

ÉCOLE DOCTORALE 222

UMR 7177

THÈSE

présentée par :

Damien HUEBER

soutenue le : 20 mai 2015

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Design, Synthèse et Application de Nouveaux Catalyseurs d'or(I) et d'or(III)

THÈSE dirigée par :

M. BLANC Aurélien

Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. CAMPAGNE Jean-Marc

M. LACOTE Emmanel

Professeur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Docteur, Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique de Lyon

AUTRE MEMBRE DU JURY :

M. PALE Patrick (co-directeur de thèse)

Professeur, Université de Strasbourg

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	5
Abréviations.....	7
Introduction générale.....	11
Chapitre 1 : Introduction	15
1 L'argent et l'or : des outils efficaces pour la catalyse.....	15
1.1 L'argent en catalyse.....	15
1.2 Le métal « or » : un élément important.....	18
1.3 Les différents types de catalyseurs d'or.....	21
1.3.1 Les différents ligands	22
1.3.2 Les contre-ions	25
1.3.3 Les états d'oxydation de l'or	29
2 Evolution vers une catalyse plus verte	30
2.1 Catalyseurs supportés	31
2.2 L'utilisation des polyoxométallates	33
2.2.1 Les hétéropolyacides	33
2.2.2 Le POM : un contre-ion inorganique hétérogène	35
2.2.3 Précédents de complexes de complexes métal/POM et leurs applications en catalyse	36
2.2.3.a Différents systèmes métal/POM pour l'acylation de Friedel-Crafts.....	36
2.2.3.b Différents systèmes métal/POM pour l'alkylation de Friedel-Crafts	38
2.2.3.c Exemple récent d'un complexe gallium-polyoxométallate	39
2.2.3.d Un exemple particulier avec des complexes lanthanide/polyoxométallate lacunaire	39
2.2.4 Les complexes polyoxométallates d'argent en particulier.....	41
3 Objectifs de la thèse	44
3.1 Vers de nouveaux catalyseurs autour des polyoxométallates M^+/H^+	45
3.2 Nouveaux ligands NHCs pour la catalyse à l'or.....	45
Chapitre 2 : La catalyse par les complexes hybrides non-covalents d'argent (Ag-POMs) et d'or (Au-POMs).....	49
1 La catalyse par les Ag-POMs.....	49
1.1 Les Ag-POMs : un outil déjà développé au laboratoire.....	49
1.1.1 Synthèse des Ag-POMS et application dans une réaction co-catalysée	49
1.1.1.a Préparation des Ag-POMs	49
1.1.1.b Test de la bi-fonctionnalité des Ag-POMs en co-catalyse par les ions Ag^+/H^+	50

1.2	Exploration de la bi-fonctionnalité dans des réactions consécutives	52
1.2.1	Choix de la réaction modèle	52
1.2.2	Test sur la séquence aza-Cope / hétérocyclisation	53
1.2.3	Test de catalyseurs homogènes	56
1.3	Modification du substrat	57
1.4	Développement de la réaction	59
1.5	Bilan	60

2 Développement d'une nouvelle famille de complexes Au-POMs 61

2.1	Les polyoxométallates et l'or.....	61
2.1.1	L'or intégré au sein de la structure du polyoxométallate	61
2.1.2	Complexes non covalents or-polyoxométallate.....	62
2.1.3	Complexes covalents : le polyoxométallate support du ligand	64
2.1.4	Objectifs d'un complexe catalytique modulable	65
2.2	Les HPAs : contre-ions purs de l'or.....	66
2.2.1	L'hydratation et l'hydroamination d'alcynes	66
2.2.2	L'alkoxycyclisation et réarrangement de 1,6-énynes	67
2.2.3	Principal défaut de ces catalyseurs et définitions des objectifs	68
2.3	Mise au point de la synthèse de nouveaux Au-POM bi fonctionnels	68
2.3.1	Les méthodes à disposition.....	68
2.3.2	Définition des paramètres pour la synthèse des Au-POMs	70
2.3.3	Variation de la stœchiométrie : $[(PPh_3)_x Au \cdot MeCN]^+ [H_{4-x} SiW_{12}O_{40}]^{x-}$ (x = 1 à 4)	73
2.4	Caractérisation des différents complexes.....	73
2.4.1	Un exemple complet : $[(PPh_3)_x Au \cdot MeCN]^+ [H_3 SiW_{12}O_{40}]^-$ (A)	73
2.4.1.a	RMN solide et liquide	73
2.4.1.b	Diffraction des rayons X sur poudres et spectroscopie infra-rouge.....	75
2.4.1.c	Cartographie des éléments par spectroscopie EDX mapping	77
2.4.1.d	Spectroscopie de masse	78
2.4.1.e	Structure par diffraction des rayons X (monocristal)	79
2.4.2	Les complexes $[(PPh_3)_x Au \cdot MeCN]_x H_{x-4} SiW_{12}O_{40}$ (x = 2 à 4)	81
2.4.2.a	RMN liquide.....	81
2.4.2.b	Spectroscopie infra-rouge.....	82
2.4.2.c	Spectroscopie de masse.....	83
2.5	Tests de l'activité des nouveaux complexes Au-POM	84
2.5.1	Détermination du meilleur rapport Au ⁺ /H ⁺	84
2.5.2	Confirmation du caractère bi fonctionnel.....	86
2.5.3	Evaluation de la polyvalence des nouveaux complexes	88
2.6	Diversification de l'environnement de l'or	89
2.6.1	Variation du ligand.....	90
2.6.1.a	Synthèse des complexes méthyl-or nécessaires.....	90
2.6.1.b	Préparation et caractérisation des nouveaux complexes Au/H-POMs.....	91
2.6.2	Variation de la nature du polyoxométallate.....	94
2.6.2.a	Synthèse du POM de structure Wells-Dawson : $H_6 P_2 W_{18} O_{62}$	95
2.6.2.b	Synthèse et caractérisation des complexes Au-POM correspondants	95
2.6.3	Activité en fonction du ligand	98
2.6.4	Activité en fonction du polyoxométallate	101
2.7	Recyclage	104
2.7.1	Test sur le réarrangement de type Nazarov	104
2.7.2	Test des différents Au/H-POMs	106
2.8	Limites en catalyse : les furanes	107

3 [Au]-POM : une nouvelle application en catalyse..... 111

3.1	Le réarrangement de <i>gem</i> -dicarboxylates propargyliques	111
3.2	Synthèse des substrats et catalyse	114
3.2.1	Synthèse d'un substrat modèle et modification du groupe migrateur	114
3.2.2	Application en catalyse	115
3.2.3	Screening de catalyseurs	119
3.2.4	Optimisation de la réaction avec les ligands NHCs.....	122
3.3	Synthèse d'une série de <i>gem</i> -dipivalates pour la catalyse par les polyoxométallates	124
3.3.1	Synthèse des différents substrats	124
3.3.1.a	La synthèse des aldéhydes propargyliques	124
3.3.1.b	La synthèse des <i>gem</i> -dipivalates propargyliques	125
3.3.2	Evaluation des différents substrats	126
4	Conclusion	127
Experimental Part		130
Chapitre 3 : Développement de nouveaux catalyseurs de type NHC-Au^{I/III}		
pour une catalyse orientée		159
1	Les ligands de type NHC en catalyse à l'or	159
1.1	Emergence des NHCs en catalyse à l'or.....	159
1.1.1	Préparation des sels d'imidazolium, précurseurs des NHCs	160
1.1.2	L'association des ligands NHCs et de l'or	161
1.1.3	Vers de nouveaux catalyseurs d'or NHC-Au	163
1.2	Définition de l'outil « burried volume » (%V _{bur})	164
1.3	Modification des NHCs	166
1.3.1	Les substituants des atomes d'azote	166
1.3.2	Le cycle imidazole	170
1.3.3	Autres types de modification.....	171
2	Conception de ligands NHCs adaptés pour des réactions spécifiques	173
2.1	Contexte et objectifs	173
2.2	Synthèses et caractérisations.....	175
2.3	Application en catalyse.....	177
2.3.1	Le réarrangement de type Nazarov.....	178
2.3.1.a	Objectif des catalyseurs NHC(OH)-Au pour le réarrangement de type Nazarov	178
2.3.1.b	Tests catalytiques et résultats pour les catalyseurs NHC(OH)-Au ^I 3a-c.....	179
2.3.1.c	Tests catalytiques et résultats pour les catalyseurs NHC(OH)-Au ^{III}	181
2.3.2	Le réarrangement d'alcynyloxiranes en furanes.....	183
2.4	Bilan des NHCs fonctionnalisés	187
3	Nouvelle famille de catalyseurs NHCs d'or(III).....	188
3.1	Vers des catalyseurs NHCs d'or(III)-pyridine (NHC-Au ^{III} (py)).....	188
3.2	Synthèse et caractérisations	190
3.3	Application en catalyse.....	192
3.3.1	Evaluation des catalyseurs.....	192
3.3.1.a	Test des catalyseurs [IPrAuCl ₂ (py)]PF ₆ (11) et [I ^t BuAuCl ₂ (py)]PF ₆ (12).....	193

3.3.1.b	Test des catalyseurs 11 et 12 avec un sel d'argent	193
3.3.2	Bilan des NHCs d'or(III).....	195
4	Une nouvelle classe de NHCs encombrés : imidazoliums substitués par des groupements fluorényles.....	197
4.1	Synthèse des différents NHCs d'or et caractérisations	197
4.1.1	Les différents types de NHC(fluorényl)	198
4.1.2	Préparation des complexes NHCs d'or (I) et or(III).....	199
4.2	Evaluation de l'activité des nouveaux catalyseurs.....	203
4.2.1	Réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov	203
4.2.2	Hétérocyclisation d'amides propargyliques	205
4.2.3	Test de sélectivité dans la réaction d'addition d'indole sur des 1,6-éynes	206
4.3	Application à la réaction de réarrangement de <i>gem</i> -dicarboxylates propargyliques.....	210
4.4	Les nouveaux NHCs encombrés.....	211
4.4.1	Contrôle de la sélectivité	211
4.4.2	Screening des nouveaux catalyseurs	213
4.4.2.a	Tests des complexes NHC(fluorényl) d'or(I)	214
4.4.2.b	Pré-échangé du contre-anion chlorure et tests catalytiques	215
4.5	Etude des substituants du cycle aromatique : création d'une série de substrats.....	217
4.6	Bilan des NHC(fluorényl) d'or.....	220
	Conclusion Générale et Perspectives.....	223
	Experimental Part.....	228

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués au Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques et Catalyse de l'Université de Strasbourg.

Je tiens à remercier tout d'abord mes directeurs de thèse, Dr. Aurélien Blanc et Pr. Patrick Pale, pour m'avoir accueilli dans ce laboratoire et intégré à l'équipe de recherche. Toutes les discussions que nous avons pu avoir n'ont fait que de me faire progresser dans ma réflexion, ainsi qu'apporter une qualité scientifique plus importante à toutes mes productions. Je n'oublie pas non plus ces moments passés autour d'un petit verre d'eau, propices à une vision globale de la chimie (Patrick !), ni cet engouement admirable pour faire de moi un homme meilleur, ou tout simplement mieux habillé, coiffé, ... (Aurélien !).

Jean-Marc, je ne t'oublie pas, toi qui as élevé mon niveau de culture générale, par des voies parfois réservées à des êtres peu triviaux. Je te ramènerai toujours un petit quelque chose le midi si j'en ai l'occasion (mais pas gratuitement) !

Je remercie également les membres du jury : le Pr. Jean-Marc Campagne, le Dr. Emmanuel Lacôte, ainsi que le Dr. Michel Pfeffer, pour avoir accepté de juger mes travaux et les perspectives qu'ils ont apportées pour faire évoluer ce projet thèse.

Je remercie également les membres des services communs d'analyse, et particulièrement du service de RMN (Maurice, Bruno, Lionel et Jean-Daniel), prêts à en faire toujours plus pour un beau spectre !

Merci aussi à Pierre de Frémont et Eric Brenner pour avoir contribué à des collaborations fructueuses, et pour les efforts fournis pour résoudre ces structures RX récalcitrantes (Pierre) !

Je remercie bien évidemment l'ensemble du labo Pale : Valérie qui a réussi à introduire les crudités aux pots ! Benoît qui souhaite bon week-end le lundi soir ! Victor qui nous a menés en quart de final du tournoi de foot sans un but marqué ! Julie qui attend encore que son eau s'évapore ! Anne-Sophie qui n'a plus à cacher qu'elle travail aussi chez Nespresso ! Claire qui commence à comprendre mes conversations avec Jean-Marc ! Eric qui la personne la plus joyeuse que je connaisse ! Joy qui devrait vraiment changer le tuyau de son réfrigérateur ! Solène qui va remporter le record du nombre de pommes mangées dans une vie ! Marie qui a fait plus d'eau régale que quiconque ! Et Matthieu qui aura fait une partie de sa thèse chez nous !

Un grand merci aussi à la gold team pour la bonne musique (couleur 3 et Cabrel vont me manquer !) et les discussions parfois aussi farfelues que celles que j'ai pu avoir avec Jean-Marc !

Je n'oublie pas les anciens que j'ai connus : Nico K., Nico C., Thom et les autres, pour leur bonne humeur et leurs conseils et l'ambiance qu'ils ont apportée au laboratoire. Un petit plus pour NK que j'aurai supporté à côté de moi à la paillasse et au bureau pendant plus de deux ans, et c'était plutôt fun !

Merci à ma famille, et particulièrement à mes parents qui se sont énormément impliqués pour faire de mon après soutenance un grand et très bon moment.

Enfin, un grand merci Ani, qui m'a accompagné tout au long de ma thèse, et qui a su me réveiller aux bons moments et m'encourager quand j'en avais besoin. Je te remercie également pour tes conseils et ta tenacité qui auront aussi fait de moi un bien meilleur orateur, et j'espère que tout ça continuera encore longtemps.

Abréviations

Σ	Somme des rendements
2-Br-py	2-Bromopyridine
3-Br-py	3-Bromopyridine
Ac	Acétyle
Alk	Alkyle
BARF	Tétrakis[(3,5-trifluorométhyl)phényl]borate
BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonane
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bz	Benzoyle
^{Cl}IPr	4,5-dichloro-1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
conv.	conversion
CP-MAS	Cross Polarization Magic Angle Spinning
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DFT	Théorie de la densité fonctionnelle
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIPA	Diisopropylamine
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyltetrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	Ratio diastéréoisomérique
DRX	Diffraction des Rayons X
E⁺	Electrophile
EDX	Energy Dispersive X-ray
ee	Excès énantiomérique
eq.	équivalent
ESI-MS	Spectroscopie de Masse par Ionisation Electrospray
GP	Groupe partant
HMDS	Hexaméthylidisilazane
Het	Hétéroaromatique
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPA(s)	Hétéropolyacide(s)
HRMS	Spectroscopie de Masse Haute Résolution
IAd	1,3-di(adamantan-1-yl)imidazol-2-ylidène
IMes	1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène

IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	Infra-Rouge
I^tBu	1,3-di(<i>tert</i> -butyl)imidazol-2-ylidène
L	Ligand
LDA	Diisopropylamidure de Lithium
Ln	Lanthanide
M	métal
m.p.	point de fusion
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Mes	Mésityle
MOM	Méthoxyméthyle
MPA	Acide Molybdophosphorique
Ms	Mésyle
NBS	<i>N</i> -Bromo-succinimide
NHC(s)	Carbène(s) <i>N</i> -hétérocyclique(s)
NuH	Nucléophile
PET	Paramètre Electronique de Tolman
Pic	Pyridine-2-carboxylate
Piv	Pivaloyle
POM(s)	polyoxométallate(s)
py	Pyridine
pyrrld⁻	2-pyrrolidinone-5-carboxylate
quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
R_f	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROESY	Rotating-frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
SIMes	1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
t.a.	Température ambiante
Tf	Trifluorométhylsulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THT	Tétrahydrothiophène
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> : Chromatographie sur Couche Mince
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TOF	<i>Turnover frequency</i> : fréquence de renouvellement (cycle catalytique)
TON	<i>Turnover number</i> : nombre de cycles catalytiques (par unité de catalyseur)
TPA	Acide Tungstophosphorique
Ts	Tosyle
TSA	Acide Tungstosilicique

WDP
zeo

Hétéropolyacide de type Well-Dawson
Zéolite

Introduction générale

La catalyse par les métaux de transition est un outil puissant pour le chimiste de synthèse. Depuis les débuts de son développement, elle n'a cessé de s'améliorer, permettant la découverte de réactivités nouvelles et de conditions réactionnelles toujours plus douces. Elle a aussi grandement contribué à l'évolution de la synthèse asymétrique, notamment par l'association de nombreux ligands chiraux avec ces métaux de transition.

