

N° d'ordre : 41509

THESE

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

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE
Mention "Molécules et Matière Condensée"

Par
Marc-Antoine Abadie

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

Hydroamination Intramoléculaire Asymétrique d'Alcènes Catalysée à l'Or

Soutenue le 29 septembre 2014 devant la commission d'examen :

Rapporteurs :

Mme A. Marinetti, Directeur de Recherche CNRS-ICSN, Gif-sur-Yvette.
M. M. Mauduit, Directeur de Recherche CNRS-OMC, Rennes.

Examineurs :

M. E. Deniau, Professeur, USTL, Lille 1.
Mme C. Greck, Professeur, Université de Versailles.
Mme F. Agbossou-Niedercorn, Directeur de Recherche CNRS-UCCS, Lille 1.
M. C. Michon, Chargé de Recherche CNRS-UCCS, Lille 1.

Remerciements

Cette thèse a été financée par le Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Les travaux rapportés dans ce manuscrit ont été menés au sein de l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide (UCCS) à Lille, dont je remercie l'équipe de direction pour m'avoir permis de réaliser ces recherches.

Je souhaite avant tout remercier chaleureusement le Dr. Francine Agbossou-Niedercorn, ma directrice de thèse, pour sa confiance, son optimisme face aux écueils de la recherche et pour les très bonnes conditions de travail dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon doctorat.

J'aimerais également adresser mes sincères remerciements au Dr. Christophe Michon qui a co-encadré cette thèse au quotidien avec une véritable exigence scientifique. Durant ces trois années, sa disponibilité et son désir de transmettre sa passion pour la science et la recherche m'ont beaucoup apporté dans ma vie professionnelle et personnelle et m'ont surtout permis de vivre pleinement cette aventure en menant à bien ce travail.

Les rapporteurs de ce mémoire, le Dr. Angela Marinetti (CNRS-ICSN, Gif-sur-Yvette) et le Dr. Marc Mauduit (CNRS-OMC, Rennes), ont toute ma gratitude pour avoir accepté d'examiner ce travail en profondeur. Mes remerciements vont également au Pr. Christine Greck (Université de Versailles), qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi qu'au Pr. Eric Deniau (USTL, Lille 1), examinateur interne de mon travail.

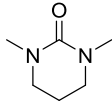
Durant cette thèse, de nombreuses études physico-chimiques n'auraient pu être réalisées sans le concours de plusieurs personnes. Je remercie le Dr. X. Trivelli (CNRS-UGSF) pour son important travail en RMN, M. Bria du service commun de RMN et P. Daubias de l'ENSCL pour nous avoir permis de réaliser nos analyses. Je souhaite aussi remercier les Drs. F. Capet et P. Roussel du service commun de Radiocristallographie.

J'adresse un grand merci à tous les membres de l'UCCS, plus spécifiquement de l'axe CCM, pour ces trois années très riches et conviviales durant lesquelles j'ai toujours eu plaisir à venir travailler au laboratoire : Florian, Yann, Sébastien, Cédric, Alexis, Alexandre, Yohann, Fanny, Nicholas, Elina, Claudine, Céline et tous les autres.

J'aimerais aussi remercier toutes les personnes qui m'ont enrichi durant ces années et m'ont permis de prendre du recul en vivant d'autres aventures : V. Agouridas et R. Lebeuf avec lesquels j'ai eu la chance d'enseigner à l'ENSCL, Marion et le bureau de la SECO 51, Magali et l'ensemble SoNord, Julia et la troupe Lezgood.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille et mes amis qui ont pris sur eux et m'ont soutenu jusqu'aux derniers jours de cette thèse. Merci à Ariane d'y avoir cru jusqu'au bout.

Liste des abréviations

Ac : acétyle
 Alk : alkyle
 APCI : Ionisation Chimique à Pression Atmosphérique
 Ar : aryle
 BArF₂₄ : [B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄]⁻
 Bn : benzyle
 Boc : tertibutyloxycarbonyle
 Bz : benzoyle
 cat. : catalyseur
 Cbz : benzyloxycarbonyle
 cf. : confère
 ch. : chapitre
 COD : 1,5-cyclooctadiène
 COE : cyclooctène
 conv. : conversion
 Cp : cyclopentadiényle
 Cp* : 1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle
 Cy : cyclohexyle
 Cyp : cyclopentyle
 dba : dibenzylidène
 DEMS : diéthoxyméthylsilane
 DM : 3,5-diméthylphényle
 DMPU :

 DMSO : diméthylsulfoxyde
 dppb : 1,4-bis(diphénylphosphino)butane
 DTBM : 3,5-di-*t*Bu-4-méthoxyphényle
 ed : excès diastéréoisomérique
 ee : excès énantiomérique
 eq. : équivalent
 ESI : ionisation par électronébullisation
 Et : éthyle
et al. : abréviation de *et alii*, c'est-à-dire "et autres auteurs"
 Fmoc : fluorénylméthoxyloxycarbonyle
 FT-MS : Spectrométrie de Masse à Transformée de Fourier
 GP : groupe protecteur
 HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance
 HRMS : Spectrométrie de Masse Haute Résolution
 IR : infrarouge

L : ligand
 LDA : diisopropylamidure de lithium
 M : métal
 [M] : complexe métallique
 Me : méthyle
 maj. : majoritaire
 MOM : méthoxyméthyle
n-Bu : butyle
 NBS : *N*-bromosuccinimide
 NHC : aminocarbène
 Nu : nucléophile
 OHF : η^5 -octahydroferrocényle
 Ph : phényle
 PMHS : polyméthylhydrosiloxane
 PNB : paranitrobenzoate
 ppm : partie par million
 PTFE : PolyTétraFluoroEthylène
 Rdt : rendement
 RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
 SPO : Oxyde Secondaire de Phosphine
 t : temps de réaction
 T : température
 T_{amb} : température ambiante
 TBS/TBDMS : *t*-butyldiméthylsilyle
t-Bu : tertibutyle
 TCE : tétrachloroéthane
 Tf : trifluorométhanesulfonyle
 THF : tétrahydrofurane
 TMS : triméthylsilyle
 TOF : Turnover Frequency ; égale au nombre de molécules de produit formé par molécule de catalyseur et par unité de temps.
 Ts ou Tos : tosyle ou *p*-toluènesulfonyle
 PMB : *p*-methoxybenzyle

Sommaire

Remerciements	3
Liste des abréviations	4
Sommaire	5
Introduction générale	9
Introduction bibliographique	13
I) Introduction sur la réaction d'hydroamination	14
II) Réactions apparentées à l'hydroamination	20
III) Hydroamination catalysée par des métaux de transition	24
1) Réactions d'hydroamination catalysées par le palladium	24
2) Réactions d'hydroamination catalysées par l'iridium	28
3) Réactions d'hydroamination catalysées par le rhodium	34
4) Réactions d'hydroamination catalysées par le cuivre	35
5) Réactions d'hydroamination catalysées par le zinc	38
IV) Réactions d'hydroamination catalysées par les terres rares	39
1) Complexes métallocènes	40
2) Complexes de ligands polydentes	42
3) Complexes de ligands biaryldiolates	47
4) Complexes de ligands amidures	49
5) Complexes de ligands oxazolines	53
6) Mécanisme	55
V) Réactions d'hydroamination catalysées par les alcalino-terreux	56
VI) Réactions d'hydroamination catalysées par les alcalins	59
VII) Réactions d'hydroamination catalysées par les métaux du groupe 4	60
VIII) Réactions d'hydroamination catalysées par les métaux du groupe 5	66
IX) Hydroamination catalysée par des organocatalyseurs	67
X) Réactions d'hydroamination catalysées par l'or	70
1) Les défis de ces réactions	70
2) Effet de l'argent	74
3) Exemples de réactions publiés à ce jour	78
Conclusion	81

Références	84
Chapitre I : Hydroamination intramoléculaire asymétrique d'alcènes catalysée par des complexes mononucléaires d'or	91
Introduction.....	92
I) Synthèse des substrats.....	94
II) Synthèse de ligands phosphoramidites et des complexes aminocarbènes d'Au(I) et (III).....	96
1) Synthèse des ligands phosphoramidites	96
2) Synthèse des complexes diaminocarbènes d'Au(I) et (III)	100
III) Etude préliminaire pour l'identification du meilleur ligand	103
1) Ligands monophosphorés - complexes d'Au(I)	103
2) Ligands diphosphorés - complexes d'Au(I).....	110
3) Ligands aminocarbéniques - complexes d'Au(I) et (III)	111
IV) Optimisation du système catalytique	113
1) Influence du solvant et de la température de réaction	113
2) Influence de la structure du substrat.....	114
3) Influence de la nature de l'anion employé	117
4) Etude des phosphoramidites encombrés en positions 3 et 3'	118
V) Tests complémentaires	122
1) Modification de la mise en œuvre du protocole de catalyse.....	122
2) Utilisation conjointe de deux ligands chiraux par atome d'or	124
Conclusion	126
Références.....	128
Chapitre II : Hydroamination intramoléculaire asymétrique d'alcènes catalysée par des complexes binucléaires d'or	131
Introduction.....	132
I) Recherche préliminaire du meilleur ligand diphosphine	133
1) Etude de différents ligands commerciaux	133
2) Etude de ligands de type Segphos	136
3) Etude de ligands de type BIPHEP	137
II) Optimisation du système catalytique.....	140
1) Influence de la procédure expérimentale.....	140
2) Influence de l'argent	142
3) Influence d'additifs	144

4) Influence du solvant.....	147
5) Influence de l'anion.....	150
a - Influence de la nature de l'anion employé.....	150
b - Influence de la procédure d'addition des réactifs.....	154
6) Influence de la structure du substrat.....	155
a - Synthèse de substrats.....	156
b - Influence du groupement fonctionnel de l'amine.....	158
c - Influence de la structure de la chaîne carbonée du substrat.....	160
d - Influence des substituants sur la fonction alcène.....	163
7) Influence de la température.....	164
8) Influence de la charge catalytique et de l'échelle de la réaction.....	165
III) Etudes cinétiques des réactions d'hydroamination.....	166
1) Suivi cinétique RMN préliminaire par prélèvements.....	166
a - Comparaison des systèmes Au-L ₁₂ -méthanol et Au-L ₁₂ -toluène.....	166
b - Effet de l'eau sur le système Au-L ₁₂ -toluène.....	169
2) Etude du milieu réactionnel par RMN au cours du temps.....	171
a - Cas du système Au-L ₁₂ -toluène-d ⁸	171
b - Cas du système Au-L ₁₂ -méthanol-d ⁴	174
3) Suivi cinétique de la réaction par infrarouge.....	175
IV) Etude structurale des complexes d'or identifiés par RMN.....	177
1) Etude par RMN DOSY ¹ H.....	178
2) Etude par diffraction des rayons X.....	180
3) Etude par spectrométrie de masse.....	183
4) Etude par spectroscopie infrarouge.....	184
5) Analyse élémentaire.....	185
V) Effet Non Linéaire.....	186
VI) Influence du nombre d'atomes d'or sur le système catalytique.....	188
VII) Proposition mécanistique.....	190
VIII) Application à d'autres réactions d'hydroamination asymétrique.....	191
1) Réaction d'hydroamination intramoléculaire d'allènes.....	191
2) Réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes.....	192
Conclusion.....	193
Références.....	195
Conclusion et perspectives.....	198

Partie expérimentale	203
Remarques générales	203
Chapitres I et II : substrats et produits des catalyses	204
1) Synthèse des substrats.....	204
2) Caractérisation des produits de catalyse	220
Chapitres I : procédures des synthèses et réactions de catalyse	227
1) Synthèse des ligands phosphoramidites	227
2) Synthèse des complexes diaminocarbènes d'Au(I) et (III)	240
3) Procédure générale des réactions de catalyse	244
Chapitres II : procédures des synthèses et réactions de catalyse.....	245
1) Synthèse des complexes	245
2) Procédures des réactions de catalyse	248
3) Procédures pour l'étude structurale des complexes	251
Résumé et Mots-clefs	256

Introduction générale

Depuis la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, les domaines de la chimie organique et organométallique ont connu un intérêt croissant avec des découvertes remarquables, récompensées notamment par plusieurs prix de haute distinction ces dernières années. Plus précisément, dans le cas de la chimie organométallique, un prix Nobel a été adressé à E. Fischer et G. Wilkinson en 1973 pour leurs travaux réalisés sur les composés "sandwichs". La même récompense a été attribuée à W. S. Knowles et R. Noyori en 2001 pour des travaux en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de rhodium et de ruthénium. Les découvertes de K. B. Sharpless en oxydation asymétrique lui ont également valu une part de ce prix la même année. En 2005, Y. Chauvin, R. R. Schrock et R. H. Grubbs ont à leur tour été récompensés de la même façon pour leurs travaux sur la réaction de métathèse des oléfines. Enfin, R. F. Heck, E. Negishi et A. Suzuki ont également reçu le prix Nobel en 2010 pour leurs découvertes sur les réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de palladium. Ces faits illustrent les liens importants qui existent entre catalyse et chimie organométallique et montrent l'importance des découvertes dans ces domaines et leurs applications industrielles.

Comptant parmi les dix défis de la catalyse,¹ l'hydroamination est une réaction d'hétérofonctionnalisation entre une liaison C=C insaturée et un nucléophile azoté qui implique la formation d'une liaison C-N. Cette transformation permet ainsi la synthèse de produits variés incluant les amines secondaires et tertiaires, les hétérocycles azotés, les imines ou encore les énamines.² De telles fonctions sont notamment présentes dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique.³ Réalisée en une seule étape, la réaction d'hydroamination présente en outre l'intérêt d'être une réaction à économie d'atomes, respectant ainsi certains des principes de la chimie verte.⁴ Sa mise en œuvre nécessite cependant la présence d'un catalyseur.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés au cas spécifique de la réaction d'hydroamination asymétrique. Si de nombreux systèmes catalytiques à base de métaux, de

¹ J. Haggin, *Chem. Eng. News*, **1993**, 71, 23-27.

² a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3795-3892 ; b) K. C. Hultsch, *Adv. Syn. Catal.*, **2005**, 347, 367-391 ; c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 675-703.

³ Voir par exemple : a) G. A. Molander, E. D. Dowdy, S. K. Pack, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4344-4347 ; b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 823-826 ; c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1323-1324.

⁴ P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312.

terres rares ou d'autres éléments ont déjà été proposés pour réaliser ce type de réaction,⁵ aucun n'a présenté de réelle polyvalence vis à vis des substrats rencontrés. Si les catalyseurs d'or peuvent donner de bons résultats pour l'hydroamination d'allènes,⁶ peu d'exemples de réactions impliquant des alcènes ou des 1,3-diènes ont été rapportés. De plus, la structure et le fonctionnement des complexes d'or actifs dans ces catalyses restent encore méconnus.

Cette thèse a été financée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Elle a également pu bénéficier du financement obtenu dans le cadre du projet ANR (ANR-09-BLAN-0032-02) intitulé HYDROAM proposé par le professeur R. Poli (LCC UPR 8241, Toulouse, porteur) et par le directeur de recherche F. Agbossou-Niedercorn (UCCS UMR 8181, Villeneuve d'Ascq, partenaire). Les travaux rapportés dans ce manuscrit découlent en partie d'une collaboration avec Florian Medina lors de mon M2 et stage ingénieur sur des réactions intramoléculaires asymétriques d'aminoallènes catalysées par des complexes d'Au(I). Nous avons ici choisi de poursuivre l'étude de l'application de ce métal sur d'autres réactions d'hydroamination asymétrique, afin d'élargir les applications possibles en catalyse et de mieux comprendre le fonctionnement de ces catalyseurs.

Ce manuscrit présente tout d'abord une introduction bibliographique portant sur les réactions d'hydroamination asymétriques des alcènes et des 1,3-diènes. Après une présentation générale de la réaction d'hydroamination, l'on s'intéressera successivement aux différents systèmes catalytiques déjà publiés et permettant de réaliser cette transformation. Cette partie se conclura par une présentation des différents catalyseurs d'or déjà étudiés en mettant en perspective les défis et les problèmes posés par ces systèmes.

Dans un premier chapitre, nos résultats montreront l'intérêt et les limites de complexes mononucléaires cationiques d'Au(I) et (III) sur la réaction d'hydroamination intramoléculaire asymétrique d'aminoalcènes. Une stratégie d'optimisation des ligands chiraux utilisés dans ces catalyses sera aussi développée.

⁵ a) K. C. Hultzsich, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 367-391 ; b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzsich, *Chiral Amine Synthesis*, T. C. Nugent, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **2010**, pp. 341-375 ; c) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972-4985.

⁶ a) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15331-15342 ; b) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5175-5178.

Dans un second chapitre, la même réaction d'hydroamination sera cette fois étudiée en utilisant des catalyseurs à base de complexes binucléaires cationiques d'Au(I) portant des ligands diphosphorés. Après un travail d'optimisation du système catalytique et des résultats obtenus en catalyse, nous nous intéresserons plus spécifiquement à l'analyse structurale de complexes d'Au(I) et la compréhension de leur mode de coordination.

Une conclusion générale viendra résumer les résultats obtenus dans ces deux chapitres. Une partie expérimentale suivra cette conclusion en détaillant les modes opératoires utilisés et les caractérisations des produits préparés.

Introduction Bibliographique

I) Introduction sur la réaction d'hydroamination

La synthèse directe de liaisons carbone-azote est un outil qui permet de multiples débouchés synthétiques dans des domaines variés de chimie de synthèse, en laboratoire comme en industrie.^{1,2,3,4} De nombreux composés d'intérêt comportent une telle liaison, dont quelques exemples sont présentés ci-dessous (cf. figure 1).

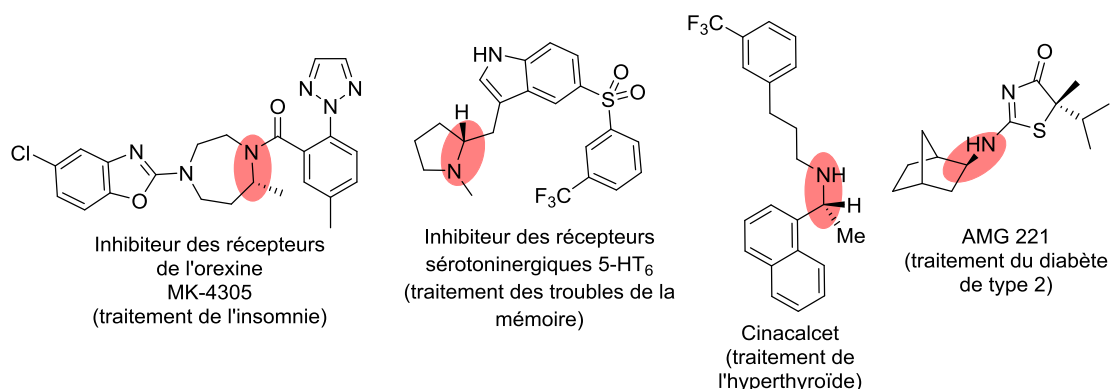


Figure 1 : quelques composés d'intérêt

L'emploi de réactions de chimie organique classiques telles que la *N*-alkylation ou la réduction d'amide n'est pas toujours efficace et génère dans certains cas une polyfonctionnalisation.⁵ La réaction d'hydroamination est une alternative intéressante qui consiste à faire réagir ensemble une fonction amine et une fonction alcène ou alcyne pour obtenir en une seule étape le produit désiré (cf. figure 2 pour le cas des alcènes).

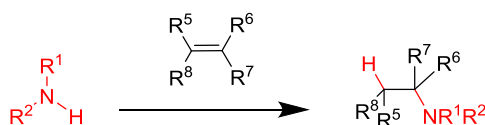


Figure 2 : équation générale de la réaction d'hydroamination

¹ T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.

² L. S. Hegedus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1988**, *27*, 1113-1126.

³ J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 273-324.

⁴ J. J. Brunet, D. Neibecker, *Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation*, A. Togni, H. Grützmacher, Eds., VCH : Weinheim, **2001**, pp. 91-141.

⁵ a) J. March, M. B. Smith, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6ème ed., John Wiley and Sons : Hoboken, **2007** ; b) S. Warren, P. Wyatt, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2ème ed., John Wiley and Sons : Chippenham, **2008**.

Cette synthèse directe se fait en une seule étape dont la mise en œuvre est de fait plus simple à réaliser. En outre, cette réaction permet d'effectuer une économie d'atomes répondant à la problématique de la chimie verte puisque tous les réactifs sont consommés lors de la synthèse.⁶ D'après différentes études thermodynamiques, les réactions d'hydroamination sont en général réalisables et légèrement exothermiques.^{7,8,9} On peut par exemple citer le cas de l'hydroamination de l'éthylène par l'ammoniac dont les grandeurs thermodynamiques mesurées illustrent ce constat (cf. Tableau 1).⁹

Tableau 1 : grandeurs thermodynamiques pour le cas de l'éthylène et l'ammoniac

Réaction	$\Delta_R G^0$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_R H^0$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_R S^0$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
$C_2H_4 + NH_3 \longrightarrow EtNH_2$	-14,7	-52,7	-127,3
$C_2H_4 + EtNH_2 \longrightarrow Et_2NH$	-33,4	-78,7	-152,2
$C_2H_4 + Et_2NH \longrightarrow Et_3N$	-30,0	-79,5	-166,3

Néanmoins, l'expérience montre que la réalité est plus complexe car, à l'exception du cas des oléfines activées réagissant spontanément avec des amines à la nucléophilie prononcée,¹⁰ cette réaction ne se produit pas en présence des seuls réactifs. Il existe en effet une importante barrière énergétique due au rapprochement des fonctions amine et oléfine, toutes deux riches en électrons, générant une forte répulsion électrostatique entre le doublet d'électrons libre de l'azote et la liaison π de l'alcène.^{1,8,9} Cette barrière énergétique ne peut être franchie en augmentant la température : du fait de la valeur négative de l'entropie de réaction $\Delta_R S^0$ (cf. tableau 1), toute augmentation de température est nuisible à

⁶ a) P. Anastas, J. C. Warner, **1998**, [en ligne], URL : <http://www2.epa.gov/green-chemistry> ; b) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312.

⁷ D. M. Roundhill, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1-27.

⁸ Voir notamment : a) D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.*, **1986**, 26, 349-359 ; b) Benson, S. W. *Thermochemical Kinetics: Methods for the Estimation of Thermochemical Data and Rate Parameters*, 2ème ed., John Wiley and Sons : New York, **1976**.

⁹ a) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, 32, 104-114 ; b) R. Taube, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils, W. A. Hermann, Eds., VCH : Weinheim, **1996**, Vol. 1, pp. 507-520.

¹⁰ a) A. Y. Rulev, *Russian Chem. Rev.*, **2011**, 80, 197-218 ; b) S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2320-2327 ; c) J. Wang, P.-F. Li, S. H. Chan, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2887-2889.

l'obtention du produit de réaction puisque l'équilibre de la réaction d'hydroamination se trouve déplacé vers la formation des réactifs.^{1,9}

Face à ces problèmes, des solutions variées sont envisageables qui visent à amoindrir cette barrière énergétique par des méthodes catalytiques pour permettre à la réaction de se produire. On peut ainsi évoquer le recours à des acides¹¹ ou des bases¹² de Brønsted, à des métaux comme les alcalins ainsi que les alcalino-terreux,¹³ certains métaux de transition¹⁴ et également des lanthanides et des actinides.¹⁵ A ces exemples qui proviennent essentiellement de la catalyse homogène s'ajoutent également des systèmes développés en catalyse hétérogène.¹⁶

Quel que soit le système utilisé, seuls deux processus sont envisageables au cours de la réaction. Pour les expliquer, prenons l'exemple de l'hydroamination d'un alcène. Dans le premier cas, on assiste tout d'abord à une coordination de type π de la fonction oléfine sur le centre métallique (cf. figure 3 et figure 4). Selon le concept de Dewar-Chatt-Duncanson, la densité électronique de l'alcène est amoindrie par la coordination d'un métal électrophile, ce qui facilite l'attaque nucléophile du doublet électronique libre de l'atome d'azote (cf. figure 3).¹⁷ Il en résulte la formation d'une liaison σ entre le centre métallique et un atome de carbone (cf. figure 4). Le mécanisme se conclut par le transfert du proton (ou prototropie)

¹¹ Voir par exemple : a) R. E. McKinney Brooner, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6170-6178 ; b) D. C. Rosenfled, S. Shashank, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4179-4182 ; c) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14542-14543 ; d) G. V. Shanbhag, S. M. Kumbar, T. Joseph, S. B. Halligudi, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 141-143.

¹² Voir par exemple : a) J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 795-813 ; b) V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J.-P. Melder, M. Beller, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, *241*, 175-183 ; c) A. Ates, C. Quinet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1623-1626 ; d) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6193-6195.

¹³ Voir par exemple : a) M. R. Crimmin, I. Casely, M. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2042-2043 ; b) C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2193-2207 ; c) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1404-1413 ; d) S. Harder, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3852-3876.

¹⁴ Voir par exemple : a) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8079-8146 ; b) A. Corma, A. Leyva-Perez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1657-1712 ; c) K. D. Hesp, M. Stradiotto, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 1192-1207 ; d) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079-3159 ; e) A. Béthegnies, V. A. Kirkina, O. A. Filippov, J.-C. Daran, N. V. Belkova, E. Shubina, R. Poli, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 12539-12552 ; f) P. A. Dub, A. Béthegnies, R. Poli, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5167-5172.

¹⁵ Voir par exemple : a) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.*, **2007**, 5105-5118 ; b) K. C. Hultsch, D. V. Gribkov, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 4441-4452 ; c) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 673-686.

¹⁶ Voir par exemple : a) M. Tada, M. Shimamoto, T. Sasaki, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.*, **2004**, 2562-2563 ; b) M. K. Richmond, S. L. Scott, G. P. A. Yap, H. Alper, *Organometallics*, **2002**, *21*, 3395-3400 ; c) N. Mizuno, M. Tabata, T. Uematsu, M. Iwamoto, *J. Catal.*, **1994**, *146*, 249-256.

¹⁷ a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**, *18*, C71 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939-2947 ; c) C. Hahn, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5888-5899.

de l'atome d'azote vers un atome de carbone ainsi que le départ simultané du complexe métallique.

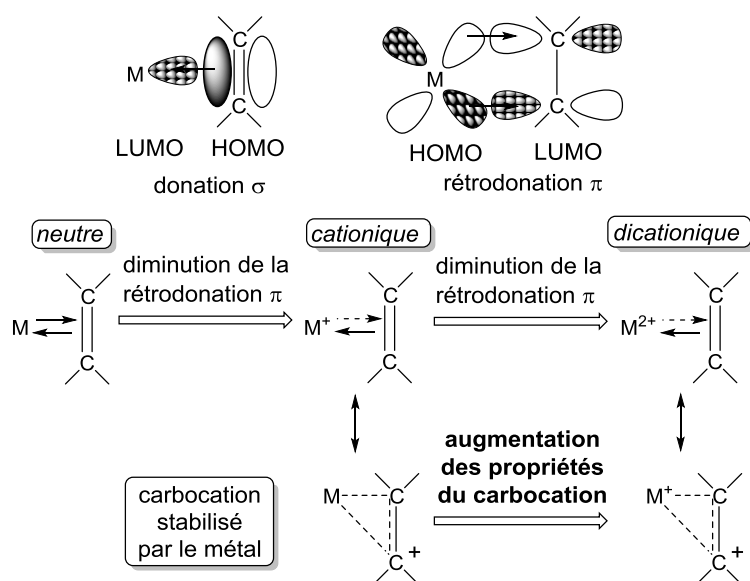


Figure 3 : concept de Dewar-Chatt-Duncanson¹⁷

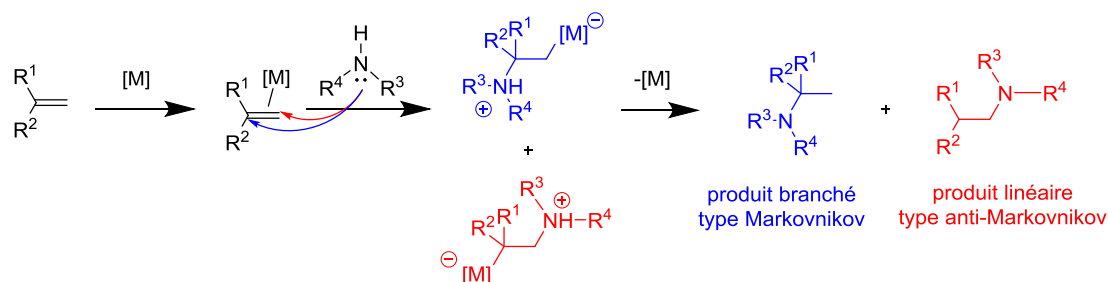


Figure 4 : hydroamination par activation de la fonction oléfine

En regardant ce mécanisme de plus près, on peut faire deux constats intéressants. Tout d'abord, deux carbones de la fonction alcène peuvent subir l'attaque du nucléophile azoté. Cela aboutit à la formation de deux produits de type Markovnikov (ou branché, en bleu) et anti-Markovnikov (ou linéaire, en rouge), appellations utilisées dans de nombreuses publications^{1,4,18} et faisant référence à la règle de Markovnikov. Un autre détail de ce mécanisme concerne sa possible stéréosélectivité : en effet, si les groupements R_1 et R_2 ne sont pas identiques, les deux produits obtenus posséderont un carbone asymétrique. Cette réaction nécessite ainsi un double contrôle de sa stéréo- et régiosélectivité qui permet

¹⁸ a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3795-3892 ; b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368-3398.

notamment d'entreprendre des synthèses énantiosélectives, riches en applications. Ce mécanisme est généralement rencontré lors de l'utilisation de complexes de métaux de transition de la droite du bloc d. Ajoutons enfin que d'après Dewar, Chatt et Duncanson, la réaction sera d'autant plus rapide que le centre métallique sera pauvre électroniquement.¹⁷

Cette réaction d'hydroamination d'un alcène peut également fonctionner selon un second processus dans lequel l'amine est activée par le centre métallique. On distingue ici deux mécanismes. Dans un premier cas, le métal forme un complexe amidure en induisant une déprotonation de l'amine (cf. figure 5). Le nucléophile ainsi activé pourra alors attaquer la liaison insaturée. Ce mécanisme, principalement rencontré avec les lanthanides,^{1,4,18} pose toutefois le problème de la libération d'un proton, agent potentiel d'une catalyse acide.

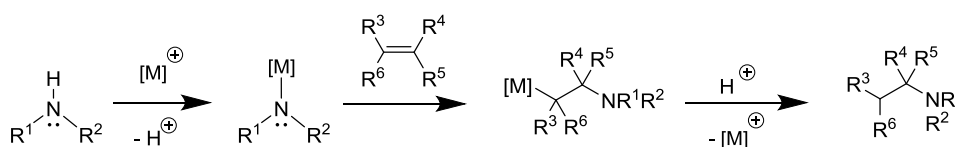


Figure 5 : mécanisme d'activation de l'amine par formation d'un amidure

Dans le cas de certains métaux de transition de la droite du bloc d (comme le ruthénium, l'iridium ou le platine),^{1,4,18} on peut aussi assister à une activation par addition oxydante de l'amine sur le centre métallique (cf. figure 6). Après coordination de l'oléfine et insertion suivie d'une étape d'élimination réductrice, on obtient le produit d'hydroamination.

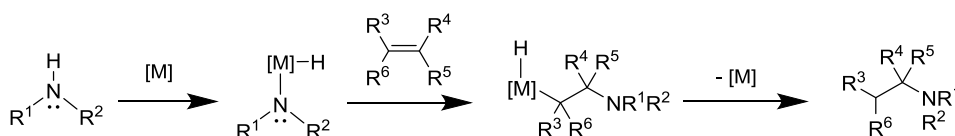


Figure 6 : mécanisme d'activation de l'amine par addition oxydante

Les réactions d'hydroamination inter- ou intramoléculaires connaissent déjà des applications florissantes. Un bon exemple est la synthèse non catalytique de *N*-(hétéroarylcaryl)-*N'*-(aryllalkyl)piperazines réalisée à l'aide d'une base (cf. figure 7).¹⁹ Ces molécules possèdent une activité sur le système nerveux central en étant notamment des

antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}.¹⁹ Cette gamme de produits contient des molécules capables de traiter de nombreuses maladies, par exemple les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la schizophrénie ou la dépression.^{19b}

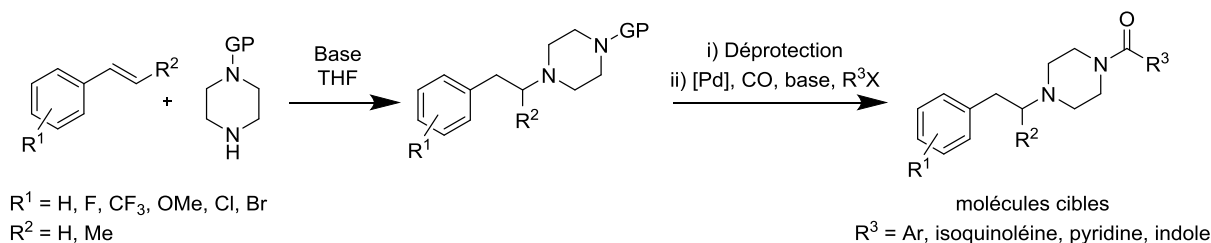


Figure 7 : synthèse de *N*-(hétéroarylcabonyl)-*N'*-(arylalkyl)piperazines

Un autre exemple remarquable est celui de la synthèse du (-)-menthol par le procédé Takasago (cf. figure 8) où l'hydroamination est réalisée de façon stœchiométrique et non catalytique en utilisant le diéthylamidure de lithium.²⁰

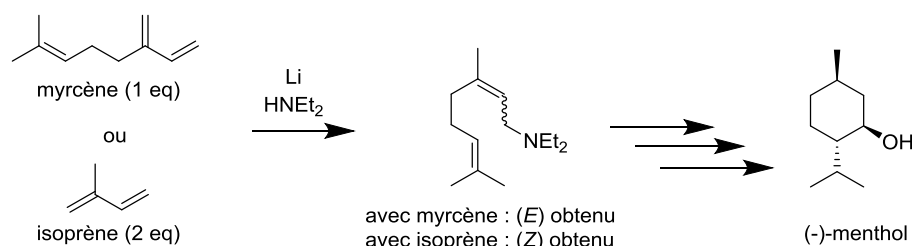


Figure 8 : synthèse du (-)-menthol suivant le procédé Takasago

Par ailleurs, un procédé développé par BASF reposant cette fois sur la catalyse hétérogène permet la synthèse de la tertibutylamine en effectuant l'hydroamination de l'isobutène avec de l'ammoniac en présence d'un système catalytique à base de β -zéolite (cf. figure 9).²¹ Notons enfin que la production industrielle d'amines chirales peut s'effectuer

¹⁹ a) K. Kumar, D. Michalik, I. G. Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 746-757 ; b) H. Böttcher, J. Marz, H. Greiner, J. Harting, G. Bartoszyk, C. Seyfried, C. van Amsterdam, WO 2001007434, **2001**.

²⁰ a) S.-I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4897-4905 ; b) S. Akutagawa, *Chirality in Industry: A Practical Synthesis of (-)-Menthol with the Rh-BINAP Catalyst*, A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Eds., 3ème ed., VCH : Weinheim, **2010**, pp. 313-323.

²¹ a) W. F. Hoelderich, *Cat. Today*, **2000**, *62*, 115-130 ; b) A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Hölderich, *Appl. Cat. A*, **1994**, 173-217 ; c) U. Dingerdissen, R. Kummer, P. Stops, U. Müller, J. Herrmann, K. Eller, WO 97/07088, **1995**.

aussi sans avoir recours à la réaction d'hydroamination, en faisant usage de systèmes catalytiques à base d'enzymes.²²



Figure 9 : synthèse de la tertibutylamine par BASF

II) Réactions apparentées à l'hydroamination

Les exemples que nous avons cités concernent tous des réactions d'hydroamination d'alcènes non activés ou de diènes. Toutefois, il existe également des réactions apparentées à la réaction d'hydroamination permettant la formation de liaisons carbone–azote de façon asymétrique.

La réaction d'aza-Michael, qui correspond à l'addition d'une amine sur une oléfine activée (cf. figure 10), est une alternative possible où l'activation de la liaison insaturée facilite la mise en œuvre de la transformation.²³ Néanmoins son application en synthèse énantiosélective peut poser problème, car il a été montré que dans certains cas le produit de réaction est obtenu en l'absence de catalyseur.^{10a,24}

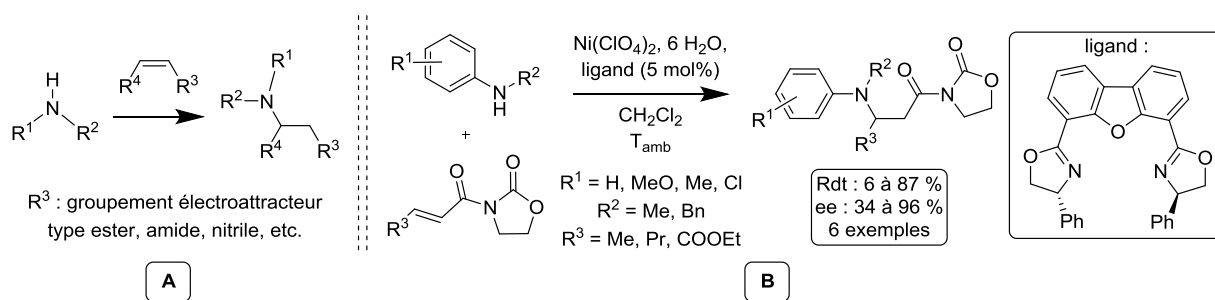


Figure 10 : A. réaction d'aza-Michael

B. exemple de réaction d'aza-Michael catalysée par le nickel - K. A. Jørgensen *et al.*²⁵

²² a) U. Karl, A. Simon, *Chimica Oggi / Chem. Today*, **2009**, 27, 66-69 ; b) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 788-824 ; c) E. Busto, V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 3998-4035.

²³ Revues sur la réaction d'aza-Michael : a) L.-W. Xu, C. G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 633-639 ; b) Z. Amara, J. Caron, D. Joseph, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, 30, 1211-1225 ; c) D. Enders, C. Wang, J. X. Liebich, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 11058-11076 ; d) J. Wang, P. Li, P. Y. Choy, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *ChemCatChem*, **2012**, 4, 917-925 ; e) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, J. Etxebarria, E. Reyes, N. Ruiz, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2005**, 37, 513-538 ; f) P. R. Krishna, A. Sreeshailam, R. Srinivas, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 9657-9672.

²⁴ F. Medina, N. Duhal, C. Michon, F. Agbossou-Niedercorn, *C. R. Chimie*, **2013**, 16, 311-317.

²⁵ W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2001**, 1240-1241.

Les exemples en catalyse de cette réaction, y compris en version asymétrique, sont nombreux et comprennent des systèmes variés. Bon nombre d'organocatalyseurs sont utilisés, avec notamment des composés azotés (alkaloïde,^{26a} pyrrolidines,^{26b,c} imidazolidinones^{26d} et thiourées^{26e}), des phosphines^{26f} et autres composés phosphorés^{26g} ou encore des catalyseurs de transfert de phase.^{26h} En catalyse métallique, on trouve pour l'essentiel des complexes de métaux du bloc d. Des ligands à squelette BINOL ou BINAP sont coordonnés à l'yttrium,^{27a} le titane^{27b} ou le palladium^{27c} ; des ligands dérivés d'alkylhydrazines ou d'oxazoline donnent des résultats intéressants lorsqu'ils sont utilisés avec l'indium,^{23a} l'ytterbium^{27d} ou le zinc,^{27e} bien que les oxazolines fonctionnent également avec le cuivre^{27f} ; d'autres métaux comme le scandium^{27g} (avec des arylphosphates), le nickel^{27h} (avec des oxazolines ou des diphosphines ferrocéniques) ou encore l'aluminium²⁷ⁱ (avec des diolates ou des ligands de type Salen) recèlent également des solutions intéressantes.

Une autre réaction apparentée à l'hydroamination est celle d'haloamination (aussi nommée aminohalogénéation ou haloamidation). Comme son nom l'indique, cette réaction permet en une seule étape de fonctionnaliser une liaison insaturée avec un halogène d'une part et une amine d'autre part (cf. figure 11).²⁸ Ici, l'activation du substrat est réalisée par la source d'halogène. Néanmoins, il est parfois nécessaire de recourir à un catalyseur pour favoriser une certaine chimiosélectivité, régiosélectivité ou stéréosélectivité. Bien évidemment, ces réactions peuvent aussi avoir lieu sur des liaisons C=C insaturées activées.

²⁶ Voir par exemple : a) J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2073-2083 ; b) H.-M. Guo, T.-F. Yuan, H.-Y. Niu, J.-Y. Liu, R.-Z. Mao, D.-Y. Li, G.-R. Qu, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4095-4098 ; c) U. Uriá, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 336-339 ; d) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328-9329 ; e) L. Lykke, D. Monge, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13330-13334 ; f) S. Takizawa, N. Inoue, S. Hirata, H. Sasai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9725-9729 ; g) D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *Synlett*, **2011**, *9*, 1265-1267 ; h) L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5327-5330.

²⁷ Voir par exemple : a) N. Yamamiga, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16178-16179 ; b) L. Falborg, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2823-2826 ; c) Y. Hamashima, H. Somei, Y. Shimura, T. Tamura, M. Sodeoka, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1861-1864 ; d) M. P. Sibi, U. Gorikunti, M. Liu, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8357-8363 ; e) K. Nakama, S. Seki, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 829-832 ; f) G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, H. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2395-2398 ; g) X. L. Jin, H. Sugihara, K. Dakai, H. Tateishi, Y. Z. Jin, H. Furuno, J. Inanaga, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8321-8329 ; h) L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.*, **2003**, 1132-1133 ; i) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8959-8960.

²⁸ Revues sur la réaction d'haloamination : a) S. R. Chemler, M. T. Bovino, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 1076-1091 ; b) G. Li, S. R. S. S. Kotti, C. Timmons, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2745-2758.

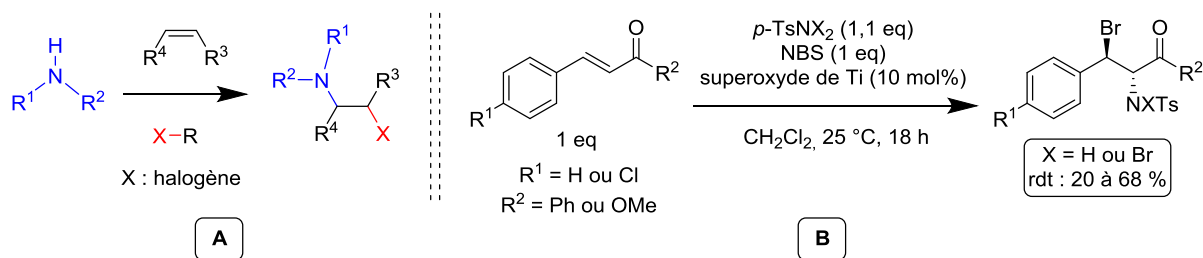


Figure 11 : A. réaction d'haloamination
B. exemple de réaction d'haloamination catalysée par le titane - A. Sudalai *et al.*^{29a}

Les catalyseurs utilisés pour cette réaction sont très variés. En version racémique, on trouve essentiellement des métaux de transition avec quelques éléments de la gauche du bloc d comme le titane^{29a} et le manganèse,^{29a} parfois coordonnés à un ligand Salen. Les métaux de la droite du bloc d comprennent des halogénures de fer,^{29b} le palladium^{29c} coordonné à un acétate ou à un ligand bathocuproïne et les éléments du groupe 11 (oxydes ou amidures de cuivre,^{29d} complexes d'argent,^{29e} complexes d'or coordonné à des phosphines^{29f}). Certains groupes de recherche ont également travaillé sur des systèmes provenant du bloc p, avec l'étain,^{29g} l'indium^{29h} ou encore le sélénium.²⁹ⁱ Un système utilisant l'iode hypervalent a également été publié.^{29j} Enfin, les acides de Lewis^{29k} ou les bases de Brønsted^{29l} sont également fonctionnels. La version énantiosélective de cette réaction voit le nombre de systèmes catalytiques se réduire considérablement. En catalyse métallique, on trouve quelques exemples incluant le cuivre^{29m} (avec des ligands oxazolines), le sélénium²⁹ⁿ (coordonné par des ligands dioxolanes chiraux) ou le scandium^{29o} (avec des ligands *N,N'*-diolates). En organocatalyse, les systèmes catalytiques sont plus nombreux, avec par exemple des acides phosphoriques chiraux^{30a} (à base BINOL), des composés azotés

²⁹ Voir par exemple : a) T. M. Shaikh, P. U. Karabal, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2815-2817 ; b) Z. Wang, Y. Zhang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Synlett*, **2008**, 2667-2670 ; c) A. Lei, X. Lu, G. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1785-1788 ; d) G. Heuger, S. Kaslow, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1848-1854 ; e) T. Xu, G. Liu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5416-5419 ; f) J. Qian, Y. Liu, J. Zhu, B. Jiang, Z. Xu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4220-4223 ; g) Y.-Y. Yeung, X. Gao, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9644-9645 ; h) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. N. Chary, D. Chandrakanth, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1136-1138 ; i) D. W. Tay, I. T. Tsoi, J. C. Er, G. Y. C. Leung, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1310-1313 ; j) Q. Wang, W. Zhong, X. Wei, M. Ning, X. Meng, Z. Li, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8566-8569 ; k) S.-J. Zhi, H. Sun, G. Zhang, G. Li, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 628-631 ; l) X. Ji, Z. Duan, Y. Qian, J. Han, G. Li, Y. Pan, *RSC Advances*, **2012**, *2*, 5565-5570 ; m) M. T. Bovino, S. R. Chemler, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3923-3927 ; n) F. Chen, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 1232-1235 ; o) Y. Cai, X. Liu, J. Li, W. Chen, W. Wang, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14916-14921.

³⁰ a) D. Huang, H. Wang, F. Xue, H. Guan, L. Li, X. Peng, Y. Shi, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6350-6353 ; b) L. Zhou, J. Chen, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9164-9167 ; c) C. S. Brindle, C. S. Yeung, E. N. Jacobsen, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2100-2104 ; d) C. Appayee, S. E. Brenner-Moyer, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3356-3359 ; e) O. Lozano, G. Blessley, T. Martinez del Campo, A. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8105-8109.

(aminothiocarbamate,^{30b} urées,^{30c} pyrrolidines chirales^{30d}). Le ligand de Sharpless (DHQ)₂PHAL a également été utilisé avec efficacité.^{30e}

Une troisième et dernière réaction qui mérite d'être mentionnée est celle dite de carboamination. Par cette transformation, on fonctionnalise simultanément une liaison C–C insaturée par une amine et un groupement alkyle ou aryle (cf. figure 12).³¹

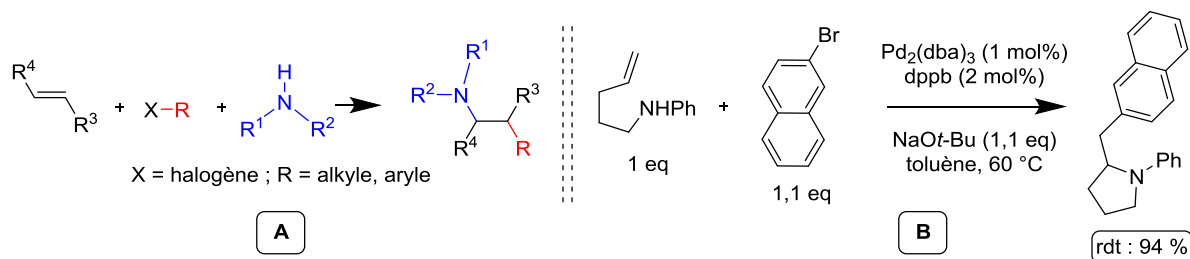


Figure 12 : A. réaction de carboamination
B. exemple de réaction de carboamination - J. P. Wolfe *et al.*^{31a}

Les applications catalytiques de cette réaction sont moins nombreuses que pour les autres transformations chimiques évoquées précédemment. Les premiers exemples rapportés concernent d'abord le palladium, essentiellement coordonné à des ligands phosphines tels que dppb, dppe, xantphos ou BINAP ; un système faisant usage de (–)-spartéine a également été publié.^{31a} Des systèmes variés utilisant le cuivre comme métal ont suivi, avec des ligands carboxylates (acétate, néodécanoate, éthylhexanoate) ou oxazolines pour des systèmes chiraux.^{31b,c}

Pour la suite de ces rappels bibliographiques, ces réactions seront laissées de côté. En outre, nous nous intéresserons exclusivement aux exemples de réactions d'hydroamination asymétrique impliquant des alcènes non activés ou des 1,3-diènes via catalyse organique ou métallique. Les cas des allènes, des alcynes et des oléfines activées ne seront pas traités. Les différents exemples rapportés à ce jour seront regroupés par type de métal utilisé. Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux systèmes catalytiques utilisant des métaux de transition. Notre étude se poursuivra avec les nombreux systèmes utilisant les terres rares, permettant d'atteindre de bonnes valeurs d'énantiosélectivités, avant de nous intéresser aux alcalino-terreux puis aux alcalins. Le cas des systèmes à base de métaux des groupes 4 et 5,

³¹ Quelques travaux et revues sur la réaction de carboamination : a) J. P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 571-582 ; b) S. R. Chemler, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 150-158 ; c) S. R. Chemler, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3009-3019.

récents et prometteurs, sera ensuite abordé. Les organocatalyseurs concluront cette partie de notre étude, puis le cas de l'or sera traité.

III) Hydroamination catalysée par des métaux de transition

1) Réactions d'hydroamination catalysées par le palladium

La découverte de l'activité catalytique du palladium sur la réaction d'hydroamination des alcènes remonte aux années soixante avec des modèles de réactions intermoléculaires^{32a,b} et intramoléculaires.^{32c} A ces premiers systèmes, qui ne permettent d'obtenir que des produits de réaction racémiques, succèdent dans les années 2000 les premiers exemples d'hydroamination asymétrique catalysée par le palladium. Souvent, ces recherches associent au métal un acide comme cocatalyseur, soit généré *in situ*, soit introduit, dont le rôle ambivalent est difficile à rationaliser. Ces travaux sont essentiellement rapportés par le groupe de John F. Hartwig.

Le premier exemple historiquement rapporté concerne l'hydroamination asymétrique de vinylarènes par de l'aniline en utilisant un complexe de Pd(II) et de (*R*)-BINAP (cf. figure 13),³³ un ligand d'usage courant en catalyse asymétrique.³⁴

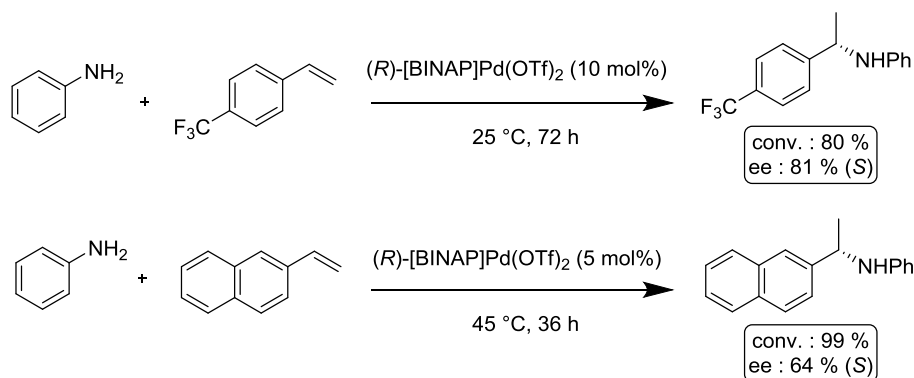


Figure 13 : premier exemple d'hydroamination asymétrique catalysée par le palladium - M. Kawatsura, J. F. Hartwig³³

³² a) E. W. Stern, M. L. Spectos, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, p. 370 ; b) B. Akermark, J. E. Backvall, L. S. Hegedus, *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 72, 127-138 ; c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5800-5807.

³³ M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9546-9547.

³⁴ Voir par exemple : a) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, A. Börner, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **2008**, Vol. 1 ; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed., 3ème ed., VCH : Hoboken, **2010** ; c) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7932-7934.

Ce système permet d'obtenir dans des conditions de température plutôt douces de bonnes valeurs de conversion et d'énantiosélectivité dans chacun des deux cas, avec toutefois une charge catalytique relativement importante. Bien que seuls deux exemples soient rapportés, ce travail a notamment l'avantage d'insister sur le problème que pose la présence d'un acide en catalyse au palladium et son interprétation en termes mécanistiques. Un autre exemple de réaction sélective sur les vinylarènes, quoique peu développé, a également été rapporté par Hartwig en utilisant le ligand *(R,R)*-Et-FerroTANE³⁵ (cf. figure 14, A) conjointement à un précurseur de palladium.³⁶

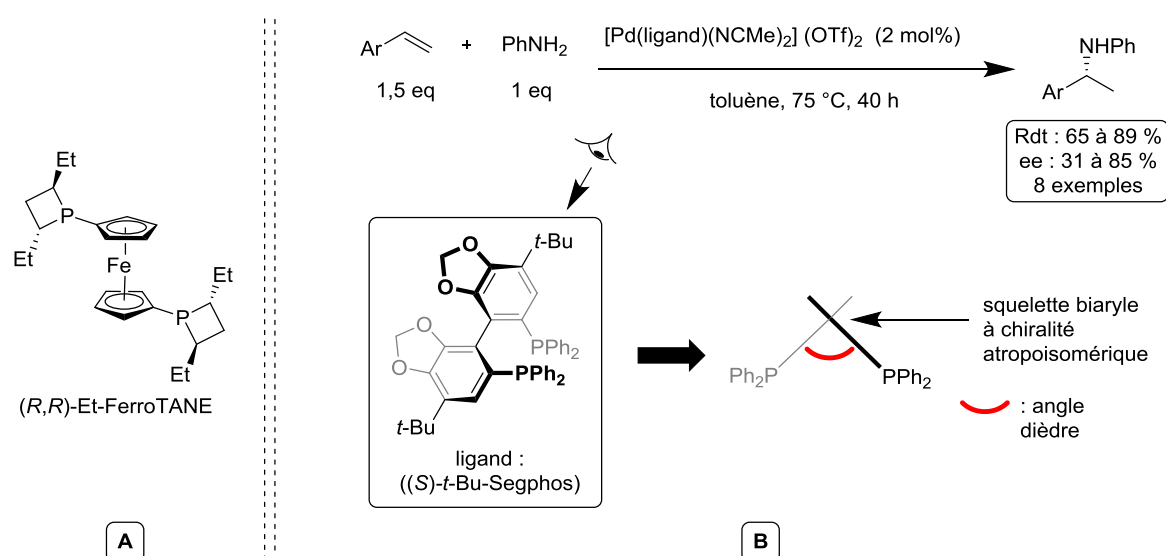


Figure 14 : A. structure du ligand *(R,R)*-Et-FerroTANE³⁵

B. hydroamination asymétrique des vinylarènes en utilisant un ligand de type Segphos - W. Lin *et al.*³⁷

Il faut attendre la publication du travail de Lin *et al.* pour une étude plus approfondie des paramètres responsables de l'énantiosélectivité.³⁷ En étudiant l'influence du ligand diphosphine en catalyse de la réaction du styrène et de l'aniline, ce groupe est parvenu à identifier un ligand de type Segphos qui permet d'atteindre une énantiosélectivité élevée avec un rendement honorable (cf. figure 14, B). Deux critères déterminants pour une réaction sélective ressortent de ce travail, à savoir la valeur de l'angle dièdre du ligand³⁸ (ici

³⁵ a) A. Marinetti, F. Labrue, J.-P. Genêt, *Synlett*, **1999**, 1975-1977 ; b) A. Marinetti, F. Labrue, B. Pons, S. Jus, L. Ricard, J.-P. Genêt, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2583-2590.

³⁶ M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14286-14287.

³⁷ A. Hu, M. Ogasawara, T. Sakamoto, A. Okada, K. Nakajima, T. Takahashi, W. Lin, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2051-2056.

³⁸ L'effet de cet angle dièdre a déjà été remarqué en chimie organométallique ainsi qu'en catalyse ; voir par exemple : a) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809-3844 ; b) H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito,

inversement proportionnelle à l'énantiosélectivité obtenue) et l'encombrement stérique du ligand, dont les effets sont variables suivant les cas.

En ce qui concerne les diènes, c'est à l'équipe de Hartwig que revient la publication du premier système permettant de catalyser la réaction d'hydroamination intermoléculaire des diènes en utilisant un ligand de type Trost (cf. figure 15, **A**), les phosphines chirales comme le BINAP ou la DIOP (cf. figure 15, **B**) ne permettant pas une énantiosélectivité élevée.³⁹ Dans ce cas comme dans la plupart des exemples présentés précédemment, les réactions sont lentes mais les conditions de réaction sont douces ce qui contribue a priori à l'obtention d'une bonne énantiosélectivité.

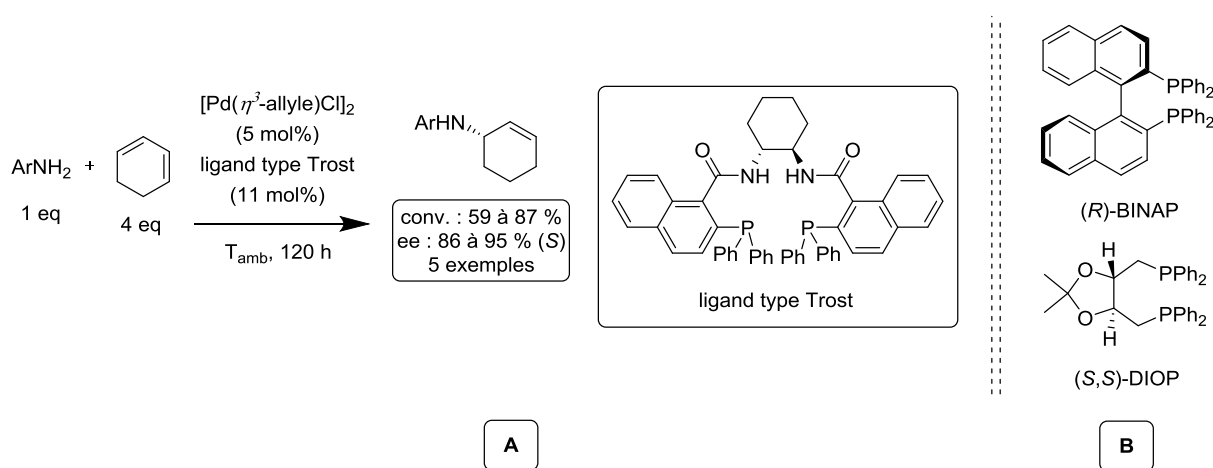


Figure 15 : A. hydroamination des diènes catalysée par le palladium - O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig³⁹
B. structure des ligands BINAP et DIOP

La compréhension du mécanisme de la réaction d'hydroamination catalysée par le palladium a fait l'objet de nombreux travaux de la part du groupe d'Hartwig, particulièrement sur des réactions avec des vinyllarènes et des diènes. Un problème essentiel réside dans la compréhension du rôle ambivalent de l'acide dans le cycle catalytique : la présence d'un acide peut être bénéfique ou nuisible à la catalyse. Le mécanisme proposé ici (cf. figure 16) propose une solution intéressante dans le cas des vinyllarènes.⁴⁰ Le cycle commence par la formation d'un complexe de Pd(0) et l'élimination de deux molécules de

Tetrahedron, **2005**, *61*, 5405-5432 ; c) S. Jeulin, S. D. de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, 5799-5804.

³⁹ O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4366-4367.

⁴⁰ a) A. M. Johns, M. Utsunomiya, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1828-1839 ; b) U. Nettekoven, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1166-1167.

HOTf. Notons qu'ici HOTf peut remplacer l'ajout d'un acide dans le milieu réactionnel. Après réaction du Pd(0) avec le vinylarène et HOTf, on obtient un complexe η^3 -phénythylpalladium cationique. L'attaque nucléophile de l'amine en *anti* du palladium permet de régénérer le complexe de Pd(0) ainsi qu'un ammonium qui se dissociera en produit de réaction et en acide triflique. A partir d'un tel mécanisme, l'on peut constater qu'un ajout d'acide n'est pas indispensable.⁴¹ Dans le cas de réactions où l'acide n'est pas produit *in situ*, des études ont montré que l'ajout d'acide aide parfois à accélérer la réaction⁴² et nuit dans d'autres cas à l'énantiosélectivité,⁴² voire la réactivité⁴⁰.

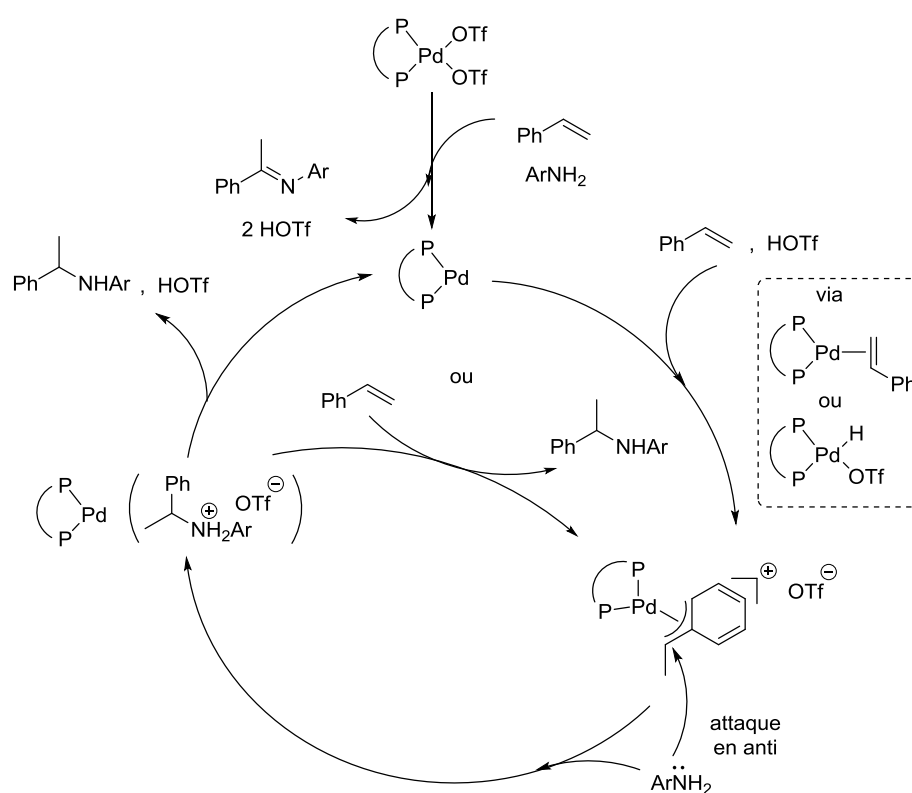


Figure 16 : mécanisme de la réaction d'hydroamination des vinylarènes catalysée au palladium - proposé par J. F. Hartwig *et al.*⁴⁰

Bien que sans recherche d'énantiosélectivité, Hartwig *et al.* ont démontré la robustesse des systèmes catalytiques à base de palladium en réalisant une importante étude en réactivité sur l'hydroamination de diènes et de vinylarènes par des anilines fonctionnalisées.⁴⁰ Cela a permis de révéler l'influence de différents paramètres sur l'activité catalytique, tel que la nature du contre-ion employé, la valeur de l'angle dièdre du ligand, ou

⁴¹ Voir par ailleurs : K. Li, N. Horton, M. B. Hursthouse, K. K. Hii, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 665, 250-257.

⁴² J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3669-3679

encore l'ajout d'acide, dont le rôle n'est pas encore élucidé, mais qui peut améliorer ou réduire l'activité catalytique suivant le cas étudié. En outre, cette étude montre l'importance de la chimiosélectivité de cette réaction : l'introduction d'une seconde fonction réactive sur l'aniline telle qu'ester, alcool ou acide carboxylique, n'induit ni réaction parasite ni empoisonnement du catalyseur. Enfin, le travail de Hii *et al.* a permis de montrer que la sélectivité de la réaction était peu influencée par une augmentation de température.⁴¹

Pour conclure, remarquons que si des exemples en catalyse de l'hydroamination intramolécule des alcènes existent,⁴³ aucune version asymétrique de cette réaction catalysée par le palladium n'a été publiée.⁴⁴ Un exemple d'hydroamination énantiosélective intramolécule des alcynes a quoi qu'il en soit été rapporté par Yamamoto.⁴⁵

2) Réactions d'hydroamination catalysées par l'iridium

Le premier exemple d'hydroamination catalysée par l'iridium est décrit en 1988 par Milstein et concerne l'hydroamination intermolécule non stéréosélective du norbornène par l'aniline.⁴⁶ A cette occasion, les auteurs de ce travail ont immédiatement proposé un mécanisme de réaction qui décrit avec simplicité le cycle catalytique (cf. figure 17).

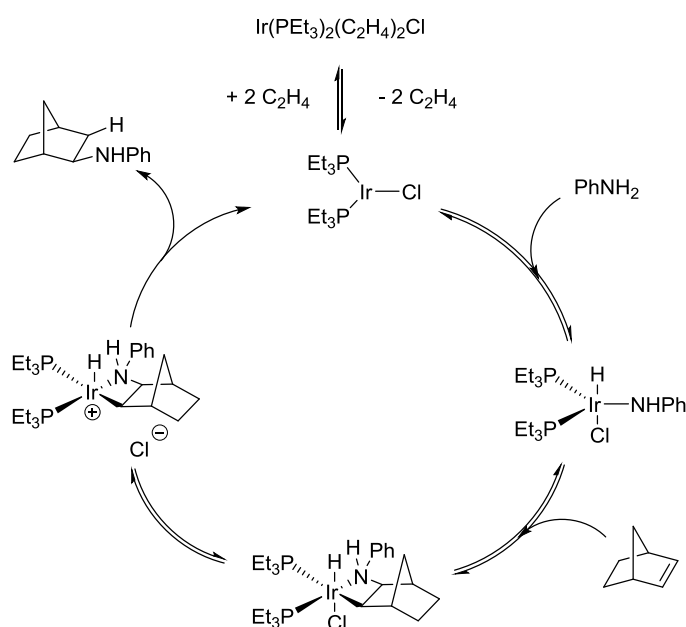


Figure 17 : mécanisme de la réaction d'hydroamination intermolécule catalysée par l'Ir - proposé par A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese et D. Milstein⁴⁶

⁴³ Voir par exemple : F. E. Michael, B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4246-4247.

⁴⁴ J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972-4985.

⁴⁵ Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4270-4279.

⁴⁶ A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6738-6744.

D'après ce mécanisme, la réaction commence avec l'addition oxydante de l'aniline sur le complexe d'Ir activé. Suit l'insertion du norbornène dans la liaison Ir-N pour donner un intermédiaire en équilibre avec le complexe cationique dissocié du ligand chlorure. Le produit de réaction est enfin obtenu par élimination réductrice.

Plusieurs années après cette publication, Togni *et al.* ont publié en 1997 la première version asymétrique de cette réaction en faisant réagir l'aniline avec le norbornène et un complexe utilisant une diphosphine chirale (cf. figure 18).⁴⁷ Avec la Josiphos, le produit de réaction exo est obtenu avec une bonne énantiosélectivité, notamment en travaillant à basse température. La réactivité, relativement faible avec ce ligand, peut être améliorée en augmentant la température mais cela occasionne une diminution non négligeable de l'énantiosélectivité. Remarquons par ailleurs que le BINAP et la Biphemp permettent d'atteindre des conversions et excès énantiomériques nettement plus élevés que la Josiphos.

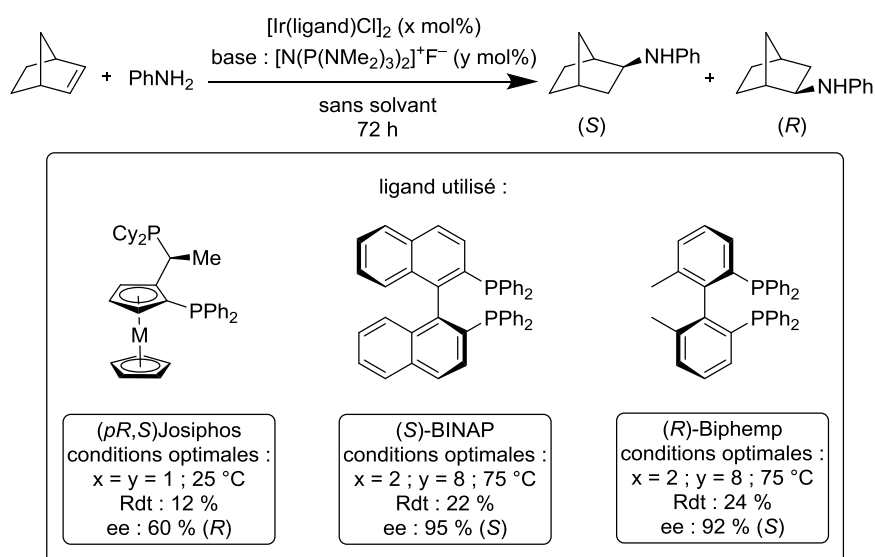


Figure 18 : hydroamination du norbornène par l'aniline avec des phosphines chirales d'Ir - A. Togni *et al.*⁴⁷

Un problème essentiel soulevé par ce travail concerne le rôle de la base ($[N(P(NMe_2)_3)_2]^+F^-$) dans la réaction, qui n'est d'ailleurs pas indispensable à son déroulement. D'après les auteurs, l'intérêt de cet additif reposerait sur le rôle de l'anion fluorure. Ce dernier, étant plus π -donneur que le chlorure, se coordonnerait sur le catalyseur iridium et formerait avec l'aniline des liaisons hydrogène plus fortes que celles formées avec les

⁴⁷ R. Dorta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10857-10858.

atomes de chlore.⁴⁸ De ces effets résulterait une activation de la liaison N–H de l'aniline en faveur de son addition oxydante sur l'iridium. L'utilisation de la base fluorée augmente drastiquement la conversion et dans certains cas l'énantiosélectivité. Dans le cas de la Josiphos, l'usage de fluorure induit également une inversion de la sélectivité. Les auteurs ont d'abord supposé que le fluorure jouait le rôle d'une base en déprotonant l'aniline. On sait d'ailleurs que dans le cas du rhodium, la réaction d'hydroamination du norbornène par l'aniline se produit en présence d'une quantité catalytique de LiNHPH.⁴⁹ Un premier test a été effectué en remplaçant le fluorure d'ammonium par NEt_3 et des résultats comparables ont été obtenus. Néanmoins, en remplaçant cette fois le fluorure par l'aniline déprotonée LiNHPH, aucune activité catalytique n'est observée. Le rôle du fluorure d'ammonium est donc plus complexe et encore non déterminé à ce jour. Ajoutons que l'anion fluorure a aussi un rôle non élucidé dans les réactions de fluoration catalysées à l'iridium.⁵⁰

Précisons enfin que l'équipe de Togni a aussi tenté de mener la réaction d'hydroamination intermoléculaire avec des ligands phosphines possédant un substituant arène coordiné à un groupement chrome tricarbonyle (cf. figure 19).⁵¹ Cette alternative au substituant ferrocène ne permet pas d'améliorer significativement l'énantiosélectivité.

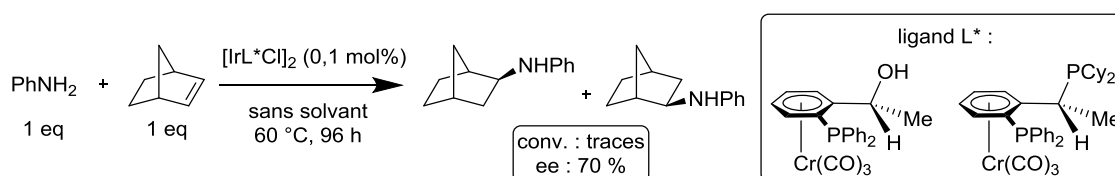


Figure 19 : utilisation de ligands à substituant $\text{Cr}(\text{CO})_3$ - A. Togni *et al.*⁵¹

Travaillant sur la même réaction en utilisant différentes diphosphines chirales conjointement à une base organique, le groupe d'Hartwig a par la suite découvert un système catalytique permettant d'atteindre de hautes valeurs de conversion et d'excès

⁴⁸ a) N. M. Doherty, N. W. Hoffman, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 553-573 ; b) D.-H. Lee, H. J. Kwon, B. P. Patel, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **1999**, *18*, 1615-1621 ; c) L. Brammer, E. A. Bruton, P. Sherwood, *New J. Chem.*, **1999**, *23*, 965-968.

⁴⁹ a) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *469*, 221-228 ; b) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1215-1216.

⁵⁰ revue sur les réactions de fluoration : C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2929-2942.

⁵¹ D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Gais, R. Stürmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics*, **2000**, *19*, 539-546.

énantiomérique (cf. figure 20, **A**),⁵² nettement plus élevées que celles évoquées précédemment. Ces recherches montrent plusieurs faits intéressants. Non seulement une base organique peut efficacement remplacer un ammonium fluoré mais la déprotonation de l'amine par cette base intervient probablement dans la réaction. En effet, le remplacement de KHMDS par l'amidure de potassium ArNHK permet d'obtenir les mêmes résultats à conditions réactionnelles équivalentes, ce qui est en contradiction avec ce qu'avait jusqu'ici observé Togni.⁴⁷ Par ailleurs, Hartwig montre dans ce travail l'importance de la structure du ligand : un angle dièdre plus faible favorise conversion et énantiosélectivité, tout comme les substituants aromatiques (Ar) sur les phosphores favorisent la réactivité lorsqu'ils possèdent des fonctions électrodonneuses et stériquement encombrantes. Enfin, d'un point de vue mécanistique, Hartwig fait l'hypothèse d'un complexe actif Ir-amidure où l'amidure agirait comme un ligand ancillaire qui reste quoi qu'il en soit réactif (cf. figure 20, **B**). Ce point précis reste cependant un postulat à démontrer.

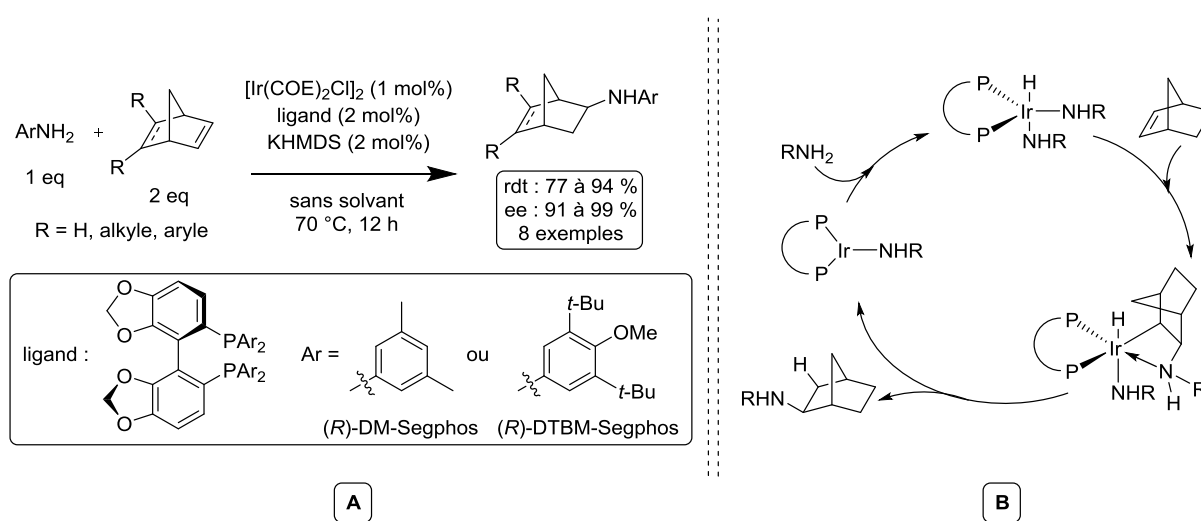


Figure 20 : A. hydroamination du norbornène par l'aniline avec des phosphines chirales d'Ir - J. Zhou, J. F. Hartwig⁵²
B. mécanisme de la réaction - J. Zhou, J. F. Hartwig⁵²

Plusieurs années plus tard, le même groupe a pu démontrer que l'usage d'une base n'était pas une nécessité, en réalisant des réactions énantiosélectives d'hydroamination intermoléculaire sur des alcènes non activés par des amides et des sulfonamides.⁵³ Cette fois encore, une étude en variation du ligand employé a été réalisée et a permis de sélectionner

⁵² J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12220-12221.

⁵³ C. S. Sevov, J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11960-11963.

la DTBM-Segphos pour obtenir le produit d'hydroamination avec une conversion et une énantiosélectivité remarquables (cf. figure 21). On observe en outre une réaction parasite de réduction de l'oléfine. Ajoutons que ces exemples sont les premiers rapportés sur des alcènes non activés et non cycliques en catalyse à l'iridium.

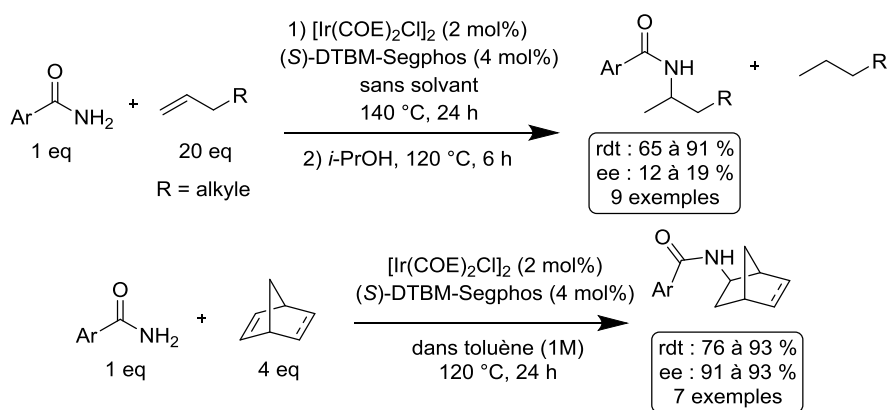


Figure 21 : hydroamination d'alcènes non activés par des amines et des sulfonamides - C. S. Sevov, J. Zhou, J. F. Hartwig⁵³

Ce travail s'agrémente d'une proposition de mécanisme reposant sur une étude approfondie de la réaction, essentiellement via RMN et diffraction des rayons X (cf. figure 22).

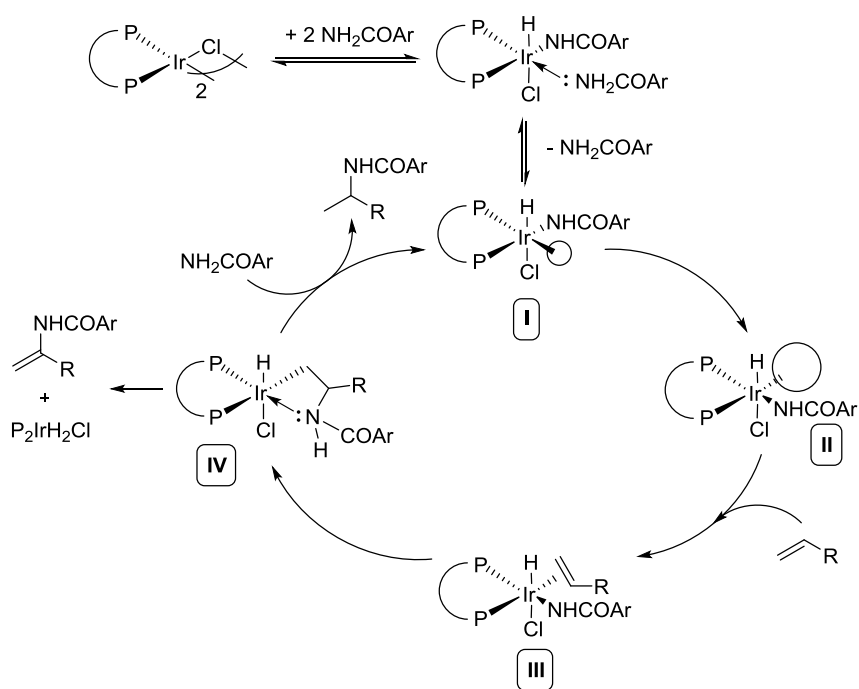


Figure 22 : mécanisme de la réaction d'hydroamination intermoléculaire catalysée par des phosphines chirales - proposé par C. S. Sevov, J. Zhou, J. F. Hartwig⁵³

Le mécanisme commence par l'addition oxydante d'un amide et la coordination du doublet d'électrons de l'atome d'azote d'un second amide sur le centre métallique, conférant la forme la plus stable du catalyseur. La dissociation de l'amide coordonné donne le complexe **I** à 16 électrons où l'amidure occupe le site de coordination le plus ouvert. Une réorganisation intramoléculaire permet de décongestionner le complexe (complexe **II**) en libérant le site de coordination de l'oléfine pour ensuite former le complexe **III**. L'insertion de l'oléfine dans la liaison Ir–N donne le complexe **IV**. Une étape d'élimination réductrice et d'addition oxydante de l'amide permettra de récupérer respectivement le produit d'hydroamination et l'espèce catalytique **I**. Il est à noter que le complexe **IV** peut également subir une β -élimination de l'hydrure pour former l'énamide correspondant et un complexe d'iridium inactif.

Les exemples précédents ont fait usage de complexes d'Ir neutres. L'utilisation de complexes d'Ir cationiques advint quelques années plus tard avec le travail de Shibata *et al.* qui proposèrent un système catalytique à base d'iridium monocationique, d'une phosphine chirale et d'un anion BARF_{24} pour l'hydroamination d'alcènes non activés (cf. figure 23).⁵⁴ Les résultats obtenus sont mitigés en termes d'activité et d'énantiosélectivité. Néanmoins, ce système a l'avantage d'être actif sur une assez large gamme de substrats.

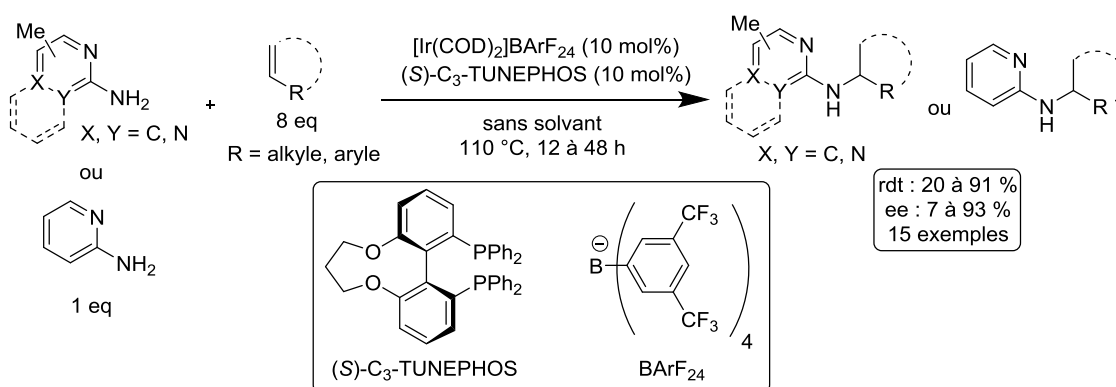


Figure 23 : hydroamination d'alcènes non activés par des amines hétéroaromatiques avec des complexes d'Ir cationiques - T. Shibata, S. Pan, K. Endo⁵⁴

Pour conclure, notons qu'il n'existe à ce jour aucun système permettant une réaction énantiosélective intramoléculaire avec des catalyseurs d'iridium.

⁵⁴ a) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 780-783 ; b) K. Tsuchikama, S. Pan, T. Shibata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2013**, *71*, 1182-1194.

3) Réactions d'hydroamination catalysées par le rhodium

A ce jour, un unique exemple d'hydroamination intramoléculaire énantiosélective des alcènes catalysée par le rhodium a été rapporté par Shen et Buchwald (cf. figure 24, **A**).⁵⁵ Leur système, faisant usage d'un ligand de type MOP (cf. figure 24, **B**),⁵⁶ a le double avantage de réaliser cette transformation avec de bons rendements mais également de très bonnes valeurs d'excès énantiomérique, ce sur plusieurs substrats.

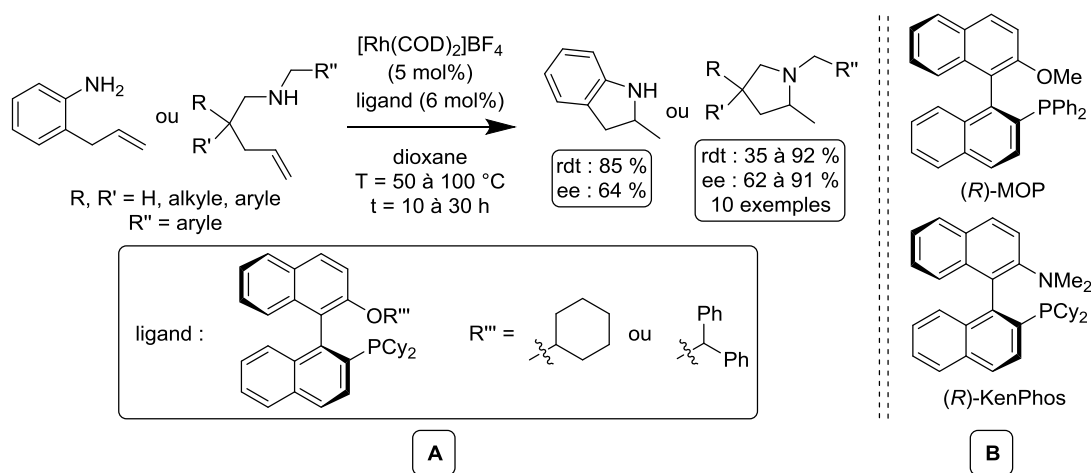


Figure 24 : A. hydroamination intramoléculaire d'alcènes non activés⁵⁵ par des complexes à base de rhodium et de ligands de type MOP - X. Shen et S. L. Buchwald
 B. structure des ligands MOP⁵⁶ et KenPhos

Après un résultat prometteur utilisant la KenPhos (cf. figure 24, **B**), les auteurs ont décidé de synthétiser différents ligands de type MOP en s'inspirant de travaux déjà publiés.^{57,56} Les tests en catalyse n'ont été entrepris qu'avec des amines possédant des substituants électrodonneurs. Notons que même la 2-allylaniline, qui est une amine primaire, réagit efficacement (85 % de rendement, 64 % d'ee).

Avant la publication de ces résultats, seul le groupe de Hartwig avait remarqué et publié des exemples préliminaires de réactions d'hydroamination des alcènes diastéréosélectives.⁵⁸ Ces synthèses, intramoléculaires, ne concernaient quoi qu'il en soit

⁵⁵ X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567.

⁵⁶ Pour une revue sur l'utilisation des ligands MOP en catalyse asymétrique, voir : T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 354-362.

⁵⁷ T. Hamada, A. Chieffi, J. Ahman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1261-1268.

