



## **THESE**

**Présentée pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG**

**par Abdelkarim Sani Souna Sido**

# **Réactions acido-catalysées en milieux Zéolithes : Des hydrocarbures aux synthons organiques polyvalents.**

**Soutenue le 09 juillet 2009 devant la commission d'examen :**

Prof. Jean SOMMER  
Prof. Patrick PALE  
Prof. François GARIN  
Prof. Jacques VEDRINE  
Dr. François FAJULA  
Dr. Jean François CHAPAT

**Directeur de thèse**  
**Co-Directeur de thèse**  
**Rapporteur interne**  
**Rapporteur externe**  
**Rapporteur externe**  
**Rapporteur externe**

*À la mémoire de mes parents,  
à toute la famille Sani Souna Sido,  
à Vanessa Kraemer et Hadiza Sakina*

Je remercie sincèrement et chaleureusement les Professeurs Jean SOMMER et Patrick PALE, le premier de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir encadré durant ces quatre années et le second d'avoir accepté la co-direction de cette thèse. La pertinence de leurs conseils et la liberté qu'ils m'ont accordée, m'a permis de développer créativité et rigueur dans mon travail. Ces quelques lignes ne sauront refléter ma reconnaissance.

J'aimerais remercier Messieurs François GARIN, François FAJULA, Jacques VEDRINE et Jean François CHAPAT d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.

Les résultats de mes travaux de recherche menés au cours de cette thèse ont été enrichis par de multiples collaborations avec mes collègues et amis. Stéphane Walspurger, Stéphane Chassaing, Benoît Louis, les collègues des labos LPCH et LSYRO. Jean-Daniel SAUER, Roland GRAFF, Lionel ALOUCHE et Maurice COPPE m'ont bien épaulé pendant les longues journées passées en RMN !! UN GRAND MERCI.

Je n'oublie pas non plus Louise MECHIN pour son aide précieuse et sa bonne humeur. Je salue aussi les amis et frères des associations Alsace-Niger et Cerafrique, la famille Egounlety Wilfried, Peggy et Jade et toute le cercle du Quick ; Valérie, Olivier, Ariya, William et sa tendre Isabelle. Un coucou à ma belle famille ; Christine, Charles et Alexis Kraemer. Le dernier mot est pour les frères de Paris, Omar Awami, Aboukar Diori et Kader Bendahane toujours dans le « mouve ».

## SOMMAIRE

### CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE

NOTION D'ACIDITE ET SUPERACIDITE .....	3
LES ZEOLITHES .....	5

### CHAPITRE-02 : ACTIVATION DES PETITS ALCANES A TEMPERATURE AMBIANTE EN MILIEUX ZEOLITHES .....

I- ÉCHANGE H/D REGIOSELECTIF A TEMPERATURE AMBIANTE .....	13
II- MISE EN EVIDENCE DES ESPECES ALKOXONIUMS .....	19

### CHAPITRE-3: ZEOLITHES: UNE ALTERNATIVE AUX SUPERACIDES LIQUIDES

I- ANALOGIE ZEOLITHES ET SUPERACIDES LIQUIDES .....	28
II- INTERET DES ARYLVINYLKETONES, INDANONES ET DIHYDROCHALCONES .....	29
II-1- SYNTHÈSE DES ARYLVINYLKETONES.....	31
III- ORIENTATION DES REACTIONS EN FONCTION DU SOLVANT .....	34
III-1-OPTIMISATION DE CYCLISATION INTRAMOLECULAIRE .....	34
III-2 : EFFET DES COMPOSES AROMATIQUES COMME SOLVANT .....	35
III-3 : EFFET DES PETITS ALCANES COMME SOLVANT ET QUELQUES SOLVANTS USUELS .....	37
IV- ETUDE COMPARATIVE DE LA CYCLISATION EN FONCTION DES ZEOLITHES.....	39

### CHAPITRE-04: « CLICK CHEMISTRY IN ZEOLITES » VERSION DE LA CYCLOADDITION [3+2] DE HUISGEN CATALYSEE PAR DES CU<sup>I</sup>-ZEOLITHES.

LE CONCEPT DE LA CLICK CHEMISTRY .....	49
LA VERSION CATALYTIQUE DE LA CYCLOADDITION [3+2] DE HUISGEN AUX ZEOLITHES MODIFIEES AU CUIVRE (I) .....	49
I- PREPARATION DU CATALYSEUR.....	51
II- TESTS D'EFFICACITE DES CATALYSEURS ET OPTIMISATION DU SOLVANT .....	52
III-COMPATIBILITE AVEC DIVERS GROUPES FONCTIONNELS.....	54
IV- RECYCLAGE ET DUREE DE VIE DU CATALYSEUR .....	59
V- INVESTIGATIONS MECANISTIQUES.....	61

### CHAPITRE-05 : «CLICK CHEMISTRY» EXTENSION DU CONCEPT DE CLICK CHEMISTRY A LA CYCLOADDITION [3+2] DE DORNERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

I- INTRODUCTION .....	71
II-OPTIMISATION DES CONDITIONS REACTIONNELLES.....	73
III- OPTIMISATION DU CATALYSEUR.....	75
IV- RECYCLAGE DU CATALYSEUR.....	76
V- COMPATIBILITE DES GROUPES FONCTIONNELS.....	77
VI- ETUDES MECANISTIQUES.....	81

CONCLUSION GENERALE .....	85
---------------------------	----

PARTIES EXPERIMENTALES.....	S1-S15
-----------------------------	--------



# CHAPITRE 01:

## INTRODUCTION GENERALE

---

Les zéolithes sont des matériaux présents aujourd'hui dans de nombreux secteurs d'activités, autant dans les domaines innovants tels que l'agriculture, l'aquaculture, les travaux publics, le traitement des déchets, que les domaines comme la pétrochimie et l'industrie des tensio-actifs qui utilisent la grande partie de la production annuelle. Dans ces différents secteurs, les zéolithes sont utilisées comme catalyseurs, diffuseurs de substrats, sédiments, régulateurs thermiques, réservoirs de stockages, filtres et échangeurs d'ions. En plus de ces propriétés énumérées le facteur déterminant du choix des zéolites est le facteur écologique car elles sont une alternative plus propre et respectueuse de l'environnement.

Ce travail de thèse présente des études réalisées sur les zéolithes dans les champs de la chimie des hydrocarbures et de la chimie organique. En exploitant d'une part ces propriétés catalytiques acides intrinsèques et d'autre part les propriétés catalytiques résultant des modifications au cuivre (I).

Ce mémoire est construit de la manière suivante :

**-Le chapitre I** donne une introduction concise des milieux superacides et leurs applications en chimie. Suivra ensuite une présentation des acides solides types zéolithes, matériaux pouvant être utilisés à la place des acides et superacides liquides.

**-Le chapitre II** traite de l'activation des petits alcanes (C4 à C7), à savoir l'isobutane, le 2-methylpentane, le 3-methylpentane et le 3-ethylpentane à basse température sur les zéolithes. L'association des techniques d'échange H/D et d'analyses spectroscopiques par résonance magnétique nucléaire (RMN) des noyaux  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  met à notre disposition un ensemble de

résultats nous permettant de conclure sur la nature du mécanisme H/D direct ou indirect. Les expériences menées dans ce chapitre tendent toutes vers un échange du type indirect, les isoalcanes passent effectivement par un intermédiaire carbocationique. Des manipulations de désorption par l'isobutane effectuées confirment les premières constatations et mettent en évidence la présence résiduelle et permanente sur les catalyseurs des carbocations sous forme alkoxonium.

**-Le chapitre III** décrit l'utilisation des zéolithes pour remplacer les milieux superacides liquides lors des transformations des dérivés arylvinylcétones vers des intermédiaires organiques polyvalents du type indanones et dihydrochalcones. Ces résultats prouvent que les zéolithes conduisent avec succès des réactions d'additions et réductions régiosélectives du type 1-4. Ces observations nous poussent à envisager pour les zéolithes, le passage par les mêmes intermédiaires di-cationiques observés en milieux superacides.

**-Le chapitre IV** traite de la première application de catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes en chimie organique, sur la cycloaddition [3+2] de Huisgen. En nous affranchissant des utilisations, pas toujours aisées de ligands dans la version de Sharpless-Medal catalysée par le cuivre (I), les catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes ouvrent un chemin rapide vers une grande diversité moléculaire dans des temps de production record. Aussi le passage à un système catalytique hétérogène simplifie les protocoles d'avant et d'après réaction, permet le recyclage du catalyseur et allie le concept de la "click chemistry" et l'esprit de la chimie verte.

**-Le chapitre V** est une extension de l'application des catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes à la cycloaddition d'azométhines imine de Dorn grâce au succès obtenus sur la cycloaddition [3+2] de Huisgen. De plus, les voies de synthèse vers les dérivés N, N bicycliques pyrazolidinones, rares et difficiles, contrastent avec la large demande de ces composés. Ici aussi, ces catalyseurs ont répondu à toutes les attentes ouvrant une voie plus simple dans l'esprit des réactions de la "Click chemistry".

### **Notion d'acidité et superacidité**

Les connaissances actuelles des sciences fondamentales permettent de mesurer à sa juste valeur l'importance des processus acido-basiques dans la chimie de la matière et du vivant. Pourtant très tôt ce domaine a suscité l'intérêt des savants. C'est Arrhenius entre les années 1880-1890 qui a développé la première théorie sur la dissociation ionique des acides minéraux dans l'eau.

Ce sont les travaux parallèles de Brønsted<sup>1</sup> et Lewis<sup>2</sup> en généralisant le concept d'acidité qui sont à la base de l'essor de ce domaine. En 1923 J. N. Brønsted l'a étendu à d'autres solvants et le définit comme le transfert d'un proton H<sup>+</sup> d'un donneur (acide) à un accepteur (base). G. N. Lewis l'a appliqué aux systèmes aprotiques en définissant comme acide une espèce capable d'accepter des électrons, et une base une espèce capable de céder des électrons. L'équation 1 donne un exemple courant d'équilibre acido-basique entre l'acide chlorhydrique et l'eau.



En solution aqueuse, l'eau accepte un proton pour donner l'ion hydroxonium H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. On mesure la force des différents acides en mesurant leur capacité à transférer un proton à la molécule d'eau, en déterminant la concentration de l'ion hydroxonium qui est pris en compte dans la définition du pH (pH = -Log[H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>]). Un acide est considéré comme fort quand il se dissocie complètement en solution.

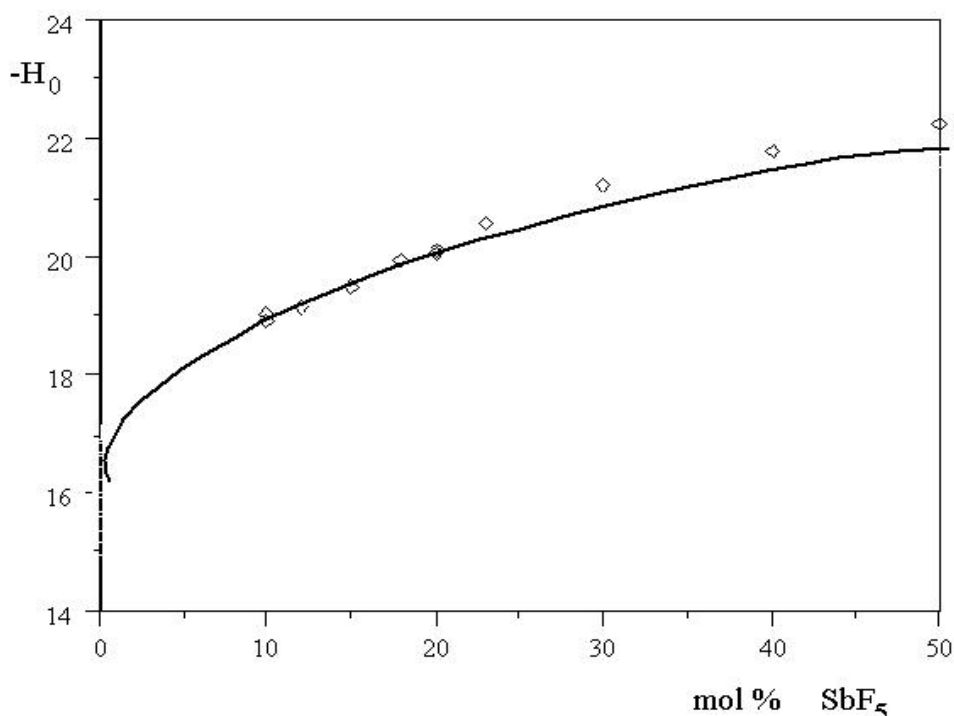
Le terme « superacide » a été suggéré par J.B. Conan se basant sur les observations faites sur les cétones et amides (bases faibles), leur tendance à former des sels dans les milieux acides non aqueux tels l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ou les acides perchloriques HClO<sub>4</sub> dissous dans l'acide acétique.<sup>3</sup> le terme a été rigoureusement défini 40 ans plus par Gillespie, pendant ces travaux sur la mesure de l'acidité de ces systèmes.<sup>4</sup> Il définit un superacide comme un milieu plus acide que l'acide sulfurique concentré à 100%.<sup>5,6</sup> La mesure de l'acidité de ces milieux superacides se base sur la protonation des indicateurs faiblement basiques notés B, suivie par spectroscopie RMN, ce qui permet de déterminer le ratio d'ionisation BH<sup>+</sup>/B. Cette méthode a été développée par Hammett<sup>7</sup> et permet de déterminer une constante d'acidité H<sub>0</sub> pour un système donné (équation 2), en faisant varier les indicateurs de basicité (pKBH<sup>+</sup>) connue.

$$H_0 = pK_{BH^+} - \log [BH^+ / B] \quad (\text{eq.2})$$

Hammett mesura la constante pour le système H<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> avec une série d'anilines et détermina une constante d'acidité H<sub>0</sub> = -12 pour l'acide sulfurique anhydre.<sup>8</sup> Celles de l'acide trifluorométhanesulfonique (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) et l'acide fluorosulfonique (HSO<sub>3</sub>F) considérés comme des acides de Brønsted les plus forts sont estimées respectivement à H<sub>0</sub> = -14,1 et H<sub>0</sub> = -15.<sup>9</sup> Pour augmenter l'acidité des superacides de Brønsted, la technique utilisée est l'ajout d'espèces déplaçant l'équilibre d'auto-protonation vers la droite (équation.3)



Ce sont les acides de Lewis halogénés comme  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{SbF}_5$ , en présence d'acides halogénés comme  $\text{HF}$ ,  $\text{HSO}_3\text{F}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{HCl}$ , et  $\text{HBr}$  qui complexent le contre ion  $\text{A}^-$ . L'entité  $\text{LA}^-$  présente alors une charge négative très délocalisée et permet d'obtenir une espèce  $\text{H}_2\text{A}^+$  au caractère acide très amplifié. Le mélange couramment appelé magique ( $\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5$ ) est l'un des plus utilisés avec  $\text{HF}/\text{SbF}_5$ . Des études ont montré que l'acidité du système varie en fonction de la proportion de  $\text{SbF}_5$  ajoutée (figure 1.1).<sup>10,11</sup>

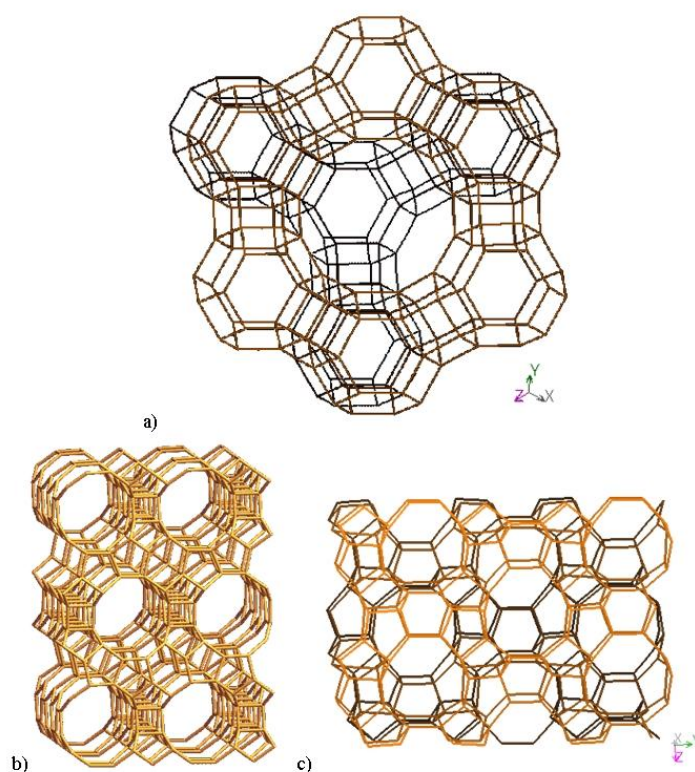


**Figure 1-1:** variation de la constante de Hammett ( $\text{H}_0$ ) en fonction de la fraction molaire d'acide de Lewis pour le mélange  $\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5$ .

### Les zéolithes.

Les zéolithes sont des hydrates d'aluminosilicates avec des inclusions de cations alcalins, alcalino-terreux et métalliques. Elles dégagent de la vapeur d'eau lorsqu'elles sont chauffées car fortement hygroscopiques. L'étymologie du mot « **ZEOLITHES** » vient de ces premières observations faites sur la stilbite par le minéralogiste suédois A. F. Crönsted (du grec, *zeo* : bouillir et *lithos* : la pierre).<sup>12</sup> On peut définir ces tectosilicates cristallins comme l'assemblage

tridimensionnel de motifs tétraédriques de  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  et  $[\text{AlO}_4]^{5-}$  reliés par des atomes d'oxygène. Plus d'une centaine de zéolithes naturelles et synthétiques sont connues et cataloguées de nos jours.<sup>13</sup> La formule d'une maille élémentaire est représentée par  $\text{M}_{x/n}(\text{AlO}_2)_x(\text{SiO}_2)_y$  où  $n$  est la valence du cation  $\text{M}$ ,  $x+y$  le nombre total de tétraèdres par maille élémentaire et  $x/y$  le rapport Si/Al, qui selon la règle de Loewenstein est supérieur à 1.<sup>14</sup> Les zéolithes se différencient par leurs structures, chaque matériau a sa propre orientation spatiale lui conférant une structure en réseaux de canaux ou cavités de dimensions plus ou moins grandes. La figure 1-2 représente les structures des zéolithes faujasite (notée FAU, fig.1-2a), beta (BEA, fig.1-2b) et MFI (fig.1-2 c). Le tableau 1-1 résume les caractéristiques dimensionnelles des zéolithes utilisées dans ce travail.



**Figure 1-2: structures des zéolithes a) FAU vue selon l'axe 111, b) BEA selon 100, c) MFI selon 100**

Les propriétés catalytiques des zéolithes viennent de l'incorporation d'atomes d'aluminium, ainsi la substitution d'un atome de silicium par l'aluminium dans un site tétraédrique génère une charge négative stabilisée par des cations  $\text{M}^{n+}$ . Ces cations sont le plus souvent des alcalins ou alcalino-terreux ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) à l'état naturel, ils peuvent toutefois être échangés par d'autres

cations, propriété exploitée dans le cas des détergent ou par des protons pour conférer un caractère acide à la zéolithe (schéma 1-1).

Symbole IZA*	Nom usuel	Nombre de tétraèdres formant les pores	Ouverture des canaux (Å)	Dimensionnalité du réseau de canaux
FAU	Faujasite	12	7,4	3
MFI	ZSM-5	10	5,3 x 5,6 5,1 x 5,5	3
BEA	Beta	12	5,7 x 7,7	3
MOR	Mordénite	12	6,5 x 7 2,6 x 5,7	1

\*IZA : International Zeolite Association

Tableau 1-1 : caractéristiques de quelques zéolithes

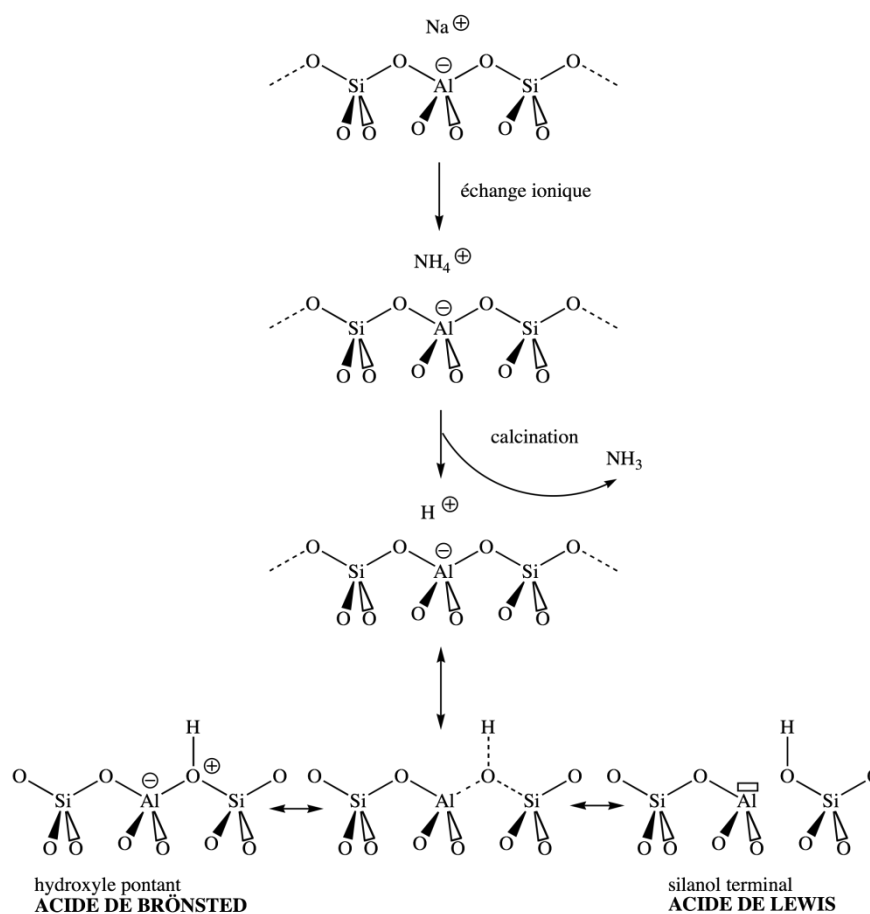


Schéma 1-1 : représentation du site acide de la zéolithe

La combinaison de l'effet discriminant des pores et des propriétés acides fait des zéolithes un catalyseur de choix pour un grand nombre de composés organiques, notamment en

pétrochimie.<sup>15</sup> On peut citer le craquage catalytique FFC (« Fluidcatalytic cracking »), l'hydroisomérisation des alcanes légers C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, les étapes d'isomérisation et d'oligomérisation pour l'amélioration des carburants (essence et diesel).<sup>16</sup> En 1999 plus de 70 procédés industriels impliquent les zéolithes comme catalyseurs.<sup>17</sup> Ces matériaux considérés comme des microréacteurs s'identifient aux systèmes enzymatiques.<sup>18-26</sup>

La détermination de l'acidité des zéolithes est une question non tranchée car les techniques conventionnelles ne sont pas applicables, cependant des approches théoriques sur l'énergie de déprotonation de groupements hydroxyles donnent une idée sur l'acidité intrinsèque d'une zéolithe donnée.<sup>27,28,29</sup> le schéma 1-2 résume les différents paramètres influençant l'acidité des zéolithes.

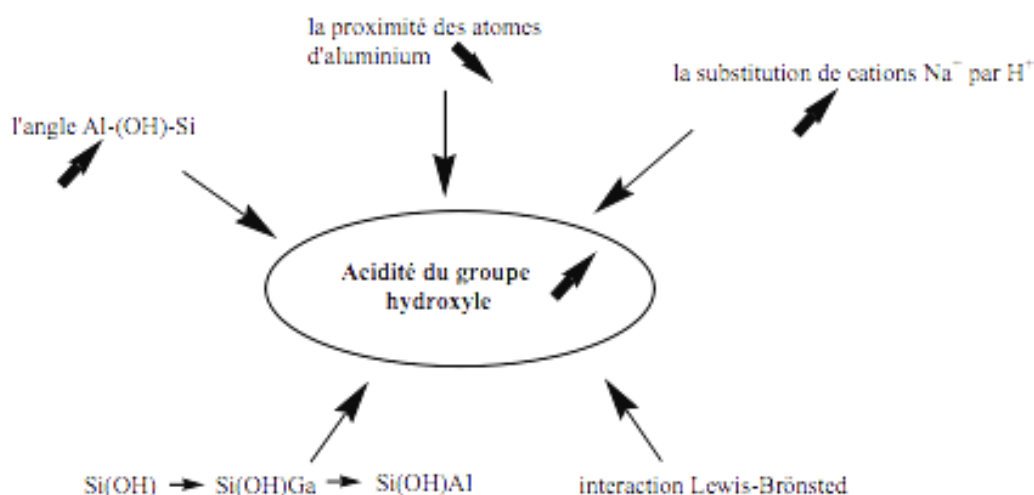


Schéma 1-2. Paramètre influençant l'acidité des sites protoniques des zéolithes d'après la réf.16

**Références :**

1. J. N. Brønsted, *Chem. Rev.***1928**, 5, 231-338.
2. G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.***1921**, 43, 1112-1154.
3. N. F. Hall, Conant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.***1927**, 49, 3047-3061.
4. R. J. Gillespie, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 202
5. R. J. Gillespie, T. E. Peel, E. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.***1971**, 93, 5083-5087.
6. R. J. Gillespie, T. E. Peel, *J. Am. Chem. Soc.***1973**, 95, 5173-5178.
7. L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.***1928**, 50, 2666-2673.
8. L. P. Hammett, A. J. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.***1932**, 54, 2721-2739.
9. G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Superacids*, J. Wiley and Sons, New York, **1985**.
10. D. Touiti, R. Jost, J. Sommer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1986**, 1793-1797.
11. V. Gold, K. Laali, K.P. Morris, L.Z. Zdunek, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1985**, 865-870.
12. A. F. Cronstedt, *Akad. Handl. Stockholm*, **1756**, 18, 120.
13. C. Baerlocher, W. M. Meier, D. H. Olson, *Atlas of Zeolite Framework types*, 5th revised Edition, Elsevier, **2001**.
14. W. Loewenstein, *Am. Mineral* **1954**, 39, 92.
15. G. A. Olah, A. Molnar, *Hydrocarbon Chemistry*, J. Wiley and Sons, **1995**.
16. M. Guinest, J. P. Gilson, *Zeolites for Cleaner Technologies*, Catalytic Science Series (Ed: G. J. Hutchings), vol. 3, Imperial College Press, London, **2002**.
17. K. Tanabe, W. F. Hoelderich, *Appl. Catal. A* **1999**, 181, 399-434.
18. A. Corma, *J. Catal.***2003**, 216, 298-312 et *Chem. Rev.***1997**, 97, 2373-2419.
19. J. Weitkamp, *Solid State Ionics***2000**, 131, 175-188.
20. D. Barthomeuf, *Mater. Chem. Phys.***1987**, 17, 49-71.
21. J. Weitkamp, *Micropor. Mesopor. Mater.***1998**, 22, 1-8.
22. E. G. Derouane, J. M. André, A. A. Lucas, *J. Catal.* **1988**, 110, 58.
23. E. G. Derouane, *J. Mol. Catal* **1998**, 134, 29-45.



24. C. M. Zicovich-Wilson, A.Corma,; P. M. Viruela, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 10863-10870.
25. A.Corma, H. Garcia, G.Sastre, P. M. Viruela, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 4575-4582.
26. F. C.Marquez, C. M. Zicovich-Wilson, A. Corma, E.Palomares, H. Garcia, *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 9973-9979.
27. J. Sauer, U.Eichler, U. Meier, A. Schäfer, M. Arnim, R. Ahlrichs. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 308, 147-154.
28. H.Koller, G.Engelhardt, R. A van Santen., *Topics Catal.* **1999**, 9, 163-180 et G. J. Kramer, R. A. van Santen, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 637-660.
29. A. K Chandra, A.Gourst, F. Fajula, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 119, 45-50.

## **CHAPITRE-02 :**

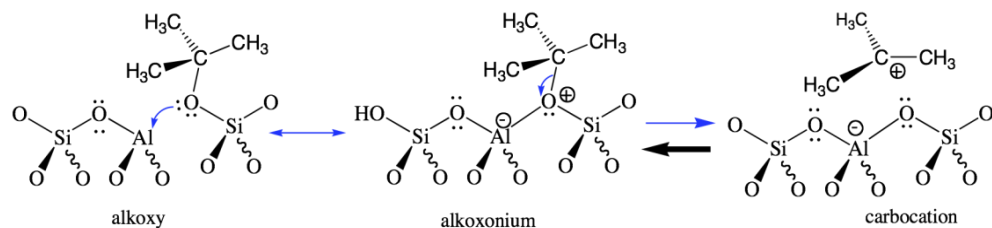
# **Activation des petits alcanes à température ambiante en milieux zéolithes**

---

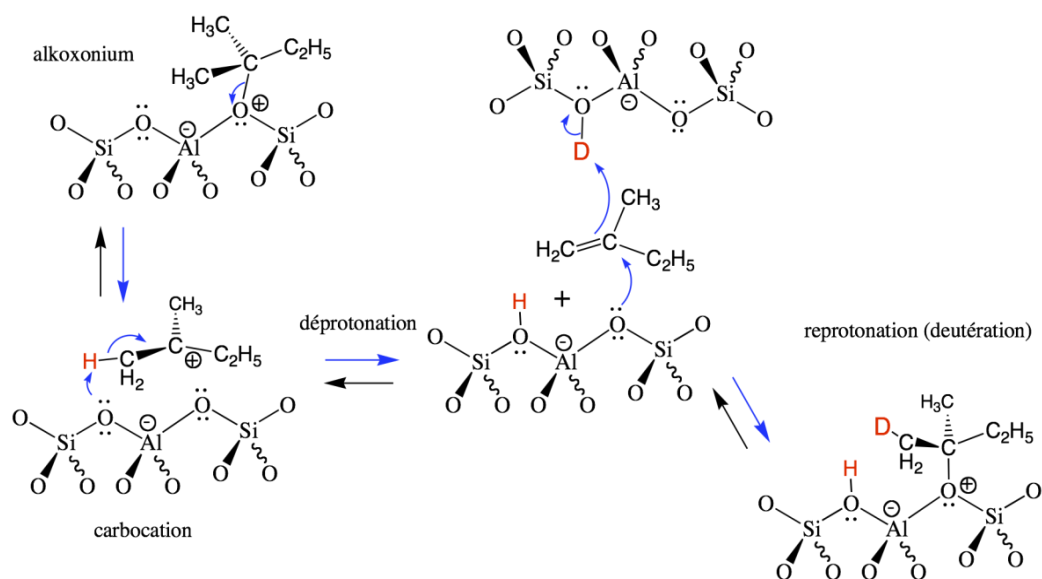
## Introduction

L'utilisation des hydrocarbures et leurs dérivés dans les secteurs clés de l'industrie mondiale leur confère une importance capitale. L'activation catalytique des liaisons C-H et C-C des alcanes par des acides solides microporeux et mésoporeux cristallins a été appliquée dans l'industrie pétrochimique par le biais de processus comme le craquage catalytique, l'oligomérisation, l'hydroisomérisation et le reformage catalytique.<sup>1,2</sup> Pour gagner en efficacité dans ces transformations, c'est-à-dire augmenter la sélectivité, minorer les produits secondaires et accroître la durée de vie des catalyseurs, une meilleure connaissance des mécanismes en jeu est nécessaire. L'outil d'investigation le mieux adapté pour connaître les interactions entre l'hydrocarbure et le catalyseur demeure toujours le marquage isotopique. L'échange H/D entre les petits alcanes (de C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>) et les acides solides deutérés comme les zéolithes, les zircons sulfatés et les hétéropolyacides a fait l'objet d'intenses investigations par le passé. Il ressort de ces études qu'entre 100 et 150°C, les protons des alcanes dit « branchés » réagissent avec le catalyseur tandis que ceux des alcanes dit « linéaires » restent inertes. Il faut relever que si le rôle d'un carbocation comme intermédiaire est unanimement accepté, plusieurs avis demeurent sur leurs modes de formation, tant le déficit d'informations expérimentales est important.<sup>3,4</sup> L'avis dominant est celui du mécanisme de Haag-Dessau,<sup>5,6</sup> basé sur la nature et la distribution statistique des produits dans la phase initiale de la réaction. Ce mécanisme consiste en une première étape de protolyse de la liaison C-C en position β du carbone tertiaire (analogie à la sigma protolyse dans les superacides).<sup>7,8,9</sup> À côté de ce consensus, l'abstraction d'hydrure, l'oxydation, les impuretés et les alcènes sont évoqués comme pistes pour expliquer la formation des carbocations.<sup>10,11,12</sup> Il a été établi que dans les pores des zéolithes, malgré la stabilisation possible des carbocations par les effets donneurs (groupements Si-OH..), ces derniers ne sont qu'une étape vers les espèces alkoxy<sup>13,14,15</sup> plus stables (schéma 2-1). Les carbocations sont considérés alors comme des intermédiaires brefs, en équilibre avec les espèces alkoxy comme démontré dans le cas de la réaction de Koch et de certaines molécules halogénées en milieux zéolithes.<sup>17,18,19</sup>

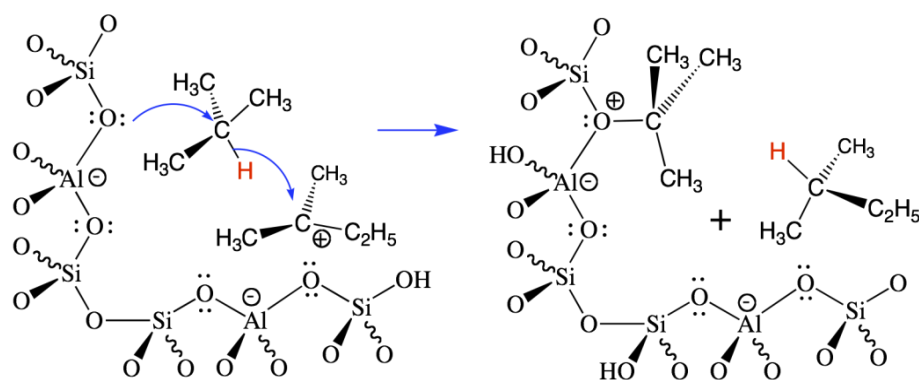
Récemment un nouveau mécanisme pour l'activation a été proposé, basé sur l'observation des interactions initiales de la liaison hydrogène entre les protons des alcanes et les groupements hydroxy des zéolithes.<sup>20,21</sup> Utilisant l'isobutane et la H-ZSM-5 pour cette étude H/D, les auteurs ont observé un échange régiosélectif se localisant sur les groupements méthyles. Ils arrivent à la conclusion que l'échange est du type direct, similaire à celui qui est observé sur le méthane (Schéma 2-2).<sup>22</sup>



**a)-Équilibre entre les espèces alkoxy et carbocation**



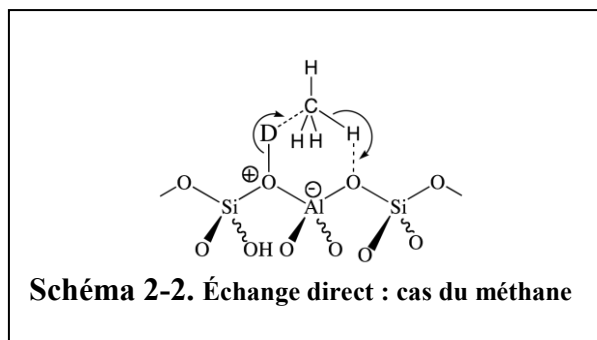
**b)-Échange H/D via la déprotonation et la reprotoation**



**c)-Désorption via transfert d'hydrure**

Schéma 2-1. Les étapes de l'échange H/D en milieux zéolithes

Les auteurs formalisent cette régiosélectivité sur la base de l'accessibilité des protons méthyles aux dépens du proton méthyne plus encombré. Ils estiment l'énergie d'activation de l'échange à  $57 \text{ kJ mol}^{-1}$ <sup>20</sup>, ce qui est de moitié plus petit que les valeurs expérimentales publiées pour les échanges H/D.<sup>22,23,24</sup> Ce



mécanisme est donc en désaccord avec celui proposé précédemment par divers auteurs sur l'échange des isoalcanes effectué dans l'intervalle de température de  $100\text{-}150^\circ\text{C}$ .<sup>12,25-28</sup> De plus, il faut souligner que le choix de l'isobutane n'est pas le plus adéquat pour démontrer la régiosélectivité de l'échange H/D.

Nous avons entrepris une étude de l'échange H/D sur diverses zéolithes deutérées et une série d'alcanes à température ambiante pour constater si le mécanisme des isoalcanes est différent à température ambiante, comme il a été précédemment affirmé. Dans ce chapitre, nous exposerons en première partie les études menées sur le 2-methylpentane (2-MP), le 3-ethylpentane (3-EP), le 3-methylpentane (3-MP), le n-hexane et l'isobutane avec la H-USY, la H-ZSM-5 et la H-MOR. En seconde partie, nous exposerons l'étude menée sur le 2-MP et l'isobutane-1D sur la H-USY, ainsi mettre en évidence le passage par un intermédiaire carbocationique.

## I-) Échange H/D régiosélectif à température ambiante

Tout d'abord, il est nécessaire de décrire les conditions expérimentales dans lesquelles les manipulations ont été effectuées.

### I-1- Partie expérimentale

#### I-1-1 Matériels

Les zéolithes : FAU (USY, Si/Al = 2.8 ; CBV500), MFI (ZSM5, Si/Al = 15 ; CBV3024E), MOR (Si/Al = 10.3 ; CBV20A) ont été obtenues sous la forme stabilisée avec  $\text{NH}_4^+$  de zeolyst international, activées à  $550^\circ\text{C}$  au minimum 4 heures. Les protons échangeables sont estimés selon la méthode de titration au  $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  (échange H/D).<sup>29,30</sup> Les alcanes utilisés sont disponibles chez les fournisseurs classiques : le 2-methylpentane (99%+, Alfa Aesar), le 3-methylpentane (99%+, Acros Organics), le n-hexane (99%+, Aldrich) et l'isobutane (99%+, Air Products), ont été utilisés sans autres purifications après vérification de leur pureté en

chromatographie phase gaz. Le 3-ethylpentane (98%+) a été produit après réduction du 3-ethyl-2-pentene (98%+, Aldrich) sur palladium /charbon activé suivie d'une double distillation.

### I-1-2 Procédure expérimentale générale

Les réactions catalytiques ont été effectuées à pression atmosphérique dans un réacteur en verre avec des zéolithes préalablement activées. Le catalyseur (130 à 1000 mg) de quantité variable en fonction des zéolithes (tableau 2-1) est chargé dans le réacteur, réactivé à 200°C pendant 1h sous flux de N<sub>2</sub> (20ml. min<sup>-1</sup>), deutéré avec environ 3mol % de D<sub>2</sub>O dans N<sub>2</sub> pendant 1h et suivi d'une purge de N<sub>2</sub> pendant ½ h. Le réacteur est ramené à température ambiante (30-40°C pour la MFI), après montage de la boucle de recirculation, on injecte la quantité d'alcane en excès correspondant à 1,5 à 2 équivalents respectivement aux sites acides théoriques ou titrés<sup>29,30</sup> du catalyseur. L'alcane en phase gazeuse est circulé à l'aide d'une pompe à membrane avec un débit de 20ml. min<sup>-1</sup>. Après épuisement du temps de réaction, l'alcane est piégé dans un tube en « U » refroidit à -110°C par un mélange EtOH / N<sub>2</sub> liquide, puis transféré dans un tube RMN avec du fréon (F<sub>2</sub>CIC-CFCl<sub>2</sub>) comme solvant et un mélange déterminé de CDCl<sub>3</sub> et CHCl<sub>3</sub> comme référence interne.

Zéolithes Alcanes	Masse de zéolithe <sup>a</sup>	Sites théoriques (mmol H <sup>+</sup> ) <sup>b</sup>	Sites titrés (mmol H <sup>+</sup> ) <sup>c</sup>	Alcane	Alcane (mmol)	Alcane / Théorique <sup>e</sup>	Alcane / Titration <sup>f</sup>
H-USY et Isobutane	130 mg	0,56	0,442	33,6 ml	1,5	2,7 eq	3,4 eq
H-USY et 2-MP	250 mg	1,08	0,85	220 µl	1,66	1,5 eq	2 eq
H-ZSM5 et 2MP	504 mg	0,52	0,50	103 µl	0,78	1,5 eq	1,5 eq
H-MOR et 2-MP	1000 mg	1,48	1,90	293 µl	2,22	1,4 eq	1,2eq
H-USY et 3-MP	130 mg	0,56	0,44	110 µl	0,85	1,5 eq	1,9 eq
H-ZSM5 et 3EP	1000 mg	1,05	1,00	280 µl	1,70	1,6 eq	1,7 eq
H-USY et 3-EP	259 mg	1,13	0,87	280 µl	1,70	1,5 eq	2 eq

a) masse de zéolithe activée. b) sites acides calculés à partir du rapport Si/Al fournit. c) sites acides estimés après titration.<sup>29, 30</sup> d) injection d'isobutane gazeux 33,6 ml équivalent à 1,5mmol. e) rapport mmol d'alcanes sur mmol H<sup>+</sup> théorique. f) rapport mmol d'alcane sur mmol H<sup>+</sup> titrés.

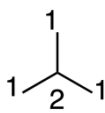
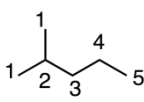
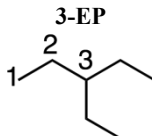
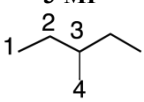
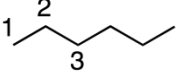
**Tableau 2-1 : Stœchiométrie des réactions**

### I-1-3 RMN et traitement des données

Les analyses RMN <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H découplé <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des hydrocarbures ont été obtenus sur des spectromètres AV 500 et 400 Bruckner (400MHz et 500MHz) à 298K. La teneur quantitative et qualitative (sur les différentes positions) en deutérium est calculée par comparaison des spectres <sup>1</sup>H et <sup>2</sup>H RMN mesurés en fonction du mélange CHCl<sub>3</sub>/CDCl<sub>3</sub> comme standard interne. La

référence interne du  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$  :  $\delta=7,26$  ppm et  $^{13}\text{C}$  :  $\delta= 77,16$  ppm) ou du  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $^1\text{H}$  :  $\delta=7,36$  ppm et  $^{13}\text{C}$  :  $\delta= 128,37$  ppm).

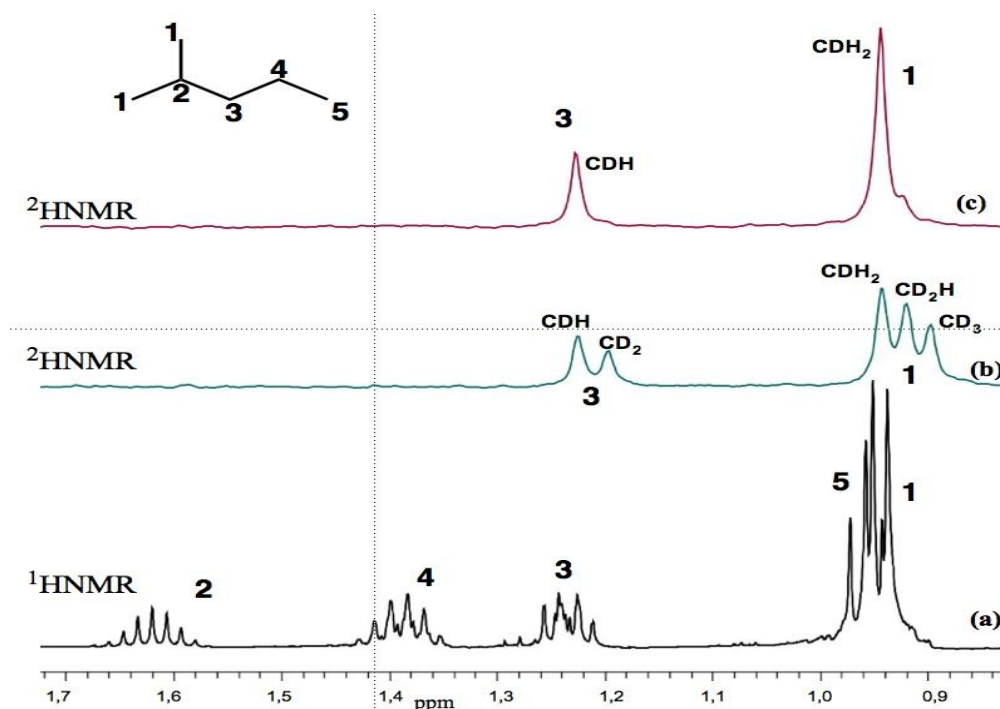
## I-2-Résultats et discussion

Alcane	Entrée	Zéolithe	T (°C) <sup>a</sup>	Temps	% d'échange sur les positions <sup>b</sup>				
					1	2	3	4	5
<b>ISOBUTANE</b> 	1	D-USY	20	3h	1	-	-	-	-
	2	D-USY	20	6h	1,5	-	-	-	-
	3	D-USY	20	24h	3	-	-	-	-
	4	D-USY	20	1h	1,3	-	1,8	-	-
	5	D-USY	20	3h	2,7	-	3,1	-	-
<b>2-MP</b> 	6	D-USY	20	6h	5,6	-	6,4	-	-
	7	D-MOR	20	1h	0,8	-	1,2	-	-
	8	D-MOR	20	3h	2,5	-	2,7	-	-
	9	D-ZSM5	40	1h	1,0	-	2,5	-	-
	10	D-ZSM5	40	3h	2,4	-	3,1	-	-
<b>3-EP</b> 	12	D-USY	20	3h	0,3	4,5	-	-	-
	13	D-USY	20	16h	0,4	5,7	-	-	-
	14	D-ZSM5	30	16h	0,01	0,05	-	-	-
<b>3-MP</b> 	15	D-USY	20	24h	-	0,75	-	0,7	-
<b>n-HEXANE</b> 	16	D-USY	20	24h	-	-	-	-	-

a)-Température de la réaction. b)-Int : Intégration sur le spectre RMN (proton ou deutérium). Réf : référence interne ajoutée  $\text{CHCl}_3/\text{CDCl}_3$ . Calcul du % de deutérium incorporé sur l'alcane ( $\text{CH}_3$  ou  $\text{CH}_2$ ).

$$\% \text{ D} = \frac{\text{Int } ^2\text{H}_{(\text{alcane})}}{\text{Int } ^2\text{H}_{(\text{alcane})} + \text{Int } ^1\text{H}_{(\text{alcane})} * \text{ref}}$$

Tableau 2-2. Échange régiosélectif entre les alcanes et les zéolithes

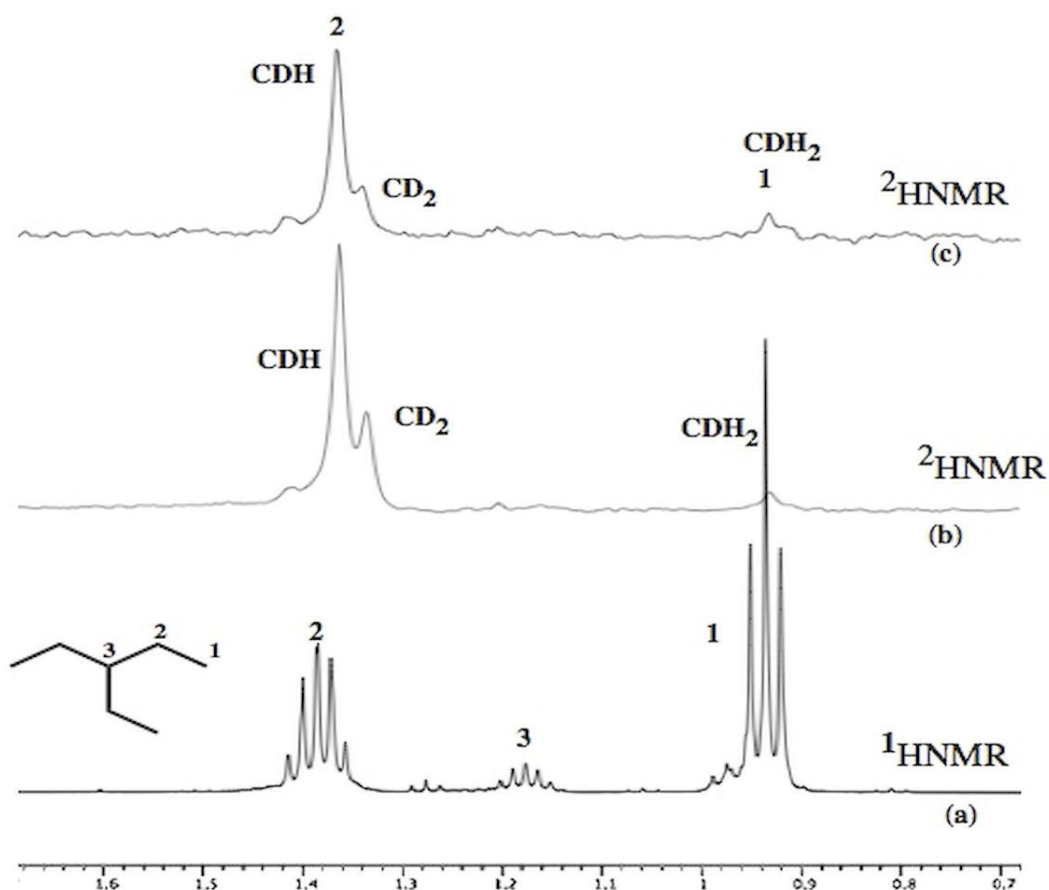


**Figure 2-1.** Spectres du 2-MP. (a)  $^1\text{H}$  NMR. (b)  $^2\text{H}$  découplé  $^1\text{H}$  sur 3h après d'échange avec la D-USY à température ambiante. (c) idem sur 6h.

Les résultats des manipulations effectuées sont regroupés dans le tableau 2-2. Après 3h de recirculation sur D-USY à température ambiante le spectre (tableau 2-2, entrée 5) RMN  $^2\text{H}$  découplé  $^1\text{H}$  du 2-MP (figure 2-1b) révèle une incorporation de deutérium de 2,7% sur les méthyles(1) et 3,1% sur le méthylène en position  $\alpha$  (3). Nous constatons que l'échange s'effectue seulement sur les carbones adjacents au carbone tertiaire, car ni le méthyle terminal accessible (5) ni le méthylène  $\beta$ (4) n'ont échangé leurs protons. Le décalage induit par l'effet des isotopes <sup>31,32,33</sup> permet de distinguer les différents isotopologues dans les premières étapes de la réaction, trois premiers pics méthyles correspondant respectivement aux  $-\text{CD}_3$ ,  $-\text{CH-D}_2$  et  $-\text{CH}_2\text{-D}_1$  (figure 2-1b) et deux pics correspondant aux ( $\alpha$ ) méthylènes respectivement  $-\text{CD}_2$  et  $-\text{CHD}$ . Cette distribution non-statistique dans les phases initiales de la réaction avec un catalyseur encore riche en deutérium est caractéristique d'un échange du type indirect, qui a été décrite par Hindin<sup>25</sup> et plus tard par Schoofs<sup>10</sup> sur l'analyse cinétique des spectres de masse. Cet enrichissement isotopique non-séquentiel pour les échanges H/D indirect est dû à l'étape de la désorption, car la phase du transfert d'hydrure (schéma 2-1c) libérant le cation deutéré de la surface du catalyseur est beaucoup plus lente que l'étape de déprotonation / reprotonation (schéma 2-1b). Notons que l'échange direct est du type séquentiel ( $-\text{H}_x\text{D}_1$  en premier).<sup>23,2</sup>



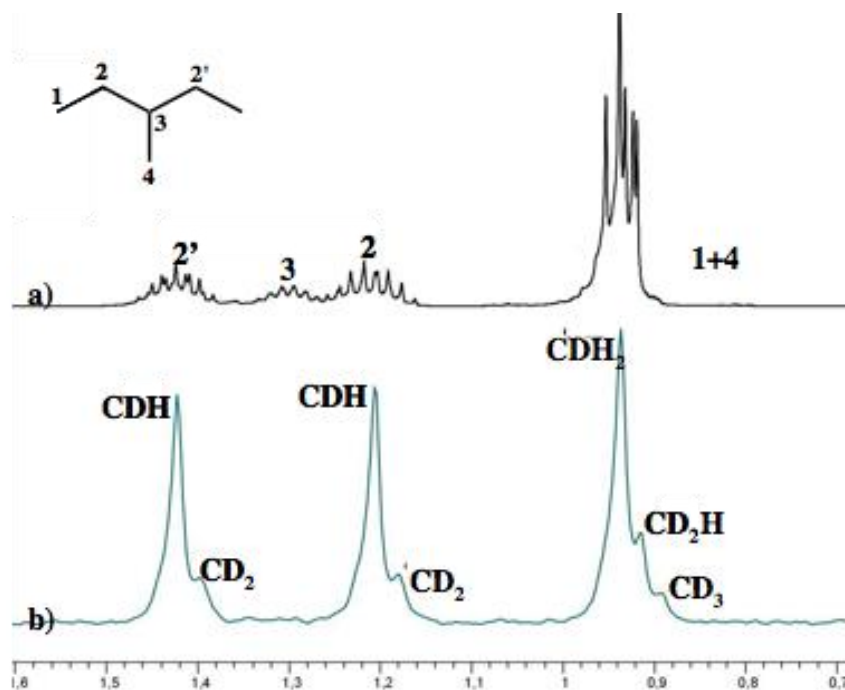
Le spectre RMN  $^2\text{H}$  découplé  $^1\text{H}$  (figure 2-1c) de la même expérience menée sur une durée de 6h (tableau 2-2, entrée 6), montre des larges excès des isotopologues mono-deutérés  $-\text{CH}_2\text{-D}_1$  et  $\text{CHD}$  correspondant aux carbones en position 1 et 3. Ce résultat est conforme à la redistribution statistique entre les protons échangeables et les protons du catalyseur, à l'équilibre, la répartition statistique entre le 2-MP ( $1.6 \cdot 10^{-3}$  mol et 8 protons =  $12,8 \cdot 10^{-3}$  H) et la D-USY ( $250\text{mg} : 3.4 \cdot 10^{-3} \cdot \text{D}^+ \cdot \text{g}^{-1} = 0.85 \text{D}^+$ ) est donc attendue aux alentours de  $0.85/13.65 = 6.2\%$ . Nous constatons que le taux de deutérium incorporé sur le 2-MP après 6h (6,4 % pour le méthylène et 5,6 % pour les méthyles) est pratiquement atteint avec la D-USY, sans pour autant constater d'échange sur le méthyle terminal accessible (5) et le méthylène (4). La quantité de deutérium incorporée est légèrement supérieure sur le méthylène que sur les méthyles en accord la règle de Saytzev <sup>34</sup> qui favorise l'alcane le plus substitué, le 2-méthyl-2-pentène, aux dépens du 2-méthyl-1-pentène.



**Figure 2-2.** Spectres du 3-EP. (a)  $^1\text{H}$  NMR. (b)  $^2\text{H}$  découplé  $^1\text{H}$  sur 3h après échange avec la D-USY à température ambiante. (c) idem sur 16h.

Le 3-EP soumis aux mêmes conditions (D-USY, température ambiante, figure 2-2) échange uniquement sur ses protons méthylènes, les traces de deutérium observées sur les protons

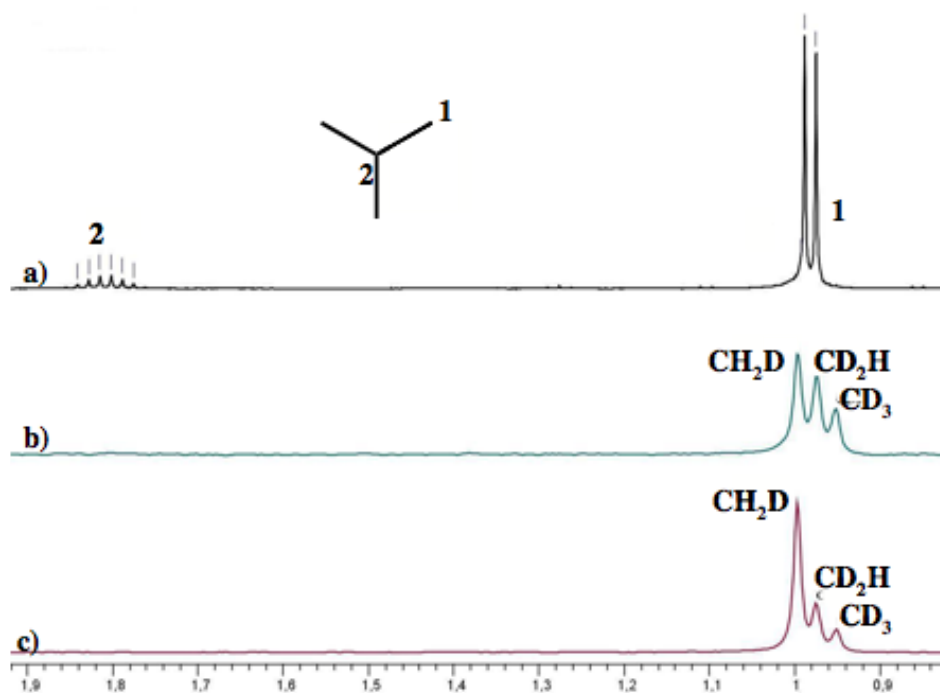
méthyles sont dues à l'isomérisation du 3-ethyl-3-pentylum en 3-ethyl-2-pentylum suivie de la déprotonation et la rédeuteration du 3-ethyl-1-pentene en accord avec le mécanisme (schéma 2-1b). Le 3-MP (figure 2-3) dans les mêmes conditions a échangé régiosélectivement sur le méthyle en position 4 et sur les protons diastérotopes en position 2 et 2'.



