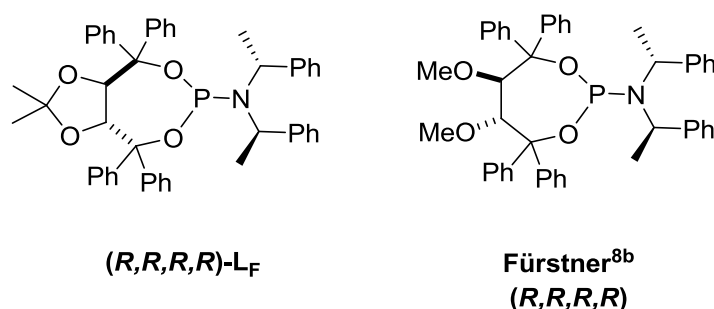
<sup>a</sup> squelette binaphtol de configuration (S).

La nomenclature employée dans ce manuscrit pour décrire la configuration des phosphoramidites établit tout d'abord la configuration du binaphtol puis celle de l'amine. Le ligand (S,R,R)-L<sub>1</sub><sup>27</sup> a été synthétisé à plusieurs reprises dans l'optique de contrôler la qualité de la solution de PCl<sub>3</sub>, mais aussi pour avoir un stock important de ligand pour réaliser les études d'optimisation des conditions expérimentales à venir. Les diastéromères des ligands ont été synthétisés de façon à pouvoir étudier les effets « match/mismatch » sur la réaction d'hydroamination intramoléculaire. Ces ligands sont suffisamment stables vis-à-vis de l'oxydation pour être purifiés par chromatographie flash sur gel de silice. Par ailleurs, la qualité de la solution de PCl<sub>3</sub> utilisée s'est dégradée rapidement ce qui permet d'expliquer les différences de rendements obtenus entre deux ligands de structures identiques mais de configurations différentes : par exemple la différence entre les entrées 5 et 6. Sept ligands ont ainsi été synthétisés avec des rendements modérés. Par commodité, ces derniers ont été

<sup>27</sup> A. Mercier, X. Urbaneja, W. C. Yeo, P. D. Chaudhuri, G. R. Cumming, D. House, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6285.

stockés en boîte à gants. Les ligands  $(S,R,R)$ -L<sub>a</sub><sup>27</sup>,  $(R,R,R)$ -L<sub>a</sub><sup>27</sup> et  $(R,R,R)$ -L<sub>c</sub><sup>28</sup> sont déjà décrits dans la bibliographie. Les ligands  $(R,S,S)$ -L<sub>b</sub><sup>27</sup>,  $(R,R,R)$ -L<sub>b</sub><sup>27</sup> et  $(R,S,S)$ -L<sub>e</sub><sup>28</sup> sont déjà décrits mais avec une autre configuration. Enfin, le ligand  $(R,S,S)$ -L<sub>e</sub> est nouveau.

A la vue des résultats obtenus par Fürstner<sup>8b</sup> et ses collaborateurs pour la réaction de cycloaddition catalysée par des complexes d'or (I) avec comme ligand des phosphoramidites chiraux à squelette TADDOL (**Figure 6**), la synthèse du phosphoramidite  $(R,R,R,R)$ -L<sub>F</sub> a également été entreprise.



**Figure 6 : Phosphoramidite au squelette TADDOL**

Dans ce cas-ci, aucune fonctionnalisation du diol n'a été essayée, seule la dernière étape permettant l'accès au phosphoramidite a été tentée. Différents méthodes de synthèse et modes opératoires ont été appliqués mais sans succès. La **voie A** (cf **Figure 2**) a été menée suivant les conditions expérimentales décrites par le groupe de van Leeuwen<sup>29</sup> sans permettre l'accès au ligand souhaité. La **voie C** (cf **Figure 2**) utilisée pour les diols moins réactifs a donc été testée suivant le mode opératoire décrit par l'équipe d'Alexakis.<sup>30</sup> Cette fois encore ces essais n'ont pas abouti à l'obtention du phosphoramidite. Suite à ces échecs, les efforts de synthèse concernant ce ligand n'ont pas été poussés plus en avant.

Pour résumer cette partie, nous avons tout d'abord présenté brièvement la chimie des ligands du type phosphoramidite, en particulier les différentes méthodes permettant de les préparer et leur application en tant que ligands chiraux en catalyse organométallique. Puis, nous avons présenté notre projet qui consiste en l'utilisation de ces ligands pour l'hydroamination intramoléculaire. Enfin, sept ligands ont été préparés avec succès.

<sup>28</sup> I. Alonso, B. Trillo, F. Lopez, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledos, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.

<sup>29</sup> M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. van Strijdonk, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6232.

<sup>30</sup> A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, C. Benhaim, X. Fournioux, A. van den Heuvel, J. M. Levêque, F. Mazé, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011.

## II - Réactivité des allènes

Nous avons tout d'abord choisi de nous orienter vers l'hydroamination intramoléculaire des allènes. Ce choix se justifie par les activités et les stéréosélectivités importantes déjà obtenues par des systèmes catalytiques binucléaires à base d'or (I) (cf. Chapitre I - Partie III. 3). Cela constitue un bon point de comparaison avec nos catalyseurs. De plus, comme expliqué précédemment, ces systèmes binucléaires d'or (I) peuvent parfois mener à des racémisations au cours du temps ou à différents mécanismes réactionnels.<sup>12</sup> Par ailleurs, certains produits obtenus sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse de produits naturels.<sup>31</sup> Classiquement, une étude préliminaire nous permettra de trouver le substrat présentant la réactivité la plus importante pour ensuite optimiser les conditions expérimentales. Ici, le challenge est double : favoriser la réaction ainsi que la stéréosélectivité de celle-ci. Enfin, le mécanisme de cette hydroamination intramoléculaire sera discuté. Toutefois, avant de présenter les premiers essais catalytiques réalisés, la synthèse des différents substrats nécessaires à cette étude est présentée.

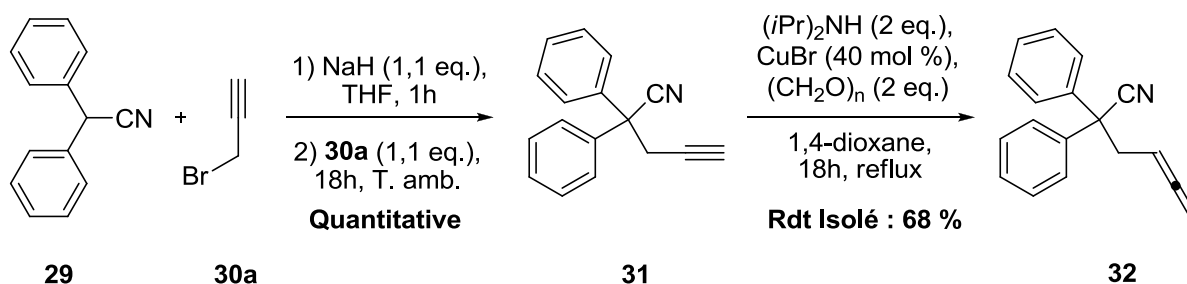
### 1- Synthèse des substrats

Les substrats testés en hydroamination intramoléculaire des allènes ne sont pas commerciaux. Leur synthèse a donc été réalisée. Les dérivés de l'hexa-4,5-diène-1-amine sont le plus couramment utilisés comme substrats modèles. Ceux-ci varient par le groupement fonctionnel porté par l'amine, par la structure et la taille de l'espaceur entre la fonction amine et allène, ou encore par la substitution de l'allène. Dans cette étude, seul le groupement fonctionnel porté par l'amine a été varié. Les conditions réactionnelles mises en œuvre sont celles décrites par l'équipe de Widenhoefer.<sup>32</sup> La première étape a consisté en la fonctionnalisation quantitative du diphénylacétonitrile par un groupement propargyle. La suivante est une homologation de Crabbé<sup>33</sup> assistée par un sel de cuivre (I) permettant l'accès au substrat **32** avec un rendement moyen. Ces deux étapes de synthèses sont présentées dans le schéma 5.

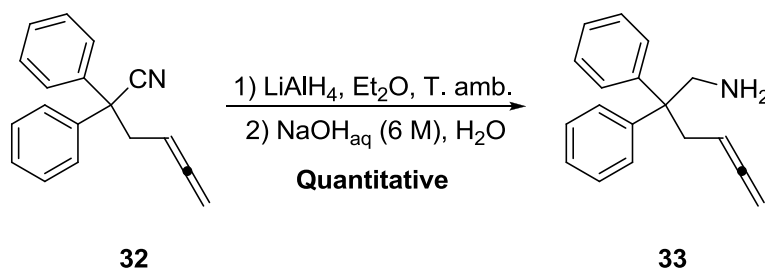
<sup>31</sup> S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.

<sup>32</sup> Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.

<sup>33</sup> Voir par exemple : a) S. Kitagaki, M. Komizu, C. Mukai, *Synlett* **2011**, *8*, 1129 ; b) J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763 ; c) S. Searles, Y. Li, B. Nassim, M. T. Robert Lopes, P. T. Tran, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 747 ; d) P. Crabbé, D. André, H. Fillion, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 893.

Schéma 5 : Synthèse du cyano-allène **32**

L'étape suivante, représentée **schéma 6**, consiste en la réduction de la fonction nitrile du composé **32**. L'amino-allène **33** qui en résulte a été obtenu quantitativement.

Schéma 6 : Synthèse de l'amine primaire **33**

La dernière étape est la fonctionnalisation de cette amine primaire. Plusieurs groupements fonctionnels ont ainsi été introduits. Les conditions réactionnelles employées et les résultats de ces essais sont regroupés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Fonctionnalisation de l'amine primaire **33**

Entrée	R <sub>1</sub>	Conditions opératoires	Rdt isolé (%)
<b>1</b>	Cbz	Chloroformate de benzyle (1,1 eq.), EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1), NaHCO <sub>3</sub> <sub>aq</sub> (1 M, 2,2 eq.), 0,75h, T. amb.	<b>34a</b> 64
<b>2</b>	Ts	Chlorure de <i>p</i> -toluènesulfonyle (1,1 eq.), pyridine (2 eq.), toluène, 24h, T. amb.	<b>34b</b> 60
<b>3</b>	Boc	Boc <sub>2</sub> O (1 eq.), NEt <sub>3</sub> (2 eq.), DCM, 24h, T. amb.	<b>34c</b> 56
<b>4</b>	CONHPh	PhNCO (1,1 eq.), DCM, 18h, T. amb.	<b>34d</b> 45

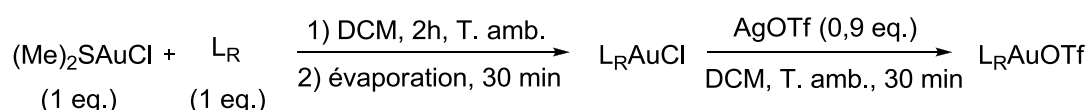
Quatre substrats différents ont pu être synthétisés à l'échelle du gramme avec des rendements modérés. Le substrat **34b** est nouveau, les trois autres étant déjà décrits dans la bibliographie.<sup>32,34</sup> Notons que la synthèse d'un cinquième substrat, sans substitution de la chaîne alkyle, a été entreprise, ce substrat nous permettant d'évaluer un éventuel effet Thorpe-Ingold lors de nos catalyses. Toutefois, du fait de la volatilité des différents intermédiaires de synthèse et par manque de temps, la synthèse de ce dernier substrat n'a pas été menée à terme.

## 2- Etudes préliminaires

Ayant à disposition plusieurs substrats, ceux-ci peuvent maintenant être testés en catalyse. Néanmoins, avant de réaliser l'optimisation des conditions expérimentales, plusieurs tests préliminaires ont été réalisés.

### a- Variation du ligand

Cette étude préliminaire a consisté à examiner la variation du ligand chiral en hydroamination intramoléculaire du substrat **34a**. A ce stade, seuls des ligands chiraux commerciaux ont été testés. Ces derniers sont présentés dans la **figure 7** et les résultats sont regroupés dans le **tableau 4**. Tout d'abord, le **schéma 7** présente la méthode mise en œuvre pour synthétiser les complexes chiraux d'or (I).



**Schéma 7 : Synthèse des complexes d'or (I)**

La première étape est un échange de ligand sur le complexe d'or (I) : le ligand phosphoramidite déplace le ligand diméthylsulfure S(Me)<sub>2</sub>. La solution est ensuite évaporée et séchée sous vide pendant 30 minutes de façon à retirer toute trace de S(Me)<sub>2</sub>. L'étape suivante est l'activation du complexe d'or (I) par traitement avec un sel d'argent (ici AgOTf) pour le rendre cationique. Expérimentalement, on observe la formation d'un précipité blanc (AgCl) qui reste en suspension dans la solution ce qui nous permet de confirmer la formation de

<sup>34</sup> H. Li, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 316.



l'espèce cationique. La solution contenant cette espèce active est ensuite transférée par canule sur la solution de substrat.

Tableau 4 : Variation du ligand

Entrée	Ligand (L <sub>x</sub> )	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
<b>1</b>	( <i>S,R,R</i> )-L <sub>1</sub>	> 95	42	( <i>S</i> )
<b>2</b>	( <i>R,S,S</i> )-L <sub>1</sub>	> 95	41	( <i>R</i> )
<b>3<sup>c</sup></b>	( <i>S</i> )-L <sub>2</sub>	> 95	21	( <i>R</i> )
<b>4<sup>c</sup></b>	( <i>R,R</i> )-L <sub>4</sub>	> 95	18	( <i>S</i> )
<b>5<sup>c</sup></b>	( <i>R</i> )-L <sub>5</sub>	> 95	42	( <i>R</i> )
<b>6</b>	( <i>S,R,R</i> )-L <sub>21</sub>	10	6	( <i>S</i> )
<b>7</b>	( <i>S,S</i> )-L <sub>22</sub>	0	-	-
<b>8</b>	( <i>R,R</i> )-L <sub>23</sub>	> 95	15	( <i>S</i> )
<b>9</b>	( <i>S</i> )-L <sub>24</sub>	70	17	( <i>S</i> )
<b>10</b>	( <i>S,R</i> )-L <sub>25</sub>	50	13	( <i>S</i> )
<b>11<sup>c</sup></b>	( <i>R,R</i> )-L <sub>26</sub>	80	7	( <i>S</i> )
<b>12<sup>c</sup></b>	( <i>R,R</i> )-L <sub>27</sub>	> 95	21	( <i>R</i> )
<b>13</b>	( <i>R,R,R</i> )-L <sub>28</sub>	> 95	47	( <i>S</i> )
<b>14</b>	( <i>S</i> )-L <sub>29</sub>	> 95	33	( <i>S</i> )
<b>15</b>	( <i>R</i> )-L <sub>30</sub>	> 95	16	( <i>R</i> )
<b>16</b>	( <i>R,R,R</i> )-L <sub>31</sub>	> 95	33	( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Complexe binucléaire L<sub>R</sub>(AuOTf)<sub>2</sub>.

En nous basant sur les travaux de l'équipe de Widenhoefer,<sup>35</sup> nous avons été en mesure de déterminer la configuration absolue des produits de réaction à partir des analyses HPLC. Les deux diastéréoisomères du ligand L<sub>1</sub> (entrée 1 et 2) conduisent à des excès énantiomériques similaires (41-42% ee) et les configurations absolues des produits sont opposées. Plusieurs ligands diphosphorés ont ensuite été testés en présence de 2 équivalents d'or (complexes binucléaires) dans l'optique de comparer leur activité ainsi que leur

<sup>35</sup> Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148.

stéréosélectivité avec celle des systèmes catalytiques que nous développons. Comme attendu, le ligand **(S)-L<sub>5</sub>** (**entrée 5**), étudié largement par le groupe de Widenhofer, fournit un catalyseur d'or (I) offrant une énantiosélectivité modérée (42% ee). Les autres ligands bidentes **(R,R)-L<sub>26</sub>** et **(R,R)-L<sub>27</sub>** (**entrées 11 et 12**), où l'information chirale est portée par le phosphore, ainsi que le ligand *trans* **(S)-L<sub>2</sub>** (**entrée 3**) et enfin le ligand **(R,R)-L<sub>4</sub>** (**entrée 4**) ont généré des catalyseurs d'or (I) moins sélectifs (7-21% ee). Les autres ligands testés sont des phosphoramidites qui diffèrent du ligand **(S,R,R)-L<sub>1</sub>** tant par la structure du diol que celle de l'amine. Par exemple, le ligand **(S,R,R)-L<sub>21</sub>** (**entrée 6**) dont l'amine chirale est stériquement plus encombrée du fait des fonctions naphtyles présentes, conduit à un complexe très peu actif et stéréosélectif (10% conv., 6% ee). De la même façon, deux ligands où le fragment amine est stériquement peu encombrant, **(S,R)-L<sub>25</sub>** (**entrée 10**) portant une amine secondaire et **(R)-L<sub>30</sub>** (**entrée 15**) portant une diméthylamine, ont fourni des systèmes peu énantiosélectifs (13-16% ee). La structure de cette amine, et en particulier son encombrement stérique, semble être un paramètre important pour le contrôle de la stéréosélectivité des catalyseurs correspondants. Le ligand **(R,R,R)-L<sub>31</sub>** (**entrée 16**) est plus difficilement comparable au ligand **(S,R,R)-L<sub>1</sub>** car sa fonction amine est différente de par sa structure qui est cyclique et de par sa configuration. Le complexe d'or (I) associé a été moins stéréosélectif dans les conditions réactionnelles utilisées (33% ee). Il est à noter que le catalyseur d'or portant le ligand **(S,S)-L<sub>22</sub>** (**entrée 7**), qui comprend un diol de type biphényle au lieu de binaphtyle comme dans le cas du ligand **(S,R,R)-L<sub>1</sub>**, est inactif en hydroamination. Cela est probablement dû au plus grand angle dièdre du groupement biphényle par rapport à celui du binaphtyle et à l'absence de chiralité axiale. Ensuite, si l'on compare l'effet du ligand **(R)-L<sub>30</sub>** (**entrée 15**) à celle du ligand **(S)-L<sub>29</sub>** qui porte des groupements méthyle en positions 3 et 3' (**entrée 14**), l'on constate que ce dernier conduit à un catalyseur plus sélectif car un gain de 17 point d'excès est obtenu. Ce résultat semble conforter la stratégie que nous avons mise en place pour mieux contrôler la stéréosélectivité des catalyseurs d'or. Ensuite, le ligand **(S)-L<sub>24</sub>** (**entrée 9**) présentant un angle dièdre plus important du fait du squelette binaphtol partiellement hydrogéné a offert une conversion plus faible mais avec la même stéréosélectivité qu'en présence de **(R)-L<sub>30</sub>** (**entrée 15**) (17 vs 16% ee). Le ligand **(R,R)-L<sub>23</sub>** (**entrée 8**) présentant un diol au squelette Taddol n'a pas fourni un complexe d'or (I) plus stéréosélectif que **(R)-L<sub>30</sub>** (15 vs 16% ee). Enfin, le remplacement d'un fragment binaphtyle **(S,R,R)-L<sub>1</sub>** par un fragment spiro-diindane pour **(R,R,R)-L<sub>28</sub>** (**entrée 13**) a permis de gagner 5 % d'énantiosélectivité (de 42 à 47% ee).

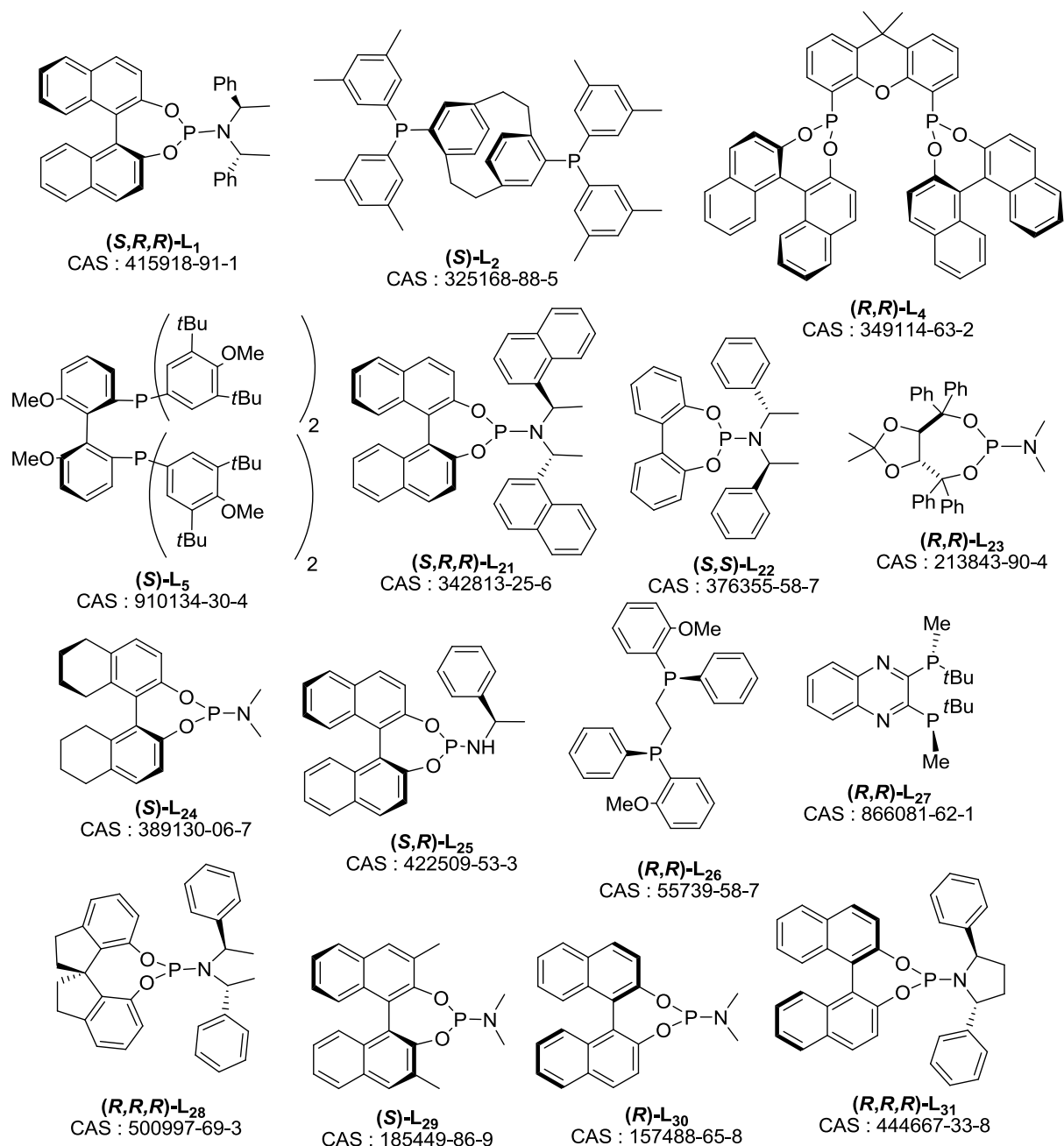


Figure 7 : Ligands commerciaux testés

Deux ligands ressortent de cette étude : **(S,R,R)-L<sub>1</sub>** et **(R,R,R)-L<sub>28</sub>**. Toutefois, la chimie nécessaire pour fonctionnaliser les ligands du type spiro-diindane **(R,R,R)-L<sub>28</sub>** est plus difficile à mettre en œuvre<sup>36</sup> que pour les ligands du type binaphthyle comme **(S,R,R)-L<sub>1</sub>** qui est le ligand que nous avons donc choisi de modifier.

<sup>36</sup> Voir par exemple : a) G. B. Bajracharya, M. A. Arai, P. S. Koranne, T. Suzuki, S. Takizawa, H. Sasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285 ; b) K. Ding, Z. Han, Z. Wang, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32 ; c) J. H. Xie, Q. L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.

b- Variation du substrat

Une première série de tests a été réalisée avec le complexe racémique IPrAuOTf de façon à explorer la réactivité des substrats. Les conditions expérimentales et les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 5**.

**Tableau 5 : Réactivité du complexe IPrAuOTf**

<b>Entrée</b>	<b>Groupe- ment fonctionnel (R<sub>1</sub>)</b>	<b>Conversion<sup>a</sup> (%)</b>
<b>1</b>	<b>34a</b> Cbz	<b>35a</b> > 95
<b>2</b>	<b>34b</b> Ts	<b>35b</b> > 95
<b>3</b>	<b>34c</b> Boc	<b>35c</b> > 95
<b>4</b>	<b>34d</b> CONHPh	<b>35d</b> > 95

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H.

Le complexe IPrAuOTf a catalysé l'hydroamination intramoléculaire et fourni des conversions très élevées pour chaque substrat (> 95%) (**entrées 1-4**). Comme largement décrit dans la bibliographie, seul le produit d'addition 5-*exo*-trig a été obtenu, sans noter de trace du produit d'addition 6-*exo*-dig contrairement à certains exemples rencontrés en hydroalkoxylation intramoléculaire des allènes.<sup>32</sup> La réactivité observée de ces derniers n'est donc pas limitante et reste en accord avec celle décrite dans la bibliographie.<sup>32</sup> Comme observé par Widenhoefer<sup>37</sup> et Li dans le cas du substrat **34d** aucune trace du produit de double hydroamination n'a été obtenue dans les conditions expérimentales douces utilisées.

Ces quatre substrats ont ensuite été mis en réaction avec un catalyseur chiral de façon à déterminer l'influence du groupement fonctionnel de l'amine du substrat sur l'induction de l'hydroamination intramoléculaire. Les résultats de ces essais sont regroupés dans le **tableau 6**.

<sup>37</sup> H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671.

Tableau 6 : Variation du groupe fonctionnel de l'amine

<b>Entrée</b>	<b>Groupe fonctionnel (R<sub>1</sub>)</b>	<b>Conversion<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Ee<sup>b</sup> (%)</b>
<b>1</b>	Cbz	> 95	42
<b>2</b>	Ts	> 95	28
<b>3</b>	Boc	> 95	31
<b>4</b>	CONHPh	> 95	27

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

Le temps de réaction initialement de 1 heure a été étendu à 20 heures de façon à obtenir des conversions élevées en présence de tous les ligands. En effet, les phosphoramidites sont des ligands moins  $\sigma$ -donneurs que les ligands de type aminocarbène utilisés précédemment. Comme attendu, les conversions sont très élevées pour chaque substrat (> 95% ee). Le complexe  $(S,R,R)$ -L<sub>1</sub>AuOTf a fourni l'induction asymétrique la plus élevée pour le substrat au groupement fonctionnel de type carbamate de benzyle (42% ee) (**entrée 1**). Le substrat **34a** est donc celui que nous avons utilisé pour la suite de notre étude.

### 3- Optimisation du système catalytique


La suite de ce projet consiste en une étude de l'influence de différents paramètres réactionnels sur l'hydroamination intramoléculaire comme le solvant, la température ou encore la nature de l'anion du complexe de façon à optimiser le système catalytique issu du complexe d'or (I)  $(S,R,R)$ -L<sub>1</sub>AuCl.

#### a- Variation du sel d'argent

Le premier paramètre étudié est la nature de l'anion du complexe d'or (I). Différents anions peuvent être introduits via le sel d'argent utilisé pour activer le complexe d'or. Des

conditions réactionnelles standards ont été mises en œuvre lors de ces essais. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Variation du sel d'argent**

				
Entrée	AgX	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
<b>1</b>	AgSbF <sub>6</sub>	> 95	24	(S)
<b>2</b>	AgClO <sub>4</sub>	85	41	(S)
<b>3</b>	AgBF <sub>4</sub>	> 95	36	(S)
<b>4</b>	AgNTf <sub>2</sub>	> 95	26	(S)
<b>5</b>	AgOTf	> 95	42	(S)
<b>6</b>	AgPNB	0	-	-
<b>7</b>	AgNO <sub>3</sub>	0	-	-
<b>8</b>	AgBARF	> 95	19	(S)
<b>9<sup>c</sup></b>	AgOTs	> 95	46	(R)

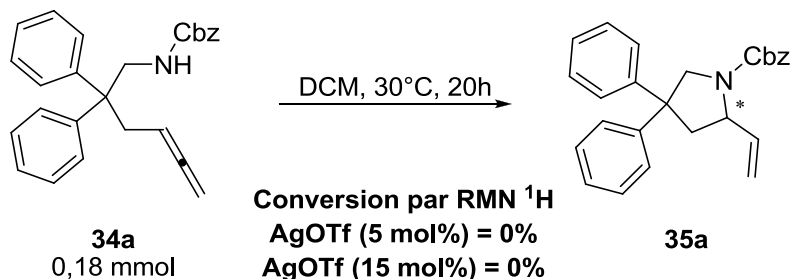
<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Réalisé avec (R,S,S)-L<sub>1</sub>.

On constate qu'il n'y a pas de corrélation directe entre la coordinence ou la structure de l'anion et l'énantiosélectivité, la réactivité restant presque toujours la même. Rappelons qu'en théorie les anions peuvent être classés selon leur pouvoir coordinant croissant suivant la classification suivante: BARF<sup>-</sup> < SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> < TfO<sup>-</sup> < PF<sub>6</sub><sup>-</sup> < Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> < ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> < BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

AgPNB et AgNO<sub>3</sub> (**entrées 6 et 7**) n'ont pas conduit à la formation d'un complexe d'or (I) actif en hydroamination. De faibles inductions asymétriques ont été obtenues après activation des complexes d'or (I) par AgSbF<sub>6</sub>, AgBF<sub>4</sub>, AgNTf<sub>2</sub> et AgBARF (19-36% ee) (**entrées 1, 3, 4 et 8**). AgClO<sub>4</sub>, AgOTf et AgOTs (**entrées 2, 5 et 9**) ont généré des complexes d'or fournissant les inductions les meilleures bien que modérées (41-46% ee). Une étude théorique d'Ujaque *et col.* a déjà démontré le rôle clé des ions triflates en hydroamination, ces derniers servant de relais à proton.<sup>38</sup> Ceci sera discuté dans la partie II. 3. de ce chapitre. AgOTf sera donc le candidat employé pour la suite de cette étude.

<sup>38</sup> G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853.

Concernant ces sels d'argent, deux autres tests ont été réalisés visant à déterminer leur activité intrinsèque comme catalyseur pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes. Le **schéma 8** décrit ces deux tests ainsi que les résultats obtenus.



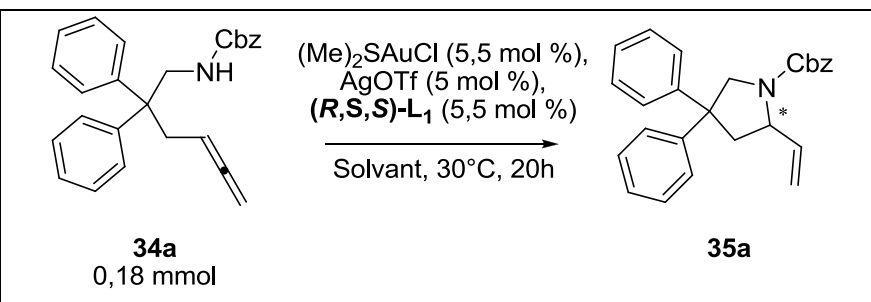
**Schéma 8 : Activité des sels d'argent vis-à-vis de l'hydroamination intramoléculaire des allènes**

Comme attendu, en dépit de charges catalytiques élevées (15 mol%) AgOTf n'a pas montré d'activité catalytique pour cette réaction. La réactivité observée serait ainsi le fait du complexe d'or (I).

#### b- Variation du solvant

Dans un second temps, nous avons étudié l'influence du solvant de réaction sur la réactivité du complexe d'or (I). Travaillant à température ambiante, un large panel de solvants a pu être testé. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Variation du solvant

				
Entrée	Solvant	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
1	DCM	> 95	42	(R)
2	toluène	> 95	52	(R)
3	benzène	> 95	57	(R)
4	THF	> 95	47	(R)
5	1,4-dioxane	> 95	51	(R)
6	<i>m</i> -xylène	> 95	51	(R)
7	nitrométhane	> 95	31	(R)
8	CH <sub>3</sub> CN	10	36	(R)
9	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	> 95	29	(R)

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

Du fait de son caractère coordinant important, l'acétonitrile (**entrée 8**) a beaucoup réduit l'activité du complexe d'or (I) (10% conv., 36% ee). Les solvants aromatiques : toluène, benzène et *m*-xylène (**entrées 2, 3 et 6**) ont favorisé l'induction asymétrique (51-57% ee). Le ligand testé étant aromatique, l'interaction avec le solvant a dû être favorisée, accentuant ainsi l'encombrement stérique autour du centre métallique. Le 1,4-dioxane (**entrée 5**) a également permis l'obtention d'un excès énantiomérique amélioré (51% ee). Le DCM, le THF, le nitrométhane et le 1-trifluoroéthanol (**entrées 1, 4, 7 et 9**) n'ont pas amélioré la sélectivité du catalyseur (*R,S,S*)-L<sub>1</sub>AuOTf (29-47% ee). Dans l'optique de travailler à basse température, le toluène (T<sub>f</sub> = -95°C) a été employé préférentiellement au benzène (T<sub>f</sub> = 5-6°C) et au 1,4-dioxane (T<sub>f</sub> = 12°C).

### c- Variation de la température de réaction

La température est le dernier paramètre que nous avons étudié. Suivant les réactions chimiques étudiées et les catalyseurs employés, l'induction asymétrique peut être parfois améliorée par l'emploi de faibles températures de réaction. En effet, le fait de réduire la température permet un contrôle cinétique de la réaction ce qui favorise le produit formé le



plus rapidement. Dans notre cas, l'énantiomère formé le plus rapidement serait donc l'énantiomère majoritaire (*R*). Le **tableau 9** rassemble les résultats de cette étude.

**Tableau 9 : Variation de la température**

<b>34a</b> 0,18 mmol	<b>35a</b>			
Entrée	Température (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
<b>1</b>	30	> 95	52	( <i>R</i> )
<b>2</b>	0	> 95	62	( <i>R</i> )
<b>3</b>	-20°C	20-25	67	( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

Comme espéré, la réaction menée à basse température permet d'augmenter l'énantiosélectivité (jusque 67% ee). Cependant, une perte de réactivité a été constatée, des problèmes de solubilité du substrat peuvent peut-être expliquer en partie la faible conversion obtenue à -20°C (20-25%) (**entrée 3**).

Les trois études réalisées ont permis d'optimiser notre système catalytique en termes d'induction asymétrique. En effet, en modifiant la température de travail et le solvant de réaction, nous avons réussi à augmenter l'excès énantiomérique de 42% à 67%.

#### 4- Aspect mécanistique

Avant de tester les ligands que nous avons synthétisés, quelques tests supplémentaires ont été réalisés pour tenter d'améliorer l'induction asymétrique du système catalytique étudié et collecter des informations à des fins mécanistiques. Les essais réalisés ainsi que les résultats obtenus sont réunis dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Effet d'additifs sur l'excès énantiomérique

Entrée	Additif (x mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
<b>1</b>	-	> 90	41	(R)
<b>2<sup>c</sup></b>	-	> 90	41	(R)
<b>3<sup>d</sup></b>	-	> 90	43	(R)
<b>4</b>	<i>i</i> PrOH (10 eq.)	> 90	42	(R)
<b>5</b>	(S)-36 (10 mol %)	> 90	42	(R)

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Réalisé pendant 1 heure au lieu de 20 heures. <sup>d</sup> Réalisé avec filtration sur Célite<sup>TM</sup> du catalyseur.

L'**entrée 1** représente le résultat témoin. Le test **entrée 3** a permis de vérifier que la présence dans le milieu réactionnel de traces d'AgCl n'avait pas d'influence sur la réactivité ou l'excès énantiomérique. En effet, l'emploi d'un catalyseur préparé *ex-situ* et donc filtré au préalable sur Célite<sup>TM</sup> sèche n'a pas eu d'incidence sur les réactivités ou inductions asymétriques observées comme cela peut être le cas pour d'autres transformations chimiques.<sup>39</sup> De plus, il n'y a pas de différence entre les résultats obtenus après 1 heure ou après 20 heures de réaction (le paramètre temps n'a pas été optimisé) (**entrées 1 et 2**). Cela semble suggérer néanmoins que le complexe d'or (I) ne « dégrade » pas le produit d'hydroamination, celui-ci restant stable (chimiquement et optiquement) au cours du temps. Les deux derniers tests (**entrées 4 et 5**) ont été réalisés dans l'optique d'influer sur l'étape de prototropie, ou transfert de proton, aboutissant au produit d'hydroamination, et par la même favoriser la stéréosélectivité de la réaction. Toutefois, contrairement aux travaux de l'équipe de Toste<sup>40</sup> (cf. Chapitre I - Partie III. 1), l'ajout d'alcool (**entrée 4**) dans le milieu réactionnel n'a pas favorisé l'induction asymétrique (42% ee). Précisons que dans ce cas, l'alcool se coordine à l'acide de Lewis qu'est le complexe d'or (I) pour former un acide de Brønsted

<sup>39</sup> Exemple de référence sur l'effet de la présence de sel d'argent : a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012 ; b) S. R. Patrick, I. I. F. Boogaerts, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 892.

<sup>40</sup> O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919.

activé.<sup>41</sup> Par ailleurs, l'ajout dans le milieu réactionnel de l'acide phosphorique chiral **(S)-36** (cf. schéma 9) n'a pas eu d'incidence sur l'excès énantiomérique (42% ee) (**entrée 5**).

Dans la continuité des tests précédents, deux autres essais ont été réalisés visant à agir éventuellement sur l'étape de prototropie. Il s'agirait en fait de faciliter le transfert de proton du groupe amine ayant réagi avec l'allène vers l'alcène résultant afin de permettre l'élimination du complexe d'or (I) (étape de proto-déauration). Le complexe racémique IPrAuOTf a été employé pour réaliser l'hydroamination intramoléculaire de **34a** et l'acide chiral **(S)-36** a été ajouté dans le milieu réactionnel. Les résultats obtenus sont présentés dans le schéma 9. Aucune induction asymétrique n'a été obtenue malgré l'ajout d'un demi-équivalent de **(S)-36**.

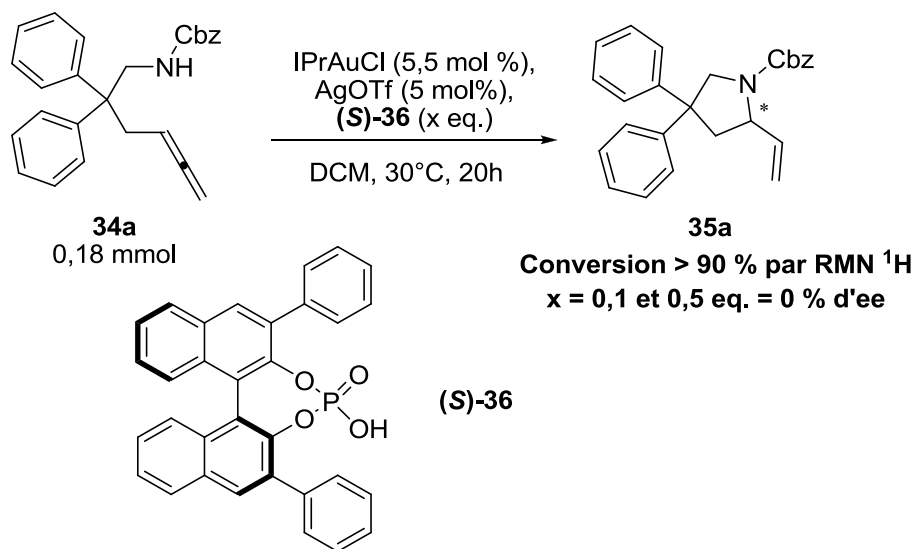


Schéma 9 : Effet de l'additif **(S)-36**

Sur la base de ces résultats, nous proposons un mécanisme pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes (**Figure 8**).

<sup>41</sup> H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.

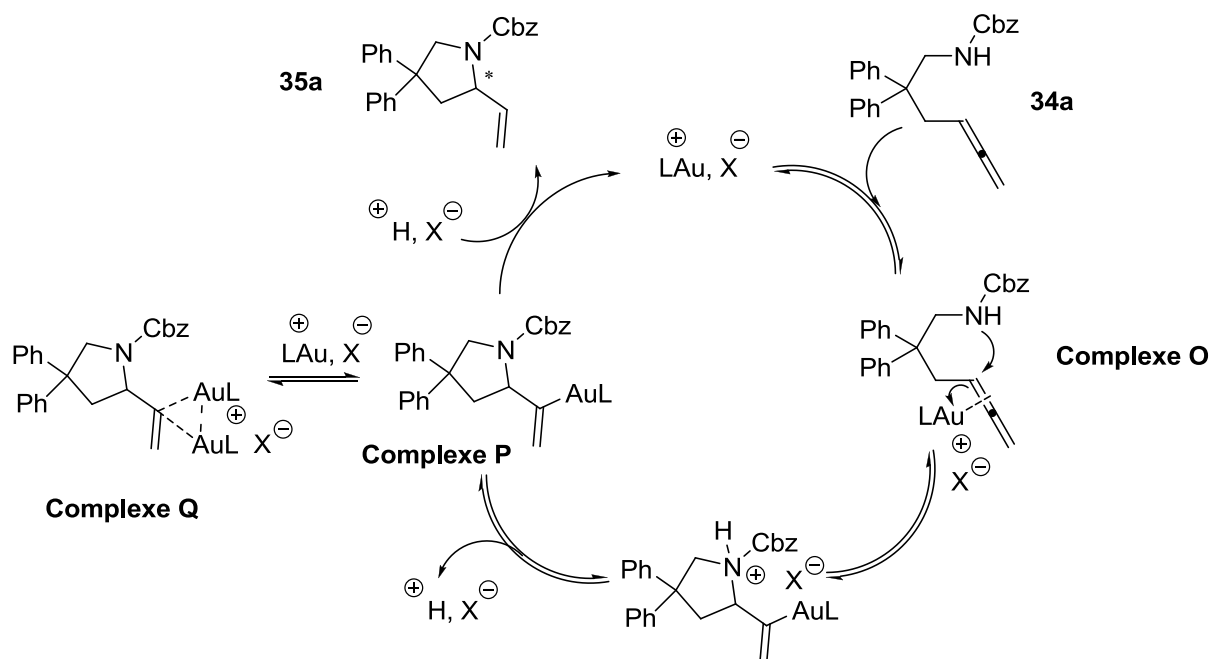


Figure 8 : Cycle catalytique proposé pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes

Notons que dans un souci de clarté, le ligand a été schématisé par la lettre L. Pour la même raison, l'étape d'activation du complexe d'or (I) par un sel d'argent ne figure pas sur ce cycle catalytique. Les complexes d'or étant des acides de Lewis, la première étape proposée pour ce mécanisme est l'activation de la fonction allène du substrat **34a** par le complexe d'or cationique. Rappelons que les complexes d'or (I) cationiques sont connus pour ne pas activer les nucléophiles azotés faiblement basiques ce qui est le cas ici.<sup>42</sup> La seconde étape est l'addition de l'amine sur l'allène coordonné. Deux types d'addition sont envisageables : soit en *cis*, soit en *trans* du complexe d'or. Toutefois, de nombreuses contributions soutenues par des études mécanistiques suggèrent une attaque *trans* par rapport au **complexe O**.<sup>32,37,43</sup> Ce processus mécanistique a également été proposé dans le cadre d'autres types d'additions intramoléculaires d'alcyne ou d'alcène.<sup>44</sup> S'ensuit la libération d'un proton et la formation du **complexe P**. Des travaux récents sur l'hydroalkoxylation des allènes du groupe de Widenhofer<sup>45</sup> permettent de justifier des intermédiaires semblables au **complexe P**. Ces travaux mettent également en avant la présence d'espèces di-nucléaires similaires au **complexe Q** qui permettrait d'expliquer le ralentissement de la cinétique de la réaction dans

<sup>42</sup> a) W. J. Shi, Y. Liu, P. Butti, A. Togni, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1619 ; b) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175 ; c) C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744.