⁵⁸ a) Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1570-1571 ; b) A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6042-6043.

que quelques substrats. Hartwig *et al.* publièrent plus tard une étude mécanistique détaillée de cette catalyse dont le schéma récapitulatif est présenté ci-dessous (cf. figure 25).⁵⁹

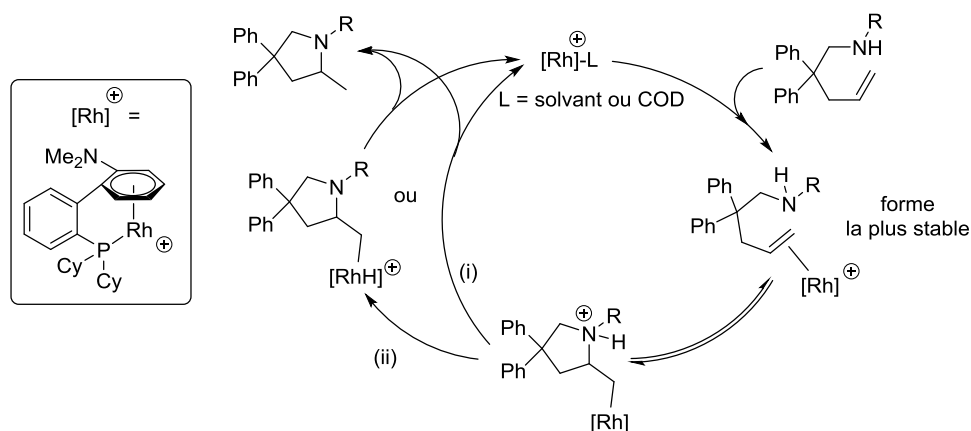


Figure 25 : mécanisme de la réaction d'hydroamination catalysée au rhodium - proposé par Hartwig *et al.*⁵⁹

La réaction débute avec la dissociation du ligand L (molécule de COD résiduelle ou molécule de solvant) et la π -coordination de la fonction oléfine de l'aminocène au centre métallique. Dans le cas d'une amine primaire, on peut aussi observer la formation d'un complexe amine-rhodium. La réaction se poursuit par l'attaque nucléophile réversible de l'amine sur l'oléfine. Suit une étape de prototropie. Cette étape peut se faire par transfert direct sur la liaison carbone-rhodium (voie (i)), ou par transfert sur le métal suivi d'une élimination réductrice (voie (ii)).

4) Réactions d'hydroamination catalysées par le cuivre

Les premiers travaux concernant l'hydroamination catalysée par le cuivre sont parmi les plus anciens pour cette transformation.⁶⁰ Des exemples ont par la suite été publiés, montrant l'efficacité de systèmes de Cu(I)^{61a} et Cu(II).^{61b} Cependant il faut noter l'inefficacité de la combinaison du cuivre avec un sel d'argent, cette dernière générant un acide de Brønsted qui catalyse la réaction.^{61c} Malgré cela, seuls de rares exemples concernant

⁵⁹ Z. Liu, H. Yamamichi, S. T. Madrahimov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2772-2782.

⁶⁰ a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163 ; b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313-3315.

⁶¹ a) voir par exemple : H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2145-2147 ; b) voir par exemple : J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3561-3564 ; c) C. Michon, F. Medina, F. Capet, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 3293-3305.

l'hydroamination asymétrique utilisant ce métal ont été rapportés, tous très récemment.⁶² Le premier exemple en date concerne la synthèse d'indolines chirales et a été publié par le groupe de Chemler (cf. figure 26).⁶³

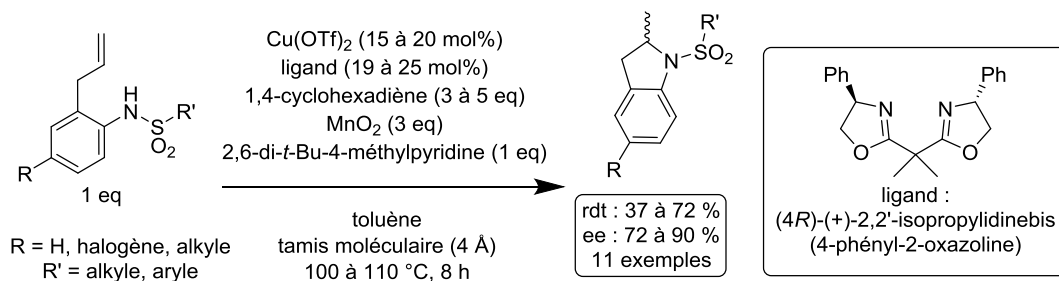


Figure 26 : synthèse d'indolines chirales - B. W. Turnpenny, K. L. Hyman, S. R. Chemler⁶³

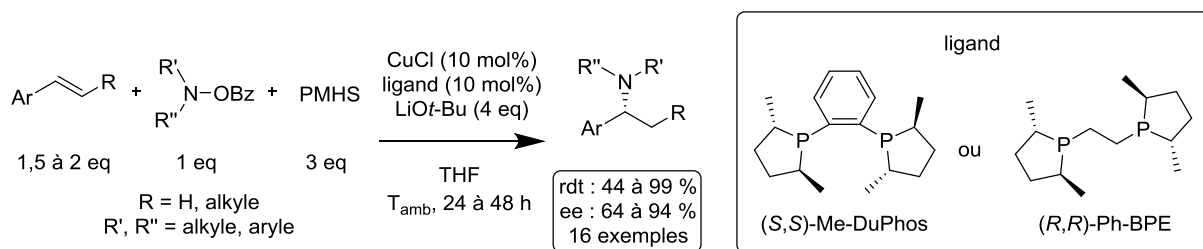
L'utilisation d'un ligand de type bisoxazoline conjointement à un sel de Cu(II) permet de réaliser efficacement cette réaction intramoléculaire avec une énantiosélectivité élevée. On peut quoi qu'il en soit noter la charge catalytique importante, la température élevée et la présence de nombreux additifs. Au cours de la réaction, le complexe de Cu(II) formé avec le substrat subit une rupture homolytique de la liaison Cu–C occasionnant la formation d'un radical organique. L'usage d'un donneur d'atome d'hydrogène (ici le 1,4-cyclohexadiène) permet de pallier cet inconvénient en transformant le radical organique en produit d'hydroamination. Enfin, dans la majorité des exemples présentés, un produit secondaire de carboamination est également obtenu en quantité non négligeable. Ce produit provient de la réaction de l'oléfine avec l'amine d'une part et le groupement R' d'autre part.

Concernant les réactions d'hydroamination intermoléculaires catalysées au cuivre, un premier cas a été rapporté par Miura et Hirano, sur des hydroxylamines réagissant avec des dérivés du styrène en présence d'un silane.⁶⁴ Utilisant un hydrure de cuivre, les auteurs cherchent à obtenir un catalyseur possédant deux propriétés : une importante régiosélectivité d'une part, et une chimiosélectivité en faveur de l'alcène d'autre part. Après une optimisation du système en version racémique, l'hydroamination énantiosélective intermoléculaire est réalisée avec un ligand chiral de type BPE ou DuPhos dans des conditions douces (cf. figure 27). Les résultats montrent une activité et une énantiosélectivité élevées avec en outre l'obtention d'un unique régioisomère.

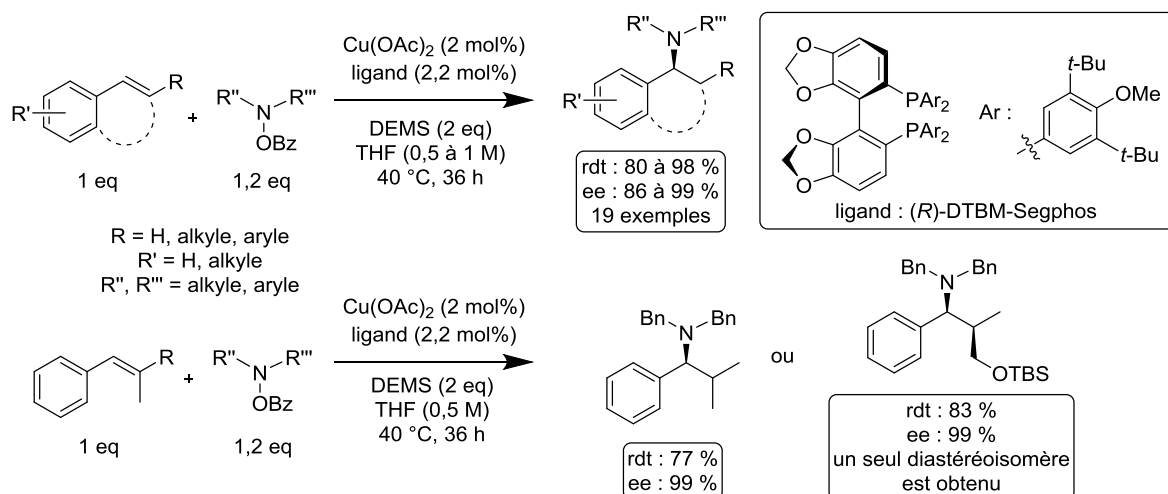
⁶² K. D. Hesp, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2034-2036.

⁶³ B. W. Turnpenny, K. L. Hyman, S. R. Chemler, *Organometallics*, **2012**, *31*, 7819-7822.

⁶⁴ Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10830-10834.

Figure 27 : réaction de dérivés du styrène avec des aryloxyamines - M. Miura *et al.*⁶⁴

La même année, le groupe de Buchwald est parvenu à réaliser le même type de transformation avec un système plus simple, se réduisant à un précurseur de Cu(II), une diphosphine chirale et le diéthoxyméthylsilane (DEMS) comme source d'hydrure (cf. figure 28).⁶⁵ Avec une charge catalytique bien moindre à celle utilisée par Miura, ce système permet d'obtenir une très large gamme de produits avec d'excellentes valeurs de conversion et d'énantiosélectivité.

Figure 28 : réaction de dérivés du styrène avec des aryloxyamines - S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald⁶⁵

Remarquons notamment que ce système fonctionne très bien sur les styrènes *cis*, *trans*, ou β,β -disubstitués. Ce système fonctionne également sur les alcènes aliphatiques, bien qu'en série racémique et avec une régiosélectivité inversée puisque l'on obtient cette fois le produit anti-Markovnikov. Cela pourrait s'expliquer par une coordination du centre métallique sur le carbone en fin de chaîne, stériquement moins encombré, et par l'absence

⁶⁵ S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15746-15749.

d'effet électronique favorable au complexe Cu-alkyle secondaire (contrairement au cas des styrènes).

D'un point de vue mécanistique, Buchwald et Miura défendent des points de vue légèrement différents (cf. figure 29). Dans chacun des deux cas, on a affaire à un complexe d'hydrure de cuivre qui subit l'insertion d'une molécule d'alcène pour former un complexe cuivre-alkyle (i). Miura fait ensuite l'hypothèse d'une addition électrophile de l'amine pour donner immédiatement le produit d'hydroamination.⁶⁴ Le catalyseur est ensuite régénéré sous forme hydrure en deux étapes. Buchwald fait quant à lui l'hypothèse d'une addition oxydante de l'amine sur le cuivre, à laquelle suit l'élimination réductrice du produit de réaction et la régénération de l'espèce catalytique en présence du silane.⁶⁵

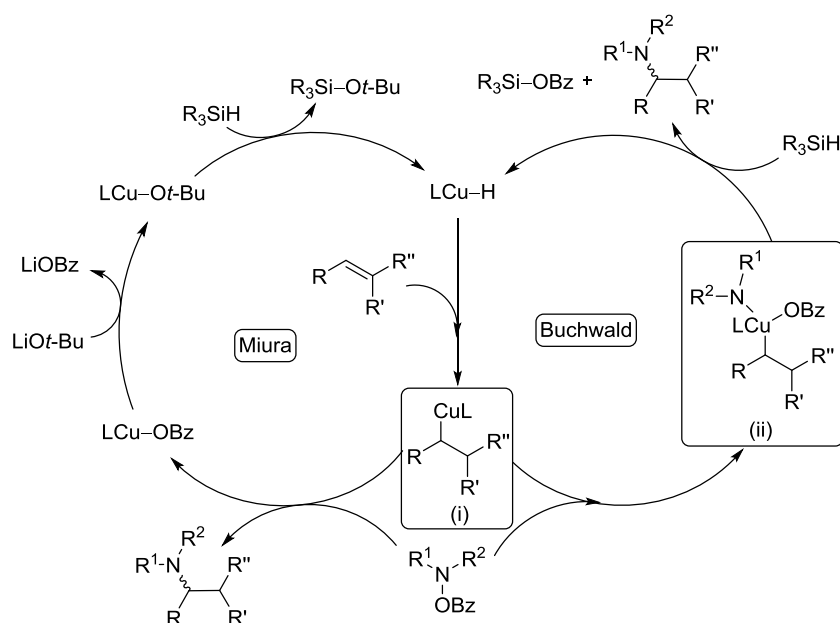


Figure 29 : mécanisme de l'hydroamination catalysée par un complexe d'hydrure de cuivre^{64,65}

5) Réactions d'hydroamination catalysées par le zinc

Malgré la preuve de l'efficacité du zinc en hydroamination des alcènes⁶⁶, peu d'exemples existent en version asymétrique de cette réaction. A notre connaissance, seuls

⁶⁶ Voir par exemple : A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7794-7798.

deux groupes ont publié sur ce sujet : celui de Roesky, avec une énantiosélectivité très faible, et celui de Hultzsch, permettant d'atteindre 29 % d'ee (cf. figure 30).⁶⁷

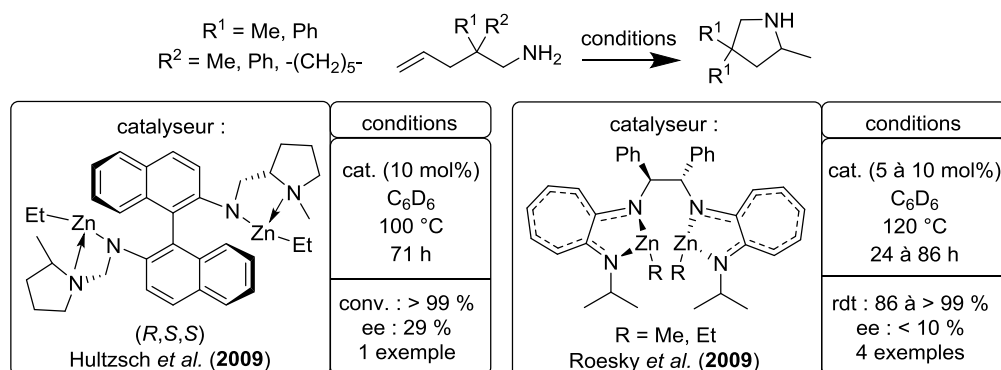


Figure 30 : hydroamination asymétrique catalysée au zinc⁶⁷

IV) Réactions d'hydroamination catalysées par les terres rares

Les terres rares sont sans conteste les métaux les plus utilisés en catalyse de la réaction d'hydroamination, en particulier en asymétrie et sur des alcènes non activés. De nombreux exemples de systèmes offrent de bonnes réactivités et énantiosélectivités.⁶⁸ L'efficacité de ces métaux s'accompagne de certains inconvénients puisque les complexes à base de terres rares sont très sensibles à l'oxygène et l'eau et ne tolèrent que peu voire pas du tout certains groupes fonctionnels comme les alcools, les acides ou les éthers.^{68a} A cela s'ajoute leur difficulté à fonctionner sur des réactions intermoléculaires, où existe une compétition entre les ligands peu ou très électrodonneurs que sont respectivement les alcènes et les amines. Enfin, il est important de savoir que la synthèse de complexes chiraux de métaux du groupe 3 et de lanthanides est un véritable défi : outre la labilité occasionnelle de la liaison M–ligand, la flexibilité de la sphère de coordination du métal ne facilite pas la construction de complexes chiraux fonctionnels.⁶⁹ Etant donné l'importance du nombre de

⁶⁷ a) N. Meyer, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2009**, *28*, 306-311 ; b) P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultzsch, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2054-2056.

⁶⁸ Quelques revues sur ce sujet : a) K. C. Hultzsch, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 367-391 ; b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzsch, *Chiral Amine Synthesis*, T. C. Nugent, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **2010**, pp. 341-375 ; c) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972-4985.

⁶⁹ a) H. C. Aspinall, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1807-1850 ; pour des revues traitant de la flexibilité de la sphère de coordination des terres rares, voir : b) F. T. Edelman, D. M. M. Freckmann, H. Schumann, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1851-1896 ; c) W. J. Evans, B. L. Davis, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2119-2136.

travaux publiés sur ce sujet, les résultats rapportés ci-après sont regroupés par catégorie de ligands utilisés.

1) Complexes métallocènes

Contrairement aux métaux de transition, l'utilisation des terres rares en hydroamination est beaucoup plus récente et a été initiée en premier lieu par le groupe de Marks dans les années 90 en version racémique.⁷⁰ Un système chiral a été publié peu après par le même groupe en utilisant des complexes *ansa*-métallocènes à base de samarium ou de lanthane. La réaction a fonctionné avec une très bonne conversion et une énantiosélectivité remarquable (cf. figure 31).⁷¹

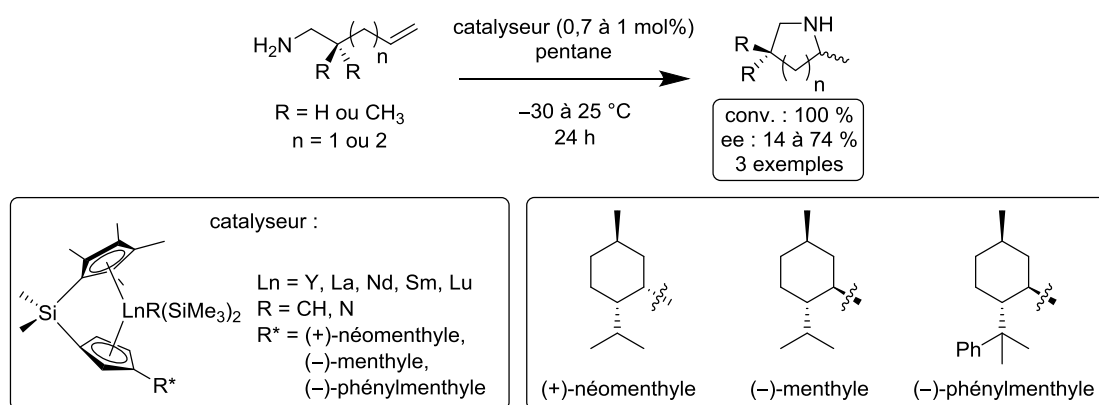


Figure 31 : premier exemple de réaction d'hydroamination asymétrique catalysée par des terres rares - T. J. Marks *et al.*⁷¹

Ici, la chiralité est induite via le substituant R*, dérivé chiral du menthyle, sur le ligand cyclopentadiényle (Cp). Remarquons qu'une température basse favorise l'énantiosélectivité de ce système. Cette réaction présente en outre l'avantage d'une régiosélectivité supérieure à 95 % en faveur du cycle à cinq chaînons. Quoi qu'il en soit, les auteurs ont pu s'apercevoir qu'au cours de la catalyse leur complexe subissait une épimérisation par rupture protolytique réversible de la liaison Ln-Cp. Ce réarrangement inverse ainsi la chiralité du

⁷⁰ Voir notamment : a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4108-4109 ; b) M. R. Gagné, S. P. Nolan, T. J. Marks, *Organometallics*, **1990**, *9*, 1716-1718 ; c) étude mécanistique et cinétique : M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 275-294 ; d) exemple sur les allènes : V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *Organometallics*, **1999**, *18*, 1949-1960.

⁷¹ a) premier exemple en asymétrie : M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1992**, *11*, 2003-2005 ; b) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. Sabat, A. L. Rheingold, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10212-10240 ; c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241-10254.

complexe et nuit ainsi à l'énantiosélectivité de la réaction (cf. figure 32). Ce constat a poussé les chercheurs à concevoir des alternatives aux complexes métallocènes de terres rares pour l'hydroamination asymétrique.

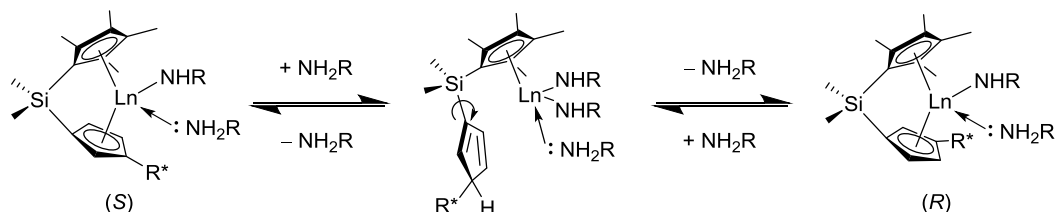


Figure 32 : épimérisation du complexe *ansa*-lanthanocène - T. J. Marks *et al.*

Toutefois le groupe de Marks n'a pas été découragé dans la poursuite de ses investigations sur les métallocènes, dont les chercheurs défendent les bonnes réactivité, stéréosélectivité et solubilité. En outre, cette équipe observa que l'épimérisation n'aboutissait pas à un composé racémique. En effet, dans ce cas, une bonne pureté diastéréoisomérique du catalyseur peut être conservée et maintiendrait ainsi une énantiomérisation élevée lors de la catalyse.⁷²

Après des essais préliminaires,⁷³ un système lanthanocène proche de celui évoqué en figure 32 a été synthétisé et utilisé sur une réaction d'hydroamination intramoléculaire (cf. figure 33).⁷² L'idée consiste ici à accroître l'encombrement stérique du complexe en augmentant l'envergure de l'un des ligands, ce afin de favoriser une meilleure énantiomérisation en catalyse. Pour ce faire, le ligand Cp* des complexes utilisés précédemment par la même équipe⁷¹ est remplacé par un η^5 -octahydroferrocényle (OHF). Malheureusement, les résultats restent médiocres : seul un léger gain d'énantiomérisation est observé dans certains cas.

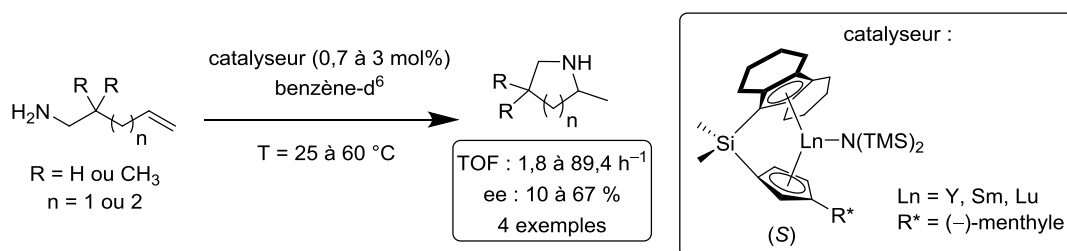


Figure 33 : hydroamination par un complexe *ansa*-lanthanocène avec un ligand octahydroferrocényle - T. J. Marks *et al.*⁷²

⁷² M. R. Douglas, M. Ogasawara, S. Hong, M.V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics*, **2002**, *21*, 283-292.

⁷³ S. Hong, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7886-7887.

Le même groupe montre quelques années plus tard que ce système reste fonctionnel sur des aminooléfines portant une fonction alcène disubstituée. Que le complexe possède un ligand de type OHF ou Cp*, on observe bien un transfert de chiralité même si l'énantiosélectivité obtenue reste modeste (ee de 68 % dans le meilleur des cas).^{74c}

Marks *et al.* ont également montré une influence importante des métallocènes sur des réactions d'hydroamination intramoléculaires diastéréosélectives d'aminodiènes.^{73,74} Par ailleurs, des essais impliquant les différents complexes chiraux synthétisés par ce groupe ont aussi été conduits en transformation énantiosélective des aminodiènes (cf. figure 34).^{74b}

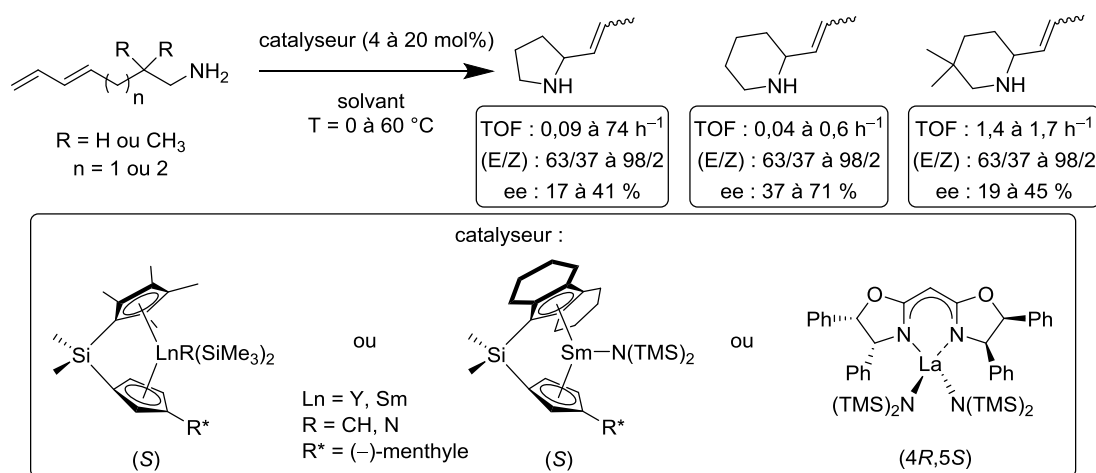


Figure 34 : hydroamination intramoléculaire de diènes - T. J. Marks *et al.*^{74b}

Ces tests incluent notamment un ligand bisoxazoline que nous évoquerons à nouveau par la suite. Les résultats obtenus sont moyens et sont peu sensibles à la variation de la température ou du solvant. L'ajout d'additifs chiraux comme par exemple le BINAP n'a peu ou pas d'effet sur l'énantiosélectivité.

2) Complexes de ligands polydentés

Dans une perspective de diversification des structures des complexes de lanthanides chiraux pour une réaction d'hydroamination énantiosélective, les chercheurs se sont tournés vers de nouveaux types de ligands. A cette démarche s'ajoute l'intérêt de se défaire des

⁷⁴ a) J.-S. Ryu, G. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12584-12585 ; b) S. Hong, A. M. Kawaoka, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15878-15892 ; c) J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonalds, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1038-1052.

inconvenients liés aux métallocènes évoqués précédemment. Des complexes chiraux à base de ligands diols possédant deux bases de Schiff avaient déjà été synthétisés⁷⁵ et utilisés sur des réactions stéréosélectives.⁷⁶ Le groupe de Scott a ainsi eu l'idée d'utiliser de tels ligands, ici des salicylaldimines chirales, sur la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes (cf. figure 35).⁷⁷

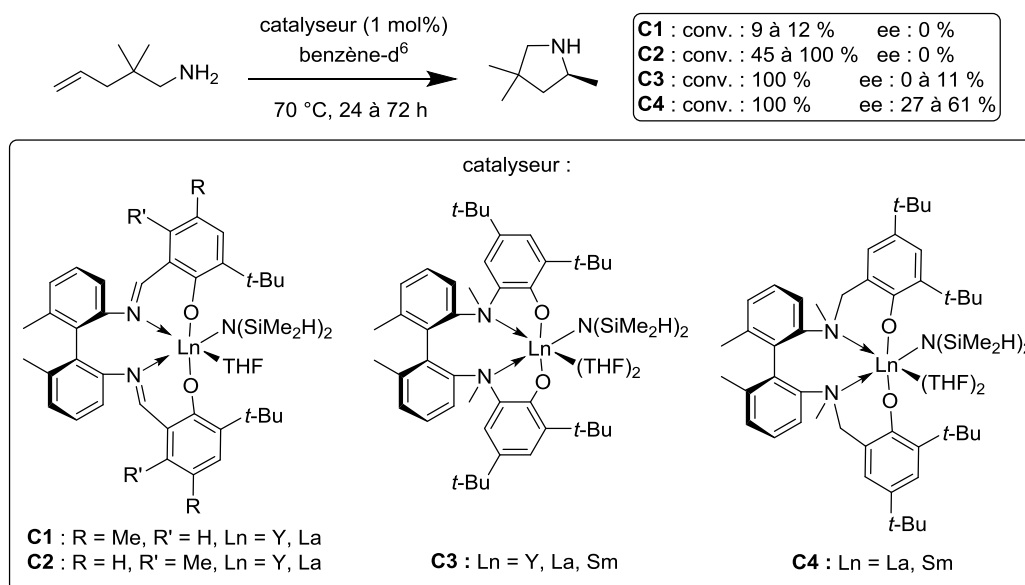


Figure 35 : hydroamination catalysée par des complexes imino ou aminophénolates de lanthanides - P. Scott *et al.*⁷⁷

Cependant, la présence des ligands imines limite (cas de **C2**) voire stoppe (cas de **C1**) la réaction. Après quelques modifications synthétiques, les complexes polydentés de diolates **C3** et **C4** permettent d'effectuer la réaction efficacement. L'énantiosélectivité reste quoi qu'il en soit proche des meilleurs résultats observés précédemment par Marks.^{71,72,74b} Selon Scott, cela est dû à un mauvais transfert de l'information chirale au centre métallique. Une structure de ligand permettant de résoudre ce problème serait ainsi nécessaire.

La même année, le groupe de Livinghouse parvint à réaliser une réaction d'hydroamination intramoléculaire hautement diastéréosélective sur un aminoalcène avec

⁷⁵ Voir par exemple : a) D. J. H. Emslie, W. E. Piers, M. Parvez, R. McDonald, *Organometallics*, **2002**, *21*, 4226-4240 ; b) W. J. Evans, C. H. Fujimoto, J. W. Ziller, *Polyhedron*, **2002**, *21*, 1683-1688 ; c) T. Dubé, S. Gambarotta, G. Yap, *Organometallics*, **1998**, *17*, 3967-3973 ; d) O. Runte, T. Priermeier, R. Anwender, *Chem. Commun.*, **1996**, 1385-1386.

⁷⁶ T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4072-4073.

⁷⁷ P. N. O'shaughnessy, P. D. Knight, C. Morton, K. M. Gillepsie, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2003**, 1770-1771.

des complexes polydentes de lanthanides (cf. figure 36).⁷⁸ Le produit de réaction est obtenu avec une conversion supérieure à 95 % dans la majorité des cas. Notons que la structure binaphthyle du ligand dans le complexe **F** permet d'obtenir la meilleure sélectivité. Ce type de ligand sera par la suite largement exploité en hydroamination asymétrique. Notons que la formation d'un cycle à six chaînons fonctionne également.

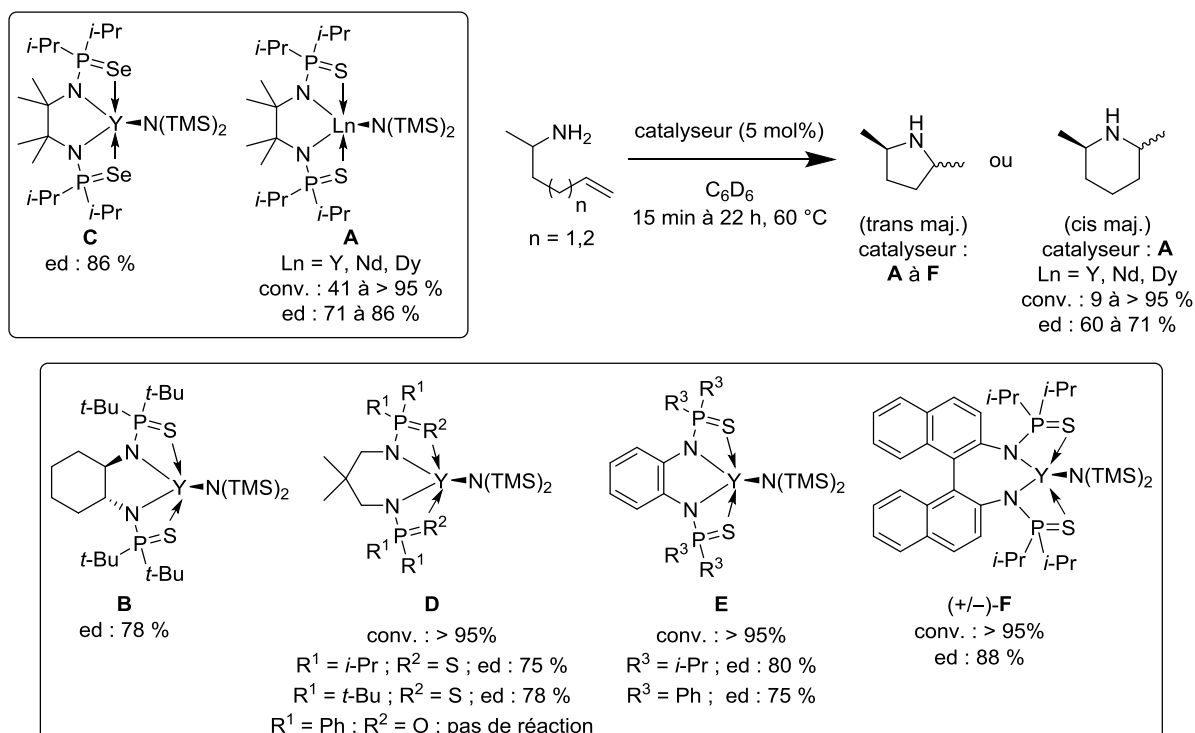


Figure 36 : réaction d'hydroamination diastéréosélective par des complexes polydentes de lanthanides - Y. K. Kim, T. Livinghouse, Y. Horino⁷⁸

Le groupe de Livinghouse a ensuite poursuivi ses investigations sur ce type de complexe, cette fois sur une réaction d'hydroamination énantiosélective (cf. figure 37).⁷⁹

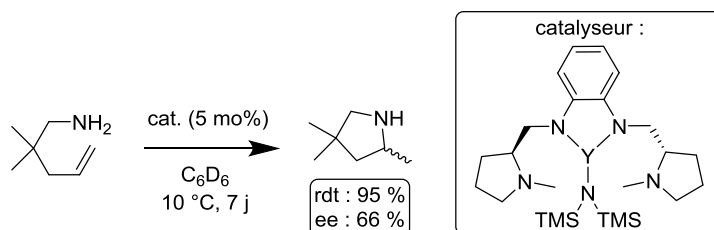


Figure 37 : réaction d'hydroamination énantiosélective - T. Livinghouse *et al.*⁷⁹

⁷⁸ Y. K. Kim, T. Livinghouse, Y. Horino, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9560-9561.

⁷⁹ H. Kim, Y. K. Kim, J. H. Shim, M. Kim, M. Han, T. Livinghouse, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2609-2618.

Bien qu'un seul exemple de substrat soit présenté, l'équipe parvient à une valeur maximale de 66 % d'ee.

En utilisant un complexe aminoamidure polydente, l'équipe de Hultzsch parvient à améliorer significativement ces résultats tout en minimisant charge catalytique et température de réaction (cf. figure 38).⁸⁰

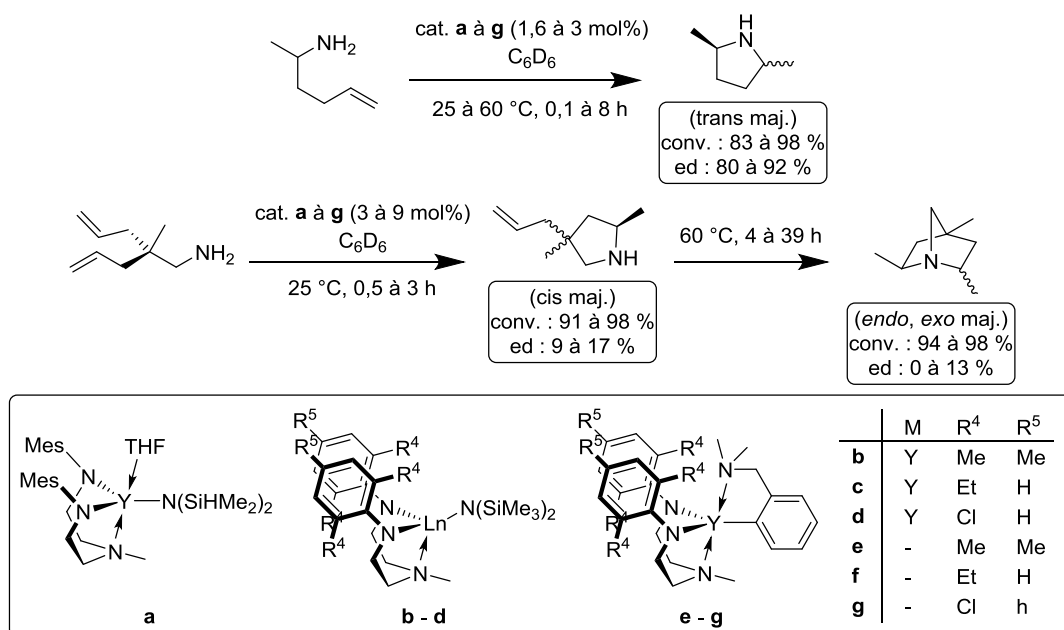


Figure 38 : réaction d'hydroamination diastéréosélective par des complexes polydentes de lanthanides - K. C. Hultzsch, F. Hampel, T. Wagner⁸⁰

Plusieurs systèmes catalytiques polydentes furent décrits à la suite de ces exemples pour l'hydroamination intramoléculaire énantiosélective des alcènes avec de bons résultats (cf. figure 39).⁸¹ En utilisant un complexe aminodithiolate, le groupe de Livinghouse parvint à réaliser cette réaction avec une excellente réactivité et une bonne voire très bonne énantiosélectivité (figure 39, conditions C).^{81a} L'équipe de Mu obtint des résultats presque similaires avec un complexe iminodiamidure de type Salen, en parvenant à des conditions plus douces et un temps de réaction en général plus court (figure 39, conditions B).^{81b} Citons également l'usage de ligands polydentes biarylamidures, en présence desquels la réaction se

⁸⁰ K. C. Hultzsch, F. Hampel, T. Wagner, *Organometallics*, **2004**, *23*, 2601-2612.

⁸¹ a) J. Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1737-1739 ; b) Y. Zhang, W. Yao, H. Li, Y. Mu, *Organometallics*, **2012**, *31*, 4670-4679 ; c) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzsch, *Organometallics*, **2013**, *32*, 1394-1408.

déroule avec une énantiosélectivité plus modeste.⁸² Enfin, le groupe de Hultzsch a publié un système aminodiolate offrant une énantiosélectivité et une réactivité légèrement accrues tout en diminuant la charge catalytique utilisée (figure 39, conditions A).^{81c}

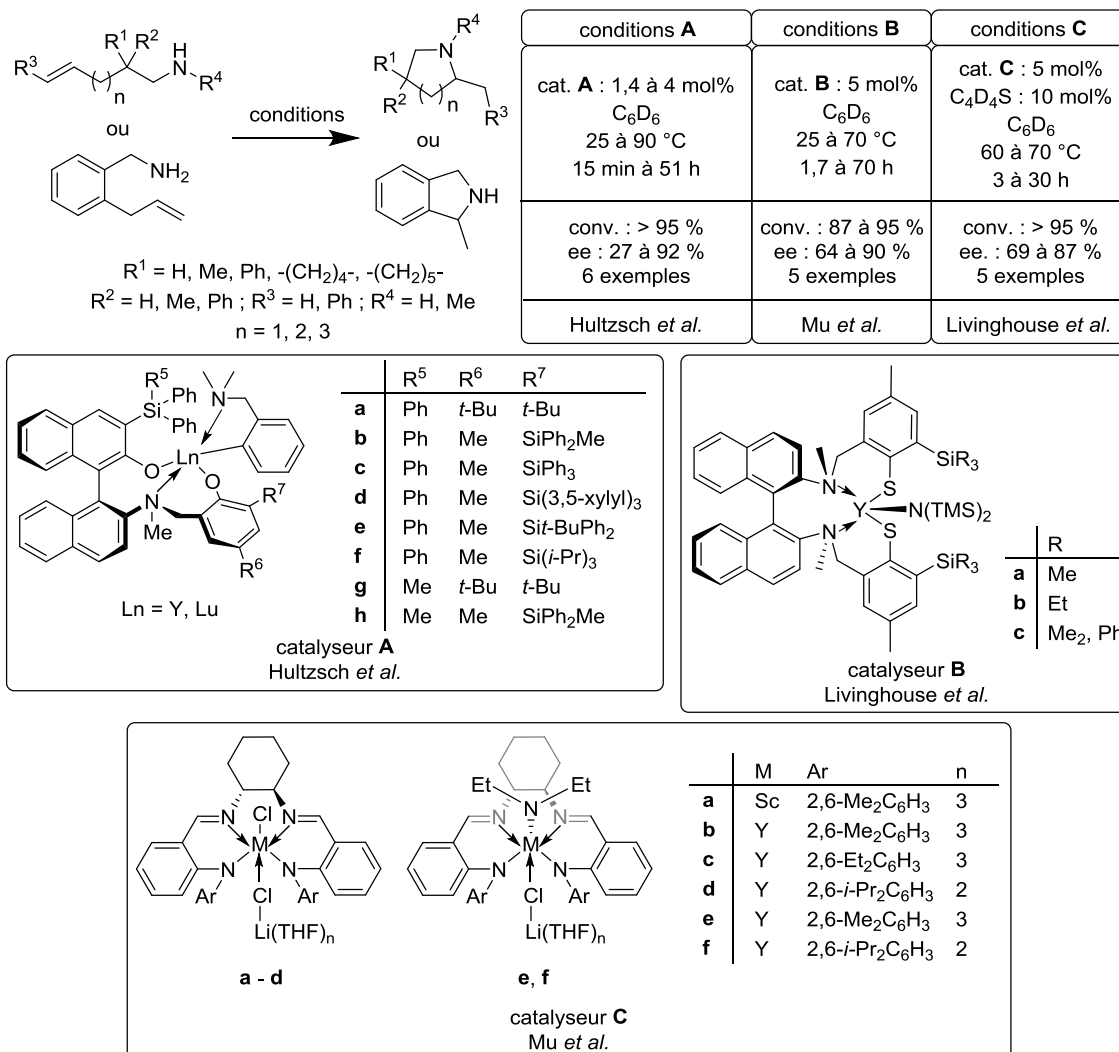


Figure 39 : autres systèmes catalytiques à base de ligands polydentés⁸¹

Ce dernier système est l'un des rares exemples utilisant des terres rares qui permet de réaliser l'hydroamination intermoléculaire des alcènes non activés (de 70 à 85 % de conversion, 36 à 40 % d'excès énantiomérique, 2 exemples rapportés).

⁸² G. Zi, Q. Wang, L. Xiang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2008**, 5930-5944.

3) Complexes de ligands biaryldiolates

La première synthèse de complexes de lanthanides utilisant des ligands biaryldiolates a été du fait de l'équipe d'Orpen et n'avait pas été exploitée en catalyse avant les travaux que nous allons présenter ici.⁸³ Le groupe de Hultzsch s'est en effet intéressé à ces composés comme une alternative à l'utilisation en hydroamination asymétrique de complexes lanthanocènes, dont l'épimérisation pose problème. Une gamme de complexes de lanthanides biaryldiolates a ainsi été synthétisée en variant le type de substituant en positions 3 et 3' des biaryles (cf. figure 40).⁸⁴

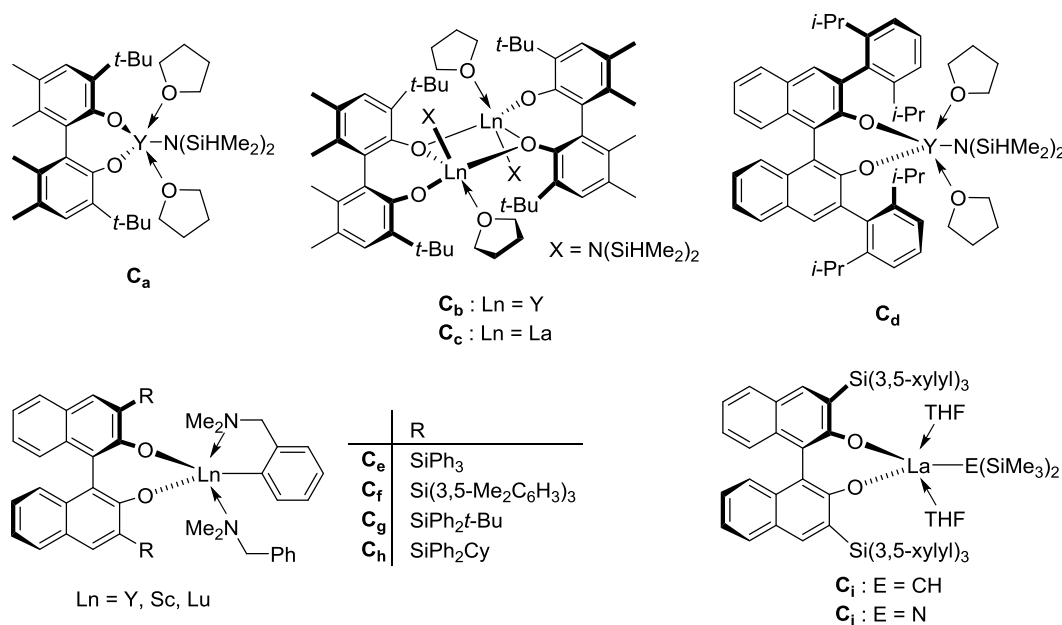


Figure 40 : complexes biaryldiolates publiés par l'équipe de K. C. Hultzsch⁸⁴

Ces complexes ont été ensuite testés sur des réactions d'hydroamination des alcènes variées. Ces travaux ont pu montrer rapidement que l'utilisation de ligands de type biaryles en catalyse asymétrique bénéficie de la présence de substituants stériquement encombrants en positions 3 et 3'.

Les résultats obtenus avec ces complexes en hydroamination asymétrique intramoléculaire des alcènes sont résumés en figure 41.^{84a,b,c} Les différents produits sont

⁸³ C. J. Schaverien, N. Meijboom, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 124-126.

⁸⁴ a) D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4796-4810 ; b) D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, *Chem. Commun.*, **2004**, 730-731 ; c) D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3748-3759 ; d) A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8984-8987.

synthétisés avec une bonne voire très bonne énantiosélectivité qui dépasse nettement les valeurs que permettent d'atteindre les lanthanocènes. A cela s'ajoute la bonne flexibilité du système qui fonctionne avec une gamme de substrats variée, en ajustant au besoin les conditions expérimentales (catalyseur, température et temps de réaction). Dans les meilleurs cas, les conditions sont douces et quelques heures suffisent à fournir le produit désiré.

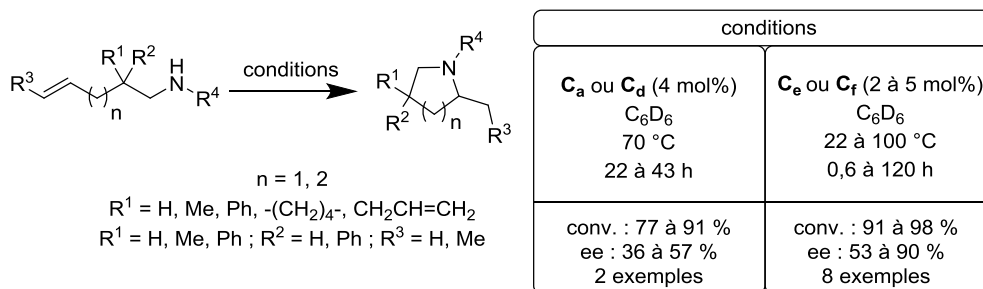


Figure 41 : hydroamination énantiosélective intramoléculaire des alcènes catalysée par des complexes biaryldiolates de lanthanides^{84a,b,c}

Ce système catalytique est aussi fonctionnel sur d'autres réactions d'hydroamination stéréosélectives (cf. figure 42).⁸⁴ Notamment, le groupe de Hultzsich parvient ici à relever le défi d'une réaction intermoléculaire énantiosélective sur des alcènes non activés avec des complexes de terres rares (figure 42, réaction C). En effet, la réaction se déroule ici avec une excellente réactivité et des valeurs d'ee tout à fait acceptables (de 51 à 61 %). Le seul bémol concerne la température de réaction qui est élevée.

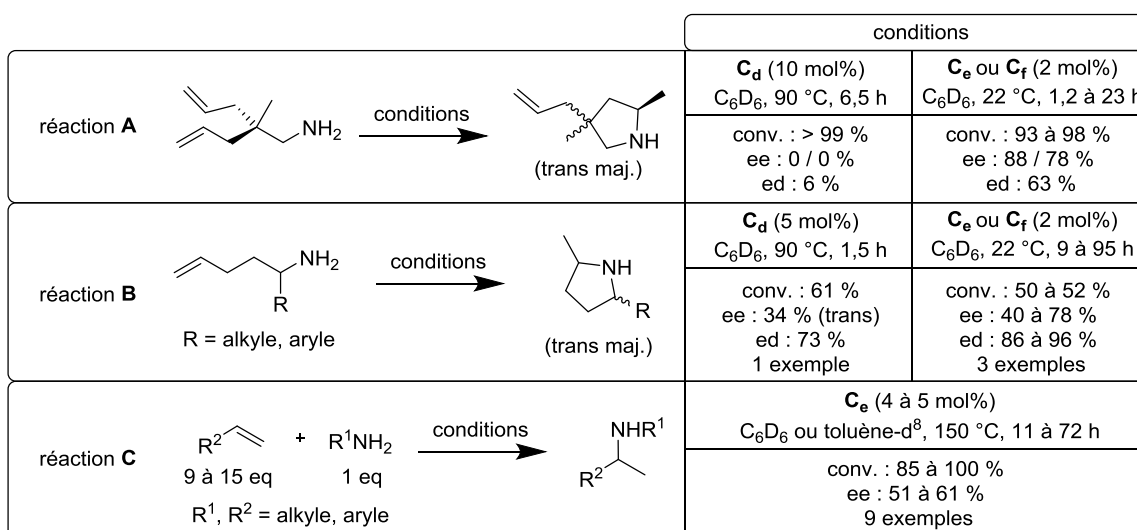


Figure 42 : autres réactions d'hydroamination stéréosélectives catalysées par des complexes biaryldiolates de lanthanides⁸⁴

4) Complexes de ligands amidures

S'inspirant des travaux de Marks,⁸⁵ le groupe de Livinghouse a prouvé que des complexes non métallocènes portant un ou plusieurs ligands amidures étaient susceptibles de réaliser la réaction d'hydroamination intramoléculaire des alcènes.⁸⁶ Rebondissant sur ces résultats préliminaires, la même équipe a ensuite montré le bénéfice de la coordination de ligands chélatants amidures simples sur ce type de réaction (cf. figure 43).⁸⁷ Avec ce type de squelette, le groupe parvient à de bonnes valeurs de conversions et d'excès diastéréoisomériques, même si les conditions employées sont parfois assez dures.

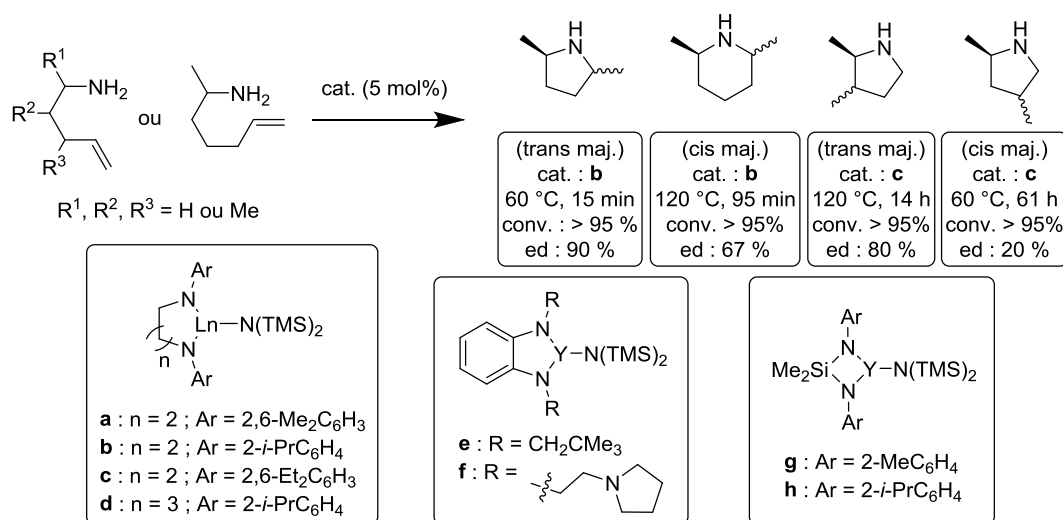


Figure 43 : hydroamination d'alcènes catalysée par des amidures de lanthanides - Y. K. Kim, T. Livinghouse⁸⁷

Combinant ces travaux et une réflexion sur l'intérêt de ligands biaryles à l'instar de celle de Hultsch évoquée auparavant, l'équipe de Scott a publié un premier exemple de synthèse de complexes de biarylamidures de lanthanides utilisé en hydroamination énantiosélective des alcènes (cf. figure 44).⁸⁸

⁸⁵ S. Tian, V. M. Arredondo, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2568-2570.

⁸⁶ Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2933-2935.

⁸⁷ Y. K. Kim, T. Livinghouse, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3645-3647.

⁸⁸ P. N. O'Shaughnessy, P. Scott, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1979-1983.

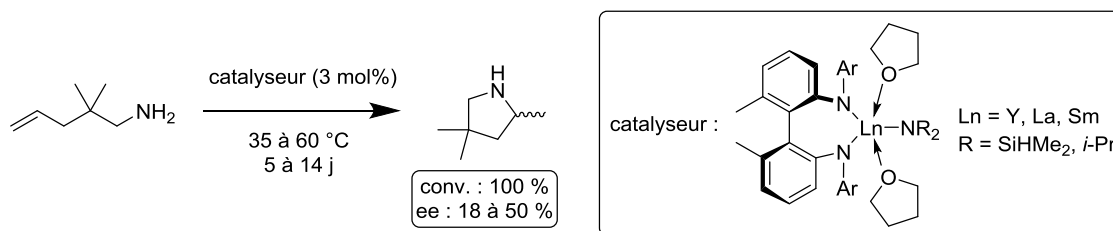


Figure 44 : hydroamination asymétrique d'alcènes catalysée par des amidures de lanthanides - P. N. O'Shaughnessy, P. Scott⁸⁸

Motivés en partie par ces résultats, les travaux du groupe de Collin et Schulz sur les biarylamidures de lanthanides démarrèrent la même année, donnant lieu à de nombreuses publications. Cherchant à obtenir des complexes de lanthanides encombrés, cette équipe synthétise à ces fins des ligands binaphthylamidures de structures variées. Les complexes sont ensuite utilisés en hydroamination énantiosélective intramoléculaire. Les chercheurs ont commencé par synthétiser des complexes anioniques de lanthanides chiraux où le centre métallique se trouve coordonné à deux fragments binaphthyles amidures.⁸⁹ Ces molécules sont ensuite testées en hydroamination asymétrique intramoléculaire (cf. figure 45) avec de bons voire très bons résultats.

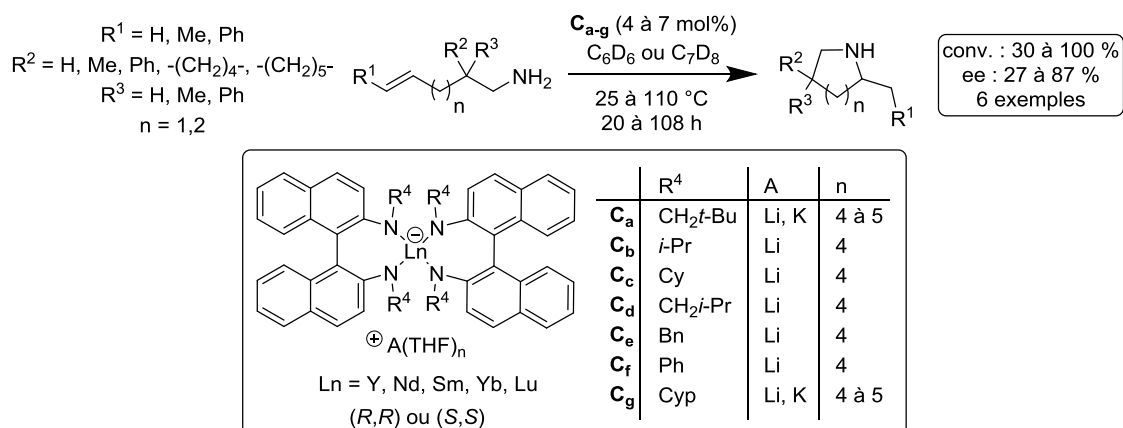


Figure 45 : utilisation de complexes binaphthylamidures anioniques - J. Collin, E. Schulz *et al.*⁸⁹

Les substrats les plus difficiles à transformer nécessitent une augmentation significative de la température. Les auteurs de ces travaux montrent aussi l'importance de

⁸⁹ Voir notamment : a) J. Collin, J.-C. Daran, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2003**, 3048-3049 ; b) J. Collin, J.-C. Daran, O. Jacquet, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3455-3462 ; c) D. Riegert, J. Collin, A. Meddour, E. Schulz, A. Trifonov, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2514-2517 ; d) D. Riegert, J. Collin, J.-C. Daran, T. Fillebeen, E. Schulz, D. Lyubov, G. Fukin, A. Trifonov, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 1159-1168 ; e) I. Aillaud, J. Collin, C. Duhayon, R. Guillot, D. Lyubov, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2189-2200.

l'encombrement stérique en position 3 et 3' des binaphthyles, dont l'augmentation favorise l'induction asymétrique au détriment de la réactivité. L'utilisation de substituants chiraux sur ces positions a également été testée par la même équipe mais avec des résultats décevants.⁹⁰ La nature du contre-ion métallique en présence n'est pas anodine non plus car les complexes associés au lithium ont une meilleure activité que ceux associés au potassium.⁹¹ L'usage de tels complexes hétérobimétalliques en catalyse asymétrique a déjà fait l'objet d'études approfondies par le groupe de Shibasaki,⁹² même si ce dernier n'a pas évoqué le cas de l'hydroamination.

Dans l'optique de faciliter la mise en œuvre des réactions catalytiques, le groupe de Collin et Schulz a ensuite cherché à simplifier la préparation de ces complexes de lanthanides anioniques en réalisant leur synthèse *in situ*.⁹³ Ces complexes ont ensuite été testés sur la même réaction (cf. figure 46).

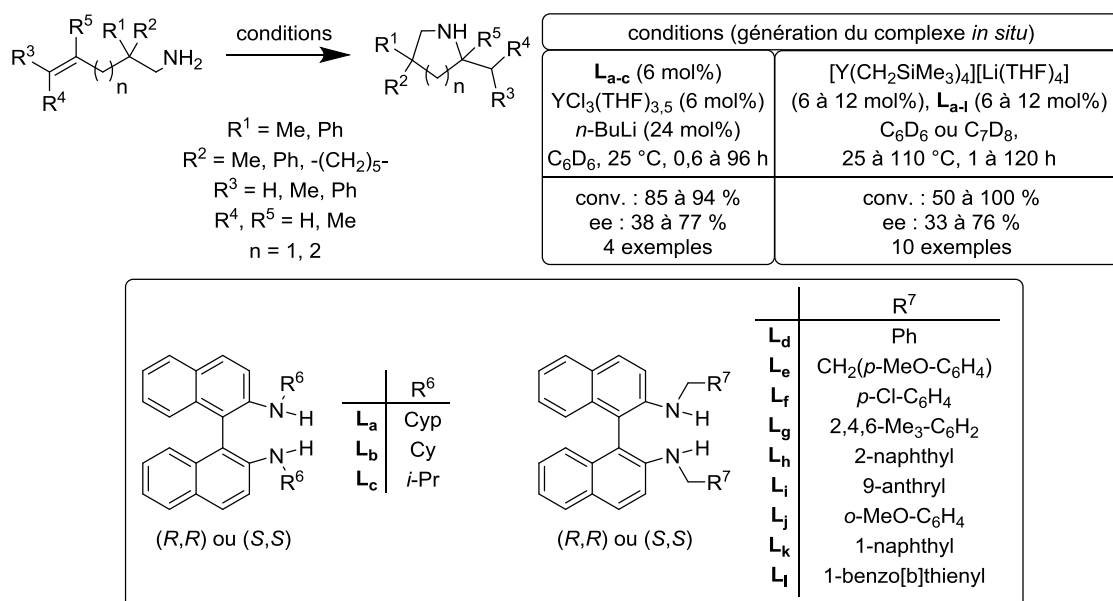


Figure 46 : utilisation de complexes binaphthylamidures anioniques synthétisés *in situ* - J. Collin, E. Schulz *et al.*⁹³

⁹⁰ I. Aillaud, K. Wright, J. Collin, E. Schulz, J.-P. Mazaleyrat, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 82-92.

⁹¹ Pour une étude plus approfondie sur ce sujet, voir : J. Hannedouche, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 255-262.

⁹² Pour une revue générale sur ce sujet, consulter : M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Top. Organomet. Chem.: Bifunctional Molecular Catalysis*, T. Ikariya, M. Shibasaki, Eds., Springer, **2011**, Vol. 37, pp.1-30.

⁹³ Voir notamment : a) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; b) Y. Chapurina, J. Hannedouche, J. Collin, R. Guillot, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6918-6920 ; c) Y. Chapurina, H. Ibrahim, R. Huillot, E. Kolodziej, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, J. Hannedouche, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 10163-10172.

A conditions catalytiques équivalentes, l'équipe constate un gain en énantiosélectivité et en réactivité par rapport aux complexes générés *ex situ* évoqués précédemment (cf. figure 47).^{89e, 93a}

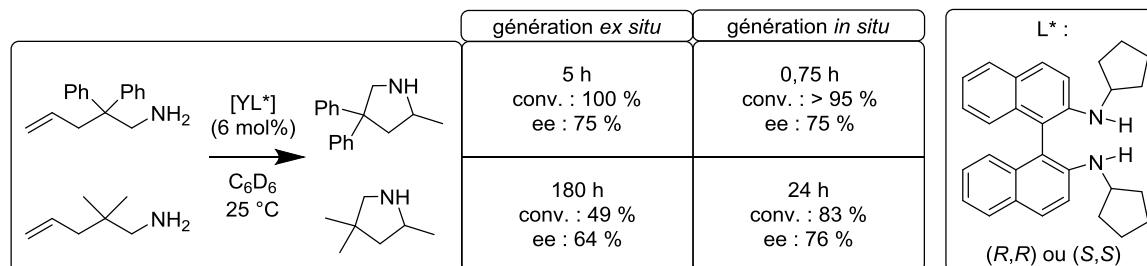


Figure 47 : comparaison des complexes générés *in situ*^{93a} et *ex situ*^{89e}

Ces résultats permirent d'atteindre un système à la fois efficace et simple à préparer. Quoi qu'il en soit, le groupe de Collin et Schulz chercha encore à améliorer l'activité catalytique car les temps et les températures de réaction étaient parfois élevés. Pour ce faire des complexes de lanthanides neutres sont synthétisés, portant le même type de ligand à squelette amidure, dont la neutralité serait susceptible de favoriser la réaction catalytique.⁹⁴ Ces catalyseurs sont testés sur la même réaction d'hydroamination intramoléculaire que précédemment (cf. figure 48) et se révèlent beaucoup plus actifs que leurs analogues anioniques, tout en permettant d'adoucir les conditions de réaction.

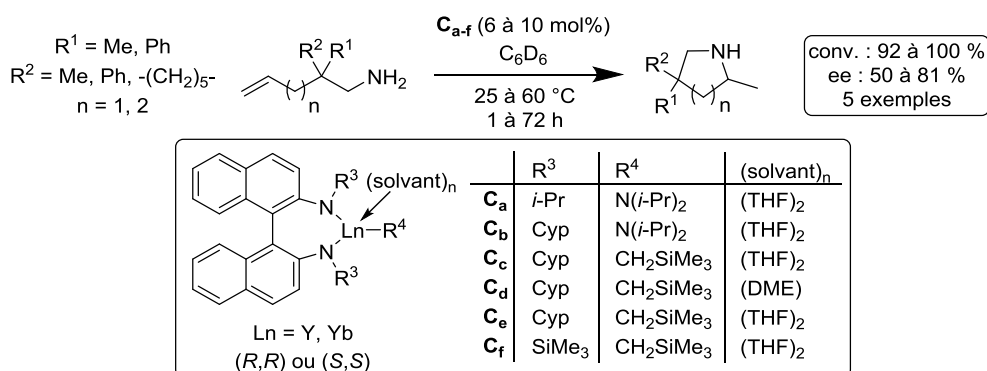


Figure 48 : utilisation de complexes binaphthylamidures neutres - J. Collin, E. Schulz *et al.*⁹⁴

⁹⁴ Voir notamment : a) I. Aillaud, D. Lyubov, J. Collin, R. Guillot, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Organometallics*, **2008**, 27, 5929-5936 ; b) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4742-4745 ; c) Y. Chapurina, R. Guillot, D. Lyubov, A. Trifonov, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 507-520.

Une étude de l'effet du sel de lithium résultant de la synthèse du complexe montre que la réaction est bien plus sélective lorsque ce sel n'est pas retiré du milieu réactionnel.⁹¹ Plusieurs inconvénients viennent tempérer ces résultats : tout d'abord la synthèse des complexes neutres est longue et requiert plusieurs étapes. On observe en outre une grande sensibilité de cette procédure à la nature des substituants R^1 , ce qui limite la gamme de ligands fonctionnels. Les produits de réaction sont par ailleurs très sensibles à l'oxygène et l'humidité.

Conjointement à la synthèse de complexes neutres, Collin, Schulz et leurs collègues ont publié la synthèse de complexes dialkylbinaphthylamidures anioniques de lanthanides, en une seule étape et fournissant des catalyseurs actifs en hydroamination intramoléculaire (cf. figure 49).^{94a}

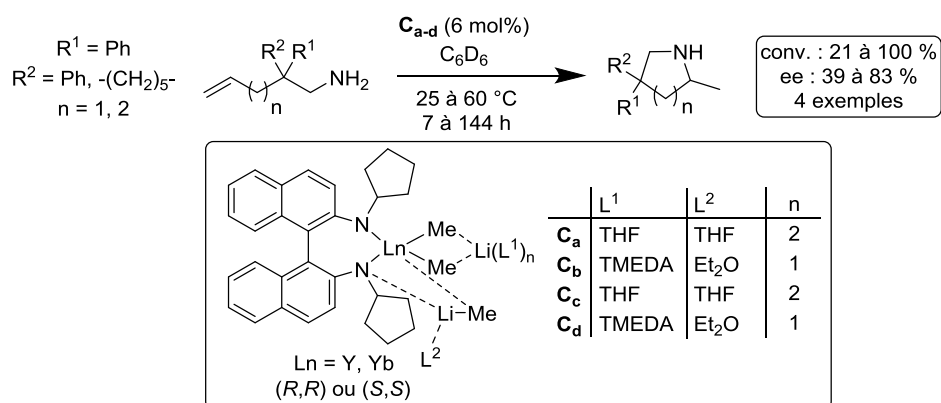


Figure 49 : utilisation de complexes dialkylbinaphthylamidures anioniques - J. Collin, E. Schulz *et al.*^{94a}

Bien que peu développée, cette gamme de complexes présente des résultats enthousiasmants en termes d'énantiosélectivité comme d'activité avec des conditions réactionnelles proches de celles appliquées avec des complexes neutres.

5) Complexes de ligands oxazolines

Comme cela a été mentionné précédemment, l'utilisation de complexes métallocènes en hydroamination asymétrique pose plusieurs problèmes. Notamment, un phénomène de racémisation du complexe chiral par épimérisation intervient.⁷¹⁻⁷⁴ Le groupe de Marks, dont de nombreux travaux présentés auparavant portent sur ce sujet, a ainsi décidé de se tourner vers d'autres squelettes organiques pour la synthèse de complexes

chiraux de lanthanides. Les ligands de type oxazoline ont des applications variées et sont particulièrement utilisés en catalyse asymétrique avec des terres rares.⁹⁵ L'équipe de Marks fut la première à utiliser conjointement des terres rares et des ligands de type oxazoline chiraux pour une application en hydroamination asymétrique.^{74b} Plusieurs complexes ont été synthétisés et testés sur une réaction type, puis le meilleur catalyseur a été appliqué à différents substrats aminoalcènes ou aminodiènes (cf. figure 50). La transformation est ainsi menée en conditions douces avec une énantiosélectivité plutôt moyenne.

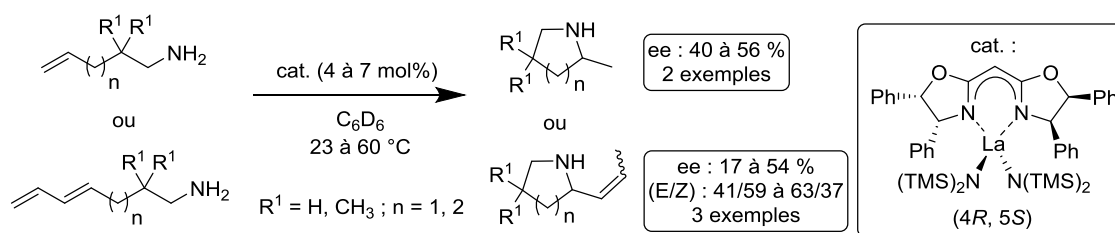


Figure 50 : utilisation de ligands de type oxazoline - T. J. Marks *et al.*^{74b}

Plus tard, le groupe de Sadow apporta une contribution importante en synthétisant différents complexes de terres rares à base de ligands chiraux de type oxazoline, permettant d'atteindre rapidement de hautes valeurs de conversion et d'énantiosélectivité dans des conditions douces (cf. figure 51).⁹⁶ Ce système trouve toutefois sa limite en termes de substrats puisqu'il réalise la formation de pipéridines avec une énantiosélectivité bien moindre. Ce constat est également valable pour une réaction sur des aminoalcènes possédant une amine secondaire.

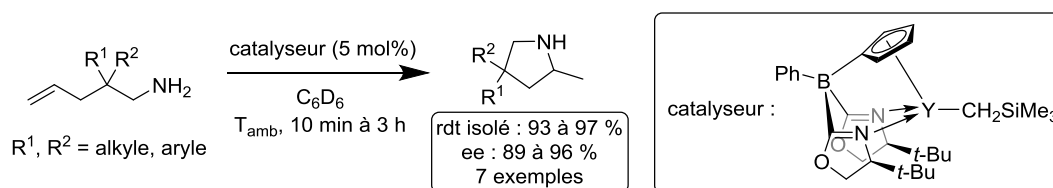


Figure 51 : utilisation de ligands de type oxazoline - K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow⁹⁶

⁹⁵ Revues sur les applications des ligands oxazoline : a) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2505-2550 ; b) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561-3651.

⁹⁶ K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637-1642.

Un dernier exemple concernant de tels ligands a été rapporté par l'équipe de Ward avec des résultats plus modestes en utilisant des ligands de type BOPA (cf. figure 52).⁹⁷ Des complexes de lanthanides utilisant ce type de ligand avaient déjà été rapportés par le passé.⁹⁸ L'objectif consistait pour Ward à démontrer le potentiel de tels ligands en catalyse, avec ici un exemple en hydroamination.

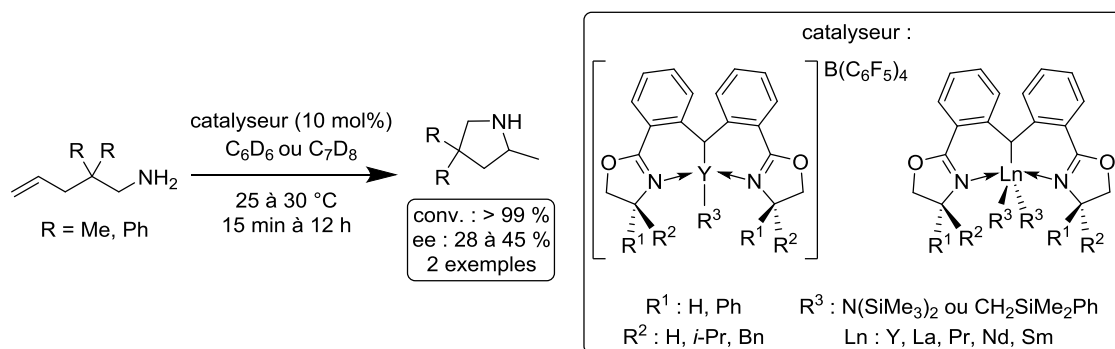


Figure 52 : utilisation de ligands de type BOPA - B. D. Ward *et al.*⁹⁷

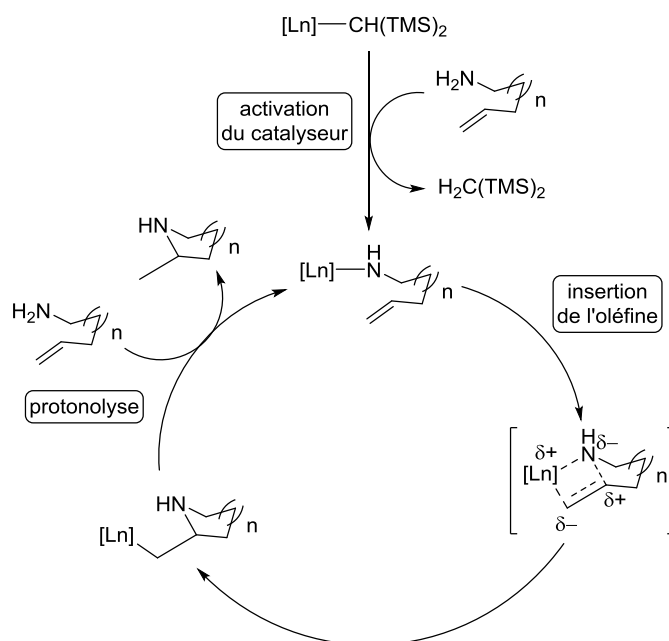
6) Mécanisme

Le mécanisme de l'hydroamination catalysée par les lanthanides a été beaucoup étudié par le groupe de Marks et détaillé dans les travaux évoqués précédemment ; le mécanisme généralement admis pour l'hydroamination des alcènes est présenté en figure 53.⁹⁹ La réaction commence par l'activation du catalyseur par transfert de proton de l'amine au ligand alkyle et coordination de l'amidure au lanthanide. La réaction se poursuit ensuite par insertion de l'oléfine dans la liaison Ln–N. Enfin, une étape de protonolyse intervient, permettant de récupérer la forme activée du catalyseur ainsi que le produit de réaction.

⁹⁷ S. D. Bennett, B. A. Core, M. P. Blake, S. J. A. Pope, P. Mountford, B. D. Ward, *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 5871-5885.

⁹⁸ H. Liu, J. He, Z. Liu, Z. Lin, G. Du, S. Zhang, X. Li, *Macromolecules*, **2013**, 46, 3257-3265.

⁹⁹ A. Motta, G. Lanza, I. L. Fragalà, T. J. Marks, *Organometallics*, **2004**, 23, 4097-4104.

Figure 53 : mécanisme proposé par T. J. Marks *et al.*⁹⁹

V) Réactions d'hydroamination catalysées par les alcalino-terreux

La synthèse de complexes organométalliques utilisant des alcalino-terreux connaît d'importants développements depuis quelques années.^{100,13d} De récents travaux, menés notamment par le groupe de Hill,¹⁰¹ ont montré l'intérêt de tels complexes sur des réactions d'hydroamination et ont naturellement amené les chercheurs à considérer la mise en œuvre de réactions stéréosélectives.

Le premier exemple de réaction asymétrique a ainsi été rapporté récemment par le groupe de Harder en utilisant des complexes Ca–amidure sur des aminoalcènes (cf. figure 54).¹⁰² Le produit est obtenu dans des conditions douces et avec une haute valeur de conversion, bien que l'énantiosélectivité soit très faible. D'après les auteurs, cela serait dû à un équilibre entre les complexes hétéroleptique chiral et homoleptique achiral, tous deux

¹⁰⁰ a) W. D. Buchanan, D. G. Allis, K. Ruhlandt-Senge, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4449-4465 ; b) M. Westerhausen, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1516-1531.

¹⁰¹ Voir par exemple : a) M. R. Crimmin, I. J. Casely, M. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2042-2043 ; b) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 2193-2207.

¹⁰² F. Buch, S. Harder, *Z. Naturforsch.*, **2008**, 63b, 169-177.

actifs en catalyse.^{101a} Ce type de complexe a aussi été étudié en version diastéréosélective avec des résultats moyens.¹⁰³

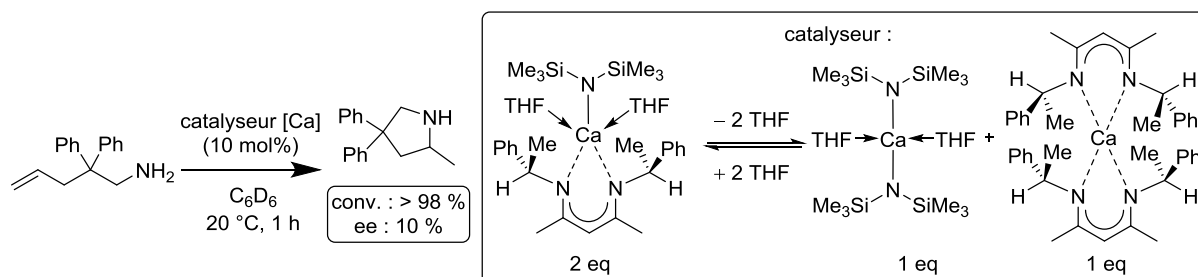


Figure 54 : premier exemple d'hydroamination asymétrique utilisant un alcalino-terreux - F. Buch, S. Harder¹⁰²

Ces résultats ont encouragé les recherches de nouveaux types de ligands. Quelques années plus tard, les ligands chiraux de type oxazoline, déjà évoqués auparavant, ont fait l'objet de plusieurs publications (cf. figure 55).¹⁰⁴

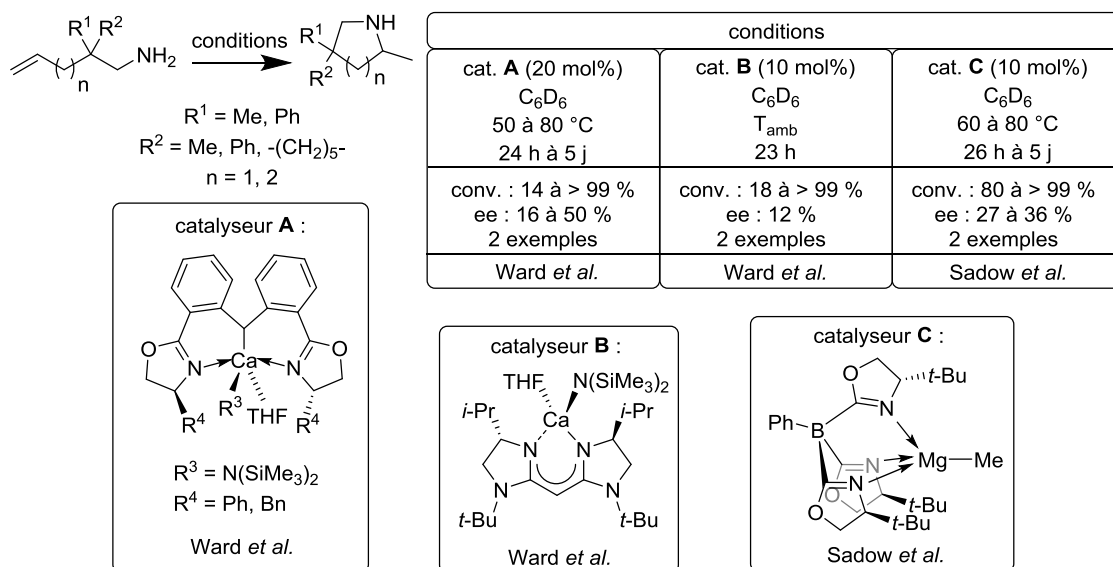


Figure 55 : utilisation de ligands type oxazoline et imidazoline¹⁰⁴

¹⁰³ a) S. Datta, P. W. Roesky, S. Blechert, *Organometallics*, **2007**, 26, 4392-4394 ; b) S. Datta, M. T. Garner, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2008**, 27, 1207-1213 ; c) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9670-9685 ; d) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2011**, 30, 1404-1413.

¹⁰⁴ a) S. R. Neal, A. Ellern, A. D. Sadow, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 228-234 ; b) J. S. Wixey, B. D. Ward, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 7693-7696 ; c) T. D. Nixon, B. D. Ward, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11790-11792.

Dans chacun des cas présentés et malgré un temps de réaction parfois long et une température élevée, la réaction est menée à bien. L'énantiosélectivité reste quant à elle assez faible.

D'autres alternatives ont été proposées, notamment par les groupes de Ward et Hultzsch, en utilisant des ligands amidures ou alcoolates (cf. figure 56).¹⁰⁵

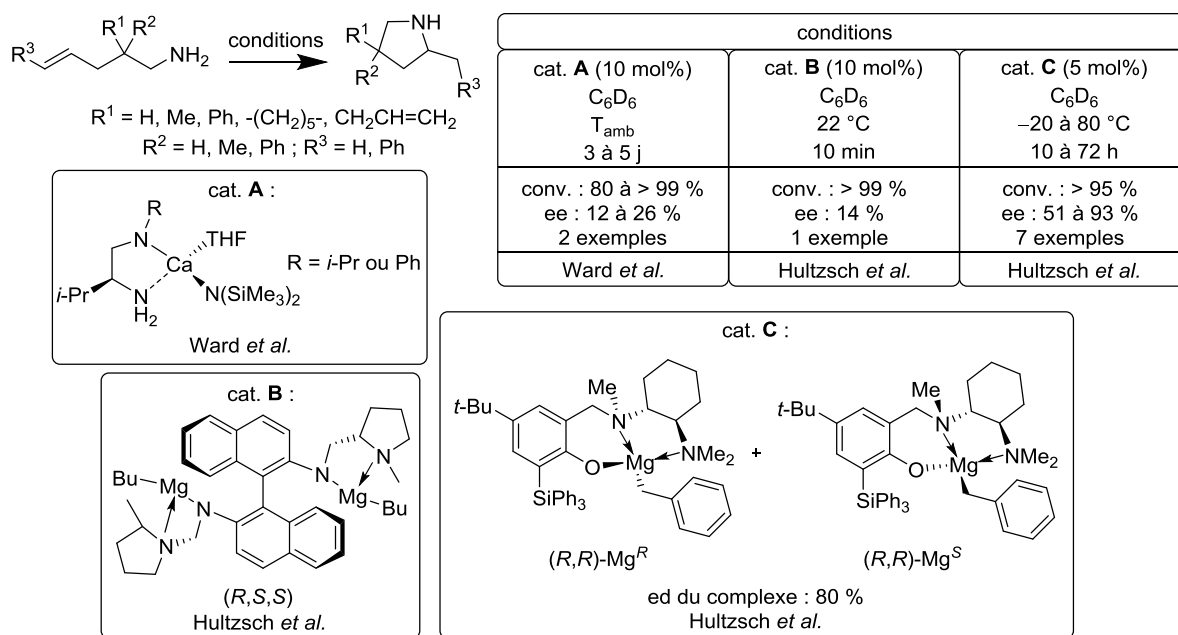


Figure 56 : autres types de ligands¹⁰⁵

C'est justement avec un diaminoalcoolate de magnésium que Hultzsch parvient à atteindre une énantiosélectivité remarquable avec, pour la majorité des substrats transformés, des conditions douces et une charge catalytique faible. Cette équipe avait d'ailleurs déjà utilisé ce type de complexe pour réaliser une réaction diastéréosélective.¹⁰⁶

Le mécanisme généralement admis pour la réaction catalysée par les métaux du groupe 2 est similaire à celui évoqué dans le cas des terres rares (cf. figure 53).^{101,102,103c} On observe d'abord une activation du catalyseur par prototropie, formant un complexe Ca-amidure par réaction avec le substrat aminoalcène déprotoné. Après insertion de l'oléfine et protonolyse, on récupère la forme activée du catalyseur ainsi que le produit de réaction.

¹⁰⁵ a) J. S. Wixey, B. D. Ward, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5449-5451 ; b) P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultzsch, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2054-2056 ; c) X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 394-398.

¹⁰⁶ X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzsch, *Organometallics*, **2010**, 29, 5871-5877.

VI) Réactions d'hydroamination catalysées par les alcalins

Le développement de systèmes catalytiques chiraux composés d'alcalins pour l'hydroamination asymétrique est récent et limité à un petit nombre de travaux.⁴⁴ Suite à de nombreux exemples en version racémique inter- et intramoléculeire,¹⁰⁷ le groupe de Hultzsch parvient à réaliser la première synthèse énantiosélective en 2006 en utilisant un complexe binaphthylamidure (cf. figure 57).¹⁰⁸ La réaction est réalisée dans des conditions douces avec des résultats remarquables, tant en réactivité qu'en énantiosélectivité.

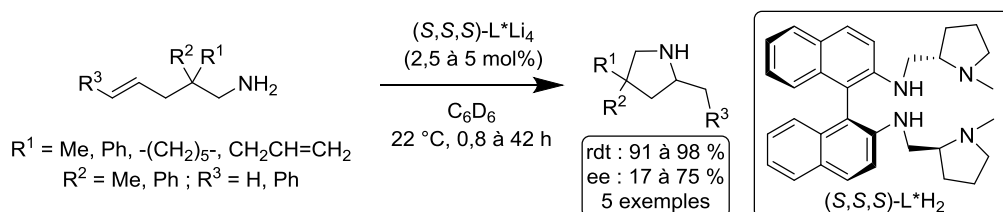


Figure 57 : hydroamination asymétrique intramoléculeire par des complexes de lithium - K. C. Hultzsch *et al.*¹⁰⁸

Le groupe de Collin et Schulz a poursuivi ces travaux en synthétisant différents ligands binaphthylamidures pour des applications en hydroamination des alcènes et des 1,3-diènes (cf. figure 58).¹⁰⁹ Bien que l'équipe parvienne à simplifier le protocole expérimental, les résultats ne dépassent pas ceux obtenus par Hultzsch en termes d'énantiosélectivité.

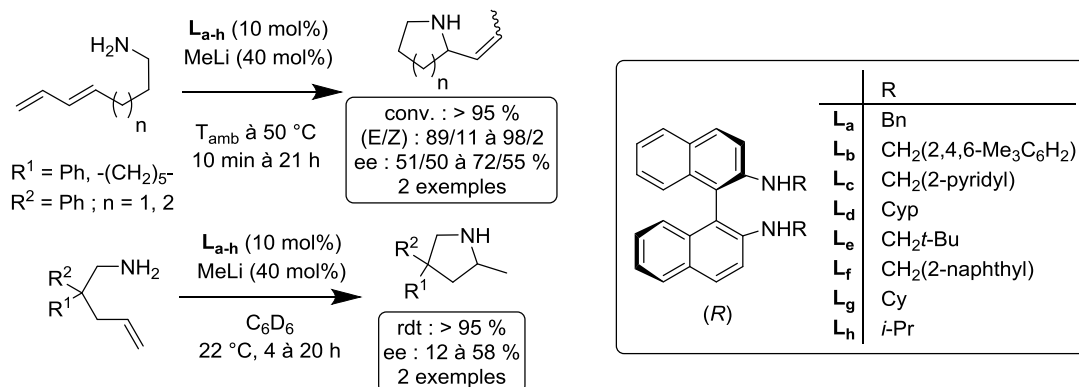


Figure 58 : hydroamination asymétrique des 1,3-diènes par des complexes de lithium - J. Collin, E. Schulz *et al.*¹⁰⁹

¹⁰⁷ Voir par exemple : a) V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J.-P. Melder, M. Beller ; b) R. Leboeuf, F. Robert, K. Schlenk, Y. Landais, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4755-4758.

¹⁰⁸ P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *Chem. Commun.*, **2006**, 2221-2223.

¹⁰⁹ a) J. Deschamp, C. Olier, E. Schulz, R. Guillot, J. Hannedouche, J. Collin, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 2171-2176 ; b) J. Deschamp, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3329-3338.

Un dernier exemple concerne l'utilisation des ligands de type oxazoline rapporté par Tomioka pour une réaction avec des aminoalcènes (cf. figure 59, A).¹¹⁰ Malgré la nécessité d'un travail à très basse température et d'une charge catalytique relativement importante, les auteurs atteignent la meilleure valeur d'énantiosélectivité jamais obtenue sur des aminoalcènes avec un complexe de lithium chiral.