**Figure 2-3.** Spectres du 3-MP. (a)  $^1\text{H}$  NMR. (b)  $^2\text{H}$  découplé  $^1\text{H}$  sur 24h après échange avec la D-USY à température ambiante.

L'isobutane n'étant pas la molécule adéquate pour prouver le mécanisme direct ou indirect, son étude de avec la D-USY à température ambiante (figure 2-4) donne cependant des indications sur le type d'enrichissement isotopique. Nous constatons qu'il est du type non-séquentiel déjà évoqué. Le n-Hexane mis dans les conditions identiques sur 24h est resté inerte, en accord avec les résultats publiés par Stepanov sur le n-Butane et la D-ZSM5, constatant que l'échange débute vers 150°C avec une énergie d'activation apparente de 108 kJ. mol<sup>-1</sup>.<sup>35</sup> Certaines de ces expériences répétées sur les autres zéolithes deutérées comme la D-ZSM5 et la Mordénite ont donné des comportements identiques pour la régiosélectivité, les résultats sont regroupés dans le tableau 2-2. Pour le cas de D-ZSM5, avec des canaux plus petits et une grande énergie d'adsorption<sup>36,37,38,39</sup> nous avons augmenté la température de 30 à 40°C pour pouvoir récupérer une quantité exploitable d'alcanes échangés. Tous les résultats sur les isoalcanes à température ambiante obtenus penchent pour un mécanisme d'échange H/D indirect. Ces résultats

confirment que c'est un mécanisme identique à celui publié plus tôt dans la gamme de température de 100 à 150°C.<sup>12,25-28</sup> L'échange H/D se fait exclusivement sur les protons adjacents au carbone tertiaire, donc régiosélectif et mettant en évidence la nécessité d'un passage par un carbocation.



**Figure 2-4.** Spectres de l'isobutane. (a)  $^1\text{H}$  NMR. (b)  $^2\text{H}$  découplé  $^1\text{H}$  après échange avec la D-USY à température ambiante. (a) idem 24h.

## II-) Mise en évidence des espèces alkoxoniums

Dans la deuxième partie de ce chapitre nous essayerons de mettre en évidence la présence résiduelle d'alkoxonium sur le catalyseur, après piégeage de la phase gazeuse d'isoalcane et purge des molécules d'isoalcane non adsorbées dans les pores de la H-USY.

Ces espèces alkoxonium étant la forme la plus stable en équilibre avec les carbocations générés dans les phases initiales (schéma 2-1a),<sup>13,14,15</sup> leur désorption de la surface du catalyseur se fait par transfert d'hydrure méthine provenant d'une molécule nouvellement adsorbée (schéma 2-1c). Le but en première partie est de circuler un mélange connu de 2-MP et l'isobutane-1D (en excès) sur 24h, atteindre ainsi l'équilibre. Et d'autre part de résorber du 2-MP préalablement adsorbé par transfert de deutérum provenant de l'isobutane-1D. Les analyses RMN  $^2\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  nous permettront de localiser et mesurer la répartition du deutérium sur les différents méthynes.

## II-1- Matériel et procédures expérimentales

### II-1-1 Matériel

L'isobutane-1D utilisé a été synthétisé par la procédure mise au point au laboratoire,<sup>40</sup> les analyses RMN et GC ont révélé une pureté de 96%.

### II-1-2 Procédures

Les réactions catalytiques ont été effectuées à pression atmosphérique dans un réacteur en verre avec des zéolithes préalablement activées. Le catalyseur 250 mg de H-USY zéolithes (tableau 2-1) est chargé dans le réacteur, réactivé à 200°C pendant 1h sous flux de N<sub>2</sub> (20ml. min<sup>-1</sup>):

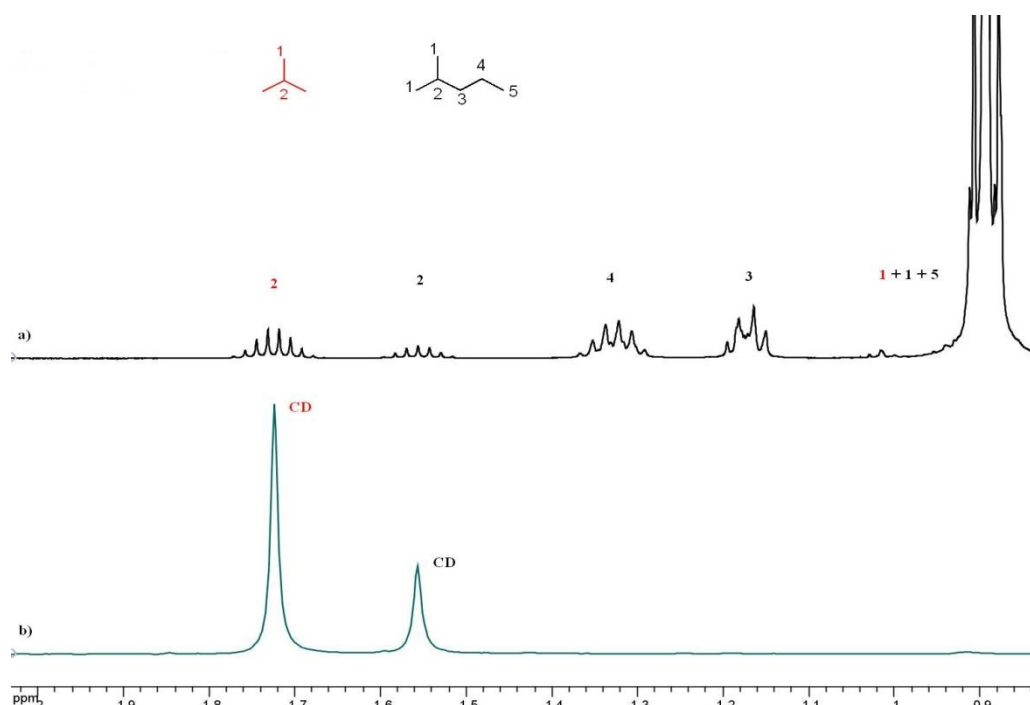
**-Mélange isobutane-1D et 2MP.** Après montage de la boucle de circulation, on injecte 100µl de 2-MP (0,75 mmol) et 50ml d'isobutane (gaz, 2,2mmol) en excès correspondant un ratio 2-MP/isobutane de 2,9. Le mélange d'alcane en phase gazeuse est circulé à l'aide d'une pompe à membrane avec un débit de 20ml.min<sup>-1</sup> sur 24h. Il est piégé après dans un tube en « U » refroidi à -110°C par un mélange EtOH / N<sub>2</sub> liquide, puis transféré dans un tube RMN avec du fréon (F<sub>2</sub>CIC-CFCl<sub>2</sub>) comme solvant et C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> et un mélange connu de CDCl<sub>3</sub> et CHCl<sub>3</sub>.

**-Désorption du 2MP par l'isobutane-1D.** Après montage de la boucle de circulation, on injecte 220 µl de 2-MP (1,66 mmol), la phase gazeuse est circulée à l'aide d'une pompe à membrane avec un débit de 20ml. min<sup>-1</sup> sur 24h. Après piégeage de l'alcane en phase gazeuse, les molécules de 2-MP non liées au catalyseur sont évacuées par une purge de 1h sous flux de N<sub>2</sub> (de 20ml.min<sup>-1</sup>) et une aspiration de 1 h à la pompe (1.10<sup>-2</sup> Torr). On remonte ensuite la boucle de circulation puis injection de l'isobutane-1D. Le mélange des alcanes est piégé ensuite directement dans un tube en U refroidi à -110°C par un mélange EtOH / N<sub>2</sub> liquide, puis transféré dans un tube RMN avec du fréon (F<sub>2</sub>CIC-CFCl<sub>2</sub>) comme solvant et C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> et un mélange connu de CDCl<sub>3</sub> et CHCl<sub>3</sub>.

## II-2 Résultats et discussion

Les résultats de la réaction de l'isobutane-1D et du 2-MP (figure 2-5b) montrent une localisation du deutérium exclusivement sur les positions méthines (-C-H) des isoalcanes et l'apparition de deux molécules supplémentaires ; le 2MP-2-D et l'isobutane. Le deutérium déjà présent sur l'isobutane-1D et du deutérium nouvellement incorporé sur le 2-MP. Cette incorporation estimée

à 3,8 % des molécules 2-MP, provient de l'alternance des phases d'adsorption et désorption du 2-MP et isobutane-1D sur le catalyseur. Cette localisation exclusive en position méthine met ainsi en évidence l'étape du transfert d'hydrure lors de la désorption de l'isoalcanes (figure 2-1c). Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (figure. 2-6c) montre aussi les différentes localisations du deutérium sur les carbones et ses effets de couplage et shift. Ce résultat prouve que le mécanisme d'échange H/D des isoalcanes est indirect, Il passe par un carbocation stabilisé en espèce alkoxy, évoqué plus tôt. L'échange H/D direct des alcanes ne permet pas une accessibilité au proton méthine encombré par sa position, selon les propres formulations des auteurs.<sup>20,21</sup>



**Figure 2-5.** Spectres de l'isobutane-1D +2MP après 24h sur la H-USY. (a)  $^1\text{H}$  NMR. (b)  $^2\text{H}$ découplé  $^1\text{H}$ .

Les résultats de la désorption par l'isobutane-1D du 2-MP résiduel sont similaires que ceux du mélange isobutane-1D + 2-MP sur la localisation du deutérium. Ces résultats étayent l'hypothèse de l'échange indirect en général et soulignent une présence résiduelle permanente d'isoalcanes sur le catalyseur. Ils expliquent aussi la faible quantité d'isoalcanes récupérés après manipulation (entre 45 et 60%). Il faut aussi noter que le test d'isomérisation effectué sur le 3-EP montre que la quantité d'alcanes adsorbés sur le catalyseur est d'environ le 1/3 pendant la circulation (Figure.2-7).

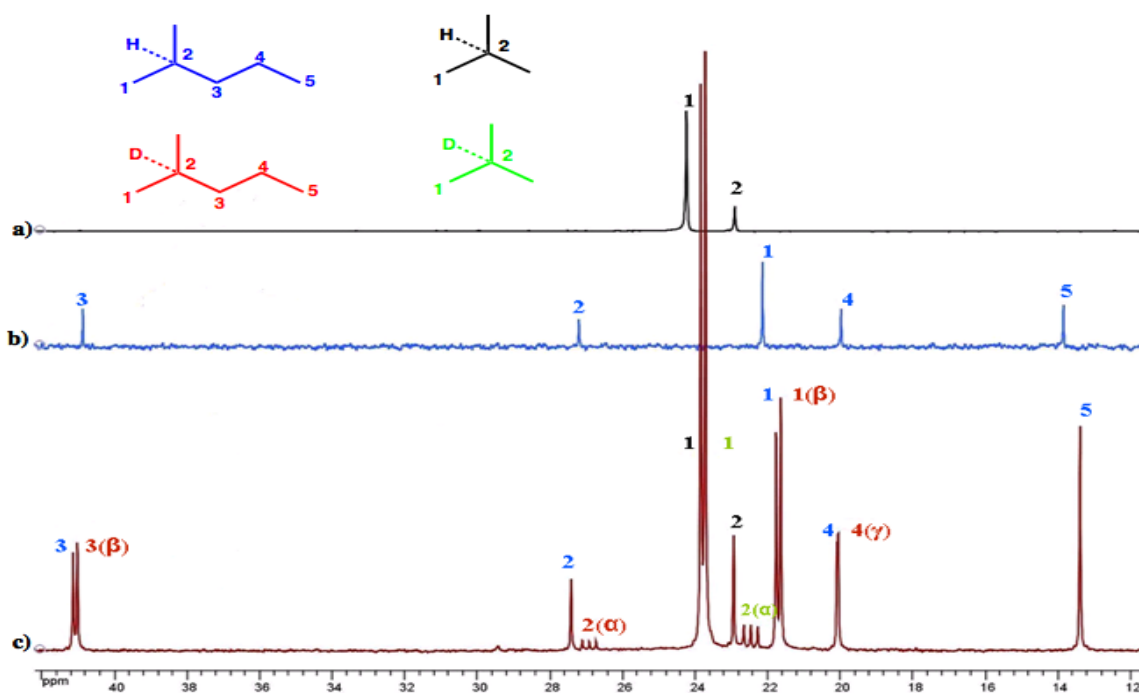


Figure 2-6. Spectres  $^{13}\text{C}$  NMR, (a) de l'isobutane, (b) 2MP, (c) isobutane-1D + 2-MP après 24h sur la H-USY.

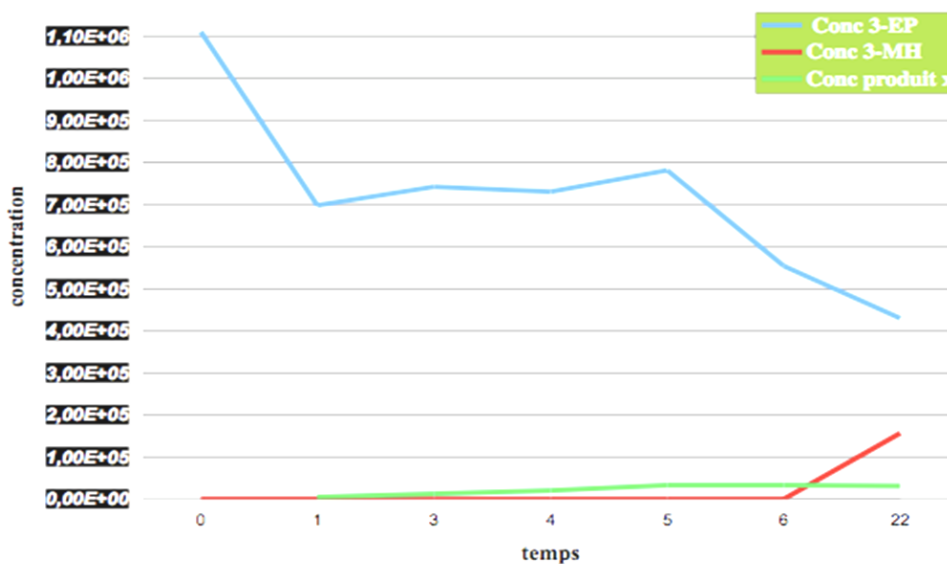
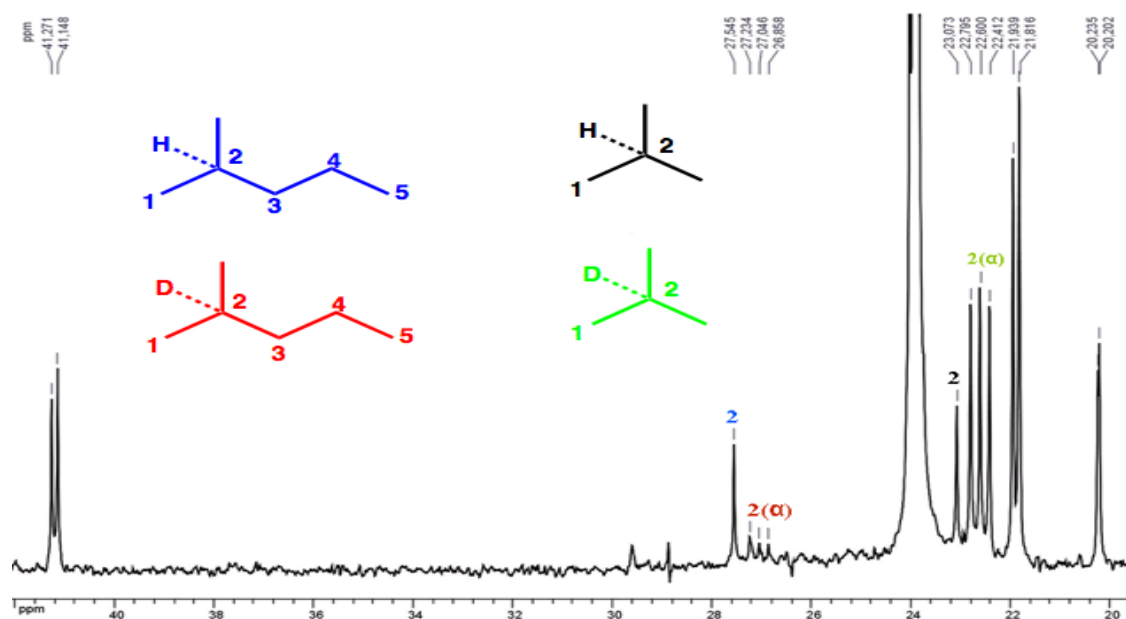


Figure 2-7. Test d'isomérisation du 3-EP en 3-MH (3-méthylhexane) à température ambiante sur la H-USY, circulation 22



**Figure 2-8** Spectres  $^{13}\text{C}$  NMR, (a) désorption par l'isobutane-1D du 2-MP après 24h sur la H-USY.

## Conclusion

Les résultats exposés dans ce chapitre montrent que l'échange H/D à température ambiante entre les zéolithes et les isoalcanes comme l'isobutane, 2-MP, 3-MP et 3EP n'est pas lié à l'accessibilité des protons à la surface du catalyseur, plutôt lié à la réactivité de ces isoalcanes résultant de leur structure moléculaire. Cet échange implique la présence d'un carbocation adsorbé sur la zéolithe, en équilibre avec l'oléfine correspondantes par un processus rapide de protonation / déprotonation avant la désorption par transfert d'hydrure. Cette interprétation est étayée par les réactions secondaires (isomérisations et de migrations d'hydrures) observées lors des échanges H/D opérés à une température supérieure ou égale à 50°C, et à température ambiante sur une longue durée avec un isoalcane plus sensible comme le 3-EP. Les expériences de piégeage d'alkoxonium résiduel et d'incorporation de deutérium par transfert d'hydrure apportent des preuves définitives du passage par un carbocation pendant les échanges H/D des isoalcanes et des zéolithes à température ambiante. Ainsi seuls les alcanes ne donnant pas d'oléfines par déprotonation / reprotonation comme le méthane, l'éthane et le néopentane peuvent échanger directement leurs protons avec les acides solides. Cet échange H/D direct se fait à des

températures beaucoup plus élevées via un mécanisme concerté où l'état de transition est un carbonium à 2 électrons et 3 centres. Le n-Hexane inerte à température ambiante resté cohérent avec les observations faites sur un échange aux températures proches de 150°C indiquant ainsi des fortes présomptions sur un échange via un mécanisme direct.



**Référence :**

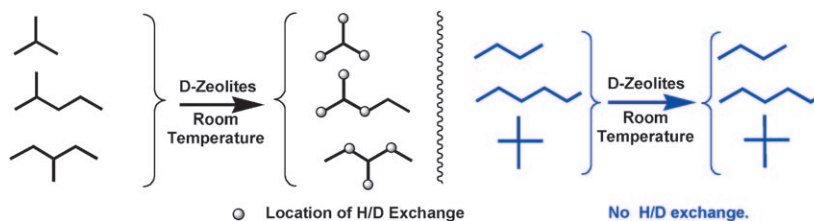
01. Olah, G. A.; Molnar, A.; in *Hydrocarbon Chemistry*, John Wiley, New York, **1995**.
02. Weisz, P. B. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2000**, 35-36, 1-9.
03. Corma, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 559-614.
04. Boronat, M.; Corma, A.; *Appl.Catal. A: General*, **2008**, 336, 2-10.
05. Haag, W. O.; Dessau, R. M. In *Proceedings of the 6th International Congress on Catalysis*; Berlin, **1984** VZ, p.305-316.
06. Kotrel, S.; Knözinger, H. and Gates, B.C., *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2000**, 35-36, 11-20.
07. Olah, G.A.; Prakash, S.K. and Sommer, in *Superacids* J., J. Wiley ed., New York, **1985** (New edition. Olah, G.A.; Molnar, A.; Prakash, S.K. and Sommer, in *Superacids Chemistry* J.; J; Wiley Ed. New York, **2009**).
08. Sommer, J.; Bukala, J., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 370-376.
09. Sommer, J.; Bukala, J. ; Hachoumy, M. and Jost, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3274-3279.
10. Schoofs, B; Schuermans, J.; Schoonheydt, R. A. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2000**, 35-36, 99-111.
11. Sommer, J.; Jost, R. and Hachoumy, M., *Catalysis Today*, **1997**, 38, 309-319.
12. Huang, J; Jiang, Y.; Marthala, V. R. R.; Hunger, M, *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**; 130(38); 12642-44.
13. Haw, J.F.; Nicholas, J.B.; Xu, T. Beck, L.W. and Ferguson, D.B., *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 259-267.
14. Haw, J.F., *Pys.Chem.Chem.Phys.* **2002**, 4, 5431
15. Sauer, J. Tuma, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4769-4771.
16. Boronat, M. Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3300-3309.
17. Stepanov, A. G.; Luzgin, M. V.; Rommanikov, V.N. Zamaraev, K.I., *J.Am.Chem.Soc*, **1995**, 117, 3615-3616.
18. Luzgin, M. V.; Rommanikov, V.N.; Stepanov, A. G. Zamaraev, K.I., *J.Am.Chem.Soc*, **1996**, 118, 10890-10891.
19. Franco, M.; Rosenbach, N., Jr.; Ferreira, G. B.; Guerra, A. C. O.; Kover, W. B.; Turci, C. C.; Mota, C. J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**; 130, 1592-1600.
20. Truitt, M. J.; Rovira, R.; White, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1847-1852.
21. Sremaniak L. S; Whitten J. L; Truitt M. J; White J. L *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 20762-64.
22. Kramer, G.M.; Van Santen, R.A.; Eneis, C.A.; Nowak, A.K *Nature*. **1993**, 363, 529-531.
23. Schoofs, B.; Martens, J. A.; Jacobs, P. A.; Schoonheydt, R. A. *J. Catal.* **1999**, 183, 355-367.
24. Walspurger, S.; Sun, Y; Sido, A. S. S.; Sommer, J. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 18368-73.
25. Hindin, S.G.; Mills, G.A.; Oblad, A.G. *J.Am.Chem.Soc.*, **1951**, 73, 219-281.
26. Engelhardt, J., and Hall, W. K., *J. Catal.* **1995**, 151, 1-9.
27. Sommer, J.; Hachoumy, M.; Garin, F.; Barthomeuf, D.; Vedrine, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1135-1136.

28. Sommer, J.; Habermacher, D.; Hachoumy, M.; Jost, R.; Reynaud, A. *Applied catalysis A General* . **1996** ,146, 193-205.
29. Olindo, R.; Goepfert, A.; Habermacher, D.; Sommer, J.; Pinna, F. *J. Catal.* **2001**, 197, 344-349.
30. Louis, B.; Walspurger, S.; Sommer, J. *Catal. Lett.* **2004**, 93, 81-84.
31. Fujiwara, F. Y.; Martin, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7625.
32. Jameson .C. J, Osten. H. J in “*Theoretical aspects of the isotope effect on nuclear shielding,*” in Annual Reports on NMR Spectroscopy, G. A. Webb, ed. Academic Press, London, **1986**, Vol. 17, 1-78
33. Dziembowska, T.; Hansen, P.E. and Z. Rozwadowski, Z., *Progress in NMR Spectroscopy*, **2004**, 45, 1-29
34. Vollhardt, P.C.K. , in Organic Chemistry, Freeman, W.H. and Co, New York, 1987. p.465.
35. Arzumanov, S.S. ; Stepanov, A.G. and Freude, D. , *J.Chem.Phys. C*, **2008**, 112, 11869-11874.
36. Baerlocher, C., Meier, W. M.; Olson, D. H. in *Atlas of Zeolite Framework Types*, Elsevier, 5th Ed., **2001**;
37. Eder, F.; Lercher, J. A. *Zeolites* **1997**, 18, 75-81.
38. Denayer J. F.; Souverijns, W.; Jacobs, P. A.; Martens, J. A.; Baron, G. V. *J. Phys. Chem. B* .**1998**, 102, 4588-4597.
39. Denayer J. F.; Baron, G. V. *Adsorption*. **2005**, 11, 85-90.
40. Sassi, A, Coepfert .A, Sommer. J, Esteves .P. M, Mota. C. J ; *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1999** Vol 42 (11) 1023 – 1030.

**Reaction Mechanisms**

A. S. S. Sido, S. Walspurger,  
J. Barbiche, J. Sommer\* ..... ■■■-■■■

**Room-Temperature Alkane Reactivity  
in Zeolites: An H/D Exchange Study**



**Regioselective H/D exchange** occurs between isoalkanes and acidic zeolites at room temperature and it is shown that the main factor controlling the reaction is not the accessibility to the acid sites (see scheme). The deute-

rium-labeling in various small alkanes is best rationalized by mechanistic schemes typical of classic organic chemistry involving carbocationic intermediates related to the intrinsic reactivity of the alkanes.

# Room-Temperature Alkane Reactivity in Zeolites: An H/D Exchange Study

Abdelkarim Sani Souna Sido, Stéphane Walspurger, Jérémy Barbiche, and Jean Sommer\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** As evidenced by H/D exchange with acidic zeolites, isoalkanes react readily at room temperature whereas linear alkanes do not. The observed regioselectivity of the exchange process demonstrates that the main factor controlling the reaction is not the accessibility to the acid sites, but the intrinsic reactivity of the alkane. The mechanism is best rationalized by classic organic chemistry involving carbocationic intermediates including the Markovnikov rule.

**Keywords:** alkanes • carbocations • isotopic labeling • reaction mechanisms • solid acids

## Introduction

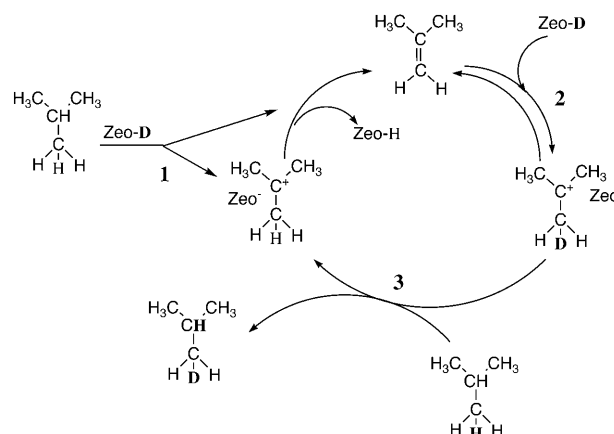
The catalytic transformation of alkane C–H and C–C bonds by microporous and mesoporous crystalline solid acids has been industrially exploited in processes such as catalytic cracking, reforming, hydroisomerization, oligomerization, and disproportionation.<sup>[1,2]</sup> Considering the economic importance of these reactions, a better understanding of the mechanisms should be of interest as it may help to increase selectivity, minimize the formation of unwanted products, and prolong catalyst lifetime.

However, to understand catalytic hydrocarbon conversion over a solid acidic catalyst, we need to focus on generally agreeing on the role of carbocations as intermediates in the process and the lack of experimental information on their mode of formation.<sup>[3,4]</sup> On the basis of the initial product distribution at high temperature, the Haag–Dessau mechanism<sup>[5,6]</sup> ( $\sigma$  bond protolysis as in superacids<sup>[7–9]</sup>) is generally suggested as the first alkane activation step, but hydride abstraction, oxidation, and alkene impurities have also been evoked to account for the formation of the cationic intermediate.<sup>[10–12]</sup>

Simple carbenium ions are generally considered as transient species (unless they have a large charge delocalization) within the zeolite channels and that the most stable inter-

mediates are the framework-bound alkoxy species.<sup>[13–15]</sup> The existence of carbenium ions as short-lived reaction intermediates in equilibrium with the alkoxy species is supported by the Koch reaction, the halogen switch reaction,<sup>[16–18]</sup> single-event microkinetics,<sup>[19]</sup> and theoretical calculations.<sup>[20]</sup>

The regioselective H/D exchange that occurs at 150 °C between isoalkanes and acidic silicoaluminates or zeolites has also been rationalized by the existence of carbocationic intermediates (see Scheme 1).<sup>[10,21–24]</sup> Whereas all the protons of the zeolite can be exchanged by D<sub>2</sub>O, as shown by titration experiments, only a very small number of active sites are able to generate a low concentration of carbocations as steady-state reaction intermediates<sup>[19]</sup>



Scheme 1. H/D exchange via carbocations.

Recently, H/D exchange between perdeuterated isobutane and the H-ZSM5 zeolite was even observed at room temperature, but a different mechanism was suggested.<sup>[22]</sup>

[a] Dr. A. S. S. Sido, Dr. S. Walspurger, J. Barbiche, Prof. Dr. J. Sommer  
Institut de Chimie Associé au CNRS (UMR 7177)  
Institut de Chimie de Strasbourg  
4, rue B. Pascal, 67000 Strasbourg (France)  
E-mail: sommer@chimie.u-strasbg.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200902624>.

Truitt et al. observed the same regioselective exchange limited to methyl groups, as observed previously at 150 °C,<sup>[10,21–24]</sup> but suggested that the exchange process at room temperature occurred directly following the model (Scheme 2) proposed earlier for H/D exchange with methane at 400 °C,<sup>[23,24]</sup> rationalizing the regioselectivity by the easier access of methyl hydrons<sup>[25]</sup> to the catalyst surface in comparison with the methine hydron.

However, with isobutane it is clear that both direct H/D exchange with the surface (Scheme 2) and indirect exchange via *tert*-butyl carbenium ions (Scheme 1) will lead to the same regioselective exchange on the methyl groups. For this reason, to check whether the mechanism would indeed be different at room temperature, we reinvestigated the hydron exchange that occurs at room temperature between various small alkanes and deuteriated zeolites and herein we describe our results.

## Results and Discussion

Isotopic-labeling is one of the most efficient tools for gaining an insight into the early interaction between hydrocarbons and acidic catalysts.<sup>[26]</sup> With this technique, the interaction of hydrocarbons with the acidic protons of the catalyst, which involves fast hydron exchange, can be monitored at an early stage. The regioselective H/D exchange between isobutane and acidic silicoaluminates at 150 °C was first observed as early as 1950 by Hindin et al.<sup>[21]</sup> using mass spectrometry as the analytical tool. They suggested a mechanism involving a carbocationic intermediate (*tert*-butyl cation), in equilibrium with isobutene, that underwent rapid deprotonation and redeuteration to give, as expected from the Mar-

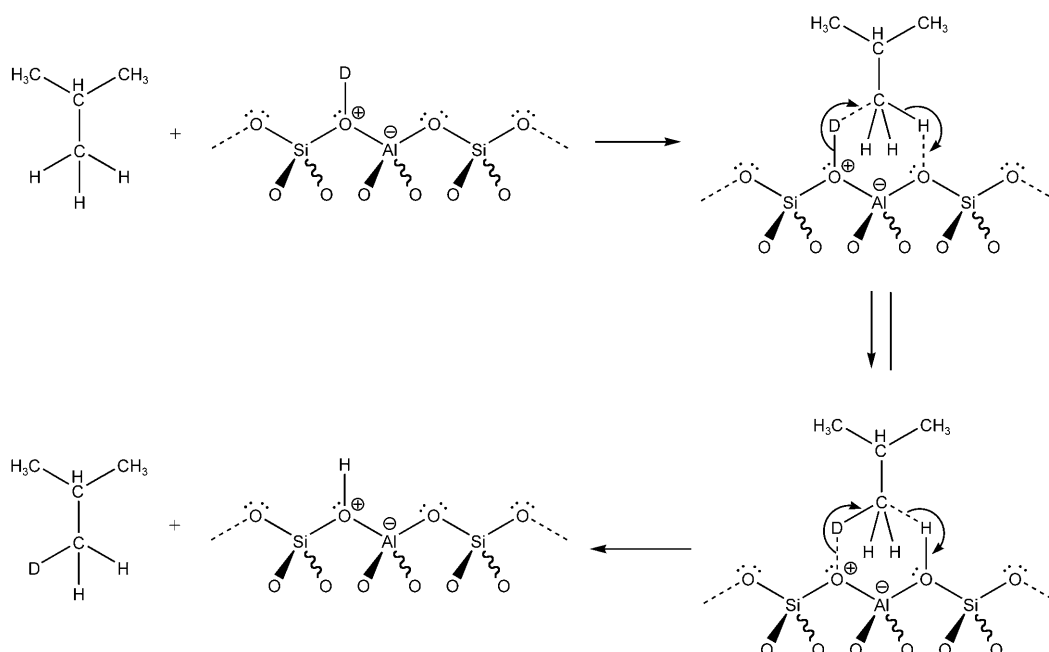
kovnikov rule,<sup>[27]</sup> regioselective deuteration of the methyl groups before hydride transfer from another isobutane molecule induced the desorption. They highlighted the similarity of this process with the regioselective exchange between isobutane and deuteriated sulfuric acid observed the previous year by Otvos and co-workers.<sup>[28]</sup>

During the last two decades the improvements in high-field multinuclear NMR, MAS-NMR, FTIR, UV/Vis, and MS techniques have facilitated the experimental reinvestigation of H/D exchange between various small alkanes (C<sub>1</sub> to C<sub>7</sub>) and deuteriated solid acids. The reaction has been extensively studied with zeolites,<sup>[11,29–34]</sup> sulfated zirconias,<sup>[35–37]</sup> and heteropolyacids.<sup>[38]</sup> The results have consistently shown that, at temperatures around 100–150 °C, hydron exchange occurs readily with branched alkanes whereas linear alkanes are practically unreactive under the same conditions. Independently of the branched alkane and of the acidic catalyst, the exchange takes always place regioselectively at the hydrons vicinal to the branching.

To rationalize the regioselectivity of the exchange process there has been general agreement<sup>[11,31,32,34]</sup> that with solid acids the mechanism (Scheme 1) is similar to that proposed for the reaction between isobutane and D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>[39]</sup> that is, the reaction proceeds via carbocationic intermediates.

In contrast, for methane, ethane, or neopentane, in which only primary protons are available, higher temperatures are necessary to observe the exchange process and it was proposed that for these compounds the exchange takes place in a concerted step involving a pentacoordinated carbon as the transition state similar to a carbonium ion, as shown in Scheme 2.<sup>[33,24,40–42]</sup>

Much experimental work, often associated with theoretical calculations, has been published<sup>[24,41–44]</sup> in relation to





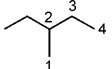

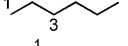

Scheme 2. The direct H/D exchange mechanism.

linear alkanes with the observation that H/D exchange between these alkanes (which are much less reactive than branched alkanes) and zeolites occurred at higher temperatures (150–500 °C, depending on the alkane and the zeolite). For linear alkanes, which exchange hydrogens at temperatures above 150 °C, most probably both mechanisms are involved.

In comparison with isobutane, other alkanes, such as 2-methylpentane, 3-methylpentane, *n*-butane, and *n*-hexane, are better models for studying the regioselectivity of the exchange as the accessibility of the various protons to the acid sites of the surface is quite different. A comparison of  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra, recorded before and after contact of these alkanes with various deuteriated zeolites, provides specific information on the regioselectivity of the exchange process.

For comparison, we have also reinvestigated the exchange that occurs between deuteriated zeolites and isobutane. Our results are collected in Table 1.

Table 1. H/D exchange between alkanes and D-zeolites.

Alkane	Entry	Zeolite	Time [h]	% exchange by positions <sup>[a,b]</sup>				
				1	2	3	4	5
	1	D-USY	3	1.0 <sup>[a]</sup> (28) <sup>[b]</sup>	–	/	/	/
	2	D-USY	16	3.4 (94)	–	/	/	/
	3	D-USY	3	1.3 (24)	–	2.8 (52)	–	–
	4	D-USY	16	3.7 (69)	–	4.0 (74)	–	–
	5	D-MOR	3	1.7 (45)	–	2.3 (61)	–	–
	6	D-MOR	16	2.4 (63)	–	3.3 (87)	–	–
	7	D-ZSM5	3	0.08 (5.7)	–	0.1 (7.1)	–	–
	8	D-ZSM5	16	0.17 (12)	–	0.2 (14)	–	–
	9	D-USY	3	1.4 (23)	–	1.6 (26)	–	/
	10	D-USY	16	2.0 (29)	–	1.8 (32)	–	/
	11	D-USY	24	–	–	/	/	/
	12	D-USY	24	–	–	–	/	/
	13	D-USY	24	–	/	/	/	/

[a] Atom % for each position. [b] % of statistical distribution.

**Exchange between D-USY and isobutane (iB):** The expected statistical distribution of deuterium between  $125 \times 10^{-3}$  g of D-USY (titrated as  $4 \times 10^{-3}$  mol acid sites per g) and  $1.5 \times 10^{-3}$  mol of isobutane (nine exchangeable protons) is 3.6% deuterium. When isobutane (2-methylpropane) was recirculated over a sample of  $\text{D}_2\text{O}$ -exchanged USY at room temperature over 3 h, the  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectrum of the alkane (Figure 1b) quenched in the recirculation loop revealed a deuterium content of approximately 1.0% deuteration of the methyl hydrogens (28% of the statistical distribution, s.d.).

Remarkably, as a result of the isotope effect on chemical shifts,<sup>[45–47]</sup> three isotopologues are observed: Three peaks assigned to  $\text{CDH}_2$ ,  $\text{CD}_2\text{H}$ , and  $\text{CD}_3$  can be seen. This nonsequential isotopic enrichment at the initial stage, when the

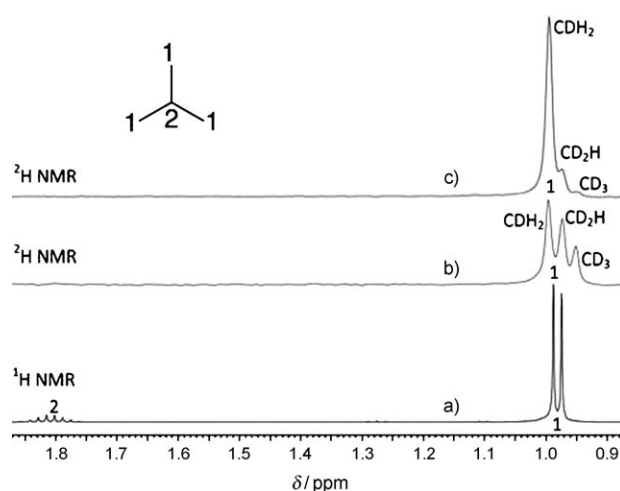


Figure 1.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of isobutane (a) and  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectra of isobutane after exchange with D-USY at room temperature after 3 h (b) and after 16 h (c).

catalyst is still richer in deuterium, has already been described by Hindin et al.<sup>[21]</sup> and later by Schoofs et al.<sup>[34]</sup> on the basis of a mass spectral kinetic analysis. This phenomenon probably originates from the slow desorption of adsorbed species relative to the deprotonation/reprotonation process. In contrast, in the case of direct exchange, as with methane or neopentane, the incorporation of deuterium has been shown to be sequential.<sup>[33]</sup>

When the same experiment was repeated over 16 h, the  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectrum of the recovered alkane (Figure 1c) showed mostly the monodeuteriated isotopologue

with 3.4% of deuterium in the methyl protons (94% of the statistical distribution at equilibrium was reached). As a result of the equilibrium associated with such a H/D exchange reaction, the monodeuteriated isotopologue is the major product after a long contact time.

**Exchange between D-USY and 2-methylpentane (2MP):** The expected statistical distribution (s.d.) of deuterium that results from H/D exchange between  $125 \times 10^{-3}$  g of D-USY and  $1.1 \times 10^{-3}$  mol of 2MP is 5.4% deuterium in each exchangeable hydrogen.

When 2-methylpentane was recirculated for 3 h over a sample of  $\text{D}_2\text{O}$ -exchanged USY at room temperature and trapped, the  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectrum of the alkane (Figure 2b) quenched at the outlet of the reactor revealed

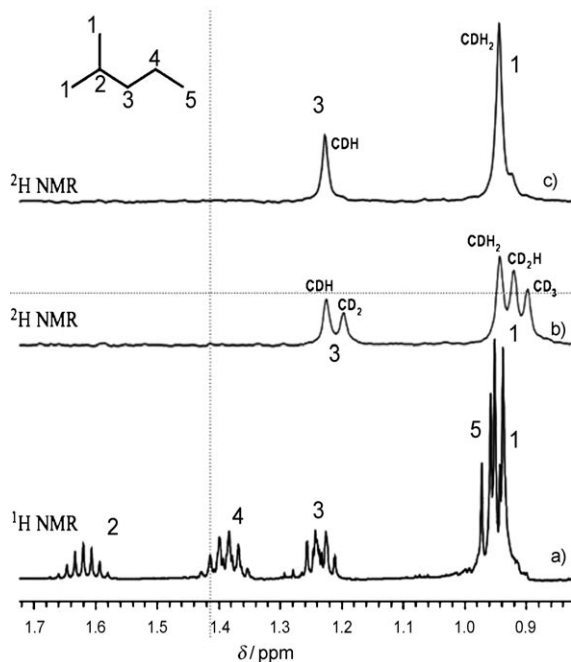


Figure 2.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 2-methylpentane (a) and  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectra of 2-methylpentane after exchange with D-USY at room temperature after 3 h (b) and after 16 h (c).

that only hydrons next to the branching carbon were exchanged: 1.3% of deuterium (24% of the s.d.) in the methyl groups and 2.8% of deuterium (52% of the s.d.) at the  $\alpha$ -methylene position (Table 1, entry 3) with a ratio close to 2:6 between the methylene and methyl deuterons. Neither the  $\beta$ -methylene protons nor the more accessible terminal methyl group were involved in the H/D exchange. Again, as a result of the isotope effect on chemical shifts,<sup>[47–49]</sup> various isotopologues are observed in the early stages of the exchange process: Three peaks assigned to  $\text{CDH}_2$ ,  $\text{CD}_2\text{H}$ , and  $\text{CD}_3$  for the methyl group and two peaks assigned to  $\text{CDH}$  and  $\text{CD}_2$  for the  $\alpha$ -methylene group (Figure 2b).

When the same experiment was repeated over 16 h, the  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectrum of the alkane (Figure 2c) showed a large excess of the monodeuteriated isotopologue:  $\text{CDH}_2$  (3.7% of deuterium, i.e., 69% of the s.d.) and  $\text{CDH}$  (4.0% of deuterium, i.e., 74% of the s.d.) lines resulting from deuteration at the carbon atoms C-1 and C-3, respectively. No deuteration was observed either in the  $\beta$ -methylene nor in the more accessible terminal methyl group.<sup>[50]</sup> Although the ratio of the methylene/methyl deuterons was close to 2:6, we observed that, in general, the deuteration content in the methylene group was nevertheless slightly higher than in the methyl groups.

This also supports the participation of alkene intermediates in the mechanism as the Saytzev rule<sup>[27]</sup> favors the more branched alkene 2-methyl-2-pentene over 2-methyl-1-pentene.

These experiments were repeated with other deuteriated zeolites such as Mordenite and MFI and the same regioselective exchange was observed.

Similarly to the H/D exchange between isobutane and zeolite D-USY, we observed a nonsequential exchange. Furthermore, by changing the zeolite from D-USY to D-MOR and D-ZSM5, we have shown that the nonsequential exchange is enhanced in the latter. In full agreement with the adsorption data published by Lercher and co-workers,<sup>[41,42]</sup> higher adsorption (and desorption) energies for D-MOR and D-ZSM5 may lead to a situation in which the statistical distribution of deuterium is essentially not reached because the desorption rate is limited by the high energy required for this step.

#### Exchange between D-USY and 3-methylpentane (3MP):

Under the same conditions, 3MP exchanged its diastereotopic protons located on the C-3 atom and the methyl protons next to the branching. The external methyl groups remained unchanged (Figure 3), in full agreement with the suggested mechanism.

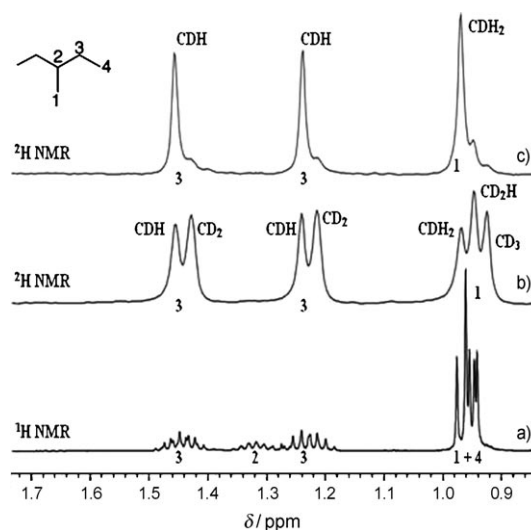


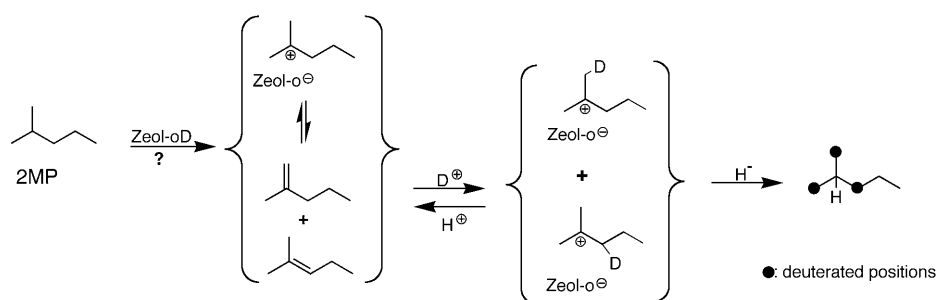
Figure 3.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 3-methylpentane (a) and  $^1\text{H}$ -decoupled  $^2\text{H}$  NMR spectra of 3-methylpentane after exchange with D-USY at room temperature after 3 h (b) and after 16 h (c).

#### Exchange between D-USY and *n*-butane (*n*B) or *n*-hexane (*n*H):

Recently, Stepanov<sup>[44]</sup> showed that in the presence of H-ZSM5, deuteriated *n*-butane starts exchanging its hydrons at 150 °C. However, as expected as a result of the absence of reactive tertiary hydrogen atoms, neither *n*B nor *n*H showed any reactivity at room temperature even after 24 h of contact with D-USY.

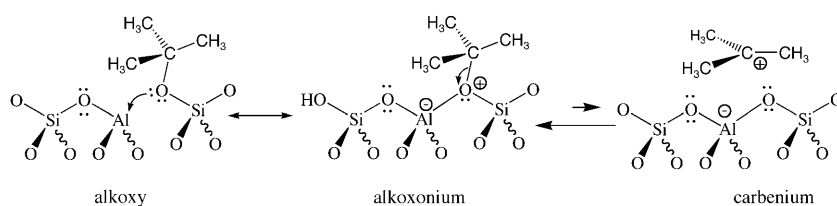
These data are in accordance with the suggestion that at room temperature the mechanism for the H/D exchange between isoalkanes and zeolites is the same as the mechanistic interpretation published earlier for this reaction at 100–150 °C.<sup>[10,32,37,49]</sup> The exchange takes place exclusively with the hydrons next to the tertiary center, as suggested in Scheme 3.





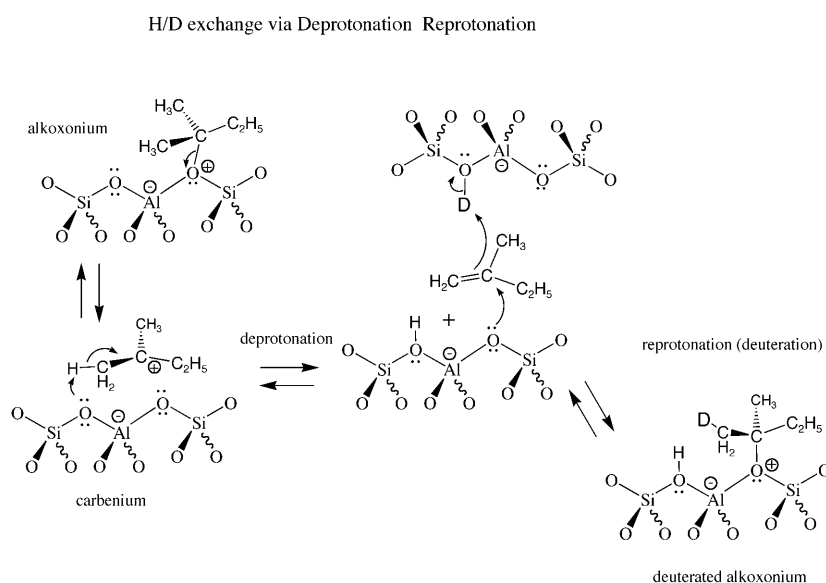
Scheme 3. H/D exchange scheme for 2MP.

The exact nature of the intermediates (carbenium or oxonium ions) is difficult to determine experimentally (Scheme 4). As in any solvent, carbenium ions are not free



Scheme 4. Equilibrium between alkoxy species and carbenium ions.

but solvated. In zeolites, the most stable species is the so-called alkoxy species, which is a resonance form of the oxonium ion. In the zeolitic-confined environment, concerted steps are most probably involved, as suggested in Scheme 5. Tertiary hydride transfer from another alkane to the deuterated cation occurs before desorption of the regioselectively deuterated alkane.



Scheme 5. H/D exchange by deprotonation/reprotonation.

## Conclusion

The results reported herein show that H/D exchange at room temperature between isobutane (or any other isoalkane) and zeolites is better related to the reactivity of the isoalkane than to the accessibility of the protons at the surface of the solid acid. Although the observation of the initial formation of a weak hydrogen bond between the alkane and the zeolite is supported by various techniques, the exchange process between isoalkanes and acidic zeolites is best rationalized by the involvement of adsorbed carbenium ions, in equilibrium with the corresponding olefin, in a fast protonation/deprotonation process before desorption by hydride transfer. However, those alkanes that cannot give an olefin by deprotonation, for example, methane, ethane, and neopentane, undergo direct H/D exchange with solid acids, albeit at much higher temperatures, by a concerted mechanism in which the transition state resembles that of a two-electron–three-center carbonium ion.

For linear alkanes, which exchange hydrons at temperatures above 150 °C, both mechanisms most probably are involved.

The fundamental question that still needs to be answered is “How can tertiary alkanes (so-called isoparaffins), which are known to be quite unreactive, be activated by solid acids at such low temperatures?”. Certainly more experimental and theoretical work will be necessary to solve this conundrum.

## Experimental Section

**Materials and sample preparation:** Zeolites: FAU (USY, Si/Al=2.8; CBV500), MFI (Si/Al=15; CBV3024E), and MOR (Si/Al=10.3; CBV20A) were obtained from Zeolyst International in the  $\text{NH}_4^+$  form and activated at 550 °C over 4 h. The number of exchangeable hydrons was determined by using a method based on H/D exchange between  $\text{D}_2\text{O}$  and catalysts.<sup>[49,50]</sup> *n*-Butane (99.95%, Alphagaz), isobutane (99.95%, Air Products), 2-methylpentane (99%+, Alfa



Aesar), 3-methylpentane (99%+, Acros), and *n*-hexane (99%+, Aldrich) were checked by GC and used without further purification.

**General experimental procedures:** Catalytic reactions were performed in an all-glass grease-free batch recirculation reactor at atmospheric pressure. About 125 mg of USY, MOR, and MFI zeolites were first activated at 550 °C under air for 4 h. Then the temperature was lowered to 200 °C and a flow of dry N<sub>2</sub> (40 mL min<sup>-1</sup>) containing 3 mol% D<sub>2</sub>O was passed for 1 h over the samples followed by a N<sub>2</sub> purge for 30 min. The reactor was then cooled to room temperature and the alkane (ca. 150 μL, 1.1 mmol in the case of 2MP, 145 μL, 1.1 mmol of 3MP, 143 μL, 1.1 mmol of *n*-hexane, 34 mL (gas), 1.5 mmol of isobutene, and 6% butane in N<sub>2</sub>) was introduced into the recirculation loop. The amount of protons provided by the hydrocarbon was in large excess compared with the acid deuterons because the concentrations of the D<sub>2</sub>O-exchanged acid sites at 200 °C, as determined by the NMR method,<sup>[49,50]</sup> were found to be 4.4, 1.9, and 1.0 mmol H<sup>+</sup> g<sup>-1</sup> for USY, MOR, and ZSM5, respectively. The gas-phase mixture (hydrocarbon and nitrogen) was circulated by a membrane pump at a recirculation rate of 20 mL min<sup>-1</sup>. After a given amount of time the alkane was collected in a precooled U-tube (ethanol/liquid nitrogen) and transferred to an NMR tube using CF<sub>2</sub>ClCFCl<sub>2</sub> as the solvent containing a known mixture of CDCl<sub>3</sub> and CHCl<sub>3</sub> used as an internal quantitative standard.

**NMR analyses:** <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H, (<sup>1</sup>H-decoupled) <sup>2</sup>H, and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on an AV 500 Bruker spectrometer with a 5 mm <sup>2</sup>H/<sup>1</sup>H probe and fluorine lock. Spectra were recorded with 32 scans and a 90° pulse over a range of 8.5 ppm. Spectra were acquired with 4K real data and a 3.1 s acquisition time. Proton broad-band decoupling was achieved by using a WALTZ64 sequence. The temperature was controlled at 298 K for all the samples and the data was processed with line-broadening of 0.25 Hz. Free induction decays (FID) were recorded in quantitative mode with a 30° flip angle preparation pulse and around 4 and 3 s recycle delays for <sup>1</sup>H and <sup>2</sup>H NMR spectroscopy, respectively. The <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded over a bandwidth of 100 ppm and were proton-decoupled using a WALTZ64 sequence. 64K real data points were acquired with a 30° pulse, a 2.6 s acquisition time, and 0.5 s relaxation delay. CDCl<sub>3</sub> was used as the internal reference.

## Acknowledgements

The authors thank the Locker Hydrocarbon Institute (USC, Los Angeles), the CNRS and the Ministère de la Recherche for financial support.

- G. A. Olah, Á. Molnár, *Hydrocarbon Chemistry*, Wiley, New York, 2003.
- P. B. Weisz, *Microporous Mesoporous Mater.* **2000**, 35–36, 1–9.
- A. Corma, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559–614.
- A. Boronat and A. Corma, *Appl. Catal. A* **2008**, 336, 2–10.
- W. O. Haag, R. M. Dessau, *Int. Congr. Catal. [Prog.] 8th* **1984**, 305–316.
- S. Kotrel, H. Knozinger, B. C. Gates, *Microporous Mesoporous Mater.* **2000**, 35–36, 11–20.
- G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Superacids*, Wiley, New York, 1985.
- J. Sommer, J. Bukala, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 370–376.
- J. Sommer, J. Bukala, M. Hachoumy, R. Jost, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3274–3279.
- B. Schoofs, J. Schuermans, R. A. Schoonheydt, *Microporous Mesoporous Mater.* **2000**, 35–36, 99–111.
- J. Sommer, R. Jost, M. Hachoumy, *Catal. Today* **1997**, 38, 309–319.
- J. Huang, Y. Jiang, V. R. R. Marthala, M. Hunger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12642–12644.
- J. F. Haw, J. B. Nicholas, T. Xu, L. W. Beck, D. B. Ferguson, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 259–267.
- J. O. Ehresmann, W. Wang, B. Herreros, D. P. Luigi, T. N. Venkatraman, W. G. Song, J. B. Nicholas, J. F. Haw, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10868.
- C. Tuma, J. Sauer, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4847–4849; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4769–4771.
- M. V. Luzgin, V. N. Romannikov, A. G. Stepanov, K. I. Zamaraev, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10890–10891.
- A. G. Stepanov, M. V. Luzgin, V. N. Romannikov, K. I. Zamaraev, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3615–3616.
- M. Franco, N. Rosenbach, G. B. Ferreira, A. C. O. Guerra, W. B. Kover, C. C. Turci, C. J. A. Mota, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1592–1600.
- J. W. Thybaut, C. S. L. Narasimhan, G. B. Marin, J. F. M. Denayer, G. V. Baron, P. A. Jacobs, J. A. Martens, *Catal. Lett.* **2004**, 94, 81–88.
- M. Boronat, P. M. Viruela, A. Corma, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3300–3309.
- S. G. Hindin, G. A. Mills, A. G. Oblad, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 219–278.
- M. J. Truitt, S. S. Toporek, R. Rovira-Truitt, J. L. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1847–1852.
- L. S. Sremaniak, J. L. Whitten, M. J. Truitt, J. L. White, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 20762–20764.
- G. M. Kramer, R. A. Van Santen, C. A. Eneis, A. K. Nowak, *Nature* **1993**, 363, 529–531.
- J. F. Bunnet, R. A. Y. Jones, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1115–1116. Hydron is the name given to positive hydrogen ions without regard for nuclear mass or to positive ions formed from natural hydrogen (hydrogen that has not been subjected to isotope separation).
- J. Sommer, S. Walspurger in *Deuterium-labelling in Mechanistic Studies on Heterogeneous Acid–Base Catalysts* (Eds.: J. S. J. Hargreaves, S. D. Jackson, G. Webb), Imperial College Press, London, **2006**, pp. 1–25.
- K. P. C. Vollhardt, *Organic Chemistry*, Freeman, New York, **1987**, p. 464.
- O. Beeck, J. W. Otvos, D. P. Stevenson, C. D. Wagner, *J. Chem. Phys.* **1949**, 17, 418–419.
- C. J. A. Mota, R. L. Martins, *J. Chem. Soc. Chem. Comm* **1991**, 171–173.
- C. J. A. Mota, L. Nogueira, W. B. Kover, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1121–1123.
- J. Sommer, M. Hachoumy, F. Garin, D. Barthomeuf, J. Vadrine, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1135–1136.
- J. Engelhardt, W. K. Hall, *J. Catal.* **1995**, 151, 1–9.
- B. Schoofs, J. A. Martens, P. A. Jacobs, R. A. Schoonheydt, *J. Catal.* **1999**, 183, 355–367.
- B. Schoofs, J. Schuermans, R. A. Schoonheydt, *Microporous Mesoporous Mater.* **2000**, 35–36, 99–111.
- W. M. Hua, A. Sassi, A. Goepfert, F. Taulelle, C. Lorentz, J. Sommer, *J. Catal.* **2001**, 204, 460–465.
- M. Haouas, S. Walspurger, F. Taulelle, J. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 599–606.
- J. Sommer, D. Habermacher, M. Hachoumy, R. Jost, A. Reynaud, *Appl. Catal. A* **1996**, 146, 193–205.
- N. Essayem, G. Coudurier, J. C. Vadrine, D. Habermacher, J. Sommer, *J. Catal.* **1999**, 183, 292–299.
- J. W. Otvos, D. P. Stevenson, C. D. Wagner, O. Beeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5741–5746.
- J. M. Vollmer, T. N. Truong, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 6308–6312.
- J. A. Lercher, R. A. Vansanten, H. Vinek, *Catal. Lett.* **1994**, 27, 91–96.
- T. F. Narbeshuber, M. Stockenhuber, A. Brait, K. Seshan, J. A. Lercher, *J. Catal.* **1996**, 160, 183–189.
- P. M. Esteves, M. A. C. Nascimento, C. J. A. Mota, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 10417–10420.
- A. G. Stepanov, S. S. Arzumanov, M. V. Luzgin, H. Erns, D. Freude, V. N. Parmon, *J. Catal.* **2005**, 235, 221–228.
- T. Dziembowska, P. E. Hansen, Z. Rozwadowski, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2004**, 45, 1–29.