<sup>43</sup> J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

<sup>44</sup> Voir par exemple : a) G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474 ; b) Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409 ; c) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.

<sup>45</sup> T. J. Brown, D. Weber, M. R. Gagné, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134.

le cas de l'emploi de ligands monodentes peu encombrés stériquement.<sup>45</sup> La moindre congestion stérique de tels complexes conduirait à une réduction de la cinétique de cette étape. Notons que dans le cas de l'emploi de ligands de type diphosphine, des interactions métal-métal ont également été suspectées et mises en avant par les travaux de l'équipe de Mikami.<sup>46</sup> Enfin, la dernière étape de ce mécanisme est la protonation de la liaison Au-C aboutissant à la formation du produit d'hydroamination **35a** et à la régénération de l'espèce active. Rappelons les études théoriques qui ont été réalisées par le groupe d'Ujaque<sup>38,47</sup> pour la réaction d'hydroamination de diènes avec le carbamate de benzyle. La **figure 9** retranscrit le cycle catalytique que ces derniers ont proposé et détaille le mécanisme de transfert de proton assisté ou non par l'anion triflate du complexe d'or (I), cycle qui a déjà été présenté dans le chapitre rappels bibliographiques. La première étape est la coordination d'un des alcènes du diène, notamment en position terminale, sur le centre métallique (étape (i)). La coordination des deux fonctions alcènes n'a pas été favorable et celle du carbamate de benzyle ne semble pas envisageable d'un point de vue thermodynamique. S'en suit l'attaque du nucléophile azoté (étape (ii)). Celle-ci se fait sans coordination du nucléophile azoté sur le centre métallique et par un processus d'addition en *anti* au complexe or-diène. L'étape de prototropie, ou transfert de proton se déroule ensuite en deux étapes. Dans un premier temps, il y a tautomérisation de la fonction carbonyle pour former l'iminium correspondant (étape (iii)). Cette étape permet de justifier la réactivité plus importante des carbamates par rapport aux autres nucléophiles azotés. Le transfert du proton peut ainsi être assisté par la fonction hydroxyle formé précédemment (étape (iv)), mais également par l'anion triflate présent dans le milieu réactionnel. L'anion triflate déplace ensuite le produit d'hydroamination pour régénérer l'espèce catalytique active (étape (v)). On peut également envisager la coordination d'une autre molécule de diène à la place de celle de l'anion.

<sup>46</sup> a) M. Kojima, K. Mikami, *Synlett* **2012**, 23, 57 ; b) M. Kojima, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13950 ; c) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6073.

<sup>47</sup> X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3451.

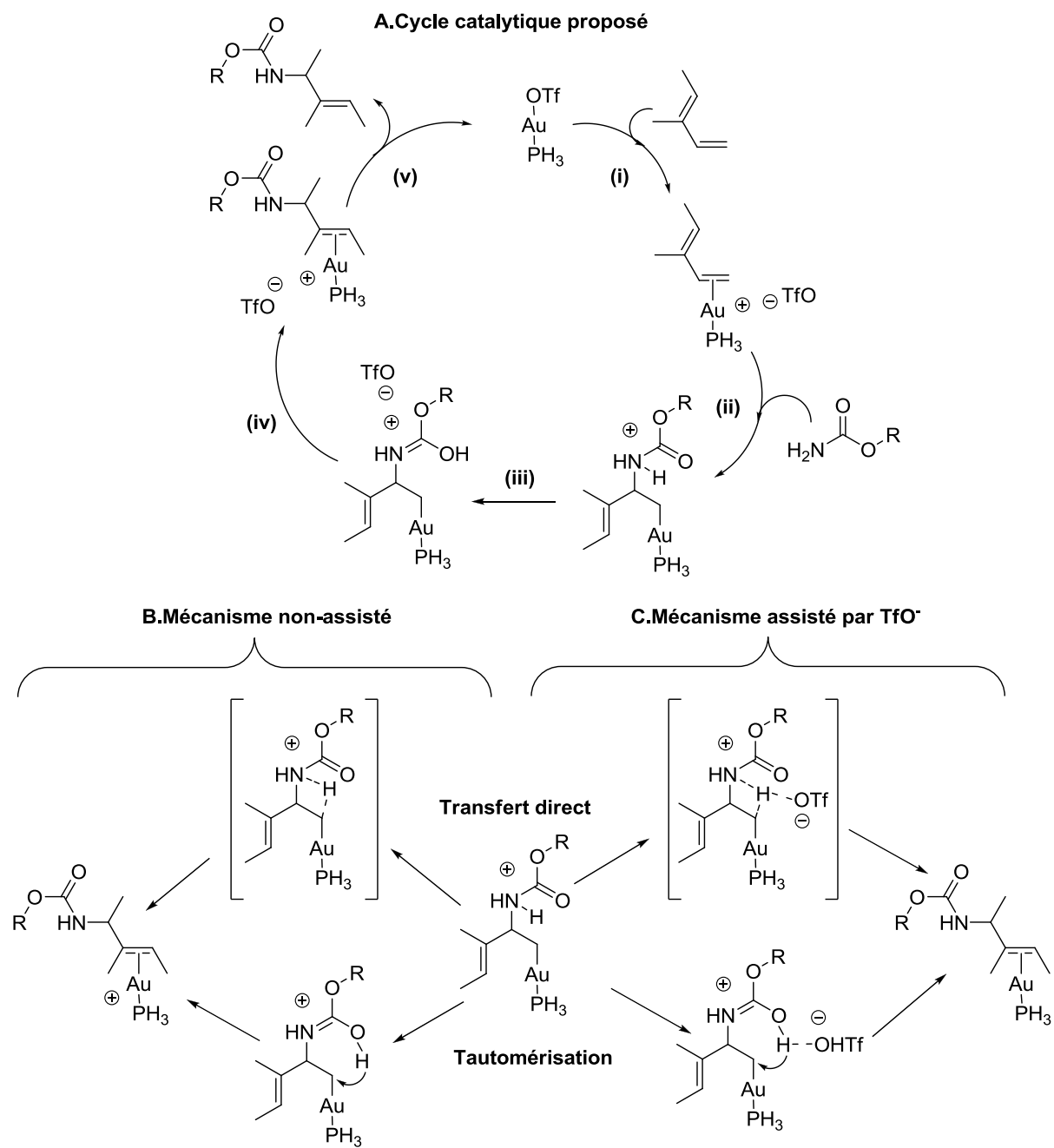


Figure 9 : Cycle catalytique proposé par le groupe d'Ujaque<sup>38</sup>

Les derniers essais réalisés ont eu pour but de valider notre stratégie (cf. partie I. 2.). Les résultats de ces tests sont réunis dans le **tableau 11**.

Tableau 11 : Evaluation des ligands phosphorés préparés

Entrée	Lx	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
1	( <i>R,R,R</i> )-L <sub>28</sub>	30	50	( <i>R</i> )
2	( <i>R,S,S</i> )-L <sub>1</sub>	20-25	67	( <i>R</i> )
3	( <i>S,R,R</i> )-L <sub>a</sub>	55	78	( <i>S</i> )
4 <sup>c</sup>	( <i>S,R,R</i> )-L <sub>a</sub>	0	-	-
5	( <i>R,R,R</i> )-L <sub>a</sub>	> 95	31	( <i>R</i> )
6	( <i>S,S,S</i> )-L <sub>a</sub>	30	31	( <i>S</i> )
7	( <i>R,R,R</i> )-L <sub>b</sub>	> 95	24	( <i>R</i> )
8	( <i>R,S,S</i> )-L <sub>b</sub>	> 95	77	( <i>R</i> )
9	( <i>R,R,R</i> )-L <sub>c</sub>	> 95	40	( <i>R</i> )
10	( <i>R,S,S</i> )-L <sub>c</sub>	> 95	21	( <i>R</i> )
11	( <i>R,S,S</i> )-L <sub>e</sub>	75	66	( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Réalisé à -40°C.

Tout d'abord, deux essais (**entrées 1 et 2**) ont été réalisés afin de comparer les deux ligands commerciaux ((*R,R,R*)-L<sub>28</sub> et (*R,S,S*)-L<sub>1</sub>) qui fournissaient jusqu'alors les catalyseurs les plus stéréosélectifs (50 et 67% ee, respectivement) (cf. **tableau 4**). Dans ces conditions réactionnelles, le ligand (*R,S,S*)-L<sub>1</sub> (**entrée 1**) offre le complexe d'or (I) le plus énantiosélectif. Ce résultat conforte le choix du squelette carboné de nos ligands. L'application du ligand portant des phényles en positions 3 et 3' du binaphtol ((*S,R,R*)-L<sub>a</sub> **entrée 3**) a permis d'améliorer l'énantiosélectivité (78 % ee). Les diastéréoisomères de ce ligand, ((*R,R,R*)-L<sub>a</sub> et (*S,S,S*)-L<sub>a</sub>, **entrées 5 et 6**), ont été testés pour connaître la meilleure combinaison de configuration des centres stéréogènes des ligands. Les catalyseurs correspondants sont moins stéréosélectifs (31% ee) que ceux portant le ligand diastéréoisomère (*S,R,R*)-L<sub>a</sub> (78% ee). D'autre part, un abaissement de la température de réaction à -40°C a totalement inhibé l'activité catalytique (**entrée 4**). L'encombrement stérique du binaphtol par des fonctions biphenyle (**entrée 8**) n'a pas fourni de catalyseur d'or plus stéréosélectif par rapport à ceux portant des fonctions phényle (**entrée 3**) (77-78% ee). De façon surprenante, les catalyseurs obtenus à partir des ligands portant des fonctions

anthracènes en positions 3 et 3' sur le binaphtol (**entrées 9 et 10**) ont été moins stéréosélectifs (21 et 40% ee). Enfin, l'induction asymétrique n'a pas été favorisée par l'emploi du ligand **(R,S,S)-L<sub>e</sub>** (**entrée 11**, 66 % ee). La stéréosélectivité a donc été la plus élevée avec le catalyseur **(S,R,R)-L<sub>a</sub>**AuOTf. Notons que ces résultats sont similaires à ceux proposés par l'équipe de Widenhofer<sup>48</sup> lors de l'application de catalyseurs binucléaires or(I).

En conclusion, il est apparu que la première méthode d'encombrement des phosphoramidites dite « perpendiculaire » (cf. partie I. 2.) était défavorable vis-à-vis de la stéréosélectivité de cette réaction. En ce qui concerne la seconde méthode d'encombrement dite « longitudinale », celle-ci n'a pas semblé être défavorable. Toutefois, le ligand **(R,S,S)-L<sub>b</sub>** n'a pas fourni un catalyseur plus stéréosélectif que le ligand **(S,R,R)-L<sub>a</sub>**. Cette seconde méthode ne permet donc pas un contrôle total de l'induction asymétrique de cette réaction. Néanmoins, nous avons démontré que les complexes mononucléaires or-phosphoramidite offraient de très bonnes réactivités ainsi que de bons excès énantiomériques pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes. Rappelons le rôle positif de l'aromaticité des substituants, des ligands ou bien des solvants sur la réactivité et l'énantiosélectivité de ces réactions d'hydroamination. D'éventuelles interactions de ces groupes aromatiques avec l'atome d'or ne sont pas à exclure.

### III- Réactivité des alcènes

Les résultats obtenus avec le système catalytique que nous examinons en hydroamination intramoléculaire des allènes ont été prometteurs. Nous avons donc décidé d'étendre leur application à l'hydroamination intramoléculaire des alcènes. L'obtention d'une réaction stéréosélective semble être un challenge au vu du faible nombre de publications sur ce sujet. Nos travaux ont suivi le même cheminement que pour les allènes : une étude préliminaire a été réalisée de façon à déterminer le meilleur substrat pour l'étape suivante d'optimisation des conditions expérimentales. Pour terminer, un mécanisme sera proposé pour cette réaction. Toutefois, avant de présenter les essais réalisés, nous décrivons la synthèse des substrats étudiés.

<sup>48</sup> Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhofer, *Org. Lett.* **2009**, *9*, 2887.



## 1- Synthèse des substrats

Tout comme pour l'étude sur les allènes, les substrats étudiés en hydroamination intramoléculaire des alcènes ne sont pas commerciaux. Le déroulement de la synthèse de ces derniers est quasiment identique à celui de leurs analogues allènes, mais sans étape d'homologation de Crabbé. La première étape est une substitution allylique du diphenylacétonitrile **29**. La réduction de la fonction nitrile de **29** donne accès aux amines primaires **38b-e**. Les modes opératoires employés pour ces deux étapes sont décrits dans le schéma 10.

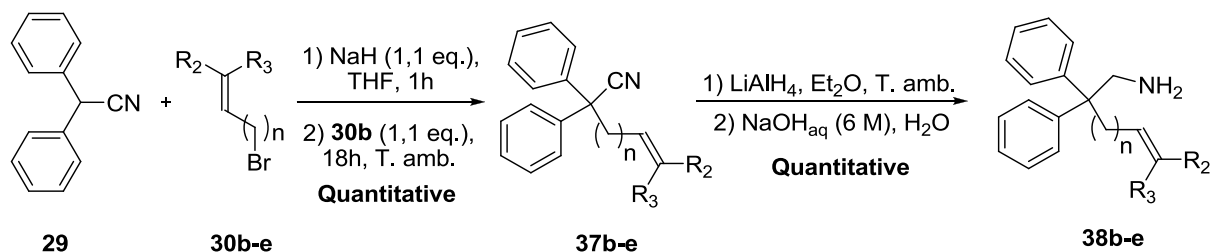


Schéma 10 : Synthèse des amines primaires **38b-e**

La dernière étape est la fonctionnalisation des amines primaires **38b-e**. Les conditions réactionnelles employées et les résultats de cette fonctionnalisation sont réunis dans le tableau 12. Ce tableau décrit également la synthèse des substrats testés dans le chapitre II (cf. Ch II. II. 5).

Tableau 12 : Fonctionnalisation des amines primaires de 38b-e

Entrée	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Conditions opératoires	Rdt Isolé (%)
<b>1</b>	1	H	H	Bn	1) PhCHO (1 eq.), EtOH, 3h, T. amb. 2) NaBH <sub>4</sub> , 18h, T. amb.	<b>6b</b> 77
<b>2</b>	1	H	H	Me	1) HOC-CO <sub>2</sub> Et, 20h, reflux 2) Et <sub>2</sub> O, LiAlH <sub>4</sub> , 12h T. amb., puis 9h reflux	<b>6c</b> 66
<b>3</b>	1	H	H	<i>i</i> Bu	1) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCHO (1 eq.), MeOH, 3h, T. amb. 2) NaBH <sub>4</sub> , 18h, T. amb.	<b>6d</b> 70
<b>4</b>	1	H	H	CH <sub>2</sub> Cy	1) CyCHO (1 eq.), EtOH, 3h, T. amb. 2) NaBH <sub>4</sub> , 18h, T. amb.	<b>6e</b> 86
<b>5</b>	1	H	H	Ts	Chlorure de <i>p</i> -toluène-sulfonyle (1,1 eq.), pyridine (2 eq.), toluène, 24h, T. amb.	<b>6f</b> 60
<b>6</b>	1	H	H	Ac	PhCOCl (1 eq.), NEt <sub>3</sub> (2 eq.) DCM, 12h, T. amb.	<b>6g</b> 46
<b>7</b>	1	H	H	Bz	CH <sub>3</sub> COCl (1 eq.), NEt <sub>3</sub> (2 eq.) DCM, 12h, T. amb.	<b>6h</b> 24
<b>8</b>	1	H	H	Cbz		<b>6i</b> 44
<b>9</b>	1	H	Me	Cbz	Chloroformate de benzyle (1,1 eq.),	<b>6j</b> 43
<b>10</b>	1	Me	Me	Cbz	EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1), NaHCO <sub>3aq</sub> (1 M, 2,2 eq.),	<b>6k</b> 45
<b>11</b>	2	H	H	Cbz	0,75h, T. amb.	<b>6l</b> 45
<b>12<sup>a</sup></b>	1	H	H	Cbz		<b>6m</b> 33

<sup>a</sup> Substrat portant deux fonctions méthyle à la place des fonctions phényle sur la chaîne alkyle. Première étape réalisée à partir de l'isobutyronitrile avec le LDA comme agent de déprotonation.

Notons que tous ces produits sont déjà décrits dans la bibliographie (cf. partie expérimentale). Les substrats désirés ont été obtenus avec des rendements de modérés à bons, exception faite du dernier substrat (**entrée 12**) où l'obtention d'un faible rendement (33%) peut s'expliquer par la volatilité des intermédiaires de synthèses.

## 2- Etudes préliminaires

Ayant synthétisé avec succès une gamme de substrats, les tests de catalyse ont pu être entrepris. Les substrats de type amino-alcène sont décrits dans la bibliographie comme étant

moins réactifs que leurs homologues amino-allènes. Plusieurs essais en version racémique ont donc été menés au préalable de façon à cerner la réactivité des substrats synthétisés.

#### a- Etude en réactivité

Les premiers essais d'hydroamination intramoléculaire des alcènes ont été réalisés en présence du catalyseur d'or (I)  $(\text{Ph})_3\text{PAuOTf}$ . Un chauffage à  $80^\circ\text{C}$  a été appliqué de façon à pallier le manque de réactivité de ces substrats. En effet, comme démontré dans la bibliographie, les substrats de type alcène sont beaucoup moins réactifs vis-à-vis de l'hydroamination intramoléculaire que leur homologues allènes. Le **tableau 13** réunit les résultats obtenus.

**Tableau 13 : Variation du substrat**

Entrée		$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	$\text{R}_4$	Conversion (%) <sup>a</sup>
<b>1<sup>b</sup></b>	<b>6b</b>	H	H	Bn	<b>7b</b> 0
<b>2<sup>b</sup></b>	<b>6e</b>	H	H	$\text{CH}_2\text{Cy}$	<b>7e</b> 0
<b>3</b>	<b>6f</b>	H	H	Ts	<b>7f</b> > 95
<b>4</b>	<b>6g</b>	H	H	Ac	<b>7g</b> 0
<b>5</b>	<b>6h</b>	H	H	Bz	<b>7h</b> 0
<b>6</b>	<b>6i</b>	H	H	Cbz	<b>7i</b> 50
<b>7<sup>c</sup></b>	<b>6j</b>	H	H	Cbz	<b>7j</b> 90
<b>8<sup>c</sup></b>	<b>6j</b>	H	Me	Cbz	<b>7j</b> 0
<b>9<sup>c</sup></b>	<b>6k</b>	Me	Me	Cbz	<b>7k</b> 0

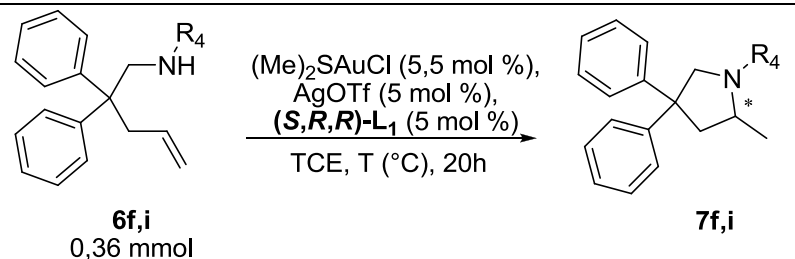
<sup>a</sup> Déterminée par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>b</sup> Même résultat à  $120^\circ\text{C}$ . <sup>c</sup> Réalisée avec  $\text{IPrAuCl}$  (5 mol %) au lieu de  $(\text{Ph})_3\text{PAuCl}$ .

Les substrats portant un groupement de type carbamate de benzyle ou tosylé (**entrées 3, 6 et 7**) ont été plus réactifs (50 à > 95% conv.) que les substrats portant un autre type de fonctionnalisation (pas de conversion). Dans le cas des substrats **6j** et **6k**, malgré la présence du carbamate la conversion a été nulle. Nous en concluons que la substitution de l'alcène en

position terminale est à l'origine de la perte complète d'activité (**entrées 8 et 9**). Les substrats **6f** et **6i** ressortent de cette première étude, ce qui tend à confirmer à nouveau le rôle important des groupes de type carbamate de benzyle et tosylé pour le transfert de proton. Comme dans le cas des substrats de type allènes, seuls les produits de cyclisation de type 5-*exo*-trig ont été obtenus.

De façon à mieux cerner la réactivité relative des deux substrats **6f** et **6i**, des essais ont été menés avec le pré-catalyseur chiral (*S,R,R*)-L<sub>1</sub>AuCl. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 14**.

**Tableau 14 : Réactivité des substrats 6f et 6i**

				
<b>Entrée</b>	<b>Substrat</b>	<b>Température</b> (°C)	<b>Conversion<sup>a</sup></b> (%)	<b>Ee<sup>b</sup></b> (%)
<b>1</b>	<b>6f</b> R <sub>4</sub> = Ts	30	<b>7f</b> 0	-
<b>2</b>	<b>6f</b> R <sub>4</sub> = Ts	80	<b>7f</b> > 95	0
<b>3</b>	<b>6i</b> R <sub>4</sub> = Cbz	30	<b>7i</b> 75	15

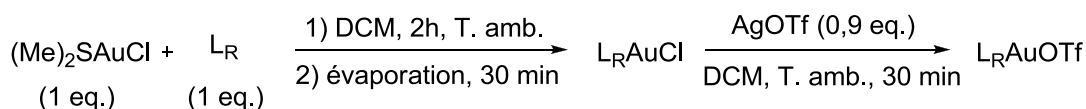
<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

Chose surprenante, la réactivité des substrats a été inversée par rapport à l'utilisation du catalyseur IPrAuOTf. En effet, avec ce complexe d'or (I), l'hydroamination intramoléculaire du substrat **6i** (**entrée 3**) a été réalisée à 30°C avec une bonne conversion et une faible induction asymétrique (70% conv., 15% ee). Tandis que dans les mêmes conditions opératoires, l'hydroamination intramoléculaire du substrat **6f** (**entrée 1**) n'a pas été possible. A 80°C, la cyclisation de **6f** est effective avec une très bonne conversion (> 95%) mais sans stéréosélectivité (**entrée 2**). La suite de cette étude a donc été réalisée avec le substrat **6i**.

#### b- Variation du ligand

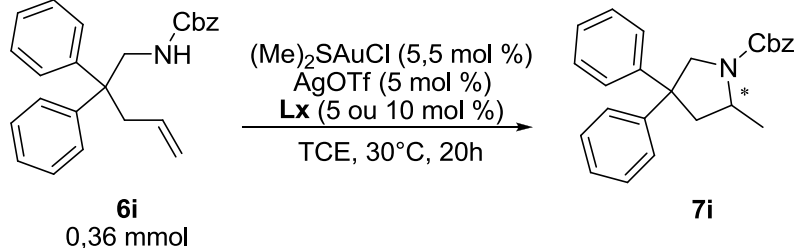
La suite de ce projet a consisté à varier le ligand chiral utilisé pour l'hydroamination intramoléculaire du substrat **6i**. Dans cette première partie de l'étude, seuls des ligands chiraux commerciaux ont été testés. Ceux-ci sont présentés dans la **figure 10**. Le **tableau 15**

regroupe les résultats obtenus. Notons que le catalyseur employé,  $L_R AuOTf$ , est préparé comme mentionné précédemment dans l'étude des allènes (cf. **Schéma 7**).



**Rappel schéma 7 : Synthèse des complexes d'or (I)**

**Tableau 15 : Variation du ligand**

			
Entrée	$L_x$	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)
1 <sup>c</sup>	( <i>S,R,R</i> )- $L_1$	75	15
2	( <i>S</i> )- $L_2$	5	-
3 <sup>f</sup>	( <i>R,R</i> )- $L_4$	35	<5
4 <sup>f</sup>	( <i>R</i> )- $L_5$	70	5
5	( <i>S,R,R</i> )- $L_{21}$	85	6
6 <sup>c</sup>	( <i>S,S</i> )- $L_{22}$	90	9
7 <sup>f</sup>	( <i>R,R</i> )- $L_{23}$	>95	<5
8	( <i>S</i> )- $L_{24}$	15	<5
9	( <i>S,R</i> )- $L_{25}$	70	<5
10 <sup>d</sup>	( <i>R,R</i> )- $L_{26}$	20	0
11 <sup>d</sup>	( <i>R,R</i> )- $L_{27}$	25	0
12	( <i>R,R,R</i> )- $L_{28}$	90	10 <sup>e</sup>
13	( <i>S</i> )- $L_{29}$	>95	<5
14	( <i>R</i> )- $L_{30}$	90	5
15 <sup>c</sup>	( <i>R,R,R</i> )- $L_{31}$	>95	7

<sup>a</sup> Déterminée par RMN  $^1H$ . <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Essais réalisés à deux reprises. <sup>d</sup> Réalisé avec 2,5 mol% de ligand. <sup>e</sup> Réalisée dans le DCM. <sup>f</sup> Réalisée à 80°C, pas de réaction à 30°C.

Si dans la majorité des cas nous observons la formation du produit d'hydroamination **7i** souhaité, les inductions asymétriques obtenues avec les catalyseurs d'or (I) testés sont très faibles. En effet, seuls les 3 ligands (*S,R,R*)- $L_1$ , (*S,S*)- $L_{22}$  et (*R,R,R*)- $L_{28}$  génèrent des catalyseurs permettant d'atteindre des excès énantiomériques supérieurs ou égaux à 10 %. On

peut toutefois relever que les ligands  $(S,R,R)$ -L<sub>1</sub> et  $(R,R,R)$ -L<sub>28</sub> avaient également fournis de bons résultats pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes. Le ligand  $(S,R,R)$ -L<sub>1</sub> a donc été employé pour la suite de cette étude.

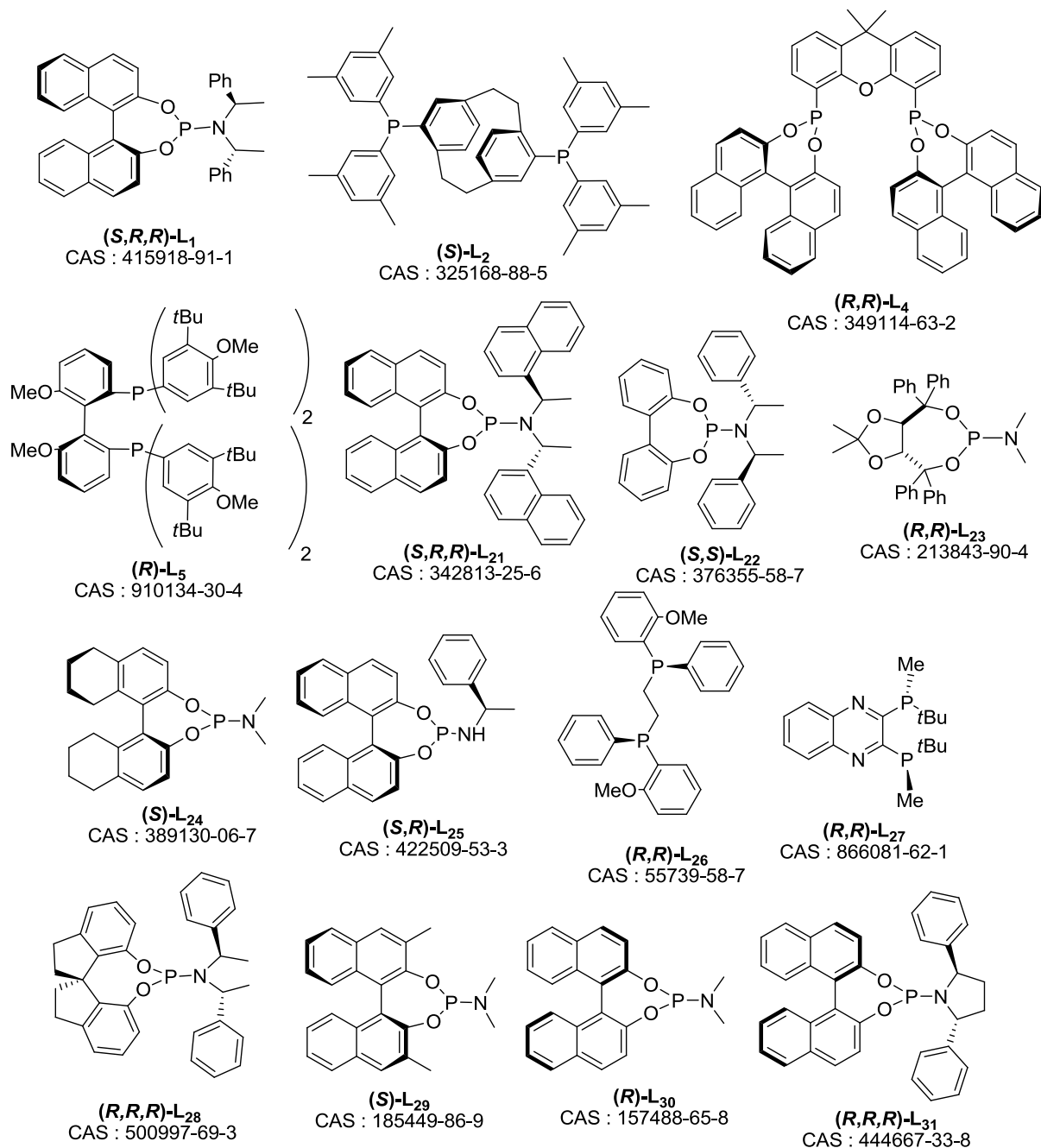
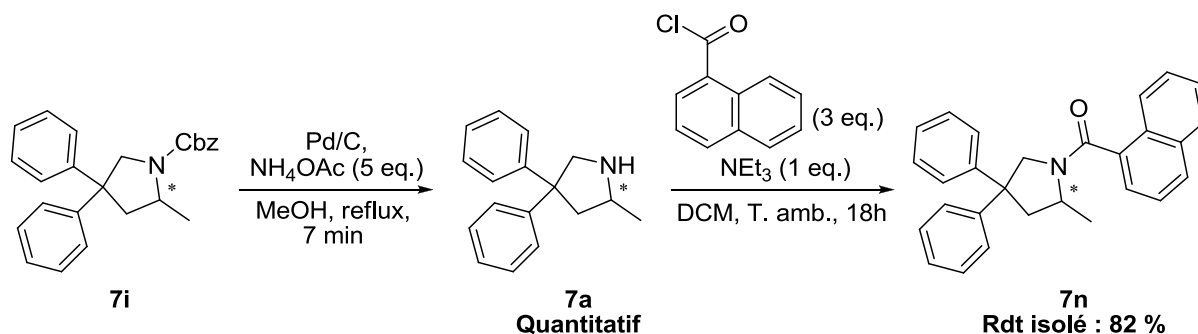


Figure 10 : Ligands commerciaux testés

La détermination de la configuration absolue du produit d'hydroamination **7i** a été effectuée suivant la procédure décrite par l'équipe de Marks<sup>49</sup> et par d'autres groupes.<sup>50</sup> Cette

<sup>49</sup> S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14768.

méthode consiste en une déprotection de la fonction amine du produit **7i**. L'amine secondaire ainsi obtenue est ensuite fonctionnalisée par un groupement naphtoyle. Les modes opératoires mis en œuvre lors de ces deux étapes sont décrits dans le **schéma 11**.



**Schéma 11 : Synthèse du composé 7n**

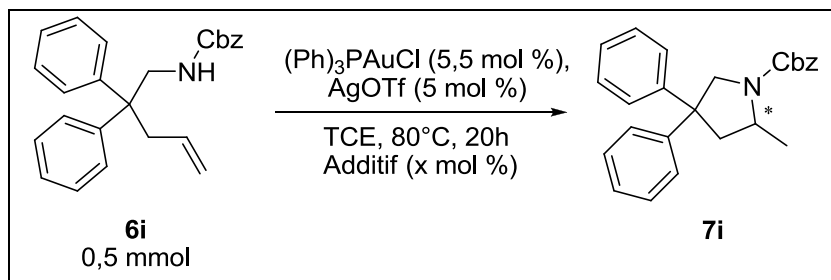
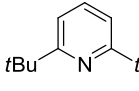
L'analyse par HPLC (exemples de chromatogramme fournis en **annexe 1**) du produit **7n** permet de définir sa configuration absolue, et par déduction et en comparant avec des travaux publiés précédemment, celle du produit **7i**.<sup>50</sup> Notons qu'une fonctionnalisation de **7a** avec le chlorure d'acyle de Mosher<sup>50c</sup> fournit un produit dont la configuration absolue peut être déterminée par RMN <sup>1</sup>H. Nous n'avons toutefois pas déterminé la configuration absolue selon cette méthode.

### c- [Effet d'additif](#)

Compte-tenu des résultats décevants obtenus et de la faible réactivité des substrats étudiés, une étude sur l'effet d'additifs a été entreprise. Les additifs testés ainsi que les résultats obtenus sont réunis dans le **tableau 16**.

<sup>50</sup> Par exemple : a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1865 ; b) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.* **2008**, 3552 ; c) J. M. Seco, E. Quiñoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

Tableau 16 : Effets de divers additifs sur la réactivité du substrat **6i**

		
Entrée	Additif (x mol %)	Conversion <sup>a</sup> (%)
<b>1</b>	PhSi(Me) <sub>3</sub> (1 eq.)	30
<b>2</b>	CaH <sub>2</sub> (10 mol %)	30
<b>3</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5 mol %)	45
<b>4</b>	 (5,5 mol %)	-
<b>5</b>	-	50
<b>6<sup>b</sup></b>	-	90

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Réalisée avec IPrAuCl au lieu de P(Ph)<sub>3</sub>AuCl.

L'**entrée 5** correspond au test témoin dans ces conditions réactionnelles. Le catalyseur IPrAuOTf (**entrée 6**) a favorisé l'hydroamination comparé à (Ph)<sub>3</sub>PAuOTf (90 contre 50 % conv.). L'ajout du piège à proton PhSi(Me)<sub>3</sub> (**entrée 1**) en quantité stœchiométrique, ou bien de carbonate de césium, voir d'hydrure de calcium en quantité catalytique (**entrées 2 et 3**) a engendré une diminution de la conversion (30-45 % conv.). Par ailleurs, l'emploi d'une base organique non-coordinante comme la 2,6-bis(*t*-butyl)-pyridine (**entrée 4**) en quantité catalytique a totalement inhibé la réaction. Il ne semble pas possible d'écarter la présence de protons libres dans le milieu réactionnel. Toutefois, selon Widenhoefer et Han,<sup>51</sup> l'acide triflique, même en quantité stœchiométrique, ne permet pas l'hydroamination intramoléculaire de **6i** malgré un chauffage de 100°C pendant 24 heures. De fait, une catalyse par un acide de Brønsted qui serait présent dans le milieu réactionnel ne semble donc pas envisageable.

### 3- Optimisation des conditions expérimentales

Les résultats précédents semblent peu prometteurs quant à l'issue de ce projet. Nous avons toutefois décidé de poursuivre cette étude en tentant d'optimiser les conditions réactionnelles de façon à favoriser la stéréosélectivité de l'hydroamination intramoléculaire de

<sup>51</sup> X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.

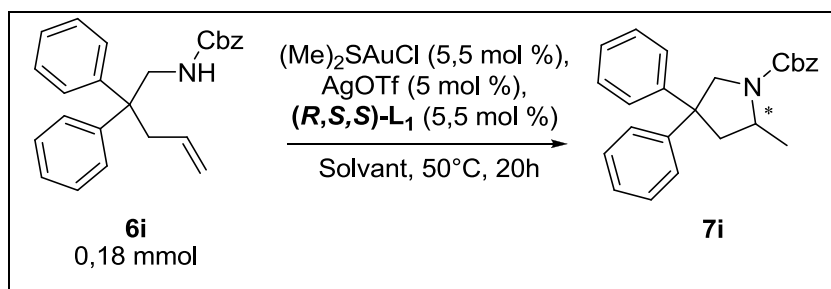


l'alcène **6i**. De fait, différents paramètres ont été variés : le solvant, le sel d'argent, la température et le substrat.

#### a- Variation du solvant

L'optimisation des conditions expérimentales a débuté par une variation du solvant de réaction. Les résultats de cette étude sont présentés dans le **tableau 17**.

**Tableau 17 : Variation du solvant**

				
Entrée	Solvant	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
<b>1<sup>c</sup></b>	TCE	75	15	(S)
<b>2</b>	toluène	70-75	23	(S)
<b>3</b>	benzène	0	-	-
<b>4</b>	1,4-dioxane	15-20	19	(S)
<b>5</b>	<i>m</i> -xylène	< 10	-	-

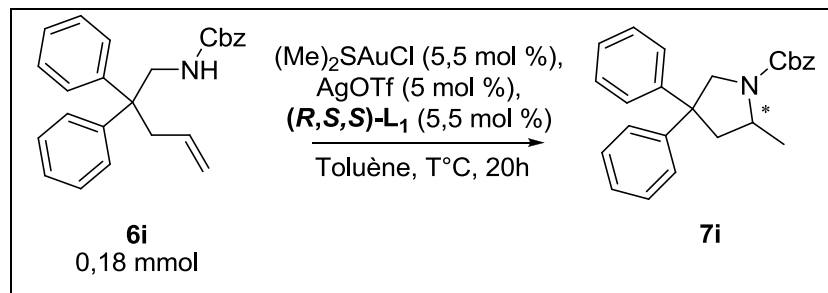
<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Réalisée à 30°C.

Le déroulement de la réaction est très sensible au solvant employé. En effet, avec un solvant chloré comme le TCE (**entrée 1**), une bonne conversion est obtenue à température ambiante (75 %). L'utilisation du toluène (**entrée 2**) a nécessité une température de 50°C pour atteindre une conversion similaire (70-75 %). Enfin, à 50°C de faibles conversions ont été obtenues dans le 1,4-dioxane et le *m*-xylène (**entrées 4 et 5**) (< 10-20 %), tandis que l'emploi du benzène (**entrée 3**) a totalement inhibé la réaction. En ce qui concerne l'excès énantiomérique, le meilleur résultat a été obtenu lorsque le toluène (**entrée 2**) a été employé (23 % ee), solvant qui a donc été utilisé pour la suite de notre étude.

#### b- Variation de la température de réaction

Le second paramètre étudié a été la température de la réaction. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le **tableau 18**.

**Tableau 18 : Variation de la température de réaction**

				
Entrée	T (°C)	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
1	30	0	-	-
2	50	70-75	23	(S)
3	70	95	20	(S)

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

La température, contrairement au solvant, n'a pas semblé avoir une influence importante sur la réactivité. En effet, la différence de réactivité obtenue entre les essais à 50 et 70°C (**entrées 2 et 3**) n'a pas été très importante. Contrairement à l'étude avec les allènes, il n'a malheureusement pas été possible de réduire la température de réaction pour tenter d'accroître l'excès énantiomérique. Celle-ci a donc été laissée à 50°C pour la suite de cette étude.

#### c- Variation du sel d'argent

L'étude suivante a consisté en une variation du sel d'argent utilisé pour rendre le complexe d'or (I) cationique. Le **tableau 19** regroupe les résultats obtenus.

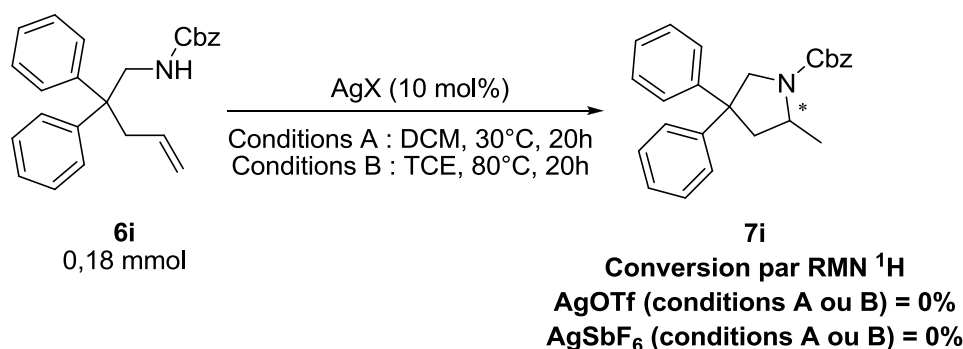
Tableau 19 : variation du sel d'argent

<b>6i</b> 0,18 mmol				<b>7i</b>
Entrée	AgX	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)	Configuration produit
<b>1</b>	AgOTf	70-75	23	(S)
<b>2</b>	AgOTs	< 10	-	-
<b>3</b>	AgBF <sub>4</sub>	> 95	28	(S)
<b>4</b>	AgSbF <sub>6</sub>	> 95	18	(S)
<b>5</b>	AgClO <sub>4</sub>	> 95	27	(S)
<b>6</b>	AgNTf <sub>2</sub>	10	13	(S)

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

L'anion du complexe d'or (I) a une influence sur l'hydroamination intramoléculaire des alcènes. En effet, les conversions sont dépendantes de cet anion. Les anions NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> et OTs<sup>-</sup> (**entrées 2 et 6**) ont généré des catalyseurs d'or (I) très peu actifs. Les anions OTf<sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> et SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> (**entrées 1, 3, 4 et 5**) ont fourni des catalyseurs d'or (I) très actifs. En ce qui concerne la stéréosélectivité, les meilleures inductions asymétriques ont été obtenues lors de l'emploi d'AgBF<sub>4</sub> et d'AgClO<sub>4</sub> (**entrées 3 et 5**) (27-28% ee) soit à priori des anions les plus coordinants de la série étudiée. Pour rappel, les anions peuvent être classés selon leur pouvoir coordinant croissant comme suit : BARF<sup>-</sup> < SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> < TfO<sup>-</sup> < PF<sub>6</sub><sup>-</sup> < Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> < ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> < BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

Plusieurs tests ont été réalisés visant à déterminer l'activité catalytique des sels d'argent vis-à-vis de l'hydroamination intramoléculaire des alcènes. Le **schéma 12** décrit ces deux tests ainsi que les résultats obtenus.