Lors des dernières décennies, certains métaux ont permis l'émergence d'une catalyse encore plus performante : les métaux de la monnaie (Cu, Ag, Au). Si les chimies de l'argent et surtout du cuivre sont exploitées depuis bien longtemps, car elles permettent rapidement des transformations menant à des motifs complexes, elles trouvent encore aujourd'hui de nombreuses applications (cycloadditions, cycloisomérisations, réarrangements, ...) grâce à l'efficacité de ces métaux et leurs prix abordables, voire très bon marché. La chimie de l'or a mis plus de temps pour s'imposer, devant tout d'abord faire oublier sa réputation de métal inerte.

Dans le domaine de la catalyse par les métaux de transition, ces métaux de la monnaie se distinguent car ils présentent de bon (voire excellent) caractère π -acide de Lewis, et ils sont ainsi particulièrement utilisés pour leurs propriétés carbophiles. Parmi ces métaux, l'or est celui qui possède les propriétés les plus remarquables. Au cours de ce travail, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à ce dernier métal.

Ce manuscrit rapporte les résultats obtenus durant cette thèse, sur les travaux articulés autour de la synthèse, du développement et des applications de nouveaux catalyseurs d'or, afin de disposer d'outils efficaces pour la synthèse organique. Les deux principaux points de cette étude se sont portés sur la nature du contre-ion et du ligand des catalyseurs d'or(I) ou d'or(III).

Dans le **chapitre 1**, nous présentons les propriétés de l'argent et de l'or, ainsi que la nécessité du développement de nouveaux catalyseurs pour faire face aux défis de la synthèse organique. Nous expliquons aussi l'importance du contre-ion et du ligand et définissons les objectifs de la thèse, avec le choix d'un type de contre-ion très peu étudié et représenté en catalyse (polyoxométallate), ainsi que l'exploration du potentiel d'un type de ligand devenu incontournable (NHC).

Le **chapitre 2** présente le travail effectué avec les polyoxométallates, avec une partie succincte sur leur association à l'argent et une partie plus conséquente sur leur association avec l'or. Nous discutons de la recherche d'une méthode de synthèse jusqu'à l'évaluation de l'activité catalytique, en

passant par une caractérisation complète des complexes ainsi préparés. Les limitations ainsi que les perspectives de ces catalyseurs sont aussi présentées.

Enfin, le **chapitre 3** présente les résultats que nous avons obtenus avec des catalyseurs d'or associés à des ligands NHCs particuliers. Nous réalisons ici un travail en collaboration avec des groupes de recherche plus spécialisés dans la conception de ce type de ligand. Nous utilisons la chimie du laboratoire pour effectuer un design des ligands en fonction d'un type de substrat donné et discutons des résultats de ce travail de « personnalisation » du catalyseur. Nous montrons encore une fois au cours de ce chapitre, tout l'intérêt du développement de nouveaux outils pour atteindre des objectifs synthétiques spécifiques.

Chapitre I :

Introduction

Chapitre 1 : Introduction

1 L'argent et l'or : des outils efficaces pour la catalyse

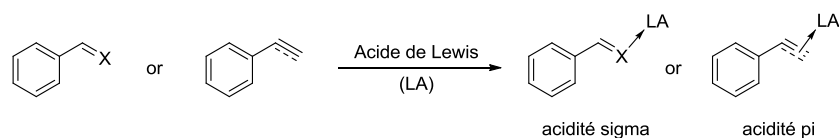
1.1 L'argent en catalyse

Le métal « argent » (configuration électronique [Kr] 5s¹ 4d¹⁰) est un élément qui a eu depuis très longtemps une grande importance. Il a au début du XIX^e siècle, permis l'émergence de la photographie grâce aux propriétés de photosensibilité de ses sels. Il est aussi connu pour ses propriétés antiseptiques qui sont encore aujourd'hui exploitées. Mais s'il y a un domaine où ce métal joue aussi un rôle très important, c'est celui de la synthèse organique, et notamment en catalyse, où les sels d'argent (principalement au degré d'oxydation I) sont exploités dans des réactions très variées¹.

En effet, sa configuration électronique en d¹⁰ ainsi que la disponibilité des orbitales f confèrent à ces sels d'argent des propriétés d'acidité de Lewis intéressantes. Cela leur permet d'interagir avec des systèmes insaturés (alcynes, allènes : carbophilie) ou des hétéroéléments (oxophilie, azaphilie).² Les sels d'argent possèdent donc des caractères de π -acidité de Lewis et σ -acidité de Lewis, avec une légère dominance de ce dernier (cadre bleu, Schéma 1). Cela est démontré grâce aux calculs de Yamamoto, qui indiquent des valeurs de 22,6 kcal.mol⁻¹ et 24,4 kcal.mol⁻¹ pour les enthalpies de formation des complexes Ag⁺/alcyne et Ag⁺/alcène, quand celle du complexe Ag⁺/carbonyle atteint 26,4 kcal.mol⁻¹. Nous pouvons aussi remarquer la très forte affinité de l'argent et des autres métaux pour l'azote. Pour l'argent, elle est supérieure de plus de 13 kcal.mol⁻¹ par rapport à celle avec une insaturation ou l'oxygène. Cette affinité pour l'azote peut être dans certaines réactions (substrat possédant un atome d'azote) un frein à la réactivité, voire inhiber complètement la réactivité. Si cela est vrai pour l'argent avec une valeur d'enthalpie de 39,6 kcal.mol⁻¹, cet effet est encore plus important pour les autres métaux présentés où cette énergie varie entre 41,2 kcal.mol⁻¹ (CuCl₂) et 60,3 kcal.mol⁻¹ (AuCl₃).

¹ (a) Harmata, M *Silver In Organic Chemistry*, Wiley VCH **2010**. (b) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149–3173.

² Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817–7831.



	AgCl	AuCl	AuCl ₃	CuCl	CuCl ₂
	22.6	34.7	32.5	33.1	14.3
	24.4	37.5	36.8	33.6	18.1
	26.4	33.1	35.9	37.4	25.4
	39.6	53.6	60.3	51.8	41.2

**Schéma 1 : Enthalpies de formation calculées des complexes “substrats / acides de Lewis”
(B3LYP/SDD, kcal.mol⁻¹)²**

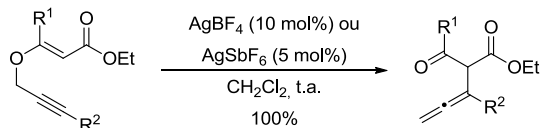
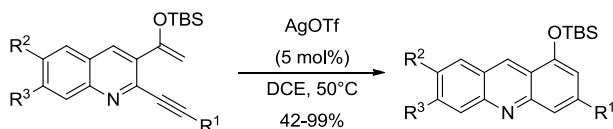
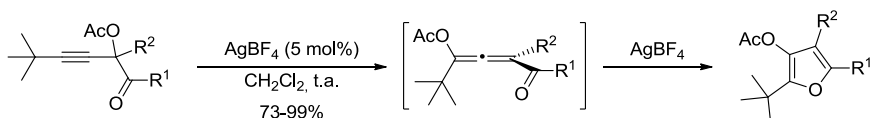
Grâce à ces propriétés particulières, les sels d’argent peuvent promouvoir une large gamme de transformations. On peut ainsi retrouver les sels d’argent dans des réactions de réarrangement sigmatropique,³ de cycloisomérisation⁴ ou encore dans des réactions combinant ces deux aspects⁵ (Schéma 2). Dans ces exemples, c’est le caractère π -acide de Lewis qui va permettre de réaliser ces transformations. Les sels d’argent (Ag^I) se coordinent à l’insaturation (alcyne ou allène) et rend celle-ci susceptible de subir une attaque nucléophile qui va alors induire le réarrangement ou la cycloisomérisation.

Ces réactions donnent accès à des motifs très variés comme des allènes substitués, des benzoquinoléines, des furanes totalement substitués, etc ... L’exploitation de cette π -acidité de l’argent donne donc une chimie riche et diversifiée qui permet d’obtenir des molécules complexes rapidement et avec de moindres efforts synthétiques.

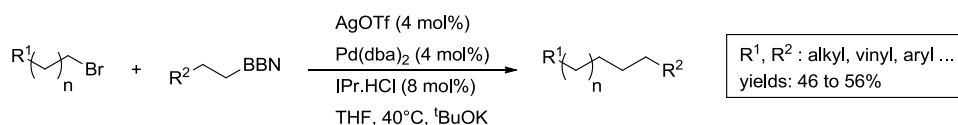
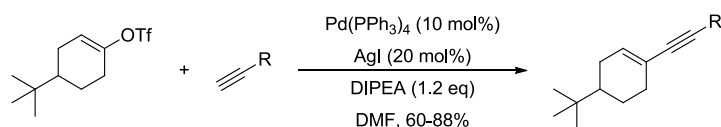
³ (a) Suhre, M. R.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3925–3927. (b) Binder J. T.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2151–2153.

⁴ Godet, T.; Belmont, P. *Synlett.* **2008**, 2513–2517.

⁵ Krishnamoorthy, P.; Browning, G. R.; Singh, S.; Siuvappa, R.; Lovely, C. J.; Dias, H. V. R. *Chem. Commun.* **2007**, 731–733.

Réarrangement sigmatropique [3,3]:**Cycloisomérisation:****Réarrangement sigmatropique [3,3] puis cycloisomérisation:****Schéma 2 : Exemples de réactions catalysées à l'argent**

Ces exemples montrent une réactivité de type π -acide de Lewis que l'on peut retrouver avec d'autres métaux de transition (Ir, Pt, ...), mais l'argent peut également être utilisé en tant que catalyseur de transmétallation dans des réactions de couplage catalysées au palladium. En effet, les organoargents sont plus doux et moins basiques que d'autres composés organométalliques,⁶ et ont ainsi été employés pour des transformations telles que le couplage sp^3 - sp^3 de type Suzuki-Miyaura (Schéma 3),⁷ ou encore sp - sp^2 de type Sonogashira (Schéma 4),⁸ et permis de totalement supprimer la formation de sous-produits d'homocouplage de type Glaser qui a lieu avec Cu^I. Dans cette dernière réaction, l'organoargent formé à partir de l'alcyne possède une liaison très forte qui lui confère une réactivité plus douce.

**Schéma 3 : Couplage de type Suzuki-Miyaura sp^3 - sp^3** **Schéma 4 : Couplage de type Sonogashira sp - sp^2**

⁶ Patai, S.; Rappoport, Z. *Organic Derivatives of Gold and Silver*, Wiley VCH, **2003**.

⁷ Arentsen, K.; Caddick, K.; Cloke, F. G. N.; Herring, A. P.; Hitchcock, P. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3511–3515.

⁸ (a) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2019–2022. (b) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8193–8196 (c) Bertus, P.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 176–180.

Les catalyseurs d'argent sont donc des outils très utiles pour le chimiste de synthèse, grâce à ses propriétés d'acide de Lewis de type π (cycloisomérisation, réarrangement, ...) et de type σ (alcynure d'argent, phénylargent, ...). Ce dernier type d'acidité permet aussi la coordination de l'argent aux hétéroatomes, pouvant ainsi activer des substrats et les rendre réactifs vis-à-vis de nucléophiles. Cela peut être illustré par l'ouverture d'aziridines,⁹ où des nucléophiles aromatiques réalisent cette ouverture grâce à l'activation du cycle par l'argent (Schéma 5).

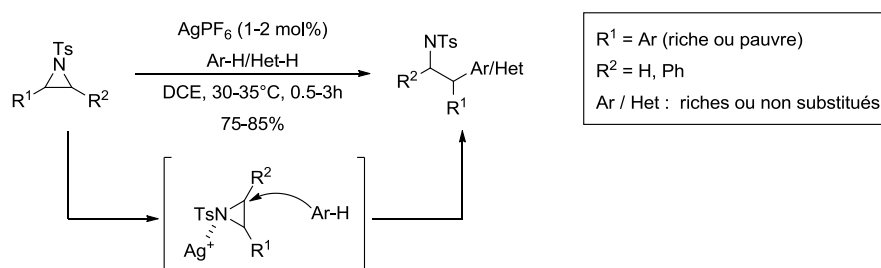


Schéma 5 : Exploitation de la σ -acidité de Lewis de l'argent pour l'ouverture d'aziridines

Tout cela donne à l'argent une place à part entière en catalyse parmi les métaux de transition. Cependant, depuis la fin des années 1990, l'or, un métal possédant des propriétés similaires à l'argent (métaux de la monnaie de la colonne XI du tableau périodique) a tout d'abord remplacé l'argent. Puis la découverte de nouvelles réactivités a suscité un essor et engouement certain. L'engouement autour de ce métal vient aussi du fait que l'or a dans certains cas fait preuve d'une meilleure activité et a dépassé les résultats de la catalyse à l'argent.¹⁰

1.2 Le métal « or » : un élément important

L'or métallique (Au^0 , configuration électronique $[\text{Xe}] 6s^1 4f^{14} 5d^{10}$) à l'état « brut » ne possède pas de capacité catalytique. En revanche, sous forme de nanoparticules, celui-ci peut présenter une activité catalytique et permettre des transformations telles que des hydrogénations, oxydations, voire des couplages carbone-carbone.¹¹ Cependant, ces nanoparticules d'or présentent plusieurs désavantages, puisqu'elles doivent être associées à un support et nécessitent très souvent des conditions réactionnelles dures (températures élevées : $> 150^\circ\text{C}$; pression importantes lors de réactions d'hydrogénation – jusqu'à 40 bars – ...).

A l'inverse, l'or cationique possède des propriétés tout-à-fait remarquables. Celui-ci existe sous deux états d'oxydation stables, (degrés I et III), et tout comme l'argent, il est un excellent acide

⁹ Bera, M.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7144–7146.

¹⁰ (a) Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897–1899. (b) Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Liébert, C.; Menz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5878–5880. (c) Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Crone, B.; Duschek, A.; Haug, T. T.; Liébert, C.; Menz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310–2313.

¹¹ Takale, B. S.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2005–2027.

de Lewis de type π et σ , et de façon intéressante, il présente principalement un caractère π -acide pour $\text{Au}^I : 6s^0 4f^{14} 5d^{10}$ et σ -acide pour $\text{Au}^{III} : 6s^0 4f^{14} 5d^8$ (Schéma 1).² Cependant, une différence très importante apparaît entre l'argent et l'or, ce dernier est en effet soumis aux effets relativistes qui touchent essentiellement les éléments de numéro atomique Z supérieur à 70 ($Z_{\text{Au}} = 79$ vs $Z_{\text{Ag}} = 47$). En effet, si l'équation de Schrödinger permet de prédire correctement les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires de l'hydrogène, elle n'est pas suffisante pour les éléments de haut numéro atomique. En 1928, Dirac a alors développé une nouvelle équation qui inclut les effets de la théorie de la relativité et notamment le fait que la masse d'un corps augmente d'autant plus que sa vitesse est proche de celle de la lumière (Équation 1).

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - (v/c)^2}}$$

m : masse corrigée ; m_0 : masse non relativiste, v : vitesse, c : vitesse de la lumière

Équation 1 : Traduction mathématique de l'augmentation de la masse en fonction de la vitesse

Pour les orbitales 1s, la vitesse radiale des électrons est égale au numéro atomique Z . Donc en considérant que $c = 137$ unités atomiques, pour l'or, la vitesse radiale des électrons 1s représente 58% de la vitesse de la lumière ($v/c = 79/137$) et la masse des électrons est ainsi de $m = 1,54 m_0$ d'après l'Équation 1. Or, le rayon de Bohr est inversement proportionnel à la masse des électrons. Donc, celui de l'orbitale 1s de l'or est de fait plus faible que celui attendu sans effet relativiste. Ce phénomène se répercute aussi sur les autres orbitales s (Schéma 6).

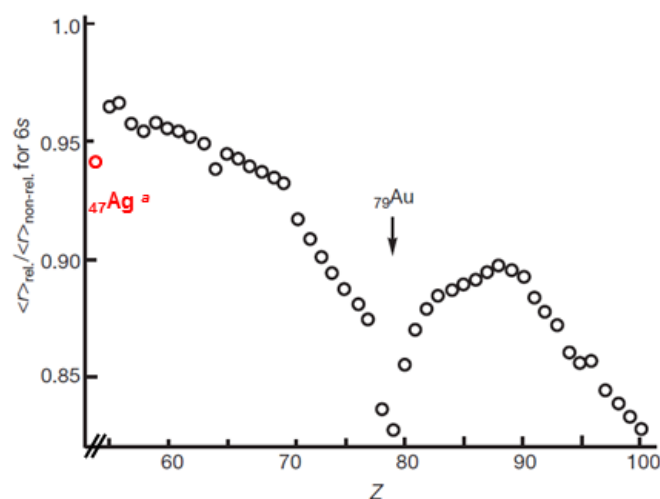


Schéma 6 : Rayon relativiste de l'orbitale 6s par rapport au rayon non relativiste en fonction de Z (^a valeur calculée pour l'orbitale 5s dans le cas de l'argent)¹²

¹² Desclaux J. P. *Atom. Data Nucl. Data Tables* **1973**, 12, 311–406.