- [46] C. J. Jameson, H. J. Osten, *Theoretical Aspects of the Isotope Effect on Nuclear Shielding*, Academic Press, London, **1986**, p. 1–78.
- [47] The  $^1\text{H}$ -decoupled  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of this sample also indicates that only the partially deuteriated C-1 and C-3 show the  $\alpha$ -deuterium isotope effect, whereas C-2 and C-4 experience a  $\beta$ -deuterium isotope effect with there being no observable effect on C-5 (see the Supporting Information).
- [48] J. Sommer, M. Hachoumy, F. Garin, D. Barthomeuf, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5491–5492.
- [49] R. Olindo, A. Goepfert, D. Habermacher, J. Sommer, F. Pinna, *J. Catal.* **2001**, *197*, 344–349.
- [50] B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *Catal. Lett.* **2004**, *93*, 81–84.

Received: September 23, 2009

Revised: November 20, 2009

Published online: ■■■■, 2010

## **CHAPITRE -3:**

# **Zéolithes : une alternative aux superacides liquides.**

---

Depuis les années 1950 le choix des catalyseurs en chimie des hydrocarbures est de plus en plus orienté vers des matériaux du type zéolithes, car les zéolithes sont les rares matériaux capables de mimer les milieux acides forts et superacides liquides. En plus de leurs propriétés catalytiques intrinsèques,<sup>1</sup> le bénéfice environnemental qu'ils offrent est une valeur ajoutée indéniable dans le cadre d'un développement durable. En effet les superacides liquides présentent des difficultés de recyclage, de manipulation et ils ont un aspect fortement dommageable pour l'environnement. Ces problèmes demeurent un frein pour toute exploitation à grande échelle et à long terme des superacides.

Il serait donc intéressant d'étendre à la synthèse organique les propriétés catalytiques des zéolithes. Une étude menée au laboratoire sur les acides solides a confirmé que les acides solides en général, et les zéolithes en particulier peuvent être envisagés comme alternative aux superacides.<sup>2</sup>

## **I- Analogie zéolithes et superacides liquides**

### **I-1 Activation super électrophile des arylvinylcétones dans les superacides liquides**

Les composés carbonylés en général, et les cétones et aldéhydes en particulier, ont constitué une grande partie des composés utilisés dans les réactions chimiques connues souvent sous le nom de « réactions de Friedel Crafts » et apparentées.<sup>3</sup> Grâce à leurs structures électroniques sensibles à la catalyse acide, ils sont aussi considérés comme une source d'information quant à la nature des intermédiaires électrophiles en milieux acides et super acides.<sup>3,4</sup> Dans cette optique, plusieurs études en milieux super acides ont mis en évidence la cyclisation intramoléculaire en indanones **2**, l'addition régiosélectives de groupements aryles ou la réduction chimiosélective des arylvinylcétones **1** en dihydrochalcones **3** et **4** (schéma.3-1).<sup>5,6,7</sup> Le mécanisme avancé pour expliquer ces différentes transformations chimiques se base sur la formation d'intermédiaires mono-cationiques puis di-cationiques spécifiques à la solvataion en milieu superacide.<sup>8</sup> Cependant, la nature exacte de ou des intermédiaires possibles parmi les espèces **I1** à **I4** divise les spécialistes. D'une part, certains penchent pour l'espèce 1,2-dicationique résultante d'une O,O-diprotonation **I3**<sup>5,6,9,10</sup>; cette hypothèse est étayée par des calculs théoriques. D'autres optent pour l'espèce 1,4-

dicationique résultante d'une O,C-diprotonation **I4**<sup>2</sup> en s'appuyant sur les observations directes par spectroscopie RMN.<sup>11,12,13</sup>

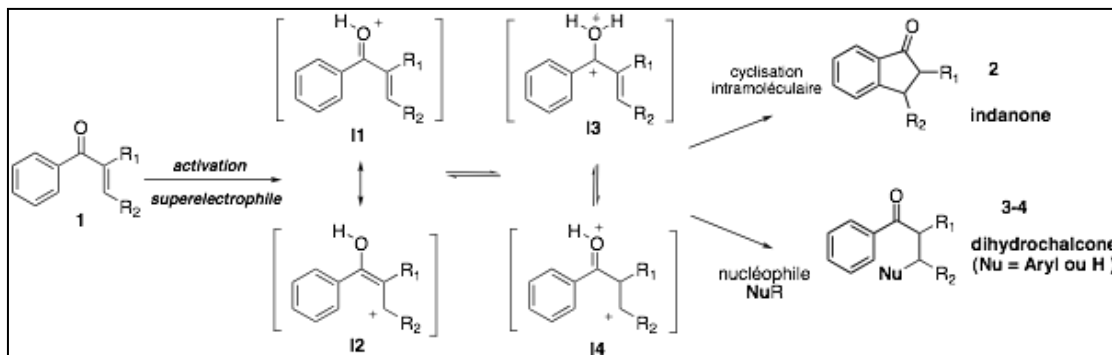


Schéma 3-1. Activation superélectrophile en milieu superacide liquide

## II- Intérêt des arylvinylcétones, indanones et dihydrochalcones

Les arylvinylcétones **I** et leurs dérivés du type dihydrochalcones **II-1** et indanones **II-2** (schéma. 3-2) sont communément rencontrés en synthèse organique. Utilisés comme précurseurs ou intermédiaires versatiles, ils donnent accès à une grande diversité de molécules utilisées dans nombre de domaines.<sup>14,15,16,17</sup> Ces composés sont présents dans de nombreuses espèces végétales (Figure.3-1), représentant ainsi les synthons organiques dans les voies de synthèse biologique et biomimétique des flavonoïdes.<sup>18,19,20,21</sup>

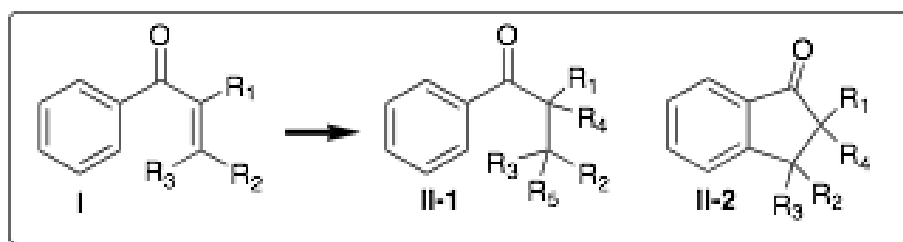
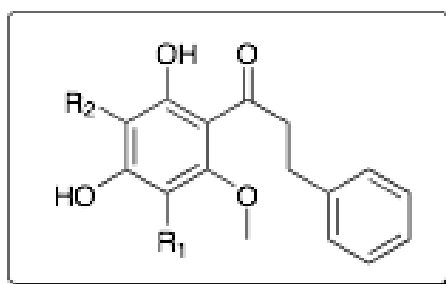


Schéma 3-2. Squelettes arylvinylcétones **I**, dihydrochalcones **II-1** et indanones **II-2**

D'autre part, plusieurs études ont mis en lumière leur large potentiel biologique. En effet, on a pu montrer que ces dérivés présentaient des activités anti-bactériennes, anti-tumorales et anti-

inflammatoires.<sup>22,23</sup> Toutes ces propriétés font des dérivées 1,3-diaryl-2-propanones une cible de choix en chimie pharmaceutique. L'architecture chimique des chalcones constituée de deux cycles aromatiques séparés par une chaîne propanone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée leur confère un agencement planaire, et fait des arylvinylcétones des composés enclins à une organisation supramoléculaire et une forte polarisation. De ce fait, ils servent naturellement d'outils d'investigation pour la chimie théorique et pour les matériaux d'une part<sup>24,25,26,27</sup> et appréciés comme substrats en catalyse acide d'autre part.



Uvaretine :  $R_1 = H$ ,  $R_2 = 2$ -hydroxybenzyl  
 Isovaretine :  $R_1 = 2$ -hydroxybenzyl,  $R_2 = H$   
 Diuaretine :  $R_1 = R_2 = 2$ -hydroxybenzyl

**Figure 3-1.**

L'étude menée au laboratoire sur les acides solides du type zéolithes, zircons sulfatés et hétéropolyacides a donné des résultats prometteurs.<sup>2</sup> Dans ce contexte, les zéolithes se sont avérées les catalyseurs les plus efficaces. Nous avons cherché à mieux définir les conditions réactionnelles et les possibilités liées à ces catalyseurs.

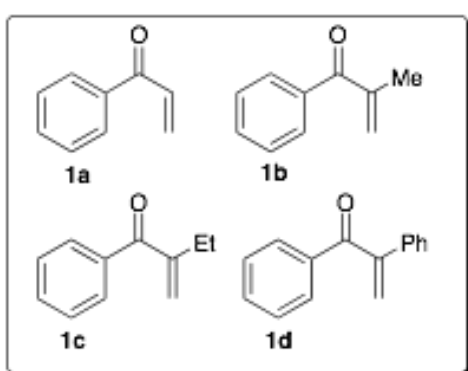
Le succès de la cyclisation intramoléculaire des arylvinylcétones **1** en indanones **2** avec les acides solides<sup>1</sup> et l'intérêt de ces produits nous a donc conduit à explorer plus en détail cette réaction en présence de différentes zéolithes. Dans ce chapitre, nous exposerons les résultats sur les études de :

- L'orientation des transformations chimiques en fonction du solvant sur la H-USY.
- L'étude comparative sur trois types de zéolithes (H-USY, H-ZSM5 et MOR).

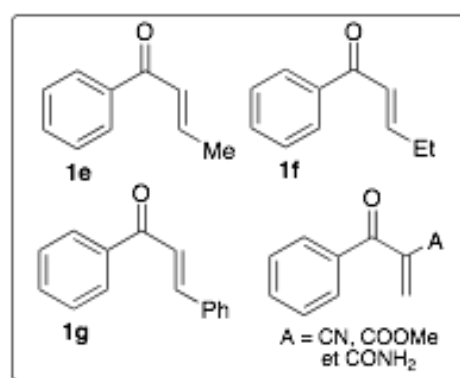
Nous nous interrogerons au fil de ce chapitre sur le type d'intermédiaires impliqués et l'aspect mécanistique des transformations en milieux zéolithes par rapport aux modèles proposées pour les superacides liquides.

### II-1) synthèse des arylvinylcétones.

Dans la série d'arylvinylicétones (Fig. 3-2a et 3-2b) nécessaires pour cette étude, seule la 1,3-diphénylpropenone (chalcone) **1g** est commerciale.



Figures 3-2a.



Figures 3-2b.

Pour accéder aux autres composés, différentes stratégies de synthèse ont été envisagées. Les 1-arylpropenones substituées en position 2, la 1-phenyl-2-méthylpropenone **1b**, la 1-phenyl-2-éthylpropenone **1c** et la 1,2-diphénylpropenone **1d**, ont été obtenues par une condensation de Mannich décrite par Tramontoni.<sup>28</sup> Les composés attendus ont été obtenus avec des rendements de 75 à 90% (schéma 3-3). Cette méthode permet donc un accès facile aux arylpropenones-2-substituées, mais reste inadaptée pour accéder aux autres composés.

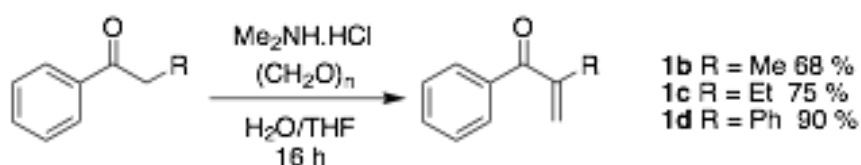


Schéma 3-3. Condensation de Mannich

Les cétones 1-arylpropanones-3-substituées (**1e** et **1f**) ont été obtenues en deux étapes (Schéma 3-4), une alkylation directe du phényle Grignard sur divers aldéhydes  $\alpha$ - $\beta$  insaturés (propenals) a fourni les alcools allyliques correspondants.<sup>29</sup> Cette étape est suivie d'une oxydation douce des alcools obtenus avec l'**IBX** [1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one, (Fig.3-2)].<sup>21</sup> l'**IBX** est un intermédiaire dans la voie de synthèse du réactif d'oxydation de Dess-Martin.<sup>31</sup> Cette stratégie nous a permis ainsi d'obtenir la 1-phenylpropanone **1a**, la 1-phenyl-3-methylpropanone **1e**, la 1-phenyl-3-ethylpropanone **1f** et la 1-phenyl-2-ethylpropanone **1c** obtenue précédemment par la condensation de Mannich. Les rendements des différentes étapes sont regroupés dans le tableau 3-1.

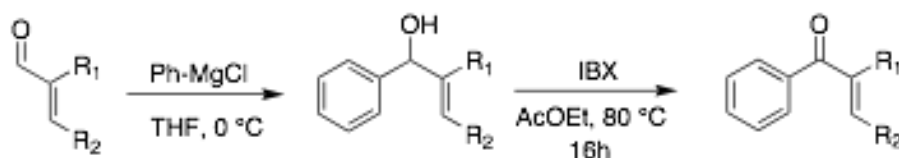
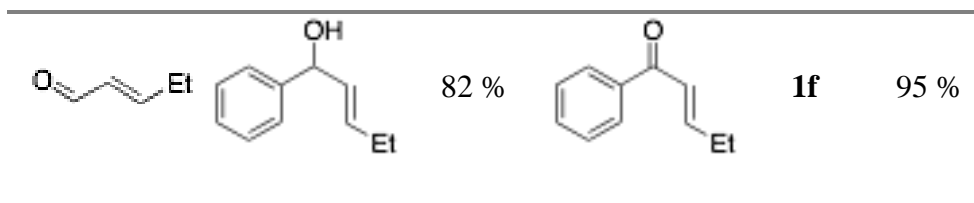


Schéma.3-4

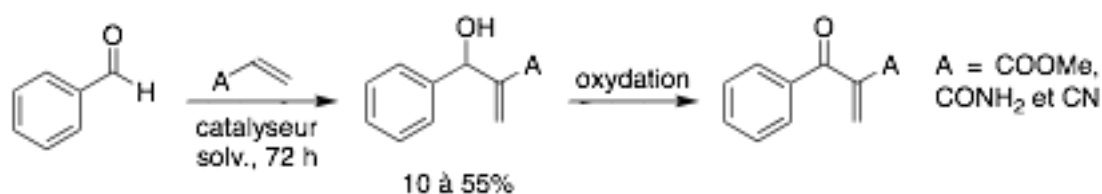
Alkylation			Oxydation		
Aldéhydes	Alcools	Rdts	Cétones		Rdts
		60 %		<b>1a</b>	55 %
		60 %		<b>1c</b>	77 %
		98 %		<b>1e</b>	87 %





**Tableau. 3-1 : Addition du phényle Grignard et oxydation avec l'IBX.**

La synthèse d'arylvinylicétones comportant des groupements électro-attracteurs (cyano, ester et amide) en position 2-substituées a été envisagée en combinant la réaction de Baylis-Hilman<sup>32</sup> avec une oxydation des alcools allyliques ainsi obtenus (schéma.3-5). La condensation des différents dérivés acryliques et le benzaldéhyde a été plus ou moins efficace en fonction de la nature des groupements électro-attracteurs et des catalyseurs en présence (tableau.3-2). Un screening de catalyseurs nucléophiles a été réalisé dans chaque cas. Nous avons ainsi montré que le DABCO [1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane] est le plus efficace avec le cyanoacrylate et que le 3-quinuclidinol [2-hydroxy-1-azabicyclo[2.2.2]octane] l'est pour l'acrylate de méthylester. À l'inverse aucune transformation n'a pu aboutir avec l'acrylamide. Les alcools obtenus ont été engagés avec plusieurs agents oxydants (Pyridinium dichromate [PDC], dioxyde de manganèse [MnO<sub>2</sub>] et IBX) sans succès, les réactifs se dégradent ou produisaient des mélanges de produits non séparables.



**Schéma.3-5. Réaction de Baylis-Hilman et oxydation**

A	Solvants	Catalyseurs	Rdts
-CN	THF	DMAP	10%
		DABCO	55%
		DMAP	-
-CONH <sub>2</sub>	THF	DABCO	-
		3-quinuclidinol	-
-COOMe	THF	3-quinuclidinol	41%

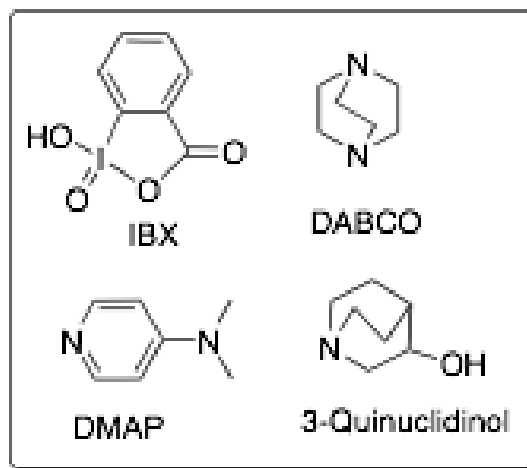


Tableau 3-2. Réaction de Baylis-Hilman

Figure 3-3. Catalyseurs

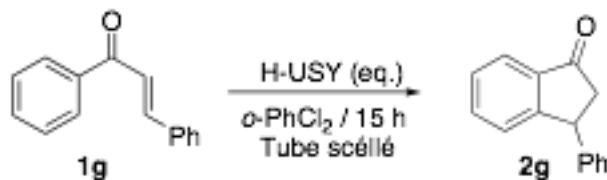
### III- Orientation des réactions en fonction du solvant.

#### III-1-Optimisation de la cyclisation intramoléculaire sur la chalcone-1g

Cette étude d'optimisation de la réaction de cyclisation intramoléculaire des arylvinylcétones en indanones a été menée avec l'*ortho*-dichlorobenzène, un solvant très peu nucléophile, vis à vis des cations éventuels formés, et la chalcone **1g** plus stable. Elle révèle que les conditions optimales pour cette réaction nécessitent l'utilisation d'au moins 5 équivalents en site acide<sup>33</sup> et une température de 130°C. Ces conditions nous donnent une conversion complète de la chalcone **1g** en 3-phénylindanone **2g** avec un rendement de 66% (tableau.3-2, entrée 3). Cette même transformation menée à 110°C perd en efficacité, avec une faible conversion (entrée 5). Le doublement du nombre d'équivalents acides toujours à 130°C n'augmente que très peu le rendement (entrée 4). Il faut rappeler à titre de comparaison que la chalcone **1g** reste inerte à 80°C en présence d'acide triflique (entrée7). L'acide triflique est pourtant le plus fort des acides conventionnels. Cette différence de réactivité souligne tout le potentiel acide des zéolithes.

Les conditions réactionnelles optimisées, la prochaine étape est d'explorer les possibilités de la réaction. En parallèle, nous avons cherché à piéger le carbocation intermédiaire formé dans

cette cyclisation, pour ce faire nous avons examiné le comportement de la réaction dans des solvants aromatiques ou des petits alcanes connus respectivement pour leur caractère nucléophile ou donneur d'hydrure qui pourraient intervenir dans la réaction.



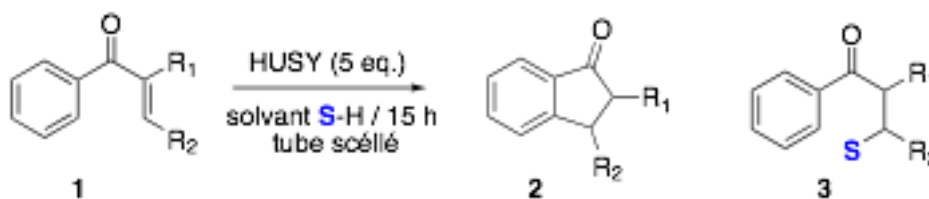
Entrées	H-USY	Conditions	Conversion %	Rdts %
1	1 equiv	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15h, 130 °C	-	-
2	2 equiv	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15h, 130 °C	< 5	< 5
3	5 equiv	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15h, 130 °C	100	66
4	10 equiv	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15h, 130 °C	100	68
5	5 equiv	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15h, 110 °C	43	32
6	---	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15h, 80 °C	0	0
7	TFSA	Ph, 15h, 80°C	0	0

**Tableau 3-3. Cyclisation intramoléculaire sur la chalcone 1g**

### III-2 : effet des composés aromatiques comme solvants

Dans le benzène, on observe un mélange de produits de cyclisation et d'addition 1-4 avec des proportions qui varient en fonction du précurseur. Le substrat **1g** donne majoritairement le produit d'addition, alors qu'avec le substrat **1a**, on assiste à une inversion des proportions avec la formation majoritaire du produit de cyclisation. Quant au précurseur **1d**, il donne en majorité le produit de cyclisation avec une faible quantité de dihydrochalcone provenant de l'arylation ; moins de 5% est détectable en spectroscopie RMN dans le brut réactionnel. En

présence de l'*ortho*-dichlorobenzène, les précurseurs **1g** et **1a** donnent exclusivement les indanones correspondantes. Dans le chlorobenzène, la cyclisation intramoléculaire vers les indanones est exclusive pour les substrats **1a** et **1d**. Par contre, le substrat **1g** donne un mélange où l'indanone reste majoritaire. Dans le toluène, les produits d'additions sont très majoritaires pour les substrats **1g** et **1a** alors que la cyclisation redevient très prépondérante pour le précurseur **1d**.



Entrées	Substrats	Solvants S-H	Rdts <sup>a</sup> % 2g-a-d	Rdts <sup>a</sup> % 3g-a-d
1		<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub>	66	- <sup>b</sup>
2		PhCl	46	29 <sup>c</sup>
3		PhH	23	47
4		PhCH <sub>3</sub>	5	42 <sup>c</sup>
5		<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub>	47	- <sup>b</sup>
6		PhCl	55	- <sup>b</sup>
7		PhH	40	22
8		PhCH <sub>3</sub>	< 5 <sup>b</sup>	35 <sup>c</sup>
9		PhCl	85	< 5
10		PhH	84	< 5
11		PhCH <sub>3</sub>	77	< 5

a) Produits isolés après conversion complète; b) Produits non détectés par RMN dans le brut réactionnel; c) mélange d'isomères de produits *ortho*- et *para*-substitués.

Tableau 3-4. Cyclisation et Arylation.

En conclusion, on constate que les précurseurs **1g** et **1a** (chalcone et phenylpropenone) sont sous une influence directe de la nucléophilie du solvant. Pour **1g** et **1a** plus le solvant est nucléophile, plus les

transformations chimiques s'orientent vers la réaction d'addition 1,4 produisant des dérivés du type dihydrochalcone. A l'inverse les réactions de cyclisation intramoléculaire en indanone sont toujours très majoritaires, voire exclusives sur le substrat **1d** (1,2-diphénylpropanone) avec des rendements de 77 à 85 %. Cette différence de comportement met en évidence le rôle de la structure moléculaire. Il apparaît en effet que la réaction d'addition est favorable pour les structures moléculaires qui peuvent stabiliser un intermédiaire cationique en position 3. En augmentant la durée de vie de l'intermédiaire, on favorise les processus intermoléculaires. Ainsi, un phényle en position 3 offre bien les rendements les plus élevés en addition 1,4. Ces résultats sont le fait que l'addition soit exclusivement du type 1,4, suggère l'intervention des intermédiaires **I2** et/ou **I4** en milieux zéolithes (schéma 3-6). A la différence des milieux superacides liquides où la stabilisation se fait par solvataion, dans les zéolithes, on suppose que cette stabilisation se fait par les effets donneurs des atomes oxygènes liés aux silicium et aluminium pour compenser la faible acidité des zéolithes sur le même modèle que les alcanes exposé au chapitre 2. Le débat sur l'acidité de ces matériaux n'est toujours pas tranché, toutefois les estimations dans la littérature oscillent entre des valeurs  $H_0$  de -7 à -9.<sup>34,35,36,37</sup>

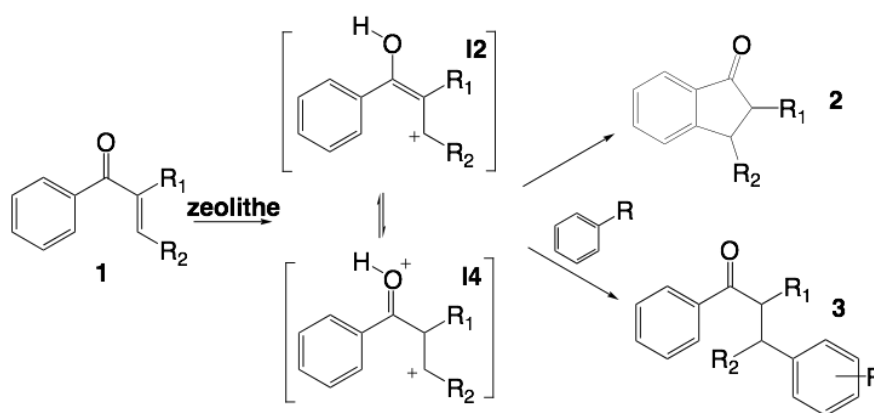


Schéma 3-6. Activation superélectrophile en milieux zéolithes

### III-3 : effet des petits alcanes comme solvant et quelques solvants usuels

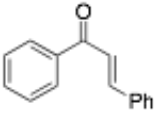
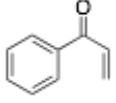
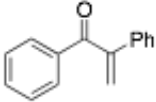
L'utilisation de petits alcanes, capables de transfert d'hydrures en milieux superacides,<sup>17</sup> peut confirmer les hypothèses sur la localisation du carbocation en position 3. De plus, si ce transfert

d'hydrure se réalise, on aurait alors une nouvelle méthode de réduction régiosélective des arylvinylcétones en dihydrochalcones.

Dans l'heptane, le rendement global sur les substrats **1g** et **1a** est d'environ 40 % avec en majorité des produits de cyclisation et très peu de produit de réduction. Une telle faible proportion de produit de réduction était prévisible du fait de la faible capacité des alcanes linéaires à transférer un hydrure. Néanmoins, le produit de réduction a pu être isolé (entrée 1). Le cyclohexane apporte une amélioration sensible sur le substrat **1g** et permet d'isoler le produit de réduction **4g** mais il n'offre que une faible amélioration, très peu sur **4a**. Cependant, les indanones restent toujours majoritaires. Le transfert d'hydrure devrait être plus favorable à partir d'alcane ramifiés, du fait d'une meilleure stabilisation du cation résultant. Nous avons donc décidé de tester le méthylcyclopentane et le 2,3-diméthylpentane. Avec ce dernier, on obtient un mélange de produits dont la dihydrochalcone **4a**, isolée avec un rendement de 21 %. Le méthylcyclopentane s'est avéré être le solvant idéal alliant bonne sélectivité et des rendements au-dessus de la moyenne avec les substrats **1g** et **1a**. Le méthylcyclopentane avec le substrat **1d** donne en majorité l'indanone provenant de la cyclisation intramoléculaire et peu de produit de réduction. Ce résultat met une fois de plus en lumière l'importance de la structure moléculaire. La réactivité de ce substrat reste cohérente par rapport aux observations évoquées sur les solvants aromatiques.

Par souci de comparaison, nous avons aussi testé quelques solvants utilisés en chimie organique. Une première catégorie regroupant le DMSO, CH<sub>3</sub>CN et le dioxane, n'a engendré que la dégradation des composés et une seconde catégorie regroupant le 1,1,2-trichloroethane, 2,4-diméthyl-3-pentanone et dichlorométhane a laissé le milieu réactionnel inchangé.



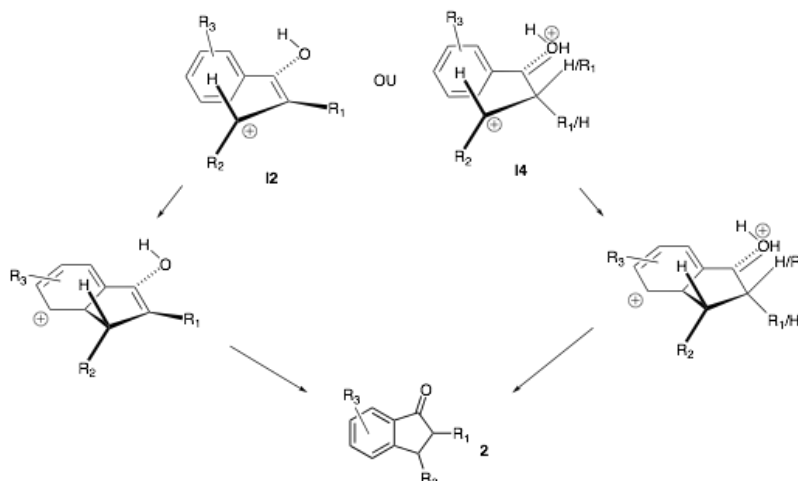
Entrées	Substrats	Solvant S-H	Rdts <sup>a</sup> %	
			2g-a-d	4g-a-d
1	 <b>1g</b>	Heptane	39	4
2		Cyclohexane	47	29
3		Méthylcyclopentane	8	69
4		2,3-diméthylpentane	- <sup>b</sup>	21
5	 <b>1a</b>	Heptane	42	- <sup>b</sup>
6		Cyclohexane	38	5
7		Méthylcyclopentane	5 <sup>b</sup>	60
8	 <b>1d</b>	Méthylcyclopentane	66	14

a) Produits isolés après conversion complète; b) Produits non détectés par RMN dans le brut réactionnel.

Tableau 3-5. : Cyclisation et réduction régiosélective.

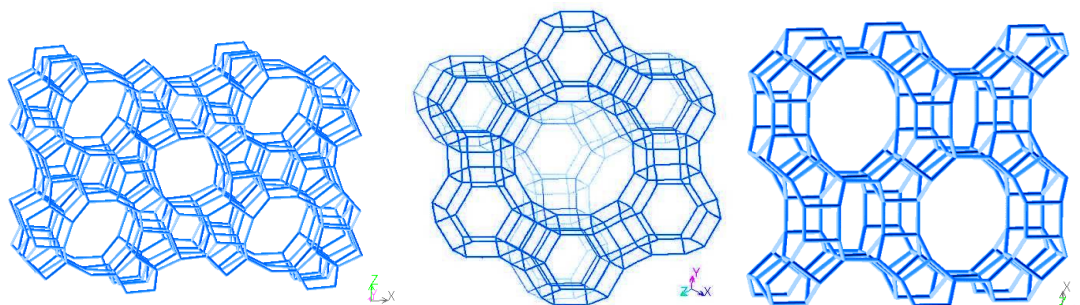
#### IV- Etude comparative de la cyclisation en fonction des zéolithes

Notre étude sur l'effet des solvants a mis en évidence la capacité des zéolithes à activer et convertir des substrats tels les arylvinylcétone en indanones ou en dihydrochalcones au même titre que les superacides liquides. La faible nucléophilie des superacides et leurs fortes solvations peuvent expliquer cette activation en milieux superacides liquides. Cependant, en milieux zéolithiques cette activation soulève d'autres questions quant à la nature et la distribution des charges, la géométrie et l'effet des groupements donneurs sur les intermédiaires en milieux confinés. Les résultats obtenus suggèrent la présence en position 3 des cations (**I2** ou **I4**, schéma 3-7). Or, pour la réaction de cyclisation intramoléculaire, l'état de transition nécessite une disposition spatiale bien définie, l'utilisation de zéolithes de taille et porosité différente permettrait d'influer sur le cours de la réaction et soit renforcer la cyclisation, soit favoriser l'addition 1,4. Nous avons donc comparé l'utilisation de trois zéolithes à savoir la HUSY, la HZSM5, et la MORDENITE sur notre série de substrats de **1a** à **1g**.



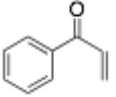
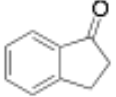
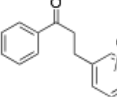
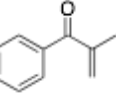
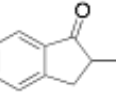
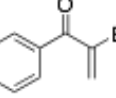
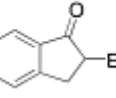
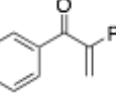
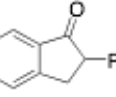
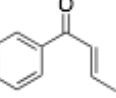
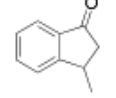
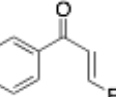
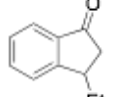
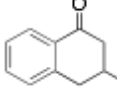
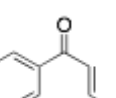
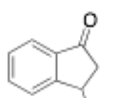
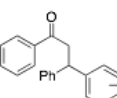
**Schéma 3-7 : géométries des états de transition de la cyclisation intramoléculaire**

Les zéolithes se différencient par les rapports Si/Al, l'orientation spatiale et la géométrie des cavités (figures 3-4). La H-USY est la plus large, avec des cages uniformes sphériques de diamètre 7,4 Å, contrairement à la H-ZSM5 qui compte deux types de cavités en forme de canal. L'un est un canal sinusoïdal de section à peu près circulaire de 5,5 Å et le second est un canal perpendiculaire au premier et de section elliptique mesurant entre 5,2 et 5,8 Å pouvant accueillir des molécules de la taille du benzène et bloquer les molécules de taille supérieure à celle du benzène. La dernière zéolithe H-MOR possède aussi deux types de canaux, un premier type de canal linéaire de section 7 Å et un second plus petit de section variable (section 3,4—3,8 Å et 6,5—7 Å). Nous avons choisi d'explorer le comportement des arylvinylcétones en présence de ces deux dernières zéolithes avec des sections plus petites que la H-USY, de façon à mettre en évidence les propriétés discriminantes de ces zéolithes.



**Figure 3-4. a)-ZSM-5 (MFI), b)-HUSY (Faujasite) c)- Mordénite.**



Entrées	Arylvinyl- cétones	H-USY <sup>b</sup>	H-ZSM5 <sup>b</sup>	H-MOR <sup>b</sup>	(SZ) <sup>c</sup>	Produits	Produits secondaires
		Cage 7.4 × 7.4 Si/Al 2.8	Canal 5.1 × 5.5 5.3 × 5.6 Si/Al 15	Canal 6.5 × 7.0 3.4 × 3.8 Si/Al 10.3			
1	 <b>1a</b>	55	67	23+28 <sup>d</sup>	0		 <b>3a</b>
2	 <b>1b</b>	76	92	33	-		<b>2b</b>
3	 <b>1c</b>	87	94	72	-		<b>2c</b>
4	 <b>1d</b>	85	90	88	-		<b>2d</b>
5	 <b>1e</b>	66	0	18	-		<b>2e</b>
6	 <b>1f</b>	14 + 40 <sup>e</sup>	5 + 36 <sup>e</sup>	0 + 23 <sup>e</sup>	-		 <b>4</b>
7	 <b>1g</b>	46+29 <sup>d</sup>	0	0	0		 <b>3g</b>

**a)** Réactifs et conditions réactionnelles : **1a-g** (1.0 equiv), concentration ajustée (1 M) dans PhCl, zéolithe (5 equiv en site acides, estimation théorique), 130 °C, 15 h ; **b)** rendement en produit isolé après conversion complète ; **c)** rendement dans les mêmes conditions Sans Zéolithes (SZ); **d)** Produit addition 1-4 du solvant aussi isolé ; **e)** rendement du produit de cyclisation cycle à C6 **4** aussi isolé

Tableau 3-6 : résultats de l'étude comparative

Les résultats de la cyclisation des arylvinylcétones en fonction des zéolithes sont regroupés dans le tableau 3-5. Ils soulignent, comme escompté une différence de réactivité liée à la nature du substrat et de la zéolithe. Une différence dans le mode de formation des produits fut aussi observée, ainsi, la phenylpropenone **1a** donne le produit de cyclisation attendu **2a** avec des bons rendements sur la H-USY et la H-ZSM5, mais avec la H-MOR un faible rendement a été observé, et le produit de cyclisation est accompagné de produits d'addition-1,4 **3a**. Ce produit secondaire a été aussi observé sur le substrat **1g** avec la H-USY. Cette transformation compétitive à la cyclisation se produit uniquement sur deux type de substrats, le substrat **1a** libre de tout substituant ou le substrat **1g** ayant un substituant capable de stabiliser le cation généré (groupement phényle) en accord avec les intermédiaires évoqués précédemment (**I2** et **I4**, schéma 3-6). Un produit secondaire inattendu a été observé sur le substrat **1f** avec les trois types de zéolithes. Les données spectroscopiques RMN de ce produit indiquent la présence de doublet caractéristique d'un groupement méthyle à la place du groupement éthyle. La RMN révèle aussi que ce composé possède un cycle à six carbones, avec un méthyle adjacent à un "–CH–". Ce composé provient donc du réarrangement de la chaîne éthyle, phénomène bien connu en pétrochimie sur la H-USY et l'H-ZSM5 dans les processus d'élévation de l'indice d'octane. Ce résultat conforte l'hypothèse de la présence d'un cation sur le carbone 3.<sup>38,39</sup> En effet, les intermédiaires cationiques **I2** et **I4** (schéma 3-8) pourraient se réarranger soit par une migration d'hydrure (intermédiaire **I5**) soit par une migration de méthyle (intermédiaire cyclopropane protoné **I6**) pour donner la 4-méthyltétralone **5** ou la 3-méthyltétralone **4**.

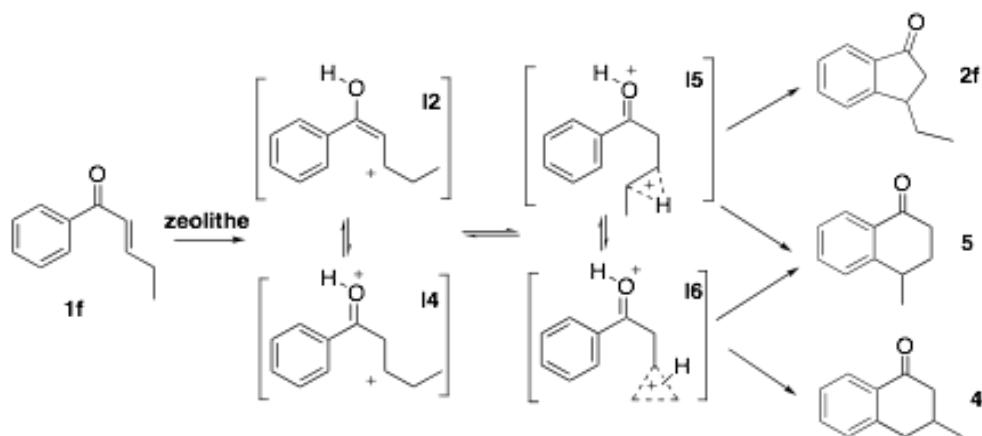


Schéma 3-8. Réarrangement des intermédiaires

Expérimentalement, nous n'avons pu détecter et isoler que le composé **4**. Nous penchons donc naturellement pour une migration de méthyle. Le produit d'isomérisation **4** étant le produit majoritaire sur les trois zéolithes utilisées avec le substrat **1f** étaye notre hypothèse sur le mécanisme qui serait du type cationique.

Le tableau 3-6 révèle globalement aussi une différence de réactivité entre les phenylpropénones 2-substituées et 3-substituées (figure 3-5). Ainsi, avec la H-ZSM5, les substrats 2-substitués **1b-1d** réagissent mieux donnant les indanones correspondantes **2b-2d** avec des rendements excellents alors que les phenylpropénones 3-substituées **1e-1g** ne réagissent pas ou très peu. À l'inverse, ces derniers sont plus efficacement transformés en indanones avec la H-USY. Cette différence de réactivité n'est pas liée seulement à l'acidité (rapport Si/Al) de la zéolithe. La proportion d'aluminium suit en effet l'ordre suivant : H-USY >> H-MOR > H-ZSM5 et cette hiérarchie devrait se refléter dans l'efficacité des réactions. On constate que les transformations avec la H-USY et la H-ZSM5 sont plus efficaces que la H-MOR. Globalement, les phenylpropénone-2-substituées sont les plus réactives, avec des rendements élevés pour le substrat **1c** et **1d** avec la H-ZSM5. Ces résultats sont plus en adéquation avec l'accessibilité des cavités des zéolithes<sup>38</sup> que leurs acidités. En considérant l'excès de zéolithes utilisé, seuls les canaux plus grands sont accessibles dans le cas de la H-ZSM5. Toutefois, ces derniers accueilleraient difficilement des molécules avec des diamètres supérieurs à 6 Å. Une différence conformationnelle des intermédiaires peut expliquer la réactivité efficace des phenylpropénone-2 substituées comparée à celle des phenylpropénone-3-substituées (Schéma 3-9). Les phenylpropénone-2 substituées présentent un état de transition allongé (linéaire) lequel serait plus accessible aux canaux de la H-ZSM5 alors que pour la H-USY les larges pores peuvent accueillir les phenylpropénones-2-substituées comme les 3-substituées.

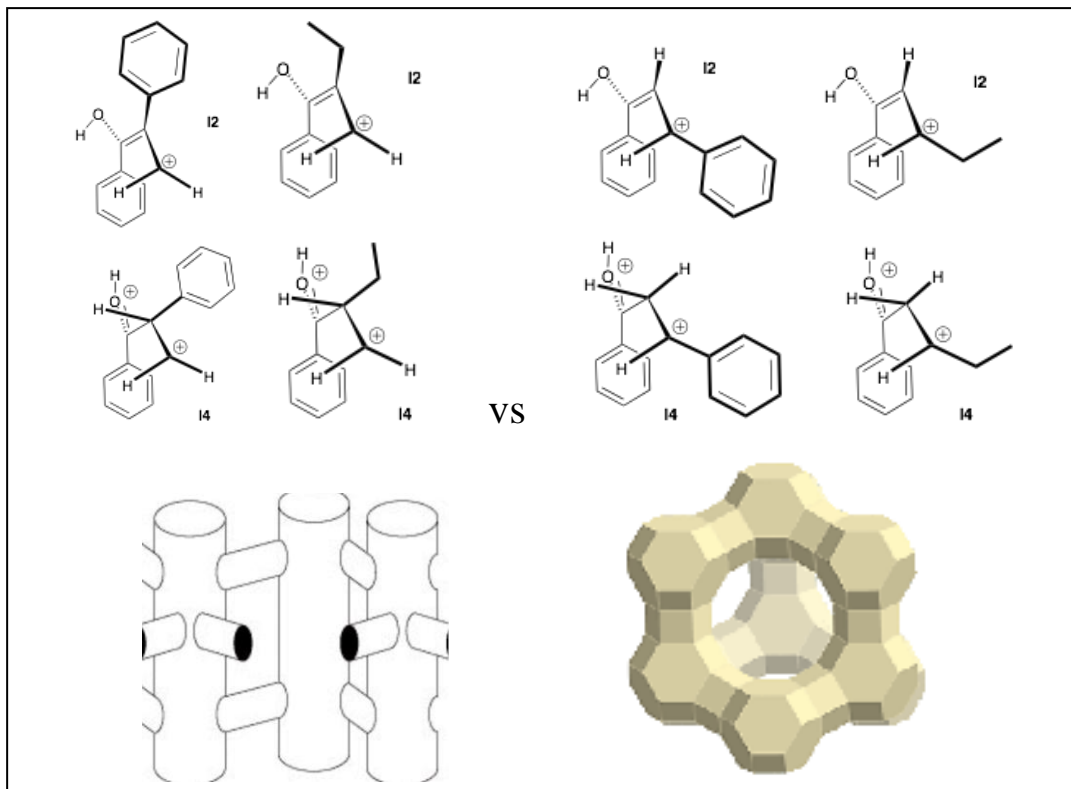
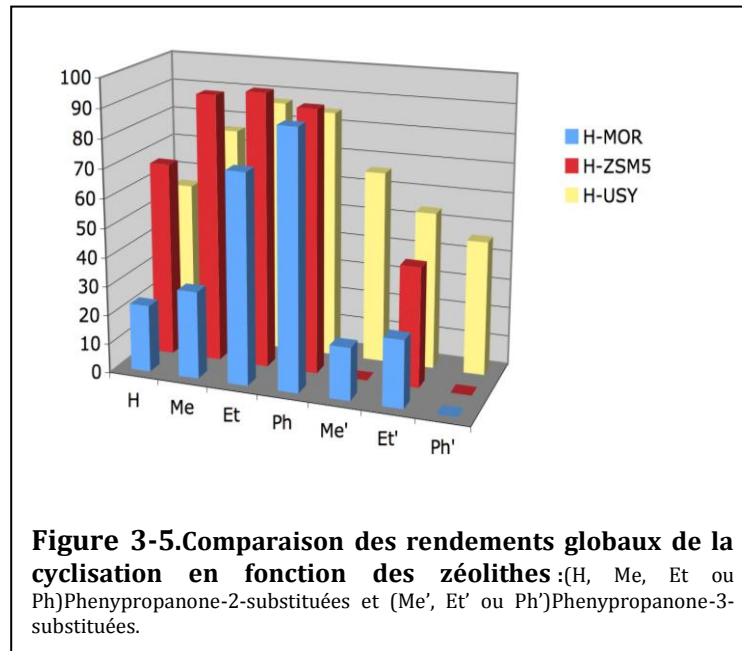


Schéma 3-9. État de transition (géométrie possible des substrats 1c, 1d, 1f et 1g) et canaux H-ZSM5 et pores H-USY

## Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que l'étude comparative sur la cyclisation des arylvinycétones nous renseigne à la fois sur l'aspect mécanistique des transformations, la spécificité et l'efficacité de chaque matériau. Les matériaux du type zéolithe sont capables malgré leur faible acidité de conduire à des transformations chimiques similaires aux milieux superacides liquides. Ainsi, avec la H-USY, les réactions de cyclisation intramoléculaire des arylvinycétones en indanones, d'addition ou de réduction régiosélective vers des squelettes dihydrochalcones aboutissent avec des rendements satisfaisants une fois les conditions réactionnelles optimisées. Ces transformations chimiques permettent ainsi un accès facile aux dérivées chalcones, indanones et dihydrochalcones de façons sélectives en fonction des conditions et de la zéolithe utilisées. De plus, ces réactions se font dans des conditions plus respectueuses de l'environnement et sont faciles à mettre en œuvre. Elles ouvrent ainsi des possibilités pour une exploitation à grande échelle. En évitant toute atteinte à l'écosystème, les réactions en milieux zéolithes s'inscrivent dans la chimie verte et le développement durable. Cet ensemble apporte aussi des informations mécanistiques, un argument fort pour une utilisation progressive dans les transformations chimiques plus fines.

### Références

1. A. Corma. *Chem. Rev* **1995**, 95, 559-614.
2. K.Y.Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8391-8394.
3. G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, vol. I-IV, John Wiley and Sons, New York, **1963-1965**.
4. G.A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, A. Molnar. *Superacid Chemistry*, 2nd Ed ,John Wiley and Sons, New York **2009**.
5. T.Suzuki, T. Ohwada, K. Shudo. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6774.
6. T.Ohwada , N. Yamagata, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1364.
7. J. M. Coustard, M. H. Douteau, J. C Jacquesy, R. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 25, 2029.
8. G. A. Olah, D. A. Klumpp,. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 211.
9. G. A .Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 767.
10. V. G. Nenajdenko, N. E .Shevchenko, E. S Balenkova, I.V.Alabugin,. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 229-282.
11. K.Y Koltunov, I.B. Repinskaya, G. I . Borodkin,. *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, 30, 97.
12. A. Vasilyev. S. Walspurger , M. Haouas. P. Pale, J. Sommer, A.P. Rudenko. *Org. Bio. Chem.* **2004**, 2, 3483-3489.
13. A.Vasilyev, S. Walspurger, J. Sommer, P. Pale. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3559-3564.
14. H. Schirok, A.C Alonso, B.J. Buchholz, A.H. Goeller, R. Grosser, M. Michels, H. Paulsen. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9463–9469.
15. T. Narendera, , S. and S. Guptab. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Volume 14, Issue 15, 2 August **2004**, Pages 3913-3916.

16. R. S. Senaiar, J. A. Teske, D.D. Young, A. Deiters *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7801-7804.
17. E. Fillion, A. M. Dumas *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2920-2923.
18. N. Nakatani, M. Ichimaru, M. Moriyashu, and A. Kato *Biol. Pharm. Bull.* **2005** 28(1) 83-86.
19. M. A. Adelekan, E. A. Prozesky, A. A. Hussein, L. D. Ureña, P. H. van Rooyen, D. C. Liles, J. M. Meyer, B. Rodríguez *Journal of Natural Products* **2008** 71 (11), 1919-1922.
20. I.Q. Gu, E. J. Park, J. S. Vigo, J. G. Graham, H. S. Fong, J.M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *Journal of Natural Products* **2002** 65 (11), 1616-1620.
21. S. N. Lopez a, M. G. Sierra , S. J. Gattuso c, R. L. Furlana, Susana A. Zacchino *Phytochemistry* **2006**, 67, 2152-2158().
22. G. Di Carlo, N. Mascolo, A. A. Izzo, F. Capasso *Life Sciences*, Vol. 65. No. 4. pp. 337-353. **1999**.
23. Z. Nowakowska. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42 (**2007**) 125-137.
24. A. Perjessy, D. W. Boykin, L. Fisera, A. Krutosikova, J. Kovac, *J. Org. Chem.* 38 (**1973**) 1807-1810.
25. J. N. Low, J. Cobo, M. Noguerras, P. Cuervo, R. Abonia, C. Glidewell, *Acta Cryst., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* C60 (**2004**) o744-750.
26. M. S. Soliman, A. A. Khalaf, A. El-Malky, *Can. J. Appl. Spectr.* 36 (**1991**) 153-158.
27. A. J. Kiran, A. Mithun, B. S. Holla, H. D. Shashikala, G. Umesh, K. Chandrasekharan, *Optics Commun.* 269 (**2007**) 235-240.
28. A. M. Adelekan, E. A. Prozesky, A. A. Hussein, L. D. Ureña, P. H. van Rooyen, D. C. Liles, J. J. M. Meyer, B. Rodríguez *Journal of Natural Products* **2008** 71 (11), 1919-1922.

29. (a) R. V. Bonnert, P. R. J. Jenkins, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (**1989**) 413-18 & *Chem. Comm.* (1987) 1540-1541. (b) F. D. Therkelsen, A.-L. L. Hansen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Org. & Biomol. Chem.* 1 (**2003**) 2908- 2918.
30. M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore *J. Org. Chem.* 64 (**1999**), 4537-4538.
31. K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran *J. Am. Chem. Soc.* 122 (**2000**) 7596 –7597.
32. D. Basavaiah, P. D. Rao, T. Satyanarayama, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-892.
33. B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *J. Catal. Lett.* **2004**, 93, 81.
34. W. E. Farneth, R. J. Gorte. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 615-635.
35. R. J. Gorte *Catal. Lett.* **1999**, 62, 1-13.
36. B. S. Umansky, K. Hall. *J. Catal.* **1990**, 124, 97-108.
37. B. S. Umansky, J. Engelhardt, K. Hall. *J. Catal.* **1991**, 127, 128-140.
38. P. B. Weisz. *Pure & Appl. Chem.* 52 **1980** 2091-2103.
39. N. Y. Chen, W. E. Garwood, F. G. Dwyer in *Shape Selective Catalysis in Industrial Applications*; Marcel Dekker, Inc. **1989**.



## Solvent-dependent behavior of arylvinylketones in HUSY-zeolite: a green alternative to liquid superacid medium

Abdelkarim Sani Souna Sido,<sup>a,b</sup> Stefan Chassaing,<sup>a</sup> Mayilvasagam Kumarraja,<sup>a</sup> Patrick Pale<sup>b,\*</sup> and Jean Sommer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Physicochimie des Hydrocarbures, Institut de Chimie associé au CNRS (UMR 7177), Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

<sup>b</sup>Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique, Institut de Chimie associé au CNRS (UMR 7177), Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

Received 21 March 2007; revised 31 May 2007; accepted 6 June 2007

Available online 16 June 2007

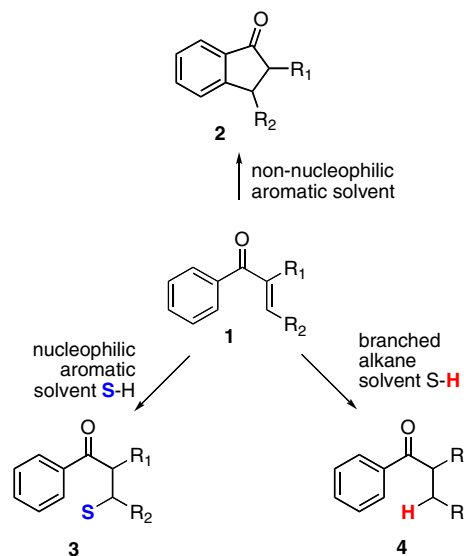
**Abstract**—Depending on the reaction conditions, arylvinylketones can be directly and efficiently converted using zeolites to indanones by cyclization or to dihydrochalcones through regioselective aryl addition or chemoselective hydride transfer. © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Arylvinylketones represent valuable precursors in organic synthesis, offering a diversity point toward a number of pharmaceutically interesting compounds.<sup>1,2</sup> Inter alia, arylvinylketones **1** can be converted in liquid Brønsted-type superacids to different useful products.<sup>3–5</sup>

In order to perform these acid-mediated transformations in a more eco-friendly way, we envisaged to replace liquid superacid media by solid acids. For the last thirty years, zeolites have indeed raised enormous interest as catalyst in hydrocarbon chemistry with a clear environmental benefit.<sup>6</sup> As a result, we recently reported that intramolecular cyclization of arylvinylketones **1** into indanones **2** can be performed using solid acids such as zeolites, sulfated zirconia or heteropolyacid.<sup>7</sup> We now report here that the reactivity of arylvinylketones **1** can be modulated and controlled by the reaction conditions on zeolites. Indeed, either cyclization to indanones **2**, or regioselective aryl addition or chemoselective hydride transfer to, respectively, dihydrochalcones **3** or **4** has been achieved (Scheme 1).

The proposed mechanistic pathways for superacid-induced transformations rely on superelectrophilic

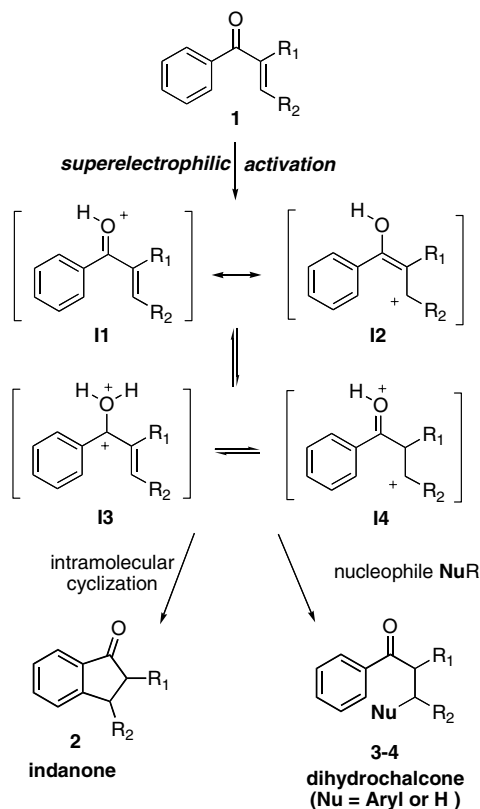
solvation<sup>8</sup> via the formation of mono- and dicationic intermediate species such as **I1–4** (Scheme 2). The exact nature of the key dicationic species is still under debate, some authors suggesting with some computational support the involvement of 1,2-dications **I3**<sup>3,4,9,10</sup> resulting from O,O-diprotonation while others suggest 1,4-dicationic intermediates **I4**<sup>7</sup> resulting from O,C-diprotonation.