**Schéma 12 : Activité catalytique des sels d'argent pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes**

Comme espéré, même à 80°C et avec des charges catalytiques élevées (10 mol %) AgOTf et AgSbF<sub>6</sub> n'ont pas montré d'activité catalytique pour cette réaction. L'activité catalytique obtenue est donc due au complexe d'or (I) uniquement.

#### d- Variation du substrat

Le substrat est le dernier paramètre que nous avons fait varier. L'encombrement stérique sur l'alcène, la taille de la chaîne alkyle ainsi que sa substitution ont été étudiés. Notons que le groupement fonctionnel de l'amine n'a pas été modifié.

Tout d'abord, la nature de l'alcène a été testée par l'étude du substrat **6j** portant un groupe méthyle en position terminale (**Schéma 13**).

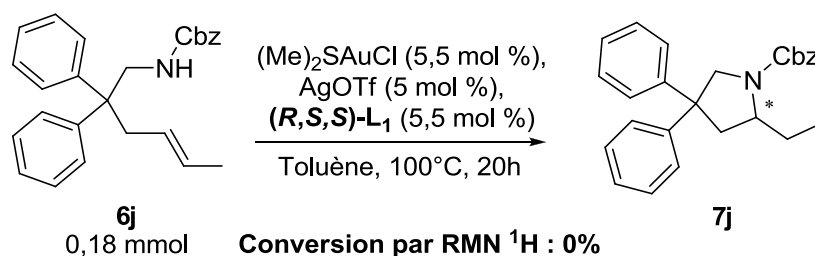


Schéma 13 : Réactivité du substrat **6j**

Différentes températures de réaction ont été testées néanmoins le substrat **6j** n'a pas réagi. L'hydroamination intramoléculaire des alcènes effectué par ce type de catalyseur d'or (I) nécessite donc un alcène terminal non substitué.

Les mêmes essais ont été réalisés avec le substrat **6l** qui lui présente une chaîne alkyle plus longue. Aucune trace du produit cyclisé *exo* **7l**, ni du produit *endo*, n'a été obtenue, que ce soit dans les conditions opératoires décrites dans le **schéma 14**, ou à plus basse température. Il y a donc un effet de la taille du cycle à former.

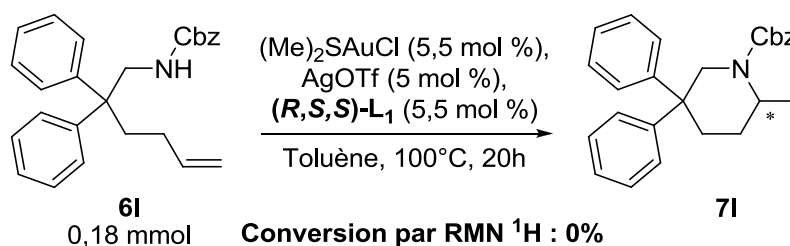


Schéma 14 : Réactivité du substrat **6l**

Finalement les groupements phényles portés par la chaîne alkyle ont été remplacés par des résidus méthyles. Les essais réalisés ainsi que les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 20**.

**Tableau 20 : Réactivité du substrat 6m**

<p><b>6m</b> 0,18 mmol</p>		<p><b>7m</b></p>	
Entrée	L <sub>x</sub>	Conversion <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)
<b>1</b>	( <i>S,R,R</i> )-L <sub>1</sub>	0	-
<b>2</b>	( <i>S,S</i> )-L <sub>22</sub>	0	-
<b>3<sup>c</sup></b>	( <i>S,S</i> )-L <sub>22</sub>	20	0

<sup>a</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm. <sup>c</sup> Réalisée à 50°C pendant 87 heures.

Aucune conversion n'est obtenue à 30°C en présence des deux systèmes catalytiques testés (**entrées 1 et 2**). Toutefois, une faible conversion a été observée à 50°C après un temps de réaction de 87 heures (**entrée 3**). Malheureusement aucune induction asymétrique n'a été mesurée. Dans le cas présent, la perte de réactivité observée peut s'expliquer par un effet de type Thorpe-Ingold.<sup>52</sup> En effet, la fonctionnalisation par des groupes méthyle à la place des phényles augmente le degré de liberté du substrat ce qui rend la « cyclisation » plus difficile à réaliser.

Les résultats obtenus lors de cette étude en variation du substrat mettent clairement en évidence les limites du système catalytique étudié. En effet, celui-ci semble être extrêmement dépendant de la nature du substrat.

Grâce à l'optimisation des conditions réactionnelles, la stéréosélectivité, bien que très modeste, a pu être améliorée. En effet, même si l'amélioration est moins spectaculaire que dans l'étude réalisée avec les substrats allènes (cf. partie II.), l'excès énantiomérique a été pu être augmenté de 13 points. De plus, les derniers essais ont montré que cette hydroamination

<sup>52</sup> A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Lohnwitz, J. S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794 ; b) M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224 ; c) A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183 ; d) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305 ; e) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080.

intramoléculaire effectuée par ce type de catalyseur d'or (I) mononucléaire à ligand phosphoramidite était extrêmement substrat dépendante.

#### 4- Aspect mécanistique

Avant d'appliquer les ligands synthétisés dans la première partie de ce chapitre à ces réactions d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes, un rappel mécanistique est effectué. La **figure 11** présente le cycle catalytique proposé pour cette réaction intramoléculaire. Celui-ci est assez proche de celui proposé pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes (cf. **Figure 8**).

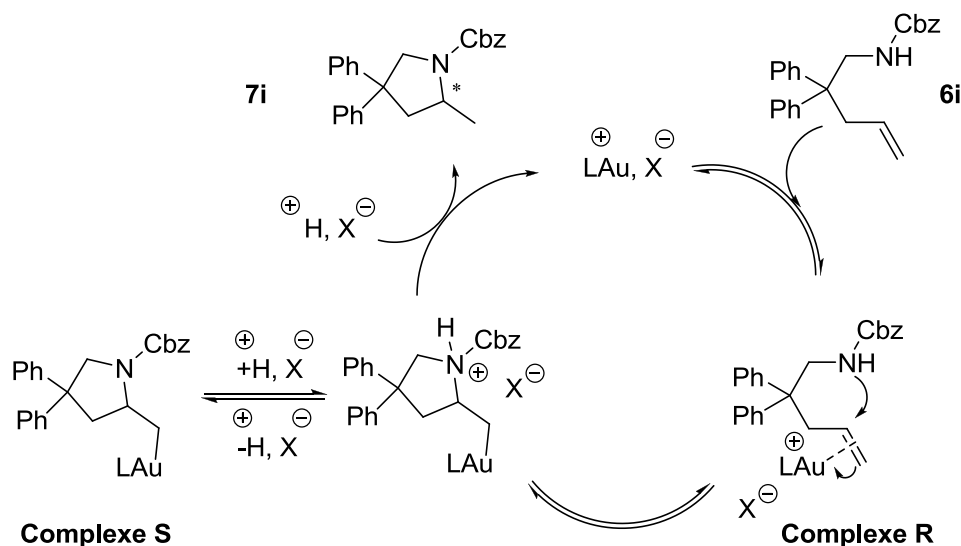


Figure 11 : Cycle catalytique proposé pour l'hydroamination intramoléculaire des alcènes

Par souci de clarté, le ligand a été schématisé par un L. Pour la même raison, l'étape d'activation du complexe d'or (I) par un sel d'argent ne figure pas sur ce cycle catalytique. Les travaux de l'équipe de Toste<sup>53</sup> ont représenté une avancée importante dans la compréhension du mécanisme de cette réaction. La première étape de ce mécanisme réactionnel est l'activation de la fonction alcène par le complexe d'or (I), formant ainsi un complexe or-alcène, nommé ici **complexe R**. L'étape suivante est l'addition sur l'alcène du nucléophile azoté en *anti* (ou *trans*) du **complexe R**. Des calculs DFT et des essais avec des substrats partiellement deutérés ont permis au groupe de Toste<sup>53</sup> de mettre en évidence la stéréosélectivité de cette attaque. A ce stade, la suite du cycle catalytique comporte quelques étapes moins bien définies. Le **complexe S** qui serait formé par libération d'un proton est

<sup>53</sup> R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226.

facilement isolable grâce à l'ajout d'une base ( $\text{NEt}_3$  par exemple) en excès dans le milieu réactionnel.<sup>53</sup> Toutefois la dernière étape de proto-déauration semble être très difficile à réaliser à partir de ce complexe. Le **complexe S** ne semblerait donc pas être un intermédiaire réactionnel possible. Rappelons que l'équipe d'Ujaque a réalisé plusieurs études théoriques concernant le mécanisme de l'hydroamination intermoléculaire des diènes.<sup>38,47</sup> La **figure 12** retranscrit le cycle catalytique que ces derniers ont proposé. La première étape est la coordination d'une des fonctions alcènes du diène, notamment la fonction terminale, sur le centre métallique (étape (i)). La coordination des deux fonctions alcènes n'est pas favorisée, et celle du carbamate de benzyle ne semble pas possible d'un point de vue thermodynamique. S'ensuit l'attaque du nucléophile azoté (étape (ii)). Celle-ci se fait sans coordination préalable du nucléophile azoté sur le centre métallique et selon un processus *anti* par rapport au complexe or-diène. L'étape de prototropie, ou transfert de proton se déroule ensuite en deux étapes. Dans un premier temps il y a tautomérisation de la fonction carbonyle pour former l'iminium correspondant (étape (iii)). Cette étape permet de justifier la réactivité plus importante des carbamates par rapport aux autres nucléophiles azotés. Le transfert du proton peut ensuite être assisté par la fonction hydroxyle formé précédemment (étape (iv)), mais également par l'anion triflate présent dans le milieu réactionnel. L'anion triflate va ensuite déplacer le produit d'hydroamination pour régénérer l'espèce catalytique active (étape (v)).

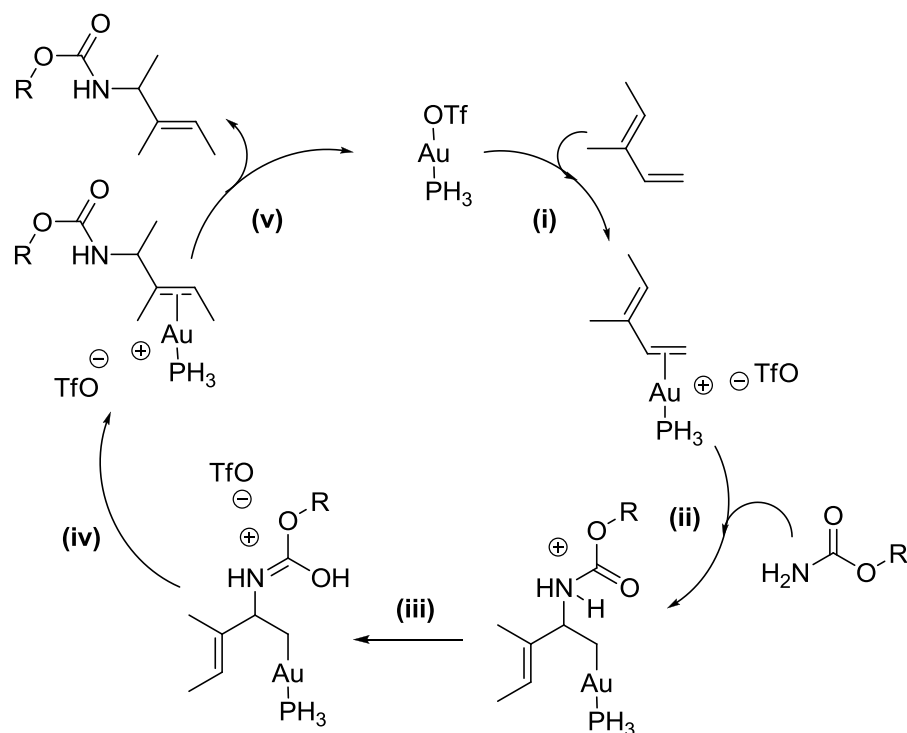


Figure 12 : Cycle catalytique proposé par l'équipe d'Ujaque<sup>38</sup>

Sur la base de ce mécanisme, une autre approche catalytique est possible. Elle consisterait à utiliser comme catalyseur un acide de Brønsted activé par un acide de Lewis (ici le catalyseur d'or (I)).<sup>40,41</sup> Ainsi, deux tests ont été réalisés pour tenter de faciliter le transfert de proton. Cela permettrait par la suite d'adoucir les conditions réactionnelles, mais aussi de peut-être améliorer la stéréosélectivité de la réaction. Le **tableau 21** présente les résultats de ces essais.

**Tableau 21 : Effet d'additifs sur la réaction intramoléculaire de 6i**

<b>Entrée</b>	<b>Additif (Y eq.)</b>	<b>Conversion<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Ee<sup>b</sup> (%)</b>	<b>Configuration produit</b>
<b>1</b>	-	70-75	23	(S)
<b>2</b>	<i>i</i> PrOH (10 eq.)	20	18	(S)
<b>3</b>	H <sub>2</sub> O (1 eq.)	50	25	(S)

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Déterminé par HPLC à 220 nm.

L'**entrée 1** fournit le résultat témoin. Comme avec les substrats de type allènes, l'ajout de 10 équivalents d'isopropanol (**entrée 2**) dans le milieu réactionnel a partiellement inhibé l'hydroamination en réduisant, en parallèle, la stéréosélectivité. Précisons que dans ce cas, l'alcool peut se coordonner au complexe d'or (I) pour former un acide de Brønsted activé par un acide de Lewis.<sup>41</sup> Enfin, l'ajout d'un équivalent d'eau (**entrée 3**) a également ralenti la réaction, mais a légèrement permis d'augmenter la stéréosélectivité. Expérimentalement, cet ajout d'eau a été effectué après le transfert du catalyseur sur le substrat. Malgré son caractère cationique, le système catalytique que nous appliquons ne semble donc pas si sensible à la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Les résultats de ces essais étant très décevants, cette étude n'a pas été poursuivie.

Le **schéma 15** présente le seul essai réalisé avec les ligands préparés dans le cadre de cette thèse. L'utilisation d'un ligand phosphoramidite stériquement plus encombré ((*S,R,R*)-**L<sub>a</sub>**: fonction phényle en ortho et ortho') n'a toutefois pas fourni un catalyseur plus



stéréosélectif vis-à-vis de cette hydroamination intramoléculaire. A la vue de ce résultat décevant et par manque de temps, cette étude n'a pas été poussée plus en avant.

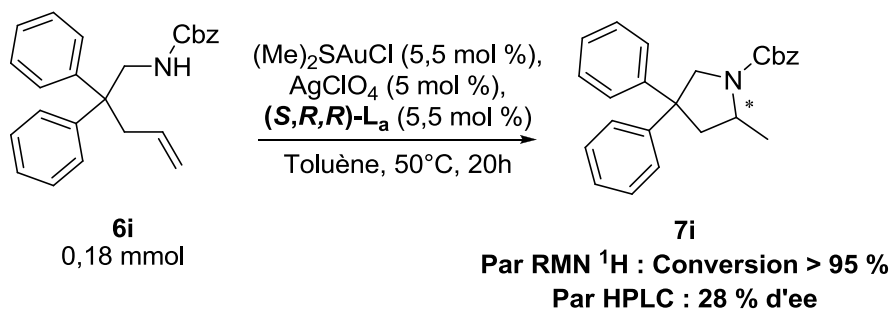


Schéma 15 : Evaluation d'un ligand non-commercial

Suite aux rappels mécanistiques effectués partie III. 4, plusieurs essais ont été réalisés dans l'optique de favoriser la stéréosélectivité de notre système catalytique. Toutefois, ceux-ci n'ont pas abouti aux résultats escomptés. Enfin, le dernier test réalisé avec un ligand de synthèse stériquement plus encombré n'a pas favorisé la stéréosélectivité de la réaction. Par manque de temps notre étude a été arrêtée à ce stade. Aujourd'hui, seuls les travaux du groupe de Mikami<sup>46</sup> (cf. Chapitre I - Partie III. 1) font office de référence vis-à-vis de cette hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes catalysée à l'or (I). Les inductions asymétriques que ces derniers obtiennent sont plus élevées, mais pour d'autres substrats que ceux que nous avons étudiés.

## IV- Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons tout d'abord introduit les ligands phosphoramidites : leurs voies de synthèse ainsi que leurs diverses applications en catalyse homogène asymétrique. Puis, nous avons présenté notre projet de synthèse de ligands à l'aide de modélisation moléculaire. Nous avons ensuite présenté les synthèses sélectionnés que nous avons mises en œuvres avec succès pour obtenir plusieurs ligands.

Nous avons consacré la seconde partie à l'étude de l'hydroamination intramoléculaire des allènes. Pour ce faire, nous avons tout d'abord présenté la synthèse des substrats, puis leur application en hydroamination. Ensuite, la variation des conditions expérimentales nous a permis d'améliorer l'énantiosélectivité de cette réaction pour atteindre 78% d'excès énantiomérique. Après avoir proposé un mécanisme pour cette réaction d'hydroamination,

nous avons examiné la validité de notre stratégie. Les résultats obtenus avec les complexes mononucléaire or-phosphoramidite étudiés sont tout à fait comparables à ceux déjà décrits dans la bibliographie.

Enfin, suite à ces résultats prometteurs nous avons tenté d'étendre notre stratégie à l'hydroamination intramoléculaire des alcènes, réaction qui représente actuellement un des challenges de la catalyse homogène à l'or. Nous avons d'abord décrit la synthèse des substrats, puis nous avons présenté l'étude destinée à optimiser des conditions réactionnelles. Toutefois, les énantiosélectivité obtenues ont été faibles malgré les efforts réalisés.

Le schéma 16 présente le dernier test effectué. Celui-ci a été réalisé avec deux équivalents en ligand par rapport au complexe d'or (I). Ce résultat ouvre des perspectives intéressantes pour la suite de l'étude de l'hydroamination intramoléculaire des alcènes.

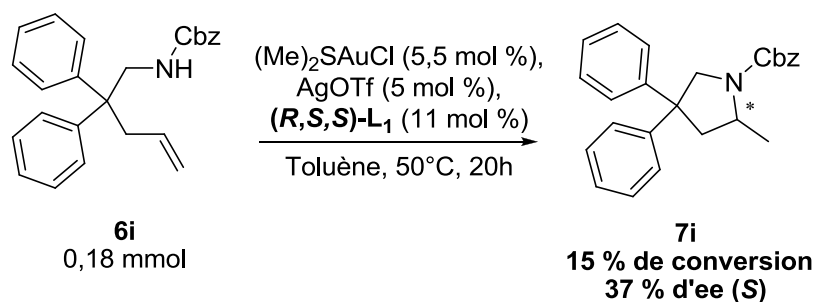
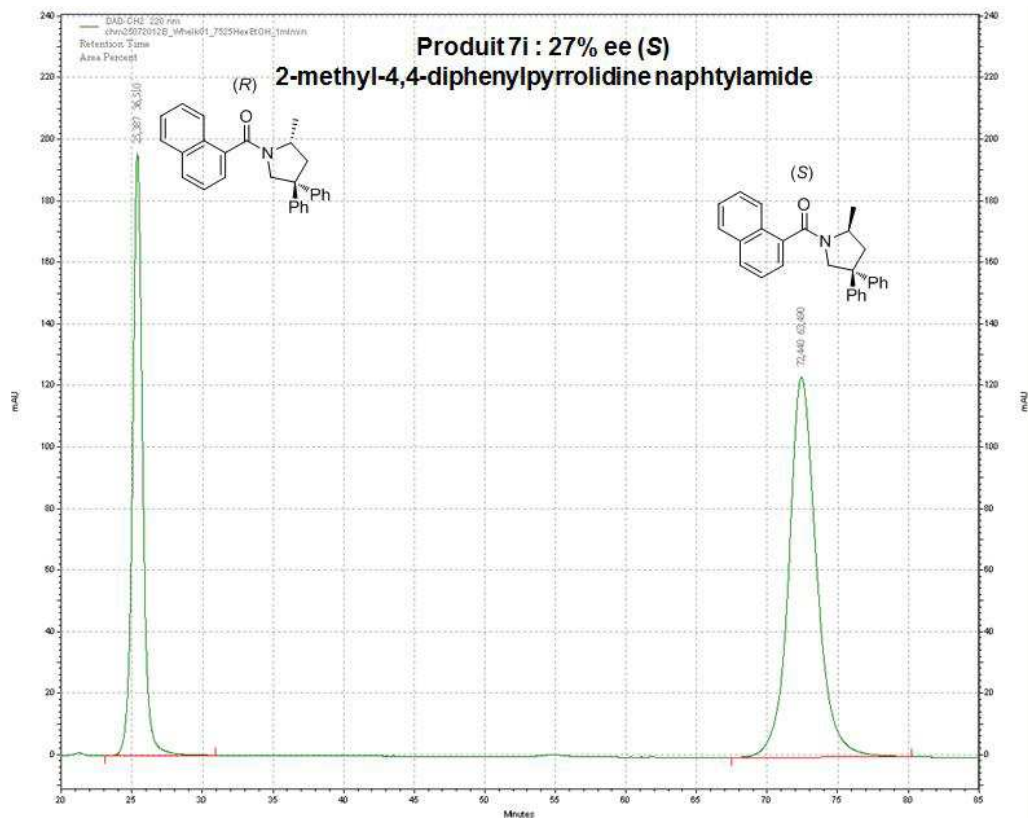
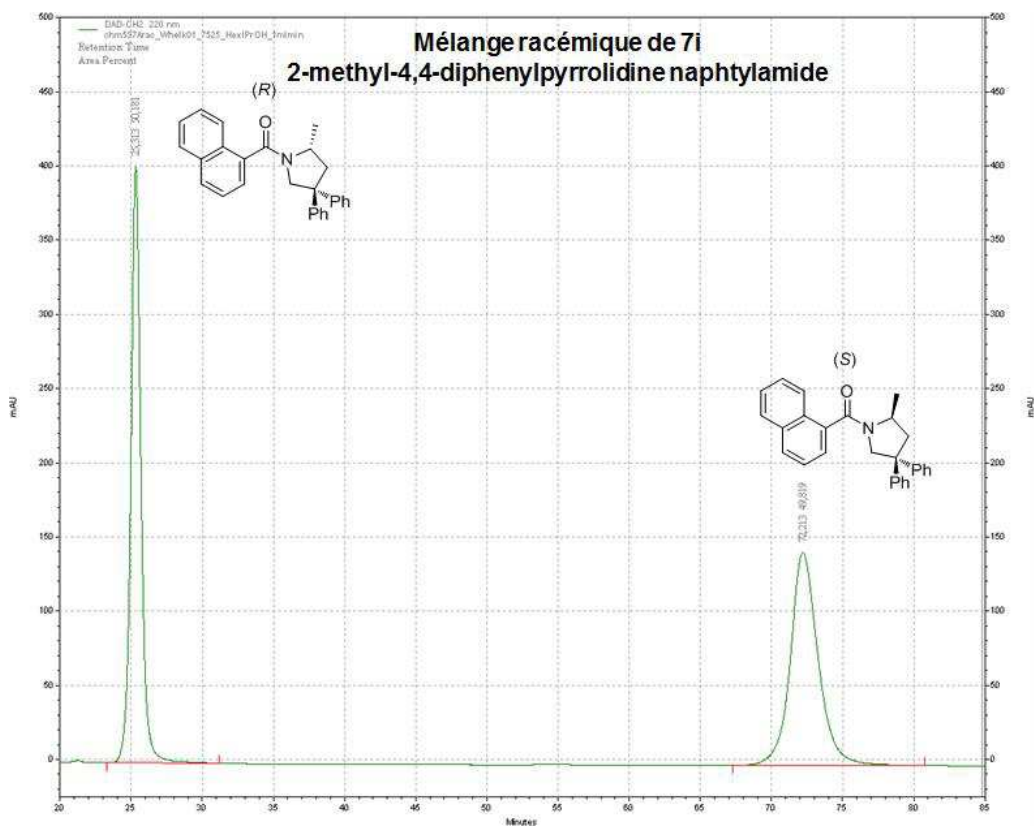
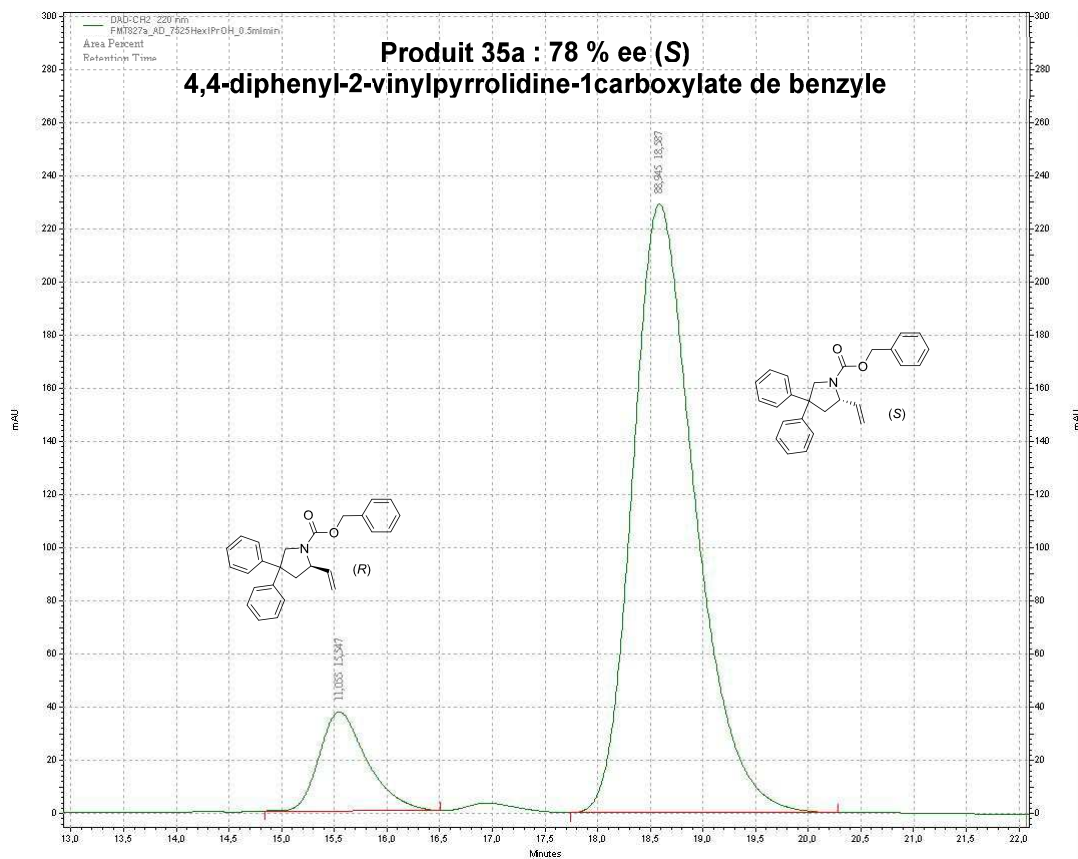
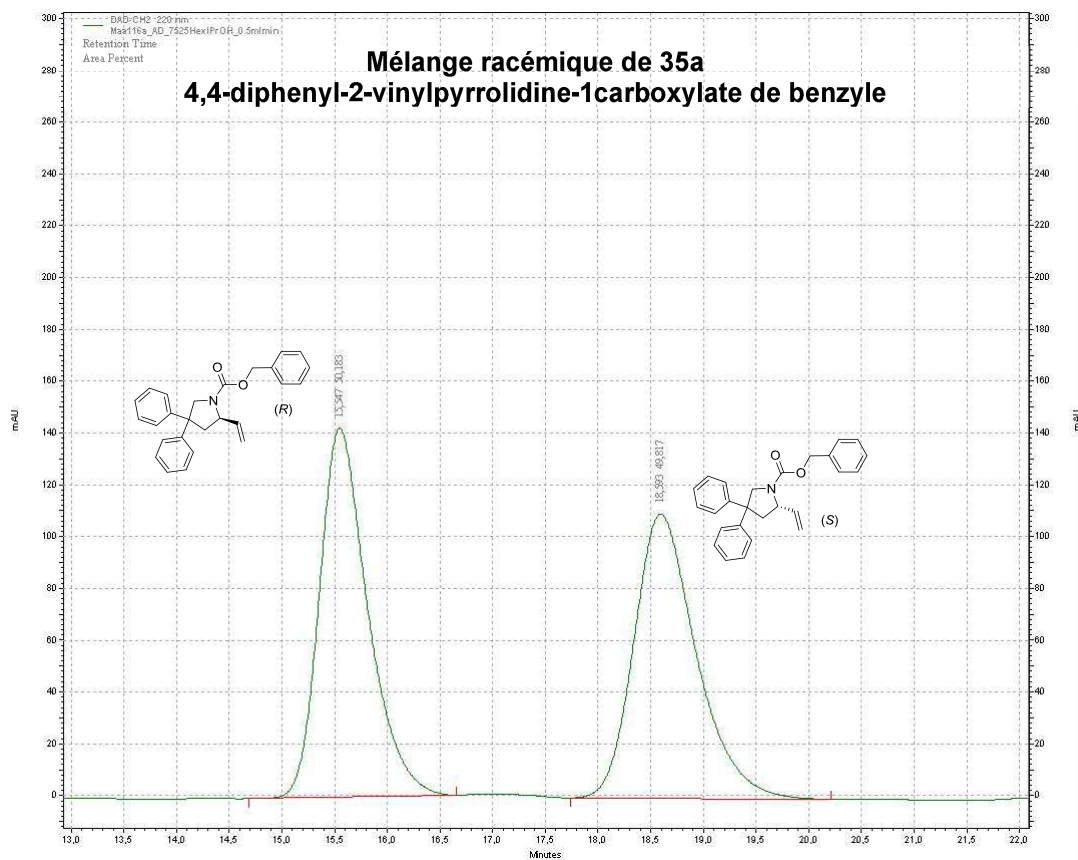


Schéma 16 : Perspective à notre projet

# Annexe 1



## Annexe 2



## Références

- [1] a) B. J. Walker, *Organophosphorous Chemistry*, Penguin Books, **1972** ; b) L. D. Quin, *A Guide To Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2000** ; c) A. Börner, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis : Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [2] B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, A. Meetsma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2374.
- [3] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnolds, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620.
- [4] Voir par exemple : a) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824 ; b) A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Human, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262 ; c) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346 ; d) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3193.
- [5] Voir par exemple : a) J. H. Xie, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713 ; b) T. T. L. Au-Yeung, S. S. Chan, A. C. S. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537 ; c) M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539.
- [6] Voir par exemple : a) J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486 ; b) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796 ; c) C. A. Falcicola, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2619 ; d) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426.
- [7] Voir par exemple : a) A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884 ; b) C. Böing, G. Francio, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 1456.
- [8] Voir par exemple : a) A. Z. Ganzalez, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200 ; b) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949.
- [9] A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, C. Benheim, X. Fournieux, A. van den Heuvel, J. M. Levêque, F. Mazé, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011.
- [10] F. Y. Zhang, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1179.
- [11] a) R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699 ; b) R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 136.
- [12] a) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhofer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175 ; b) J. H. Kim, S. W. Park, S. R. Park, S. Lee, E. J. Kang, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1982.
- [13] Voir par exemple : a) M. Fianchini, H. Dai, H. V. R. Dias, *Chem. Commun.* **2009**, 6373 ; b) H. V. R. Dias, M. Fianchini, T. R. Cundari, C. F. Campana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 556 ; c) M. A. Carvajal, J. J. Novoa and S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1465.
- [14] a) F. B. Xu, Q. S. Li, L. Z. Wu, X. B. Leng, Z. C. Li, X. S. Zeng, Y. L. Chow, Z. Z. Zhang, *Organometallics* **2003**, *22*, 633 ; b) Q. S. Li, C. Q. Wang, R. Y. Zou, F. B. Xu, H. B. Song, X. J. Wan, Z. Z. Zhang, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1888.
- [15] a) P. Perez-Galan, N. Delpont, E. Herrero-Gomez, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324 ; b) E. Herrero-Gomez, C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455 ; c) C. Nieto-Oberhuber, S. LKpez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
- [16] Voir par exemple : a) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461 ; b) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338 ; c) S. D. Walker, T. E. Border, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871 ; d) S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 789
- [17] Voir par exemple : Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.
- [18] Voir par exemple : a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047 ; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 2457 ; c) A. Suzuki, in: F. Diederich, P.J. Stang Edition, *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, VCH, Weinheim, **1998**, pp. 49-97 ; d) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419 ; e) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749 ; f) N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- [19] a) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616 ; b) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379 ; c) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492.
- [20] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.
- [21] R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2007**, *26*, 2528.
- [22] Voir par exemple : a) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251 ; b) D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393 ; c) Q. S. Hu, D. Vitharana, L. Ou, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2123.
- [23] K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536.
- [24] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.

- [25] Voir par exemple : M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.
- [26] Y. L. Zhang, F. Zhang, W. J. Tang, Q. L. Wu, Q. H. Fan, *Synlett* **2006**, *8*, 1250.
- [27] A. Mercier, X. Urbaneja, W. C. Yeo, P. D. Chaudhuri, G. R. Cumming, D. House, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6285.
- [28] I. Alonso, B. Trillo, F. Lopez, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledos, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.
- [29] M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. van Strijdonk, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6232.
- [30] A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, C. Benhaim, X. Fournioux, A. van den Heuvel, J. M. Levêque, F. Mazé, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011.
- [31] S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.
- [32] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.
- [33] Voir par exemple : a) S. Kitagaki, M. Komizu, C. Mukai, *Synlett* **2011**, *8*, 1129 ; b) J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763 ; c) S. Searles, Y. Li, B. Nassim, M. T. Robert Lopes, P. T. Tran, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 747 ; d) P. Crabbé, D. André, H. Fillion, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 893.
- [34] H. Li, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 316.
- [35] Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148.
- [36] Voir par exemple : a) G. B. Bajracharya, M. A. Arai, P. S. Koranne, T. Suzuki, S. Takizawa, H. Sasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285 ; b) K. Ding, Z. Han, Z. Wang, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32 ; c) J. H. Xie, Q. L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.
- [37] H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671.
- [38] G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853.
- [39] Exemple de référence sur l'effet de la présence de sel d'argent : a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012 ; b) S. R. Patrick, I. I. F. Boogaerts, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 892.
- [40] O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919.
- [41] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.
- [42] a) W. J. Shi, Y. Liu, P. Butti, A. Togni, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1619 ; b) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175 ; c) C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744.
- [43] J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.
- [44] Voir par exemple : a) G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474 ; b) Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409 ; c) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.
- [45] T. J. Brown, D. Weber, M. R. Gagné, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134.
- [46] a) M. Kojima, K. Mikami, *Synlett* **2012**, *23*, 57 ; b) M. Kojima, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13950 ; c) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073.
- [47] X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3451.
- [48] Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *9*, 2887.
- [49] S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768.
- [50] Par exemple : a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1865 ; b) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.* **2008**, 3552 ; c) J. M. Seco, E. Quiñoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- [51] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.
- [52] A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Lohnwitz, J. S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794 ; b) M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224 ; c) A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183 ; d) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305 ; e) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080.
- [53] R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 226.

**Conclusion et Perspectives**



Cette thèse, réalisée dans le cadre d'un projet soutenu par l'ANR,<sup>1</sup> a eu pour but d'étudier les réactions d'hydroamination des alcènes assistées par des systèmes catalytiques à base de cuivre, d'argent et d'or. Après des rappels bibliographiques centrés sur ces trois métaux et leurs applications en hydroamination, les résultats de nos travaux ont été présentés dans trois chapitres.

La première phase de nos travaux a été dédiée à l'évaluation de complexes de cuivre (I) et (II) en hydroamination intermoléculaire d'alcènes non activés. Nous avons abordé cela en étudiant des catalyseurs à base de triflate de cuivre et de ligands phosphorés. Un alcène, le norbornène, a été étudié en présence de divers nucléophiles azotés. La recherche d'une corrélation entre le pKa des nucléophiles utilisés et les résultats obtenus nous a conduit à suspecter la génération d'acide triflique dans le milieu réactionnel, cet acide de Brønsted étant le catalyseur effectif des réactions étudiées. Nous avons donc décidé de poursuivre l'étude de catalyseurs à base de cuivre (I) et (II) en impliquant cette fois des complexes cationiques. Le système catalytique a été optimisé et les deux substrats ont été variés afin de déterminer le potentiel de ces catalyseurs. L'un des systèmes les plus actifs est composé de CuBr<sub>2</sub>, d'AgSbF<sub>6</sub> et du ligand dppe, les réactions étant menées à 100°C et dans le tétrachloroéthane. Après avoir fait varier les substrats alcènes et amines, nous avons pu conclure que ces catalyseurs n'étaient applicables que dans certains cas offrant une gamme de réactivité réduite. De plus, nous n'avons pas observé de corrélation entre les pKa des nucléophiles azotés et les activités catalytiques. Nous avons alors entrepris de réaliser une étude du mécanisme de cette réaction. L'examen de l'ajout d'additifs et des propriétés catalytiques d'intermédiaires potentiels qui ont été préparés et caractérisés, nous a amené à proposer la participation d'un acide de Brønsted formé à partir des complexes de cuivre cationiques mis en œuvre. Ainsi, la réaction du complexe dicationique de cuivre portant une diphosphine avec le nucléophile azoté fournit un complexes amidure de cuivre et un acide de Brønsted qui est le vrai catalyseur de ces réactions d'hydroamination.

Le second chapitre de résultats de cette thèse a été consacré à la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés catalysée par des complexes aminocarbènes d'or (I) et (III). Nous avons en premier lieu introduit la chimie des aminocarbènes, puis expliqué les méthodes mises en œuvre en vue de la synthèse de plusieurs

---

<sup>1</sup> Projet ANR-09-BLAN-0032-02.



aminocarbènes d'or (I) et (III) avec succès. Plusieurs séries d'essais en catalyse ont fait varier la nature du nucléophile et de l'alcène. Les complexes aminocarbènes d'or (I) permettent la réaction de divers alcènes activés et nucléophiles, en particulier ceux qui sont faiblement basiques. En présence d'amines primaires, le produit de di-hydroamination a été obtenu, cette réaction de double addition étant jusqu'à présent peu décrite. Par ailleurs, nous avons aussi mis en évidence que la réaction pouvait se dérouler sans catalyseur pour certains couples d'alcènes activés et de nucléophiles azotés. Nous pouvons déduire de nos travaux que cette réaction sans catalyseur est dépendante de trois paramètres liés au substrat azoté : son caractère basique et/ou nucléophile, son encombrement stérique et, le cas échéant, sa nature *N*-hétérocyclique aromatique. Ensuite, une étude de la cinétique de ces transformations nous a permis d'identifier les contributions de la réaction catalysée et de celle non catalysée. Nous avons aussi mis en évidence que ces réactions étaient toutes d'ordre 1 en amine et que le gain de réactivité obtenu par l'emploi du système catalytique à base d'or (I) était important en particulier pour la réaction de double addition. De plus, ces complexes d'or (I) sont nécessaires pour permettre la transformation d'une gamme plus étendue de nucléophiles, en particulier ceux qui sont faiblement basiques et qui ne réagissent pas en l'absence de catalyseur. D'un point de vue du mécanisme de ces réactions, nous avons montré que le complexe d'or (I) n'activait pas les nucléophiles faiblement basiques et que, dans ce cas, le mécanisme débute par l'activation de l'alcène par coordination sur le centre métallique. Enfin, nous avons démontré que notre catalyseur pouvait être recyclé. En effet, à l'issue de la purification par chromatographie flash sur gel de silice des produits issus d'une catalyse, le complexe d'or est isolé sous forme hydroxy. Ce dernier, quand il est combiné à un sel d'argent, peut catalyser une nouvelle réaction d'hydroamination.

Dans le dernier chapitre de résultats de cette thèse, nous avons focalisé notre attention sur les réactions d'hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes non-activés et des allènes catalysées par des complexes d'or (I) mononucléaires chiraux possédant des ligands de type phosphoramidite. Après avoir introduit la chimie de ces ligands ainsi que leurs voies de synthèse, nous avons préparé avec succès sept d'entre eux à partir de dérivés du binaphtol (fonctionnalisé en position 3 et 3') et de l'amine chirale de Whitesell. Nous avons alors étudié l'hydroamination intramoléculaire asymétrique des allènes. De bonnes activités catalytiques ont été obtenues (> 95 % conv.) et la sélectivité du meilleur catalyseur permet d'obtenir un produit présentant une pureté optique de 78 %. En ce qui concerne l'hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes non-activés, les activités

catalytiques ont été moins importantes et des excès énantiomériques modérés (jusqu'à 28%) ont été obtenus. De plus, cette réaction est apparue comme étant très dépendante de la nature du substrat employé.

Des perspectives peuvent être proposées pour chaque catalyse d'hydroamination étudiée dans ce travail. Ainsi, pour poursuivre l'étude de l'hydroamination intermoléculaire catalysée au cuivre (I) et (II), des alcynes pourraient être mis en jeu avec l'espoir de favoriser leur activation par coordination sur l'espèce active cuivre cationique pour initier le cycle catalytique. La maîtrise de cette première étape permettrait d'éviter les réactions catalysées par l'acide libéré en raison de la réaction du centre métallique avec le nucléophile azoté. Une autre alternative serait d'employer des substrats portant une fonction alcool proche de la fonction alcène, similaire à ceux testés par Widenhoefer<sup>2</sup> dans des études sur l'amination d'alcools allyliques. Comme le suggère le groupe de Palomo<sup>3</sup>, la présence de cette fonction alcool permettrait de stabiliser le centre métallique et favoriserait la coordination de l'alcène par rapport à celle du nucléophile azoté.

Pour ce qui concerne les catalyseurs à l'or, si l'on considère que la réactivité du système catalytique d'or (I) est due à son acidité de Lewis, l'emploi de ligands appauvris en électrons, comme peut être des phosphites, pourrait augmenter cette acidité de Lewis et donc exacerber l'activité de tels catalyseurs. Toutefois, comme nous l'avons démontré, un juste équilibre est à trouver entre le caractère électro-donneur du ligand et son encombrement stérique. D'autre part, il pourrait être intéressant de continuer d'étendre la gamme de réactivité des alcènes activés, dans le cas où la réaction sans catalyseur (ou réaction de fond) n'est pas présente et de tenter ensuite une version asymétrique via, par exemple, l'emploi de ligands aminocarbènes chiraux. Enfin, comme les sels d'argent peuvent être actifs en catalyse d'hydroamination, une étude pourrait être menée afin d'explorer des complexes organométalliques à base d'argent (I) et d'un ligand à définir, pour la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes activés.

---

<sup>2</sup> a) P. Mukherjee, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1405 ; b) P. Mukherjee, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1184.

<sup>3</sup> a) C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154 ; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gomez-Bengoa, J. M. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188.