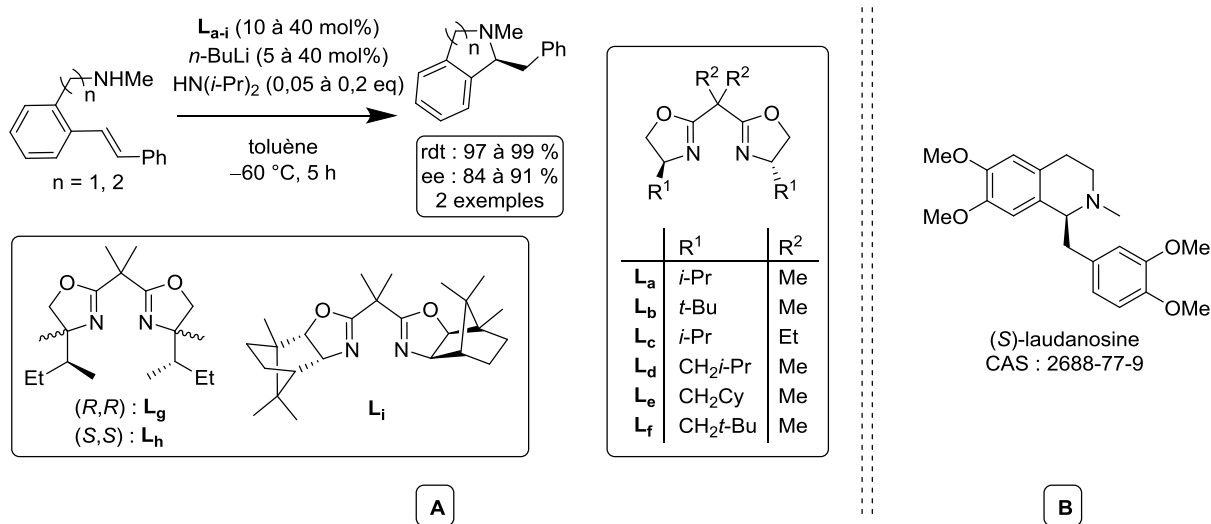


Figure 59 : A. hydroamination intramoléculaire des alcènes par des complexes de lithium - K. Tomioka *et al.*¹¹⁰
B. formule chimique de la (S)-laudanosine

Le groupe de Tomioka a également montré l'intérêt de ce système en l'appliquant avec efficacité à la synthèse énantiosélective de la (S)-laudanosine (cf. figure 59, B),¹¹¹ une molécule d'intérêt pharmacologique.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction catalysée par des alcalins, ce dernier est comparable à ce que l'on a décrit dans le cas des métaux des groupes 2 et 3.^{68b}

VII) Hydroamination catalysée par les métaux du groupe 4

Malgré une réactivité en général plus faible que celle des métaux du groupe 3, les chercheurs montrent depuis quelques années un intérêt croissant pour les métaux du groupe 4. Moins sensibles que les lanthanides et plus simples à préparer, les complexes chiraux de ces métaux ont connu d'importants développements depuis la découverte de leur

¹¹⁰ T. Ogata, A. Ujihara, S. Tsuchida, T. Shimizu, A. Kaneshige, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6648-6650.

¹¹¹ T. Ogata, T. Kimachi, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Heterocycles*, **2012**, 86, 469-485.

capacité à catalyser la formation de polyoléfines,¹¹² certains complexes étant même à présent commerciaux. En hydroamination asymétrique, de nombreux systèmes ont déjà été synthétisés et testés,^{113,14a,44} même si le cas spécifique des alcènes n'a fait l'objet de publications que très récemment.

Suite à un premier essai concluant publié par l'équipe de Scott en 2004 et faisant usage de ligands biaryles,¹¹⁴ de nombreux travaux ont été rapportés en hydroamination asymétrique des alcènes avec des complexes portant des ligands de type binaphthyle ou biphényle.¹¹³ Les exemples de ligands ou complexes rapportés par Scott, Bergman, Schafer et Hultzsich sont résumés en figure 60.^{114,115}

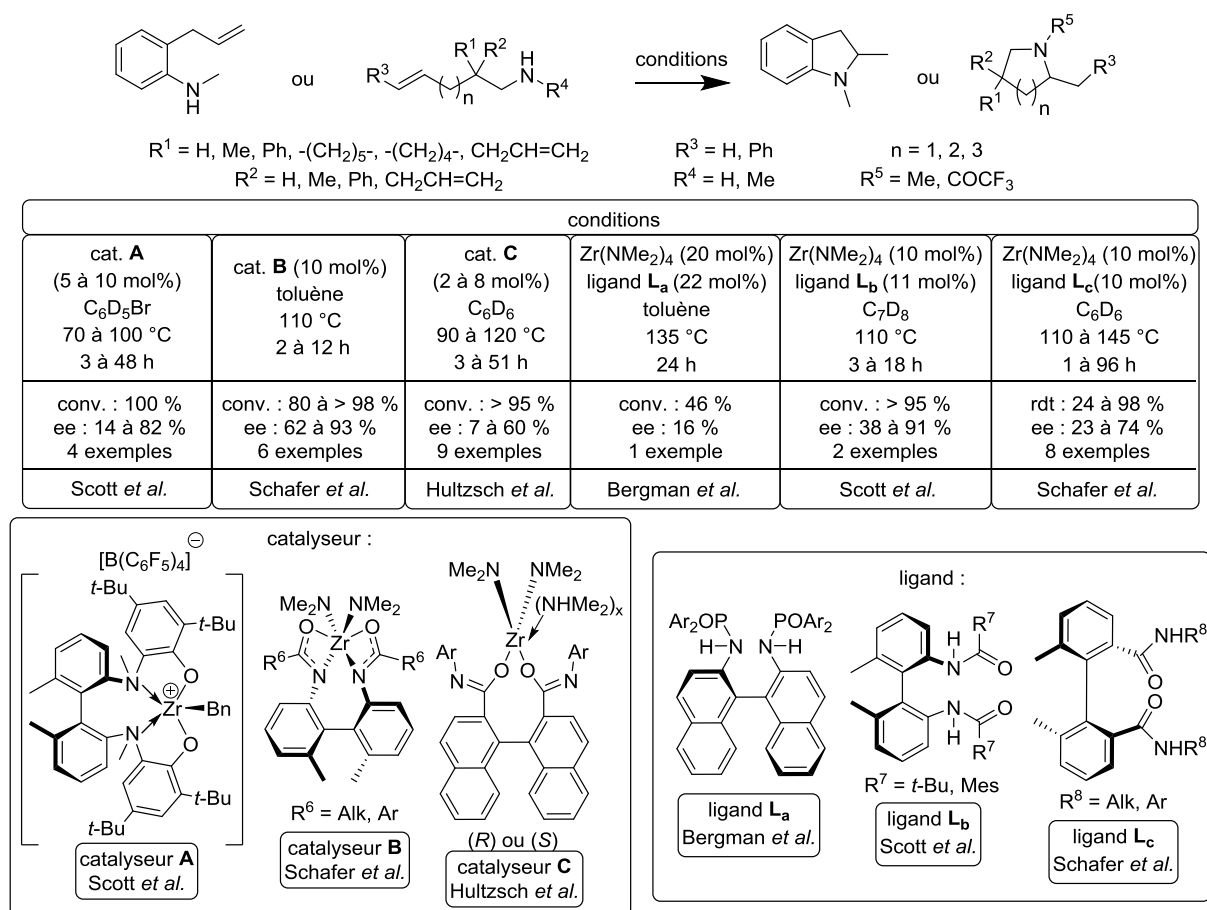


Figure 60 : hydroamination asymétrique d'alcènes par des complexes biaryles chiraux de métaux du groupe 4^{114,115}

¹¹² H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. M. Waymouth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1143-1170.

¹¹³ G. Zi, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 68-75.

¹¹⁴ P. D. Knight, I. Munslow, P. N. O'Shaghnessy, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2004**, 894-895.

¹¹⁵ a) D. A. Watson, M. Chiu, R. G. Bergman, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4731-4733 ; b) M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 354-358 ; c) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkson, P. Scott, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1729-1737 ; d) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzsich, *Organometallics*, **2010**, *29*, 24-27 ; e) R. O ayinla, T. Gibson, L. L. Schafer, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 50-60.

Ces différents complexes ont tous été testés dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes (cf. figure 60).^{114,115} Parmi ces travaux, ceux rapportés par Schafer en 2007 donnent notamment les meilleurs résultats en termes d'énantiosélectivité.^{115b} Notons que dans tous les cas abordés, la température et parfois la charge catalytique sont élevées.

Dans le même esprit, le groupe de Zi a réalisé la synthèse de nombreux complexes chiraux de titane et de zirconium comportant des ligands de type biphényle ou binaphthyle hydrogéné ou non, possédant un axe de symétrie C_1 ou C_2 (cf. figure 61).¹¹⁶

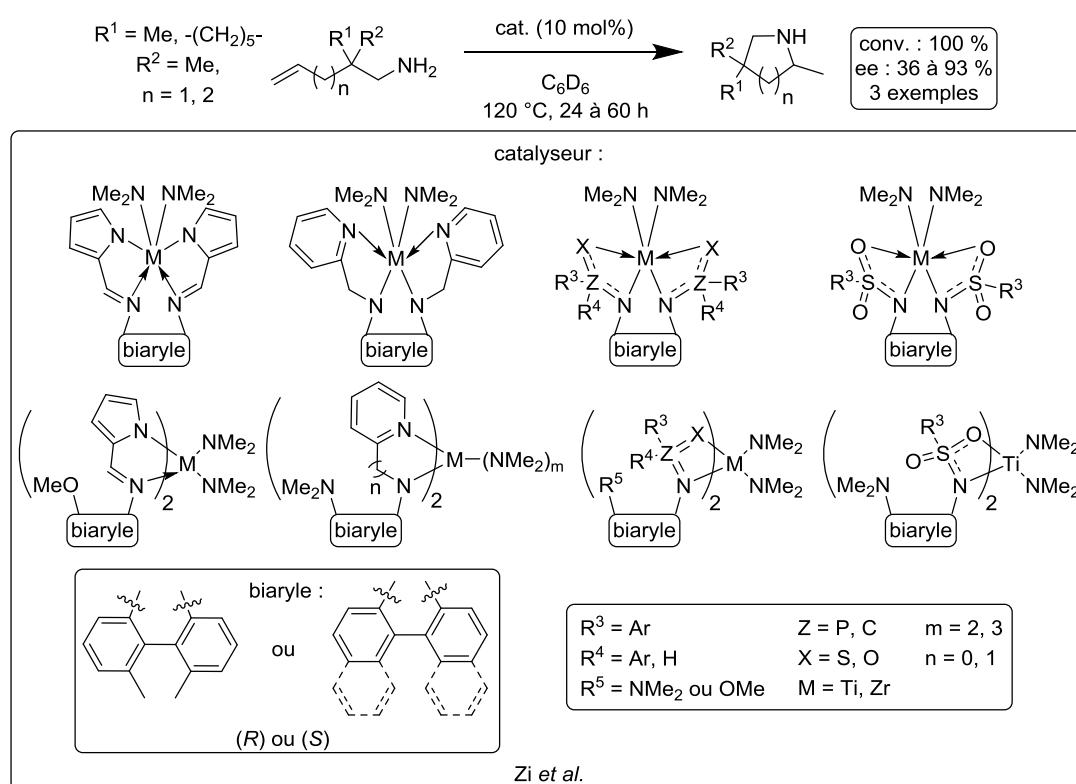


Figure 61 : hydroamination asymétrique catalysée par des complexes biaryles chiraux de métaux du groupe 4 - G. Zi et al.¹¹⁶

Ces molécules ont également fait l'objet d'applications en catalyse avec là encore des conditions dures et une charge catalytique importante (cf. figure 61).¹¹⁶

¹¹⁶ a) G. Zi, Q. Wang, L. Xiang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2008**, 5930-5944 ; b) L. Xiang, H. Song, G. Zi, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 1135-1140 ; c) G. Zi, X. Liu, L. Xiang, H. Song, *Organometallics*, **2009**, *28*, 1127-1137 ; d) G. Zi, F. Zhang, L. Xiang, Y. Chen, W. Fang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 4048-4061 ; e) L. Xiang, F. Zhang, J. Zhang, H. Song, G. Zi, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, *13*, 666-670 ; f) G. Zi, F. Zhang, X. Liu, L. Ai, H. Song, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 730-739 ; g) G. Zi, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 1583-1591.

Si les applications des ligands biaryles sont particulièrement nombreuses et ne se limitent pas qu'aux métaux du groupe 4 (voir notamment les parties sur les lanthanides et les métaux de transition les plus lourds), d'autres squelettes organiques ont également suscité l'intérêt des chercheurs, avec des résultats parfois plus remarquables (cf. figure 62).^{117,115a} Ainsi, on peut par exemple mentionner l'usage d'autres types d'amidures comme ceux rencontrés dans les complexes publiés par Bergman^{115a} ou Roesky.^{117a}

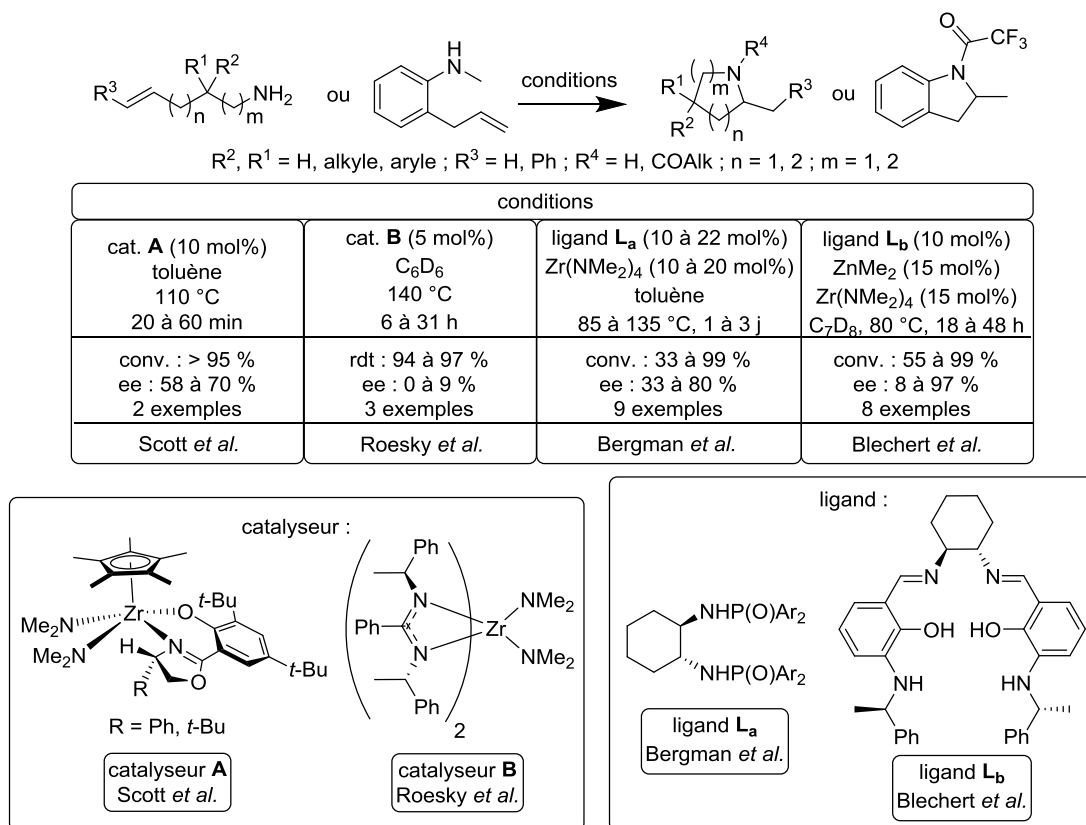


Figure 62 : hydroamination énantiosélective catalysée par des complexes de métaux du groupe 4^{117,115a}

L'usage de ligands de type Salen a été rapporté récemment par Blechert, avec un système hétérobimétallique zirconium-zinc qui donne des résultats mitigés en catalyse mais permet d'atteindre 98 % d'ee sur un substrat précis.^{117c} Un autre complexe, publié par Scott, présente une structure plus exotique mêlant ligands alcoolate, Cp*, amidure et oxazoline.^{117d} L'application de tels complexes au cas de l'hydroamination asymétrique des

¹¹⁷ a) T. S. Brunner, L. Hartenstein, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 730, 32-36 ; b) L. Hussein, N. Purkait, M. Biyikal, E. Tausch, P. W. Roesky, S. Blechert, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 3862-3864 ; c) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkson, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2008**, 1422-1424 ; d) D. V. Gribkov, K. C. Hultsch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 5542-5546.

alcènes est résumée en figure 62.¹¹⁷ Outre ces exemples, citons également les travaux du groupe de Hultzsch qui réalise des réactions diastéréosélectives avec des complexes zirconocènes.^{117e}

Suite à ses travaux sur des complexes racémiques de ligands Cp-oxazoline présentant une forte activité catalytique,¹¹⁸ le groupe de Sadow a mis au point des complexes chiraux très efficaces pour réaliser l'hydroamination asymétrique des alcènes (cf. figure 63).¹¹⁹ Possédant un ligand comprenant deux groupements oxazoline ainsi qu'un cyclopentadiényle, ces complexes permettent d'atteindre d'excellentes énantiosélectivités et conversions tout en permettant un travail à température ambiante. De surcroit, les temps de réaction sont généralement raisonnables, à l'exception de certains substrats difficiles.

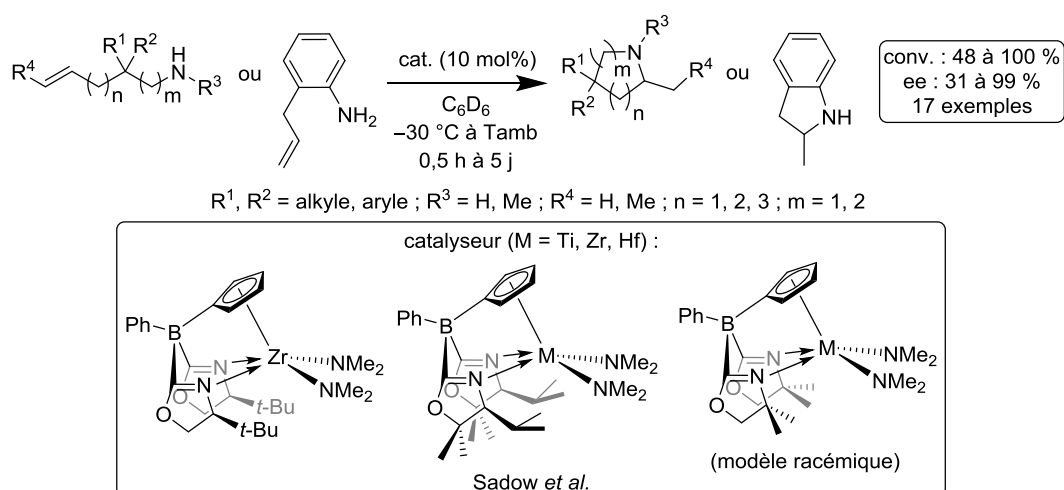


Figure 63 : hydroamination asymétrique à T_{amb} avec des complexes de métaux du groupe 4 - A. D. Sadow *et al.*¹¹⁹

Les travaux sur ce sujet montrent que la réaction d'hydroamination catalysée par les métaux du groupe 4 peut intervenir selon différents mécanismes (voir figure 64 **A** et **B**).^{117e,119a,120} Dans un premier cas proposé par Hultzsch (cf. figure 64, mécanisme **A**),^{117e} on observe un mécanisme semblable à celui évoqué pour les métaux des groupes 1, 2 et 3 avec formation d'un amidure métallique.

¹¹⁸ K. Manna, A. Ellern, A. D. Sadow, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 339-341.

¹¹⁹ a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 1865-1868 ; b) K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal.*, **2011**, 1, 1637-1642 ; c) K. Manna, W. C. Everett, G. Schoendorff, A. Ellern, T. L. Windus, A. D. Sadow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 7235-7250.

¹²⁰ a) J. A. Bexrud, J. D. Beard, D. C. Leitch, L. L. Schafer, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1959-1962 ; b) H. Kim, P. H. Lee, T. Livinghouse, *Chem. Commun.*, **2005**, 5205-5207.

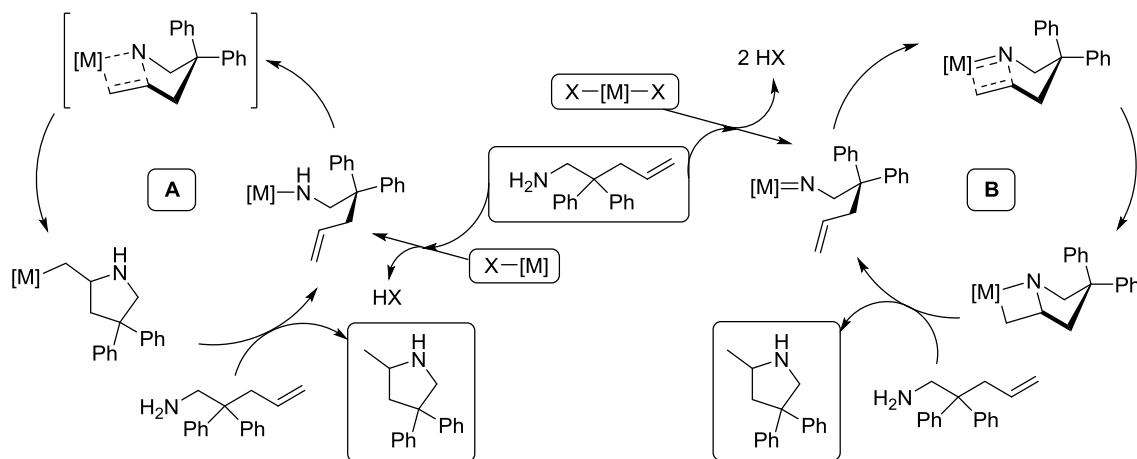


Figure 64 : A. mécanisme de réaction des métaux du groupe 4 - Hultsch *et al.*^{117e}
 B. mécanisme de réaction des métaux du groupe 4 - Livinghouse *et al.*,^{120b} Schafer *et al.*^{120a}

L'insertion de l'oléfine dans la liaison [M]–N permet de former la liaison C–N ainsi qu'une liaison C–[M]. Cette dernière est rompue par protonolyse pour donner le produit de réaction et régénérer l'amidure métallique. Une autre possibilité défendue par Livinghouse et Schafer (cf. figure 64, mécanisme B),¹²⁰ est d'obtenir un imidure métallique, puis de former un cycle à quatre chaînons par cycloaddition [2 + 2]. Une étape finale de protonolyse permet de récupérer le produit de réaction et l'imidure métallique. Une dernière étude mécanistique, récemment publiée par Sadow, propose une autre solution (cf. figure 65).^{119a}

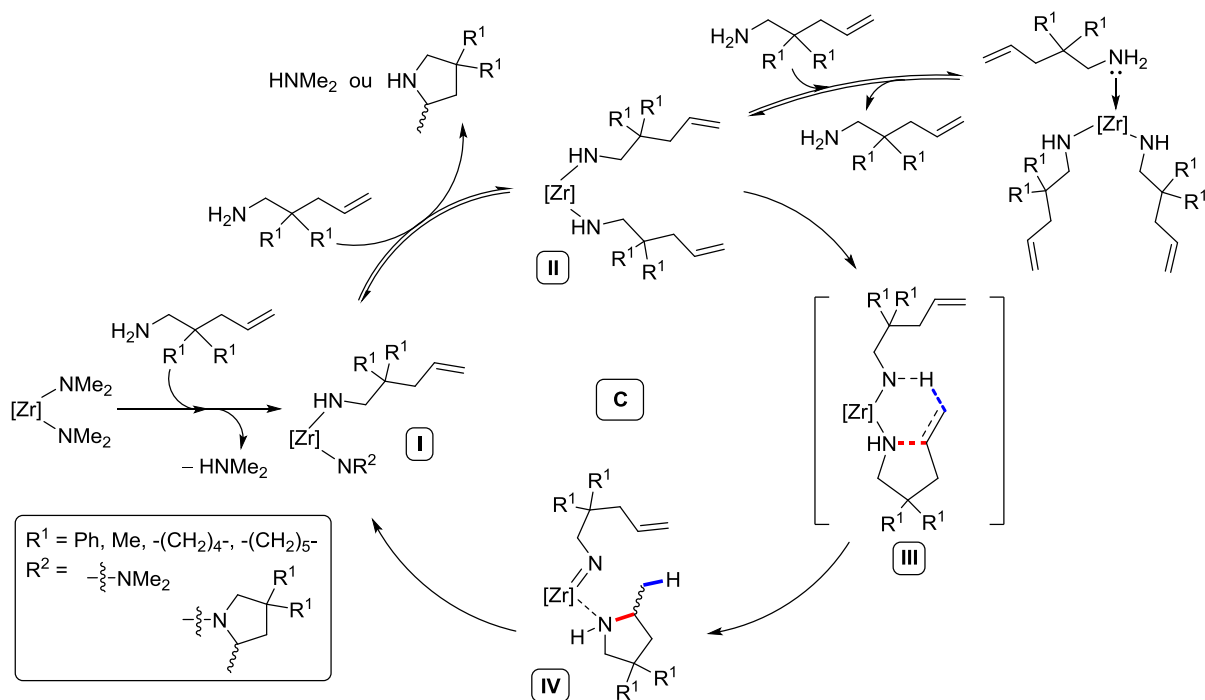


Figure 65 : C. mécanisme de réaction des métaux du groupe 4 - Sadow *et al.*^{119a}

Le cycle commence par la substitution d'un diméthylamide par le substrat pour donner un nouveau diamidure (I). Après formation d'un diamidure métallique (II) impliquant une deuxième molécule de substrat, la formation des liaisons C–N (rouge) et C–H (bleue) aurait lieu de façon concertée via un état de transition à six atomes (III). L'atome d'hydrogène serait ainsi fourni par la seconde molécule de substrat. On obtiendrait ainsi l'imidure métallique (IV), se réarrangeant en diamidure (I) pour compléter le cycle catalytique.

VIII) Hydroamination catalysée par les métaux du groupe 5

Les complexes utilisant ces métaux en hydroamination asymétrique des alcènes comptent parmi les exemples les plus récents et les plus rares. Si plusieurs exemples en hydroaminoalkylation énantiosélective ont déjà fait l'objet de publication,¹²¹ à notre connaissance, seuls deux exemples d'hydroamination asymétrique ont été rapportés.

Le premier système, utilisant des ligands biaryles, a été publié par le groupe de Zi en 2011 et permet d'atteindre une énantiosélectivité relativement élevée sur un petit nombre de substrats (cf. figure 66).¹²² Les conditions réactionnelles employées sont dures : haute température et charge catalytique importante.

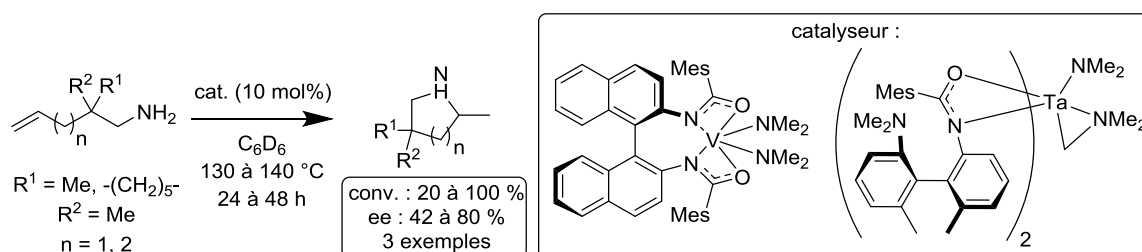


Figure 66 : hydroamination asymétrique catalysée par des complexes de métaux du groupe 5 - G. Zi *et al.*¹²²

Presque simultanément, l'équipe de Hultsch rapporta la synthèse de complexes à ligands biaryldiolates actifs sur le même type de transformation, avec des résultats

¹²¹ a) P. Eisenberger, R. O. Ayinla, J.-M. P. Lauzon, L. L. Schafer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8361-8365 ; b) G. Zi, F. Zhang, H. Song, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 6296-6298 ; c) A. L. Reznichenko, K. C. Hultsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3300-3311.

¹²² F. Zhang, H. Song, G. Zi, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 1547-1566.

néanmoins mitigés (cf. figure 67).¹²³ Si cette réaction est sélective, les conditions réactionnelles restent dures.

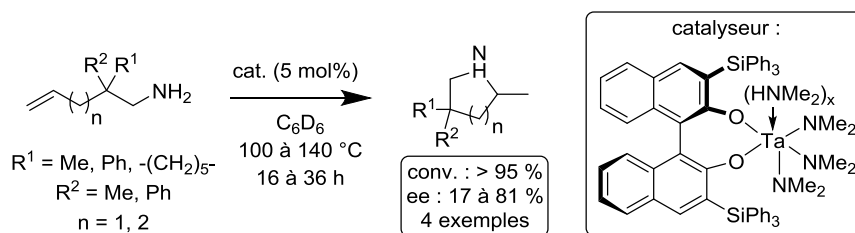


Figure 67 : hydroamination asymétrique catalysée par des complexes du groupe 5 - K. C. Hultzsch *et al.*¹²³

L'élucidation du mécanisme de cette réaction est encore à l'étude.⁴⁴

IX) Hydroamination catalysée par des organocatalyseurs

L'emploi d'acides de Brønsted en catalyse énantiosélective est de plus en plus courant.¹²⁴ Si les exemples en hydroamination racémique ne manquent pas,¹²⁵ les travaux rapportés en série asymétrique sont en revanche plus rares.¹²⁶ Le premier exemple rapporté est le seul concernant le cas spécifique des alcènes en version intramoléculaire et montre l'intérêt d'acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL (cf. figure 68).¹²⁷

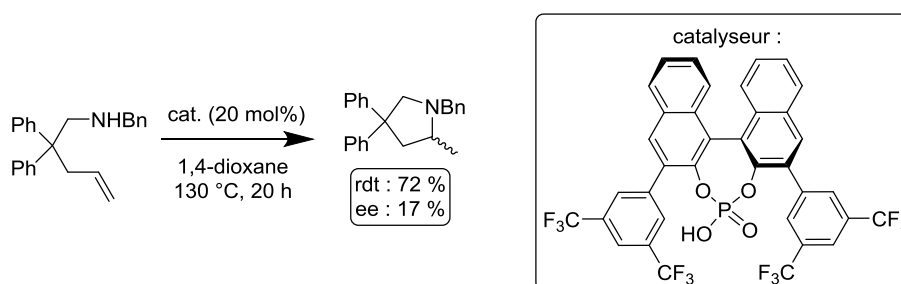


Figure 68 : hydroamination intramoléculaire énantiosélective par un acide phosphorique - L. Ackermann *et al.*¹²⁷

¹²³ A. L. Reznichenko, T. J. Emge, S. Audörsch, E. G. Klauber, K. C. Hultzsch, B. Schmidt, *Organometallics*, **2011**, *30*, 921-924.

¹²⁴ T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744-5758.

¹²⁵ En intramoléculaire, voir par exemple: a) L. Ackermann, L. T. Kaspar, A. Althammer, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1975-1978 ; b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1471-1474 ; en intermoléculaire, voir par exemple : c) D. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4179-4182 ; d) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14542-14543 ; e) L. Yang, L.-W. Xu, C.-G. Xia, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2882-2885.

¹²⁶ I. Dion, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8233-8235.

¹²⁷ L. Ackermann, A. Althammer, *Synlett*, **2008**, *7*, 995-998.

Bien que la valeur d'ee obtenue soit modeste, le groupe d'Ackemann montre le potentiel de catalyseurs acides basés sur de tels squelettes organiques.

Quelques années plus tard, l'équipe de Toste a publié des résultats remarquables en hydroamination des 1,3-diènes par des acides dithiophosphoriques d'octahydro-BINOL chiraux. Suite à une optimisation de la structure du catalyseur, la réaction est menée avec de hautes conversions et énantiosélectivités (cf. figure 69).¹²⁸

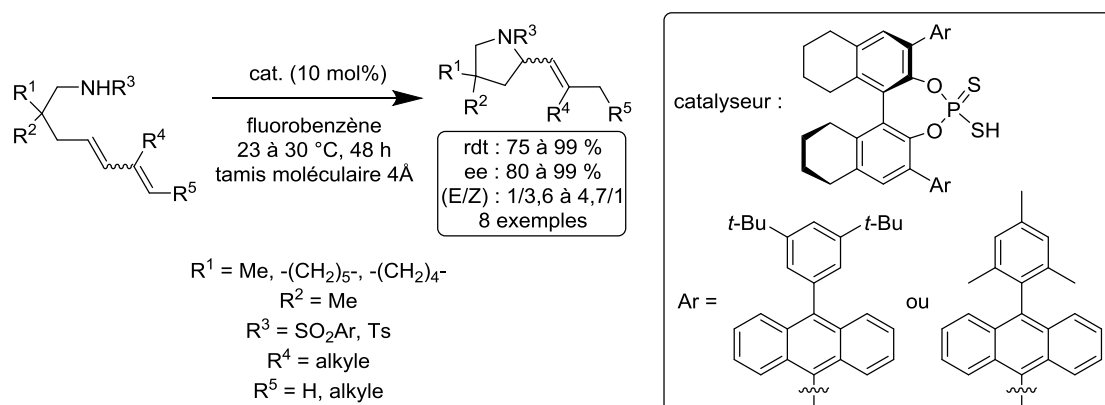


Figure 69 : hydroamination intramoléculaire stéréosélective de 1,3-diènes - F. D. Toste *et al.*¹²⁸

Dans le cas d'organocatalyseurs acides de Brønsted, le mécanisme de l'hydroamination de diènes résumé par Toste¹²⁸ est représenté en figure 70. On y observe une addition préalable de l'acide, puis une substitution nucléophile de la part de l'amine.

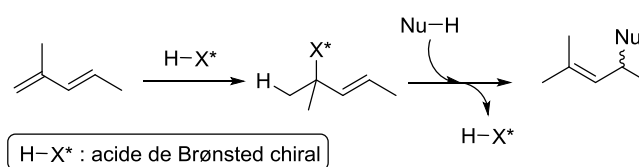


Figure 70 : mécanisme de la réaction catalysée par les acides de Brønsted chiraux - F. D. Toste *et al.*

Dans un autre esprit, les travaux du groupe de Beauchemin ont mis en valeur de plus petites molécules chirales, comme des aldéhydes chiraux, qui ont permis d'obtenir d'excellents résultats dans des conditions douces (cf. figure 71).¹²⁹

¹²⁸ N. D. Shapiro, V. Rauniyar, G. L. Hamilton, J. Wu, F. D. Toste, *Nature*, **2011**, 470, 245-249.

¹²⁹ a) M. J. MacDonald, D. J. Schipper, P. J. Ng, J. Moran, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 20100-20103 ; b) M. J. MacDonald, C. R. Hesp, D. J. Schipper, M. Pesant, A. M. Beauchemin, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 2597-2601.

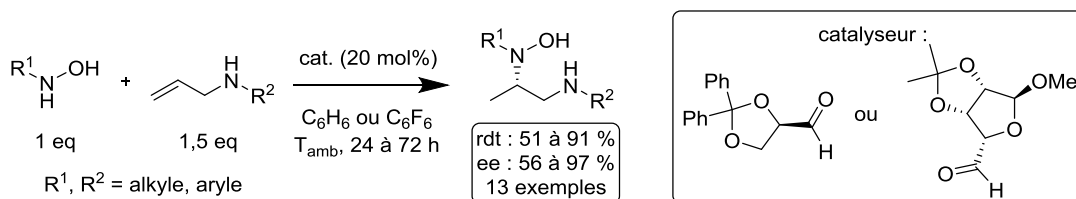


Figure 71 : hydroamination intermoléculaire asymétrique des alcènes - A. M. Beauchemin *et al.*¹²⁹

Une phase d'optimisation du catalyseur a été nécessaire pour arriver à ces résultats car les aldéhydes de ce type peuvent subir une réaction d'épimérisation. Notons qu'à l'exception de l'exemple rapporté par Ackermann,¹²⁷ tous ces travaux faisant usage d'organocatalyseurs ne sont efficaces que dans le cas d'amines secondaires fonctionnalisées.

Ici, le mécanisme ne procède pas de la même façon que pour les acides chiraux. La proposition de Beauchemin est représentée en figure 72.¹³⁰ Suite à la condensation de l'aldéhyde et de la nitrosamine, on obtient une nitrone qui est attaquée par une amine allylique pour former un aminal. Suit l'hydroamination de l'oléfine par la nitrosamine et l'élimination du produit de réaction par attaque d'une nouvelle molécule de nitrosamine.

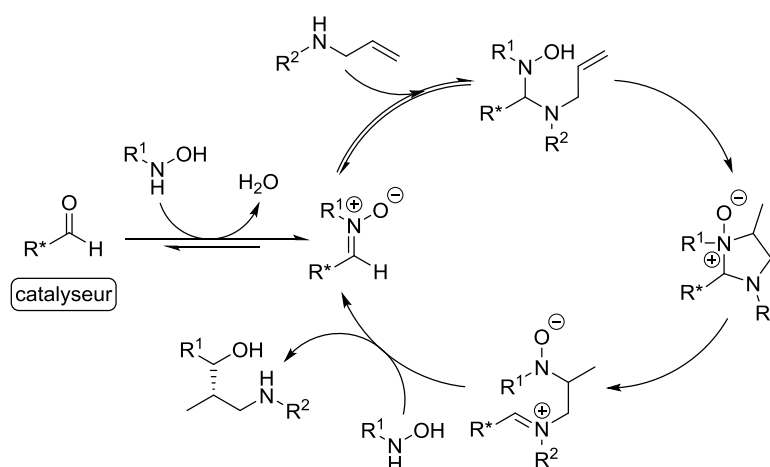


Figure 72 : mécanisme de l'hydroamination catalysée par les aldéhydes chiraux - A. M. Beauchemin *et al.*¹³⁰

¹³⁰ N. Guimond, M. J. MacDonald, V. Lemieux, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16571-16577.

X) Réactions d'hydroamination catalysées par l'or

1) Les défis de ces réactions

Si de nombreux travaux ont montré l'intérêt de l'or en catalyse de la réaction d'hydroamination,¹³¹ l'utilisation de ce métal sur la version asymétrique de cette transformation concerne un nombre de publications plus restreint.⁴⁴ Les conditions réactionnelles employées sont souvent défavorables et nécessitent en général d'utiliser une température élevée, un travail sous atmosphère inerte ou encore un temps de réaction important. De plus, dans la majorité des cas, l'activation du complexe d'or suit le concept de Dewar-Chatt-Duncanson et forme par déshalogénéation l'espèce active Au cationique (cf. figure 73, **A**),¹⁷ ce qui induit une contrainte de synthèse supplémentaire.

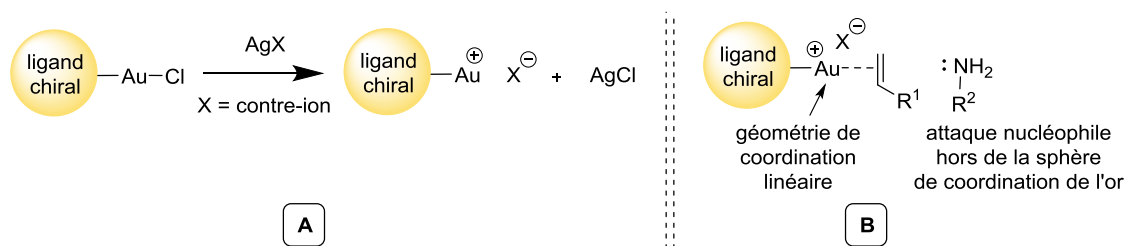


Figure 73 : A. activation d'un complexe d'AuCl neutre par un sel d'argent
B. les contraintes liées à l'or en catalyse de la réaction d'hydroamination

Les complexes d'or, et d'Au(I) plus particulièrement, représentent un défi en catalyse asymétrique du fait de leur géométrie de coordination. Tout d'abord, il a été observé que les complexes d'Au(I) tendent le plus souvent vers une géométrie de coordination linéaire.^{132a} Bien que des complexes d'or tri- ou tétracoordinés existent, de tels exemples sont plus rares.¹³² Cette géométrie linéaire a pour effet de placer le ligand chiral et le substrat coordonné (ici, un alcène) en position trans et limite de cette façon l'induction asymétrique (cf. figure 73, **B**). En outre, l'attaque nucléophile a lieu en dehors de la sphère de coordination du métal (cf. figure 73, **B**), ce qui éloigne encore le substrat du ligand chiral. Précisons

¹³¹ Revues sur le sujet : a) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4555-4563 ; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180-3211 ; c) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382-5391 ; d) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351-3378 ; e) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1657-1712 ; f) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536-6544.

¹³² a) M. A. Carvajal, J. J. Novoa, S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1465-1477 ; b) H. Ito, T. Saito, T. Miyahara, C. Zhong, M. Sawamura, *Organometallics*, **2009**, *28*, 4829-4840 ; c) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3001-3004 ; d) C. Khin, A. S. K. Hashmi, F. Rominger, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 1063-1069.

cependant que d'après des observations variées le mécanisme de réaction dépend de la nature et de la force du nucléophile.¹³³ Un travail récent relativise néanmoins cette affirmation en montrant que des complexes Au–amidure testés sur une réaction d'amination d'alcynes ne sont pas réactifs.^{134a} Cela indique ainsi que certains nucléophiles forts ne réagissent pas à l'intérieur de la sphère de coordination du métal. Enfin, le groupe de Hashmi a récemment démontré que les liaisons C–C insaturées ne pouvaient s'insérer dans les liaisons Au–C.^{134b}

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction d'hydroamination catalysée par l'or, des calculs intéressants ont été publiés par le groupe de Ujaque sur le cas des 1,3-diènes.¹³⁵ Un mécanisme est proposé où l'intervention d'un agent de transfert de proton (le contre-ion ou le nucléophile) est nécessaire à l'abaissement de la barrière énergétique de l'étape de transfert du proton (cf. figure 74).

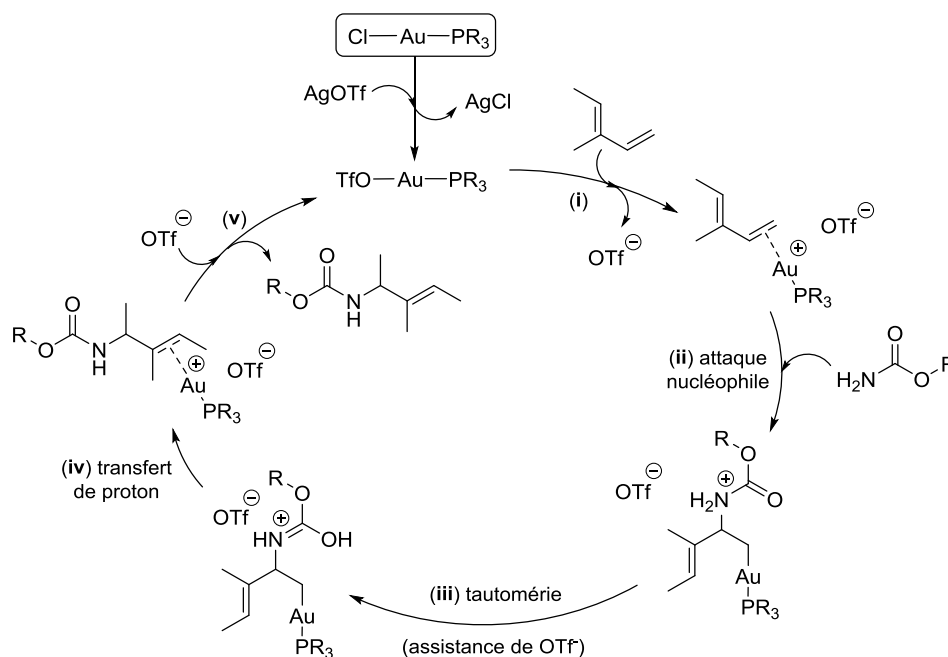


Figure 74 : mécanisme de la réaction d'hydroamination d'un 1,3-diène catalysée par l'or - G. Ujaque *et al.*^{135a}

¹³³ Voir par exemple : a) R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5560-5563 ; b) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9066-9073 ; c) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C.-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4175-4178 ; d) W.-J. Shi, Y. Liu, P. Butti, A. Togni, *Adv. Syn. Catal.*, **2007**, *349*, 1619-1623 ; e) M. W. Johnson, S. L. Shevick, F. D. Toste, R. G. Bergman, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1023-1027.

¹³⁴ a) M. W. Johnson, S. L. Shevick, F. D. Toste, R. G. Bergman, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1023-1027 ; b) G. Klatt, R. Xu, M. Pernpointner, L. Molinari, T. Q. Hung, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, H. Köppel, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 3954-3961.

¹³⁵ a) G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 853-864 ; b) G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Organometallics*, **2010**, *29*, 5919-5926.

Ce mécanisme présente une réaction fonctionnant étape par étape, différant ainsi d'une réaction catalysée par un acide qui fonctionne de façon concertée. La réaction débute par coordination de l'oléfine au centre métallique (i), puis par attaque nucléophile de l'amine (ii). L'étape de tautomérie assistée ici par l'anion OTf^- intervient alors (iii), facilitant le transfert de proton (iv). L'étape (v) est facultative, car une nouvelle molécule de 1,3-diène peut directement substituer le produit de réaction pour le libérer et reformer le complexe coordonné au 1,3-diène (produit de l'étape (i)).

En 2010, en réalisant des calculs couplés à des expériences, le groupe de Toste a découvert que l'étape d'aminoauration de la liaison C–C insaturée d'un alcène intervenait suivant une addition *anti*.^{136a} En revanche, les complexes issus de cette réaction d'aminoauration ne permettaient pas d'obtenir le produit d'hydroamination lorsqu'ils étaient exposés à un acide (à l'exception d'un unique complexe, exposé de façon prolongée). Suivant ce protocole, le substrat aminoalcène initial était récupéré. D'après les auteurs, ce phénomène serait dû à la présence de la forte barrière énergétique calculée pour l'étape de protodéauration. Ce travail n'est pas le seul à évoquer la réversibilité de la formation de la liaison C–Nu qui peut avoir une influence importante sur la stéréosélectivité des réactions d'hydrofonctionnalisation des alcènes et donc d'hydroamination.¹³⁶ Enfin, notons qu'il a déjà été montré en hydroamination intermoléculaire des allènes que la concentration en nucléophile pouvait avoir une influence critique sur l'énantiosélectivité.¹³⁷ Ce constat n'a pas encore été fait dans le cas des alcènes.

Pour faire face à ces nombreux défis imposés par les propriétés chimiques de l'or, trois stratégies différentes ont été proposées afin de favoriser réactivité et énantiosélectivité de la réaction d'hydroamination. La première de ces stratégies vise à utiliser conjointement à un complexe d'or cationique un anion chiral (cf. figure 75, **A**).¹³⁸ La présence de ce contre-ion augmenterait ainsi l'encombrement stérique ainsi que le rapprochement de l'information chirale autour du centre métallique et favoriserait l'induction asymétrique. Si cette stratégie

¹³⁶ a) R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard, III, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 226-233 ; b) K. E. Roth, S. A. Blum, *Organometallics*, **2010**, *29*, 1712-1716 ; c) T. J. Brown, D. Weber, M. R. Gagné, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9134-9137 ; d) Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18022-18023.

¹³⁷ Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13064-13071.

¹³⁸ a) R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2452-2453 ; b) B. N. Nguyen, L. A. Adrio, E. M. Barreiro, J. B. Brazier, P. Haycock, K. K. Hii, M. Nachtegaal, M. A. Newton, J. Szlachetko, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2395-2402 ; c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496-499.

n'a jusqu'à présent pas été couronnée de succès pour les alcènes,¹³⁹ des résultats significatifs ont pu être obtenus avec des substrats allènes.¹³⁸

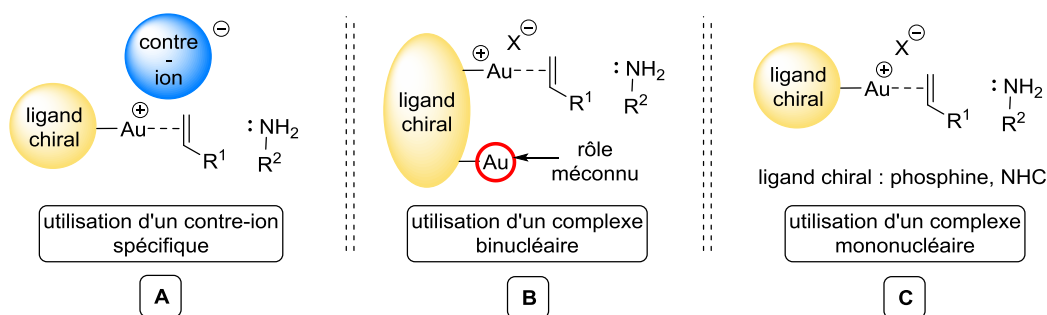


Figure 75 : stratégies d'optimisation du catalyseur d'or en hydroamination

- A. utilisation d'un contre-ion spécifique
 B. utilisation d'un complexe d'or binucléaire
 C. utilisation d'un complexe d'or mononucléaire

La seconde stratégie consiste à avoir recours à un complexe binucléaire d'Au(I) (cf. figure 75, **B**). Cette approche bénéficie de l'existence d'un grand nombre de ligands permettant la synthèse de tels complexes et elle a déjà montré sa polyvalence sur des réactions d'hydroamination asymétrique inter- et intramoléculaires avec des allènes et des alcènes.^{131c,140,141} Notons qu'un phénomène de racémisation a été observé sur une réaction d'hydroamination intermoléculaire des allènes catalysée par un tel complexe binucléaire d'Au(I).^{140b} Quoiqu'il en soit, très peu de travaux s'intéressent au rôle du second atome d'or ainsi qu'aux possibles interactions entre les deux centres métalliques et leur influence sur la réaction. Une publication de Kojima et Mikami présentant des résultats intéressants sur ce sujet sera détaillée ultérieurement.¹³⁹

Une dernière stratégie envisagée pour réaliser l'hydroamination asymétrique par des complexes d'or consiste à faire usage de complexes mononucléaires d'Au(I) à base de ligands phosphines ou aminocarbènes (NHC) (cf. figure 75, **C**). Bien que cette méthode ait fait ses preuves sur diverses réactions asymétriques (cyclisation et alkoxycyclisation d'énynes,

¹³⁹ M. Kojima, K. Mikami, *Synlett*, **2012**, 23, 57-61.

¹⁴⁰ a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3351-3378 ; b) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhofer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 5175-5178.

¹⁴¹ Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 5372-5373.

cycloadditions d'allènediènes, désymétrisation, etc.),¹⁴² son application à la réaction d'hydroamination reste récente et prometteuse.¹⁴³

2) Effet de l'argent

Comme cela a été mentionné précédemment, les complexes d'or actifs sont le plus souvent cationiques et sont formés par la rupture de la liaison Au–Z (Z : halogène) réalisée en général par un sel d'argent comme par exemple AgOTf ou AgSbF₆.¹⁴⁴ Le complexe formé est le plus souvent considéré comme un triplet ligand/Au/contre-ion, bien que l'existence de cette forme soit très discutée puisqu'aucun intermédiaire cationique "nu" n'a été isolé à ce jour.¹⁴⁵ Cette incertitude pose à la fois le problème de l'identification de l'espèce active en catalyse mais aussi la question du rôle de l'argent dans la réaction. En effet, il est important de savoir que les sels d'Ag(I) sont des acides de Lewis et peuvent donc catalyser la réaction d'hydroamination. Même s'ils sont rares, il existe notamment des exemples concernant les alcènes et les 1,3-diènes, avec des réactivités différentes vis à vis de l'or et nécessitant une température de réaction élevée (cf. figure 76).¹⁴⁶

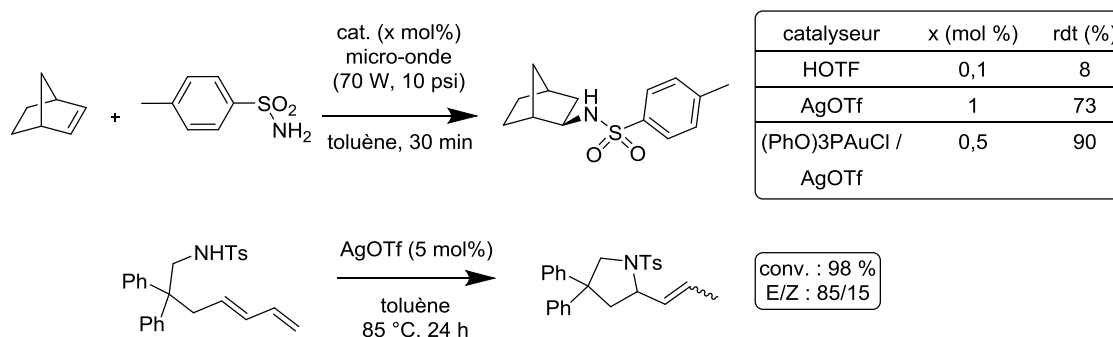


Figure 76 : hydroamination catalysée par l'argent¹⁴⁶

¹⁴² a) M. P. Munoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1293-1300 ; b) I. Alonso, B. Trillo, F. Lopez, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledos, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13020-13030 ; c) S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2912-2915 ; d) K. Wilckens, D. Lentz, C. Czekelius, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1287-1290.

¹⁴³ a) L. Liu, F. Wang, W. Wang, M. Zhao, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 555-564 ; b) Y. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2224-2232 ; c) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15331-15342 ; d) A. S. K. Hashmi, *Nature*, **2007**, *449*, 292-293.

¹⁴⁴ Bien que rares, des exemples utilisant d'autres sels métalliques ont été publiés : a) W. Fang, M. Presset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezenine-Lafollée, V. Gandon, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 5439-5446 ; b) A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5848-5852.

¹⁴⁵ a) S. G. Weber, D. Zahner, F. Rominger, B. F. Straub, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 11325-11327 ; b) A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5782-5785.

¹⁴⁶ a) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Syn. Catal.*, **2011**, *353*, 3451-3466 ; b) X. Giner, C. Najera, *Synlett*, **2009**, 3211-3213.

Ainsi, dès lors que l'argent est actif en catalyse, sa présence sous la forme AgZ ou AgX (Z, halogène ; X, contre-ion quelconque) peut nuire à l'obtention d'une stéréosélectivité élevée par concurrence avec le complexe d'Au. Néanmoins, comme nous allons le voir, l'argent et l'or peuvent aussi former des complexes hétérobimétalliques via des interactions Au–Ag. Il est alors d'autant plus difficile de comprendre le rôle de chacun des métaux durant la réaction.

Récemment, plusieurs publications ont mis en évidence l'influence des sels d'argent sur des réactions catalysées par des complexes d'or, révélant un impact sur la conversion et la sélectivité.^{144b,145b,147} Le groupe de Shi a notamment observé un amoindrissement significatif de la réactivité après élimination par filtration des sels d'argent AgZ ou AgX résiduel sur CééliteTM, ce qui impliquerait la disparition ou la modification d'une espèce active.^{147b}

Plusieurs groupes de recherche ont révélé différents modes de coordination de complexes monomériques ou oligomériques d'or, de chlore et ou d'argent pour la plupart vérifiés par l'intermédiaire de structures cristallines obtenues par diffraction des rayons X.^{145a,147,148} Ainsi, après synthèse d'un complexe d'Au(I) cationique, le groupe de Straub est parvenu à identifier une structure trigonale impliquant un atome d'Au, un atome d'Ag et un atome de Cl (cf. figure 77, A).^{148e}

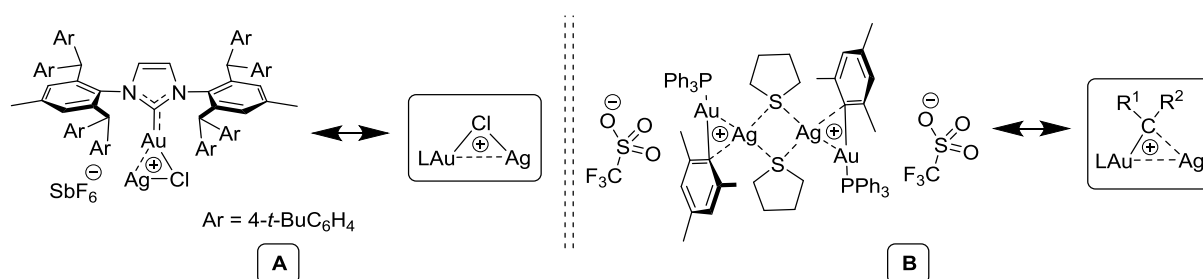


Figure 77 : A. structure trigonale rapportée par le groupe Straub^{148e}
B. structure trigonale rapportée par le groupe de Laguna¹⁴⁹

¹⁴⁷ a) D. Weber, M. R. Gagné, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4962-4965 ; b) 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*, 9012-9019 ; c) Y. Su, M. Lu, B. Dong, H. Chen, X. Shi, *Adv. Syn. Catal.*, **2014**, *356*, 692-696.

¹⁴⁸ a) Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 12264-12271 ; b) H. Schmidbauer, A. Hamel, N. W. Mitzel, A. Schier, S. Nogal, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 4916-4921 ; c) A. Hamel, N. W. Mitzel, H. Schmidbauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5106-5107 ; d) K. Zhang, J. Prabhavathy, J. H. K. Yip, L. L. Koh, G. K. Tan, J. J. Vittal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8452-8453 ; e) S. G. Weber, F. Rominger, B. F. Straub, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2863-2867.

Bien plus tôt, Laguna *et al.* avaient montré l'importance des interactions Au–Ag avec une structure trigonale Au–Ag–C (cf. figure 77, **B**).¹⁴⁹ L'équipe de Gagné s'est en partie inspiré de ces résultats pour expliquer ses propres observations en hydroarylation catalysée par l'Au(I), où l'analyse par spectrométrie de masse du complexe d'Au révèle la présence d'un atome d'Ag.^{147a}

En 2003, le groupe de Yip observe une structure oligomérique impliquant des atomes d'Au, de Cl, des ligands diphosphines ainsi qu'un unique atome d'Ag (cf. figure 78).^{148d} On peut apparenter ce type de coordination au modèle évoqué en figure 77, **A**.

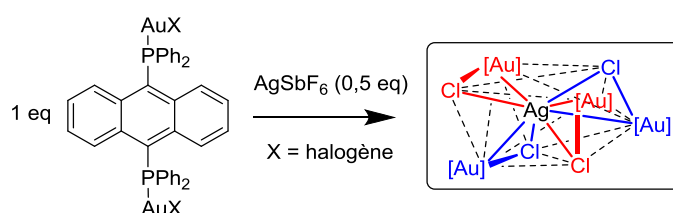


Figure 78 : structure oligomérique publiée par l'équipe de Yip^{148d}

En étudiant des complexes d'Au(I) à base de JohnPhos, l'équipe de Jones a obtenu une structure présentant un mode de coordination tétraédrique où interviennent deux atomes d'Au, un atome d'Ag et un atome de Cl (cf. figure 79, **A**).^{148a} S'intéressant à l'élimination des sels d'Ag résiduels par une filtration sur Célite™, les auteurs ont en outre montré par analyse élémentaire que la précipitation du sel AgCl était un processus thermodynamiquement lent qui demandait du temps (cf. figure 79, **B**).

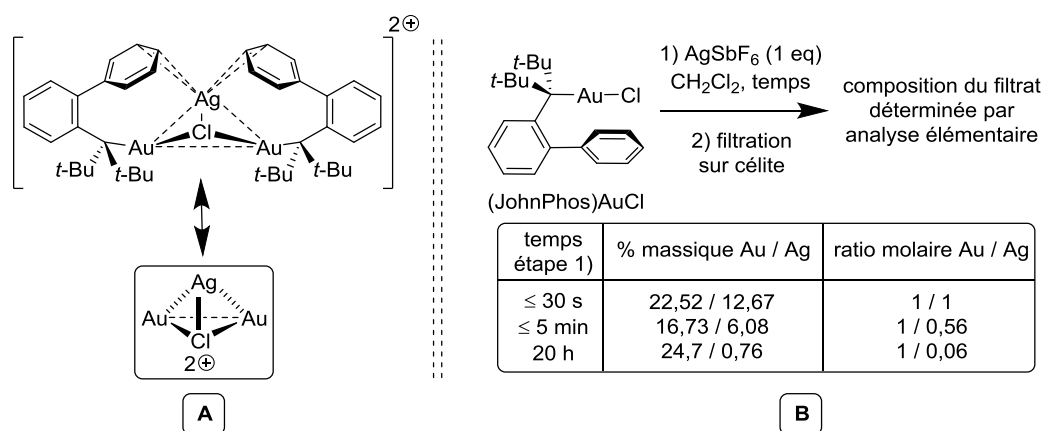


Figure 79 : **A.** structure tétraédrique obtenue par Jones *et al.*^{148a}
B. Etude du temps de contact entre le complexe $(\text{JohnPhos})\text{AuCl}$ et AgSbF_6 ^{148a}

¹⁴⁹ M. Contel, J. Jimenez, P. G. Jones, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2515-2518.

Ainsi, un long temps de contact entre le complexe LAuCl et AgSbF₆ favorise la précipitation du sel AgCl, ensuite retiré du milieu réactionnel par filtration. Quoi qu'il en soit, malgré un changement du solvant utilisé pour l'étape de filtration, les auteurs ne sont pas parvenus à enlever la totalité des sels d'argent résiduels.

Outre ces complexes incluant des atomes d'Ag, l'étude des complexes cationiques d'Au(I) a permis de mettre en évidence d'autres types de coordination qu'un modèle linéaire, comme ont pu le montrer les groupes de Jones^{148a}, Echavarren^{145b}, Uson¹⁵⁰ ou Schmidbaur^{148b,c} (cf. figure 80).

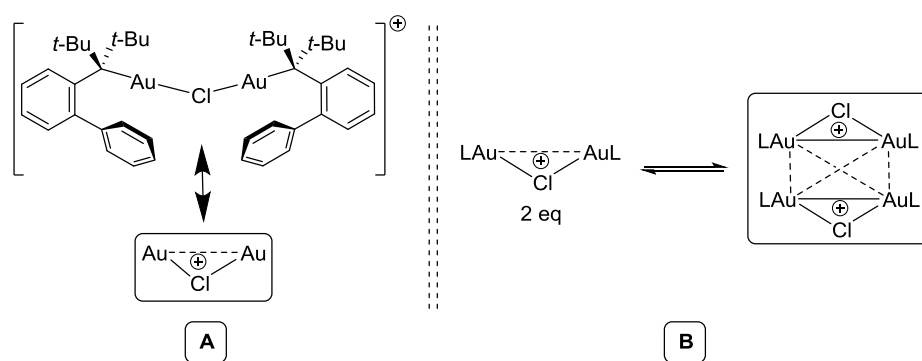


Figure 80 : A. structure trigonale rapportée par Jones et Echavarren^{145b, 148a}
B. phénomène de dimérisation de l'espèce (LAu)₂Cl⁺ en [(LAu)₂Cl⁺]₂^{148b,c,150}

Les différents exemples que nous venons d'évoquer impliquant des atomes d'Au, d'Ag et de Cl montrent qu'il est difficile de garantir l'élimination complète des sels d'Ag dans le milieu réactionnel quelle que soit la technique utilisée. En outre, à la lumière de ces résultats, il apparaît que chaque exemple de complexe d'Au cationique peut inclure des atomes d'argent et/ou de chlore, cela avec un mode de coordination spécifique aux conditions de synthèse utilisées (ligand, équivalents d'Ag utilisés, etc.). La coordination des complexes d'or reste à ce jour difficile à prévoir.

Enfin, afin de trouver une alternative à l'utilisation de sels d'argent, le groupe de Gandon a cherché à remplacer ce métal par un autre, en recourant par exemple à des sels de cuivre ou d'indium.¹⁴⁴ Cette stratégie a fait l'objet d'applications en catalyse à l'Au(I) sur des réactions variées incluant par exemple l'hydroalkylation d'alcènes, l'hydratation d'alcynes ou la cycloisomérisation d'énynes.¹⁴⁴ Si des résultats intéressants ont été obtenus sur ces

¹⁵⁰ R. Uson, A. Laguna, M. V. Castrillo, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **1979**, 9, 317-324.

transformations, cette stratégie s'est révélée plutôt infructueuse sur le cas spécifique de la réaction d'hydroamination.^{144a}

3) Exemples de réactions publiés à ce jour

Concernant le cas spécifique des alcènes non activés et des 1,3-diènes, très peu de systèmes catalytiques à base d'or permettent une réaction d'hydroamination asymétrique et tous ont été rapportés ces dernières années. Le premier exemple, publié par le groupe de Widenhoefer, porte sur l'hydroamination intermoléculaire d'alcènes par des urées cycliques en présence de complexes d'or chiraux (cf. figure 81).¹⁴¹ Après une sélection du ligand parmi un choix de squelettes organiques de type BIPHEP ou Segphos, la MeO-BIPHEP a été identifiée comme le meilleur des ligands chiraux testés. La transformation est menée avec une bonne réactivité et une bonne énantiosélectivité malgré des conditions plutôt dures.

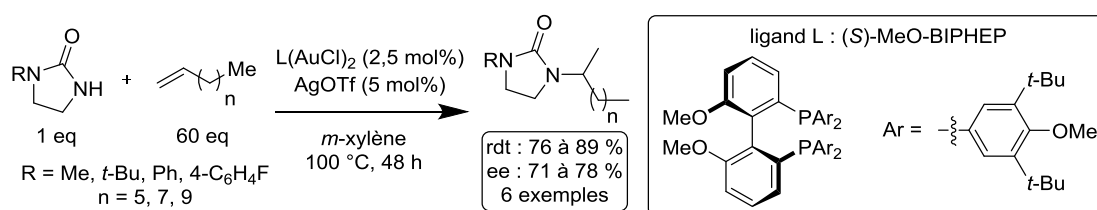


Figure 81 : hydroamination intermoléculaire asymétrique des alcènes - R. A. Widenhoefer *et al.*¹⁴¹

Quelques années plus tard, une publication du groupe de Toste montre l'intérêt des squelettes Segphos en hydroamination énantiosélective des 1,3-diènes (cf. figure 82).¹⁵¹

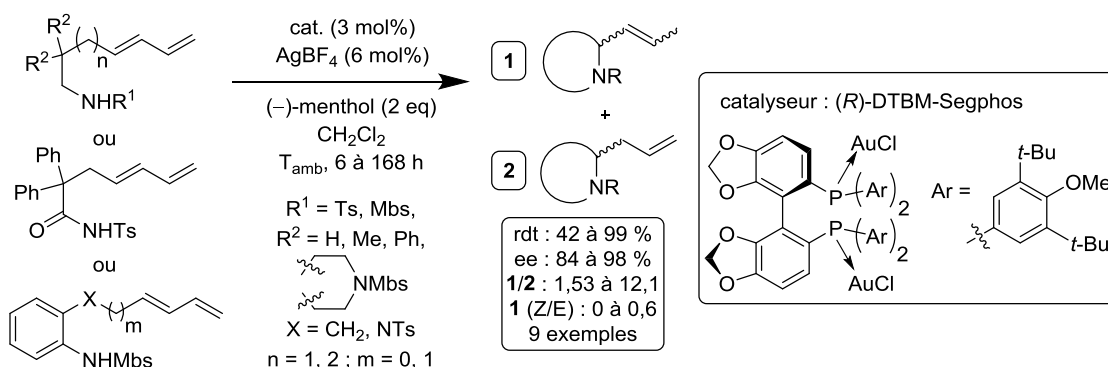


Figure 82 : hydroamination intramoléculaire des 1,3-diènes - F. D. Toste *et al.*¹⁵¹

¹⁵¹ O. Kanno, W. Kuriyama, Z. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9919-9922.

La transformation est cette fois réalisée à température ambiante, conférant d'excellents résultats tant en activité qu'en énantiosélectivité. Rappelons toutefois que les 1,3-diènes sont des substrats dont la transformation est moins difficile que celle des alcènes non activés.

Partageant cet intérêt pour les complexes à base de diphosphines chirales, Kojima et Mikami détaillent plus tard leurs travaux sur la réaction intramoléculaire d'urées oléfiniques (cf. figure 83).¹³⁹

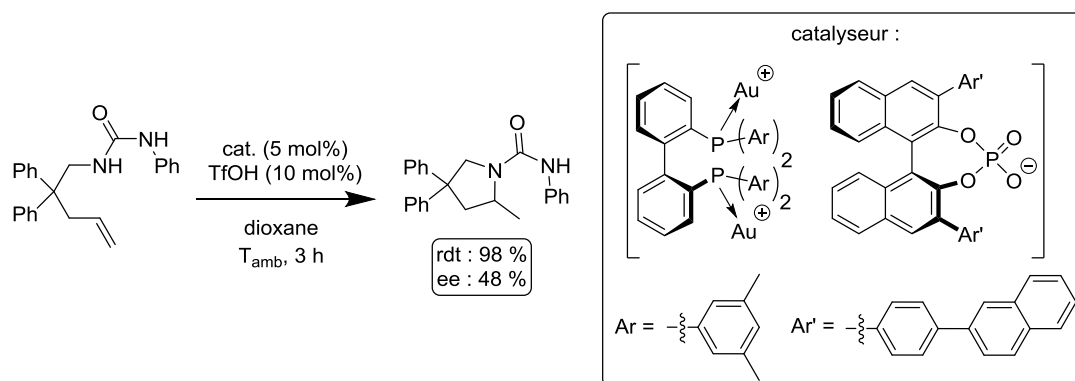


Figure 83 : réaction intramoléculaire sur une urée oléfinique - M. Kojima, K. Mikami¹³⁹

Dans ce travail, les auteurs comparent l'activité catalytique des complexes d'Au mononucléaire (avec PPh_3 comme ligand) et binucléaire (avec la *(R)*-DM-BIPHEP comme ligand) et constatent que dans le cas des exemples étudiés, la présence d'un second atome d'or favorise la réactivité. Pour expliquer cela, Kojima et Mikami font l'hypothèse de l'intervention simultanée des deux atomes d'or dans la réaction (cf. figure 84).

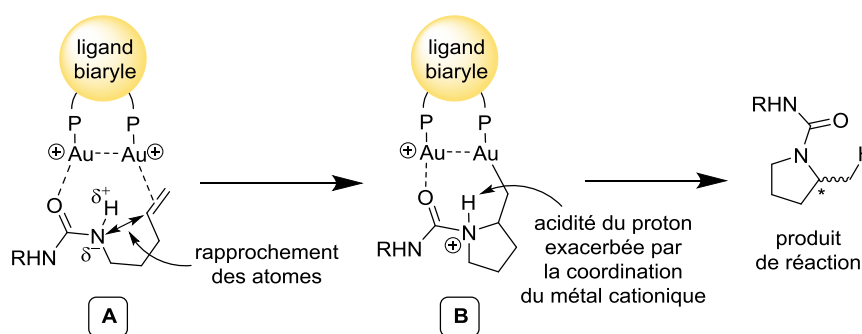


Figure 84 : hypothèse d'une double coordination entre le complexe et le substrat - M. Kojima et K. Mikami¹³⁹

Le premier centre métallique activerait ainsi la fonction oléfine pendant que le second se coordinerait à l'atome d'oxygène de la fonction urée. Cette double coordination aurait pour premier effet le rapprochement des atomes d'azote et de carbone, facilitant ainsi la formation de la liaison C–N (cf. figure 84, **A**). De plus, une fois cette liaison formée, l'acidité de Brønsted de l'urée serait exacerbée par la coordination du métal comme acide de Lewis (cf. figure 84, **B**), favorisant ainsi l'étape de prototropie. Enfin, s'appuyant sur des analyses cristallographiques, Kojima et Mikami s'aperçoivent que le complexe binucléaire $(R)\text{-DM-BIPHEP}(\text{AuCl})_2$ possède une interaction Au–Au, contrairement au complexe $(R)\text{-DM-BINAP}(\text{AuCl})_2$. Les auteurs font alors l'hypothèse que cette interaction serait conservée dans l'analogue dicationique de ces complexes (cf. figure 85).

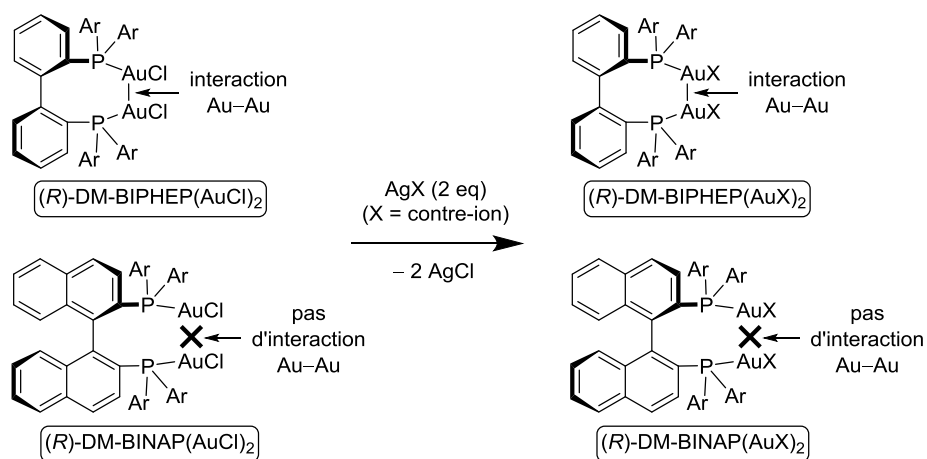


Figure 85 : hypothèse de la conservation de l'interaction Au–Au - M. Kojima, K. Mikami¹³⁹

Or, le complexe $(R)\text{-DM-BIPHEP}(\text{AuX})_2$ fournit une meilleure énantiosélectivité que le complexe $(R)\text{-DM-BINAP}(\text{AuX})_2$ (avec X comme contre-ion). Kojima et Mikami en concluent ainsi que l'existence de cette interaction Au–Au aurait un effet bénéfique sur l'énantiosélectivité observée.

Utilisant une stratégie différente, le groupe de Shi a recours à la synthèse de complexes mononucléaires d'Au(I) à squelette binaphthyle, en utilisant des ligands carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ou des ligands phosphines. D'après les auteurs, la présence d'un aryle adjacent à l'Au sur ces squelettes organiques serait favorable à l'établissement d'une interaction π entre le cycle aromatique et le centre métallique neutre ou cationique. Cela accroîtrait l'encombrement de la sphère de coordination de l'or. Ces différents complexes

ont ensuite été utilisés en hydroamination intramoléculaire sur un substrat aminoalcène (cf. figure 86).¹⁵² Malheureusement cette stratégie n'a abouti qu'à de modestes valeurs d'ee.

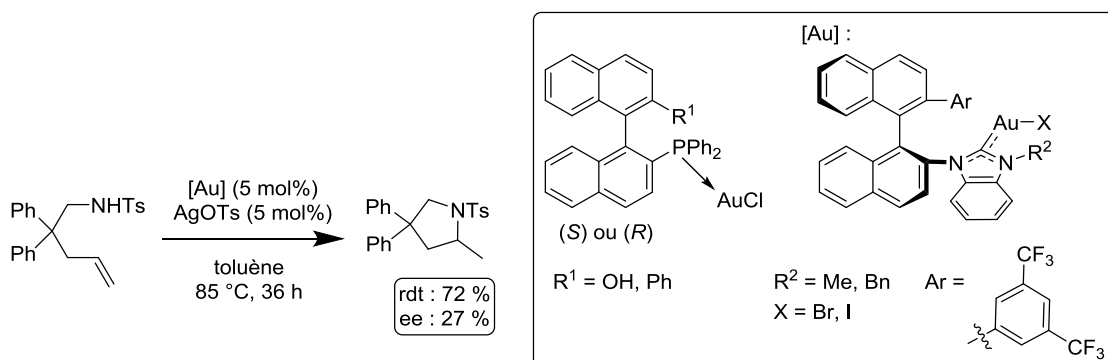


Figure 86 : réaction intramoléculaire sur un aminoalcène - M. Shi *et al.*¹⁵²

Conclusion

Cette introduction bibliographique nous a permis sauf oubli de dresser un état de l'art en catalyse de la réaction d'hydroamination asymétrique des alcènes non activés et des 1,3-diènes. Nous avons pu remarquer la grande diversité des métaux, éléments et ligands utilisés en catalyse de cette transformation.

Parmi les métaux de transition étudiés, le palladium est le premier à avoir été utilisé en hydroamination asymétrique. Ce métal a permis d'obtenir plusieurs bons résultats avec des substrats vinyларènes ou 1,3-diènes en utilisant des ligands diphosphines chirales, même si peu de travaux dans ce domaine ont été publiés récemment. L'iridium permet d'atteindre des énantiosélectivités élevées, notamment en présence de diphosphines chirales, mais sur un nombre réduit de substrats et uniquement pour des réactions intermoléculaires. Peu de travaux portant sur le zinc et le rhodium ont été rapportés, même si ce dernier a conféré une bonne énantiosélectivité sur un exemple d'hydroamination intramoléculaire des alcènes avec un ligand de type MOP. Enfin, quelques exemples de systèmes catalytiques utilisant le cuivre ont été rapportés en présence de ligands bisoxazolines ou diphosphines avec de bonnes énantiosélectivités.

¹⁵² Y.-W. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2224-2232.

Le groupe des terres rares compte sans conteste le plus grand nombre d'exemples publiés. Les précatalyseurs formés avec des ligands métallocènes ont été les premiers à être appliqués à l'hydroamination asymétrique d'alcènes et permettent d'obtenir d'assez bons résultats. Toutefois, les complexes formés avec de tels ligands ont tendance à subir une réaction d'épimérisation diminuant la pureté optique du catalyseur et par conséquent l'induction asymétrique. Une alternative consiste à utiliser des ligands polydentates formés sur des précurseurs biaryldiamines ou biaryldiols chiraux. Cette stratégie permet d'améliorer les conversions et énantiosélectivités obtenues en travaillant à des températures douces. Enfin, l'utilisation récente d'un ligand de type bisoxazoline a permis d'obtenir d'excellents résultats à température ambiante et sur un temps de réaction très court. Précisons toutefois que très peu de systèmes à base de terres rares catalysent la version intermoléculaire de la réaction.

En ce qui concerne les autres éléments, peu d'exemples ont été publiés. En hydroamination intramoléculaire, quelques systèmes prometteurs ont été rapportés utilisant les alcalino-terreux en présence de ligands polydentes. Par ailleurs, l'utilisation conjointe de ligands de type bisoxazoline avec des alcalins a récemment fourni de très bons résultats, bien que les quantités de ligand et d'alcalin utilisées restent importantes.

Parmi les exemples les plus récents, les systèmes catalytiques à base de métaux du groupe 4 permettent d'atteindre les meilleures énantiosélectivités dans des conditions douces, notamment en présence d'un ligand possédant deux groupements bisoxazoline ainsi qu'un ligand Cp. Très peu d'exemples utilisent les métaux du groupe 5 qui peuvent conduire à de bonnes énantiosélectivités sur quelques substrats mais dans des conditions assez dures (100 à 140 °C).

En ce qui concerne les organocatalyseurs, plusieurs exemples rapportés récemment sont prometteurs et permettent d'atteindre de bons excès énantiomériques dans des conditions douces. Citons notamment l'usage d'acides thiophosphoriques chiraux dérivés du BINOL ou des aldéhydes chiraux. Ces systèmes catalytiques nécessitent malgré tout une charge catalytique importante pour fonctionner.

Enfin, dans le cas de l'or, plusieurs systèmes catalytiques ont montré l'intérêt de ce métal pour réaliser l'hydroamination asymétrique des alcènes non activés ou des 1,3-diènes. Néanmoins, il a été mentionné que l'or possède un mode de coordination linéaire, ce qui accroît la difficulté du transfert de chiralité durant la formation du produit de réaction.

D'autre part, les connaissances limitées sur le mode de coordination de l'or et le rôle du sel d'argent dans la réaction de catalyse constituent des défis supplémentaires. Trois approches ont été proposées pour réaliser la réaction d'hydroamination asymétrique avec des catalyseurs d'or : l'usage d'un anion chiral agissant comme un ligand vis à vis du centre métallique, l'utilisation de ligands monophosphines et enfin l'usage de ligands diphosphines.

Références

- [1] T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.
- [2] L. S. Hegedus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1988**, *27*, 1113-1126.
- [3] J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 273-324.
- [4] J. J. Brunet, D. Neibecker, *Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation*, A. Togni, H. Grützmacher, Eds., VCH : Weinheim, **2001**, pp. 91-141.
- [5] a) J. March, M. B. Smith, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6ème ed., John Wiley and Sons : Hoboken, **2007** ; b) S. Warren, P. Wyatt, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2ème ed., John Wiley and Sons : Chippenham, **2008**.
- [6] a) P. Anastas, J. C. Warner, **1998**, [en ligne], URL : <http://www2.epa.gov/green-chemistry> ; b) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312.
- [7] D. M. Roundhill, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1-27.
- [8] Voir notamment : a) D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.*, **1986**, *26*, 349-359 ; b) Benson, S. W. *Thermochemical Kinetics: Methods for the Estimation of Thermochemical Data and Rate Parameters*, 2ème ed., John Wiley and Sons : New York, **1976**.
- [9] a) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 104-114 ; b) R. Taube, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils, W. A. Hermann, Eds., VCH : Weinheim, **1996**, Vol. 1, pp. 507-520.
- [10] a) A. Y. Rulev, *Russian Chem. Rev.*, **2011**, *80*, 197-218 ; b) S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2320-2327 ; c) J. Wang, P.-F. Li, S. H. Chan, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2887-2889.
- [11] Voir par exemple : a) R. E. McKinney Brooner, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6170-6178 ; b) D. C. Rosenfled, S. Shashank, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4179-4182 ; c) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14542-14543 ; d) G. V. Shanbhag, S. M. Kumbar, T. Joseph, S. B. Halligudi, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 141-143.
- [12] Voir par exemple : a) J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 795-813 ; b) V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J.-P. Melder, M. Beller, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, *241*, 175-183 ; c) A. Ates, C. Quinet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1623-1626 ; d) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6193-6195.
- [13] Voir par exemple : a) M. R. Crimmin, I. Casely, M. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2042-2043 ; b) C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2193-2207 ; c) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1404-1413 ; d) S. Harder, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3852-3876.
- [14] Voir par exemple : a) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8079-8146 ; b) A. Corma, A. Leyva-Perez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1657-1712 ; c) K. D. Hesp, M. Stradiotto, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 1192-1207 ; d) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079-3159 ; e) A. Béthegnies, V. A. Kirkina, O. A. Filippov, J.-C. Daran, N. V. Belkova, E. Shubina, R. Poli, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 12539-12552 ; f) P. A. Dub, A. Béthegnies, R. Poli, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5167-5172.
- [15] Voir par exemple : a) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.*, **2007**, 5105-5118 ; b) K. C. Hultsch, D. V. Gribkov, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 4441-4452 ; c) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 673-686.
- [16] Voir par exemple : a) M. Tada, M. Shimamoto, T. Sasaki, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.*, **2004**, 2562-2563 ; b) M. K. Richmond, S. L. Scott, G. P. A. Yap, H. Alper, *Organometallics*, **2002**, *21*, 3395-3400 ; c) N. Mizuno, M. Tabata, T. Uematsu, M. Iwamoto, *J. Catal.*, **1994**, *146*, 249-256.
- [17] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**, *18*, C71 ; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939-2947 ; c) C. Hahn, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5888-5899.
- [18] a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3795-3892 ; b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368-3398.
- [19] a) K. Kumar, D. Michalik, I. G. Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 746-757 ; b) H. Böttcher, J. Marz, H. Greiner, J. Harting, G. Bartoszyk, C. Seyfried, C. van Amsterdam, WO 2001007434, **2001**.
- [20] a) S.-I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4897-4905 ; b) S. Akutagawa, *Chirality in Industry: A Practical Synthesis of (-)-Menthol with the Rh-BINAP Catalyst*, A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Eds., 3ème ed., VCH : Weinheim, **2010**, pp. 313-323.
- [21] a) W. F. Hoelderich, *Cat. Today*, **2000**, *62*, 115-130 ; b) A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Hölderich, *Appl. Cat. A*, **1994**, 173-217 ; c) U. Dingerdissen, R. Kummer, P. Stops, U. Müller, J. Herrmann, K. Eller, WO 97/07088, **1995**.

- [22] a) U. Karl, A. Simon, *Chimica Oggi / Chem. Today*, **2009**, *27*, 66-69 ; b) M. Breuer, K. Dittrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 788-824 ; c) E. Busto, V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3998-4035.
- [23] Revues sur la réaction d'aza-Michael : a) L.-W. Xu, C. G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 633-639 ; b) Z. Amara, J. Caron, D. Joseph, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 1211-1225 ; c) D. Enders, C. Wang, J. X. Liebich, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11058-11076 ; d) J. Wang, P. Li, P. Y. Choy, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 917-925 ; e) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, J. Etxebarria, E. Reyes, N. Ruiz, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2005**, *37*, 513-538 ; f) P. R. Krishna, A. Sreeshailam, R. Srinivas, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9657-9672.
- [24] F. Medina, N. Duhal, C. Michon, F. Agbossou-Niedercorn, *C. R. Chimie*, **2013**, *16*, 311-317.
- [25] W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2001**, 1240-1241.
- [26] Voir par exemple : a) J. Lv, H. Wu, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2073-2083 ; b) H.-M. Guo, T.-F. Yuan, H.-Y. Niu, J.-Y. Liu, R.-Z. Mao, D.-Y. Li, G.-R. Qu, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4095-4098 ; c) U. Uria, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 336-339 ; d) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9328-9329 ; e) L. Lykke, D. Monge, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13330-13334 ; f) S. Takizawa, N. Inoue, S. Hirata, H. Sasai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9725-9729 ; g) D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *Synlett*, **2011**, *9*, 1265-1267 ; h) L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5327-5330.
- [27] Voir par exemple : a) N. Yamamiga, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16178-16179 ; b) L. Falborg, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2823-2826 ; c) Y. Hamashima, H. Somei, Y. Shimura, T. Tamura, M. Sodeoka, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1861-1864 ; d) M. P. Sibi, U. Gorikunti, M. Liu, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8357-8363 ; e) K. Nakama, S. Seki, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 829-832 ; f) G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, H. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2395-2398 ; g) X. L. Jin, H. Sugihara, K. Dakai, H. Tateishi, Y. Z. Jin, H. Furuno, J. Inanaga, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8321-8329 ; h) L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.*, **2003**, 1132-1133 ; i) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8959-8960.
- [28] Revues sur la réaction d'haloamination : a) S. R. Chemler, M. T. Bovino, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 1076-1091 ; b) G. Li, S. R. S. Kotti, C. Timmons, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2745-2758.
- [29] Voir par exemple : a) T. M. Shaikh, P. U. Karabal, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2815-2817 ; b) Z. Wang, Y. Zhang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Synlett*, **2008**, 2667-2670 ; c) A. Lei, X. Lu, G. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1785-1788 ; d) G. Heuger, S. Kaslow, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1848-1854 ; e) T. Xu, G. Liu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5416-5419 ; f) J. Qian, Y. Liu, J. Zhu, B. Jiang, Z. Xu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4220-4223 ; g) Y.-Y. Yeung, X. Gao, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9644-9645 ; h) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. N. Chary, D. Chandrakanth, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1136-1138 ; i) D. W. Tay, I. T. Tsoi, J. C. Er, G. Y. C. Leung, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1310-1313 ; j) Q. Wang, W. Zhong, X. Wei, M. Ning, X. Meng, Z. Li, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8566-8569 ; k) S.-J. Zhi, H. Sun, G. Zhang, G. Li, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 628-631 ; l) X. Ji, Z. Duan, Y. Qian, J. Han, G. Li, Y. Pan, *RSC Advances*, **2012**, *2*, 5565-5570 ; m) M. T. Bovino, S. R. Chemler, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3923-3927 ; n) F. Chen, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 1232-1235 ; o) Y. Cai, X. Liu, J. Li, W. Chen, W. Wang, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14916-14921.
- [30] a) D. Huang, H. Wang, F. Xue, H. Guan, L. Li, X. Peng, Y. Shi, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6350-6353 ; b) L. Zhou, J. Chen, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9164-9167 ; c) C. S. Brindle, C. S. Yeung, E. N. Jacobsen, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2100-2104 ; d) C. Appayee, S. E. Brenner-Moyer, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3356-3359 ; e) O. Lozano, G. Blessley, T. Martinez del Campo, A. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8105-8109.
- [31] Quelques travaux et revues sur la réaction de carboamination : a) J. P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 571-582 ; b) S. R. Chemler, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 150-158 ; c) S. R. Chemler, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 3009-3019.
- [32] a) E. W. Stern, M. L. Spectos, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, p. 370 ; b) B. Akermark, J. E. Backvall, L. S. Hegedus, *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *72*, 127-138 ; c) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5800-5807.
- [33] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9546-9547.
- [34] Voir par exemple : a) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, A. Börner, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **2008**, Vol. 1 ; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed., 3ème ed., VCH : Hoboken, **2010** ; c) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7932-7934.
- [35] a) A. Marinetti, F. Labrue, J.-P. Genêt, *Synlett*, **1999**, 1975-1977 ; b) A. Marinetti, F. Labrue, B. Pons, S. Jus, L. Ricard, J.-P. Genêt, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2583-2590.
- [36] M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14286-14287.