Une conséquence directe des effets relativistes est donc une contraction et une stabilisation de l'orbitale 6s, responsable d'une acidité de Lewis exacerbée. Cette contraction orbitalaire crée pour les électrons des couches supérieures un bouclier électronique qui va réduire leur attraction au noyau, et induit à l'inverse une expansion des orbitales 5d de l'or. Ceci confère à l'or des propriétés de rétro-donation de ses électrons d plus importantes que dans le cas de l'argent, et permet un caractère carbénoïde dans certain cas (Schéma 7).¹³

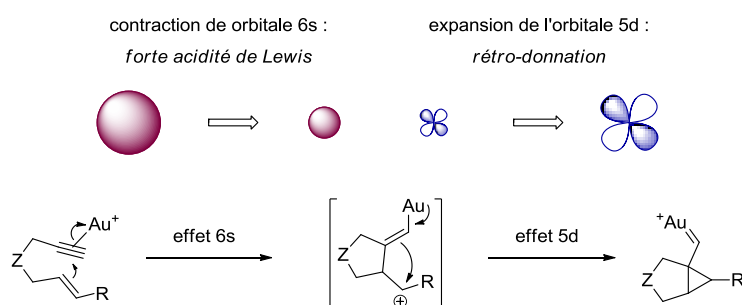


Schéma 7 : Conséquence des effets relativistes sur la réactivité de l'or (exemple du réarrangement de 1,6-éynones¹⁴)

Ces caractéristiques fort particulières ont conduit à une recherche intensive autour du développement de catalyseurs d'or dans les quinze dernières années, ainsi qu'à la découverte de nouvelles et nombreuses réactions, qui dépassent celles accessibles par la catalyse à l'argent.¹⁵ Parmi celles-ci, nous pouvons par exemple citer l'addition de dérivés pyridine-*N*-oxyde sur des alcynes publiée par Zhang *et al.*, où après l'addition nucléophile de la pyridine-*N*-oxyde, l'or effectue une rétro-donation, ce qui libère la pyridine, forme un carbonyle et génère le carbène d'or sur lequel peut s'ajouter l'alcool (Schéma 8).¹⁶ Nous pouvons aussi mettre en avant l'utilisation du couple Au^I/Au^{III} dans le réarrangement de benzoates propargyliques décrit par le même groupe. Une source de fluor cationique (selectfluor) effectue le passage or(I) vers or(III), ce qui permet à l'or de réaliser l'élimination réductrice qui génère le produit final et régénère le catalyseur d'or(I) (Schéma 9).¹⁷

¹³ (a) Pykkö, P.; Desclaux, J.-P. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 276–281. (b) Pykkö, P. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 563–594. (c) Pykkö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412–4456. (d) Toste, F. D.; Gorin, D. J. *Nature*, **2007**, *446*, 395–403.

¹⁴ Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M. P.; Lopez, S.; Jimenez-Nunez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gomez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 1677–1693.

¹⁵ Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712.

¹⁶ Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258–3259.

¹⁷ Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062–3259.

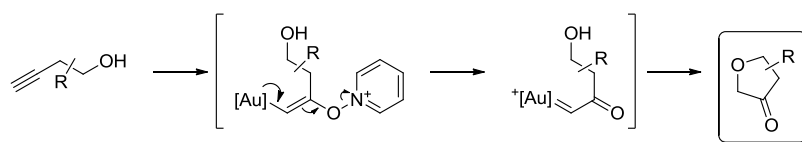


Schéma 8 : Addition de composés pyridine-*N*-oxyde sur des alcynes¹⁶

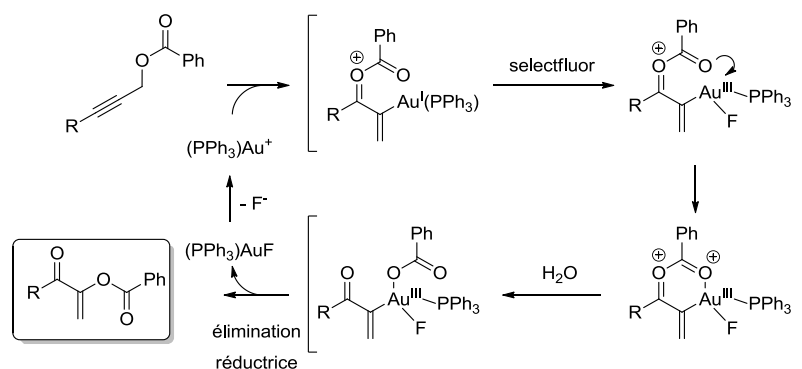


Schéma 9 : Réarrangement de benzoates propargyliques (Au^I/Au^{III})¹⁷

L'évolution de la catalyse à l'or requiert donc le développement de nouveaux outils adaptés à cette catalyse. Avec le support de connaissances que la chimie organométallique apporte, ces outils peuvent permettre de développer des catalyseurs toujours plus efficaces, adaptés à différents contextes réactionnels selon les besoins. C'est dans ce but que la chimie de l'or est devenue une des thématiques importantes de notre laboratoire.¹⁸

1.3 Les différents types de catalyseurs d'or

Dans la construction de catalyseurs d'or, nous faisons face à une multitude de possibilités. En effet, l'or peut se présenter sous deux degrés d'oxydation stables I et III. Suivant ce degré d'oxydation, l'or est associé à un ou trois contre-ions (Au^I/Au^{III}). Ces cations adoptent presque exclusivement une géométrie linéaire pour l'or (I) et plan carré pour l'or (III), leur sphère de coordination étant complétée par un ligand.

Il y a donc trois paramètres essentiels dans la constitution d'un catalyseur d'or. Tout d'abord, il y a le ligand qui lui est associé, car il peut apporter au catalyseur différentes propriétés selon sa nature. Le contre-ion est aussi très important, car selon celui qui est employé, le catalyseur n'aura pas

¹⁸ (a) Cordonnier, M.-C.; Blanc, A.; Pale, P. *Org. Lett.* **2008**, *8*, 1569–1572. (b) Harkat, H.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1620–1623. (c) Harkat, H.; Yérimégué Dembelé, A.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871–1879. (d) Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644–1647. (e) Dombay, T.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362–5365. (f) Kern, N.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6665–6667. (g) Kern, N.; Blanc, A.; Miaskiewicz, S.; Robinette, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4323–4341.

nécessairement la même réactivité. Enfin, il y a le degré d'oxydation, qui va conférer différentes affinités pour les substrats ($\text{Au}^{\text{I/III}}$ plus ou moins π - ou σ -acide de Lewis). Cela donne lieu à une très riche diversité de catalyseurs d'or, dont beaucoup restent encore à découvrir du fait de possibilités extrêmement nombreuses d'association de ces trois paramètres.

1.3.1 Les différents ligands

Le ligand est un élément essentiel du catalyseur d'or. Il permet une meilleure stabilité du catalyseur qui en fonction de sa nature et de ses propriétés électroniques, permet de moduler sa réactivité. On retrouve ainsi trois types de ligands classiquement utilisés en chimie organométallique : les phosphines, les phosphites et les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC).

Chaque type de ligand possède des propriétés qui leur sont propres. Ainsi, les phosphines sont des ligands électro-donneurs, qui apportent une bonne stabilité au métal. Elles peuvent être structurellement variées (trialkylphosphines, triarylphosphines, phosphine de type Buchwald, ...) et avoir des propriétés électroniques différentes selon la substitution de l'atome de phosphore, ce qui induit une réactivité modulée du catalyseur. En effet, les phosphines peuvent être très riches grâce à des groupements alkyles donneurs, et donc permettre une bonne stabilisation du métal et le rendre moins réactif. Elles peuvent cependant tout aussi bien être substituées par des groupements très attracteurs (par exemple le pentafluorophényle) ce qui rend le ligand moins stabilisant et confère au métal une plus grande réactivité. Il existe bien d'autres états de substitution intermédiaires entre ces deux extrêmes, ce qui rend possible la modulation de la réactivité de l'or (Schéma 10).

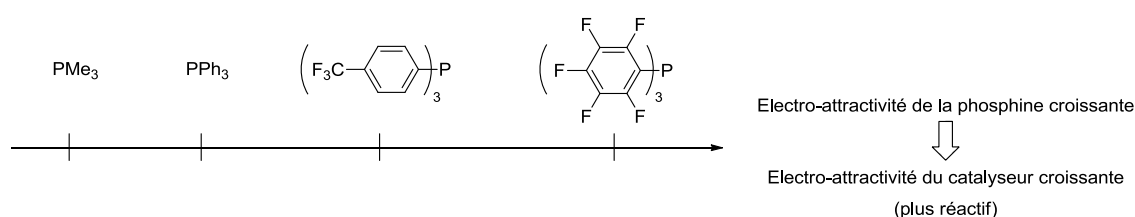


Schéma 10 : Influence de la phosphine sur le catalyseur d'or

Parmi les ligands phosphorés, les phosphites sont des ligands électro-attracteurs. Ils limitent ainsi la possibilité de rétro-donation des électrons de l'or vers les substrats durant le processus de catalyse (Schéma 11).

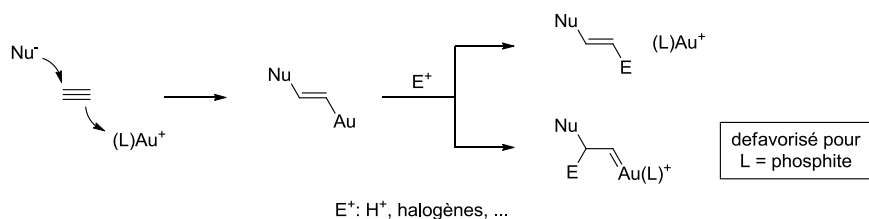


Schéma 11 : Réactivité du complexe d'or en fonction de son ligand

Suivant la réactivité souhaitée, ces deux catégories de ligands phosphorés (phosphines et phosphites) permettent d'avoir accès à une large gamme de composés avec des électro-attractivités faibles (P^tBu_3 , PCy_3 , ...) et plus fortes ($P(OCH_2CCl_3)_3$, $P(O(p-NC-C_6H_4)_3)$, ...).¹⁹ On peut ainsi moduler la réactivité du catalyseur, et favoriser un chemin réactionnel au détriment d'un ou des autres (Schéma 11).

La troisième catégorie de ligands, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs), constitue une classe à part entière, qui a pris son essor après l'isolement du premier NHC libre stable par le groupe d'Arduengo en 1991.²⁰ La structure la plus couramment employée pour ces NHCs en catalyse à l'or est celle dérivée de sels d'imidazolium. Ils possèdent des propriétés très intéressantes, car ce sont des ligands σ -donneurs, qui ne donnent pas lieu à une rétro-donation des électrons du métal vers le ligand, celle-ci étant très limitée par la contribution des atomes d'azote pour la stabilisation du carbène. Ainsi, l'or peut mettre en jeu ses électrons *d* vers son substrat, et adopter plus facilement une réactivité de type carbénoïde (Schéma 12).

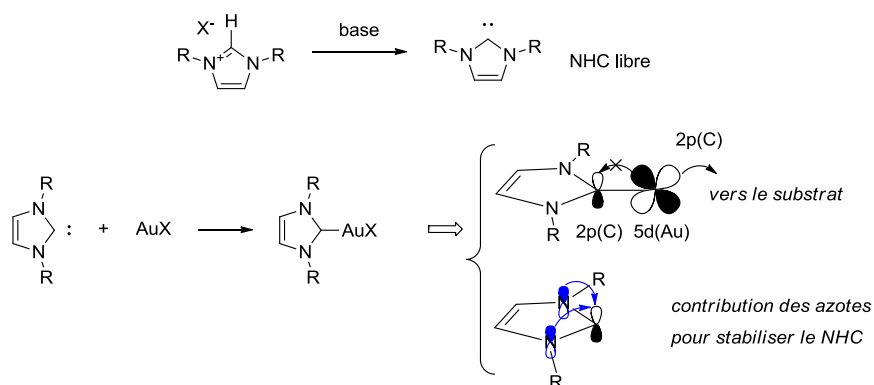


Schéma 12 : Catalyseur d'or avec un ligand NHC de type imidazole

¹⁹ Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953–2956.

²⁰ Arduengo, A. J. III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.

Les NHCs ont depuis le début de leur développement été beaucoup étudiés,²¹ et de nombreuses synthèses ont été mises au point pour obtenir différents types de carbènes et élargir leur propriétés.²² Leurs profils électronique et stérique permettent à la fois de stabiliser le centre métallique, et d'améliorer sa réactivité, ce qui nous a conduits à nous intéresser à ces ligands pour la catalyse à l'or développée au laboratoire. La présentation des ligands NHCs sera abordée plus en détail dans le chapitre 3 de ce manuscrit, où nous présenterons nos travaux et résultats avec ces ligands.

Ainsi, tous ces différents types de ligands donnent la possibilité d'avoir une large gamme de catalyseurs aux propriétés électroniques et stériques variées, ce qui permet d'adapter le catalyseur pour avoir le meilleur d'une réaction donnée comme l'on peut le voir sur le réarrangement d'azirines en pyridines développé par le groupe de Gagosz.²³ Dans les mêmes conditions opératoires, le rendement de la réaction qui n'est que de 17% avec un ligand NHC, peut être amélioré pour atteindre 32% ou 40% avec des ligands phosphite ou phosphine simple (PPh₃), et même fournir un excellent résultat de 95% en modifiant cette phosphine pour une de type bi-aryle (Schéma 13).

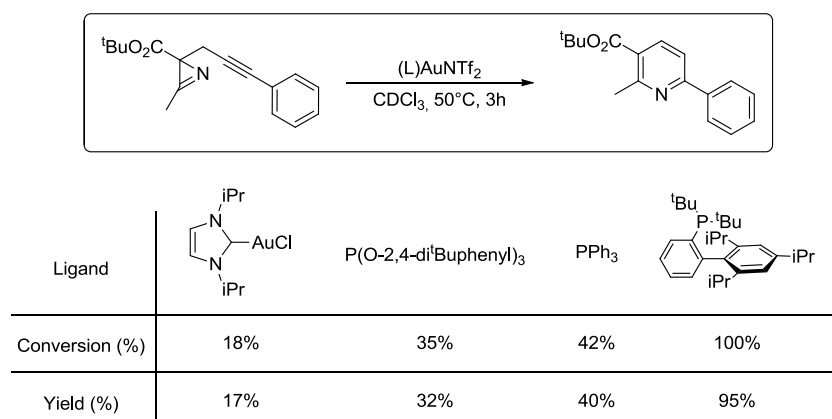


Schéma 13 : Différentes réactivités du catalyseur d'or en fonction de son ligand sur la réaction de réarrangement d'une 2-propargyl-2H-azirine en pyridine²³

Le rôle du ligand ne se limite cependant pas seulement à la modulation de la réactivité du catalyseur. Comme nous l'avons vu, il permet à l'or de rétro-donner plus ou moins ses électrons vers le substrat, ce qui peut induire des changements de sélectivité dans certaines réactions. Ainsi, dans la réaction d'addition d'indole sur des 1,6-énynes, deux produits peuvent être obtenus. Selon le ligand choisi, la sélectivité va favoriser l'un ou l'autre, ce qu'a démontré le groupe d'Echavarren (Schéma

²¹ (a) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874–883. (b) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91–100. (c) Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723–6753.

²² Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705–2733.

²³ Prechter, A.; Henrion, G.; Faudot dit Bel, P.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4959–4963.

14).²⁴ Ceci vient du fait que l'intermédiaire réactionnel issu de la carbocyclisation de la double liaison sur l'alcyne peut se trouver sous deux formes limites. Une première forme limite **A** est cationique et évolue vers le produit **C**. La deuxième forme limite **B** est issue de la rétro-donation de l'or pour former un cyclopropane, et évolue vers le produit **D**. Dans cette situation, le ligand peut contrôler la sélectivité, car un ligand de type phosphite qui limite fortement la rétro-donation empêche la formation de l'intermédiaire **B** et donne majoritairement donc le produit **C**. Au contraire, un ligand NHC qui facilite cette rétro-donation, favorise la formation de **B** et fournit majoritairement le produit **D**.

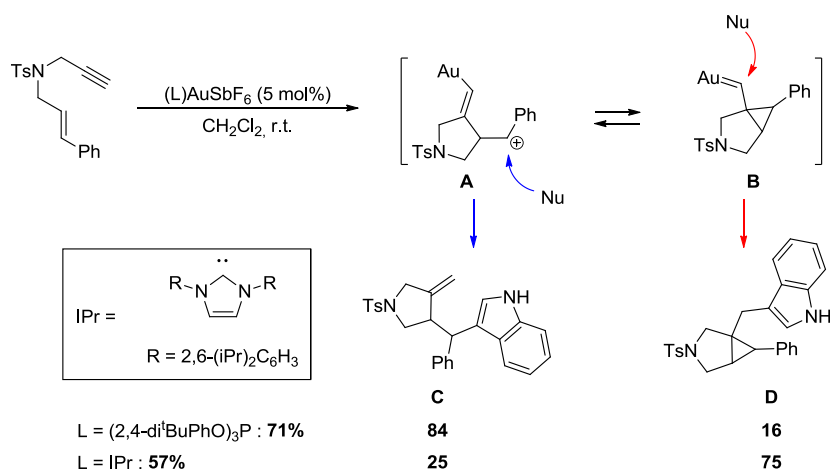


Schéma 14 : Inversion de sélectivité en fonction du ligand dans l'addition d'indole sur une 1,6-ényne

Les ligands présentés ci-dessus (phosphines, phosphites et NHCs) ne représentent cependant pas la totalité des ligands existants, mais constituent l'essentiel de ceux que l'on retrouve associé à l'or. Nous pouvons tout de même mentionner que des ligands de type azoté comme les nitriles ou les pyridines peuvent être rencontrés et ont un rôle important dans la chimie de l'or, notamment pour la stabilisation de complexe d'or cationique.