Pour la suite des travaux sur l'hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes, il serait intéressant de continuer l'étude initiée en optimisant les ligands chiraux associés aux complexes d'or. De plus, un résultat prometteur a été obtenu lors de l'essai réalisé avec deux équivalents de ligand par rapport au centre métallique. Dans ce cas, il faudra chercher à saisir le rôle du second équivalent de ligand. Concernant l'hydroamination intramoléculaire des allènes, l'extension de la gamme de substrats pourrait être menée en faisant varier le substituant en position terminale de l'allène, le substituant sur l'atome d'azote et enfin la structure et la taille de l'espaceur entre les fonctions allène et amine. Si le système catalytique développé dans ce chapitre a semblé être plus adapté aux réactions d'hydroamination intramoléculaire des allènes, celui-ci pourrait être testé pour d'autres réactions comme l'hydroalkoxylation intramoléculaire des allènes ou encore l'hydroamination intermoléculaire asymétrique des allènes. Pour cette dernière réaction, il serait intéressant de vérifier la présence d'une racémisation au cours du temps du produit de la réaction, ce problème ayant été rencontré avec les catalyseurs binucléaires d'or (I).<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175.

**Partie expérimentale**

## Généralités

### 1- Conditions générales

Toutes les expériences (catalyses, synthèses organiques et organométalliques) ont été réalisées sous atmosphère d'azote sec en employant un système de rampe mixte (vide / azote) et les techniques dites de Schlenk. Des pièges à eau et à oxygène ont été installés en entrée de « rampe » pour s'assurer de la pureté de l'atmosphère d'azote employée. Tous les composés organométalliques et ligands ont été stockés pesés en boîte à gants.

Des solvants secs ont été employés pour les synthèses et les catalyses. Le toluène, le THF, le benzène et le 1,4-dioxane ont été distillés sur Na/benzophénone puis stockés sous flux d'azote et sur tamis moléculaire activé (4Å). L'éther diéthylique, le pentane et le DCM sont séchés par passage sur des colonnes d'alumine activé (« fontaine à solvant » MBraun SPS 800). Le TCE est distillé sur CaH<sub>2</sub> puis stocké sur tamis moléculaire activé (4Å).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) employées sont des plaques prédécoupées du type Merck (0,20 mm Alugram Sil 60 G/UV<sub>254</sub>). Les chromatographies flash ont été réalisées avec un gel de silice du type Macherey (Kieselgel 60).

### 2- Appareillage

Les analyses RMN ont été réalisées sur des spectromètres BRUKER Avance AV300 (analyses de routines), et AVX400 (températures variables et cinétiques). Les spectres sont référencés par rapport au Me<sub>4</sub>Si, les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm (partie par million) et les constantes de couplages (J) en Hz. Le 1,3,5-triméthoxybenzène ou le 1,2,4,5-tétrachlorobenzène ont servi de références internes. Les abréviations utilisées pour les multiplicités des signaux sont les suivantes : m = multiplet, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, etc, dd = doublet de doublets, tt = triplet de triplets...

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées à l'aide des appareils Varian 3900 et Varian 430, équipés d'une colonne Alltech EconoCap EC-5<sup>TM</sup> (30m, 0.32mm, 0.25 $\mu$ m) avec le programme suivant : 5°C/min, 100-230°C, 36 min, et avec le tétradécane comme standard interne. L'azote a été le gaz vecteur et l'injecteur a été réglé à une température de 250°C. Les analyses de types MS-CPG ont été réalisées à l'aide de l'appareil Shimadzu QP2010+ (EI mode) avec une colonne Supelco SLB<sup>TM</sup>-5ms (30m, 0.25mm, 0.25 $\mu$ m).

Les analyses par chromatographie en phase liquide à haute pression ont été réalisées à l'aide des appareils équipés de détecteurs à barrettes de diodes : Thermo-Finnigan 1000, Hitachi-VWR LaChromElite L-2000.

Les analyses par diffraction des rayons X ont été exécutées sur un diffractomètre Smart Apex II Bruker AXS avec mode Molybdènes ( $K\alpha_1$ ,  $K\alpha_2$ ).

Les spectres infrarouges ont été acquis à l'aide d'un spectromètre ThermoScientific-Nicolet 6700, sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ , et les échantillons ont été préparés avec une poudre de KBr dans un mortier.

Les analyses ESI-HRMS ont été effectuées au laboratoire CUMA-département pharmacie (Université Lille Nord de France).

Les analyses élémentaires (exprimées en pourcentage massique) ont été réalisées à l'Université « London Metropolitan » pour les échantillons sensibles. Les autres échantillons ont été effectués à l'aide d'un appareil Elementar Vario Micro Cube à l'UCCS-Université Lille Nord de France.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 343 à 25°C dans une cellule de 1 cm.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de point de fusion à tubes capillaires Barnstead Electrothermal 9300.

## Chapitre II

### 1- Procédures générales

#### Variation du précurseur métallique

513,6 mg (3 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 119,7 mg (0,3 mmol) de Dppe et le précurseur correspondant sont placés dans un Schlenk puis séchés pendant 30 minutes sous vide. Ensuite 4 mL de 1,4-dioxane et 288 mg (3 mmol) de norbornène sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures de réaction à 85°C, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis analysée par GC.

#### Variation du ligand

513,6 mg (3 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 33,5 mg (0,15 mmol) de CuBr<sub>2</sub> et le ligand correspondant sont placés dans un Schlenk puis séchés pendant 30 minutes sous vide. Ensuite 58,4 mg (0,3 mmol) d'AgBF<sub>4</sub> sont ajoutés en boîte à gants, puis 4 mL de 1,4-dioxane et 288 mg (3 mmol) de norbornène sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures de réaction à 85°C, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis analysée par GC.

#### Variation du solvant

513,6 mg (3 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 33,5 mg (0,15 mmol) de CuBr<sub>2</sub> et 59,8 mg (0,15 mmol) de Dppe placés dans un Schlenk puis séchés pendant 30 minutes sous vide. Ensuite 58,4 mg (0,3 mmol) d'AgBF<sub>4</sub> sont ajoutés en boîte à gants, puis 4 mL du solvant correspondant et 288 mg (3 mmol) de norbornène sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures de réaction à 25 ou 60°C, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis analysée par GC.

#### Variation du sel d'argent

513,6 mg (3 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 33,5 mg (0,15 mmol) de CuBr<sub>2</sub> et 59,8 mg (0,15 mmol) de Dppe placés dans un Schlenk puis séchés pendant 30 minutes sous vide. Ensuite 0,3 mmol du sel d'argent correspondant sont ajoutés en boîte à gants, puis 4 mL de DCM et 288 mg (3 mmol) de norbornène sont ajoutés sous flux d'azote. Après 3 heures de réaction à 25°C, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis analysée par GC.

Réactions du *p*-toluène-sulfonamide avec divers alcènes

171,2 mg (1 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 11,2 mg (0,05 mmol) de CuBr<sub>2</sub> (ou 7,2 mg (0,05 mmol) de CuBr), 19,9 mg (0,05 mmol) de Dppe et 34,4 mg (0,1 mmol) d'AgSbF<sub>6</sub> (ou 17,2 mg (0,05 mmol) dans le cas de CuBr) sont ajoutés en boîte à gants, puis 1,5 mL de TCE et 4 mmol de l'alcène correspondant sont ajoutés sous flux d'azote. Après la réaction, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash.

Réactions de divers nucléophiles azotés avec le norbornène

1 mmol du nucléophile azoté correspondant, 11,2 mg (0,05 mmol) de CuBr<sub>2</sub>, 19,9 mg (0,05 mmol) de Dppe, 34,4 mg (0,1 mmol) d'AgSbF<sub>6</sub> et 94,1 mg (1 mmol) de norbornène sont ajoutés en boîte à gants, puis 1,5 mL de TCE sont ajoutés sous flux d'azote. Après agitation pendant le temps correspondant à 100°C, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash.

Essais mécanistiques

171,2 mg (1 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 11,2 mg (0,05 mmol) de CuBr<sub>2</sub>, 19,9 mg (0,05 mmol) de Dppe, 34,4 mg (0,1 mmol) d'AgSbF<sub>6</sub> et 94,1 mg (1 mmol) de norbornène sont ajoutés en boîte à gants, puis 1,5 mL de DCM sont ajoutés sous flux d'azote. Les additifs sont ajoutés en fin de procédures sous flux d'azote. Après 3 heures d'agitation à 25°C, la solution est filtrée sur Célite™ avec du DCM, puis analysée en CPG.

Essais en version asymétrique

34,2 mg (0,2 mmol) de *p*-toluène-sulfonamide, 2,2 mg (0,01 mmol) de CuBr<sub>2</sub>, 0,02 mmol du sel d'argent correspondant et 18,9 mg (0,2 mmol) de norbornène et 0,01 mmol du ligand chiral correspondant sont ajoutés en boîte à gants, puis 1,0 mL de DCM sont ajoutés sous flux d'azote. Après agitation pendant le temps correspondant à 40°C, la solution est filtrée sur silice avec du DCM, puis analysée en CPG et HPLC (colonne : Daicel Chiralpak™ IA, 95 *n*-hexane/5 *i*PrOH à 0,3 mL/min, détection UV à 200, 220 and 254 nm)

Suivi cinétique de la réaction catalysée par le complexe de cuivre (II)

78 mg (0,4 mmol) d'AgSbF<sub>6</sub>, 44,8 mg (0,2 mmol) de CuBr<sub>2</sub> et 79,6 mg (0,2 mmol) de Dppe sont placés sont ajoutés en boîte à gants, puis 6 mL de TCE sont ajoutés sous flux d'azote.



Après une nuit sous agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur Célite™ sèche, puis transférée dans un second Schlenk contenant 553,6 mg (4 mmol) de *p*-nitro-aniline et 376,5 mg (4 mmol) de norbornène. Cette solution est ensuite portée sous agitation à 100°C. Des échantillons de 50 µL sont collectés toutes les heures, filtrés sur Célite™ avec du DCM, puis analysés en CPG et RMN <sup>1</sup>H.

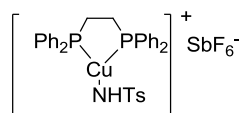
Suivi cinétique de la réaction catalysée par le HBF<sub>4</sub>(OMe)<sub>2</sub>

20,6 µL (0,2 mmol) de HBF<sub>4</sub>(OMe)<sub>2</sub>, 553,6 mg (4 mmol) de *p*-nitro-aniline et 376,5 mg (4 mmol) de norbornène sont ajoutés en boîte à gants, puis 6 mL de TCE sec sont ajoutés sous flux d'azote. Cette solution est ensuite portée sous agitation à 100°C. Des échantillons de 50 µL sont collectés toutes les heures, filtrés sur Célite™ avec du DCM, puis analysés en CPG et RMN <sup>1</sup>H.

## 2- Synthèse des composés organométalliques

[Diphénylphosphinoethano][4-méthyl-benzène-sulfonamido-κ-N-] cuivre (I)

hexafluoroantimonate: [dppeCuNHTos][SbF<sub>6</sub>] complexe A



Dans un Schlenk, 0,23 mmol (52 mg) de CuBr<sub>2</sub>, 0,23 mmol (93 mg) de Dppe et 0,46 mmol (160 mg) d'AgSbF<sub>6</sub> sont dissoutes dans 5 mL de dichlorométhane sec. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, le mélange obtenu est filtré sur Célite™ sèche. 0,23 mmol (40 mg) de *p*-toluène-sulfonamide sont alors ajoutées sous flux d'azote. La solution est placée 10 minutes au bain à ultrasons puis 10 autres minutes sous agitation à température ambiante, un solide gris est obtenu après évaporation à sec. Après deux recristallisations avec un mélange dichlorométhane/pentane, 80 mg (40 % de rendement) du **complexe A** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : δ = 2,16 (*s*, 4H), 2,47 (*s*, 3H), 4,87 (*s* large, 1H), 7,22 (*m*, 4H), 7,36 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (*m*, 8H), 7,69 (*m*, 8H), 7,81 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 2H).

RMN <sup>31</sup>P (121,5 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : δ 50,0.

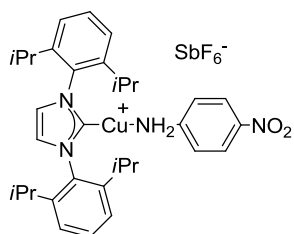
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : δ = 21,2, 29,7, 126,3, 129,1, 129,6, 129,7, 130,4, 131,0, 131,6, 132,1, 132,7, 138,9, 143,9.

IR ν (cm<sup>-1</sup>) (KBr, cellule inerte) 3360 (*s*), 3260 (*s*), 1304 (*vs*), 1160 (*s*).

Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $C_{33}H_{32}F_6O_2P_2NSCuSb$  : C 45,67 ; H 3,72 ; N 1,61 ; mesurée : C 45,44 ; H 3,61 ; N 1,75.

[1,3-bis(2,6-di-*i*-propyl-phenyl)imidazol-2-ylidene][4-nitroaniline- $\kappa$ -N-] cuivre (I)

hexafluoroantimonate : [(IPr)Cu(NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)] [SbF<sub>6</sub>] complexe B



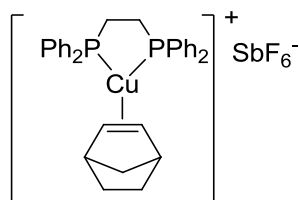
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>1</sup> Dans un Schlenk, 0,1 mmol (50 mg) IPrCuCl et 0,1 mmol (36 mg) d'AgSbF<sub>6</sub> sont placées, puis 4 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après une heure sous agitation à température ambiante, le mélange obtenu est filtré sur Célite<sup>TM</sup>. Le filtrat est concentré sous vide jusqu'à obtenir une solution d'environ 2 mL, puis cette solution est canulée vers un second Schlenk, où l'on aura dissous au préalable 0,1 mmol (14 mg) de *p*-nitroaniline dans 4 mL de THF sec. Cette solution est laissée sous agitation une heure à 60°C. Après évaporation à sec du solvant, 74 mg (90 % de rendement) du **complexe B** sont obtenus sous forme d'un solide jaune.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) :  $\delta$  = 1,17 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 12H<sub>8</sub>), 1,24 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 12H<sub>8</sub>), 2,47 (*sept*, <sup>3</sup>*J* = 7,9 Hz, 4H<sub>7</sub>), 5,08 (*s*, 2H<sub>13</sub>), 6,70 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,2 Hz, 2H<sub>10</sub>), 7,32 (*m*, 6H<sub>2,5</sub>), 7,57 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 2H<sub>6</sub>), 7,99 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,2 Hz, 2H<sub>11</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) :  $\delta$  = 23,6, 24,6, 29,7, 120,1, 124,2, 124,4, 125,7, 130,9, 133,9, 144,3, 145,5, 176,5.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $C_{33}H_{43}F_6N_4O_2CuSb$  : C 47,93 ; H 5,24 ; N 6,77 ; mesurée : C 47,81 ; H 5,11 ; N 6,65.

[dppeCuNorbornene]SbF<sub>6</sub> complexe C

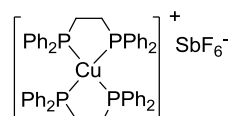


<sup>1</sup> C. Munro-Leighton, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1446.

Données cristallographiques de complexe C	
formula	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> CuP <sub>2</sub> F <sub>6</sub> SbCH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
mol. wt	876.76
cryst. Syst.	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
<i>a</i> (Å)	10.8451(2)
<i>b</i> (Å)	17.2706(3)
<i>c</i> (Å)	19.1103(3)
$\alpha$ (deg)	90
$\beta$ (deg)	101.3150(10)
$\gamma$ (deg)	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	3509.81(10)
<i>Z</i>	4
color	colourless
crystal dim. (mm)	0.49×0.32×0.17
<i>D</i> <sub>calc</sub> (gcm <sup>-3</sup> )	1.659
<i>F</i> <sub>000</sub>	1752
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.675
trans. Min. and max	0.5382/0.7470
<i>T</i> (K)	100 (2)
scan mode	omega-scan and phi-scan
<i>hkl</i> limits	-13,+13/-21,+21/-23,+23
<i>2</i> $\theta$ limits (deg)	1.60/26.00
num. of data meas.	6907
num. of data with <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )	6361
num. of var.	423
<i>R</i>	0.033
<i>R</i> <sub>w</sub>	0.081
GOF	1.040
$\Delta\rho_{\min}, \Delta\rho_{\max}$ (eÅ <sup>-3</sup> )	-1.33/+2.21

Bis[bis(diphenylphosphino)ethano] cuivre (I) hexafluoroantimonate : [(dppe)<sub>2</sub>Cu][SbF<sub>6</sub>]

**complexe D**



Dans un Schlenk, 0,47 mmol (67 mg) de CuBr, 0,94 mmol (370 mg) de Dppe et 0,47 mmol (161 mg) d'AgSbF<sub>6</sub> sont dissous dans 5 mL de dichlorométhane sec. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, le mélange obtenu est filtré sur Célite<sup>TM</sup> sèche et sous atmosphère inerte pour ôter

les traces d'AgCl avec du DCM sec. La solution obtenue est évaporée. 486 mg (95 % de rendement) du **complexe D** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta = 2,48$  (*m*, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 7,25 (*m*, 30H,  $\text{H}_{Ar}$ ), 7,41 (*m*, 10H,  $\text{H}_{Ar}$ ).

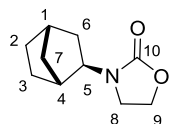
RMN  $^{31}\text{P}$  (121,5 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta = 7,24$  (singulet très large), 4,17 (*d*,  $^3J = 17,8$  Hz), 2,11 (*d*,  $^3J = 17,7$  Hz). Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{F}_6\text{P}_4\text{CuSb}$  : C 56,98 ; H 4,41; mesurée : C 56,90 ; H 4,30.

Données cristallographiques de Complexe D	
formula	$\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{CuP}_4\text{F}_6\text{SbCH}_2\text{Cl}_2$
mol. wt	1181.00
cryst. Syst.	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
$a$ (Å)	15.1262(3)
$b$ (Å)	18.6026(4)
$c$ (Å)	18.4724(4)
$\alpha$ (deg)	90
$\beta$ (deg)	91.9610(10)
$\gamma$ (deg)	90
$V$ (Å <sup>3</sup> )	5194.84
$Z$	4
color	colourless
crystal dim. (mm)	0.48×0.25×0.21
$D_{\text{calc}}$ (gcm <sup>-3</sup> )	1.510
$F_{000}$	2384
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.212
trans. Min. and max	0.853/1.000
$T$ (K)	100(2)
scan mode	omega-scan and phi-scan
$hkl$ limits	-19,+20/-24,+24/-23,+24
$2\theta$ limits (deg)	2.5/28.3
num. of data meas.	12831
num. of data with $I > 2 \sigma(I)$	10116
num. of var.	604
$R$	0.041
$R_w$	0.102
GOF	1.078
$\Delta\rho_{\text{min}}, \Delta\rho_{\text{max}}$ (eÅ <sup>-3</sup> )	-1.56/+1.53

### 3- Produits des catalyses

#### a- Produits nouveaux

##### *N*-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-oxazolidin-2-one **3c**



177 mg (0,98 mmol, 95 % de rendement) obtenus à partir de 1,03 mmol de **2c**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [7:3] d'éther de pétrole et d'acétone (Rf = 0,6).

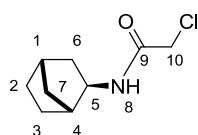
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 1,30 (*m*, 4H), 1,50 (*m*, 3H), 1,78 (*m*, 1H), 2,25 (*s*, 1H), 2,31 (*s*, 1H), 3,55 (*m*, 2H<sub>8</sub>), 3,78 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 8 Hz et <sup>3</sup>*J* = 5 Hz, 1H<sub>5</sub>), 4,20-4,35 (*m*, 2H<sub>9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 27,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 28,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 36,0 (CH, C<sub>4</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 40,5 (CH, C<sub>1</sub>), 42,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 56,4 (CH, C<sub>5</sub>), 61,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 158,2 (C<sub>10</sub>).

IR ν (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2870, 1743, 1263.

HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N, 182,1176 (MH<sup>+</sup>), mesurée 182,1177.

##### *N*-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-2-chloroacetamide **3d**



132 mg (0,71 mmol, 72 % de rendement) obtenus à partir de 0,98 mmol de **2d**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 1,00-1,30 (*m*, 5H), 1,35-1,55 (*m*, 2H), 1,85 (*m*, 1H), 2,17 (*m*, 1H), 2,25 (*m*, 1H), 3,66 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 3,5 Hz et <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 1H<sub>5</sub>), 3,95 (*s*, 2H<sub>10</sub>), 6,34 (*s*, 1H<sub>8</sub>).

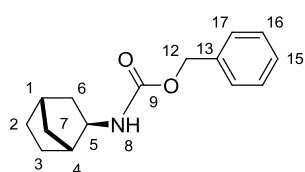
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 26,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 28,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 35,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 35,7 (CH, C<sub>4</sub>), 40,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 42,2 (CH, C<sub>1</sub>), 42,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 53,1 (CH, C<sub>5</sub>), 164,9 (C<sub>9</sub>).

IR ν (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3291, 2870, 1655, 1549. Température de fusion : 123-125°C.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClNO : C 57,60 ; H 7,52 ; N 7,46 ; mesurée : C 57,15 ; H 7,21 ; N 7,10.

##### *N*-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamic acid benzyl ester **3h**

215,8 mg (0,88 mmol, 80 % de rendement) obtenus à partir de 1,1 mmol de **2h**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,6$ ).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,05-1,40$  (*m*, 5H), 1,50 (*m*, 2H), 1,70-1,85 (*m*, 1H), 2,20-2,35 (*m*, 2H), 3,50-3,60 (*m*, 1H<sub>5</sub>), 4,70 (*s*, 1H<sub>8</sub>), 5,1 (*s*, 2H<sub>12</sub>), 7,30-7,45 (*m*, 5H<sub>15,16,17</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 26,3$  ( $\text{CH}_2$ , C<sub>3</sub>), 28,1 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>2</sub>), 35,3 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 35,6 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 40,4 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>6</sub>), 42,5 ( $\text{CH}$ , C<sub>1</sub>), 54,3 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 66,5 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>12</sub>), 128,1 (2 CH, C<sub>17</sub>), 128,2 ( $\text{CH}$ , C<sub>15</sub>), 128,5 (2 CH, C<sub>16</sub>), 136,6 (C<sub>13</sub>), 155,6 (C<sub>9</sub>).

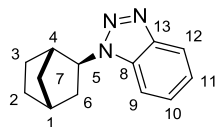
IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 2956, 2870, 1682, 1545, 1256. Température de fusion : 148-150°C.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$ , 246,1489 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée 246,1487.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$  : C 73,44 ; H 7,81 ; N 5,71 ; mesurée : C 72,91 ; H 7,89 ; N 5,47.

#### *N*-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole **3j<sub>1</sub>**

46 mg (0,21 mmol, 21 % de rendement) obtenus à partir de 1 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,3$ ).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,30-2,10$  (*m*, 7H), 2,50-2,80 (*m*, 3H), 4,60 (*dd*,  $^3J = 3,8$  Hz et  $^3J = 8,4$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 7,30-7,45 (*m*, 2H<sub>10,11</sub>), 7,56 (*d*,  $^3J = 8,3$  Hz, 1H<sub>9</sub>), 8,07 (*d*,  $^3J = 8,3$  Hz, 1H<sub>12</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 27,1$  ( $\text{CH}_2$ , C<sub>3</sub>), 28,7 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>2</sub>), 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 36,0 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 37,3 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>6</sub>), 42,9 ( $\text{CH}$ , C<sub>1</sub>), 61,9 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 109,7 ( $\text{CH}$ , C<sub>9</sub>), 119,9 ( $\text{CH}$ , C<sub>12</sub>), 123,8 ( $\text{CH}$ , C<sub>10</sub>), 126,8 ( $\text{CH}$ , C<sub>11</sub>), 133,0 (C<sub>8</sub>), 146,3 (C<sub>13</sub>).

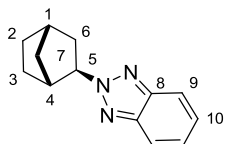
IR  $\nu$ : 2963, 2868, 1454  $\text{cm}^{-1}$ . Température de fusion : 75-77°C.

HRMS (ESI) calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3$ , 214,13387 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée 214,1338.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$  : C 73,21 ; H 7,09 ; N 19,70 ; mesurée : C 73,64 ; H 7,47 ; N 20,14.

#### *N*-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-2H-benzo[d][1,2,3]triazole **3j<sub>2</sub>**

30 mg (0,14 mmol, 14 % de rendement) obtenus à partir de 1 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,7$ ).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,20\text{-}1,80$  (*m*, 7H), 2,50-2,85 (*m*, 3H), 4,88 (*dd*,  $^3J = 4,2$  Hz et  $^3J = 8,5$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 7,39 (*m*, 2H<sub>10</sub>), 7,89 (*m*, 2H<sub>9</sub>).

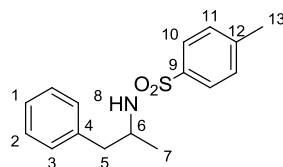
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 27,1$  ( $\text{CH}_2$ , C<sub>3</sub>), 28,5 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>2</sub>), 35,8 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 36,1 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 38,2 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>6</sub>), 44,1 ( $\text{CH}$ , C<sub>1</sub>), 69,4 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 118,0 (2  $\text{CH}$ , C<sub>9</sub>), 126,0 (2  $\text{CH}$ , C<sub>10</sub>), 143,9 (2 C<sub>8</sub>).

IR  $\nu$ : 2955, 2870, 1277  $\text{cm}^{-1}$ . Température de fusion : 45-47°C.

HRMS (ESI) calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3$ , 214,13387 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée 214,13374.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$  : C 73,21 ; H 7,09 ; N 19,70 ; mesurée : C 72,69 ; H 7,09 ; N 20,34.

#### *N*-1-phenylpropan-2-yl-*p*-toluenesulfonamide **4e**



247 mg (0,85 mmol, 88 % de rendement) obtenus à partir de 0,97 mmol de **2a**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,1$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,10$  (*d*,  $J = 6,5$  Hz, 3H<sub>7</sub>), 2,43 (*s*, 3H<sub>13</sub>), 2,69 (*dd*,  $J = 4,5$  Hz, 2H<sub>5</sub>), 3,53 (*sep*,  $J = 6,5$  Hz, 1H<sub>6</sub>), 4,58 (*d*,  $J = 6,5$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 7,04 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 7,24 (*m*, 5H<sub>1,2,3</sub>), 7,64 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 2H<sub>10</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 21,3$  ( $\text{CH}_3$ , C<sub>7</sub>), 21,5 ( $\text{CH}_3$ , C<sub>13</sub>), 43,4 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>5</sub>), 50,9 ( $\text{CH}$ , C<sub>6</sub>), 126,6 ( $\text{CH}$ , C<sub>1</sub>), 127,0 (2  $\text{CH}$ , C<sub>3</sub>), 128,5 (2  $\text{CH}$ , C<sub>10</sub>), 129,4 (2  $\text{CH}$ , C<sub>2</sub>), 129,6 (2  $\text{CH}$ , C<sub>11</sub>), 137,1 (C<sub>12</sub>), 137,6 (C<sub>4</sub>), 143,1 (C<sub>9</sub>).

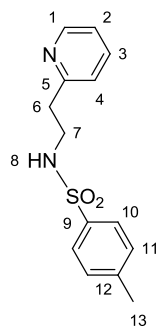
IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3323, 2965, 2927, 1313, 1157.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NS}$  : 290,12093 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 290,12080.

#### *N*-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-*p*-toluenesulfonamide **4f**

47 mg (0,17 mmol, 16 % de rendement) obtenus à partir de 1,07 mmol de **2a**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,1$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 2,41$  (*s*, 3H<sub>13</sub>), 2,93 (*t*,  $J = 6,3$  Hz, 2H<sub>6</sub>), 3,35 (*q*,  $J = 6,3$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 6,23 (*t*,  $J = 5,7$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 7,07 (*dd*,  $J = 4,5$  Hz et  $J = 7,5$  Hz, 1H<sub>4</sub>), 7,14 (*t*,  $J = 8,3$  Hz,



1H<sub>2</sub>), 7,26 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H<sub>11</sub>), 7,58 (*td*, *J* = 1,8 Hz et *J* = 7,8 Hz, 1H<sub>3</sub>), 7,72 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H<sub>10</sub>), 8,46 (*d*, *J* = 4,5 Hz, 1H<sub>1</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 21,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 42,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 121,8 (CH, C<sub>2</sub>), 123,5 (CH, C<sub>4</sub>), 127,0 (2 CH, C<sub>10</sub>), 129,7 (2 CH, C<sub>11</sub>), 136,8 (CH, C<sub>3</sub>), 137,1 (C<sub>9</sub>), 143,2 (C<sub>12</sub>), 149,1 (CH, C<sub>1</sub>), 158,9 (C<sub>5</sub>).

IR ν (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3063, 2956, 2864, 1324, 1155. Température de fusion : 120-122°C.

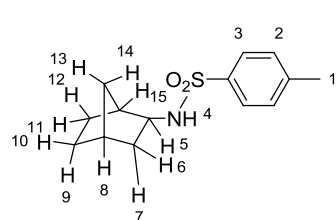
HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S, 277,1005 (MH<sup>+</sup>), mesurée 277,1003.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S : C 60,85 ; H 5,84 ; N 10,14 ; S 11,60 ; mesurée : C 60,9 ; H 5,81 ; N 10,78 ; S 11,13.

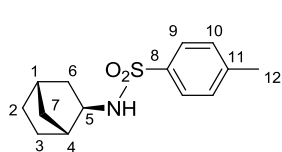
## b- Autres produits

### N-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-p-toluènesulfonamide 3a<sup>2</sup>

Obtenu sous forme d'un solide blanc, après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,5). Température de fusion : 129-131°C.



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 0,9-1,25 (*m*, 4H<sub>6,9,11,13</sub>), 1,3-1,5 (*m*, 3H<sub>10,12,14</sub>), 1,57 (*ddd*, *J* = 13,5 Hz, *J* = 8 Hz et *J* = 2 Hz, 1H<sub>7</sub>), 2,10 (*m*, 1H<sub>8</sub>), 2,18 (*m*, 1H<sub>15</sub>), 2,43 (*s*, 3H<sub>1</sub>), 3,11 (*td*, *J* = 7,5 Hz et *J* = 3 Hz, 1H<sub>5</sub>), 4,93 (*d*, *J* = 7 Hz, 1H<sub>4</sub>), 7,30 (*d*, *J* = 8 Hz, 2H<sub>2</sub>), 7,76 (*d*, *J* = 8 Hz, 2H<sub>3</sub>).



RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 21,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 28,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 35,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 35,6 (CH, C<sub>4</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 42,5 (CH, C<sub>1</sub>), 56,7 (CH, C<sub>5</sub>), 127,1 (2CH, C<sub>9</sub>), 129,7 (2CH, C<sub>10</sub>), 138 (C<sub>8</sub>), 143,2 (C<sub>11</sub>).

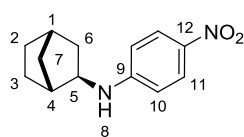
### N-(4-nitrophenyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-amine 3b<sup>3</sup>

<sup>2</sup> a) D. Karstedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640 ; b) J. L. McBee, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16562 ; c) X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707 ; d) J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3561 ; e) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.

<sup>3</sup> a) K. Motokura, N. Nakagiri, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4617 ; b) X. Cheng, Y. Xia, H. Wei, B. Xu, C. Zhang, Y. Li, G. Qian, X. Zhang, K. Li, W. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1929 ; c) H. Wei, G. Quian, Y. Xia, K. Li, Y. Li, W. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4471.



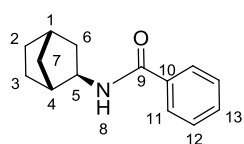
Obtenu sous forme d'une huile jaune après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,7$ ).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,0\text{-}1,35$  (*m*, 4H), 1,4-1,65 (*m*, 3H), 1,85 (*m*, 1H), 2,30 (*s*, 1H), 2,40 (*s*, 1H), 3,27 (*m*, 1H<sub>5</sub>), 4,50 (*s*, 1H<sub>8</sub>), 6,46 (*d*,  $^3J = 9,0$  Hz, 2H<sub>10</sub>), 8,02 (*d*,  $^3J = 9,0$  Hz, 2H<sub>11</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26,3$  ( $\text{CH}_2$ , C<sub>3</sub>), 28,6 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>2</sub>), 35,2 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 35,5 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 41,1 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>6</sub>), 41,4 ( $\text{CH}$ , C<sub>1</sub>), 56,3 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 111,4 (2  $\text{CH}$ , C<sub>10</sub>), 126,4 (2  $\text{CH}$ , C<sub>11</sub>), 137,3 (C<sub>12</sub>), 152,8 (C<sub>9</sub>).

#### N-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-benzamide 3e<sup>4</sup>



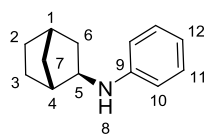
79 mg (0,367 mmol, 35 % de rendement) obtenus à partir de 1,05 mmol de **2e**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2]

d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,3$ ). Température de fusion : 148-150°C.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,10\text{-}1,70$  (*m*, 7H), 1,80-1,95 (*m*, 1H), 2,10-2,20 (*s*, 2H), 3,91 (*m*, 1H<sub>5</sub>), 6,10 (*s*, 1H<sub>8</sub>), 7,30-7,50 (*m*, 3H<sub>Ar</sub>), 7,60-7,80 (*m*, 2H<sub>Ar</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26,5$  ( $\text{CH}_2$ , C<sub>3</sub>), 28,2 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>2</sub>), 35,7 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 35,8 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 40,5 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>6</sub>), 42,5 ( $\text{CH}$ , C<sub>1</sub>), 53,4 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 126,9 (2  $\text{CH}$ , C<sub>11</sub>), 128,5 (2  $\text{CH}$ , C<sub>12</sub>), 131,3 ( $\text{CH}$ , C<sub>13</sub>), 135,0 (C<sub>10</sub>), 166,8 (C<sub>9</sub>).

#### N-Phenylbicyclo[2.2.1]hept-2-amine 3g<sup>5</sup>



25,9 mg (0,138 mmol, 14 % de rendement) obtenus à partir de 1,0 mmol de **2g**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine ( $R_f = 0,55$ ).

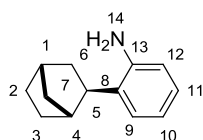
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,10\text{-}1,30$  (*m*, 4H), 1,40-1,65 (*m*, 4H), 1,80 (*m*, 1H), 2,30 (*m*, 2H), 3,26 (*s*, 1H<sub>8</sub>), 6,58 (*d*,  $J = 7,5$  Hz, 2H<sub>10</sub>), 6,69 (*t*,  $J = 7,5$  Hz, 1H<sub>12</sub>), 7,17 (*t*,  $J = 7,5$  Hz, 2H<sub>11</sub>).

<sup>4</sup> a) J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498 ; b) J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4914.

<sup>5</sup> a) J. J. Brunet, D. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 221 ; b) P. Yin, T-P. Loh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3791 ; c) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738.

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $28,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $35,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $35,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $41,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $41,2$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $56,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ),  $113,1$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $116,9$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $129,2$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $147,6$  ( $\text{C}_9$ ).

2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-aniline **3g**<sup>4</sup>



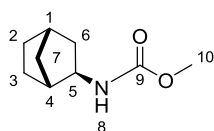
21,2 mg (0,113 mmol, 11 % de rendement) obtenus à partir de 1,0 mmol de **2g**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,65$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,20$ - $1,50$  (*m*, 3H),  $1,50$ - $1,70$  (*m*, 4H),  $1,80$  (*m*, 1H),  $2,40$  (*s*, 1H),  $2,50$  (*s*, 1H),  $2,60$  (*m*, 1H),  $3,65$  (*s*, 2H<sub>14</sub>),  $6,71$  (*d*,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H<sub>Ar</sub>),  $6,78$  (*t*,  $^3J = 7,5$ , 1H<sub>Ar</sub>),  $7,05$  (*t*,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H<sub>Ar</sub>),  $7,17$  (*d*,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H<sub>Ar</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 29,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $30,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $36,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $36,9$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $37,8$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $40,4$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $42,0$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ),  $115,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $118,4$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $125,3$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $126,3$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $131,4$  ( $\text{C}_8$ ),  $144,1$  ( $\text{C}_{13}$ ).

N-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamic acid methyl ester **3i**<sup>3</sup>

148,9 mg (0,88 mmol, 86 % de rendement) obtenus à partir de 1,02 mmol de **2i**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,4$ ). Température de fusion : 83-85°C.



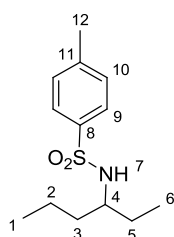
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,00$ - $1,30$  (*m*, 5H),  $1,40$ - $1,50$  (*m*, 2H),  $1,65$ - $1,85$  (*m*, 1H),  $2,20$  (*m*, 2H, *CH*),  $3,50$  (*m*, 1H<sub>5</sub>),  $3,65$  (*s*, 3H<sub>10</sub>),  $4,65$  (*s*, 1H<sub>8</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $28,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $35,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $35,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $40,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $42,5$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $51,8$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ),  $54,2$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $156,3$  ( $\text{C}_9$ ).

N-(hexan-3-yl)-p-toluenesulfonamide **4b**<sup>6</sup>

141,8 mg (0,555 mmol, 54 % de rendement) obtenus à partir de 1,03 mmol de **2a**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,4$ ).

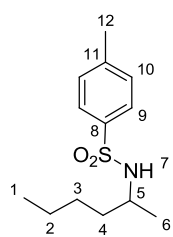
<sup>6</sup> a) T. Shono, Y. Matsamura, K. Katoh, K. Takeuchi, K. Sasaki, T. Kamada, R. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2368 ; b) D. Karshedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640.



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,70-0,85$  (*m*,  $6\text{H}_{1,6}$ ),  $1,10-1,50$  (*m*,  $6\text{H}_{2,3,5}$ ),  $2,45$  (*s*,  $3\text{H}_{12}$ ),  $3,18$  (*sex*,  $^3J = 7,0$  Hz,  $1\text{H}_4$ ),  $4,24$  (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz,  $1\text{H}_7$ ),  $7,30$  (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ),  $7,78$  (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz,  $2\text{H}_9$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 9,5$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $13,8$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ),  $18,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $21,5$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $27,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $36,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $55,1$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $127,0$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $129,5$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $138,2$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $143,1$  ( $\text{C}_8$ ).

#### N-(hexan-2-yl)-p-toluenesulfonamide 4b<sub>2</sub><sup>5</sup>

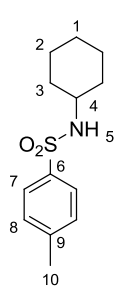


94,5 mg (0,37 mmol, 36 % de rendement) obtenus à partir de 1,03 mmol de 2a, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,4$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,82$  (*t*,  $^3J = 6,0$  Hz,  $3\text{H}_1$ ),  $1,03$  (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz,  $3\text{H}_6$ ),  $1,10-1,50$  (*m*,  $6\text{H}_{2,3,4}$ ),  $2,45$  (*s*,  $3\text{H}_{12}$ ),  $3,31$  (*sept*,  $^3J = 7,0$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $4,24$  (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz,  $1\text{H}_7$ ),  $7,30$  (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ),  $7,78$  (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz,  $2\text{H}_9$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 9,5$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $13,9$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ),  $21,8$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $22,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $27,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $37,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ),  $50,0$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ),  $127,0$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $129,6$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $138,3$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $143,2$  ( $\text{C}_8$ ).

#### N-Cyclohexyl-p-toluenesulfonamide 4c<sup>7</sup>



242,3 mg (0,956 mmol, 96 % de rendement) obtenus à partir de 0,996 mmol de 2a, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,35$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,00-1,30$  (*m*,  $5\text{H}_{\text{Cy}}$ ),  $1,40$  (*m*,  $1\text{H}_{\text{Cy}}$ ),  $1,60$  (*m*,  $2\text{H}_{\text{Cy}}$ ),  $1,70$  (*m*,  $2\text{H}_{\text{Cy}}$ ),  $2,40$  (*s*,  $3\text{H}_{10}$ ),  $3,05$  (*m*,  $1\text{H}_4$ ),  $4,62$  (*d*,  $^3J = 7,7$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $7,25$  (*d*,  $^3J = 8,4$  Hz,  $2\text{H}_8$ ),  $7,78$  (*d*,  $^3J = 8,4$  Hz,  $2\text{H}_7$ ).

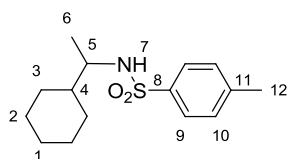
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 21,5$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $24,6$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $25,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $33,9$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $52,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $126,9$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $129,6$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $138,6$  ( $\text{C}_9$ ),  $143,0$  ( $\text{C}_6$ ).

#### N-(1-cyclohexylethyl)-p-toluenesulfonamide 4d<sup>8</sup>

<sup>7</sup> X. Giner, C. Nájera, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2919.

<sup>8</sup> a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. Raju, K. Ravindar, R. Narender, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 651 ; b) S. G. Pyne, Z. Dong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5517.

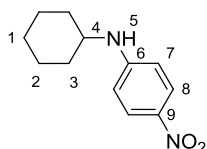
141,8 mg (0,505 mmol, 50 % de rendement) obtenus à partir de 1,01 mmol de **2a**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,3).



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0,93 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 3H<sub>6</sub>), 0,75-1,30 (*m*, 5H), 1,75-1,50 (*m*, 6H), 2,45 (*s*, 3H<sub>12</sub>), 3,15 (*m*, 1H<sub>5</sub>), 4,35 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,8 Hz, 1H<sub>7</sub>), 7,29 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,5 Hz, 2H<sub>10</sub>), 7,75 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, 2H<sub>9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 18,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 21,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 26,2 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 28,6 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 43,4 (CH, C<sub>4</sub>), 54,3 (CH, C<sub>5</sub>), 126,9 (2 CH, C<sub>9</sub>), 129,4 (2 CH, C<sub>10</sub>), 138,3 (C<sub>11</sub>), 142,9 (C<sub>8</sub>).

### N-Cyclohexyl-p-nitroaniline **5b**<sup>9</sup>



15 mg (0,068 mmol, 7 % de rendement) obtenus à partir de 1 mmol de **2b**, sous forme d'une huile jaune après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,6).

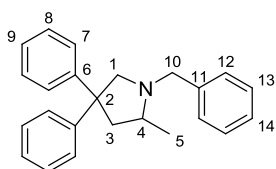
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1,25 (*m*, 3H), 1,45 (*m*, 2H), 1,70 (*m*, 1H), 1,80 (*m*, 2H), 2,00-2,15 (*m*, 2H), 3,38 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 4,45 (*m*, 1H<sub>5</sub>), 6,50 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,9 Hz, 2H<sub>7</sub>), 8,07 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 Hz, 2H<sub>8</sub>).