- [37] A. Hu, M. Ogasawara, T. Sakamoto, A. Okada, K. Nakajima, T. Takahashi, W. Lin, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2051-2056.
- [38] L'effet de cet angle dièdre a déjà été remarqué en chimie organométallique ainsi qu'en catalyse ; voir par exemple : a) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809-3844 ; b) H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405-5432 ; c) S. Jeulin, S. D. de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, 5799-5804.
- [39] O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4366-4367.
- [40] a) A. M. Johns, M. Utsunomiya, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1828-1839 ; b) U. Nettekoven, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1166-1167.
- [41] Voir par ailleurs : K. Li, N. Horton, M. B. Hursthouse, K. K. Hii, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *665*, 250-257.
- [42] J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3669-3679
- [43] Voir par exemple : F. E. Michael, B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4246-4247.
- [44] J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972-4985.
- [45] Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4270-4279.
- [46] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6738-6744.
- [47] R. Dorta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10857-10858.
- [48] a) N. M. Doherty, N. W. Hoffman, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 553-573 ; b) D.-H. Lee, H. J. Kwon, B. P. Patel, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **1999**, *18*, 1615-1621 ; c) L. Brammer, E. A. Bruton, P. Sherwood, *New J. Chem.*, **1999**, *23*, 965-968.
- [49] a) J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *469*, 221-228 ; b) J.-J. Brunet, D. Neibecker, K. Philippot, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1215-1216.
- [50] revue sur les réactions de fluoration : C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2929-2942.
- [51] D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Gais, R. Stürmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics*, **2000**, *19*, 539-546.
- [52] J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12220-12221.
- [53] C. S. Sevov, J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11960-11963.
- [54] a) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 780-783 ; b) K. Tsuchikama, S. Pan, T. Shibata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2013**, *71*, 1182-1194.
- [55] X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567.
- [56] Pour une revue sur l'utilisation des ligands MOP en catalyse asymétrique, voir : T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 354-362.
- [57] T. Hamada, A. Chieffi, J. Ahman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1261-1268.
- [58] a) Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1570-1571 ; b) A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6042-6043.
- [59] Z. Liu, H. Yamamichi, S. T. Madrahimov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2772-2782.
- [60] a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163 ; b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313-3315.
- [61] a) voir par exemple : H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2145-2147 ; b) voir par exemple : J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. Hii, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3561-3564 ; c) C. Michon, F. Medina, F. Capet, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 3293-3305.
- [62] K. D. Hesp, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2034-2036.
- [63] B. W. Turnpenny, K. L. Hyman, S. R. Chemler, *Organometallics*, **2012**, *31*, 7819-7822.
- [64] Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10830-10834.
- [65] S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15746-15749.
- [66] Voir par exemple : A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7794-7798.
- [67] a) N. Meyer, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2009**, *28*, 306-311 ; b) P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultzs, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2054-2056.
- [68] Quelques revues sur ce sujet : a) K. C. Hultzs, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 367-391 ; b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzs, *Chiral Amine Synthesis*, T. C. Nugent, Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **2010**, pp. 341-375 ; c) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972-4985.
- [69] a) H. C. Aspinall, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1807-1850 ; pour des revues traitant de la flexibilité de la sphère de coordination des terres rares, voir : b) F. T. Edelman, D. M. M. Freckmann, H. Schumann, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1851-1896 ; c) W. J. Evans, B. L. Davis, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2119-2136.
- [70] Voir notamment : a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4108-4109 ; b) M. R. Gagné, S. P. Nolan, T. J. Marks, *Organometallics*, **1990**, *9*, 1716-1718 ; c) étude mécanistique et cinétique : M. R. Gagné,

- C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 275-294 ; d) exemple sur les allènes : V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *Organometallics*, **1999**, *18*, 1949-1960.
- [71] a) premier exemple en asymétrie : M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1992**, *11*, 2003-2005 ; b) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. Sabat, A. L. Rheingold, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10212-10240 ; c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241-10254.
- [72] M. R. Douglas, M. Ogasawara, S. Hong, M.V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics*, **2002**, *21*, 283-292.
- [73] S. Hong, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7886-7887.
- [74] a) J.-S. Ryu, G. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12584-12585 ; b) S. Hong, A. M. Kawaoka, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15878-15892 ; c) J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonalds, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1038-1052.
- [75] Voir par exemple : a) D. J. H. Emslie, W. E. Piers, M. Parvez, R. McDonald, *Organometallics*, **2002**, *21*, 4226-4240 ; b) W. J. Evans, C. H. Fujimoto, J. W. Ziller, *Polyhedron*, **2002**, *21*, 1683-1688 ; c) T. Dubé, S. Gambarotta, G. Yap, *Organometallics*, **1998**, *17*, 3967-3973 ; d) O. Runte, T. Priermeier, R. Anwender, *Chem. Commun.*, **1996**, 1385-1386.
- [76] T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4072-4073.
- [77] P. N. O'shaughnessy, P. D. Knight, C. Morton, K. M. Gillepsie, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2003**, 1770-1771.
- [78] Y. K. Kim, T. Livinghouse, Y. Horino, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9560-9561.
- [79] H. Kim, Y. K. Kim, J. H. Shim, M. Kim, M. Han, T. Livinghouse, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2609-2618.
- [80] K. C. Hultzs, F. Hampel, T. Wagner, *Organometallics*, **2004**, *23*, 2601-2612.
- [81] a) J. Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1737-1739 ; b) Y. Zhang, W. Yao, H. Li, Y. Mu, *Organometallics*, **2012**, *31*, 4670-4679 ; c) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzs, *Organometallics*, **2013**, *32*, 1394-1408.
- [82] G. Zi, Q. Wang, L. Xiang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2008**, 5930-5944.
- [83] C. J. Schaverien, N. Meijboom, A. G. Orpen, *J. Chem Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 124-126.
- [84] a) D. V. Gribkov, K. C. Hultzs, F. Hampel, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4796-4810 ; b) D. V. Gribkov, K. C. Hultzs, *Chem. Commun.*, **2004**, 730-731 ; c) D. V. Gribkov, K. C. Hultzs, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3748-3759 ; d) A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. C. Hultzs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8984-8987.
- [85] S. Tian, V. M. Arredondo, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2568-2570.
- [86] Y. K. Kim, T. Livinghouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2933-2935.
- [87] Y. K. Kim, T. Livinghouse, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3645-3647.
- [88] P. N. O'Shaughnessy, P. Scott, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1979-1983.
- [89] Voir notamment : a) J. Collin, J.-C. Daran, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2003**, 3048-3049 ; b) J. Collin, J.-C. Daran, O. Jacquet, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3455-3462 ; c) D. Riegert, J. Collin, A. Meddour, E. Schulz, A. Trifonov, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2514-2517 ; d) D. Riegert, J. Collin, J.-C. Daran, T. Fillebeen, E. Schulz, D. Lyubov, G. Fukin, A. Trifonov, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 1159-1168 ; e) I. Aillaud, J. Collin, C. Duhayon, R. Guillot, D. Lyubov, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2189-2200.
- [90] I. Aillaud, K. Wright, J. Collin, E. Schulz, J.-P. Mazaleyrat, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 82-92.
- [91] Pour une étude plus approfondie sur ce sujet, voir : J. Hannedouche, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 255-262.
- [92] Pour une revue générale sur ce sujet, consulter : M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Top. Organomet. Chem.: Bifunctional Molecular Catalysis*, T. Ikariya, M. Shibasaki, Eds., Springer, **2011**, Vol. 37, pp.1-30.
- [93] Voir notamment : a) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; b) Y. Chapurina, J. Hannedouche, J. Collin, R. Guillot, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 6918-6920 ; c) Y. Chapurina, H. Ibrahim, R. Huillot, E. Kolodziej, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, J. Hannedouche, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 10163-10172.
- [94] Voir notamment : a) I. Aillaud, D. Lyubov, J. Collin, R. Guillot, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Organometallics*, **2008**, *27*, 5929-5936 ; b) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4742-4745 ; c) Y. Chapurina, R. Guillot, D. Lyubov, A. Trifonov, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 507-520.
- [95] Revues sur les applications des ligands oxazoline : a) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2505-2550 ; b) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561-3651.
- [96] K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637-1642.

- [97] S. D. Bennett, B. A. Core, M. P. Blake, S. J. A. Pope, P. Mountford, B. D. Ward, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 5871-5885.
- [98] H. Liu, J. He, Z. Liu, Z. Lin, G. Du, S. Zhang, X. Li, *Macromolecules*, **2013**, *46*, 3257-3265.
- [99] A. Motta, G. Lanza, I. L. Fragalà, T. J. Marks, *Organometallics*, **2004**, *23*, 4097-4104.
- [100] a) W. D. Buchanan, D. G. Allis, K. Ruhlandt-Senge, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4449-4465 ; b) M. Westerhausen, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 1516-1531.
- [101] Voir par exemple : a) M. R. Crimmin, I. J. Casely, M. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2042-2043 ; b) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2193-2207.
- [102] F. Buch, S. Harder, *Z. Naturforsch.*, **2008**, *63b*, 169-177.
- [103] a) S. Datta, P. W. Roesky, S. Blechert, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4392-4394 ; b) S. Datta, M. T. Garner, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1207-1213 ; c) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670-9685 ; d) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1404-1413.
- [104] a) S. R. Neal, A. Ellern, A. D. Sadow, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 228-234 ; b) J. S. Wixey, B. D. Ward, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 7693-7696 ; c) T. D. Nixon, B. D. Ward, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 11790-11792.
- [105] a) J. S. Wixey, B. D. Ward, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5449-5451 ; b) P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultzs, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2054-2056 ; c) X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 394-398.
- [106] X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzs, *Organometallics*, **2010**, *29*, 5871-5877.
- [107] Voir par exemple : a) V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J.-P. Melder, M. Beller ; b) R. Leboeuf, F. Robert, K. Schlenk, Y. Landais, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4755-4758.
- [108] P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultzs, F. Hampel, *Chem. Commun.*, **2006**, 2221-2223.
- [109] a) J. Deschamp, C. Olier, E. Schulz, R. Guillot, J. Hannedouche, J. Collin, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2171-2176 ; b) J. Deschamp, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3329-3338.
- [110] T. Ogata, A. Ujihara, S. Tsuchida, T. Shimizu, A. Kaneshige, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6648-6650.
- [111] T. Ogata, T. Kimachi, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Heterocycles*, **2012**, *86*, 469-485.
- [112] H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. M. Waymouth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1143-1170.
- [113] G. Zi, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 68-75.
- [114] P. D. Knight, I. Munslow, P. N. O'Shaghnessy, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2004**, 894-895.
- [115] a) D. A. Watson, M. Chiu, R. G. Bergman, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4731-4733 ; b) M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 354-358 ; c) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkson, P. Scott, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1729-1737 ; d) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzs, *Organometallics*, **2010**, *29*, 24-27 ; e) R. O ayinla, T. Gibson, L. L. Schafer, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 50-60.
- [116] a) G. Zi, Q. Wang, L. Xiang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2008**, 5930-5944 ; b) L. Xiang, H. Song, G. Zi, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 1135-1140 ; c) G. Zi, X. Liu, L. Xiang, H. Song, *Organometallics*, **2009**, *28*, 1127-1137 ; d) G. Zi, F. Zhang, L. Xiang, Y. Chen, W. Fang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 4048-4061 ; e) L. Xiang, F. Zhang, J. Zhang, H. Song, G. Zi, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, *13*, 666-670 ; f) G. Zi, F. Zhang, X. Liu, L. Ai, H. Song, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 730-739 ; g) G. Zi, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 1583-1591.
- [117] a) T. S. Brunner, L. Hartenstein, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *730*, 32-36 ; b) L. Hussein, N. Purkait, M. Biyikal, E. Tausch, P. W. Roesky, S. Blechert, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3862-3864 ; c) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkson, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2008**, 1422-1424 ; d) D. V. Gribkov, K. C. Hultzs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5542-5546.
- [118] K. Manna, A. Ellern, A. D. Sadow, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 339-341.
- [119] a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865-1868 ; b) K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637-1642 ; c) K. Manna, W. C. Everett, G. Schoendorff, A. Ellern, T. L. Windus, A. D. Sadow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 7235-7250.
- [120] a) J. A. Bexrud, J. D. Beard, D. C. Leitch, L. L. Schafer, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1959-1962 ; b) H. Kim, P. H. Lee, T. Livinghouse, *Chem. Commun.*, **2005**, 5205-5207.
- [121] a) P. Eisenberger, R. O. Ayinla, J.-M. P. Lauzon, L. L. Schafer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8361-8365 ; b) G. Zi, F. Zhang, H. Song, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 6296-6298 ; c) A. L. Reznichenko, K. C. Hultzs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3300-3311.
- [122] F. Zhang, H. Song, G. Zi, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 1547-1566.

- [123] A. L. Reznichenko, T. J. Emge, S. Audörsch, E. G. Klauber, K. C. Hultsch, B. Schmidt, *Organometallics*, **2011**, *30*, 921-924.
- [124] T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744-5758.
- [125] En intramoléculaire, voir par exemple: a) L. Ackermann, L. T. Kaspar, A. Althammer, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1975-1978 ; b) B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1471-1474 ; en intermoléculaire, voir par exemple : c) D. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4179-4182 ; d) L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14542-14543 ; e) L. Yang, L.-W. Xu, C.-G. Xia, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2882-2885.
- [126] I. Dion, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8233-8235.
- [127] L. Ackermann, A. Althammer, *Synlett*, **2008**, *7*, 995-998.
- [128] N. D. Shapiro, V. Rauniyar, G. L. Hamilton, J. Wu, F. D. Toste, *Nature*, **2011**, *470*, 245-249.
- [129] a) M. J. MacDonald, D. J. Schipper, P. J. Ng, J. Moran, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20100-20103 ; b) M. J. MacDonald, C. R. Hesp, D. J. Schipper, M. Pesant, A. M. Beauchemin, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 2597-2601.
- [130] N. Guimond, M. J. MacDonald, V. Lemieux, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16571-16577.
- [131] Revues sur le sujet : a) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4555-4563 ; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180-3211 ; c) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382-5391 ; d) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351-3378 ; e) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1657-1712 ; f) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536-6544.
- [132] a) M. A. Carvajal, J. J. Novoa, S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1465-1477 ; b) H. Ito, T. Saito, T. Miyahara, C. Zhong, M. Sawamura, *Organometallics*, **2009**, *28*, 4829-4840 ; c) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3001-3004 ; d) C. Khin, A. S. K. Hashmi, F. Rominger, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 1063-1069.
- [133] Voir par exemple : a) R. Kinjo, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5560-5563 ; b) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9066-9073 ; c) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C.-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4175-4178 ; d) W.-J. Shi, Y. Liu, P. Butti, A. Togni, *Adv. Syn. Catal.*, **2007**, *349*, 1619-1623 ; e) M. W. Johnson, S. L. Shevick, F. D. Toste, R. G. Bergman, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1023-1027.
- [134] a) M. W. Johnson, S. L. Shevick, F. D. Toste, R. G. Bergman, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1023-1027 ; b) G. Klatt, R. Xu, M. Pernpointner, L. Molinari, T. Q. Hung, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, H. Köppel, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 3954-3961.
- [135] a) G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 853-864 ; b) G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Organometallics*, **2010**, *29*, 5919-5926.
- [136] a) R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard, III, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 226-233 ; b) K. E. Roth, S. A. Blum, *Organometallics*, **2010**, *29*, 1712-1716 ; c) T. J. Brown, D. Weber, M. R. Gagné, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9134-9137 ; d) Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18022-18023.
- [137] Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13064-13071.
- [138] a) R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2452-2453 ; b) B. N. Nguyen, L. A. Adrio, E. M. Barreiro, J. B. Brazier, P. Haycock, K. K. Hii, M. Nachtegaal, M. A. Newton, J. Szlachetko, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2395-2402 ; c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496-499.
- [139] M. Kojima, K. Mikami, *Synlett*, **2012**, *23*, 57-61.
- [140] a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351-3378 ; b) K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5175-5178.
- [141] Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5372-5373.
- [142] a) M. P. Munoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1293-1300 ; b) I. Alonso, B. Trillo, F. Lopez, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledos, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13020-13030 ; c) S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2912-2915 ; d) K. Wilckens, D. Lentz, C. Czekelius, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1287-1290.
- [143] a) L. Liu, F. Wang, W. Wang, M. Zhao, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 555-564 ; b) Y. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2224-2232 ; c) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15331-15342 ; d) A. S. K. Hashmi, *Nature*, **2007**, *449*, 292-293.

- [144] Bien que rares, des exemples utilisant d'autres sels métalliques ont été publiés : a) W. Fang, M. Presset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 5439-5446 ; b) A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5848-5852.
- [145] a) S. G. Weber, D. Zahner, F. Rominger, B. F. Straub, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 11325-11327 ; b) A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5782-5785.
- [146] a) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Syn. Catal.*, **2011**, *353*, 3451-3466 ; b) X. Giner, C. Najera, *Synlett*, **2009**, 3211-3213.
- [147] a) D. Weber, M. R. Gagné, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4962-4965 ; b) 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*, 9012-9019 ; c) Y. Su, M. Lu, B. Dong, H. Chen, X. Shi, *Adv. Syn. Catal.*, **2014**, *356*, 692-696.
- [148] a) Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 12264-12271 ; b) H. Schmidbaur, A. Hamel, N. W. Mitzel, A. Schier, S. Nogal, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 4916-4921 ; c) A. Hamel, N. W. Mitzel, H. Schmidbaur, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5106-5107 ; d) K. Zhang, J. Prabhavathy, J. H. K. Yip, L. L. Koh, G. K. Tan, J. J. Vittal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8452-8453 ; e) S. G. Weber, F. Rominger, B. F. Straub, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2863-2867.
- [149] M. Contel, J. Jimenez, P. G. Jones, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2515-2518.
- [150] R. Uson, A. Laguna, M. V. Castrillo, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **1979**, *9*, 317-324.
- [151] O. Kanno, W. Kuriyama, Z. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9919-9922.
- [152] Y.-W. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2224-2232.

Chapitre I :
Hydroamination intramoléculaire
asymétrique d'alcènes non activés
catalysée par des complexes
mononucléaires d'or.

Introduction

Dans l'introduction bibliographique de ce manuscrit, plusieurs stratégies ont été évoquées pour tâcher de favoriser les réactivités et énantiosélectivités de la réaction d'hydroamination asymétrique catalysée par l'Au(I). L'une d'entre elles repose sur l'utilisation de complexes mononucléaires d'Au(I) composés de ligands de type phosphine ou aminocarbène (NHC) (cf. figure 1, **A**).¹ Nous avons retenu cette stratégie en l'appliquant au cas de l'hydroamination intramoléculaire.

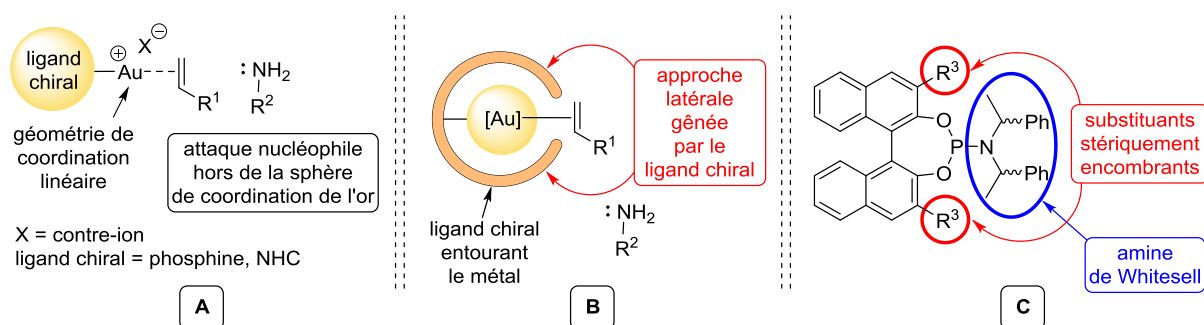


Figure 1 : A. utilisation de complexes mononucléaires d'Au(I) pour l'hydroamination
B. hypothèse de l'influence des substituants encombrants en catalyse
C. structure générale des ligands phosphoramidites de type BINOL stériquement encombrés

Il a été mentionné précédemment que la catalyse de cette réaction par l'Au(I) pose plusieurs problèmes dus au mode de coordination linéaire du métal (cf. figure 1, **A**). Un paramètre clé en catalyse asymétrique utilisant des complexes d'or est la distance importante entre le ligand chiral et un substrat coordonné. En effet, dans le cas de ces catalyseurs, la coordination linéaire induit une difficulté de transfert de chiralité lors de la formation du produit de réaction.

Pour pallier cela, nous avons émis au laboratoire l'hypothèse que la diminution de l'espace disponible autour de l'atome d'or diminuerait les possibilités d'approche du nucléophile, l'alcène étant coordonné au métal en mode linéaire. Cela favoriserait ainsi la formation d'un énantiomère du produit (cf. figure 1, **B**). Nous avons ainsi cherché à synthétiser des ligands phosphoramidites à chiralité axiale dérivés du binaphthol (ou BINOL)

¹ Rappel des travaux utilisant cette stratégie qui ont été publiés : a) L. Liu, F. Wang, W. Wang, M. Zhao, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 555-564 ; b) Y. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2224-2232 ; c) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 15331-15342 ; d) A. S. K. Hashmi, *Nature*, **2007**, 449, 292-293.

substitués sur les positions 3 et 3' afin d'augmenter l'encombrement stérique à proximité du centre métallique (cf. figure 1, C). Notons que l'amine de Whitesell présentée sur ce schéma contribue encore à accroître l'encombrement du ligand grâce à ses substituants chiraux volumineux.

Ces ligands ont ensuite été testés en catalyse sur des réactions d'hydroamination intramoléculaire catalysées par l'or. Les aminoallènes avaient été étudiés au laboratoire, notamment en 2011 durant mon master sous l'encadrement du doctorant Florian Medina, du Dr. Francine Agbossou-Niedercorn (DR) et du Dr. Christophe Michon (CR). Les résultats obtenus avaient permis de valider cette démarche d'optimisation des ligands chiraux (cf. figure 2).²

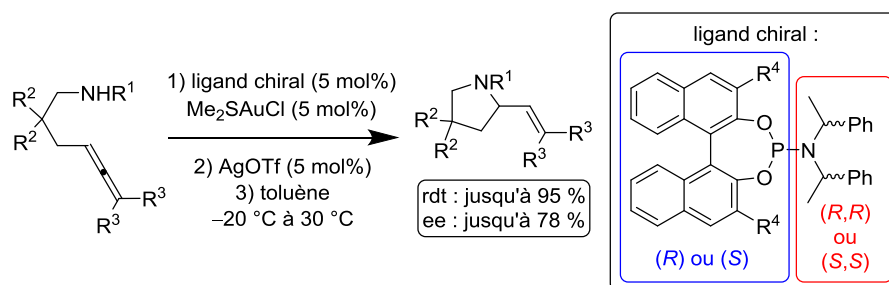


Figure 2 : hydroamination intramoléculaire des aminoallènes par des complexes phosphoramidites d' Au(I)

Encouragés par ces résultats, nous avons décidé d'appliquer ce système catalytique au cas plus difficile des aminoalcènes. Ces travaux ont cette fois été réalisés durant ma thèse et ont également fait l'objet d'une collaboration avec Florian Medina. L'ensemble des résultats obtenus sera résumé dans ce chapitre, incluant ainsi ceux déjà décrits dans le manuscrit de thèse de Florian Medina. Avant de présenter ces travaux en détail et par souci de transparence, voici quelques précisions sur la répartition du travail au laboratoire entre Florian Medina et moi-même : les synthèses des ligands phosphoramidites chiraux et des substrats nécessaires aux réactions catalytiques ont été réalisées par Florian Medina. J'ai également participé à ce travail en réitérant la synthèse de certains substrats. Florian Medina a aussi mené des essais préliminaires concernant les substrats, l'étude d'additifs et la sélection du meilleur sel d'argent.

² a) C. Michon, F. Medina, M.-A. Abadie, F. Agbossou-Niedercorn, *Organometallics*, **2013**, 32, 5589-5600 ; b) F. Medina, *Réactions d'Hydroamination Inter- et Intramoléculaires des Alcènes Catalysées par des Complexes de Cuivre, d'Argent et d'Or*, Thèse, soutenue à Villeneuve d'Ascq, **2012**.

Mon travail a d'abord consisté à synthétiser des complexes aminocarbènes d'Au(I) et (III) ainsi qu'à les étudier en hydroamination. J'ai ensuite testé en catalyse des complexes d'or portant des ligands phosphoramidites chiraux commerciaux ou synthétisés au laboratoire par Florian Medina.

Dans ce chapitre, les synthèses des substrats, des ligands phosphoramidites chiraux et des complexes aminocarbènes chiraux d'Au(I) et (III) seront présentées en premier lieu. Après des travaux préliminaires permettant d'identifier le type de catalyseur donnant les meilleurs résultats, nous décrivons l'optimisation de ce système catalytique par l'étude des paramètres expérimentaux et du catalyseur lui-même. Enfin, quelques essais complémentaires permettant de cerner les limites de notre système seront présentées en fin de chapitre.

I) Synthèse des substrats

Les substrats utilisés pour l'étude de la réaction d'hydroamination intramoléculaire asymétrique sont des molécules non commerciales synthétisées en plusieurs étapes. Ces molécules sont des aminoalcènes portant différentes fonctions sur l'atome d'azote. On réalise tout d'abord la synthèse du précurseur aminoalcène (cf. figure 3) avant de dériver la fonction amine (cf. tableau 1). La première étape consiste en l'addition des dérivés nitriles **1a-c** sur des oléfines bromées en présence d'une base (NaH ou LDA) Les nitriles **2a-f** ainsi obtenus sont réduits par LiAlH₄ pour donner les amines primaires désirées **3a-f**.

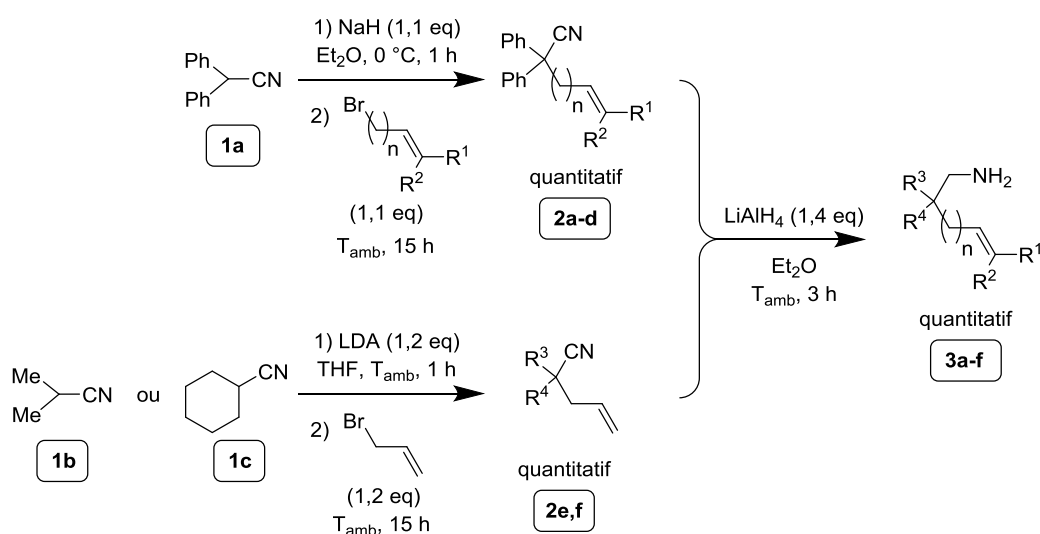


Figure 3 : synthèse des substrats - synthèse des analogues amines primaires

Les composés **3a-f** sont ensuite fonctionnalisés suivant une procédure spécifique à chaque groupement à introduire (cf. tableau 1).

Tableau 1 : synthèse des substrats par fonctionnalisation des amines primaires

Entrée	Amine	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Conditions opératoires	Rdt isolé (%)
1	3a	1	H	H	Ph	Ph	Bn	1) PhCHO (1 eq), EtOH, T _{amb} , 3 h 2) NaBH ₄ , T _{amb} , 18 h	4a 77
2	3a	1	H	H	Ph	Ph	CH ₂ Cy	1) CyCHO (1 eq), EtOH, T _{amb} , 3 h 2) NaBH ₄ , T _{amb} , 18 h	4b 86
3	3a	1	H	H	Ph	Ph	Ts	Chlorure de <i>p</i> -toluène-sulfonyle (1,1 eq), pyridine (2 eq), toluène, T _{amb} , 24 h	4c 60
4	3a	1	H	H	Ph	Ph	Ac	CH ₃ COCl (1 eq), NEt ₃ (2 eq) CH ₂ Cl ₂ , T _{amb} , 12 h	4d 46
5	3a	1	H	H	Ph	Ph	Bz	PhCOCl (1 eq), NEt ₃ (2 eq) CH ₂ Cl ₂ , T _{amb} , 12 h	4e 24
6	3a	1	H	H	Ph	Ph	Boc	Boc ₂ O (1,2 eq) Et ₃ N (1,4 eq) CH ₂ Cl ₂ , T _{amb} , 12 h	4f 85
7	3a	1	H	H	Ph	Ph	Cbz	Chloroformate de benzyle (1,1 eq) EtOH/H ₂ O (1/1) T _{amb} , 0,75-12 h	4g 44
8	3b	1	H	Me	Ph	Ph	Cbz		4h 43
9	3c	1	Me	Me	Ph	Ph	Cbz	Chloroformate de benzyle (1,1 eq), NaHCO ₃ (1,5 eq), EtOH/H ₂ O (1/1) T _{amb} , 1 h	4i 45
10	3d	2	H	H	Ph	Ph	Cbz		4j 45
11	3e	1	H	H	Me	Me	Cbz	Chloroformate de benzyle (1,1 eq), NaHCO ₃ (1,5 eq), EtOH/H ₂ O (1/1) T _{amb} , 1 h	4k 33
12	3f	1	H	H	-(CH ₂) ₅ -	-	Cbz		4l 87
13	3a	1	H	H	Ph	Ph	CONHPh	Isocyanate de phényle (1 eq)	4m 80
14	3e	1	H	H	Me	Me	CONHPh	THF, 0 °C puis T _{amb} , 15-48 h	4n 82

14 substrats ont ainsi été synthétisés suivant des protocoles expérimentaux décrits dans la bibliographie. Les modes opératoires correspondants sont détaillés dans la partie expérimentale.

II) Synthèse de ligands phosphoramidites et des complexes aminocarbènes d' Au(I) et (III)

1) Synthèse des ligands phosphoramidites

Comme cela a déjà été mentionné, la synthèse de ces ligands a été réalisée au laboratoire par Florian Medina.^{2b} Cette dernière est décrite ici pour information.

Afin d'obtenir des ligands phosphoramidites chiraux stériquement encombrés, les composés (*R*)- ou (*S*)-binaphthols ont d'abord été fonctionnalisés en positions 3 et 3', puis les phosphoramidites sont obtenus en plusieurs étapes avec introduction d'une fonction amine chirale. La synthèse démarre par une protection des fonctions hydroxy des BINOL (*R*)- ou (*S*)-**5** sous forme d'éther MOM (méthoxyméthyle) (*R*)- ou (*S*)-**6** (cf. figure 4). La seconde étape vise à réaliser la lithiation à basse température des positions 3 et 3' du BINOL, suivie d'une iodation. Ces étapes de synthèse sont inspirées des travaux de l'équipe de Chong³ et permettent d'obtenir les produits (*R*)- ou (*S*)-**7** avec de bons rendements.

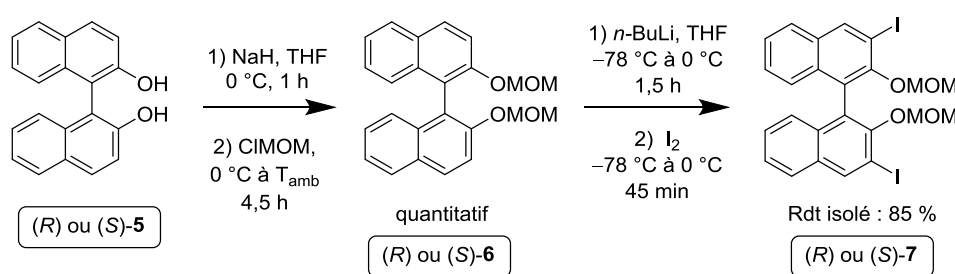


Figure 4 : synthèse du dérivé BINOL diiodé

Ensuite, l'étape clef de cette synthèse consiste à réaliser un couplage au palladium de Suzuki-Miyaura⁴ entre des acides boroniques et les composés diiodés (*R*)- ou (*S*)-**7**. Le

³ T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2701-2704.

⁴ Voir par exemple : a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3047-3101 ; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 2457-2483 ; c) A. Suzuki, in: F. Diederich, P.J. Stang Edition, *Metal-catalyzed Cross-*

précatalyseur de Pd(0), Pd(PPh₃)₄, a été préparé au laboratoire. La réaction de Suzuki-Miyaura a été réalisée en utilisant un mode opératoire décrit par les groupes de Schrock et Hoveyda (cf. tableau 2).⁵ Il est apparu nécessaire de contrôler cette réaction afin de limiter la formation du produit d'homocouplage du réactif acide boronique. Ceci est réalisable si l'on maintient une concentration faible en acide boronique dans le milieu réactionnel tout au long de la réaction. Pour ce faire, un pousse-seringue est utilisé. Il est à noter que les rendements plus faibles obtenus dans le cas des BINOL substitués par des groupements très encombrés (entrées 2 et 3) sont à relier à la formation de quantités importantes de produit monosubstitué.

Tableau 2 : synthèse de diols fonctionnalisés par la méthode de Suzuki-Miyaura⁵

Entrée	R ¹	Rdt Isolé (%)
1 ^a		8a 85
2		8b 62
3		8c 66

^a Conditions réactionnelles utilisées : Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), PhB(OH)₂ (3,5 eq), Na₂CO_{3aq} (5,2 eq, 2M), DME, reflux, 20 h.

Remarquons qu'il est possible de réaliser cette transformation différemment, en positionnant l'acide boronique sur le BINOL en positions 3 et 3' puis en réalisant le couplage avec l'iodoaryle désiré.⁶ Enfin, le couplage au palladium peut être remplacé par un couplage

Coupling Reactions, VCH, Weinheim, **1998**, pp. 49-97 ; d) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419-422 ; e) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749-1758 ; f) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513-519.

⁵ R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics*, **2007**, 26, 2528-2539.

⁶ K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7536-7538.

de Kumada catalysé au nickel.⁷ Toutefois, la mise en œuvre peut être plus difficile car les catalyses au nickel sont plus délicates à réaliser que celles au palladium.

L'étape suivante est la déprotection des fonctions hydroxy en suivant un protocole décrit par McMillan basé sur un traitement acide (cf. figure 5).⁸ Les produits de réaction **9a-c** sont obtenus quantitativement et sont utilisés dans l'étape suivante sans purification.

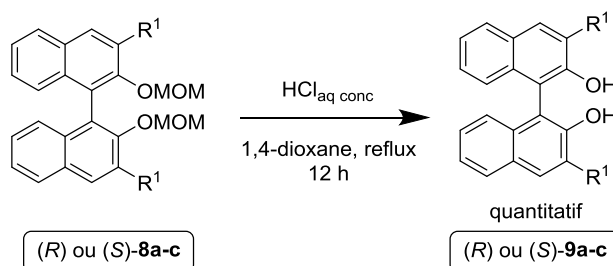


Figure 5 : déprotection des fonctions alcool

Une autre modification structurale du BINOL a été ciblée par introduction d'un groupement benzhydryle. Le schéma de synthèse comporte deux étapes (cf. figure 6). Au cours de la première, une déprotonation en positions 3 et 3' de (R)- ou (S)-**6** suivie de la réaction avec la benzophénone conduit au composé (R)- ou (S)-**8d**. Ce dernier réagit ensuite avec l'acide chlorhydrique pour fournir directement le BINOL (R)- ou (S)-**9d** substitué en positions 3 et 3' par le benzhydryle.

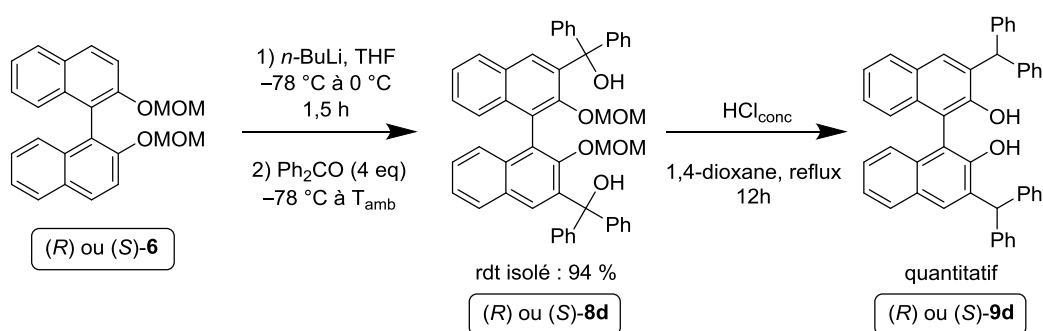


Figure 6 : synthèse du produit 9d

⁷ 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*, 8251-8259 ; b) D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 393-406 ; c) Q. S. Hu, D. Vitharana, L. Ou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2123-2126.

⁸ R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 84-86.

La dernière séquence réactionnelle permet de préparer les ligands selon un protocole "one pot". On commence par réaliser la condensation de l'amine de Whitesell **10** avec du PCl_3 en présence de triéthylamine, s'ensuit l'addition du BINOL **9** (cf. figure 7). Les ligands ainsi synthétisés sont archivés dans le tableau 3.

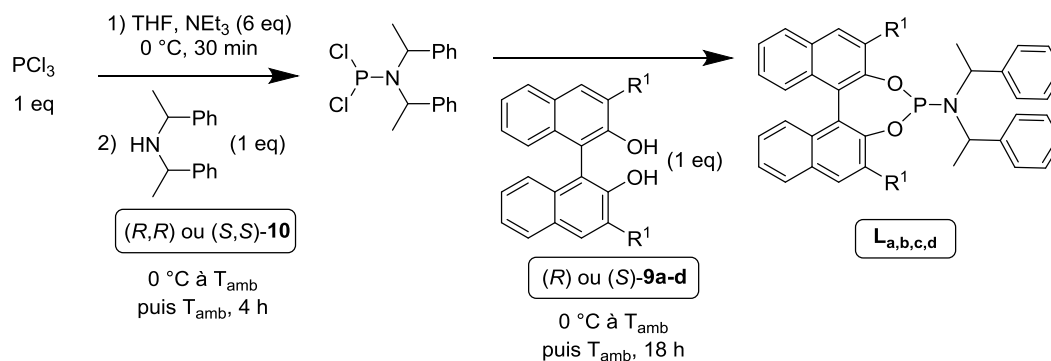


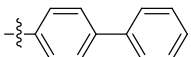
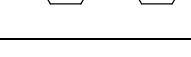
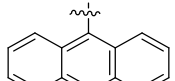
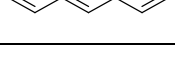
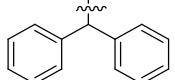
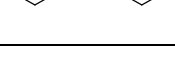
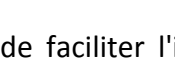


Figure 7 : dernière étape de la synthèse : formation des phosphoramidites

Tableau 3 : formation des phosphoramidites - résultats obtenus

Entrée	R^1	Configuration du BINOL 9b-d	Configuration de l'amine 10	Rdt isolé en ligand (%)
1	H	(<i>S</i>)	(<i>R,R</i>)	75 (<i>S,R,R</i>)-L ₁
2		(<i>S</i>)	(<i>R,R</i>)	82 (<i>S,R,R</i>)-L _a
3		(<i>R</i>)	(<i>R,R</i>)	74 (<i>R,R,R</i>)-L _a
4		(<i>S</i>)	(<i>S,S</i>)	47 (<i>S,S,S</i>)-L _a
5		(<i>R</i>)	(<i>S,S</i>)	83 (<i>R,S,S</i>)-L _a
6		(<i>R</i>)	(<i>S,S</i>)	52 (<i>R,S,S</i>)-L _b
7		(<i>R</i>)	(<i>R,R</i>)	62 (<i>R,R,R</i>)-L _b
8		(<i>R</i>)	(<i>S,S</i>)	33 (<i>R,S,S</i>)-L _c
9		(<i>R</i>)	(<i>R,R</i>)	46 (<i>R,R,R</i>)-L _c
10		(<i>R</i>)	(<i>S,S</i>)	71 (<i>R,S,S</i>)-L _d
11		(<i>S</i>)	(<i>S,S</i>)	60 (<i>S,S,S</i>)-L _d
12		(<i>S</i>)	(<i>R,R</i>)	72 (<i>S,R,R</i>)-L _d

Afin de faciliter l'identification de la configuration du ligand employé, la notation utilisée précise d'abord la configuration du BINOL, puis la configuration des deux substituants de l'amine **10**. Les différents diastéréomères des ligands ont été synthétisés

dans l'optique d'étudier les effets "match/mismatch"⁹ potentiels sur la réaction d'hydroamination intramoléculaire. Les ligands sont robustes vis à vis de l'oxydation de l'atome de phosphore ce qui permet en particulier de les purifier par chromatographie sur gel de silice. Les rendements obtenus sont très dépendants de la qualité du réactif PCl_3 utilisé, qui subit une dégradation rapide et graduelle. Le ligand **(S,R,R)-L₁**¹⁰ (entrée 1) a également été synthétisé en quantité suffisante pour permettre d'optimiser les conditions de la réaction d'hydroamination.

La synthèse des phosphoramidites réalisée par Florian Medina a ainsi permis la préparation de ligands de structure et de configuration variées pour l'hydroamination catalysée par l'Au(I). Les ligands obtenus ont été évalués en hydroamination intramoléculaire asymétrique des aminoalcènes.

2) Synthèse des complexes diaminocarbènes d'Au(I) et (III)

Bien que connus de longue date, les aminocarbènes¹¹ sont actuellement étudiés plus intensément en catalyse organométallique et organique. Ils s'imposent maintenant comme des « structures privilégiées » à fort potentiel, comme le démontrent leurs applications récentes en catalyse.^{12,13}

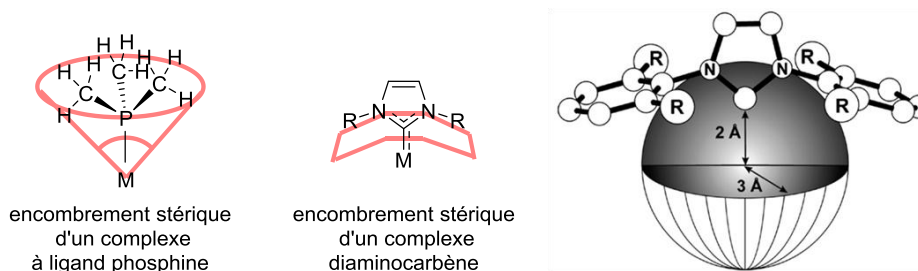


Figure 8 : propriétés stériques des complexes à base d'une phosphine ou d'un diaminocarbène

⁹ S. M. Asamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1985**, *24*, 1-30.

¹⁰ 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*, 6285-6299.

¹¹ a) D. Bourissou, O. Guerret, F. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-91 ; b) Y. Canac, M. Soleilhavoup, S. Conejero, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 3857-3865.

¹² a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606-5655 ; b) N. Marion, S. Diez-Gonzales, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, *46*, 2988-3000.

¹³ a) F. Wang, L.-J. Liu, W. Wang, S. Li, M. Shi, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 804-853 ; b) R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, *257*, 755-766 ; c) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature*, **2014**, *510*, 485-496.

Les ligands NHC sont particulièrement donneurs en électrons ce qui permet souvent une bonne stabilité des complexes formés.¹⁴ En outre, les précurseurs imidazoliums et imidazoliniums permettant la synthèse des aminocarbènes¹⁵ sont souvent des molécules stables, ce qui n'est pas systématiquement le cas des ligands phosphines. Du fait de leur originalité et de leurs propriétés différentes, les ligands aminocarbènes se distinguent des phosphines tant du point de vue stérique qu'électronique¹⁶ (cf. figure 8). Du point de vue électronique, les aminocarbènes sont des σ -donneurs plus forts que les phosphines mais des π -accepteurs plus faibles que ces dernières. Enfin, le caractère π -donneur des aminocarbènes est souligné lors de la coordination de certains métaux.

Les propriétés stériques de ces deux familles de ligands sont différentes : les ligands phosphines auront ainsi tendance à occuper un espace de type conique alors que les ligands NHC occuperont plutôt un espace de type sphérique plus proche du métal (cf. figure 8). Cette propriété particulière des aminocarbènes est intéressante dans le cadre de notre stratégie visant à "envelopper" l'atome d'or avec un ligand chiral pour un meilleur transfert de l'information stéréochimique. Des catalyseurs à l'or ont ainsi été développés pour différentes réactions¹⁷ dont l'hydroamination.¹⁸

On a ainsi choisi de synthétiser différents complexes d'Au(I) et d'Au(III) portant des ligands NHC pour les évaluer en hydroamination asymétrique (cf. figure 9).

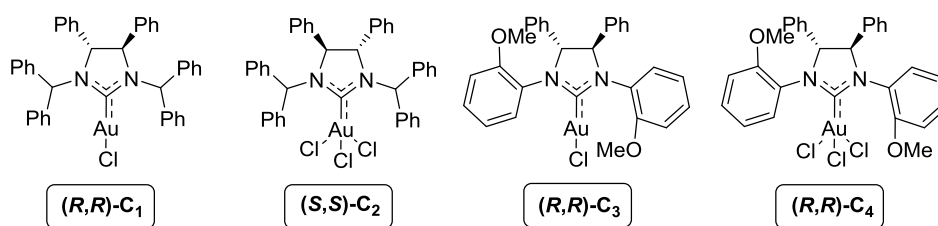


Figure 9 : complexes d'Au(I) et d'Au(III) à base de ligands diaminocarbènes (NHC)

¹⁴ P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2005**, *24*, 2411-2418.

¹⁵ L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Lapponnaz, V. César, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705-2733.

¹⁶ a) S. Diez-Gonzales, S.P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 874-883 ; b) H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 687-703 ; c) D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6723-6753.

¹⁷ a) Y.-M. Wang, C. N. Kuzniewski, V. Rauniyar, C. Hoong, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12972-12975 ; b) Y. Matsumoto, K. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4578-7581 ; c) Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 404-406 ; d) W. Wang, J. Wang, F. Wang, M. Shi, *Organometallics*, **2011**, *30*, 3859-3869 ; e) A. Aranz, C. Gonzalez-Arellano, A. Juan, G. Villaverde, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3001-3003.

¹⁸ a) X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3166-3169 ; b) X. Zeng, G. D. Frey, S. Kouzar, G. Bertrand, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3056-3060 ; c) X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8690-8696 ; d) R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5560-5563.

La synthèse des complexes **C₁** et **C₃** (cf. figure 9) a déjà été publiée^{17b,c,19} et se réalise en trois étapes successives (cf. figure 10). Dans chaque cas, le précurseur 1,2-diphényléthane-1,2-diamine **11** est d'abord disubstitué. On applique une réaction de substitution nucléophile pour préparer l'intermédiaire **12** (étape 1)¹⁹ et une réaction de Buchwald-Hartwig pour former le composé **13** (étape 1'). Les produits de réaction **12** et **13** sont obtenus avec de bons rendements. La synthèse se poursuit avec la formation des imidazoliums **14** et **15** correspondants par réaction des diamines **12** et **13** avec du triéthylorthoformate en présence de NH₄BF₄.^{17b,20} L'étape finale de la synthèse consiste en une métallation à l'argent en présence d'un agent chlorant afin de limiter le nombre d'espèces organométalliques formées.¹⁹ Après cette étape, une transmétallation utilisant le précurseur Me₂SAuCl permet d'obtenir les complexes d'Au(I) **C₁** et **C₃**. Cette dernière étape est très dépendante du temps de réaction, puisque dans le cas du complexe **C₁**, un temps de réaction de 3 jours permet d'atteindre 71 % de rendement isolé au lieu de 42 % en une nuit de réaction. Notons que les complexes d'Au(I) obtenus peuvent être stockés à l'air libre sans dégradation.

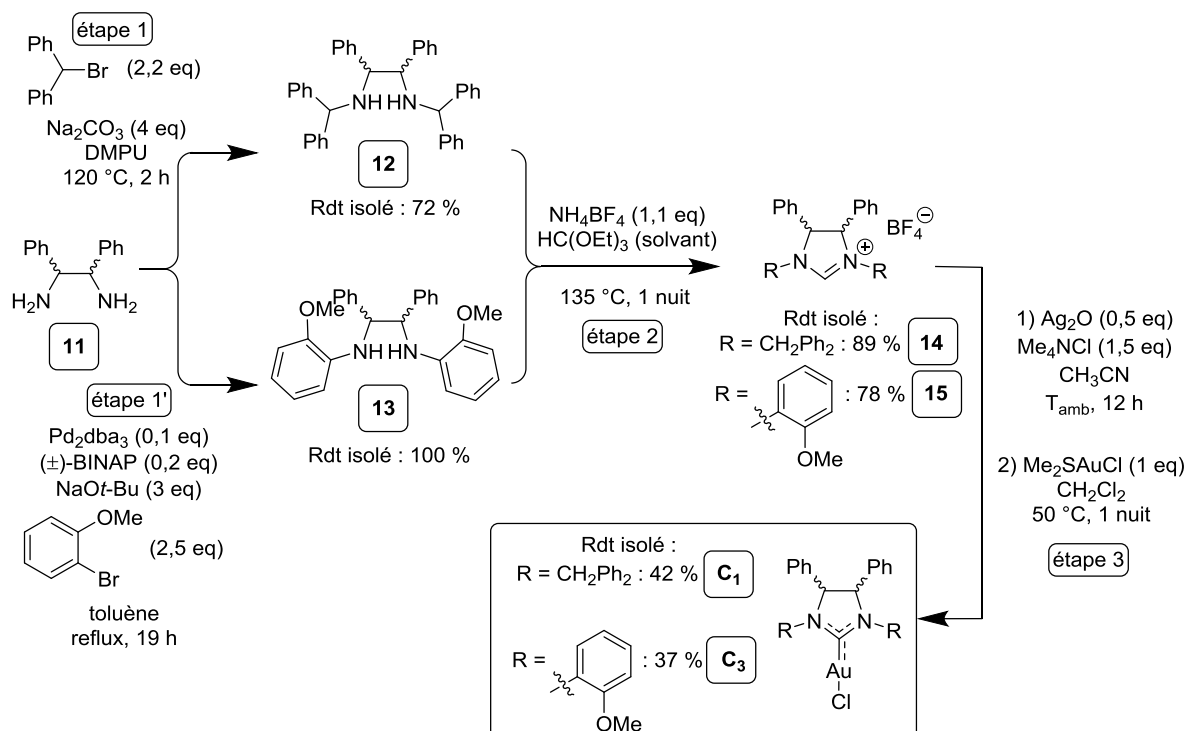


Figure 10 : synthèse des complexes aminocarbènes d'Au(I) **C₁** et **C₃**

¹⁹ K. B. Selim, Y. Matsumoto, K. Yamada, K. Tomioka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8733-8735.

²⁰ S. Saba, A. Brescia, M. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5031-5034.

La synthèse des complexes d'Au(III) **C**₂ et **C**₄ n'a quant à elle jamais été rapportée. Elle se réalise facilement en oxydant les complexes **C**₁ et **C**₃ par le dichlorure d'iodobenzène **16**. Cette procédure d'oxydation directe a été rapportée par le groupe de Nolan pour d'autres complexes aminocarbènes d'Au(I).^{21,22} La réaction est présentée en figure 11. De bonnes valeurs de rendements sont obtenues.

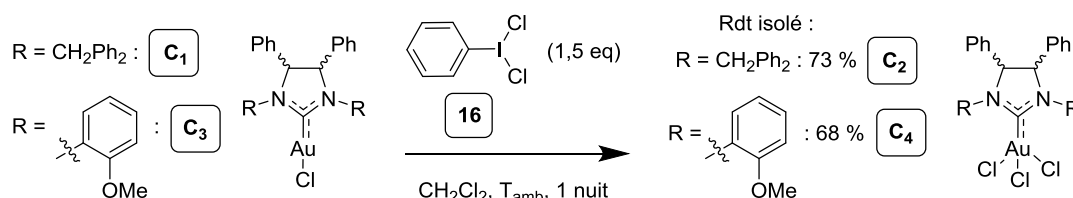


Figure 11 : formation des complexes d'Au(III) **C**₂ et **C**₄

Notons que cette réaction peut être réalisée à l'air libre, réactifs comme produits n'étant pas sensibles à la présence d'air et d'eau. Les complexes d'Au(III) ainsi formés permettront de comparer l'activité catalytique d'espèces à base d'Au(I) et d'Au(III) de structures presque semblables.

III) Etude préliminaire pour l'identification du meilleur ligand

1) Ligands monophosphorés - complexes d'Au(I)

L'activité catalytique de complexes mononucléaires d'Au(I) possédant un ligand phosphine ou aminocarbène a d'abord été étudiée en série racémique afin d'identifier le ou les substrats les mieux activés.

Une étude préliminaire avait été menée par Florian Medina dans ce sens en présence de PPh₃AuCl, en utilisant une température de 80 °C. Nous avons examiné le complexe d'Au(I) cationique généré en présence du triflate d'argent. Ce dernier a déjà permis d'obtenir de bons résultats en catalyse asymétrique avec des complexes d'Au(I),²³ y compris en hydroamination.^{23b} Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

²¹ P. de Frémont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1376-1385.

²² A. Zielinska, L. Skulski, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1087-1089.

²³ Voir par exemple : a) M. A. Tarselli, A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6670-6673 ; b) Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5372-5373.

Une première analyse des conversions montre que seuls quelques substrats sont transformés. Pour les aminoalcènes à fonction tosylé **4c** et urée **4m**, la réaction se produit et permet en 20 h d'atteindre une conversion supérieure à 95 % (entrées 3 et 10). L'usage d'un catalyseur d'Au(I) portant un ligand aminocarbène (IPrAuCl) au lieu d'un ligand phosphine permet un gain de 40 % de conversion du substrat *N*-benzylcarbamate **4g** (entrées 6 et 7). Par ailleurs, on peut remarquer que les substrats **4a** et **4b** portant des fonctions amines riches en électrons ne sont pas transformés (entrées 1 et 2) même à 120 °C. Les substrats portant des amines moins nucléophiles avec des groupements protecteurs électrodonneurs ne réagissent pas systématiquement (entrées 4 et 5), ce qui révèle une influence importante des substituants portés par l'atome d'azote. Cette tendance est également observée en ce qui concerne la fonction alcène, puisque la présence de substituants alkyles supplémentaires empêche toute réactivité (entrées 8 et 9).

Tableau 4 : étude préliminaire sur différents substrats - réalisée par Florian Medina

Entrée	Substrat	R ¹	R ¹	R ¹	Conversion (%) ^a
1^b	4a	Bn	H	H	17a 0
2^b	4b	CH ₂ Cy	H	H	17b 0
3	4c	Ts	H	H	17c > 95
4	4d	Ac	H	H	17d 0
5	4e	Bz	H	H	17e 0
6	4g	Cbz	H	H	17g 50
7^c	4g	Cbz	H	H	17g 90
8^c	4h	Cbz	Me	H	17h 0
9^c	4i	Cbz	Me	Me	17i 0
10	4m	CONHPh	H	H	17m > 95

^a Déterminée par RMN ¹H. ^b Résultat similaire à 120 °C. ^c Utilisation de IPrAuCl (cf. figure 12, A) (5 mol%) au lieu de PPh₃AuCl (5 mol%).

Au regard de ces premiers résultats, il apparaît que la réaction d'hydroamination des aminoalcènes peut être catalysée par des complexes mononucléaires d'Au(I) à ligand phosphine. Nous avons poursuivi cette étude en faisant varier le ligand phosphoré chiral associé à l'or. Sur la base des résultats préliminaires et de travaux publiés,²⁴ nous avons sélectionné le substrat **4g** pour cette étude. Ce choix est aussi basé sur le bénéfice que peut apporter la fonction carbamate d'un point de vue mécanistique. En effet, comme décrit dans l'introduction bibliographique, le groupe d'Ujaque a rapporté l'influence bénéfique de la fonction carbamate qui permet d'abaisser la barrière énergétique de l'étape de transfert de proton. Les auteurs suggèrent ainsi un mécanisme pour la réaction d'hydroamination passant par une étape de tautomérisation assistée par l'anion (OTf⁻) (cf. figure 12, **B**).²⁵

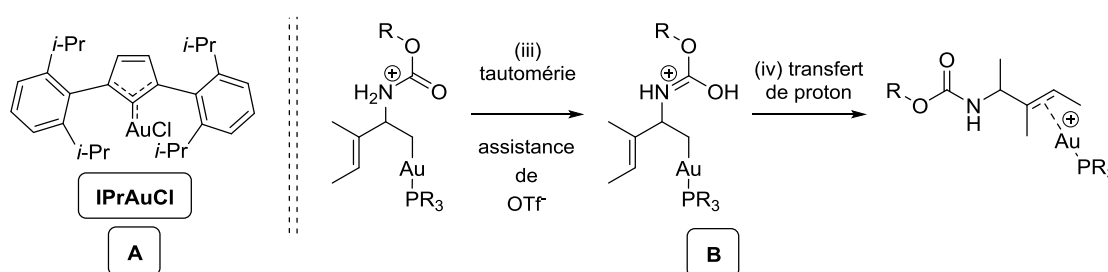


Figure 12 : A. structure d'IPrAuCl
B. rappel du mécanisme du groupe d'Ujaque²⁵

D'après certaines publications, l'utilisation d'une amine protégée par le groupement tosyl est également favorable à la réaction d'hydroamination.^{23b,26} Le substrat **4c** est donc aussi retenu pour la suite de nos travaux. Quelques tests rapides ont permis de cerner la réactivité des substrats **4c** et **4g** en présence d'un catalyseur portant le ligand chiral (*S,R,R*)-**L**₁ (cf. tableau 5). On observe ici une activité inversée par rapport au complexe PPh₃AuCl. Dans le cas du substrat **4c**, la réaction ne fonctionne pas à 30 °C (entrée 1) mais une excellente conversion est obtenue à 80 °C avec toutefois une absence totale d'énantiosélectivité (entrée 2). En revanche, la réaction fonctionne bien avec le substrat **4g** à 30 °C, permettant une bonne conversion du réactif en **17g** avec une énantiosélectivité faible.

²⁴ Voir par exemple : a) X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747-1749 ; b) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, *Adv. Syn. Catal.*, **2011**, *353*, 3451-3466.

²⁵ G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 853-864.

²⁶ Voir par exemple : a) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1798-1799 ; b) X. Giner, C. Najera, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2919-2922.

Sur la base de ces résultats, la suite de l'étude visant à examiner les ligands chiraux est réalisée avec le substrat **4g**.

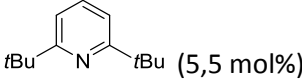
Tableau 5 : sélection du substrat pour la suite de l'étude - réalisée par Florian Medina

Entrée	Substrat	R	Température	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	
1	4c	Tos	30	17c	0	-
2	4c	Tos	80	17c	> 95	0
3	4g	Cbz	30	17g	75	15

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 220 nm.

Toutefois, avant de réaliser les essais de ligands chiraux, l'effet de différents additifs sur la catalyse a été étudié en série racémique avec le complexe PPh₃AuCl. Les résultats sont résumés dans le tableau 6. L'entrée 1 correspond au test témoin (sans additif).

Tableau 6 : utilisation d'additifs - réalisée par Florian Medina

Entrée	Additif (x mol%)	Conversion ^a (%)
1	-	50
2	PhSi(Me) ₃ (1 eq)	30
3	CaH ₂ (10 mol%)	30
4	Cs ₂ CO ₃ (5 mol%)	45
5	 (5,5 mol%)	-

^a Déterminée par RMN ¹H.

On s'aperçoit que l'utilisation d'un piège à protons en quantité stœchiométrique diminue la conversion de 30 % (entrée 2). Le même effet est observé en utilisant l'hydru de calcium ou une base minérale en quantités catalytiques (entrées 3 et 4 respectivement). Enfin, l'usage d'une base organique non coordinante comme la 2,6-di(*t*-Bu)pyridine en quantité catalytique inhibe totalement la réaction (entrée 5). Il semble ainsi difficile d'écarter complètement la contribution de protons "libres" dans le milieu réactionnel. Rappelons toutefois que les travaux de Widenhoefer et Han ont montré que l'acide triflique, même en quantité stœchiométrique, ne permettait pas l'hydroamination intramolécule du substrat **4g** malgré un chauffage de 100°C pendant 24 heures, résultat qui a été confirmé au laboratoire.^{24a} Il apparaît donc qu'une réaction catalysée par un acide de Brønsted présent dans le milieu réactionnel n'est pas envisageable.

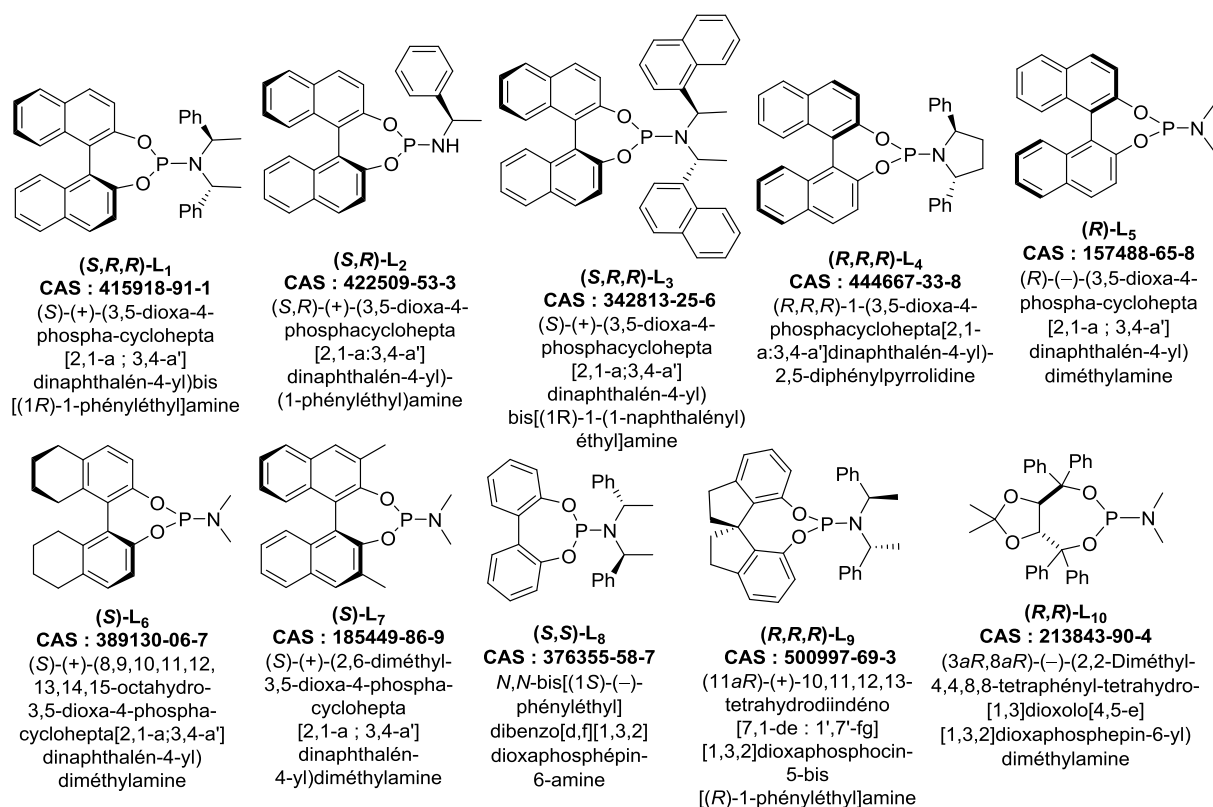


Figure 13 : ligands phosphoramidites monophosphorés

Suite à ces essais, nous nous sommes intéressés à la transformation de **4g** en présence de différents ligands phosphoramidites (cf. figure 13) qui peuvent porter la chiralité sur le fragment diol (**L₅**, **L₆**, **L₇**, **L₁₀**) ainsi que sur le substituant amine (**L₁**, **L₂**, **L₃**, **L₄**, **L₉**).

En pratique, la synthèse des complexes d'Au(I) actifs pour la catalyse se fait selon le

protocole présenté en figure 14. Le ligand chiral et le précurseur Me_2SAuCl sont mis en réaction durant 2 h, puis le triflate d'argent est ajouté au milieu réactionnel. Puis, après évaporation du solvant, le complexe d'Au(I) est transformé en espèce cationique en présence de AgOTf .

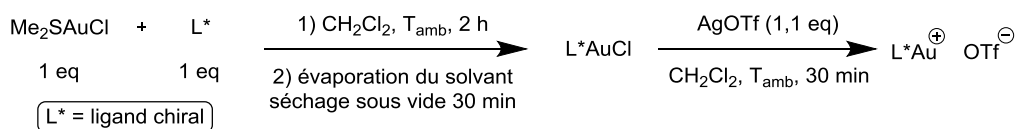


Figure 14 : synthèse du complexe d'Au(I) cationique

Ce complexe d'Au(I) cationique est alors dissous dans le solvant choisi pour la catalyse puis transféré sur le substrat. Les résultats sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : étude de l'activité de différents ligands phosphoramidites

Entrée	Ligand	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	(S,R,R)-L ₁	75	15	(R)
2	(S,S,S)-L ₁	< 5	-	-
3	(R,S,S)-L ₁	62	19	(S)
4	(S,R)-L ₂	70	5	(S)
5	(S,R,R)-L ₃	85	4	-
6	(R,R,R)-L ₄	> 95	7	(S)
7	(R)-L ₅	90	6	(S)
8	(S)-L ₆	15	4	(R)
9	(S)-L ₇	> 95	1	-
10	(S,S)-L ₈	90	12	(S)
11	(R,R,R)-L ₉	90	7	(R)
12	(R,R)-L ₁₀	> 95	8	(R)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés.²⁷

²⁷ a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865-1868 ; b) X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567 ; c) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem.*

Il ressort de cette étude que le ligand **(S,R,R)-L₁** permet d'obtenir une bonne conversion et d'atteindre la meilleure énantiosélectivité (19 %, tableau 7, entrée 3) même si cette valeur reste modérée. Lorsque l'on compare les résultats obtenus pour trois configurations de **L₁** (tableau 7, entrées 1-3), on observe pour la réaction de **4g** l'existence d'un effet "match/mismatch"⁹ entre les configurations du BINOL et de l'amine de Whitesell. Il apparaît ainsi que les configurations **(R,S,S)** ou **(S,R,R)** sont les plus favorables à l'obtention d'une énantiosélectivité notable et une bonne conversion (tableau 7, entrées 1 et 3).

Si les autres résultats obtenus dans cette étude sont plutôt décevants en matière d'énantiosélectivité, l'examen des conversions mérite quelques commentaires. Comme cela a été mentionné dans l'introduction, les ligands à squelette BINOL de chiralité axiale peuvent être comparés entre eux via leur angle dièdre associé à l'écartement entre les deux fragments naphthols (cf. figure 15, **A**). Le ligand **L₆** correspond à la version octahydrogénée du ligand **L₅**. Si le ligand **L₆** est plus donneur en électrons que **L₅**, la différence essentielle entre ces ligands concerne leur angle dièdre, plus important dans le cas du ligand partiellement hydrogéné **L₅** (cf. figure 15, **B**). Le catalyseur dérivé de **L₆** est apparu nettement moins actif que celui dérivé de **L₅**.

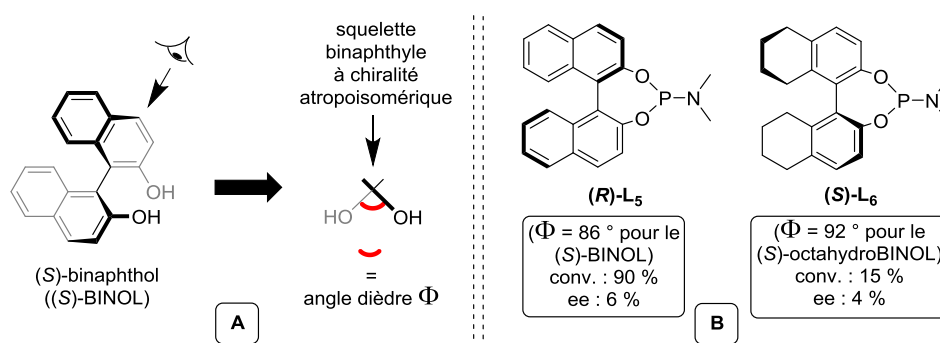


Figure 15 : A. rappel sur la définition de l'angle dièdre
B. effet de l'angle dièdre en hydroamination asymétrique

L'usage des ligands **L₁₋₅** portant des amines différentes plus ou moins volumineuses ne révèle pas d'influence très significative sur la conversion mais génère une forte baisse de l'énantiosélectivité (cf. tableau 7, entrées 1 et 3-7). La présence de substituants méthyles en positions 3 et 3' sur le ligand **L₇** permet un léger gain en conversion (tableau 7, entrées 7 et 9) ce qui devrait être favorable à l'utilisation de nos ligands **L_{b-e}** encombrés en 3 et 3'. Les

Commun., **2008**, 3552-3554 ; d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14768-14783.

squelettes non binaphthyles ne permettent pas d'atteindre de meilleurs résultats qu'avec **(S,R,R)-L₁** (tableau 7, entrées 3 et 10-12), que l'on utilise un squelette biphenyle (**L₈**, entrée 10), de type spiro (**L₉**, entrée 9) ou de type TADDOL (**L₁₀**, entrée 10).

2) Ligands diphosphorés - complexes d'Au(I)

Par comparaison avec les résultats précédents, différents ligands diphosphines (cf. figure 16) ont été appliqués en hydroamination de **4g**.

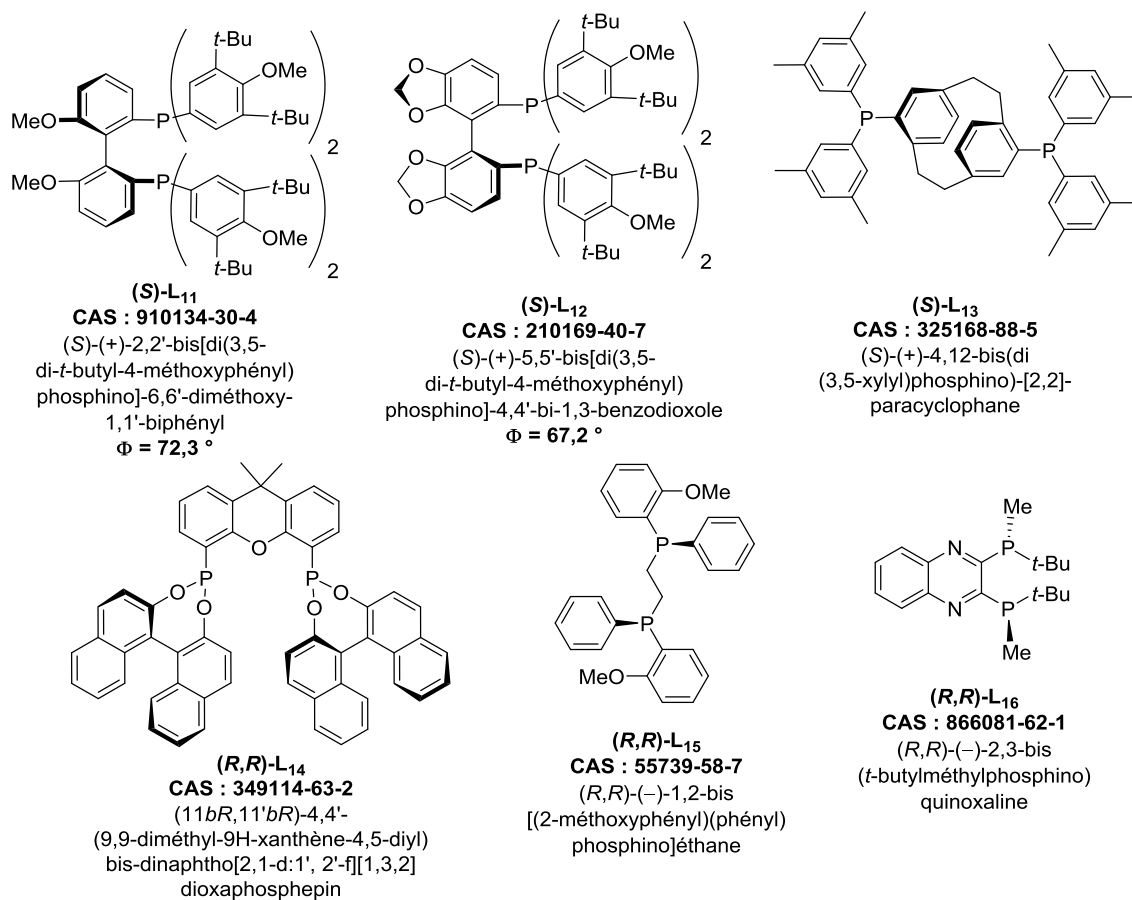


Figure 16 : ligands diphosphorés

Les conditions expérimentales employées sont les mêmes que celles utilisées lors de l'étude des ligands phosphoramidites. Les résultats sont résumés dans le tableau 8. De façon générale, si l'on se réfère aux conversions et énantiosélectivités, les catalyseurs binucléaires cationiques d'Au(I) ne sont pas meilleurs que les catalyseurs mononucléaires cationiques d'Au(I) examinés précédemment. On constate néanmoins la présence d'une activité catalytique importante en utilisant le ligand de type BIPHEP **L₁₁**

(entrée 1). L'utilisation d'un ligand de type Segphos (**L₁₂**), en revanche, ne fournit pas un catalyseur actif bien qu'il soit apparenté au ligand **L₁₁** (entrée 2). Ainsi, il semble a priori que l'angle dièdre de la Segphos (67,2 °), plus fermé que celui de la BIPHEP (72,3 °), a une influence négative sur la transformation de **4g**. Les catalyseurs portant des ligands trans (**S**)-**L₁₃** et (**R,R**)-**L₁₄** ont une activité catalytique faible (entrées 3 et 4), tout comme avec la DIPAMP (**R,R**)-**L₁₅** (entrée 5) et la quinoxaline (**R,R**)-**L₁₆** (entrée 6).

Tableau 8 : étude de l'activité de différents ligands diphosphines

Entrée	Ligand	x (mol%)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1 ^d	(S)- L₁₁	2,75	70	5	(R)
2	(S)- L₁₂	2,75	5	-	-
3	(S)- L₁₃	5,5	5	-	-
4 ^d	(R,R)- L₁₄	5,5	35	5	(S)
5	(R,R)- L₁₅	2,75	20	0	-
6	(R,R)- L₁₆	2,75	25	0	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés. ^d Essai réalisé à 80 °C.

3) Ligands aminocarbéniques - complexes d'Au(I) et (III)

Après l'étude des ligands phosphorés, nous avons examiné l'activité des complexes aminocarbènes **C₁₋₄** synthétisés, dont les structures sont rappelées en figure 17.

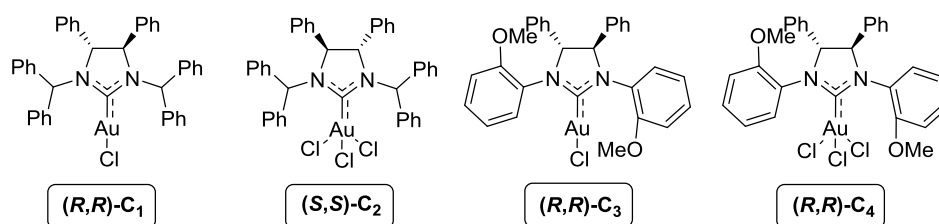


Figure 17 : complexes d'Au(I) et d'Au(III) portant des ligands aminocarbènes (NHC)

Les résultats obtenus en hydroamination asymétrique avec ces précatalyseurs sont résumés dans le tableau 9. Après variation des paramètres réactionnels, des activités catalytiques et énantiosélectivités très faibles sont obtenues uniquement avec les complexes d'Au(I) **C₁** et **C₃** (entrées 3 et 6). L'utilisation de complexes d'Au(III) n'a pas permis de réaction (entrées 4 et 7-10).

Au terme de ces différents travaux destinés à comparer l'activité catalytique démontrée par des catalyseurs d'Au(I) et (III) portant des ligands aminocarbènes, monophosphorés ou diphosphorés, on peut conclure que le ligand permettant d'aboutir aux meilleurs résultats est le phosphoramidite **(R,S,S)-** ou **(S,R,R)-L₁**. Ce ligand a donc été sélectionné pour la suite des études.

Tableau 9 : étude de l'activité des complexes aminocarbènes **C₁₋₄**

Entrée	Complexe	AgX	Solvant	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration ^c
1	(R,R)-C₁	AgOTf	TCE	30	0	-	-
2	(R,R)-C₁	AgOTf	TCE	80	0	-	-
3	(R,R)-C₁	AgOTf	TCE	130	9	5	(S)
4	(S,S)-C₂	AgOTf	TCE	30	0	-	-
5	(R,R)-C₃	AgOTf	TCE	30	0	-	-
6	(R,R)-C₃	AgOTf	TCE	80	5	4	(S)
7	(R,R)-C₄	AgOTf	TCE	30	0	-	-
8	(R,R)-C₄	AgBF ₄	TCE	100	0	-	-
9	(R,R)-C₄	AgSbF ₆	THF	60	0	-	-
10	(R,R)-C₄	AgSbF ₆	Dioxane	100	0	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés.²⁷

IV) Optimisation du système catalytique

De nombreux paramètres réactionnels sont susceptibles d'avoir une influence sur la réactivité comme sur l'énantiosélectivité d'un système catalytique. Ainsi, la température, le solvant, la nature de l'anion, la structure du substrat et du ligand sont des paramètres standards que nous avons fait varier. Les réactions catalytiques sont systématiquement menées sous une atmosphère d'azote en conditions strictes, ce qui garantit la présence de très faibles quantités d'oxygènes et d'eau.

1) Influence du solvant et de la température de réaction

Différents solvants ont été testés sur cette réaction afin de déterminer leur éventuelle influence (cf. tableau 10). La réaction est en mesure de se dérouler dans un nombre limité de solvants (entrées 1, 3-5 et 8). A l'exception du TCE et du dioxane (entrées 1 et 8), les solvants polaires représentent un mauvais choix pour cette réaction (entrées 9-12). L'usage du toluène permet d'obtenir les meilleurs résultats (entrées 2-5). La présence d'eau dans le milieu réactionnel induit une baisse de la réactivité (entrée 5). Des solvants proches du toluène comme le benzène ou le *m*-xylène donnent des résultats décevants (entrées 6 et 7).

Un point important concerne l'élimination des sels d'argent par filtration du complexe cationique sur Célite™ avant la réaction catalytique. En effet, cette étape permet de retirer la majeure partie des sels d'argent résiduels (AgCl et éventuellement des traces d'AgOTf). Que la solution contenant le complexe cationique ait été filtrée ou non, les résultats en catalyse sont identiques (entrée 3) et ne permettent pas de conclure sur la contribution potentielle de l'argent dans la réaction d'hydroamination (cf. introduction bibliographique).

Par la suite, l'influence de la température a été examinée dans le meilleur solvant identifié, à savoir le toluène (entrées 2-4). A 30 °C, aucune réaction ne se produit (entrée 2) mais à 70 °C une conversion de 95 % est atteinte (entrée 5). L'énantiosélectivité est légèrement inférieure à 70 °C (20 % d'ee, entrée 5) par rapport à celle obtenue à 50 °C (23 % d'ee, entrée 4).

Tableau 10 : étude de l'influence du solvant

Entrée	Solvant	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1^d	TCE	30	75	15	(R)
2	Toluène	30	0	-	-
3^e	Toluène	50	75	23	(S)
4	Toluène	70	95	20	(S)
5^f	Toluène	50	50	23	(S)
6	Benzène	50	0	-	-
7	<i>m</i> -xylène	50	< 10	-	-
8	1,4-dioxane	50	20	19	(S)
9	THF	50	< 5	-	-
10	CH ₂ Cl ₂	30	< 5	-	-
11	CF ₃ CH ₂ OH	50	< 5	-	-
12	CH ₃ CN	50	< 5	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés.²⁷ ^d Réalisé avec (**S,R,R**)-L₁. ^e Même résultat avec un complexe cationique préalablement filtré sur Célite™. ^f Ajout de H₂O (1 eq) au début de la réaction catalytique.

2) Influence de la structure du substrat

La poursuite de l'étude de notre système catalytique s'est faite en modifiant la structure du substrat. Divers aminoalcènes (tableau 1) ont été testés dans les meilleures conditions de catalyse. Les éléments structuraux qui ont été variés sont la nature des substituants sur les fonctions amine et oléfine, les substituants sur le bras espaceur et la longueur de la chaîne carbonée reliant les fonctions amine et alcène. Les résultats sont résumés dans le tableau 11. Nous constatons que la faisabilité de la réaction est très dépendante du substrat utilisé. Seules certaines molécules comme **4g**, **4m** et **4n** sont transformées avec une énantiosélectivité notable (tableau 11, entrées 1-3 et 13-15). Les substrats **4k**, **4l**, **4c** et **4f** sont cyclisés sans énantiosélectivité (entrées 5, 7, 10 et 12).

Concernant la nature des substituants portés par la fonction amine, nous avons choisi de n'utiliser que des groupements électro-attracteurs, car nous avons montré précédemment que l'utilisation d'amines enrichies en électrons ne permettait pas de réaliser la réaction (cf. tableau 4). Il apparaît que les groupements Cbz et CONHPh donnent les meilleurs résultats (tableau 11, entrées 1 et 13). Les substituants Tos et Boc (entrées 9-12) ne permettent pas d'obtenir des résultats satisfaisants. Il est à noter qu'en remplaçant le toluène par du TCE, une différence d'activité significative est observée avec ces substituants (entrées 10 et 12).

Tableau 11 : étude de l'influence du substrat

Entrée	Substrat	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Solvant	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	
1	4g	1	Cbz	Ph	Ph	H	Toluène	50	17g	75	23
2	4g	1	Cbz	Ph	Ph	H	TCE	30	17g	75	15
3	4g	1	Cbz	Ph	Ph	H	Toluène	30	17g	0	-
4^c	4h	1	Cbz	Ph	Ph	Me	Toluène	50	17h	0	-
5^d	4k	1	Cbz	Me	Me	H	TCE	50	17k	20	0
6^{e,f}	4k	1	Cbz	Me	Me	H	Toluène	50	17k	0	-
7^e	4l	1	Cbz	-(CH ₂) ₅	-	H	Toluène	50	17l	10	-
8^c	4j	2	Cbz	Ph	Ph	H	Toluène	50	17j	0	-
9^{e,f}	4c	1	Tos	Ph	Ph	H	Toluène	50	17c	0	-
10	4c	1	Tos	Ph	Ph	H	TCE	80	17c	> 95	0
11^{e,f}	4f	1	Boc	Ph	Ph	H	Toluène	50	17f	0	-
12^e	4f	1	Boc	Ph	Ph	H	TCE	50	17f	23	1
13^e	4m	1	CONHPh	Ph	Ph	H	Toluène	50	17m	> 95	30 ^g
14^e	4m	1	CONHPh	Ph	Ph	H	TCE	50	17m	> 95	18
15^{e,h}	4n	1	CONHPh	Me	Me	H	Toluène	50	17n	75	12

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC. ^c Résultat similaire à 100 °C. ^d Temps de réaction : 87 h. ^e Réalisé avec (*S,R,R*)-L₁. ^f Résultat similaire à 80 ou 100 °C. ^g Résultat similaire à 0 °C. ^h AgClO₄ utilisé au lieu de AgOTf.

Nous avons montré lors de l'étude préliminaire que la substitution de la fonction oléfine empêchait le bon déroulement de la réaction. Nous avons néanmoins décidé de tester une oléfine disubstituée en présence du système catalytique optimisé (entrée 4). L'absence de réactivité observée malgré une hausse de la température de réaction à 100 °C confirme les résultats précédents et la difficulté à cycliser des substrats dont la fonction alcène est substituée.

L'utilisation d'une chaîne carbonée plus longue, permettant de former une pipéridine (cycle à 6 atomes) plutôt qu'une pyrrolidine (cycle à 5 atomes), n'a pas permis d'obtenir le produit de réaction **17j** désiré (entrée 8).

Enfin, l'examen des substrats portant des substituants sur la chaîne carbonée espaçant les fonctions amine et oléfine s'est révélé intéressant (entrées 1, 6-7, 13 et 15). Dans le cas d'un substrat dont l'amine est substituée par un groupement Cbz, la réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction d'hydroamination augmentent avec une taille croissante des substituants (cf. figure 18). Ainsi, des substituants phényles permettent d'obtenir 75 % de conversion (entrée 1), alors que 10 % de conversion sont mesurés avec un substituant cyclohexyle (entrée 7). Aucune activité n'est observée avec des substituants méthyles (entrée 6). Cette influence de l'encombrement stérique du bras espaceur a déjà été décrite en hydroamination²⁸ et se réfère à l'effet Thorpe-Ingold. Cet effet est également observé dans le cas d'un substrat aminoalcène urée, où la réactivité et l'énantiosélectivité chutent lorsqu'on remplace des substituants phényles par des méthyles (entrées 13 et 15).

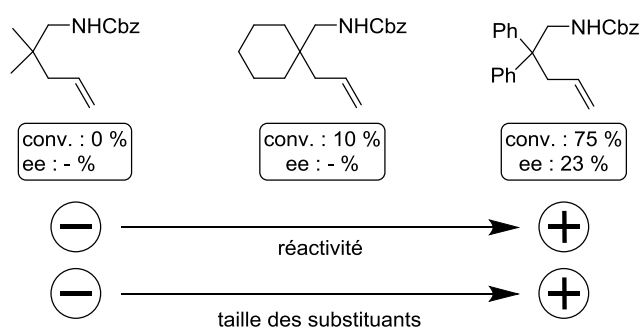


Figure 18 : effet de la taille des substituants sur la chaîne carbonée (effet Thorpe-Ingold)

²⁸ a) A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Hermann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7794-7798 ; b) J. Koller, R. G. Bergman, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4577-4579 ; c) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670-9685.