**Scheme 1.** Zeolite-promoted transformations of arylvinylketones.

**Keywords:** Zeolites; Arylvinylketones; Cyclization; Arylation; Reduction; Superelectrophile; Dication.

\* Corresponding author. Tel./fax: +33 390 241 517; e-mail addresses: ppale@chimie.u-strasbg.fr; sommer@chimie.u-strasbg.fr



**Scheme 2.** Superelectrophilic activation of arylvinylketones.

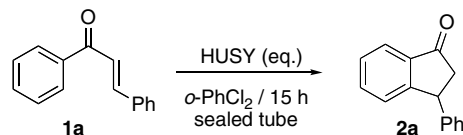
It is nevertheless worth noting that a few O-C-diprotonated 1,4-dications **14** have already been detected in liquid superacids by NMR spectroscopy.<sup>11</sup>

Despite the controversy about acidity measurement of solid acids,<sup>12</sup> the acidity in zeolite environment is estimated at  $H_0$  -7–9,<sup>13</sup> and therefore, such transient species should not be considered as real dications but rather as protosolvated intermediates, the relatively weaker acidity being compensated by confinement effects.

On these bases and on the analogy between superacids and zeolites, we reasoned that ions such as **14** should be trapped with various donors, even inside zeolites. We thus explored these possibilities and showed here that this is indeed the case.

The HUSY-induced cyclization of chalcone **1a** into 3-phenylindanone **2a** was initially used to find the more appropriate conditions. The right balance between temperature and the number of acidic sites was investigated in a poor nucleophilic solvent, that is, *ortho*-dichlorobenzene (Table 1). Below or at 130 °C, the use of quantity corresponding to stoichiometric acidic sites<sup>14</sup> or twice this amount did not promote any transformation (entries 1 and 2). However, 5 molar excess of acidic sites clearly appeared as the minimum required to complete the reaction (entry 3 vs entries 1, 2). Increasing further the ratio acidic sites to substrate showed only a slight effect on the efficiency of the process (entry 4 vs 3). It is worthy to note that chalcone **1a** has been reported to be inert in triflic acid even at 80 °C,<sup>3</sup> highlighting

**Table 1.** Reaction conditions optimization studies: cyclization



Entry	HUSY <sup>a</sup> (equiv)	Conditions <sup>b</sup>	Conversion (%)	Yield <sup>c</sup> (%)
1	1	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15 h, 130 °C	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>
2	2	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15 h, 130 °C	<5 <sup>d</sup>	<5 <sup>d</sup>
3	5	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15 h, 130 °C	100 <sup>d</sup>	66
4	10	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15 h, 130 °C	100 <sup>d</sup>	68
5	5	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub> , 15 h, 110 °C	43 <sup>e</sup>	32

<sup>a</sup> Based on the theoretical number of acidic sites of HUSY.<sup>14,15</sup>

<sup>b</sup> The reaction was conducted in sealed tubes.

<sup>c</sup> Isolated yields of pure product after complete conversion unless otherwise stated.

<sup>d</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

<sup>e</sup> Based on recovery of starting material after column chromatography.

the promising potential of HUSY-zeolite compared to the classical liquid medium. Temperature also plays a critical role on the reaction conversion as demonstrated by a dramatic loss of efficiency upon a slight decrease of the temperature (entry 5 vs 3).

With these reaction conditions in hand (5 molar excess of acid sites at 130 °C), we then studied the behavior of three model phenylvinylketones **1a–c** in aromatic solvents having distinct nucleophilic properties (Table 2). In benzene, a mixture of cyclization product **2** and addition product **3** was always observed. However, their relative amount varied upon the precursor nature. Starting from **1b**, indanone **2b** was the major product, while from chalcone **1a**, addition product **3a** was the major one (entry 7 vs 3). With **1c**, this addition product could merely be detected (entry 10 vs entries 3, 7). Interestingly, the structures of addition products **3a,b** showed that they correspond to a *regioselective* 1,4-nucleophilic addition of the aromatic solvent.

In the less nucleophilic *ortho*-dichlorobenzene, only cyclization products **2a,b** were observed (entries 1 and 5). In chlorobenzene, as expected, an intermediate behavior was observed. Only the cyclization products **2b,c** were observed with **1b,c** (entries 6 and 9), while a mixture of **2a** and **3a** was produced starting from **1a**, the indanone being the major one (entry 2).

In a more nucleophilic solvent such as toluene, the addition was the major process starting from **1a,b**, the indanone being scarcely detected (entries 4 and 8). However, with **1c**, the cyclization remained the almost exclusive route (entry 11).

These results showed that for **1a,b**, the product distribution appeared to be directly dependent on the nucleophilic character of the solvent, the more nucleophilic the solvent is, the more adduct would be produced (entries 1–4, 5–8). In contrast, such solvent adducts were scarce in reactions with **1c** and the cyclization products were isolated in highest yields (up to 85%).

**Table 2.** Reaction conditions optimization studies: cyclization versus arylation

Entry	Substrate	Solvent S-H	Yield <sup>a</sup> (%) 2a-c	Yield <sup>a</sup> (%) 3a-c
1	 1a	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub>	66	— <sup>b</sup>
2		PhCl	46	29 <sup>c</sup>
3		PhH	23	47
4		PhCH <sub>3</sub>	5	42 <sup>c</sup>
5	 1b	<i>o</i> -PhCl <sub>2</sub>	47	— <sup>b</sup>
6		PhCl	55	— <sup>b</sup>
7		PhH	40	22
8		PhCH <sub>3</sub>	<5 <sup>b</sup>	35 <sup>c</sup>
9	 1c	PhCl	85	<5
10		PhH	84	<5
11		PhCH <sub>3</sub>	77	<5

<sup>a</sup> Isolated yields of pure product after complete conversion unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Not detected even by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

<sup>c</sup> Mixture of *ortho*- and *para*-substituted isomers.

The difference in the reactivity of **1a,b** versus **1c** is clearly in favor of a carbocationic pathway. A more stabilized carbocation would have a longer half-life and thus be more prone to intermolecular reactions, this is indeed observed with the arylation described above. The fact that a single adduct regioisomer (the 1,4-adduct) was observed revealed that the cationic center is mainly localized at position 4 (enone numbering, species **I2** or **I4** in Scheme 2). Moreover, the size of the nucleophile does not seem to be important, but rather its nucleophilicity, toluene reacting faster than benzene, itself faster than chlorobenzene, even faster than dichlorobenzene.

With such evidences for a 4-carbocationic species being created within the zeolite, we then tried to trap it with hydrogen donors in order to get a formal regioselective reduction of the enone system.

Alkanes being prone to hydrogen transfer in superacids,<sup>5</sup> we submitted our model arylvinylketones to HUSY in various alkanes (Table 3). In heptane, the reaction was not really efficient yielding around 40% of the products. The major process was cyclization (entries 1 and 5). Interestingly enough, a small amount of the expected reduction product **4a** could be isolated from the reaction

**Table 3.** Optimization studies of the reaction conditions: cyclization versus hydride transfer

Entry	Substrate	Solvent S-H	Yield <sup>a</sup> (%) 2a-c	Yield <sup>a</sup> (%) 4a-c
1	 1a	Heptane	39	4
2		Cyclohexane	47	29
3		Methylcyclopentane	8	69
4		2,3-Dimethylpentane	— <sup>b</sup>	21 <sup>c</sup>
5	 1b	Heptane	42	— <sup>b</sup>
6		Cyclohexane	38	5
7		Methylcyclopentane	<5 <sup>b</sup>	60
8	 1c	Methylcyclopentane	66	14

<sup>a</sup> Isolated yields of pure product after complete conversion unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Not detected even by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

<sup>c</sup> Mixture of unidentified products.

of **1a**. In cyclohexane, this product was now formed in almost 30% in the reaction of **1a**, but still in low amount with **1b** (entries 2 and 6).

Since branched alkanes should be better hydrogen donors, we investigated the effect of methylcyclopentane and 2,3-dimethylpentane. The latter led to a complex mixture of products where the expected product **4a** was the sole compound isolated, although in low yield (entry 4). Fortunately, methylcyclopentane proved to be the best compromise between reactivity and selectivity. In this solvent, the reduction was now the major process with **1a,b** (entries 3 and 7), indanone **2b** being barely detectable starting from **1b** (entry 7). Not so surprisingly, cyclization was still the major process with the very reactive **1c** (entry 8).

Therefore, these results showed that *regioselective* reduction of enones is also possible in HUSY. They also revealed that the more branched the alkane is, the more reduction product would be formed (entry 3 vs entries 1, 2).

In summary, we have further expanded the scope of synthetic applications of H-zeolites, demonstrating that either cyclization or *regioselective* aryl addition or *regioselective* reduction of arylvinylketones can be achieved in good yield by zeolite catalysis under the appropriate conditions.

It is worthy mentioning the ease to perform such reactions and to recover the products. Moreover, the zeolite catalyst can be reused three times without significant decrease in yields.

Therefore, zeolites appear as green alternatives to conventional Brønsted acids and superacids.

Further works are now in progress to further explore the scope of these reactions and to apply them in organic synthesis.

### Acknowledgments

K.S.-S.-S., S.C., and M.K. thank the Loker Hydrocarbon Institute, USC, Los-Angeles, for financial support. P.P. and J.S. thank the 'CNRS' and the French Ministry of Research for financial support.

### References and notes

- For recent examples of pharmaceutically active indanone derivatives, see Ernst-Russell, M. A.; Chai, C. L. L.; Wardlaw, J. H.; Elix, J. A. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 129; Anderson, E. A.; Alexanian, E. J.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1998; Ito, T.; Tanaka, T.; Inuma, M.; Nakaya, K.-i.; Tanakashi, Y.; Sawa, R.; Murata, J.; Darnaedi, D. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 932; Alonso, D.; Dorransoro, I.; Rubio, L.; Munoz, P.; Garcia-Palomero, E.; Del Monte, M.; Bidon-Chanal, A.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Castro, A.; Medina, M.; Martinez, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6588; Dai, J.; Krohn, K.; Flörke, U.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S.; Kurtan, T.; van Ree, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *35*, 3498; Das, U.; Gul, H. I.; Alcorn, J.; Shrivastav, A.; George, T.; Sharma, R. K.; Nienaber, K. H.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Kawase, M.; Kan, N.; Tanaka, T.; Tani, S.; Werbovetz, K. A.; Yakovich, A. J.; Manavathu, E. K.; Stables, J. P.; Dimmock, J. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 577; Giner, J.-L.; Kehbein, K. A.; Cook, J. A.; Smith, M. C.; Vlahos, C. J.; Badwey, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2518.
- For recent examples of pharmaceutically active dihydrochalcone derivatives, see Rezk, B. M.; Haenen, G. R. M. M.; Van Der Vijgh, W. J. F.; Bast, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *295*, 9; Williams, C. A.; Grayer, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 539; Nakatani, N.; Ichimaru, M.; Moriyasu, M.; Kato, A. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 83.
- For liquid superacid-induced intramolecular cyclization of arylvinylketones, see Suzuki, T.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6774.
- For liquid superacid-induced arylation of arylvinylketones, see Ohwada, T.; Yamagata, N.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1364.
- For liquid superacid-induced reduction of C,C-double bond of arylvinylketones, see Coustard, J. M.; Douteau, M. H.; Jacquesy, J. C.; Jacquesy, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *25*, 2029.
- Corma, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 559–614.
- Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8391–8394.
- Olah, G. A.; Klumpp, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 211.
- Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 767.
- Nenajdenko, V. G.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 229–282.
- Koltunov, K. Y.; Repinskaya, I. B.; Borodkin, G. I. *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, *30*, 97; Vasilyev, A.; Walspurger, S.; Haouas, M.; Pale, P.; Sommer, J.; Rudenko, A. P. *Org. Bio. Chem.* **2004**, *2*, 3483–3489; Vasilyev, A.; Walspurger, S.; Sommer, J.; Pale, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3559–3564.
- Farneth, W. E.; Gorte, R. J. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 615–635; Gorte, R. J. *Catal. Lett.* **1999**, *62*, 1–13.
- Umansky, B. S.; Hall, K. *J. Catal.* **1990**, *124*, 97–108; Umansky, B. S.; Engelhardt, J.; Hall, K. *J. Catal.* **1991**, *127*, 128–140.
- For a recent method of determination of Brønsted acid sites on zeolites, see Louis, B.; Walspurger, S.; Sommer, J. *Catal. Lett.* **2004**, *93*, 81.
- Characteristics of HUSY-zeolite: source: Zeolyst International (CBV 500), topology: cage, pore diameter (Å):  $7.4 \times 7.4$ , Si/Al ratio: 2.8. *Typical procedure*: Zeolite USY ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 5.64$ , CBV 500, Zeolyst International) in  $\text{NH}_4^+$  form was activated at 550 °C for 4 h under air. The number of acid sites was estimated to be 4.33 mmol/g. *Synthesis of 2c (Table 2, entry 9)*: Activated zeolite (2.52 g, 10.92 mmol sites), chlorobenzene (10 mL), and compound **1c** (454 mg, 2.18 mmol) were successively loaded in 20 mL pressure tube. The resulting suspension was magnetically stirred at 130 °C overnight. After cooling, the mixture was added to 50 mL of MeOH, then stirred at 80 °C for 5 h. After cooling, the catalyst was filtered off and the organic phase was concentrated to provide the crude product (434 mg). A chromatographic purification (silica gel, pentane/ethyl acetate 9:1) gave pure **2c** (387 mg, 85%).

# Behavior of arylvinylketones in zeolites: A systematic study

Abdelkarim Sani-Souna-Sido<sup>a,b</sup>, Stefan Chassaing<sup>a</sup>, Patrick Pale<sup>b,\*</sup>, Jean Sommer<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Physicochimie des Hydrocarbures, Institut de Chimie associé au CNRS (UMR 7177), Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

<sup>b</sup>Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique, Institut de Chimie associé au CNRS (UMR 7177), Université L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France

Received 13 July 2007; received in revised form 30 July 2007; accepted 31 July 2007

Available online 6 August 2007

## Abstract

The zeolite-promoted cyclization of arylvinylketones to indanones has been investigated, regarding zeolite nature and substitution pattern in the starting materials. 2-Substituted arylvinylketones reacted more readily in H-ZSM5, giving high yield (>90%) of the corresponding indanones, while the 3-substituted are more efficiently converted to the corresponding indanones by H-USY. Rearranged product and solvent addition products were also isolated in a few cases, giving insight into cyclization mechanisms.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Zeolites; Arylvinylketones; Indanones; Cyclization; Superelectrophile; Dication

## 1. Introduction

Arylvinylketones are key starting materials or intermediates in organic synthesis [1], leading to numerous compounds having applications either as polymers [2] or as pharmaceutical agents [3]. They can also exhibit interesting electronic properties [4] leading to the development of derivatives useful in material sciences [5].

As expected from their structures, arylvinylketones **1** are prone to acid-catalyzed transformations. They indeed can be converted to different useful products in liquid superacids [6] as well as in solid acids such as sulfated zirconia or heteropolyacid [7].

For the last 30 years, zeolites have raised enormous interest as catalysts in hydrocarbon industry. Due to their pore sizes, their internal shapes and their compositions [8], zeolites are well known for their selectivity properties, discriminating either reactants or products [9]. Zeolites also allow performing acid-mediated transformations in a more eco-friendly way with a clear environmental benefit [10].

Combining both aspects, and expecting selectivity upon the zeolite nature, we investigated the reactivity of arylvinylketones **1** in the presence of zeolites, with the cyclization to

indanones as goal. Indanones are indeed one of the most useful family of compounds, which can be obtained from arylvinylketones, since they are the basis of many biologically active compounds including indacrinones [11], indanoyl isoleucine conjugates [12], indanocines [13] and other medicinally important products [14].

Upon superelectrophilic activation within zeolite [15], arylvinylketones **1** are expected to be *O*-protonated (**I1** and **I2** in Scheme 1) and even doubly protonated (**I3** and **I4** in Scheme 1), leading to species having a cationic character at carbon 3 (**I2** or **I4** in Scheme 1) [16]. Such intermediates can thus undergo intramolecular cyclization in a Friedel-Crafts type reaction leading to indanones **2**. A Nazarov type reaction cannot be excluded since some of the possible intermediates are very similar to those postulated for the Nazarov cyclization (**I1**, **I3** in Scheme 1) [17].

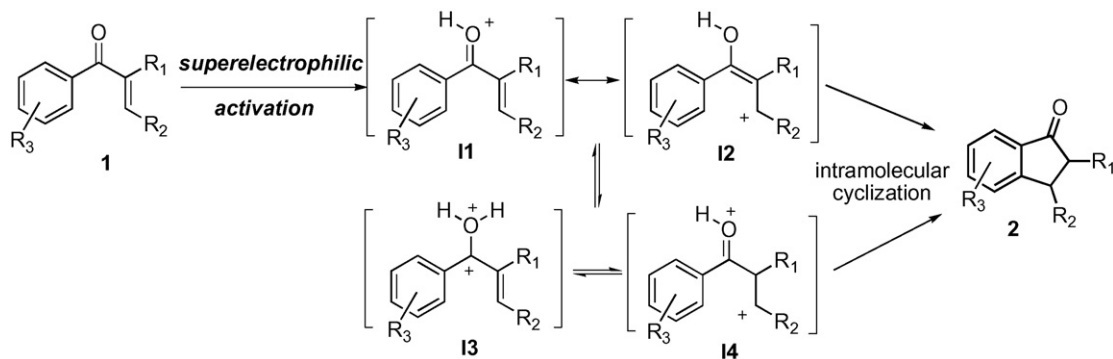
However, the cyclization of **1** required a well-defined spatial organization to ensure orbital overlaps during the transition state and thus reaction. Geometries and charge accommodation are expected to be different depending on the intermediate formed (Scheme 2). On this mechanistic basis, we expected that depending on zeolite nature and on substituent nature, some selectivity would be achieved due to different pore sizes, internal structure and shape of the zeolites.

To check these hypotheses, we submitted arylvinylketones **1** bearing at different positions substituents of different sizes and electron density to several zeolites.

\* Corresponding authors. Tel.: +33 390 241 517; fax: +33 390 241 517.

E-mail addresses: [ppale@chimie.u-strasbg.fr](mailto:ppale@chimie.u-strasbg.fr) (P. Pale), [sommer@chimie.u-strasbg.fr](mailto:sommer@chimie.u-strasbg.fr) (J. Sommer).





Scheme 1.

## 2. Experimental

### 2.1. Materials

Zeolites H-USY ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 5.64$ , CBV 500), H-ZSM5 ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 30$ , CBV 3024E) and H-MORDENITE ( $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 20.52$ , CBV 20A) were purchased from Zeolyst International Inc. as  $\text{NH}_4^+$  form. They were activated at  $550^\circ\text{C}$  over 4 h under air stream. The number of their acidic sites was estimated at 4.33 mmol/g for H-USY, 1.04 mmol/g for H-ZSM5 and 1.48 mmol/g for MORDENITE according to their Si/Al ratios.

Solvents were purchased from Aldrich and used without further purification.

### 2.2. Starting materials

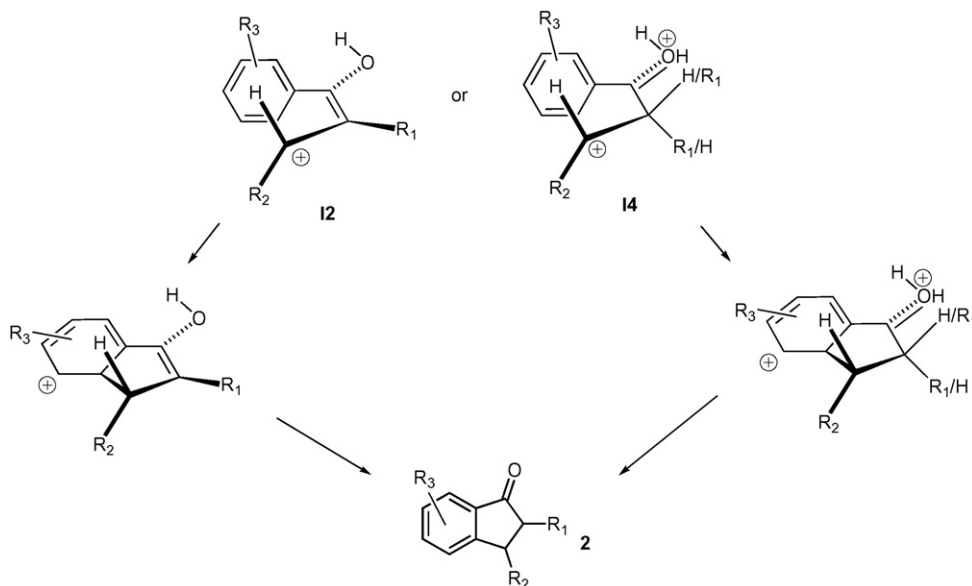
Some arylvinylketones are commercially available, but only the chalcone **1g** (1,3-diphenylpropenone, 614-47-1) was ordered; the other starting materials were prepared according to known methods. 2-Methyl-1-phenylpropenone **1b** (769-60-8) and 1,2-diphenylpropenone **1d** (4452-11-3) were obtained

through the Mannich condensation described by Tramontini [18]. 1-Phenylpropenone **1a** (768-03-6), 2-methylene-1-phenylbutanone **1c** (22731-65-3), 1-phenylbut-2-en-1-one **1e** (495-41-0) and 1-phenylpent-2-en-1-one **1f** (19738-86-4) were obtained in a two-step manner: (i) addition of phenyl Grignard to the corresponding aldehydes [19], (ii) oxidation of the resulting alcohols with 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (IBX). The latter reagent can be purchased or prepared according to Nicolaou et al. [20]. The oxidation was performed according to the following protocol [21]: To a solution of alcohol (1.0 equiv) in ethyl acetate was added at once IBX (3.0 equiv). The resulting mixture was heated at  $80^\circ\text{C}$  and after stirring overnight, the mixture was filtered and the solvent was evaporated. Purification of the crude product by column chromatography, eluted with pentane:ethyl acetate system, gave the targeted arylvinylketones in pure form.

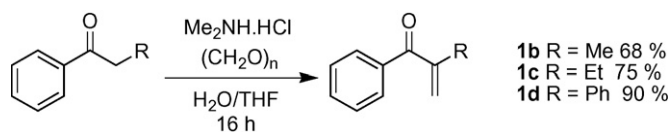
### 2.3. Zeolite-promoted cyclization

#### 2.3.1. Typical procedure

Activated H-USY zeolite (2.52 g  $\sim$  10.92 mmol acidic sites,  $\sim$ 5 equiv), chlorobenzene (10 ml) and the arylvinylketone



Scheme 2.



(2.18 mmol, e.g. 454 mg for 1,2-diphenylprop-2-en-1-one **1d**) were successively loaded in 20 ml pressure tube. The resulting suspension was magnetically stirred at 130 °C overnight. After cooling, the crude mixture was added to 50 ml of MeOH, then stirred at 80 °C for 5 h. After cooling, the catalyst was filtered off and the organic phase concentrated to provide the crude product (434 mg). Purification of the crude mixture by column chromatography, eluted with a pentane:ethyl acetate (9:1), gave the expected indanone in pure form (387 mg for 2-phenylindanone **2d**, 88%).

The indanones so-formed are known compounds: 1-indanone **2a** (382140-43-4) [22]; 2-methyl-1-indanone **2b** (17496-14-9) [23]; 2-ethyl-1-indanone **2c** (22351-56-0) [23]; 2-phenyl-1-indanone **2d** (16619-12-8) [24]; 3-methyl-1-indanone **2e** (6072-57-7) [25]; 3-phenyl-1-indanone **2g** (16618-72-7) [25] and 3-ethyl-1-indanone **2f** (19832-99-6) [26]. The side-products isolated in some cases are also known compounds: 3-(4-chlorophenyl) 1-phenylpropanone **3a** (5739-39-9) [27]; 3-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenylpropanone **3g** (106552-28-7) [28] and 3-methyltetralone **4** (14944-23-1) [29].

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Synthesis of the starting materials

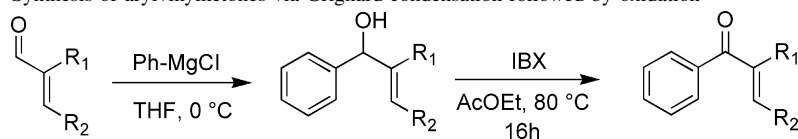
The simplest member of the arylvinylketone family, 1-phenylpropenone **1a**, as well as its 2-methyl substituted analog **1b** are known compounds, which have been obtained by numerous routes, the simplest being Mannich type reactions [18], alkylations [19] or palladium-catalyzed coupling of acid chlorides with organotin reagents (Stille coupling) [30].

Alkyl and phenyl substituted 2-substituted 1-arylpropenones were conveniently obtained from the corresponding ketones through a Mannich reaction. The commercially available 1-phenylpropan-1-one, 1-phenylbutan-1-one and 1,2-diphenylethan-1-one were indeed efficiently converted to, respectively, **1b**, **1c** and **1d** upon treatment with formaldehyde and dimethylamine hydrochloride (Scheme 3).

Mannich reaction cannot be applied to synthesize arylvinylketones substituted at their vinylic end. Therefore, a more general route was investigated, relying on Grignard condensation followed by oxidation. The phenyl Grignard reagent was thus added to various propenals, giving the corresponding allylic alcohols in good to excellent yields (Table 1). IBX [20] proved to be the best reagent for oxidizing these alcohols to the expected 1-arylpropenones **1a–f** (Table 1).

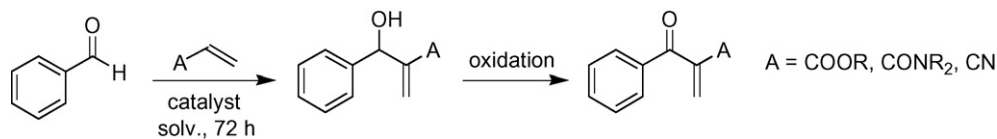
However, Grignard alkylation cannot be applied to synthesize arylvinylketones functionalized at the vinyl moiety with electron-withdrawing groups such as carboxylate or cyano groups. For these cases, we envisaged to combine a Baylis-

Table 1  
Synthesis of arylvinylketones via Grignard condensation followed by oxidation



Alkylation			Oxidation		
Aldehydes	Alcohols	Yields (%) <sup>a</sup>	Ketones		Yields (%) <sup>a</sup>
		60		<b>1a</b>	55
		60		<b>1c</b>	77
		98		<b>1e</b>	87
		82		<b>1f</b>	95

<sup>a</sup> Yield of pure product obtained after purification by column chromatography.



Scheme 4.

Hillman reaction [31] with a subsequent oxidation. Indeed, the Baylis-Hillman condensation of benzaldehyde with various acrylic derivatives gave slowly but cleanly the expected allylic alcohols in the presence of various nucleophilic catalysts (Scheme 4). However, yields were low to reasonable (10–55%) and proved to be highly dependent on the catalyst nature (DMAP, DABCO, etc.) and on the electron-withdrawing group of the starting acrylic derivatives (CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>). Unfortunately, the oxidation of these alcohols with various reagents proved cumbersome, leading to mixtures of products due to in situ degradation, from which the expected 1-arypropenones cannot be isolated pure.

### 3.2. Zeolite-promoted cyclization

With this series of arylvinylketones **1a–i** in hand, we started investigating their behavior in different zeolites. Our choice was guided by the structure and the discrimination they could offer, but also by the acidity of the zeolite.

H-USY contains large cages, roughly spherical with internal diameter of ca. 7.4 Å, and therefore large molecules can be accommodated into these structures. In sharp contrast, the internal surface of H-ZSM5 consists of two types of channels, one is sinusoidal with a near-circular cross-section of ca. 5.5 Å, and the other is straight and perpendicular to the sinusoidal channels. The straight channels are roughly elliptical with dimensions of ca. 5.2–5.8 Å. These channels can allow the absorption of benzene and other molecules of similar size but prevent molecules that possess a larger size from being sorbed into the internal framework. Such structures are therefore expected to be more selective than Y-type zeolites. By comparison, another structure having channels of different sizes was also investigated. Mordenite (H-MOR) was selected since H-MOR contains linear channels, which have a cross section of ca. 7 Å. Although another channel set approximately half the size of the other (ca. 3.4–3.8 Å and 6.5–7.0 Å) is

present, it is usually supposed that only one general location for sorbed molecules is present within the large channels. Therefore, more discrimination could thus be expected in this zeolite.

A preliminary screening was first performed in order to set up the conditions and especially, the right amount of acidic sites required to promote the expected cyclization [32]. To be sure that the reaction proceeds whatever the starting arylvinylketone, this experiment was performed with the largest arylvinylketone in hand, i.e. the chalcone **1g** and with therefore the zeolite having the largest pore, i.e. H-USY (Table 2).

Without zeolite or with just a stoichiometric amount of acidic site relative to chalcone, no transformation occurred (entries 1–2). With twice this amount, only a small fraction of the starting material was transformed. NMR spectra revealed the presence of the expected cyclization product but at low level (<5%) (entry 3). However, with 5 equivalents, the reaction was complete and the expected indanone **2g** was isolated pure with good yield after extraction from the zeolite and chromatography (entry 4). Increasing the ratio acidic site/enone did not

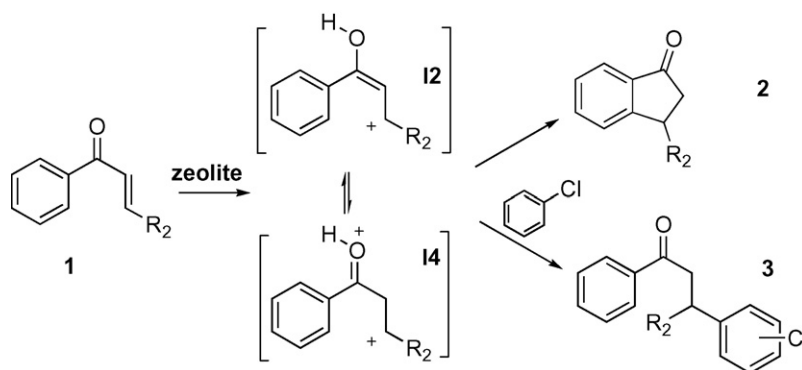
Table 2  
Condition screening for the cyclization of **1g** with H-USY<sup>a</sup>

Entry	T (°C)	H-USY (equiv) <sup>b</sup>	Conversion (%)	Yield <sup>c</sup>
1	130	0	0	–
2	130	1	0	–
3	130	2	5	Traces
4	130	5	100	66%
5	130	10	100	68%
6	110	5	43	32%
7	150	5	100	37%

<sup>a</sup> Reagents and reaction conditions: **1g** (1.0 equiv), solution concentration 1 M in *o*-dichlorobenzene.

<sup>b</sup> Based on the theoretical number of native acidic sites of the corresponding H-zeolite.



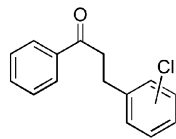








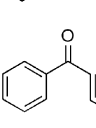
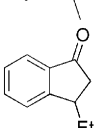
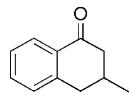
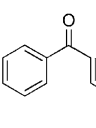
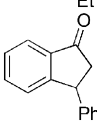
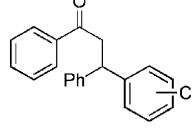
<sup>c</sup> Yields of isolated pure product **2g** after complete conversion unless otherwise stated.



Scheme 5.



Table 3  
Cyclization of phenylvinylketones promoted by zeolites<sup>a</sup>

Entry	Arylvinyl ketone	H-USY <sup>b</sup> cage 7.4 × 7.4 Si/Al 2.8	H-ZSM5 <sup>b</sup> channel 5.1 × 5.5 5.3 × 5.6 Si/Al 15	H-MOR <sup>b</sup> channel 6.5 × 7.0 3.4 × 3.8 Si/Al 10.3	None <sup>c</sup>	Product	Side-product
1		<b>1a</b> 55	67	23 <sup>d</sup>	0		<b>2a</b> 
2		<b>1b</b> 76	92	33	–		<b>2b</b>
3		<b>1c</b> 87	94	72	–		<b>2c</b>
4		<b>1d</b> 85	90	88	–		<b>2d</b>
5		<b>1e</b> 66	0	18	–		<b>2e</b>
6		<b>1f</b> 14 + 40 <sup>c</sup>	5 + 36 <sup>c</sup>	0 + 23 <sup>c</sup>	–		<b>2f</b> 
7		<b>1g</b> 46 <sup>d</sup>	0	0	0		<b>2g</b> 

<sup>a</sup> Reagents and reaction conditions: **1a–g** (1.0 equiv), solution concentration (1 M) in PhCl, zeolite (5 equiv. based on the theoretical number of acidic sites), 130 °C, 15 h.

<sup>b</sup> Yields of isolated pure product after complete conversion.

<sup>c</sup> Yield in the same conditions without zeolite.

<sup>d</sup> The product corresponding to the 1–4-addition of the solvent was also isolated.

<sup>e</sup> Yield of the 6-membered cycle **4** also isolated.

significantly influence further the conversion and the yield (e.g. entry 5). In contrast, lowering or increasing the temperature had a strong impact on the reaction efficiency and yield (entries 6–7).

With these conditions in hand (130 °C, 5 or 10 equivalents of acidic sites), we started looking at the zeolite effect on the reaction course. The ketones **1a–g** were thus placed in the presence of the selected zeolites and submitted to these conditions (Table 3).

As anticipated, important differences in reactivity were observed depending on the starting arylvinylketones and on the zeolites, but more surprisingly, important differences in the formation of products were also observed. For example, the simplest ketone **1a** gave the expected cyclization product **2a** in good yields with H-USY and H-ZSM5, but in low yield with H-MOR and together with another product **3a** (entry 1). The spectroscopic characteristics of the latter revealed a structure corresponding to an adduct of the solvent at the  $\beta$ -position of the enone system. Similar addition products were also observed during the reaction of **1g** in the presence of H-USY (entry 7).

### 3-Substituted Arylvinylketones

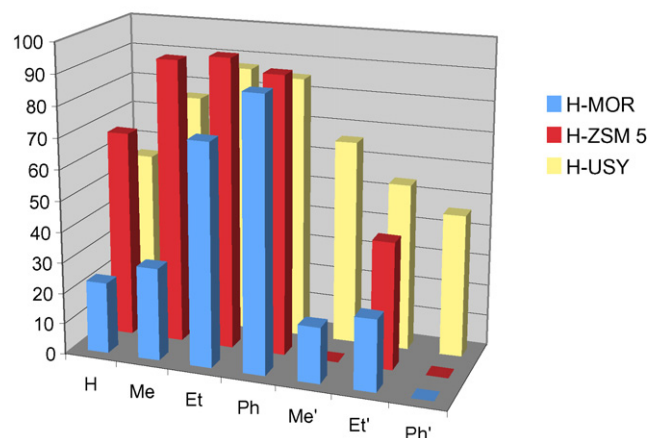
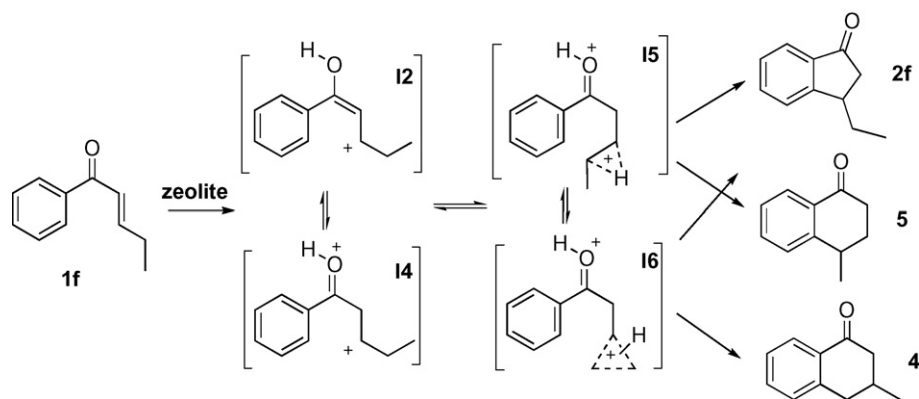


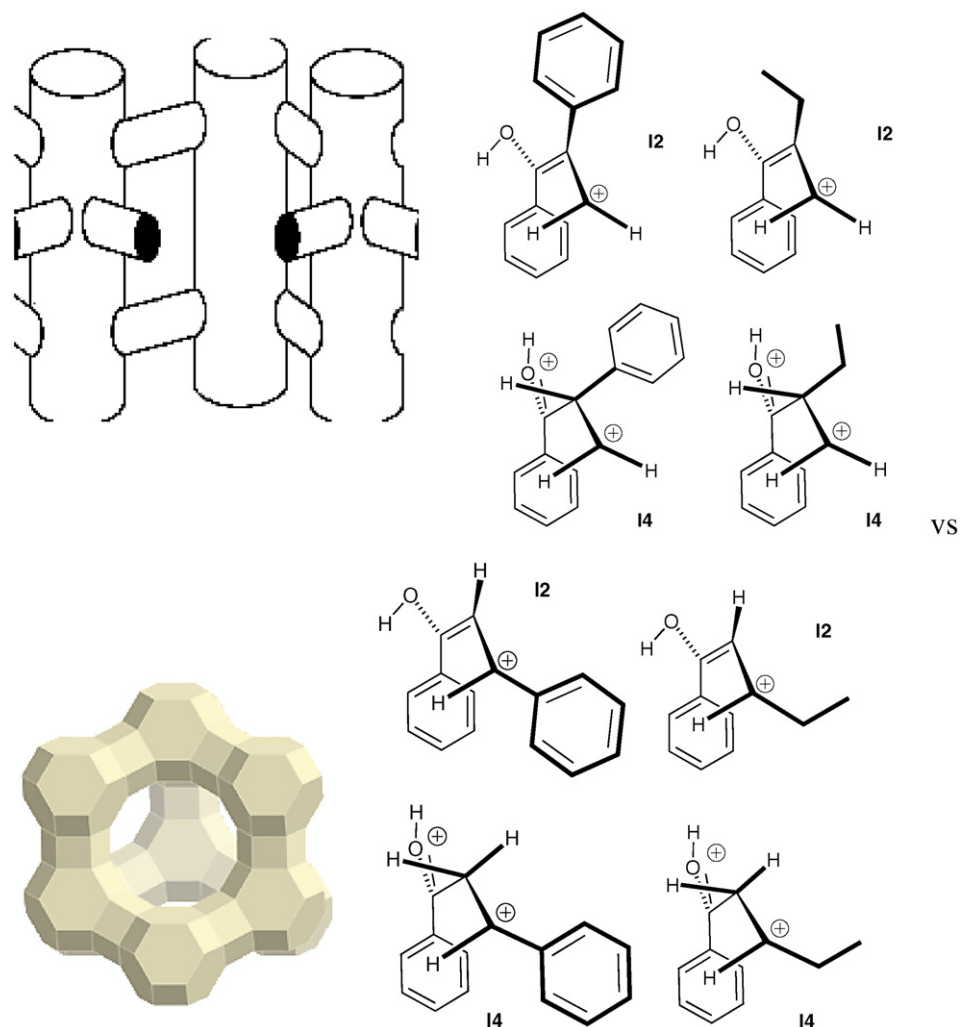
Fig. 1. Comparison of the total yields of cyclized products upon zeolite nature for the transformations of arylvinylketones without substituent (H), substituted at the 2-position by either Me, Et or Ph groups (Me, Et, Ph) or at the 3-position by the same groups (Me', Et', Ph').



These adducts clearly result from a competitive Friedel-Crafts type reaction with the aromatic solvent. This side-reaction seems to only occur when the starting enone does not have any substituent (entry 1 H-MOR) or carries at the right position a group able to stabilize a cation ( $R_2 = \text{Ph}$  in entry 7 vs. 1–6 in H-USY). These adducts thus clearly revealed the presence within the zeolite framework of transient cationic

species in which the charge is mainly localized at carbon 3, in agreement with the proposed intermediates **12** or **14** (Scheme 5).

Surprisingly, another type of side-products was also observed during the reaction of **1f** with each zeolite (entry 6). Spectroscopic analysis revealed a cyclic structure but with only the presence of a doublet and a quartet in  $^1\text{H NMR}$ , typical of a methyl group instead of the expected ethyl group. Further



analysis confirmed the formation of a methyl substituted 6-membered ring **4**. Rearrangement of the alkyl chain thus occurred, mainly in H-USY and H-ZSM5 in agreement with the well-known effect of these zeolites on gasoline structure improving octane numbers [9]. Interestingly enough, this rearrangement indicated again the presence of cationic intermediates at the 3-position. Indeed, such cations (**12**, **14** in Scheme 6) could rearrange either through a hydride shift leading to the transient intermediate **15** (Scheme 6) or through a methyl shift leading to a protonated cyclopropane intermediate (**16** in Scheme 6). Depending on which intermediate is produced, the expected indanone **2f** could be produced together with either the 3-methyl  $\alpha$ -tetralone **4** or the 4-methyl  $\alpha$ -tetralone **5**. Since **4** is isolated, the mechanism of this transformation is thus due to a methyl shift.

This isomerization, being the major process in the zeolite mediated transformation of **1f** whatever the zeolite (Table 3, entry 6), suggests that the major reaction pathway goes through cationic intermediates and not through Nazarov like reaction.

The results summarized in Table 3 also revealed a striking difference in reactivity between the 2- and the 3-substituted phenylpropenones (Fig. 1). The 2-substituted **1b–d** reacted more readily in H-ZSM5, giving a better yield of the corresponding indanones **2b–d**, while the 3-substituted **1e–g** are more efficiently converted to the corresponding indanones by H-USY (entries 2–4 vs. 5–7).

These reactivity differences are not simply linked to the zeolite acidity. From the Si/Al ratio, one would expect the H-ZSM5 to be more reactive than H-MOR, itself far more reactive than H-USY (Si/Al: 15 > 10.3  $\gg$  2.8, respectively, for H-ZSM5, H-MOR and H-USY). However, the results clearly showed that H-USY and H-ZSM5 are always better catalysts than H-MOR.

Moreover, the 2-substituted 1-phenylpropenones are clearly the most reactive substrates (Fig. 1). They are also more reactive than the unsubstituted one, the 2-ethyl and 2-phenyl, **1c** and **1d**, respectively, giving the highest yields, especially with H-ZSM5 (entries 3–4 vs. 1–2).

These results seem more in agreement with shape selectivity within the zeolites [9,33]. Since relatively low loadings far from the saturation capacity of the zeolites were employed, we believe that in H-ZSM5 only the channel locations and not the channel intersections were populated. Since reactions of molecules with diameters greater than 6 Å are severely diffusion limited into H-ZSM5 [34], we tentatively attribute the change in reactivity to transition state structures and shapes.

The results showed that the aryl (2-substituted) vinyl ketones fit better within H-ZSM5, while the 2- and the 3-substituted arylvinylketones can be accommodated within H-USY. The H-ZSM5 channels could accommodate more linear transition states, the most linear diffusing faster than the others (Fig. 2), and indeed, the 2-ethyl substituted gave the best results of this series. In contrast, the H-USY large spherical pores fit better with a larger and more or less spherical transition state.

## 4. Conclusion

Arylvinylketones were efficiently converted to indanones through zeolite-promoted cyclization. The zeolite nature and the substitution pattern in the starting materials proved critical. 2-Substituted arylvinylketones reacted more readily in H-ZSM5, giving high yield (>90%) of the corresponding indanones, while the 3-substituted are more efficiently converted to the corresponding indanones by H-USY. Interestingly, the characterization of rearranged product and solvent addition formed as side-products in a few cases shed some light on the mechanism, suggesting dicationic intermediates.

## Acknowledgement

The authors thank the Loker Institute, the French “CNRS” and “Ministère de la Recherche” for financial support.

## References

- [1] (a) A. Levai, G. Toth, T. Gondos, J. Jeko, D.I. Brahmabhatt, *Heterocycles* 68 (2006) 1319–1324; (b) H. Schirok, C. Alonso-Alija, J. Benet-Buchholz, A.H. Goeller, R. Grosser, M. Michels, H. Paulsen, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 9463–9469; (c) B.R. Bear, S.M. Sparks, K.J. Shea, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 820–849; (d) B. Insuasty, R. Abonia, J. Quiroga, A. Salcedo, H. Kolshorn, H. Meier, *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 1973–1976; (e) N. Mishriky, F.M. Asaad, Y.A. Ibrahim, A.S. Girgis, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 113 (1994) 35–39; (f) M.A. Ciufolini, N.E. Byrne, *Chem. Commun.* (1988) 1230–1231.
- [2] (a) K.R. Reddy, M.D. Erion, US Patent, 657919 (2004).; (b) H. Ogata, H. Matsumoto, K. Tawara, M. Ueda, S. Kimoto, M. Tsutsumiuchi, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 1986, JP 61053239 A 19860317 Showa, CAN 105:190663.; (c) T. Biftu, N. Girotra, R.L. Bugianesi, M.M. Ponpipom, M. Mitree, M.S. Sahoo, C.H. Kuo, *Eur. Pat. Appl.* 1990, EP 402150, CAN 115:8562 P.C. Adair, A.L. Burkholder US Patent 637258.
- [3] (a) A. Zarghi, S. Arfaee, P.N.P. Rao, E.E. Knaus, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 2600–2605; (b) N. Nakatani, M. Ichimaru, M. Moriyasu, A. Kato, *Biol. Pharm. Bull.* 28 (2005) 83–86; (c) C.A. Williams, R.J. Grayer, *Nat. Prod. Rep.* 21 (2004) 539–573; (d) M.A.I. Salem, E.A. Soliman, M.B. Smith, M.R. Mahmoud, M.E. Azab, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 179 (2004) 61–76; (e) B.M. Rezk, G.R.M.M. Haenen, W.J.F. Van Der Vijgh, A. Bast, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 295 (2002) 9–13; (f) T. Novák, J. Tatai, P. Bakó, M. Czugler, G. Keglevich, L. Toke, *Synlett* (2001) 424–426; (g) G.A.M. Nawwar, B.M. Haggag, R.H. Swellam, *Arch. Pharmazie* 326 (1993) 831–836; (h) R. Dargelos, A. Nuhlich, M. Capdepu, P. de Lajudie, G. Devaux, *Ann. Pharm. Fr.* 37 (1979) 43–48.
- [4] (a) A. Perjessy, D.W. Boykin, L. Fisera, A. Krutosikova, J. Kovac, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 1807–1810; (b) P.J. Duke, D.W. Boykin, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 1436–1439.
- [5] (a) M.S. Soliman, A.A. Khalaf, A. El-Malky, *Can. J. Appl. Spectrosc.* 36 (1991) 153–158; (b) A.J. Kiran, A. Mithun, B.S. Holla, H.D. Shashikala, G. Umesh, K. Chandrasekharan, *Opt. Commun.* 269 (2007) 235–240; (c) J.N. Low, J. Cobo, M. Noguera, P. Cuervo, R. Abonia, C. Glidewell, *Acta Cryst. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* C60 (2004) o744–o750.
- [6] (a) T. Suzuki, T. Ohwada, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 6774–6780;

- (b) T. Ohwada, N. Yamagata, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 1364–1373;
- (c) J.M. Coustard, M.H. Douteau, J.C. Jacquesy, R. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* 25 (1975) 2029–2032.
- [7] K.Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 8391–8394.
- [8] C. Baerlocher, W.M. Meier, D.H. Olson, *Atlas of Zeolite Framework Types*, 5th ed., Elsevier, Amsterdam, 2001.
- [9] (a) P.B. Weisz, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 2091–2103;
- (b) N.Y. Chen, W.E. Garwood, F.G. Dwyer, *Shape Selective Catalysis in Industrial Applications*, Marcel Dekker, Inc., 1989.
- [10] A. Corma, *Chem. Rev.* 95 (1995) 559–614.
- [11] (a) G.M. Hanna, C.A. Lau-cam, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 7 (1989) 919–928;
- (b) M.J. Field, N. Fowler, G.H. Giebisch, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 230 (1984) 62–68;
- (c) C.Z. Ioav, K. Shirley, K. Miriam, G. Hagai, *Mol. Pharmacol.* 23 (1983) 92–99.
- [12] A. Mithofer, M. Maitrejean, M. Boland, *J. Plant Growth Regul.* 23 (2005) 170–178.
- [13] L.M. Leoni, E. Hamel, D. Genini, H. Shih, C.J. Carrera, H.B. Cottam, A. Dennis, D.A. Carson, *J. Natl. Cancer Inst.* 92 (2000) 217–224.
- [14] (a) J. Neu, I. Greiner, J. Csabai, S. Garadnay, *PCT Int. Appl.* (2007) WO 2007072087 AN 2007:706103.;
- (b) Q. Chao, M.K. Phillips, *PCT Int. Appl.* (2007) WO 2007025031 CAN 146:296077.
- (c) M.A. Huffman, J.D. Rosen, R.N. Farr, J.E. Lynch, *Tetrahedron* 63 (2007) 4459–4463;
- (d) J. Dinges, D.H. Albert, L.D. Arnold, K.L. Ashworth, I. Akritopoulou-Zanze, P.F. Bousquet, J.J. Bouska, G.A. Cunha, S.K. Davidsen, G.J. Diaz, S.W. Djuric, A.F. Gasiiecki, G.A. Gintant, V.J. Gracias, C.M. Harris, K.A. Houseman, C.W. Hutchins, E.F. Johnson, H. Li, P.A. Marcotte, R.L. Martin, M.R. Michaelides, M. Nyein, T.J. Sowin, Z. Su, P.H. Tapang, Z. Xia, H.Q. Zhang, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 2011–2029;
- (e) A.B. Pinkerton, R.V. Cube, J.H. Hutchinson, J.K. James, M.F. Gardner, B.A. Rowe, H. Schaffhauser, D.E. Rodriguez, U.C. Campbell, L.P. Dagggett, J. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1565–1571;
- (f) T. Klein, R.M. Niising, I. Wiesenberg-Boettcher, V. Ullrich, *Biochem. Pharmacol.* 51 (1996) 285–290;
- (g) L. Chun-Sing, W.C. Black, C. Chan, A.W. Ford-Hutchinson, J. Gauthier, R. Gordon, D. Guay, S. Kargman, C.K. Lau, J. Mancini, N. Ouimet, P. Roy, P. Vickers, E. Wong, R. Young, R. Zamboni, P. Prasit, *J. Med. Chem.* 38 (1995) 4897–4905;
- (h) Y. Yamamoto, Y. Ishihara, I.D. Kuntz, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 3141–3153;
- (i) D.F. Biggs, A.F. Casy, I. Chu, R.T. Coutts, *J. Med. Chem.* 19 (1976) 472–475;
- (j) C. Rufer, H.-J. Kessler, E. Schroder, *J. Med. Chem.* 18 (1975) 253–258.
- [15] G.A. Olah, D.A. Klumpp, *Acc. Chem. Res.* 37 (2004) 211.
- [16] The acidity in zeolite environment is estimated at  $H_0$  –7 to –9, and therefore, such transient species should not be considered as real dications but rather as protosolvated intermediates, the relatively weaker acidity being compensated by confinement effects. For zeolite acidity, see: B.S. Umansky, K. Hall, *J. Catal.* 124 (1990) 97–108; B.S. Umansky, J. Engelhardt, K. Hall, *J. Catal.* 127 (1991) 128–140; J. Gorte, *Catal. Lett.* 62 (1999) 1–13; W.E. Farneth, R.J. Gorte, *Chem. Rev.* 95 (1995) 615–635.
- [17] D.A. Smith, C.W. Ulmer, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 4118–4121.
- [18] For a review, see: M. Tramontini, *Synthesis*, (1973) 703–775.
- [19] (a) R.V. Bonnett, P.R.J. Jenkins, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1989) 413–418, *Chem. Comm.* (1987) 1540–1541.;
- (b) F.D. Therkelsen, A.-L.L. Hansen, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *Org. Biomol. Chem.* 1 (2003) 2908–2918.
- [20] K.C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P.S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 7596–7597.
- [21] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 4537–4538.
- [22] K.S. Yanagimachi, D.E. Stafford, A.F. Dexter, A.J. Sinskey, S. Drew, G. Stephanopoulos, *Eur. J. Biochem.* 268 (2001) 4950–4960.
- [23] M. Adamczyk, D.S. Watt, D.A. Netzell, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4226–4237.
- [24] F.C. Copp, K.W. Franzmann, J. Gilmore, W.B. Whalley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1983) 909–914.
- [25] W. Yin, Y. Ma, J. Xu, Y. Zhao, *Org. Chem.* 71 (2006) 4312–4315.
- [26] A. Patra, S.K. Misra, *Magn. Res. Chem.* 29 (1991) 749–752.
- [27] Y. Yu, L.S. Liebeskind, S. Lanny, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 3554–3557.
- [28] L. Dong, Y.-J. Xu, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, *Synthesis* (2004) 1057–1061.
- [29] H.N. Roy, A.F.M.M. Rahman, M.A. Islam, *J. Chem. Res. (S.)* (2003) 594–596.
- [30] (a) F. Kuo, D.K. Clodfelter, W.J. Wheeler, *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 47 (2004) 615–625;
- (b) A.F. Renaldo, H. Ito, *Synth. Comm.* 17 (1987) 1823–1829.
- [31] D. Basavaiah, P.D. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* 103 (2003) 811–892.
- [32] For a recent method of determination of Brønsted acid sites on zeolites, see: B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *Catal. Lett.* 93 (2004) 81–84.
- [33] For a recent example in organic synthesis, see: Y.-Z. Chen, L.-Z. Wu, L.-P. Zhang, C.-H. Tung, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 4676–4681.
- [34] J. Karger, D.M. Ruthven, *Diffusion in Zeolites and other Microporous Solids*, Wiley, New York, 1992.

## **CHAPITRE-04: « Click Chemistry in zeolites »**

**Version de la cycloaddition  
[3+2] de Huisgen catalysée par  
des Cu<sup>I</sup>-zéolithes.**

---

## Le concept de la click chemistry

Face aux défis de santé publique que représentent des pathologies comme les cancers et le sida, ces dernières décennies ont vu surgir un développement important de la robotisation dans le processus de production de molécules possédant des propriétés biologiques. Toutefois, ces innovations ne peuvent pleinement jouer leurs rôles qu'avec une production importante des laboratoires en molécules. Le défi pour les chimistes est donc de développer des voies plus courtes, lors des synthèses multi-étapes des molécules bio-actives. Une de ces pistes est la liaison de blocs moléculaires hautement fonctionnalisés, permettant ainsi un accès rapide à une grande diversité dans des temps de productions record. Ce défi nécessite de mettre en place des voies de synthèses comprenant :

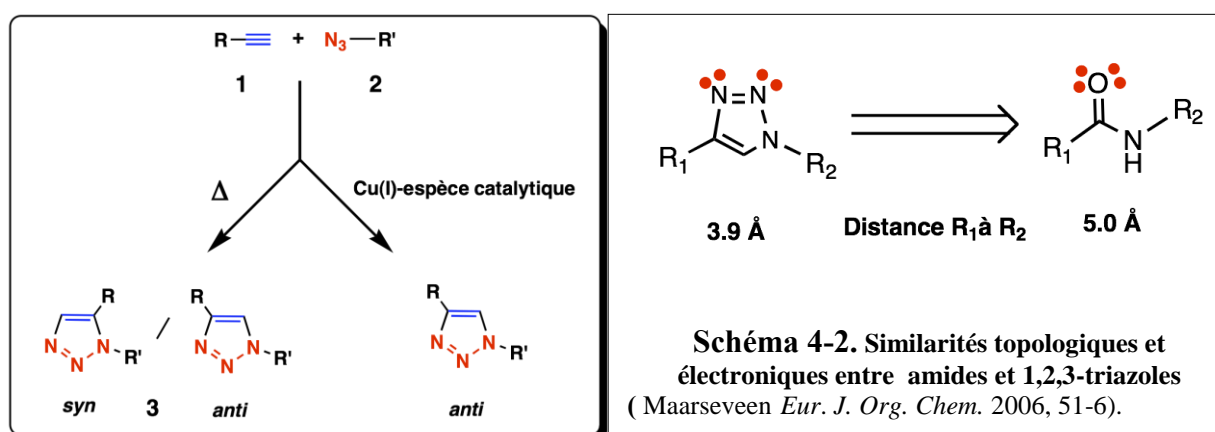
- Une simplicité dans la mise en œuvre
- Une large tolérance avec les diverses fonctions chimiques
- Une chimio-sélectivité et stéréospécificité
- Des rendements élevés, minorant ainsi les produits secondaires
- Une isolation aisée des produits avec une grande pureté limitant ainsi les chromatographies gourmandes en solvant et en temps.