RMN <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 24,8 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 32,9 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 51,5 (CH, C<sub>4</sub>), 111,1 (2 CH, C<sub>7</sub>), 126,6 (2 CH, C<sub>8</sub>), 137,5 (C<sub>9</sub>), 152,4 (C<sub>6</sub>).

### 1-benzyl-2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine **7b**<sup>10</sup>

142 mg (0,434 mmol, 87 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **7b**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [95:5] de cyclohexane et de triéthylamine.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1,29 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,3 Hz, 3H<sub>5</sub>), 2,24 (*dd*, *J* = 7,4 Hz et *J* = 12,2 Hz, 1H<sub>3</sub>), 2,91-2,78 (*m*, 2H), 2,95-3,00 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 3,27 (*d*, <sup>2</sup>*J* = 13,2 Hz, 1H<sub>1</sub>), 3,66 (*d*, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,12 (*d*, <sup>2</sup>*J* = 13,2 Hz, 1H<sub>1</sub>), 7,45-7,10 (*m*, 15H<sub>7,8,9,12,13,14</sub>).



RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 19,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 48,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>),

<sup>9</sup> A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.

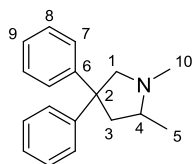
<sup>10</sup> C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070.

52,7 (C<sub>2</sub>), 58,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 59,9 (CH, C<sub>4</sub>), 66,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 125,6 (CH, C<sub>9</sub>), 126,0 (CH, C<sub>9</sub>), 127,0 (CH, C<sub>14</sub>), 127,4 (2 CH, C<sub>7</sub>), 127,6 (2 CH, C<sub>7</sub>), 128,0 (2 CH, C<sub>13</sub>), 128,3 (2 CH, C<sub>12</sub>), 128,4 (2 CH, C<sub>8</sub>), 128,8 (2 CH, C<sub>8</sub>), 140,3 (C<sub>11</sub>), 148,9 (C<sub>6</sub>), 150,9 (C<sub>6</sub>).

1,2-diméthyl-4,4-diphénylpyrrolidine 7c<sup>9</sup>

112 mg (0,446 mmol, 89 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **6c**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [95:5] de cyclohexane et de triéthylamine.

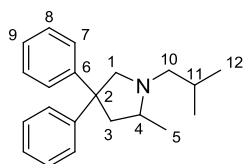
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1,21 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,1 Hz, 3H<sub>5</sub>), 2,27 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 8,7 Hz et <sup>2</sup>*J* = 13,0 Hz, 1H<sub>3</sub>), 2,41 (*s*, 3H<sub>10</sub>), 2,51-2,58 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 2,90 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,8 Hz, 1H<sub>1</sub>), 2,95 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz et <sup>2</sup>*J* = 13,0 Hz, 1H<sub>3</sub>), 3,86 (*d*, <sup>2</sup>*J* = 9,8 Hz, 1H<sub>1</sub>), 7,15-7,38 (*m*, 10H<sub>7,8,9</sub>).



RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 19,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 40,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 48,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 52,7 (C<sub>2</sub>), 61,9 (CH, C<sub>4</sub>), 70,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 125,6 (CH, C<sub>9</sub>), 125,9 (CH, C<sub>9</sub>), 127,1 (2 CH, C<sub>7</sub>), 127,4 (2 CH, C<sub>7</sub>), 128,1 (2 CH, C<sub>8</sub>), 128,2 (2 CH, C<sub>8</sub>), 149,1 (C<sub>6</sub>), 150,7 (C<sub>6</sub>).

1-isobutyl-2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine 7d<sup>11</sup>

136 mg (0,464 mmol, 93 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **6d**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [95:5] de cyclohexane et de triéthylamine.



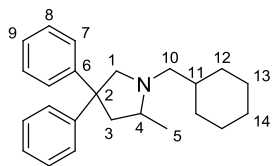
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0,93 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,6 Hz, 3H<sub>12</sub>), 0,99 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz, 3H<sub>12</sub>), 1,06 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 5,9 Hz, 3H<sub>5</sub>), 1,78 (*m*, 1H<sub>11</sub>), 2,03-2,14 (*m*, 2H<sub>10</sub>), 2,42 (*t*, <sup>2</sup>*J* = 11,0 Hz, 1H<sub>3</sub>), 2,64 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 2,78 (*d*, <sup>2</sup>*J* = 9,6 Hz, 1H<sub>1</sub>), 2,87 (*dd*, *J* = 7,6 Hz et *J* = 12,8 Hz, 1H<sub>3</sub>), 3,83 (*d*, <sup>2</sup>*J* = 9,6 Hz, 1H<sub>1</sub>), 7,12-7,31 (*m*, 10H<sub>7,8,9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 19,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 21,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 27,8 (CH, C<sub>11</sub>), 48,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 52,7 (C<sub>2</sub>), 60,3 (CH, C<sub>4</sub>), 62,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 67,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 125,4 (CH, C<sub>9</sub>), 125,8 (CH, C<sub>9</sub>), 127,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 127,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 127,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 128,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 148,9 (C<sub>6</sub>), 151,3 (C<sub>6</sub>).

<sup>11</sup> H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **09**, 11, 2145.

1-(cyclohexylmethyl)-2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine 7e<sup>12</sup>

156 mg (0,468 mmol, 94 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **6e**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [95:5] de cyclohexane et de triéthylamine.



RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0,85 (*m*, 2H), 1,10 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,17 (*m*, 3H), 1,46 (*m*, 1H), 1,64 (*m*, 3H), 2,03 (*m*, 3H), 2,47 (*t*, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,56 (*m*, 1H), 2,73 (*m*, 1H), 2,79 (*dd*, *J* = 7,4 Hz et *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,87 (*d*, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,07 (*m*, 1H), 7,26-7,14 (*m*,

9H<sub>7,8,9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 19,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 32,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 37,3 (CH, C<sub>11</sub>), 48,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 52,8 (C<sub>2</sub>), 60,4 (CH, C<sub>4</sub>), 61,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 67,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 125,4 (CH, C<sub>9</sub>), 125,8 (CH, C<sub>9</sub>), 127,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 127,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 127,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 128,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 149,2 (C<sub>6</sub>), 151,6 (C<sub>6</sub>).

## Chapitre III

### 1- Procédures générales

#### Tests en optimisation des conditions expérimentales

15,5 mg (0,025 mmol) du complexe correspondant et 0,5 mmol de benzamide **2e** sont ajoutés dans un Schlenk. Après 30 minutes sous vide, 6,4 mg (0,025 mmol) du sel d'argent correspondant sont ajoutés en boîte à gants. Puis 1 mL de TCE et la quantité de 2-cyclohexénone correspondante sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation à 100°C pendant 20 heures, puis celle-ci est concentrée sous vide. L'huile obtenue est diluée dans le dichlorométhane puis filtrée sur Célite<sup>TM</sup> et analysée par CPG.

#### Essais en ajouts d'additifs pour la réaction de la benzylamine avec l'acrylate de *n*-butyle

1 mL de toluène sec, 5,0 mmol d'acrylate de *n*-butyle distillé, 0,5 mmol de benzylamine et l'additif correspondant sont ajoutés sous flux d'azote dans un Schlenk sec. La solution est

<sup>12</sup> Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570 ; b) K. D. Hesp, M. Stradiotto, *Org. Lett.* **09**, *11*, 1449.

ensuite portée sous agitation à la température et pendant le temps correspondants, puis concentrée sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash.

Réactions du benzotriazole avec divers accepteurs de Michael

15,5 mg (0,025 mmol) d'IPrAuCl, 0,5 mmol de benzotriazole **2j** et 5 mmol de l'accepteur de Michael (si celui-ci est un solide) sont ajoutés dans un Schlenk. Après 30 minutes sous vide, 6,4 mg (0,025 mmol) d'AgOTf sont ajoutés en boîte à gants. Puis 1 mL de TCE et 5 mmol de l'accepteur de Michael (si celui-ci est une huile) sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation à 100°C pendant le temps correspondant, puis celle-ci est concentrée sous vide et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash.

Réactions des amines avec l'acrylate de *n*-butyle

15,5 mg (0,025 mmol) d'IPrAuCl et 0,5 mmol d'amine (si celle-ci est un solide) sont ajoutés dans un Schlenk. Après 30 minutes sous vide, 6,4 mg (0,025 mmol) d'AgOTf sont ajoutés en boîte à gants. Puis 1 mL de toluène, 0,7 mL (10 eq.) d'acrylate de *n*-butyle et 0,5 mmol d'amine fraîchement distillée (si celle-ci est liquide) sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation à 100°C pendant le temps correspondant, puis celle-ci est concentrée sous vide et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash.

Réactions des nucléophiles azotés avec la méthylvinylcétone

15,5 mg (0,025 mmol) d'IPrAuCl et 0,5 mmol de nucléophile azoté (si celui-ci est un solide) sont ajoutés dans un Schlenk. Après 30 minutes sous vide, 6,4 mg (0,025 mmol) d'AgOTf sont ajoutés en boîte à gants. Puis 1 mL de TCE, 0,4 mL (10 eq.) de méthylvinylcétone et 0,5 mmol de nucléophile azoté (si celui-ci est liquide) sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation à 50°C (ou 100°C dans certains cas) pendant le temps correspondant, puis celle-ci est concentrée sous vide et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash.

Suivi cinétique par RMN <sup>1</sup>H de la réaction catalysée par IPrAuOTf

7,8 mg (0,0125 mmol) d'IPrAuCl sont ajoutés dans un Schlenk. Après 30 minutes sous vide, 3,2 mg (0,0125 mmol) d'AgOTf sont ajoutés en boîte à gants. Après avoir ajouté 1 mL de DCM la solution est portée sous agitation pendant 2 heures. Le mélange obtenu est ensuite filtré sur Célite™ sèche et concentrée. 0,25 mL de TCE-*d*<sub>2</sub> sont ajoutés sous flux d'azote, puis la solution obtenue est transférée vers le tube RMN, contenant 26,4 mg (0,125 mmol) de *N*-

allyl-*p*-toluène-sulfonamide et 5,4 mg (0,025 mmol) de 1,2,4,5-tétrachlorobenzène, qui aura été placé dans un second Schlenk et séché 30 minutes sous vide au préalable. Enfin 0,1 mL (0,125 mmol) de méthylvinylcétone sont ajoutés dans le tube RMN sous flux d'azote, puis le tube RMN est scellé avec du Teflon™ puis placé dans le spectromètre.

### Suivi cinétique par RMN <sup>1</sup>H de la réaction sans catalyseur

13,5 mg (0,0625 mmol) de 1,2,4,5-tétrachlorobenzène sont placés dans un tube RMN placé dans un Schlenk, puis séchés sous vide pendant 30 minutes. 0,25 mL de TCE-*d*<sub>2</sub>, 180 μL (1,25 mmol) d'acrylate de *n*-butyle et 55 μL (0,125 mmol) de benzylamine fraîchement distillée sont ajoutés sous flux d'azote. Le tube RMN est ensuite scellé avec du Teflon™ puis placé dans le spectromètre.

## 2- Synthèse des substrats

### 3-((*E*)-2-butenoyl)-2-oxazolidinone **1s**

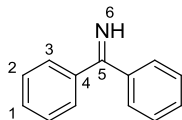
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>13</sup> Dans un Schlenk, 871,4 mg (10.01 mmol) de la 2-oxazolidinone sont dissoutes dans 5 mL de toluène sec. Après dissolution, le solvant est évaporé sous vide de rampe. Cette opération est répétée trois fois de façon à sécher la 2-oxazolidinone. Ensuite, 20 mL de THF et 12 mmol de *n*BuLi sont ajoutées à 0°C sous flux d'azote avec une forte agitation. Après 30 minutes à 0°C, la solution est refroidie à -78°C et 1,15 mL (12 mmol) de chlorure de crotonyle sont ajoutés goutte à goutte sous flux d'azote. La solution obtenue est agitée pendant 2 heures à -78°C. Le mélange est ensuite réchauffé à température ambiante et 10 mL de NH<sub>4</sub>Cl<sub>aq</sub> saturée sont ajoutées. La phase aqueuse est séparée puis lavée avec 3x30 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,35). 1,231 g (79 %) de **1s** sont obtenus ainsi.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 1,80 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,1 Hz, 3H<sub>1</sub>), 3,90 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,9 Hz, 2H<sub>5</sub>), 4,29 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,9 Hz, 2H<sub>6</sub>), 6,90-7,15 (*m*, 2H<sub>2,3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 18,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 42,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 121,3 (CH, C<sub>3</sub>), 146,4 (CH, C<sub>2</sub>), 153,5 (C<sub>7</sub>), 164,9 (C<sub>4</sub>).

<sup>13</sup> S. Kanemasa, T. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710.



Benzophenone imine 2u

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>14</sup> A 5 ml de THF sec et 0,25 g de fins copeaux de Mg sont ajoutés au goutte à goutte 10 mmol d'iodobenzene. Le mélange est porté au reflux pendant 2 heures, puis concentré. Ensuite 10 mL de toluène sec et 8 mmol de benzonitrile sont ajoutées sous flux d'azote, puis la solution est à nouveau portée au reflux pendant 12 heures. La solution est ensuite refroidie à température ambiante puis 5 mL de méthanol sec sont ajoutés. La pâte ainsi obtenue est filtrée, et lavée avec de l'éther diéthylique sec. Les eaux de filtrations sont concentrées, puis l'huile obtenue est distillée avec « un four à boules ». 1,153 g (80 %) de **2u** sont obtenus sous forme d'une huile vert pâle.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 7,35-7,50 (*m*, 10H<sub>1,2,3</sub>), 9,72 (*s*, 1H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 128,5 (CH, C), 130,2 ( ), 130,4 (2 C<sub>4</sub>), 177,9 (C<sub>5</sub>).

N-(2-Propenyl)-4-methylbenzenesulfonamide 2t

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>15</sup> A 969,5 mg (5,085 mmol) de chlorure de *p*-toluène-sulfonyl, sont ajoutés 4 mL de THF sec et 5,3 mmol (0,43 mL) de pyridine sous flux d'azote à 0°C. 0,38 mL (5,0 mmol) d'allylamine sont ajoutés goutte à goutte à 0°C, puis la solution est réchauffée à température ambiante. Après 4 heures de réaction, 4 mL de NaOH<sub>aq</sub> (solution à 2M) sont ajoutés. La phase aqueuse est séparée puis lavée avec 3x10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,65). 1,01 g (94 %) de **2t** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 2,43 (*s*, 3H<sub>9</sub>), 3,72 (*tt*, <sup>3</sup>J = 1,5 Hz et <sup>3</sup>J = 6 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4,64 (*t*, J = 6 Hz, 1H<sub>4</sub>), 5,05-5,25 (*m*, 2H<sub>1</sub>), 5,65-5,80 (*m*, 1H<sub>2</sub>), 7,31 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H<sub>7</sub>), 7,75 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :  $\delta$  = 21,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 45,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 117,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 127,3 (2 CH, C<sub>6</sub>), 129,9 (2 CH, C<sub>7</sub>), 133,1 (CH, C<sub>2</sub>), 137,0 (C<sub>5</sub>), 143,6 (C<sub>8</sub>).

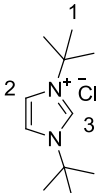
<sup>14</sup> S. Fergus, S. J. Eustace, A. F. Hegarty, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4663.

<sup>15</sup> M.C. Patel, T. Livinghouse, B. L. Pagenkopf, *Organic Synthesis* **2003**, 80, 93.

### 3- Synthèses des complexes aminocarbènes d'or

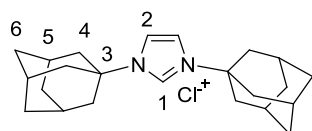
#### a- Synthèses des ligands

##### *t*Bu.HCl 9a


 Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>16</sup> A 12 mL de toluène sec sont ajoutés 240 mg (8 mmol) de paraformaldehyde et 0,84 mL (8 mmol) de *tert*-butylamine. Le mélange obtenu est porté à 40°C jusqu'à dissolution complète. La solution est ensuite refroidie à 0°C puis 0,84 mL (8 mmol) de *tert*-butylamine, 8 mmol de HCl<sub>aq</sub> (solution à 3M), et 8 mmol de glyoxal (solution aqueuse à 40%) sont ajoutés. La solution est ensuite portée à 40°C pendant 15 heures. Une fois refroidie la solution est neutralisée avec 8 mL de NaHCO<sub>3aq</sub> saturées. La phase aqueuse est lavée avec 3x15 mL d'éther diéthylique puis concentrée sous vide. Le solide ainsi obtenu est lavé avec 3x20 mL de dichlorométhane. Cette phase organique est alors concentrée puis séchée. 860 mg (50 %) de **9a** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz) :  $\delta = 1,61$  (*s*, 18H<sub>1</sub>), 8,09 (*s*, 2H<sub>2</sub>), 9,15 (*s*, 1H<sub>3</sub>).

##### *Ad.HCl 9b*



Issu de la même procédure que celle utilisée pour la synthèse de **9a**,<sup>16</sup> avec 2x302 mg de 1-adamantylamine au lieu de la *tert*-butylamine. 175 mg (26 %) de **9b** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

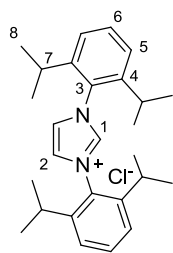
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta = 1,79$  (*m*, 12 H<sub>6</sub>), 2,32 (*s*, 18H<sub>4,5</sub>), 7,46 (*s*, 2H<sub>2</sub>), 10,45 (*s*, 1H<sub>1</sub>).

##### *I*Pr.HCl 9c

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>17</sup> A 2,258 g (6 mmol) de 1,2-bis(2,6-diisopropylphénylimino)éthane, et 180 mg de paraformaldehyde (6 mmol) sont ajoutés 40 mL de toluène sec sous flux d'azote. Le mélange est porté à 80°C jusqu'à dissolution total (environ 60 minutes), puis refroidi à 40°C. 6 mmol de HCl (en solution dans l'éther diéthylique) sont ajoutées sous flux d'azote. La solution est ensuite portée sous agitation

<sup>16</sup> W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C. P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.

<sup>17</sup> L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49.



pendant 5 heures à 70°C, puis 36 heures à température ambiante. Le mélange obtenu est filtré et le solide résiduelle lavé avec du THF sec. 1,410 g (55 %) de **9c** sont obtenus sous forme d'un solide rose pâle.

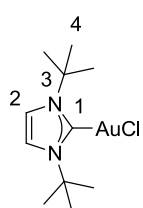
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz) :  $\delta$  = 1,15 (*d*,  $^3J$  = 6,8 Hz, 12H<sub>8</sub>), 1,26 (*d*,  $^3J$  = 6,8 Hz, 12H<sub>8</sub>), 2,50 (*sept*,  $^3J$  = 6,8 Hz, 4H<sub>7</sub>), 7,53 (*d*,  $^3J$  = 7,8 Hz, 4H<sub>5</sub>), 7,69 (*t*,  $^3J$  = 7,8 Hz, 2H<sub>6</sub>), 8,58 (*s*, 2H<sub>2</sub>), 10,20 (*s*, 1H<sub>1</sub>).

### **b- Synthèses des complexes or (I) et (III)**

#### (Me)<sub>2</sub>SAuCl complexe F

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>18</sup> Dans un Schlenk flambé au préalable, 675,6 mg (2 mmol) de [H.AuCl<sub>4</sub>].3H<sub>2</sub>O sont dissous dans 20 mL d'éthanol sec et dégazé. Dans un second Schlenk flambé au préalable également, 6 mmol de SMe<sub>2</sub> sont diluées avec 20 mL d'éthanol sec et dégazé. Cette seconde solution est canulée vers la première sous flux d'azote, entraînant l'apparition rapide d'un précipité blanc. Après 2 heures à température ambiante, la solution est refroidie à 0°C puis filtrée sous azote. Le solide est lavé avec 10 mL d'éthanol sec et dégazé, puis 3x10 mL d'éther diéthylique sec et dégazé. 415 mg (71 %) de ClAuS(Me)<sub>2</sub> sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

#### t<sup>1</sup>BuAuCl complexe G



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>19</sup> Dans un Schlenk flambé au préalable, 37,2 (0,16 mmol) d'Ag<sub>2</sub>O et 136,4 mg (0,32 mmol) d'<sup>t</sup>Bu.HCl sont séchés sous vide 30 minutes. 4 mL d'acétonitrile sec et dégazé sont ajoutés sous flux d'azote, puis la solution est portée sous agitation pendant 15 heures à 30°C à l'abri de la lumière. Dans un second Schlenk flambé au préalable, 94,6 mg (0,32 mmol) de ClAuS(Me)<sub>2</sub> sont dissous dans 4 mL d'acétonitrile sec et dégazé. Cette seconde solution est ensuite canulée vers la première. Le mélange obtenu est porté sous agitation pendant 15 heures à 30°C toujours à l'abri de la lumière, puis filtrée sur Célite<sup>TM</sup> avec du dichlorométhane. Les eaux de rinçages sont réunies puis évaporées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de

<sup>18</sup> T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, M. F. Haddow, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12196.

<sup>19</sup> M. V. Baker, P. J. Barnard, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2005**, 37.

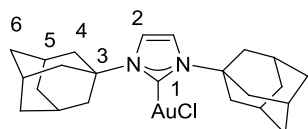
pétrole et d'acétone ( $R_f = 0,7$ ). 93,8 mg (62 % de rendement) de **complexe G** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 1,86$  (s, 18H<sub>4</sub>), 7,08 (s, 2H<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168,2$  (C<sub>1</sub>), 116,3 (2 CH, C<sub>2</sub>), 59,0 (2 C<sub>3</sub>), 31,8 (6 CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>).

### IAdAuCl complexe H<sup>20</sup>

Issu de la procédure décrite par que celle utilisée pour la synthèse du **complexe G**.<sup>19</sup>



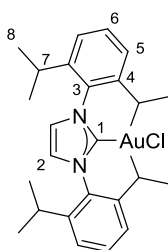
Dans un Schlenk flambé au préalable, 35 (0,15 mmol) d'Ag<sub>2</sub>O et 102 mg (0,3 mmol) d'IAd.HCl sont séchés sous vide 30 minutes. 4 mL d'acétonitrile sec et dégazé sont ajoutés sous flux d'azote, puis

la solution est portée sous agitation pendant 15 heures à 30°C à l'abri de la lumière. Dans un second Schlenk flambé au préalable, 88 mg (0,3 mmol) de ClAuS(Me)<sub>2</sub> sont dissous dans 4 mL d'acétonitrile sec et dégazé. Cette seconde solution est ensuite canulée vers la première. Le mélange est porté sous agitation pendant 15 heures à 30°C toujours à l'abri de la lumière. Le mélange est ensuite filtré sur Célite<sup>TM</sup> avec du dichlorométhane. Les eaux de rinçages sont réunies puis évaporées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétone ( $R_f = 0,9$ ). 98 mg (58 % de rendement) de **complexe H** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,76$  (s, 12H<sub>6</sub>), 2,26 (s, 6H<sub>5</sub>), 2,56 (s, 12H<sub>4</sub>), 7,08 (s, 2H<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 29,91$  (6 CH, C<sub>5</sub>), 35,81 (6 CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 44,15 (6 CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 59,32 (2 C<sub>3</sub>), 115,44 (2 CH, C<sub>2</sub>), 166,27 (C<sub>1</sub>).

### IPrAuCl complexe I



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>21</sup> Dans un Schlenk flambé au préalable, 37,2 (0,16 mmol) d'Ag<sub>2</sub>O et 136,4 mg (0,32 mmol) d'IPr.HCl sont séchés sous vide 30 minutes. 4 mL de dichlorométhane sec et dégazé sont ajoutés sous flux d'azote, puis la solution est portée sous agitation pendant 3 heures à température ambiante à l'abri de la lumière. Dans un second Schlenk flambé au préalable, 94,6 mg (0,32 mmol) de ClAuS(Me)<sub>2</sub> sont dissous dans 4 mL de dichlorométhane sec et dégazé. Cette seconde solution est ensuite canulée vers la première, puis laissée sous agitation pendant 3 heures à température ambiante, toujours à l'abri de la

<sup>20</sup> P. de Fremont, N. M. Scott, E. D. Stevens, T. Ramnial, O. C. Lightbody, C. L. B. Macdonald, J. A. C. Clyburne, C. D. Abernethy, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

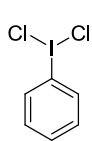
<sup>21</sup> P. Mauleon, R. M. Zeldin, A. Z. Gonzalez, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.

lumière. Le mélange est ensuite filtré sur Célite™ avec du dichlorométhane. Les eaux de rinçages sont réunies puis évaporées. 181 mg (91 %) de **complexe I** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 1,21 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 12H<sub>8</sub>), 1,34 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 12H<sub>8</sub>), 2,55 (*sept*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 4H<sub>7</sub>), 7,16 (*s*, 2H<sub>2</sub>), 7,28 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 4H<sub>5</sub>), 7,50 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 2H<sub>6</sub>).

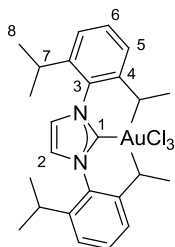
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 24,2 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 24,6 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 28,9 (4 CH, C<sub>7</sub>), 123,2 (2 CH, C<sub>2</sub>), 124,4 (4 CH, C<sub>5</sub>), 130,9 (2 CH, C<sub>6</sub>), 134,1 (2 C<sub>3</sub>), 145,7 (4 C<sub>4</sub>), 175,5 (C<sub>1</sub>).

### (Dichloroiodo)benzene 12



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>22</sup> Dans un ballon, 56  $\mu$ L (0,5 mmol) d'iodobenzène et 2 mmol d'UHP (urée hydrogène peroxyde) sont mélangés pendant 15 minutes à 80°C. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante, puis 10 mL d'HCl<sub>aq</sub> concentré (37 %) sont ajoutés. Après une heure à température ambiante, la solution est filtrée. Le solide jaune obtenu est lavé avec 2x10 d'eau distillé et 3x10 mL d'éther de pétrole, puis séché sous vide protégé de la lumière. 128 mg (90 %) de **12** sont obtenus sous forme d'un solide jaune.

### IPrAuCl<sub>3</sub> complexe J



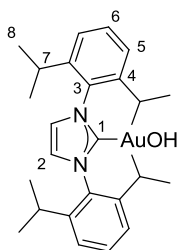
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>23</sup> Dans un Schlenk flambé au préalable, 82,5 mg (0,3 mmol) de **12** et 124 mg (0,2 mmol) d'IPrAuCl sont dissous dans 4 mL de dichlorométhane sec et dégazé. La solution est portée sous agitation pendant 18 heures à 30°C, puis le solvant est évaporé sous vide. Le solide obtenu est lavé avec 3x5 mL d'éther diéthylique, puis 3x5 mL d'éther de pétrole. 109 mg (80 % de rendement) de **complexe J** sont obtenus sous forme d'un solide jaune.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 1,12 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 12H<sub>8</sub>), 1,39 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 12H<sub>8</sub>), 2,84 (*sept*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 4H<sub>7</sub>), 7,35 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 5,4 Hz, 6H<sub>2,5</sub>), 7,57 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 2H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 22,7 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 26,6 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 29,1 (4 CH, C<sub>7</sub>), 124,8 (4 CH, C<sub>5</sub>), 126,4 (2 CH, C<sub>2</sub>), 131,9 (2 CH, C<sub>6</sub>), 132,2 (2 C<sub>3</sub>), 145,8 (C<sub>1</sub>), 146,1 (4 C<sub>4</sub>).

<sup>22</sup> A. Zielinska, L. Skulski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1087.

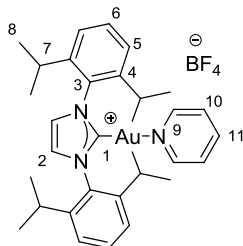
<sup>23</sup> S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. T. Bonura, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2010**, *29*, 394.

*IPrAuOH* complexe **L**<sup>23</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 1,26 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 12H<sub>8</sub>), 1,38 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 12H<sub>8</sub>), 2,60 (*sept*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 4H<sub>7</sub>), 7,22 (*s*, 2H<sub>2</sub>), 7,32 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 4H<sub>5</sub>), 7,54 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 2H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :  $\delta$  = 24,1 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 24,6 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 28,9 (4 CH, C<sub>7</sub>), 123,2 (2 CH, C<sub>2</sub>), 124,4 (4 CH, C<sub>5</sub>), 130,8 (2 CH, C<sub>6</sub>), 134,1 (2 C<sub>3</sub>), 145,7 (4 C<sub>4</sub>), 175,4 (C<sub>1</sub>).

Analyse élémentaire : calculée (%) pour C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>AuN<sub>2</sub>O : C 53,82 ; H 6,19 ; N 4,65 ; mesurée : C 53,67 ; H 5,995 ; N 4,54.

Synthèse du complexe [IPrAu(Pyridine)][BF<sub>4</sub>] complexe **M**

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>24</sup> 42 mg (0,07 mmol) d'IPrAuOH sont placés dans un Schlenk, puis séchés 30 minutes sous vide. 13,6 mg (0,07 mmol) d'AgBF<sub>4</sub> sont ajoutés en boîte à gants, puis 4 mL de DCM sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après une heure d'agitation à température ambiante, la pyridine est ajoutée. Après une nouvelle heure d'agitation à température ambiante, la solution obtenue est filtrée sur Célite™ sèche avec du DCM sec puis concentrée sous vide. 45 mg (86 % de rendement) du **complexe M** sont obtenus sous forme d'un solide blanc, après recristallisation avec un mélange DCM/Et<sub>2</sub>O.

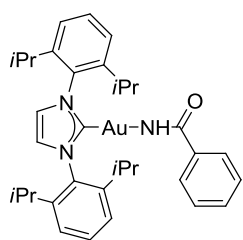
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 1,27 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 12H<sub>8</sub>), 1,33 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 12H<sub>8</sub>), 2,54 (*sept*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 4H<sub>7</sub>), 7,35 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,2 Hz, 4H<sub>5</sub>), 7,46 (*s*, 2H<sub>2</sub>), 7,57 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 2H<sub>6</sub>), 7,64 (*m*, 2H<sub>10</sub>), 7,87 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 5,2 Hz, 2H<sub>9</sub>), 8,07 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 1H<sub>11</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :  $\delta$  = 24,1 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 24,9 (4 CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 29,0 (4 CH, C<sub>7</sub>), 124,7 (2 CH, C<sub>2</sub>), 125,0 (4 CH, C<sub>5</sub>), 127,7 (2 CH, C<sub>10</sub>), 131,5 (2 CH, C<sub>6</sub>), 133,4 (2 C<sub>3</sub>), 142,3 (CH, C<sub>11</sub>), 145,7 (4 C<sub>4</sub>), 150,7 (2 CH, C<sub>9</sub>), 167,5 (C<sub>1</sub>).

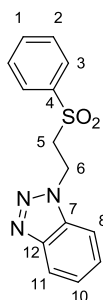
RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz) :  $\delta$  = -154,1.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>AuN<sub>3</sub>BF<sub>4</sub> : C 51,15 ; H 5,50 ; N 5,59 ; mesurée : C 50,83 ; H 5,40 ; N 5,64.

<sup>24</sup> P. Nun, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9113.

Synthèse du complexe IPrAu(NHCOPh) complexe K

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>25</sup> 50 mg (0,08 mmol) d'IPrAuOH sont placés dans un Schlenk, puis séchés 30 minutes sous vide. 15,6 mg (0,08 mmol) d'AgBF<sub>4</sub> sont ajoutés en boîte à gants, puis 1 mL de CH<sub>3</sub>CN sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, la solution est canulée dans un second Schlenk contenant 25 mg (0,16 mmol) de KNHCOPh. Après une nuit d'agitation à 50°C, la solution obtenue est concentrée puis recristallisée avec un mélange sec de DCM/pentane pour fournir le **complexe K**.

4- Produits des catalysesa- Produits nouveaux1-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 17r

90 mg (0,313 mmol, 63 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,3).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 3,89 (t, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 2H<sub>5</sub>), 5,01 (t, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 2H<sub>6</sub>), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,71 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H), 7,94 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 41,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 54,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 109,1 (CH, C<sub>8</sub>), 120,1 (CH, C<sub>11</sub>), 124,3 (CH, C<sub>9</sub>), 127,6 (2 CH, C<sub>3</sub>), 127,9 (CH, C<sub>10</sub>), 129,3 (2 CH, C<sub>2</sub>), 132,9 (C<sub>7</sub>), 134,1 (CH, C<sub>1</sub>), 138,2 (C<sub>4</sub>), 145,7 (C<sub>12</sub>).

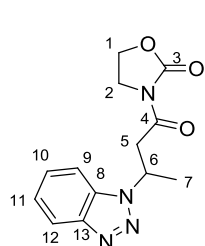
IR ν (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2989, 1308, 1140. Température de fusion : 97-99°C.

HRMS (ESI) m/z calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S : 288,08012 (MH<sup>+</sup>), mesurée : 288,08004.

3-(3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)butanoyl)oxazolidin-2-one 17s<sub>1</sub>

86 mg (0,314 mmol, 62 % de rendement) obtenus à partir de 0,509 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,3).

<sup>25</sup> R. S. Ramon, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,70$  (*d*,  $^3J = 6,9$  Hz,  $3\text{H}_7$ ),  $3,47$  (*dd*,  $^3J = 4,6$  Hz and  $^2J = 18,2$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $3,70$ - $3,95$  (*m*,  $2\text{H}_2$ ),  $4,08$  (*dd*,  $^3J = 9$  Hz and  $^2J = 18,2$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $4,30$  (*sex*,  $^3J = 8,4$  Hz,  $2\text{H}_1$ ),  $5,35$ - $5,50$  (*m*,  $1\text{H}_6$ ),  $7,31$  (*t*,  $^3J = 7,5$  Hz,  $1\text{H}_{10}$ ),  $7,45$  (*t*,  $^3J = 7,5$  Hz,  $1\text{H}_{11}$ ),  $7,62$  (*d*,  $^3J = 8,4$  Hz,  $1\text{H}_9$ ),  $7,98$  (*d*,  $^3J = 8,4$  Hz,  $1\text{H}_{12}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 21,2$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ),  $41,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $42,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $50,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ),  $62,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $109,9$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $119,8$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $124,0$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $127,2$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $132,7$  ( $\text{C}_8$ ),  $145,9$  ( $\text{C}_{13}$ ),  $153,5$  ( $\text{C}_3$ ),  $169,8$  ( $\text{C}_4$ ).

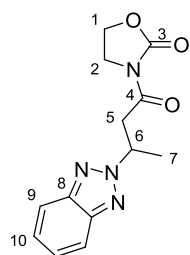
IR  $\nu$  ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2985, 2928, 1777, 1698, 1221, 1120. Température de fusion : 123-125°C.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$  : 275,11387 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 275,1139.

### 3-(3-(2H-benzod[1,2,3]triazol-2-yl)butanoyl)oxazolidin-2-one 17s<sub>2</sub>

43 mg (0,157 mmol, 31 % de rendement) obtenus à partir de 0,509 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,5$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,75$  (*d*,  $^3J = 6,8$  Hz,  $3\text{H}_7$ ),  $3,52$  (*dd*,  $^3J = 4,7$  Hz et  $^2J = 18$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $3,85$ - $4,00$  (*m*,  $2\text{H}_2$ ),  $4,04$  (*dd*,  $^3J = 8,8$  Hz et  $^2J = 18$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $4,30$ - $4,45$  (*m*,  $2\text{H}_1$ ),  $5,50$ - $5,65$  (*m*,  $1\text{H}_6$ ),  $7,34$  (*dd*,  $^4J = 3$  Hz et  $^3J = 6,5$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ),  $7,83$  (*dd*,  $^4J = 3$  Hz et  $^3J = 6,5$  Hz,  $2\text{H}_9$ ).

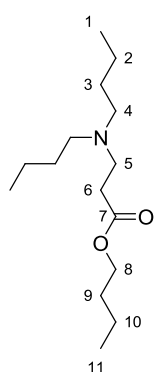


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 21,6$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ),  $41,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $42,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $58,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ),  $62,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $118,1$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $126,2$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $144,0$  (2  $\text{C}_8$ ),  $153,5$  ( $\text{C}_3$ ),  $169,7$  ( $\text{C}_4$ ).

IR  $\nu$  ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2958, 2927, 1780, 1703, 1275, 1116. Température de fusion : 82-84°C.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$  : 275,11387 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 275,1135.

### 3-(dibutylamino)propanoate de butyle 18w



116 mg (0,45 mmol, 90 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2w**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,85$ - $0,95$  (*m*,  $9\text{H}_{1,11}$ ),  $1,20$ - $1,45$  (*m*,  $10\text{H}_{2,3,10}$ ),  $1,58$  (*quin*,  $^3J = 7,2$  Hz,  $2\text{H}_9$ ),  $2,30$ - $2,45$  (*m*,  $6\text{H}_{4,6}$ ),  $2,75$  (*t*,  $^3J = 7,5$  Hz,  $2\text{H}_5$ ),  $4,05$  (*t*,  $^3J = 6,7$  Hz,  $2\text{H}_8$ ).



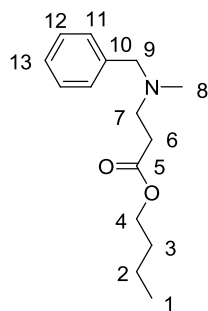
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,7$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $14,1$  (2  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $19,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $20,6$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $29,3$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $30,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ),  $32,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $49,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $53,6$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ),  $64,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ),  $173,1$  ( $\text{C}_7$ ).

IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2959, 2933, 2873, 1717, 1202.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NO}_2$  : 258,2428 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 258,2423.

### 3-(benzyl(méthyl)amino)propanoate de butyle 18x

120 mg (0,48 mmol, 96 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2x**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1:1] d'éther de pétrole, d'acétate d'éthyle et de triéthylamine ( $R_f = 0,75$ ).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,95$  ( $t$ ,  $^3J = 7,4$  Hz,  $3\text{H}_1$ ),  $1,39$  ( $sex$ ,  $^3J = 7,4$  Hz,  $2\text{H}_2$ ),  $1,63$  ( $quin$ ,  $^3J = 7,1$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $2,22$  ( $s$ ,  $3\text{H}_8$ ),  $2,54$  ( $t$ ,  $^3J = 7,2$  Hz,  $2\text{H}_6$ ),  $2,77$  ( $t$ ,  $^3J = 7,2$  Hz,  $2\text{H}_7$ ),  $3,53$  ( $s$ ,  $2\text{H}_9$ ),  $4,10$  ( $t$ ,  $^3J = 6,7$  Hz,  $2\text{H}_4$ ),  $7,20$ - $7,40$  ( $m$ ,  $5\text{H}_{11,12,13}$ ).

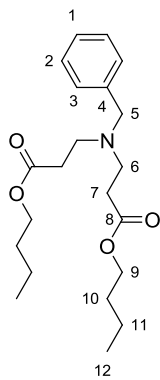
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,8$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $19,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $30,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $33,0$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $41,8$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ),  $52,9$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $62,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ),  $64,3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $127,0$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{13}$ ),  $128,2$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $129,0$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $138,9$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $172,7$  ( $\text{C}_5$ ).

IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 2841, 2791, 1734, 1124.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  : 250,1802 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 250,1798.

### 3,3'-(benzylazanediyl)dipropanoate de dibutyle 20k

150 mg (0,411 mmol, 82 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2k**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2:1] d'éther de pétrole, d'acétate d'éthyle et de triéthylamine ( $R_f = 0,7$ ).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,85$  ( $t$ ,  $J = 7,3$  Hz,  $6\text{H}_{12}$ ),  $1,28$  ( $sex$ ,  $J = 7,3$  Hz,  $4\text{H}_{11}$ ),  $1,49$  ( $quin$ ,  $J = 6,9$  Hz,  $4\text{H}_{10}$ ),  $2,38$  ( $t$ ,  $J = 7,2$  Hz,  $4\text{H}_7$ ),  $2,73$  ( $t$ ,  $J = 7,2$  Hz,  $4\text{H}_6$ ),  $3,52$  ( $s$ ,  $2\text{H}_5$ ),  $3,98$  ( $t$ ,  $J = 6,7$  Hz,  $4\text{H}_9$ ),  $7,15$ - $7,25$  ( $m$ ,  $5\text{H}_{1,2,3}$ ).

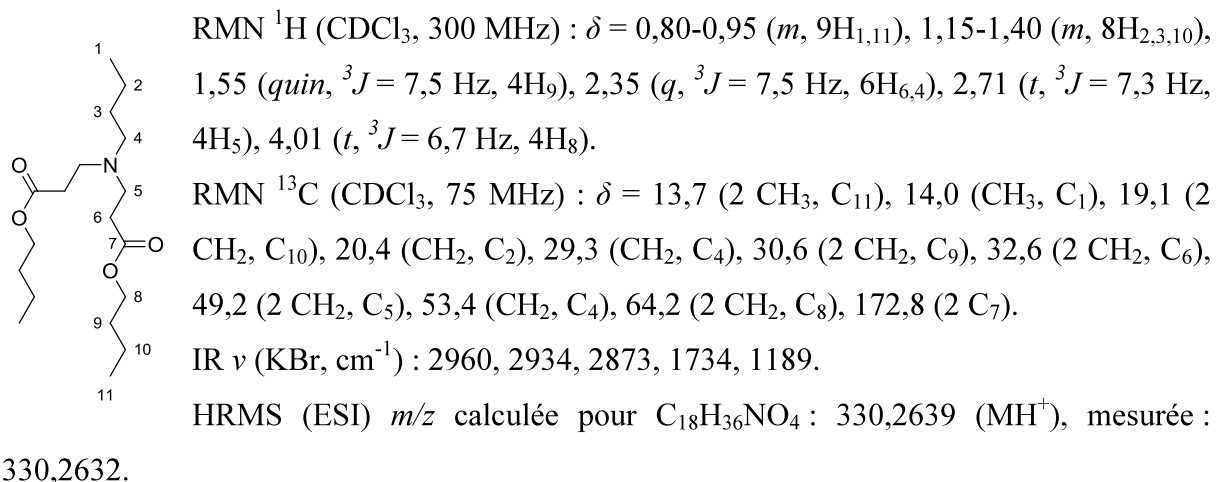
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,7$  (2  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $19,1$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $30,6$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $32,7$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $49,2$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $58,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $64,3$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ),  $127,0$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $128,2$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ),  $128,7$  (2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ),  $139,1$  ( $\text{C}_4$ ),  $172,7$  (2  $\text{C}_8$ ).

IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2959, 2873, 1734, 1176.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $C_{21}H_{34}NO_4$  : 364,2482 ( $MH^+$ ), mesurée : 364,2475.