3) Influence de la nature de l'anion employé

Un dernier paramètre à optimiser concerne la nature du sel d'argent employé pour former le complexe d'Au(I) cationique (cf. tableau 12). Il est tout d'abord intéressant de rappeler que ces anions peuvent être classés suivant leur pouvoir coordinant relatif comme suit : $\text{BArF}_{24}^- \ll \text{SbF}_6^- < \text{TfO}^- < \text{PF}_6^- < \text{NTf}_2^- < \text{ClO}_4^- < \text{BF}_4^-$.²⁹ Les résultats ont été obtenus dans le toluène qui est un solvant apolaire aprotique favorisant les paires d'ions "rapprochées" entre le complexe d'or cationique ($[\text{Au}]^+$) et son anion (X^-).³⁰

En premier lieu, lorsque les conditions réactionnelles favorisent les paires d'ions "rapprochées" de bonnes conversions et des valeurs d'ee modérées sont obtenues avec le substrat **4g** (tableau 12). Par ailleurs, la réactivité ne semble pas dépendre du pouvoir coordinant de l'anion. En effet, le catalyseur est tout aussi actif avec SbF_6^- qu'avec BF_4^- qui sont tous deux positionnés aux extrémités du classement (entrées 3 et 5). En revanche, on constate une meilleure corrélation entre pouvoir coordinant et induction asymétrique. On obtient en effet un maximum de 27 % d'ee dans le cas des anions très coordinants BF_4^- ou ClO_4^- (entrées 3 et 6), une valeur moindre de 23 % d'ee avec l'anion moins coordinant OTf^- (entrée 1) et une valeur de 18 % avec SbF_6^- (entrée 5). L'anion NTf_2^- , plutôt coordinant, semble être la seule exception avec 11 % d'ee (entrée 7).

Certains anions particulièrement volumineux ont également été testés dans cette réaction (entrées 8-10). L'usage du BArF_{24}^- ne confère pas une valeur de conversion très élevée, ce qui n'est pas en faveur des contre-ions fournissant un encombrement stérique élevée, ce qui n'est pas en faveur des contre-ions fournissant un encombrement stérique élevée (entrée 8). Nous avons tout de même testé l'activité d'un catalyseur d'Au(I) associé à un anion chiral phosphate TRIP dont l'efficacité, démontrée pour l'hydroamination d'allènes (jusqu'à 84 % de conversion et 99 % d'ee),³¹ a été présentée dans l'introduction. Malheureusement, dans notre cas, la présence de cet anion n'a pas permis de réaliser la transformation (entrées 9 et 10). Alors que ce travail était en cours, le groupe de Hii a montré que l'anion TRIP agissait comme un ligand lié au complexe d'or durant toute la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'un substrat aminoallène.^{31,32}

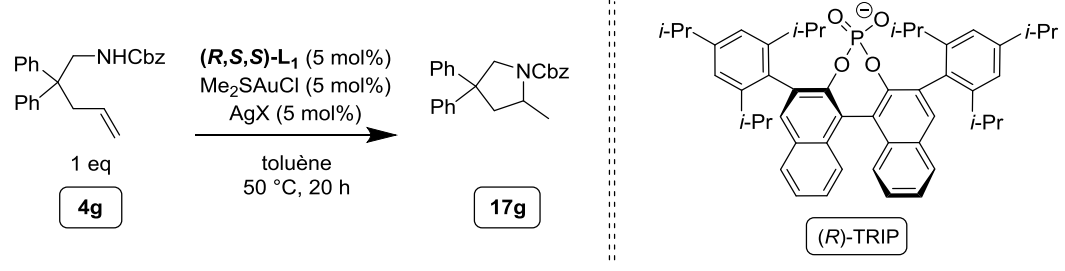
²⁹ a) P. S. Pregosin, *Pure Appl. Chem.*, **2009**, *81*, 615-633 ; b) W. Beck, K. Sünkel, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1405-1421 ; c) S. H. Strauss, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 927-942 ; d) A. Macchioni, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2039-2073.

³⁰ K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 534-561.

³¹ G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496-499.

³² B. N. Nguyen, L. A. Adrio, E. M. Barreiro, J. B. Brazier, P. Haycock, K. K. Hii, M. Nachttegaal, M. A. Newton, J. Szlachetko, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2395-2402

Tableau 12 : étude de l'influence de l'anion - réalisée par Florian Medina



Entrée	AgX	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	AgOTf	75	23	(S)
2	AgOTs	10	-	-
3	AgBF ₄	> 95	27	(S)
4 ^d	AgBF ₄	0	-	-
5	AgSbF ₆	> 95	18	(S)
6	AgClO ₄	> 95	27	(S)
7	AgNTf ₂	10	11	(S)
8 ^e	AgBARF ₂₄	< 5	-	-
9 ^e	(R)-AgTRIP	< 5	-	-
10 ^e	(S)-AgTRIP	< 5	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés.²⁷ ^d Réalisé sans ligand ni source d'or. ^e Réalisé avec (S,R,R)-L₁.

Un dernier point concerne la contribution potentielle du sel d'argent en catalyse. Un essai a été mené dans ce sens en réalisant la réaction avec AgBF₄ seul (entrée 4). Aucune conversion n'est obtenue, ce qui confirme l'absence d'activité catalytique du sel d'argent.

4) Etude des phosphoramidites encombrés en positions 3 et 3'

A présent que les conditions réactionnelles ont été optimisées avec le ligand (S,R,R)-L₁, nous nous sommes attachés à examiner l'ensemble des ligands phosphorés préparés afin d'étudier l'influence d'un encombrement stérique sur les positions 3 et 3' (cf. figure 19). Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'introduction de ce chapitre, les structures dérivées du ligand L₁ devraient augmenter l'encombrement stérique autour du centre

catalytique d'Au(I), permettant ainsi d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction d'hydroamination.

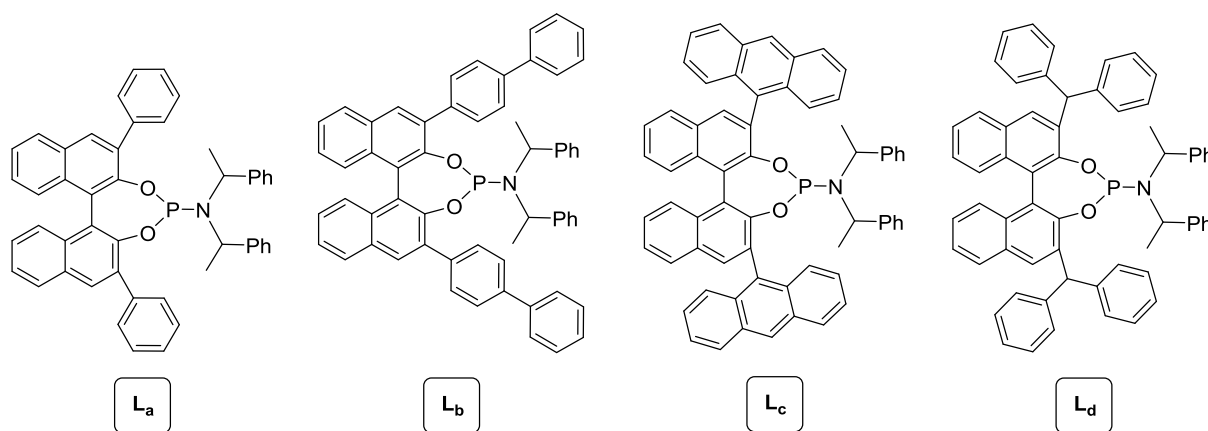


Figure 19 : rappel des structures des phosphoramidites encombrés en positions 3 et 3'

Chaque ligand phosphoramidite résulte de l'assemblage d'un squelette BINOL chiral modifié, possédant une configuration (*R*) ou (*S*), et d'une amine de Whitesell de configuration (*R,R*) ou (*S,S*). De fait, 4 configurations sont possibles pour un ligand donné, à savoir les 2 couples d'énantiomères (*R,R,R*) / (*S,S,S*) et (*R,S,S*) / (*S,R,R*) (cf. figure 20). Il est attendu que les diastéréoisomères n'aient pas tous la même induction asymétrique au cours de la réaction. Il est donc primordial de déterminer s'il existe un effet "match/mismatch"⁹ entre le squelette BINOL chiral et l'amine de Whitesell, et si tel est le cas d'identifier la meilleure des configurations possibles pour notre réaction.

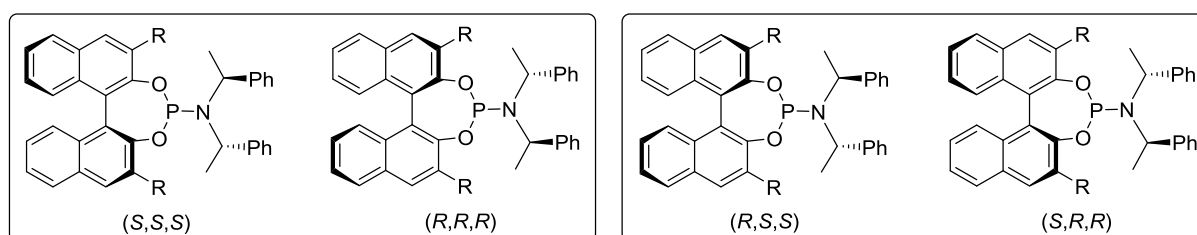


Figure 20 : couples d'énantiomères des phosphoramidites

Les catalyseurs portant ces ligands ont été appliqués à la transformation des substrats les plus prometteurs, permettant d'atteindre de hautes valeurs de conversion à quelques exceptions près (cf.

tableau 13).

Tableau 13 : étude des phosphoramidites substitués en positions 3 et 3'

Entrée	Substrat	R ¹	R ²	R ³	Ligand	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration ^c	
1	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>S,R,R</i>)-L ₁	17g	> 95	21	(<i>R</i>)
2	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>S,S,S</i>)-L _a	17g	> 95	11	(<i>S</i>)
3	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,R,R</i>)-L _a	17g	> 95	7	(<i>R</i>)
4	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>S,R,R</i>)-L _a	17g	> 95	28	(<i>S</i>)
5	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _a	17g	> 95	15	(<i>R</i>)
6 ^d	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _a	17g	35	14	(<i>R</i>)
7	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _b	17g	> 95	29	(<i>R</i>)
8	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,R,R</i>)-L _b	17g	> 95	3	(<i>S</i>)
9	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,R,R</i>)-L _c	17g	> 95	16	(<i>R</i>)
10	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _c	17g	> 95	18	(<i>R</i>)
11	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>S,S,S</i>)-L _d	17g	> 95	13	(<i>S</i>)
12	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>S,R,R</i>)-L _d	17g	> 95	2	(<i>S</i>)
13	4g	Cbz	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _d	17g	68	32	(<i>S</i>)
14	4l	Cbz	-(CH ₂) ₅ -	-	(<i>S,R,R</i>)-L _a	17l	> 95	40	-
15	4l	Cbz	-(CH ₂) ₅ -	-	(<i>R,S,S</i>)-L _d	17l	> 95	16	-
16	4k	Cbz	Me	Me	(<i>S,R,R</i>)-L _a	17k	0	-	-
17 ^d	4m	CONHPh	Ph	Ph	(<i>S,R,R</i>)-L ₁	17m	> 95	30	-
18	4m	CONHPh	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _d	17m	> 95	29	-
19	4m	CONHPh	Ph	Ph	(<i>R,S,S</i>)-L _b	17m	> 95	1	-
20	4n	CONHPh	Me	Me	(<i>R,S,S</i>)-L _d	17n	64	16	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés. ^d Réalisé à 0 °C.

Le ligand L_a (substituants phényles en positions 3 et 3', cf. figure 19) a été étudié dans toutes ses configurations associées à l'Au(I) pour la réaction du substrat 4g (entrées 2-5). Tout d'abord, nous observons que la conversion obtenue avec les catalyseurs des 4 configurations est semblable et toujours supérieure à 95 %. Ensuite, il apparaît que la configuration du produit de réaction dépend directement de la configuration du squelette

BINOL employé : un ligand L_a à BINOL (R) donne ainsi le produit (R)-**17g** (entrées 3 et 5) tandis qu'avec un BINOL (S) on obtient l'amine (S)-**17g** (entrées 2 et 4). Notons que ce constat n'est valable que dans le cas de L_a (entrées 2-5) et L_c (entrées 9 et 10). Nous observons aussi que les ligands énantiomères de L_a ne conduisent pas à des valeurs identiques d'ee. Par exemple, on mesure 15 % d'ee avec (R,S,S)- L_a et 28 % d'ee avec (S,R,R)- L_a (entrées 5 et 4 respectivement). Cela est anormal et résulte probablement de la dégradation d'un des ligands durant son stockage. La configuration (S,R,R) du ligand L_a est ainsi la plus efficace et un abaissement de la température ne permet pas d'améliorer l'énantiosélectivité (entrées 5 et 6).

L'étude des autres ligands phosphoramidites a donné des résultats variables. Le ligand L_b (substituants p -biphényles en positions 3 et 3', cf. figure 19) permet dans la configuration (R,S,S) d'atteindre une valeur d'ee de 29 % (entrées 7 et 8). Ce résultat est décevant car l'on attendait un effet plus important en utilisant sur le ligand des substituants p -biphényles à la place de phényles. Le ligand L_c (substituants 9-anthracényles en positions 3 et 3', cf. figure 19) ne permet malheureusement pas d'améliorer les valeurs d'énantiosélectivité précédemment obtenues (entrées 9 et 10), malgré un encombrement stérique encore plus important. Enfin, l'utilisation du ligand L_d (substituants benzhydryles en positions 3 et 3', cf. figure 19) mène aux meilleurs résultats pour transformer le substrat **4g** avec une conversion variant de 68 à plus de 95 % suivant la configuration du ligand employée, et une énantiosélectivité de 2 à 32 %, le ligand (R,S,S)- L_d conduisant aux meilleurs résultats (entrées 11-13).

Les ligands ayant permis d'obtenir les meilleurs résultats pour l'hydroamination le substrat **4g** ont ensuite été testés sur son homologue cyclohexylé **4l** (entrées 14 et 15). Comme le substrat **4l** possède un substituant cyclohexyle stériquement moins encombrant que les phényles de **4g** ; on pourrait donc s'attendre à observer un effet Thorpe-Ingold. Néanmoins, l'utilisation du ligand (S,R,R)- L_a permet d'atteindre une valeur d'ee de 40 % (entrée 14), donc supérieure à celle obtenue avec **4g** et correspondant à la plus haute valeur d'ee obtenue dans cette étude. L'application du ligand (R,S,S)- L_d ne permet d'atteindre que 16 % d'ee avec **4l** (entrée 15), valeur inférieure aux 32 % obtenus avec **4g** (entrée 13). Ainsi, en fonction du ligand utilisé, la contribution d'un effet Thorpe-Ingold est à relativiser. Aucune transformation du substrat à substituants méthyles **4k** n'a pu être réalisée (entrée 16).

Les aminoalcènes urées avaient précédemment été identifiés comme des substrats prometteurs en termes de réactivité et d'énantiosélectivité.³³ Certains ligands ont donc été testés sur les substrats **4m** et **4n** (entrées 17-20). Les conversions obtenues oscillent entre 64 et plus de 95 %. En termes d'énantiosélectivité, une valeur de 29 % d'ee est obtenue en présence de **(R,S,S)-L_d** (entrée 18). Le ligand **(R,S,S)-L_b** fournit un catalyseur d'or doté d'une bonne réactivité pour transformer le substrat **4m** mais sans énantiosélectivité (entrée 19). En réalisant la transformation de **4m** en présence du ligand **(S,R,R)-L₁** et en travaillant à 0 °C, on parvient à atteindre 30 % d'ee (entrée 17) par rapport à 21 % à 50 °C. Cette différence significative montre qu'une meilleure énantiosélectivité peut être obtenue à basse température avec les aminoalcènes urées, contrairement à ceux dont les fonctions amines sont protégées par un groupement Cbz. Enfin, on observe un effet Thorpe-Ingold si l'on compare les transformations des substrats **4m** et **4n** en présence du ligand **(R,S,S)-L_d** (entrées 18 et 20).

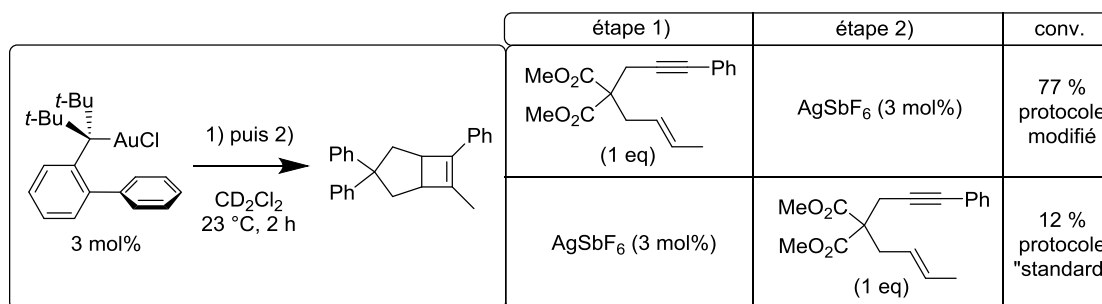
V) Tests complémentaires

1) Modification de la mise en œuvre du protocole de catalyse

Récemment, un travail publié par le groupe d'Echavarren sur d'autres réactions catalytiques (cycloisomérisation et cycloaddition) a montré que le protocole utilisé pour préparer un complexe d'or cationique en vue d'une catalyse était important.³⁴ D'après les auteurs, la mise en contact du complexe d'Au(I) neutre avec le substrat doit précéder la formation du complexe d'Au(I) cationique par ajout du sel d'argent. Cette procédure permettrait d'améliorer les résultats par rapport au protocole "standard" où le complexe cationique est formé avant ajout du substrat. En utilisant ce protocole modifié sur une réaction de cycloisomérisation, l'équipe d'Echavarren obtient 77 % de conversion contre 12 % en appliquant le protocole "standard" (cf. figure 21).

³³ M. Kojima, K. Mikami, *Synlett*, **2012**, 23, 57-61.

³⁴ A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5782-5785.

Figure 21 : modification du protocole sur une réaction de cycloisomérisation³⁴

Un essai a été réalisé pour vérifier si cette tendance est également observée dans notre cas. Pour ce faire, une catalyse est menée avec le ligand **(S,R,R)-L₁** en suivant ce nouveau protocole expérimental et l'on compare le résultat obtenu avec une manipulation "standard" (cf. tableau 14).

Tableau 14 : modification du protocole sur la réaction d'hydroamination

Entrée	Protocole employé	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	"standard"	75	23
2	modifié	55	30

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm.

Il apparaît qu'une conversion plus faible est obtenue en utilisant le protocole proposé par Echavarren (55 % de conversion contre 75 %, entrées 2 et 1 respectivement). En revanche, on constate également un gain non négligeable en énantiosélectivité, avec une valeur d'ee passant de 23 % avec le protocole classique (entrée 1) à 30 % avec la méthode d'Echavarren (entrée 2). Ce résultat encourageant montre que des essais supplémentaires seraient à réaliser pour mieux cerner une telle procédure et le système catalytique résultant.

2) Utilisation conjointe de deux ligands chiraux par atome d'Au

Les travaux menés jusque-là montrent que les excès énantiomériques obtenus sont au mieux de 40 %. En revanche, les valeurs de conversion sont élevées, ce qui montre que nous détenons un système avec une bonne activité catalytique qui n'est pas modifiée par l'environnement autour du centre métallique. En conséquence, nous faisons l'hypothèse qu'il est possible d'augmenter l'encombrement stérique autour de l'or en ajoutant sur nos complexes phosphoramidites chiraux un second ligand chiral. De tels complexes ont ainsi été testés en catalyse sur le substrat **4g** (cf. tableau 15).

Tableau 15 : utilisation de deux ligands chiraux par atome d'Au

Entrée	2 ^{ème} ligand	Solvant	Température	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	(<i>R,S,S</i>)-L ₁	MeOH	50	-	0	-
2	(<i>R,S,S</i>)-L ₁	MeOH	80	-	0	-
3	(<i>R,S,S</i>)-L ₁	MeOH	100	-	0	-
4	(<i>R,S,S</i>)-L ₁	MeOH	50	H ₂ O (1,5 eq)	0	-
5	(<i>R,S,S</i>)-L ₁	Toluène	50	-	15	17
6	L ₁₇	Toluène	50	-	0	-
7	L ₁₇	Toluène	50	TFA (12 mol%)	95	10
8	PPh ₃	Toluène			0	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm.

En présence de deux équivalents de (*R,S,S*)-L₁ par atome d'or dans le MeOH, aucune conversion n'est observée (entrées 1-4), même à 100 °C (entrée 3). L'ajout d'eau n'a aucun effet sur la transformation de **4g** (entrée 4). La même réaction conduite dans le toluène permet d'atteindre 17 % d'ee avec une conversion de 15 % (entrée 5). Ces résultats sont moins bons qu'avec un équivalent de ligand (*R,S,S*)-L₁. L'effet de l'ajout d'un équivalent d'amine de Whitesell L₁₇ supplémentaire a également été examiné mais aucune

transformation n'est obtenue (entrée 6). Toutefois, en y ajoutant également du TFA (12 mol%), on observe une activité catalytique importante mais une faible énantiosélectivité est mesurée (entrée 7). Un dernier essai a été entrepris avec la triphénylphosphine comme second ligand mais aucune activité catalytique n'est obtenue (entrée 8).

Récemment, une publication de l'équipe de Pfaltz décrivant des résultats en hydrogénation asymétrique par des complexes de rhodium a attiré notre attention.^{35a} Ces travaux mettent en avant l'utilisation bénéfique de deux ligands par atome de rhodium : un ligand phosphoramidite d'une part et un ligand oxyde de dioxaphosphépine (de type SPO)³⁵ d'autre part. D'après les auteurs, ces deux ligands interagiraient par l'intermédiaire de liaisons hydrogène entre l'azote du phosphoramidite et le groupement hydroxy d'une forme tautomère de l'oxyde de dioxaphosphépine (cf. figure 22). Le complexe ainsi formé permet d'améliorer significativement les résultats obtenus en hydrogénation asymétrique.

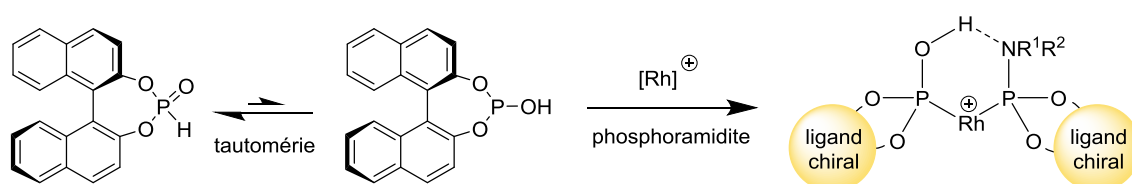


Figure 22 : interaction des ligands dans le complexe de rhodium - A. Pfaltz *et al.*³⁵

Nous avons testé une telle combinaison de ligands en hydroamination en associant le ligand **(R,S,S)-L₁** aux oxydes de phosphine **L₁₈** et **L₁₉** (cf. figure 23). Ces ligands SPO possèdent aussi un atome d'hydrogène sur le phosphore et peuvent ainsi former leurs tautomères hydroxy nécessaires pour la vérification de notre hypothèse.

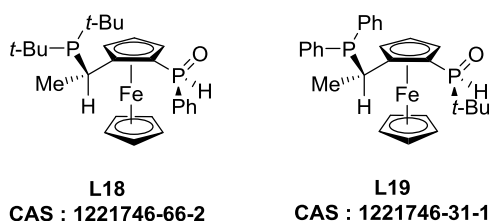


Figure 23 : structures des ligands SPO utilisés conjointement à un phosphoramidite chiral

³⁵ Pour des exemples de travaux sur les SPO, voir : a) D. J. Frank, A. Franzke, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 2405-2415 ; b) H. Landert, F. Spindler, A. Wyss, H.-U. Blaser, B. Pugin, Y. Ribourduoille, B. Gschwend, B. Ramalingam, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6873-6876 ; c) N. V. Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5883-5886 ; d) P. M. Castro, H. Gulyas, J. Benet-Buchholz, C. Bo, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 401-407.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 16. Dans aucunes des conditions expérimentales appliquées nous n'obtenons la réaction du substrat **4g** que ce soit en variant la température ou le solvant.

Tableau 16 : utilisation de deux ligands chiraux par atome d'Au - ligands SPO

Entrée	Ligand	Solvant	Température	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	L ₁₈	Toluène	30	0	-
2	L ₁₈	Toluène	50	0	-
3	L ₁₈	Toluène	100	0	-
4	L ₁₈	CH ₂ Cl ₂	30	0	-
5	L ₁₈	TCE	50	0	-
6	L ₁₈	TCE	100	0	-
7	L ₁₉	Toluène	30	0	-
8	L ₁₉	Toluène	50	0	-
9	L ₁₉	Toluène	100	0	-
10	L ₁₉	CH ₂ Cl ₂	30	0	-
11	L ₁₉	TCE	50	0	-
12	L ₁₉	TCE	100	0	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesuré par HPLC à 204 nm.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons cherché à développer une nouvelle stratégie visant à réaliser l'hydroamination asymétrique d'aminoalcènes par des complexes mononucléaires chiraux d'Au(I). Si l'utilisation de catalyseurs à base de ligands aminocarbènes a donné des résultats limités (9 % de conversion et 5 % d'ee dans le meilleur cas), une structure de ligand phosphoré favorable à cette réaction a été identifiée. Nous avons ainsi synthétisé différents ligands phosphoramidites chiraux dérivés du BINOL. Ces squelettes possèdent des

substituants aryles variés en positions 3 et 3' ce qui permet de moduler l'encombrement stérique des complexes d'Au(I).

Suite à une optimisation des paramètres expérimentaux, l'activité catalytique de ces ligands a été testée. Les complexes cationiques d'Au(I) sont préalablement formés puis mis en réaction avec les substrats aminoalcènes pour effectuer les réactions d'hydroamination asymétriques. Les résultats ont prouvé l'intérêt de notre stratégie en permettant d'atteindre une conversion supérieure à 95 % et une valeur d'excès énantiomérique maximale de 40 % dans des conditions plutôt douces (toluène, 50 °C, 20 h) dans le cas du substrat **4I** avec le ligand **(S,R,R)-L_a**.

Des essais complémentaires ont permis de tester différentes stratégies afin d'améliorer les activités catalytiques et énantiosélectivités obtenues. Une seule approche a permis d'obtenir un catalyseur plus sélectif. Ce fut lors de la formation du complexe d'or cationique en présence du substrat aminoalcène que l'excès énantiomérique fut augmenté de quelques points. Ce résultat constitue peut être une perspective à ce travail.

Références

- [1] Rappel des travaux utilisant cette stratégie qui ont été publiés : a) L. Liu, F. Wang, W. Wang, M. Zhao, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 555-564 ; b) Y. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2224-2232 ; c) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15331-15342 ; d) A. S. K. Hashmi, *Nature*, **2007**, *449*, 292-293.
- [2] a) C. Michon, F. Medina, M.-A. Abadie, F. Agbossou-Niedercorn, *Organometallics*, **2013**, *32*, 5589-5600 ; b) F. Medina, *Réactions d'Hydroamination Inter- et Intramoléculaires des Alcènes Catalysées par des Complexes de Cuivre, d'Argent et d'Or*, Thèse, soutenue à Villeneuve d'Ascq, **2012**.
- [3] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2701-2704.
- [4] Voir par exemple : a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3047-3101 ; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 2457-2483 ; 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*, 419-422 ; e) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749-1758 ; f) N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- [5] R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics*, **2007**, *26*, 2528-2539.
- [6] K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7536-7538.
- [7] 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*, 8251-8259 ; b) D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 393-406 ; c) Q. S. Hu, D. Vitharana, L. Ou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2123-2126.
- [8] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 84-86.
- [9] S. M. Asamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1985**, *24*, 1-30.
- [10] 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*, 6285-6299.
- [11] a) D. Bourissou, O. Guerret, F. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-91 ; b) Y. Canac, M. Soleilhavoup, S. Conejero, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 3857-3865.
- [12] a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606-5655 ; b) N. Marion, S. Diez-Gonzales, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, *46*, 2988-3000.
- [13] a) F. Wang, L.-J. Liu, W. Wang, S. Li, M. Shi, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 804-853 ; b) R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, *257*, 755-766 ; c) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature*, **2014**, *510*, 485-496.
- [14] P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2005**, *24*, 2411-2418.
- [15] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705-2733.
- [16] a) S. Diez-Gonzales, S.P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 874-883 ; b) H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 687-703 ; c) D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6723-6753.
- [17] a) Y.-M. Wang, C. N. Kuzniewski, V. Rauniyar, C. Hoong, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12972-12975 ; b) Y. Matsumoto, K. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4578-4581 ; c) Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 404-406 ; d) W. Wang, J. Wang, F. Wang, M. Shi, *Organometallics*, **2011**, *30*, 3859-3869 ; e) A. Aranz, C. Gonzalez-Arellano, A. Juan, G. Villaverde, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3001-3003.
- [18] a) X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3166-3169 ; b) X. Zeng, G. D. Frey, S. Kouzar, G. Bertrand, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3056-3060 ; c) X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8690-8696 ; d) R. Kinjo, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5560-5563.
- [19] K. B. Selim, Y. Matsumoto, K. Yamada, K. Tomioka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8733-8735.
- [20] S. Saba, A. Brescia, M. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5031-5034.
- [21] P. de Frémont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1376-1385.
- [22] A. Zielinska, L. Skulski, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1087-1089.
- [23] Voir par exemple : a) M. A. Tarselli, A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6670-6673 ; b) Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5372-5373.
- [24] Voir par exemple : a) X. Han, R. A. Widenhofer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747-1749 ; b) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, *Adv. Syn. Catal.*, **2011**, *353*, 3451-3466.
- [25] G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 853-864.
- [26] Voir par exemple : a) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1798-1799 ; b) X. Giner, C. Najera, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2919-2922.

- [27] a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865-1868 ; b) X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567 ; c) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14768-14783.
- [28] a) A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Hermann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7794-7798 ; b) J. Koller, R. G. Bergman, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4577-4579 ; c) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670-9685.
- [29] a) P. S. Pregosin, *Pure Appl. Chem.*, **2009**, *81*, 615-633 ; b) W. Beck, K. Sünkel, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1405-1421 ; c) S. H. Strauss, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 927-942 ; d) A. Macchioni, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2039-2073.
- [30] K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 534-561.
- [31] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496-499.
- [32] B. N. Nguyen, L. A. Adrio, E. M. Barreiro, J. B. Brazier, P. Haycock, K. K. Hii, M. Nachtegaal, M. A. Newton, J. Szlachetko, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2395-2402
- [33] M. Kojima, K. Mikami, *Synlett*, **2012**, *23*, 57-61.
- [34] A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5782-5785.
- [35] Pour des exemples de travaux sur les SPO, voir : a) D. J. Frank, A. Franzke, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 2405-2415 ; b) H. Landert, F. Spindler, A. Wyss, H.-U. Blaser, B. Pugin, Y. Ribourduoille, B. Gschwend, B. Ramalingam, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6873-6876 ; c) N. V. Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5883-5886 ; d) P. M. Castro, H. Gulyas, J. Benet-Buchholz, C. Bo, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 401-407.

Chapitre II :
Hydroamination intramoléculaire
asymétrique d'alcènes catalysée par des
complexes binucléaires d'or.

Introduction

Nous avons déduit de nos travaux décrits dans le Chapitre I que les complexes binucléaires d'Au(I) à base de ligands diphosphines étaient peu actifs et peu énantiosélectifs pour la réaction d'hydroamination asymétrique intramoléculaire des alcènes. Par ailleurs, nos travaux d'optimisation des paramètres expérimentaux nous ont permis d'aboutir à des conditions réactionnelles plus favorables au déroulement de la réaction d'hydroamination asymétrique intramoléculaire en présence de complexes mononucléaires d'Au(I). Afin de mieux cerner la réactivité des complexes binucléaires d'Au(I) pour cette réaction, il nous a ainsi paru nécessaire de tester ces complexes en utilisant cette fois les conditions expérimentales optimisées. De plus, les résultats positifs obtenus nous ont encouragés à caractériser les complexes binucléaires d'Au(I) à base de ligands diphosphines et examiner leur activité catalytique en hydroamination asymétrique intramoléculaire.

Dans l'introduction bibliographique de ce manuscrit, nous avons évoqué le manque de données sur les mécanismes des réactions catalytiques menées en présence d'un complexe binucléaire d'Au(I) (cf. figure 1, **A**).

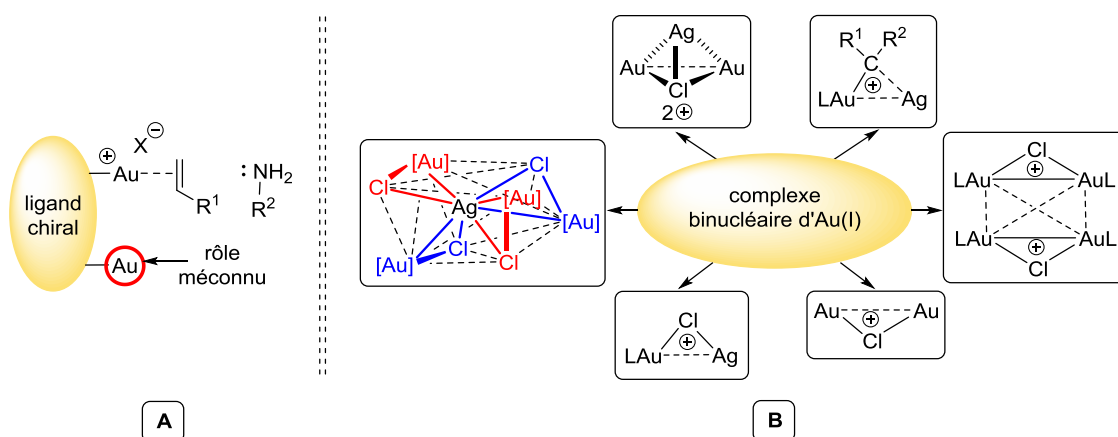


Figure 1 : A. utilisation d'un complexe d'or binucléaire
B. modes de coordination possibles pour un complexe binucléaire d'Au(I) à ligand diphosphine

Notamment, nous avons précisé que très peu de publications portent sur l'étude du rôle du second atome d'or ainsi que sur la structure du catalyseur.¹ De même, si de nombreux travaux ont porté sur la coordination de l'or dans des complexes mononucléaires

¹ Pour un travail traitant de ce sujet, voir : M. Kojima, K. Mikami, *Synlett*, **2012**, 23, 57-61.

d'Au(I) (monomériques ou oligomériques),² de telles recherches n'ont pas été transposées au cas de complexes binucléaires de ce métal (cf. figure 1, **B**).

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons tout d'abord à l'activité catalytique de complexes binucléaires d'Au(I) à base de ligands diphosphines en hydroamination intramoléculaire asymétrique. Puis, après une étude approfondie des paramètres expérimentaux et des limites du système catalytique choisi, nous chercherons à déterminer la structure du complexe actif par différentes techniques analytiques.

I) Recherche préliminaire du meilleur ligand diphosphine

1) Etude de différents ligands commerciaux

Notre travail débute avec l'examen de catalyseurs portant des ligands diphosphines chiraux placés dans les conditions catalytiques optimisées. Ces ligands incluent ceux déjà testés dans le chapitre précédent, auxquels s'ajoutent quelques autres ligands sélectionnés (cf. figure 2). Durant cette étude, nous nous sommes rapidement aperçus que la présence d'eau dans le milieu réactionnel pouvait avoir un rôle déterminant sur le déroulement de la réaction. C'est pourquoi chaque ligand a été testé en catalyse en présence d'une quantité contrôlée d'eau. Les résultats ont été résumés dans le tableau 1.

De façon générale, les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de la (*S*)-DTBM-Segphos (**L₁₂**) (entrées 5 et 6) avec obtention d'une conversion de 87 % et d'une valeur d'ee de 68 % (entrée 5). Notons qu'avec ce ligand, des conditions anhydres sont défavorables puisqu'une conversion de 61 % et une valeur d'ee de 62 % sont obtenues (entrée 6). Il apparaît ainsi que l'eau contribue à améliorer ces paramètres. Cette tendance est également observée avec le ligand de type BIPHEP **L₁₁** (entrées 1 et 2), le dérivé du (*R*)-BINAP **L₂₂** (entrées 9 et 10) ainsi que le ligand de type Spiro **L₂₃** (entrées 11 et 12). Parmi ces exemples, le catalyseur portant **L₁₁** conduit à des résultats très différents en présence ou en absence d'eau (cf. page 136, ligne 2). En effet, outre une augmentation significative de la conversion et de l'énantiosélectivité, la réaction menée en présence d'eau aboutit à la

² a) Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 12264-12271 ; b) H. Schmidbaur, A. Hamel, N. W. Mitzel, A. Schier, S. Nogal, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 4916-4921 ; c) A. Hamel, N. W. Mitzel, H. Schmidbaur, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5106-5107 ; d) K. Zhang, J. Prabhavathy, J. H. K. Yip, L. L. Koh, G. K. Tan, J. J. Vittal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8452-8453 ; e) S. G. Weber, F. Rominger, B. F. Straub, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2863-2867 ; f) M. Contel, J. Jimenez, P. G. Jones, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2515-2518.

formation du produit de réaction (*R*) (entrée 1). En revanche, une réaction menée en l'absence d'eau donne le produit de réaction (*S*) (entrée 2). Nous observons donc une inversion de la sélectivité du produit de réaction en fonction de la présence d'eau.

Tableau 1 : sélection préliminaire du ligand

Entrée	Ligand	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	(<i>S</i>)-L ₁₁	H ₂ O (1,5 eq)	92	23	(<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)-L ₁₁	-	45	7	(<i>S</i>)
3	(<i>R,R</i>)-L ₁₅	H ₂ O (1,5 eq)	6	< 5	(<i>R</i>)
4	(<i>S,S</i>)-L ₁₆	H ₂ O (1,5 eq)	0	-	-
5	(<i>S</i>)-L ₁₂	H ₂ O (1,5 eq)	87	68	(<i>S</i>)
6	(<i>S</i>)-L ₁₂	-	61	62	(<i>S</i>)
7	(<i>S,S</i>)-L ₂₀	H ₂ O (1,5 eq)	0	-	-
8	(<i>R</i>)-L ₂₁	H ₂ O (1,5 eq)	11	0	-
9	(<i>R</i>)-L ₂₂	H ₂ O (1,5 eq)	100	0	-
10	(<i>R</i>)-L ₂₂	-	60	5	-
11	(<i>R</i>)-L ₂₃	H ₂ O (1,5 eq)	63	< 5	(<i>R</i>)
12	(<i>R</i>)-L ₂₃	-	10	< 5	(<i>R</i>)
13	(<i>R</i>)-L ₁₃	H ₂ O (1,5 eq)	17	16	(<i>S</i>)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

D'autres ligands ont également été associés à l'or. La DIPAMP L₁₅ comme la quinoxaline L₁₆ ne permettent pas de réaliser la transformation désirée (entrées 3 et 4). Les diphosphines à base de ferrocènes L₂₀ et L₂₁ ont également donné des résultats décevants (entrées 7 et 8). Enfin, le ligand de type Phanephos L₁₃ ne permet que de faibles valeurs de conversion et d'énantiosélectivité (entrée 13).

³ a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865-1868 ; b) X. Shen, S. L. Buchwald, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567 ; c) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14768-14783.

Au terme de cette étude préliminaire, nous avons identifié deux ligands adaptés à l'hydroamination asymétrique intramoléculaire du substrat **4g** catalysée par l'or : un ligand de type Segphos (**L₁₂**) d'une part et un ligand de type BIPHEP (**L₁₁**) d'autre part. En outre, nous avons pu constater que l'ajout d'eau avait un effet surprenant en catalyse, en permettant notamment d'augmenter significativement conversion et énantiosélectivité.

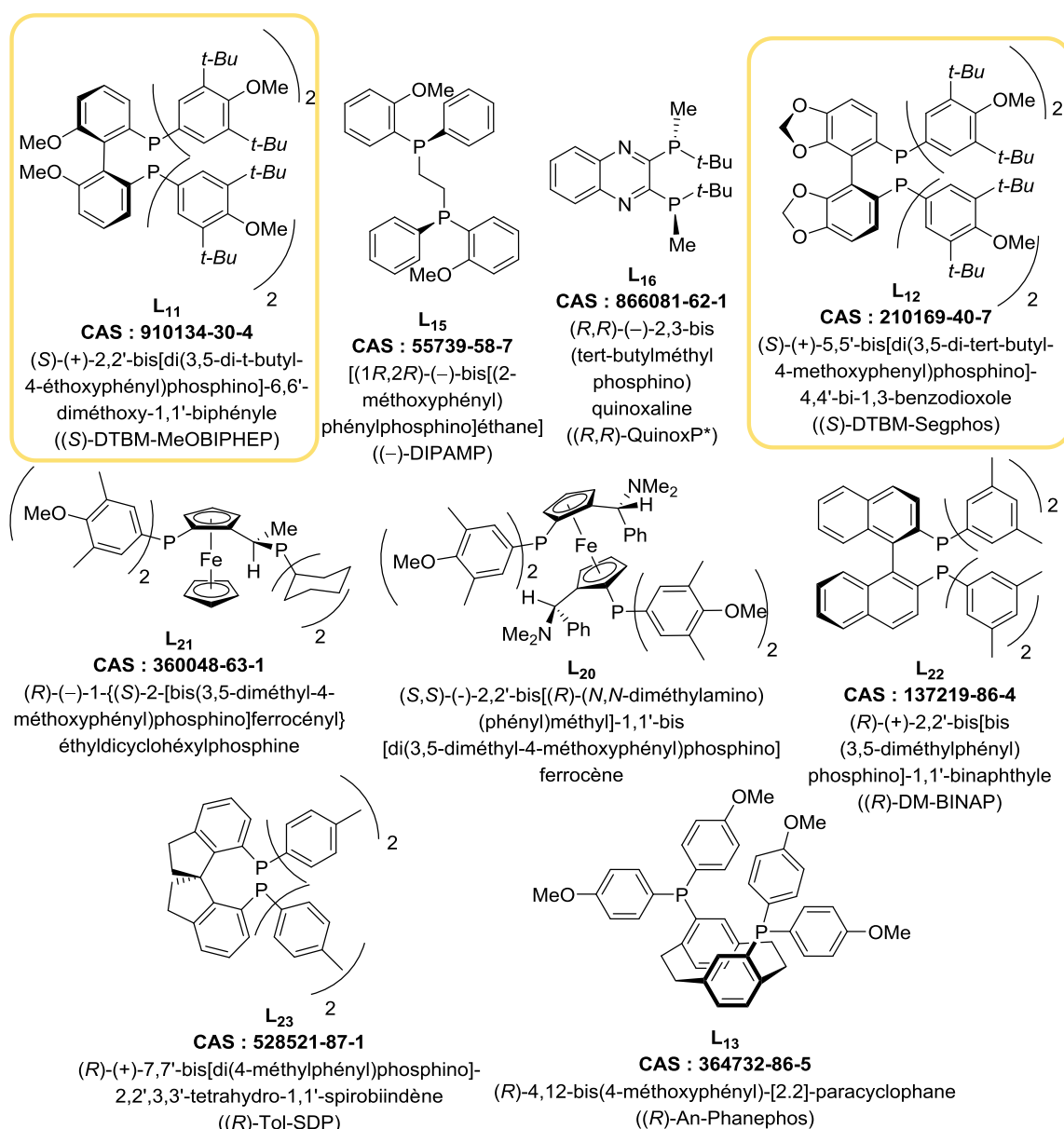


Figure 2 : ligands diphosphines testés durant la sélection préliminaire

On peut relier l'augmentation de la conversion en présence d'eau à la nature ionique du catalyseur composé d'un cation ($[Au]^+$) et d'un anion (ClO_4^-). En effet, la propension des sels de perchlorate à augmenter la tension de surface de l'eau tout en favorisant la solubilité

du catalyseur et du substrat par un effet de sel pourrait peut être expliquer l'amélioration de nos résultats expérimentaux. D'après la série de Hofmeister, qui classe les ions suivant leur pouvoir solubilisant, l'ion perchlorate est un chaotrope qui agit sur la solubilité par liaison ionique directe avec le cation et par modification de la tension de surface.⁴ Si cet effet de l'anion est bien connu en biochimie lors de l'étude des protéines et en catalyse enzymatique,^{4c,d} il est rarement examiné ou évoqué en catalyse homogène avec des métaux de transition. Cette hypothèse est particulièrement intéressante si on considère l'homogénéité relative du milieu réactionnel lors de la catalyse. Cette dernière s'effectuerait peut être dans l'eau ou aux interfaces. L'étude de l'effet de l'eau sur la catalyse et le complexe actif sera abordée plus en profondeur dans la suite de ce chapitre.

2) Etude de ligands de type Segphos

Afin de sélectionner le ligand le plus apte à réaliser la transformation étudiée, nous avons décidé d'étudier les familles de ligands Segphos et BIPHEP. Nous nous sommes d'abord penchés sur le cas des Segphos en comparant l'activité du catalyseur d'or portant **L₂₄** et **L₂₅** à celui portant la (S)-DTBM-Segphos **L₁₂** (cf. figure 3).

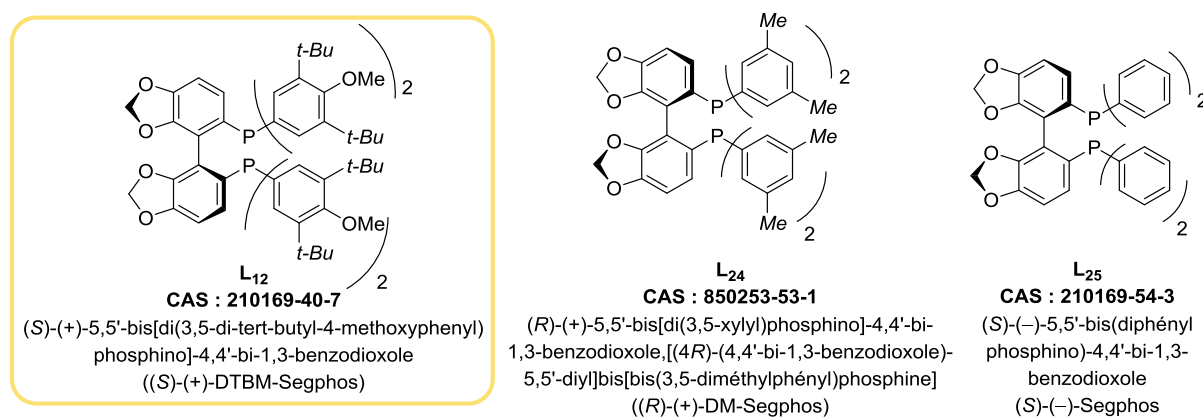


Figure 3 : ligands de type Segphos

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2. Ces résultats montrent que le ligand **L₁₂** reste le meilleur choix parmi les ligands examinés (entrées 1 et 2). Le ligand DM-

⁴ Pour des travaux sur l'effet Hofmeister, voir par exemple : a) P. L. Nostro, B. W. Ninham, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 2286-2322 ; b) R. Breslow, T. Guo, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1990**, *87*, 167-169 ; c) Z. Yang, *J. Biotech.*, **2009**, *144*, 12-22 ; d) P. Bauduin, A. Renoncourt, D. Touraud, W. Kuntz, B. W. Ninham, *Current Opinion Colloid Interface Sci.*, **2004**, *9*, 43-47.

Segphos **L₂₄** contribue à une meilleure activité catalytique que le ligand **L₁₂** mais donne une énantiosélectivité plus faible (entrées 3 et 4). Enfin, l'utilisation de la Segphos **L₂₅** conduit à de faibles conversions et excès énantiomériques (entrées 5 et 6).

Ces données démontrent l'importance de la nature des substituants portés par les atomes de phosphore. Notons par ailleurs que lors des catalyses, l'effet de l'eau en présence de ces différents ligands Segphos reste plus modeste que dans le cas du ligand de type BIPHEP **L₁₁**.

Tableau 2 : étude de ligands de type Segphos

Entrée	Ligand	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	(<i>S</i>)- L₁₂	H ₂ O (1,5 eq)	87	68	(<i>S</i>)
2	(<i>S</i>)- L₁₂	-	61	62	(<i>S</i>)
3	(<i>R</i>)- L₂₄	H ₂ O (1,5 eq)	93	23	(<i>R</i>)
4	(<i>R</i>)- L₂₄	-	97	17	(<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)- L₂₅	H ₂ O (1,5 eq)	12	< 5	(<i>R</i>)
6	(<i>S</i>)- L₂₅	-	29	0	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

3) Etude de ligands de type BIPHEP

Une étude similaire avec des ligands de la famille des BIPHEP a été entreprise et les résultats comparés à ceux acquis en présence de la (*S*)-DTBM-MeOBIPHEP **L₁₁**. Ces ligands diffèrent aussi par des variations structurales sur les atomes de phosphore (cf. figure 4). Comme précédemment, l'impact de la présence d'eau sur la réaction d'hydroamination a été étudié. Afin de vérifier si le gain d'activité et d'énantiosélectivité était aussi relié à la polarité du milieu réactionnel, nous avons également mené la réaction dans un solvant polaire, ici le méthanol. Les résultats de ces essais sont résumés dans le tableau 3.

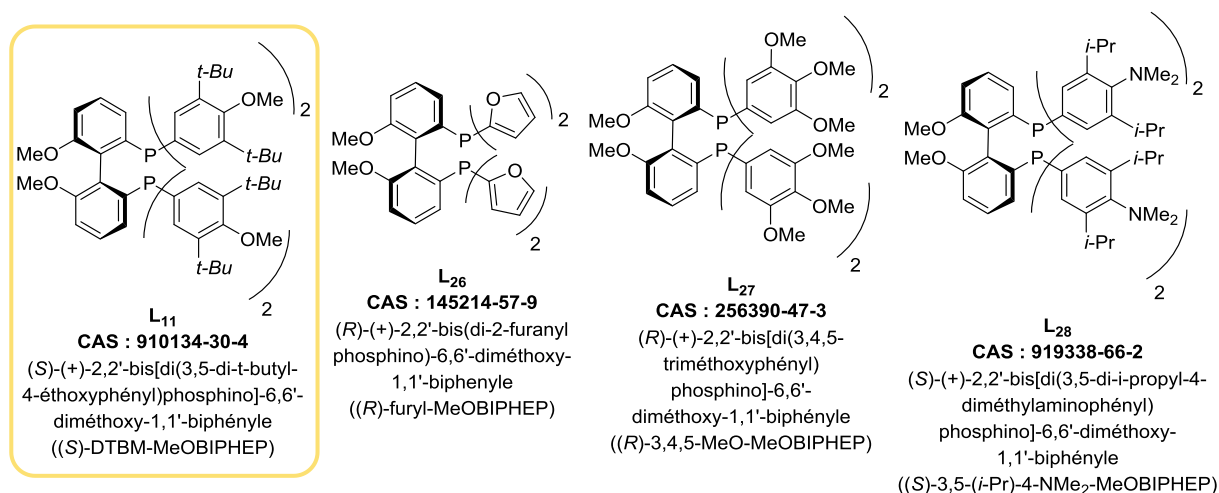


Figure 4 : ligands de type BIPHEP

Tableau 3 : étude de ligands de type BIPHEP

Entrée	Ligand	Solvant	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	(S)-L ₁₁	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	92	23	(R)
2	(S)-L ₁₁	Toluène	-	45	7	(S)
3	(S)-L ₁₁	Toluène	MeOH (1,5 eq)	97	32	(S)
4	(S)-L ₁₁	MeOH	H ₂ O (1,5 eq)	68	65	(R)
5	(S)-L ₁₁	MeOH	-	51	64	(R)
6	(R)-L ₂₆	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	10	11	(S)
7	(R)-L ₂₆	Toluène	-	22	12	(S)
8	(R)-L ₂₆	MeOH	H ₂ O (1,5 eq)	< 5	-	-
9	(R)-L ₂₇	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	9	7	(S)
10	(R)-L ₂₇	Toluène	-	29	6	(R)
11	(R)-L ₂₇	MeOH	H ₂ O (1,5 eq)	< 5	-	-
12	(S)-L ₂₈	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	7	-	-
13	(S)-L ₂₈	Toluène	-	22	15	(R)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

Une analyse générale des résultats acquis montre que le ligand **L₁₁** reste le meilleur choix pour réaliser la transformation désirée (entrées 1-5). Les catalyseurs portant les autres BIPHEP utilisées induisent tous une activité catalytique significativement inférieure avec en outre un excès énantiomérique de 15 % dans le meilleur des cas (entrées 6-13). Il apparaît ainsi que, comme dans le cas des Segphos, les variations stéréoélectroniques sur les atomes de phosphore ont un rôle décisif dans la transformation désirée.

L'influence d'un ajout d'eau dans le milieu catalytique reste importante en présence de tous les ligands employés et la tendance générale est plutôt négative (entrées 6-13). Dans le cas de la furyl-MeOBIPHEP (**L₂₆**) et de la 3,4,5-MeO-MeOBIPHEP (**L₂₇**), les conversions obtenues chutent en présence d'eau mais l'énantiosélectivité est maintenue (entrées 6, 7, 9 et 10). En ce qui concerne le ligand **L₂₈**, la présence d'eau induit aussi une baisse de la conversion (entrées 12 et 13). Notons enfin qu'en utilisant **L₂₇**, on constate une inversion de la sélectivité obtenue lors d'un ajout d'eau (entrées 9 et 10). Cette observation avait déjà été mentionnée dans le cas de **L₁₁** (entrées 1 et 2).

L'étude de la réaction dans le méthanol s'est également révélée intéressante. En présence des ligands **L₂₆** et **L₂₇**, les catalyseurs d'or sont peu actifs dans ces conditions expérimentales (entrées 8 et 11). Avec **L₁₁**, l'utilisation dans le toluène d'une petite quantité de méthanol à la place de l'eau confère déjà un léger gain en conversion et une valeur de 32 % d'ee contre 23 % en présence d'eau (entrées 1 et 3). L'ajout d'eau est également bénéfique dans le méthanol, permettant d'accroître la réactivité tout en maintenant l'excès énantiomérique obtenu (entrées 4 et 5). Remarquons que la configuration du produit de réaction **17g** est la même lorsqu'on utilise comme solvant le toluène hydraté ou le méthanol (entrées 1, 4 et 5). Cela n'est néanmoins pas le cas avec un ajout de méthanol dans le solvant toluène (entrée 3). Ces observations ne facilitent pas la rationalisation du rôle d'un additif polaire, eau ou méthanol, mais elles sont en faveur de l'implication d'intermédiaires catalytiques différents suivant les conditions réactionnelles utilisées. Aucune tendance générale ne se dégage à ce stade.

En conclusion de cette étude préliminaire, nous sommes parvenus à identifier deux systèmes catalytiques intéressants pour réaliser l'hydroamination asymétrique intramoléculaire d'aminoalcènes, à savoir des catalyseurs d'Au(I) portant la (S)-DTBM-

Segphos **L₁₂** à mettre en œuvre dans le toluène ou la (*S*)-DTBM-MeOBIPHEP **L₁₁** avec le méthanol comme solvant de réaction. La mise en œuvre d'un catalyseur portant le ligand **L₁₂** permet d'atteindre les meilleurs résultats, c'est pourquoi nous le conserverons dans la poursuite de nos travaux. Le rôle important du méthanol, révélé par l'étude des ligands BIPHEP, sera également étudié en présence du ligand **L₁₂**.

II) Optimisation du système catalytique

L'optimisation des conditions réactionnelles contribue à la compréhension du processus catalytique et permet d'améliorer les performances d'un système catalytique tant au niveau de l'activité que de l'énantiosélectivité. L'identification d'un ligand prometteur à présent réalisée, nous nous sommes focalisés sur les paramètres expérimentaux influençant particulièrement le déroulement de la réaction afin de favoriser conversion et énantiosélectivité.

1) Influence de la procédure expérimentale

Ce travail débute avec l'analyse du protocole expérimental. La procédure "standard" de mise en œuvre des réactions catalytiques est schématisée en figure 5, **A**. Ce protocole est intégralement réalisé sous azote dans des solvants secs dont la teneur en eau (< 5 ppm) est contrôlée par dosage Karl-Fischer.

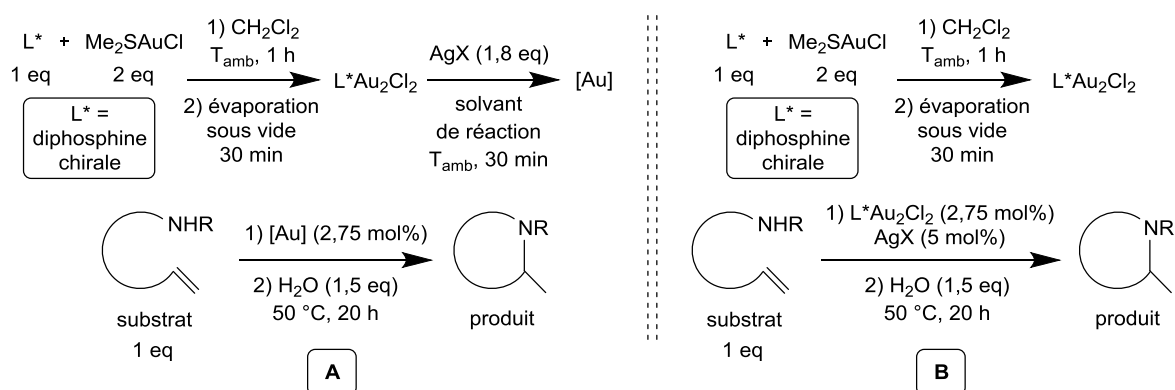


Figure 5 : A. protocole "standard" des réactions de catalyse
B. protocole "simplifié"

Le complexe d'Au(I) neutre est d'abord formé par réaction du précurseur Me_2SAuCl avec la diphosphine chirale, puis l'ajout du sel d'argent AgX permet de former le complexe d'Au(I) cationique $[\text{Au}]$.⁵ Ce complexe dissous dans le solvant de réaction est ajouté au substrat, puis une quantité définie d'eau est ajoutée et le milieu réactionnel est placé sous agitation. Un descriptif plus complet de cette procédure se trouve en partie expérimentale.

Différents essais ont été menés afin de vérifier la pertinence de notre procédure expérimentale (cf. tableau 4). Les sels d'argent sont connus pour être photosensibles. Nous avons donc réalisé l'intégralité du protocole expérimental en travaillant à l'abri de la lumière. Les résultats obtenus sont les mêmes quelles que soient les conditions (entrées 1 et 2).

Tableau 4 : influence du protocole expérimental

Entrée	Protocole expérimental	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	"standard"	87	68	(S)
2	Réaction menée à l'abri de la lumière	88	67	(S)
3	"simplifié"	81	64	(S)
4	Réaction menée à l'air libre	86	66	(S)

^a Mesurée par RMN ^1H . ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

Afin de simplifier le protocole expérimental, le complexe d'Au(I) neutre est généré au préalable, puis directement mélangé au substrat et au sel d'argent (cf. figure 5, **B**). On obtient des conversions et excès énantiomériques légèrement moins bons qu'avec la procédure "standard" (entrées 1 et 3).

Nous avons aussi voulu mener la réaction de catalyse en présence d'oxygène. Le complexe actif a donc été synthétisé sous azote puis a été employé pour une catalyse à l'air libre, avec toutefois un solvant sec et 1,5 eq d'eau. Les résultats diffèrent peu de ceux

⁵ Il a été mentionné dans l'introduction bibliographique que la nature du second atome d'or était méconnue. Ainsi, nous ne connaissons pas la structure précise du complexe d'Au(I) actif, c'est pourquoi nous avons désigné le complexe cationique par la notation $[\text{Au}]$.

obtenus sous azote (entrées 1 et 4) ce qui montre une certaine robustesse du système catalytique. Toutefois, nous avons pu remarquer qu'une exposition à l'air prolongée du complexe actif avait une incidence sur la pureté du catalyseur.

En résumé, nous nous sommes aperçus qu'il n'était pas nécessaire de modifier le protocole expérimental utilisé jusqu'ici pour la mise en œuvre des catalyses.

2) Influence de l'argent

Dans l'introduction bibliographique, nous avons mentionné que le rôle de l'argent dans la réaction d'hydroamination était difficile à appréhender. Afin d'identifier un rôle éventuel de l'argent dans la réaction, plusieurs expériences ont été menées (cf. tableau 5).

Tableau 5 : influence du sel d'argent

Entrée	Me ₂ SAuCl (x mol%)	L ₁₂ (y mol%)	AgClO ₄ (z mol%)	Filtration des sels d'Ag	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration ^c
1	5,5	2,75	5	-	87	68	(S)
2	0	0	5	-	0	-	-
3	0	2,75	5	-	0	-	-
4	5,5	2,75	10	Sur Céelite™ sous N ₂	30	53	(S)
5	5,5	2,75	5	Sur PTFE sous N ₂	21	51	(S)
6	5,5	2,75	5	Sur PTFE en boîte à gants	45	59	(S)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir si le sel d'argent seul ou associé au ligand chiral permettait de réaliser la transformation désirée dans les conditions

expérimentales.⁶ Les résultats obtenus montrent que la présence de l'or est nécessaire (entrées 1-3).

Dans un second temps, nous avons voulu cerner la contribution potentielle du sel d'argent dans la réaction lorsqu'il restait en présence du complexe d'Au(I) actif durant la catalyse. Pour ce faire, les sels d'argent AgCl ou AgClO₄ résiduel, le cas échéant, ont été éliminés par filtration, puis le filtrat contenant le complexe a été transféré sous azote sur le substrat. Si ces sels sont éliminés par filtration sur Célite™, on s'aperçoit que la conversion et l'excès énantiomérique chutent fortement (entrées 1 et 4).⁷ Si ces résultats mettent en évidence un effet, il nous paraît prématuré de conclure que l'argent en est la cause et nous pensons que la Célite™ basique utilisée serait susceptible de réagir avec le complexe d'or pour former une espèce inactive en catalyse.

Nous choisissons de remplacer la Célite™ par un filtre en PTFE (PolyTétraFluoroEthylène) en suivant le même protocole. Les valeurs de conversion et d'ee obtenues sont encore plus faibles qu'avec la Célite™ (entrées 4 et 5). Néanmoins, la filtration sur PTFE étant difficile à réaliser sous atmosphère contrôlée, nous réitérons la manipulation sous atmosphère d'argon en boîte à gants (entrée 6). On peut s'apercevoir que les résultats sont nettement meilleurs qu'auparavant (entrées 4 et 5). Quoi qu'il en soit, on observe toujours une chute importante de la conversion et une diminution de l'énantiosélectivité. De plus, la filtration sur PTFE, comme sur Célite™ ou cellulose, ne permet pas d'éliminer la totalité des sels d'argent produits (AgCl) ou résiduels (AgClO₄). Nous choisissons donc de conserver un mode opératoire sans élimination des sels d'argent pour la suite de notre travail.

Pour conclure sur cette partie de l'étude, il est important de rappeler que l'élimination totale des sels d'argents semble difficile. Ce problème est essentiellement dû à la difficulté de trouver un solvant permettant la dissolution sélective du complexe d'or sans sels d'argent. Les différents essais réalisés ici nécessitent par ailleurs une étude complémentaire du complexe actif lui-même avant et après filtration sur PTFE.

⁶ Pour des travaux sur l'hydroamination d'alcènes ou de diènes par l'argent, voir : a) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Syn. Catal.*, **2011**, 353, 3451-3466 ; b) X. Giner, C. Najera, *Synlett*, **2009**, 3211-3213.

⁷ L'équipe de Jones a rapporté des résultats montrant une élimination efficace des sels d'argent en réalisant une filtration sur Célite™ : Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 12264-12271.

3) Influence d'additifs

L'influence notable d'ajouts d'H₂O ou de MeOH avec les catalyseurs issus de la famille des ligands BIPHEP comme **L**₁₁ implique une étude similaire avec l'usage du ligand (*S*)-DTBM-Segphos **L**₁₂. Afin d'appréhender le mécanisme de la réaction, nous avons d'abord étudié l'influence d'additifs variés. Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : utilisation d'additifs - système Au-**L**₁₂-toluène

Entrée	H ₂ O (x eq)	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	1,5 eq	-	87	68	(<i>S</i>)
2	10 eq	-	94	67	(<i>S</i>)
3	-	D ₂ O (1,5 eq)	77	66	(<i>S</i>)
4	1,5 eq	PhTMS (1 eq)	84	64	(<i>S</i>)
5	1,5 eq	Cs ₂ CO ₃ (5,5 mol%)	0	-	(<i>S</i>)
6	1,5 eq	2,6-di(<i>t</i> -Bu)pyridine (5,5 mol%)	54	57	(<i>S</i>)
7	1,5 eq	2,6-di(<i>t</i> -Bu)pyridine (11 mol%)	12	51	(<i>S</i>)

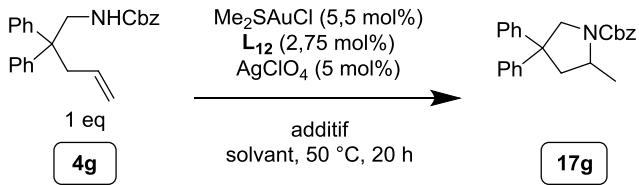
^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

On commence par tester l'ajout d'une quantité d'eau plus importante (1,5 eq / 10 eq, entrées 1 et 2). L'activité catalytique est alors légèrement améliorée tout en conservant l'énantiosélectivité observée. Afin de vérifier si un atome d'hydrogène est fourni par l'eau, une expérience est effectuée avec D₂O (entrée 3) mais nous n'observons pas d'incorporation de deutérium dans le produit d'après les spectres RMN ¹H. Quoi qu'il en soit, un effet isotopique important est constaté puisque l'activité catalytique est plus faible en présence de D₂O.

Par ailleurs, l'utilisation d'un piège à proton n'a qu'un effet très mineur sur le cours de la réaction (entrée 4). L'usage d'une base organique non coordinante en quantité

catalytique a un effet un peu plus important en diminuant conversion comme énantiosélectivité (entrée 6). Cet effet s'amplifie avec l'augmentation de la quantité de base (entrée 7). L'usage d'une base inorganique en quantité catalytique bloque la réaction (entrée 5).

Tableau 7 : utilisation d'additifs polaires



Entrée	Solvant	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	87	68	(S)
2	Toluène	méthanol (1,5 eq)	97	66	(S)
3	Toluène	CF ₃ CH ₂ OH (1,5 eq)	92	42	(S)
4	Toluène	<i>t</i> -BuOH (1,5 eq)	76	62	(S)
5	Toluène	cyclohexanol (1,5 eq)	83	64	(S)
6	Toluène	phénol (1,5 eq)	73	41	(S)
7	Toluène	guaiacol (1,5 eq)	61	57	(S)
8	Toluène	(<i>R</i>)-(+)-phényléthanol (1,5 eq)	88	67	(S)
9	Toluène	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(-)-menthol (1,5 eq)	67	67	(S)
10	méthanol	H ₂ O (1,5 eq)	61	56	(<i>R</i>)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

Dans un récent travail, le groupe de Toste a montré que l'utilisation conjointe d'un alcool et d'un complexe d'or pouvait générer un acide de Brønsted catalysant la réaction d'hydroamination.⁸ En nous inspirant de ces résultats, nous avons testé l'effet sur le cours de la réaction de l'ajout d'alcools dans le milieu catalytique (cf. tableau 7). L'ajout de méthanol à la place d'eau permet d'augmenter la conversion et de maintenir l'énantiosélectivité (entrées 1 et 2). En revanche, l'utilisation du trifluorométhanol génère une diminution importante de la valeur d'ee (entrée 3) et le *t*-BuOH donne lieu à une conversion plus faible

⁸ O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9919-9922.

(entrée 4). Le cyclohexanol n'a presque pas d'effet sur la réaction (entrée 5). L'usage d'alcools aromatiques comme le phénol ou le guaiacol a un effet négatif à tout point de vue (entrées 6 et 7). Afin de favoriser l'énantiosélectivité, on essaye alors d'utiliser des additifs chiraux. Malheureusement, par rapport à l'eau, les 2 exemples d'alcools chiraux utilisés n'ont aucun effet notable sur les valeurs d'ee mesurées (entrées 1, 8 et 9). Enfin, la substitution du toluène par du méthanol (entrée 10) a pour effet de diminuer légèrement conversion et énantiosélectivité. Cependant, on observe dans ce cas une inversion de la sélectivité de la réaction. Cette observation nous permet d'émettre l'hypothèse de l'existence de deux systèmes catalytiques aux sélectivités différentes.

L'importance de l'influence du méthanol sur le déroulement de la réaction nous a poussés à réaliser une rapide étude de l'influence d'additifs sur le système catalytique dans le méthanol (tableau 8).

Tableau 8 : utilisation d'additifs - système Au-L₁₂-méthanol

Entrée	Solvant	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration ^c
1	Méthanol	-	61	56	(R)
2	Méthanol	PhTMS (1 eq)	46	53	(R)
3	Méthanol	Cs ₂ CO ₃ (5,5 mol%)	< 5	-	-
4	Méthanol	2,6-di(<i>t</i> -Bu)pyridine (5,5 mol%)	68	59	(R)
5	Méthanol-d ⁴	-	25	56	(R)
6 ^d	Méthanol	HOTf (15 mol%)	0	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment. ^d Réalisé sans catalyseur et sans eau.

L'utilisation d'un piège à proton a un effet négatif sur la conversion mais peu d'impact sur l'énantiosélectivité (entrée 2). Comme dans le cas du toluène, l'addition d'une quantité catalytique de base inorganique bloque la réaction (entrée 3). De façon plus surprenante, l'ajout d'une base organique permet en revanche d'obtenir des résultats légèrement

supérieurs à ceux obtenus sans additif (entrées 1 et 4). Enfin, l'hypothèse selon laquelle le solvant fournirait un proton au produit de réaction est étudiée en menant une réaction dans le méthanol- d^4 (entrée 5) mais après analyse, le produit de réaction ne comporte pas de deutérium. Néanmoins, une conversion plus faible est observée par rapport à l'emploi du méthanol, probablement du fait d'un effet isotopique du solvant utilisé (entrées 1 et 5).

Un dernier essai est mené en l'absence de catalyseur afin de savoir si un acide de Brønsted pouvait catalyser la réaction. Toutefois, une quantité catalytique d'acide triflique ne permet pas de réaliser la transformation (entrée 6).

4) Influence du solvant

Après avoir examiné l'influence d'additifs, il nous apparut déterminant d'étudier aussi l'influence du solvant de la réaction d'hydroamination. Le tableau 9 rassemble l'intégralité de nos résultats.

Une première lecture de ce tableau montre que l'usage de toluène permet d'obtenir les meilleurs résultats (entrée 1). On observe peu de différences avec l'utilisation du benzène (entrée 2). L'usage du *m*-xylène entraîne une baisse significative de la conversion (entrée 3). Si le TCE ne permet aucune réaction (entrée 4), l'emploi du dioxane ou du carbonate d'éthylène fournit des résultats moyens (entrées 6, 7, 16 et 17). En ce qui concerne plus spécifiquement le dioxane, nous avons remarqué qu'il était nécessaire de synthétiser le complexe d'or cationique dans un solvant différent (ici CH_2Cl_2) pour observer une activité catalytique (entrée 7). Dans des solvants alcools, nous observons que conversions et énantiosélectivités diminuent quand les molécules d'alcool voient leur taille augmenter (entrées 10-13), les meilleurs résultats étant obtenus dans le méthanol (entrée 13). L'éthanol donne une sélectivité légèrement moindre (entrée 12) qui décroît encore avec l'isopropanol (entrée 11) puis le tertiobutanol (entrée 10). De façon étonnante, le trifluorométhanol échappe à cette règle (entrée 9).

Un autre point intéressant concerne l'influence de la polarité du solvant sur la sélectivité de la réaction. Il apparaît en effet que les solvants polaires, notamment les alcools, donnent le produit d'hydroamination **17g** de configuration (*R*) (entrées 8-14). A l'inverse, les solvants apolaires comme le toluène ou le benzène mènent à la formation du produit **17g** de configuration (*S*) (entrées 1-3). Cette tendance remarquable compte

néanmoins des exceptions comme le THF, le dioxane et le carbonate d'éthylène qui conduisent au produit **17g** de configuration (*S*) (entrées 5, 7 et 16).

Tableau 9 : influence du solvant

Entrée	Solvant	H ₂ O (x eq)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	Toluène	1,5 eq	87	68	(<i>S</i>)
2	Benzène	1,5 eq	90	65	(<i>S</i>)
3	<i>m</i> -xylène	1,5 eq	78	67	(<i>S</i>)
4	TCE	1,5 eq	< 5	-	-
5	THF	1,5 eq	35	21	(<i>S</i>)
6	1,4-dioxane	1,5 eq	< 5	-	-
7	1,4-dioxane	1,5 eq	33	58	(<i>S</i>)
8	NO ₂ Me	1,5 eq	> 95	< 5	(<i>R</i>)
9	CF ₃ CH ₂ OH	1,5 eq	90	14	(<i>R</i>)
10	<i>t</i> -BuOH	1,5 eq	38	< 5	(<i>R</i>)
11	<i>i</i> -PrOH	1,5 eq	43	27	(<i>R</i>)
12	EtOH	1,5 eq	36	44	(<i>R</i>)
13	MeOH	1,5 eq	61	56	(<i>R</i>)
14	MeOH	-	76	52	(<i>R</i>)
15	MeOH / H ₂ O (1/1)	1,5 eq	< 5	-	-
16	Carbonate d'éthylène	-	71	18	(<i>S</i>)
17^d	Carbonate d'éthylène	-	0	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment. ^d Réalisé sans AgClO₄.

Dans le cas des BIPHEP, nous avons mentionné précédemment que le solvant méthanol conduisait aux meilleurs résultats en présence d'une faible quantité d'eau. Dans le cas du ligand **L₁₂**, les résultats montrent un léger gain en énantiosélectivité lorsqu'on ajoute de l'eau dans le méthanol, au détriment de la conversion (entrées 13 et 14). Dans un mélange MeOH/H₂O (1/1), aucune réaction n'a lieu (entrée 15).

Un dernier essai a consisté à utiliser un solvant très polaire comme le carbonate d'éthylène afin de former le complexe d'Au(I) cationique en l'absence du sel d'argent par dissociation de la liaison Au–Cl mais cette tentative n'a malheureusement pas abouti (entrée 17).

Ces différents essais interrogent sur la nature de l'interaction entre le solvant et le complexe cationique. Dans le protocole standard, le complexe d'or cationique est synthétisé dans le solvant de catalyse, ici le méthanol (cf. figure 6, **A**). Un essai est réalisé dans lequel le complexe cationique a été formé, non plus dans le solvant de la catalyse, mais dans le toluène (cf. figure 6, **B**). Ce dernier a ensuite été évaporé, puis le complexe a été dissous dans le méthanol et mélangé au substrat **4g** (cf. figure 6, **B**). Les conversions et énantiosélectivités obtenues avec ce protocole sont légèrement supérieures (cf. figure 6, **A** et **B**). A ce stade, il est cependant difficile de conclure sur ce point.

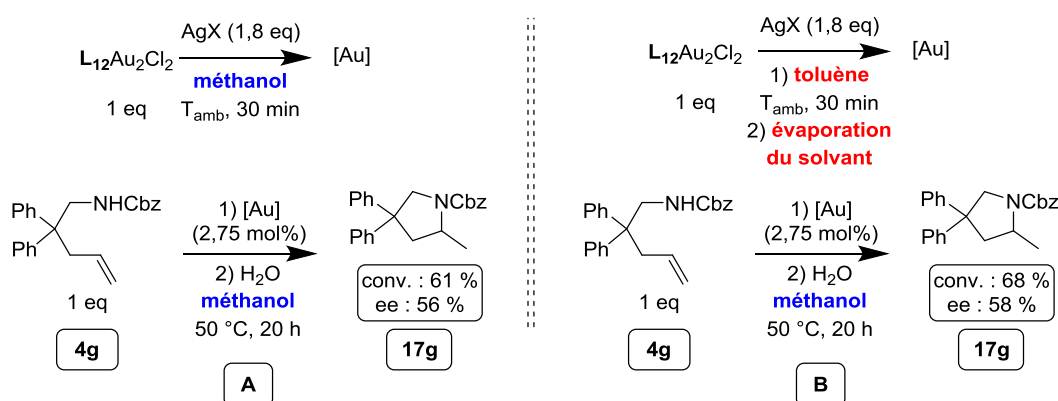


Figure 6 : A. protocole "standard" des réactions de catalyse
B. utilisation d'un solvant différent pour la synthèse du complexe cationique d'Au(I)

Les observations effectuées dans cette étude arguent en faveur d'intermédiaires catalytiques de structures différentes en fonction du solvant employé, qui engendrent donc des sélectivités différentes. En fonction de la polarité du solvant, on peut imaginer que les paires d'ions, c'est-à-dire le complexe d'Au(I) cationique et son anion ClO_4^- , soient "rapprochées" (ou "intimes") ou "séparées" (ou "lâches") et prennent part à des mécanismes différents (cf. figure 7).⁹

L'importance de l'effet des solvants apolaires aromatiques comme le toluène questionne par ailleurs sur l'existence d'interactions π -anion ou π -cation entre le catalyseur

⁹ K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 534-561.

et le solvant.^{10,11} Des interactions π métal–ligand ou métal–substrat ont déjà été observées dans le domaine de la catalyse avec des complexes d'or.¹²

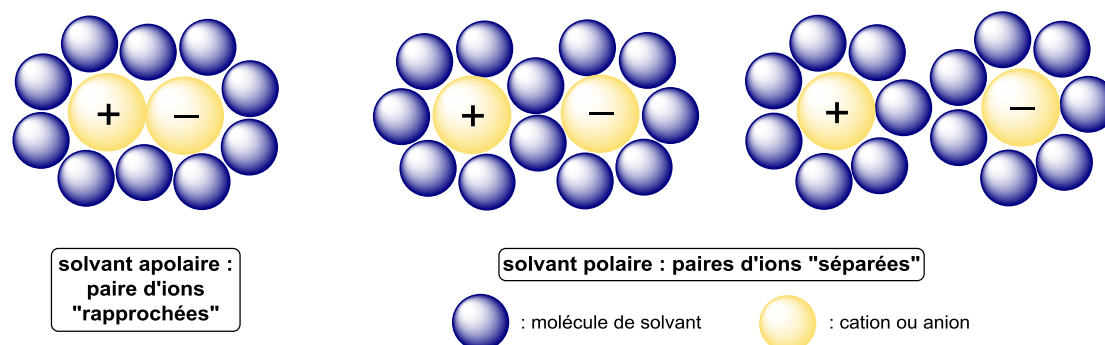


Figure 7 : effet du solvant sur les paires d'ions

Au terme de ces essais, nous avons mis en évidence l'intérêt de deux solvants pour mener à bien la réaction d'hydroamination asymétrique intramoléculaire des aminoalcènes. Les systèmes catalytiques utilisant le méthanol et le toluène seront donc tous deux étudiés dans la suite de ce travail. Par commodité, nous les désignerons respectivement sous les appellations Au-L₁₂-méthanol et Au-L₁₂-toluène. Nous chercherons également à mieux comprendre les interactions du solvant avec le catalyseur et le substrat.

5) Influence de l'anion

a - Influence de la nature de l'anion employé

L'influence de la nature du contre-ion du complexe d'or cationique a ensuite été étudiée en utilisant d'abord le toluène comme solvant de réaction. Les résultats sont résumés dans le tableau 10.

Dans ce solvant apolaire, les paires d'ions du catalyseur sont "rapprochées" ce qui pourrait conférer à l'anion une influence importante sur la réaction d'hydroamination.⁹ Rappelons que le pouvoir coordinant relatif des anions se classe le plus souvent par l'ordre

¹⁰ Pour des travaux sur des interactions π -anion, voir : a) Y. Zhao, Y. Domoto, E. Orentas, C. Beuchat, D. Emery, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 9940-9943 ; b) Y. Zhao, C. Beuchat, Y. Domoto, J. Gajewy, A. Wilson, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 2101-2111.

¹¹ Pour des travaux sur des interactions π -cation, voir : a) D. A. Dougherty, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, 46, 885-893 ; b) A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 2100-2138.

¹² Voir par exemple : a) Y. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2224-2232 ; b) Q. Zhou, Y. Li, J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 1505-1513 ; c) E. Herrero-Gomez, C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 5455-5459.

croissant suivant : $\text{BArF}_{24}^- \ll \text{SbF}_6^- < \text{TfO}^- < \text{PF}_6^- < \text{NTf}_2^- < \text{ClO}_4^- < \text{BF}_4^-$. Nos expériences ne montrent pas une relation claire entre pouvoir coordinant de l'anion et les résultats obtenus en catalyse.

Les meilleures valeurs de conversion et d'ee sont obtenues en présence de l'anion ClO_4^- (entrées 2 et 3). Lorsqu'on double la quantité de sel d'argent, on observe une légère amélioration de l'activité catalytique (entrée 3). En présence des ions BF_4^- et OTf^- des énantiosélectivités importantes sont obtenues (entrées 1 et 5). Des excès énantiomériques plus modestes sont mesurés lorsque NTf_2^- et SbF_6^- sont utilisés (entrées 4 et 6). En présence de OTs^- , la réaction est bloquée (entrée 7). Les anions très volumineux conduisent à une activité catalytique faible ou nulle (entrées 9-11). L'usage spécifique d'anions TRIP n'a pas permis d'obtenir le produit **17g** même à 100 °C (entrées 10 et 11).

Tableau 10 : influence de la nature de l'anion employé - système Au-L₁₂-toluène

Entrée	AgX	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	AgBF ₄	> 95	62	(S)
2	AgClO ₄	87	68	(S)
3 ^d	AgClO ₄	95	67	(S)
4	AgNTf ₂	61	41	(S)
5	AgOTf	21	67	(S)
6	AgSbF ₆	> 95	48	(S)
7	AgOTs	0	-	-
8	AgPNB	0	-	-
9	AgBArF ₂₄	10	5	(S)
10 ^e	(R)-AgTRIP	0	-	-
11 ^e	(S)-AgTRIP	0	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment. ^d Réalisé avec 10 mol% d'AgClO₄ au lieu de 5 mol%. ^e Résultat similaire à 80 et 100 °C.

L'étude du système Au-L₁₂-méthanol a ensuite été menée en variant la nature de l'anion (cf. tableau 11). Dans ce cas, l'usage d'un solvant polaire favorise des paires d'ions "séparées" entre le complexe d'Au(I) cationique et son anion.⁹ On peut donc s'attendre à observer une influence moins marquée de l'anion.

Tableau 11 : influence de la nature de l'anion - système Au-L₁₂-méthanol

Entrée	AgX	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1	AgBF ₄	50	49	55	(R)
2	AgClO ₄	50	61	54	(R)
3	AgNTf ₂	50	64	54	(R)
4	AgOTf	50	65	58	(R)
5	AgSbF ₆	50	86	52	(R)
6	AgOTs	50	15	54	(R)
7	AgBARF ₂₄	50	< 5	-	-
8	(R)-AgTRIP	50	0	-	-
9	(R)-AgTRIP	65	17	53	(R)
10	(S)-AgTRIP	50	0	-	-
11	(S)-AgTRIP	65	10	52	(R)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

Un premier aperçu des résultats montre que dans les cas où la transformation est réalisée, l'énantiosélectivité obtenue est de 55 ± 3 % (entrée 1-6, 9, 11). On observe ainsi une certaine constance de l'excès énantiomérique malgré une modification de la nature de l'anion, ce qui coïncide avec notre hypothèse des paires d'ions "séparées". A ce titre, l'exemple des anions TRIP est particulièrement démonstratif. En effet, si ces anions chiraux étaient fortement liés au centre métallique (soit des paires d'ions "rapprochées"), on devrait s'attendre à observer une augmentation de l'excès énantiomérique. Nos résultats montrent

que la réaction est réalisée à 65 °C mais sans amélioration de l'énantiosélectivité (entrées 9 et 11). Ce constat argue en faveur de paires d'ions "séparées".

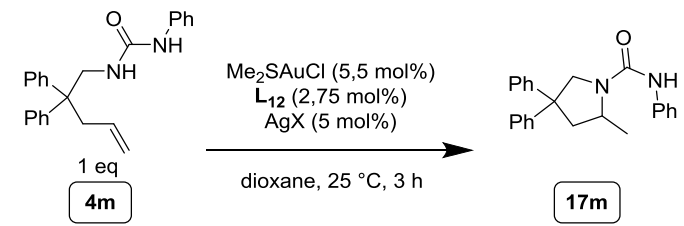
L'examen des conversions obtenues ne montre pas la même constance que pour l'énantiosélectivité et il apparaît ainsi que l'activité catalytique est bien dépendante du sel d'argent employé. Les anions très volumineux rendent notamment la transformation difficile (entrées 7-11). Peu de différences sont observées entre les anions ClO_4^- , NTf_2^- et OTf^- (entrées 2-4). En présence de l'anion le plus coordinant BF_4^- , la conversion obtenue est plus faible qu'en présence de l'anion le moins coordinant SbF_6^- (entrées 1 et 5). Il semble ainsi qu'il existe une certaine corrélation entre le pouvoir coordinant de l'anion et l'activité catalytique de l'or dans le méthanol.

Dans l'introduction bibliographique de ce manuscrit, nous avons présenté des résultats surprenants obtenus par Kojima et Mikami.¹ Dans leurs travaux portant sur l'hydroamination asymétrique intramoléculaire de l'urée **4m**, les auteurs rapportent que l'utilisation conjointe d'un complexe binucléaire d'Au(I) cationique et d'un anion phosphate chiral de type TRIP ne permet pas de réaliser la transformation. En revanche, l'addition d'une quantité catalytique de TfOH au système catalytique précédent permet d'obtenir le produit avec 98 % de conversion et 48 % d'ee. Afin de déterminer si l'usage de TfOH peut également être favorable dans notre cas, une rapide étude a été menée en appliquant des conditions réactionnelles identiques à celles décrites dans la publication de Kojima et Mikami, et en utilisant le TRIP comme anion phosphate chiral (cf. tableau 12).

La réaction catalytique ne se fait qu'en présence d'une quantité catalytique de TfOH (entrées 1-4). Une conversion de 25 ou 33 % est obtenue suivant le sel AgTRIP employé (entrées 2 et 4). Un temps de réaction plus long ne permet pas d'améliorer ces résultats et les énantiosélectivités obtenues sont faibles.

En conclusion de cette étude, on peut retenir que l'anion associé à l'or a une influence notable sur la conversion et l'énantiosélectivité du système Au-L₁₂-toluène et sans corrélation apparente entre le pouvoir coordinant de l'anion et l'activité du catalyseur. En ce qui concerne le système Au-L₁₂-méthanol, une corrélation entre pouvoir coordinant et conversion peut être avancée. Toutefois, dans ce cas, l'énantiosélectivité ne dépend apparemment pas de l'anion employé.

Tableau 12 : influence de la nature de l'anion - étude des travaux de M. Kojima et K. Mikami



Entrée	AgX	Additif	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c
1 ^d	(R)-AgTRIP	-	0	-	-
2 ^d	(R)-AgTRIP	TfOH (5,5 mol%)	25	11	(S)
3 ^d	(S)-AgTRIP	-	0	-	-
4 ^d	(S)-AgTRIP	TfOH (5,5 mol%)	33	19	(S)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment. ^d Résultat similaire après 20 h de réaction.

b - Influence de la procédure d'addition des réactifs

Dans une publication que nous avons déjà commentée dans l'introduction bibliographique, le groupe d'Echavarren a montré l'importance de l'ordre d'addition des réactifs en catalyse à l'Au(I) pour des réactions de cycloaddition ou de cycloisomérisation.¹³ Les auteurs démontrent notamment l'intérêt de mélanger le complexe d'or neutre au substrat avant d'ajouter le sel d'argent nécessaire à la formation du complexe cationique. Nous avons vérifié si une telle procédure pouvait modifier les résultats obtenus dans le cas de la réaction d'hydroamination en comparant cette méthode avec la procédure d'addition "standard" que nous utilisons jusqu'ici. Les résultats sont résumés dans le tableau 13. Rappelons que la seule différence entre les deux procédures consiste en l'inversion de l'ordre d'addition du substrat et du sel d'argent.