Ces critères sont de nos jours regroupés, avec d'autres, sous le terme « chimie verte ». Ils définissent aussi un ensemble de transformations chimiques portant le nom de « click chemistry ».<sup>1,2</sup>

## La version catalytique de la cycloaddition [3+2] de Huisgen aux zéolithes modifiées au cuivre (I)

La plus célèbre des transformations de «click chemistry » est la version de la cycloaddition [3+2] de Huisgen catalysée par le cuivre (I), développée par Sharpless et Meldal.<sup>3,4,5</sup> La cycloaddition [3+2] de Huisgen permet la production de dérivés 1,2,3-triazoles **3** à partir d'alcynes terminaux **1** et d'azotures **2** (schéma 4-1).<sup>6,7,8</sup> Cette réaction chimique nécessite une température élevée du milieu réactionnel sur une longue durée, et produit un mélange d'isomères. Ces conditions réactionnelles dures, occasionnent souvent des dégradations et restent non adaptées pour les réactifs plus sensibles. Le développement de la version

catalytique au cuivre (I) a donné une régiosélectivité à cette réaction, en produisant exclusivement les dérivés 1,4-disubstitués 1,2,3-triazoles. Elle a aussi permis un gain de temps, une utilisation de conditions plus douces, élargissant ainsi le rayon d'action de cette transformation (schéma 4-1).<sup>3,4</sup> Ces dernières améliorations ont fait de la version catalytique de la cycloaddition de Huisgen la réaction modèle en terme de « click chemistry » et popularisée son application dans divers domaines de la chimie.<sup>9</sup> On peut citer les domaines de la synthèse combinatoire,<sup>10</sup> de la bioconjugaison,<sup>11</sup> de la chimie des matériaux, des polymères et de la synthèse des dendrimères.<sup>12</sup> La version catalytique de la cyclo-addition de Huisgen a été ainsi appliquée à la synthèse de composés anti-VIH,<sup>13</sup> inhibiteurs de récepteurs  $\beta_3$  adrénergiques,<sup>14</sup> antibactériens,<sup>15</sup> antihistaminiques potentiels<sup>16</sup> et des molécules d'intérêt agrochimique.<sup>17</sup>



À part sa fonction courante comme lien (et groupement espaceur) de blocs moléculaires, la fonction 1,2,3-triazole est appréciée pour sa stabilité, ses propriétés structurales et notamment son caractère peptidomimétique d'un point de vue stérique et électronique (schéma 4-2),<sup>5</sup> tout en évitant ainsi la sensibilité l'hydrolytique des groupements amides.<sup>18</sup> Dans la version catalytique de la cycloaddition de Huisgen, l'espèce active utilisée est le cuivre (I). Celle-ci peut provenir des sels de cuivre (I) stabilisés par des ligands,<sup>3,18,19,20</sup> générée *in situ*, elle est le plus souvent à partir cuivre (II),<sup>4</sup> mais aussi du cuivre métallique<sup>21,22</sup> ou directement d'agrégats métalliques.<sup>23</sup> Les limites de ce système est l'utilisation d'agents oxydants ou réducteurs, l'emploi de grande quantité de catalyseurs et de ligands stabilisants. Ces ligands souvent nitrés ou phosphorés ralentissent la vitesse des réactions, occasionnent la formation

de produits secondaires tels les diacétylènes et les bis-triazoles et compliquent les étapes de séparation et purification des produits.<sup>4,23</sup>

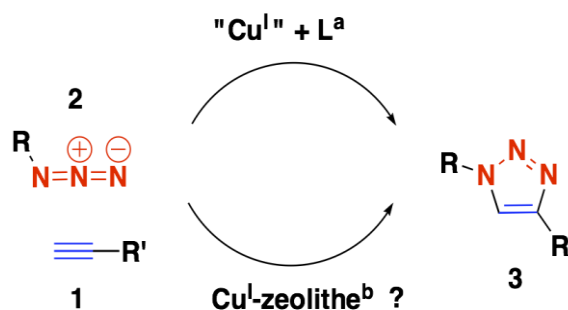


Schéma 4-3. <sup>a</sup> Système classique (L=ligand).  
<sup>b</sup> zéolithe au cuivre(I).

Pour pallier ces inconvénients et améliorer le concept de la « click chemistry », il serait intéressant d'avoir un catalyseur flexible, recyclable et facilement séparable du milieu réactionnel. Très peu de systèmes catalytiques hétérogènes au cuivre (I) sont décrits.<sup>24,25,26</sup> Axés sur une thématique des matériaux type acides solides en général et zéolithe en particulier,<sup>27,28,29,30,31</sup> nous avons vu dans l'utilisation d'un catalyseur zéolithique « dopé » au cuivre (I),<sup>32,33,34,35,36,37</sup> une opportunité de s'affranchir de toutes les difficultés liées à un système classique homogène (Schéma 4-3). Dans la première partie de ce chapitre, après une brève description des zéolithes modifiées au cuivre (I), nous exposerons l'étude de la « click chemistry » sur la cycloaddition [3+2] de Huisgen avec des zéolithes modifiées au cuivre (I).

### I-) préparation du catalyseur.

Les zéolithes se différenciant par leurs structures topologiques en cages, en canaux et leurs ratios Si/Al, une série de cinq zéolithes les plus représentatives et faciles d'accès commercialement: H-Y(FAU), H-USY(FAU), H-MOR, H-ZSM5 et H-β(BEA) ont été soumises à un échange avec le chlorure de cuivre (tableau 4-1) selon un protocole décrit.<sup>38</sup> Cette méthode repose sur un chauffage entre solide-solide sous flux de gaz inerte ; elle utilise comme force motrice le dégagement du HCl gazeux (schémas 4-4a et b). Cette méthode



permet d'atteindre des taux échanges de 78% pour la Faujasite (voir partie expérimentale) contrairement à la méthode d'échange en solution.<sup>39</sup>

Zéolithe	Topologie	Pore Diamètre (Å)	Si/Al ratio
H-Y (FAU)	Type-cage	7.4 x 7.4	1.5
H-USY (FAU)	Type-cage	7.4 x 7.4	2.8
		6.5 x 7.0	
H-MOR	Type-canal	3.4 x 3.8	10.3
H-ZSM5	Type-canal	5.1 x 5.5	15
		5.3 x 5.6	
H-β(BEA)	Type-canal	7.6 x 6.4	12.5-17.5
		5.5 x 5.5	

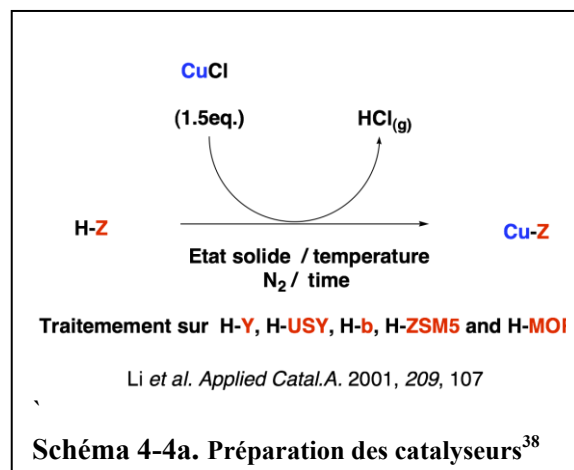


Tableau 4-1. Caractéristiques des zéolithes

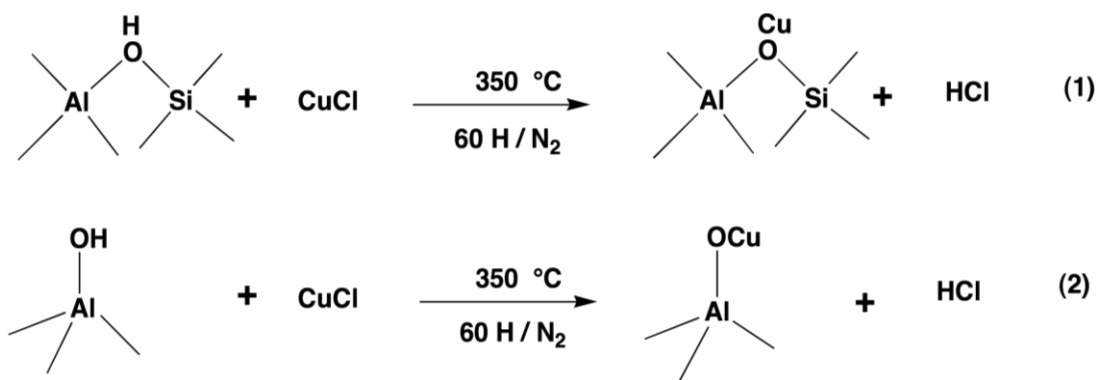


Schéma 4-4b. Préparation des catalyseurs.

## II-) Tests d'efficacité des catalyseurs et optimisation du solvant

Les catalyseurs Cu<sup>I</sup>-zéolithes préparés, nous avons exploré leur efficacité et l'optimisation du solvant avec le système classique dans la cycloaddition de Huisgen, à savoir le phenylacétylène **1a** et l'azoture de benzyle **2a** (préparation voir partie expérimentale). Les résultats sont regroupés respectivement dans les tableaux 4-2 et 4-3. Il ressort de ces résultats que la réaction sans catalyseur ne marche pas à température ambiante après un temps de réaction prolongé, mais une fois mise sous reflux elle produit un mélange d'isomères avec un

rendement de 70% après 48 heures (entrées 1-2). L'utilisation de CuCl sans ligand conduit toujours à une réaction lente, mais permet d'isoler uniquement le régioisomère 1,4-disubstitués avec un rendement de 70% (entrée 3). Les catalyseurs issus zéolithes modifiées ; Cu<sup>I</sup>-USY, Cu<sup>I</sup>-MOR, Cu<sup>I</sup>-ZSM-5, Cu<sup>I</sup>-Y et Cu<sup>I</sup>-β ont tous produit le régioisomère 1,4-disubstitué exclusivement à température ambiante avec des rendements de 47 à 83 %. La mise sous reflux de ces transformations amène les rendements de 73 à 87 % avec un temps de réaction divisé par trois (entrées 5,7,9,11,13). Le catalyseur Cu<sup>I</sup>-USY se révèle être le plus efficace avec les rendements les plus élevés de la série (entrées 4-5 vs 6 à 13). La réaction menée avec la zéolithe non modifiée H-USY n'a pas permis la production du triazole **3a**, confirmant le rôle du cuivre (I) présent dans les zéolithes (entrée 14). Le catalyseur Cu<sup>I</sup>-USY plus efficace est soumis une série de solvants pour ajuster les conditions réactionnelles (tableau 4-3). Entre les solvants testés, seul le toluène et le benzène ont conduit à une transformation propre sans produits secondaires avec des rendements respectifs de 83 et 64 % (entrée 1,2).



Entrée	catalyseur	température (°C)	temps (h)	Rdts (%) <sup>b,c</sup>
1	---	rt	96	<5 <sup>d</sup>
2	---	110	48	70 <sup>e</sup>
3	CuCl	rt	48	70 <sup>f</sup>
4	Cu <sup>I</sup> -USY(FAU)	rt	15	83
5	Cu <sup>I</sup> -USY(FAU)	110	5	87
6	Cu <sup>I</sup> -Y(FAU)	rt	15	68
7	Cu <sup>I</sup> -Y(FAU)	110	5	75
8	Cu <sup>I</sup> -MOR	rt	15	69
9	Cu <sup>I</sup> -MOR	110	5	79
10	Cu <sup>I</sup> -ZSM5	rt	15	63
11	Cu <sup>I</sup> -ZSM5	110	5	79
12	Cu <sup>I</sup> -β(BEA)	rt	15	47
13	Cu <sup>I</sup> -β(BEA)	110	5	73
14	H-USY(FAU)	rt	15	- <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles : **1a** (1.2 equiv), **2a** (1.0 equiv), 10 mol % catalyseur,<sup>39</sup> concentration du milieu ajusté (1 M) avec du toluène; <sup>b</sup> rendement du produit pur **3a** après récupération et conversion complète des réactifs (sauf indication contraire); <sup>c</sup> seulement l'isomère 1,4-diphényl-1,2,3-triazole **3a** a été produit et isolé (sauf mention contraire); <sup>d</sup> récupération des réactifs en majorité; <sup>e</sup> 1:1 mélange de régioisomères ; <sup>f</sup> conversion incomplète des réactifs.

Tableau 4-2. Test des catalyseurs.

Dans le dichlorométhane la réaction est aussi efficace que dans le toluène, cependant elle est moins propre (entrée 3). Quant aux autres solvants plus polaires ; tetrahydrofurane, acétonitrile et méthanol, ils conduisent à des rendements plus faibles avec aussi la formation de produits secondaires (entrée 4-6). Le toluène et le benzène offrent le triazole **3a** avec des puretés supérieures à 95% en analyse RMN, simplement après filtration du catalyseur et évaporation du solvant. Pour les autres solvants une purification par chromatographie est nécessaire afin d'accéder au composé **3a** Pure. Les conditions réactionnelles optimales arrêtées, notre étude s'est poursuivie par l'exploration de la cycloaddition [3+2] de Huisgen avec catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY (soumis à diverses fonctions chimiques) ensuite par l'analyse de la durée de vie du catalyseur et par des investigations mécanistiques, situant ainsi cette transformation par rapport aux modèles déjà décrits.



Entrée	Solvant	Rendement (%) <sup>b,c</sup>
1	PhCH <sub>3</sub>	83
2	PhH	64
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82 <sup>d</sup>
4	THF	62 <sup>d</sup>
5	CH <sub>3</sub> CN	61 <sup>d</sup>
6	CH <sub>3</sub> OH	61 <sup>d,e</sup>

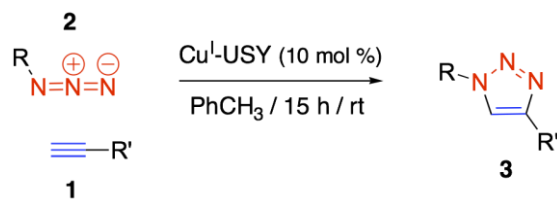
<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles : **1a** (1.2 equiv), **2a** (1.0 equiv), 10 mol % catalyseur, concentration du milieu ajusté (1 M) avec du toluène; <sup>b</sup> rendement du produit pur **3a** après récupération et conversion complète des réactifs (sauf indication contraire); <sup>c</sup> seulement l'isomère 1,4-diphényl-1,2,3-triazole **3a** a été produit et isolé (sauf mention contraire); <sup>d</sup> récupération des réactifs en majorité; <sup>e</sup> formation de produits non identifiés ; <sup>f</sup> conversion incomplète des réactifs.

**Tableau 4-3: Optimisation du solvant**

### III-) Compatibilité avec divers groupes fonctionnels

D'un point de vue pratique, les catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes doivent accepter diverses substances avec des tailles et des propriétés chimiques variées. Dans cette optique, nous avons exploré le

comportement de cette nouvelle version catalysée par Cu<sup>1</sup>-USY de la réaction de Huisgen en soumettant d'abord une série d'alcynes terminaux **1a-r** avec l'azoture de benzyle **2a** (tableau 4-4) et ensuite, une série dérivés azotures **2a-k** avec le phenylacetylene **1a** (tableau 4-5). Les premiers résultats du tableau 4-4 montrent une bonne réactivité du phenylacetylene **1a** et de ses analogues *para*-substitués, permettant la production d'un unique régioisomère avec des rendements allant de 64 à 83% contrairement à la réaction « click » classique catalysée par des sels de cuivre.<sup>3,4</sup> On observe que l'effet inductif des groupements altère le rendement de la réaction, ainsi les groupements electro-donneurs abaissent le rendement et les groupements electro-attracteurs le diminuent encore plus (entrées 2-3 vs 4). Les alkylacétylènes réagissent bien quand ils sont linéaires et très peu pour les alcanes branchés (entrées 5,6). Notons qu'une élévation de la température du milieu réactionnel (80°C) produit une conversion complète des réactifs sans altérer la régiosélectivité en faveur de l'adduit 1,4 (entrées 7 vs 6). Ce résultat est cohérent avec la réactivité des zéolithes dont les pores ont une influence décisive sur la réactivité. Les alcynes hydroxylés **1g-i** donnent les adduits 1,4 attendus **3g-i** avec des bons rendements. La cétone **1j** semble instable dans les conditions réactionnelles, et se décompose à température ambiante d'où le rendement moyen de **3j** observé et la formation de produits secondaires (entrée 11). Les alcynes amide **1k** et ester **1l** sont stables dans le milieu réactionnel, donnent de bons rendements en adduit 1,4. Sans étonnement, les alcynes carboxyliques ne donnent aucun résultat et cela indifféremment de la position de la fonction acide par rapport à la triple liaison (entrées 14,15). Les acides carboxyliques sources de protons déstabilisent le catalyseur, favorisant sa régénération en zéolithe. Ce même phénomène bloque la réactivité des alcynes amines **1o** (entrée 16), une fois protégées, les amines réagissent très bien en donnant d'excellents rendements **3m** (d'adduit 1,4 entrée 17). Des acétylènes portant des groupements silylés de taille variée ont été testés (**1q** et **1r**) dans l'optique de constater un effet discriminant des pores. Cependant on constata que seules des traces des triazoles attendus **3n-o** ont été détectés (entrées 18,19). Les acétylènes silylés et alcanes di-substitués engagés dans les réactions ont été récupérés intacts (entrées 20-22). Ces derniers ne réagissent que très rarement en présence de catalyseur au cuivre, et peu d'exemples sont décrits dans la littérature.<sup>40,41</sup>



Entree	Alcyne		Produit		Rdt (%) <sup>[b],[c]</sup>
1		<b>1a</b>		<b>3a</b>	83
2		<b>1b</b>		<b>3b</b>	76
3		<b>1c</b>		<b>3c</b>	69
4		<b>1d</b>		<b>3d</b>	64
5		<b>1e</b>		<b>3e</b>	85
6		<b>1f</b>		<b>3f</b>	traces <sup>[d]</sup>
7					89 <sup>[e]</sup>
8		<b>1g</b>		<b>3g</b>	88
9		<b>1h</b>		<b>3h</b>	64
10		<b>1i</b>		<b>3i</b>	83
11		<b>1j</b>		<b>3j</b>	52 <sup>[f]</sup>
12		<b>1k</b>		<b>3k</b>	76 <sup>[f]</sup>
13		<b>1l</b>		<b>3l</b>	87
14		<b>1m</b>	-	-	0 <sup>[d]</sup>

15		<b>1n</b>	-	-	0 <sup>[d]</sup>
16		<b>1o</b>	-	-	0 <sup>[d]</sup>
17		<b>1p</b>		<b>3m</b>	92
18		<b>1q</b>		<b>3n</b>	traces <sup>[d]</sup>
19		<b>1r</b>		<b>3o</b>	traces <sup>[d]</sup>
20		<b>1s</b>	-	-	-
21		<b>1t</b>	-	-	-
22		<b>1u</b>	-	-	-

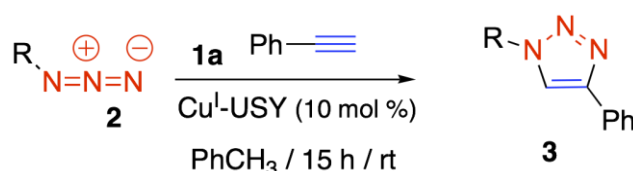
<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles : **1** (1.2 equiv), **2a** (1.0 equiv), 10 mol % Cu<sup>I</sup>-USY concentration du milieu ajusté (1 M) avec du toluène, 15h, rt; <sup>b</sup> rendement du produit; <sup>c</sup> seulement l'isomère 1,4-adduit a été produit et isolé (sauf mention contraire); <sup>d</sup> récupération des réactifs en majorité; <sup>e</sup> réaction menée à 80°C; <sup>f</sup> formation de produits non identifiés.

**Tableau 4-4. Comportement de la réaction avec divers alcynes**

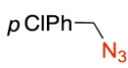
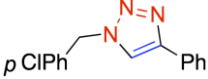
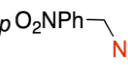
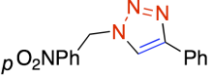

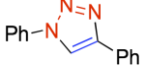

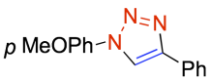

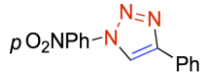

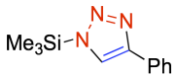

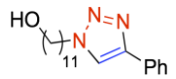

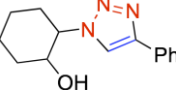
Dans notre seconde série d'expérience, nous avons soumis le phenylacétylène **1a** et le catalyseurs Cu<sup>I</sup>-USY avec divers groupements azotures (azides) **2a-k**. On constate que les groupements electro-attracteurs ou donneurs sur le benzyle font varier légèrement le rendement de la réaction mais donnent uniquement le régioisomère-1,4. Les substituants electro-donneurs favorisent la réaction et d'excellents rendements ont été obtenus 91 et 94% pour **3p** et **3q** respectivement (entrées 3 vs 1). Les substituants electro-attracteurs induisent une baisse des rendements (entrées 4,5), le dérivé chloré **3r** étant le plus faible avec 67%. Contrairement à ces résultats lorsque le groupement azoture est directement lié à l'aromatique, les effets électroniques altèrent considérablement l'efficacité de la réaction.

L'azoture de benzène **2f** et son analogue *para*-métoxy **2g** donnent les triazoles attendus uniquement, cependant on constate une baisse des rendements. Avec le groupement nitro **2h** fortement électro-attracteur, la réaction ne fonctionne pas, on ne détecte que des traces du triazole **3v** (entrée 8) dans le milieu réactionnel. Le triazole silylé **3w** est aussi produit en faible quantité (entrée 9). Comme dans les résultats précédents, nous constatons que la structure des azotures d'alkyle influence leur réactivité, ils sont plus réactifs en position primaire que secondaire, mais cela reste sans influence sur la régiosélectivité. Ainsi l'adduit 1,4 **3x** est produit avec un rendement plus élevé que son analogue secondaire **3y** (78% contre 63%), on assiste à la production des isomères 1,4-di-substitués exclusivement. L'encombrement du réactif semble affecter la réactivité mais pas la régiosélectivité.

Les deux séries de résultats montrent une large compatibilité de la « click » catalysée par les Cu<sup>1</sup>-zéolithe avec divers groupes fonctionnels, et révèlent que cette version est aussi efficace que celle de Meldal-Sharpless. La version avec le Cu<sup>1</sup>-zéolithe offre en plus une facilité d'emploi, il n'y a plus besoin d'ajout de stabilisant ou de ligand pour le cuivre. D'autre part la récupération des produits et du catalyseur est très facile, par simple filtration. De plus on observe des produits de grande pureté après filtration du catalyseur et évaporation du solvant. Enfin il est possible de recycler le catalyseur comme le montre l'étude décrite ci-après.



Entrée	Azide		Produit		Rdts (%) <sup>[b],[c]</sup>
1		<b>2a</b>		<b>3a</b>	83
2		<b>2b</b>		<b>3p</b>	91
3		<b>2c</b>		<b>3q</b>	94

4		<b>2d</b>		<b>3r</b>	67
5		<b>2e</b>		<b>3s</b>	76
6		<b>2f</b>		<b>3t</b>	59
7		<b>2g</b>		<b>3u</b>	61
8		<b>2h</b>		<b>3v</b>	traces <sup>[d]</sup>
9		<b>2i</b>		<b>3w</b>	< 10 <sup>[d]</sup>
10		<b>2j</b>		<b>3x</b>	78
11		<b>2k</b>		<b>3y</b>	63

<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles : 1 (1.2 equiv), 2a (1.0 equiv), 10 mol % Cu<sup>1</sup>-USY concentration du milieu ajusté (1 M) avec du toluène, 15h, rt; <sup>b</sup> rendement du produit; <sup>c</sup> seulement l'isomère 1,4-adduit a été produit et isolé (sauf mention contraire); <sup>d</sup> récupération des réactifs en majorité; <sup>e</sup> réaction menée à 80°C; <sup>f</sup> formation de produits non identifiés.

**Tableau 4-5. Comportement de la réaction avec divers azotures**

#### IV-) Recyclage et durée de vie du catalyseur

Des études ont établi que les matériaux du type zéolithes protègent efficacement l'espèce ionique cuivre (I) contre l'oxydation.<sup>32,33,34,35</sup> Cependant, il est légitime de s'interroger aussi sur la stabilité des entités Cu<sup>1</sup>-zéolithes en tant que réactif dans des réactions organiques. La conservation du catalyseur en conditions non inertes (sous air), a entraîné un changement de son aspect extérieur (changement de la couleur de brune à verte) sans altérer sa réactivité. Le catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY reste toujours actif après une longue exposition à l'air (schéma 4-5A), mais il faut noter qu'on assiste à la formation de produits secondaires (non identifiés) polaires en faible quantité. On constate ainsi une baisse de rendement comparé au catalyseur non exposé à l'air. Ces résultats confirment l'efficacité des zéolithes dans la stabilisation des espèces cuivre (I) déjà évoquée. De plus l'évolution de la surface à l'air du catalyseur (se



localisant à la surface de catalyseur) suggère que la réaction se fait bien à l'intérieur de la zéolithe.

Ce système catalytique hétérogène offre une manipulation et séparation très commode par simple filtration, facilitant ainsi le recyclage du catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY. Dans l'optique de connaître la durée de vie et l'effet du recyclage sur l'efficacité de la transformation, la réaction entre le phenylacétylène **1a** et l'azoture de benzyle **2a** est répétée plusieurs fois avec le même catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY recyclé à chaque fois (schéma 4-5b). Dans ces conditions habituelles mise au point, le catalyseur garde toute son efficacité sur les trois premières réactions, mais diminue légèrement au quatrième essai et s'effondre au cinquième essai.

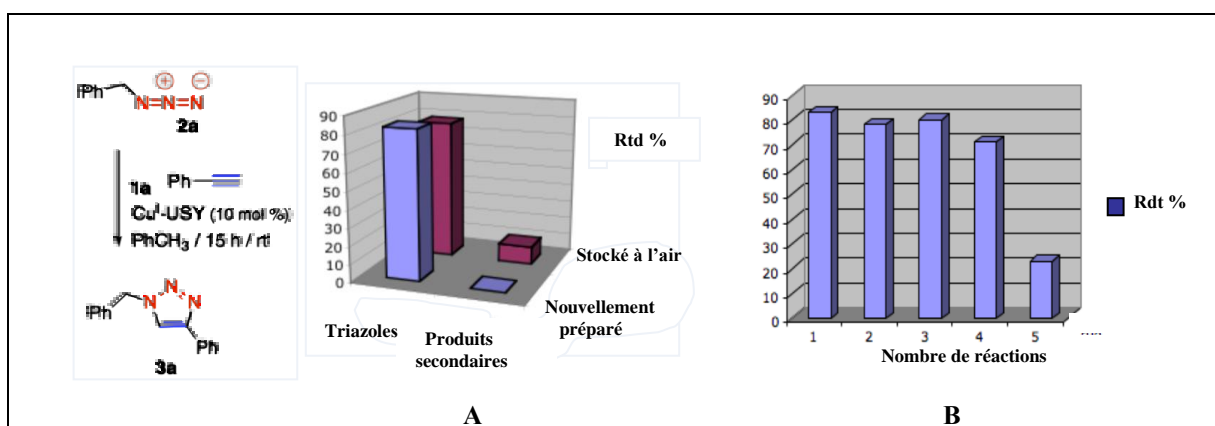


Schéma 4-5. Influence de l'air (A) et recyclage (B) du Cu<sup>1</sup>-USY dans la cycloaddition de Huisgen

En parallèle, des tests ont été menés pour savoir s'il se produisait du relargage (leaking) de l'espèce cuivre (I) en solution par la zéolithe. Pour cela, le catalyseur est agité 2 heures dans le toluène, ensuite la solution résultante est filtrée et mise en présence de phenylacétylène **1a** et l'azoture de benzyle **2a**. Après 15 h d'agitation, l'analyse du milieu réactionnel montre la présence du triazole **3a** en très faible quantité ( $\leq 5\%$ ) et essentiellement la présence des réactifs restés intacts (schéma 4-6). La réaction de contrôle, sans catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY et avec la zéolithe non traitée H-USY ne donne pas le triazole **3a**. Ces résultats prouvent alors qu'une très petite quantité de cuivre (I) peu être relarguée en solution ( $\leq 5\%$  contre 83% de rendement après 15h de réaction).

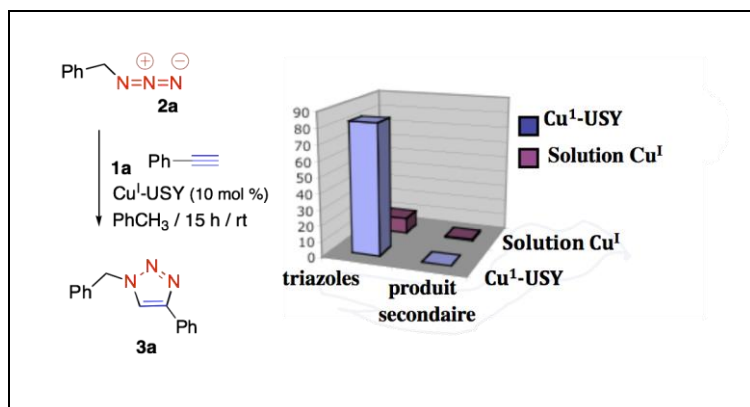


Schéma 4-6. Test de relargage du Cuivre (I) « leaking »

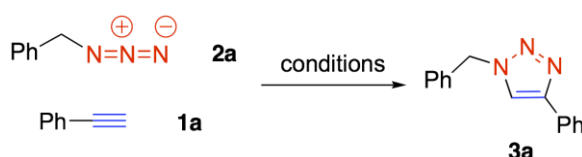
## V-) Investigations mécanistiques

Pour une meilleure compréhension de la cycloaddition de Huisgen catalysée par le  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -USY, des études mécanistiques ont été menées pour essayer de connaître les étapes réactionnelles impliquées dans cette transformation en zéolithes.

Les zéolithes se différencient essentiellement par leurs structures topologiques (en cages ou en canaux), leurs dimensions (6 à 8 Å en moyenne) et leurs ratios Si/Al (acidité). Il paraît donc intéressant de comparer leurs activités dans la réaction de Huisgen. Le traitement de la H-USY(FAU), H-Y(FAU), H-ZSM5, H-MOR et H-β(BEA) avec du CuCl selon la procédure d'échange solide-solide<sup>38</sup> nous a donné un panel représentatif pour une étude de corrélation entre la structure des zéolithes et les propriétés catalytiques. Une série de réactions a ainsi été effectuée sur les réactifs classiques de la cycloaddition de Huisgen, le phénylacétylène **1a** et l'azoture de benzyle **2a** en présence de chacune des zéolithes dopées au cuivre (tableau 4-6). On constate en général une faible variation du rendement, à température ambiante (de 63 à 69 %) ou sous reflux (de 73 à 79%) pour une variation des sites acides sur les zéolithes de 1 à 6 mmol/g sauf pour le cas de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -USY(FAU). Les catalyseurs de topologie de type canal semblent moins efficaces que les catalyseurs de type cage à température ambiante. Toutefois, la  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -MOR s'est avérée aussi efficace que la  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Y(FAU). Ces différences de réactivité disparaissent en montant en température et un effondrement du rendement pour la  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -USY(FAU) et le  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -β(BEA).

Il ressort globalement de ces résultats que le catalyseur  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -USY(FAU) est clairement le meilleur compromis entre la topologie et les sites catalytiques. La stabilité des zéolithes dopées au cuivre établie,<sup>32,33,34,35</sup> nous avons poursuivi notre investigation en essayant

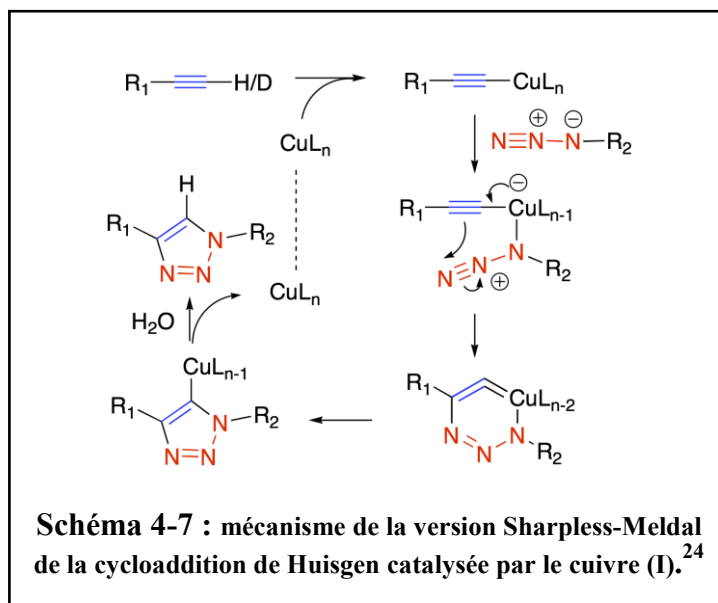
d'estimer le taux d'échange H/Cu des zéolites. Pour ce faire nous avons appliqué la méthode de titration H/D développée au laboratoire (voir partie expérimentale)<sup>42</sup> sur le catalyseur Cu<sup>I</sup>-USY. Le catalyseur est d'abord activé à 350°C sous un flux d'azote avant la titration pour évacuer les traces d'humidité et autres produits éventuellement adsorbés à température ambiante. Cette méthode nous a permis ainsi d'estimer à 3,7 mmol de sites acides par gramme de zéolithe sur la H-USY et à 0,8 mmol sur le catalyseur Cu<sup>I</sup>-USY. Cette différence avant et après cupration indique un taux d'échange d'environ 78% sur le catalyseur Cu<sup>I</sup>-USY.



Entrée	Catalyseur	Temp (°C)	Temps (h)	Rdt (%) <sup>b</sup>	Diamètre (Å)	Topologie
1	Cu <sup>I</sup> -Y(FAU)	rt	15	68	7.4 × 7.4	Type-cage
2	Cu <sup>I</sup> -USY(FAU)	rt	15	83	7.4 × 7.4	Type-cage
3	Cu <sup>I</sup> -MOR	rt	15	69	6.5 × 7.0 3.4 × 3.8	Type-canal
4	Cu <sup>I</sup> -ZSM5(MFI)	rt	15	63	5.1 × 5.5 5.3 × 5.6	Type-canal
5	Cu <sup>I</sup> -BEA	rt	15	47	7.6 × 6.4 5.5 × 5.5	Type-canal
6	Cu <sup>I</sup> -Y(FAU)	110	5	75	7.4 × 7.4	Type-cage
7	Cu <sup>I</sup> -USY(FAU)	110	5	87	7.4 × 7.4	Type-cage
8	Cu <sup>I</sup> -MOR	110	5	79	6.5 × 7.0 3.4 × 3.8	Type-canal
9	Cu <sup>I</sup> -ZSM5(MFI)	110	5	79	5.1 × 5.5 5.3 × 5.6	Type-canal
10	Cu <sup>I</sup> -BEA	110	5	73	7.6 × 6.4 5.5 × 5.5	Type-canal
11	H-USY(FAU)	rt	15	- <sup>[c]</sup>	7.4 × 7.4	Type-cage

<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles : **1a** (1.2 equiv), **2a** (1.0 equiv), 10 mol % catalyseur,<sup>39</sup> concentration du milieu ajusté (1 M) avec du toluène; <sup>b</sup> rendement du produit pur **3a** après récupération et conversion complète des réactifs (sauf indication contraire); <sup>c</sup> récupération des réactifs en majorité.

**Tableau 4-6. Etude de corrélation structure et propriétés catalytiques**

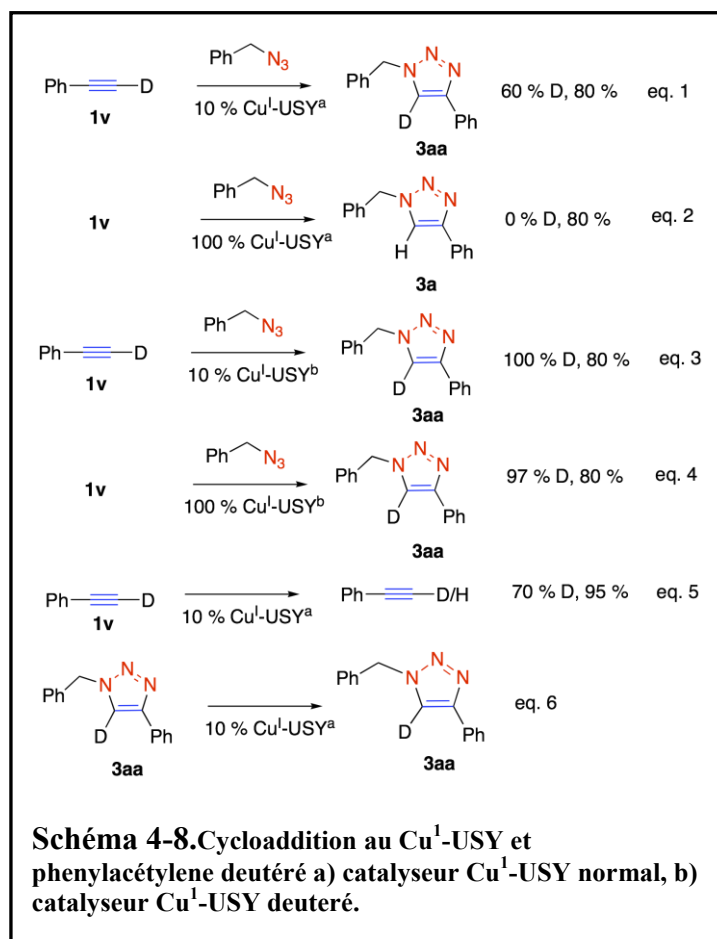


Pour une connaissance en profondeur des étapes réactionnelles de la cycloaddition au  $Cu^1$ -USY, une série d'expériences a été conduite avec des substrats marqués. Nous avons voulu vérifier si notre réaction catalysée par des zéolithes dopées au cuivre suivait le mécanisme proposé par Sharpless-Meldal.<sup>24</sup> Par conséquent nous avons soumis le deutérophénylacétylène **1v** et l'azoture de benzyle **2a** en présence du catalyseur dans les conditions habituelles. Cette réaction donne des résultats surprenants et non conformes au modèle proposé par Sharpless-Meldal basé sur la formation d'un acétylure de cuivre (schéma 4-7).<sup>24</sup> Selon cette proposition un 1,4-triazole non deutéré devrait être obtenu avec le deutérophénylacétylène **1v**.

Nous constatons dans les résultats regroupés dans le schéma 4-8, l'alkyne deutéré **1v** placé dans les conditions réactionnelles habituelles donne le triazole **3aa** dans les proportions attendues, avec toutefois un mélange deutériums / protons en position vinylique du triazole **3aa** (schéma 4-8, eq.1). Avec un ratio de 60/40 en faveur du deutérium, ce résultat suggère que le passage par l'acétylure de cuivre n'est pas la voie majoritaire dans la version de la cycloaddition de Huisgen catalysée par  $Cu^1$ -USY contrairement à la version de Sharpless-Meldal. Des réactions de contrôle montrent que l'adduit triazole deutéré **3aa** n'échange pas le deutérium en position vinylique en présence de  $Cu^1$ -USY (eq.6). Par contre, le phénylacétylène-1d **1v** dans ces mêmes conditions échange une partie de son deutérium (eq.5). Cet échange est probablement dû aux protons résiduels dans le catalyseur car la

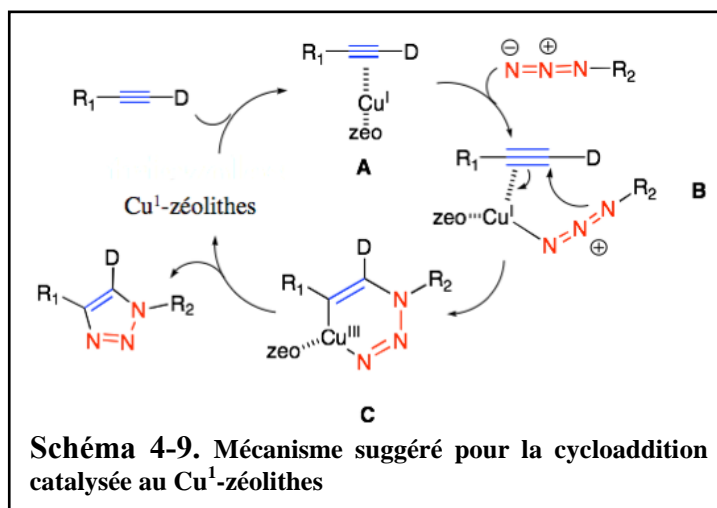
méthode de tritration à montré un échange d'environ 78%. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons soumis le phenylacétylène-1d **1v** et l'azoture de benzyle **2a** à une quantité stœchiométrique du catalyseur Cu<sup>1</sup>-zéolithe (eq.2). Nous n'avons observé aucune trace de deutérium sur le triazole, comme escompté si l'échange H/D se produit plus rapidement que la cycloaddition. A l'inverse l'utilisation du catalyseur préalablement deutéré (pour bloquer la source de protons) donne bien des triazoles sans perte de deutérium et cela quelle que soit la quantité employée (eq.3-4).

Il ressort de cet ensemble de résultats que la réaction de Huisgen version catalysée par les Cu<sup>1</sup>-zéolithes est différente de celle de Sharpless-Medal impliquant un acétylénure de cuivre. Des travaux ont démontré que la vitesse d'échange H/D des alcynes terminaux est accélérée en présence de sels métalliques en général et de sels d'argent plus spécifiquement.<sup>43,44,45</sup>



En se basant sur ces travaux, la formation d'un complexe- $\pi$  est donc probable à l'intérieur de la zéolithe. Ce complexe entre l'alcyne et l'ion cuivre (I) lié à la zéolithe (schéma 4-9, A),

expliquerai à la fois la rétention du deutérium dans l'adduit triazole (schéma 4-8, eq.1 et 2) et l'échange H/D observé sur la réaction de l'alcyne deutéré (eq.5). De plus cette  $\pi$ -coordination nous aide à comprendre les étapes mécanistiques dans la zéolithe. Après la formation du complexe- $\pi$  (schéma 4-9, A), l'incorporation de l'azoture conduirait à un nouveau complexe où la triple liaison de l'alcyne et l'azoture sont coordonnés au cuivre (schéma 4-9, B). Ce dernier complexe évoluerait en un processus similaire à la *syn* addition nucléophile sur complexe- $\pi$  (ex : carbocupration). Ainsi l'azide s'additionne sur la partie terminale de l'alcyne coordonné pour donner un cycle métallé (schéma 4-9, C). Une dernière étape d'élimination réductrice permettrait la libération du triazole et la régénération de l'espèce catalytique active ( $\text{Cu}^{\text{I}}$ ) liée à la zéolithe. Il faut noter qu'un mécanisme similaire a été proposé récemment pour le cas de la click réaction catalysée au ruthénium.<sup>46,47</sup>



## Conclusion

En résumé, nous avons montré pour la première fois que les  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -zéolithes peuvent être utilisés comme catalyseurs en chimie organique. Avec chaque catalyseur, nous avons développé un système catalytique sans ligands efficace pour la cycloaddition [3+2] d'azoture et d'alcynes terminaux. Ce système hétérogène offre une transformation de grande qualité, alliant une large compatibilité avec diverses fonctions chimiques, une grande régiosélectivité

et des rendements élevés en 1,2,3-triazoles. Produisant exclusivement les isomères 1,4-substitués et permettant un recyclage du catalyseur jusqu'à quatre fois sans grande perte d'efficacité. Les dernières investigations menées suggèrent quant à elles un mécanisme réactionnel différent de la réaction click classique.

## Références :

- 1) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- 2) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- 3) Tornøe. C. W, Christensen. C, Meldal. M, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- 4) Rostovtsev.V. V,Green. L.G, Fokin.V. V, Sharpless. K.B, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- 5) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
- 6) Huisgen, R.; Szeimis, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.
- 7) Huisgen, R. in *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry*, Padwa, A.Ed.; Wiley: New York, 1984, 1-176.
- 8) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613-628.
- 9) a) P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van der Eycken, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4223-4225. b) W. R. Dichtel, O. S. Miljanic, J. M. Spruell, J. R. Health, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10388-10390. c) V. Aucagne, D. A. Leigh, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4505-4507.
- 10) a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053-1057. b) S. Löber, P. Rodriguez-Loaiza, P. Gmeiner, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1753-1755. c) S. Löber, P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8699-8702.
- 11) a) S. Cavalli, A. R. Tipton, M. Ovarhand, A. Kros, *Chem. Commun.*, **2006**, 3193-3195. b) J. L. Brennan, N. S. Hatzakis, T. R. Tshikhudo, N. Dirvianskyte, V. Razumas, S. Patkar, J. Vind, A. Svendsen, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, M. Brust, *Bioconjugate Chem.*, **2006**, *17*, 1373-1375; c) D. Bonnet, B. Ilien, J.L. Galzi, S. Riché, C.Antheaune, M. Hibert, *Bioconjugate Chem.*, **2006**, *17*, 1618-23.
- 12) a) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932. b) B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15020-15021; c) T. Lummerstorfer, H. Hoffmann, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 3963-3966.
- 13) a) R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Carmarasa, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 4185-4194. b) S. Velazquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, C. De, J. Balzarini, M. J. Carmarasa, *Antiviral Chem. Chemother.*, **1998**, *9*, 481-489.



- 14) L. L. Brockunier, E. R. Parmee, H. O. Ok, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, L. Tota, M. J. Wyvrat, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2111-2114.
- 15) M. Chen, S. Lu, G. Yuan, S. Yang, X. Du, *Heterocycl. Commun.*, **2000**, *6*, 421-426.
- 16) D. R. Buckle, C. J. M. Rockell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 627-630.
- 17) H. Itoh, Y. Furukawa, M. Tsuda, H. Takeshiba, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3561-3567.
- 18) Y. L. Angel, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.
- 19) V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971-975.
- 20) W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372-9376.
- 21) L. D. Pachon, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 811-815.
- 22) G. Molteni, C. L. Bianchi, G. Marinoni, N. Santod, A. Ponti, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1137-1139.
- 23) Y. Angell, K. Burgess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649-3651.
- 24) a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.  
b) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
- 25) L. D. Pachon, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 811-815.
- 26) C. Girard, E. Önen, M. Aufort, S. Beauvière, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1689-1692.
- 27) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *Chem. Commun.*, **2004**, 1754-1755.
- 28) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8391-8394.
- 29) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *J. Mol. Catal. A*, **2006**, *245*, 231-234.
- 30) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5911-5914.
- 31) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2008**, *336*, 101-108.
- 32) C. Lamberti, G. Turnes Palomino, S. Bordiga, G. Berlier, F. D'Acapito, A. Zecchina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2138-2141.

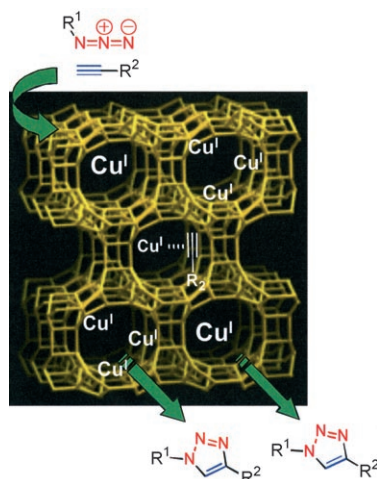
- 33) G. Turnes Palomino, S. Bordiga, A. Zecchina, G. L. Marra, C. Lamberti, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 8641-8651.
- 34) V. Bolis, L. Meda, F. D'Acapito, G. Turnes Palomino, S. Bordiga, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9248-9261.
- 35) C. Lamberti, S. Bordiga, F. Bonino, C. Prestipino, G. Berlier, L. Capello, F. D'Acapito, F. X. Llabrés i Xamena, Zecchina, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4502-4509.
- 36) C. Prestipino, L. Capello, F. D'Acapito, C. Lamberti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1743-1746.
- 37) D. Berthomieu, G. Delahay, *Catal. Rev.* **2006**, *48*, 269-313.
- 38) Z. Li, K. Xie, R. C. T. Slade, *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *209*, 107-115.
- 39) H.Y. Chen, L. Chen, J. Lin, K.L. Tan and J. Li. *Inorg. Chem.* **36** **1997**, pp. 1417-1423
- 40) S. Diez-Gonzalez, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7558-7564.
- 41) N. Candelon, D. Lastécouères, A. K. Diallo, J. R. Aranzaes, D. Astruc, J-M. Vincent, *Chem. Commun.*, **2008**, 741-743.
- 42) B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *Catal. Lett.* **2004**, *93*, 81-84.
- 43) G. S. Lewandos, J. W. Maki, J. P. Ginnebaugh, *Organomet.* **1982**, *1*, 1700-1705.
- 44) E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkin son, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, **1995** Pergamon Press, Oxford.
- 45) U. Halbes-Letinois, P. Pale, S. Berger, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185 – 9190.
- 46) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- 47) M. M. Majirek, S. M. Weinre<sup>1</sup>b, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680-8683.

Heterogeneous Catalysis

S. Chassaing, A. Sani Souna Sido,  
A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale,\*  
J. Sommer\* .....



“Click Chemistry” in Zeolites:  
Copper(I) Zeolites as New Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts for the Huisgen [3+2] Cycloaddition



**Click in zeolites!** Copper(I) zeolites are practical, highly versatile, and efficient catalysts for the Huisgen cycloaddition (see scheme). These cheap catalysts thus fulfill the “click chemistry” criteria. Mechanistic investigations reveal that this heterogeneous version of the Huisgen click reaction follows a pathway different from the Meldal–Sharpless version.

# “Click Chemistry” in Zeolites: Copper(I) Zeolites as New Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts for the Huisgen [3+2] Cycloaddition

Stefan Chassaing,<sup>[a]</sup> Abdelkarim Sani Souna Sido,<sup>[a, b]</sup> Aurélien Alix,<sup>[b]</sup> Mayilvasagam Kumarraja,<sup>[a]</sup> Patrick Pale,<sup>\*,[b]</sup> and Jean Sommer<sup>\*,[a]</sup>

**Abstract:** For the first time, copper(I)-exchanged zeolites were developed as catalysts in organic synthesis. These solid materials proved to be versatile and efficient heterogeneous, ligand-free catalytic systems for the Huisgen [3+2] cycloaddition. These cheap and easy-to-prepare catalysts exhibited a

wide scope and compatibility with functional groups. They are very simple to use, easy to remove (by filtration),

**Keywords:** click chemistry • copper • cycloaddition • heterogeneous catalysis • zeolites

and are recyclable (up to three times without loss of activity). Investigations with deuterated alkynes and deuterated zeolites proved that this Cu<sup>I</sup>-zeolite-catalyzed “click” reaction exhibited a mechanism different from that reported for the Meldal–Sharpless version.

## Introduction

The “click chemistry” term, first proposed by Sharpless et al.,<sup>[1]</sup> has been coined for reactions that: “*are modular, wide in scope, high yielding, create only inoffensive by-products (that can be removed without chromatography), are stereospecific, simple to perform and that require benign or easily removed solvent.*” Not surprisingly, such criteria are very close to those of green chemistry and, until now, only a few processes meeting these requirements have been identified.<sup>[1,2]</sup> In this context, the copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of alkynes and azides that yields 1,2,3-triazoles is undoubtedly the premier example of a click reaction.

Originally disclosed by Huisgen, the noncatalyzed cycloaddition of alkynes and azides required high temperatures and usually gave a mixture of regioisomeric triazoles in variable yields.<sup>[3]</sup> Sharpless<sup>[4]</sup> and Meldal<sup>[5]</sup> independently report-

ed that copper(I) catalysis significantly enhances the cycloaddition between alkynes and azides, exclusively affording 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in very good yields even at room temperature. Although recent mechanistic aspects have suggested copper acetylides as key intermediates in this reaction, the in situ formation of such intermediates is not unambiguously proven.<sup>[6]</sup>

With high regioselectivity, 100% atom economy, and convenient product isolation, the click version of Huisgen cycloaddition has been increasingly used in various applications ranging from chemical<sup>[7]</sup> and combinatorial<sup>[8]</sup> synthesis, bioconjugation, and biology<sup>[9]</sup> to materials science, especially polymer and dendrimer synthesis.<sup>[10]</sup> For example, this reaction has been applied to the formation of anti-HIV compounds,<sup>[11]</sup> selective  $\beta_3$  adrenergic receptor inhibitors,<sup>[12]</sup> antibacterial compounds,<sup>[13]</sup> potent antihistaminic compounds,<sup>[14]</sup> as well as agrochemicals.<sup>[15]</sup> 1,2,3-Triazoles themselves have also found extensive industrial use as corrosion inhibitors,<sup>[16]</sup> dyes,<sup>[17]</sup> and photostabilizers.<sup>[18]</sup> Furthermore, it is worth noting that triazoles could become important pharmacophores in future drug discovery because they are stable, nonharmful, and could mimic peptide bonds from a steric and electronic point of view, without the same sensitivity towards hydrolytic cleavage.<sup>[1b,19]</sup>

The copper(I) species required in the catalyzed version of the Huisgen cycloaddition are either added directly as cuprous salts, usually with stabilizing ligands,<sup>[5,20]</sup> or more often generated from copper(II) salts with reducing agents.<sup>[4]</sup> Metallic copper<sup>[21]</sup> or clusters<sup>[22]</sup> can also be employed, but although an inexpensive copper source, the corresponding cat-

[a] Dr. S. Chassaing, A. Sani Souna Sido, Dr. M. Kumarraja, Prof. Dr. J. Sommer  
Laboratoire de Physicochimie des Hydrocarbures  
Institut de Chimie de Strasbourg  
4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg (France)  
E-mail: sommer@chimie.u-strasbg.fr

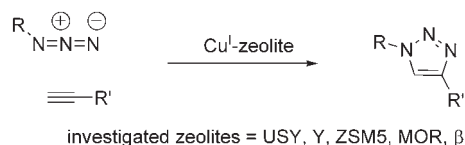
[b] A. Sani Souna Sido, A. Alix, Prof. Dr. P. Pale  
Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organique  
Institut de Chimie de Strasbourg  
4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg (France)  
E-mail: ppale@chimie.u-strasbg.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200800479>.

alytic systems present some drawbacks: 1) oxidative agents are required, 2) reactions are relatively slow, and 3) a significant amount of catalyst is necessary. As copper(I) salts are quite prone to redox processes, nitrogen- or phosphorus-based ligands must be added to protect and stabilize the active copper catalyst during the cycloaddition reaction. Nevertheless, formation of undesired byproducts, primarily diacetylenes and bistriazoles, was often observed.<sup>[4,23]</sup>

These problems and the wide applicability of this reaction led us to explore the possibility of an attractive click-compatible heterogeneous version. As click chemistry mediated by a source of heterogeneous copper(I) is very rare,<sup>[21,22,24]</sup> we looked for such catalysts and focused on zeolites in connection with our interest in solid acid-catalyzed chemistry, as well as in superacid-mediated organic transformations.<sup>[25]</sup> In this context, copper(I)-modified zeolites attracted our attention, these solid materials having been recently described and characterized but surprisingly never used for organic transformations.<sup>[26]</sup>

In continuation of our preliminary results,<sup>[27]</sup> herein we report in more detail the scope and limitations of this first click chemistry in zeolites, as well as some evidence for the mechanism of this copper(I)-zeolite-catalyzed Huisgen reaction (Scheme 1).



Scheme 1. Copper(I)-zeolite-catalyzed Huisgen reaction.

## Results and Discussion

**Scope and compatibility with functional groups:** From a practical point of view, copper(I)-modified zeolites must accept a variety of substrates as large as possible, which have different sizes and carry different functional groups. Therefore, the scope of the copper(I)-zeolite-catalyzed Huisgen reaction was explored with Cu<sup>I</sup>-USY, which proved to be the best catalyst (see next section and Table 3).

In one series of experiments, terminal alkynes bearing different functional groups **1a–r** were submitted to benzyl azide **2a** in the presence of Cu<sup>I</sup>-USY as catalyst (Table 1). As illustrated by the reaction of **1a** and of its substituted analogues **1b–d** (Table 1, entries 1–4), aryl substituents allowed for an efficient cycloaddition, giving the expected adducts **3a–c** as single regioisomers in high to excellent yields (Table 1, entries 1–4). Contrarily to the now “classical” click reaction,<sup>[4,5]</sup> electron-donating or -withdrawing groups clearly alter the reactivity of the acetylenic partner. Electron-donating groups decreased yields and the more electron donating the group, the lower the yield (Table 1, entry 3 vs. 2 vs. 1). The presence of a strong electron-withdrawing group on the benzene moiety also decreased yields (Table 1, entry 4 vs. 1). These results were reminiscent of the typical delicate

Table 1. Cu<sup>I</sup>-zeolite-catalyzed cycloadditions of benzyl azide **2a** with various alkynes.<sup>[a]</sup>

Entry	Alkyne	Product	Yield [%] <sup>[b,c]</sup>
1	Ph-C≡C-	<b>1a</b> → <b>3a</b>	83
2	<i>p</i> -MePh-C≡C-	<b>1b</b> → <b>3b</b>	76
3	<i>p</i> -MeOPh-C≡C-	<b>1c</b> → <b>3c</b>	69
4	<i>p</i> -O <sub>2</sub> NPh-C≡C-	<b>1d</b> → <b>3d</b>	64
5	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -C≡C-	<b>1e</b> → <b>3e</b>	85
6			traces <sup>[d]</sup>
7		<b>1f</b> → <b>3f</b>	89 <sup>[e]</sup>
8		<b>1g</b> → <b>3g</b>	88
9	HO-CH <sub>2</sub> -C≡C-	<b>1h</b> → <b>3h</b>	64
10	HO-C(Ph)-C≡C-	<b>1i</b> → <b>3i</b>	83
11	O-C(Ph)-C≡C-	<b>1j</b> → <b>3j</b>	52 <sup>[f]</sup>
12	O-C(EtO)-C≡C-	<b>1k</b> → <b>3k</b>	76 <sup>[f]</sup>
13	O-C(PhNH)-C≡C-	<b>1l</b> → <b>3l</b>	87
14	O-C(OH)-C≡C-	<b>1m</b> → -	- 0 <sup>[d]</sup>
15	HO-C(Ph)-C≡C- (3-membered ring)	<b>1n</b> → -	- 0 <sup>[d]</sup>
16	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -C≡C-	<b>1o</b> → -	- 0 <sup>[d]</sup>
17	-NBn-C≡C-	<b>1p</b> → <b>3m</b>	92
18	Me <sub>3</sub> Si-C≡C-	<b>1q</b> → <b>3n</b>	traces <sup>[d]</sup>
19	<i>i</i> Pr <sub>3</sub> Si-C≡C-	<b>1r</b> → <b>3o</b>	traces <sup>[d]</sup>
20	Me <sub>3</sub> Si-C≡C-Ph	<b>1s</b> → -	- -
21	Me <sub>3</sub> Si-C≡C-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>1t</b> → -	- -
22	H <sub>2</sub> C=C≡C-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>1u</b> → -	- -

[a] Reagents and reaction conditions: **1** (1.2 equiv), **2a** (1.0 equiv), 1 M solution concentration, 10 mol % Cu<sup>I</sup>-USY,<sup>[31]</sup> toluene, 15 h, room temperature. [b] Yields of isolated pure product. [c] Only the 1,4-adduct was formed and isolated unless otherwise noted. [d] Mainly recovery of the starting materials. [e] Reaction performed at 80 °C. [f] Unidentified by-products were formed.

balance of frontier orbital controls in the noncatalyzed cycloaddition of azides,<sup>[28]</sup> but without the associated regioselectivity variations since only 1,4-adducts were produced in our conditions whatever the alkynes.