1.3.2 Les contre-ions

Le contre-ion du catalyseur d'or est un élément tout aussi important que le ligand pour la réactivité de celui-ci. Les catalyseurs d'or(I) sont généralement obtenus sous la forme (L)-Au-X (X = Cl, Br), à partir de l'acide chloraurique ou bromaurique en présence d'un ligand et d'un réducteur. Cependant, la liaison Au-halogène de ces complexes possède un caractère covalent important, et de fait, l'halogène reste fortement lié à l'or, ce qui rend ces complexes peu électrophiles et donc peu réactifs.

²⁴ Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721–7730.

Pour obtenir des catalyseurs actifs, le traitement du complexe (L)-Au-X par un sel d'argent doté d'un contre-ion peu coordonnant permet l'arrachage du chlorure, ce qui engendre un complexe d'or cationique (L)-Au⁺ auquel est associé le contre-ion du sel d'argent. La force motrice de ce processus provient de la précipitation du sel AgX correspondant (Schéma 15).

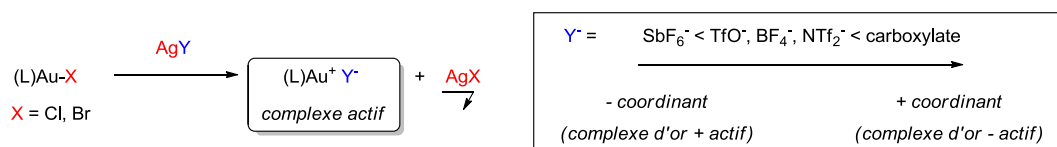


Schéma 15 : Activation d'un catalyseur d'or(I) par abstraction d'un halogénure

Il est aussi possible d'avoir recours à une autre méthode pour obtenir un complexe d'or cationique, en activant un complexe organo-or (L)-Au-R à l'aide d'un acide dont la base conjuguée est peu coordinante. Le plus souvent ce groupe R est un alkyle, dont la liaison Au-C est suffisamment forte pour fournir un complexe stable et suffisamment réactive pour permettre l'acidolyse,²⁵ et ainsi générer le complexe d'or cationique, associé à la base conjuguée comme contre-ion (Schéma 16).

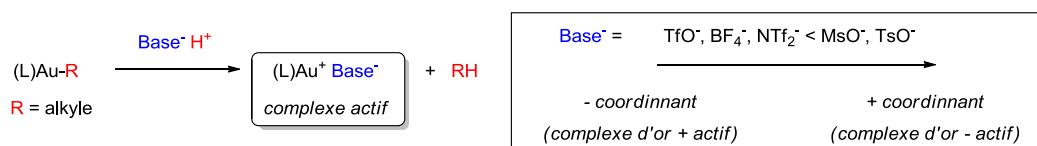


Schéma 16 : Activation d'un catalyseur d'or(I) par réaction acide/base

L'association d'un contre-ion non-coordinant au complexe d'or cationique, permet de libérer un site de complexation pour le substrat et induire une réactivité. Ces types d'anions sont principalement les bases conjuguées d'acides inorganiques forts fluorés (SbF_6^- , PF_6^- , BF_4^- , ...), et selon celui qui est employé, l'efficacité du catalyseur va pouvoir varier (Schéma 17). Dans l'exemple de la formation de composés spiro à partir alcynylaziridines,²⁶ cet effet du contre-ion est clairement visible, avec l'obtention du produit spiranique avec 70% de rendement pour l'anion NTf_2^- , quand TfO^- ne fournit que 46% pour le même ligand (PPh_3). Nous pouvons aussi voir que le chlorure d'or ne donne que des traces de produits, ce qui confirme le manque de réactivité de ce type de complexe. Il faut donc adapter le contre-ion pour chaque réaction, afin de définir le plus approprié en fonction du substrat.

²⁵ Roth, K. E.; Blum, S. A. *Organometallics* **2010**, 29, 1712–1716.

²⁶ Kern, N.; Blanc, A.; Miaskiewicz, S.; Robinette, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4323–4341.

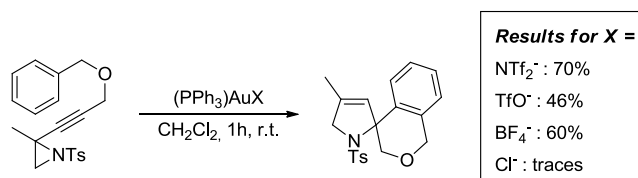


Schéma 17 : Effet du contre-ion sur la réaction de réarrangement d'alcynylaziridines en dérivés de dihydropyrroles²⁶

En plus de son influence sur la plus ou moins bonne efficacité d'une réaction, la nature du contre-ion peut aussi jouer un rôle important sur la sélectivité de la réaction, lorsque plusieurs produits sont possibles. Davies *et al.* ont publié en 2009 un article sur l'effet de ce contre-ion sur le réarrangement de tosylaziridine 2,3-disubstituées en pyrroles en catalyse à l'or.²⁷ Selon le choix du contre-ion, le pyrrole final peut être 2,4- ou 2,5-disubstitué (Schéma 18).

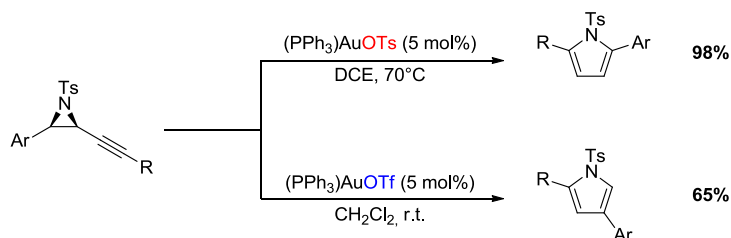


Schéma 18 : Changement de sélectivité en fonction de la nature du contre-ion²⁷

La différence de sélectivité entre les deux contre-ions peut ici s'expliquer par la basicité de ceux-ci. En effet, dans le mécanisme proposé par les auteurs (Schéma 19), l'intermédiaire **II** peut subir une déprotonation qui rétablit l'aromaticité du pyrrole et mène au produit **1**, ce qui est favorisé par un contre-ion suffisamment basique comme ici TsO⁻ (chemin 1). L'intermédiaire **II** peut aussi effectuer une migration de l'aromatique qui fournit le régioisomère **2** si, comme pour TfO⁻, le contre-ion n'est pas suffisamment basique pour promouvoir la déprotonation (chemin 2).

²⁷ Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296.

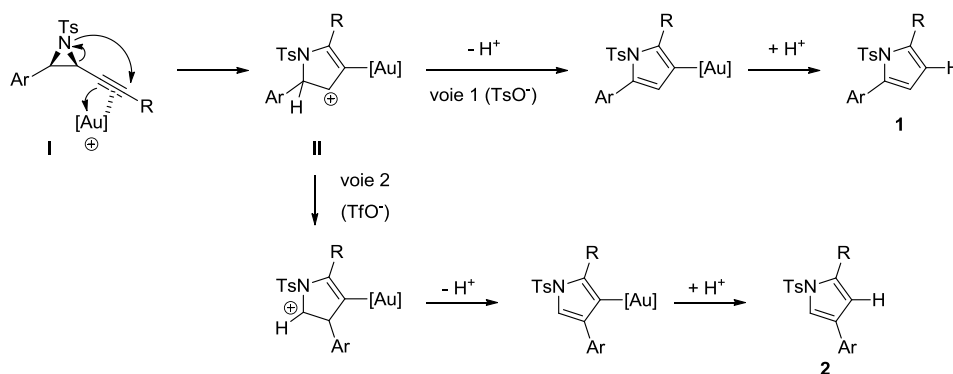


Schéma 19 : Mécanisme proposé pour la formation des régioisomères²⁷

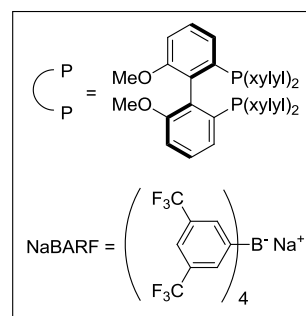
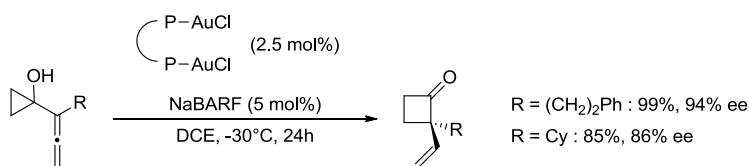
Tous ces ligands et contre-ions ont donc un rôle majeur concernant la réactivité et l'efficacité des catalyseurs d'or. Ils permettent à l'or de suivre différents types de réactivité (carbénolide ou non) selon le ligand choisi et le substrat sur lequel il est appliqué, ou encore de moduler sa réactivité par l'effet de l'anion associé. Ils sont aussi capables de modifier la sélectivité d'une réaction vers un produit particulier.

De plus, ces ligands et contre-ions ont aussi permis le développement de la catalyse asymétrique à l'or. Ce développement a été rendu possible par l'association de ligands ou de contre-ions chiraux avec l'or. De nombreux travaux dans ce domaine ont été réalisés, principalement par le groupe de Toste, permettant ainsi le développement de ces ligands²⁸ et contre-ions²⁹ pouvant induire de la chiralité vers le substrat. Pour les ligands, ce sont principalement les ligands bis-phosphines qui sont employés pour former des systèmes bi-métalliques Au-L-Au. En effet, la géométrie linéaire des complexes d'or(I) avec les mono-phosphines pose problème pour l'induction de chiralité à l'or, l'information chirale étant trop éloignée du centre métallique. La possibilité d'interactions aurophiles dans les complexes bi-métalliques peut aussi jouer un rôle dans la transmission de chiralité. C'est ce qu'illustre Toste avec le réarrangement de cyclopropanols alléniques en cyclobutanones, où il utilise un bi-aryle chiral dont chaque aromatique porte une phosphine lui permettant des excès énantiomériques (ee) de 85% à 94% (réaction 1, Schéma 20). Ce problème de géométrie linéaire explique aussi le développement des contre-anions chiraux, qui sont dans la sphère de coordination du métal et peuvent donc induire de la chiralité de façon efficace. C'est aussi ce que démontre Toste avec un contre-ion de type phosphate chiral, dérivé d'un binaphtol, qui a permis des ee de 90% à 99% dans la cyclisation de γ -hydroxyallènes (réaction 2, Schéma 20).

²⁸ Kleinbeck, F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178–9179.

²⁹ Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Miriam, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496–499.

Induction de chiralité par le ligand (réaction 1)



Induction de chiralité par le contre-ion (réaction 2)

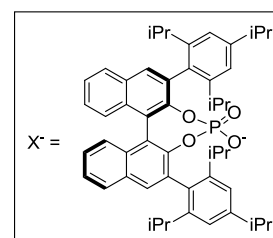


Schéma 20 : Induction de chiralité par les ligands et contre-ions^{28,29}

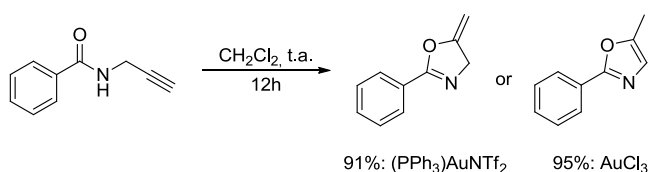
1.3.3 Les états d'oxydation de l'or

Si l'or possède deux états d'oxydation stables Au^{I/III} qui lui confèrent une activité catalytique, il ne possède pas des propriétés identiques selon qu'il se présente sous la forme Au^I ou Au^{III}. Les travaux de Yamamoto ont montré que l'or présente des affinités différentes pour les hétéroatomes et les insaturations carbonées après avoir calculé les enthalpies de formation de ces systèmes (Schéma 1).² Ainsi, l'or au degré d'oxydation I est sensiblement plus affiné avec les insaturations carbonées, et l'or(III) l'est plus pour les hétéroéléments. Le degré d'oxydation étend les capacités catalytiques de l'or, et permet d'obtenir différentes sélectivités selon que la catalyse est réalisée avec de l'or(I) ou de l'or(III) (Schéma 21). Ainsi, dans la réaction de cycloisomérisation d'amides propargyliques décrite par Hashmi *et al.*,³⁰ l'or(I) donne accès aux dihydrooxazoles, quand l'or(III) conduit aux oxazoles correspondants. Nous pouvons aussi voir l'influence du degré d'oxydation, sur une réaction développée au laboratoire,³¹ où à partir d'alcynyloxiranes, l'or(III) mène aux cyclopenténones correspondantes, quand l'or(I) ne le permet pas et donne uniquement l'intermédiaire divinyl cétone.

³⁰ (a) Hashmi, A. S. K.; Jaimes, M. C. B.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394–6408. (b) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394.

³¹ Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 908–911.

Formation de di-hydrooxazole (Au^I) ou oxazole (Au^{III}) à partir d'amides propargyliques:



Synthèse de di-vinylcétones (Au^I) et cyclopenténone (Au^{III}) à partir d'alcynyloxiranes:

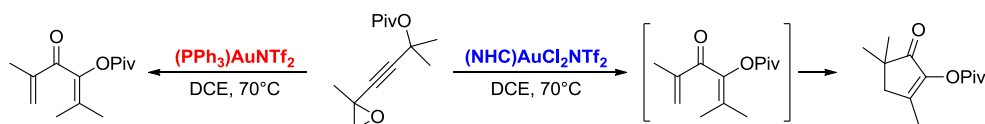


Schéma 21 : Influence du degré d'oxydation sur la réactivité de l'or

Ainsi, la réactivité des catalyseurs d'or peut être modulée de bien des manières, simplement en variant les associations possibles entre les différents types de ligands, le degré d'oxydation de l'or et les différents contre-ions. Cette modularité des catalyseurs d'or offre une réactivité très riche, permettant d'effectuer de nombreuses transformations en adaptant le complexe d'or pour chaque réaction.

Malgré les nombreuses réactions en catalyse à l'or découvertes,^{15,32} les catalyseurs d'or(I) et or(III) présentent encore quelques inconvénients. En effet, le prix de l'or représente un coût important (34 €/g contre 33€/g pour le platine ou 21 €/g pour le palladium)³³ et les nombres de cycle catalytique (TON : nombre de moles de substrat transformées par mole de catalyseur) restent assez faibles et ne permettent pas, ou très rarement, de descendre en dessous de 1 mol% de catalyseur. Il est donc essentiel de développer de nouveaux catalyseurs qui puissent répondre à ces faiblesses et qui s'inscrivent dans une thématique de développement de catalyseurs à faible impact environnemental, en augmentant le TON (très faible charges catalytiques) ou en mettant au point une stratégie de réutilisation du catalyseur.

2 Evolution vers une catalyse plus verte

Le concept de chimie verte et ses 12 principes ont été introduits en 1998 par Paul T. Anastas et John C. Warner,³⁴ dans le but de favoriser une chimie durable avec un impact environnemental réduit. Dans ce cadre, la catalyse à l'or présente déjà des avantages certains.

En effet, les conditions opératoires avec ces catalyseurs sont très souvent douces (à température ambiante) et rapide (seconde à heure). De plus, les transformations réalisées par ces catalyseurs (réarrangements, cycloisomérisations, hydratation, ...) permettent une excellente économie

³² Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D. *Modern Gold Catalysis in Synthesis*, Wiley VCH **2012**.

³³ <http://www.metaux-precieux.fr/>

³⁴ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory et Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.

d'atomes et fournissent de très bons rendements, ce qui limite les déchets. Toutefois, la charge catalytique nécessaire reste trop importante (entre 1 et 5 mol% généralement), lorsque l'on compare avec par exemple le palladium, dont la charge catalytique peut être très souvent diminuée jusqu'à l'ordre du ppm pour des réactions variées.^{35,36,37,38}

Il y a tout de même eu quelques exemples de catalyseurs d'or à très hauts TON et TOF (nombre de moles de substrat transformées par mole de catalyseur par heure) qui ont été développés ces dernières années. Ainsi, Nolan *et al.* en 2009 et Thieuleux *et al.* en 2011 ont développé des catalyseurs pour l'hydratation d'alcyne avec respectivement des TON de 84 000 et 800 000 et des TOF de 4 667 h⁻¹ et 294 000 h⁻¹.³⁹ Puis en 2013, le groupe de Hashmi a pu mettre au point un catalyseur hautement actif dans la formation de composés spiroacétals avec des TON et TOF impressionnants de 32 000 000 et 440 000 h⁻¹.⁴⁰ Ceci permet de diminuer fortement la charge catalytique, et d'atteindre l'ordre du ppm.