Dans le cas du système Au-L₁₂-toluène, on observe une activité catalytique significativement inférieure lorsqu'on a recours à la procédure décrite par Echavarren (méthode A), l'énantiosélectivité subissant également une légère baisse (entrées 1-4). L'augmentation du temps de contact entre le complexe d'or neutre et le substrat avant

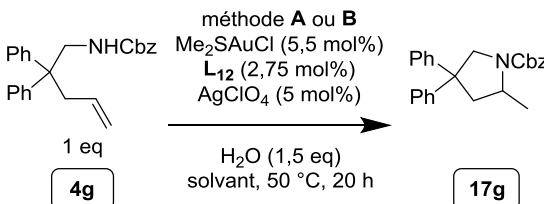
¹³ A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5782-5785.

l'addition de AgClO_4 n'a manifestement pas d'effet sur les résultats obtenus après catalyse (entrées 1-3).

En ce qui concerne le système Au- L_{12} -méthanol, les résultats obtenus en appliquant les deux méthodes sont plus proches (entrées 5-8). On observe une conversion et un excès énantiomérique légèrement supérieurs en utilisant la méthode **A**. Comme dans le cas du toluène, l'augmentation du temps de réaction avant addition de AgClO_4 n'a pas d'effet.

En conclusion, la méthode proposée par le groupe d'Echavarren ne présente aucun avantage pour la réaction d'hydroamination que nous étudions.

Tableau 13 : influence de la procédure d'addition

		méthode A ou B Me_2SAuCl (5,5 mol%) L_{12} (2,75 mol%) AgClO_4 (5 mol%)								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>méthode A (protocole d'Echavarren)</th> <th>méthode B (classique)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) addition $\text{Me}_2\text{SAuCl} + \text{L}_{12}$ 2) addition substrat 3) addition AgClO_4 4) addition H_2O</td> <td>1) addition $\text{Me}_2\text{SAuCl} + \text{L}_{12}$ 2) addition AgClO_4 3) addition substrat 4) addition H_2O</td> </tr> </tbody> </table>	méthode A (protocole d'Echavarren)	méthode B (classique)	1) addition $\text{Me}_2\text{SAuCl} + \text{L}_{12}$ 2) addition substrat 3) addition AgClO_4 4) addition H_2O	1) addition $\text{Me}_2\text{SAuCl} + \text{L}_{12}$ 2) addition AgClO_4 3) addition substrat 4) addition H_2O		
méthode A (protocole d'Echavarren)	méthode B (classique)									
1) addition $\text{Me}_2\text{SAuCl} + \text{L}_{12}$ 2) addition substrat 3) addition AgClO_4 4) addition H_2O	1) addition $\text{Me}_2\text{SAuCl} + \text{L}_{12}$ 2) addition AgClO_4 3) addition substrat 4) addition H_2O									
Entrée	Solvant	Temps de contact avant addition de AgClO_4 - méthode A ou B	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration du produit ^c					
1	Toluène	5 min - méthode A	32	63	(S)					
2	Toluène	1 h - méthode A	32	59	(S)					
3	Toluène	2 h - méthode A	29	64	(S)					
4	Toluène	Aucun - méthode B	87	68	(S)					
5	MeOH	5 min - méthode A	70	56	(R)					
6	MeOH	1 h - méthode A	60	57	(R)					
7	MeOH	2 h - méthode A	64	56	(R)					
8	MeOH	Aucun - méthode B	61	54	(R)					

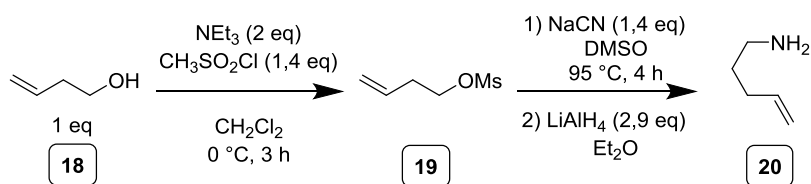
^a Mesurée par RMN ^1H . ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

6) Influence de la structure du substrat

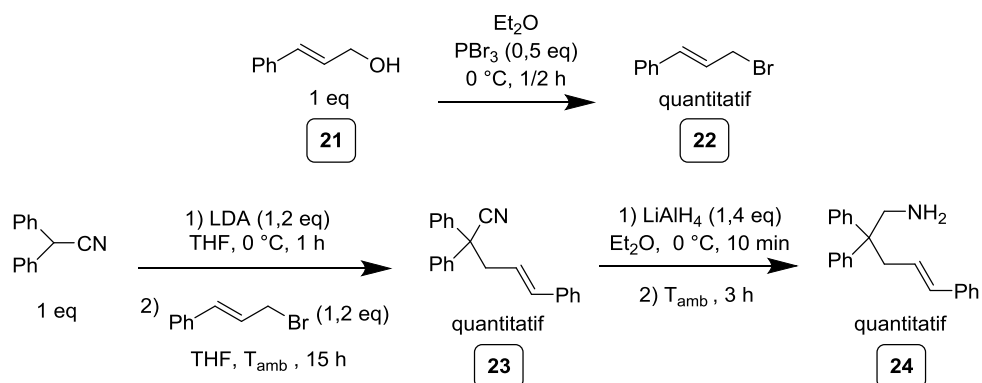
Après l'étude de différents paramètres de la réaction, nous nous intéressons à présent à la structure du substrat utilisé pour réaliser la réaction d'hydroamination. Les substrats étudiés dans le Chapitre I ont été retenus et de nouveaux réactifs ont été préparés.

a - Synthèse de substrats

Nous avons d'abord préparé un substrat portant une chaîne carbonée non substituée. Pour ce faire, l'alcool **18** réagit avec le chlorure de mésyle pour fournir le mésylate **19** (cf. figure 8). Ce dernier réagit avec le cyanure de sodium pour former un intermédiaire nitrile qui est réduit *in situ* pour produire l'amine primaire **20**. La détermination du rendement a été difficile car le composé **20** est volatil et il n'a pas été possible de l'obtenir exempt de solvant.

Figure 8 : synthèse de l'amine primaire **20**

Une seconde amine primaire portant une oléfine arylée a ensuite été préparée. La première étape consiste en la préparation du bromure d'allyle **22**. Dans ce but la bromation de l'alcool allylique **21** est réalisée par PBr_3 (cf. figure 9). Le substrat **22** est ensuite utilisé dans la synthèse de l'amine primaire **24** suivant une procédure semblable à celle utilisée pour préparer les amines **3a-f**. Cette synthèse permet d'obtenir le produit **24** avec un excellent rendement.

Figure 9 : synthèse de l'amine primaire **24**

Les amines primaires **20** et **24** sont ensuite fonctionnalisées avec un groupement Cbz suivant une procédure déjà présentée en Chapitre I pour donner les substrats **4q** et **4r** (cf. tableau 14, entrées 3 et 4). **4q** est obtenu avec un rendement faible du fait de la volatilité des intermédiaires **19** et **20**. Les substrats **4o**, **4p**, **4s** et **4t** sont aussi préparés en appliquant des protocoles détaillés dans la partie expérimentale (entrées 1, 2, 5 et 6).

Tableau 14 : synthèse des substrats par fonctionnalisation des amines primaires

Entrée	Amine	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Conditions opératoires	Rdt isolé (%)	
1	3a	1	H	Ph	Ph	Fmoc	Chloroformate de 9-fluorénylméthyle (1,1 eq), NEt ₃ (1,5 eq), CH ₂ Cl ₂ T _{amb} , 1 h	4o	73
2	3a	1	H	Ph	Ph	CO ₂ Me	Chloroformate de méthyle (1,1 eq) EtOH/H ₂ O (1/1) T _{amb} , 60 h	4p	50
3	20	1	H	H	H	Cbz	Chloroformate de benzyle (1,1 eq) EtOH/H ₂ O (1/1)	4q	8
4	24	1	Ph	Ph	Ph	Cbz	T _{amb} , 15-63 h	4r	37
5	3f	1	H	-(CH ₂) ₅ -	-	Boc	Boc ₂ O (1,1 eq) Et ₂ O, T _{amb} , 60 h	4s	83
6	3f	1	H	-(CH ₂) ₅ -	-	CONHPh	Isocyanate de phényle (1 eq) THF, 0 °C puis T _{amb} , 44 h	4t	70

Les substrats sont ensuite testés comparativement en hydroamination asymétrique avec les systèmes catalytiques Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol. Nous examinerons successivement l'influence du groupement fonctionnel porté par l'atome d'azote, l'effet de la structure de la chaîne carbonée entre l'amine et l'oléfine et l'influence des substituants portés par la fonction oléfine.

b - Influence du groupement fonctionnel de l'amine

Les résultats obtenus à partir des substrats portant différentes fonctionnalités sur l'atome d'azote en présence du système catalytique Au-**L**₁₂-toluène sont résumés dans le tableau 15. L'examen des résultats fait apparaître en premier lieu que les amines appauvries en électrons par des substituants électro-attracteurs permettent de réaliser systématiquement la transformation désirée (entrées 1-8). En revanche, les amines enrichies en électrons (**4a** et **4b**) ne réagissent pas, ce malgré une augmentation de la température ou l'ajout d'une quantité importante d'acide (entrées 9-12).

Tableau 15 : influence du groupement fonctionnel de l'amine - système Au-**L**₁₂-toluène

Entrée	Substrat	R ¹	Additif	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	4g	Cbz	-	50	17g	87
2	4p	CO ₂ Me	-	50	17p	> 95
3	4f	Boc	-	50	17f	53
4	4o	Fmoc	-	50	17o	64
5	4d	Ac	-	50	17d	100
6	4e	Bz	-	50	17e	28
7 ^c	4c	Tos	-	110	17c	100
8	4m	CONHPh	-	50	17m	> 95
9 ^c	4a	Bn	-	50	17a	0
10 ^c	4a	Bn	CF ₃ CH ₂ OH (1,5 eq)	50	17a	0
11 ^c	4b	CH ₂ Cy	-	50	17b	0
12 ^c	4b	CH ₂ Cy	MeSO ₃ H (1,5 eq)	50	17b	0

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC. ^c Résultat similaire à 110 °C ou dans le *m*-xylène à 140 °C.

On constate que les meilleurs résultats sont obtenus avec des fonctions carbamates, notamment Cbz, CO₂Me et Fmoc (entrées 1, 2 et 4) avec une valeur d'ee maximale de 68 %.

Les fonctions amides donnent lieu à des valeurs plus mitigées de conversion et d'énantiosélectivité (entrées 5 et 6). Avec un substituant tosylo ou une fonction urée, la réaction fonctionne très bien mais avec une énantiosélectivité très faible voire nulle (entrées 7 et 8).

L'application du système Au-L₁₂-méthanol donne des résultats différents, résumés dans le tableau 16. Tout d'abord, la même tendance est observée en ce qui concerne les amines enrichies en électrons : le substrat **4a** n'est pas transformé malgré une hausse de la température de réaction (entrée 9). Les amines appauvries en électrons ne sont toutefois pas systématiquement transformées (entrées 1-8).

Tableau 16 : influence du groupement fonctionnel de l'amine - système Au-L₁₂-méthanol

Entrée	Substrat	R ¹	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	4g	Cbz	50	17g 61	-54
2	4p	CO ₂ Me	50	17p 89	-61
3	4f	Boc	50	17f 47	-74
4 ^c	4o	Fmoc	50	17o 0	-
5	4d	Ac	50	17d 65	-7
6	4e	Bz	50	17e 7	-
7	4c	Tos	65	17c 13 (82 h)	1
8	4m	CONHPh	50	17m > 95	-46
9	4a	Bn	65	17a 0	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC. ^c Résultat similaire en conditions anhydres.

Les carbamates restent les fonctions les plus adaptées à la transformation (entrées 1-3). La meilleure sélectivité est atteinte avec le groupement Boc (entrée 3). Le substrat à groupement Fmoc n'est pas du tout transformé (entrée 4). Les amides **4d** et **4e** donnent des résultats moins bons que ceux obtenus dans le toluène, avec une énantiosélectivité faible ou inexistante (entrées 5 et 6). L'utilisation d'un groupement tosylo ne permet de former

qu'une très faible quantité de produit (entrée 7). Enfin, l'urée **4m** est transformée avec une valeur d'ee nettement plus importante que dans le toluène (entrée 8) : 46 % contre 6 %.

Les résultats obtenus avec Au-**L**₁₂-méthanol sont globalement plus mitigés qu'avec Au-**L**₁₂-toluène. S'il est certain que l'activité catalytique diffère d'un système à l'autre, il ne faut toutefois pas oublier que la solubilité du substrat dans le solvant peut également jouer un rôle majeur. A titre d'exemple, dans le cas du substrat **4o** (groupement Fmoc) non réactif en présence du système Au-**L**₁₂-méthanol, le milieu réactionnel où se déroule la catalyse a un aspect trouble et hétérogène qui n'est pas observé dans le cas des autres substrats.

c - Influence de la structure de la chaîne carbonée du substrat

Nous examinons ici l'impact de la modification de la chaîne carbonée (ou bras espaceur) reliant les fonctions amine et alcène du substrat. Une attention particulière a été accordée à la taille des substituants portés par cette chaîne. Notre étude a été réalisée sur les amines fonctionnalisées par les groupements Cbz, CONHPh et Boc. Les résultats dans le toluène sont résumés dans le tableau 17.

Les différences de tailles des substituants sur le bras espaceur des carbamates **4g**, **4k**, **4l** et **4q** induisent des résultats disparates (entrées 1-4). En remplaçant les substituants phényles par un groupement cyclohexyle, on observe une conversion similaire ainsi qu'un léger gain en excès énantiomérique (entrées 1 et 2). En revanche, la présence de groupements méthyles bloque totalement la réaction (entrée 3). Enfin, pour un substrat à chaîne carbonée non substituée, une conversion est observée à 110 °C (entrée 4). La tendance observée peut tout de même être significative d'un effet Thorpe-Ingold.¹⁴

Dans le cas des urées (entrées 7-9), la présence de substituants phényles (entrée 7) donne lieu à une très faible valeur d'excès énantiomérique. Un groupement cyclohexyle permet d'augmenter cette valeur jusqu'à 34 % d'ee (entrée 8). En revanche, l'utilisation de méthyles occasionne une baisse de l'excès énantiomérique à 20 % (entrée 9).

On observe également une amélioration de l'énantiosélectivité si l'on compare le carbamate portant des groupements phényles **4f** à celui portant le groupement cyclohexyle **4s** (entrées 10 et 11). Le substrat à groupements méthyles n'a pas été synthétisé dans ce cas.

¹⁴ Pour des travaux portant sur l'effet Thorpe-Ingold, voir : a) A. Zulus, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Hermann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7794-7798 ; b) J. Koller, R. G. Bergman, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4577-4579 ; c) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670-9685.

Il apparaît ici que le substrat à substituant cyclohexyle fournit les meilleurs résultats, quel que soit le groupement fonctionnel porté par l'atome d'azote utilisé (entrées 2, 8 et 11).

Tableau 17 : modification de la structure de la chaîne carbonée du substrat - système Au-L₁₂-toluène

Entrée	Substrat	N	R ¹	R ²	R ³	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	
1	4g	1	Cbz	Ph	Ph	50	17g	87	68
2	4l	1	Cbz	-(CH ₂) ₅ -	-	50	17l	85	76
3	4k	1	Cbz	Me	Me	50	17k	0	-
4	4q	1	Cbz	H	H	110	17q	19	6
5	4j	2	Cbz	Ph	Ph	50	17j	< 5	-
6	4j	2	Cbz	Ph	Ph	110	17j	< 5	-
7	4m	1	CONHPh	Ph	Ph	50	17m	> 95	6
8	4t	1	CONHPh	-(CH ₂) ₅ -	-	50	17t	> 95	34
9	4n	1	CONHPh	Me	Me	110	17n	94	20
10	4f	1	Boc	Ph	Ph	50	17f	53	24
11	4s	1	Boc	-(CH ₂) ₅ -	-	50	17s	> 95 (23 h)	30

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC.

Un dernier test a consisté à augmenter la taille de la chaîne carbonée afin de former un cycle à six chaînons (pipéridine) au lieu d'un cycle à cinq chaînons (pyrrolidine) en utilisant pour la réaction le substrat **4j** (entrée 5). Malheureusement, aucune réaction n'eut lieu malgré une hausse de température (entrée 6).

Une étude similaire a ensuite été entreprise avec le système catalytique Au-L₁₂-méthanol. Nos résultats sont résumés dans le tableau 18. Un aperçu général montre que les variations observées s'expliquent par un effet Thorpe-Ingold.

Dans le cas du substrat portant un groupement Cbz, l'activité catalytique et l'énantiosélectivité augmentent avec une taille croissante des substituants de la chaîne carbonée (entrées 1-4). Ainsi, le substrat à groupements phényles **4g** donne les meilleurs

résultats en conversion comme en énantiosélectivité, avec 54 % d'ee. Le même type d'effet Thorpe-Ingold est observé dans le cas des urées (entrées 7-9) avec un excès énantiomérique maximal de 46 % pour le substrat **4m**. Cette tendance se répète également en utilisant un groupement Boc (entrées 10 et 11) permettant d'atteindre une énantiosélectivité maximale de 74 % d'ee pour la transformation du substrat **4f** (entrée 10). Enfin, comme dans le cas du système Au-L₁₂-toluène, l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée a un effet très négatif sur l'activité catalytique (entrée 5 et 6), celle-ci étant bloquée.

On observe ainsi des énantiosélectivités différentes suivant le solvant utilisé, ce qui pourrait mettre en évidence un lien fort entre la structure du substrat et le solvant. Précisons par ailleurs qu'en utilisant le système Au-L₁₂-méthanol à la place du système Au-L₁₂-toluène, on observe une inversion de la sélectivité du produit de réaction quel que soit le substrat transformé.

Tableau 18 : modification de la structure de la chaîne carbonée du substrat - système Au-L₁₂-méthanol

Entrée	Substrat	N	R ¹	R ²	R ³	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	
1	4g	1	Cbz	Ph	Ph	50	17g	61	-54
2	4l	1	Cbz	-(CH ₂) ₅ -	-	50	17l	27	-23
3	4k	1	Cbz	Me	Me	65	17k	7	-
4	4q	1	Cbz	H	H	50	17q	< 5	-
5	4j	2	Cbz	Ph	Ph	50	17j	< 5	-
6	4j	2	Cbz	Ph	Ph	65	17j	< 5	-
7	4m	1	CONHPh	Ph	Ph	50	17m	> 95	-46
8	4t	1	CONHPh	-(CH ₂) ₅ -	-	50	17t	> 95	-16
9	4n	1	CONHPh	Me	Me	50	17n	80	-7
10	4f	1	Boc	Ph	Ph	50	17f	47	-74
11	4s	1	Boc	-(CH ₂) ₅ -	-	50	17s	76 (23 h)	-27

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC.

d - Influence des substituants sur la fonction alcène

En dernier lieu, nous avons examiné l'influence de la structure de l'alcène sur la réaction d'hydroamination. Les résultats acquis en présence des deux systèmes catalytiques Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol sont rassemblés dans le tableau 19.

Tableau 19 : influence des substituants sur la fonction oléfine

Entrée	Solvant	Substrat	T (°C)	Temps (h)	R ¹	R ²	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)		
1	Toluène	4g	50	20	H	H	17g	87	68	
2	Toluène	4h	50	20	Me	H	17h	0	-	
3	Toluène	4h	50	86	Me	H	17h	0	-	
4	Toluène	4i	50	20	Me	Me	17i	7	-	
5	Toluène	4i	50	86	Me	Me	17i	18	11	
6	Toluène	4r	50	20	Ph	H	17r	0	-	
7	MeOH	4g	50	20	H	H	17g	61	-54	
8	MeOH	4h	50	20	Me	H	17h	0	-	
9	MeOH	4i	50	20	Me	Me	17i	0	-	
10	MeOH	4i	65	20	Me	Me	17i	0	-	
11	MeOH	4r	50	20	Ph	H	17r	0	-	

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC.

Lorsque la réaction est menée dans le toluène, peu de substrats portant une fonction alcène substituée réagissent (entrées 1-6). Si la présence d'un unique méthyle sur l'oléfine ne permet pas d'obtenir le produit cyclisé **17h** (entrées 2 et 3), le substrat **4i**, portant deux méthyles, est transformé bien qu'avec une conversion et une énantiosélectivité très faibles (entrées 4 et 5). La présence d'un substituant phényle sur l'oléfine empêche toute réaction (entrée 6). Dans le méthanol, les résultats sont encore plus décevants puisqu'aucun produit n'est formé, à l'exception de l'oléfine non substituée **4g** (entrées 7-11).

En conclusion de cette étude, il apparaît que la réaction est très dépendante de la structure du substrat à transformer. Ce phénomène peut être relié à différents facteurs comme une affinité du catalyseur avec certains groupes fonctionnels, des effets stériques ou électroniques de certains substituants ou encore la solubilité du substrat dans le solvant de réaction.

7) Influence de la température

Afin de déterminer l'effet de la température, nous avons fait varier ce paramètre réactionnel en étudiant successivement les systèmes Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 20.

Tableau 20 : influence de la température

Entrée	Solvant	T (°C)	t (h)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration ^c
1	Toluène	50	20	94	69	(S)
2	Toluène	30	21,5	47	75	(S)
3	Toluène	30	110	90	75	(S)
4	Toluène	0	68	19	68	(S)
5	MeOH	50	20	61	54	(R)
6	MeOH	30	20	25	58	(R)
7	MeOH	30	107	58	59	(R)
8	MeOH	0	61	0	-	(R)

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment.³

Dans le toluène, on observe que l'énantiosélectivité est améliorée en baissant la température (entrées 1-3). Cet effet s'accompagne néanmoins d'une diminution de l'activité catalytique. En travaillant à 0 °C, l'excès énantiomérique obtenu est le même qu'à 50 °C

(entrées 1 et 4) mais une perte importante de l'activité catalytique est observée. L'énantiosélectivité optimale est donc obtenue à 30 °C pour une conversion moyenne.

Les variations observées dans le méthanol suivent les mêmes tendances : la réaction se déroule à 30 °C avec une meilleure énantiosélectivité qu'à 50 °C (entrées 5-7). En revanche, le système catalytique n'est plus opérant à 0 °C (entrée 8).

Il apparaît ainsi que la meilleure énantiosélectivité est obtenue à une température proche de l'ambiante, que la réaction ait lieu dans le toluène ou dans le méthanol.

8) Influence de la charge catalytique et de l'échelle de la réaction

Nous avons ensuite cherché à évaluer l'impact de la charge catalytique sur les réactions d'hydroamination. Nous avons ainsi diminué la charge catalytique utilisée dans chacun des deux systèmes catalytiques (cf. tableau 21).

Tableau 21 : influence de la charge catalytique et de l'échelle de la réaction

Entrée	Solvant	x (mol%)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)	Configuration ^c
1	Toluène	5,5	87	69	(S)
2 ^d	Toluène	5,5	98	73	(S)
3	Toluène	2,75	0 (20 h)	-	-
4	Toluène	1,1	0 (20 h)	-	-
5	Toluène	0,55	0 (20 h)	-	-
6	MeOH	5,5	61	54	(R)
7 ^d	MeOH	5,5	92	55	(R)
8	MeOH	2,75	0 (20 h)	-	-
9	MeOH	1,1	0 (20 h)	-	-
10	MeOH	0,55	0 (20 h)	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H ; expérience doublée. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés précédemment. ^d Réalisé avec 0,54 mmol de substrat au lieu de 0,18 mmol et 3 mL de solvant au lieu de 1 mL.

Dans le toluène comme dans le méthanol, il apparaît qu'une charge catalytique minimale de 5,5 mol% en Au(I) est nécessaire au bon déroulement de la réaction (entrées 1, 3-6, 8-10). La diminution de cette charge entraîne une absence de conversion au bout de 20 h de réaction (entrées 3-5 et 8-10).

Afin d'évaluer l'intérêt du système catalytique à plus grande échelle, des quantités de substrat, de solvant, d'eau et de catalyseur trois fois plus importantes ont été utilisées (entrées 2 et 7). Dans le cas du système Au-**L**₁₂-toluène, on observe une augmentation de 11 % de la conversion et de 4 % de l'ee (entrées 1 et 2). En ce qui concerne le système Au-**L**₁₂-méthanol, l'énantiosélectivité stagne mais la conversion augmente remarquablement de +31 % (entrées 6 et 7). Ainsi, lorsqu'on augmente l'échelle de la réaction, cette dernière est plus efficace dans le toluène et surtout dans le méthanol.

III) Etudes cinétiques des réactions d'hydroamination

1) Suivi cinétique RMN préliminaire par prélèvements

a - Comparaison des systèmes Au-**L**₁₂-méthanol et Au-**L**₁₂-toluène

Afin de comparer les systèmes catalytiques Au-**L**₁₂-méthanol et Au-**L**₁₂-toluène, différentes études cinétiques ont été menées. Notre objectif consistait également à vérifier si un phénomène de racémisation graduelle se produisait. Ce dernier a déjà été observé en hydroamination asymétrique intermoléculaire des allènes.¹⁵ Nous avons d'abord suivi l'évolution de la conversion et de l'énantiosélectivité en fonction du temps par analyse de prélèvements du milieu réactionnel. Pour permettre un nombre suffisant de prélèvements, nous avons travaillé à plus grande échelle (0,54 mmol de substrat au lieu de 0,18 mmol ; 3 mL de solvant au lieu de 1 mL). L'équation de réaction est donnée en figure 10.

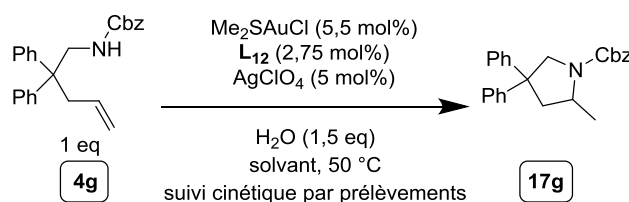


Figure 10 : suivi cinétique RMN par prélèvements - équation de réaction

¹⁵ K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5175-5178.

De plus amples détails sur le protocole suivi sont fournis dans la partie expérimentale. La conversion est déterminée par RMN ^1H et l'excès énantiomérique par HPLC. Le graphique donnant la conversion en fonction du temps est donné en figure 11.

Sur ce graphique, on note que dans les deux solvants la réaction se déroule à des vitesses semblables. D'après nos résultats rapportés précédemment dans ce chapitre, l'on aurait pu s'attendre à des vitesses différentes dans les deux solvants. Toutefois, nous avons vu que l'augmentation d'échelle de la réaction avait un effet positif plus marqué sur le système Au-L₁₂-méthanol que sur le système Au-L₁₂-toluène. Cela peut aussi expliquer le profil final de ces courbes.

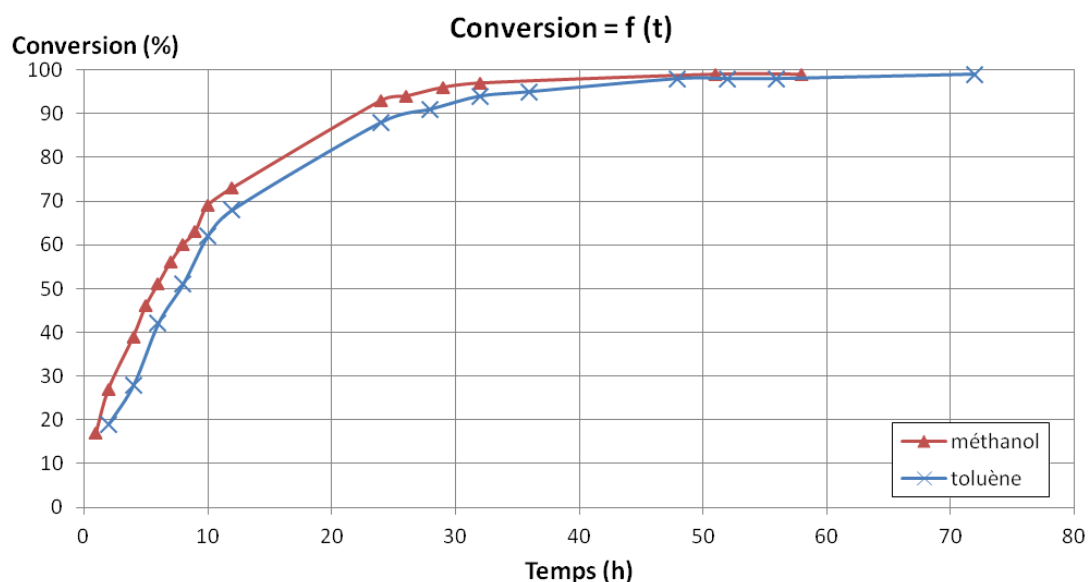


Figure 11 : conversion en fonction du temps - comparaison des systèmes Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol

Afin de vérifier l'ordre de réaction de chacun des systèmes, nous avons réalisé un traitement mathématique des résultats de ces suivis cinétiques. Nous supposons qu'il s'agit dans chaque cas d'une réaction d'ordre 1. La courbe représentant le logarithme népérien de la quantité de matière de substrat restant dans le milieu réactionnel en fonction du temps est représentée en figure 12. Une régression linéaire est réalisée sur chacune des courbes en utilisant la méthode des moindres carrés. On s'aperçoit que l'on se trouve en présence d'une droite dans les deux cas avec une valeur tout à fait satisfaisante du coefficient de corrélation associé ($R^2 = 0,9970$ dans le cas du toluène et $0,9979$ dans le cas du méthanol). Nous avons donc deux réactions d'ordre 1 en substrat.

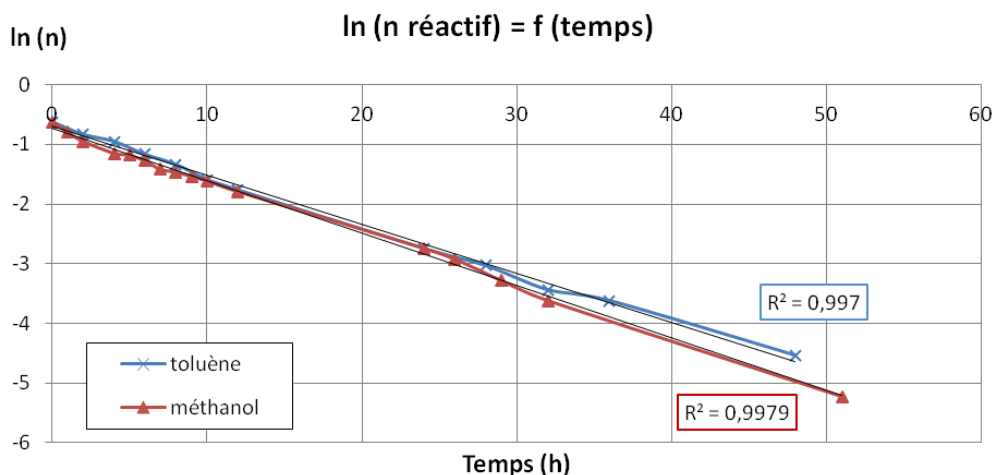


Figure 12 : traitement mathématique des résultats - comparaison des systèmes Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol

Les paramètres cinétiques calculés sont donnés dans le tableau 22. Si les temps de demi-réaction attestent d'une réaction plus rapide dans le méthanol par rapport au toluène, ces résultats ne nous permettent pas de distinguer clairement les deux systèmes catalytiques étudiés à l'échelle où nous avons travaillé.

Tableau 22 : paramètres cinétiques calculés - comparaison des systèmes Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol

Système étudié	Constante de réaction k (h^{-1})	Temps de demi-réaction $t_{1/2}$ (h)	Coefficient de corrélation de la régression linéaire
Au-L ₁₂ -toluène	$8,24 \cdot 10^{-2}$	7,56	0,9970
Au-L ₁₂ -méthanol	$8,77 \cdot 10^{-2}$	6,59	0,9979

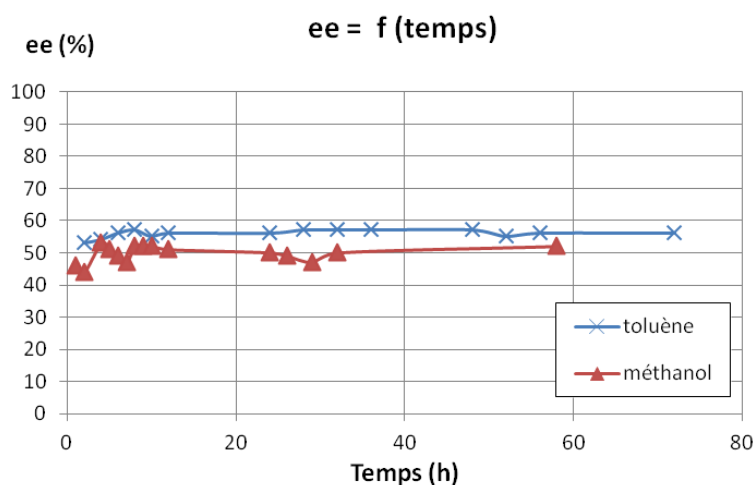


Figure 13 : ee du produit de réaction en fonction du temps - systèmes Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol

Précisons pour conclure que l'excès énantiomérique du produit de réaction a été mesurée pour chaque prélèvement. Quel que soit le système catalytique utilisé, nous n'observons aucune variation de la valeur de l'ee ce qui tend à exclure toute racémisation du produit de réaction (cf. figure 13).

b - Effet de l'eau sur le système Au-L₁₂-toluène

En suivant le même mode opératoire, nous avons réalisé un suivi cinétique du système catalytique Au-L₁₂-toluène en l'absence d'eau (figure 14).

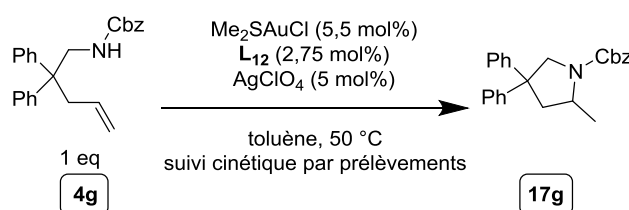


Figure 14 : suivi cinétique RMN par prélèvements - équation de réaction du système Au-L₁₂-toluène anhydre

Les résultats sont comparés à ceux obtenus précédemment. La courbe de conversion en fonction du temps est donnée en figure 15.

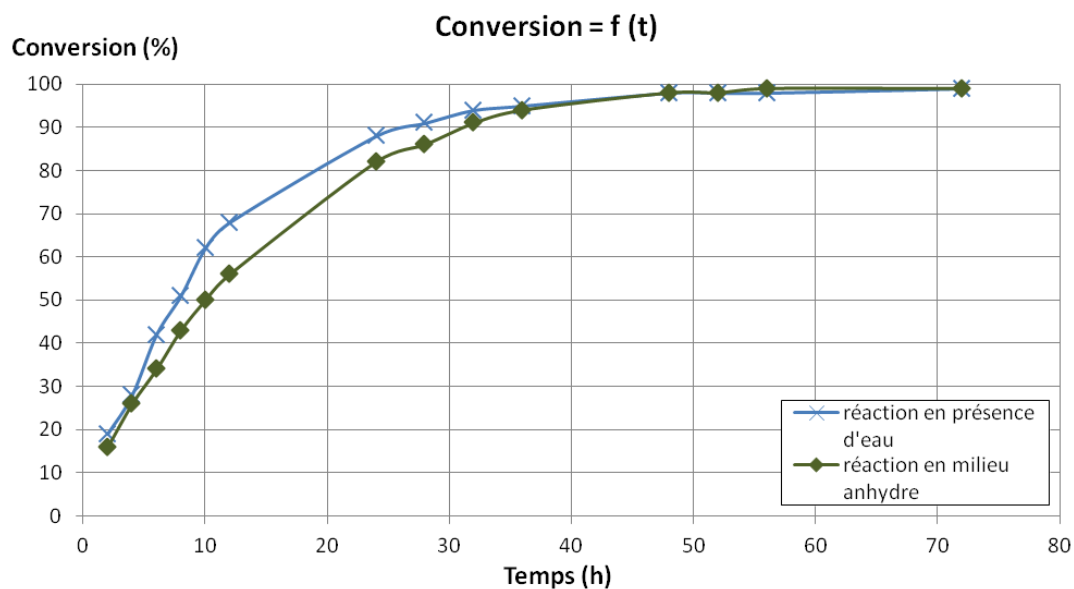


Figure 15 : conversion en fonction du temps - système Au-L₁₂-toluène avec et sans eau

Sur le graphique obtenu, l'on voit une différence entre les deux systèmes catalytiques car la présence d'eau permet a priori d'accélérer la réaction. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé un traitement mathématique des résultats. En figure 16 se trouve la courbe donnant le logarithme népérien de la quantité de matière de substrat restant dans le milieu réactionnel en fonction du temps. Deux droites avec de bons coefficients de corrélation sont obtenues ce qui correspond à des réactions d'ordre 1.

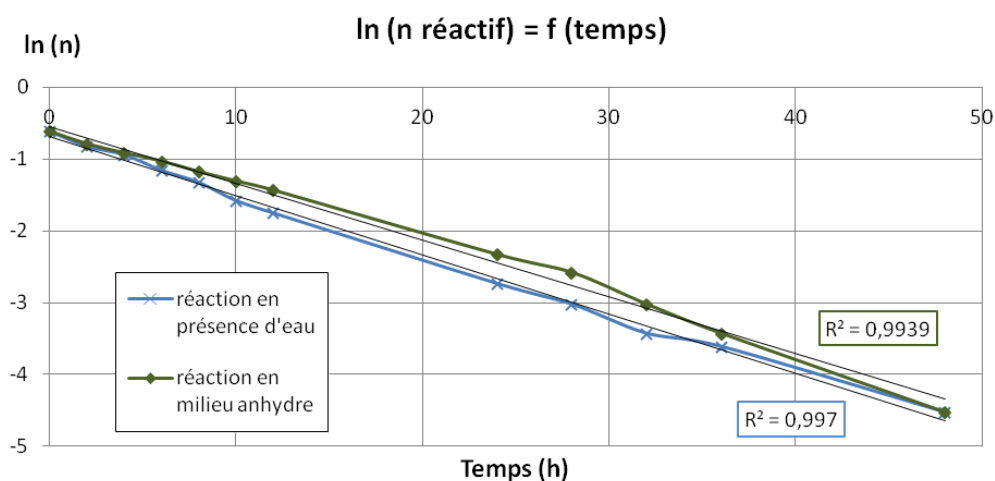


Figure 16 : traitement mathématique des résultats - système Au-L₁₂-toluène avec et sans eau

Dans le tableau 23, les différents paramètres cinétiques des deux réactions sont rassemblés. Les deux constantes de réaction sont très proches. En revanche, on peut remarquer une différence significative de 2 h si l'on compare les temps de demi-réaction $t_{1/2}$. Ces résultats montrent l'intérêt d'une addition d'eau mais ne permettent pas de justifier de l'existence d'un mécanisme de réaction différent.

Tableau 23 : paramètres cinétiques calculés - système Au-L₁₂-toluène avec et sans eau

Système étudié	Constante de réaction k (h^{-1})	Temps de demi-réaction $t_{1/2}$ (h)	Coefficient de corrélation de la régression linéaire
En présence d'eau	$8,24 \cdot 10^{-2}$	7,56	0,9970
Anhydre	$7,91 \cdot 10^{-2}$	9,64	0,9939

Comme précédemment, aucun phénomène de racémisation du produit de réaction n'est observé lorsque la réaction est menée en l'absence d'eau (figure 17).

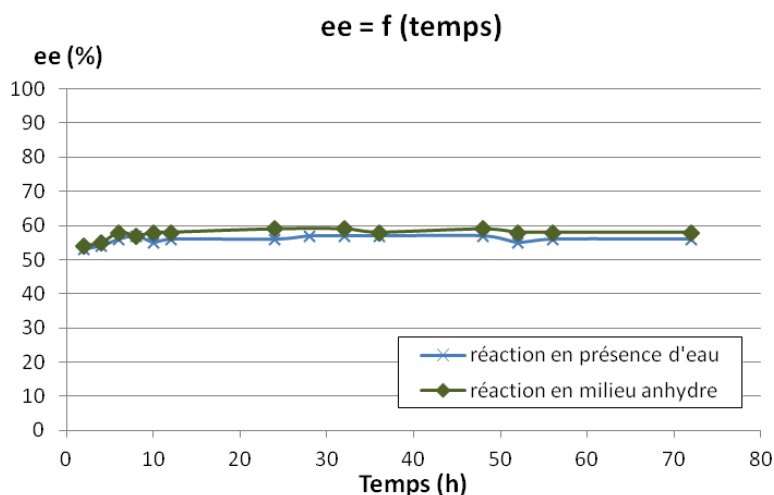


Figure 17 : ee du produit de réaction en fonction du temps - système Au-L₁₂-toluène anhydre ou en présence d'eau

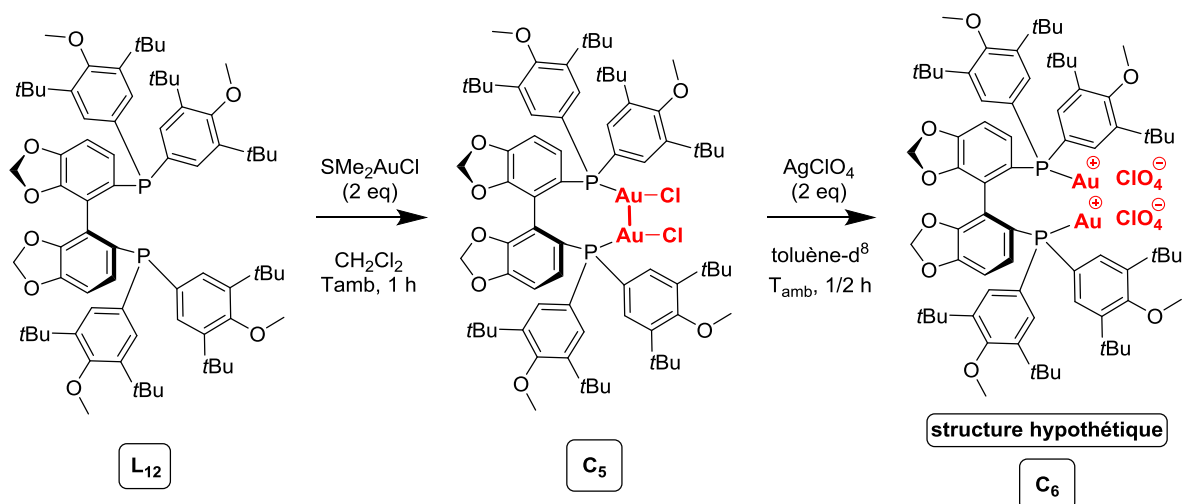
2) Etude du milieu réactionnel par RMN au cours du temps

Après avoir déterminé l'ordre de réaction vis à vis du substrat, nous avons cherché à obtenir des données structurales sur les complexes d'or mis en œuvre en catalyse afin de tenter de corrélérer ces données aux résultats catalytiques. Nous avons déjà mentionné que la structure des complexes cationiques binucléaires d'Au(I) n'a pas été décrite. Néanmoins, des informations structurales nous permettraient de mieux comprendre le fonctionnement de ces catalyseurs. Nous avons donc souhaité identifier les complexes dans le milieu réactionnel et suivre leur évolution au cours du temps. Dans ce but, nous avons réalisé un suivi de la réaction catalytique par RMN ¹H et ³¹P *in situ* avec chacun des systèmes Au-L₁₂-toluène et Au-L₁₂-méthanol en menant les réactions en tube RMN.

a - Cas du système Au-L₁₂-toluène-d⁸

L'étude de ce système a débuté par la synthèse du précatalyseur **C₆** dans le solvant d'analyse (toluène-d⁸) (cf. figure 18). Il s'agit ici du meilleur précatalyseur. On forme tout d'abord le complexe **C₅**, déjà décrit dans la bibliographie,¹⁶ en faisant réagir **L₁₂** avec le précurseur Me₂SAuCl dans le dichlorométhane. Après évaporation du solvant, l'on ajoute AgClO₄ ainsi que le solvant deutéré.

¹⁶ M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18002-18003.

Figure 18 : préparation du complexe C_6

Les spectres RMN ^1H et ^{31}P de cette solution sont enregistrés avant l'ajout du substrat **4g** et de l'eau (cf. figure 19). Afin de faciliter la lisibilité des signaux RMN des complexes d'or de la solution, le composé **4g** et le complexe C_6 sont mélangés en quantités stœchiométriques. Le tube RMN est ensuite placé à 50°C et le mélange est analysé par RMN ^1H et ^{31}P à $t = 0$ et 4 h . Cette procédure est décrite en détail dans la partie expérimentale.

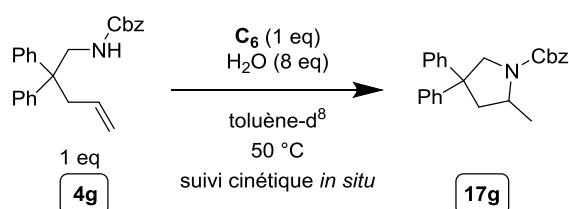
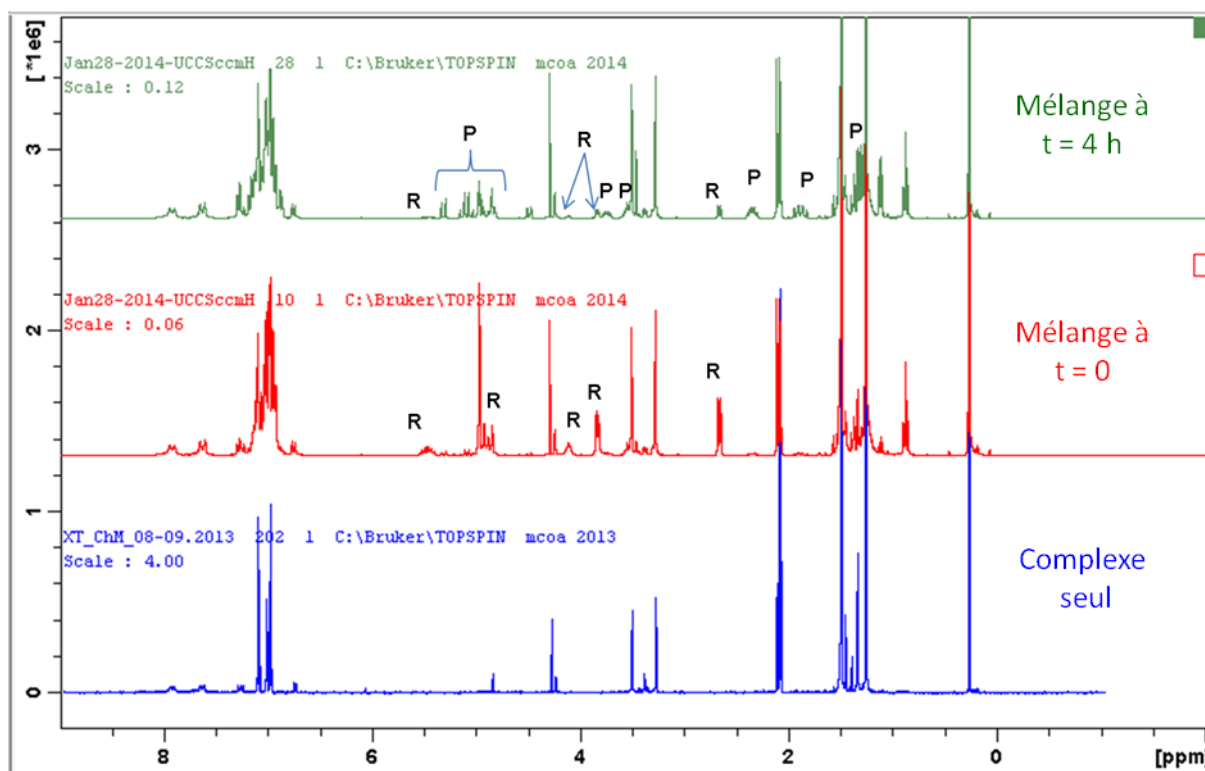
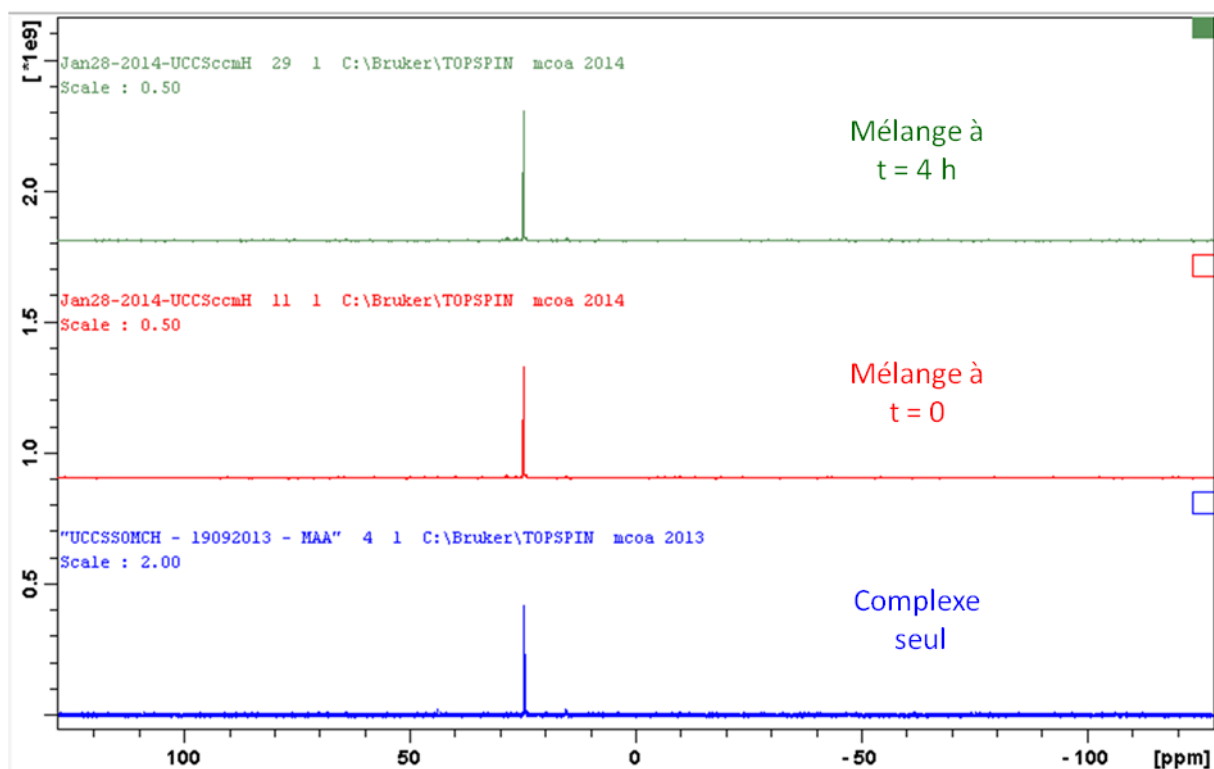


Figure 19 : réaction suivie par RMN

Les spectres RMN ^1H sont donnés en figure 20. Le spectre bleu correspond au complexe C_6 synthétisé. Le spectre rouge caractérise le milieu réactionnel à $t = 0$ et le spectre vert à $t = 4 \text{ h}$. D'après ces spectres, on peut déduire à $t = 4 \text{ h}$ une conversion de 81 % du réactif (R) en produit (P) (ee = 68 %). A $t = 0$ ne sont observés que les signaux du complexe C_6 ainsi que ceux du réactif. Il n'y a pas de signaux supplémentaires dans les spectres RMN. De plus, les signaux attribués au complexe d'or à $t = 0$ et $t = 4 \text{ h}$ sont les mêmes que ceux du complexe C_6 .

Figure 20 : suivi du système Au-L₁₂-toluène-d⁸ - spectres ¹H

Par RMN ³¹P, un unique pic correspondant au déplacement chimique du phosphore du complexe d'Au(I) (24,7 ppm) est observé dans les 3 spectres (cf. figure 21).

Figure 21 : suivi du système Au-L₁₂-toluène-d⁸ - spectres ³¹P

Ce résultat est en faveur de la présence d'une unique espèce organométallique dans le milieu réactionnel. En outre, les spectres ^{31}P montrent aussi que ce complexe n'est pas modifié lors d'un ajout d'eau ou durant la réaction car aucun nouveau signal n'apparaît.

b - Cas du système Au-L₁₂-méthanol-d⁴

La même étude a été menée en présence du système Au-L₁₂-méthanol. La procédure employée est semblable au cas précédent en remplaçant le toluène-d⁸ par le méthanol-d⁴. Le milieu réactionnel a été analysé à t = 0 et 13 h. Les spectres RMN ^1H sont donnés en figure 22. A t = 13 h de réaction, on atteint 49 % de conversion du réactif (R) en produit (P) (spectre vert) (ee = 55 %). A t = 0, seuls le complexe et le réactif sont détectés (spectre rouge). La RMN du complexe seul est donnée en bleu. Comme dans le cas du toluène-d⁸, aucun nouveau signal n'apparaît dans les spectres et les déplacements chimiques correspondant au complexe d'Au(I) C₆ ne varient pas au cours de la réaction.

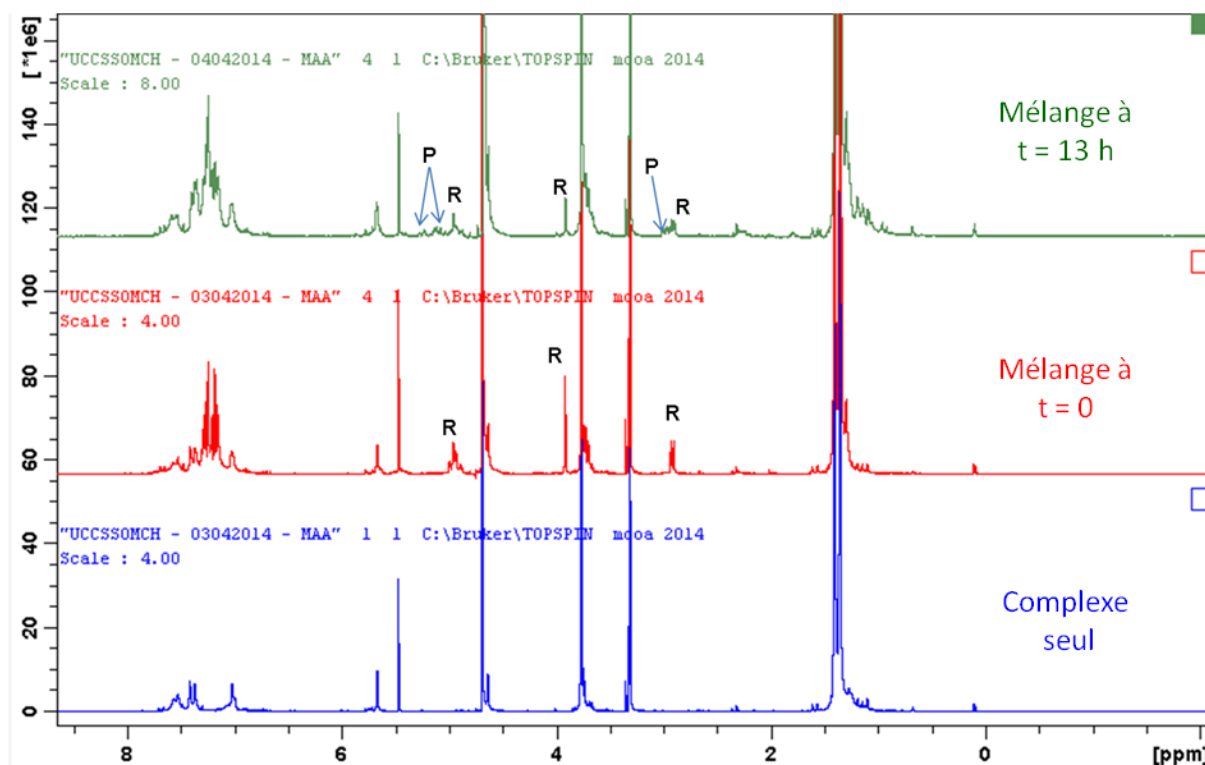


Figure 22 : suivi du système Au-L₁₂-méthanol-d⁴ - spectres ^1H

Les spectres ^{31}P sont donnés en figure 23. Malgré des temps d'acquisition prolongés (800 scans), les spectres obtenus ne sont pas bien résolus.

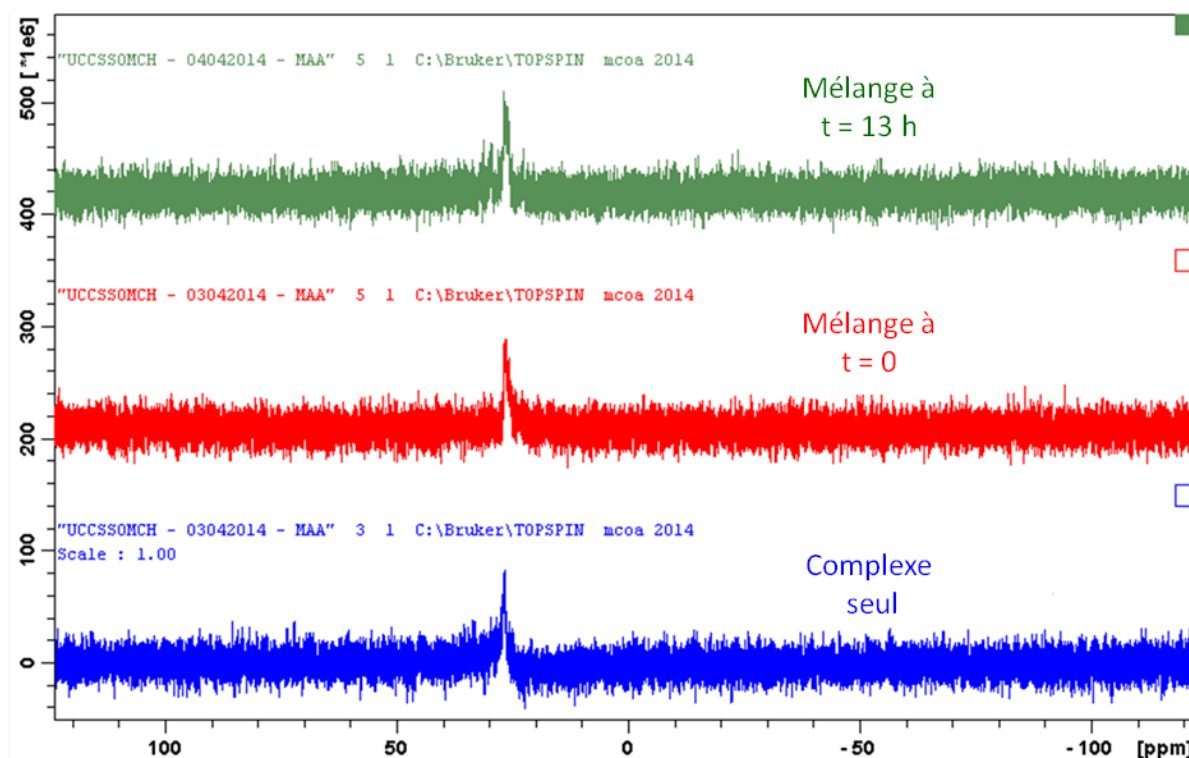


Figure 23 : suivi du système Au-L₁₂-méthanol-d⁴ - spectres ³¹P

Quoi qu'il en soit, ces spectres présentent un unique pic majoritaire, bien que large. Nous en déduisons qu'aucune nouvelle espèce majoritaire n'est formée pendant la réaction d'hydroamination.

Ce suivi RMN *in situ* de la réaction d'hydroamination par les systèmes Au-L₁₂-méthanol et Au-L₁₂-toluène apporte des arguments en faveur de la présence d'une espèce organométallique majoritaire en solution dans les conditions réactionnelles employées. En outre, ce complexe ne semble pas être modifié par la présence d'eau ou par le déroulement de la réaction d'hydroamination.

3) Suivi cinétique de la réaction par infrarouge

Une étude infrarouge semble tout à fait adaptée si l'on souhaite suivre le devenir de la fonction carbamate durant la réaction. Un autre avantage de cette technique réside dans sa rapidité par rapport à la RMN. Avant de décrire les résultats correspondants nous allons présenter ceux relatifs à l'étude de suivi par RMN ¹³C *in situ* en nous intéressant particulièrement au carbone benzylique du groupement Cbz.

L'objectif de cette étude RMN consistait à mettre en évidence un intermédiaire réactionnel, notamment par la variation du déplacement chimique du carbone aliphatique du groupement Cbz (en bleu sur la figure 24, **A**).

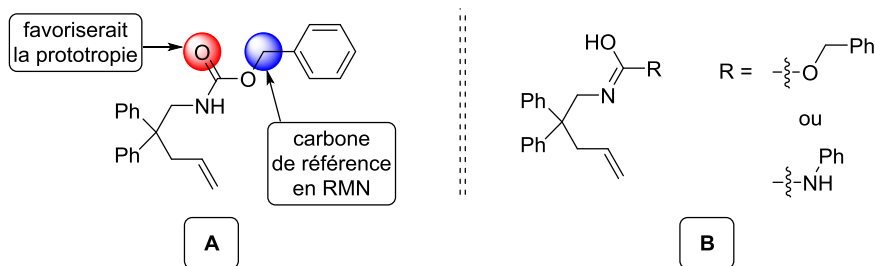
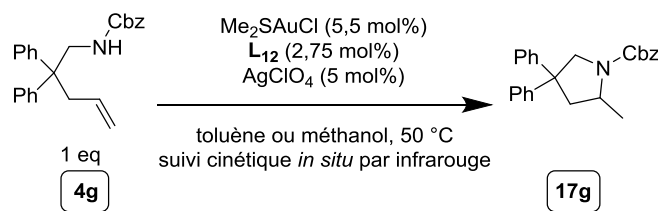


Figure 24 : **A.** hypothèse d'un intermédiaire réactionnel - vérification par RMN ^{13}C
B. structure d'un iminol

Les spectres obtenus sont difficiles à interpréter car les signaux sont très nombreux et parfois de très faible intensité. En effet, la quantité de complexe présent dans le milieu réactionnel est faible puisque des conditions catalytiques sont appliquées (2,75 mol% en [Au]). De plus, afin d'observer une évolution au cours de la réaction, il est nécessaire de réaliser des expériences RMN de durée assez courte ce qui limite la sensibilité de l'analyse. Néanmoins, on observe nettement l'apparition puis la disparition d'un signal à δ 67,3 ppm dans le méthanol- d^4 , ne correspondant à aucune des espèces en présence (réactif, produit et complexe). On peut donc considérer qu'il s'agit d'un intermédiaire réactionnel.

Nos observations nous ont amenés à proposer l'intervention d'un iminol dans le cycle catalytique (figure 24, **B**). Cette hypothèse est appuyée par le fait que les carbamates et les urées, qui possèdent un groupement carbonyle lié à l'atome d'azote, sont des fonctions réactives capables d'effectuer une tautomérisation des substrats ou intermédiaires formés. Afin d'identifier une potentielle intervention de cette fonction, nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge.

Un premier essai a consisté à réaliser un suivi cinétique *in situ* par infrarouge en utilisant un appareil ReactIRTM à l'ICMPE, UMR 7182 CNRS-Thiais. Les conditions de réaction sont données en figure 25. Des problèmes de sensibilité sont rencontrés avec l'appareil, le milieu réactionnel étant apparemment trop dilué pour permettre des mesures satisfaisantes. Les spectres enregistrés sont difficiles à interpréter et ne comportent que peu de signaux significatifs caractéristiques du réactif et du produit.

Figure 25 : suivi cinétique *in situ* par infrarouge

Afin de contourner ce problème, nous avons réalisé l'étude IR en analysant des prélèvements effectués selon un protocole semblable à celui appliqué dans le cas des suivis cinétiques RMN par prélèvements. Les échantillons prélevés ont été directement déposés sur la lentille du spectromètre et analysés. Les spectres obtenus présentent des signaux qui permettent d'identifier facilement le complexe C_6 ainsi que le réactif et le produit. En revanche, peu d'autres signaux apparaissent durant la réaction qui sont tous de faible intensité. Ainsi, nous ne sommes pas parvenus à caractériser l'intermédiaire iminol envisagé ni d'autres produits éventuels. Néanmoins, les déductions faites d'après la RMN du faible nombre d'espèces nouvelles détectables est corroborée par cette étude. En outre, on observe nettement la progression de la réaction avec la disparition du réactif (signal de la liaison $\text{C}=\text{O}$ à 1721 cm^{-1}) et l'apparition du produit (signal de la liaison $\text{C}=\text{O}$ à 1698 cm^{-1}). Enfin, n'oublions pas que les mesures réalisées ont eu lieu à l'air libre une fois le solvant évaporé, et n'ont donc pas la même portée que des analyses *in situ*.

IV) Etude structurale des complexes d'or identifiés par RMN

Les études réalisées jusqu'ici ont permis l'identification d'un complexe unique de structure non déterminée mais qui serait a priori une espèce cationique d'après les spectres RMN ^{19}F effectués. Or, il faut mentionner que l'existence réelle des complexes cationiques d'or est sujette à discussions.¹⁷ En outre, pour l'heure nous n'avons pas de données qui nous permettraient de trancher entre différentes structures de complexes d'or cationiques (cf. figure 26).^{2,13}

Afin de d'obtenir des données qui contribueraient à proposer une structure du complexe actif en catalyse, nous avons entrepris un travail de caractérisation structurale par RMN DOSY ^1H , diffraction des rayons X, analyse élémentaire et spectroscopie infrarouge.

¹⁷ S. G. Weber, D. Zahner, F. Rominger, B. F. Strmikiaub, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11325-11327.

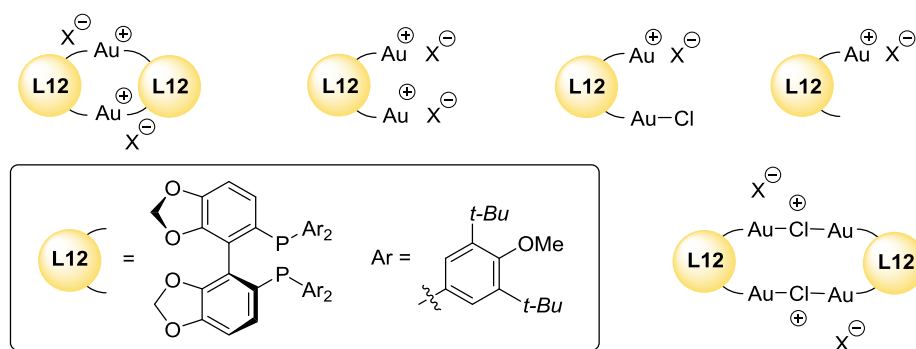
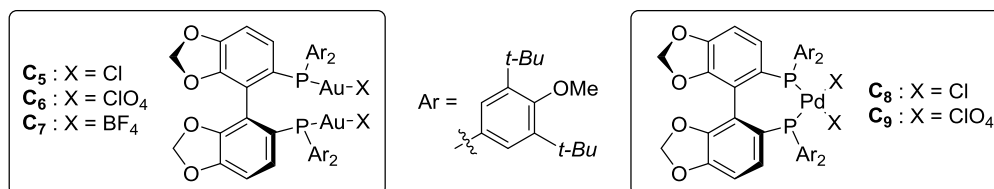


Figure 26 : quelques hypothèses de structures envisagées

1) Etude par RMN DOSY ^1H

Une étude par RMN DOSY ^1H a été réalisée en collaboration avec le Dr. X. Trivelli (UGSF-UMR 8576 CNRS). Il s'agit ici de chercher à définir le mode de coordination des complexes d'Au(I) en solution et proposer des structures pour les complexes correspondants. Les mesures en RMN DOSY donnent accès par le calcul aux valeurs du rayon hydrodynamique ($r\text{H}$) et du coefficient de diffusion (D) d'une molécule placée dans des conditions expérimentales précises.¹⁸ La comparaison des grandeurs obtenues pour différents composés permet d'estimer le volume occupé par une molécule et ainsi de différencier les différents composés. Plusieurs complexes d'or portant le ligand **L12** ont été préparés et isolés (figure 27). Les procédures employées sont détaillées en partie expérimentale, tout comme leurs caractérisations par RMN, analyse élémentaire et spectrométrie de masse. Si les complexes **C5-9** sont nouveaux, la structure d'un complexe binucléaire d'Au(I) neutre à base d'un ligand de type Segphos a déjà été publiée.¹⁹

Figure 27 : complexes **C5-9** synthétisés pour l'étude RMN DOSY ^1H - structures hypothétiques à l'exception de **C5**

¹⁸ a) P. S. Pregosin, P. G. A. Kumar, I. Fernandez, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2977-2998 ; b) D. Nama, P. Butti, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4942-4954 c) M. Panera, J. Diez, I. Merino, E. Rubio, M. P. Gamasa, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 11147-11160.

¹⁹ A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12638-12639.

Ces complexes sont ensuite analysés par RMN DOSY ^1H dans CDCl_3 et dans des conditions similaires de concentration, température et volume de l'échantillon. Les détails concernant le protocole employé sont donnés dans la partie expérimentale. Les complexes de Pd(II) $\text{C}_{8,9}$ sont utilisés comme références. Les valeurs de rayons hydrodynamiques et de coefficients de diffusion calculées sont données dans le tableau 24.

Les résultats montrent une bonne homogénéité des données obtenues. Le composé C_5 , de structure connue, possède des valeurs de coefficient de diffusion et de rayon hydrodynamique très proches des autres exemples étudiés, ce qui confirme la nucléarité et la coordination des complexes d'or de cette étude (cf. figure 28, **A**). En effet, des composés dimériques comportant des ponts chlores et/ou argents (figure 28, **B**) auraient présenté des coefficients D plus faibles ainsi que des valeurs de rayons hydrodynamiques r_H plus importantes. En outre, le spectre RMN ^{31}P comporte un unique signal pour chaque complexe étudié, ce qui est en faveur de l'hypothèse de complexes binucléaires dicationiques possédant un unique ligand L_{12} pour $\text{C}_{6,7}$.

Tableau 24 : résultats obtenus en RMN DOSY ^1H

Entrée	Composé analysé	$D (^1\text{H}) (10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1})$	$r_H (\text{Å})$
1	L_{12}	5,03	8,1
2	$\text{C}_5 [\text{L}_{12}\text{Au}_2\text{Cl}_2]$	4,96	8,2
3	$\text{C}_6 [\text{L}_{12}\text{Au}_2(\text{ClO}_4)_2]$	4,98	8,2
4	$\text{C}_7 [\text{L}_{12}\text{Au}_2(\text{BF}_4)_2]$	4,85	8,4
5	$\text{C}_8 [\text{L}_{12}\text{PdCl}_2]$	4,96	8,2
6	$\text{C}_9 [\text{L}_{12}\text{Pd}(\text{ClO}_4)_2]$	4,91	8,3

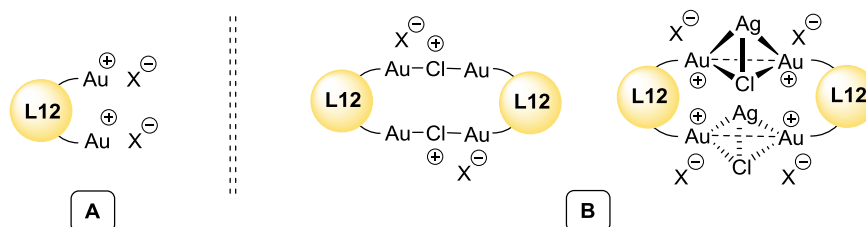


Figure 28 : A. structure d'un complexe binucléaire cationique possédant un unique ligand diphosphine
B. hypothèses de structures de complexes possédant des ponts chlores et/ou argent

En résumé, cette étude par RMN DOSY ^1H corrobore notre hypothèse selon laquelle le complexe d'or unique identifié en solution est un complexe binucléaire dicationique

possédant un unique ligand **L₁₂**, excluant ainsi les autres modes de coordination possibles. Afin de vérifier l'existence d'un éventuel équilibre entre plusieurs complexes (cf. figure 29), des expériences RMN (¹H, ³¹P, DOSY) à basses températures sont à envisager.

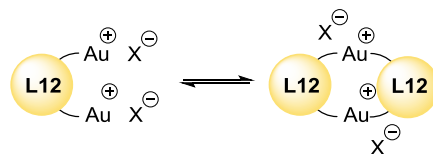


Figure 29 : exemple d'équilibre entre plusieurs complexes à basse température

2) Etude par diffraction des rayons X

Afin de déterminer les structures moléculaires des complexes à l'état cristallin, des monocristaux ont été obtenus et leur structure associée a été déterminée par diffraction des rayons X en collaboration avec les Drs. F. Capet et P. Roussel (UCCS-UMR 8181 CNRS).

La structure radiocristallographique de l'un des précatalyseurs actifs en catalyse, en l'occurrence **C₇** [**L₁₂Au₂(BF₄)₂**] a pu être déterminée (cf. figure 30).

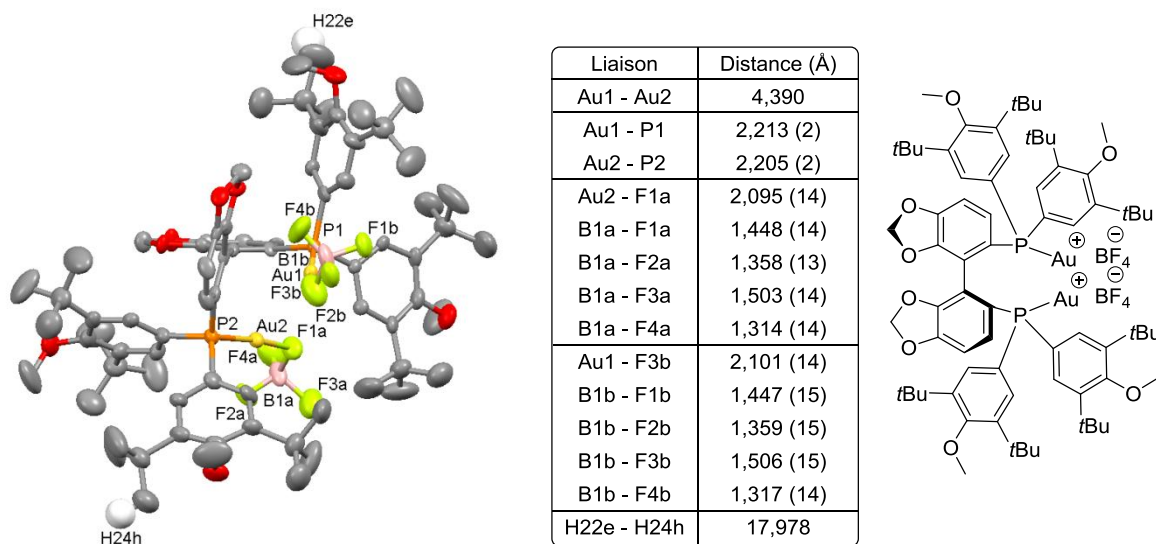


Figure 30 : structure radiocristallographique du complexe **C₇** [**L₁₂Au₂(BF₄)₂**] (solvants utilisés : toluène/hexane) Les ellipsoïdes sont dessinés à 50 % de probabilité ; les atomes d'hydrogène et 2 molécules de toluène ont été omis.

Avec des valeurs de 2,213 et 2,205 Å, les longueurs des liaisons Au–P mesurées sont dans la gamme des distances observées (2,197–2,231 Å) pour d'autres ligands phosphores

complexés à l'or.²⁰ De même, des valeurs de 2,095 et 2,101 Å sont mesurées pour les longueurs des liaisons Au–F. Ces valeurs sont légèrement supérieures à celles obtenues pour une liaison sigma Au–F où le fluor n'est pas lié à un autre élément (2,028–2,071 Å), cet écart étant dû à la présence dans notre complexe **C**₇ de la liaison B–F du tétrafluoroborate.²¹ La coordination des anions tétrafluoroborates (rose et vert) aux atomes d'or (jaunes) est mise en évidence, **C**₇ est donc bien dicationique. En outre, la distance mesurée entre les atomes d'or est de 4,390 Å, ce qui est nettement supérieur aux valeurs observées dans le cas d'une interaction Au–Au (< 3,3 Å).²² Ce complexe ne comporte donc pas d'interaction Au–Au à l'état solide. Enfin, une analyse plus approfondie de la structure de **C**₇ nous a permis de mesurer la distance entre les atomes d'hydrogène H22e et H24h, ce qui correspond à un rayon moléculaire maximal de 8,989 Å. Il est à remarquer que cette valeur est proche de celle du rayon hydrodynamique issue de l'étude en RMN DOSY ¹H, à savoir 8,4 Å.

En nous appuyant sur ces données et les résultats de catalyse, nous pouvons émettre l'hypothèse que les complexes dicationiques d'Au(I) possédant des anions fortement coordinants comme ClO₄ et BF₄ peuvent être assimilés à des complexes neutres à l'état solide et certainement par extension aussi dans le toluène. Une telle hypothèse a déjà été émise pour des complexes cationiques d'or associés à un anion NTF₂.²³

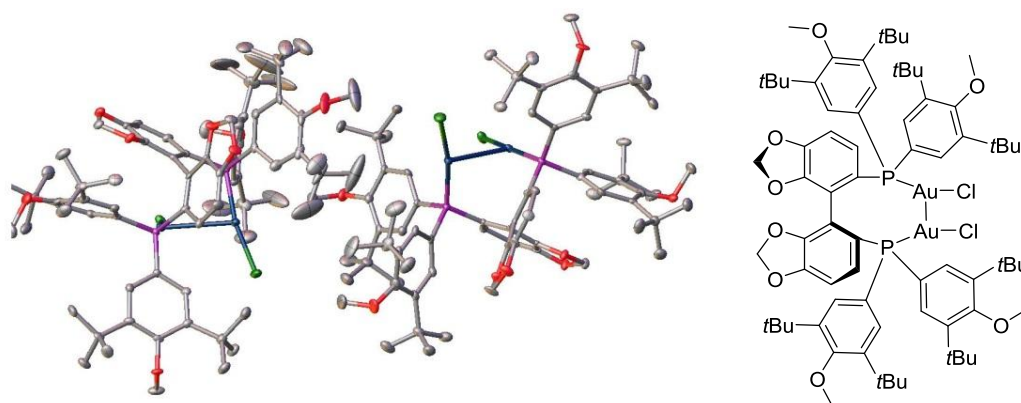


Figure 31 : structure radiocristallographique non finalisée du complexe **C**₅ [L₁₂Au₂Cl₂] (2 molécules de **C**₅ représentées) (solvants utilisés : CH₂Cl₂/hexane).

Les ellipsoïdes sont dessinés à 50 % de probabilité ; les atomes d'hydrogène ont été omis.

²⁰ a) A. Z. Gonzalez, F. D. Toste, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 200-203 ; b) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1949-1953.

²¹ a) N. P. Mankad, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 72-76 ; b) D. S. Laitar, P. Müller, T. G. Gray, J. P. Sadighi, *Organometallics*, **2005**, *24*, 4503-4505.

²² a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 370-412 ; b) A. Ilie, C. I. Rat, S. Scheutzow, C. Kiske, K. Lux, T. M. Klapötke, C. Silvestru, K. Karaghiosoff, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 2675-2684 ; c) A. J. Fischmann, L. Spiccia, *Dalton. Trans.*, **2011**, *40*, 4803-4805.

²³ N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4133-4136.

Nous avons aussi été en mesure de déterminer la structure radiocristallographique du complexe d'Au(I) neutre **C₅** [**L₁₂Au₂Cl₂**] (cf. figure 31). Les données structurales indiquent l'existence d'une liaison Au–Au, bien que la structure ne soit pas finalisée. Nous pouvons noter qu'une telle interaction n'est pas maintenue dans le complexe dicationique **C₇** correspondant. A priori, ces données ne corroborent pas les hypothèses de Mikami et Kojima sur l'existence de liaisons Au–Au pour des complexes dicationiques en solution.¹

La structure cristallographique du complexe d'Au(I) dicationique **C₁₀** [**(L₁₂)₂Au₂(SbF₆)₂**] a aussi pu être déterminée par diffraction des rayons X et se trouve en cours d'affinement (figure 32). La formation d'un tel complexe "dimérique" est peut être à attribuer à l'anion faiblement coordonnant SbF₆⁻ (cf. II, 5, a) permettant à l'entité **L₁₂Au₂(SbF₆)₂** initialement attendue de se dimériser en quelque sorte.

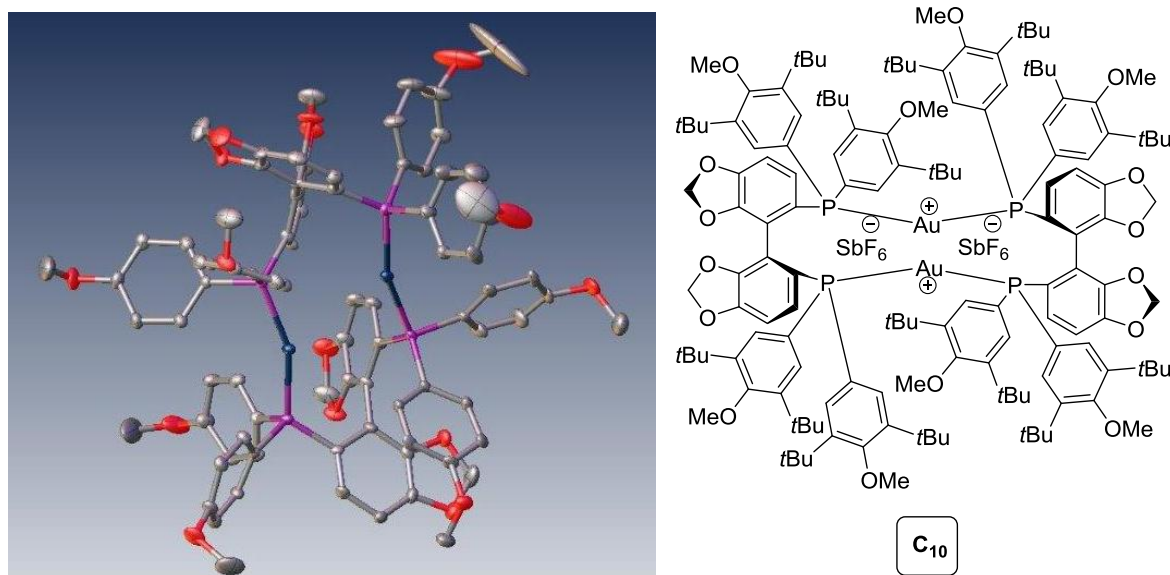


Figure 32 : structure radiocristallographique non finalisée du complexe **C₁₀** [**(L₁₂)₂Au₂(SbF₆)₂**]
(solvants utilisés : toluène/hexane).

Les ellipsoïdes sont dessinés à 50 % de probabilité ; les atomes d'hydrogène, les groupements *t*-Bu et les 2 molécules de SbF₆ ont été omis.

Les anions ClO₄⁻ et BF₄⁻ sont un peu plus coordonnants que SbF₆⁻. Cette propriété semble permettre l'isolement et la caractérisation des complexes d'Au(I) dicationiques attendus. La coexistence en solution de complexes organométalliques portant un ou deux ligands pourrait être envisagée dans le cas de l'anion SbF₆⁻. On pourrait ainsi se trouver en présence de différentes espèces en solution, en équilibre dynamique les unes avec les autres

et de fait difficilement observables à l'échelle de temps de la RMN. Notamment, dans le cas du complexe **C₁₀**, des expériences préliminaires en RMN du phosphore ont permis de montrer la présence de plusieurs signaux. Une étude complète par RMN DOSY ³¹P est ainsi envisagée.

3) Etude par spectrométrie de masse

Afin de chercher à identifier les espèces présentes en solution avec une autre technique qui peut apporter des informations intéressantes, une étude par spectrométrie de masse a été entreprise sur les complexes en solution en collaboration avec le Dr. M. Kouach et Mme N. Duhal (ESI et APCI, CUMA-Lille 2), le Dr. E. Genin (FT-MS, Thermoscientific) et le Dr. F. Albrieux (cryospray, CPE Lyon). Les complexes préparés ont été dissous dans du toluène ou du MeOH sec avant d'être transportés sur les lieux d'analyses. Ces échantillons ont été utilisés tels quels en faisant usage de différents modes d'ionisation : électronébulisation, cryospray et APCI (positif ou négatif) à haute et très haute résolution.

Les analyses ont été réalisées dans le méthanol et dans le toluène, ce dernier présentant de plus grandes difficultés techniques en électronébulisation. Des résultats homogènes dans l'ensemble ont été obtenus et ce indépendamment de la technique d'ionisation utilisée. Quel que soit le solvant employé, les complexes binucléaires dicationiques d'Au(I) n'ont jamais été détectés. Nous avons en revanche mis en évidence la présence du ligand **L₁₂**, de l'analogue oxydé de ce ligand, d'un complexe d'Au(I) mononucléaire cationique et d'un complexe d'Au(I) binucléaire monocationique (cf. figure 33 et figure 34).

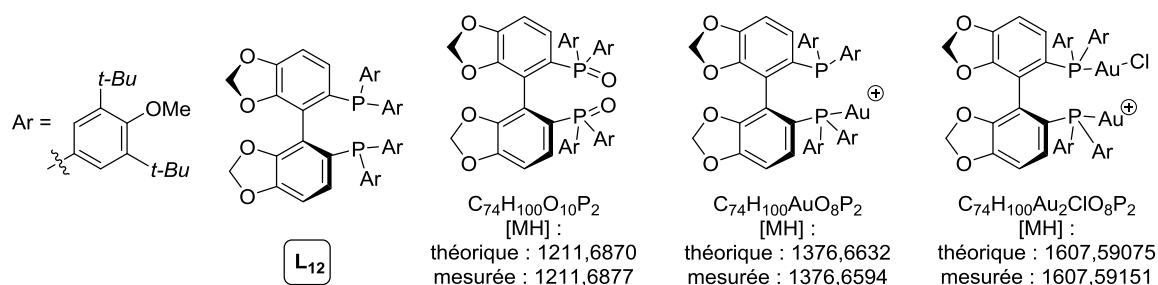


Figure 33 : molécules observées par spectrométrie de masse

Les autres espèces moléculaires observées sur ces spectres n'ont pu être expliquées et attribuées. Les résultats de ces analyses par spectrométrie de masse sont plutôt décevants mais les complexes d'Au(I) ont prouvé être sensibles aux différentes méthodes d'ionisation utilisées.²⁴

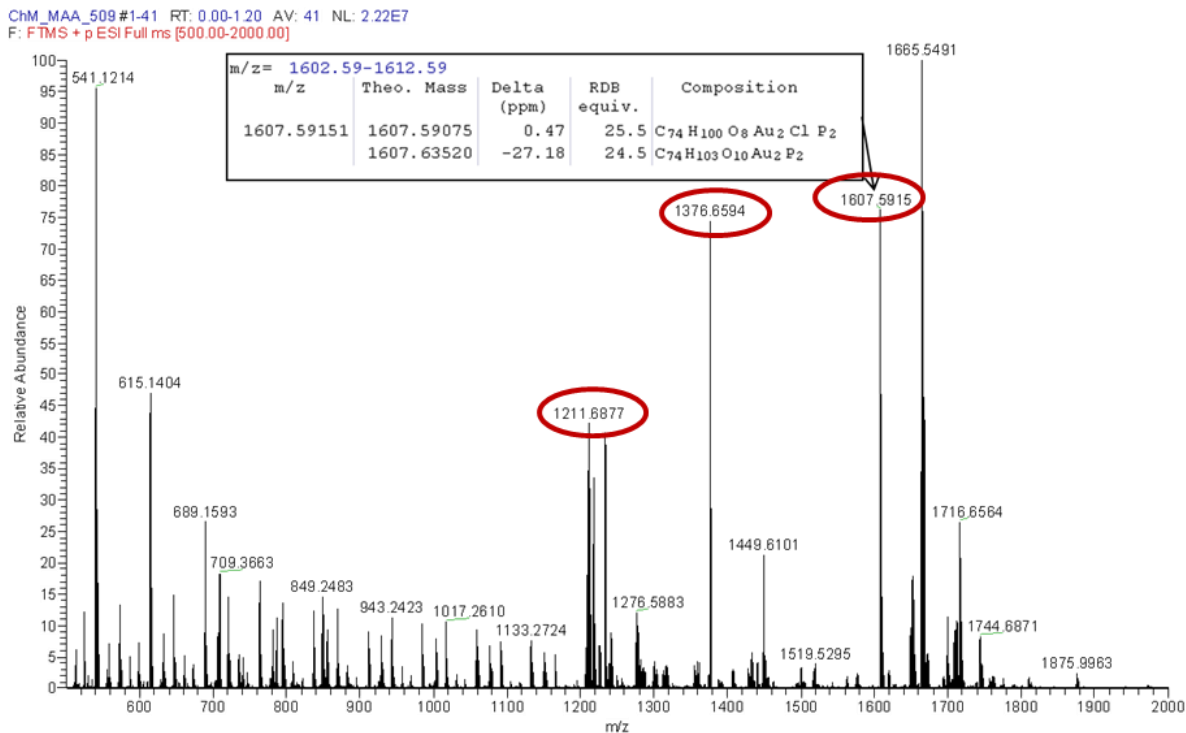


Figure 34 : exemple de spectre de masse obtenu - ionisation par électronébulisation dans le méthanol

4) Etude par spectroscopie infrarouge

Afin de vérifier la présence de complexes organométalliques pontés par des halogénures (figure 35, **A**), une étude par spectroscopie infrarouge a également été initiée. En effet, à l'état solide, de tels complexes sont identifiés par des vibrations spécifiques en infrarouge lointain ($600\text{-}200\text{ cm}^{-1}$).²⁵ Grâce à une collaboration interne à l'UCCS UMR 8181

²⁴ a) R. Colton, K. L. Harrison, Y. A. Mah, J. C. Traeger, *Inorg. Chimica Acta*, **1995**, *231*, 65-71 ; b) A. Simonneau, F. Jaroschik, D. Lesage, M. Karanik, R. Guillot, M. Malacria, J. C. Tabet, J. P. Goddard, L. Fensterbank, V. Gandon, Y. Gimbert, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 2417-2422.