Alkyl-substituted acetylenes reacted efficiently when the alkyl chain was linear (Table 1, entry 5), but very slowly at room temperature when the chain was branched (Table 1, entry 6). However, at higher temperature, complete conversion was restored and the regioselectivity was still in favor of the 1,4-adduct, the latter being again the sole product isolated (Table 1, entry 7). Such behavior is not surprising in zeolites, for which the internal shape dramatically influences chemical transformations.<sup>[29]</sup>

Hydroxy-substituted alkynes, such as **1g–i**, also gave the expected adducts **3g–i** as single regioisomers in good to high yields (Table 1, entries 8–10). The conjugated ketone **1j** seemed to decompose under the reaction conditions, even at room temperature, and byproducts were formed. Even if the expected triazole could be isolated, the yield of triazole **3j** was therefore lower (Table 1, entry 11). It is worth noting that terminal ynones are known to be particularly sensitive compounds.<sup>[30]</sup> However, the corresponding esters or amides, **1k** or **1l**, proved fully compatible with the reaction conditions. Although the conjugated amide **1l** was converted very efficiently into the 1,4-disubstituted triazole **3l** (Table 1, entry 13), the ester **1k** gave some side products but was still very effective, giving the triazole **3k** in good yield (Table 1, entry 12).

Not surprisingly, free acetylenic acids did not react under these conditions, even when the acid function was far from the reactive acetylenic moiety as for **1n** (Table 1, entries 14 and 15). The free carboxylic acid function probably interacted with the zeolite framework and the starting materials were recovered. For similar reasons, free acetylenic amines did not react (Table 1, entry 16) but protected ones, such as **1p**, were easily converted to the expected triazole **3m**, again as a single regioisomer, in excellent yield (Table 1, entry 17). Acetylenes silylated with either a small or a large group to scrutinize a possible size discrimination (respectively **1q** and **1r**) led only to small amounts of the expected triazoles **3n** and **3o** (Table 1, entries 18 and 19).

Disubstituted acetylenes, either silylated (**1s**, **1t**) or alkylated (**1u**), did not react under these conditions, the starting materials being recovered (Table 1, entries 20–22). Note that only two examples of Cu-catalyzed cycloaddition reactions of internal alkynes are known so far.<sup>[20d,e]</sup>

In a second series of experiments, various azides bearing different groups **2a–k** were submitted to phenylacetylene **1a** in the presence of Cu<sup>I</sup>-USY as catalyst (Table 2). Electron-donating or -withdrawing groups on benzyl azides only slightly affected the reactivity (Table 2, entries 2–5 vs. 1). Nevertheless, electron-donating groups slightly favored the reaction, increasing yields, and it seems that the more electron donating the group, the higher the yield (Table 2, entry 3 vs. 2 vs. 1). Electron-withdrawing groups slightly disfavored the reaction, lower yields being obtained. Within these groups, chlorine exhibited the largest effect (Table 2,

Table 2. Cu<sup>I</sup>-zeolite-catalyzed cycloadditions of phenylacetylene **1a** with various azides.<sup>[a]</sup>

Entry	Azide	Product	Yield [%] <sup>[b,c]</sup>
1			83
2			91
3			94
4			67
5			76
6			59
7			61
8			traces <sup>[d]</sup>
9			<10 <sup>[d]</sup>
10			78
11			63

[a] Reagents and reaction conditions: **1a** (1.2 equiv), **2** (1.0 equiv), 1 M solution concentration, 10 mol % Cu<sup>I</sup>-USY,<sup>[31]</sup> toluene, 15 h, room temperature. [b] Yields of isolated pure product. [c] Only the 1,4-adduct was formed and isolated unless otherwise noted. [d] Mainly recovery of the starting materials.

entry 4 vs. 5). Nevertheless, a single regioisomer was still produced whatever the substitution and yields of isolated products remained good to excellent (67–94%).

In contrast with these results and with those of the first series (Table 1, entries 2–4 vs. 1), when the phenyl group is directly linked to the reactive azide, electronic effects are more pronounced (Table 2, entries 6–8 vs. 1–5) and they significantly alter the reactivity. Phenyl azide **2f** or its analogue with a *para*-methoxy group **2g** gave the expected triazoles **3t** and **3u** as single regioisomers but with significantly lower yields than benzyl azide **2a** (Table 2, entries 6–7 vs. 1). With a strong electron-withdrawing group, almost no reaction was observed and only traces of the expected triazole **3v** were detected (Table 2, entry 8 vs. 6 and 7). In a similar way, trimethylsilyl azide **2i** yielded only a small amount of the corresponding triazole **3w** (Table 2, entry 9).

As in the other series (Table 2 versus Table 1), alkyl azides react very efficiently when they are primary, but slightly less when they are secondary, both reacting with a



very high regioselectivity (Table 2, entries 10 and 11). Indeed, the single 1,4-adduct **3x** was isolated in high yield from the reaction of 11-azidoundecanol **2j** (Table 2, entry 10), whereas the secondary 2-azidocyclohexanol **2k** only gave the 1,4-disubstituted triazole **3y** but in lower yield (Table 2, entry 11). As before, the bulkiness of the reagents seemed to affect their reactivity, but not the regioselectivity of the cycloaddition.

These series of results clearly show that the scope of this heterogeneous version of the Huisgen “click” reaction is very broad, the reaction being as compatible with functional groups as the Meldal–Sharpless version. Moreover, the recovery of the products proved to be greatly facilitated, because filtration and solvent evaporation usually provided pure 1,4-disubstituted triazoles. The copper(I) zeolite click reaction is thus often easier and more practical, as well as more general than the procedures now commonly used for the Huisgen click reaction.

**Catalyst survey:** Although protection of copper(I) ions by zeolite frameworks was already established,<sup>[26]</sup> we addressed the question of the stability of such a copper(I) reagent as catalyst in organic reactions. Keeping the Cu<sup>I</sup> zeolites under air changed their aspect (color changed from brown to greenish) but did not alter their reactivity. Indeed, Cu<sup>I</sup>-USY was still active as catalyst after prolonged air exposure (Figure 1). It is nevertheless worth noting that in this case,

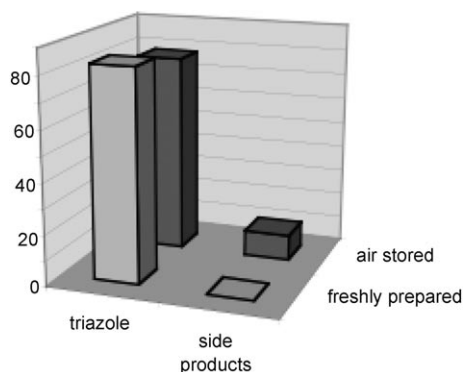


Figure 1. Influence of the copper(I) zeolite storage on the catalyzed Huisgen reaction between **1a** and **2a** to give **3a**.

undesirable byproducts<sup>[32]</sup> were detected in small amounts, slightly lowering yields, contrarily to catalysts not exposed to air (Figure 1). As a consequence, even if the surface of the catalyst clearly evolved after prolonged air exposure, these results clearly showed the effective stabilization of copper(I) species by the zeolite framework but also suggested that the reaction is occurring inside the zeolite framework.

Besides ease of handling and purification, another eco-friendly interesting aspect of heterogeneous catalysts relies on catalyst recovery and recycling. To look at this aspect, we performed several times the reaction between **1a** and **2a** with the same Cu<sup>I</sup>-USY catalyst, the latter being filtered

and reused after each run. As shown in Figure 2, the Cu<sup>I</sup>-USY catalyst could be recycled up to three times without significant loss of activity (runs 1–3). However, after the fourth reuse of the catalyst, the catalyst efficiency dramatically decreased (run 5 vs. runs 1–4).

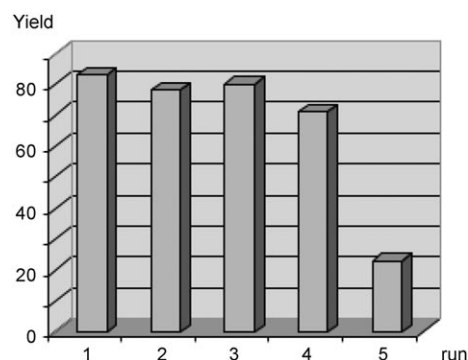


Figure 2. Recovery studies: cycloaddition of **1a** to **2a** successively catalyzed by the same recovered Cu<sup>I</sup>-USY.

In parallel, we examined whether leaking of active species from the zeolite framework is occurring or not. To do so, Cu<sup>I</sup>-USY was suspended with the reaction solvent (toluene) and stirred for 2 h, and the resulting suspension was filtered, which led to a clear and colorless solution. Phenylacetylene **1a** and benzyl azide **2a** were added. After stirring overnight at room temperature, the starting materials were the main compounds identified but the cycloadduct **3a** could be detected, although in low amount ( $\leq 5\%$ ; Figure 3). Control

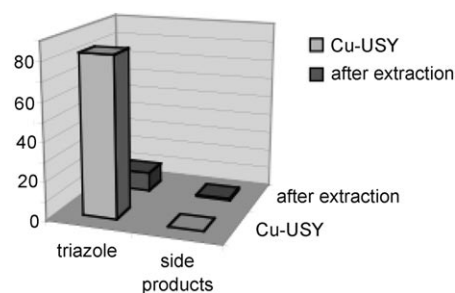


Figure 3. Leaking studies: comparison of the cycloaddition of **1a** to **2a** in the presence of either Cu<sup>I</sup>-USY or a solution resulting from Cu<sup>I</sup>-USY extraction.

experiments revealed that no traces of **3a** could be detected without Cu<sup>I</sup>-USY catalyst or with untreated USY, and thus it seems that some residual Cu active species are leaking from the Cu<sup>I</sup>-exchanged USY, catalyzing the cycloaddition but at a rate by far slower than the Cu<sup>I</sup>-USY-catalyzed reaction (<5 vs. 83% yield after 15 h). The question, under investigation, is to know whether any leaked Cu<sup>I</sup> species are coming from the outer surface of the catalyst or from its internal volume.

**Mechanistic investigations:** For a better understanding of this reaction we embarked on mechanistic studies, and sought clues on the role of zeolite structures and on the mechanism itself.

Zeolites are solid acids mainly characterized by their topologies (cage or channel type), pore size (typically 6 to 8 Å), and acidity (correlated to the Si/Al ratio).<sup>[33]</sup> To look for correlations between structure and catalytic properties, five representative zeolites, H-USY, H-Y, H-MOR, H-ZSM5, and H-β, were modified by CuCl treatment according to a reported solid-state exchange procedure.<sup>[34]</sup> Their behavior in the Huisgen reaction was screened with the archetypal cycloaddition of phenylacetylene **1a** with benzyl azide **2a** (Table 3).

If one considers that copper ions exchanged protons during CuCl treatment of the zeolite,<sup>[34]</sup> it was surprising not to see a clear correlation between the number of active sites and yields. From 1 to 6 mmol g<sup>-1</sup>, the yields only slightly varied from 63 to 69% at room temperature and from 73 to 79% at reflux, except for Cu-USY (Table 3, entry 2 vs. 1, 3–5 and 7 vs. 6, 8–10). At room temperature, the channel-type zeolites appeared less efficient than the cage-type zeolites (Table 3, entries 4, 5 vs. 1, 2), the Cu-MOR being nevertheless as good as Cu-Y (Table 3, entry 3 vs. 1). As expected, these differences vanished at reflux, and only Cu-β remained a less effective zeolite whatever the temperature (Table 3, entries 5 vs. 1–4 and 10 vs. 6–9). Clearly, the modified USY seemed the best compromise between number of sites and topology; its efficiency as catalyst was revealed by a net increase in yields whatever the temperature (Table 3, entries 2 vs. 1, 3–5 and 7 vs. 6, 9–10). A control experiment with unmodified USY highlighted the key role of copper since no transformation occurred under these conditions (Table 3, entry 11 vs. 2). Therefore, the zeolite framework alone is not constraining and activating the reagents enough and no reaction occurred, in contrast to organic encapsulating systems known to promote the reaction and favor the 1,4-regioisomer in non-copper-catalyzed Huisgen cycloaddition.<sup>[35]</sup>

Incorporation and stability of copper(I) ions in the zeolite framework have been established,<sup>[26]</sup> but we nevertheless tried to get a better view of the H/Cu exchange process. To do so, we applied the H/D titration method that we developed for the determination of acidic sites in zeolites.<sup>[31,36]</sup> The catalyst was activated at 350 °C under N<sub>2</sub> flow prior to

Table 3. Behavior of Cu<sup>I</sup> zeolites in the cycloaddition of **1a** to **2a**.<sup>[a]</sup>

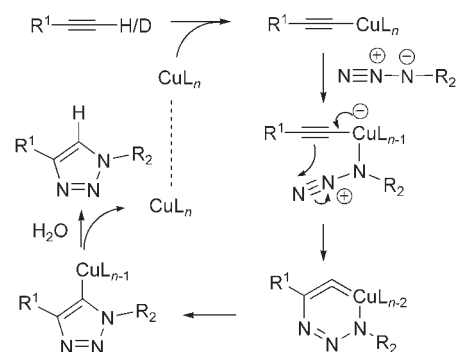
Entry	Catalyst	Temperature [°C]	Time [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	Acidic sites number [mmol g <sup>-1</sup> ]	Pore diameter [Å]	Topology type
1	Cu <sup>I</sup> -Y	RT	15	68	6.67	7.4 × 7.4	cage
2	Cu <sup>I</sup> -USY	RT	15	83	4.39	7.4 × 7.4	cage
3	Cu <sup>I</sup> -MOR	RT	15	69	1.48	6.5 × 7.0 3.4 × 3.8	channel
4	Cu <sup>I</sup> -ZSM5	RT	15	63	1.04	5.1 × 5.5 5.3 × 5.6	channel
5	Cu <sup>I</sup> -β	RT	15	47	0.90–1.23	7.6 × 6.4 5.5 × 5.5	channel
6	Cu <sup>I</sup> -Y	110	5	75	6.67	7.4 × 7.4	cage
7	Cu <sup>I</sup> -USY	110	5	87	4.39	7.4 × 7.4	cage
8	Cu <sup>I</sup> -MOR	110	5	79	1.48	6.5 × 7.0 3.4 × 3.8	channel
9	Cu <sup>I</sup> -ZSM5	110	5	79	1.04	5.1 × 5.5 5.3 × 5.6	channel
10	Cu <sup>I</sup> -β	110	5	73	0.90–1.23	7.6 × 6.4 5.5 × 5.5	channel
11	H-USY	RT	15	– <sup>[c]</sup>	6.67	7.4 × 7.4	cage

[a] Reagents and reaction conditions: **1a** (1.2 equiv), **2a** (1.0 equiv), 1 M solution concentration, 10 mol % catalyst,<sup>[31]</sup> toluene. [b] Yields of isolated pure product **3a** after complete conversion unless otherwise stated. [c] Mainly recovery of the starting materials.

titration to remove adsorbed water and any other molecules that could have diffused into the zeolite pores.

This H/D titration method proved to be very effective and allowed us to quantify the number of acidic sites exchanged in the copper(I)-modified zeolites. For example, native USY contained 3.71 mmol of H<sup>+</sup> per gram of solid, but after treatment with CuCl at 350 °C, its number of acid sites decreased to 0.81 mmol of H<sup>+</sup> per gram. This result revealed that exchange of H<sup>+</sup> by Cu<sup>+</sup> indeed took place and its extent was around 78%.

To get a deeper insight into the mechanism of the present copper(I)-zeolite-catalyzed reaction, experiments with deuterated samples were performed. The mechanism proposed for the copper(I)-catalyzed Sharpless–Meldal version of the Huisgen reaction relies on the intermediate formation of copper acetylides (Scheme 2).<sup>[6]</sup> Therefore, if such species

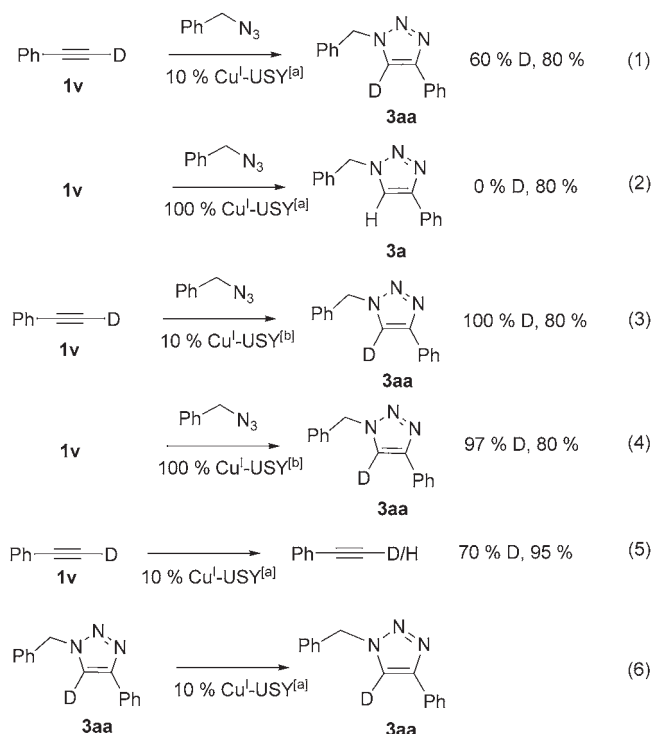


Scheme 2. Proposed mechanism of the copper(I)-catalyzed Sharpless–Meldal version of the Huisgen reaction.<sup>[6]</sup>



were also formed within zeolites, deuterioalkynes would not give deuterated triazoles.

For this study, the commercially available deuterophenylacetylene **1v** was used and submitted to copper(I)-modified USY. The same experiments were then repeated with a deuterated copper(I) zeolite.<sup>[37]</sup> The results of these experiments are compiled in Scheme 3.



Scheme 3. Copper(I)-zeolite-catalyzed cycloadditions with either deuterated alkyne or deuterated zeolite. a) from regular zeolite; b) from deuterated zeolite.

When deuterophenylacetylene **1v** was placed in the presence of benzyl azide in our standard catalytic conditions, the triazole **3aa** was obtained with a yield similar to that obtained with phenylacetylene (see Table 1, entry 1). Interestingly, NMR spectra revealed the presence of vinylic deuterium together with proton, the ratio being in favor of the deuterated triazole (60:40; Scheme 3, [Eq. (1)]). The product was still deuterated after the reaction, and thus the intermediate formation of copper acetylide as suggested in the “classical” Cu click reaction (Scheme 2)<sup>[6]</sup> is *not the major* pathway in the zeolite version.

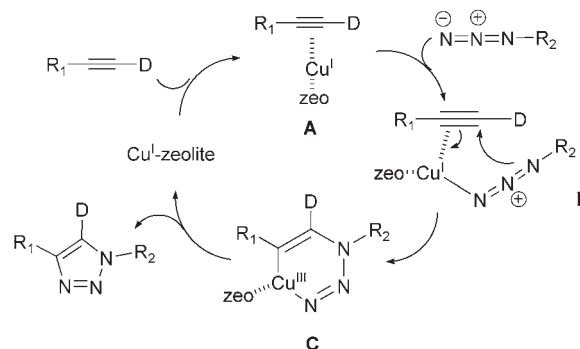
Control experiments with deuterated adducts showed that no exchange occurred in such heterocycles under these conditions (Scheme 3, [Eq. (6)]). However, control experiments revealed that deuterated phenylacetylene **1v** undergoes H/D exchange (Scheme 3, [Eq. (5)]), probably with residual acidic protons of the copper(I)-exchanged zeolite. As demonstrated above, the copper(I) zeolite prepared at 350 °C still contains 20% of protons in its active sites. Therefore,

these protons could be responsible for the H/D exchange observed with deuterophenylacetylene.

To check this hypothesis, deuterophenylacetylene **1v** was submitted again to benzyl azide but in the presence of a stoichiometric amount of copper(I) zeolite. In this case, the triazole obtained did not contain deuterium, as expected if H/D exchange occurred (Scheme 3, [Eq. (2)]).

If the starting zeolite is already deuterated,<sup>[37]</sup> no H/D exchange would be possible and the deuterium label within the starting material should stay during the reaction if no other process occurs. As expected, copper(I) zeolite obtained from a deuterated zeolite catalyzed the click reaction without any loss of deuterium, whatever the amount of catalyst used (Scheme 3, [Eqs. (3) and (4)]). Therefore, this set of results clearly showed that the mechanism of the zeolite-catalyzed Huisgen reaction is different from the Meldal–Sharpless version, and *did not involve copper acetylide*.

H/D exchanges of terminal alkynes are known to be accelerated in the presence of metal salts, especially with silver salts. It has been demonstrated that  $\pi$  coordination is responsible for this effect.<sup>[38,39]</sup> It is therefore possible that, within the Cu zeolite framework, formation of a  $\pi$  complex occurred between the alkyne and copper(I) ions linked to the zeolite framework (Scheme 4, **A**). Such coordination will favor the H/D exchange and thus explains the results observed (Scheme 3, [Eqs. (1) and (2)]).



Scheme 4. Proposed mechanism for copper(I)-zeolite-catalyzed cycloadditions.

More interestingly, this  $\pi$  coordination helped the understanding of what could happen within zeolites. Indeed, further coordination of an incoming azide to a copper ion linked to the zeolite framework could be envisaged. This would lead to the formation of a new complex where the triple bond and the azide are coordinated to copper (**B** in Scheme 4). This complex could evolve in a process similar to *syn* nucleophilic addition to a  $\pi$  complex (for example, carbocupration). The azide would thus add to the terminal end of the coordinated alkyne, leading to a metallacycle (**C** in Scheme 4). Reductive elimination would then give the triazole adduct, regenerating the copper(I) active species linked to the zeolite. Note that a similar mechanism has re-

cently been proposed for a Ru-catalyzed version of the click reaction.<sup>[40]</sup>

## Conclusion

We have shown for the first time that copper(I)-modified zeolites can be used as catalysts in organic synthesis. With such catalysts, we have developed a simple and efficient ligand-free catalytic system for the [3+2] cycloaddition of terminal alkynes with azides. This heterogeneous method offers a wide scope, tolerates numerous functional groups, and provides a very high regioselectivity, with only the 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole regioisomer being formed. Moreover, this heterogeneous copper(I)-modified zeolite catalyst can be reused three times without loss of activity. Various investigations suggested a mechanism different from the click reaction.

## Experimental Section

**General:** All starting materials were commercial and were used as received. The reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on silica plates (silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) with UV light and *p*-anisaldehyde for visualization. Column chromatography was performed on silica gel 60 (0.040–0.063 mm, Merck) with mixtures of ethyl acetate and cyclohexane as eluent. Evaporation of solvents was conducted under reduced pressure at temperatures less than 30 °C unless otherwise noted. Melting points (m.p.) were measured in open capillary tubes and are uncorrected. IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer FTIR 1600 spectrometer (KBr disk) and values are reported in cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300 spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. Chemical shifts  $\delta$  and coupling constants *J* are given in ppm and Hz, respectively. Chemical shifts  $\delta$  are reported relative to residual solvent as an internal standard (chloroform-*d*<sub>1</sub>: 7.26 ppm for <sup>1</sup>H and 77.0 ppm for <sup>13</sup>C; methanol-*d*<sub>4</sub>: 3.31 ppm for <sup>1</sup>H and 49.15 ppm for <sup>13</sup>C). Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiments. Electron impact (EI) and electrospray ionization (ESI) low-/high-resolution mass spectrometry (HRMS) was carried out at the mass spectrometry department of the Service Commun d'Analyses, Institut de Chimie, Strasbourg.

**General procedure for the Cu<sup>I</sup>-zeolite-catalyzed [3+2] cycloaddition of azides and terminal alkynes:** Azides **2** (1.3 mmol, 1.0 equiv) and then alkynes **1** (1.6 mmol, 1.2 equiv) were added to a suspension of Cu<sup>I</sup>-USY (50 mg, 0.1 equiv)<sup>[31]</sup> in toluene (1.5 mL). After stirring for 15 h at room temperature (unless otherwise stated), the mixture was extracted overnight with dichloromethane (15 mL). After the catalyst was removed by filtration, solvent evaporation provided the resulting crude product, usually at >95% purity as judged by NMR spectroscopy. Column chromatography was performed when necessary.

**1-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazole (3c):** By using the general procedure, benzyl azide **2a** and 1-ethynyl-4-methoxybenzene **1c** provided the triazole **3c** as an off-white solid. Yield 69%; m.p. 145 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.74–7.70 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41–7.28 (m, 5H), 6.95–6.90 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.82 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 159.6, 148.1, 134.7, 129.1, 128.7, 128.0, 127.0, 123.2, 118.7, 114.2, 55.3, 54.2 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: 266.1248 [*M+H*]<sup>+</sup>; found: 266.1234.

**1-Benzyl-4-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole (3d):** By using the general procedure, benzyl azide **2a** and 1-ethynyl-4-nitrobenzene **1d** provided the triazole **3d** as a yellow solid. Yield 64%; m.p. 168 °C; IR:  $\tilde{\nu}$  = 1601, 1504, 1456, 1330, 1229, 1107 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.28–8.24 (m, 2H), 7.99–7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.43–7.32 (m, 5H),

5.61 ppm (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD 1:1):  $\delta$  = 147.9, 146.5, 137.2, 134.9, 129.7, 129.5, 128.7, 126.7, 124.8, 122.5, 54.9 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O: 281.1033 [*M+H*]<sup>+</sup>; found: 281.1039.

**1-Benzyl-4-cyclohexyl-1H-1,2,3-triazole (3f):** By using the general procedure with a reaction temperature of 80 °C, benzyl azide **2a** and 1-ethynyl-cyclohexane **1f** provided the triazole **3f** as an off-white solid. Yield 89%; m.p. 106 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39–7.33 (m, 3H), 7.26–7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.04–2.00 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 4H), 2.04–2.00 (m, 2H), 1.40–1.24 ppm (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 154.2, 135.0, 129.0, 128.5, 128.0, 119.1, 54.0, 35.3, 33.0, 26.1, 26.0 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>: 242.1612 [*M+H*]<sup>+</sup>; found: 242.1710.

**4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl)butan-1-ol (3g):** By using the general procedure, benzyl azide **2a** and 5-hexyn-1-ol **1g** provided the triazole **3g** as an off-white solid. Yield 88%; m.p. 80 °C; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3107, 3056, 4 2931, 2928, 2900, 2861, 1554, 1493, 1453, 1431, 1360, 1332, 1309, 1214 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.33–7.28 (m, 3H), 7.21–7.18 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.63–1.51 ppm (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.4, 134.7, 128.9, 128.4, 127.8, 120.7, 61.8, 53.8, 31.9, 25.4, 25.1 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: 232.1444 [*M+H*]<sup>+</sup>; found: 232.1473.

**N-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl)-N-methylbenzylamine (3m):** By using the general procedure, benzyl azide **2a** and *N*-(1-ethynylmethyl)-*N*-methylbenzylamine **1p** provided the expected triazole **3m** as a yellow solid. Yield 92%; m.p. 52 °C; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3038, 3024, 2796, 2758, 1493, 1453, 1437, 1418, 1389, 1360, 1329, 1309, 1266, 1220, 1206 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38–7.34 (m, 4H), 7.30–7.24 (m, 7H), 5.52 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.21 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 145.9, 138.6, 134.8, 129.1, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 127.0, 122.3, 61.4, 54.1, 52.1, 42.1 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>: 293.1761 [*M+H*]<sup>+</sup>; found: 293.1738.

**11-(4-Phenyl-1H-1,2,3-triazole-1-yl)undecan-1-ol (3x):** By using the general procedure, 11-azidoundecan-1-ol **2j** and phenylacetylene **1a** provided the expected triazole **3x** as an off-white solid. Yield 78%; m.p. 113 °C; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3036, 3009, 2931, 2857, 1719, 1604, 1466, 1433, 1359, 1232 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD 1:1):  $\delta$  = 8.02 (s, 1H), 7.78–7.75 (m, 2H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.52–1.45 (m, 2H), 1.40–1.14 ppm (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD 1:1):  $\delta$  = 148.4, 130.9, 129.5, 128.9, 126.3, 121.2, 62.8, 51.2, 33.1, 30.9, 30.3, 30.2, 30.0, 29.6, 29.5, 27.1, 26.4 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O: 316.2383 [*M+H*]<sup>+</sup>; found: 316.2376.

**2-(4-Phenyl-1H-1,2,3-triazole-1-yl)cyclohexan-1-ol (3y):** By using the general procedure, 2-azidocyclohexan-1-ol **2k** and phenylacetylene **1a** provided the triazole **3y** as an off-white solid. Yield 63%; m.p. 177 °C; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3009, 2946, 2864, 1601, 1484, 1454, 1433, 1353, 1223 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.75 (s, 1H), 7.72–7.68 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 3H), 4.21–4.03 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.25–2.17 (m, 2H), 2.06–1.88 (m, 4H), 1.53–1.40 ppm (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.2, 130.5, 128.9, 128.2, 125.7, 119.7, 72.7, 67.2, 33.8, 31.7, 24.9, 24.2 ppm; HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>ONa: 266.1264 [*M+Na*]<sup>+</sup>; found: 266.1249.

Detailed experimental procedures and NMR spectra of all new compounds and of most of the known compounds are given in the Supporting Information.

## Acknowledgements

A.S.S.S. and M.K. thank the Loker Institute for financial support. The authors gratefully acknowledge financial support from the CNRS and the French Ministry of Research.

- [1] a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; b) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137.
- [2] a) R. Breinbauer, M. Kohn, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1147–1149; b) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68; c) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262; d) M. V. Gil, M. J. Arevalo, O. Lopez, *Synthesis* **2007**, *11*, 1589–1620.
- [3] a) R. Huisgen, G. Szeimis, L. Moebius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507; b) R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 1–176; c) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613–628.
- [4] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [5] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [6] a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250–2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215; b) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–226.
- [7] For recent examples in organic synthesis, see: a) P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225; b) K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638–1639; c) B.-C. Suh, H. B. Jeon, G. H. Posner, S. M. Silverman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4623–4625; d) E.-H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035–1037; e) W. R. Dichtel, O. S. Miljanic, J. M. Spruell, J. R. Health, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10388–10390; f) V. Aucagne, D. A. Leigh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505–4507; g) T. Luu, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6035–6038; h) M. Ijsselstijn, J.-C. Cintrat, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3837–3842; i) P. Mobian, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4907–4909.
- [8] For recent examples in combinatorial chemistry, see: a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1095–1099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053–1057; b) S. Löber, P. Rodriguez-Loaiza, P. Gmeiner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1753–1755; c) S. Löber, P. Gmeiner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8699–8702; d) R. Manetsch, A. Krainski, Z. Radic, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809–12818; e) F. Pagliai, T. Pirali, E. Di Brocco, R. Del Grosso, G. C. Tron, G. Sorba, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467–470; f) S. Löber, H. Hübner, P. Gmeiner, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 252–261.
- [9] For recent examples in bioconjugation, see: a) S. Cavalli, A. R. Tipton, M. Ovarhand, A. Kros, *Chem. Commun.* **2006**, 3193–3195; b) J. L. Brennan, N. S. Hatzakis, T. R. Tshikhudo, N. Dirvianskyte, V. Razumas, S. Patkar, J. Vind, A. Svendsen, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, M. Brust, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1373–1375; c) D. Bonnet, B. Ilien, J.-L. Galzi, S. Riché, C. Antheaune, M. Hibert, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 1618–1623; d) S. Hotha, S. Kashyap, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 364–367; e) C. Bouillon, A. Meyer, S. Vidal, A. Jochum, Y. Chevolot, J.-P. Cloarec, J.-P. Praly, J.-J. Vasseur, F. Morvan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4700–4702; f) D. Arosio, M. Bertoli, L. Manzoni, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3697–3700; g) H. G. Gopi, K. C. Tirupula, S. Baxter, S. Ajith, I. M. Chaiken, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 54–57.
- [10] For recent examples in materials and surface science, see: a) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4018–4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932; b) B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020–15021; c) T. Lummerstorfer, H. Hoffmann, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 3963–3966; d) B. Parrish, R. B. Breitenkamp, T. Emrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7404–7410; e) J. A. Johnson, D. R. Lewis, D. D. Diaz, M. G. Finn, J. T. Koberstein, N. F. M. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823–4830; f) V. Ladmiral, G. Mantovani, G. J. Clarkson, S. Cauet, J. A. Irwin, D. M. Haddleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6564–6565; g) G. K. Such, J. F. Quinn, A. Quinn, E. Tjijto, F. Caruso, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9318–9319; h) M. A. White, J. A. Johnson, J. T. Koberstein, N. F. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11356–11357; i) M. R. Whittaker, N. C. Urbani, M. J. Monteiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11360–11361; j) R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3509–3516; k) X.-Y. Wang, A. Kimyonok, M. Weck, *Chem. Commun.* **2006**, 3933–3936; l) R. Hoogenboom, B.-C. Moore, U.-S. Schubert, *Chem. Commun.* **2006**, 4010–4012; m) R. A. Evans, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 384–395.
- [11] a) R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Carmarasa, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185–4194; b) S. Velazquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, C. De, J. Balzarini, M. J. Carmarasa, *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 481–489; c) S. M. Rida, S. A. M. El-Hawash, H. T. Y. Fahmy, A. A. Hazzaa, M. M. M. El-Meligy, *Arch. Pharmacol. Res.* **2006**, *29*, 826–833.
- [12] a) L. L. Brockunier, E. R. Parmee, H. O. Ok, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, L. Tota, M. J. Wyvrat, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2111–2114; b) F. Carvalho, J. A. Duarte, M. J. Neuparth, H. Carmo, E. Fernandes, F. Remiao, M. L. Bastos, *Arch. Toxicol.* **2001**, *75*, 465–469.
- [13] a) M. Chen, S. Lu, G. Yuan, S. Yang, X. Du, *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 421–426; b) M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R. J. Reischer, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. Yagi, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953–970; c) Z. Wang, H. Shi, H. Shi, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 355–357; d) O. A. Phillips, E. E. Udo, A. A. M. Ali, N. Al-Hassawi, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 35–41.
- [14] a) D. R. Buckle, C. J. M. Rockell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 627–630; b) D. R. Buckle, D. J. Outred, C. J. M. Rockell, H. Smith, B. A. Spicer, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 251–254; c) D. R. Buckle, C. J. M. Rockell, H. Smith, B. A. Spicer, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2262–2267.
- [15] a) H. Itoh, Y. Furukawa, M. Tsuda, H. Takeshiba, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3561–3567; b) A. Dandia, R. Singh, S. Khaturia, C. Merienne, G. Morgant, A. Loupy, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2409–2417; c) H. Chen, J. L. Taylor, S. R. Abrams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1979–1983.
- [16] a) M. A. Quraishi, D. Jamal, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2000**, *77*, 1107–1111; b) F. Bentiss, M. Traisnel, H. Vezin, M. Lagrenee, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3732–3736; c) R. Salghi, L. Bazzi, B. Hammouti, A. Bouchart, S. Kertit, Z. A. Ait Addi, Z. El Alami, *Ann. Chim. Sci. Mater.* **2000**, *25*, 187–200.
- [17] a) P. Douglas, J. D. Thomas, H. Strohm, C. Winscom, D. Clarke, M. S. Garley, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 563–568; b) Z. V. Voitenko, A. I. Kysil', J. G. Wolf, *Dyes Pigm.* **2007**, *74*, 477–482.
- [18] a) K. Nagy, L. Biczok, A. Demeter, P. Kover, Z. Riedl, *J. Photochem. Photobiol. A* **2002**, *153*, 83–88; b) M. J. Paterson, M. A. Robb, L. Blancafort, A. D. DeBellis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2912–2922.
- [19] a) Y. L. Angel, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689; b) V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971–975; c) W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372–9376; d) W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366–15367; e) Y. Angell, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9595–9598; f) K. Oh, Z. Guan, *Chem. Commun.* **2004**, 3069–3071.
- [20] a) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855; b) W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152–9153; c) G. Mantovani, V. Ladmiral, L. Tao, D. M. Haddleton, *Chem. Commun.* **2005**, 2089–2091; d) S. Diez-Gonzalez, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558–7564; e) N. Candelon, D. Lastécouères, A. K. Diallo, J. R. Aranzaes, D. Astruc, J.-M. Vincent, *Chem. Commun.* **2008**, 741–743.

- [21] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- [22] a) L. D. Pachon, J. H. van Maarseven, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811–815; b) G. Molteni, C. L. Bianchi, G. Marino, N. Santod, A. Ponti, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137–1139.
- [23] Y. Angell, K. Burgess, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3723–3725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649–3651.
- [24] A polymer-supported catalyst, involving a Cu<sup>I</sup>-nitrogen ligand combination, has recently been reported: a) C. Girard, E. Önen, M. Aufort, S. Beauvière, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689–1692. A heterogeneous catalytic system lying on Cu<sup>I</sup> species dispersed in charcoal has also recently been described: b) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8415–8418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235–8238.
- [25] For recent examples, see: a) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *Chem. Commun.* **2004**, 1754–1755; b) M. Haouas, S. Walspurger, F. Taulelle, J. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 599–606; c) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8391–8394; d) S. Walspurger, Y. Sun, A. Sani Souna Sido, J. Sommer, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 18368–18373; e) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *245*, 231–234; f) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5911–5914; g) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Appl. Catal. A* **2008**, *336*, 101–108; h) S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3889–3892.
- [26] a) C. Lamberti, G. Turnes Palomino, S. Bordiga, G. Berlier, F. D'Acapito, A. Zecchina, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2222–2225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2138–2141; b) G. Turnes Palomino, S. Bordiga, A. Zecchina, G. L. Marra, C. Lamberti, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 8641–8651; c) V. Bolis, L. Meda, F. D'Acapito, G. Turnes Palomino, S. Bordiga, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9248–9261; d) C. Lamberti, S. Bordiga, F. Bonino, C. Prestipino, G. Berlier, L. Capello, F. D'Acapito, F. X. Llabrés i Xamena, A. Zecchina, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4502–4509; e) C. Prestipino, L. Capello, F. D'Acapito, C. Lamberti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1743–1746. For a recent review, see: f) D. Berthomieu, G. Delahay, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **2006**, *48*, 269–313.
- [27] S. Chassaing, M. Kumarraja, A. Sani Souna Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883–886.
- [28] a) K. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287–7301; b) K. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315; c) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **1976**; d) T. L. Gilchrist, R. C. O. Storr, *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, **1979**.
- [29] a) P. B. Weisz, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2091–2103; b) N. Y. Chen, W. E. Garwood, F. G. Dwyer, *Shape Selective Catalysis in Industrial Applications*, Marcel Dekker, New York, **1989**.
- [30] A. Benkouider, P. Pale, *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 104–105.
- [31] Concerning Cu<sup>I</sup> zeolite, 10 mol% catalyst corresponds to 10 mol% Cu<sup>I</sup> species based on the theoretical number of native acidic sites of the corresponding H zeolite. For a recent method of determination of Brønsted acid sites on zeolites, see: B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *Catal. Lett.* **2004**, *93*, 81–84.
- [32] We were unable to identify the few byproducts formed.
- [33] C. Baerlocher, W. M. Meier, D. H. Olson, *Atlas of Zeolite Framework Types*, 5th ed., Elsevier, Amsterdam, **2001**.
- [34] Z. Li, K. Xie, R. C. T. Slade, *Appl. Catal. A* **2001**, *209*, 107–115.
- [35] W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5302–5308.
- [36] S. Walspurger, B. Louis, *Appl. Catal. A* **2007**, *336*, 109–115.
- [37] Deuterated zeolites were prepared through H/D exchange from native H zeolites. For a typical procedure, see ref. [25b,d] and the Supporting Information.
- [38] G. S. Lewandos, J. W. Maki, J. P. Ginnebaugh, *Organometallics* **1982**, *1*, 1700–1705.
- [39] Such  $\pi$  complexes have been characterized; see: *Comprehensive Organometallic Chemistry* (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, Oxford, **1995**. Note that such  $\pi$  complexes rapidly evolve to the corresponding acetylide in the presence of mild bases; see, for example: U. Halbes-Letinois, P. Pale, S. Berger, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185–9190.
- [40] a) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999; b) M. M. Majirek, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680–8683.

Received: March 14, 2008

Published online: ■ ■ ■, 2008

## **CHAPITRE-05 : «Click Chemistry»**

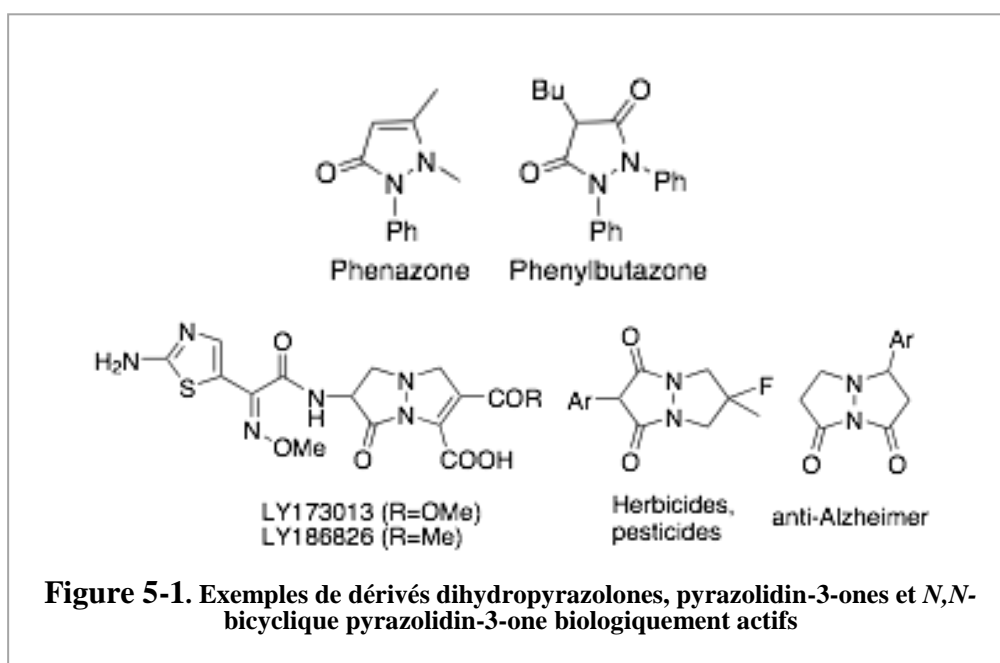
# **Extension du concept de click chemistry à la Cycloaddition [3+2] de Dorn**

---



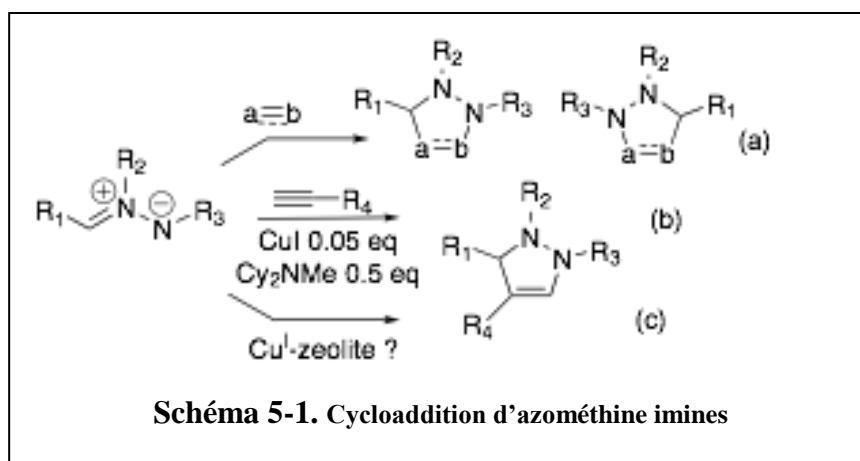
## I-) Introduction

Les molécules hétérocycliques du type pyrazoline en général et dihydropyrazolone plus spécifiquement sont couramment utilisées comme colorants ou agents de coloration dans des secteurs très variés. Leurs applications vont en effet des industries agro-alimentaires, textiles, photographiques aux cosmétiques.<sup>1,2,3</sup> Une partie de ces molécules ont montré aussi des propriétés biologiques intéressantes. Ainsi la phenazone est un des premiers médicaments synthétisés (fig.5-1), les homologues saturés pyrazolidin-3-one, et notamment la phénylbutazone, sont conçus et utilisés pour leurs activités anti-inflammatoires (fig.5-1).<sup>1,2,3</sup> Ces hétérocycles ont été aussi étudiés comme mimes des  $\beta$ -lactames dans le développement de nouveaux antibiotiques.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> A la fin des années 1980, les dérivées N,N-bicycliques, plus précisément les tétrahydropyrazolones (LY, fig.5-1) ont été étudiés en tant qu'analogues d'antibiotiques comme la pénicilline et la céphalosporine.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> De nombreuses études ont aussi mis en valeur leurs larges potentiels, dans le développement de ces molécules comme agents herbicides et pesticides,<sup>11,12</sup> comme agents anti tumoraux,<sup>13</sup> agonistes de la calcitonine<sup>14</sup> et comme agent luttant contre les dysfonctionnements cognitifs du type Alzheimer (fig.5-1).<sup>15</sup>



Les diverses applications de ces molécules ont conduit à l'exploration et au développement de diverses voies de synthèse des pyrazolidine-3-ones et de leurs dérivés N,N-bicycliques. La

méthode plus utilisée est basée sur la cycloaddition 1,3-dipolaire des azométhines imines, notamment pour la formation des N,N-bicycliques pyrazolidinones.<sup>1,2,3</sup> Décrite par Dorn et *coll* en 1968, cette voie nécessite des conditions réactionnelles dures et conduit le plus souvent à un mélange de régioisomères en proportion et rendement variables (schéma 5-1, eq.a).<sup>16,17</sup> Une partie des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ont connu des améliorations conséquentes par la catalyse au cuivre (I).<sup>18,19</sup> Dans cette logique Fu et *coll* ont récemment développé une version catalytique de la réaction de Dorn avec l'iodure de cuivre(I) en présence de ligands amines. Cette dernière méthode permet une catalyse efficace et augmente la régiosélectivité de la cycloaddition [3+2] (schéma 5-1, eq.b).<sup>20,21</sup>



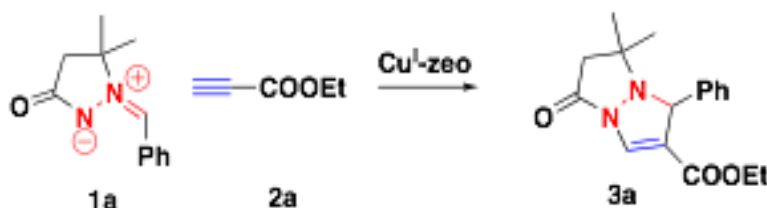
La similarité des conditions entre la cycloaddition de Huisgen version catalytique au cuivre (I) de Sharpless-Meldal<sup>22,23</sup> et celle décrite par Fu et *coll* d'une part et le succès des premières applications en synthèse organique de catalyseurs Cu<sup>I</sup>-zéolites (chapitre 04),<sup>24,25</sup> en relation avec la thématique du laboratoire axée sur les zéolites,<sup>26,27,28,29,30</sup> nous a amené à essayer d'étendre le concept de « click chemistry » en Cu<sup>I</sup>-zéolites à la cycloaddition [3+2] d'azométhine imines de Dorn. Cette extension nous permettra de s'affranchir des ligands utilisés pour la stabilisation des espèces cuivres (I), de faciliter le protocole réactionnel et par la nature hétérogène du système catalytique, d'améliorer d'une part la récupération des produits par simple filtration et d'autre part de permettre le recyclage des catalyseurs dans l'esprit de la « click chemistry » et de la « chimie verte ».

Dans ce chapitre, nous exposerons les détails de la cycloaddition [3+2] d'azométhines imines menés avec les Cu<sup>I</sup>-zéolites comme catalyseur (schéma 5-1, eq.c).

## II-) Optimisation des conditions réactionnelles

Dans une première série d'expériences menées, nous avons examiné la réaction du (Z)-1-benzylidene-5,5-diméthyl-3-oxo-1-pyrazolidinium-2-ide **1a** et du propiolate d'éthyle **2a** en présence du Cu<sup>1</sup>-USY(FAU). Les résultats de ces expériences dans des conditions variées sont regroupés dans le tableau 5-1. Le choix du catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY(FAU) a été dicté par les dimensions de ces pores, plus grandes, elles peuvent donc accepter des molécules plus grandes ; de plus cette zéolithe s'est avérée aussi plus performante sur diverses réactions étudiées.<sup>24,25,26,27,28,29,30</sup>

Les réactions de contrôle montrent qu'aucune transformation n'est obtenue sans catalyseur quel que soit le solvant utilisé, et que le chlorure cuivreux utilisé uniquement dans le dichlorométhane est inefficace, l'adduit **3a** attendu est seulement observé à l'état de trace (entrée 2). Dans ces mêmes conditions, la zéolithe modifiée Cu<sup>1</sup>-USY a été plus efficace en donnant l'adduit **3a** proprement, mais avec un rendement modeste d'environ 40% (entrée 3). La mise sous reflux du milieu réactionnel sur un temps de 24h et 60h a amélioré le rendement respectivement à 55 et 60% (entrées 4 et 5). L'utilisation du dichloroéthane n'a apporté aucune amélioration ; au contraire, elle a conduit à une détérioration des rendements (entrées 6,7, 8). L'augmentation de la polarité du solvant semble favorable, puisque dans le THF, nous isolons de nouveau l'adduit **3a** sur un temps de réaction divisé par deux. Cependant dans des solvants plus polaires ou protiques, la réaction est de nouveau lente quelle que soit la température (entrées 10,11). Le toluène à 60°C donne finalement le meilleur rendement d'environ 90% (entrée 13) et l'absence de transformation sur la H-USY non échangée confirme le rôle indispensable de l'espèce Cu<sup>1</sup>.





Entrée	Catalyseur	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	<b>1a</b> (%) <sup>[b]</sup> récupéré	<b>3a</b> (%) <sup>[b]</sup> Rdt
1	sans	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	20	24	98	0
2	CuI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	„	20	80-85	Traces
3	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	„	24	54	40
4	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	24	42	55
5	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	60	--	60 <sup>[e]</sup>
6	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	20	24	96	Traces
7	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	60	24	71	20
8	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	60	72	61	26
9	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	THF	60	12	30	60
10	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	MeCN	60	24	--	27 <sup>[d]</sup>
11	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	MeOH	60	72	--	20 <sup>[d]</sup>
12	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	PhMe	20	24	87	Traces
13	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	PhMe	60	4	--	90
14	H-USY	PhMe	60	72	98	0

[a] réaction menée sur 1mmol de **1a** et 1,2 mmol de **2a** dans 2ml de toluène avec 7-10mg de Cu<sup>I</sup>-zéolithes (ex : environ 5 mol % de Cu<sup>I</sup>),<sup>32</sup> [b] rendement de produit pur isolé, [c] THF, acétonitrile, toluène et méthanol ont été utilisés sans succès, [d] récupération des réactifs, [e] dégradation des réactifs.

**Tableau 5-1. Optimisation de la cycloaddition de Dorn catalysée par Cu<sup>I</sup>-USY.**

### III-) Optimisation du catalyseur

La recherche du catalyseur optimal nous a conduits à comparer la zéolithe H-USY(FAU) dopée au cuivre et les zéolithes H-Y(FAU), H-MOR, H-ZSM5 et la H- $\beta$ (BEA) modifiées après échange avec du CuCl solides.<sup>31</sup> Les résultats des réactions avec ces catalyseurs utilisés dans les mêmes conditions sont regroupés dans le tableau 5-2. Comme observé avec la cycloaddition de Huisgen (chapitre 04),<sup>24,25</sup> les catalyseurs Cu<sup>I</sup>-zéolithes se sont montrés tous efficaces et capables de catalyser la cycloaddition de Dorn, donnant l'adduit **3a** avec de bons rendements (69-95%, tableau 5-2). Les zéolithes de topologie type-cage sont plus efficaces que celles de topologie type-canal. Avec des dimensions plus grandes et une forme approximativement sphérique, elles sont plus à même d'accueillir les deux molécules réactives (figure 5-2a). Toutefois, la topologie des zéolithes n'est pas le seul critère rentrant en compte, car la Cu<sup>I</sup>-MOR ayant les plus petits canaux dans sa topologie donne un rendement très proche de la Cu<sup>I</sup>-USY et Cu<sup>I</sup>-Y.

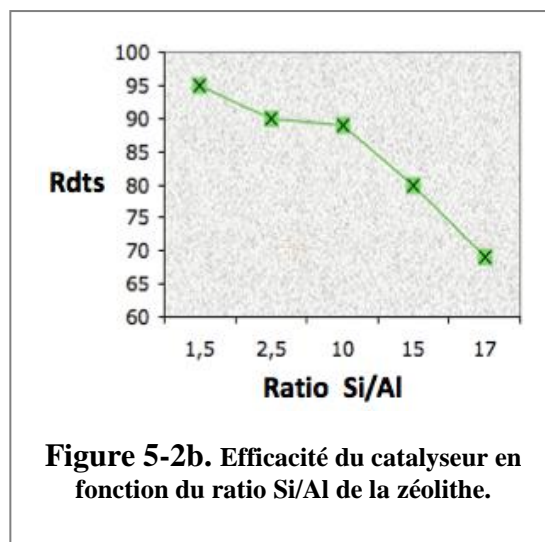
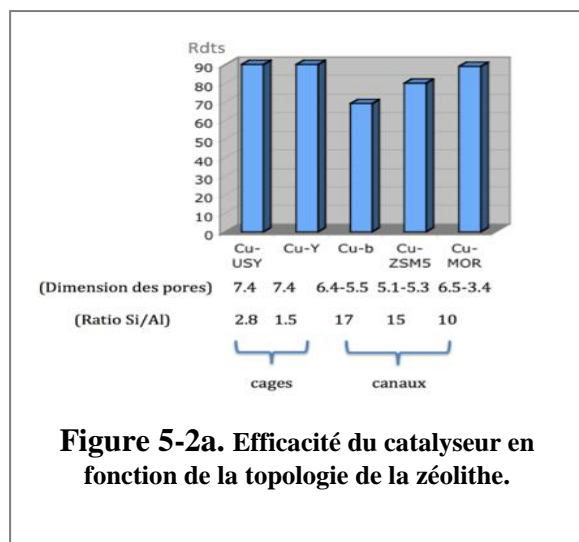
Entrée	Catalyseur	Rdt (%)	Topologie	Diamètre des Pore (Å)	Si/Al ratio
1	Cu <sup>I</sup> -USY (FAU)	95	Type-cage	7.4 × 7.4	2.8
2	Cu <sup>I</sup> -Y(FAU)	95	Type-cage	7.4 × 7.4	1.5
3	Cu <sup>I</sup> -BEA	69	Type-canal	7.6 × 6.4 5.5 × 5.5	12.5-17.5
4	Cu <sup>I</sup> -ZSM5	80	Type-canal	5.1 × 5.5 5.3 × 5.6	15
5	Cu <sup>I</sup> -MOR	89	Type-canal	6.5 × 7.0 3.4 × 3.8	10.3

[a] réaction menée sur 1mmol de **1a** et 1,2 mmol de **2a** dans 2ml de toluène à 60°C pendant 4h, avec 7-10mg de Cu<sup>I</sup>-zéolithes [b] rendements déterminés par RMN avec des standards internes.