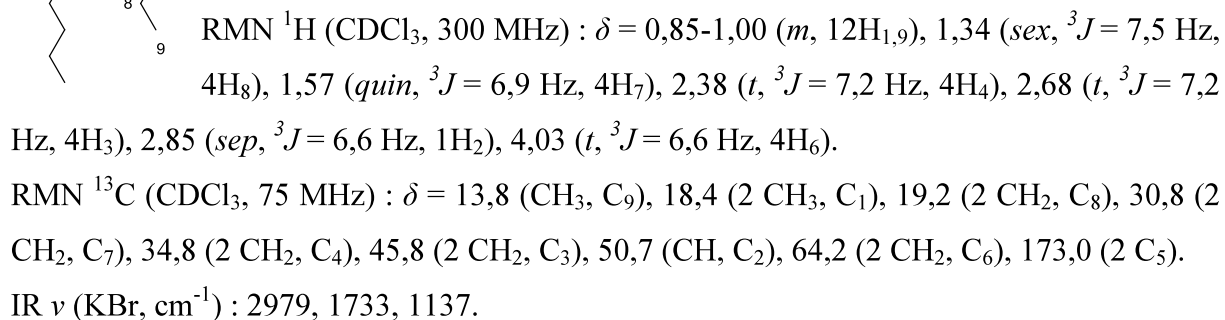
### 3,3'-(butylazanediyl)dipropanoate de dibutyle 20m

160 mg (0,484 mmol, 97 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2m**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.



### 3,3'-(isopropylazanediyl)dipropanoate de dibutyle 20y

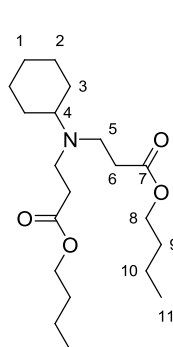
111 mg (0,351 mmol, 70 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2y**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.



HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $C_{17}H_{34}NO_4$  : 316,24824 ( $MH^+$ ), mesurée : 316,24873.

### 3,3'-(cyclohexylazanediyl)dipropanoate de dibutyle 20z

107 mg (0,3 mmol, 60 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2z**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  = 0,88 (*t*,  $^3J$  = 7,5 Hz, 6H<sub>11</sub>), 0,95-1,25 (*m*, 5H), 1,32 (*sex*,  $^3J$  = 7,5 Hz, 4H<sub>10</sub>), 1,55 (*m*, 5H), 1,60-1,80 (*m*, 4H), 2,36 (*t*,  $^3J$  = 7,2 Hz, 5H<sub>4,6</sub>), 2,73 (*t*,  $^3J$  = 7,2 Hz, 4H<sub>5</sub>), 4,01 (*t*,  $^3J$  = 6,6 Hz, 4H<sub>8</sub>).

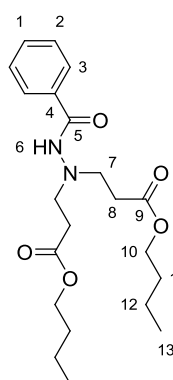
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  = 13,8 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 19,6 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 26,2 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 29,2 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 30,7 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 34,9 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 46,3 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 60,2 (CH, C<sub>4</sub>), 64,2 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 172,9 (2 C<sub>7</sub>).

IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2934, 2878, 1730, 1181.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_4$  : 356,27954 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 356,2797.

### 3,3'-(2-benzoylhydrazine-1,1-diyl)dipropanoate de dibutyle 22a

176 mg (0,447 mmol, 88 % de rendement) obtenus à partir de 0,508 mmol de **21a**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [3:7] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f$  = 0,6).



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  = 0,85 (*t*,  $^3J$  = 7,2 Hz, 6H<sub>13</sub>), 1,26 (*sex*,  $^3J$  = 7,2 Hz, 4H<sub>12</sub>), 1,48 (*quin*,  $^3J$  = 7,2 Hz, 4H<sub>11</sub>), 2,57 (*t*,  $^3J$  = 6,7 Hz, 4H<sub>8</sub>), 3,25 (*t*,  $^3J$  = 6,7 Hz, 4H<sub>7</sub>), 3,94 (*t*,  $^3J$  = 6,5 Hz, 4H<sub>10</sub>), 7,18 (*s*, 1H<sub>6</sub>), 7,35-7,45 (*m*, 2H<sub>2</sub>), 7,45-7,55 (*m*, 1H<sub>1</sub>), 7,72 (*d*,  $^3J$  = 7,6 Hz, 2H<sub>3</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  = 13,7 (2 CH<sub>13</sub>), 19,0 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 30,5 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 32,7 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 52,6 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 64,6 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 127,0 (2 CH, C<sub>3</sub>), 128,6 (2 CH, C<sub>2</sub>), 131,8 (CH, C<sub>1</sub>), 133,0 (C<sub>4</sub>), 166,6 (C<sub>5</sub>), 172,8 (2

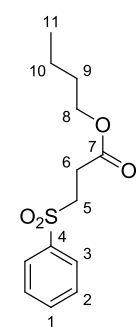
C<sub>9</sub>).

IR  $\nu$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3226, 2958, 2871, 1730, 1649, 1180. Température de fusion : 77-79°C.

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$  : 393,2384 ( $\text{MH}^+$ ), mesurée : 393,2376.

Analyse élémentaire : calculée (%) pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$  : C 64,26 ; H 8,22 ; N 7,14 ; mesurée : C 64,24 ; H 8,10 ; N 6,72.

### 3-(phenylsulfonyl)propanoate de butyle 22b2



125 mg (0,415 mmol, 83 % de rendement) obtenus à partir de 0,498 mmol de **21b**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f$  = 0,3).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  = 0,88 (*t*,  $^3J$  = 7,4 Hz, 3H<sub>11</sub>), 1,31 (*sex*,  $^3J$  = 7,4 Hz, 2H<sub>10</sub>), 1,53 (*quin*,  $^3J$  = 7,3 Hz, 2H<sub>9</sub>), 2,71 (*t*,  $^3J$  = 7,8 Hz, 2H<sub>6</sub>), 3,41 (*t*,  $^3J$  =

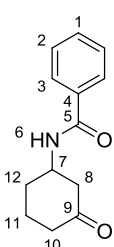
7,8 Hz, 2H<sub>5</sub>), 4,00 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,6 Hz, 2H<sub>8</sub>), 7,56 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,6 Hz, 2H<sub>2</sub>), 7,65 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,2 Hz, 1H<sub>1</sub>), 7,88 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 2H<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 13,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 19,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 51,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 65,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 128,2 (2 CH, C<sub>3</sub>), 129,4 (2 CH, C<sub>2</sub>), 134,0 (CH, C<sub>1</sub>), 138,5 (C<sub>4</sub>), 170,0 (C<sub>7</sub>).

HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>S : 271,0999 (MH<sup>+</sup>), mesurée : 271,0995.

### **b- Autres Produits**

#### *N*-(3-oxo-cyclohexyl)-benzamide 14e<sup>26</sup>

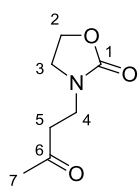


Obtenus sous forme d'un solide blanc, après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétone (Rf = 0,55).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 1,70-1,90 (*m*, 2H), 1,95-2,10 (*m*, 1H), 2,15-2,25 (*m*, 1H), 2,25-2,50 (*m*, 3H), 4,40-4,50 (*m*, 1H<sub>7</sub>), 6,17 (*br d*, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, 1H<sub>6</sub>), 7,35-7,45 (*t*\*, 2H<sub>2</sub>), 7,45-7,55 (*t*\*, 1H<sub>1</sub>), 7,70-7,80 (*d*\*, 2H<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 22,05 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 30,70 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 40,63 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 47,41 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 48,81 (CH, C<sub>7</sub>), 127,01 (2 CH, C<sub>3</sub>), 128,29 (2 CH, C<sub>2</sub>), 131,40 (CH, C<sub>1</sub>), 134,23 (C<sub>4</sub>), 167,01 (C<sub>5</sub>), 209,10 (C<sub>9</sub>).

#### 3-(3-Oxobutyl)oxazolidin-2-one 15c<sup>27</sup>



78 mg (0,496 mmol, 100 % de rendement) obtenus à partir de 0,498 mmol de **2c**, sous forme d'une huile jaune après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétone (Rf = 0,4).

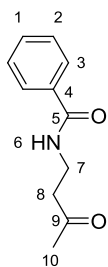
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 2,17 (*s*, 3H<sub>7</sub>), 2,78 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,2 Hz, 2H<sub>5</sub>), 3,49 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,2 Hz, 2H<sub>4</sub>), 3,61 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4,28 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 2H<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 30,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 39,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 45,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 62,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 158,7 (C<sub>1</sub>), 206,9 (C<sub>6</sub>).

#### *N*-(3-oxobutyl)Benzamide 15e<sup>28</sup>

<sup>26</sup> Y. D. Lin, J. Q. Kao, C. T. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5195.

<sup>27</sup> J. Sepulveda-Arques, T. Armero-Alarte, A. Acero-Alarcon, E. Zaballos-Garcia, B. Yruretagoyena Solesio, J. Ezquerro Carrera, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2097.

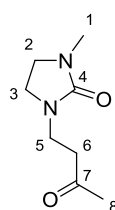


83 mg (0,434 mmol, 86 % de rendement) obtenus à partir de 0,503 mmol de **2e**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétone ( $R_f = 0,7$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 2,13$  (s, 3H<sub>10</sub>), 2,76 (t,  $^3J = 5,6$  Hz, 2H<sub>8</sub>), 3,63 (q,  $^3J = 5,8$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 6,95 (br s, 1H<sub>6</sub>), 7,37 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 7,45 (t,  $^3J = 6,9$  Hz, 1H<sub>1</sub>), 7,71 (d,  $^3J = 7,6$  Hz, 2H<sub>3</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 30,2$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 42,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 126,9 (2 CH, C<sub>3</sub>), 128,5 (2 CH, C<sub>2</sub>), 131,5 (CH, C<sub>1</sub>), 134,3 (C<sub>4</sub>), 167,4 (C<sub>5</sub>), 208,7 (C<sub>9</sub>).

#### 1-méthyl-3-(3-oxobutyl)imidazolidin-2-one 15s<sup>29</sup>

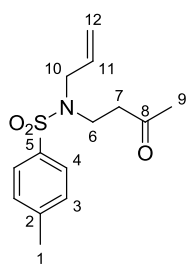


38 mg (0,223 mmol, 90 % de rendement) obtenus à partir de 0,249 mmol de **2s**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétone ( $R_f = 0,6$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 2,11$  (s, 3H<sub>8</sub>), 2,63 (t,  $^3J = 6,6$  Hz, 2H<sub>6</sub>), 2,69 (s, 3H<sub>1</sub>), 3,15-3,30 (m, 4 H<sub>2,3</sub>), 3,37 (t,  $^3J = 6,6$  Hz, 2H<sub>5</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 30,0$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 31,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 39,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 42,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 43,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 45,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 161,6 (C<sub>4</sub>), 207,7 (C<sub>7</sub>).

#### N-Allyl-4-méthyl-N-(3-oxobutyl)benzenesulfonamide 15t<sub>1</sub><sup>30</sup>



117 mg (0,416 mmol, 84 % de rendement) obtenus à partir de 0,496 mmol de **2t**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate ( $R_f = 0,55$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 2,08$  (s, 3H<sub>9</sub>), 2,37 (s, 3H<sub>1</sub>), 2,76 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 3,27 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, 2H<sub>6</sub>), 3,72 (d,  $^3J = 6,3$  Hz, 2H<sub>10</sub>), 5,05-5,20 (m, 2H<sub>12</sub>), 5,50-5,65 (m, 1H<sub>11</sub>), 7,25 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 7,63 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H<sub>4</sub>).

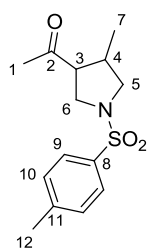
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 21,5$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 30,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 42,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 43,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 51,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 119,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 127,2 (2 CH, C<sub>4</sub>), 129,8 (2 CH, C<sub>3</sub>), 133,0 (CH, C<sub>11</sub>), 136,2 (C<sub>5</sub>), 143,5 (C<sub>2</sub>), 206,9 (C<sub>8</sub>).

#### 1-(4-Méthyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)éthanone 15t<sub>2</sub><sup>30</sup>

<sup>28</sup> A. R. Katriisky, A. V. Ignatchenko, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4002.

<sup>29</sup> CAS: 1340091-42-0.

<sup>30</sup> Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4937.

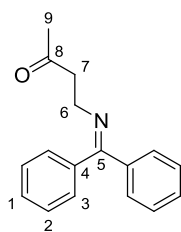


46 mg (0,163 mmol, 32 % de rendement) obtenus à partir de 0,514 mmol de **2t**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,5).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  = 1,02 (*d*,  $^3J = 6,7$  Hz, 3H<sub>7</sub>), 2,12 (*s*, 3H<sub>1</sub>), 2,30 (*m*, 1H), 2,43 (*s*, 3H<sub>12</sub>), 2,65 (*q*,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,87 (*dd*,  $J = 7,6$  Hz et  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,28 (*dd*,  $J = 8,2$  Hz et  $J = 10$  Hz, 1H), 3,39 (*dd*,  $J = 7,6$  Hz et  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,55 (*dd*,  $J = 8,2$  Hz et  $J = 10$  Hz, 1H), 7,32 (*d*,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H<sub>10</sub>), 7,79 (*d*,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H<sub>9</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  = 17,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 21,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 29,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 36,1 (CH, C<sub>4</sub>), 49,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 54,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 57,7 (CH, C<sub>3</sub>), 127,7 (2 CH, C<sub>9</sub>), 129,9 (2 CH, C<sub>10</sub>), 133,3 (C<sub>11</sub>), 143,8 (C<sub>8</sub>), 206,5 (C<sub>2</sub>).

#### 4-(diphenylmethyleneamino)butan-2-one **15u**<sup>31</sup>

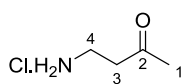


97 mg (0,386 mmol, 77 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2u**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et de triéthylamine (Rf = 0,6).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  = 2,19 (*s*, 3H<sub>9</sub>), 2,81 (*t*,  $^3J = 6,8$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 3,62 (*t*,  $^3J = 6,8$  Hz, 2H<sub>6</sub>), 7,15-7,20 (*d*\*, 2H), 7,25-7,40 (*m*, 3H), 7,40-7,55 (*m*, 3H), 7,55-7,60 (*d*\*, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  = 30,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 45,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 49,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 128,2 (2 CH, C<sub>2</sub>), 127,8 (2 CH, C<sub>2</sub>), 128,5 (2 CH, C<sub>3</sub>), 128,6 (CH, C<sub>1</sub>), 128,7 (2 CH, C<sub>3</sub>), 130,1 (CH, C<sub>1</sub>), 136,7 (C<sub>4</sub>), 139,8 (C<sub>4</sub>), 169,2 (C<sub>5</sub>), 208,4 (C<sub>8</sub>).

#### 1-Amino-2-propanone Hydrochloride **16u**<sup>32</sup>



Issu de la procédure décrite par K. A. Jorgensen et col., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13330.

Dans un Schlenk, la 4-(diphenylmethyleneamino)butan-2-one est dissous dans 3 mL d'éther diéthylique et 1 mL d' $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (solution à 2M) sont ajoutés. Après une nuit sous agitation à température ambiante, la phase aqueuse est séparée puis lavée avec 3x2 mL d'éther

<sup>31</sup> L. Wessjohann, G. Mcgaffin, A. de Meijere, *Synthesis* **1989**, 5, 359.

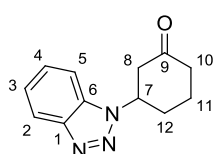
<sup>32</sup> T. Chiba, H. Sakagami, M. Murata, M. Okimoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 60, 6764.

diéthylique. Après évaporation à sec de cette phase aqueuse, le sel désiré est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) :  $\delta = 2,21$  (s, 3H<sub>1</sub>), 2,93 (t,  $^3J = 6,3$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3,14 (t,  $^3J = 6,3$  Hz, 2H<sub>4</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) :  $\delta = 29,8$  (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 35,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 207,9 (C<sub>2</sub>).

3-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)cyclohexanone 171<sub>1</sub><sup>33</sup>

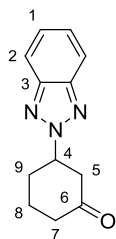


62 mg (0,288 mmol, 57 % de rendement) obtenus à partir de 0,505 mmol de **2j**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,25$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,70$ -1,90 (m, 1H<sub>11</sub>), 2,10-2,20 (m, 1H<sub>11</sub>), 2,35-2,45 (m, 1H<sub>12</sub>), 2,45-2,65 (m, 3H<sub>10,12</sub>), 2,94 (dd,  $^3J = 5$  Hz et  $^2J = 14,5$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 3,26 (dd,  $^3J = 11$  Hz et  $^2J = 14,5$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 5,00-5,10 (m, 1H<sub>7</sub>), 7,36 (t,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H<sub>4</sub>), 7,45-7,55 (m, 2H<sub>3,5</sub>), 8,04 (d,  $^3J = 8,5$  Hz, 2H<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 21,9$  (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 31,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 47,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 56,9 (CH, C<sub>7</sub>), 109,1 (CH, C<sub>5</sub>), 120,2 (CH, C<sub>2</sub>), 124,3 (CH, C<sub>4</sub>), 127,5 (CH, C<sub>3</sub>), 132,1 (C<sub>6</sub>), 145,9 (C<sub>1</sub>), 206,9 (C<sub>9</sub>).

3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-yl)cyclohexanone 171<sub>2</sub><sup>33</sup>



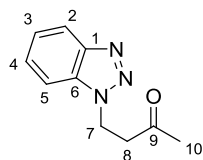
33 mg (0,153 mmol, 30 % de rendement) obtenus à partir de 0,505 mmol de **2j**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,4$ ).

RMN  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,75$ -1,95 (m, 1H<sub>8</sub>), 2,00-2,15 (m, 1H<sub>8</sub>), 2,40-2,55 (m, 4H<sub>7,9</sub>), 3,00 (dd,  $^3J = 5$  Hz et  $^2J = 15$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 3,24 (dd,  $^3J = 9,5$  Hz et  $^2J = 15$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 5,20-5,35 (m, 1H<sub>4</sub>), 7,38 (dd,  $^4J = 3$  Hz et  $^3J = 6,5$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 7,86 (dd,  $^4J = 3$  Hz et  $^3J = 6,5$  Hz, 2H<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 21,4$  (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 46,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 64,1 (CH, C<sub>4</sub>), 118,1 (2 CH, C<sub>2</sub>), 126,5 (2 CH, C<sub>1</sub>), 144,1 (2 C<sub>3</sub>), 206,8 (C<sub>6</sub>).

4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)butan-2-one 17m<sub>1</sub><sup>34</sup>

<sup>33</sup> J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073.

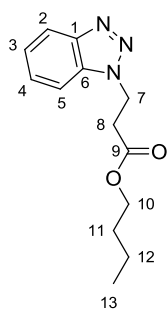


91 mg (0,481 mmol, 97 % de rendement) obtenus à partir de 0,498 mmol de **2j**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 2,18$  (*s*, 3H<sub>10</sub>), 3,26 (*t*,  $^3J = 6,6$  Hz, 2H<sub>8</sub>), 4,83 (*t*,  $^3J = 6,6$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 7,35 (*t*,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H<sub>4</sub>), 7,49 (*t*,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 7,63 (*d*,  $^3J = 8,3$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 8,02 (*d*,  $^3J = 8,3$  Hz, 1H<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 30,21$  ( $\text{CH}_3$ , C<sub>10</sub>), 42,11 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>8</sub>), 42,63 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 109,72 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 119,84 ( $\text{CH}$ , C<sub>2</sub>), 123,99 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 127,43 ( $\text{CH}$ , C<sub>3</sub>), 133,15 (C<sub>6</sub>), 145,83 (C<sub>1</sub>), 205,26 (C<sub>9</sub>).

### 3-((1H-Benzotriazol-1-yl)propanoate de butyle **17n<sub>1</sub>** (et **18j**)<sup>35</sup>

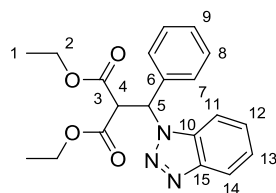


111 mg (0,449 mmol, 88 % de rendement) obtenus à partir de 0,51 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,55$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,83$  (*t*,  $^3J = 7,4$  Hz, 3H<sub>13</sub>), 1,23 (*sex*,  $^3J = 7,4$  Hz, 2H<sub>12</sub>), 1,48 (*quin*,  $^3J = 7,2$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 3,07 (*t*,  $^3J = 6,7$  Hz, 2H<sub>8</sub>), 4,01 (*t*,  $^3J = 6,7$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 4,88 (*t*,  $^3J = 6,7$  Hz, 2H<sub>10</sub>), 7,33 (*t*,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H<sub>4</sub>), 7,46 (*t*,  $^3J = 8,1$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 7,58 (*d*,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 8,01 (*d*,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,61$  ( $\text{CH}_3$ , C<sub>13</sub>), 18,95 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>12</sub>), 28,89 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>11</sub>), 34,37 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>8</sub>), 43,42 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>7</sub>), 65,02 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>10</sub>), 109,58 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 119,86 ( $\text{CH}$ , C<sub>2</sub>), 123,95 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 127,42 ( $\text{CH}$ , C<sub>3</sub>), 133,07 (C<sub>6</sub>), 145,81 (C<sub>1</sub>), 170,66 (C<sub>9</sub>).

### 2-((1H-benzotriazol-1-yl)(phenyl)methyl)malonate de diéthyle **17o**<sup>36</sup>



160 mg (0,435 mmol, 86 % de rendement) obtenus à partir de 0,505 mmol de **2j**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,75$ ).

<sup>34</sup> CAS: 2038-93-9. B. K. Pchelka, A. Loupy, A. Petit, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2516.

<sup>35</sup> CAS: 194934-30-0.

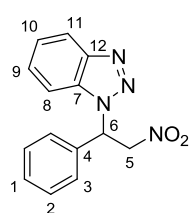
<sup>36</sup> W. Li, Y. Ye, J. Zhang, R. Fan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5536.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 1,01$  (*t*,  $^3J = 7,1$  Hz,  $3\text{H}_1$ ),  $1,08$  (*t*,  $^3J = 7,1$  Hz,  $3\text{H}_1$ ),  $3,95$ - $4,15$  (*m*,  $4\text{H}_2$ ),  $5,18$  (*d*,  $^3J = 11,5$  Hz,  $1\text{H}_4$ ),  $6,40$  (*d*,  $^3J = 11,5$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $7,25$ - $7,35$  (*m*,  $4\text{H}$ ),  $7,44$  (*t*,  $^3J = 7,7$  Hz,  $1\text{H}$ ),  $7,50$ - $7,60$  (*m*,  $3\text{H}$ ),  $8,02$  (*d*,  $^3J = 8,3$  Hz,  $1\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,72$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $13,77$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $57,19$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $61,56$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ),  $61,19$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $61,19$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ),  $109,70$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $119,89$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{14}$ ),  $124,21$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $127,61$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $127,97$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $128,91$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $129,19$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{13}$ ),  $132,93$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $135,37$  ( $\text{C}_6$ ),  $145,93$  ( $\text{C}_{15}$ ),  $166,16$  ( $\text{C}_3$ ),  $166,27$  ( $\text{C}_3$ ).

1-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-1H-benzotriazole 17p<sub>1</sub><sup>37</sup>

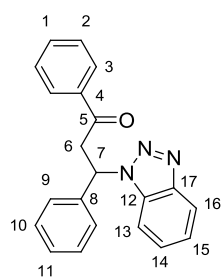


129 mg (0,481 mmol, 96 % de rendement) obtenus à partir de 0,501 mmol de **2j**, sous forme d'une huile jaune après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 5,14$  (*dd*,  $^2J = 4,9$  Hz et  $^3J = 14,7$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $5,94$  (*dd*,  $^3J = 9,7$  Hz et  $^3J = 14,7$  Hz,  $1\text{H}_6$ ),  $6,57$  (*dd*,  $^2J = 4,9$  Hz et  $^3J = 9,7$  Hz,  $1\text{H}_5$ ),  $7,30$ - $7,50$  (*m*,  $8\text{H}_{1,2,3,8,9,10}$ ),  $8,07$  (*d*,  $^3J = 8,1$  Hz,  $1\text{H}_{11}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 59,82$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ),  $76,64$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $109,35$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $120,29$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $124,59$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $126,94$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_2$ ),  $128,07$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $129,64$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_3$ ),  $129,99$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $132,71$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $133,99$  ( $\text{C}_4$ ),  $146,26$  ( $\text{C}_{12}$ ).

3-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one 17q<sub>1</sub><sup>38</sup>



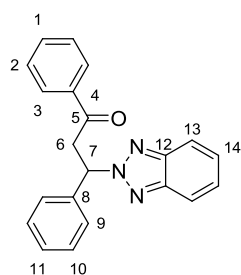
100 mg (0,305 mmol, 61 % de rendement) obtenus à partir de 0,498 mmol de **2j**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [2:8] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 3,88$  (*dd*,  $^3J = 4,9$  Hz and  $^2J = 18$  Hz,  $1\text{H}_6$ ),  $4,87$  (*dd*,  $^3J = 8,8$  Hz and  $^2J = 18$  Hz,  $1\text{H}_6$ ),  $6,57$  (*dd*,  $^3J = 4,9$  Hz and  $^3J = 8,8$  Hz,  $1\text{H}_7$ ),  $7,25$ - $7,35$  (*m*,  $4\text{H}$ ),  $7,35$ - $7,50$  (*m*,  $5\text{H}$ ),  $7,50$ - $7,60$  (*m*,  $2\text{H}$ ),  $8,01$  (*t\**,  $3\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 44,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $53,4$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $110,0$  ( $\text{CH}$ ),  $119,9$  ( $\text{CH}$ ),  $124,1$  ( $\text{CH}$ ),  $126,8$  ( $2\text{ CH}$ ),  $127,4$  ( $\text{CH}$ ),  $128,3$  ( $2\text{ CH}$ ),  $128,5$  ( $\text{CH}$ ),  $128,7$  ( $2\text{ CH}$ ),  $129,1$  ( $2\text{ CH}$ ),  $133,1$  ( $\text{C}$ ),  $133,7$  ( $\text{CH}$ ),  $136,2$  ( $\text{C}$ ),  $139,1$  ( $\text{C}$ ),  $146,2$  ( $\text{C}$ ),  $196,0$  ( $\text{C}_5$ ).

<sup>37</sup> J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391.

<sup>38</sup> S. H. Mashraqui, S. Kumar, C. D. Mudaliar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2133.

3-(1H-benzof[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one **17q<sub>2</sub>**<sup>38</sup>

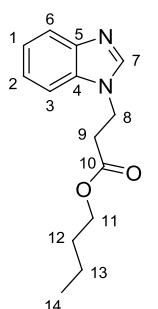
45 mg (0,137 mmol, 28 % de rendement) obtenus à partir de 0,498 mmol de **2j**, sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [2:8] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,6).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 3,80 (dd, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz and <sup>2</sup>J = 18 Hz, 1H<sub>6</sub>), 4,64 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz and <sup>2</sup>J = 18 Hz, 1H<sub>6</sub>), 6,70 (dd, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz and <sup>3</sup>J = 9 Hz, 1H<sub>7</sub>), 7,15-7,30 (m, 5H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,49 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, <sup>4</sup>J = 2,8 Hz and <sup>3</sup>J = 6,4 Hz, 2H), 7,92 (d, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 44,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 65,9 (CH, C<sub>7</sub>), 118,4 (2 CH), 126,4 (2 CH), 127,0 (2 CH), 128,4 (2 CH), 128,7 (CH), 128,8 (2 CH), 129,1 (2 CH), 133,7 (CH), 133,7 (CH), 136,4 (C), 139,0 (C), 144,3 (2 C), 195,7 (C<sub>5</sub>).

3-(1H-benzof[d]imidazol-1-yl)propanoate de butyle **18v**<sup>39</sup>

107 mg (0,433 mmol, 86 % de rendement) obtenus à partir de 0,503 mmol de **2v**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétone (Rf = 0,45).



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ = 0,84 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 3H<sub>14</sub>), 1,24 (sex, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 2H<sub>13</sub>), 1,50 (quin, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, 2H<sub>12</sub>), 2,83 (t, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, 2H<sub>9</sub>), 4,02 (t, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, 2H<sub>8</sub>), 4,46 (t, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz, 2H<sub>11</sub>), 7,20-7,30 (m, 2H<sub>1,2</sub>), 7,30-7,40 (m, 1H<sub>4</sub>), 7,70-7,80 (m, 1H<sub>5</sub>), 7,93 (s, 1H<sub>7</sub>).

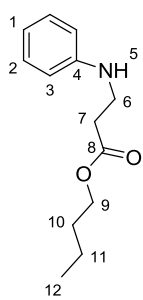
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ = 13,65 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 19,01 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 30,44 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 34,42 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 40,37 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 65,12 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 109,32 (CH, C<sub>3</sub>), 120,54 (CH, C<sub>6</sub>), 122,25 (CH, C<sub>2</sub>), 123,04 (CH, C<sub>1</sub>), 133,37 (C<sub>4</sub>), 143,37 (CH, C<sub>7</sub>), 143,83 (C<sub>5</sub>), 170,76 (C<sub>10</sub>).

N-[2-(Butoxycarbonyl)ethyl]aniline **19g**<sup>40</sup>

72 mg (0,325 mmol, 65 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2g**, sous forme d'une huile jaune après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2:1] d'éther de pétrole, d'acétate d'éthyle et de triéthylamine (Rf = 0,3).

<sup>39</sup> M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catalysis Communications* **2008**, *9*, 1189.

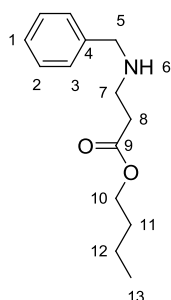
<sup>40</sup> Y. Gu, J. Barrault, F. Jérôme, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2007.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,94$  (*t*,  $^3J = 7,4$  Hz,  $3\text{H}_{12}$ ),  $1,38$  (*sex*,  $^3J = 7,5$  Hz,  $2\text{H}_{11}$ ),  $1,62$  (*quin*,  $^3J = 6,9$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ),  $2,62$  (*t*,  $^3J = 6,3$  Hz,  $2\text{H}_7$ ),  $3,46$  (*t*,  $^3J = 6,3$  Hz,  $2\text{H}_6$ ),  $4,05$  (*s*,  $1\text{H}_5$ ),  $4,11$  (*t*,  $^3J = 6,6$  Hz,  $2\text{H}_9$ ),  $6,63$  (*d*,  $^3J = 7,9$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $6,73$  (*t*,  $^3J = 7,4$  Hz,  $1\text{H}_1$ ),  $7,19$  (*t*,  $^3J = 7,6$  Hz,  $2\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,7$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $19,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $30,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $34,0$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $39,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $64,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ),  $113,1$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_3$ ),  $117,7$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $129,3$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_2$ ),  $147,6$  ( $\text{C}_4$ ),  $172,6$  ( $\text{C}_8$ ).

### 3-(benzylamino)propanoate de butyle 19k<sup>41</sup>

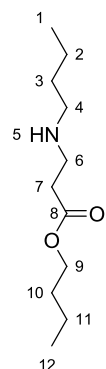


101 mg (0,428 mmol, 86 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2k**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2:1] d'éther de pétrole, d'acétate d'éthyle et de triéthylamine ( $R_f = 0,35$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,94$  (*t*,  $^3J = 7,3$  Hz,  $3\text{H}_{13}$ ),  $1,37$  (*sex*,  $^3J = 7,3$  Hz,  $2\text{H}_{12}$ ),  $1,61$  (*quin*,  $^3J = 6,9$  Hz,  $2\text{H}_{11}$ ),  $2,01$  (*br s*,  $1\text{H}_6$ ),  $2,54$  (*t*,  $^3J = 6,5$  Hz,  $2\text{H}_8$ ),  $2,90$  (*t*,  $^3J = 6,5$  Hz,  $2\text{H}_7$ ),  $3,81$  (*s*,  $2\text{H}_5$ ),  $4,10$  (*t*,  $^3J = 6,6$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ),  $7,15$ - $7,40$  (*m*,  $5\text{H}_{1,2,3}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,7$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{13}$ ),  $19,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $30,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $34,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ),  $44,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $53,8$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $64,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $127,0$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ),  $128,1$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_3$ ),  $128,4$  ( $2\text{ CH}$ ,  $\text{C}_2$ ),  $140,1$  ( $\text{C}_4$ ),  $172,9$  ( $\text{C}_9$ ).

### 3-(butylamino)propanoate de butyle 19m<sup>42</sup>



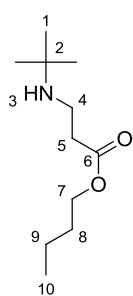
44 mg (0,218 mmol, 44 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2m**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta = 0,88$  (*q\**,  $6\text{H}_{1,12}$ ),  $1,25$ - $1,50$  (*m*,  $6\text{H}_{2,3,11}$ ),  $1,50$ - $1,80$  (*m*,  $3\text{H}_{5,10}$ ),  $2,48$  (*t*,  $^3J = 6,5$  Hz,  $2\text{H}_7$ ),  $2,57$  (*t*,  $^3J = 7,1$  Hz,  $2\text{H}_4$ ),  $2,86$  (*t*,  $^3J = 6,5$  Hz,  $2\text{H}_6$ ),  $4,05$  (*t*,  $^3J = 6,6$  Hz,  $2\text{H}_9$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta = 13,8$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $14,1$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ),  $19,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $20,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $30,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $32,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $34,8$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ),  $45,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ),  $49,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ),  $64,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ),  $173,1$  ( $\text{C}_8$ ).

<sup>41</sup> K. P. Dhake, P. J. Tambade, R. S. Singhal, B. M. Bhanage, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4455.

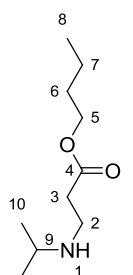
<sup>42</sup> V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8735.

3-(tert-butylamino)propanoate de butyle 19q<sup>43</sup>

72 mg (0,357 mmol, 71 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2q**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 0,92 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, 3H<sub>10</sub>), 1,09 (*s*, 9H<sub>1</sub>), 1,36 (*m*, 3H<sub>3,9</sub>), 1,60 (*quin*, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, 2H<sub>8</sub>), 2,48 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2,81 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz, 2H<sub>4</sub>), 4,07 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 2H<sub>7</sub>).

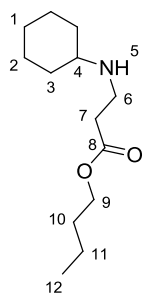
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :  $\delta$  = 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 19,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 29,1 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 38,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 50,5 (C<sub>2</sub>), 64,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 173,2 (C<sub>6</sub>).

3-(isopropylazanediyl)propanoate de butyle 19y<sup>44</sup>

35 mg (0,186 mmol, 37 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2y**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 0,92 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, 3H<sub>8</sub>), 1,04 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,3 Hz, 6H<sub>10</sub>), 1,36 (*sex*\*, 3H<sub>7,1</sub>), 1,60 (*quin*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 2H<sub>6</sub>), 2,49 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2,75-2,90 (*m*, 3H<sub>2,9</sub>), 4,07 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 2H<sub>5</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :  $\delta$  = 13,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 18,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 22,6 (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 34,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 42,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 48,2 (CH, C<sub>9</sub>), 63,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 172,6 (C<sub>4</sub>).

3-(cyclohexylamino)propanoate de butyle 19z<sup>45</sup>

45 mg (0,197 mmol, 39 % de rendement) obtenus à partir de 0,5 mmol de **2z**, sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et de triéthylamine.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  = 0,91 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, 3H<sub>12</sub>), 0,95-1,30 (*m*, 5H), 1,35 (*sex*, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, 2H<sub>11</sub>), 1,58 (*quin*\*, 3H<sub>10</sub>), 1,65-1,75 (*m*, 2H), 1,80-1,90 (*m*, 2H), 2,00-2,35 (*br s*, 1H<sub>5</sub>), 2,35-2,45 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 2,49 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2,87 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz, 2H<sub>6</sub>), 4,06 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 2H<sub>9</sub>).

<sup>43</sup> CAS: 1178142-04-5.

<sup>44</sup> X. Sun, Y. Du, C. Li, C. Qi, *Kinetics and Catalysis* **2010**, 51, 653.

<sup>45</sup> CAS : 1001093-45-3. V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8735 ; *Tetrahedron* **2010**, 66, 1091.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  = 13,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 19,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 25,1 (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 30,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 33,5 (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 35,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 42,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 56,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 64,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 173,1 ( $\text{C}_8$ ).

## Chapitre IV

### 1- Procédures générales

#### Tests en variation du ligand

2,9 mg (0,0099 mmol) de  $\text{AuS}(\text{Me})_2\text{Cl}$  et 0,0099 mmol du ligand chiraux correspondant sont placés dans un Schlenk en boîte à gants, puis 1 mL de DCM sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, et le solide obtenu est séché 30 minutes sous vide. 2,3 mg (0,009 mmol) d'AgOTf sont ajoutés en boîte à gants, puis 1 mL de DCM sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante (apparition rapide d'un précipité) cette solution est canulée vers un second Schlenk contenant 68,9 mg (0,18 mmol) de **34a**. Après 20 heures d'agitation à 30°C, la solution est concentrée, filtrée sur silice avec du DCM puis concentrée. L'huile obtenue est ensuite analysée par RMN  $^1\text{H}$  et HPLC. La même procédure est employée avec le substrat de type alcène **6i**, mais avec du TCE pour solvant de réaction. Le même mode opératoire est employé pour les essais réalisés avec les ligands chiraux de synthèse.

#### Tests en variation du sel d'argent

2,9 mg (0,0099 mmol) de  $\text{AuS}(\text{Me})_2\text{Cl}$  et 5,4 mg (0,0099) mmol de **(R,S,S)-L<sub>1</sub>** sont placés dans un Schlenk en boîte à gants, puis 1 mL de DCM sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, et le solide obtenu est séché 30 minutes sous vide. 0,009 mmol du sel d'argent correspondant sont ajoutés en boîte à gants, puis 1 mL de DCM sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante (apparition rapide d'un précipité) cette solution est canulée vers un second Schlenk contenant 68,9 mg (0,18 mmol) de **34a**. Après 20 heures d'agitation à 30°C, la solution est concentrée, filtrée sur silice avec du DCM puis concentrée. L'huile obtenue est ensuite analysée par RMN  $^1\text{H}$  et HPLC. La même procédure est employée avec le

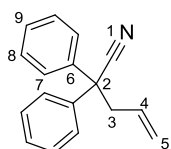
substrat de type alcène **6i**, mais à une température de réaction de 50°C et avec du toluène pour solvant de réaction.

### Tests en variation du solvant

2,9 mg (0,0099 mmol) de AuS(Me)<sub>2</sub>Cl et 5,4 mg (0,0099) mmol de (**S,R,R**)-**L**<sub>1</sub> sont placés dans un Schlenk en boîte à gants, puis 1 mL de DCM sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, et le solide obtenu est séché 30 minutes sous vide. 2,3 mg (0,009 mmol) d'AgOTf sont ajoutés en boîte à gants, puis 1 mL du solvant sec correspondant sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante (apparition rapide d'un précipité) cette solution est canulée vers un second Schlenk contenant 68,9 mg (0,18 mmol) de **34a**. Après 20 heures d'agitation à 30°C, la solution est concentrée, filtrée sur silice avec du DCM puis concentrée. L'huile obtenue est ensuite analysée par RMN <sup>1</sup>H et HPLC. La même procédure est employée avec le substrat de type alcène **6i**, mais à une température de réaction de 50°C.

## 2- Synthèses des substrats

### Synthèse du 2,2-diphényl-4-pentènenitrile **37b**



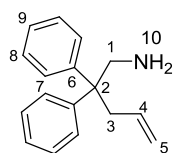
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>46</sup> Dans un Schlenk 57 mmol (2,17 g) de NaH (à 60 % dans l'huile) sont séchées une heure sous vide. A 0°C, 30 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote, puis 51,7 mmol (10,0 g) de diphénylacétonitrile sont dissoutes dans 5 mL de THF sec. Cette seconde solution est ensuite canulée vers la première (toujours à 0°C). Après une heure d'agitation à température ambiante, 57 mmol (5,0 mL) de bromure d'allyle sont ajoutées sous flux d'azote. Après une nuit à température ambiante, 100 mL d'eau distillée sont ajoutés à 0°C. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées. 11,6 g (96 % de rendement) de 2,2-diphényl-4-pentènenitrile **37b** sont obtenus sous forme d'une huile jaune sans autre étape de purification.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 3,14 (*d*, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz, 2H<sub>3</sub>), 5,15-5,25 (*m*, 2H<sub>5</sub>), 5,65-5,75 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 7,25-7,40 (*m*, 10H<sub>7,8,9</sub>).

<sup>46</sup> X. Han, R. A. Widenhofer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 43,9$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $51,7$  ( $\text{C}_2$ ),  $120,4$  ( $\text{C}_5$ ),  $121,9$  ( $\text{C}_1$ ),  $127,0$  (2 CH,  $\text{C}_9$ ),  $127,9$  (4 CH,  $\text{C}_7$ ),  $128,8$  (4 CH,  $\text{C}_8$ ),  $131,8$  (CH,  $\text{C}_4$ ),  $139,7$  (2  $\text{C}_6$ ).

#### Synthèse du 2,2-Diphénylpent-4-en-1-amine **38b**

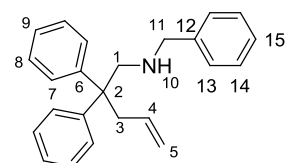


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>46</sup> A 71 mmol (2,7 g) de  $\text{LiAlH}_4$  et 49,6 mmol (11,6 g) de **37b** sont ajoutées goutte à goutte à  $0^\circ\text{C}$ , 100 mL d'éther diéthylique sec. La solution est laissée sous agitation à température ambiante toute la nuit. A  $0^\circ\text{C}$ , 8 mL d'eau distillée et 2 mL de  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (6 M) sont ajoutés. Après une heure (disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrée. 11,18 g (95 % de rendement) de 2,2-Diphénylpent-4-en-1-amine **38b** sous forme d'huile jaune sont obtenus sans autre étape de purification.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,01$  (*s*,  $2\text{H}_{10}$ ),  $2,91$  (*d*,  $^3J = 6,9$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $3,30$  (*s*,  $2\text{H}_1$ ),  $4,90$ - $5,05$  (*m*,  $2\text{H}_5$ ),  $5,30$ - $5,45$  (*m*,  $1\text{H}_4$ ),  $7,10$ - $7,30$  (*m*,  $10\text{H}_{7,8,9}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 41,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $48,5$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $51,3$  ( $\text{C}_2$ ),  $117,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $126,0$  (2 CH,  $\text{C}_9$ ),  $128,0$ - $128,1$  (8 CH,  $\text{C}_{7,8}$ ),  $134,6$  (CH,  $\text{C}_4$ ),  $146,2$  (2  $\text{C}_6$ ).