Cependant ces catalyseurs à très haute activité restent adaptés à des réactions données, et pour généraliser à l'ensemble des transformations que l'or est capable de catalyser, cela représenterait un travail titanesque. Une des solutions est alors le recyclage, car si la charge catalytique ne peut être réduite à des quantités très faibles, la récupération du catalyseur permet d'exploiter au maximum l'activité de celui-ci.

2.1 Catalyseurs supportés

Dans le but de réduire l'impact environnemental, le groupe d'Akai a publié la synthèse et l'application du premier catalyseur d'or recyclable et durable.⁴¹ Le concept repose assez classiquement sur l'immobilisation du catalyseur d'or sur une résine polymère portant des fonctions diphenylphosphine. Pour le rendre actif une fois immobilisé, le catalyseur d'or est mis en réaction avec AgOTf ou AgNTf₂ pour former les complexes d'or cationiques avec les contre-ions correspondants (Schéma 22).

³⁵ **Couplage de Suzuki-Miyaura avec chlorures d'aryle** : (a) Yuen, O. Y.; Wong, S. M.; Chan, K. F.; So, C. M.; Kwong, F. Y. *Synthesis* **2014**, *46*, 2826–2832. (b) Wong, S. M.; So, C. M.; Kin Ho Chung, K. H.; Chak Po Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4172–4177.

³⁶ **Couplages par C-H activation** : (a) Churruca, F.; Hernández, S.; Perea, M.; San Martín, R.; Domínguez, E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1413–1415. (b) Li, Y.; Wang, J.; Huang, M.; Wang, Z.; Wu, Y.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2890–2897.

³⁷ **Double aminocarbonylation** : Liu, S.; Deng, Q.; Fang, W.; Gong, J.-F.; Song, M.-P.; Xua, M.; Tu, T. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1261–1265.

³⁸ **α -Arylation d'arylcétones** : Marelli, E.; Corpet, M.; Davies, S. R.; Nolan, S. P. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 17272–17276.

³⁹ (a) Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449. (b) Bouhrara, M.; Jeanneau, E.; Veyre, L.; Copéret, C.; Thieuleux, C. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2995–2999.

⁴⁰ Jaimes, M. C. B.; Böhlring, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963–7966.

⁴¹ Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 287–290.

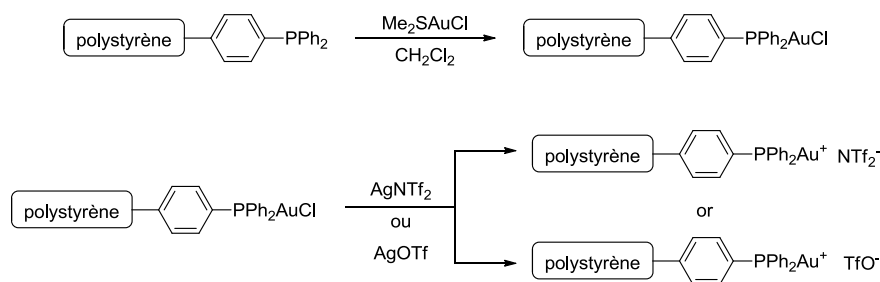


Schéma 22 : Immobilisation d'un catalyseur d'or sur résine polystyrène et activation

Une fois synthétisés, ces catalyseurs ont démontré une très bonne activité sur les réactions de formation de furanes et pyrroles, avec des rendements allant de 79% à 98% selon le substrat et le contre-ion (Schéma 23).

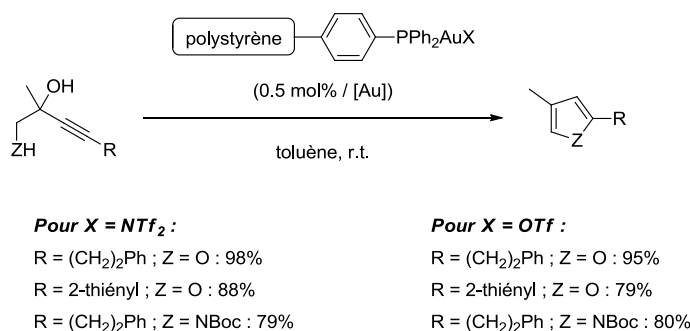
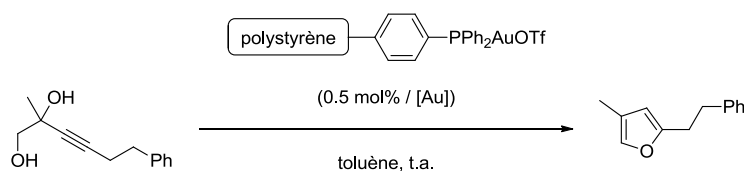


Schéma 23 : Activité catalytique des catalyseurs d'or cationiques immobilisés

Après avoir démontré une activité catalytique très satisfaisante, des tests de recyclage ont été effectués sur le catalyseur associé à l'anion triflate (Tableau 1). Ces tests ont établi la très bonne recyclabilité de ce catalyseur, avec huit cycles réalisés. Les quatre premiers cycles ont démontré la bonne stabilité du catalyseur, avec aucune perte d'activité et 98% de rendement en 2 heures pour les quatre cycles (entrées 1 à 4). Par la suite, il a été observé une légère diminution de l'activité du catalyseur et il a fallu prolonger le temps réactionnel d'une heure au cinquième cycle (entrée 5) et jusqu'à cinq heures de plus pour les derniers (entrées 6 à 8), tout en conservant d'excellents rendements (entre 94 et 99%). Cette diminution d'activité provient probablement d'une désactivation de l'or, des analyses ayant prouvé qu'il n'y a quasiment pas de relargage en l'or par la résine dans le milieu réactionnel ($\approx 0,2\%$ par cycle).



Entrée	Cycle	t (h)	Rdt (%)	Leaching [Au] (%)
1	1 ^{er}	2	98	0.48
2	2 ^{ème}	2	98	0.18
3	3 ^{ème}	2	94	0.12
4	4 ^{ème}	2	98	0.16
5	5 ^{ème}	3	97	0.15
6	6 ^{ème}	5	99	0.21
7	7 ^{ème}	7	98	0.14
8	8 ^{ème}	7	94	0.14

Tableau 1 : Test de recyclage du catalyseur [AuOTf] immobilisé sur résine polystyrène

Akai *et al.* est donc le premier groupe à avoir mis au point un catalyseur d'or recyclable, tout en gardant une activité catalytique très performante (réaction avec 0,5 mol% de catalyseur en seulement 2 heures).

Dans ce travail, le recyclage est assuré par un ligand polymérique. Dans notre approche, nous souhaitons réaliser l'hétérogénéisation du catalyseur d'or par le contre-ion, et non pas par le ligand, afin de rendre le catalyseur d'or recyclable.

Ceci semble tout-à-fait réalisable grâce au domaine de la chimie inorganique, où le développement des polyoxométallates pourrait nous apporter un outil approprié dans ce but.

2.2 L'utilisation des polyoxométallates

2.2.1 Les hétéropolyacides

Les polyoxométallates (POMs) possèdent des structures bien définies, formées par des assemblages d'unités octaédriques, et peuvent aussi contenir des hétéroatomes (Si, P, As, ...) s'intégrant sous forme tétraédrique au sein de celle-ci, autour desquels se pré-organise généralement la structure des polyoxométallates. Ce sont des polyanions inorganiques, constitués essentiellement de métaux de transitions (W, Mo, ...) à de hauts degrés d'oxydation (V ou VI), reliés entre eux par des ponts oxo (Schéma 24). Les hétéropolyacides (HPAs) correspondent aux acides conjugués de ces polyanions (contre-ion : H⁺).

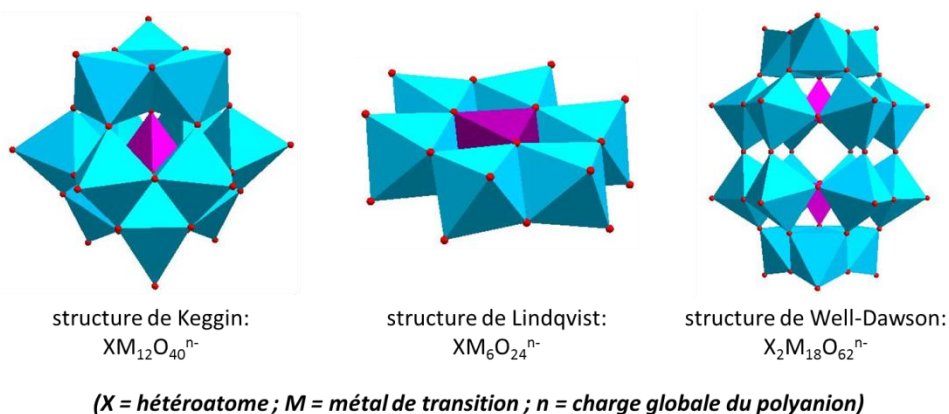


Schéma 24 : Exemples de structures de polyoxométallates

Ces structures possèdent plusieurs niveaux hiérarchiques d'organisation.⁴² A l'état solide, les HPAs sont des cristaux ioniques composés de polyoxométallates (qui représentent la structure primaire comme par exemple une structure de Keggin de formule $XM_{12}O_{40}^{n-}$, Schéma 24), de cation (H^+) et d'eau de cristallisation. L'arrangement dans l'espace de tous ces éléments constitue la structure secondaire. Il existe une structure tertiaire qui est relative aux propriétés physiques des HPAs, qui englobe plusieurs facteurs comme la taille des particules, la dimension des pores ou encore la distribution des protons dans le matériau (Schéma 25).

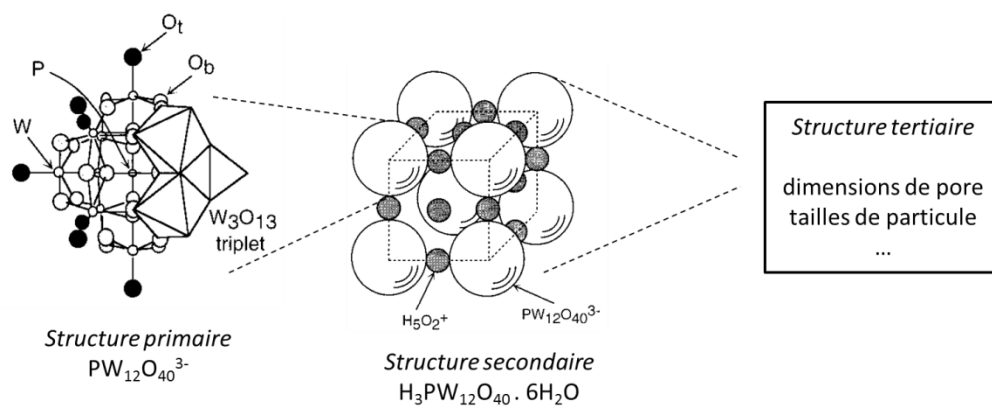


Schéma 25 : Hiérarchisation structurale des polyoxométallates

Ces hétéropolyacides sont des acides de Brønsted très forts, qui peuvent dans certains cas être considérés comme des superacides.⁴³ Les liaisons tungstène–oxygène terminal sont très fortement polarisées vers l'intérieur de la structure, la liaison O–H est donc très faible, ce qui explique cette

⁴² (a) Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 199–217. (b) Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171–198.

⁴³ (a) Drago, R. S.; Dias, J. A.; Maier, T. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7702–7710. (b) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J. *Superacids*; John Wiley & Sons: New York, **1985**.

extrême acidité des HPAs.⁴⁴ Ils sont ainsi beaucoup plus acides que les acides liquides minéraux (Tableau 2).⁴⁵ De ce fait, les HPAs remplacent de manière efficace ces acides dans plusieurs types de catalyse acide, ce qui a conduit à les intégrer dans des procédés industriels depuis le début des années 1970 tels que l'hydratation du propène, l'oxydation du méthylpropénal, l'hydratation de l'isobutène ... et ce avec des productions annuelles pouvant atteindre plusieurs centaines de tonnes.⁴⁶

Acide	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	1,6	3,0	4,0
H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀	2,0	3,6	5,3
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	2,0	3,6	5,3
H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	2,1	3,9	5,9
H ₂ SO ₄	6,6	-	-
HCl	4,3	-	-
HNO ₃	9,4	-	-

Tableau 2 : Constantes de dissociation de quelques HPAs en solution dans l'acétone et comparaison avec des acides inorganiques liquides⁴⁵

2.2.2 Le POM : un contre-ion inorganique hétérogène

Les HPAs sont solubles dans des solvants polaires comme l'acétonitrile, le méthanol, l'eau, l'éthanol, ... Cependant, il a été démontré que les polyoxométallates peuvent être hétérogénéisés suivant le cation qui lui est associé, et notamment avec les cations métalliques (Cs, Ce, ...).⁴²

Cette propriété d'insolubilité que confèrent les cations métalliques est ce que nous recherchons pour obtenir des catalyseurs hétérogènes qui puissent être récupérables et recyclables pour s'inscrire dans la dynamique d'une chimie plus verte. Plusieurs exemples de tels catalyseurs appliqués en réactivité organique ont été réalisés et ont prouvé l'intérêt que représente cette méthodologie. Ceci nous conforte dans notre objectif d'obtenir un catalyseur hétérogène en associant les polyoxométallates avec les cations du métal or.

De plus, la forte acidité des HPAs permet de les classer comme de bons candidats en tant que contre-ion, car ainsi la base conjuguée devrait posséder une faible coordination, ce qui permettrait à l'or d'avoir une bonne réactivité.

⁴⁴ Baker, L. C. W.; Glick, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 3–50.

⁴⁵ Borrás-Almenar, J. J.; Coronado, E.; Pope, M. T. *Polyoxometalate Molecular Science*, Kluwer Academic Publishers, **2003**.

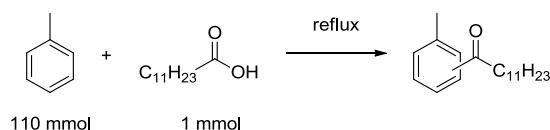
⁴⁶ Misono, M. *Mol. Eng.* **1993**, 3, 193–203.

2.2.3 Précédents de complexes de complexes métal/POM et leurs applications en catalyse

2.2.3.a Différents systèmes métal/POM pour l'acylation de Friedel-Crafts

En 2008, le groupe de Shimizu a réalisé un travail important sur les complexes hétérogènes de type métal/POM.⁴⁷ Les auteurs ont en effet combiné de nombreux métaux avec différents types de polyoxométallates de types Keggin ($\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$, $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$, $\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}^{4-}$). Pour pouvoir évaluer le potentiel de ces catalyseurs hétérogènes, ils ont engagé pas moins de quatorze sels métalliques de polyoxométallate différents dans l'acylation de Friedel-Crafts avec des acides carboxyliques.

Les métaux utilisés sont très variés (Al, Bi, Cs, Fe, In, Hf, ...), ce qui offre un très bon aperçu des capacités que possèdent ces complexes métal/POM en catalyse pour la synthèse organique. En effet, tous les catalyseurs ont été appliqués à l'acylation du toluène par l'acide dodécanoïque (Tableau 3). Dans tous les cas, le produit d'acylation de Friedel-Crafts en *para* est majoritaire avec une bonne sélectivité (entre 81% et 91% du mélange des produits *ortho*, *méta*, *para*).



Entrée	Catalyseur	mol%	t (h)	Rdt GC global (%)
1	$\text{Ru}_{1.33}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$	14	30	31
2	$\text{RuPMo}_{12}\text{O}_{40}$	14	30	0
3	$\text{RuPW}_{12}\text{O}_{40}$	14	31	96
4	$\text{RuPW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	65
5	$\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	35
6	$\text{InPW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	16
7	$\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	12
8	$\text{Sn}_{0.75}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	79
9	$\text{Zr}_{0.75}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	70
10	$\text{Hf}_{0.75}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	55
11	$\text{BiPW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	67
12	$\text{FePW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	94
13	$\text{Ti}_{0.75}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	3	48	93

Tableau 3 : Screening des catalyseurs métal/POM sur l'acylation de Friedel-Crafts⁴⁷

Les auteurs ont dans un premier temps évalué l'influence du polyoxométallate avec le ruthénium sur l'activité catalytique. Malgré une forte charge catalytique de 14 mol%, les

⁴⁷ Shimizu, K.; Niimi, K.; Satsuma, A. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 980–983.

polyoxométallates $\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (entrées 1 et 2) n'ont pas fourni de bons résultats avec seulement 31% de rendement pour le premier et pas de conversion pour le second. De façon surprenante, le polyoxométallate $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ a à l'inverse montré une très bonne activité (96% de rendement). La diminution de la charge catalytique à 3 mol% s'est néanmoins révélée préjudiciable pour ce catalyseur (entrée 4) avec une chute du rendement à 65%, ce qui reste malgré tout correct. La nature du polyoxométallate semble donc un élément clé dans cette réaction. La majorité des autres complexes ont aussi permis de bons résultats, sauf pour les complexes d'indium, d'aluminium et de césium. Ces derniers (entrées 5 à 7) n'ont pas fait preuve d'une bonne activité, donnant de faibles rendements de 16%, 12% et 35% respectivement, alors que les autres complexes permettent une gamme de rendements entre 55% et 79% (Hf, Sn, Zr, Bi ; entrées 8 à 11). D'excellents résultats ont pu être observés avec le fer (94%, entrée 12) et le titane (93%, entrée 13).