**Tableau 5-2. Optimisation du catalyseur de la cycloaddition avec le propiolate d'éthyle 2a.**

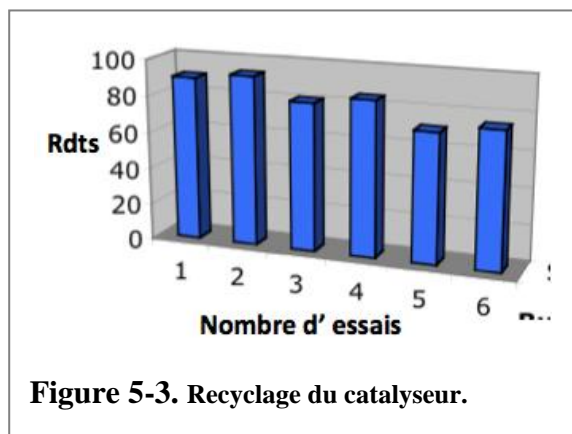
De manière inattendue on observe une corrélation entre l'efficacité des catalyseurs et le ratio Si/Al (figure 5-2b); plus bas est le ratio, plus efficace est le catalyseur. Ce ratio est

directement lié à l'acidité de la zéolithe, et donc ici, avec le nombre d'ions Cu(I) dans la zéolithe. Cette corrélation pourrait ainsi refléter l'accessibilité au Cu(I) pour les réactifs. Il a été en effet établi que l'activité du Cu(I) introduit dépend fortement de sa localisation dans la zéolithe.<sup>31</sup>



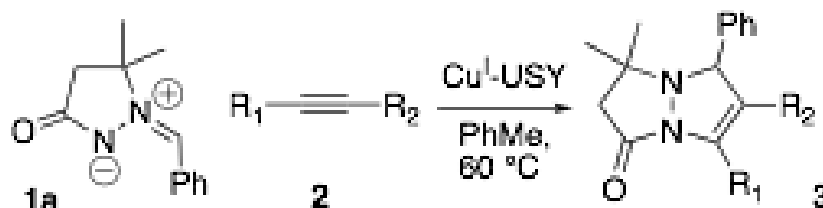
#### IV-) Recyclage du catalyseur

L'avantage qu'offre un système catalytique hétérogène comparé au système homogène est la récupération plus facile du catalyseur. Une simple filtration sur une membrane Nylon® nous permet d'accéder d'une part au catalyseur et d'autre part au produit organique. Des études de recyclage et de durée de vie du catalyseur ont été menées avec l'azométhine imine **1a** et le propiolate d'éthyle **2a** en présence de la Cu<sup>1</sup>-USY dans les conditions optimales évoquées. Après chaque réaction, le catalyseur est récupéré par filtration et régénéré par chauffage avant une nouvelle utilisation. Comme le montre la figure 5-3, le catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY peut être utilisé six fois sans perte conséquente d'efficacité. On constate cependant une faible chute de rendement après deux essais réactionnels successifs, mais le catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY garde son efficacité jusqu'au sixième test en donnant l'adduit **3a** avec un rendement de 75%.



## V-) Compatibilité des groupes fonctionnels

Pour observer le comportement de la cycloaddition de Dorn catalysée par  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -USY, en première série, nous avons soumis l'ylure (Z)-1-benzylidene-5,5-diméthyl-3-oxo-1-pyrazolidinium-2-ide **1a** facilement accessible à divers alcynes **2a-i** portant des fonctions chimiques variées. Les résultats (tableau 5-3) montrent que les alcynes portant des groupements électro-attracteurs réagissent mieux. Ainsi le propiolate d'éthyle donne l'adduit attendu avec un rendement élevé et une grande régiosélectivité (entrée 1). L'alcynyl cétone **2b** est aussi un bon dipolarophile dans ces conditions (entrée 2), la bicyclo-dicétones correspondante **3b** est obtenue avec un bon rendement, sous la forme d'un unique régioisomère soulignant la grande régiosélectivité de la réaction de Dorn par  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -USY. L'alcool **2c** correspondant ne donne aucun résultat, même après un temps de réaction prolongé (entrée 3). L'alcool méthoxypropargyle **2d** a été aussi soumis aux mêmes conditions sans aucun résultat, confirmant que la mauvaise réactivité de **2c** n'est pas due à sa structure encombrée, mais au manque d'activation de l'alcyne. Ces premières indications suggèrent que la cycloaddition de Dorn requière des alcynes portant des groupements fortement électro-attracteurs. Pour vérifier cette tendance, nous avons comparé le phénylacétylène **2e** avec ses dérivés portant des groupements électro-donneurs **2f** et électro-attracteurs **2g** en position *para*. On constate que le phénylacétylène **2e** et son analogue méthoxylé **2f** ne réagissent pas (entrées 5,6). A l'inverse, le 4-trifluorométhylphénylacétylène **2g** avec son groupement électro-attracteur réagit bien, comme attendu, et donne un rendement de 68% (entrée 7). Néanmoins, deux régioisomères **3c** et **4** sont obtenus en proportion 70:30 respectivement. Ils se distinguent en RMN en fonction de la multiplicité de leurs protons benzyliques et vinyliques. Les alcynes di-substitués **2h-i** mis en réaction n'ont donné que de la dégradation.



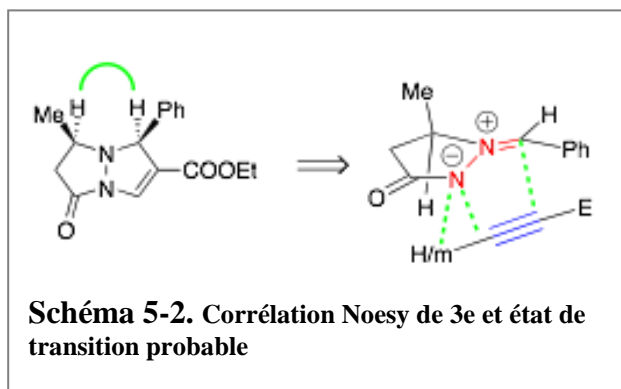
Entrée	Alcyne		Temps (h)	Rdts (%) <sup>[b,e]</sup>	Adduits
1		<b>2a</b>	4	90	
2		<b>2b</b>	4	77	
3		<b>2c</b>	4	0 <sup>[d]</sup>	-
4		<b>2d</b>	4	0 <sup>[d]</sup>	-
5		<b>2e</b>	48	0 <sup>[d]</sup>	-
6		<b>2f</b>	4	0 <sup>[d]</sup>	-
7		<b>2g</b>	4	68	
					(70-30)
8		<b>2h</b>	48	0 <sup>[f]</sup>	-
9		<b>2i</b>	48	0 <sup>[f]</sup>	-

[a] réaction menée sur 1mmol de **1a** et 1,2 mmol de **2a** avec Cu<sup>1</sup>-USY 5 mol % de cu<sup>32</sup> dans 2ml de toluène à 60°C, [b] rendement de produit pur isolé, [c] formation et récupération d'un seul régioisomère sauf mention contraire, [d] pas de formation de produit même après un temps de réaction prolongé et récupération des réactifs, [e] récupération des réactifs en majorité, [f] dégradation des réactifs et formation de produits secondaires non-identifiés.

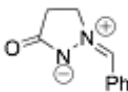
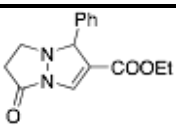
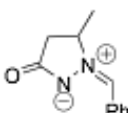
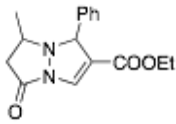
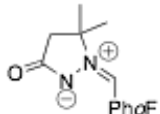
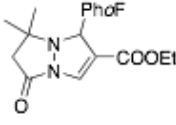
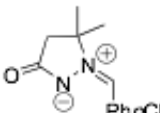
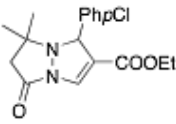
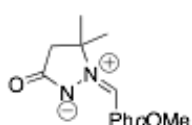
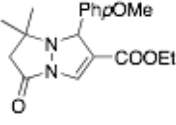
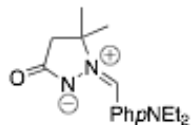
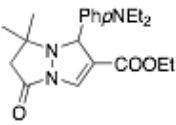
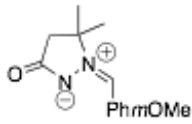
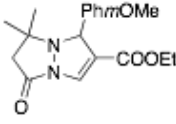
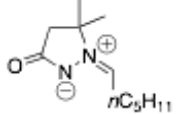
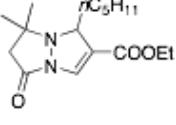
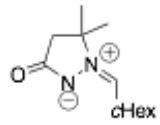
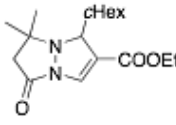
**Tableau 5-3.** Comportement de la cycloaddition de Dorn en présence Cu<sup>1</sup>-USY avec divers alcyne.

Dans une seconde série d'expériences nous avons soumis divers azométhine imines **1b-j** à l'alcyne le plus réactif (propiolate d'éthyle **2a**) en présence du même catalyseur Cu<sup>1</sup>-USY (tableau 5-4). L'ylure (Z)-benzylidenepyrazole-3-one **1b** non substitué réagit aussi bien que le dérivé substitué **1a** ; il donne l'adduit attendu **3d** avec un rendement de 80% en 4h (entrée 1). L'ylure monosubstitué **1c** donne aussi l'adduit attendu **3e**, mais avec un rendement plus

faible, dû aux dégradations du produit **3e** (entrée 2). Plus intéressant, cette réaction a produit un unique régio et diastérisomère. Sa structure et sa stéréochimie ont été déterminées par une étude RMN approfondie et notamment, des effets NOESY (schéma 5-2). La stéréochimie observée suggère une addition *anti* du propiolate par rapport au groupement méthyle de **1c**.



La nature du substituant à la fin du dipôle a été variée afin d'explorer l'incidence des orbitales frontières, qui sont déterminantes dans les cycloadditions [3+2] non catalysées. Ainsi, des dérivés du benzaldéhyde portant des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs ont été condensés avec la 5,5-diméthylpyrazol-3-one pour donner les composés **1d-h**. Les dérivés halogénés **1d-e** réagissent bien avec des rendements de 90 et 82% respectivement ; le dérivé fluoré plus électronégatif est le plus efficace (entrée 3 vs 4), confirmant la corrélation entre électro-négativité et efficacité. Sans surprise, les azométhines imines portant des groupements électro-donneurs (**1f-h**) donnent des rendements plus faibles, le dérivé *para*-méthoxyphényle **1f** donne l'unique adduit **3h** avec un rendement de 67% (entrée 5). Avec le dérivé *para*-aminophényle **1g**, on assiste à une chute du rendement 30% pour la production de **3i** (entrée 6) et autant en conversion sur 4h de réaction. Ces résultats prouvent que la cycloaddition de Dorn catalysée par Cu<sup>1</sup>-USY est plus favorable aux dérivés azométhine imines ayant un groupement électro-attracteur à la fin du dipôle, cependant le composé *mé*ta-méthoxyphényle substitué **1h** montre que le facteur électro-négatif n'est pas le seul paramètre en compte, car il réagit bien malgré l'effet électronique réduit du groupement méthoxy. Des azométhine imines portant des groupements alkyles ont aussi été testés **1i-j**, ils réagissent dans les mêmes proportions que le dérivé **1h** avec cependant un rendement plus bas pour l'adduit **3i** pour cause de dégradation et de produits secondaires.

Entrée	Azométhine imines	Rdts (%) <sup>[b,c]</sup>	Adduit	
1		<b>1b</b>	80	 <b>3d</b>
2		<b>1c</b>	63	 <b>3e</b>
3		<b>1d</b>	90	 <b>3f</b>
4		<b>1e</b>	82	 <b>3g</b>
5		<b>1f</b>	67	 <b>3h</b>
6		<b>1g</b>	30 <sup>[d, e]</sup>	 <b>3i</b>
7		<b>1h</b>	70	 <b>3j</b>
8		<b>1i</b>	63	 <b>3k</b>
9		<b>1j</b>	50 <sup>[f]</sup>	 <b>3l</b>

**[a]** réaction menée sur 1mmol de **1a** et 1,2 mmol de **2a** avec Cu<sup>1</sup>-USY 5 mol % de cu<sup>32</sup> dans 2ml de toluène à 60°C **[b]** rendement de produit pur isolé, **[c]** formation et récupération d'un seul régioisomère sauf mention contraire, **[d]** pas de formation de produit même après un temps de réaction prolongé et récupération des réactifs, **[e]** récupération des réactifs en majorité, **[f]** dégradation des réactifs et formation de produits secondaires non-identifiés.

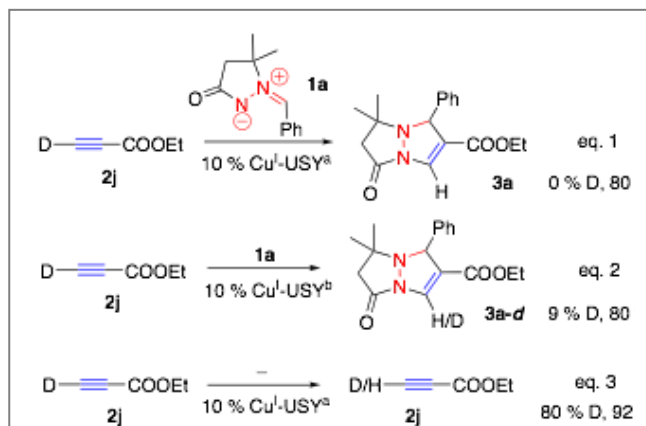
**Tableau 5-4. Comportement de la cycloaddition de Dorn avec divers azométhine imines en présence Cu<sup>1</sup>-USY.**

## VI-) Etudes mécanistiques.

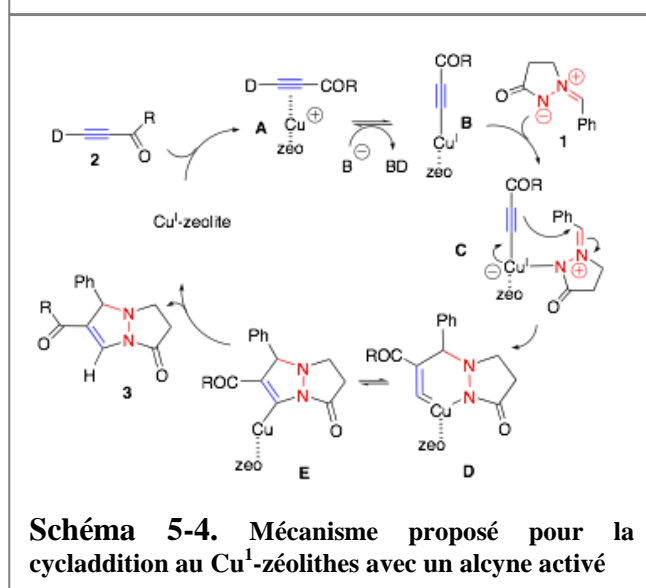
Comme dans toutes les autres cycloadditions au cuivre, les acétylures de cuivre ont aussi été avancés comme intermédiaires réactionnels dans le cas de la cycloaddition de Dorn.<sup>18-23</sup>

Comme dans le cas de la réaction de Huisgen, une série d'expériences avec des alcynes deutérés devraient nous permettre de vérifier si le mécanisme de la cycloaddition de Dorn au Cu<sup>1</sup>-USY est similaire à celui avancé.

Le composé **1a** a ainsi été soumis avec le propiolate d'éthyle deutéré **2j** en présence de quantité catalytique de Cu<sup>1</sup>-USY. L'adduit **3a** est obtenu avec le rendement habituel (schéma 5-3, eq.1) ; cependant, on ne détecte aucune trace de deutérium sur cet adduit. Ce résultat conforte l'hypothèse du passage par un acétylure de cuivre.



**Schéma 5-3.** Cycloaddition aux Cu<sup>1</sup>-zéolithes avec le propiolate d'éthyle, [a] catalyseur Cu<sup>1</sup>-zéolithes normale, [b] catalyseur Cu<sup>1</sup>-zéolithes deutéré



**Schéma 5-4.** Mécanisme proposé pour la cycladdition au Cu<sup>1</sup>-zéolithes avec un alcyne activé

Pour écarter le doute sur un échange H/D du 1-détopropiolate d'éthyle **2j** avec les 20% de protons résiduels du catalyseur, la même expérience a été réalisée avec un catalyseur préalablement deutéré d'une part (schéma 5-3, eq. 2), et d'autre part avec le 1-détopropiolate d'éthyle **2j** seul avec le catalyseur normal (schéma 5-3, eq.3). En présence de catalyseur deutéré, une perte de deutérium de 90% a été observé (eq.2), alors que le taux d'échange H/D de la zéolithe (eq.3) est de l'ordre de 20%, équivalent au taux de protons résiduels. Ces résultats suggèrent que le mécanisme de la cycloaddition d'azométhine imines



catalysée par Cu<sup>1</sup>-USY est similaire à celui en solution, passant donc par un acétylure de cuivre comme intermédiaire réactionnel. Ce dernier (schéma 5-4, **B**) est probablement produit par un complexe- $\pi$  initial (**A**) par arrachement d'hydrure (deutérium) par une base. La base impliquée dans ce processus peut être l'azométhine imine, on exclut les atomes d'oxygène des zéolithes car le dérivé **2j** a été récupéré en grande majorité (schéma 5-3, eq.3). L'acétylure cuivreux formé peut donc interagir avec l'azoimine par la charge négative de l'atome d'azote pour donner un complexe du type cuprate (**C**). Un réarrangement conduisant ensuite vers un bicyclic vinyle cuivre (**E**) qui après hydrolyse produirait l'adduit **3a**.

## Conclusion

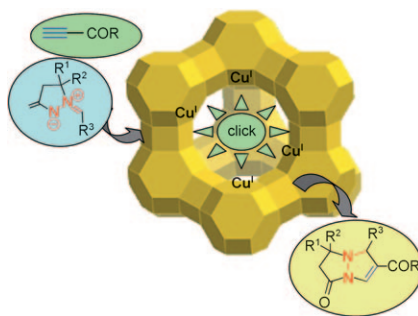
Nous avons montré que les catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes peuvent être utilisés dans la cycloaddition [3+2] d'azométhine imine de Dorn, étendant ainsi le concept de la click chemistry Cu<sup>1</sup>-zéolithes. Cette méthode hétérogène nous offre une voie efficace pour accéder aux dérivés tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-3-one avec une très grande régiosélectivité et une bonne tolérance de divers groupes fonctionnels. En outre, elle permet une utilisation du catalyseur jusqu'à six fois sans perte d'efficacité, les expériences menées avec les composés et Cu<sup>1</sup>-zéolithes deutérés suggèrent un mécanisme impliquant acétylure de cuivre.

**Références :**

1. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
2. G. Varvounis, Y. Fiamegos, G. Pilidis, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, 80, 75-165.
3. J Elguero, *Pyrazoles: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 3* (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Elsevier, Oxford, **1996**, pp. 1-75.
4. L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, R. E. Holmes, C. J. Barnett, R. J. Ternansky, Eur. Pat. Appl. EP 202046 [ *Chem. Abstr.* **1986**, 106, 119880]
5. L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, J. W. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 285-288.
6. L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4007-4013.
7. R. J. Ternansky, S. E. Draheim, A. J. Pike, F.T. Counter, J. A. Eudaly, J. S. Kasher, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3224-29.
8. M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, *Curr. Medicinal Chem. Anti-infect. Agents* **2003**, 2, 287-302.
9. S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789.
10. J. Marchand-Brynaert, L. Ghosez in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics* (Eds.: G. Lukacs, M. Ohno), Springer, Berlin, **1990**.
11. R. Fischer, T. Bretschneider, E. R. F. Gesing, D. Feucht, K.-H. Kuck, P. Loesel, O. Malsam, C. Arnold, T. Auler, M. J. Hills, H. Kehne, PCT Int. Appl. WO 2005016873 [ *Chem. Abstr.* **2005**, 142, 261530].
12. E. M. Kosower, A. E. Radkowsky, A. H. Fairlamb, S. L. Croft, R. A. Nea, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 659-671.
13. S. Hatayama, K. Hayashi, M. Honma, I. Takahashi, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2002220338 [ *Chem. Abstr.* **2002**, 137, 150215].
14. A. Bhandari, E. E. Boros, D. J. Cowan, A. L. Handlon, C. E. Hyman, J. A. Oplinger, M. H. Rabinowitz, P. S. Turnbull, PCT Int. Appl. WO 2003076440 [ *Chem. Abstr.* **2003**, 139, 261291].
15. E. M. Kosower, E. Hershkowitz, Isr. Patent ISXXAQ IL 94658 [ *Chem. Abstr.* **1994**, **122**, 214077].
16. H. Dorn, A. Otto, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 3287-3301;
17. H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 214-215.

18. C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105-1150.
19. L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887-2902.
20. R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10778-10779.
21. A. Suárez, C. W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11244-11245.
22. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.
23. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
24. S. Chassaing, M. Kumarraja, A. Sani Souna Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 883-886.
25. S. Chassaing, A. Sani Souna Sido, A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6713-6721.
26. A. Alix, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8922-8929.
27. A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5911-5914.
28. S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3889-3892.
29. A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Appl. Catal. A* **2008**, 336, 101-108.
30. M. K. Patil, M. Keller, M. B. Reddy, P. Pale, J. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4440-4445.
31. Z. Li, K. Xie, R. C. T. Slade, *Appl. Catal. A* **2001**, 209, 107-115.

**Clicking in zeolites:** Copper(I)-exchanged zeolites proved to be practical and efficient catalysts for the cycloaddition of azomethine imines with alkynes, providing a convenient access to N,N-bicyclic pyrazolidinone derivatives (see scheme). With high regioselectivity, 100% atom economy, and convenient product isolation, this heterogeneously catalyzed version of the Dorn cycloaddition corresponds to click-chemistry criteria.



### Copper(I) Zeolite Catalysts

*M. Keller, A. S. S. Sido, P. Pale,\**

*J. Sommer\** ..... ■■■-■■■

**Copper(I) Zeolites as Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts:[3+2] Cycloaddition of Azomethine Imines**



## Copper(I) Zeolites as Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts: [3+2] Cycloaddition of Azomethine Imines

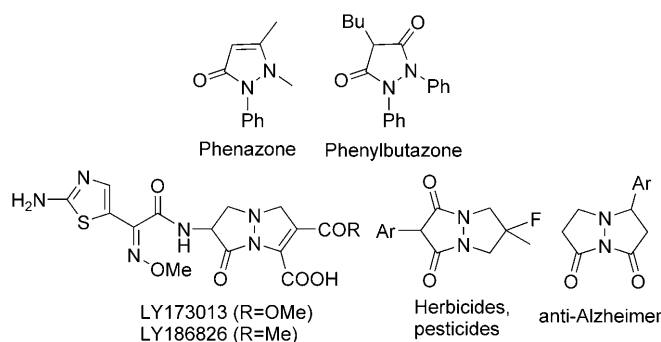
Murielle Keller,<sup>[a]</sup> Abdelkarim Sani Souna Sido,<sup>[a, b]</sup> Patrick Pale,\*<sup>[b]</sup> and Jean Sommer\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** Copper(I)-exchanged zeolites were used as heterogeneous ligand-free catalysts for [3+2] cycloaddition of azomethine ylides, which allows versatile, efficient, and highly regioselective synthesis of pyrazolone derivatives. These cheap and easy-to-prepare catalysts exhibit wide scope and compatibility with functional groups. They are very simple to use, easy to remove (by simple filtration), and recyclable (up to six times without loss of activity).

**Keywords:** click chemistry • copper • cycloaddition • heterogeneous catalysis • zeolites

### Introduction

Pyrazolone heterocycles and especially dihydropyrazolones are widely used as dyes for various applications in the food, textile, photography, and cosmetics industries.<sup>[1]</sup> Some of these heterocycles exhibit useful biological properties, for example, phenazone (Scheme 1) was one of the first synthetic drugs. The corresponding saturated pyrazolidin-3-ones exhibit similar properties, as exemplified by the anti-inflammatory drug phenylbutazone (Scheme 1),<sup>[1]</sup> but they have also been investigated as  $\beta$ -lactam mimics towards new antibiotics.<sup>[2,3]</sup> In the latter context, N,N-bicyclic derivatives, especially tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazolones (e.g., LY in Scheme 1) have been investigated since the late 1980s as analogues of penicillin and cephalosporin antibiotics.<sup>[2,3]</sup> These bicyclic heterocycles proved to have other important and useful bioactivities, and they have been developed as herbicides and pesticides,<sup>[4]</sup> antitumor agents,<sup>[5]</sup> calcitonin ago-



Scheme 1. Examples of biologically active dihydropyrazolones, pyrazolidin-3-ones, and N,N-bicyclic pyrazolidin-3-one derivatives

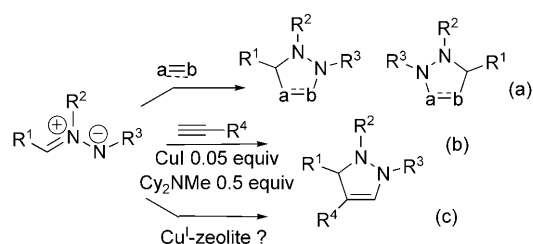
nists,<sup>[6]</sup> and as potent drugs for treatment of cognitive dysfunctions such as Alzheimer's disease (Scheme 1).<sup>[7]</sup>

Because of this broad interest, several routes have been developed for the synthesis of pyrazolidin-3-ones and their N,N-bicyclic derivatives. The most common method relies on 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine imines, especially for the formation of N,N-bicyclic pyrazolidinone derivatives.<sup>[1]</sup> Described as early as 1968 by Dorn et al., the latter route requires harsh conditions and usually leads to mixtures of regioisomers in variable yields [Scheme 2, Eq. (a)].<sup>[8]</sup> Most 1,3-dipolar cycloadditions have been improved by copper catalysis,<sup>[9]</sup> and Fu et al. recently reported that copper(I) iodide in the presence of certain amines catalyzes such [3+2] cycloadditions and dramatically enhances their regioselectivity [Scheme 2, Eq. (b)].<sup>[10]</sup> The obvious analogy between the conditions used by Fu et al. and the improved cycloaddition in the Meldal-Sharpless copper(I)-catalyzed version of the Huisgen cycloaddition of azides<sup>[11]</sup> led us to consider applying copper(I) zeolites as catalysts in

[a] Dr. M. Keller, A. S. S. Sido, Prof. Dr. J. Sommer  
Laboratoire de Physicochimie des Hydrocarbures  
Institut de Chimie de Strasbourg  
4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg (France)  
Fax: (+33)390241487  
E-mail: sommer@chimie.u-strasbg.fr

[b] A. S. S. Sido, Prof. Dr. P. Pale  
Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques  
Institut de Chimie de Strasbourg  
4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg (France)  
Fax: (+33)390241517  
E-mail: ppale@chimie.u-strasbg.fr

Supporting information for this article (detailed experimental procedures for **1a–j** and NMR spectra of all new compounds) is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200802191>.



Scheme 2. Cycloaddition of azomethine imines.

the cycloaddition of azomethine imines. As successfully shown for the “click” Huisgen reaction,<sup>[12]</sup> we reasoned that the zeolite framework could act as ligand toward copper(I) that stabilizes this inherently labile species and thus avoid the addition of stabilizing and activating ligands [Scheme 2, Eq. (c)]. Furthermore, the inherent heterogeneous nature of zeolites should greatly facilitate product recovery (through simple filtration) and catalyst recycling.

In this context and in connection with our current studies on zeolites as catalysts in organic synthesis,<sup>[12,13]</sup> we explored the cycloaddition of azomethine imines derived from pyrazolidinones in the presence of copper(I) zeolites. We report here that copper(I) zeolites indeed act as ligand-free catalysts for the cycloaddition of azomethine imines and we detail here the scope of this first zeolite-catalyzed cycloaddition of azomethine imines [Scheme 2, Eq. (c)].

## Results and Discussion

**Reaction conditions:** In an initial series of experiments, we examined the behavior of the readily accessible (*Z*)-1-benzylidene-5,5-dimethyl-3-oxo-1-pyrazolidinium-2-ide (**1a**) with ethyl propiolate (**2a**) in the presence of Cu<sup>I</sup>-modified USY zeolite under various conditions (Table 1). This zeolite was selected first, since it proved efficient for several other reactions<sup>[12,13]</sup> and its large pores can accommodate several molecules.

No reaction took place without catalyst whatever the solvent (Table 1, entry 1). As reported,<sup>[10]</sup> CuI alone was not a good catalyst in dichloromethane, only giving the expected adduct **3a** in very low yield (Table 1, entry 2). Under similar conditions, Cu<sup>I</sup>-USY was a better catalyst providing **3a** in modest yield but in a clean reaction (Table 1, entry 3). Better yields were achieved in dichloromethane at reflux (Table 1, entries 4 and 5), but on prolonged reaction some degradation occurred (Table 1, entry 5). Surprisingly, dichloroethane did not help and was even deleterious, with modest conversion (Table 1, entries 6 and 7) even after prolonged reaction time (Table 1, entry 8). Increasing solvent polarity seemed to help, since in THF **3a** was again obtained and iso-

Table 1. Screening conditions for the Cu<sup>I</sup>-USY-catalyzed cycloaddition of **1a** with ethyl propiolate.<sup>[a]</sup>

Entry	Catalyst	Solvent	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Recovered <b>1a</b> [%] <sup>[b]</sup>	Yield of <b>3a</b> [%] <sup>[b]</sup>
1	none	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	20	24	98	0
2	CuI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	20	20	80–95	traces
3	Cu <sup>I</sup> -USY	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	24	54	40
4	Cu <sup>I</sup> -USY	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	24	42	55
5	Cu <sup>I</sup> -USY	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	60	–	60 <sup>[d]</sup>
6	Cu <sup>I</sup> -USY	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	20	24	96	traces
7	Cu <sup>I</sup> -USY	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	60	24	71	20
8	Cu <sup>I</sup> -USY	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	60	72	61	26
9	Cu <sup>I</sup> -USY	THF	60	12	30	60
10	Cu <sup>I</sup> -USY	MeCN	60	24	–	27 <sup>[d]</sup>
11	Cu <sup>I</sup> -USY	MeOH	60	72	–	20 <sup>[d]</sup>
12	Cu <sup>I</sup> -USY	PhMe	20	24	87	traces
13	Cu <sup>I</sup> -USY	PhMe	60	4	–	90
14	H-USY	PhMe	60	72	98	0

[a] Reaction performed on 1 mmol of **1a** and 1.2 mmol of **2a** in 2 mL of solvent with 7–10 mg of Cu<sup>I</sup>-zeolite (i.e., approximately 5 mol % of Cu<sup>I</sup>). [b] Yields of isolated pure product. [c] THF, acetonitrile, toluene, and methanol were also examined without success. [d] Some degradation occurred.

lated in good yield within reasonable reaction time (Table 1, entry 9). However, in more polar or in protic solvents, the reaction was again very slow whatever the temperature, and degradation occurred (Table 1, entries 10 and 11). Warm toluene proved to be the best choice, allowing the adduct **3a** to be isolated in high yield after a few hours, while the reaction performed at room temperature was again very slow (Table 1, entry 13 versus entry 12). Control experiments under these conditions with untreated H-USY confirmed the dramatic role of copper(I) loaded into the zeolite, since no transformation occurred (Table 1, entry 14).

**Catalyst screening:** In the search for the optimal zeolite catalyst, Cu<sup>I</sup>-USY was compared to four other representative zeolites. Zeolites H-Y, H-MOR, H-ZSM5, and H-β were modified by treatment with CuCl<sup>[14]</sup> and used as catalysts in the same reaction under the above conditions (Table 2).

As already observed for the cycloaddition of azides,<sup>[12a–c]</sup> all modified zeolites proved to efficient catalysts for Dorn cycloaddition, giving the expected adduct **3a** in good to high yields (69–95 %; Figure 1). As expected for a reaction in

Table 2. Catalyst screening for cycloaddition of **1a** with ethyl propiolate.<sup>[a]</sup>

Entry	Catalyst	Yield [%]	Topology	Pore diameter [Å]	Si/Al ratio	Acidic sites [mmol g <sup>-1</sup> ]
1	Cu <sup>I</sup> -USY	95	cage-type	7.4 × 7.4	2.8	4.39
2	Cu <sup>I</sup> -Y	95	cage-type	7.4 × 7.4	1.5	6.67
3	Cu <sup>I</sup> -β	69	channel-type	7.6 × 6.4 5.5 × 5.5	12.5–17.5	0.90–1.23
4	Cu <sup>I</sup> -ZSM5	80	channel-type	5.1 × 5.5 5.3 × 5.6	15	1.04
5	Cu <sup>I</sup> -MOR	89	channel-type	6.5 × 7.0 3.4 × 3.8	10.3	1.48

[a] Reaction conditions: 1 mmol of **1a** and 1.2 mmol of **2a** in 2 mL of toluene at 60 °C for 4 h in the presence of 7–10 mg of Cu<sup>I</sup>-zeolite. [b] Yields determined by NMR spectroscopy with internal standard.

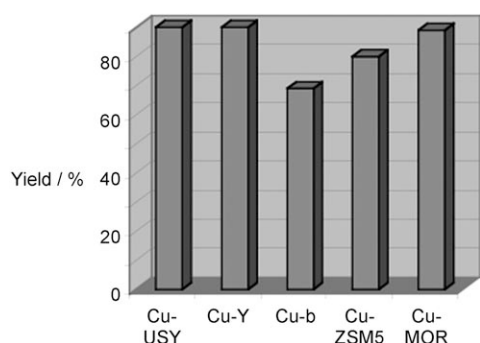


Figure 1. Efficiency of Cu-zeolite-catalyzed cycloaddition in dependence on zeolite nature.

which two molecules must meet within zeolite pores, cage-type zeolites having larger pore size were better catalysts than the smaller channel zeolites (Figure 1). However, size discrimination was clearly not the sole factor since Cu mordenite, which has the smallest pores in one of its channel systems, proved almost as effective as Cu-Y and Cu-USY (Figure 1).

Unexpectedly, it seemed that the catalyst efficiency of the modified zeolites could be correlated to the Si/Al ratio (Figure 2). The lower the Si/Al ratio, the better the catalyst.

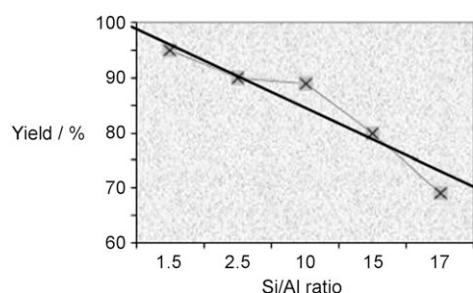


Figure 2. Efficiency of Cu-zeolite-catalyzed cycloaddition in dependence on zeolite Si/Al ratio.

Since this ratio is linked to the number of acidic sites, and thus to the number of copper ions in the zeolites, such correlation could correspond to the accessibility of the reagents to copper ions. The activity of copper loaded in zeolites is known to be dependent on its location within zeolite framework.<sup>[16]</sup>

**Catalyst recycling:** An important and useful feature of any heterogeneous catalyst is its recovery and recyclability. The Cu-modified zeolites used in the present study could easily be recovered through a simple filtration over Nylon membrane. A simple washing process allowed the organic materials and the zeolite to be recovered.

Recyclability was examined by performing the cycloaddition reaction between the azomethine ylide **1a** and ethyl propiolate (**2a**) several times with the same Cu<sup>I</sup>-USY catalyst. After each run, the catalyst was recovered by filtration

and regenerated by heating before being reused in the next run.<sup>[17]</sup> As shown in Figure 3, the Cu<sup>I</sup>-USY catalyst could be recycled at least up to six times without dramatic changes. It seems, however, that every two runs a slight decrease in yield occurred, but the catalyst was still active after the sixth reuse, still giving the product with a reasonable 75 % yield.

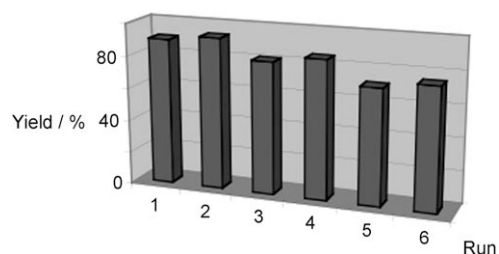
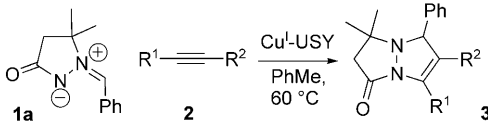


Figure 3. Cu<sup>I</sup>-USY recycling and reuse for the cycloaddition of **1a** with ethyl propiolate.

**Scope and limitations:** In one series of experiments, the readily available (*Z*)-1-benzylidene-5,5-dimethylpyrazolidin-3-one ylide (**1a**) was treated with various alkynes **2a–i** bearing different groups in the presence of Cu<sup>I</sup>-USY as catalyst (Table 3). As for the Dorn cycloaddition and the version of Fu et al., alkynes bearing an electron-withdrawing group proved to be most reactive. Ethyl propiolate (**2a**) gave the expected adduct **3a** in high yield and high regioselectivity (Table 3, entry 1). Propargylic ketones such as **2b** were also good dipolarophiles under these conditions, giving the corresponding diketo bicycle **3b** in high yield (Table 3, entry 2). The latter was however slightly lower than with propiolates (Table 3, entry 2 versus entry 1). Nevertheless, a single isomer was also detected in this case, that is, the regioselectivity of this Cu<sup>I</sup>-zeolite catalyzed cycloaddition is high. The corresponding propargylic alcohol **2c** did not give the expected adduct, even after prolonged reaction time (Table 3, entry 3). To be sure that this lack of transformation was not due to some size discrimination by the zeolite, the simplest methyl propargyl ether (**2d**) was used under the same conditions (Table 3, entry 4). Since no reaction took place in this case and hyperconjugation slightly decreases the electron density on the alkyne, such Cu<sup>I</sup>-zeolite-catalyzed cycloaddition clearly requires acetylenic derivatives bearing strongly electron withdrawing groups.

To check the extent of such electronic effects, we subjected phenylacetylene (**2e**) and derivatives thereof bearing electron-donating (**2f**) or electron-withdrawing groups at the *para* position (**2g**) to the same conditions. Parent compound **2e** and compound **2f** having an electron-donating substituent did not react (Table 3, entries 5 and 6). Compound **2e** was also a poorly reactive alkyne under the conditions of Fu et al.; it required heating and longer reaction time and gave a mixture of diastereoisomers. In contrast, 4-trifluoromethylphenylacetylene (**2g**) exhibiting an electron-withdrawing group rapidly underwent cycloaddition in good

Table 3. Cu<sup>I</sup>-zeolite catalyzed cycloaddition of pyrazolidinone ylide **1a** with various alkynes **2**.<sup>[a]</sup>



Entry	Dipolarophile	<b>2</b>	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[b,c]</sup>	Adduct
1		<b>2a</b>	4	90	
2		<b>2b</b>	4	77	
3		<b>2c</b>	4	0 <sup>[d]</sup>	–
4		<b>2d</b>	4	0 <sup>[d]</sup>	–
5		<b>2e</b>	48	0 <sup>[d]</sup>	–
6		<b>2f</b>	4	0 <sup>[d]</sup>	–
7		<b>2g</b>	4	68	 <b>3c</b> ( <b>3c/4</b> 70:30)
8		<b>2h</b>	48	0 <sup>[f]</sup>	–
9		<b>2i</b>	48	0 <sup>[f]</sup>	–

[a] Reactions performed with 1 equiv of **1a**, 1.2 equiv of **2**, and 5 mol% Cu<sup>I</sup>-USY.<sup>[15]</sup> in 2 mL of toluene at 60 °C. [b] Yields of isolated pure product. [c] Only one regioisomer was formed and isolated unless otherwise noted. [d] No further transformation on prolonged reaction time, and the starting materials were recovered. [e] The starting materials were essentially recovered. [f] Decomposition occurred, and unidentified byproducts were formed.

yield (Table 3, entry 7 versus entries 5 and 6). However, two regioisomers were produced, of which the major one **3c** was that solely observed in the preceding reactions (Table 3, entry 7 versus entries 1 and 2). The two isomers **3c** and **4** could be easily distinguished by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, through the multiplicity of their vinylic and benzylic protons.

Disubstituted alkynes **2h** and **2i** could not be transformed into the corresponding bicyclic heterocycles, and only degradation products formed after prolonged reaction time (Table 3, entries 8 and 9).

In a second series of experiments, various pyrazol-3-one ylides **1b–j** were treated with the most reactive alkyne under our conditions, that is, ethyl propiolate (**2a**; see Table 3) in the presence of Cu<sup>I</sup>-USY as catalyst (Table 4). The unsubstituted (*Z*)-1-benzylidenepyrazol-3-one ylide (**1b**) proved to be as reactive as its disubstituted analogue **1a** and gave the expected adduct with ethyl propiolate (**3d**) over 4 h and in high yield (Table 4, entry 1).

The mono-substituted (*Z*)-1-benzylidene-5-methylpyrazol-3-one ylide **1c** also gave the expected adduct **3e**. The yield was, however, lower due to some degradation of this adduct (Table 4, entry 2 versus entry 1). Interestingly, a single regio- and diastereoisomer was isolated. The NOESY correlations revealed a *syn* relative stereochemistry for the methyl and phenyl groups in this adduct (Scheme 3). Such stereochemical relationship in **3e** suggested propiolate addition *anti* to the methyl group in **1c** (Scheme 3).

The nature of the substituent at the dipole end was varied in order to explore the frontier orbital control typical of uncatalyzed [3+2] cycloadditions. Benzaldehyde derivatives bearing electron-donating or -withdrawing groups were thus condensed with 5,5-dimethylpyrazol-3-one to give a series of pyrazol-3-one ylides with variously substituted phenyl groups at the 1-position.

Halogenated derivatives **1d** and **1e** reacted as readily as their parent compound **1a** to yield the corresponding adducts **3f** and **3g** in the same reaction time and with similar high yields (Table 4, entries 3 and 4,

versus Table 1, entry 1). Interestingly, the fluorinated compound having the more electron-withdrawing group gave the highest yield, while the less electronegative chloride gave the lowest (Table 4, entry 3 versus 4), and this suggests a correlation between reaction efficiency and the electronic properties of the substituent. This effect was confirmed by the reaction of compounds bearing electron-donating groups of increasing strength. The *para*-methoxyphenyl derivative **1f** indeed gave the expected cycloadduct **3h**, but in lower yield than achieved with the halogenophenyl derivatives **1d** and **1e** (Table 4, entry 5 versus entries 3 and 4). The *para*-aminophenyl derivative **1g** proved far less reactive and only approximately one-third of the starting material was converted within the same duration, giving the corresponding adduct **3i** in modest yield (Table 4, entry 6).

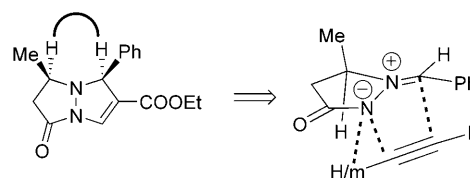
These results clearly showed the influence of electronic effects on the Cu<sup>I</sup>-zeolite-catalyzed cycloaddition of pyrazol-3-one ylides. The more electron-withdrawing the substituent at the dipole end, the more efficient the reaction and the



Table 4. Cu<sup>I</sup>-USY-catalyzed cycloaddition of various **1** with ethyl propiolate.<sup>[a]</sup>

Entry	Dipolarophile	Yield [%] <sup>[b,c]</sup>	Adduct
1		80	
2		63	
3		90	
4		82	
5		67	
6		30 <sup>[d,e]</sup>	
7		70	
8		63	
9		50 <sup>[f]</sup>	

[a] Reactions performed with 1 equiv of **1**, 1.2 equiv of **2a**, and 5 mol % Cu<sup>I</sup>-USY<sup>[15]</sup> in 2 mL of toluene at 60 °C. [b] Yields of isolated pure product. [c] Only one regioisomer was formed and isolated. [d] No further transformation on prolonged reaction time. [e] The starting materials were essentially recovered. [f] Decomposition occurred, and unidentified byproducts were formed.

Scheme 3. NOESY correlations establishing the relative stereochemistry of **3e** and suggesting possible transition states.

better the yield over the same reaction time (Table 4, entries 3–6). However, an experiment carried out with the *meta*-methoxyphenyl-substituted ylide **1h** revealed that such electronic influence might not be the sole parameter. Indeed, **1h** reacted as effectively as its *para*-substituted analogue **1f**, despite the weaker electronic effect of the methoxy group at that position (Table 4, entry 7 versus entry 5).

Pyrazol-3-one ylides **1i** and **1j** substituted by alkyl group at the dipole end also gave the corresponding adducts **3k** and **3l** (Table 4, entries 8 and 9). Under the same conditions, these 1-alkylenepyrazol-3-one ylides reacted almost the same as the methoxyphenyl-substituted derivative **1f**, as expected from a dipole bearing a slightly electron donating group (Table 4, entry 8 versus entry 5). In the case of cyclohexyl derivative **1j**, some decomposition occurred and led to a reduced yield of the adduct and to side products (Table 4, entry 9).

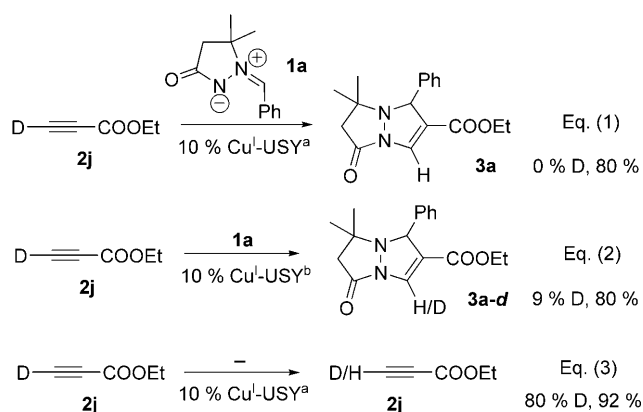
**Mechanism:** As for other copper(I)-catalyzed [3+2] cycloadditions, copper acetylides have been postulated as intermediates.<sup>[9–11]</sup> Whether the mechanism of the present copper(I)-zeolite catalyzed Dorn cycloaddition is similar could easily be checked through experiments with deuterated alkynes. With such starting materials, no deuterium should be recovered in the adduct if copper acetylides are involved.

Ethyl deuteriopropiolate (**2j**) was thus prepared and treated with ylide **1a** in the presence of a catalytic amount of Cu<sup>I</sup>-USY. The bicyclic heterocycle **3a** was obtained with a yield similar to the one previously obtained (see Table 3, entry 1), but no deuterium could be found in this adduct [Scheme 4, Eq. (1)]. This result is in favor of acetylide formation during the course of the reaction, as are the results obtained with disubstituted alkynes.

However, H/D exchange in ethyl deuteriopropiolate prior to the cycloaddition could not be excluded in zeolites. Indeed, copper(I)-USY prepared at 350 °C still contains approximately 20% of protons in its active sites. Therefore, these residual acidic protons could be responsible for some H/D exchange with relatively labile protons.

To check this hypothesis, **2j** was subjected to the same conditions but without any dipole. Only a slight decrease in deuterium content was observed [Scheme 4, Eq. (3)], that is, H/D exchange occurred to an extent which corresponds to the amount of protons remaining in Cu<sup>I</sup>-USY.

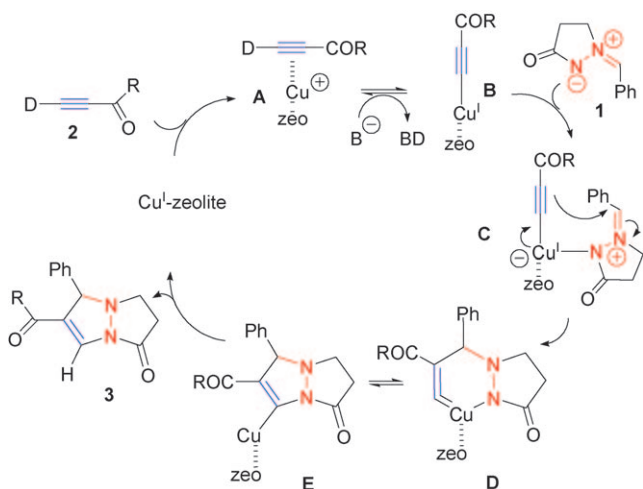
Further, **2j** was again treated with ylide **1a** but in the presence of deuterated copper(I) zeolite.<sup>[18]</sup> No H/D ex-



Scheme 4. Cycloadditions with deuterated ethyl propiolate catalyzed by either regular copper(I) zeolite (a) or deuterated copper(I)-zeolite (b).

change can occur on **2j** if the starting zeolite is already deuterated. The deuterium label should thus be retained during the reaction if no other process occurs, but should disappear if acetylide is formed.  $Cu^I-USY$  obtained from a deuterated zeolite,<sup>[18]</sup> catalyzed the cycloaddition as well as regular  $Cu^I-USY$ , but loss of deuterium was observed [Scheme 4, Eq. (2)].

These results clearly showed that the mechanism of the copper-zeolite catalyzed cycloaddition of azomethine imines is similar to those other copper-catalyzed cycloadditions, and probably involves a copper acetylide.<sup>[9–11]</sup> The copper acetylide (**B** in Scheme 5) is probably produced from the initial  $\pi$  complex **A** through hydrogen (deuterium) abstraction. The base able to do so could be the azomethine ylide **1**, but not the zeolite oxygen atoms, since **2j** was mostly recovered in the presence of zeolite alone [see Scheme 4, Eq. (3)]. The thus-formed copper acetylide would then interact with the azomethine ylide, most probably through the negatively charged nitrogen atom, giving cuprate-like complex (**C**). This would then rearrange to a putative six-membered met-



Scheme 5. Proposed mechanism for copper(I)-zeolite-catalyzed cycloaddition of azomethine ylide with activated alkyne.

allacycle, which could evolve to a bicyclic vinyl copper species, which on hydrolysis yields the adduct **3**. Other routes, such as nucleophilic addition of the azomethine ylide to the propiolate unit in **A**, **B**, or **C**, which should also give **E**, can not be ruled out at this stage.

## Conclusion

We have shown for the first time that copper(I)-modified zeolites can be used as catalysts for [3+2] cycloaddition of pyrazolo-3-one ylides with alkynes. This heterogeneous method offers mild and efficient access to tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-3-ones with a reasonably wide scope, tolerates various functional groups, and gives high regioselectivity. Moreover, this heterogeneous copper(I)-modified zeolite catalyst can be reused six times without significant loss of activity. Experiments with labeled materials suggested a mechanism involving a copper acetylide as intermediate.

## Experimental Section

**General:** All starting materials were commercial and were used as received; pyrazolidin-3-ones **1a–j** were prepared according to known procedures (see Supporting Information for details).<sup>[19]</sup> The reactions were monitored by thin-layer chromatography on silica plates (silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) by using UV light and *p*-anisaldehyde for visualization. Column chromatography was performed on silica gel 60 (0.040–0.063 mm, Merck) with ethyl acetate/cyclohexane as eluent. Evaporation of solvents was conducted under reduced pressure below 30°C unless otherwise noted. Melting points were measured in open capillary tubes and are uncorrected. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer FTIR 1600 spectrometer (KBr disk). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300 or 400 spectrometers. Chemical shifts are reported relative to residual solvent as an internal standard (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm for <sup>1</sup>H and 77.0 ppm for <sup>13</sup>C; CD<sub>3</sub>OD: 3.31 ppm for <sup>1</sup>H and 49.15 ppm for <sup>13</sup>C). Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiments. Electron impact (EI) and electrospray ionization (ESI) low/high-resolution mass spectra (MS) were obtained from the mass spectrometry department of the Service Commun d'Analyses, Institut de Chimie, Strasbourg.

**Preparation of Cu<sup>I</sup>-USY and other Cu<sup>I</sup> zeolites:** Commercial NH<sub>4</sub>-USY was loaded in an oven and heated at 550°C for 4 h giving H-USY. 1 g of H-USY and 475 mg of CuCl (1.1 equiv) were mixed in a mortar and charged into a closed reactor. Heating the mixture of powders at 350°C for 3 d under a nitrogen flow quantitatively yielded Cu<sup>I</sup>-USY. The same procedure was applied to other zeolites.<sup>[14]</sup> Such modified zeolites have been characterized.<sup>[14]</sup>

**General procedure for Cu<sup>I</sup>-zeolite catalyzed [3+2] cycloaddition of azides and terminal alkynes:** Pyrazolidin-3-one ylide **1** (0.4 mmol, 1.0 equiv) and then alkyne **2** (0.48 mmol, 1.2 equiv) were added to a suspension of Cu<sup>I</sup>-USY (7 mg, 0.05 equiv)<sup>[15]</sup> in 2 mL of toluene. After 4 h of stirring at 60°C (unless otherwise stated), the mixture was cooled to room temperature, and the catalyst was removed by filtration over Nylon membrane (0.20  $\mu$ m). Solvent evaporation provided the resulting crude product. Column chromatography was performed when necessary.

**Ethyl 6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-2-carboxylate (3a):** Yellow oil, 90% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 2H), 5.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.13–3.98 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 15.9 Hz), 1.24 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 ppm (s, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.6, 166.4, 142.0, 129.2, 128.3, 127.8, 127.7, 117.3, 64.5, 64.4, 60.3, 49.4, 24.9, 19.0, 14.0 ppm; FTIR (neat): 3556, 3074, 2979, 2937, 1686, 1596, 1544, 1502, 1455, 1404, 1374, 1355, 1318, 1275, 1252, 1222, 1208, 1169, 1115, 1094, 1039, 1025, 994, 976, 919  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : 323.1366 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 323.1372.

**6-Isobutryryl-3,3-dimethyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[1,2-a] pyrazol-1(5H)-one (3b)**: Yellow oil, 77% yield. M.p. 129°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.34–7.24 (m, 3H), 5.51 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.93–2.85 (m, 2H), 2.38 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.98 ppm (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 200.0, 167.3, 142.1, 128.3, 128.0, 127.6, 125.1, 64.5, 49.3, 37.0, 24.9, 19.7, 18.9, 18.4 ppm; FTIR (neat): 3081, 3058, 3029, 2965, 2930, 2871, 1719, 1674, 1638, 1578, 1534, 1495, 1464, 1455, 1394, 1374, 1363, 1339, 1310, 1289, 1271, 1211, 1151, 1120, 1099, 1084, 1043, 1029, 1008, 988, 943  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : 321.1573 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 321.1555.

**3,3-Dimethyl-5-phenyl-6-(4-trifluoromethylphenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one (3c)**: Yellow oil, 49% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42 (m, 10H), 5.66 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.90 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.39 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.17 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.1, 141.3, 135.8, 131.1, 128.9, 128.2, 127.4, 125.4, 125.3, 124.4, 119.1, 66.0, 64.1, 63.6, 50.0, 49.8, 29.4, 25.2, 19.5 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2975, 2930, 1713, 1667, 1617, 1557, 1495, 1445, 1410, 1371, 1321, 1235, 1162, 1108, 1064, 1016, 959, 923  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 411.1081 [ $M+\text{K}^+$ ]; found: 411.1242.

**3,3-Dimethyl-5-phenyl-7-(4-trifluoromethylphenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one (4)**: Yellow oil, 19% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.72–7.26 (m, 9H), 5.44 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.39 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.03 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 2.45 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.17 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.6, 142.2, 130.2, 128.7, 128.3, 128.2, 127.5, 127.4, 125.8, 124.9, 116.1, 107.7, 64.2, 62.7, 50.9, 26.9, 20.4 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2976, 2928, 1707, 1667, 1619, 1555, 1484, 1444, 1410, 1370, 1320, 1215, 1162, 1107, 1063, 1016, 959  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 373.1522 [ $M+\text{H}^+$ ]; found: 373.1550.

**Ethyl 6,7-dihydro-5-oxo-1-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3d)**: Yellow oil, 80% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51–7.52 (m, 1H), 7.39–7.25 (m, 5H), 5.14 (s, 1H), 4.13–3.97 (m, 2H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.05–3.01 (m, 1H), 2.96–2.84 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 1.13–1.10 ppm (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.3, 163.3, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 118.3, 73.4, 60.6, 52.0, 36.1, 14.3 ppm.

**Ethyl 6,7-dihydro-7-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3e)**: Yellow solid, m.p. 92–93°C, 63% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46–7.23 (m, 5H + 1H), 5.14 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.10–3.94 (qd,  $J$  = 7.1 Hz, 11 Hz, 2H), 3.41 (qdd,  $J$  = 6, 6.2, 12.1 Hz, 1H), 2.72–2.54 (m, 2H), 1.10 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.05 ppm (d,  $J$  = 6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.17, 163.45, 140.96, 128.84, 128.3, 128.09, 127.97, 117.82, 117.6, 63.58, 60.35, 42.94, 17.43, 14.04 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3075, 2971, 2928, 1693, 1596, 1429, 1302, 1245, 1184, 1102, 1012, 957, 928, 899, 867, 843  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : 309.1215 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 309.1365.

**Ethyl 1-(2-fluorophenyl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3f)**: Yellow solid, m.p. 104°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.59 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.07–7.00 (m, 1H), 5.86 (d,  $J$  = 1.2 Hz), 4.13–3.98 (m, 2H), 2.83 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 2.39 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.2, 163.3, 161.9, 158.6, 129.9, 129.2, 124.4, 116.2, 115.3, 115.0, 64.4, 60.4, 57.0, 49.3, 26.8, 24.6, 19.1, 13.9 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2978, 2932, 1697, 1603, 1556, 1489, 1440, 1384, 1362, 1322, 1288, 1256, 1223, 1204, 1172, 1119, 1094, 1035, 1010, 937  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$ : 341.1272 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 341.1226.