#### Synthèse du N-Benzyl-(2,2-diphénylpent-4-enyl)-1-amine **6b**



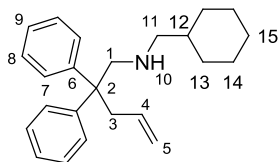
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>47</sup> Dans un Schlenk, 17,86 mmol (4,238 g) de **38b** sont séchées sous vide pendant environ une heure. 60 mL d'éthanol sec et 17,86 mmol (1,9 mL) de benzaldéhyde sec sont ajoutées sous flux d'azote. Après trois heures d'agitation à température ambiante, 1,4 équivalent (950 mg) de  $\text{NaBH}_4$  sont ajoutés à  $0^\circ\text{C}$  sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation toute la nuit à température ambiante, puis celle-ci est neutralisée à  $0^\circ\text{C}$  avec 20 mL de  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (1,5 M). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [95:5] de cyclohexane et de triéthylamine ( $R_f = 0,7$ ). 4,323 g (77 % de rendement) de **6b** sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore qui devient un solide blanc une fois stockée à  $-20^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,97$  (*br s*,  $1\text{H}_{10}$ ),  $3,06$  (*d*,  $2\text{H}_3$ ),  $3,22$  (*s*,  $2\text{H}_1$ ),  $3,73$  (*s*,  $2\text{H}_{11}$ ),  $4,85$ - $5,10$  (*m*,  $2\text{H}_5$ ),  $5,25$ - $5,50$  (*m*,  $1\text{H}_4$ ),  $7,15$ - $7,25$  (*m*,  $15\text{H}_{7,8,9,13,14,15}$ ).

<sup>47</sup> C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070.

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 41,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $50,2$  ( $\text{C}_2$ ),  $54,24$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $55,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $117,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $126,1$  (2 CH,  $\text{C}_9$ ),  $126,8$  (CH,  $\text{C}_{15}$ ),  $128,0$  (2 CH,  $\text{C}_{13}$ ),  $128,1$  (4 CH,  $\text{C}_7$ ),  $128,1$  (4 CH,  $\text{C}_8$ ),  $128,2$  (2 CH,  $\text{C}_{14}$ ),  $135,0$  (CH,  $\text{C}_4$ ),  $140,8$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $146,9$  (2  $\text{C}_6$ ).

#### Synthèse du N-cyclohexylmethyl-(2,2-diphénylpent-4-enyl)-1-amine 6e

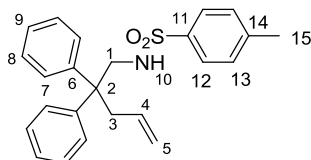


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>48</sup> Dans un Schlenk, 18,77 mmol (4,453 g) de **38b** sont séchées sous vide pendant environ une heure. 60 mL d'éthanol sec et 18,77 mmol (2,3 mL) de cyclohexane carboxaldéhyde sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après trois heures d'agitation à température ambiante, 1,4 équivalent (995 mg) de  $\text{NaBH}_4$  sont ajoutés à  $0^\circ\text{C}$  sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation toute la nuit à température ambiante, puis celle-ci est neutralisée à  $0^\circ\text{C}$  avec 20 mL de  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (1,5 M). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [95:5] de cyclohexane et de triéthylamine ( $R_f = 0,7$ ). 5,167 g (86 % de rendement) de **6e** sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore qui devient un solide blanc une fois stockée à  $-20^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,53$  (*br s*,  $1\text{H}_{10}$ ),  $0,70$ - $0,90$  (*m*,  $2\text{H}$ ),  $1,00$ - $1,40$  (*m*,  $4\text{H}$ ),  $1,50$ - $1,70$  (*m*,  $5\text{H}$ ),  $2,35$  (*d*,  $^3J = 6,9$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $3,02$  (*d*,  $^3J = 7,3$  Hz,  $2\text{H}_{11}$ ),  $3,17$  (*s*,  $2\text{H}_1$ ),  $4,90$ - $5,10$  (*m*,  $2\text{H}_5$ ),  $5,30$ - $5,50$  (*m*,  $1\text{H}_4$ ),  $7,10$ - $7,35$  (*m*,  $10\text{H}_{7,8,9}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26,2$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{14}$ ),  $26,9$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{15}$ ),  $31,5$  (2  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{13}$ ),  $37,5$  (CH,  $\text{C}_{12}$ ),  $41,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $50,3$  ( $\text{C}_2$ ),  $56,1$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ),  $57,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $117,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ),  $126,0$  (2 CH,  $\text{C}_9$ ),  $128,0$  (4 CH,  $\text{C}_7$ ),  $128,2$  (4 CH,  $\text{C}_8$ ),  $135,2$  (CH,  $\text{C}_4$ ),  $147,1$  (2  $\text{C}_6$ ).

#### Synthèse du N-(2,2-Diphénylpent-4-enyl)-4-toluènesulfonamide 6f



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>49</sup> Dans un Schlenk, 5,1 mmol (1,206 g) de **38b** sont séchées sous vide pendant environ une heure. 20 mL de toluène sec, 5,1 mmol (975 mg) de chlorure de *p*-toluène-sulfonyl et 10,2 mmol (0,85 mL) de pyridine sèche sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Celle-ci est ensuite neutralisée avec 10 mL de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (1M). Les phases

<sup>48</sup> Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570.

<sup>49</sup> W. Zeng, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12948.

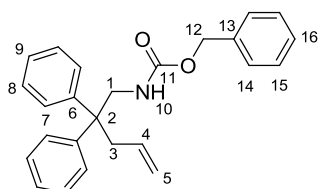


sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x20 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,4). 1,196 g (60 % de rendement) de **6f** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,43 (s, 3H<sub>15</sub>), 2,90 (d, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3,52 (d, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3,87 (t, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz, 1H<sub>10</sub>), 4,90-5,00 (t\*, 2H<sub>5</sub>), 5,20-5,35 (m, 1H<sub>4</sub>), 7,00-7,10 (dd\*, 4H), 7,15-7,30 (m, 8H), 7,61 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 2H<sub>12</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 21,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 41,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 49,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 49,5 (C<sub>2</sub>), 119,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 126,8 (2 CH, C<sub>9</sub>), 127,2 (2 CH, C<sub>12</sub>), 127,8 (4 CH, C<sub>7</sub>), 128,5 (4 CH, C<sub>8</sub>), 129,8 (2 CH, C<sub>13</sub>), 133,1 (CH, C<sub>4</sub>), 136,2 (C<sub>11</sub>), 143,5 (C<sub>14</sub>), 144,7 (2 C<sub>6</sub>).

#### Benzyl-2,2-diphénylpent-4-énylcarbamate **6h**

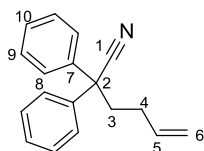


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>46</sup> Dans un ballon, 47,1 mmol (11,18 g) de **38b** sont dissoutes dans 60 mL d'éthanol, puis 40 mL d'eau distillée sont ajoutés. Ensuite 52 mmol (7,4 mL) de chloroformate de benzyle sont ajoutées goutte à goutte. Après une nuit à température ambiante, 100 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,3). 8,46 g (44 % de rendement) de **6h** sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,90 (d, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3,96 (d, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz, 2H<sub>1</sub>), 4,37 (s, H<sub>10</sub>), 4,97-5,02 (m, 2H<sub>5</sub>), 5,08 (s, 2H<sub>12</sub>), 5,42-5,54 (m, H<sub>4</sub>), 7,18-7,25 (m, 6H<sub>aro</sub>), 7,29-7,37 (m, 9H<sub>aro</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 42,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 48,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 50,7 (C<sub>2</sub>), 67,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 118,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 126,8 (2 CH, C<sub>9</sub>), 128,35, 128,40, 128,44, 128,6, 128,8 (13 CH, C<sub>7,8,14,15,16</sub>), 134,1 (CH, C<sub>4</sub>), 137,0 (C<sub>13</sub>), 145,6 (C<sub>6</sub>), 156,6 (C<sub>11</sub>).

#### Synthèse du 2,2-diphényl-5-hexènenitrile **37e**

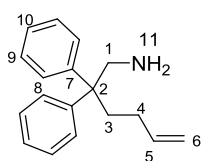


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>50</sup> Dans un Schlenk 11,4 mmol (430 mg) de NaH (à 60 % dans l'huile) sont séchées une heure sous vide. A 0°C, 5 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote, puis 10,9 mmol (2,097 g) de diphénylacétonitrile sont dissoutes dans 5 mL de THF sec. Cette seconde solution est ensuite canulée vers la première (toujours à 0°C). Après une heure d'agitation à température ambiante, 11,5 mmol (1,2 mL) de 4-bromo-1-butène sont ajoutées sous flux d'azote. Après une nuit à température ambiante, 20 mL d'eau distillée sont ajoutés à 0°C. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées. 2,69 g (quantitatif) de 2,2-diphényl-4-pentènenitrile **37e** sous forme d'une huile jaune sont obtenus sans autre étape de purification.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 2,15-2,30 (*m*, 2H<sub>4</sub>), 2,45-2,55 (*m*, 2H<sub>3</sub>), 5,00-5,20 (*m*, 2H<sub>6</sub>), 5,75-5,95 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 7,25-7,50 (*m*, 10H<sub>8,9,10</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 29,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 38,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 51,5 (C<sub>2</sub>), 115,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 122,2 (C<sub>1</sub>), 126,9 (4 CH, C<sub>8</sub>), 127,9 (2 CH, C<sub>10</sub>), 128,9 (4 CH, C<sub>9</sub>), 136,6 (CH, C<sub>5</sub>), 140,1 (2 C<sub>7</sub>).

#### Synthèse du 2,2-Diphénylhex-5-en-1-amine **38e**

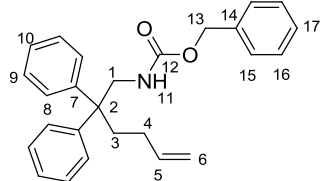


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>50</sup> A 1 g de LiAlH<sub>4</sub> et 10,9 mmol (2,69 g) de **37e** sont ajoutés goutte à goutte à 0°C 20 mL d'éther diéthylique sec. La solution est laissée sous agitation à température ambiante toute la nuit. A 0°C, 2 mL d'eau distillée et 1 mL de NaOH<sub>aq</sub> (6 M) sont ajoutés. Après une heure (disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrée. 2,595 g (95 % de rendement) de **38e** sous forme d'huile incolore sont obtenus sans autre étape de purification.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1,09 (*large s*, 2H<sub>10</sub>), 1,70-1,85 (*m*, 2H<sub>3</sub>), 2,15-2,25 (*m*, 2H<sub>4</sub>), 3,33 (*s*, 2H<sub>1</sub>), 4,85-5,05 (*m*, 2H<sub>6</sub>), 5,70-5,85 (*m*, 1H<sub>5</sub>), 7,15-7,35 (*m*, 10H<sub>8,9,10</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 28,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 35,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 49,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 51,9 (C<sub>2</sub>), 114,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 126,2 (2 CH, C<sub>10</sub>), 128,2 (4 CH, C<sub>9</sub>), 128,4 (4 CH, C<sub>9</sub>), 138,9 (CH, C<sub>5</sub>), 146,4 (2 C<sub>7</sub>).

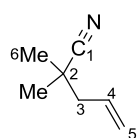
<sup>50</sup> C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488.

Benzyl-2,2-diphénylhex-5-énylcarbamate 6l

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>46</sup> Dans un ballon, 10,3 mmol (2,595 g) de **38e** sont dissoutes dans 14 mL d'éthanol, puis 7 mL d'eau distillée sont ajoutés. Ensuite 11,3 mmol (1,6 mL) de chloroformate de benzyle sont ajoutées goutte à goutte. Après une nuit à température ambiante, 20 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,35). 1,785 g (45 % de rendement) de **6l** sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,75-1,90 (*m*, 2H<sub>3</sub>), 2,10-2,25 (*m*, 2H<sub>4</sub>), 3,98 (*d*, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz, 2H<sub>1</sub>), 4,38 (*t*, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz, H<sub>11</sub>), 4,85-5,15 (*m*, 4H<sub>6,13</sub>), 5,65-5,85 (*m*, H<sub>5</sub>), 7,10-7,40 (*m*, 15H<sub>8,9,10,15,16,17</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 28,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 47,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 50,3 (C<sub>2</sub>), 67,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 114,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 126,4, 127,9, 128,1, 128,3, 128,5, (15CH, C<sub>8,9,10,15,16,17</sub>), 136,5 (C<sub>14</sub>), 138,6 (CH, C<sub>5</sub>), 145,6 (2 C<sub>7</sub>), 156,4 (C<sub>12</sub>).

2,2-diméthylpent-4-ènenitrile 37f

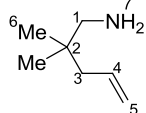
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>51</sup> Dans un Schlenk, à 43 mmol (6 mL) de diisopropylamine distillée et 10mL de THF sec sont ajoutés progressivement à 48 mmol de *n*BuLi (30 mL à 1,6M) à 0°C sous flux d'azote. Après une heure d'agitation à température ambiante, 36,2 mmol (3,25 mL) d'isobutyronitrile diluées dans 10mL de THF sec sont ajoutées sous flux d'azote. Après une seconde heure à température ambiante, 43 mmol (5,3 mL) de bromure d'allyle sont ajoutées sous flux d'azote. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 50 mL d'eau distillée sont ajoutés à 0°C. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrées. La solution est ensuite concentrée sous vide d'évaporateur rotatif (Attention produit volatil). Le 2,2-diméthylpent-4-ènenitrile **37f** est obtenue sans autre purification sous forme d'un liquide incolore.

<sup>51</sup> G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,34$  (s, 6H<sub>6</sub>), 2,28 (d,  $^3J = 7,3$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 5,15-5,25 (m, 2H<sub>5</sub>), 5,80-5,95 (m, 1H<sub>4</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26,2$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 32,1 (C<sub>2</sub>), 45,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 119,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 124,7 (C<sub>1</sub>), 132,2 (CH, C<sub>4</sub>).

### 2,2-diméthylpent-4-èn-1-amine 38f



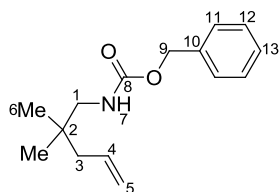
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>51</sup> Dans un ballon bicol 79 mmol (environ 3g) de  $\text{LiAlH}_4$  sont dissoutes dans 20mL d'éther diéthylique sec.

La solution de **37f** obtenue précédemment (**8**) est dissoute dans 80 mL d'éther diéthylique sec puis ajoutée lentement à 0°C à la solution précédente. Cette solution est laissée sous agitation à température ambiante toute la nuit. Puis à 0°C, 2,5 mL d'eau distillée et 1,75 mL de  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (6 M) sont ajoutées. Après une heure (disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrée sous vide d'évaporateur rotatif (Attention produit volatil). La 2,2-diméthylpent-4-èn-1-amine **38f** est obtenue sans autre purification sous forme d'un liquide incolore.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,85$  (s, 6H<sub>6</sub>), 1,16 (s, 2H<sub>7</sub>), 1,97 (d,  $^3J = 7,59$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 2,45 (s, 2H<sub>1</sub>), 5,00-5,05 (m, 2H<sub>5</sub>), 5,75-5,90 (m, 1H<sub>4</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 24,6$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 34,9 (C<sub>2</sub>), 44,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 52,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 116,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 135,3 (CH, C<sub>4</sub>).

### Benzyl-2,2-diméthylpent-4-énylcarbamate 6m

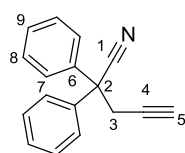


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>46</sup> Dans un ballon, la solution de **38f** obtenue précédemment est dissoute dans 60 mL d'éthanol et 40 mL d'eau distillé. 36 mmol (5,2 mL) de chloroformate de benzyle sont ajoutées lentement. Après une nuit à température ambiante, 100 mL de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,3$ ). 2,5 g (33 % de rendement sur les 3 étapes) de **6m** sont obtenus ainsi sous forme d'un liquide incolore.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0,89$  (*s*, 6H<sub>6</sub>), 1,98 (*d*,  $^3J = 7,2$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3,04 (*d*,  $^3J = 6,6$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 4,78 (*br s*, H<sub>7</sub>), 5,00-5,010 (*m*, 2H<sub>5</sub>), 5,11 (*s*, 2H<sub>9</sub>), 5,75-5,90 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 7,30-7,40 (*m*, 5H<sub>11,12,13</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 24,7$  (2 CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 34,8 (C<sub>2</sub>), 44,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 50,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 66,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 117,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 128,1 (2 CH, C<sub>11</sub>), 128,1 (CH, C<sub>13</sub>), 128,5 (2 CH, C<sub>12</sub>), 134,7 (CH, C<sub>4</sub>), 136,7 (C<sub>10</sub>), 156,8 (C<sub>8</sub>).

### Synthèse du 2,2-diphényl-4-pentynenitrile **31**

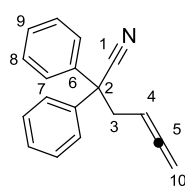


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>52</sup> Dans un Schlenk 57 mmol (2,17 g) de NaH (à 60 % dans l'huile) sont séchées une heure sous vide. A 0°C, 30 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote, puis 54,15 mmol (10,463 g) de diphénylacétonitrile sont dissoutes dans 5 mL de THF sec. Cette seconde solution est ensuite canulée vers la première (toujours à 0°C). Après une heure d'agitation à température ambiante, 57 mmol (7,2 mL) de bromure de propargyle sont ajoutées sous flux d'azote. Après une nuit à température ambiante, 100 mL d'eau distillée sont ajoutés à 0°C. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrées. 11,5 g (92 % de rendement) de 2,2-diphényl-4-pentynenitrile **31** sous forme d'une huile jaune sont obtenus sans autre étape de purification.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,14$  (*t*,  $J = 2,7$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 3,26 (*d*,  $J = 2,7$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 7,30-7,45 (*m*, 10H<sub>7,8,9</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 31,2$  (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 51,5 (C<sub>2</sub>), 73,6 (CH, C<sub>5</sub>), 78,5 (C<sub>4</sub>), 121,7 (C<sub>1</sub>), 127,4 (2 CH, C<sub>9</sub>), 128,6 (4 CH, C<sub>7</sub>), 129,2 (4 CH, C<sub>8</sub>), 139,2 (2 C<sub>6</sub>).

### Synthèse du 2,2-diphényl-4,5-hexadienenitrile **32**



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>52</sup> Dans un Schlenk 49,8 mmol (11,5 g) de **31**, 104 mmol (3,17 g) de paraformaldéhyde sont séchées sous vide une heure. Après avoir ajoutées 20,8 mmol (3 g) de CuBr en boîte à gants, 50 mL de dioxane sec et 104 mmol (15 mL) de diisopropylamine sèche sont ajoutés sous flux d'azote. La solution obtenue est portée au reflux pendant 18 heures, puis une fois refroidie, celle-ci est filtrée sur Célite<sup>TM</sup> avec du dichlorométhane. L'huile obtenue est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange

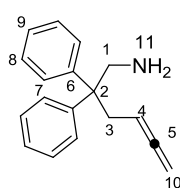
<sup>52</sup> Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.

[5:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,6$ ). 8,262 g (68 % de rendement) de **32** sont obtenus ainsi sous forme d'une huile jaune.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3,09$  (*dt*,  $J = 2,6$  Hz et  $J = 7,5$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $4,63$  (*dt*,  $J = 2,6$  Hz et  $J = 7,5$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ),  $5,00$ - $5,10$  (*m*,  $1\text{H}_4$ ),  $7,30$ - $7,45$  (*m*,  $10\text{H}_{7,8,9}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 39,8$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $52,4$  ( $\text{C}_2$ ),  $75,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $84,8$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $122,2$  ( $\text{C}_1$ ),  $127,4$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $128,3$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $129,2$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $139,9$  ( $2$   $\text{C}_6$ ),  $210,8$  ( $\text{C}_5$ ).

### Synthèse du 2,2-diphényl-4,5-hexadienylamine **33**

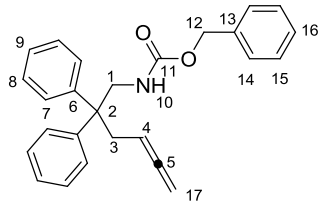


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>52</sup> A 1g de  $\text{LiAlH}_4$  et 9,39 mmol (2,304 g) de **32** sont ajoutés goutte à goutte à  $0^\circ\text{C}$  20 mL d'éther diéthylique sec. La solution est laissée sous agitation à température ambiante toute la nuit. A  $0^\circ\text{C}$ , 2 mL d'eau distillée et 1 mL de  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (6 M) sont ajoutés. Après une heure (disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrée. 2,25 g (96 %) de **33** sous forme d'huile jaune sont obtenus sans autre étape de purification.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,88$  (*td*,  $J = 2,6$  Hz et  $J = 7,5$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $3,37$  (*s*,  $2\text{H}_1$ ),  $4,50$ - $4,70$  (*m*,  $3\text{H}_{4,10}$ ),  $7,15$ - $7,35$  (*m*,  $10\text{H}_{7,8,9}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 36,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $48,7$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $51,8$  ( $\text{C}_2$ ),  $79,9$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $85,6$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $126,2$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $128,1$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $128,2$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $145,9$  ( $2$   $\text{C}_6$ ),  $209,5$  ( $\text{C}_5$ ).

### Benzyl-2,2-diphénylpent-4-énylcarbamate **34a**

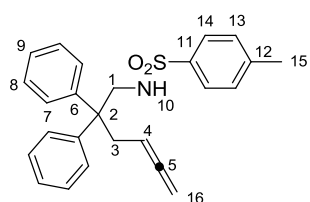


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>52</sup> Dans un ballon, 9,39 mmol (2,34 g) de **33** sont dissoutes dans 40 mL d'éthanol puis 16 mL d'eau distillée et 24 mL de  $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$  (1M) sont ajoutés. Ensuite 11,3 mmol (1,6 mL) de chloroformate de benzyle sont ajoutés goutte à goutte. Après 45 minutes sous agitation à température ambiante, 80 mL de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec  $3 \times 30$  mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] de cyclohexane et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,35$ ). 2,296 g (64 % de rendement) de **34a** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,84$  (*d*,  $^3J = 7,8$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $4,10$  (*d*,  $^3J = 5,8$  Hz,  $2\text{H}_1$ ),  $4,40$  (*t*,  $^3J = 5,8$  Hz,  $1\text{H}_{10}$ ),  $4,49$  (*m*,  $2\text{H}_{17}$ ),  $4,83$  (*quin*,  $^3J = 7,1$  Hz,  $1\text{H}_4$ ),  $7,15$ - $7,40$  (*m*,  $15\text{H}_{7,8,9,14,15,16}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 37,3$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $47,9$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $50,6$  ( $\text{C}_2$ ),  $66,8$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{12}$ ),  $74,0$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{17}$ ),  $85,2$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $126,7$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $128,2$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $128,2$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{14}$ ),  $128,3$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{16}$ ),  $128,4$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $128,6$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{15}$ ),  $136,6$  ( $\text{C}_{13}$ ),  $145,0$  ( $2$   $\text{C}_6$ ),  $156,3$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $210,0$  ( $\text{C}_5$ ).

### Synthèse du *N*-(2,2-diphénylhéxa-4,5-dienyl)-4-toluènesulfonamide **34b**



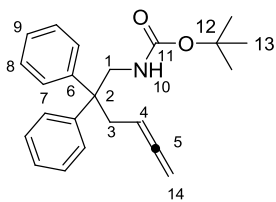
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>49</sup> Dans un Schlenk,  $4,65$  mmol ( $1,14$  g) de **33** sont séchées sous vide pendant environ une heure.  $30$  mL de toluène sec,  $5,1$  mmol ( $975$  mg) de chlorure de *p*-toluènesulfonyle et  $10,2$  mmol ( $0,85$  mL) de pyridine sèche sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation pendant  $24$  heures à température ambiante, puis neutralisée avec  $10$  mL de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  ( $1\text{M}$ ). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec  $3 \times 20$  mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (sans pression) avec pour éluant un mélange  $[8:2]$  d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,45$ ).  $1,196$  g ( $60\%$  de rendement) de **34b** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,42$  (*s*,  $3\text{H}_{15}$ ),  $2$ , (*dt*,  $J = 7,7$  Hz et  $J = 2,4$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $3$ , (*d*,  $J = 6,8$  Hz,  $2\text{H}_1$ ),  $3,85$  (*t*,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ),  $4,55$ - $4,65$  (*m*,  $\text{H}_4$ ),  $4,40$ - $4,50$  (*m*,  $2\text{H}_{16}$ ),  $7,05$  (*dd*\*,  $4\text{H}$ ),  $7,15$ - $7,30$  (*m*,  $9\text{H}$ ),  $7,59$  (*d*,  $J = 8,4$  Hz,  $2\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 21,6$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{15}$ ),  $37,0$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $49,6$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $50,1$  ( $\text{C}_2$ ),  $74,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{16}$ ),  $84,7$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $126,9$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ),  $127,2$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{14}$ ),  $128,0$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ),  $128,5$  ( $4$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ),  $129,8$  ( $2$   $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{13}$ ),  $136,3$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $143,5$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $144,3$  ( $2$   $\text{C}_6$ ),  $210,0$  ( $\text{C}_5$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$  :  $404,16788$  ( $\text{MH}^+$ ), trouvée :  $404,16746$ .

### Synthèse du *tert*-Butyl 2,2-diphényl-4-pentenylcarbamate **34c**

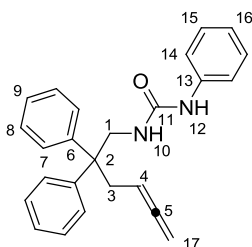


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>52</sup> Dans un Schlenk, 5,3 mmol (1,299 g) de **33** sont séchées sous vide pendant environ une heure. 25 mL de dichlorométhane sec, 11,1 mmol (1,5 mL) de triéthylamine sèche et 5,55 mmol (1,1 g) de Boc<sub>2</sub>O sont ajoutés sous flux d'azote. Après 24 heures sous agitation à température ambiante, 20 mL d'eau distillée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x15 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,5). 1,037 g (56 % de rendement) de **34c** sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore qui devient un solide blanc une fois stockée à -20°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,44 (s, 9H<sub>13</sub>), 2,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3,97 (d, J = 5,9 Hz, 2H<sub>1</sub>), 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H<sub>10</sub>), 4,55 (dt, J = 2,4 Hz et J = 6,6 Hz, 2H<sub>14</sub>), 4,77 (q, J = 7,2 Hz, 1H<sub>4</sub>), 7,20-7,40 (m, 10H<sub>7,8,9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 28,4 (3 CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 37,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 47,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 50,6 (C<sub>2</sub>), 73,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 79,1 (C<sub>12</sub>), 85,2 (CH, C<sub>4</sub>), 126,4 (2 CH, C<sub>9</sub>), 128,1 (4 CH, C<sub>7</sub>), 128,2 (4 CH, C<sub>8</sub>), 145,2 (2 C<sub>6</sub>), 155,6 (C<sub>11</sub>), 209,9 (C<sub>5</sub>).

#### 1-(2,2-Diphénylhéxa-4,5-dienyl)-3-phénylurea **34d**



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>53</sup> Dans un Schlenk, 6,01 mmol (1,498 g) de **33** sont séchées 30 minutes sous vide, puis 40 mL de dichlorométhane sec et 6,5 mmol (0,7 mL) de phényle isocyanate sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures sous agitation à température ambiante la solution est concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,35). 0,996 g (45 % de rendement) de **34d** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ = 2,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3,96 (d, J = 5,8 Hz, 2H<sub>1</sub>), 4,49 (m, 2H<sub>17</sub>), 4,83 (quin, J = 7,1 Hz, 1H<sub>4</sub>), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H<sub>10</sub>), 6,86 (t, J = 7,3 Hz, 1H<sub>15</sub>), 7,15-7,40 (m, 14H<sub>7,8,9,14,15,16</sub>), 8,57 (s, 1H<sub>12</sub>).

<sup>53</sup> H. Li, S. Du Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 316.



RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 36,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 45,4 (C<sub>2</sub>), 50,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 74,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>17</sub>), 85,4 (CH, C<sub>4</sub>), 117,4 (2 CH, C<sub>14</sub>), 121,0 (CH, C<sub>16</sub>), 126,2 (2 CH, C<sub>9</sub>), 127,8 (4 CH, C<sub>7</sub>), 128,2 (4 CH, C<sub>8</sub>), 128,7 (2 CH, C<sub>15</sub>), 140,5 (C<sub>13</sub>), 145,5 (2 C<sub>6</sub>), 155,1 (C<sub>11</sub>), 209,2 (C<sub>5</sub>).

### 3- Synthèse des phosphoramidites

#### Synthèse du (S)- et (R)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (R)-24

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>54</sup> Dans un premier Schlenk, 3,65 mmol (292 mg) de NaH (à 60 % dans l'huile) sont séchées pendant 30 minutes sous vide, puis 15 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote. Dans un second Schlenk, 3,35 mmol (958,8 mg) de (R)-Binol sont séchées 30 minutes sous vide, puis 5 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote. A 0°C, cette seconde solution est ensuite canulée vers la première. Après une heure sous agitation à 0°C, puis 15 minutes à température ambiante, 7,3 mmol (0,56 mL) de chlorure de méthyle-méthyle éther sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C. Après 4,5 heures sous agitation à température ambiante, 5 mL de NH<sub>4</sub>Cl<sub>aq</sub> saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl<sub>aq</sub> saturée, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,3). 1,242 g (99 % de rendement) de (R)-24 sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 3,17 (s, 6H<sub>12</sub>), 5,00 (d,  $^3J$  = 7 Hz, 2H<sub>11</sub>), 5,11 (d,  $^3J$  = 7 Hz, 2H<sub>11</sub>), 7,15-7,25 (m, 4H<sub>4,9</sub>), 7,36 (t,  $^3J$  = 8 Hz, 2H<sub>5</sub>), 7,60 (d,  $^3J$  = 9 Hz, 2H<sub>8</sub>), 7,90 (d,  $^3J$  = 8 Hz, 2H<sub>6</sub>), 7,97 (d,  $^3J$  = 9 Hz, 2H<sub>3</sub>).

#### Synthèse du (S)- et (R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (R)-25

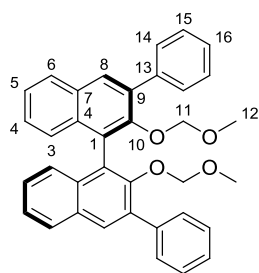
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>54</sup> Dans un Schlenk, 1,03 mmol (385 mg) de (R)-24 sont dissoutes dans 11 mL de THF sec. Cette solution est ensuite refroidie à -78°C et 3,5 équivalents (3,6 mmol) de *n*BuLi sont ajoutés sous flux d'azote. La solution obtenue est laissée sous agitation 30 minutes à -78°C, puis après une heure à 0°C, 15 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après une heure sous agitation à température ambiante, la solution

<sup>54</sup> T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.

devient brune avec formation d'un précipité. Cette solution est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 3,5 équivalents de diiode sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation 15 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$ , après 30 minutes à  $0^{\circ}\text{C}$ , le mélange est neutralisé avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x20 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] de cyclohexane et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,5$ ). 530 mg (85 % de rendement) de **(R)-25** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide jaune.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,64$  (*s*, 6H<sub>12</sub>), 4,75 (*d*,  $^3J = 5,5$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 4,87 (*d*,  $^3J = 5,5$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 7,20-7,40 (*m*, 4H<sub>4,6</sub>), 7,45 (*t*,  $^3J = 7,5$  Hz, 2H<sub>5</sub>), 7,80 (*d*,  $^3J = 8$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 8,60 (*s*, 2H<sub>8</sub>).

#### Synthèse du (S)- et (R)-3,3'-diphényl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (R)-26a

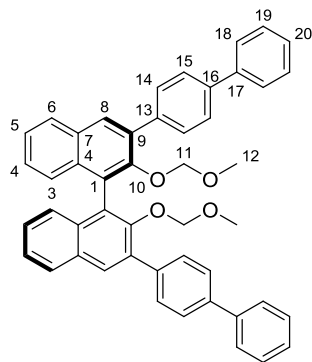


Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>54</sup> Dans un Schlenk flambé, 0,85 mmol (530 mg) de **(R)-25** et 3,5 équivalents (3 mmol) d'acide phénylboronique sont séchés sous vide pendant 30 minutes. 0,085 mmol (98,3 mg) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  sont ajoutées en boîte à gants, puis 6 mL de DME sec et dégazé et 5,2 équivalents de  $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{aq}}$  (solution à 2 M) dégazé sont ajoutés sous flux d'azote. Après 10 heure d'agitation au reflux, la solution est filtrée sur Célite<sup>TM</sup> avec du dichlorométhane. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,6$ ). 365 mg (82 % de rendement) de **(R)-26a** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,43$  (*s*, 6H<sub>12</sub>), 4,48 (*q*,  $^3J = 6$  Hz, 4H<sub>11</sub>), 7,30-7,60 (*m*, 12H<sub>4,5,6,15,16</sub>), 7,84 (*d*,  $^3J = 7,5$  Hz, 4H<sub>14</sub>), 7,95 (*d*,  $^3J = 8$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 8,04 (*s*, 2H<sub>8</sub>).

#### Synthèse du (R)-3,3'-bis(biphenyl-4-yl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (R)-26b<sup>55</sup>

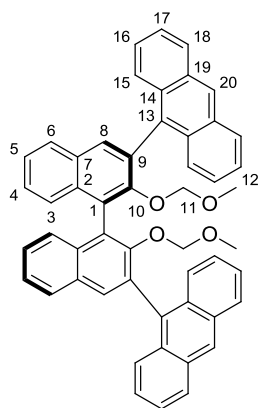
<sup>55</sup> M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>56</sup> Dans un Schlenk flambé, 0,55 mmol (345 mg) de **(R)-25** sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec. Le solvant est ensuite évaporé sous vie. Cette opération est répétée trois fois de façon à sécher le substrat. 0,1 équivalents (60 mg) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sont ajoutés en boîte à gants. Après avoir ajoutés 7 mL de toluène sec et dégazé, 3 mL d'éthanol sec et dégazé ainsi que 3 mL d'une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 2M dégazé, la solution est portée au reflux. Dans un second Schlenk flambé, 4 équivalents (2,2 mmol) d'acide d'acide 4-biphénylboronique sont dissous dans 1 mL de toluène sec et dégazé et 1 mL d'éthanol sec et dégazé. Cette solution est ajoutée à la précédente par le biais d'un « pousse seringue » avec un débit de 0,04 mL/min. Après 18 heures de réaction, le mélange obtenu est filtré sur Célite<sup>TM</sup> avec du dichlorométhane. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie plusieurs fois sur gel de silice avec pour éluant un mélange [10:10:1] d'éther de pétrole, de toluène et d'acétate d'éthyle (R<sub>f</sub> = 0,45). 230 mg (62 % de rendement) de **(R)-26b** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2,31 (s, 6H<sub>12</sub>), 4,40 (q, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz, 4H<sub>11</sub>), 7,05-7,15 (d\*, 2H), 7,30-7,60 (m, 10H), 7,55-7,70 (m, 8H), 7,75-7,90 (m, 6H), 7,95 (s, 2H<sub>8</sub>).

#### Synthèse du (R)-3,3'-(9-anthracènyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (R)-26c<sup>55</sup>



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>56</sup> Dans un Schlenk flambé, 0,26 mmol (163 mg) de **(R)-25** sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec. Le solvant est ensuite évaporé sous vide de rampe. Cette opération est répétée trois fois de façon à sécher le substrat. 0,1 équivalents (35 mg) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sont ajoutés en boîte à gants. Après avoir ajoutés 3 mL de toluène sec et dégazé, 1 mL d'éthanol sec et dégazé ainsi que 1,5 mL d'une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 2M dégazé, la solution est portée au reflux. Dans un second Schlenk flambé, 4 équivalents (1,04 mmol) d'acide 9-anthracène boronique sont dissous dans 1 mL de toluène sec et dégazé et 1 mL d'éthanol sec et dégazé. Cette solution est ajoutée à la précédente par le biais d'un « pousse seringue » avec un débit de 0,04 mL/min. Après 18 heures de réaction, la solution obtenue est filtrée sur Célite<sup>TM</sup> avec du dichlorométhane. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie plusieurs fois sur gel de silice avec pour éluant un mélange [50:50:1] de

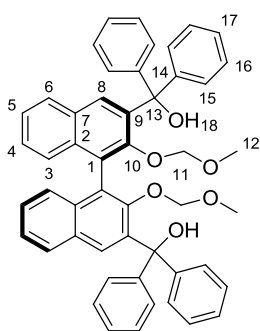
<sup>56</sup> R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2007**, *26*, 2528.

cyclohexane, de toluène et d'acétone sans gradient de polarité ( $R_f = 0,45$  dans un mélange [10:10:1] de cyclohexane, de toluène et d'acétone). 96 mg (51 % de rendement) de **(R)-26c** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide jaune.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,87$  (*s*, 6H<sub>12</sub>), 4,23 (*d*,  $^3J = 5,3$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 4,27 (*d*,  $^3J = 5,3$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 7,15-7,30 (*m*, 2H), 7,35-7,50 (*m*, 10H), 7,65 (*d*\*, 2H), 7,80 (*d*\*, 2H), 7,90-7,95 (*m*, 2H), 7,95-8,10 (*m*, 8H), 8,54 (*s*, 2H).

Synthèse du (R)-(2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl-3,3'-diyl)bis(diphenylmethanol)  
**(R)-26e**

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>57</sup> Dans un Schlenk, 1,01 mmol (378 mg)



de **(R)-24** sont dissoutes dans 11 mL de THF sec. Cette solution est ensuite refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  et 3,5 équivalents (3,5 mmol) de *n*BuLi sont ajoutés sous flux d'azote. La solution obtenue est laissée sous agitation 30 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ , puis une heure à  $0^\circ\text{C}$ . Dans un second Schlenk, 4 mmol (730 mg) de benzophénone sont dissoutes dans 3 mL de THF, puis cette solution est canulée vers la précédente à  $-78^\circ\text{C}$ . La solution obtenue est portée sous agitation pendant 2 heures

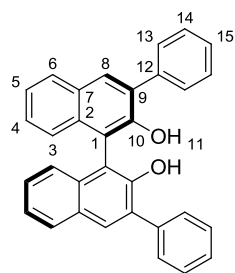
à  $-78^\circ\text{C}$ , puis après 2 heures supplémentaires à température ambiante, 10 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$  saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,65$ ). 696 mg (94 % de rendement) de **(R)-26e** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,71$  (*s*, 6H<sub>12</sub>), 4,21 (*d*,  $^3J = 5,3$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 4,26 (*d*,  $^3J = 5,3$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 6,28 (*s*, 2H<sub>18</sub>), 7,10-7,40 (*m*, 28H), 7,50 (*s*, 2H), 7,71 (*d*,  $^3J = 8,0$  Hz, 2H).

Synthèse du (S)- et (R)-3,3'-diphenyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphthyl (R)-27a

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>54</sup> Dans un Schlenk, 0,69 mmol (365 mg) de **(R)-26a** et 350 mg d'Amberlyst 15 sont séchés sous vide 30 minutes. 14 mL de THF sec et 14 mL de méthanol sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 15 heures sous agitation au reflux, la solution est filtrée sur coton avec du dichlorométhane puis les eaux de lavages sont

<sup>57</sup> Y. L. Zhang, F. Zhang, W. J. Tang, Q. L. Wu, Q. H. Fan, *Synlett* **2006**, 8, 1250.

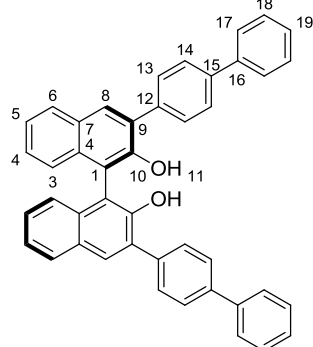


concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,5$ ). 297 mg (98 % de rendement) de **(R)-27a** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5,37$  (s,  $2\text{H}_{11}$ ), 7,20-7,60 (m,  $12\text{H}_{4,5,6,14,15}$ ), 7,75 (d,  $J = 7$  Hz,  $4\text{H}_{13}$ ), 7,94 (d,  $J = 8,5$  Hz,  $2\text{H}_3$ ), 8,05 (s,  $2\text{H}_8$ ).

#### Synthèse du (R)-3,3'-bis(biphenyl-4-yl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (R)-27b<sup>58</sup>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>59</sup> Dans un Schlenk, 0,31 mmol (210 mg) de **(R)-26b** sont séchées sous vide 30 minutes. 8 mL de dioxane sec et 0,5 mL de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (37 %) sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures sous agitation au reflux, la solution est filtrée sur silice (quelques centimètres) avec du dichlorométhane. 183 mg (100 % de rendement) de **(R)-27b** sont ainsi obtenus sans autres forme de purification sous forme d'un solide blanc.



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5,68$  (s,  $2\text{H}_{11}$ ), 7,30-7,60 (m,  $12\text{H}$ ), 7,70-7,75 ( $d^*$ ,  $4\text{H}$ ), 7,79 (d,  $^3J = 8,4$  Hz,  $4\text{H}$ ), 7,90 (d,  $^3J = 8,4$  Hz,  $4\text{H}$ ), 8,00 (d,  $^3J = 7,9$  Hz,  $2\text{H}_3$ ), 8,15 (s,  $2\text{H}_8$ ).

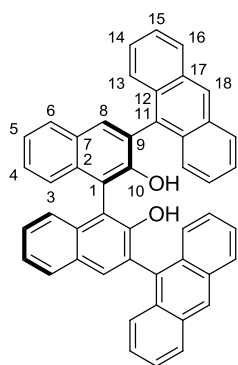
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 112,5$  (2 C), 124,4 (2 CH), 124,4 (2 CH), 127,2 (8 CH), 127,5 (2 CH), 128,6 (2 CH), 128,9 (4 CH), 129,6 (2 C), 130,1 (4 CH), 130,4 (2 C), 131,6 (2 CH), 133,1 (2 C), 136,6 (2 C), 140,6 (2 C), 140,8 (2 C), 150,4 (2 C).

#### Synthèse du (R)-3,3'-(9-anthracènyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (R)-27c<sup>56</sup>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>59</sup> Dans un Schlenk, 0,106 mmol (77 mg) de **(R)-26c** sont séchées sous vide 30 minutes. 2 mL de dioxane sec et 0,1 mL de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (37 %) sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures sous agitation au reflux, la solution est filtrée sur silice (quelques centimètres) avec du dichlorométhane. 68 mg (100 % de rendement) de **(R)-27c** sont ainsi obtenus sans autres forme de purification sous forme d'un solide blanc.