En plus de la démonstration de la possibilité d'employer les polyoxométallates comme contre-ion pour des métaux, ce travail a aussi montré qu'il est possible de recycler de tels complexes. Le meilleur catalyseur parmi tous ceux testés ($\text{FePW}_{12}\text{O}_{40}$) a pu être recyclé pour atteindre trois cycles de catalyse avec des rendements équivalents :

- 1^{er} cycle : 94% (entrée 12, Tableau 3)
- 2^{ème} cycle : 96%
- 3^{ème} cycle : 60%

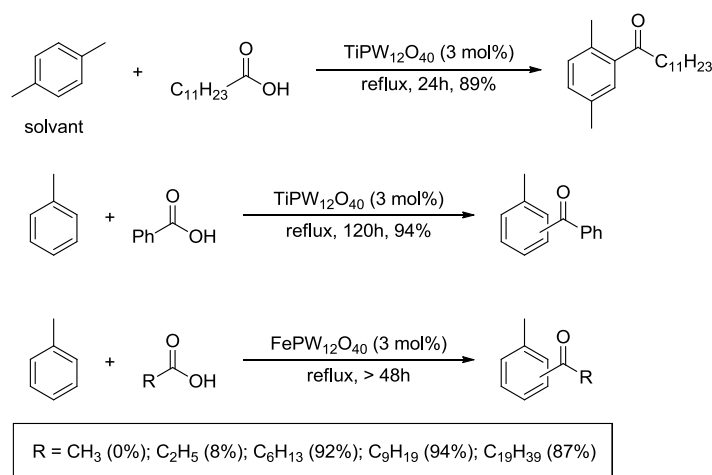


Schéma 26 : Application des catalyseurs FePOM et TiPOM à de nouveaux substrats

Les catalyseurs au fer et au titane ont aussi fait preuve d'une bonne activité sur différentes combinaisons de substrats aromatiques et acides carboxyliques (Schéma 26). Ainsi, ces deux catalyseurs permettent de diversifier les substrats utilisés avec des rendements supérieurs à 87%. Seul le cas des acides carboxyliques à courtes chaînes pose problème avec des rendements nul ($\text{R} = \text{Me}$) ou très faible (8%, $\text{R} = \text{Et}$).

2.2.3.b Différents systèmes métal/POM pour l'alkylation de Friedel-Crafts

Le même groupe a publié la même année une étude sur l'alkylation de Friedel-Crafts avec une partie des mêmes complexes métal/POM que précédemment, ainsi qu'avec un nouveau catalyseur d'yttrium ($\text{YPW}_{12}\text{O}_{40}$).⁴⁸ Les auteurs ont cette fois-ci observé la formation des adduits de mono-alkylation de Friedel-Crafts à partir d'aromatiques et d'alcools primaires ou secondaires (Schéma 27).

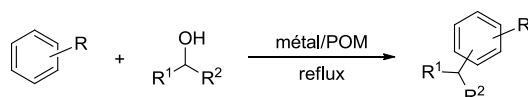


Schéma 27 : Alkylation de Friedel-Crafts catalysée par les complexes métal/polyoxométallate

Encore une fois, ces catalyseurs ont fait preuve d'une bonne activité, et ont permis d'obtenir des rendements allant de 60% pour le complexe de zirconium jusqu'à 90% pour les complexes d'hafnium et d'étain, dans l'alkylation du toluène avec l'isopropanol.

On se rend compte ici de l'importance de disposer de tous ces complexes métal/polyoxométallate et non pas d'un seul, car le complexe de titane qui était le meilleur pour l'acylation, est cette fois-ci moins performant que l'étain. Ce dernier devient le meilleur catalyseur pour l'alkylation. Ce catalyseur d'étain $\text{Sn}_{0.75}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ a aussi prouvé qu'il était compatible avec plusieurs types de substrats aromatiques et alcools en permettant d'atteindre des rendements de 85% à 99% pour six autres alkylations de Friedel-Crafts (Tableau 4).

Entrée	Aromatique	Alcool	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
1	Toluène	cyclohexanol	100	4	93
2	Toluène	cyclododécanol	100	7	97
3	Toluène	2-octanol	reflux	0,5	96
4	Toluène	alcool benzylique	reflux	0,5	99
5	Mésitylène	alcool benzylique	100	1	97
6	Anisole	2-phényléthanol	60	2	85

Tableau 4 : Réactions d'alkylation de Friedel-Crafts catalysées par $\text{Sn}_{0.75}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$

Cette nouvelle étude montre le potentiel de ces catalyseurs de pouvoir catalyser plusieurs types de réaction, tout en conservant une très bonne efficacité.

⁴⁸ Shimizu, K.; Niimi, K.; Satsuma, A. *Appl. Catal. A* **2008**, 349, 1–5.

2.2.3.c Exemple récent d'un complexe gallium-polyoxométallate

En 2013, les groupes de Hunger et Sulikowski publient ensemble la préparation d'un nouveau catalyseur métal/POM, autour du gallium ($\text{GaPW}_{12}\text{O}_{40}$), ainsi que son application dans l'éthérisation du 1-phényléthanol avec différents alcools.⁴⁹ Ils ont démontré que ce nouveau catalyseur possédait lui aussi des propriétés catalytiques intéressantes, en permettant cette transformation (Tableau 5). Cependant, les résultats restent modérés puisque, même si l'utilisation du méthanol pour l'éthérisation donne un bon rendement de 82% (entrée 1), les rendements se dégradent rapidement avec l'augmentation de la longueur de la chaîne : 53% pour l'éthanol (entrée 2), 38% pour le *n*-propanol (entrée 3) et 31% pour le *n*-butanol (entrée 4).

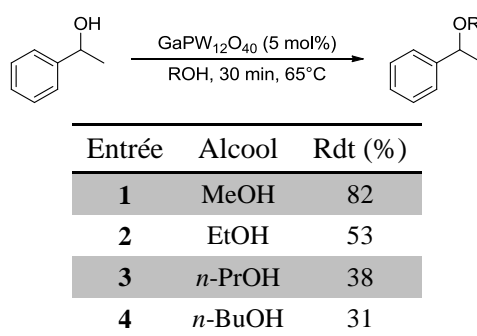


Tableau 5 : Réaction d'éthérisation catalysée par $\text{GaPW}_{12}\text{O}_{40}$

2.2.3.d Un exemple particulier avec des complexes lanthanide/polyoxométallate lacunaire

Les complexes métal/POM décrits précédemment se caractérisent par une association du métal et de l'unité polyoxométallate par des interactions ioniques. Toutefois, il est aussi possible d'envisager une association covalente des deux espèces, en intégrant le métal au sein de la structure du polyoxométallate en modifiant ce dernier pour créer un site d'ancrage. L'avantage de cette méthode est qu'elle permet d'éviter les problèmes de dissociation du métal et du polyoxométallate durant la catalyse.

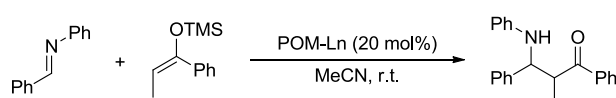
Ce type d'association covalente d'une unité polyoxométallate et d'un métal appliquée en catalyse pour la synthèse organique peut être illustré par les travaux du groupe de Lacôte, Hasenkopf, Thorimbert et Malacria.⁵⁰ Ceux-ci décrivent en 2006 des catalyseurs de type lanthanide (Ln) complexé à un polyoxométallate. Il s'agit d'une structure de Well-Dawson ($\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}^{6-}$) sur laquelle a été créée

⁴⁹ Filek, U.; Mucha, D.; Hunger, M.; Sulikowski, B. *Catal. Commun.* **2013**, *30*, 19–22.

⁵⁰ Boglio, C.; Lemièrre, G.; Hasenkopf, B.; Thorimbert, S.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3324–3327.

une lacune ($P_2W_{17}O_{61}^{10-}$) pour obtenir un site de complexation pour le métal. Les cations de lanthanides (Yb, Eu, La, ...) Ln^{3+} sont ainsi associés à ce polyoxométallate qui devient le contre-ion.

Ces catalyseurs ont été appliqués dans une réaction de type Mannich en faisant réagir des éthers d'énol silylés sur des imines. Dans un premier temps, les sels de potassium correspondant de ces catalyseurs n'ont pas permis d'obtenir de résultat à cause de leur insolubilité en solvant organique, les rendant totalement inactifs (entrée 1, Tableau 1). Les auteurs ont alors utilisé des tétrabutylammonium (TBA) comme contre-ion supplémentaire, pour rendre l'espèce soluble en milieu organique (acétonitrile) et pouvoir évaluer l'efficacité d'un catalyseur métal-polyoxométallate (Tableau 6).



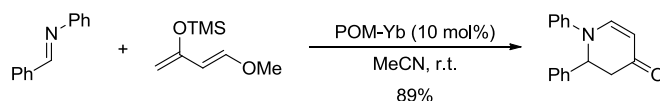
Entrée	Catalyseur	Rdt (%)
1	$K_7[LnP_2W_{17}O_{61}]^a$	0
2	$(TBA)_6H_4[P_2W_{17}O_{61}]$	0
3	$(TBA)_5H_2[YbP_2W_{17}O_{61}]$	96
4	$(TBA)_5H_2[SmP_2W_{17}O_{61}]$	91
5	$(TBA)_5H_2[LaP_2W_{17}O_{61}]$	81
6	$(TBA)_5H_2[EuP_2W_{17}O_{61}]$	71

^aLn = lanthanide

Tableau 6 : Réaction de type Mannich catalysée par des complexes Ln-POMs

Lorsque le métal n'est pas présent sur le polyoxométallate, il n'y a aucune activité (entrée 2). A l'inverse, d'excellents rendements sont obtenus avec les polyoxométallates au lanthanide (entrées 3 à 6). Ces catalyseurs prouvent donc que le polyoxométallate en tant que contre-ion du métal donne lieu à des propriétés catalytiques. De plus, plusieurs exemples de réactions similaires ont pu être réalisés en modifiant l'imine et l'éther d'énol silylé, ce qui permet de réaliser des réactions de Diels-Alder avec des résultats fort satisfaisants (Schéma 28).

Imino Diels-Alder avec un diène de Danishefsky



Imino Diels-Alder avec un aza-diène



Schéma 28 : Réaction imino Diels-Alder avec un catalyseur Yb-polyoxométallate

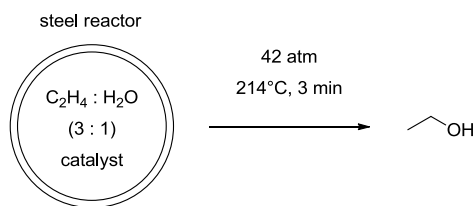
Ces complexes, bien que soluble dans l'acétonitrile, présente l'avantage de pouvoir être précipités, car ils ne sont pas solubles dans tous les solvants organiques, comme le diéther. Ainsi le complexe d'ytterbium a été récupéré et réutilisé une dizaine de fois sans perte d'activité ni décomplexation des cations Yb^{3+} .

Tous ces éléments sur les complexes métal/POM, indiquent que les polyoxométallates possèdent un fort potentiel pour la catalyse hétérogène en tant que contre-ions inorganiques de métaux. Ils peuvent ainsi nous permettre de faire progresser la catalyse par les métaux vers une catalyse plus verte avec un impact environnemental réduit par le recyclage.

2.2.4 Les complexes polyoxométallates d'argent en particulier

L'utilisation en catalyse des hétéropolyacides (HPAs) et de leurs sels d'argent est connue depuis longtemps.⁵¹ Leurs applications en catalyse hétérogène sont cependant restées limitées aux mêmes réactions que celles utilisant des HPAs pendant de nombreuses années (hydratation d'oléfines, déshydratation d'alcools, oxydations, ...). Haber *et al.* ont ainsi exploré les capacités catalytiques de polyoxométallates d'argent avec différentes stœchiométries ($\text{Ag}_x\text{H}_{3-x}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) dans la réaction d'hydratation de l'éthylène (Tableau 7).^{51b}

⁵¹ (a) Ai, M. *J. Catal.* **1981**, *71*, 88–98. (b) Haber, J.; Pamin, K.; Matachowski, L.; B. Napruszewska, B.; Poltowicz J. *J. Catal.* **2002**, *207*, 296–306.



Entrée	Catalyseur	Ethylene conversion in ethanol (%)
1	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	5.6
2	Ag _{0.5} H _{2.5} PW ₁₂ O ₄₀	2.8
3	Ag ₁ H ₂ PW ₁₂ O ₄₀	3.9
4	Ag _{1.5} H _{1.5} PW ₁₂ O ₄₀	5.0
5	Ag ₂ HPW ₁₂ O ₄₀	5.7
6	Ag ₃ PW ₁₂ O ₄₀	6.4

Tableau 7 : Hydratation de l'éthylène en catalyse par les Ag-POMs

La catalyse par l'acide tungstophosphorique (H₃PW₁₂O₄₀, TPA) permet d'avoir une référence (entrée 1) avec une conversion de 5,6%. Avec les Ag-POMs, on s'aperçoit que tant que le rapport Ag⁺/H⁺ reste inférieur ou égal à 1, les résultats sont inférieurs à celui avec le TPA (entrée 2 à 4), mais dès que ce rapport dépasse 1 (entrée 5 et 6), la conversion devient supérieure. Le meilleur résultat est obtenu avec le polyoxométallate totalement substitué (6,4%, entrée 6). Cet exemple illustre le potentiel des Ag-POMs en catalyse, et le fait que l'on puisse avoir accès à différentes stœchiométries, modulant de fait leur réactivité.

La combinaison de ces HPAs et des cations Ag⁺ et leurs applications en chimie organique fine est cependant plus récente.⁵² En 2006, le groupe de Lingaiah a utilisé un catalyseur hétérogène de type acide tungstophosphorique (TPA) échangé à l'argent (AgNO₃), pour réaliser une réaction à trois composants pour la formation d'amines propargyliques. Ce catalyseur est totalement échangé, et ne possède plus d'acidité de Brønsted (Ag₃PW₁₂O₄₀). Il a pu prouver son efficacité sur bon nombre de substrats avec de très bons rendements (Schéma 29).

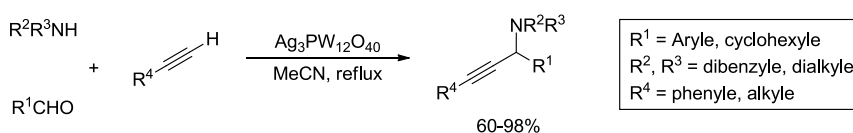


Schéma 29 : Synthèse d'amines propargyliques catalysée par Ag₃PW₁₂O₄₀

L'utilisation d'un tel catalyseur hétérogène présente aussi l'intérêt d'être recyclable. Et il est d'autant plus facile de le recycler qu'il suffit d'une simple filtration pour le récupérer. Dans le cadre

⁵² Mohan Reddy, K.; Seshu Babu, N.; Suryanarayana, I.; Sai Prasad, P. S.; Lingaiah, N. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7563–7566.

de cette réaction de formation d'amines propargyliques, le catalyseur a démontré une activité catalytique stable sur quatre cycles avec 98% de rendement au premier et 96% au quatrième (Schéma 30). Les rendements des cycles intermédiaires n'ont pas été mentionnés par les auteurs.

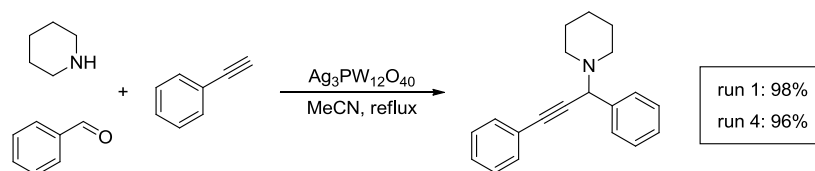


Schéma 30 : Activité catalytique après recyclage sur quatre cycles

Ce catalyseur $\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ a ensuite été employé par le même groupe, dans une réaction d'hydroamination d'alcynes pour préparer des imines,⁵³ ainsi que dans une réaction de formation de β -cétoesters par insertion C-H (Schéma 31).⁵⁴ Son efficacité a été démontrée par de très bons résultats sur une gamme variée d'alcynes avec différents partenaires amines ou anilines dans le cas de l'hydroamination (rendements entre 79% et 99%), et différents types d'aldéhydes dans le cas de la formation de β -cétoesters (rendements entre 81% et 94%).