**Ethyl 1-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3g)**: Yellow oil, 82% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.42–7.15 (m, 4H), 5.44 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.14–4.00 (m, 2H), 2.87 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.40 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.13 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.2, 163.7, 140.6, 133.6, 129.2, 138.5, 116.8, 64.3, 63.9, 60.4, 49.3, 24.9, 19.0, 14.0 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2979, 2932, 1699,

1602, 1573, 1541, 1497, 1454, 1384, 1367, 1322, 1211, 1174, 1089, 1029, 1015, 978, 934  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : 373.0729 [ $M+\text{K}^+$ ]; found: 373.0887.

**Ethyl 6,7-dihydro-1-(4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3h)**: Yellow oil, 67% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 4.12–3.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 2.37 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 ppm (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.2, 163.7, 159.1, 134.1, 128.9, 117.4, 113.6, 64.2, 63.9, 60.3, 55.1, 49.4, 26.8, 24.9, 19.9, 14.0 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3079, 2964, 2933, 1728, 1686, 1600, 1511, 1459, 1439, 1409, 1374, 1358, 1324, 1282, 1245, 1224, 1200, 1169, 1119, 1097, 1034, 1001, 979, 930  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : 353.1472 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 353.1462.

**Ethyl 1-(4-diethylaminophenyl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3i)**: Yellow oil, 30% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.47 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.36 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 4.14–3.99 (m, 2H), 3.31 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 2.85 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.35 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.21–1.11 ppm (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.6, 163.9, 147.4, 128.9, 128.6, 128.4, 117.7, 111.4, 64.3, 64.0, 60.2, 49.5, 44.2, 24.9, 19.0, 14.1, 12.6 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2968, 2927, 2869, 1721, 1697, 1596, 1571, 1518, 1454, 1412, 1381, 1370, 1356, 1319, 1286, 1254, 1230, 1191, 1167, 1150, 1116, 1089, 1035, 1005, 978, 940  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ : 394.2101 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 394.2026.

**Ethyl 6,7-dihydro-1-(3-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3j)**: Yellow oil, 70% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.03–6.99 (m, 2H), 6.83–6.79 (m, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 4.13–3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.47 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 ppm (t,  $J$  = 14.4 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.5, 163.6, 159.0, 143.6, 129.2, 129.0, 120.2, 117.1, 113.5, 113.1, 64.4, 60.3, 55.2, 49.3, 24.9, 19.0, 14.0 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2976, 2935, 2836, 1695, 1599, 1544, 1489, 1463, 1435, 1384, 1362, 1318, 1258, 1223, 1202, 1174, 1150, 1118, 1097, 1038, 1009, 951  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : 353.1472 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 353.1449.

**Ethyl 6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1-pentyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3k)**: Yellow oil, 63% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42 (d,  $J$  = 1.5 Hz), 4.42–4.38 (m, 1H), 4.22–4.19 (m, 2H), 3.11–3.06 (m, 1H), 2.79 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.28 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 7H), 1.03 (s, 3H), 0.90–0.85 ppm (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.0, 168.9, 131.4, 116.1, 65.1, 60.6, 60.3, 48.8, 35.5, 31.7, 24.9, 24.4, 22.5, 18.2, 14.2 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2957, 2931, 2871, 1699, 1606, 1543, 1466, 1405, 1362, 1332, 1253, 1203, 1173, 1118, 1097, 1081, 1023, 948  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : 317.1836 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 317.1842.

**Ethyl 1-cyclohexyl-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylate (3l)**: Yellow oil, 50% yield. M.p. 99°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (s, 1H), 4.18–4.13 (m, 4H), 2.73 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 2.20 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 1.70–1.67 (m, 2H), 1.61–1.58 (m, 2H), 1.47–1.44 (m, 2H), 1.26–1.16 (m, 8H), 1.08–1.03 (m, 3H), 0.92 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.9, 164.2, 133.2, 114.1, 65.8, 65.4, 48.1, 41.3, 30.2, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 24.9, 17.6, 14.2 ppm; FTIR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3085, 2926, 2852, 1735, 1684, 1603, 1410, 1383, 1371, 1354, 1329, 1315, 1299, 1287, 1266, 1257, 1223, 1207, 1173, 1117, 1103, 1030, 1000, 976, 923  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : 329.1836 [ $M+\text{Na}^+$ ]; found: 329.1803.

## Acknowledgements

A.S.S.S. and M.K. thank the Loker Institute for financial support. The authors gratefully acknowledge financial support from the CNRS and the French Ministry of Research.

- [1] a) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) G. Varvounis, Y. Fiamegos, G. Piliadis, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *80*, 75–165; c) J. Elguero, *Pyrazoles: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 3* (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Elsevier, Oxford, **1996**, pp. 1–75.
- [2] For the earliest contributions, see: a) L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, R. E. Holmes, C. J. Barnett, R. J. Ternansky, Eur. Pat. Appl. EP 202046 [*Chem. Abstr.* **1986**, *106*, 119880] b) L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, J. W. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 285–288; c) L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4007–4013; d) R. J. Ternansky, S. E. Draheim, A. J. Pike, F. T. Counter, J. A. Eudaly, J. S. Kasher, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3224–3229.
- [3] For reviews, see: a) M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, *Curr. Medicinal Chem. Anti-infect. Agents* **2003**, *2*, 287–302; b) S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789; c) J. Marchand-Brynaert, L. Ghosez in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics* (Eds.: G. Lukacs, M. Ohno), Springer, Berlin, **1990**.
- [4] a) R. Fischer, T. Bretschneider, E. R. F. Gesing, D. Feucht, K.-H. Kuck, P. Loesel, O. Malsam, C. Arnold, T. Auler, M. J. Hills, H. Kehne, PCT Int. Appl. WO 2005016873 [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 261530]; b) E. M. Kosower, A. E. Radkowsky, A. H. Fairlamb, S. L. Croft, R. A. Nea, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 659–671.
- [5] S. Hatayama, K. Hayashi, M. Honma, I. Takahashi, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2002220338 [*Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 150215].
- [6] A. Bhandari, E. E. Boros, D. J. Cowan, A. L. Handlon, C. E. Hyman, J. A. Oplinger, M. H. Rabinowitz, P. S. Turnbull, PCT Int. Appl. WO 2003076440 [*Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 261291].
- [7] E. M. Kosower, E. Hershkowitz, Isr. Patent ISXXAQ IL 94658 [*Chem. Abstr.* **1994**, *122*, 214077].
- [8] a) H. Dorn, A. Otto, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3287–3301; b) H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 196–196; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 214–215.
- [9] a) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105–1150; b) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887–2902.
- [10] a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778–10779; b) A. Suárez, C. W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244–11245.
- [11] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [12] a) S. Chassaing, M. Kumarraja, A. Sani Souna Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883–886; b) S. Chassaing, A. Sani Souna Sido, A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713–6721; c) A. Alix, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8922–8929.
- [13] a) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5911–5914; b) S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3889–3892; c) A. Sani Souna Sido, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Appl. Catal. A* **2008**, *336*, 101–108; M. K. Patil, M. Keller, M. B. Reddy, P. Pale, J. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4440–4445.
- [14] Z. Li, K. Xie, R. C. T. Slade, *Appl. Catal. A* **2001**, *209*, 107–115.
- [15] 5 mol% catalyst corresponds to around 5 mol% Cu<sup>I</sup> species based on the theoretical number of native acidic sites of the corresponding H-zeolite. For a recent method of determination of Brønsted acid sites on zeolites, see: B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *Catal. Lett.* **2004**, *93*, 81–84.
- [16] a) N. Jardillier, E. A. Villagomez, G. Delahay, B. Le Coq, D. Berthomieu, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 16413–16421; b) B. Le Coq, G. Delahay, R. Durand, D. Berthomieu, E. A. Villagomez, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 11062–11068; c) S. Kieger, G. Delahay, B. Le Coq, B. Neveu, *J. Catal.* **1999**, *183*, 267–280.
- [17] Without thermal regeneration, the zeolite catalyst proved less efficient after a few runs, probably due to coke buildup in the zeolite pores.
- [18] Deuterated zeolites were prepared through H/D exchange from native H-zeolites. For a typical procedure, see: M. Haouas, S. Walspurger, F. Taulelle, J. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 599–606; S. Walspurger, Y. Sun, A. Sani Souna Sido, J. Sommer, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 18368–18373.
- [19] a) E. Schmitz, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1495–1496; b) R. Grashey, R. Huisgen, K. K. Sun, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 74–79; c) S. T. Perri, S. C. Slater, S. G. Toske, J. D. White, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6037–6040.

Received: October 23, 2008

Published online: ■ ■ ■, 2009

# Conclusion Générale

---

Les travaux présentés dans ce manuscrit concernent l'application des acides solides types-zéolithes dans la pétrochimie et la synthèse organique fine. Les catalyseurs zéolithiques montrent par leurs propriétés intrinsèques acides et leurs propriétés après modifications une grande souplesse dans leur utilisation, un avantage non négligeable pour l'environnement en remplacement des superacides et permettent le recyclage des catalyseurs.

La combinaison du marquage isotopique (au deutérium) et la spectroscopie RMN (des noyaux  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) a été utilisée pour comprendre les processus mécanistiques impliqués dans la réactivité des hydrocarbures. Avec cette technique nous avons étudié l'échange H/D de petits alcanes ( $\text{C}_4\text{-C}_7$ ) sur des acides solides type zéolithes à température ambiante. Ainsi l'échange H/D à température ambiante entre les zéolithes et les isoalcanes comme l'isobutane, 2-MP, 3-MP et 3EP n'est pas lié à l'accessibilité des protons à la surface du catalyseur, plutôt lié à la réactivité de ces isoalcanes résultant de leur structure moléculaire. Cet échange implique la présence d'un carbocation adsorbé sur la surface, en équilibre avec l'oléfine correspondante par un processus rapide de protonation / reprotonation avant la désorption par transfert d'hydrure. Cette interprétation est étayée par les réactions secondaires (isomérisations et migrations d'hydrures) observées lors des échanges H/D opérés à une température supérieure ou égale à  $50^\circ\text{C}$ , et à température ambiante sur une longue durée avec un isoalcane plus sensible comme le 3-EP. Les expériences de piégeage d'alkoxonium résiduel et d'incorporation de deutérium par transfert d'hydrure apportent des preuves définitives du passage par un carbocation.

L'étude comparative sur la cyclisation des arylvinylcétones nous renseigne à la fois sur l'aspect mécanistique des transformations, la spécificité et l'efficacité de chaque matériau. Les matériaux du type zéolithe sont capables de conduire des transformations chimiques tout comme les milieux superacides liquides. Ainsi, avec la H-USY, les réactions de cyclisation intramoléculaire des arylvinylcétones en indanones, d'addition ou de réduction régiosélective vers des squelettes dihydrochalcones aboutissent à des rendements satisfaisant une fois les conditions réactionnelles optimisées. Ces transformations chimiques permettent ainsi un accès facile aux dérivées chalcones, indanones et dihydrochalcones dans des conditions plus respectueuses de l'environnement et sont faciles à mettre en place. En évitant toute atteinte à l'écosystème, les réactions en milieux zéolithes s'inscrivent dans le développement durable. Elles ouvrent des possibilités à une exploitation à grande échelle et les informations mécanistiques qu'elles offrent un argument fort pour une utilisation progressive dans les transformations chimiques plus fines.

La dernière partie de ces travaux montre que les catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes peuvent être utilisés comme catalyseurs en chimie organique. Avec chaque catalyseur, nous avons développé un système catalytique sans ligands, efficace pour la cycloaddition [3+2] d'azotures et d'alcynes terminaux de Huisgen. Ce système hétérogène offre une transformation de grande qualité, alliant une large compatibilité de divers fonctions chimiques, une grande régiosélectivité et des rendements élevés. Les isomères 1,4-substitué-1,2,3-triazoles sont produits exclusivement et le recyclage du catalyseur a été effectué jusqu' à trois fois sans perte d'efficacité. Les dernières investigations menées suggèrent quant à elles un mécanisme réactionnel différent de la réaction de click classique. L'extension de ce système catalysé par les Cu<sup>1</sup>-zéolithes à la cycloaddition de Dorn d'azométhine imine et d'alcynes terminaux a été aussi concluante montrant une grande régiosélectivité et une durée de vie du catalyseur élevé. En plus l'utilisation de Cu<sup>1</sup>-zéolithes va vers le sens d'une simplification de la récupération des produits et du protocole expérimental dans l'esprit de « click chemistry ».

# **PARTIES EXPERIMENTALES**

---



## CHAPITRE-04: « Click Chemistry in zeolites » Huisgen cycloaddition.

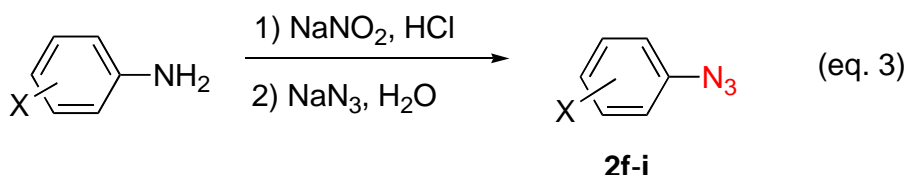
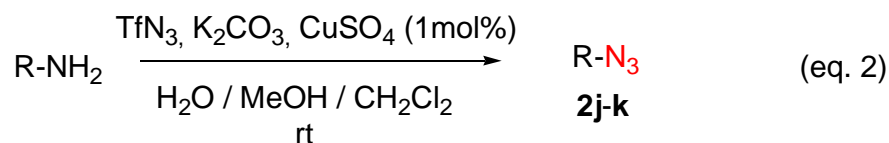
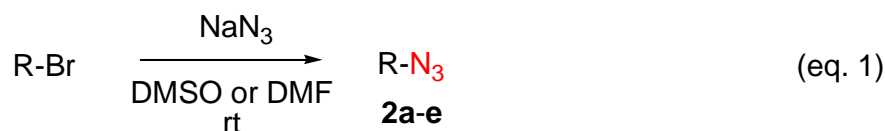
General:

All starting materials were commercial and were used as received. The reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on silica plates (silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) using UV-light and *p*-anisaldehyde for visualization. Column chromatographies were performed on silica gel 60 (0.040-0.063 mm, Merck) using mixtures of ethyl acetate and cyclohexane as eluents. – Evaporations of solvents were conducted under reduced pressure at temperatures less than 30°C unless otherwise noted. - Melting points (M.p.) were measured in open capillary tubes and are uncorrected. – IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer FTIR 1600 spectrometer (KBr disc) and values are reported in cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. Chemical shifts  $\delta$  and coupling constants *J* are given in ppm and Hz, respectively. Chemical shifts  $\delta$  are reported relative to residual solvent as an internal standard (chloroform-*d*<sub>1</sub>: 7.26 ppm for <sup>1</sup>H and 77.0 ppm for <sup>13</sup>C; methanol-*d*<sub>4</sub>: 3.31 ppm for <sup>1</sup>H and 49.15 ppm for <sup>13</sup>C). Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiments. – Electron impact (EI) and Electrospray (ESIMS) low/high-resolution mass spectra were obtained from the mass spectrometry department of the Service Commun d'Analyses, Institut de Chimie, Strasbourg.

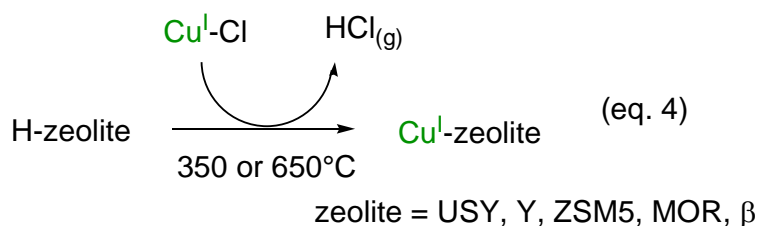
### General experimental procedures

**(i) General procedures for the preparation of starting azides.** Starting azides were prepared using conventional methods: (1) alkyl azides were synthesized from the corresponding bromides by nucleophilic substitution with sodium azide in DMSO or DMF (**2a-e**) (eq. 1)<sup>[1]</sup> or from the corresponding amines by diazo transfer (**2j** and **2k**) (eq. 2)<sup>[2]</sup>; (2) aryl azides were synthesized from the corresponding anilines by a Sandmeyer reaction, *i.e.* substitution of the amino group by an azido group *via* an aryl diazonium-type intermediate (**2f-i**) (eq. 3).<sup>[3]</sup>



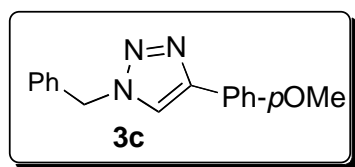


**(ii) General procedure for the preparation of Cu<sup>I</sup>-exchanged zeolite.** Cu<sup>I</sup>-exchanged zeolites were prepared according to a well-established procedure, *i.e.* heating of a mixture CuCl / H-zeolite (zeolite = USY, Y, ZSM5, MOR,  $\beta$ ) in flowing nitrogen at a heating rate of 10°C/min up to the desired temperature (350 or 650°C) (eq. 4).<sup>[4]</sup>



**(iii) General procedure for the Cu<sup>I</sup>-zeolite catalyzed [3+2] cycloaddition of azides and terminal alkynes.** To a suspension of Cu<sup>I</sup>-USY (50 mg, 0.1 equiv)<sup>[5]</sup> in 1.5 mL of toluene were added azides **2** (1.3 mmol, 1.0 equiv) and then alkynes **1** (1.6 mmol, 1.2 equiv). After 15 hours stirring at room temperature (unless otherwise stated), the mixture was extracted overnight with dichloromethane (15 mL). After removing of the catalyst by filtration, solvent evaporation provided the resulting crude product usually at > 95 % purity as judged by NMR. Column chromatography was performed when necessary.

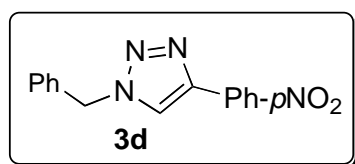
Except for compounds **3c-d**, **3f-g**, **3m** and **3x-y**, all triazoles are known compounds and exhibited spectroscopic data consistent with the previously reported ones in the literature.<sup>[6]</sup>



**1-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazole (3c):**

Using the general procedure, from benzyl azide **2a** and 1-ethynyl-4-methoxybenzene **1c**, the expected triazole **3c** was isolated as an off-white solid. – Yield 69%. – M.p. 145°C. –

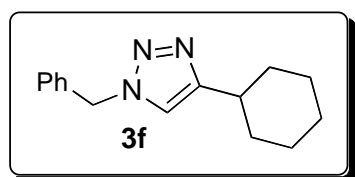
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.74-7.70 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). – <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.6, 148.1, 134.7, 129.1, 128.7, 128.0, 127.0, 123.2, 118.7, 114.2, 55.3, 54.2. – HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O 266.1248, found 266.1234 [*M+H*]<sup>+</sup>.



**1-benzyl-4-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole (3d):**

Using the general procedure, from benzyl azide **2a** and 1-ethynyl-4-nitrobenzene **1d**, the expected triazole **3d** was isolated as a yellow solid. – Yield 64%. – M.p. 168°C. – IR: 1601, 1504,

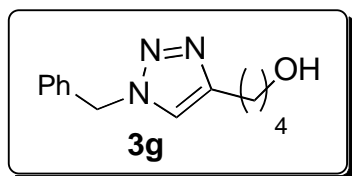
1456, 1330, 1229, 1107. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28-8.24 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 5.61 (s, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>:MeOD 1:1): δ = 147.9, 146.5, 137.2, 134.9, 129.7, 129.5, 128.7, 126.7, 124.8, 122.5, 54.9. – HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O 281.1033, found 281.1039 [*M+H*]<sup>+</sup>.



**1-benzyl-4-cyclohexyl-1H-1,2,3-triazole (3f):**

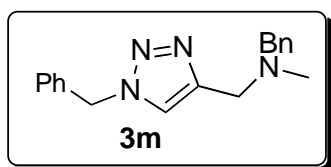
Using the general procedure with a reaction temperature of 80°C, from benzyl azide **2a** and 1-ethynylcyclohexane **1f**, the expected triazole **3f** was isolated as an off-white solid. – Yield 89%. –

M.p. 106°C. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39-7.33 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 4H). – <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.2, 135.0, 129.0, 128.5, 128.0, 119.1, 54.0, 35.3, 33.0, 26.1, 26.0. – HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> 242.1612, found 242.1710 [*M+H*]<sup>+</sup>.



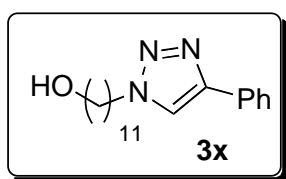
**4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl)butan-1-ol (3g):** Using the general procedure, from benzyl azide **2a** and 5-hexyn-1-ol **1g**, the expected triazole **3g** was isolated as an off-white solid. – Yield 88%. – M.p. 80°C. – IR: 3107, 3056, 4 2931, 2928, 2900, 2861, 1554, 1493, 1453, 1431, 1360, 1332,

1309, 1214. -  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.33-7.28 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 3.60 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), , 1.73-1.66 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.4, 134.7, 128.9, 128.4, 127.8, 120.7, 61.8, 53.8, 31.9, 25.4, 25.1. – HRMS (ESI, positive mode):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$  232.1444, found 232.1473 [ $M+H$ ] $^+$ .



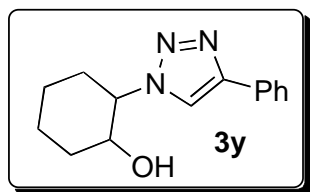
**N-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl)-N-methyl-benzylamine (3m):** Using the general procedure, from benzyl azide **2a** and *N*-(1-ethynylmethyl)-*N*-methyl-benzylamine **1p**, the expected triazole **3m** was isolated as a yellow solid. – Yield 92%. – M.p.

52°C. – IR: 3038, 3024, 2796, 2758, 1493, 1453, 1437, 1418, 1389, 1360, 1329, 1309, 1266, 1220, 1206. -  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.38-7.34 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 7H), 5.52 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.9, 138.6, 134.8, 129.1, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 127.0, 122.3, 61.4, 54.1, 52.1, 42.1. – HRMS (ESI, positive mode):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4$  293.1761, found 293.1738 [ $M+H$ ] $^+$ .



**11-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazole-1-yl)undecan-1-ol (3x):** Using the general procedure, from 11-azidoundecan-1-ol **2j** and phenylacetylene **1a**, the expected triazole **3x** was isolated as an off-white solid. – Yield 78%. – M.p. 113°C. – IR: 3036, 3009, 2931, 2857, 1719, 1604, 1466, 1433, 1359, 1232. –  $^1\text{H}$  NMR (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ :MeOD 1:1):  $\delta$  = 8.02 (s, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.39 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.52 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.14 (m, 15H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :MeOD 1:1):  $\delta$  = 148.4, 130.9, 129.5, 128.9, 126.3, 121.2, 62.8, 51.2, 33.1, 30.9, 30.3, 30.2, 30.0, 29.6, 29.5, 27.1, 26.4. – HRMS (ESI, positive mode):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$  316.2383, found 316.2376 [ $M+H$ ] $^+$ .



**2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazole-1-yl)cyclohexan-1-ol (3y):**

Using the general procedure, from 2-azidocyclohexan-1-ol **2k** and phenylacetylene **1a**, the expected triazole **3y** was isolated as an off-white solid. – Yield 63%. – M.p. 177°C. – IR: 3009, 2946, 2864, 1601, 1484, 1454, 1433, 1353, 1223. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.75 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.55 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.2, 130.5, 128.9, 128.2, 125.7, 119.7, 72.7, 67.2, 33.8, 31.7, 24.9, 24.2. – HRMS (ESI, positive mode): *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>ONa 266.1264, found 266.1249 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

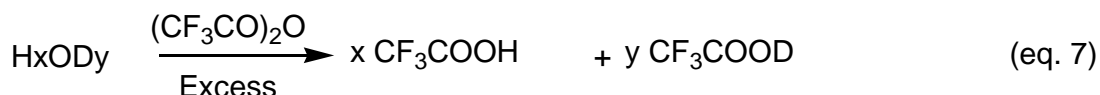
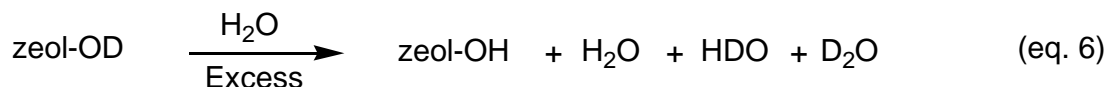
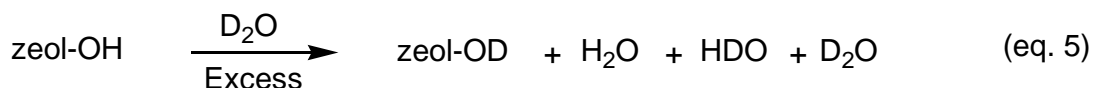
**(iv)- Detailed procedure for the H/D-exchange method to quantify the Brønsted acidic sites in Cu<sup>I</sup>-exchanged zeolites.**

All reactions were performed in an all-glass, grease-free, flow system with a U-shaped reactor as reported elsewhere.<sup>[7]</sup> The temperature was controlled with a thermocouple placed in the catalytic bed and the gas flow was regulated with a Brooks 5850E mass flow controller.

H-zeolites were obtained by calcination of corresponding NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-zeolites at 550°C for 6h. Cu<sup>I</sup>-exchanged zeolites (300mg), prepared at 350°C and 650°C, were activated under dry nitrogen flow respectively at 350°C and 450°C for 1h in order to desorb water present in the void volume.

In both cases of H- and Cu<sup>I</sup>-zeolites (noted zeol-OH in above scheme), the temperature was then lowered to 200°C before starting the H/D titration process, which involves the following steps: (1) deuteration of the catalyst by passing D<sub>2</sub>O gas (about 0.05g) on the catalytic bed through nitrogen flow for 1h at 200°C (eq. 5). D<sub>2</sub>O excess was removed by flushing dry nitrogen at 200°C for 90 min; (2) back-exchange of the deuterated zeolite (zeol-OD) at 200°C for 1h with dry nitrogen previously bubbled through a U-tube containing H<sub>2</sub>O (3% of H<sub>2</sub>O in N<sub>2</sub> stream) (eq. 6). This step was necessary since trifluoroacetic anhydride contains 0.11 mmol of trifluoroacetic acid per gram of anhydride as controlled in blank experiment. For this reason it is desirable to titrate the Brønsted sites by using the anhydride as controlled with the partially exchanged water obtained after the

last step; (3) recovery of the partially exchanged water HxODy composed of H<sub>2</sub>O, D<sub>2</sub>O, HOD in a U-tube cooled at -117°C (eq. 7). The trapped HxODy was weighed and then chemically acylated using trifluoroacetic anhydride (used in a 2-fold excess). The resulting acid solution was transferred under argon to a NMR tube for analysis which was done on a Bruker AM400 spectrometer (400 MHz) after an addition of CDCl<sub>3</sub> (10 wt %)/CHCl<sub>3</sub> mixture as reference. The integration of CF<sub>3</sub>COOH(D) and CH(D)Cl<sub>3</sub> on both <sup>1</sup>H and <sup>2</sup>H spectra allows an accurate quantification of the H/D content of the sample. The acid site density was then calculated based on the H/D ratio measured and the mass of HxODy collected. The total number of acid sites estimated by this method is: (i) 3.71 mmol/g for HUSY (theoretical number being 4.39 mmol/g, 85% of the acidic sites are identified by the method), (ii) 0.81 mmol/g for Cu<sup>I</sup>USY prepared at 350°C, i.e. 79% of native acidic sites are exchanged by Cu<sup>I</sup> during the Cu<sup>I</sup>-H exchange procedure; (iii) 0.13 mmol/g for Cu<sup>I</sup>USY prepared at 650°C, i.e. 96% of native acidic sites are exchanged by Cu<sup>I</sup> during the Cu<sup>I</sup>-H exchange procedure.



### Additional references

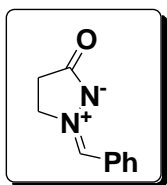
- (1) S. G. Alvarez, M. T. Alvarez, *Synthesis*, **1997**, 413-414.
- (2) C. J. Cavender, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3567-3569; A. Vasella, C. Witzig, J.-L. Chiara, M. Martin-Lomas, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 2073-2077; P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6029-6032.
- (3) C. Sun, R. Bittmann, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2200-2202; F. Pagliai, T. Piraly, E. Del Grosso, R. Di Brisco, G. S. Tron, G. Sorba, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 467-470.
- (4) Z. Li, K. Xie, R. C. T. Slade, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *209*, 107-115.
- (5) Concerning Cu<sup>I</sup>-zeolite, 10 mol % catalyst correspond to 10 mol % Cu<sup>I</sup> species based on the theoretical number of native acidic sites of the corresponding H-zeolite. For a recent method of determination of Brønsted acid sites on zeolites, see: B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, *Catal. Lett.*, **2004**, *93*, 81-84.
- (6) For compounds **3a** and **3k**, see: P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van der Eycken, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4223-4225; For compound **3e**, see: B. Gerard, J. Ryan, B.

- B. Beeler, J. A. Porco Jr., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6405-6411; For compounds **3h** and **3i**, see: L. D. Pachon, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811-815; For compound **3j**, see: G. L'abbé, M. Verbeke, W. Dehaen, S. Toppet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1719-1725; For compound **3t**, see: A. K. Feldman, B. Colasson, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3897-3899; For compound **3u**, see: Y.-B. Zhao, Z.-Y. Yan, Y.-M. Liang, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1545-1549.
- (7) J.-P. Tessonier, B. Louis, S. Walspurger, J. Sommer, M.-J. Ledoux, C. Pham-Huu, *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, *110*, 10390-10395.

## CHAPITRE-05 : «Click Chemistry» Dorn cycloaddition.

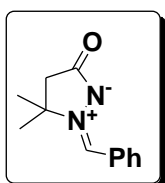
**General:** All air- and moisture-sensitive reactions were carried out under argon. Proton ( $^1\text{H}$  NMR) and Carbon ( $^{13}\text{C}$  NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on the following 300 or 400 MHz instruments. The chemical shifts are given in part per million (ppm) on the delta scale. The solvent peak was used as reference values. For  $^1\text{H}$  NMR:  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm. For  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\text{CDCl}_3 = 77.23$  ppm. Data are presented as follow; chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qt = quintet, m = multiplet), coupling constants (J/Hz) and integration. Assignments were determined either on the basis of unambiguous chemical shifts or coupling patterns, COSY, HMQC, HMBC, ROESY experiments to fully interpreted spectras for related compounds. Infrared spectra were recorded in  $\text{CHCl}_3$  or neat. Wavelengths of maximum absorbance ( $\nu_{\text{max}}$ ) are quoted in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). Mass spectra were recorded by ElectroSpray Ionization (ESI) or Electronic Impact (EI). The parent ions  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  or  $[\text{M}+\text{K}]^+$  are quoted. Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F<sub>254</sub> plates with visualization by ultra violet, potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) and the procedure includes the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*. Reagents and solvents were purified using standard means. Dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was distilled from  $\text{CaH}_2$  under an argon atmosphere; THF was distilled from sodium metal/benzophenone and stored under an argon atmosphere. Toluene, dichloroethane were distilled from  $\text{CaH}_2$  and stored over molecular sieves. All other chemicals were used as received except where otherwise noted in the experimental text. All other extractive procedures were performed using non distilled solvents and all aqueous solution used were saturated.

## I. Synthesis of substrates



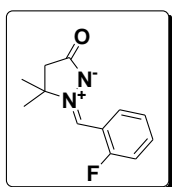
**1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide(1b):** To a solution of Hydrazine monohydrate (1 mL, 20.5 mmol) in 20 mL of ethanol was added dropwise methylacrylate (2 mL, 22.5 mmol). After 3 h stirring at 78°C, the solvent was evaporated and the residue was dissolved in 5 mL of MeOH.

Then Benzaldehyde (3 mL, 30.7 mmol) was added. After 14h stirring, MeOH was evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography with EtOH/EtOAc = 2/10 to afford 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide as white solid (2.1 g, 12.3 mmol, 60%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.31-8.28 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.5, 132.6, 131.8; 131.6, 130.0, 128.7, 58.1, 29.6.

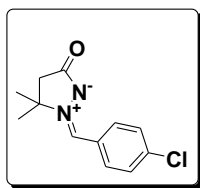


**1-benzylidene-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide(1a):** This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and benzaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide.

White solid, 70% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36-8.33 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.71 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.7, 131.8, 131.6, 129.6, 129.4, 128.7, 73.8, 44.3, 28.9. FTIR (neat) 3074, 2979, 2937, 1685, 1596, 1544, 1502, 1455, 1404, 1374, 1355, 1318, 1275, 1252, 1222, 1208, 1169, 1115, 1094, 1039, 1025, 994, 976, 919  $\text{cm}^{-1}$ . M.p. 143 °C. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 225.0998, found 225.1058.

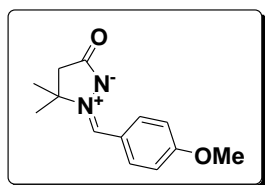


**1-(2-fluorobenzylidene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide (1d):** This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and 2-fluorobenzaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. White solid, 45% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.23-9.29 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 1.73 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  182.0, 162.9, 159.5, 133.5, 132.4, 124.8, 115.0, 114.7, 74.5, 44.2, 29.0. FTIR (neat) 3087, 3023, 2981, 2938, 1664, 1608, 1587, 1564, 1495, 1468, 1455, 1420, 1397, 1379, 1341, 1319, 1299, 1274, 1239, 1223, 1197, 1177, 1155, 1142, 1097, 1033, 993, 946. M.p. 192 °C. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 243.0904, found 243.0954.



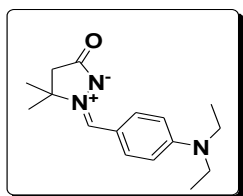
**1-(4-chlorobenzylidene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide (1e):** This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and 4-chlorobenzaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. White solid, 35% yield. <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.0 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.74 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.8, 137.8, 132.7, 129.1, 128.1, 127.9, 74.0, 44.2, 28.9. FTIR (neat) 3243, 3056, 2974, 2930, 2872, 1658, 1584, 1556, 1488, 1470, 1435, 1401, 1372, 1320, 1302, 1286, 1274, 1233, 1140, 1086, 1013, 986, 974, 962, 948. M.p. 197 °C. HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (M+Li<sup>+</sup>) 243.0871, found 243.0927.



**1-(4-methoxybenzylidene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide(1f):** This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and 4-methoxybenzaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. White solid, 36% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.98

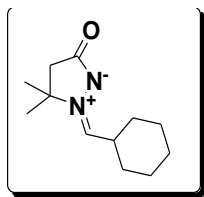
(s, 1H), 6.96 (d, J=9 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 1.69 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.3, 162.4, 133.9, 129.9, 122.3, 114.2, 72.9, 55.5, 44.6, 28.8. FTIR (neat) 3056, 2980, 2931, 2839, 1656, 1592, 1565, 1510, 1461, 1436, 1388, 1373, 1333, 1315, 1302, 1256, 1212, 1172, 1139, 1115, 1081, 1026, 991, 948. M.p. 196 °C. HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 255.1104, found 255.1137.



**1-(4-(diethylamino)benzylidene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide(1g):** This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and 4-(diethylamino)benzaldehyde following the procedure for 1-

benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. Yellow oil, 20% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, J=9 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.41 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.71 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.0, 150.2, 134.3, 131.5, 116.3, 110.8, 71.5, 45.0, 28.8, 12.5. FTIR (neat) 3387, 2970, 2928, 2871, 1643, 1579, 1521, 1467, 1448, 1405, 1372, 1346, 1313, 1269, 1186, 1148, 1094, 1065, 1005, 948. HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) 274.1914, found 274.1943.

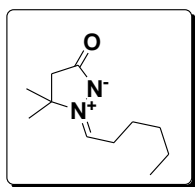




**1-(cyclohexylmethylene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide(1j):**

This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and cyclohexanaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. Yellow oil, 62% yield.  $^1\text{H}$

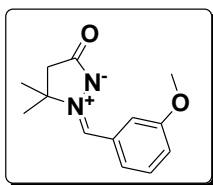
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.29 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 3.08-3.13 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.19-1.28 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.6, 140.8, 71.8, 45.1, 37.8, 28.8, 28.4, 25.6, 24.8. FTIR (neat) 3401, 2925, 2852, 1660, 1585, 1448, 1337, 1283, 1234, 1185, 1144, 1108, 1058, 967, 946. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 231.1438, found 231.1549.



**1-(hexylidene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide(1i):**

This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and hexanaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. Yellow oil, 42% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

6.49 (t,  $J=6.1$  Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.36-1.29 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.6, 137.6, 71.9, 45.2, 31.4, 29.7, 28.8, 25.2, 22.3, 13.8. FTIR (neat) 3395, 2959, 2931, 2872, 1701, 1662, 1582, 1459, 1373, 1286, 1230, 1142, 1065, 985, 895. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 219.1468, found 219.1547.



**1-(3-methoxybenzylidene)-3-oxo-5,5-dimethylpyrazolidin-1-ium-2-ide(1h):**

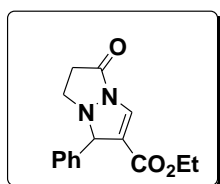
This was synthesized from hydrazine, ethyl-3,3-dimethylacrylate and 3-methoxybenzaldehyde following the procedure for 1-benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide. Yellow oil, 66% yield.  $^1\text{H}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14-8.13 (m, 1H), 7.72 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 1.71 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.7, 159.7, 130.6, 129.7, 124.5, 118.8, 115.4, 73.8, 55.5, 44.3, 28.9. FTIR (neat) 30198, 3041, 3004, 2967, 2839, 1655, 1599, 1582, 1570, 1475, 1456, 1435, 1410, 1375, 1347, 1309, 1289, 1245, 1226, 1197, 1162, 1148, 1084, 1042, 984, 973, 955. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 255.1104, found 255.1152.

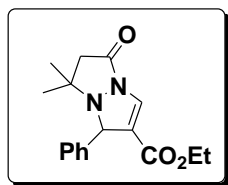
## II. Dipolar cycloaddition reactions

**Preparation of CuI-USY:** Commercial NH<sub>4</sub>USY was loaded in an oven and heated at 550°C during 4 hours giving H-USY. 1 g of H-USY and 475 mg of CuCl (1,1 equiv.) were mixed using a mortar and charged in a closed reactor. The mixture of powders was heated at 350°C during 3 days under a nitrogen flow, quantitatively yielding CuI-USY.

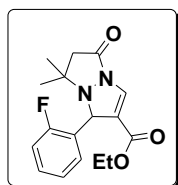
**General procedure:** To Cu<sup>I</sup>-USY (7 mg, 0.05 eq) in 2 mL of toluene was successively added pyrazolidone (0.4 mmol, 1 eq) alkyne (0.48 mmol, 1.2 eq). After 4h stirring at 60°C, the mixture was filtered and solvent was evaporated. Column chromatography was then performed.



**1-aryl-6,7-dihydro-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2a]pyrazole-2-Ethylcarboxylate(3d):** Yellow oil 80% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.52 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 5.14 (s, 1H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.3, 163.3, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 118.3, 73.4, 60.6, 52.0, 36.1, 14.3.

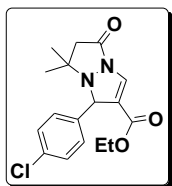


**1-aryl-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2a]pyrazole-2-Ethylcarboxylate(3a):** Yellow oil 90% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.45 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 2.86 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.37 (d, J=15.9 Hz), 1.24 (s, 3H), 1.15 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.6, 166.4, 142.0, 129.2, 128.3, 127.8, 127.7, 117.3, 64.5, 64.4, 60.3, 49.4, 24.9, 19.0, 14.0. FTIR (neat) 3556, 3074, 2979, 2937, 1686, 1596, 1544, 1502, 1455, 1404, 1374, 1355, 1318, 1275, 1252, 1222, 1208, 1169, 1115, 1094, 1039, 1025, 994, 976, 919. HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 323.1366, found 323.1372.



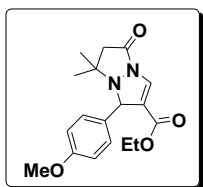
**1-(2-fluoroaryl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrazolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3f):** Yellow solid 90% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H),

7.28-7.23 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.86 (d, J=1.2 Hz), 4.13-3.98 (m, 2H), 2.83 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.1 HZ, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.2, 163.3, 161.9, 158.6, 129.9, 129.2, 124.4, 116.2, 115.3, 115.0, 64.4, 60.4, 57.0, 49.3, 26.8, 24.6, 19.1, 13.9. FTIR (neat) 2978, 2932, 1697, 1603, 1556, 1489, 1440, 1384, 1362, 1322, 1288, 1256, 1223, 1204, 1172, 1119, 1094, 1035, 1010, 937. M.p: 104°C. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 341.1272, found, 341.1226.



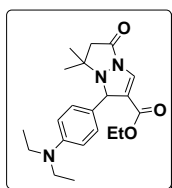
**1-(4-chloroaryl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrozolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3g):** Yellow oil 82% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.42-7.15 (m, 4H), 5.44 (d, J=1.2

Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 2.87 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.40 (D, J=15.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.2, 163.7, 140.6, 133.6, 129.2, 138.5, 116.8, 64.3, 63.9, 60.4, 49.3, 24.9, 19.0, 14.0. FTIR (neat) 2979, 2932, 1699, 1602, 1573, 1541, 1497, 1454, 1384, 1367, 1322, 1211, 1174, 1089, 1029, 1015, 978, 934. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{K}^+$ ) 373.0729, found 373.0887.



**1-(4-methoxyaryl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrozolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3h):** Yellow oil 66% yield.

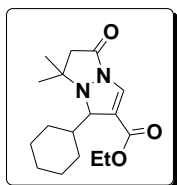
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.43 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.37 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.2, 163.7, 159.1, 134.1, 128.9, 117.4, 113.6, 64.2, 63.9, 60.3, 55.1, 49.4, 26.8, 24.9, 19.9, 14.0. FTIR (neat) 3079, 2964, 2933, 1728, 1686, 1600, 1511, 1459, 1439, 1409, 1374, 1358, 1324, 1282, 1245, 1224, 1200, 1169, 1119, 1097, 1034, 1001, 979, 930. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 353.1472, found 353. 1462.



**1-(4-(diethylamino)aryl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrozolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3i):** Yellow oil 30% yield.

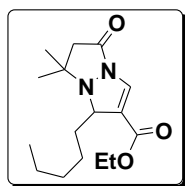
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.36 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.31 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.85 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.35 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.21-1.11 (m, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

166.6, 163.9, 147.4, 128.9, 128.6, 128.4, 117.7, 111.4, 64.3, 64.0, 60.2, 49.5, 44.2, 24.9, 19.0, 14.1, 12.6. FTIR (neat) 2968, 2927, 2869, 1721, 1697, 1596, 1571, 1518, 1454, 1412, 1381, 1370, 1356, 1319, 1286, 1254, 1230, 1191, 1167, 1150, 1116, 1089, 1035, 1005, 978, 940. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 394.2101, found 394.2026.



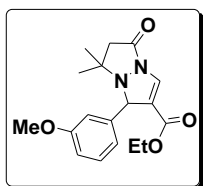
**1-cyclohexyl-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrozolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3l):** Yellow oil, 50% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 2.73 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.20 (d, J=15.3 Hz, 1H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 8H), 1.08-1.03 (m, 3H), 0.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 164.2, 133.2, 114.1, 65.8, 65.4, 48.1, 41.3, 30.2, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 24.9, 17.6, 14.2. FTIR (neat) 3085, 2926, 2852, 1735, 1684, 1603, 1410, 1383, 1371, 1354, 1329, 1315, 1299, 1287, 1266, 1257, 1223, 1207, 1173, 1117, 1103, 1030, 1000, 976, 923. M.p.: 99 °C. HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 329.1836, found 329.1803.



**1-pentyl-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrozolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3k):** Yellow oil, 63% yield.

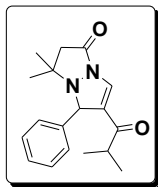
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (d, J=1.5 Hz), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.79 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.28 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 7H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0, 168.9, 131.4, 116.1, 65.1, 60.6, 60.3, 48.8, 35.5, 31.7, 24.9, 24.4, 22.5, 18.2, 14.2. FTIR (neat) 2957, 2931, 2871, 1699, 1606, 1543, 1466, 1405, 1362, 1332, 1253, 1203, 1173, 1118, 1097, 1081, 1023, 948. HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 317.1836, found 317, 1842.



**1-(3-methoxyaryl)-6,7-dihydro-7,7-dimethyl-5-oxo-1H,5H-pyrozolo[1,2a]pyrazole-2-ethylcarboxylate(3j):** Yellow oil 70% yield.

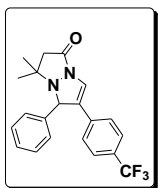
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.43 (d, J+1.5 Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (t, J=14.4 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.5, 163.6, 159.0, 143.6, 129.2, 129.0, 120.2, 117.1, 113.5, 113.1,

64.4, 60.3, 55.2, 49.3, 24.9, 19.0, 14.0. FTIR (neat) 2976, 2935, 2836, 1695, 1599, 1544, 1489, 1463, 1435, 1384, 1362, 1318, 1258, 1223, 1202, 1174, 1150, 1118, 1097, 1038, 1009, 951. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 353.1472, found 353.1449.



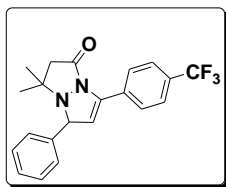
**6-isobutyryl-3,3-dimethyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one(3b):** Yellow oil 77% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 3H), 5.51 (d, j=1.5 HZ, 1H),

2.93-2.85 (m, 2H), 2.38 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 200.0, 167.3, 142.1, 128.3, 128.0, 127.6, 125.1, 64.5, 49.3, 37.0, 24.9, 19.7, 18.9, 18.4. FTIR (neat) 3081, 3058, 3029, 2965, 2930, 2871, 1719, 1674, 1638, 1578, 1534, 1495, 1464, 1455, 1394, 1374, 1363, 1339, 1310, 1289, 1271, 1211, 1151, 1120, 1099, 1084, 1043, 1029, 1008, 988, 943. M.p.: 129 °C. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+Na<sup>+</sup>) 321.1573, found 321.1555.



**3,3-dimethyl-5-phenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one(3c):** Yellow oil 49% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (m, 10H), 5.66 (d, J=1.5 Hz, 1H), 2.90 (d, J=15.6 Hz,

1H), 2.39 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.32, (s, 3H), 1.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.1, 141.3, 135.8, 131.1, 128.9, 128.2, 127.4, 125.4, 125.3, 124.4, 119.1, 66.0, 64.1, 63.6, 50.0, 49.8, 29.4, 25.2, 19.5. FTIR (neat) 2975, 2930, 1713, 1667, 1617, 1557, 1495, 1445, 1410, 1371, 1321, 1235, 1162, 1108, 1064, 1016, 959, 923. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M+K<sup>+</sup>) 411.1081, found 411.1242.



**3,3-dimethyl-5-phenyl-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one(4):** Yellow oil 16% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.26 (m, 9H), 5.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.39 (d,

J=2.1 Hz, 1H), 3.03 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.45 (d, J=15.3 HZ, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 165.6, 142.2, 130.2, 128.7, 128.3, 128.2, 127.5, 127.4, 125.8, 124.9, 116.1, 107.7, 64.2, 62.7, 50.9, 26.9, 20.4. FTIR (neat) 2976, 2928, 1707, 1667, 1619, 1555, 1484, 1444, 1410, 1370, 1320, 1215, 1162, 1107, 1063, 1016, 959. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>) 373.1522, found 373.1550.

**Abdelkarim SANI SOUNA SIDO**  
**PhD in Chemistry**

---

14, rue d'Erstein  
67100 Strasbourg, France  
Date of birth: 21.12.1974  
Citizenship: Niger  
☎ + 33 6 50 11 32 50  
☎ + 33 9 81 62 94 98  
✉: sanisouna@yahoo.fr



**-University education-**

---

**10/ 2005 – 03/ 2009: PhD (defended on July 09, 2009)**

Université de Strasbourg (UdS), Strasbourg, France

**2004 - 2005: 2<sup>nd</sup> year Master's degree in Medicinal Chemistry  
(D.E.A. Pharmacologie option Pharmacochimie)**

University Louis Pasteur (ULP), Strasbourg, France

**2003 - 2004: 1<sup>st</sup> year Master's degree in Chemistry**

University Louis Pasteur (ULP), Strasbourg, France

**2000-2003: Bachelor's degree in Chemistry, Biochemistry and Biophysics**

University Louis Pasteur (ULP), Strasbourg, France

**-Research activities -**

---

**10/2005 – 03/ 2009: PhD in organic synthesis and heterogeneous catalysis** “Acid-base catalyzed reactions in zeolites: Hydrocarbons to organic polyvalent synthons “ under the supervision of Pr. Jean Sommer (Laboratory of Physical Chemistry of Hydrocarbons) and Pr. Patrick Pale (Laboratory of synthesis and organic reactivity):

**Project 1:** First application of copper (I) exchanged zeolites as catalysts in organic synthesis, efficient heterogeneous ligand-free catalyst for the HUISGEN (3+2) cycloaddition and the DORN (3+2) cycloaddition of azomethine imine.

**Project 2:** Zeolite, green alternative to conventional Brønsted superacide in cyclization, addition and reduction of arylvinylketones toward indanone and dihydrochalcones derivatives.

**Project 3:** Activation of small alkanes in zeolite, H/D Exchange mechanistic investigations using the isotopic labelling methods in gas phase reactions.

**2003 - 2005: Master's degree in Medicinal Chemistry**

-Palladium catalyzed arylation of benzofuranones, Synthesis of flavagline analogues, cytostatic compounds.

-Synthesis of dielsiquinone, natural cytotoxic compound.

Under supervision of Dr. Laurent Désaubry (Pharmacochimie des Produits Naturels Anticancéreux. Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin 67400 ILLKIRCH – France).

#### 07-09 /2005 Carex S.A

Organic synthesis (confidential Subject), Under supervision of Dr Rémi Amengual. (Bioparc-parc d'innovation, Bld Sébastien Brant 67412 ILLKIRCH).

### -Mastered techniques-

---

#### Research

- Total synthesis / Chemical methodology
- Isotopic labelling / Gas phase reactions
- Gas-liquid chromatography
- Spectroscopic techniques:  
NMR, UV, IR, MS

#### Computer Skills

- Microsoft Office
- Chemdraw
- Chemical Abstract – SciFinder

**Languages:** French / English

### -Scientific publications-

---

1. B.Wittmeyer, **A. Sani Souna Sido**, P. Guilini, L. Désaubry. **Concise synthesis and voltammetric studies of dielsiquinone, a cytotoxic azaanthraquinone** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15(15), 3609-3610.
2. **A. Sani Souna Sido**, L. Boulenger, L. Désaubry. **Palladium-catalyzed arylation of 6,8-dimethoxybenzofuranone.** *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8017-8018.
3. S. Walspurger, Y. Sun, **A. Sani Souna Sido**, J. Sommer. **Neopentane and solid acids: direct hydron exchange before cracking.** *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110(37), 18368-18373.
4. S. Chassaing, M. Kumarraja, **A. Sani Souna Sido**, P. Pale, and J. Sommer; **Click Chemistry” in CuI-Zeolites: The Huisgen Cycloaddition.** *Org. Lett.* **2007**, 9(5), 883–886.
5. **A. Sani Souna Sido**, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, and J. Sommer, **Solvent-dependent behaviour of Arylvinyketones in H-USY zeolite: A Green Alternative to liquid superacid medium,** *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5911-5913.
6. **A. Sani-Souna-Sido**, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer. **Behavior of arylvinyketones in zeolites: a systematic study.** *Appl. Catal. A* **2008**, 336(1-2), 101-108.

7. S. Chassaing, **A. Sani Souna Sido**, A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer **Click Chemistry in Zeolites: Copper(I) Zeolites as New Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts for the Huisgen [3+2] Cycloaddition** *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*(22), 6713-6721.
8. M. Keller, **A. Sani Souna Sido**, P. Pale, and J. Sommer. **Copper(I) Zeolites as Heterogeneous and Ligand-Free Catalysts: [3+2] Cycloaddition of Azomethine Imines** *Chem. Eur. J.* 2009, *15*, 2810 – 2817.

### -Posters and oral Communications-

---

#### *Oral communication.*

S. Chassaing, M. Kumarraja, **A. Sani Souna Sido**, P. Pale, J. Sommer. « **Click chemistry in Cu<sup>I</sup>-zeolites: Huisgen [3+2]-cycloaddition** ». Journées des doctorants en chimie 2007. 11 / 05 / 2007 Strasbourg, France.

#### *Posters.*

**A. Sani Souna Sido**, S. Chassaing, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer. « **Zeolites in organic synthesis: solvent-dependent transformations with aryl vinyl ketones** » Fifth JSPS Forum in France , « *Chemistry contributing to society :Green sustainable Chemistry* » 24 Nov. 2006, Strasbourg (France).

S. Chassaing, A.Alix ,M. Kumarraja, **A. Sani Souna Sido**, P. Pale, J. Sommer « **Click chemistry in Cu<sup>I</sup>-zeolites: Huisgen [3+2]-cycloaddition** » IDECAT Conference on catalysis « *Concepts, complexity and diversity in catalysis* » 12-17 Mai 2007, Porquerolles (France).

S. Chassaing, A.Alix ,M. Kumarraja, **A. Sani Souna Sido**, P. Pale, J. Sommer « **Click chemistry in Cu<sup>I</sup>-zeolites: Huisgen [3+2]-cycloaddition** » Journées de Chimie Organique (JCO) 17-19 Sep 2007, Palaiseau (France).

### -References-

---

#### **Prof. Jean Sommer**

Laboratoire de Physico -Chimie  
Des Hydrocarbures (LPCH).  
Université de Strasbourg  
4, rue Blaise Pascal 67000  
Strasbourg, France.  
Tel: +33 3 68 85 14 86.  
[sommer@chimie.u-strasbg.fr](mailto:sommer@chimie.u-strasbg.fr)

#### **Prof. Patrick Pale**

Laboratoire de Synthèse et  
Réactivité Organique (LASYRO).  
Université de Strasbourg  
4, rue Blaise Pascal 67000  
Strasbourg, France.  
Tel: +33 3 68 85 60 42.  
[ppale@chimie.u-strasbg.fr](mailto:ppale@chimie.u-strasbg.fr)

#### **Dr. Laurent Désaubry**

Laboratoire d'Innovation  
Thérapeutique.  
Université de Strasbourg  
74, route du Rhin  
67400 ILLKIRCH, France  
Tél: +33 3 68 85 41 41.  
[desaubry@chimie.u-strasbg.fr](mailto:desaubry@chimie.u-strasbg.fr)



Les travaux présentés dans ce manuscrit concernent l'application des acides solides types-zéolithes dans la pétrochimie et la synthèse organique fine. Les catalyseurs zéolithiques par leurs propriétés intrinsèques acides et celles consécutives à la modification au cuivre (I) exhibent une grande efficacité et souplesse dans leurs applications.

La combinaison du marquage isotopique et de la spectroscopie RMN a été utilisée pour comprendre les processus mécanistiques impliqués dans l'échange H/D entre les petits alcanes (l'isobutane, 2-MP, 3-MP et 3EP) et les zéolithes à température ambiante. Cet échange n'est pas lié à l'accessibilité des protons à la surface du catalyseur, plutôt lié à la réactivité de ces isoalcanes en fonction de leur structure moléculaire.

L'étude comparative sur la cyclisation des arylvinylcétones nous renseigne à la fois sur l'aspect mécanistique des transformations, la spécificité et l'efficacité de chaque matériau. Les matériaux du type zéolithe sont capables de conduire des transformations chimiques tout comme les milieux superacides liquides via les intermédiaires dicationiques.

La dernière partie de ces travaux montre l'efficacité des catalyseurs Cu<sup>1</sup>-zéolithes en chimie organique. Nous avons développé un système catalytique sans ligands, efficace pour les cycloadditions [3+2] de Huisgen et de Dorn. Ce système hétérogène offre une transformation de grande qualité, alliant une large compatibilité de divers fonctions chimiques, une grande régiosélectivité et des rendements élevés.

The work presented in this manuscript relates to the application of zeolites solid acids in petrochemistry and the Fine Organics synthesis. The zeolites catalysts show by their acid intrinsic properties and their properties resulting from the copper (I) modifications a high efficiency and great flexibility in their applications.

The combination of isotopic labeling and spectroscopy NMR were used to understand the mechanistic processes in H/D exchange between small alkanes (isobutane, 2-MP, 3-MP and 3EP) and zeolites at room temperature. This exchange is not related to the accessibility of the protons on the surface of catalyst but linked to the reactivity of isoalcanes depending from their molecular structure.

The comparative study on the cyclization of the arylvinylcétones informs us at the same time about the mechanistic aspect of the transformations, the specificity and the effectiveness of each material. The zeolite-type materials are able to lead chemical conversions as superacide liquids mediums via dicationic intermediates. The last part of this work shows the success of the Cu<sup>1</sup>-zeolites catalysts in organic chemistry. We developed a ligands free catalytic system, useful for the cycloadditions [3+2] of Huisgen and Dorn. This heterogeneous system offers a transformation of great quality, combining a broad compatibility of various chemical functions, a great regioselectivity and high yields.

**Keywords: zeolites, superacides, alkane's activation, H/D exchange, arylvinylcétones, Cu<sup>1</sup>-zeolites, cycloadditions [3+2], Huisgen, and Dorn.**