²⁵ a) D. B. Brown, J. A. Donner, J. W. Hall, S. R. Wilson, R. B. Wilson, D. J. Hodgson, W. E. Hatfield, *Inorg. Chem.*, **1979**, *18*, 2635-2641 ; b) W. Linert, P. Weinberger, E. Herlinger, G. Ondrjovic, D. Mankanova, *J. Mol. Struct.*, **1995**, *348*, 437-440 ; c) A. A. Bessonov, T. V. Basova, V. G. Kiselev, L. A. Sheludyakova, N. B. Morozova, I. K. Igumenov, *Vibrational Spectroscopy*, **2009**, *51*, 283-288.

avec le Dr. C. Dujardin et M. J.-C. Morin, nous avons pu effectuer des analyses IR et raman sur certains des complexes préalablement précipités dans un non-solvant.

Comme référence pour ces analyses, nous avons réalisé la synthèse du complexe d'Au(I) décrit par le groupe d'Echavarren et possédant un pont halogénure.¹³ Ce complexe est préparé à partir du complexe d'Au(I) neutre suivant la procédure décrite par Echavarren et donnée en figure 35, **B**. Toutefois, en dépit de nos efforts, la synthèse décrite n'a pu être reproduite. A cet égard, le groupe de Corma a récemment montré que de tels complexes d'Au(I) cationiques possédant un pont chlore pouvaient être formés par la présence d'acide résiduel dans les solvants chlorés.²⁶ Ceci expliquerait les difficultés rencontrées, nos solvants étant plus propres.

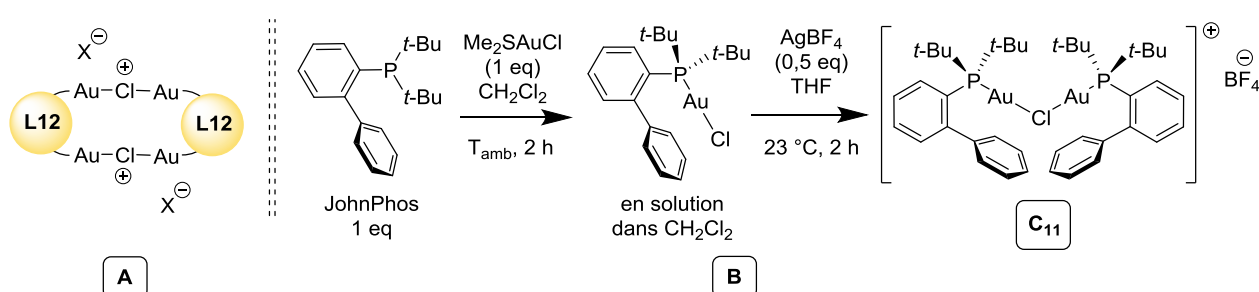


Figure 35 : A. exemple de complexe organométallique à ponts halogénures
B. synthèse du complexe d'Echavarren C_{11} ¹³

Les analyses effectuées sur les complexes C_6 [$L_{12}Au_2(ClO_4)_2$] et C_7 [$L_{12}Au_2(BF_4)_2$] sont difficiles à interpréter. Certaines vibrations observées en IR et en raman pourraient correspondre à la présence de ponts chlores. Néanmoins, la présence de vibrations des anions BF_4^- et ClO_4^- perturbe la lecture des spectres. En l'absence de référence, nous n'avons donc pas pu conclure.

5) Analyse élémentaire

Nos difficultés d'analyse structurale nous amènent à envisager l'analyse élémentaire comme une alternative à la spectrométrie de masse. Les complexes C_{5-9} sont donc précipités et recristallisés, puis analysés par cette technique de dosage C, H, N par combustion. Les résultats obtenus corroborent la structure proposée pour les complexes d'Au(I) binucléaires

²⁶ A. Girrane, E. Alvarez, H. Garcia, A. Corma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 7253-7258.

dicationiques possédant un seul ligand L_{12} . Les valeurs numériques sont données en partie expérimentale.

V) Effet non linéaire

Afin de différencier les systèmes catalytiques Au- L_{12} -méthanol et Au- L_{12} -toluène, l'existence d'un éventuel Effet Non Linéaire a été étudiée. En théorie, la variation de la pureté optique du ligand et du produit de réaction sont liées par la relation suivante :

$$ee(\text{produit}) = A \times ee(\text{ligand}) + B ; \text{ où } A \text{ et } B \text{ sont des constantes}$$

Néanmoins, certains systèmes catalytiques ne suivent pas cette loi mathématique, ce qui se caractérise par un Effet Non Linéaire.²⁷ Ce dernier provient le plus souvent de l'intervention de 2 molécules de ligand ayant une énantio pureté différente. Nous avons abordé en Chapitre II, IV) la probable coexistence de différentes espèces organométalliques en solution (voir par exemple la figure 36). Une telle situation pourrait engendrer dans notre cas différents catalyseurs et donc différentes énantiosélectivités lors de la réaction. La mise en évidence d'un éventuel effet non linéaire permettrait de confirmer que plusieurs espèces actives coexistent au détriment (Effet Non Linéaire négatif) ou à l'avantage (Effet Non Linéaire positif) de l'ee du produit formé.

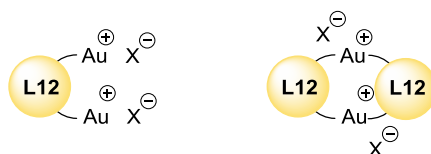


Figure 36 : hypothèses de structures envisagées pour le complexe d'or cationique

Des catalyses sont donc menées en présence du ligand L_{12} présentant différentes puretés optiques. Les résultats sont résumés dans le

²⁷ a) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 456-494 ; b) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2922-2959.

tableau 25.

Tableau 25 : effet de la modification de la pureté optique du ligand

Entrée	Solvant	ee (ligand)	ee ^a (produit)	Configuration du produit ^b
1	Toluène	100	68	(S)
2	Toluène	75	51	(S)
3	Toluène	50	33	(S)
4	Toluène	25	17	(S)
5	MeOH	100	57	(R)
6	MeOH	75	44	(R)
7	MeOH	50	30	(R)
8	MeOH	25	13	(R)

^a Mesuré par HPLC à 204 nm. ^b Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés.³

On utilise les valeurs obtenues pour tracer l'évolution de l'ee du produit en fonction de l'ee du ligand (cf. figure 37).

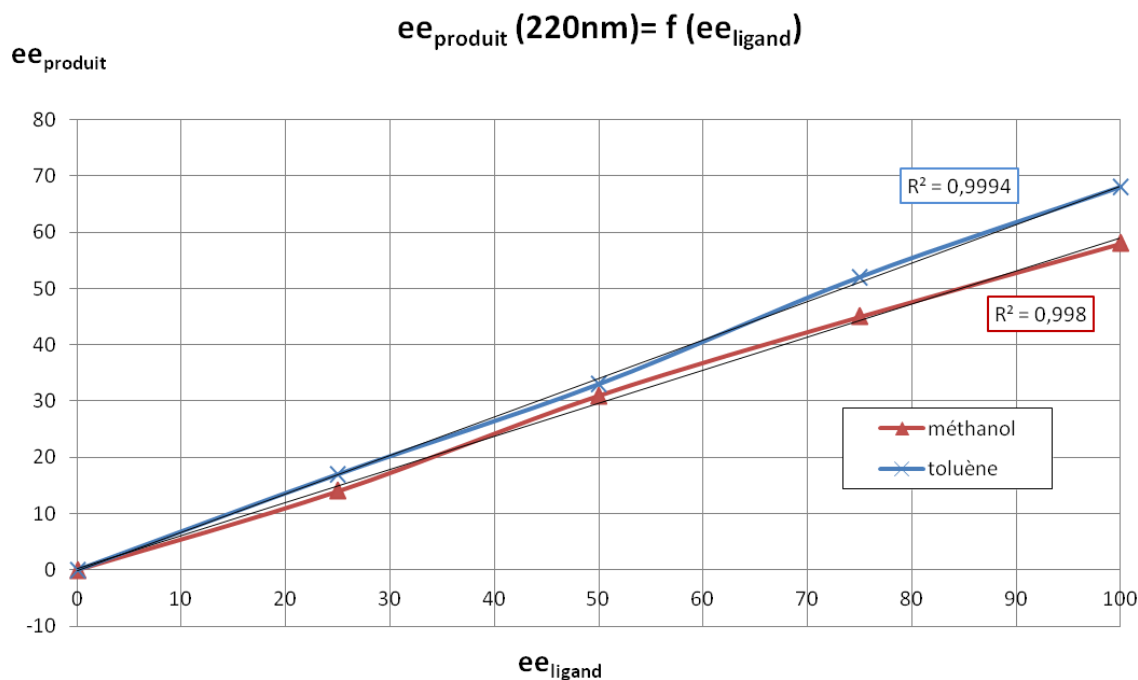


Figure 37 : ee du produit en fonction de l'ee du ligand - systèmes Au-L₁₂-méthanol et Au-L₁₂-toluène

Bien que les courbes obtenues ne se superposent pas, on observe dans chaque cas une droite avec un bon coefficient de corrélation (0,9994 en ce qui concerne le toluène et 0,998 dans le cas du méthanol). On en conclut qu'aucun de ces systèmes ne présente d'Effet Non Linéaire. Un seul catalyseur semble ainsi être présent en solution quel que soit le solvant employé, toluène ou méthanol.

VI) Influence du nombre d'atomes d'or sur le système catalytique

Les caractérisations structurales nous ont permis de mettre en évidence un exemple de complexe dicationique constitué de deux atomes d'Au(I) et deux ligands (**C**₁₀ [(L₁₂)₂Au₂(SbF₆)₂]) (cf. figure 38, **A**). Bien que préparé différemment, ce complexe peut aussi être assimilé à un dimère du complexe mononucléaire L₁₂AuSbF₆ du fait d'un effet "template" (cf. figure 38, **A**). Dans l'éventualité où un tel complexe catalyserait la réaction d'hydroamination, nous avons voulu étudier l'impact de la forte contrainte stérique générée par les deux ligands autour des centres métalliques sur l'énantiosélectivité de la réaction d'hydroamination.

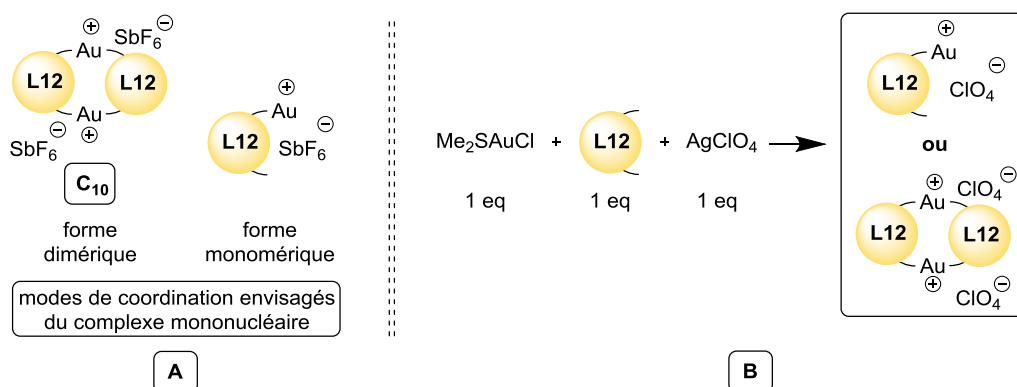


Figure 38 : A. structures possibles d'un complexe mononucléaire cationique
B. préparation d'un complexe mononucléaire et modes de coordination envisagés pour ce dernier

On décide donc de tester ce système mononucléaire sur la réaction d'hydroamination asymétrique intramoléculaire des alcènes, en introduisant un équivalent de précurseur Me₂SAuCl et d'AgClO₄ par équivalent de ligand (cf. figure 38, B). Les résultats sont résumés dans le tableau 26. Les valeurs en rouge correspondent à l'usage de ce nouveau système catalytique L/Au/ClO₄, 1/1/1. Les valeurs en bleu se rapportent aux résultats obtenus avec le système catalytique standard, i. e. L/Au/ClO₄, 0,5/1/1, et ont déjà été évoquées au début de ce chapitre.

Tableau 26 : étude du système mononucléaire

Entrée	L	Solvant	Additif	Conversion ^a (%)		ee ^b (%)		Configuration ^c	
				(1/1/1)	(0,5/1/1)	(1/1/1)	(0,5/1/1)	(1/1/1)	(0,5/1/1)
1	L ₁₁	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	71	92	30	23	(R)	(R)
2	L ₁₁	Toluène	-	13	45	21	7	(R)	(S)
3	L ₂₆	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	10	-	11	-	(S)
4	L ₂₆	Toluène	-	8	22	19	12	(S)	(S)
5	L ₂₇	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	65	9	3	7	(R)	(S)
6	L ₂₇	Toluène	-	44	29	4	6	(R)	(R)
7	L ₂₈	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	7	-	-	-	-

8	L ₁₅	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	6	-	< 5	-	(R)
9	L ₁₆	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	0	-	-	-	-
10	L ₁₂	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	29	87	66	68	(S)	(S)
11	L ₁₂	Toluène	-	48	61	43	62	(S)	(S)
12	L ₁₂	MeOH	H ₂ O (1,5 eq)	14	61	58	56	(R)	(R)
13	L ₂₄	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	93	-	23	-	(R)
14	L ₂₅	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	12	-	< 5	-	(R)
15	L ₂₉	Toluène	H ₂ O (1,5 eq)	0	-	-	-	-	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC à 204 nm. ^c Déterminée par HPLC par comparaison avec des travaux publiés.³

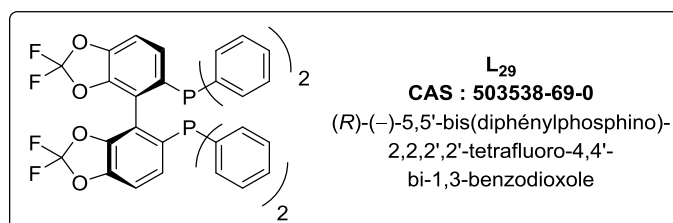


Figure 39 : structure du ligand L₂₉

Globalement, les résultats obtenus ne sont pas meilleurs en appliquant la stœchiométrie $L/Au/ClO_4$, 1/1/1 au lieu de $L/Au/ClO_4$, 0,5/1/1 appliquée habituellement. Notons toutefois que l'ajout d'eau a toujours un effet sur ce système catalytique.

Les résultats obtenus en utilisant les ligands de type BIPHEP montrent des conversions inférieures (entrées 1, 2 et 7) à l'exception du ligand L₂₇ (entrées 5-6). Les excès énantiomériques ne sont meilleurs que dans quelques cas (entrées 1, 2, 4). Remarquons que la DTBM-MeOBIPHEP L₁₁ permet d'atteindre 30 % d'ee avec $L/Au/ClO_4$, 0,5/1/1 contre 23 % avec $L/Au/ClO_4$, 1/1/1 (entrée 1). De plus, on n'observe pas d'inversion de la sélectivité avec ce dernier système (entrée 2).

Les précatalyseurs portant les ligands de la famille des Segphos donnent de moins bons résultats (entrées 10 à 15). En revanche, l'utilisation du méthanol au lieu du toluène induit une inversion de la sélectivité quelle que soit la stœchiométrie employée (entrée 12).

Il s'avère que la catalyse mettant en œuvre des ratios $L/Au/ClO_4$, 1/1/1 ne conduise pas à des résultats améliorés en hydroamination.

VII) Proposition mécanistique

En intégrant l'ensemble des données acquises, nous aboutissons à la proposition mécanistique donnée en figure 40. La réaction commence par la coordination du substrat **4g** (i) au complexe d'Au(I) **C₆** (ici symbolisé par un unique cation par souci de clarté) pour donner **A** suivie de l'attaque nucléophile réversible de la fonction amine (ii) pour former **B**.²⁸ Suite à cette étape, on observe une tautomérisation de l'intermédiaire obtenu assistée par le perchlorate (iii) pour donner **C**.²⁹ La dernière étape, déterminant la stéréochimie du produit de réaction,²⁸ consiste en la protodéauration de l'intermédiaire **C** pour former le produit **17g** et régénérer le complexe **C₆** (iv). La sélectivité en produit de réaction est ici définie par la structure favorisée de l'intermédiaire **C** formé, cette dernière dépendant du solvant employé : lors de l'utilisation du méthanol, un intermédiaire cyclique à 8 atomes pourrait être invoqué, alors que dans le cas du toluène cet intermédiaire serait un cycle à 6 atomes. Ainsi, dans le cas du toluène, une paire d'ions "rapprochée" favorise un transfert du proton par l'anion perchlorate.²⁹ Dans le méthanol, en revanche, cette étape est assistée par le solvant dont le rôle d'agent de transfert de proton a déjà été montré dans d'autres transformations catalysées à l'or.³⁰ Pour valider cette proposition de cycle, il est envisagé de réaliser une étude en chimie théorique.

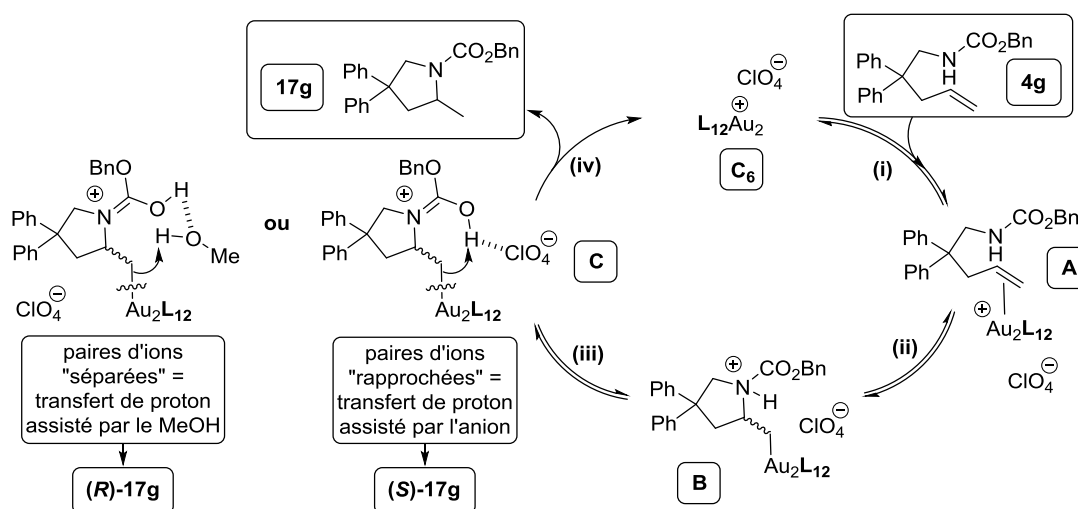


Figure 40 : proposition de mécanisme

²⁸ R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard, III, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 226-233.

²⁹ G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 853-864.

³⁰ a) J. Zhang, W. Shen, L. Li, M. Li, *Organometallics*, **2009**, 28, 3129-3139 ; b) C. M. Krauter, A. S. K. Hashmi, M. Pernpointner, *ChemCatChem*, **2010**, 2, 1226-1229.

VIII) Application à d'autres réactions d'hydroamination asymétrique

Afin de découvrir si le système catalytique développé ici pour l'hydroamination intramoléculaire asymétrique est applicable à d'autres réactions d'hydroamination, nous l'avons testé en hydroamination intramoléculaire des allènes et en hydroamination intermoléculaire des alcènes.

1) Réaction d'hydroamination intramoléculaire d'allènes

En ce qui concerne l'hydroamination intramoléculaire des allènes, la réaction est menée dans le toluène et le méthanol. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 27 et malheureusement le système catalytique n'est pas actif.

Tableau 27 : hydroamination asymétrique intramoléculaire des allènes

Entrée	Solvant	H ₂ O	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	MeOH	1,5 eq	0	-
2	Toluène	1,5 eq	0	-
3	Toluène	-	0	-

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC.

2) Réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcènes

Différents essais ont également été menés sur la réaction d'hydroamination asymétrique intermoléculaire des alcènes (cf.

tableau 28). La réaction se déroule dans le méthanol avec de faibles conversions (entrées 1-6). Ces résultats ne sont pas améliorés si la réaction est menée à plus haute température (entrées 2 et 5) ou en présence d'eau (entrées 3 et 6).

Dans le toluène, aucune réaction ne se produit pour l'amine CbzNH₂, quelle que soit la température appliquée (entrées 7-9) ou la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel (entrée 10). Récemment, le groupe de Xu a décrit l'intérêt d'additifs permettant la formation de liaisons hydrogène dans des réactions catalysées à l'or (cycloisomérisation d'une allénone, addition de méthanol sur un alcyne, synthèse de l' α -pyrone).³¹ En suivant un tel protocole (addition de benzotriazole), aucune réaction ne se produit (entrée 11). Enfin, le substrat TosNH₂ s'est révélé plus facile à transformer, bien que la réaction nécessite une température de 80 °C et ne fournit pas d'excès énantiomérique (entrées 12 et 13).

³¹ W. Wang, M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 636-639.

Tableau 28 : hydroamination asymétrique intermoléculaire des alcènes

Entrée	Amine	Solvant	H ₂ O	T (°C)	Conversion ^a (%)	ee ^b (%)
1	CbzNH ₂	MeOH	-	50	15	-
2	CbzNH ₂	MeOH	-	65	15	-
3	CbzNH ₂	MeOH	1,5 eq	65	15	-
4	TosNH ₂	MeOH	-	50	19	-
5	TosNH ₂	MeOH	-	65	19	-
6	TosNH ₂	MeOH	1,5 eq	65	19	-
7	CbzNH ₂	Toluène	-	50	0	-
8	CbzNH ₂	Toluène	-	80	0	-
9	CbzNH ₂	Toluène	-	110	0	-
10	CbzNH ₂	Toluène	1,5 eq	110	0	-
11 ^c	CbzNH ₂	Toluène	1,5 eq	110	0	-
12	TosNH ₂	Toluène	-	50	0	-
13	TosNH ₂	Toluène	-	80	> 95 (rdt : 81 %)	0

^a Mesurée par RMN ¹H. ^b Mesurée par HPLC. ^c Ajout de benzotriazole (5 mol%).

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré l'intérêt de complexes binucléaires d'Au(I) pour réaliser l'hydroamination asymétrique intramoléculaire d'aminoalcènes. Après la recherche d'un ligand chiral favorable à la transformation désirée, une étude des paramètres expérimentaux du système catalytique a permis de mieux comprendre le fonctionnement du catalyseur et d'optimiser les conditions de réaction. Ce travail nous a permis d'obtenir un système catalytique ayant une bonne activité ainsi qu'une bonne énantiosélectivité. En outre, ce système a l'avantage de fournir des résultats optimaux à 30 °C tout en étant peu affecté par la présence d'eau ou d'air. Nous avons également pu mettre en évidence le rôle du solvant permettant d'inverser la sélectivité de réaction. Enfin, un cycle catalytique s'appuyant sur nos résultats a été proposé.

Une étude structurale de notre complexe actif a été menée par différentes techniques (RMN DOSY, diffraction des rayons X, spectrométrie de masse, infrarouge et analyse élémentaire) apportant de nombreux arguments en faveur de l'existence dans le milieu réactionnel d'un unique complexe d'Au(I) binucléaire dicationique portant un seul ligand chiral. Toutefois, il serait peut être nécessaire de vérifier si d'autres espèces sont en équilibre dynamique avec ce complexe en solution, et si cela est le cas de déterminer la structure de ces composés. Des travaux complémentaires devront ainsi être menés en RMN DOSY ^1H et ^{31}P à basse température. De plus, une étude en chimie théorique permettrait de valider le cycle catalytique proposé.

L'application du système catalytique étudié aux cas de l'hydroamination asymétrique intramoléculaire des allènes et de l'hydroamination asymétrique intermoléculaire des alcènes ont fourni des résultats mitigés peu encourageants.

Références

- [1] Pour un travail traitant de ce sujet, voir : M. Kojima, K. Mikami, *Synlett*, **2012**, 23, 57-61.
- [2] a) Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 12264-12271 ; b) H. Schmidbaur, A. Hamel, N. W. Mitzel, A. Schier, S. Nogal, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 4916-4921 ; c) A. Hamel, N. W. Mitzel, H. Schmidbaur, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5106-5107 ; d) K. Zhang, J. Prabhavathy, J. H. K. Yip, L. L. Koh, G. K. Tan, J. J. Vittal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8452-8453 ; e) S. G. Weber, F. Rominger, B. F. Straub, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2863-2867 ; f) M. Contel, J. Jimenez, P. G. Jones, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2515-2518.
- [3] a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 1865-1868 ; b) X. Shen, S. L. Buchwald, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 564-567 ; c) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14768-14783.
- [4] Pour des travaux sur l'effet Hofmeister, voir par exemple : a) P. L. Nostro, B. W. Ninham, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 2286-2322 ; b) R. Breslow, T. Guo, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1990**, 87, 167-169 ; c) Z. Yang, *J. Biotech.*, **2009**, 144, 12-22 ; d) P. Bauduin, A. Renoncourt, D. Touraud, W. Kuntz, B. W. Ninham, *Current Opinion Colloid Interface Sci.*, **2004**, 9, 43-47.
- [5] Il a été mentionné dans l'introduction bibliographique que la nature du second atome d'or était méconnue. Ainsi, nous ne connaissons pas la structure précise du complexe d'Au(I) actif, c'est pourquoi nous avons désigné le complexe cationique par la notation [Au].
- [6] Pour des travaux sur l'hydroamination d'alcènes ou de diènes par l'argent, voir : a) X. Giner, C. Najera, G. Kovacs, A. Lledos, G. Ujaque, *Adv. Syn. Catal.*, **2011**, 353, 3451-3466 ; b) X. Giner, C. Najera, *Synlett*, **2009**, 3211-3213.
- [7] L'équipe de Jones a rapporté des résultats montrant une élimination efficace des sels d'argent en réalisant une filtration sur Céelite™ : Y. Zhu, C. S. Day, L. Zhang, K. J. Hauser, A. C. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 12264-12271.
- [8] O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 9919-9922.
- [9] K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 534-561.
- [10] Pour des travaux sur des interactions π -anion, voir : a) Y. Zhao, Y. Domoto, E. Orentas, C. Beuchat, D. Emery, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 9940-9943 ; b) Y. Zhao, C. Beuchat, Y. Domoto, J. Gajewy, A. Wilson, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 2101-2111.
- [11] Pour des travaux sur des interactions π -cation, voir : a) D. A. Dougherty, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, 46, 885-893 ; b) A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 2100-2138.
- [12] Voir par exemple : a) Y. Sun, Q. Xu, M. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2224-2232 ; b) Q. Zhou, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 1505-1513 ; c) E. Herrero-Gomez, C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 5455-5459.
- [13] A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5782-5785.
- [14] Pour des travaux portant sur l'effet Thorpe-Ingold, voir : a) A. Zulus, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Hermann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 7794-7798 ; b) J. Koller, R. G. Bergman, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4577-4579 ; c) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9670-9685.
- [15] K. L. Butler, M. Tragni, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 5175-5178.
- [16] M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 18002-18003.
- [17] S. G. Weber, D. Zahner, F. Rominger, B. F. Strmikiaub, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11325-11327.
- [18] a) P. S. Pregosin, P. G. A. Kumar, I. Fernandez, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2977-2998 ; b) D. Nama, P. Butti, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **2007**, 26, 4942-4954 ; c) M. Panera, J. Diez, I. Merino, E. Rubio, M. P. Gamasa, *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 11147-11160.
- [19] A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12638-12639.
- [20] a) A. Z. Gonzalez, F. D. Toste, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 200-203 ; b) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 1949-1953.
- [21] a) N. P. Mankad, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 72-76 ; b) D. S. Laitar, P. Müller, T. G. Gray, J. P. Sadighi, *Organometallics*, **2005**, 24, 4503-4505.
- [22] a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 370-412 ; b) A. Ilie, C. I. Rat, S. Scheutzow, C. Kiske, K. Lux, T. M. Klapötke, C. Silvestru, K. Karaghiosoff, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 2675-2684 ; c) A. J. Fischmann, L. Spiccia, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 4803-4805.
- [23] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133-4136.

- [24] a) R. Colton, K. L. Harrison, Y. A. Mah, J. C. Traeger, *Inorg. Chimica Acta*, **1995**, *231*, 65-71 ; b) A. Simonneau, F. Jaroschik, D. Lesage, M. Karanik, R. Guillot, M. Malacria, J. C. Tabet, J. P. Goddard, L. Fensterbank, V. Gandon, Y. Gimbert, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 2417-2422.
- [25] a) D. B. Brown, J. A. Donner, J. W. Hall, S. R. Wilson, R. B. Wilson, D. J. Hodgson, W. E. Hatfield, *Inorg. Chem.*, **1979**, *18*, 2635-2641 ; b) W. Linert, P. Weinberger, E. Herlinger, G. Ondrjovic, D. Mankanova, *J. Mol. Struct.*, **1995**, *348*, 437-440 ; c) A. A. Bessonov, T. V. Basova, V. G. Kiselev, L. A. Sheludyakova, N. B. Morozova, I. K. Igumenov, *Vibrational Spectroscopy*, **2009**, *51*, 283-288.
- [26] A. Grirrane, E. Alvarez, H. Garcia, A. Corma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7253-7258.
- [27] a) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 456-494 ; b) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2922-2959.
- [28] R. L. Lalonde, W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. Goddard, III, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 226-233.
- [29] G. Kovacs, G. Ujaque, A. Lledos, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 853-864.
- [30] a) J. Zhang, W. Shen, L. Li, M. Li, *Organometallics*, **2009**, *28*, 3129-3139 ; b) C. M. Krauter, A. S. K. Hashmi, M. Pernpointner, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 1226-1229.
- [31] W. Wang, M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 636-639.

Conclusion et perspectives

Cette thèse, financée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et par le projet ANR (ANR-09-BLAN-0032-02) intitulé HYDROAM, a porté sur la mise en œuvre de réactions d'hydroamination intramoléculaires asymétriques sur des substrats aminoalcènes par des catalyseurs d'Au(I).

Dans un premier temps, une introduction bibliographique a permis de présenter les différents systèmes catalytiques aptes à mener cette réaction sur des alcènes ou des 1,3-diènes. Dans un second temps, nous avons rapporté les résultats obtenus avec des complexes d'or cationiques utilisant des ligands diaminocarbènes, monophosphorés et diphosphorés.

Dans le Chapitre I, nous nous sommes essentiellement intéressés à l'activité de catalyseurs mononucléaires d'or en hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes. Le travail a débuté par la synthèse et la caractérisation de substrats aminoalcènes en préparation des tests catalytiques à effectuer. Plusieurs complexes diaminocarbènes chiraux d'Au(I) et (III) ainsi que des ligands phosphoramidites chiraux ont également été synthétisés.

Une étude préliminaire en hydroamination racémique catalysée par le complexe PPh_3AuCl a d'abord permis de sélectionner un substrat réactif pour la suite de nos travaux, soit un aminoalcène possédant une fonction carbamate. Les premiers tests catalytiques menés sur la version asymétrique de la réaction d'hydroamination ont montré l'inefficacité d'un certain nombre de complexes d'Au(I) et (III) de ligands diaminocarbènes ou diphosphorés pour la réaction étudiée. En revanche, l'utilisation d'un ligand phosphoramidite composé d'un BINOL et d'une amine de Whitesell a fourni un catalyseur permettant d'obtenir une bonne conversion et une énantiosélectivité notable. Ce ligand a donc été conservé afin de rechercher les conditions de réaction optimales.

Une étude a d'abord montré que peu de solvants permettaient à la transformation d'avoir lieu, le toluène fournissant les meilleurs résultats. En outre, la réaction fonctionne à une température optimale de 50 °C. On a ensuite pu montrer que seuls les urées et un carbamate étaient réactifs dans les conditions de réaction choisies. Un effet Thorpe-Ingold a par ailleurs été observé lors de cette étude. L'influence de l'anion associé au complexe d'or cationique a ensuite été révélée puisqu'une certaine corrélation entre le pouvoir coordinant de l'anion employé et l'induction asymétrique a pu être remarquée. Enfin, ce travail

d'optimisation a été conclu par l'étude en catalyse de différents ligands phosphoramidites basés sur un squelette BINOL substitué en positions 3 et 3' par des groupements aryles stériquement encombrants. Cette stratégie a permis d'augmenter significativement l'activité catalytique et l'énantiosélectivité obtenues, avec plus de 95 % de conversion et 40 % d'ee dans le meilleur cas. En dernier lieu, la modification de l'ordre d'addition des réactifs en catalyse a présenté des résultats favorables à l'énantiosélectivité de la réaction.

Le Chapitre II a porté sur la réaction d'hydroamination intramoléculaire asymétrique des alcènes catalysée par des complexes diphosphorés d'Au(I) et la détermination de la structure du complexe actif en catalyse. Des essais préliminaires ont d'abord permis d'identifier la DTBM-Segphos comme un ligand favorable pour la transformation. Une influence importante de l'eau, utilisée comme additif, a été observée pendant cette étude. Nous avons ensuite optimisé ce système catalytique.

Il est apparu que la réaction d'hydroamination n'était que peu sensible à la lumière et à la présence d'oxygène et d'eau. En revanche, les différents essais d'élimination des sels d'argent par filtration ont été défavorables à la mise en œuvre de la réaction et l'usage d'alcools chiraux comme additifs n'a pas entraîné d'amélioration de l'énantiosélectivité. En ce qui concerne le solvant de la réaction, le toluène et le méthanol ont fourni les meilleurs résultats. L'usage de ces deux solvants a permis d'observer une inversion de la configuration du produit de réaction qui s'explique par les paires d'ions "rapprochées" (ou "intimes") ou "séparées" (ou "lâches") formées par le complexe cationique et son anion selon le solvant utilisé. Dans ces deux solvants, une étude de l'influence de l'anion sur la catalyse a confirmé cette hypothèse. Enfin, l'on s'est aperçu que la réaction se déroulait de façon optimale à 30 °C selon une cinétique d'ordre 1 dans le toluène comme dans le méthanol. Aucun phénomène de racémisation du produit de réaction au cours du temps n'a été observé. Par ailleurs, un suivi cinétique RMN ^1H et ^{31}P *in situ* dans chacun des solvants a montré qu'aucun intermédiaire ne se formait durant la réaction et qu'une seule espèce organométallique était présente en solution. Ce complexe n'est en outre pas modifié par un ajout d'eau durant la réaction d'hydroamination.

Une étude structurale du complexe actif a ensuite été entreprise. Des analyses par RMN DOSY ^1H ont fait état de la structure moléculaire d'un complexe binucléaire dicationique d'Au(I) possédant un unique ligand diphosphoré. D'autre part, nous avons

obtenu une structure radiocristallographique correspondant à cette hypothèse, qui a été aussi corroborée par des analyses élémentaires. Enfin, une étude de l'Effet Non linéaire dans chaque solvant a montré qu'une seule espèce active semblait à l'œuvre dans la réaction. Sur la base de ces résultats et de travaux précédents, un cycle catalytique a été proposé.

Enfin, l'application du système catalytique développé à l'hydroamination asymétrique intermoléculaire des alcènes ou intramoléculaire des allènes n'a pas donné de résultat encourageant.

Les perspectives à ce travail sont diverses. Dans le cas du système catalytique mononucléaire utilisant un ligand phosphoramidite, nous avons déjà évoqué l'intérêt de la procédure du groupe d'Echavarren qui nous a permis d'améliorer légèrement l'excès énantiomérique obtenu.¹ Par ailleurs, ajoutons qu'un test préliminaire effectué avec un ligand monophosphoré (*R*)-MOP sur la transformation du substrat **4g** a permis d'obtenir une très bonne activité et un excès énantiomérique notable (cf. figure 1, **A**). Afin d'améliorer ces résultats, il serait envisageable de modifier la structure de ce ligand en utilisant des groupements chiraux ou stériquement encombrants sur les atomes de phosphore et d'oxygène et/ou en positions 3 et 3' du fragment binaphthyle (cf. figure 1, **B**).

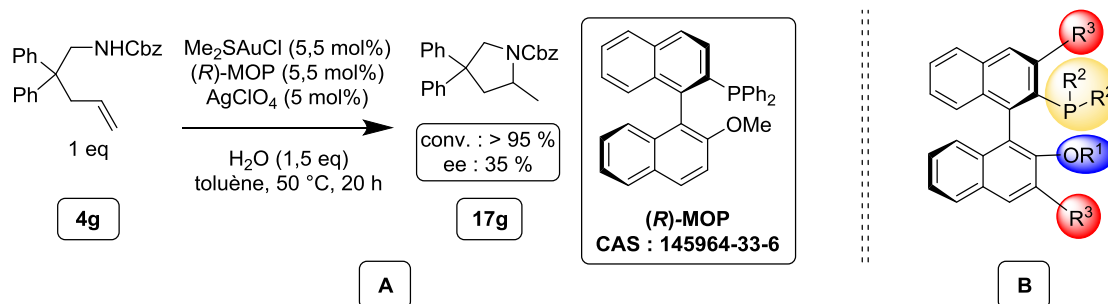


Figure 1 : A. utilisation d'un ligand (*R*)-MOP
B. modification de la structure de la (*R*)-MOP

Dans le cas du système binucléaire utilisant la DTBM-Segphos, à la lumière de travaux précédents,² il est également possible d'imaginer la synthèse de ligands substitués en positions 4 et 4' avec différents groupements (cf. figure 2, **A**). Par ailleurs, les solvants

¹ A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5782-5785.

² Pour des exemples de travaux en synthèse de tels ligands, voir : a) K. Aikawa, Y. Miyazaki, K. Mikami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2012**, 85, 201-208 ; b) A. Hu, M. Ogasawara, T. Sakamoto, A. Okada, K. Nakajima, T. Takahashi, W. Lin, *Adv. Syn. Catal.*, **2006**, 348, 2051-2056.

coordinants comme le THF ou l'acétonitrile pourraient agir comme ligands sur le centre métallique et faciliter la purification des complexes résultants et/ou modifier l'activité catalytique et l'énantiosélectivité de la réaction (cf. figure 2, **B**). Dans ce but, le groupe de Xu a rapporté la formation d'un complexe d'Au(I) cationique par utilisation d'un acide de Lewis ou de Brønsted sur un complexe Au–amidure (cf. figure 2, **C**).³

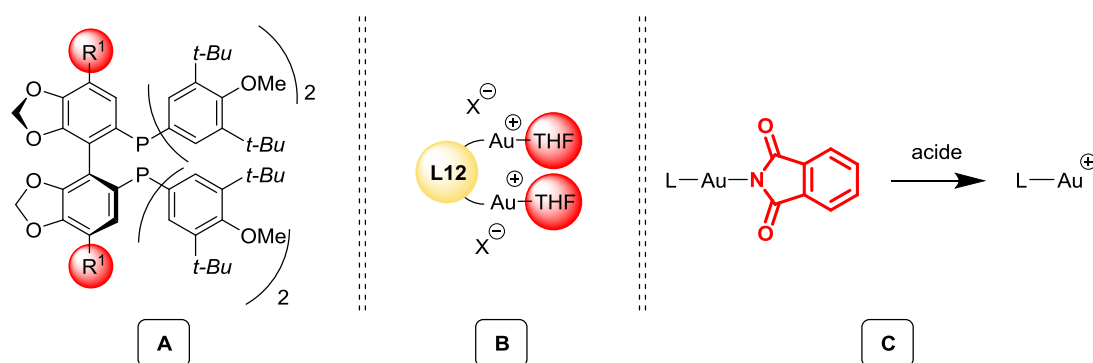


Figure 2 : A. modification de la structure de la DTBM-Segphos
 B. utilisation de solvants coordinants comme ligands
 C. formation d'un complexe cationique d'Au(I) sans sel d'argent

D'autre part, la mise en évidence de la stabilité du système catalytique mis au point montre l'intérêt possible d'un travail en catalyse biphasique utilisant un liquide ionique conjointement à un solvant organique. Dans ce cas, il serait intéressant de placer sur le ligand des substituants ammoniums ou sulfonates favorisant le confinement du catalyseur dans les liquides ioniques. Une autre perspective pourrait consister à appliquer le système catalytique à des structures de substrats plus variées (substituants en α ou en β de l'amine) ou à d'autres réactions telles que l'aminohydroxylation⁴ ou la difonctionnalisation de liaisons C–C insaturées.⁵ Enfin, comme cela a déjà été mentionné précédemment dans le manuscrit, l'étude du complexe actif est à compléter par des expériences RMN DOSY ³¹P et ¹H à basse température et une étude de la réaction en chimie théorique est à envisager.

³ J. Han, N. Shimizu, Z. Lu, H. Amii, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3500-3503.

⁴ H. Zhu, P. Chen, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 1766-1769.

⁵ Y. Shimizu, M. Kanai, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3727-3737.

Partie expérimentale

Remarques générales

Tous les solvants ont été séchés suivant des méthodes standards et stockés sur tamis moléculaire (4 Å). Des dosages Karl-Fischer ont été effectués afin de garantir une concentration en eau inférieure à 5 ppm. Tous les sels d'argent sont stockés à l'abri de la lumière et ont été pesés en boîte à gants. Toutes les réactions ont été menées sous atmosphère d'azote et ont été répétées au moins deux fois. Les Chromatographies sur Couche Mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques Merck prêtes à l'emploi préparées avec un gel de silice 0,20 nm Alugram Sil 60 G/UV₂₅₄. Les purifications par chromatographie sur gel de silice ont été menées en utilisant le gel de silice Macherey (Kieselgel 60). Les spectres RMN ¹H (300 MHz), ¹³C (75 MHz) et ³¹P (121 MHz) ont été enregistrés sur un spectromètre Avance de Bruker. Les valeurs de déplacements chimiques (δ) ont été obtenues avec Me₄Si comme référence et sont données en ppm. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Le 1,3,5-triméthoxybenzène et le 1,2,4,5-tétrachlorobenzène ont été utilisés comme standards internes si nécessaire. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet 6700 de ThermoScientific ; les échantillons ont été préparés en utilisant KBr en poudre. Les analyses HPLC ont été conduites sur un appareil Hitachi LaChromElite possédant une micropompe, un four Peltier et un détecteur DAD. Les analyses HRMS-ESI ont été réalisées au CUMA du Département Pharmacie de l'Université Lille Nord de France. Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'UCCS, Université Lille Nord de France.

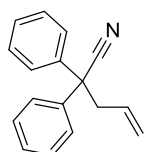
Chapitres I et II : Substrats et produits des catalyses

Me₂SAuCl a été préparé en suivant un mode opératoire déjà publié.¹ Les sels d'argent à base de BArF₂₄ et de TRIP ont été synthétisés d'après des procédures publiées.²

1) Synthèse des substrats

2,2-diphényl-4-pentènenitrile 2a

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.³



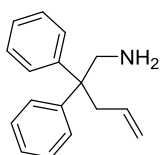
Dans un Schlenk 57 mmol (2,17 g) de NaH (à 60 % dans l'huile) sont séchées sous vide une heure. A 0 °C, 30 mL de THF sec sont ajoutés sous flux d'azote, puis 51,7 mmol (10,0 g) de diphénylacétonitrile sont dissous dans 5 mL de THF sec. Cette seconde solution est canulée vers la première (toujours à 0 °C). Après une heure d'agitation à T_{amb}, 57 mmol (5,0 mL) de Bromure d'allyle sont ajoutés sous flux d'azote. Après une nuit à T_{amb}, 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 éthylique. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées avec 10 mL de NaCl_{aq} saturé, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées. 11,6 g (96 %) de 2,2-diphényl-4-pentènenitrile sont obtenus sous forme d'une huile jaune sans autre étape de purification.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,14 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,15-5,25 (m, 2H), 5,65-5,75 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 43,9 (CH₂, C), 51,7 (C), 120,4 (C), 121,9 (C), 127,0 (2 CH, C), 127,9 (4 CH, C), 128,8 (4 CH, C), 131,8 (CH, C), 139,7 (2 C).

2,2-Diphénylpent-4-én-1-amine 3a

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.³



A 71 mmol (2,7 g) de LiAlH₄ et 49,6 mmol (11,6 g) de 2,2-diphényl-4-pentènenitrile sont ajoutées au goutte à goutte à 0 °C 100 mL d'éther éthylique

¹ T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, M. F. Haddow, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 12196-12200.

² a) W. E. Buschmann, J. S. Miller, *Inorganic Syntheses*, **2002**, *33*, 83 ; b) N. A. Yakelis, R. G. Bergman, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3579-3581 ; c) M. Brookhart, B. Grant, A. F. Volpe, *Organometallics*, **1992**, *11*, 3920-3922 ; d) M. Klusmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett*, **2010**, 2189-2192 ; e) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496-499.

³ X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747-1749.

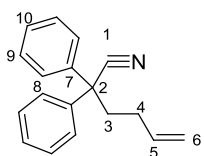
sec. La solution est laissée sous agitation à T_{amb} toute la nuit. A 0 °C, 8 mL d'eau distillée et 2 mL de NaOH_{aq} (6 M) sont ajoutés. Après une heure (disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée. 11,18 g (95 %) de 2,2-Diphénylpent-4-én-1-amine sont obtenus sous forme d'une huile jaune sans autre étape de purification.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ 1,01 (s, 2H_{10}), 2,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H_3), 3,30 (s, 2H_1), 4,90-5,05 (m, 2H_5), 5,30-5,45 (m, 1H_4), 7,10-7,30 (m, $10\text{H}_{7,8,9}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ 41,1 (CH_2 , C_3), 48,5 (CH_2 , C_1), 51,3 (C_2), 117,6 (CH_2 , C_5), 126,0 (2 CH, C_9), 128,0-128,1 (8 CH, $\text{C}_{7,8}$), 134,6 (CH, C_4), 146,2 (2 C_6).

2,2-diphényl-5-hexènenitrile 2d

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹³



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 dissous 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 T_{amb} , 11,5 mmol (1,2 mL) de 4-bromo-1-butène sont ajoutées sous flux d'azote. Après une nuit à T_{amb} , 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 éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl_{aq} saturée, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. 2,69 g (quantitatif) de 2,2-diphényl-5-hexènenitrile sont récupérés sous forme d'une huile jaune sans autre étape de purification.

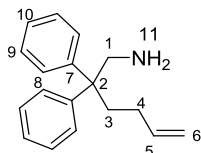
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2,15$ - $2,30$ (m, 2H_4), $2,45$ - $2,55$ (m, 2H_3), $5,00$ - $5,20$ (m, 2H_6), $5,75$ - $5,95$ (m, 1H_4), $7,25$ - $7,50$ (m, $10\text{H}_{8,9,10}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 29,9$ (CH_2 , C_4), $38,8$ (CH_2 , C_3), $51,5$ (C_2), $115,7$ (CH_2 , C_6), $122,2$ (C_1), $126,9$ (4 CH, C_8), $127,9$ (2 CH, C_{10}), $128,9$ (4 CH, C_9), $136,6$ (CH, C_5), $140,1$ (2 C_7).

2,2-diphénylhex-5-én-1-amine 3d

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹³

A 1 g de LiAlH_4 et 10,9 mmol (2,69 g) de 2,2-diphényl-5-hexènenitrile sont ajoutés au goutte à goutte à 0 °C 20 mL d'éther éthylique sec. La solution est laissée sous agitation à T_{amb} toute la nuit. A 0 °C, 2 mL d'eau distillée et 1 mL de NaOH_{aq} (6 M) sont ajoutés. Après une heure



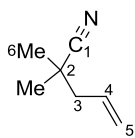
(disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée. 2,595 g (95 %) du produit désiré sont obtenus sous forme d'une huile incolore sans autre étape de purification.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ = 1,09 (large s, 2H_{10}), 1,70-1,85 (m, 2H_3), 2,15-2,25 (m, 2H_4), 3,33 (s, 2H_1), 4,85-5,05 (m, 2H_6), 5,70-5,85 (m, 1H_5), 7,15-7,35 (m, $10\text{H}_{8,9,10}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ = 28,7 (CH_2 , C_4), 35,9 (CH_2 , C_3), 49,2 (CH_2 , C_1), 51,9 (C_2), 114,5 (CH_2 , C_6), 126,2 (2 CH, C_{10}), 128,2 (4 CH, C_9), 128,4 (4 CH, C_9), 138,9 (CH, C_5), 146,4 (2 C_7).

2,2-diméthylpent-4-ènenitrile 2e

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.⁴



Dans un Schlenk, à 43 mmol (6 mL) de diisopropylamine distillée et 10mL de THF sec sont ajoutés progressivement à 0 °C 48 mmol de *n*-BuLi (30 mL à 1,6 M) sous flux d'azote. Après une heure d'agitation à T_{amb} , 36,2 mmol (3,25 mL) d'isobutyronitrile diluées dans 10 mL de THF sec sont ajoutées sous flux d'azote. Après une seconde heure à T_{amb} , 43 mmol (5,3 mL) de bromure d'allyle sont ajoutés sous flux d'azote. Après une nuit sous agitation à T_{amb} , 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 éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl_{aq} saturée, séchées sur MgSO_4 puis concentrées. La solution est ensuite concentrée sous vide d'évaporateur rotatif (Attention produit volatil). Le 2,2-diméthylpent-4-ènenitrile est obtenu sans autre purification sous forme d'un liquide incolore.

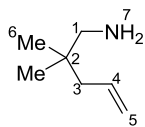
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ 1,34 (s, 6H_6), 2,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H_3), 5,15-5,25 (m, 2H_5), 5,80-5,95 (m, 1H_4).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ 26,2 (2 CH_3 , C_6), 32,1 (C_2), 45,0 (CH_2 , C_3), 119,9 (CH_2 , C_5), 124,7 (C_1), 132,2 (CH, C_4).

⁴ G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1474-1475.

2,2-diméthylpent-4-én-1-amine 3e

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.⁴



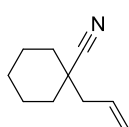
Dans un ballon bicol 79 mmol (environ 3g) de LiAlH_4 sont dissous dans 20 mL d'éther éthylique sec. 36 mmol (3,93 g) de 2,2-diméthylpent-4-ènenitrile est dissous dans 80 mL d'éther éthylique sec puis ajouté lentement à 0 °C à la solution précédente. La solution est laissée sous agitation à T_{amb} toute la nuit. A 0 °C, 2,5 mL d'eau distillée et 1,75 mL de NaOH_{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 MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous vide d'évaporateur rotatif (Attention produit volatil). La 2,2-diméthylpent-4-én-1-amine est obtenue sans autre purification sous forme d'un liquide incolore.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : δ 0,85 (s, 6H₆), 1,16 (s, 2H₇), 1,97 (d, $J = 7,59$ Hz, 2H₃), 2,45 (s, 2H₁), 5,00-5,05 (m, 2H₅), 5,75-5,90 (m, 1H₄).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : δ 24,6 (2 CH₃, C₆), 34,9 (C₂), 44,0 (CH₂, C₃), 52,7 (CH₂, C₁), 116,9 (CH₂, C₅), 135,3 (CH, C₄).

1-allylcyclohexane-1-carbonitrile 2f

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.⁵



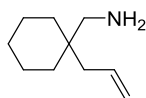
Dans un Schlenk à -78 °C sont placées 12,3 mmol (1,343 g) de cyclohexanecarbonitrile et 12,3 mmol de LDA (préparé à partir de *n*-BuLi (5,2 mL, 13,0 mmol, 2,5 M dans l'hexane) et d'*i*-Pr₂NH (1,24 g, 12,3 mmol) dans le THF (30 mL)). Cette solution est agitée à -78 °C pendant 45 min, puis 24,8 mmol (2,15 mL) de bromure d'allyle y sont ajoutés et la solution est agitée à T_{amb} une nuit. 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés à la solution, puis ce mélange est lavé avec 3x15 mL d'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. Le produit est obtenu sous forme d'une huile sans purification (1,15 g, 7,75 mmol, rendement = 63 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 5.88 (td, $J = 16,7, 10,3, 7,3$ Hz, 1 H), 5,13-5,21 (m, 2H), 2,27 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,94 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,55-1,73 (m, 5H), 1,11-1,27 (m, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 132,0, 123,4, 119,7, 44,7, 38,9, 35,4, 25,4, 23,0.

(1-allylcyclohexyl)méthanamine 3f

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.⁵



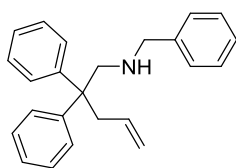
A 1 g de LiAlH_4 et 7,75 mmol (1,15 g) de 1-allylcyclohexane-1-carbonitrile sont ajoutés au goutte à goutte à 0 °C 20 mL d'éther éthylique sec. La solution est laissée sous agitation à T_{amb} toute la nuit. A 0 °C, 2 mL d'eau distillée et 1 mL de NaOH_{aq} (6 M) sont ajoutés. Après une heure (disparition de la coloration grise) la solution est filtrée sur coton, la phase organique obtenue est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée. 1,121 g (95 %) du produit désiré sont obtenus sous forme d'une huile incolore sans autre étape de purification.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 5,79 (tdd, J = 16,4, 10,6, 7,5 Hz, 1H), 5,02-5,06 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,06 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22-1,43 (m, 10H), 0,95 (brs, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 135,2, 116,9, 49,0, 40,0, 37,2, 33,4, 26,6, 21,6.

N-benzyl-2,2-diphénylpent-4-én-1-amine 4a

Synthétisée suivant une procédure déjà publiée.⁵



Dans un Schlenk, 17,86 mmol (4,24 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine sont séchées sous vide pendant environ une heure. 60 mL d'éthanol sec et 17,86 mmol (1,9 mL) de benzaldéhyde sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après trois heures d'agitation à T_{amb} , 1,4 équivalent (950 mg) de NaBH_4 sont ajoutés à 0 °C sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation toute la nuit à T_{amb} , puis celle-ci est neutralisée à 0 °C avec 20 mL de NaOH_{aq} (1,5 M). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées 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 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore qui devient un solide blanc une fois stockée à -20 °C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,15-7,25 (m, 15H), 5,25-5,50 (m, 1H), 4,85-5,10 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 0,97 (br s, 1H).

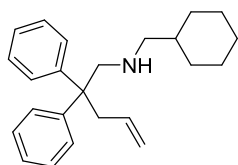
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 146,9, 140,8, 135,0, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 126,8, 126,1, 117,7, 55,3, 54,2, 50,2, 41,7.

⁵ C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1070-1071.

N-(cyclohexylméthyl)-2,2-diphénylpent-4-én-1-amine 4b

Synthétisée suivant une procédure déjà publiée.⁶

Dans un Schlenk, 18,77 mmol (4,453 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine sont séchées sous vide pendant environ une heure. 60 mL d'éthanol sec et 18,77 mmol (2,3 mL) de cyclohexanecarboxaldéhyde sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après trois heures d'agitation à T_{amb} , 1,4 équivalent (995 mg) de NaBH₄ sont ajoutés à 0°C sous flux d'azote. La solution est laissée sous agitation toute la nuit à T_{amb} , puis celle-ci est neutralisée à 0°C avec 20 mL de NaOH_{aq} (1,5 M). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées 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 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore qui devient un solide blanc une fois stockée à -20°C.

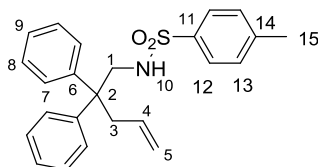


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,10-7,35$ (m, 10H), 5,30-5,50 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,50-1,70 (m, 5H), 1,00-1,40 (m, 4H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,53 (br s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 147,1, 135,2, 128,2, 128,0, 126,0, 117,6, 57,4, 56,1, 50,3, 41,7, 37,5, 31,5, 26,9, 26,2$.

N-(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)-4-méthylbenzènesulfonamide 4c

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.⁷



Dans un Schlenk, 5,1 mmol (1,206 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine sont séchées sous vide pendant environ une heure. 20 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 T_{amb} . La solution est ensuite neutralisée avec 10 mL de HCl_{aq} (1M). Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x20 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite

⁶ Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 1570-1571.

⁷ a) J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1798-1799 ; b) W. Zeng, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12948-12949.

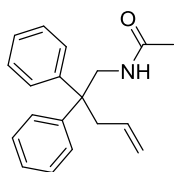
réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,4$). 1,196 g (60 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2,43$ (s, 3H_{15}), $2,90$ (d, $J = 7,1$ Hz, 2H_3), $3,52$ (d, $J = 6,5$ Hz, 2H_1), $3,87$ (t, $J = 6,5$ Hz, 1H_{10}), $4,90$ - $5,00$ (t, 2H_5), $5,20$ - $5,35$ (m, 1H_4), $7,00$ - $7,10$ (dd, 4H), $7,15$ - $7,30$ (m, 8H), $7,61$ (d, $J = 8,3$ Hz, 2H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 21,7$ (CH_3 , C_{15}), $41,3$ (CH_2 , C_3), $49,3$ (CH_2 , C_1), $49,5$ (C_2), $119,2$ (CH_2 , C_5), $126,8$ (2 CH, C_9), $127,2$ (2 CH, C_{12}), $127,8$ (4 CH, C_7), $128,5$ (4 CH, C_8), $129,8$ (2 CH, C_{13}), $133,1$ (CH, C_4), $136,2$ (C_{11}), $143,5$ (C_{14}), $144,7$ (2 C_6).

N-(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)acétamide 4d

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.^{8c}



Dans un Schlenk sont placées 4,4 mmol (0,31 mL) de chlorure d'éthanoyle, 4,3 mmol (1,0 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine, 6,3 mmol (0,51 mL) de pyridine et 20 mL de dichlorométhane à 0 °C. Après une nuit à T_{amb} , 30 mL de dichlorométhane sont ajoutés, puis la solution est lavée avec 3x20 mL d' HCl_{aq} (1M), 1x20 mL de NaOH_{aq} (1M) et 20 mL de NaCl_{aq} saturée. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane ($R_f = 0,33$). 0,95 g (80 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

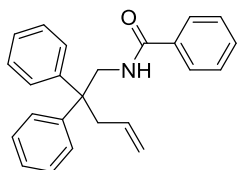
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7,14$ - $7,33$ (m, 10H), $5,43$ (tdd, $J = 7,2$, $10,6$, $16,6$, 1H), $5,01$ (br s, 1H), $4,95$ - $4,99$ (m, 2H), $3,96$ (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), $2,85$ (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), $1,83$ (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 169,9$, $145,3$, $133,7$, $128,4$, $128,1$, $126,6$, $118,7$, $50,2$, $46,1$, $42,2$, $23,5$.

⁸ a) H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2145-2147 ; (b) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5303-5305 ; (c) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.*, **2006**, 4143-4144.

N-(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)benzamide 4e

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.⁹



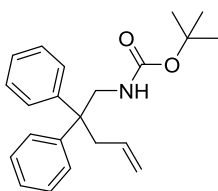
Dans un Schlenk sont placées 4,2 mmol (1,0 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine qui sont ensuite séchées sous vide pendant 1 h. Sous atmosphère d'azote sont ajoutés 10 mL de dichlorométhane, 8,4 mmol (1,2 mL) de triéthylamine ainsi que 4,2 mmol (593 mg, 0,5 mL) de chlorure de chlorure de benzoyle. Cette solution est laissée sous agitation à T_{amb} , 60 h, puis 30 mL de NaCl_{aq} saturée y sont ajoutés et le mélange est extrait par 3x30 mL d'EtOAc. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,25$). Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide jaune (1,15 g, rendement = 80 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7,18\text{-}7,57$ (m, 15H), 5,62-5,78 (m, 1H), 5,35-5,58 (m, 1H), 4,98-5,05 (m, 2H), 4,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 167,2, 145,3, 134,6, 133,7, 131,5, 128,6, 128,5, 128,1, 126,8, 126,7, 118,9, 50,4, 46,2, 42,1$.

(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)carbamate de tertio-butyle 4f

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.^{10,13}



Dans un Schlenk, 9,8 mmol (2,334 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine sont séchées sous vide pendant environ une heure. 50 mL de dichlorométhane sec, 12,9 mmol (2,5 mL) de triéthylamine sèche et 11,1 mmol (2,6 g) de Boc_2O sont ajoutés sous flux d'azote. Après 24 heures sous agitation à T_{amb} , 50 mL d'eau distillée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées 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 ($R_f = 0,65$). 3,138 g (94 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore qui devient un solide blanc une fois stockée à -20°C .

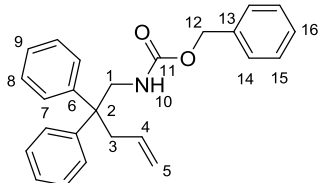
⁹ D. St. C. Black, J. E. Doyle, *Aust. J. Chem.*, **1978**, 31, 2247-2257.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,32-7,27 (m, 4 H), 7,23-7,17 (m, 6 H), 5,50-5,40 (m, 1 H), 5,00-4,96 (m, 2 H), 4,13 (br s, 1 H), 3,86 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,88 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 156,1, 145,9, 134,3, 128,6, 128,4, 126,7, 118,7, 79,6, 50,8, 47,4, 42,3, 28,7.

(2,2-diphénylpent-4-ényl)carbamate de benzyle 4g

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁰



Dans un ballon, 47,1 mmol (11,18 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine sont dissous 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 au goutte à goutte. Après une nuit à T_{amb} ,

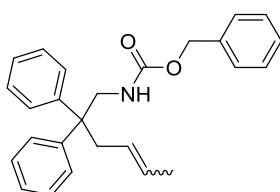
100 mL de NaCl_{aq} saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R_f = 0,3). 8,46 g (44 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,90 (d, J = 7,2 Hz, 2 H_3), 3,96 (d, J = 6,0 Hz, 2 H_1), 4,37 (s, H_{10}), 4,97-5,02 (m, 2 H_5), 5,08 (s, 2 H_{12}), 5,42-5,54 (m, H_4), 7,18-7,25 (m, 6 H_{aro}), 7,29-7,37 (m, 9 H_{aro}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 42,2 (CH_2 , C_3), 48,3 (CH_2 , C_1), 50,7 (C_2), 67,1 (CH_2 , C_{12}), 118,8 (CH_2 , C_5), 126,8 (2 CH, C_9), 128,35, 128,40, 128,44, 128,6, 128,8 (13 CH, $\text{C}_{7,8,14,15,16}$), 134,1 (CH, C_4), 137,0 (C_{13}), 145,6 (C_6), 156,6 (C_{11}).

(2,2-diphénylhex-4-én-1-yl)carbamate de benzyle 4h

L'amine correspondante a été synthétisée suivant une procédure déjà publiée.¹¹



A cette amine (10 mmol, 2,65 g) est ajouté du chloroformate de benzyle (12 mmol, 2,05 g, 1,71 ml) dans un mélange [3:2] d'éthanol et d'eau (50 mL). Cette solution est laissée sous agitation à T_{amb} , 12 h. En fin de réaction, la solution est extraite avec Et_2O , les phases

¹⁰ X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 1747-1749.

¹¹ M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9670-9685.

organiques sont rassemblées et lavées avec de la saumure. Après séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation des solvants, on récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange [4:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,55$). Le composé est récupéré sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement pour donner un solide blanc (1,84 g, 4,6 mmol, rendement = 45 %).

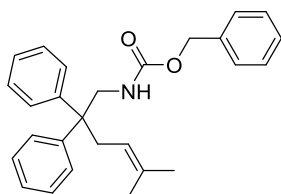
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ratio d'isomères trans / cis (4:1)) : $\delta = 1,25$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3H) (cis), 1,46 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H) (trans), 2,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H) (trans), 2,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H) (cis), 3,83 (m, 2H), 4,12 (m, 1H) (cis), 4,26 (m, 1H) (trans), 4,96 (s, 3H), 5,28 (m, 1H) (trans), 5,41 (m, 1H) (cis), 6,95 (m, 6H), 7,17 (m, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 12,8$ (CH_3 , cis), 18,0 (CH_3 , trans), 34,4 (CH_2 , cis), 40,7 (CH_2 , trans), 47,7 (CH_2 , trans), 48,0 (CH_2 , cis), 50,4 (C, trans + cis), 66,7 (CH_2 , trans + cis), 125,3 (CH, cis), 125,9 (CH, trans), 126,5 (CH, trans), 126,6 (CH, cis), 127,3 (CH, cis), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 129,4 (CH, trans), 136,5 (C, cis), 136,6 (C, trans), 145,3 (C, cis), 145,4 (C, trans), 156,2 (CO, trans), 156,3 (CO, cis).

HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_2$: 386,21146 [MH^+], mesuré : 386,02192. IR (cm^{-1}) : 3433, 1706, 1495, 1445, 1362, 1217, 1051, 968, 776, 700.

(5-méthyl-2,2-diphénylhex-4-én-1-yl)carbamate de benzyle 4i

L'amine correspondante a été synthétisée suivant une procédure déjà publiée.¹²



A cette amine (10 mmol, 2,51 g) est ajouté du chloroformate de benzyle (12 mmol, 2,05 g, 1,71 ml) dans un mélange [3:2] d'éthanol et d'eau (50 mL). Cette solution est laissée sous agitation à T_{amb} , 12 h. En fin de réaction, la solution est extraite avec Et_2O , les phases

organiques sont rassemblées et lavées avec de la saumure. Après séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation des solvants, on récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange [4:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,45$). Le composé est récupéré sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement pour donner un solide blanc (1,65 g, 4,3 mmol, rendement = 43 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,38$ (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,60 (m, 9H).

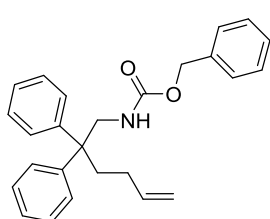
¹² a) Y. Kashiwame, S. Kuwata, T. Ikariya, *Organometallics*, **2012**, 31, 8444-8455 ; b) T. Kondo, T. Okada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 186-187.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 17,7 (CH_3), 26,0 (CH_3), 35,8 (CH_2), 47,9 (CH_2), 50,7 (C), 66,7 (CH_2), 119,1 (CH), 126,4 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,5 (CH), 134,9 (C), 136,5 (C), 145,5 (C), 156,3 (CO).

HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Na}$: 422,20910 [MH $^+$], mesuré : 422,20835. IR (cm^{-1}) : 3291, 1706, 1497, 1403, 1364, 1069, 1034, 976, 749, 695.

(2,2-diphénylhex-5-én-1-yl)carbamate de benzyle 4j

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹³



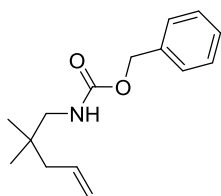
Dans un ballon, 10,3 mmol (2,595 g) de 2,2-diphénylhex-5-én-1-amine sont dissous dans 14 mL d'éthanol, puis 7 mL d'eau distillée sont ajoutés. Ensuite 11,3 mmol (1,6 mL) de chloroformate de benzyle sont ajoutées goutte à goutte. Après une nuit à T_{amb} , 20 mL de NaCl_{aq} saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées 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 = 0,35). 1,785 g (45 %) du produit désiré sont obtenus sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,10-7,40 (m, 15H), 5,65-5,85 (m, 1H), 4,85-5,15 (m, 4H), 4,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 156,4, 145,6, 138,6, 136,5, 128,5, 128,3, 128,1, 127,9, 126,4, 114,5, 67,1, 50,3, 47,7, 36,1, 28,6.

(2,2-diméthylpent-4-én-1-yl)carbamate de benzyle 4k

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.



Dans un ballon, 36 mmol (4,07 g) de 2,2-diméthylpent-4-én-1-amine est dissoute dans 60 mL d'éthanol et 40 mL d'eau distillé. 36 mmol (5,2 mL) de chloroformate de benzyle sont ajoutés lentement. Après une nuit à T_{amb} , 100 mL de NaCl_{aq} saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est lavée avec 3x60 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] d'éther de pétrole

¹³ C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9488-9489.

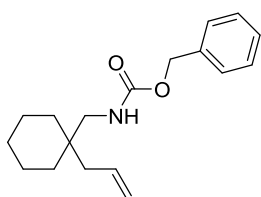
et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,3$). 2,5 g (33 % sur les 3 étapes) de **4k** sont obtenus ainsi sous forme d'un liquide incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7,30\text{-}7,40$ (m, 5H), 5,75-5,90 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,00-5,05 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 3,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,89 (s, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 24,7, 34,8, 44,3, 50,9, 66,7, 117,5, 128,1, 128,1, 128,5, 134,7, 136,7, 156,8$.

((1-allylcyclohexyl)méthyl)carbamate de benzyle 4l

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁰



Dans un ballon sont placés 4,89 mmol (749 mg) de (1-allylcyclohexyl)méthanamine, 15 mL d'éthanol, puis 10 mL d'eau distillée, 4,9 mmol (0,70 mL) de chloroformate de benzyle et 7,3 mmol (0,63 g) de NaHCO_3 . La solution est agitée à T_{amb} , 1 h, puis 40 mL d'eau

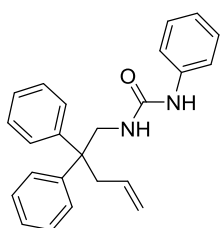
distillée sont ajoutées et la solution est extraite par 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange [20:1] d'hexane et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,41$). Le produit désiré est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,22 g, rendement = 87 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7,29\text{-}7,37$ (m, 5H), 5,83 (tdd, $J = 8,0, 10,8, 17,6$ Hz, 1H), 5,03-5,16 (m, 4H), 4,72 (br s, 1H), 3,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,06 (td, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,24-1,56 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 157,1, 137,3, 134,9, 128,8, 128,4, 128,4, 117,7, 67,1, 48,1, 41,2, 37,3, 33,7, 26,5, 21,8$.

1-(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)-3-phénylurée 4m

Synthétisée suivant une procédure déjà publiée.^{8b,c}



Dans un Schlenk sont placées 2,8 mmol (0,31 mL) d'isocyanate de phényle, 2,8 mmol (0,66 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine, 10 mL de THF à 0 °C. Après une nuit à T_{amb} , 50 mL d'éther diéthylique sont ajoutés, puis la solution est lavée avec 1x25 mL d' HCl_{aq} (1M), 1x25 mL de $\text{NaHCO}_{3,\text{aq}}$ saturée et 25 mL de NaCl_{aq} saturée. Les phases organiques

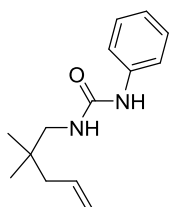
sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. Le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [9:1] de dichlorométhane et d'éther diéthylique. 0,79 g (80 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 6,99-7,24 (m, 15H), 6,56 (br s, 1H), 5,40 (tdd, J = 7,2, 10,1, 17,1 Hz, 1H), 4,89-4,96 (m, 2H), 4,55 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,92 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 155,9, 145,5, 138,4, 133,9, 129,3, 128,1, 126,5, 124,0, 121,5, 118,7, 50,3, 47,1, 42,0.

1-(2,2-diméthylpent-4-én-1-yl)-3-phénylurée 4n

Synthétisée suivant une procédure déjà publiée.¹⁴



Dans un Schlenk sont placés 4,42 mmol (500 mg) de 2,2-diméthylpent-4-én-1-amine et 5 mL de dichlorométhane, puis à 0 °C sont ajoutées 4,42 mmol (0,48 mL) d'isocyanate de phényle. La solution est agitée à T_{amb} pendant 48 h, puis est lavée par 3x5 mL NaCl_{aq} saturée. Les phases organiques sont rassemblées,

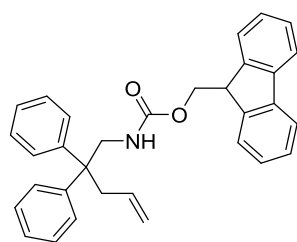
séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner un solide blanc (0,842 g, rendement = 82 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,83 (br, 1H), 7,4-7,2 (m, 4H), 7,03 (br, 1H), 5,89 (br, 1H), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,1-4,9 (m, 2H), 3,07 (br, 2H), 1,95 (br, 2H), 0,86 (s, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 156,9, 139,1, 134,7, 129,0, 123,0, 120,2, 117,4, 49,7, 44,3, 34,8, 24,7.

(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)carbamate de (9H-fluorén-9-yl)méthyle 4o

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁰



Dans un Schlenk sont placées 2,4 mmol (0,62 mL) de chloroformate de 9-fluorénylméthyle, 2,41 mmol (0,57 g) de 2,2-diphénylpent-4-én-1-amine, 3,62 mmol de triéthylamine (0,51 g) et 10 mL de dichlorométhane. Cette solution est agitée pendant 1 h à T_{amb} , puis 30 mL d' H_2O y sont ajoutés et le mélange est extrait par 2x30 mL

d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées

¹⁴ P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1147-1149.

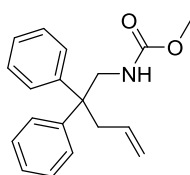
puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [20:1] d'hexane et d'acétate d'éthyle. 0,82 g (73 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,97-7,22 (m, 14H), 5,46-5,56 (m, 1H), 4,87-4,95 (m, 2H), 4,35 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,12 (br s, 1H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,85 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 156,6, 146,2, 145,1, 142,3, 134,7, 128,8, 128,8, 127,7, 127,6, 127,0, 125,7, 120,5, 118,8, 67,1, 51,4, 48,8, 48,4, 42,6.

(2,2-diphénylpent-4-én-1-yl)carbamate de méthyle 4p

L'amine correspondante a été synthétisée suivant une procédure déjà publiée.¹²



A cette amine (1,35 mmol, 321 mg) est ajouté du chloroformate de méthyle (1,49 mmol, 141 mg) dans un mélange [3:2] d'éthanol et d'eau (10 mL).

Cette solution est laissée sous agitation à T_{amb} , 60 h. En fin de réaction, la solution est extraite avec Et_2O , les phases organiques sont rassemblées et

lavées avec de la saumure. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation des solvants, on récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange [4:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R_f = 0,56). Le composé est récupéré sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement pour donner un solide blanc (201 mg, 0,68 mmol, rendement = 50 %).

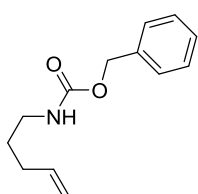
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,13-7,36 (m, 10H), 5,24-5,46 (m, 1H), 4,91-5,06 (m, 2H), 4,08-4,32 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 156,9, 145,3, 133,7, 128,3, 128,0, 126,5, 118,7, 52,1, 50,2, 47,7, 41,6. HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 296,16451 [MH⁺], mesuré : 296,16328.

IR (cm^{-1}) : 3291, 1725, 1513, 1495, 1444, 1228, 1194, 1074, 1031, 916, 772, 757, 695.

(pent-4-én-1-yl)carbamate de benzyle 4q

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁰



Dans un Schlenk sont placés à 0 °C 5,7 mmol (411 mg) de but-3-én-1-ol, 5 mL de dichlorométhane ainsi que 11,4 mmol (0,16 mL) de triéthylamine, puis 8 mmol (0,916 g) de chlorure de méthanesulfonyle. La solution est

agitée à 0 °C pendant 3 h, puis est lavée par 1x10 mL de HCl_{aq} (1 M). Le mélange est extrait par 3x10 mL de dichlorométhane puis les phases organiques sont rassemblées, lavées par NH₄Cl_{aq} saturé, séchées sur MgSO₄ et concentrées à l'évaporateur rotatif (attention, produit volatil). Le méthanesulfonate de but-3-én-1-yle obtenu est directement placé dans un ballon, puis y sont ajoutés 5 mL de DMSO. Une solution de 8 mmol (392 mg) de NaCN dans 5 mL de DMSO y est ensuite ajoutée, puis le mélange est chauffé à 95 °C, 4 h. Après refroidissement, 20 mL d'eau distillée sont ajoutés et le mélange est extrait par 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ puis filtrées et concentrées. L'huile obtenue est placée dans un Schlenk où sont ensuite ajoutées 13,2 mmol (500 mg) de LiAlH₄ dans 20 mL d'éther diéthylique à 0 °C. La solution est agitée à T_{amb}, 1 nuit, puis est neutralisée avec H₂O puis NaOH (1 M). Le mélange est filtré sur coton et le solide lavé par 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées (attention, produit volatil). La pent-4-én-1-amine obtenue est directement utilisée pour l'étape suivante. Dans un ballon, on dissout cette amine avec 12 mL d'éthanol. On ajoute 8 mL d'eau distillée, puis 2 mmol (0,29 mL) de chloroformate de benzyle. La solution est agitée à T_{amb}, 15 h, puis 20 mL de NaCl_{aq} saturée y sont ajoutés. Le mélange est extrait par 3x15 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (R_f = 0,21). On récupère une huile incolore (99,9 mg, rendement = 8 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7,27-7,36 (m, 5H), 5,80 (tdd, J = 6,8, 10,4, 17,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,97-5,06 (m, 2H), 4,73 (br s, 1H), 3,21 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (quintet, J = 7,2 Hz, 2H).

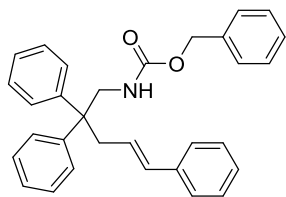
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 156,8, 138,0, 137,2, 128,8, 128,4, 115,5, 67,0, 41,1, 31,2, 29,6.

(E)-(2,2,5-triphénylpent-4-én-1-yl)carbamate de benzyle 4r

Le nitrile et l'amine correspondante ont été synthétisés suivant des procédures déjà publiées.^{15,5}

A l'analogue amine (5,6 mmol, 1,76 g) est ajouté du chloroformate de benzyle (6,2 mmol, 1,05 g, 0,88 ml) dans un mélange [3:2] d'éthanol et d'eau (50 mL). Cette solution est laissée

¹⁵ a) K. Wang, R. Ran, S. Xiu, C. Li, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2374-2377 ; b) S. Y. Chow, H. J. Williams, Q. Huang, S. Nanda, A. I. Scott, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9997-10003.



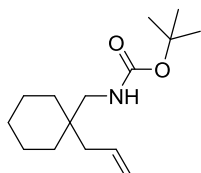
sous agitation à T_{amb} , 63 h. En fin de réaction, la solution est extraite avec Et_2O , les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de la saumure. Après séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation des solvants, on récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,29$). Le composé est récupéré sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement pour donner un solide blanc (930 mg, 2,1 mmol, rendement = 37 %).
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7,14\text{-}7,42$ (m, 20H), 6,29 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,81 (dt, $J = 15,9$, 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 156,3, 145,2, 137,4, 136,5, 133,6, 128,5, 128,3, 128,3, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,3, 127,0, 126,5, 126,1, 125,4, 66,7, 50,9, 47,8, 40,9$.

HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: 448,2271 [MH $^+$], mesuré : 448,22609. IR (cm^{-1}) : 3247, 3028, 2939, 1720, 1510, 1494, 1444, 1218, 967, 744, 694.

((1-allylcyclohexyl)méthyl)carbamate de tertio-butyle 4s

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁶



Dans un Schlenk sont placés 14,2 mmol (2,17 g) de (1-allylcyclohexyl)méthanamine, 20 mL d'éther diéthylique puis sous agitation sont introduites 15,6 mmol (3,39 g) de Boc_2O . Le mélange est laissé sous agitation à T_{amb} , 60 h puis est traité par 50 mL de NaOH (1 M). Le mélange est laissé sous agitation à T_{amb} , une nuit avant d'être extrait par 3x30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice pour donner 3,52 g (83 %) du produit désiré sous la forme d'une huile jaune pâle.

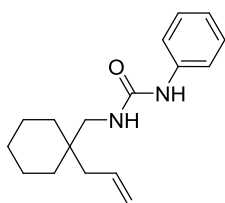
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5,73\text{-}5,88$ (m, 1H), 5,00-5,08 (m, 2H), 4,52 (br s, 1H), 3,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,33-1,49 (m, 15H), 1,20-1,30 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 156,1, 134,7, 117,3, 78,9, 46,9, 40,5, 36,9, 33,2, 28,4, 26,1, 21,4$.

¹⁶ B. R. Rosen, J. E. Ney, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2756-2759.

1-((1-allylcyclohexyl)méthyl)-3-phénylurée 4t

L'amine correspondante a été synthétisée suivant une procédure déjà publiée.⁵



Cette amine (9 mmol, 1,38 g) est introduite dans un tube Schlenk et séchée sous vide 1 h. Sous azote, du THF sec (10 mL) est ajouté, puis de l'isocyanate de phényle (1,1 eq, 9,9 mmol, 1,08 g) dissous dans du THF sec (5 mL) est introduit lentement à 0 °C. Le mélange est réchauffé

jusqu'à T_{amb} , puis agité à T_{amb} pendant 44 h. De la saumure (40 mL) est ajoutée à cette solution qui est ensuite extraite avec Et_2O . Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [7:3] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,53$). Le composé est récupéré sous la forme d'un solide blanc (1,72 g, 6,3 mmol, rendement = 70 %).

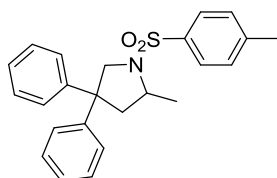
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 7,82$ (s, 1H), 7,19-7,33 (m, 4H), 6,96-7,01 (m, 1H), 5,69-5,83 (m, 2H), 4,94-4,99 (m, 2H), 3,13 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,21-1,42 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 157,2, 139,4, 134,5, 129,0, 122,8, 120,1, 117,4, 46,6, 40,2, 37,0, 33,3, 26,2, 21,5$.

HMRS (ESI) m/z calculé pour $C_{17}H_{25}N_2O$: 273,19614 [MH⁺], mesuré : 273,19582. IR (cm^{-1}) : 3267, 2920, 2849, 1637, 1594, 1542, 1532, 1441, 1381, 1365, 1247, 755.

2) Caractérisation des produits de catalyse**2-méthyl-4,4-diphényl-1-tosylpyrrolidine 17c⁷**

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,5$).



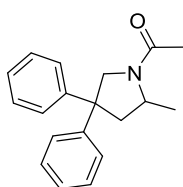
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1,15$ (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,18 (dd, $J = 6,9$ Hz and $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,73 (dd, $J = 7,5$ Hz and $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,95-7,25 (m, 12H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 21,5$ (CH_3), 22,2 (CH_3), 46,0 (CH_2), 52,3 (C), 55,4 (CH), 58,4 (CH_2), 126,3 (CH), 126,4 (CH), 126,5 (CH), 126,7 (CH), 127,2 (CH), 128,5 (CH), 129,5 (CH), 129,6 (CH), 135,4 (C), 143,0 (C), 144,9 (C), 145,7 (C).

La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel Chiralpak™ IC (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 202$ nm. La valeur d'excès énantiomérique était trop faible pour une mesure de $[\alpha]_D^{20}$.

1-(2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidin-1-yl)éthan-1-one 17d^{8b,c}

Isolé sous la forme d'une huile jaune après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [1:2] d'éther éthylique et de dichlorométhane ($R_f = 0,57$).



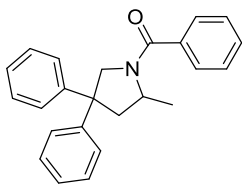
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:1)) : $\delta = 7,13$ -7,33 (m, 10H), [4,99 (dd, $J = 2,4, 12,1$ Hz), 4,29 (dd, $J = 1,9, 10,8$ Hz), (1:1), 1H], [4,04 (qdd, $J = 6,5, 6,5, 8,9$ Hz), 3,77 (qdd, $J = 6,2, 6,2, 12,6$ Hz), (1:1), 1H], [3,94 (d, $J = 10,9$ Hz), 3,58 (d, $J = 12,1$ Hz), (1:1), 1H], [3,00 (ddd, $J = 2,6, 6,8, 12,6$ Hz), 2,93 (ddd, $J = 1,9, 7,0, 12,8$), (1:1), 1H], [2,40 (dd, $J = 8,7, 12,5$ Hz), 2,23 (dd, $J = 9,1, 12,8$ Hz), (1:1), 1H], [2,11 (s), 2,02 (s), (1:1), 3H], [1,33 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz), (1:1), 3H].

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 169,9, 169,0, 145,8, 145,7, 145,2, 145,0, 128,8, 128,7, 128,7, 128,7, 126,8, 126,7, 126,7, 126,5, 126,5, 126,4, 58,1, 54,6, 53,1, 52,8, 52,5, 52,3, 47,4, 45,7, 23,5, 22,1, 21,6, 20,2$.

$[\alpha]_D^{20} = -28$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,050$ g / 100 mL, à 42 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel Chiralpak™ IA CSP (à 25°C) avec un mélange [95:5] de *n*-hexane et d'isopropanol, 0,5 mL/min, $\lambda = 204$ nm.

(2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidin-1-yl)(phényl)méthanone 17e^{8a}

Isolé sous la forme d'une huile jaune pâle après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [1:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,65$).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:4)) : $\delta = 7,01$ -7,72 (m, 15H), [5,05 (dd, $J = 12,3, 2,0$ Hz), 4,28 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Hz), (1:4), 1H], [4,12 (m), 3,86 (m), (1:4), 1H], [3,86 (d, $J = 11,2$ Hz), 3,74 (d, $J = 12,2$ Hz), (4:1), 1H], [2,94 (ddd, $J = 12,5, 6,5, 2,0$ Hz), 2,87 (ddd, $J = 12,1, 6,4, 2,0$ Hz), (4:1), 1H], [2,35 (dd, $J = 12,5, 10,3$ Hz), 2,33 (dd, $J = 12,1, 10,0$ Hz), (4:1), 1H], [1,47 (d, $J = 6,0$ Hz), 0,84 (d, $J = 6,0$ Hz), (4:1), 3H].

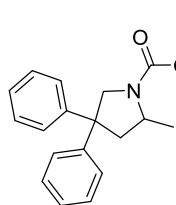
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (4:1)) : $\delta = [170,2, 170,1, (1:4)], 145,4, [145,0, 144,3, (1:4)], [137,1, 137,0, (4:1)], 133,2, 130,4, 130,1, 130,0, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5,$

128,4, 127,5, 126,8, 126,8, 126,7, 126,7, 126,6, 126,6, 126,4, [59,6, 55,6, (4:1)], [53,7, 52,0, (4:1)], [53,5, 52,6, (1:4)], [47,3, 45,7, (1:4)], [21,4, 20,0, (1:4)].