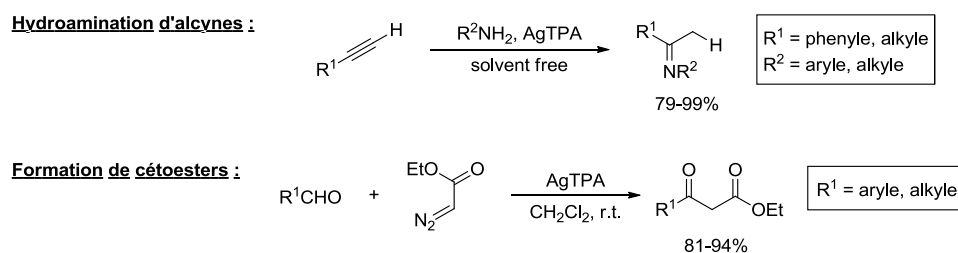
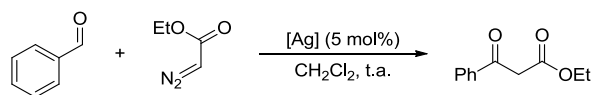


Schéma 31 : Différentes réaction catalysées par $\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$

Pour cette dernière réaction, l'activité du catalyseur $\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ a été comparée avec celle de plusieurs autres sels d'argent communément utilisés en catalyse à l'argent, sur l'exemple du benzaldéhyde (Tableau 8).

⁵³ Lingaiah, N.; Seshu Babu, N.; Mohan Reddy, K.; Sai Prasad, P. S.; Suryanarayana, I. *Chem. Commun.*, **2007**, 278–279.

⁵⁴ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Purnima, K. V.; Jhansi, S.; Nagaiah, K.; Lingaiah N. *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 2361–2364.



Entrée	Catalyseur	t (h)	Rdt (%)
1	Ag ₃ PW ₁₂ O ₄₀	2	90
2	AgBF ₄	6	55
3	AgSbF ₆	12	-
4	Ag ₂ CO ₃	12	40
5	AgNO ₃	12	30
6	AgOAc	12	35

Tableau 8 : Comparaison Ag₃PW₁₂O₄₀ avec différents sels d'argent

Il est ressorti de cette étude que le catalyseur Ag₃PW₁₂O₄₀ (entrée 1, Tableau 8) est nettement supérieur aux autres catalyseurs. En effet, pour les sels d'argent classiques, le produit attendu est obtenu au mieux à 55% avec AgBF₄ (entrée 2, Tableau 8), alors que le Ag-polyoxométallate donne un rendement de 90%. Les auteurs ne donnent aucune explication sur cette différence d'activité importante.

Les polyoxométallates échangés à l'argent sont donc de très bons catalyseurs, et ont la possibilité d'être recyclés. Cependant, pour toutes ces réactions, un aspect essentiel des polyoxométallates à l'argent reste inexploité : la bi-fonctionnalité Ag⁺/H⁺.

Si lors des travaux du groupe de Haber,⁵¹ la dualité Ag⁺/H⁺ a conduit à un effet positif par rapport au seul HPA pour la conversion de l'éthanol en éthylène (Ag₂HPW₁₂O₄₀ > H₃PW₁₂O₄₀), en synthèse organique, Lingaiah *et coll.* se sont uniquement intéressés à la catalyse mono-fonctionnelle à l'argent. La bi-fonctionnalité des Ag-POMs est donc une propriété qu'il reste à valoriser, afin de donner à ces catalyseurs une dimension plus importante que celle de simple catalyseur hétérogène.

C'est dans ce but que de nouveaux catalyseurs hétérogènes Ag-POMs ont été développés au laboratoire à partir de l'acide tungstosilicique (H₄SiW₁₂O₄₀, TSA), lors des travaux d'une précédente thèse.⁵⁵ Nous reviendrons plus en détail sur ces précédents travaux dans le chapitre 2.

3 Objectifs de la thèse

Les objectifs de ces travaux de thèse s'organisent autour de la conception de nouveaux catalyseurs d'or(I), d'or(III) et d'argent.

⁵⁵ Borghèse, S. *Toward Green Processes : Organic Synthesis by Catalysis with metal-Doped Solids* **2013**, thèse de l'Université de Strasbourg.

3.1 Vers de nouveaux catalyseurs autour des polyoxométallates M^+/H^+

Notre thématique de recherche s'organise autour de la catalyse par les métaux de la monnaie, et plus particulièrement l'or et l'argent. Nous avons donc souhaité, après de nombreux travaux sur la recherche de nouvelles réactions,^{18,26} développer de nouveaux catalyseurs hétérogènes recyclables autour des polyoxométallates. Cette recherche vise à économiser le catalyseur (d'or ou d'argent), ce qui permet de réduire le coût de celui-ci, particulièrement pour l'or (168€ / 1g AuCl).⁵⁶ Cela permet aussi de réduire l'impact environnemental, ce qui est important dans la chimie actuelle.

Néanmoins, notre intérêt dans l'utilisation des polyoxométallates ne réside pas seulement dans l'aspect chimie verte. Nous avons vu que les HPAs possèdent plusieurs acidités. En associant les polyoxométallates comme contre-ions de l'or ou l'argent, les acidités restantes pourraient ainsi être exploitées et conduire à des catalyseurs qui seraient bi-fonctionnels M^+/H^+ .

Notre premier travail s'est porté sur le développement et les applications de catalyseurs de type Au/H-POMs et sur l'application des Ag/H-POMs déjà décrits. Pour ce projet, nous souhaitons pouvoir synthétiser de façon simple et efficace ces complexes hybrides Au^+/H^+ associés à un contre-ion polyoxométallate, et en examiner les propriétés en synthèse organique (Schéma 32).

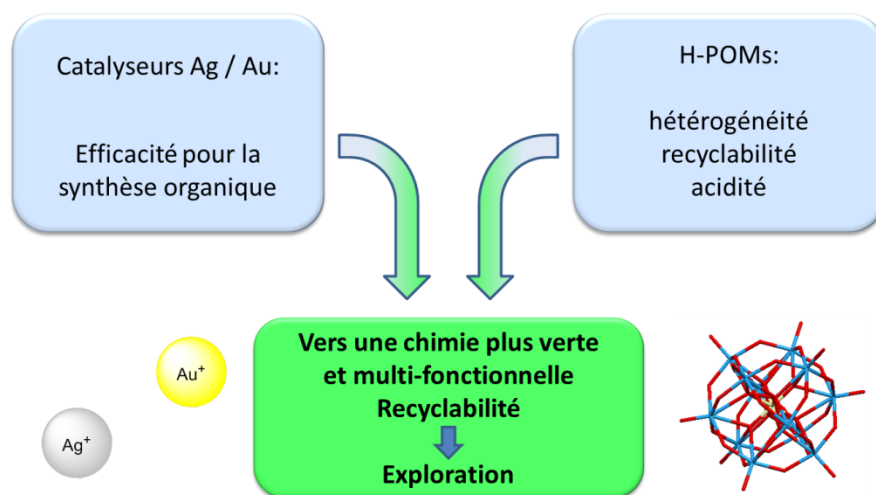


Schéma 32 : Concept de la catalyse par des complexes hybrides métal-polyoxométallate

3.2 Nouveaux ligands NHCs pour la catalyse à l'or

Après notre premier travail articulé autour du développement d'un nouveau type de contre-ion, il paraissait naturel d'examiner les variations possibles sur le ligand de l'or. Les ligands NHCs ont démontré des propriétés intéressantes en catalyse, et associé à l'or, ils permettent à ce métal d'élargir

⁵⁶ Source : <http://www.abcr.de>

ses capacités catalytiques, ainsi que d'accroître son activité. Le chapitre 3 présente les travaux que nous avons réalisés sur la recherche de nouveaux ligands de type NHC autour de la structure des imidazoles, avec la collaboration de différents laboratoires spécialisés dans ce domaine (travail avec les Dr. E. Brenner et Dr. P. de Frémont).

Le but du développement de nouveaux catalyseurs d'or (quel que soit leur degré d'oxydation) avec des ligands NHCs, est de pouvoir concevoir des ligands de façon rationnelle, grâce aux fonctionnalisations réalisables sur ce type de structure. Nous espérons ainsi pouvoir découvrir de nouvelles réactivités des catalyseurs d'or avec ces ligands, en les préparant en fonction des substrats avec lesquels nous envisageons la catalyse (Schéma 33).

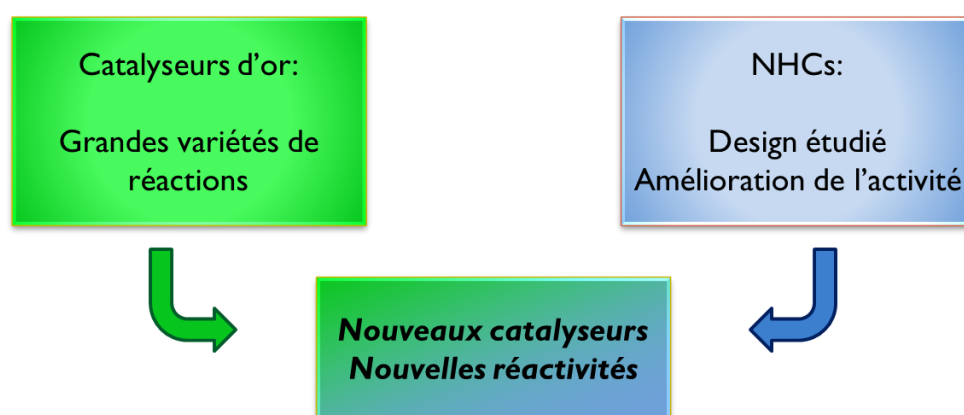


Schéma 33 : Objectif du développement de nouveaux catalyseurs NHC-Au

Nous avons donc, au cours de ce travail, développé de nouveaux catalyseurs d'argent et d'or. Dans le cas des catalyseurs d'or, nous avons réalisé cette étude en modulant les trois facteurs dont nous avons vu l'importance sur l'activité de ceux-ci : le contre-ion (polyoxométallates), le ligand (NHC) et le degré d'oxydation avec les mêmes ligands NHCs.

Chapitre II :

La catalyse par les complexes hybrides non-covalents d'argent (Ag-POMs) et d'or (Au-POMs)

Chapitre 2 : La catalyse par les complexes hybrides non-covalents d'argent (Ag-POMs) et d'or (Au-POMs)

1 La catalyse par les Ag-POMs

La catalyse par les polyoxométallates à l'argent développée au cours des dernières années (voir introduction) a permis de définir un type de catalyseur hétérogène efficace. Cependant, aucun groupe de recherche n'a mis en avant la possibilité de les utiliser comme catalyseurs bi-fonctionnel. En effet, les polyoxométallates sont toujours totalement substitués par les cations Ag^+ , délaissant l'acidité initialement présente sur le support et qui pourrait être exploitée. C'est avec cet objectif de catalyseur bi-fonctionnel que les travaux sur les Ag-POMs ont débuté au laboratoire en 2010.

1.1 Les Ag-POMs : un outil déjà développé au laboratoire

1.1.1 Synthèse des Ag-POMS et application dans une réaction co-catalysée

Ces travaux sur la conception de nouveaux catalyseurs bi-fonctionnels Ag^+/H^+ à partir d'un hétéropolyacide ont donné lieu à une précédente thèse,⁵⁵ où le développement de la bi-fonctionnalité s'est fait logiquement autour de la chimie du laboratoire.

1.1.1.a Préparation des Ag-POMs

La préparation des catalyseurs s'est effectuée par une méthode d'échange cationique,⁵⁷ qui permet un très bon contrôle du ratio Ag^+/H^+ autour du polyoxométallate considéré. Grâce à ce protocole, la synthèse de quatre catalyseurs de stœchiométrie bien définie a été réalisée (Schéma 34).

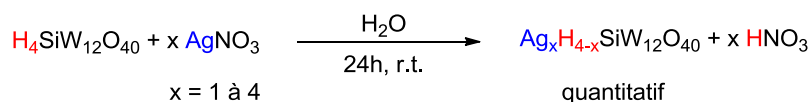


Schéma 34 : Equation bilan de l'échange cationique pour la préparation des Ag-POMs

Ainsi obtenus, les Ag-POMs ont été caractérisés par FT-IR et diffraction des rayons X sur poudre, ce qui a permis de confirmer la conservation de la structure de Keggin du polyoxométallate. D'autres méthodes de caractérisation, telles que la titration de l'acidité de Brønsted et une cartographie

⁵⁷ Okamoto, K.; Uchida, S.; Ito, T.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7378–7384.

des éléments dans le matériau (Ag, O, W, Si) par spectroscopie EDX (Energy Dispersive X-Ray) ont montré une stœchiométrie bien définie pour chacun des complexes, et une répartition homogène de l'argent au sein de tous les catalyseurs.⁵⁸

1.1.1.b Test de la bi-fonctionnalité des Ag-POMs en co-catalyse par les ions Ag⁺/H⁺

La réaction qui semble la plus appropriée pour le test de la bi-fonctionnalité des catalyseurs Ag-POMs, est le réarrangement d'alcynyloxiranes en furanes. Cette réaction, développée au laboratoire en catalyse homogène à l'argent,⁵⁹ peut se décomposer en deux étapes. Il y a tout d'abord l'ouverture de l'époxyde en catalyse acide (*p*-TsOH) assistée par un nucléophile externe (MeOH). Ceci nous donne accès à deux régioisomères d'ouverture selon la position attaquée (propargylique ou homopropargylique). La catalyse acide conduit majoritairement à l'intermédiaire alcool homopropargylique, qui peut effectuer une cyclisation *5-endo-dig* par catalyse à l'argent, et s'aromatiser en furane en régénérant une molécule de méthanol (Schéma 35).

Nous avons donc espéré que l'acidité de Brønsted présente sur le polyoxométallate permette l'ouverture de l'époxyde par le méthanol, pour générer l'intermédiaire réactionnel. Celui-ci peut alors se cycliser en furane grâce à l'argent introduit sur ce même polyoxométallate.

C'est donc dans cette réaction que, *pour la première fois*, le test des catalyseurs Ag-POMs a été réalisé pour en exploiter les propriétés d'acidité de Lewis (Ag⁺) et de Brønsted (H⁺).

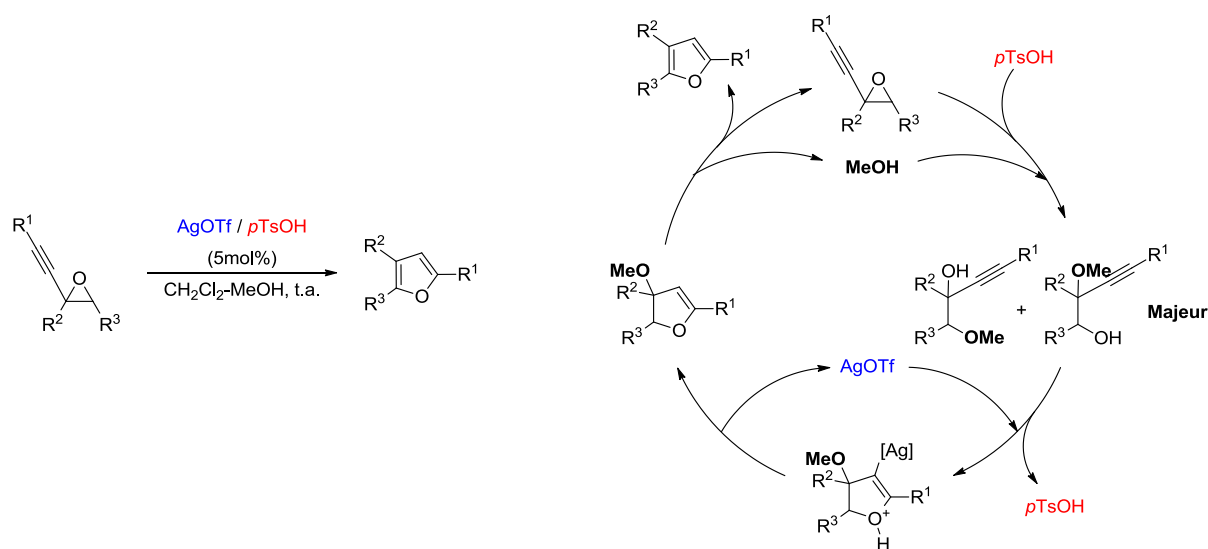
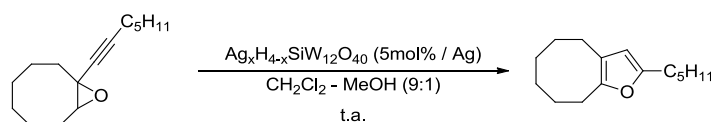


Schéma 35 : Réarrangement d'alcynyloxiranes et cycle catalytique

⁵⁸ Borghèse, S.; Blanc, A.; Pale, P.; Louis, B. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 1220–1223.

⁵⁹ Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4360–4363.