<sup>58</sup> P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319.

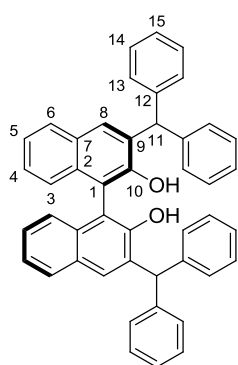
<sup>59</sup> R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5,26$  (*s*,  $2\text{H}_{11}$ ), 7,25-7,35 (*m*, 2H), 7,40-7,60 (*m*, 10H), 7,65 (*d*\*, 2H), 7,74 (*d*, 2H), 7,90-8,00 (*m*, 4H), 8,05-8,15 (*m*, 6H), 8,59 (*s*, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 113,8$  (2 C), 124,3 (2 CH), 125,0 (2 CH), 125,4 (4 CH), 126,2 (4 CH), 126,2 (2 CH), 126,3 (2 CH), 127,3 (2 C), 127,4 (2 CH), 127,8 (2 CH), 128,6 (2 CH), 128,5 (2 CH), 128,8 (2 CH), 129,4 (2 C), 130,9 (2 C), 131,0 (2 C), 131,0 (2 C), 131,5 (2 C), 131,6 (2 C), 133,1 (2 CH), 134,1 (2 C), 151,2 (2 C).

### Synthèse du (R)-3,3'-Diphenylmethyl-2,2'-dihydroxyl-1,1'-binaphthalene (R)-27e<sup>57</sup>



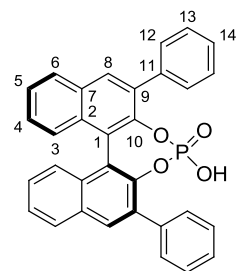
Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>59</sup> Dans un Schlenk, 0,176 mmol (130 mg) de (R)-26e sont séchées sous vide 30 minutes. 2,5 mL de dioxane sec et 0,1 mL de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (37 %) sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures sous agitation au reflux, la solution est filtrée sur silice (quelques centimètres) avec du dichlorométhane. 106 mg (97 % de rendement) de (R)-27e sont ainsi obtenus sans autres forme de purification sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5,38$  (*s*, 2H), 6,12 (*s*, 2H), 7,15 (*d*,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H), 7,20-7,50 (*m*, 26 H), 7,15 (*d*,  $^3J = 7,6$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 51,0$  (CH), 111,2 (C), 111,3 (C), 123,9 (CH), 124,0 (CH), 126,5 (CH), 126,6 (CH), 127,0 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 129,1 (C), 129,4 (CH), 129,6 (CH), 131,4 (CH), 132,4 (C), 133,1 (C), 133,1 (C), 143,0 (C), 143,2 (C), 151,3 (C), 151,4 (C).

### Synthèse de l'acide (S)-3,3'-bisphenyl-1,1'-dinaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphorique

#### (S)-36<sup>60</sup>



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>61</sup> Dans un Schlenk 193 mg (0,44 mmol) de (S)-27a dans 2,0 mL de pyridine, puis 0,1 mL (1,1 mmol) de  $\text{POCl}_3$  sont ajoutés goutte à goutte. La solution est portée sous agitation à 95°C pendant 24 heures. A 0°C, 0,5 mL d'eau distillé sont ajoutés. La solution est ensuite agitée pendant 6 heures à 95°C. La

<sup>60</sup> M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756.

<sup>61</sup> a) M. Klusmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, *14*, 2189 ; b) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086.

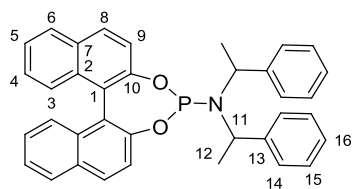
solution est diluée avec 5 mL de dichlorométhane, et une solution de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  1N est ajoutée jusqu'à obtention d'un pH acide. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [2:8] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,6$ ). 152 mg (69 % de rendement) de (**S**)-**36** sont obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7,00$  (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,08 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 7,15-7,30 (m, 4H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,57 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,4$  Hz, 4H), 7,80-7,95 (m, 4H).

RMN  $^{31}\text{P}$  (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,07$ .

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 123,3$  (C), 125,3 (CH), 126,2 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (CH), 128,1 (CH), 128,3 (CH), 130,2 (CH), 120,7 (CH), 131,0 (C), 132,4 (C), 134,5 (C), 138,1 (C), 142,4 (CH), 146,6 (C), 146,7 (C).

Synthèse des ligands (*S,R,R*)- et (*R,S,S*)-(3,5-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaphthalen-4-yl)bis(1-phényléthyl)amine **L**<sub>1</sub><sup>62</sup>



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 1,5 mmol (0,2 mL) de  $\text{NEt}_3$  et 0,25 mmol (0,125 mL, solution à 2M dans le dichlorométhane) de  $\text{PCl}_3$  sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C.

La solution est laissée 30 minutes sous agitation à 0°C. Puis, toujours à 0°C, 0,25 mmol (57  $\mu\text{L}$ ) de la bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk flambé, 0,258 mmol (73,8 mg) de Binol dissoutes au préalable dans 1 mL de THF sec et dégazé, sont canulées vers la première à 0°C. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sec sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée, puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène ( $R_f = 0,5$ ). 104 mg (75 % de rendement) du ligand **L**<sub>1</sub> sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

<sup>62</sup> L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865.

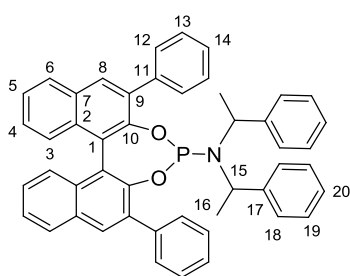
<sup>63</sup> A. Mercier, X. Urbaneja, W. C. Yeo, P. D. Chaudhuri, G. R. Cumming, D. House, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6285.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,73$  (*d*,  $^3J = 7,4$  Hz,  $6\text{H}_{12}$ ),  $4,40\text{-}4,60$  (*m*,  $2\text{H}_{11}$ ),  $7,00\text{-}7,70$  (*m*,  $18\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7,80\text{-}8,00$  (*m*,  $4\text{H}_{\text{ar}}$ ).

RMN  $^{31}\text{P}$  (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 145,4$ .

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 22,3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $52,3$  ( $\text{CH}$ ),  $52,5$  ( $\text{CH}$ ),  $121,9$  ( $\text{C}$ ),  $121,9$  ( $\text{C}$ ),  $122,5$  ( $\text{CH}$ ),  $124,6$  ( $\text{CH}$ ),  $124,8$  ( $\text{CH}$ ),  $126,1$  ( $\text{CH}$ ),  $126,8$  ( $\text{CH}$ ),  $127,2$  ( $\text{CH}$ ),  $127,3$  ( $\text{CH}$ ),  $127,9$  ( $\text{CH}$ ),  $128,1$  ( $\text{CH}$ ),  $128,2$  ( $\text{CH}$ ),  $128,3$  ( $\text{CH}$ ),  $128,4$  ( $\text{CH}$ ),  $129,1$  ( $\text{CH}$ ),  $129,5$  ( $\text{CH}$ ),  $130,4$  ( $\text{CH}$ ),  $130,6$  ( $\text{C}$ ),  $131,5$  ( $\text{C}$ ),  $132,9$  ( $\text{C}$ ),  $142,9$  ( $\text{C}$ ),  $149,7$  ( $\text{C}$ ),  $150,1$  ( $\text{C}$ ),  $150,2$  ( $\text{C}$ ).

### Synthèse des ligands $\text{L}_a$



Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 1,5 mL de THF sec et dégazé, 1,38 mmol (0,19 mL) de  $\text{NEt}_3$  et 0,23 mmol (20,5  $\mu\text{L}$ ) de  $\text{PCl}_3$  distillé, sont ajoutés sous flux d'azote à  $0^\circ\text{C}$ . La solution est laissée 30 minutes sous agitation à  $0^\circ\text{C}$ . Puis, toujours à  $0^\circ\text{C}$ , 0,23 mmol (53  $\mu\text{L}$ ) de la bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux

d'azote. La solution est portée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk 0,23 mmol (100 mg) de **27a** sont dissoutes dans 3 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux fois de façon à sécher le diol. 1,5 mL de THF sec et dégazé sont alors ajoutés sous flux d'azote, puis la solution obtenue est canulée vers la précédente à  $0^\circ\text{C}$ . Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sec sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  saturée, puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène ( $R_f = 0,55$ ). 115 mg (74 % de rendement) du ligand  $\text{L}_a$  sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,16$  (*d*,  $J = \text{Hz}$ ,  $6\text{H}_{16}$ ),  $4,16$  (*m*,  $2\text{H}_{15}$ ),  $6,66$  (*d*,  $4\text{H}$ ),  $6,95$  (*t*,  $J = \text{Hz}$ ,  $4\text{H}$ ),  $7,03$  (*t*,  $J = \text{Hz}$ ,  $2\text{H}$ ),  $7,20\text{-}7,30$  (*m*,  $5\text{H}$ ),  $7,40\text{-}7,50$  (*m*,  $9\text{H}$ ),  $7,66$  (*d*,  $J = \text{Hz}$ ,  $2\text{H}$ ),  $7,80$  (*d*,  $J = \text{Hz}$ ,  $2\text{H}$ ),  $7,90\text{-}8,05$  (*m*,  $3\text{H}$ ),  $8,06$  (*s*,  $1\text{H}$ ).

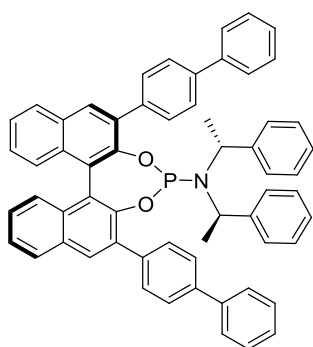
RMN  $^{31}\text{P}$  (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 148,86$ .

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 22,2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22,3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $54,6$  ( $\text{CH}$ ),  $54,9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $124,6$  ( $\text{CH}$ ),  $125,1$  ( $\text{CH}$ ),  $125,7$  ( $\text{CH}$ ),  $126,0$  ( $\text{CH}$ ),  $126,2$  ( $\text{CH}$ ),  $127,0$  ( $\text{CH}$ ),  $127,2$  ( $\text{CH}$ ),  $127,3$  ( $\text{CH}$ ),  $127,6$  ( $\text{CH}$ ),  $128,1$  ( $\text{CH}$ ),  $128,2$  ( $\text{CH}$ ),  $128,3$  ( $\text{CH}$ ),  $130,2$  ( $\text{C}$ ),  $130,2$  ( $\text{CH}$ ),  $130,3$  ( $\text{CH}$ ),  $131,3$  ( $\text{C}$ ),  $132,7$  ( $\text{C}$ ),  $137,9$  ( $\text{C}$ ),  $138,1$  ( $\text{C}$ ),  $142,9$  ( $\text{C}$ ).



Synthèse du Ligand (R,R,R)-L<sub>b</sub>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 0,9 mmol (125  $\mu$ L) de NEt<sub>3</sub> et 0,15 mmol (75  $\mu$ L d'une solution à 2M) de PCl<sub>3</sub>, sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, 0,15 mmol (34  $\mu$ L) de la (R)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux d'azote à 0°C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk 0,15 mmol (89 mg) de (R)-27b sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux fois de façon à sécher le diol. 1 mL de THF sec et dégazé sont alors ajoutés sous flux d'azote, puis la solution obtenue est canulée vers la première à 0°C. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl<sub>aq</sub> saturée, puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène (R<sub>f</sub> = 0,6). 78 mg (62 % de rendement) du ligand (R,R,R)-L<sub>b</sub> sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1,20 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 6H), 4,10-4,25 (*large s*, 2H), 6,67 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 4H), 6,85-7,00 (*m*, 6H), 7,25-7,35 (*m*, 2H), 7,45-7,60 (*m*, 10H), 7,65-7,80 (*m*, 10H), 7,87 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (*s*, 1H), 8,13 (*s*, 1H).

RMN <sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 148,8.

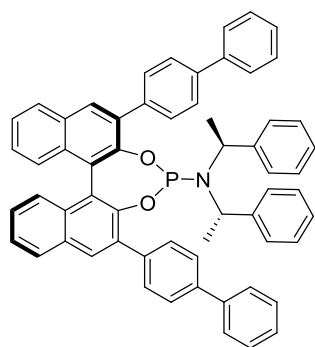
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 22,2 (CH<sub>3</sub>), 22,3 (CH<sub>3</sub>), 54,8 (CH), 55,0 (CH), 122,4 (C), 122,5 (C), 124,8 (CH), 125,3 (CH), 126,3 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (CH), 127,2 (CH), 127,2 (CH), 127,3 (CH), 127,3 (CH), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 129,0 (CH), 130,2 (C), 130,4 (CH), 130,5 (CH), 130,7 (CH), 130,9 (CH), 131,4 (C), 132,9 (C), 133,9 (C), 135,0 (C), 135,1 (C), 137,1 (C), 137,4 (C), 140,1 (C), 140,4 (C), 141,0 (C), 141,2 (C), 143,0 (C), 147,7 (C), 148,8 (C), 148,9 (C).

$[\alpha]_D^{20}$  = -169 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* 0,2g/100ml)

Synthèse du Ligand (R,S,S)-L<sub>b</sub>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 0,9 mmol (125  $\mu$ L) de NEt<sub>3</sub> et 0,15 mmol (75  $\mu$ L d'une solution à 2M) de PCl<sub>3</sub>,

sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, 0,15 mmol (34 µL) de la (*S*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux d'azote à 0°C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk 0,15 mmol (89 mg) de (**R**)-**27b** sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux fois de façon à sécher le diol. 1 mL de THF sec et dégazé sont alors ajoutés sous flux d'azote, puis la solution obtenue est canulée vers la première à 0°C. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl<sub>aq</sub> saturée, puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène (R<sub>f</sub> = 0,6). 66 mg (52 % de rendement) du ligand (**R,S,S**)-**L<sub>b</sub>** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,07 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 6H), 4,25-4,40 (*large s*, 2H), 6,60-6,80 (*m*, 4H), 6,80-9,95 (*m*, 6H), 7,25-7,35 (*m*, 2H), 7,35-7,55 (*m*, 11H), 7,55-7,80 (*m*, 9H), 7,87 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 9,1 Hz, 2H), 8,04 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,4 Hz, 2H), 8,08 (*s*, 1H), 8,19 (*s*, 1H).

RMN <sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 144,6.

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 29,9 (2 CH<sub>3</sub>), 51,9 (CH), 52,1 (CH), 123,8 (C), 123,8 (C), 125,0 (CH), 125,3 (CH), 126,2 (CH), 126,4 (CH), 126,8 (CH), 126,9 (CH), 127,1 (CH), 127,2 (CH), 127,3 (CH), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 127,8 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 129,0 (CH), 130,0 (CH), 130,5 (CH), 130,6 (CH), 130,7 (CH), 131,2 (CH), 132,7 (C), 132,8 (C), 133,8 (C), 134,8 (C), 134,9 (C), 137,0 (C), 137,2 (C), 140,0 (C), 140,4 (C), 141,0 (C), 141,1 (C), 143,1 (C), 147,5 (C), 147,6 (C), 147,6 (C).

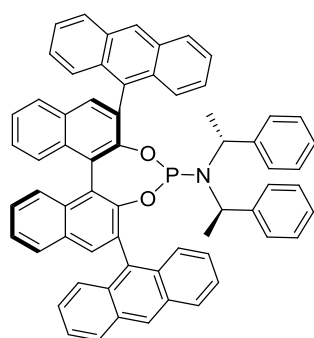
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -375 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* 0,2g/100ml)

#### Synthèse du Ligand (**R,R,R**)-**L<sub>c</sub>**<sup>64</sup>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 0,5 mL de THF sec et dégazé, 0,64 mmol (85 µL) de NEt<sub>3</sub> et 0,1 mmol (50 µL d'une solution à 2M) de PCl<sub>3</sub>, sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, 0,1 mmol (25 µL) de la (*R*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux d'azote à 0°C. La solution est

<sup>64</sup> I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.

laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk 0,106 mmol (68 mg) de **(R)-27c** sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux fois de façon à sécher le diol. 0,5 mL de THF sec et dégazé sont alors ajoutés sous flux d'azote, puis la solution obtenue est canulée vers la première à 0°C. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl<sub>aq</sub> saturée, puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène (R<sub>f</sub> = 0,5). 43 mg (46 % de rendement) du ligand **(R,R,R)-L<sub>c</sub>** sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = (-0,05)-0,25 (*large s*, 6H), 3,25-3,50 (*large s*, 2H), 5,62 (*d*, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 4H), 6,39 (*t*, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 4H), 6,69 (*t*, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (*t\**, 1H), 7,12 (*t\**, 1H), 7,30-7,65 (*m*, 12H), 7,77 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 1H), 7,80-8,20 (*m*, 10H), 8,42 (*s*, 1H), 8,57 (*s*, 1H).

RMN <sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 146,8.

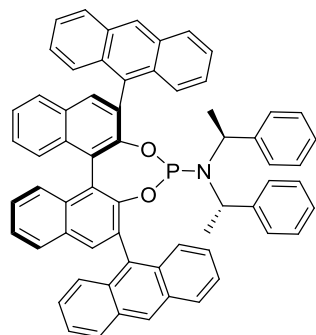
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 21,5 (CH<sub>3</sub>), 21,6 (CH<sub>3</sub>), 54,5 (CH), 54,6 (CH), 120,4 (C), 120,4 (C), 124,7 (CH), 125,2 (CH), 125,3 (CH), 125,5 (CH), 125,5 (CH), 125,6 (CH), 125,9 (CH), 126,0 (CH), 126,2 (CH), 126,5 (CH), 126,6 (CH), 126,7 (CH), 126,8 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (CH), 127,3 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 127,9 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 129,6 (C), 130,5 (C), 130,9 (C), 131,2 (C), 131,3 (C), 131,4 (C), 131,5 (C), 131,9 (C), 132,1 (C), 132,2 (C), 132,3 (C), 132,7 (C), 133,4 (CH), 133,4 (C), 133,9 (C), 134,0 (C), 134,6 (CH), 142,2 (C), 150,2 (C), 151,7 (C), 151,9 (C).

#### Synthèse du Ligand **(R,S,S)-L<sub>c</sub>**<sup>64</sup>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 0,78 mmol (0,1 mL) de NEt<sub>3</sub> et 0,128 mmol (64 μL d'une solution à 2M) de PCl<sub>3</sub>, sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, 0,128 mmol (29 μL) de la (*R*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux d'azote à 0°C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk 0,128 mmol (82 mg) de **(R)-27c** sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux

fois de façon à sécher le diol. 1 mL de THF sec et dégazé sont alors ajoutés sous flux d'azote, puis la solution obtenue est canulée vers la première à 0°C. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl<sub>aq</sub> saturée, puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène (R<sub>f</sub> = 0,5). 37 mg (33 % de rendement) du ligand (**R,S,S**)-L<sub>c</sub> sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 0,04 (*d*, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, 6H), 3,50-4,10 (*large s*, 2H), 5,68 (*d*, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 4H), 6,27 (*t*, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 4H), 6,58 (*t*, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (*t\**, 2H), 7,20-7,55 (*m*, 12H), 7,60 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,9 Hz, 1H), 7,70-8,15 (*m*, 6H), 8,11 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (*s*, 1H), 8,27 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,9 Hz, 1H), 8,48 (*s*, 1H), 8,56 (*s*, 1H).



RMN <sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 139,9.

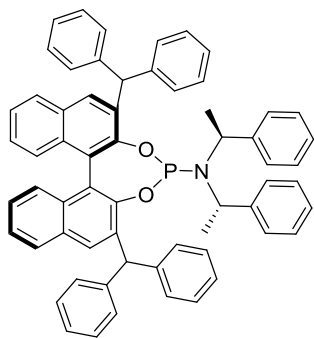
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 29,8 (2 CH<sub>3</sub>), 51,0 (CH), 51,1 (CH), 121,1 (C), 121,1 (C), 124,7 (CH), 124,8 (CH), 125,3 (CH), 125,3 (CH), 125,5 (CH), 125,5 (CH), 125,9 (CH), 126,1 (CH), 126,3 (CH), 126,5 (CH), 126,6 (CH), 126,7 (CH), 126,8 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (CH), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (CH), 129,6 (C), 130,4 (C), 130,5 (C), 130,7 (C), 130,8 (C), 131,1 (C), 131,3 (C), 131,4 (C), 131,4 (C), 131,7 (C), 132,0 (C), 132,4 (C), 132,5 (C), 132,6 (C), 133,0 (C), 133,2 (CH), 133,7 (C), 133,8 (C), 133,9 (C), 134,2 (CH), 142,2 (C), 149,8 (C), 149,8 (C), 150,7 (C), 150,9 (C).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -123 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* 0,2g/100ml)

#### Synthèse du Ligand (**R,S,S**)-L<sub>c</sub>

Issu de la procédure déjà décrite dans la littérature.<sup>63</sup> Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 1,02 mmol (138 μL) de NEt<sub>3</sub> et 0,17 mmol (85 μL d'une solution à 2M) de PCl<sub>3</sub>, sont ajoutés sous flux d'azote à 0°C. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, 0,17 mmol (39 μL) de la (*S*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutées sous flux d'azote à 0°C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Dans un second Schlenk 0,17 mmol (106 mg) de (**R**)-**27e** sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux fois de façon à sécher le diol. 1 mL de THF sec et dégazé sont alors ajoutés sous flux d'azote, puis la

solution obtenue est canulée vers la première à 0°C. Après une nuit sous agitation à température ambiante, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl<sub>aq</sub> saturée, puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de toluène (R<sub>f</sub> = 0,6), puis par lavage à l'acétone et l'éther de pétrole. 105 mg (71 % de rendement) du ligand (**R,S,S**)-L<sub>e</sub> sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1,56 (*large s*, 3H), 2,15 (*large s*, 3H), 4,47 (*large s*, 1H), 4,83 (*large s*, 1H), 5,90 (*s*, 1H), 6,27 (*s*, 1H), 6,75-7,20 (*m*, 2H), 7,20-7,60 (*m*, 18H), 7,66 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (*d*, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 1H).

RMN <sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 142,5.

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 50,3 (CH<sub>3</sub>), 50,3 (CH<sub>3</sub>), 52,8 (CH), 122,8 (C), 122,8 (C), 124,6 (CH), 124,7 (CH), 125,8 (CH),

125,9 (CH), 126,3 (CH), 126,4 (CH), 126,7 (CH), 126,9 (CH), 127,2 (CH), 127,9 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,8 (CH), 129,4 (CH), 129,7 (C), 130,0 (CH), 130,3 (CH), 131,0 (C), 131,4 (CH), 132,0 (C), 132,5 (C), 135,5 (C), 135,6 (C), 142,6 (C), 143,2 (C), 144,3 (C), 144,4 (C), 148,2 (C), 148,5 (C), 148,6 (C).

HRMR (ESI) *m/z* calculée pour C<sub>60</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>2</sub>P : 872,3652 (MH<sup>+</sup>), trouvée : 872,3644.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* 0,2g/100ml)

#### Synthèse de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> complexe N

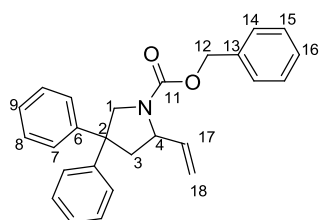
Dans un Schlenk, 88,7 mg (0,5 mmol) de PdCl<sub>2</sub> et 656 mg (2,5 mmol) de PPh<sub>3</sub> sont dissous dans 8 mL de DMSO. Cette solution est chauffée à 140°C jusqu'à dissolution complète (environ une heure). Une fois refroidie, la solution est laissée sous forte agitation pendant 15 minutes à température ambiante, puis dans un bain d'eau, 0,1 mL (2,0 mmol) d'hydrazine monohydratée sont ajoutés goutte à goutte (réaction très exothermique). Une fois l'addition réalisée, la solution est laissée à refroidir, entraînant la formation d'un précipité. Ce mélange est ensuite filtré, puis le solide obtenu est lavé avec 2x10 mL d'éthanol et 2x10 mL d'éther diéthylique. 482 mg (83 % de rendement) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (**complexe N**) sont ainsi obtenus sous forme d'un solide jaune/vert.

## 4- Produits des catalyses

4,4-diphenyl-2-vinylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 35a<sup>52</sup>

Obtenu sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,6).

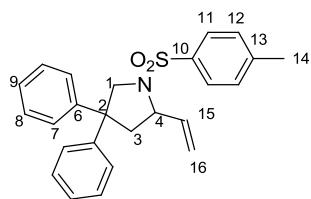
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rapport des rotamères (1:1)) :  $\delta$  = 2,40-2,50 (*m*, 1 H), 2,80-2,90 (*m*, 1 H), 3,71 (*dd*,  $J = 7,3$  Hz et  $J = 11,5$  Hz, 1H), 4,00-4,30 (*m*, 1 H), [4,61 (*d*,  $J = 11,3$  Hz), 4,77 (*d*,  $J = 11,6$  Hz), 1:1, 1H], 4,9-5,40 (*m*, 4 H), 5,70-5,90 (*m*, 1 H), 7,10-7,50 (*m*, 15 H).



RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rapport des rotamères (1:1)) :  $\delta$  = [44,7 et 44,7, (1:1), CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>], [52,73 et 53,05, (1:1), C<sub>2</sub>], 56,21 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), [59,07 et 59,54, (1:1), CH, C<sub>4</sub>], 66,94 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), [115,22 et 115,81, (1:1), CH<sub>2</sub>, C<sub>18</sub>], [139,2 et 138,5, (1:1), CH, C<sub>17</sub>], 145,40 (2 C<sub>6</sub>), [154,76 et 155,58, (1:1), C<sub>11</sub>].

$[\alpha]_D^{20} = +61$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* 0,6g/100ml, pour 77% ee).

Analyse HPLC : colonne AD (25°C), 0,5 mL/min (*n*-hexane 75/*i*PrOH 25),  $\lambda = 220$  nm.

4,4-diphenyl-1-*p*-toluène-sulfonyl-2-vinylpyrrolidine 35b

Obtenu sous forme de solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,7).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 2,35-2,50 (*m*, 4H<sub>3,14</sub>), 2,79 (*dd*,  $^3J = 7,2$  Hz et  $^2J = 12,7$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 4,05-4,20 (*m*, 3H<sub>1,4</sub>), 5,02 (*d*,  $^3J = 10,0$  Hz, 1H<sub>16</sub>), 5,15 (*d*,  $^3J = 17,3$  Hz, 1H<sub>16</sub>), 5,50-5,70 (*m*, 1H<sub>15</sub>), 7,10-7,30 (*m*, 12H<sub>7,8,9,12</sub>), 7,63 (*d*,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H<sub>11</sub>).  
 RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 21,6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 45,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 52,6 (C<sub>2</sub>), 58,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 62,1 (CH, C<sub>4</sub>), 116,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>16</sub>), 126,5 (CH, C<sub>9</sub>), 126,6 (2 CH, C<sub>7</sub>), 126,7 (CH, C<sub>9</sub>), 126,8 (2 CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 127,4 (2 CH, C<sub>11</sub>), 128,6 (2 CH, C<sub>8</sub>), 128,6 (2 CH, C<sub>8</sub>), 129,6 (2 CH, C<sub>12</sub>), 136,1 (C<sub>13</sub>), 138,8 (CH, C<sub>15</sub>), 143,2 (C<sub>10</sub>), 144,6 (C<sub>6</sub>), 145,3 (C<sub>6</sub>).

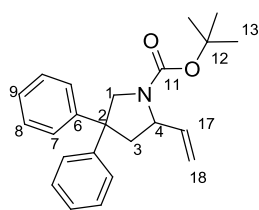
HRMS (ESI) *m/z* calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>S: 404,16788 (MH<sup>+</sup>), trouvée : 404,16738.

Analyse HPLC : colonne IA (25°C), 0,5 mL/min (*n*-hexane 95/*i*PrOH 5),  $\lambda = 220$  nm.

4,4-diphenyl-2-vinylpyrrolidine-1-carboxylate de tert-butyle 35c<sup>43</sup>

Obtenu sous forme d'huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (Rf = 0,8).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rapport des rotamères (~ 2:1)) :  $\delta$  = [1,38 (*s*), 1,47 (*s*), ~1:2, 9H], 2,35-2,45 (*m*, 1H), 2,70-2,90 (*m*, 1H), 3,55-3,65 (*m*, 1H), [3,90 (*q*,  $J = 8,0$  Hz), 4,08 (*q*,  $J =$

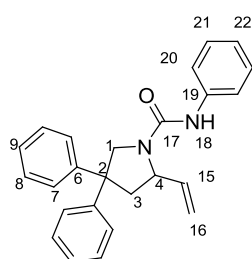


8,0 Hz), 1H], [4,52 (*d*,  $J = 11,2$  Hz), 4,70 (*d*,  $J = 13,2$  Hz), 1H], 5,00-5,25 (*m*, 2 H), 5,65-5,85 (*m*, 1H), 7,10-7,25 (*m*, 10H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = [28,7$  et  $28,9$ , 3  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{13}$ ], [45,3 et 46,1,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ], [53,0 et 53,2,  $\text{C}_2$ ], [55,8 et 56,7,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ], [59,3 et 59,5,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ], 80,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{12}$ ), [115,1 et 115,2,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{18}$ ], [126,6 et 126,7, 2  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ], [126,8 et 127,0, 4  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ], [127,1 et 128,8, 4  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ], [139,3 et 139,9,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{17}$ ], [145,3 et 145,7,  $\text{C}_6$ ], [154,7 et 155,3,  $\text{C}_{11}$ ].

Analyse HPLC : colonne IA (25°C), 0,1 mL/min (*n*-hexane 95/*i*PrOH 5),  $\lambda = 220$  nm.

#### *N*,4,4-Triphenyl-2-vinylpyrrolidine-1-carboxamide 35d<sup>53</sup>



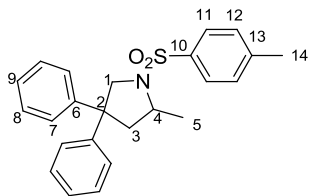
Obtenu sous forme de solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,5$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 2,59$  (*dd*,  $J = 9,4$  Hz et  $J = 12,1$  Hz, 1H), 2,86 (*q*,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,70 (*d*,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,05 (*q*,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,00 (*d*,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,29 (*d*,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 5,42 (*d*,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 5,95 (*m*, 1H), 6,72 (*s*, 1H), 7,03 (*dt*,  $J = 1,2$  Hz et  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,15-7,35 (*m*, 12H), 7,42 (*d*,  $J = 9,6$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 46,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 51,8 ( $\text{C}_2$ ), 55,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 59,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 117,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{16}$ ), 119,1, 122,8, 126,4, 126,5, 126,7, 126,7, 128,5, 128,7, 128,8, 139,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{15}$ ), 140,3 ( $\text{C}_{19}$ ), 144,6 ( $\text{C}_6$ ), 145,1 ( $\text{C}_6$ ), 154,5 ( $\text{C}_{17}$ ).

Analyse HPLC : colonne AD (25°C), 0,5 mL/min (*n*-hexane 75/*i*PrOH 25),  $\lambda = 220$  nm.

#### *N*-(*p*-toluène-sulfonyl)-2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine 7f<sup>65</sup>



Obtenu sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,5$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1,15$  (*d*,  $^3J = 6,4$  Hz, 3H<sub>5</sub>), 2,18 (*dd*,  $^3J = 6,9$  Hz et  $^2J = 12,5$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 2,32 (*s*, 3H<sub>14</sub>), 2,73 (*dd*,  $^3J = 7,5$  Hz et  $^2J = 12,5$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 3,65-3,75 (*m*, 1H<sub>4</sub>), 3,86 (*d*,  $^2J = 10,4$  Hz, 1H<sub>1</sub>), 4,09 (*d*,  $^2J = 10,4$  Hz, 1H<sub>1</sub>), 6,95-7,25 (*m*, 12H<sub>7,8,9,12</sub>), 7,55 (*d*,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H<sub>11</sub>).

<sup>65</sup> J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

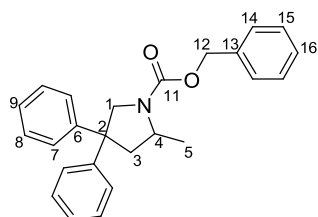
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 21,5$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_5$ ),  $22,2$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{14}$ ),  $46,0$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ),  $52,3$  ( $\text{C}_2$ ),  $55,4$  ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ),  $58,4$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $126,3$ ,  $126,4$ ,  $126,5$ ,  $126,7$ ,  $127,2$ ,  $128,5$ ,  $129,5$ ,  $129,6$ ,  $135,4$  ( $\text{C}_{13}$ ),  $143,0$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $144,9$  ( $\text{C}_6$ ),  $145,7$  ( $2 \text{ C}_6$ ).

Analyse HPLC : colonne IC ( $25^\circ\text{C}$ ),  $1,0 \text{ mL/min}$  (*n*-hexane 90/*i*PrOH 10),  $\lambda = 220 \text{ nm}$ .

2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine-1-carbamate de benzyle 7j<sup>46</sup>

Obtenu sous forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ( $R_f = 0,5$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rapport des rotamères (1:1)) :  $\delta = [1,29$  (*d*,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ),  $1,36$  (*d*,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), (1:1),  $3\text{H}_5$ ],  $[2,26$  (*dd*,  $J = 9,6 \text{ Hz}$  et  $J = 12,8 \text{ Hz}$ ),  $2,31$  (*dd*,  $J = 9,6 \text{ Hz}$  et  $12,4 \text{ Hz}$ ), (1:1),  $1\text{H}_3$ ],  $2,80$ - $2,86$  (*m*,  $\text{H}_4$ ),  $3,65$ - $3,81$  (*m*,  $2\text{H}_{12}$ ),  $[4,58$  (*dd*,  $J = 1,6 \text{ Hz}$  et  $J = 11,6 \text{ Hz}$ ),  $4,74$  (*dd*,  $J = 2,0 \text{ Hz}$  et  $J = 11,6 \text{ Hz}$ ), (1:1),  $1\text{H}_3$ ],  $[5,18$  (*abq*,  $J = 12,4 \text{ Hz}$ ), (1:1),  $1\text{H}_1$ ],  $[5,09$  (*d*,  $J = 12,4 \text{ Hz}$ ),  $5,31$  (*d*,  $J = 12,4 \text{ Hz}$ ), (1:1),  $1\text{H}_1$ ],  $7,11$ - $7,40$  (*m*,  $15\text{H}_{7,8,9,14,15,16}$ ).



RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rapport des rotamères (1:1)) :  $\delta = [20,4$ ,  $21,5$ , (1:1),  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_5$ ],  $[46,3$ ,  $47,2$ , (1:1),  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ],  $[52,5$ ,  $52,9$ , (1:1),  $\text{C}_2$ ],  $[53,1$ ,  $53,1$ , (1:1),  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ],  $56,2$  ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ),  $[66,9$ ,  $67,1$ , (1:1),  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{12}$ ],  $126,6$ ,  $126,7$ ,  $126,7$ ,  $126,8$ ,  $126,8$ ,  $127,1$ ,  $127,8$ ,  $128,1$ ,  $128,3$ ,  $128,3$ ,  $128,7$ ,  $128,8$ ,  $128,8$ ,  $128,8$ ,  $[137,3$ ,  $137,4$ , (1:1)],  $[145,3$ ,  $145,5$ , (1:1)],  $[146,0$ ,  $146,0$ , (1:1),  $\text{C}_6$ ],  $[154,9$ ,  $155,7$ , (1:1),  $\text{C}_{11}$ ].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c$   $0,67\text{g}/100\text{ml}$ , pour 28% ee).

Analyse HPLC : colonne IA ( $25^\circ\text{C}$ ),  $1,0 \text{ mL/min}$  (*n*-hexane 90/*i*PrOH 10),  $\lambda = 220 \text{ nm}$ .



## Références

- [1] C. Munro-Leighton, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1446.
- [2] a) D. Karstedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640 ; b) J. L. McBee, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16562 ; c) X. Y. Liu, C. H. Li, C. M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707 ; d) J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3561 ; e) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.
- [3] a) K. Motokura, N. Nakagiri, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4617 ; b) X. Cheng, Y. Xia, H. Wei, B. Xu, C. Zhang, Y. Li, G. Qian, X. Zhang, K. Li, W. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1929 ; c) H. Wei, G. Quian, Y. Xia, K. Li, Y. Li, W. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4471.
- [4] a) J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498 ; b) J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4914.
- [5] a) J. J. Brunet, D. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 221 ; b) P. Yin, T-P. Loh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3791 ; c) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738.
- [6] a) T. Shono, Y. Matsamura, K. Katoh, K. Takeuchi, K. Sasaki, T. Kamada, R. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2368 ; b) D. Karstedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640.
- [7] X. Giner, C. Nájera, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2919.
- [8] a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. Raju, K. Ravindar, R. Narender, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 651 ; b) S. G. Pyne, Z. Dong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5517.
- [9] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
- [10] C. F. Bender, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070.
- [11] H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **09**, *11*, 2145.
- [12] Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570 ; b) K. D. Hesp, M. Stradiotto, *Org. Lett.* **09**, *11*, 1449.
- [13] S. Kanemasa, T. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710.
- [14] S. Fergus, S. J. Eustace, A. F. Hegarty, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4663.
- [15] M.C. Patel, T. Livinghouse, B. L. Pagenkopf, *Organic Synthesis* **2003**, *80*, 93.
- [16] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C. P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 616.
- [17] L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49.
- [18] T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, M. F. Haddow, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12196.
- [19] M. V. Baker, P. J. Barnard, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2005**, 37.
- [20] P. de Fremont, N. M. Scott, E. D. Stevens, T. Ramnial, O. C. Lightbody, C. L. B. Macdonald, J. A. C. Clyburne, C. D. Abernethy, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.
- [21] P. Mauleon, R. M. Zeldin, A. Z. Gonzalez, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.
- [22] A. Zielinska, L. Skulski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1087.
- [23] S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. T. Bonura, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2010**, *29*, 394.
- [24] P. Nun, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9113.
- [25] R. S. Ramon, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238.
- [26] Y. D. Lin, J. Q. Kao, C. T. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5195.
- [27] J. Sepulveda-Arques, T. Armero-Alarte, A. Acero-Alarcon, E. Zaballos-Garcia, B. Yruretagoyena Solesio, J. Ezquerria Carrera, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2097.
- [28] A. R. Katritsky, A. V. Ignatchenko, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4002.
- [29] CAS: 1340091-42-0.
- [30] Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4937.
- [31] L. Wessjohann, G. McGaffin, A. de Meijere, *Synthesis* **1989**, *5*, 359.
- [32] T. Chiba, H. Sakagami, M. Murata, M. Okimoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 6764.
- [33] J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2073.
- [34] CAS: 2038-93-9. B. K. Pchelka, A. Loupy, A. Petit, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2516.
- [35] CAS: 194934-30-0.
- [36] W. Li, Y. Ye, J. Zhang, R. Fan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5536.
- [37] J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391.
- [38] S. H. Mashraqui, S. Kumar, C. D. Mudaliar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2133.
- [39] M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catalysis Communications* **2008**, *9*, 1189.
- [40] Y. Gu, J. Barrault, F. Jérôme, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2007.

- [41] K. P. Dhake, P. J. Tambade, R. S. Singhal, B. M. Bhanage, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4455.
- [42] V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8735.
- [43] CAS: 1178142-04-5.
- [44] X. Sun, Y. Du, C. Li, C. Qi, *Kinetics and Catalysis* **2010**, *51*, 653.
- [45] CAS : 1001093-45-3. V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8735 ; V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1091.
- [46] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.
- [47] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070.
- [48] Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570.
- [49] W. Zeng, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12948.
- [50] C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488.
- [51] G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474.
- [52] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.
- [53] H. Li, S. Du Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 316.
- [54] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.
- [55] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.
- [56] R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2007**, *26*, 2528.
- [57] Y. L. Zhang, F. Zhang, W. J. Tang, Q. L. Wu, Q. H. Fan, *Synlett* **2006**, *8*, 1250.
- [58] P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319.
- [59] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- [60] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756.
- [61] a) M. Klusmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, *14*, 2189 ; b) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086.
- [62] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865.
- [63] A. Mercier, X. Urbaneja, W. C. Yeo, P. D. Chaudhuri, G. R. Cumming, D. House, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6285.
- [64] I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.
- [65] J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.



## Réaction d'Hydroamination Inter- et Intramoléculaire des Alcènes Catalysées par des Complexes de Cuivre, d'Argent et d'Or

Des complexes cationiques à base de cuivre (I) et (II) ont été appliqués comme catalyseurs pour des réactions d'hydroamination inter- et intramoléculaire des alcènes non-activés. Les investigations mécanistiques ont montré la génération, au cours de la réaction, d'un acide de Brønsted qui semble être le principal catalyseur responsable de l'activité catalytique observée. L'hydroamination et la di-hydroamination intermoléculaire des alcènes activés ont pu être réalisées grâce à l'emploi de complexes d'or (I). Cependant, selon la nucléophilie et l'encombrement stérique de l'amine utilisée, il a pu être démontré que ces réactions d'hydroamination des alcènes activés pouvaient s'effectuer sans catalyseur. L'hydroamination intramoléculaire asymétrique des allènes et des alcènes non-activés a également pu être accomplie grâce à des complexes d'or (I) cationiques. Si les alcènes demeurent des substrats difficiles, de bonnes énantiosélectivités ont été obtenues pour l'hydroamination intramoléculaire des allènes.

---

### Inter- and Intramolecular Hydroamination Reactions of Alkenes Catalysed by Copper, Silver, and Gold Complexes

Cationic copper (I) and (II) complexes were applied for the catalysis of inter- and intramolecular hydroamination of alkenes. Mechanistic investigations demonstrated that the catalytic system generated a Brønsted acid, which appeared to be the prominent catalytic species. Cationic gold (I) complexes were found to be active for the mono- and di-hydroamination of activated alkenes, in spite of the discovery of a catalyst free hydroamination reaction, which depend on the strength and steric hindrance of the nitrogen nucleophile. Moreover, asymmetric intramolecular hydroamination of allenes and unactivated alkenes could be performed due to cationic gold (I) complexes. If the stereoselective hydroamination of alkenes remain difficult, good enantioselectivities were obtained for the intermolecular hydroamination of allenes.

---

### Mots Clefs

Chimie organométallique, catalyse homogène, catalyse asymétrique, hydroamination, aza-Michael, sels d'argent, catalyseurs au cuivre, catalyseurs à l'or, acide de Brønsted, alcènes, allènes.