$[\alpha]_D^{20} = +49$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,082$ g / 100 mL, à 26 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Regis Whelk01™ CSP (à 25°C) avec un mélange [80:20] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 204$ nm.

2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine-1-carboxylate de tertio-butyle 17f¹⁰

Isolé sous la forme d'une huile jaune pâle après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,7$).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:1,3)) : $\delta = 7,22-7,04$ (m, 10H), [4,61 (d, $J = 12,0$ Hz), 4,41 (d, $J = 9,0$ Hz), (1,3:1), 1H], [3,63 (m), 3,47 (m), (1:1,3), 2H], 2,68 (m, 1 H), 2,18 (m, 1H), [1,42 (s), 1,37 (s), (1:1,3),

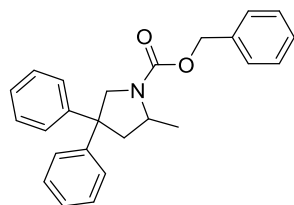
9H], 1,21 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (3:2)) : $\delta = [155,2, 154,5, (1,3:1)]$, 146,01, [145,9, 145,3, (1:1,3)], 128,6, 128,5, 127,0, 126,7, 126,6, 126,5, 126,4, 126,3, 79,5, [56,3, 55,4, (1:1,3)], [52,7, 52,4, (1:1,3)], [47,2, 46,2, (1,3:1)], [28,7, 28,6, (1:1,3)], [21,2, 20,5, (1,3:1)].

$[\alpha]_D^{20} = -38$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,122$ g / 100 mL, à 74 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel Chiralpak™ IA CSP (à 25°C) avec un mélange [99:1] de *n*-hexane et d'isopropanol, 0,5 mL/min, $\lambda = 200$ nm.

2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 17g¹⁰

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant



un éluant [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,5$).

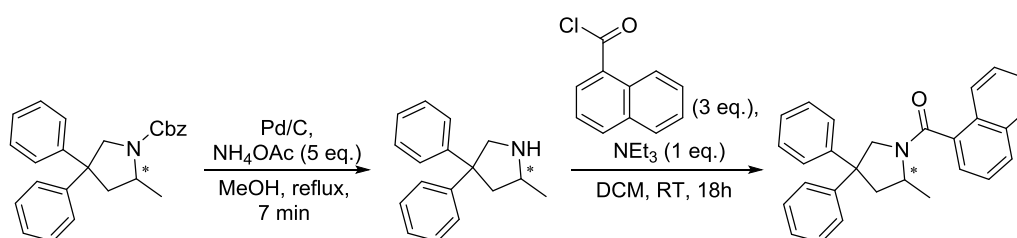
RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:1)) : $\delta = [1,29$ (d, $J = 6,0$ Hz), 1,36 (d, $J = 6$ Hz), (1:1), 3H], [2,26 (dd, $J = 9,6$ Hz and $J = 12,8$ Hz), 2,31 (dd, $J = 9,6$ Hz and $J = 12,4$ Hz), (1:1), 1H], 2,80-2,86 (m, H),

3,65-3,81 (m, 2H), [4,58 (dd, $J = 1,6$ Hz and $J = 11,6$ Hz), 4,74 (dd, $J = 2,0$ Hz and $J = 11,6$ Hz), (1:1), 1H], [5,18 (d, $J = 12,4$ Hz), (1:1), 1H], [5,09 (d, $J = 12,4$ Hz), 5,31 (d, $J = 12,4$ Hz), (1:1), 1H], 7,11-7,40 (m, 15H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:1)) : $\delta = [20,4, 21,5, (1:1), \text{CH}_3]$, [46,3, 47,2, (1:1), CH_2], [52,5, 52,9, (1:1), C], [53,1, 53,1, (1:1), CH], 56,2 (CH_2), [66,9, 67,1, (1:1), CH_2],

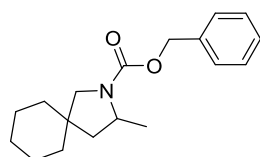
126,6 (CH), 126,7 (CH), 126,7 (CH), 126,8 (CH), 126,8 (CH), 127,1 (CH), 127,8 (CH), 128,1 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 128,7 (CH), 128,8 (CH), 128,8 (CH), 128,8 (CH), [137,3, 137,4, (1:1), C], [145,3, 145,5, (1:1), C], [146,0, 146,0, (1:1), C], [154,9, 155,7, (1:1), CO].

$[\alpha]_D^{20} = +74$ (CH₂Cl₂, $c = 0,082$ g / 100 mL, à 68 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel Chiralpak™ IA (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 200$ nm. La stéréochimie du produit a été déterminée d'après une procédure déjà publiée.¹⁷



3-méthyl-2-azaspiro[4,5]décane-2-carboxylate de benzyle **17**¹⁰

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,5$).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ratio de rotamères (1:1)) : $\delta = 1,02$ -1,53 (m, 14H), 2,02 (ddd, $J = 1,2, 7,5, 12,9$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,90 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 7,19-7,42 (m, 5H).

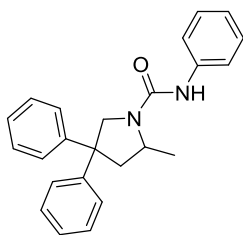
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ratio de rotamères (3:2)) : $\delta = 20,7$ (major), 21,8 (minor), 22,9 (major), 23,8 (minor), 26,1, 29,3 (minor), 29,7 (major), 34,7, 36,6, 40,9 (minor), 41,2 (major), 45,5 (major), 46,4 (minor), 51,9 (minor), 52,6 (major), 56,7, 66,3 (major), 66,6 (minor), 127,6, 127,7, 128,3, 137,1 (minor), 137,2 (major), 155,0 (major), 155,3 (minor).

$[\alpha]_D^{20} = +32$ (CH₂Cl₂, $c = 0,080$ g / 100 mL, à 76 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Regis Whelk01™ CSP (à 25°C) avec un mélange [98:2] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 204$ nm.

¹⁷ a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865-1868 ; b) X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567 ; c) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14768-14783.

2-méthyl-*N*,4,4-triphénylpyrrolidine-1-carboxamide 17m^{8b,c}

Isolé sous la forme d'un solide jaune après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,4$).



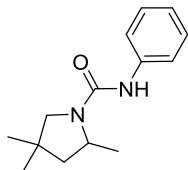
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,44$ (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,13-7,30 (m, 12H), 7,01 (tt, $J = 1,2, 7,3$ Hz, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,64 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,90 (ddd, $J = 1,4, 6,3, 12,3$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 9,2, 12,3$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 154,3, 145,6, 145,2, 139,1, 129,0, 128,8, 128,7, 126,9, 126,8, 126,6, 126,5, 123,2, 120,0, 56,4, 52,9, 52,3, 46,9, 20,9$.

$[\alpha]_D^{20} = +37$ (CH₂Cl₂, $c = 0,273$ g / 100 mL, à 46 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel ChiralpakTM IA CSP (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 204$ nm.

2,4,4-triméthyl-*N*-phénylpyrrolidine-1-carboxamide 17n

Isolé sous la forme d'un solide jaune pâle après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,3$).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,39$ (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 7,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,15 (br s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 3,17 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 1,96 (dd, $J = 7,1, 5,4$ Hz, 1 H), 1,42 (dd, $J = 8,9, 3,9$ Hz, 1 H), 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

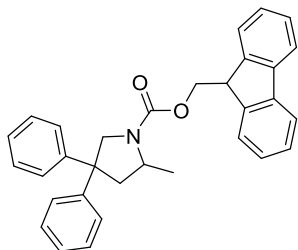
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 21,3, 26,5, 26,8, 37,8, 48,5, 53,1, 59,6, 119,5, 122,8, 129,0, 139,3, 154,4$.

HMRS (ESI) m/z calculé pour C₁₄H₂₁N₂O : 233,16484 [MH⁺], mesuré : 233,16367. IR (cm⁻¹) : 3266, 2363, 1641, 1530, 1443, 1371, 1059, 1029, 750, 692.

$[\alpha]_D^{20} = +2$ (CH₂Cl₂, $c = 0,355$ g / 100 mL, à 20 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel ChiralpakTM IA CSP (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 204$ nm.

2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine-1-carboxylate de (9*H*-fluorén-9-yl)méthyle 17o¹⁰

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,30$).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:1)) : $\delta = 7,10-7,86$ (m, 18H), 4,24-4,77 (m, 4H), 3,57-3,88 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,21-2,38 (m, 1H), [1,35 (d, $J = 6,3$ Hz), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz), (1:1), 3H].

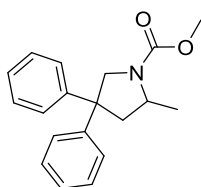
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 155,5, 154,6, 145,9, 145,8, 145,3, 145,1, 144,4, 144,3, 144,2, 144,2, 141,5, 141,5, 141,5, 128,8, 128,7, 128,7, 127,8, 127,8, 127,7, 127,7, 127,2, 127,2, 127,1, 126,9, 126,7, 126,6, 126,5, 126,5, 126,5, 125,1, 125,1, 125,0, 67,1, 67,0, 56,0, 52,9, 52,8, 52,7, 52,4, 47,5, 47,5, 46,9, 46,1, 21,0, 20,2.$

HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 296,16451 [MH $^+$], mesuré : 296,16331. IR (cm^{-1}) : 2954, 1695, 1446, 1383, 1351, 1099, 1066, 1033, 997, 770, 752, 697.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,442$ g / 100 mL, à 63 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel ChiralpakTM IC CSP (à 25°C) avec un mélange [95:5] de *n*-hexane et d'isopropanol, 0,5 mL/min, $\lambda = 205$ nm.

2-méthyl-4,4-diphénylpyrrolidine-1-carboxylate de méthyle 17p

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant un éluant [85:15] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,40$).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:1)) : $\delta = 7,11-7,49$ (m, 10H), [4,70 (dd, $J = 11,7, 1,8$ Hz), 4,51 (dd, $J = 11,4, 1,5$ Hz), (1:1), 1H], 3,55-3,88 (m, 5H), 2,65-2,92 (m, 1H), 2,19-2,42 (m, 1H), [1,34 (d, $J = 6,3$ Hz), 1,27 (d, $J = 6,0$ Hz), (1:1), 3H].

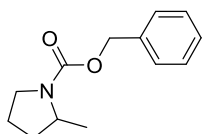
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 156,2, 155,3, 146,0, 145,9, 145,4, 145,2, 128,7, 128,6, 126,9, 126,6, 126,5, 126,5, 126,4, 56,1, 56,0, 52,9, 52,8, 52,6, 52,5, 52,4, 52,3, 46,9, 46,1, 21,1, 20,2.$

HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 296,16451 [MH $^+$], mesuré : 296,16331. IR (cm^{-1}) : 2954, 1695, 1446, 1383, 1351, 1099, 1066, 1033, 997, 770, 752, 697.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,294$ g / 100 mL, à 68 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel ChiralpakTM IA CSP (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 203$ nm.

2-méthylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 17q¹⁰

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant



un éluant [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,16$).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,25-7,38$ (m, 5H), 5,14 (abq, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 6,4$ Hz, 7,2 Hz, 2H), 1,75-2,05 (m, 3H),

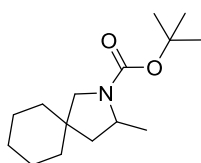
1,54-1,60 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 155,1, 137,7, 128,7, 128,1, 128,0, 66,8, 53,5, 46,7, 33,4, 23,7, 20,6$.

La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel ChiralpakTM IA (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 206$ nm. La valeur d'excès énantiomérique était trop faible pour une mesure de $[\alpha]_D^{20}$.

3-méthyl-2-azaspiro[4,5]décane-2-carboxylate de tertio-butyle 17s

Isolé sous la forme d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice en utilisant



un éluant [9:1] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,62$), révélé par la vanilline.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 3,80$ (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,99 (dd, $J = 12,7, 7,5$ Hz, 1H), 1,15-1,55 (m, 23H).

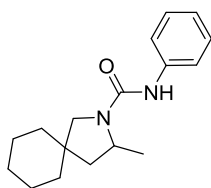
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 155,2, 79,0, 56,8, 52,1, 46,3, 41,0, 36,8, 34,9, 28,7, 26,4, 24,0, 23,1, 21,6$.

HMRS (ESI) m/z calculé pour C₁₅H₂₈N₂O : 254.2115 [MH⁺], mesuré : 254,21103. IR (cm⁻¹) : 2924, 2855, 1692, 1390, 1364, 1163, 1124, 773.

$[\alpha]_D^{20} = +110$ (CH₂Cl₂, $c = 0,222$ g / 100 mL, à 39 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Regis Whelk01TM CSP (à 25°C) avec un mélange [95:5] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, $\lambda = 203$ nm.

3-méthyl-N-phényl-2-azaspiro[4,5]décane-2-carboxamide 17t

Isolé sous la forme d'un solide blanc après chromatographie sur gel de silice en utilisant un



éluant [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,37$).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 6,85-7,42$ (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,02 (dd, $J = 12,8, 6,6$

Hz, 1H), 1,12-1,68 (m, 14H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ratio de rotamères (1:4)) : δ = [154,5, 153,5, (4:1)], [139,4, 139,3, (1:4)], [129,0, 128,8, (4:1)], [122,8, 122,4, (4:1)], [119,6, 119,3, (4:1)], 57,2, 52,3, 46,0, 41,7, 36,8, 35,0, 26,2, 23,9, 23,0, 21,5.

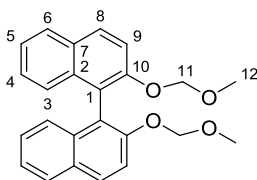
HMRS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 273,19641 [MH $^+$], mesuré : 273,19594. IR (cm^{-1}) : 3267, 2920, 2849, 1637, 1594, 1542, 1532, 1441, 1381, 1365, 1337, 1247, 1224, 755, 696. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +5 (CH_2Cl_2 , c = 0,105 g / 100 mL, à 34 % d'ee). La séparation des énantiomères a été effectuée par HPLC avec une colonne Daicel ChiralpakTM IA CSP (à 25°C) avec un mélange [90:10] de *n*-hexane et d'isopropanol, 1,0 mL/min, λ = 204 nm.

Chapitre I : procédures des synthèses et réactions de catalyse

1) Synthèse des ligands phosphoramidites

(S)- ou (R)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle 6

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁸



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*)- ou (*S*)-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 T_{amb} , 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 T_{amb} , 5 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 de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl_{aq} saturée, séchées sur Na_2SO_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 = 0,3). 1,242 g (99 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

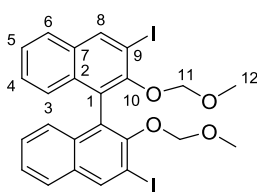
¹⁸ T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2701-2704.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,17 (s, 6H₁₂), 5,00 (d, J = 7 Hz, 2H₁₁), 5,11 (d, J = 7 Hz, 2H₁₁), 7,15-7,25 (m, 4H_{4,9}), 7,36 (t, J = 8 Hz, 2H₅), 7,60 (d, J = 9 Hz, 2H₈), 7,90 (d, J = 8 Hz, 2H₆), 7,97 (d, J = 9 Hz, 2H₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55,7 (2 CH₃, C₁₂), 95,2 (2 CH₂, C₁₁), 117,3 (2 C₉), 121,3 (2 C₁), 124,0, 125,5, 126,3, 127,8, 129,3, 129,9 (2 C₇), 130,0 (2 C₂), 152,4 (2 C₁₀).

(S)- ou (R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle 7

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁸



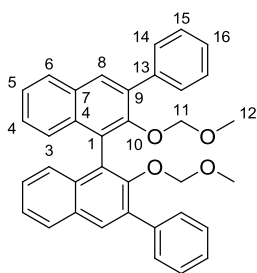
Dans un Schlenk, 1,03 mmol (385 mg) de (S)- ou (R)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle sont dissous dans 11 mL de THF sec. Cette solution est ensuite refroidie à -78°C et 3,5 équivalents (3,6 mmol) de *n*-BuLi sont ajoutés sous flux d'azote. La solution obtenue est laissée sous agitation 30 minutes 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 T_{amb} , la solution devient brune avec formation d'un précipité. Cette solution est refroidie à -78°C et 3,5 équivalents de diiode sont ajoutés sous flux d'azote. Le mélange est laissé sous agitation 15 minutes à -78°C , puis après 30 minutes à 0°C , la solution est neutralisée 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 éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl_{aq} saturée, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées 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 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,64 (s, 6H₁₂), 4,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H₁₁), 4,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H₁₁), 7,20-7,40 (m, 4H_{4,6}), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H₅), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H₃), 8,60 (s, 2H₈).

(S)- ou (R)-3,3'-diphényl-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle 8a

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁸

Dans un Schlenk flambé, 0,85 mmol (530 mg) de (S)- ou (R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle et 3,5 équivalents (3 mmol) d'acide phénylboronique sont séchées 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 $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{aq}}$

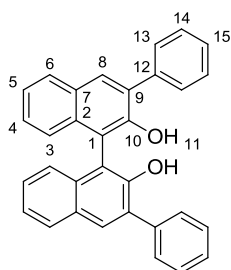


(solution à 2 M) dégazé sont ajoutés sous flux d'azote. Après 10 heure d'agitation au reflux, la solution est filtrée sur Célite avec du dichlorométhane. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle ($R_f = 0,6$). 365 mg (82 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2,43$ (s, 6H_{12}), $4,48$ (q, $J = 6$ Hz, 4H_{11}), $7,30$ - $7,60$ (m, $12\text{H}_{4,5,6,15,16}$), $7,84$ (d, $J = 7,5$ Hz, 4H_{14}), $7,95$ (d, $J = 8$ Hz, 2H_3), $8,04$ (s, 2H_8).

(S)- ou (R)-3,3'-diphényl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle 9a

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.¹⁸

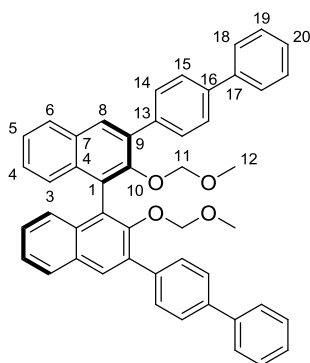


Dans un Schlenk, 0,69 mmol (365 mg) de (S)- ou (R)-3,3'-diphényl-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle et 350 mg d'Amberlyst 15 sont séchées sous vide 30 minutes. 14 mL de THF sec et 14 mL de méthanol sec sont ajoutés sous flux d'azote. Après 15 heures sous agitation au reflux, la solution est filtrée sur coton avec du dichlorométhane puis les eaux de lavages sont 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 **43** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5,37$ (s, 2H_{11}), $7,20$ - $7,60$ (m, $12\text{H}_{4,5,6,14,15}$), $7,75$ (d, $J = 7$ Hz, 4H_{13}), $7,94$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H_3), $8,05$ (s, 2H_8).

(R)-3,3'-bis(biphényl-4-yl)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle 8b¹⁹

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁰



Dans un Schlenk flambé, 0,55 mmol (345 mg) de (S)- ou (R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle 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 (60 mg) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sont ajoutés en boîte à gants. Après avoir ajouté 7 mL de toluène sec et dégazé, 3

¹⁹ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. leawsuwan, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13116 – 13126.

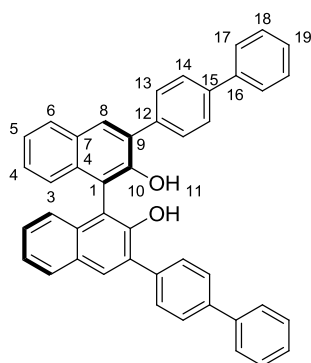
²⁰ R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics*, **2007**, *26*, 2528-2539.

mL d'éthanol sec et dégazé ainsi que 3 mL d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ (2 M) dégazée, la solution est portée au reflux. Dans un second Schlenk flambé, 4 équivalents (2,2 mmol) 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, la mixture obtenue est filtrée sur Célite 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_f = 0,45). 230 mg (62 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,31 (s, 6H₁₂), 4,40 (q, J = 5,8 Hz, 4H₁₁), 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, 2H₈).

(R)-3,3'-bis(biphényl-4-yl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle 9b²¹

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²²



Dans un Schlenk, 0,31 mmol (210 mg) de (R)-3,3'-bis(biphényl-4-yl)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle sont séchées sous vide 30 minutes. 8 mL de dioxane sec et 0,5 mL de HCl_{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 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sans autre forme de purification sous forme d'un

solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5,68 (s, 2H₁₁), 7,30-7,60 (m, 12H), 7,70-7,75 (d*, 4H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H₃), 8,15 (s, 2H₈).

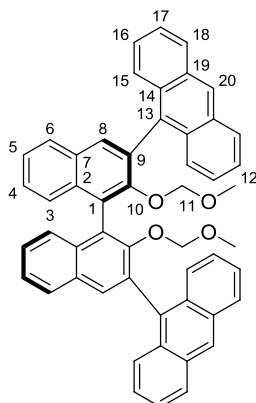
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 112,5 (2 C), 124,4 (2 CH), 124,4 (2 CH), 127,2 (8 CH), 127,5 (2 CH), 128,6 (2 CH), 128,9 (4 CH), 129,6 (2 C), 130,1 (4 CH), 130,4 (2 C), 131,6 (2 CH), 133,1 (2 C), 136,6 (2 C), 140,6 (2 C), 140,8 (2 C), 150,4 (2 C).

²¹ P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6319-6337.

²² R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 84-86.

(R)-3,3'-(9-anthracényl)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle 8c²³

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁰



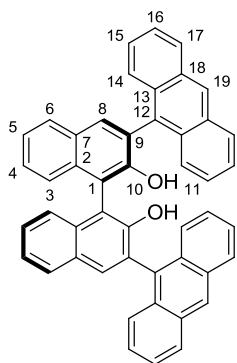
Dans un Schlenk flambé, 0,26 mmol (163 mg) de (S)- ou (R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle sont dissoutes dans 1 mL de toluène sec. Le solvant est ensuite évaporé sous vide de rampe. Cette opération est répétée trois fois de façon à sécher le substrat. 0,1 équivalents (35 mg) de Pd(PPh₃)₄ 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 Na₂CO₃ 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 mixture obtenue est filtrée sur Célite 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 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 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1,87 (s, 6H₁₂), 4,23 (d, J = 5,3 Hz, 2H₁₁), 4,27 (d, J = 5,3 Hz, 2H₁₁), 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).

(R)-3,3'-(9-anthracényl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle 9c²⁴

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²²



Dans un Schlenk, 0,106 mmol (77 mg) de (R)-3,3'-(9-anthracényl)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle sont séchées sous vide 30 minutes. 2 mL de dioxane sec et 0,1 mL de HCl_{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

²³ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. leawsuwan, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13116 – 13126.

²⁴ R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. M. Hoveyda et col., *Organometallics*, **2007**, *26*, 2528-2539.

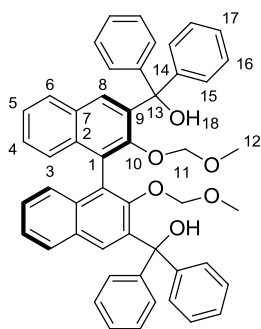
(100 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sans autres formes de purification sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 5,26 (s, 2H₁₁), 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}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 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).

(R)-(2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyl-3,3'-diyl)bis(diphénylméthanol) 8d

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁵



Dans un Schlenk, 1,01 mmol (378 mg) de (S)- ou (R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle sont dissous dans 11 mL de THF sec. Cette solution est ensuite refroidie à -78 °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 °C, puis une heure à 0 °C. Dans un second Schlenk, 4 mmol (730 mg) de benzophénone

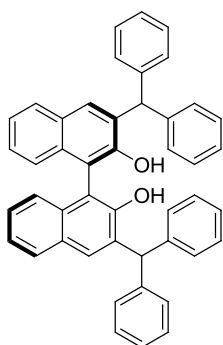
sont dissoutes dans 3 mL de THF, puis cette solution est canulée vers la précédente à -78 °C. La solution obtenue est portée sous agitation pendant 2 heures à -78 °C, puis après 2 heures supplémentaires à T_{amb} , 10 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ saturée sont ajoutés. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est lavée avec 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec 10 mL de NaCl_{aq} saturée, séchées sur Na_2SO_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 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2,71 (s, 6H₁₂), 4,21 (d, J = 5,3 Hz, 2H₁₁), 4,26 (d, J = 5,3 Hz, 2H₁₁), 6,28 (s, 2H₁₈), 7,10-7,40 (m, 28H), 7,5 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

²⁵ Y. L. Zhang, F. Zhang, W. J. Tang, Q. L. Wu, Q. H. Fan, *Synlett*, **2006**, 8, 1250-1254.

(R)-3,3'-diphénylméthyl-2,2'-dihydroxyl-1,1'-binaphthalène 9d²⁵

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²²



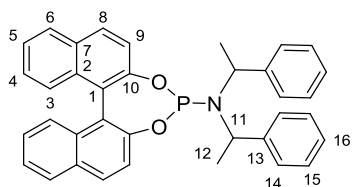
Dans un Schlenk, 0,176 mmol (130 mg) de (*R*)-(2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyl-3,3'-diyl)bis(diphénylméthanol) sont séchées sous vide 30 minutes. 2,5 mL de dioxane sec et 0,1 mL de HCl_{aq} (37 %) sont ajoutés sous flux d'azote. Après 18 heures sous agitation au reflux, la solution est filtrée sur silice (quelques centimètres) avec du dichlorométhane. 106 mg (97 %) du produit désiré sont obtenus ainsi sans autres forme de purification sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 5,38 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,20-7,50 (m, 26 H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 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).

(S,R,R)- ou (R,S,S)-(3,5-dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaphthalén-4-yl)bis(1-phényléthyl)amine L₁²⁶

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 1,5 mmol (0,2 mL) de NEt₃ et 0,25 mmol (0,125 mL, solution à 2 M dans le dichlorométhane) de PCl₃ 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 μL) de la bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation pendant 4 heures à T_{amb}. Dans un second Schlenk flambé, 0,258 mmol (73,8 mg) de Binol dissous au préalable dans 1 mL de THF sec et dégazé, sont canulées vers la première solution à 0 °C. Après une nuit sous agitation à T_{amb}, 10 mL de dichlorométhane sec sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na₂SO₄. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [1:1] d'éther de pétrole et de

²⁶ L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2865-2878.

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*, 6285-6299.

toluène ($R_f = 0,5$). 104 mg (75 % de rendement) du ligand sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

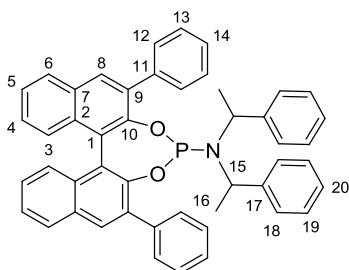
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,73$ (d, $J = 7,4$ Hz, 6H_{12}), 4,40-4,60 (m, 2H_{11}), 7,00-7,70 (m, 18H_{ar}), 7,80-8,00 (m, 4H_{ar}).

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) : $\delta = 145,4$.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 22,3$ (CH_3), 52,3 (CH), 52,5 (CH), 121,9 (C), 121,9 (C), 122,5 (CH), 124,6 (CH), 124,8 (CH), 126,1 (CH), 126,8 (CH), 127,2 (CH), 127,3 (CH), 127,9 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 129,1 (CH), 129,5 (CH), 130,4 (CH), 130,6 (C), 131,5 (C), 132,9 (C), 142,9 (C), 149,7 (C), 150,1 (C), 150,2 (C).

Synthèse des ligands L_a

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 1,5 mL de THF sec et dégazé, 1,38 mmol (0,19 mL) de NEt_3 et 0,23 mmol (20,5 μL) de PCl_3 distillé, 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, 0,23 mmol (53 μL) de la (*S,S*)- ou (*R,R*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote. La solution est portée sous agitation

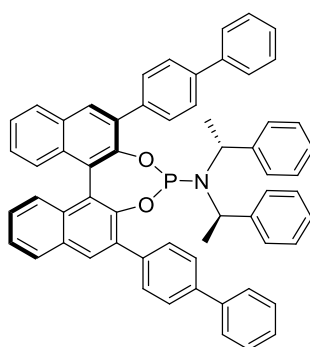
pendant 4 heures à T_{amb} . Dans un second Schlenk 0,23 mmol (100 mg) de (*S*)- ou (*R*)-3,3'-diphényl-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphthyle sont dissous dans 3 mL de toluène sec, puis après deux minutes sous agitation, le toluène est évaporé sur rampe. L'opération est répétée deux fois de façon 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 °C. Après une nuit sous agitation à T_{amb} , 10 mL de dichlorométhane sec sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. 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 L_b sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,16$ (d, $J = \text{Hz}$, 6H_{16}), 4,16 (m, 2H_{15}), 6,66 (d, 4H), 6,95 (t, $J = \text{Hz}$, 4H), 7,03 (t, $J = \text{Hz}$, 2H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,40-7,50 (m, 9H), 7,66 (d, $J = \text{Hz}$, 2H), 7,80 (d, $J = \text{Hz}$, 2H), 7,90-8,05 (m, 3H), 8,06 (s, 1H).

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) : δ = 22,2 (CH_3), 22,3 (CH_3), 54,6 (CH), 54,9 (CH_3), 124,6 (CH), 125,1 (CH), 125,7 (CH), 126,0 (CH), 126,2 (CH), 127,0 (CH), 127,2 (CH), 127,3 (CH), 127,6 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 130,2 (C), 130,2 (CH), 130,3 (CH), 131,3 (C), 132,7 (C), 137,9 (C), 138,1 (C), 142,9 (C).

Synthèse du Ligand (*R,R,R*)-**L_b**

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 0,9 mmol (125 μL) de NEt_3 et 0,15 mmol (75 μL d'une solution à 2M) de PCl_3 , sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, 0,15 mmol (34 μL) de la (*R*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à T_{amb} . Dans un second Schlenk 0,15 mmol (89 mg) de (*R*)-3,3'-bis(biphényl-4-yl)- 2,2'-dihydroxy-1,1'-

binaphthyle sont dissous 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 T_{amb} , 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. 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 = 0,6). 78 mg (62 % de rendement) du ligand (*R,R,R*)-**L_c** sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1,20 (*d*, J = 7,0 Hz, 6H), 4,10-4,25 (*large s*, 2H), 6,67 (*d*, 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*, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (*d*, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (*d*, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (*s*, 1H), 8,13 (*s*, 1H).

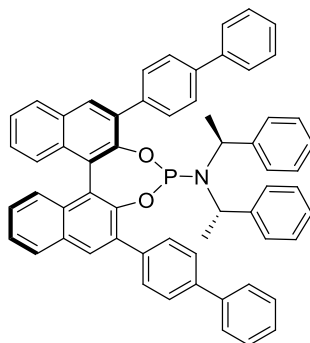
RMN ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) : δ = 148,8.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 22,2 (CH_3), 22,3 (CH_3), 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).

Synthèse du Ligand (*R,S,S*)-L_b

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 0,9 mmol (125 μ L) de NEt_3 et 0,15 mmol (75 μ L d'une solution à 2M) de PCl_3 , sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. Après 30 minutes sous agitation à 0 °C, 0,15 mmol (34 μ L) de la (*S*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à T_{amb} . Dans un second Schlenk 0,15 mmol (89 mg) de (*R*)-3,3'-bis(biphényl-4-yl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle sont dissous 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 T_{amb} , 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. 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 ($R_f = 0,6$). 66 mg (52 % de rendement) du ligand (*R,S,S*)-L_c sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

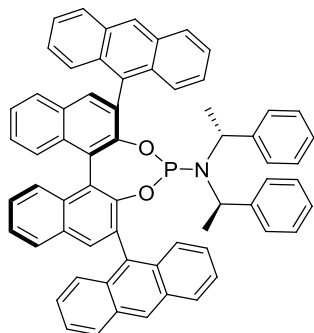
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,07$ (*d*, $J = 7,0$ Hz, 6H), 4,25-4,40 (*large s*, 2H), 6,60-6,80 (*m*, 4H), 6,80-9,95 (*m*, 6H), 7,25-7,35 (*m*, 2H), 7,35-7,55 (*m*, 11H), 7,55-7,80 (*m*, 9H), 7,87 (*t*, $J = 9,1$ Hz, 2H), 8,04 (*d*, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,08 (*s*, 1H), 8,19 (*s*, 1H).

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) : $\delta = 144,6$.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 29,9$ (2 CH_3), 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).

Synthèse du Ligand (*R,R,R*)-L_c²⁸

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 0,5 mL de THF sec et dégazé, 0,64 mmol (85 μ L) de NEt₃ et 0,1 mmol (50 μ L d'une solution à 2M) de PCl₃, sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. Après 30 minutes sous agitation à 0 °C, 0,1 mmol (25 μ L) de la (*R*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à T_{amb}. Dans un second Schlenk 0,106 mmol (68 mg) de (*R*)-3,3'-(9-anthracényl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle sont dissous 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 T_{amb}, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. 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). 43 mg (46 % de rendement) du ligand (*R,R,R*)-L_d sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = (-0,05)-0,25 (*large s*, 6H), 3,25-3,50 (*large s*, 2H), 5,62 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 4H), 6,39 (*t*, *J* = 7,9 Hz, 4H), 6,69 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (*t**, 1H), 7,12 (*t**, 1H), 7,30-7,65 (*m*, 12H), 7,77 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80-8,20 (*m*, 10H), 8,42 (*s*, 1H), 8,57 (*s*, 1H).

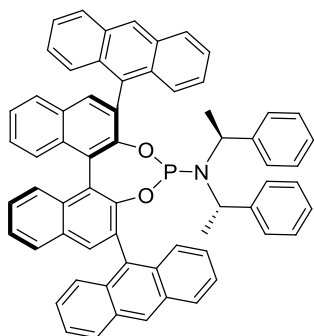
RMN ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃) : δ = 146,8.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 21,5 (CH₃), 21,6 (CH₃), 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).

²⁸ I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13020–13030.

Synthèse du Ligand (*R,S,S*)-L_c²⁸

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 0,78 mmol (0,1 mL) de NEt₃ et 0,128 mmol (64 μL d'une solution à 2M) de PCl₃, sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. Après 30 minutes sous agitation à 0 °C, 0,128 mmol (29 μL) de la (*S*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à T_{amb}. Dans un second Schlenk 0,128 mmol (82 mg) de (*R*)-3,3'-(9-anthracényl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyle sont dissous 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 T_{amb}, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na₂SO₄. 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). 37 mg (33 % de rendement) du ligand (*R,S,S*)-L_c sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

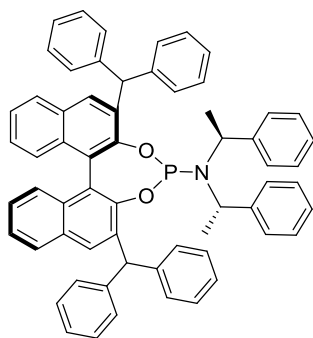
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 0,04 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 6H), 3,50-4,10 (*large s*, 2H), 5,68 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 4H), 6,27 (*t*, *J* = 7,9 Hz, 4H), 6,58 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (*t**, 2H), 7,20-7,55 (*m*, 12H), 7,60 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,70-8,15 (*m*, 6H), 8,11 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (*s*, 1H), 8,27 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,48 (*s*, 1H), 8,56 (*s*, 1H).

RMN ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃) : δ = 139,9.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 29,8 (2 CH₃), 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).

Synthèse du Ligand (*R,S,S*)-L_d

Synthétisé suivant une procédure déjà publiée.²⁷



Dans un Schlenk flambé, 1 mL de THF sec et dégazé, 1,02 mmol (138 μ L) de NEt₃ et 0,17 mmol (85 μ L d'une solution à 2M) de PCl₃, sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. Après 30 minutes sous agitation à 0 °C, 0,17 mmol (39 μ L) de la (*S*)-bis[1-phényléthyl]amine sont ajoutés sous flux d'azote à 0 °C. La solution est laissée sous agitation pendant 4 heures à T_{amb}. Dans un second Schlenk 0,17 mmol (106 mg) de (*R*)-3,3'-diphénylméthyl-2,2'-dihydroxyl-1,1'-binaphthalène sont dissous 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 T_{amb}, 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Cette phase organique est lavée avec 20 mL d'une solution de NaCl_{aq} saturée, puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. 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 = 0,6), puis par lavage à l'acétone et l'éther de pétrole. 105 mg (71 % de rendement) du ligand (***R,S,S***)-L_e sont obtenus ainsi sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 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*, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (*d*, *J* = 8,3 Hz, 1H).

RMN ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃) : δ = 142,5.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 50,3 (CH₃), 50,3 (CH₃), 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).

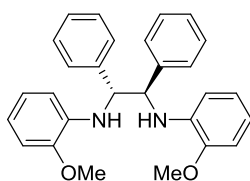
HMRS (ESI) *m/z* calculé pour C₆₀H₅₁NO₂P : 872,3652 (MH⁺), trouvé : 872,3644.

Synthèse de Pd(PPh₃)₄

Dans un Schlenk, 0,5 mmol (88,7 mg) de PdCl₂ et 2,5 mmol (656 mg) de PPh₃ sont dissous dans 8 mL de DMSO. Cette mixture 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 T_{amb}, puis dans un bain d'eau, 2,0 mmol (0,1 mL) d'hydrate d'hydrazine sont ajoutés au goutte à goutte (réaction très exothermique). Une fois l'addition réalisée, la solution est laissée à refroidir, entraînant la formation d'un précipité. Cette mixture est ensuite filtrée, puis le solide obtenu est lavé avec 2x10 mL d'éthanol et 2x10 mL d'éther éthylique. 482 mg (83 % de rendement) de Pd(PPh₃)₄ sont ainsi obtenus sous forme d'un solide jaune/vert.

2) Synthèse des complexes aminocarbènes d'Au (I) et (III)

(1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-bis(2-méthoxyphényl)-1,2-diphényléthane-1,2-diamine 13²⁹



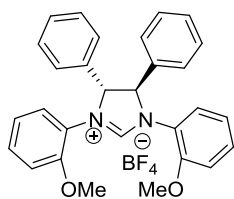
147 mg (0,24 mmol) de (+/-) BINAP sont placés dans un tube Schlenk 1, puis 108 mg (0,12 mmol) de Pd₂dba₃ ainsi que 325 mg (3,4 mmol) de NaOt-Bu sont ajoutés en boîte à gants. Sous atmosphère d'azote, 3 mL de toluène sont introduits, puis la solution est laissée sous agitation 1 h

à T_{amb}. Dans un tube Schlenk 2 sont introduits 255 mg (1,2 mmol) de (1*S*,2*S*)-1,2-diphényléthane-1,2-diamine en boîte à gants. Sous azote, 2 mL de toluène sont ajoutés, puis la solution est transvasée vers le premier tube Schlenk et laissée sous agitation ½ heure. 550 mg (2,9 mmol) de 1-bromo-2-méthoxybenzène sont ensuite ajoutés et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à 120 °C, 19 h. Le mélange est ensuite filtré sur CéliteTM et purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle. 497 mg (1,2 mmol) de produit sont obtenus (quantitatif).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,83 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 6,65 (m, 8H), 7,15 (m, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 56,08 (2CH₃), 64,48 (2CH), 109,83 (2CH_{aro}), 110,54 (2CH_{aro}), 117,10 (2C), 121,74 (2CH_{aro}), 127,60 (2CH_{aro}), 128,00 (2CH_{aro}), 129,06 (4CH_{aro}), 138,55 (4CH_{aro}), 140,76 (4CH_{aro}), 147,75 (2C), 149,99 (2C).

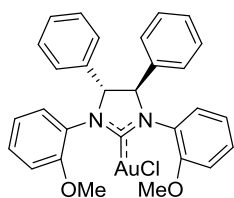
²⁹ a) I. Cabanal-Duvillard, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3877-3880 ; b) A. Kumar, A. G. Samuelson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 951-959.

Tétrafluoroborate de (4*R*,5*R*)-1,3-bis(2-méthoxyphényl)-4,5-diphénylimidazol-3-inium 15³⁰

Dans un schlenk sont placés 200 mg de la diamine **13** (0,47 mmol) ainsi que 49 mg de NH_4BF_4 (0,47 mmol). Après séchage sous vide, 2 mL de $\text{HC}(\text{OEt})_3$ sont introduits, puis la solution est laissée sous agitation à 135 °C, 18 h. En fin de réaction, le mélange est évaporé sous vide puis repris dans CH_2Cl_2 et purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétone. On récupère 191 mg (0,37 mmol) du produit **15** (Rdt = 78 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,97 (s, 6H), 5,77 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 4H), 7,29-7,32 (m, 4H), 7,37-7,42 (m, 10H), 8,98 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 56,2 (2 CH_3), 75,2 (2CH), 112,2 (2 CH_{aro}), 121,4 (2 CH_{aro}), 122,7 (2C), 126,5 (2 CH_{aro}), 127,6 (2 CH_{aro}), 129,6 (2 CH_{aro}), 130,0 (4 CH_{aro}), 130,7 (4 CH_{aro}), 135,0 (2C), 153,3 (2C), 158,0 (CH).

Chlorure de [(4*R*,5*R*)-1,3-Bis(2-méthoxyphényl)-4,5-diphényl-imidazolin-2-ylidène]or(I) C_3 ^{30,31}

Dans un tube Schlenk sont pesés 200 mg de l'imidazolium **15** (0,38 mmol) ainsi que 44 mg d' Ag_2O (0,19 mmol) à l'air libre, puis 63 mg de $(\text{Me})_4\text{NCl}$ (0,57 mmol) sont ajoutés en boîte à gants. Le tube Schlenk est protégé de la lumière, puis 2 mL d'acétonitrile sont ajoutés sous atmosphère d'azote et la solution est laissée sous agitation à T_{amb} , une nuit. Le mélange est filtré sur CéliteTM puis concentré dans un Schlenk. 113 mg d' $\text{AuClS}(\text{Me})_2$ (0,38 mmol) sont ajoutés en boîte à gants, puis 2 mL d'acétonitrile sont introduits dans le Schlenk. La solution est laissée sous agitation à 50 °C, une nuit, puis le mélange est filtré sur CéliteTM et purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [3:2] d'éther de pétrole et d'acétone. 95 mg (0,14 mmol) du complexe **C₃** sont récupérés (Rdt = 37 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,93 (s, 6H), 5,41 (s, 2H), 6,77-6,8 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,3, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 10H).

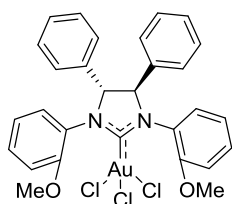
³⁰ Y. Matsumoto, K.-I. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4578-4581.

³¹ Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 404-406.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55,7 (2 CH_3), 75,2 (2CH), 111,7 (2 CH_{aro}), 121,0 (2 CH_{aro}), 127,4 (2 CH_{aro}), 127,5 (2C), 128,9 (2 CH_{aro}), 129,0 (2 CH_{aro}), 130,0 (4 CH_{aro}), 130,7 (4 CH_{aro}), 138,8 (2C), 155,0 (2C), 192,6 (CAu).

Trichlorure de [(4*R*,5*R*)-1,3-Bis(2-méthoxyphényl)-4,5-diphényl-imidazolin-2-ylidène]or(III)

C₄³²



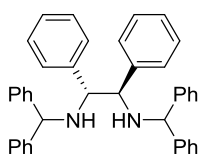
Dans un tube Schlenk flambé et séché sous vide sont introduits 67 mg du complexe d'au(I) **C₃** (0,1 mmol) ainsi que 42 mg de dichlorure d'iodobenzène (0,15 mmol). Les solides sont séchés sous vide, puis 3 mL d'acétonitrile sont ajoutés sous azote. La solution est laissée sous agitation à T_{amb} , une nuit. Le produit de réaction est recristallisé dans l'éther diéthylique, puis le solide obtenu est lavé avec de l'éther de pétrole puis séché sous vide. On obtient 50 mg (0,07 mmol) de produit (Rdt = 68 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 4,00 (s, 6H), 5,49 (s, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,35 (m, 4H), 7,47 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 56,5 (2 CH_3), 76,2 (2CH), 112,6 (CH_{aro}), 113,7 (CH_{aro}), 121,3 (CH_{aro}), 124,8 (C), 125,7 (C), 127,4 (CH_{aro}), 129,6 (CH_{aro}), 130,1 (CH_{aro}), 130,7 (CH_{aro}), 131,7 (CH_{aro}), 136,9 (C), 154,3 (C), 170,0 (CAu).

$[\alpha]_{\text{D}}$ (20 °C) = +179 (CH_2Cl_2 , $2 \cdot 10^{-3}$ g. ml^{-1}) ; Analyse élémentaire : $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{AuCl}_3\text{N}_2\text{O}_2$, calculé : 47,21 % C, 3,55 % H, 3,80 % N. Mesuré : 43,26 % C, 3,28 % H, 3,44 % N. ($\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{AuCl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ + 1 CH_2Cl_2), calculs : 43,79 % C, 3,43 % H, 3,40 % N.

(1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dibenzhydryl-1,2-diphényléthane-1,2-diamine **12³³**



Dans un tube Schlenk sont placés 256 mg de bromodiphénylméthane (1 mmol) ainsi que 199 mg de carbonate de sodium (1,9 mmol), puis 100 mg de (1*R*,2*R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diamine (0,5 mmol) en boîte à gants.

Sous azote sont introduits 1,4 mL de DMPU, puis la solution est laissée sous agitation à 120 °C, 2 h. 5 mL de saumure sont ajoutés, puis le mélange est extrait avec EtOAc (3 x 5 mL). Les phases organiques sont récupérées, lavées avec de l'eau (2 x 5 mL), puis de la

³² S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. T. Bonura, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2010**, 29, 394-402.

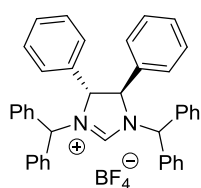
³³ a) K. B. Selim, Y. Matsumoto, K.-I. Yamada, K. Tomioka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 8733-8735 ; b) T. Siu, W. Li, A. K. Yudin, *J. Comb. Chem.*, **2001**, 3, 554-558.

saumure (2 x 5 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. 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. 184 mg (0,34 mmol) du produit **12** sont récupérés (Rdt = 72 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2,01 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,7-7,4 (m, 30H_{aro}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 63,19 (2CH), 65,36 (2CH), 127,32 (4CH_{aro}), 127,95 (2CH_{aro}), 128,24 (4CH_{aro}), 128,43 (8CH_{aro}), 128,80 (4CH_{aro}), 141,20 (8CH_{aro}), 143,15 (2C), 144,67 (4C).

Tétrafluoroborate de (4*R*,5*R*)-1,3-dibenzhydryl-4,5-diphénylimidazol-3-inium **14**^{30,33a}



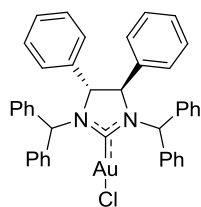
Dans un Schlenk sont placés 222 mg de la diamine **12** (0,4 mmol) ainsi que 47 mg de NH₄BF₄ (0,44 mmol), puis séchés sous vide. Sous azote sont introduits 2 mL de HC(OEt)₃ et la solution obtenue est laissée sous agitation à 135 °C, 1 nuit. En fin de réaction, les solvants sont évaporés puis le

mélange est dissous dans CH₂Cl₂ et purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [8:2] d'éther de pétrole et d'acétone. 233 mg (0,36 mmol) du produit **14** sont récupérés (Rdt = 89 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 5,06 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,17-7,19 (m, 4H_{aro}), 7,21-7,36 (m, 17H_{aro}), 7,40-7,47 (m, 10H_{aro}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 65,6 (2CH), 74,1 (2CH), 127,8 (CH_{aro}), 128,0 (CH_{aro}), 128,9 (CH_{aro}), 129,3 (CH_{aro}), 129,4 (CH_{aro}), 129,57 (CH_{aro}), 129,64 (CH_{aro}), 130,1 (CH_{aro}), 130,3 (CH_{aro}), 133,9 (2C), 134,1, 134,7 (4C), 156,0 (CH).

Chlorure de [(4*R*,5*R*)-1,3-dibenzhydryl-4,5-diphényl-imidazolin-2-ylidène]or(I) C₁^{30,33a}



Dans un tube Schlenk sont placés 130 mg de l'imidazolium **14** (0,2 mmol) ainsi que 24 mg d'Ag₂O (0,1 mmol), puis 33 mg de (Me)₄NCl (0,3 mmol) en boîte à gants. Le tube Schlenk est protégé de la lumière, puis 2 mL d'acétonitrile sont ajoutés sous atmosphère d'azote et la solution est laissée sous agitation à T_{amb}, une nuit. Le mélange est filtré sur CéliteTM

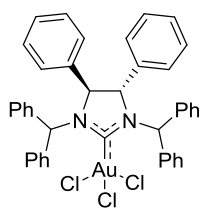
puis concentré dans un Schlenk. 60 mg d'AuClS(Me)₂ (0,2 mmol) sont ajoutés en boîte à gants, puis 2 mL d'acétonitrile sont introduits dans le Schlenk. La solution est laissée sous agitation à 50 °C, une nuit, puis le mélange est filtré sur CéliteTM et purifié par

chromatographie sur gel de silice avec pour éluant un mélange [3:2] d'éther de pétrole et d'acétone. 67 mg (0,09 mmol) du complexe **C₁** sont récupérés (Rdt = 42 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4,62 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,07 (m, H_{aro}), 7,33 (m, H_{aro}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 66,5 (2CH), 74,1 (2CH), 129,4 (4CH_{aro}), 129,2 (2CH_{aro}), 129,1 (4CH_{aro}), 129,0 (4CH_{aro}), 128,8 (4CH_{aro}), 128,7 (4CH_{aro}), 128,4 (2CH_{aro}), 128,3 (2CH_{aro}), 127,4 (4CH_{aro}), 136,3 (2C), 138,1, 138,5 (2C), 193,3 (CAu).

Trichlorure de [(4*S*,5*S*)-1,3- dibenzhydryl 4,5-diphényl-imidazolin-2-ylidène]or(III) **C₂**³²



Dans un tube Schlenk flambé et séché sous vide sont introduits 100 mg du complexe d'au(I) (**4*S*,5*S***)-**C₁** (0,1 mmol) ainsi que 53 mg de dichlorure d'iodobenzène (0,19 mmol). Les solides sont séchés sous vide, puis 3 mL d'acétonitrile sont ajoutés sous azote. La solution est laissée sous agitation à T_{amb}, une nuit. Le produit de réaction est recristallisé dans l'éther diéthylique, puis le solide obtenu est lavé avec de l'éther de pétrole puis séché sous vide. On obtient 79 mg (0,09 mmol) du complexe **C₂** (Rdt = 73 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4,76 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 7,05 (m, H_{aro}), 7,36 (m, H_{aro}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 68,5 (2CH), 74,5 (2CH), 129,9 (4CH_{aro}), 129,6 (4CH_{aro}), 129,3 (4CH_{aro}), 129,2 (5CH_{aro}), 129,1 (3CH_{aro}), 128,5 (2CH_{aro}), 128,3 (4CH_{aro}), 126,0 (4CH_{aro}), 135,1 (2C), 137,6, 138,2 (4C), 171,6 (CAu).

$[\alpha]_D$ (20 °C) = -14 (CH₂Cl₂, 2.10⁻³ g.ml⁻¹) ; Analyse élémentaire : C₄₁H₃₄AuCl₃N₂, calculs : 57,39 % C, 3,99 % H, 3,26 % N. Mesures : 54,94 % C, 3,90 % H, 3,14 % N. (C₄₁H₃₄AuCl₃N₂ + ½CH₂Cl₂), calculs : 55,35 % C, 3,92 % H, 3,11 % N.

3) Procédure générale des réactions de catalyse

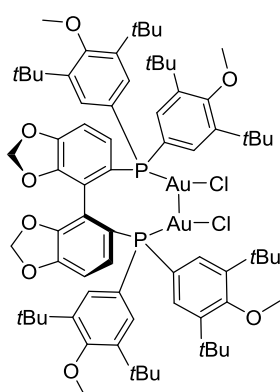
En boîte à gants sont pesés 0,01 mmol de Me₂SAuCl (2,95 mg) et 0,005 mmol du ligand correspondant dans un tube Schlenk. Y est ajouté 1 mL de CH₂Cl₂ sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 2 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant 30 min avant addition de 0,009 mmol d'AgX en boîte à gants. 1 mL du solvant de réaction sec est ajouté sous atmosphère d'azote et la solution obtenue est agitée à T_{amb} durant 30 min avant transfert vers un second Schlenk contenant 0,18 mmol du substrat correspondant. Le milieu réactionnel est ensuite placé

sous agitation à la température désirée durant 20 h, avant d'être filtré sur silice avec CH_2Cl_2 comme solvant. Après évaporation des solvants sous vide, l'huile obtenue est analysée par RMN ^1H et HPLC.

Chapitre II : procédures des synthèses et réactions de catalyse

1) Synthèse des complexes

Synthèse du complexe binucléaire dichlorure de {(S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole}diAu(I) **C₅** ou **L₁₂Au₂Cl₂**



En boîte à gants sont pesés 0,02 mmol de Me_2SAuCl (5,90 mg) et 0,01 mmol de (S) ou (R)-DTBM-Segphos (11,79 mg) dans un tube Schlenk. Y sont ajoutés 2 mL de CH_2Cl_2 sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant plusieurs heures (réaction quantitative).

NMR ^1H (toluene- d^8 , 400 MHz) : δ = 8,07 (bd, 2H), 7,61 (bd, 2H), 7,16 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 3,8 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,91 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,52 (s, 18H), 1,23 (s, 18H).

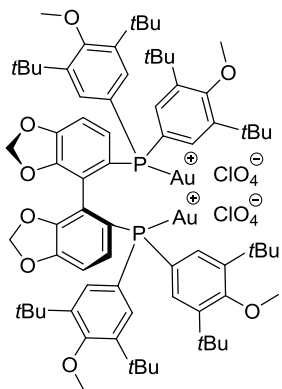
NMR ^{13}C (toluene- d^8 , 125 MHz) : δ = 163,5 (C_{IV}), 163,1 (C_{IV}), 150,1 (C_{IV}), 148,5 (C_{IV}), 144,5 (C_{IV}), 143,9 (C_{IV}), 136,2 (C_{III}), 134,3 (C_{III}), 131,4 (C_{III}), 125,9 (C_{IV}), 123,8 (C_{IV}), 121,9 (C_{IV}), 117,9 (C_{IV}), 108,7 (C_{III}), 101,5 (C_{II}), 64,4 (C_{I}), 64,3 (C_{I}), 36,5 (C_{IV}), 36,0 (C_{IV}), 32,1 (C_{III}), 31,8 (C_{I}).

NMR ^{31}P (toluene- d^8 , 162 MHz) : δ = 28,7.

Analyse élémentaire : calculs pour $\text{C}_{74}\text{H}_{100}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{O}_8\text{P}_2 + 1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 52,09 ; H, 5,95 ; mesurée : C, 52,51 ; H, 5,84.

Synthèse du complexe binucléaire diperchlorate de {(S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole}diAu(I) **C₆** ou **L₁₂Au₂(ClO₄)₂**

Dans un tube Schlenk contenant **C₅** ($\text{L}_{12}\text{Au}_2\text{Cl}_2$) (0,01 mmol, 18,39 mg) est ajouté AgClO_4 (0,02 mmol, 4,15 mg) en boîte à gants. Du dichlorométhane sec (2 mL) est ajouté sous atmosphère d'azote et cette solution est agitée à T_{amb} durant 1 h. La solution est ensuite filtrée sous



azote au travers d'un filtre en PTFE, puis le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est séché sous vide durant 14 h (réaction quantitative).

RMN ^1H (toluene- d^8 , 400 MHz) : $\delta = 7,28$ (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 4,4$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,86 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,52 (s, 18H), 1,27 (s, 18H).

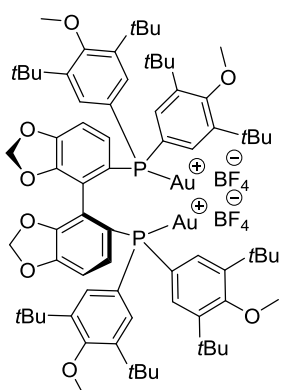
RMN ^{13}C (toluene- d^8 , 125 MHz) : $\delta = 164,9$ (C_{IV}), 163,9 (C_{IV}), 151,0 (C_{IV}), 148,7 (C_{IV}), 145,4 (C_{IV}), 144,8 (C_{IV}), 135,2 (2C, C_{III}), 134,1 (2C,

C_{III}), 131,4 (C_{III}), 122,9 (C_{IV}), 120,6 (C_{IV}), 118,8 (C_{IV}), 116,4 (C_{IV}), 109,9 (C_{III}), 101,9 (C_{II}), 64,7 (C_I), 64,4 (C_I), 36,4 (C_{III}), 36,1 (C_{III}), 31,8 (C_I), 31,7 (C_I).

NMR ^{31}P (toluene- d^8 , 162 MHz) : $\delta = 24,7$.

Analyse élémentaire : calculs pour $C_{74}H_{100}Au_2Cl_2O_{16}P_2$: C, 50,15 ; H, 5,69 ; mesurée : C, 50,60 ; H, 5,85.

Synthèse du complexe binucléaire ditétrafluoroborate de {(S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole}diAu(I) C_7 ou $L_{12}Au_2(BF_4)_2$



Dans un tube Schlenk contenant C_5 ($L_{12}Au_2Cl_2$) (0,01 mmol, 18,39 mg) est ajouté $AgBF_4$ (0,08 mmol, 15,57 mg) en boîte à gants. Du dichlorométhane sec (2 mL) est ajouté sous atmosphère d'azote et cette solution est agitée à T_{amb} durant 2 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché sous vide durant 14 h. La recristallisation du produit obtenu avec un mélange de dichlorométhane et de *n*-pentane dégrade le complexe DTBM-Segphos- $Au_2(BF_4)_2$ pour former d'autres espèces (résultat observé

par RMN ^{31}P). Les caractérisations effectuées ont donc été effectuées telles quelles sur le complexe après décantation, évaporation et séchage.

RMN ^1H (toluene- d^8 , 400 MHz) : $\delta = 7,96$ (bs, 2H), 7,59 (bs, 3H), 7,33 (bs, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,59 (s, 18H), 1,32 (s, 18H).

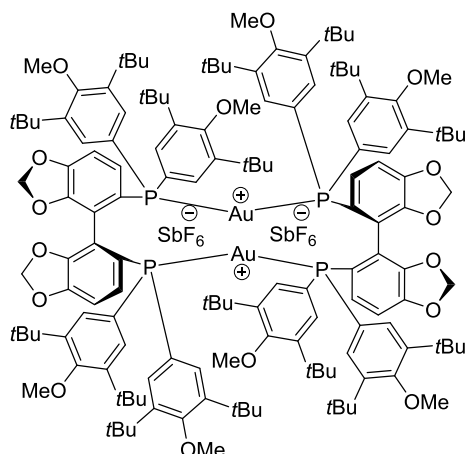
RMN ^{13}C (toluene- d^8 , 125 MHz) : $\delta = 164,9$ (C_{IV}), 163,8 (C_{IV}), 151,2 (C_{IV}), 148,9 (C_{IV}), 145,9 (C_{IV}), 144,8 (C_{IV}), 134,8 (C_{III}), 134,3 (C_{III}), 131,9 (C_{III}), 123,7 (C_{IV}), 121,2 (C_{IV}), 120,2 (C_{IV}), 116,9 (C_{IV}), 110,8 (C_{III}), 102,0 (C_{II}), 65,9 (C_I), 36,5 (C_{IV}), 36,2 (C_{IV}), 32,1 (C_I), 31,9 (C_I).

RMN ^{31}P (toluene- d^8 , 162 MHz) : $\delta = 23,9$.

RMN ^{19}F (toluene- d^8 , 564 MHz) : $\delta = -148,9$.

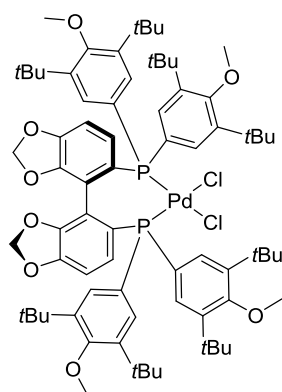
Analyse élémentaire : calculs pour $C_{74}H_{100}Au_2B_2F_8O_8P_2 + 3AgBF_4$, C, 38,13 ; H, 4,32 ; mesuré C, 38,54 ; H, 4,92.

Synthèse du complexe binucléaire dihexafluoroantimonate de bis{(S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole}diAu(I) C_{10} ou $[L_{12}Au(SbF_6)]_2$



Dans un tube Schlenk contenant C_5 ($L_{12}Au_2Cl_2$) (0,01 mmol, 18,39 mg) est ajouté $AgSbF_6$ (0,02 mmol, 6,9 mg) en boîte à gants. Du toluène sec (2 mL) est ajouté sous atmosphère d'azote et cette solution est agitée à T_{amb} durant 1 h, puis le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est séché sous vide durant 14 h (réaction quantitative).

Synthèse du complexe mononucléaire dichlorure de {(R)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole}Pd(II) C_8 ou $L_{12}PdCl_2$



En boîte à gants sont pesés 0,017 mmol de $PdCODCl_2$ (4,84 mg) et 0,034 mmol de (S) ou (R)-DTBM-Segphos (40 mg) dans un tube Schlenk. Y sont ajoutés 2 mL de CH_2Cl_2 sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 24 h. Le solvant et les produits volatils sont ensuite évaporés sous vide. Le solide jaune obtenu est recristallisé à deux reprises dans un mélange CH_2Cl_2 et *n*-pentane pour donner le produit désiré sous forme d'un solide jaune (46 mg, réaction quantitative).

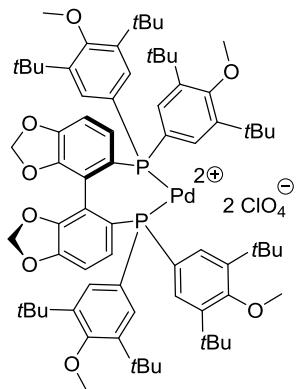
RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$) : δ = 7,69 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,38 (s, 18H), 1,37 (s, 18H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) : δ = 162,8 (C_{IV}), 161,7 (C_{IV}), 149,8 (C_{IV}), 146,4 (C_{IV}), 143,9 (C_{IV}), 142,8 (2C, C_{IV}), 134,5 (C_{III}), 129,6 (C_{III}), 124,2 (C_{IV}), 124,1 (C_{IV}), 119,4 (C_{IV}), 117,5 (C_{IV}), 108,1 (C_{III}), 101,0 (C_{II}), 64,5 (C_I), 36,2 (C_{IV}), 36,0 (C_{IV}), 32,2 (C_I), 32,0 (C_I).

RMN ^{31}P (121MHz, $CDCl_3$) : δ = 29,0.

Analyse élémentaire : calculs pour $C_{74}H_{100}PdCl_2O_8P_2 + 0,5 CH_2Cl_2$ C, 63,94 ; H, 7,21 ; mesuré C, 63,77 ; H, 7,02.

Synthèse du complexe mononucléaire diperchlorate de $\{(R)-(-)-5,5'$ -bis[di(3,5-di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole}Pd(II) C_9 ou $L_{12}Pd(ClO_4)_2$



Dans un tube Schlenk contenant (*R*)-DTBM-Segphos- $PdCl_2$ (0,034 mmol, 46 mg) est ajouté $AgClO_4$ (0,068 mmol, 14,1 mg) en boîte à gants. Du dichlorométhane sec (2 mL) est ajouté sous atmosphère d'azote et cette solution est agitée à T_{amb} durant 2 h. La solution est filtrée sur filtre PTFE puis le solvant est évaporé. Le produit obtenu est recristallisé à deux reprises dans un mélange de CH_2Cl_2 et de *n*-pentane pour donner le produit désiré sous forme d'un solide orange (46,7 mg, réaction quantitative).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7,34 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,83 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,72 (s, 6H), 1,36 (s, 36H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) : δ = 163,1 (C_{IV}), 162,6 (C_{IV}), 150,5 (C_{IV}), 146,0 (C_{IV}), 145,8 (C_{IV}), 144,3 (C_{IV}), 144,1 (C_{IV}), 132,3 (C_{III}), 132,4 (C_{III}), 128,4 (C_{III}), 128,3 (C_{III}), 116,5 (C_{IV}), 115,6 (C_{IV}), 114,9 (C_{IV}), 113,9 (C_{IV}), 107,8 (C_{III}), 107,6 (C_{III}), 100,7 (C_{II}), 63,6 (C_I), 35,0 (C_{IV}), 30,7 (C_I).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : δ = 34,1.

HMRS (ESI) m/z calculs pour $C_{74}H_{100}O_{10}P_2Pd$: 1316,58000 [$M+O_2$], mesuré : 1316,58618 (100 %) ; m/z calculé pour $C_{74}H_{101}O_8P_2Pd$: 1285,600 [MH^+], mesuré : 1285,599 (20 %).

2) Procédures des réactions de catalyse

Procédure pour l'étude en ligands. En boîte à gants sont pesés 0,01 mmol de Me_2SAuCl (2,95 mg) et 0,005 mmol du ligand correspondant dans un tube Schlenk. Y est ajouté 1 mL de CH_2Cl_2 sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant 30 min avant addition de 0,009 mmol d' $AgClO_4$ (1,87 mg) en boîte à gants. 1 mL de toluène sec est ajouté sous atmosphère d'azote et la solution obtenue est agitée à T_{amb} durant 30 min avant transfert vers un second Schlenk contenant 0,18 mmol du substrat **4g** (66,9 mg). 0,28 mmol d'eau (5 μ L) sont ajoutés sous atmosphère d'azote, puis le milieu réactionnel est placé sous

agitation à 50 °C durant 20 h, avant d'être filtré sur gel de silice avec CH₂Cl₂ comme solvant. Après évaporation des solvants sous vide, l'huile obtenue est analysée par RMN ¹H et HPLC.

Procédure pour l'étude en contre-ions. En boîte à gants sont pesés 0,01 mmol de Me₂SAuCl (2,95 mg) et 0,005 mmol de (S)-DTBM-Segphos (5,90 mg) dans un tube Schlenk. Y est ajouté 1 mL de CH₂Cl₂ sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant 30 min avant addition de 0,009 mmol du sel AgX correspondant en boîte à gants. 1 mL de toluène sec est ajouté sous atmosphère d'azote et la solution obtenue est agitée à T_{amb} durant 30 min avant transfert vers un second Schlenk contenant 0,18 mmol du substrat **4g** (66,9 mg). 0,28 mmol d'eau (5 µL) sont ajoutés sous atmosphère d'azote, puis le milieu réactionnel est placé sous agitation à 50 °C durant 20 h, avant d'être filtré sur gel de silice avec CH₂Cl₂ comme solvant. Après évaporation des solvants sous vide, l'huile obtenue est analysée par RMN ¹H et HPLC.

Procédure pour l'étude en solvants. En boîte à gants sont pesés 0,01 mmol de Me₂SAuCl (2,95 mg) et 0,005 mmol de (S)-DTBM-Segphos (5,90 mg) dans un tube Schlenk. Y est ajouté 1 mL de CH₂Cl₂ sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant 30 min avant addition de 0,009 mmol d'AgClO₄ (1,87 mg) en boîte à gants. 1 mL du solvant sec correspondant est ajouté sous atmosphère d'azote et la solution obtenue est agitée à T_{amb} durant 30 min avant transfert vers un second Schlenk contenant 0,18 mmol du substrat **4g** (66,9 mg). 0,28 mmol d'eau (5 µL) sont ajoutés sous atmosphère d'azote, puis le milieu réactionnel est placé sous agitation à 50 °C durant 20 h, avant d'être filtré sur gel de silice avec CH₂Cl₂ comme solvant. Après évaporation des solvants sous vide, l'huile obtenue est analysée par RMN ¹H et HPLC.

Procédure pour l'étude en substrats. En boîte à gants sont pesés 0,01 mmol de Me₂SAuCl (2,95 mg) et 0,005 mmol de (S)-DTBM-Segphos (5,90 mg) dans un tube Schlenk. Y est ajouté 1 mL de CH₂Cl₂ sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant 30 min avant addition de 0,009 mmol d'AgClO₄ (1,87 mg) en boîte à gants. 1 mL de toluène sec

est ajouté sous atmosphère d'azote et la solution obtenue est agitée à T_{amb} durant 30 min avant transfert vers un second Schlenk contenant 0,18 mmol du substrat correspondant. 0,28 mmol d'eau (5 μ L) sont ajoutés sous atmosphère d'azote, puis le milieu réactionnel est placé sous agitation à 50 °C durant 20 h, avant d'être filtré sur gel de silice avec CH_2Cl_2 comme solvant. Après évaporation des solvants sous vide, l'huile obtenue est analysée par RMN 1H et HPLC.

Procédure des suivis par analyses RMN *in situ*.

En boîte à gants sont pesés 0,02 mmol de Me_2SAuCl (5,90 mg) et 0,01 mmol de (*S*)-DTBM-Segphos (11,79 mg) dans un tube Schlenk. Y sont ajoutés 2 mL de CH_2Cl_2 sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant plusieurs heures avant addition de 0,009 mmol d' $AgClO_4$ (1,87 mg) en boîte à gants. Sous atmosphère d'azote y sont ajoutés 0,8 mL de CD_3OD sec ou de toluène- d^8 sec et la solution est laissée sous agitation 30 min avant d'être transférée vers un tube RMN Young pour analyse du complexe sous atmosphère stricte. Le contenu du tube RMN est ensuite transféré vers un tube Schlenk contenant le substrat (0,01 mmol, 3,71 mg). H_2O (0,08 mmol, 1,4 μ L) est ajoutée sous atmosphère d'azote et la solution est mélangée 2 minutes avant d'être transférée vers un tube RMN Young fermé hermétiquement et stocké dans un bain d'huile à 50 °C. Le mélange est régulièrement analysé par RMN 1H et ^{31}P .

Procédure des suivis cinétiques par prélèvements et analyses RMN.

En boîte à gants sont pesés 0,03 mmol de Me_2SAuCl (8,8 mg) et 0,015 mmol de (*S*)-DTBM-Segphos (17,7 mg) dans un tube Schlenk. Y sont ajoutés 3 mL de CH_2Cl_2 sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant plusieurs heures avant addition de 0,03 mmol d' $AgClO_4$ (6,2 mg) en boîte à gants. Sous atmosphère d'azote y sont ajoutés 3 mL de méthanol sec ou de toluène sec et la solution est laissée sous agitation 30 min avant d'être transférée vers un tube Schlenk contenant le substrat (0,54 mmol, 200,3 mg). H_2O (15 μ L) est ajoutée sous atmosphère d'azote et la solution est mélangée 2 minutes, puis le milieu réactionnel est placé sous agitation à 50 °C. Une quantité contrôlée (0,1 mL) de cette solution est régulièrement prélevée sous azote par seringue, filtré sur gel de silice avec

CH₂Cl₂ comme solvant. Après évaporation des solvants sous vide, l'huile obtenue est analysée par RMN ¹H et HPLC.

Procédure des suivis cinétiques par prélèvements et analyses IR.

En boîte à gants sont pesés 0,02 mmol de Me₂SAuCl (5,90 mg) et 0,01 mmol de (S)-DTBM-Segphos (11,79 mg) dans un tube Schlenk. Y sont ajoutés 2 mL de CH₂Cl₂ sec sous atmosphère d'azote, puis la solution est laissée sous agitation à T_{amb} durant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est séché durant plusieurs heures avant addition de 0,009 mmol d'AgClO₄ (1,87 mg) en boîte à gants. Sous atmosphère d'azote y sont ajoutés 2 mL de méthanol sec ou de toluène sec et la solution est laissée sous agitation 30 min avant d'être transférée vers un tube Schlenk contenant le substrat (0,36 mmol, 133,6 mg). H₂O (10 µL) est ajoutée sous atmosphère d'azote et la solution est mélangée 2 minutes, puis le milieu réactionnel est placé sous agitation à 50 °C. Une quantité contrôlée (0,1 mL) de cette solution est régulièrement prélevée sous azote par seringue, puis déposée sur la lentille du spectromètre infrarouge (Nicolet 380 FT-IR, Thermo Electron). Après évaporation rapide du solvant sur la lentille, le mélange est analysé.

3) Procédures pour l'étude structurale des complexes

Procédures pour les expériences RMN sur les complexes organométalliques.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Avancell 400 Bruker opérant à 400,33, 100,66, 162,05 MHz pour les noyaux ¹H, ¹³C, ³¹P respectivement en utilisant une sonde directe BBO X-BB/1H/D 5 mm avec une bobine de gradient de champs selon z ou une sonde indirecte TBI ¹H/¹³C/X-BB/D 5 mm avec une bobine de gradient de champs selon z. Toutes les expériences ont été enregistrées et traitées en utilisant le logiciel RMN Topspin 2.1 de Bruker. Les expériences améliorées grâce aux gradients ¹H-COSY, ¹H-NOESY (T_m = 150 ms), ¹³C-HSQC, ¹³C-HMBC avec une constante de couplage longue distance de 10 Hz, ³¹P-HSQC ont été effectuées sur des échantillons dans le toluène-d⁸ à 300 K pour l'attribution des déplacements chimiques des ¹H, ¹³C et ³¹P de chaque complexe. Les expériences 1D ¹³C{¹H/³¹P} ont été enregistrées en utilisant la séquence d'impulsion UDEFT.

Les échantillons pour analyses ¹H-DOSY ont été introduits dans un insert coaxial dans un tube RMN vide de 5 mm pour éliminer les effets de convection. Ces échantillons ont été

préparés sous atmosphère d'azote dans CDCl_3 (0,06 mL) à une concentration de 8 mM, en étant préalablement filtrés sur filtres PTFE sous atmosphère d'azote.

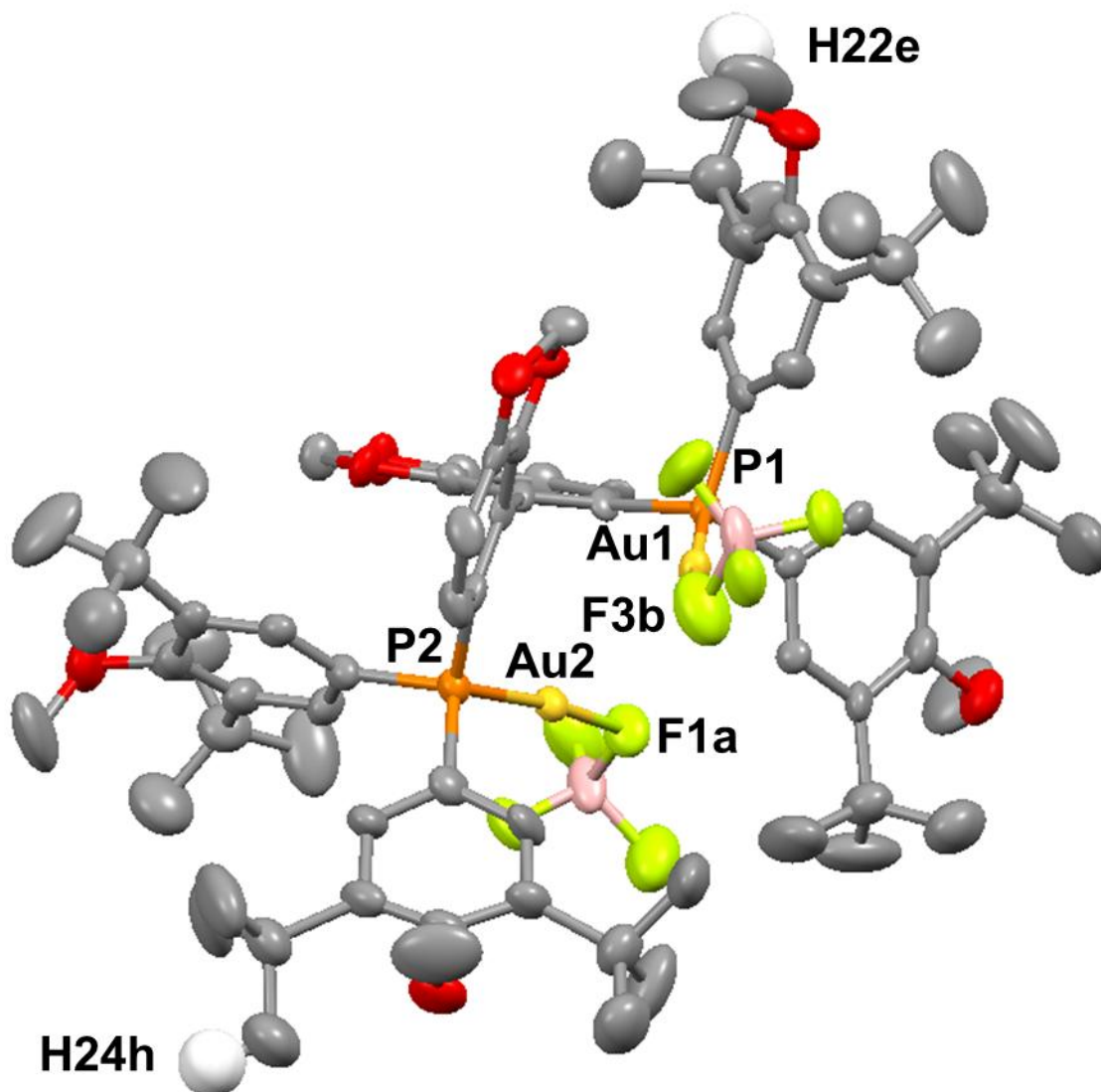
Le gradient a été calibré en utilisant un échantillon $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90/10 (v/v) pour obtenir un coefficient de diffusion de $2,30 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ pour H_2O à 298 K. Les expériences ^1H -DOSY ont été acquises à 299 K avec programme de pulse `ledbpgp2s` (bibliothèque Topspin) avec un découplage ^{31}P . Un délai *eddy current* de 5 ms et un gradient d'impulsion de 0,5 ms ont été utilisés. Le temps de diffusion (grand delta) et la durée du gradient (petit delta) ont été fixés à 180 ms (200 ms pour le ligand libre) et 2 ms respectivement. Les gradients d'impulsion ont été augmentés de 5 à 95 % de la puissance maximale de manière linéaire en 32 à 64 pas. Une gamme de 96 à 384 scans et un temps de relaxation de 3 s ont été utilisés.

Les coefficients de diffusion translationnelle ont été déterminés par l'algorithme DOSY standard du logiciel Topspin. Les rayons de solvatation ont été calculés en utilisant l'équation de Stokes-Einstein $r\text{H} = k.T/(6.\pi.D.\eta)$ avec $r\text{H}$: rayon de solvatation, $k = 1,38065 \cdot 10^{-23} \text{ m}^2.\text{kg}/(\text{s.K})$, $T = 300 \text{ K}$, η (viscosité de CDCl_3) = $5,4 \cdot 10^{-4} \text{ Pa.s}$.³⁴

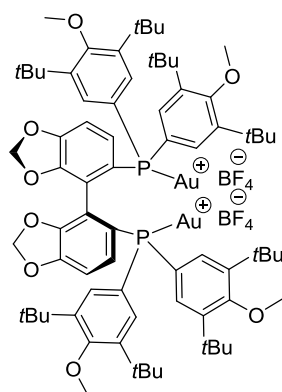
Analyse par diffraction des rayons X du complexe C_7 ($\text{L}_{12}\text{Au}_2(\text{BF}_4)_2$) (CCDC 995301).

L'évaporation lente d'une solution de toluène contenant le complexe $\text{LAu}_2(\text{BF}_4)_2$ a permis d'obtenir des mono-cristaux de qualité suffisante pour analyse par diffraction des rayons X. Les données ont été affinées en utilisant une approche "*rigid body*" car les groupements *t*-Bu sont désordonnés. Les anions, i. e. BF_4^- dans ce cas, sont coordonnés aux atomes d'Au d'après la structure. De même, il apparaît ici que les atomes d'Au ne sont pas liés l'un à l'autre. Dans le dessin Ortep ci-dessous, les atomes d'hydrogène ainsi que 2 molécules de toluène ont été omises pour des raisons de clarté. Longueurs des liaisons sélectionnées (Å) : Au1-Au2 4,390(19), P1-Au1 2,213(2), P2-Au2 2,205(2), Au1-F3b 2,101(15), Au2-F1a 2,095(15). La distance mesurée pour H22e-H24h est de 17,9778(6) Å et peut être divisée par 2 pour donner le rayon moléculaire de la molécule, soit 8,989(19) Å, proche de la valeur de $r\text{H}$ obtenue par expérience RMN DOSY. Un plus grand nombre de détails est disponible dans le fichier CCDC 995301. Ces données peuvent être obtenues gratuitement auprès du CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) : www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

³⁴ Source bibliographique pour la valeur de la viscosité du solvant : D. Li, G. Kagan, R. Hopson, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5627-5634.



Structure du complexe C_7 [$L_{12}Au_2(BF_4)_2$]



Composé **C₇** (CCDC 995301)i. e. **L₈Au₂(BF₄)₂**

formula	C ₇₄ H ₁₀₀ Au ₂ B ₂ F ₈ O ₈ P ₂ , 1.9(C ₇ H ₈)
mol. wt	1921.9
cryst. Syst.	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	10.5404(5)
<i>b</i> (Å)	24.0898(11)
<i>c</i> (Å)	35.0172(17)
<i>α</i> (deg)	90
<i>β</i> (deg)	90
<i>γ</i> (deg)	90
<i>V</i> (Å ³)	8891.4(7)
<i>Z</i>	4
color	colourless
crystal dim. (mm)	0.24×0.22×0.14
<i>D</i> _{calc} (gcm ⁻³)	1.4353
<i>F</i> ₀₀₀	3891.4
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	3.4
trans. Min. and max	0.6537/0.7461
<i>T</i> (K)	100 (2)
<i>hkl</i> limits	-12,+12/-28,+28/-42,+42
<i>2θ</i> limits (deg)	1.79/25.24
num. of data meas.	107718
num. of data with <i>I</i> > 3 <i>σ</i> (<i>I</i>)	16101
num. of var.	624
<i>R</i>	0.0512
<i>R</i> _w	0.0608
GOF	3.33
<i>Δρ</i> _{min} , <i>Δρ</i> _{max} (eÅ ⁻³)	-1.43/+2.78
Flack	0.007(7)

Références

- [1] T. N. Hooper, C. P. Butts, M. Green, M. F. Haddow, J. E. McGrady, C. A. Russel, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 12196-12200.
- [2] a) W. E. Buschmann, J. S. Miller, *Inorganic Syntheses*, **2002**, *33*, 83 ; b) N. A. Yakelis, R. G. Bergman, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3579-3581 ; c) M. Brookhart, B. Grant, A. F. Volpe, *Organometallics*, **1992**, *11*, 3920-3922 ; d) M. Klusmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett*, **2010**, 2189-2192 ; e) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, **2007**, *317*, 496-499.
- [3] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747-1749.
- [4] G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1474-1475.
- [5] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1070-1071.
- [6] Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1570-1571.
- [7] a) J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1798-1799 ; b) W. Zeng, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12948-12949.
- [8] a) H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2145-2147 ; (b) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5303-5305 ; (c) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.*, **2006**, 4143-4144.
- [9] D. St. C. Black, J. E. Doyle, *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 2247-2257.
- [10] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747-1749.
- [11] M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670-9685.
- [12] a) Y. Kashiwame, S. Kuwata, T. Ikariya, *Organometallics*, **2012**, *31*, 8444-8455 ; b) T. Kondo, T. Okada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 186-187.
- [13] C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9488-9489.
- [14] P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1147-1149.
- [15] a) K. Wang, R. Ran, S. Xiu, C. Li, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2374-2377 ; b) S. Y. Chow, H. J. Williams, Q. Huang, S. Nanda, A. I. Scott, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9997-10003.
- [16] B. R. Rosen, J. E. Ney, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2756-2759.
- [17] a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865-1868 ; b) X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564-567 ; c) J. Hannedouche, I. Aillaud, J. Collin, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2008**, 3552-3554 ; d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14768-14783.
- [18] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2701-2704.
- [19] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13116 – 13126.
- [20] R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *Organometallics*, **2007**, *26*, 2528-2539.
- [21] P. Wipf, J. K. Jung, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6319-6337.
- [22] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 84-86.
- [23] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13116 – 13126.
- [24] R. Singh, C. Czekelius, R. R. Schrock, P. Müller, A. M. Hoveyda et col., *Organometallics*, **2007**, *26*, 2528-2539.
- [25] Y. L. Zhang, F. Zhang, W. J. Tang, Q. L. Wu, Q. H. Fan, *Synlett*, **2006**, *8*, 1250-1254.
- [26] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2865-2878.
- [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*, 6285-6299.
- [28] I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13020–13030.
- [29] a) I. Cabanal-Duvillard, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3877-3880 ; b) A. Kumar, A. G. Samuelson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 951-959.
- [30] Y. Matsumoto, K.-I. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4578-4581.
- [31] Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 404-406.
- [32] S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. T. Bonura, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2010**, *29*, 394-402.
- [33] a) K. B. Selim, Y. Matsumoto, K.-I. Yamada, K. Tomioka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8733-8735 ; b) T. Siu, W. Li, A. K. Yudin, *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, 554-558.
- [34] Source bibliographique pour la valeur de la viscosité du solvant : D. Li, G. Kagan, R. Hopson, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5627-5634.

Hydroamination Intramoléculaire Asymétrique d'Alcènes Catalysée à l'Or

La catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire asymétrique d'aminoalcènes a été étudiée en utilisant différents complexes d'Au(I) et (III) activés par un sel d'argent. Parmi les ligands phosphorés et diaminocarbènes testés, les complexes mononucléaires d'Au(I) composés de ligands phosphoramidites dérivés du BINOL ont d'abord présenté les meilleurs résultats. Ces ligands ont été améliorés par l'addition de substituants stériquement encombrants sur le fragment BINOL. L'utilisation de ces ligands pour la catalyse à l'Au(I) de l'hydroamination asymétrique des aminoalcènes a donné de bonnes conversions et des excès énantiomériques notables à température ambiante. Par la suite, des complexes binucléaires d'Au(I) ont aussi été étudiés comme catalyseurs pour la réaction d'hydroamination intramoléculaire asymétrique d'aminoalcènes. Un complexe binucléaire d'Au(I) basé sur une diphosphine sélectionnée et combiné à un sel d'argent a permis d'obtenir de bonnes conversions et énantiosélectivités à température ambiante et en présence d'eau. Les deux énantiomères du produit de réaction ont pu être obtenus en contrôlant les paires d'ions du catalyseur via la polarité du solvant de réaction employé. Le complexe actif a été caractérisé à l'état solide par diffraction des rayons X et en solution par RMN DOSY ^1H . Aucun atome d'argent ne prend part au mode de coordination de ce complexe.

Gold-catalyzed Asymmetric Intramolecular Hydroamination of Alkenes

The intramolecular gold catalyzed asymmetric hydroamination of alkenes was studied screening a series of mononuclear gold(I) and (III) complexes in combination with silver salts. Among the various chiral phosphine and diaminocarbene ligands tried, the best catalysts arose from mononuclear gold(I) complexes synthesized from BINOL based phosphoramidite ligands. The latest were improved by addition of bulky substituents at specific positions of the BINOL scaffold. The resulting gold(I) complexes were combined with selected silver salts to afford efficient catalysts for intramolecular hydroamination of alkenes at mild temperatures, with good conversions and average enantioselectivities. Afterwards binuclear gold(I) complexes were investigated as catalysts for the intramolecular asymmetric hydroamination of alkenes. When combined to a silver salt, selected diphosphine binuclear gold(I) chloride complex afforded chiral amines for the first time in high conversions and enantioselectivities, within mild conditions and the presence of water. Both enantiomers of the products could be obtained by controlling the molecular ion-pairs through the solvent polarity. The gold(I) cationic active species was characterized for the first time unambiguously at the solid state by X-ray analysis and in solution by DOSY ^1H NMR experiments. No contribution of silver chloride was observed on the bonding mode of the catalyst.

Mots-clefs

chimie organométallique, catalyse homogène, catalyse asymétrique, hydroamination, or, argent, alcènes.