Les résultats obtenus ont été très satisfaisants, avec un impact important de la bi-fonctionnalité et de la stœchiométrie des catalyseurs (Tableau 9). En effet, il est important de noter que la seule catalyse acide (expérience de contrôle avec TSA) ne permet pas la transformation en furane (entrée 1, Tableau 9), et la seule catalyse par l'argent, bien qu'elle soit possible, a une cinétique beaucoup plus lente (entrée 5, Tableau 9).



Entrée	Catalyseur (x)	Rdt (%)		
		t = 2h	t = 5h	t = 24h
1	x = 0	5	11	9
2	x = 1	69	99	-
3	x = 2	92	99	-
4	x = 3	61	96	-
5	x = 4	< 5	46	87

Tableau 9 : Test des $\text{Ag}_x\text{H}_{4-x}\text{POMs}$ pour $x = 0$ à 4

Il est ressorti de ces tests que la bi-fonctionnalité des Ag-POMs est avérée, et le meilleur compromis entre acidité de Lewis et de Brønsted est obtenu pour le catalyseur $\text{Ag}_2\text{H}_2\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ (entrée 3, Tableau 9). Celui-ci a été utilisé sur de nombreux substrats alcynyloxiranes et alcynylaziridines, avec des rendements similaires à ceux issus de la catalyse homogène (entre 40 et 92%).

La recyclabilité du catalyseur a aussi été vérifiée (Schéma 36), en le réengageant sur quatre cycles pour cette transformation. Lors des trois premiers cycles, une légère perte d'activité a été observée, mais elle a pu être compensée en augmentant le temps réactionnel (5h ou 24h). Lors du quatrième cycle du catalyseur, il y a eu une diminution de son efficacité, mais le rendement au bout de 24 heures reste encore très bon (80%). Une caractérisation du catalyseur après recyclage a été effectuée. Celle-ci indiquerait que la formation d'argent métallique pourrait être à l'origine de cette perte d'activité.

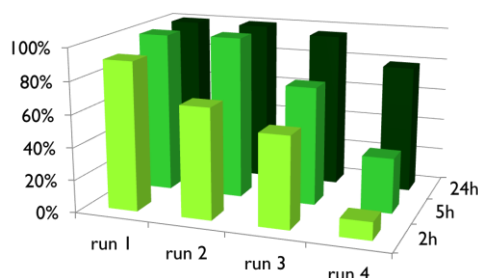
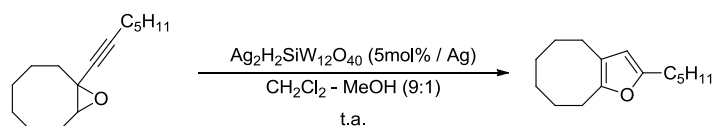


Schéma 36 : Test de recyclage de $\text{Ag}_2\text{H}_2\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$

Tous ces résultats ont démontré que les catalyseurs hétérogènes Ag/H-POMs sont de très bons catalyseurs bi-fonctionnels et recyclables pour le réarrangement d'alcynoxyranes. Nous avons alors souhaité étendre son champ d'action et tirer profit de son caractère bi-fonctionnel dans des réactions consécutives par catalyse de type Ag^+/H^+ ou H^+/Ag^+ .

1.2 Exploration de la bi-fonctionnalité dans des réactions consécutives

1.2.1 Choix de la réaction modèle

Au cours de précédents travaux en catalyse à l'or au laboratoire,⁶⁰ la réaction de cyclisation aza-Prins à partir d'acétals mixtes *N,O* a été étudiée. Lors de celle-ci, un α -amino allène a été obtenu comme sous-produit de la réaction. Son identification a déjà été décrite pour ce type de réaction à partir d'acétals mixtes *N,O* ou *N,S* (Schéma 37), et il s'obtient par un réarrangement [3,3] de type aza-Cope.⁶¹

En effet, le mécanisme réactionnel conduisant au produit de cyclisation aza-Prins est initié par l'activation carbophile de l'alcyne qui est suivie par l'attaque nucléophile de l'oxygène de l'acétal mixte sur cet alcyne, et donne le vinyl-or correspondant. La rupture de la liaison C–O de l'acétal se fait grâce à l'assistance de l'azote, donnant ainsi un intermédiaire iminium, ce qui engendre la cyclisation aza-Prins par attaque nucléophile du vinyl-or.

Dans le cas de la formation de l'amino allène, c'est le caractère oxophile de l'or, un peu moins important que le caractère carbophile concernant l'or(I), qui donne lieu à ce sous-produit. L'activation de l'oxygène permet de former immédiatement l'iminium. La configuration de la molécule étant

⁶⁰ Hoffmann, M. *rapport de stage M1 (UdS)*, 2010.

⁶¹ (a) Kim, C.; Bae, H. J.; Lee, J. H.; Jeong, W.; Kim, H.; Sampath, V.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14660–14661. (b) Castelhana, A. L.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**; 1877–1879.

favorable, il s'en suit un réarrangement [3,3] de type aza-Cope qui aboutit à un allényl iminium qui s'hydrolyse en amino allène.

Cet α -amino allène a attiré notre attention pour l'étude des Ag/H-POMs, car ce sont de très bons substrats en catalyse à l'argent pour une hétérocyclisation en 2,5-dihydropyroles.⁶²

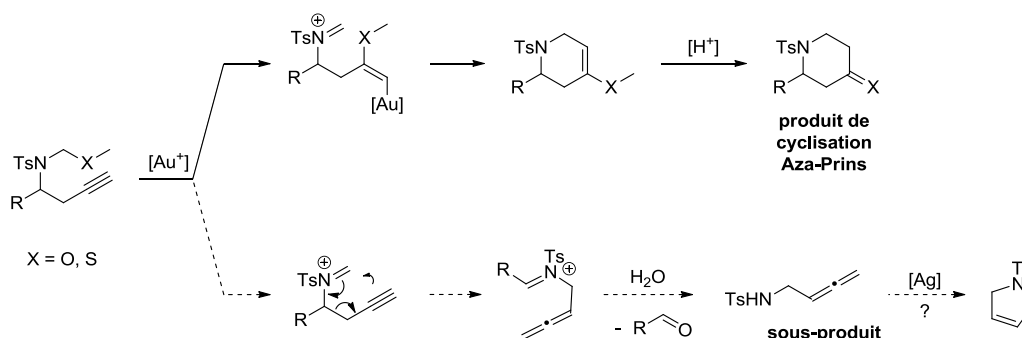


Schéma 37 : Réaction de cyclisation Aza-Prins et formation de l' α -amino allène

Cependant, pour mener cette étude, il nous fallait pouvoir obtenir l' α -amino allène comme seul produit de la transformation des acétals mixtes.

Les travaux de Castelhan^{61b} ont montré qu'il est possible d'obtenir cet allène en milieu acide (acide formique 95-97%, 3 à 5 jours). Dans l'optique d'une catalyse par les Ag-POMs, nous avons donc engagé l'acétal mixte **1a** en catalyse acide par le TSA (1 mol%), et à notre grande satisfaction, l' α -amino allène **2** s'est trouvé être le seul produit en seulement 6 heures et a été isolé avec un rendement de 60% (Schéma 38). Aucun autre produit n'a pu être identifié, mais cette perte de rendement peut toutefois s'expliquer par la dégradation d'intermédiaires réactifs (iminiums) ou la polymérisation d'une partie du substrat **1a** ou des intermédiaires réactionnels. Ce résultat nous a permis de débiter l'exploration de cette nouvelle applications des Ag/H-POMs.

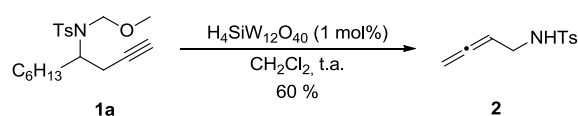


Schéma 38 : Génération d'amino allène en présence d'hétéropolyacide

1.2.2 Test sur la séquence aza-Cope / hétérocyclisation

Les résultats précédents indiquant qu'il est possible de former l'amino allène en milieu acide, nous avons donc commencé les premiers tests catalytiques avec les Ag/H-POMs sur un substrat

⁶² Weibel, J.-M. ; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149–3173.

modèle **1b**, où la chaîne carbonée a été remplacée par un benzyle, afin d'effectuer la séquence réarrangement aza-Cope puis hétérocyclisation en un seul pot avec un seul catalyseur (Schéma 39).

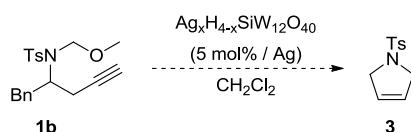
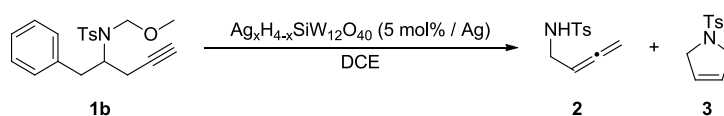


Schéma 39 : Réaction test pour la formation de dihydropyrroles

Dans un premier test, nous nous sommes assurés que le substrat **1b** portant un benzyle nous permettait bien d'obtenir l'amino allène en catalyse acide. La réaction avec le TSA ($x = 0$; 1 mol%) nous a donné l'amino allène **2** avec un rendement de 60%. De façon satisfaisante, ce résultat correspond à ce que nous avons obtenu pour le substrat **1a** porteur de la chaîne C_6H_{13} .

Nous avons alors réalisé le « screening » des Ag-POMs, afin de vérifier leur efficacité et déterminer quelle stœchiométrie donnerait le meilleur compromis pour cette transformation (Tableau 10).



Entrée	Catalyseur (x)	t (h)	T (°C)	Rdt (2) (%)	Rdt (3) (%)
1	x = 1	24	40	55	traces
2	x = 2	24	40	56	traces
3	x = 3	24	40	31	-
4	x = 4	24	40	25	-
5	x = 0 et x = 4	24	40	31	-

Tableau 10 : « Screening » des Ag-POMs dans la réaction de formation de 2,5-dihydropyrroles

Les premiers résultats du screening indiquent que la formation de l'amino allène s'effectue dans tous les cas (entrées 1 à 4, Tableau 10). Malheureusement, la cyclisation finale n'est pas induite par nos catalyseurs, quelle que soit la stœchiométrie. Dans les cas où la proportion d'argent par rapport aux protons sur le polyoxométallate augmente, on observe une diminution logique du rendement en amino allène, sans pour autant former le dihydropyrrole (entrées 3 et 4, Tableau 10). En effet, dans ces deux derniers cas, nous avons la formation exclusive d'un produit énamine **4b**, qui ne s'hydrolyse pas en milieu réactionnel, et bloque ainsi la réaction (Schéma 40). Celle-ci s'hydrolyse en partie sur silice lors de la purification pour donner l'amino allène **2**, mais il y a aussi une forte dégradation ce qui explique les rendements plus faibles.

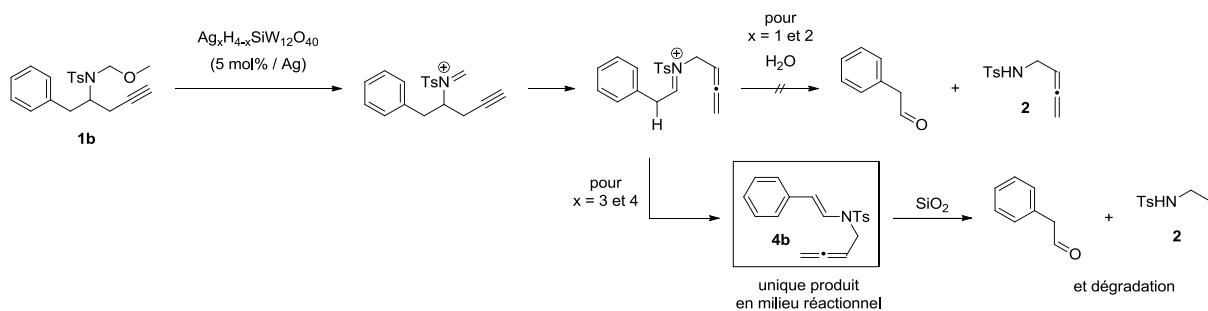


Schéma 40 : Formation d'une énamine intermédiaire

Pour tenter de pallier ce problème d'hydrolyse de l'énamine, nous avons mélangé dans le milieu réactionnel le TSA (purement acide de Brønsted) avec le Ag-POM purement acide de Lewis ($x = 4$). Ce mélange de catalyseurs avait pour but, après la formation de l'énamine par le Ag-POM, de pouvoir hydrolyser cette dernière *in situ* grâce au TSA (hydraté), pour permettre la formation de l'amino allène et continuer vers le dihydropyrrole (entrée 5, Tableau 10). Malheureusement, cette combinaison n'a pas permis d'améliorer le résultat.

Nous avons alors décidé d'utiliser un substrat où le groupement $R = H$ **1c**, évitant ainsi la formation de l'énamine, qui bloque la réaction. Ce substrat simple à synthétiser, a été mis en réaction avec les quatre Ag-POMs, mais les résultats obtenus ont encore une fois été décevants. En fin de réaction, après consommation totale du substrat, nous avons un mélange complexe dans chaque cas ($x = 1$ à 4), composé de produit de déprotection du groupement MOM, d'amino allène et de produit de dégradation (Schéma 41). Ceci est probablement dû à la suppression du groupement R, qui joue le rôle de stabilisateur de l'iminium formé après le réarrangement [3,3], et favorise donc la formation de l'amino allène.

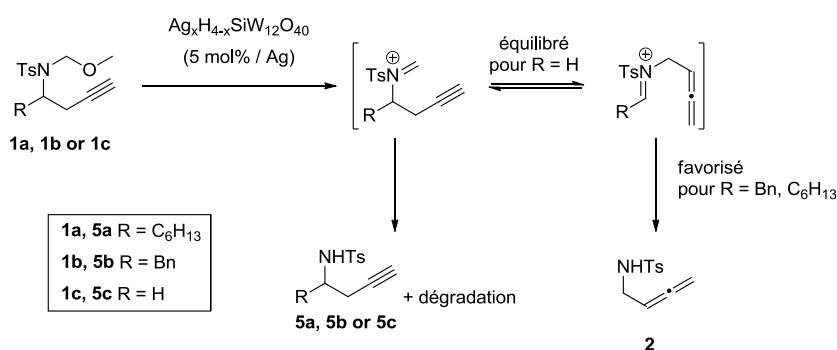


Schéma 41 : Equilibre des iminiums

Malgré le fait que les Ag/H-POMs semblent être des bons candidats pour la formation de l'amino allène, nous avons constaté une incapacité de ceux-ci à effectuer l'hétérocyclisation finale. Ceci appelle une question : les Ag-POMs sont-ils capables de catalyser efficacement l'étape de formation du dihydropyrrole ? Pour le vérifier, nous avons engagé l'amino allène **2** pur avec le

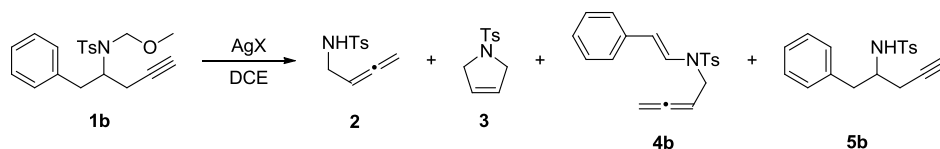
catalyseur $\text{Ag}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ (5 mol%) et au bout de 63 heures à température ambiante, seulement 46% de **2** a été converti. Un chauffage du milieu réactionnel n'a pas permis d'augmenter de façon significative cette conversion.

A ce point de notre étude, nous voulions toujours valoriser cette cascade réactionnelle, bien que les Ag-POMs ne nous le permettent pas. Nous avons donc décidé de réaliser cette réaction en version homogène.

1.2.3 Test de catalyseurs homogènes

La première étape de cette nouvelle orientation pour la catalyse homogène a été de tester différents sels d'argent pour évaluer leur efficacité dans l'étape d'hétérocyclisation. Pour cette étude, nous avons aussi choisi de ne pas introduire d'acide de Brønsted dans le milieu réactionnel. En effet, nous avons pu faire l'observation avec les Ag-POMs que l'emploi du polyoxométallate totalement substitué à l'argent ($x = 4$), a conduit à la transformation complète du substrat vers l'énamine **4b** issue du réarrangement [3,3] aza-Cope. Ceci nous a amenés à reconsidérer la nécessité d'un acide de Brønsted dont l'intérêt était justement d'induire ce réarrangement.

Nous avons donc réalisé un « screening » avec différents sels d'argent comme uniques catalyseurs de la réaction (Tableau 11).



Entrée	Catalyseur	mol%	t (h)	T (°C)	Rdt (2) (%)	Rdt (3) (%)	Rdt (4b) (%)	Rdt (5b) (%)	Σ (%)
1	$\text{Ag}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$	5	24	40	25 ^b	-	-	-	25
2	-	-	24	70	-	-	-	-	-
3	AgNTf_2	5	17	70	[25] ^a	[25] ^a	[50] ^a	-	-
4	AgNTf_2	10	14	70	-	37 ^b	-	-	37
5	AgSbF_6	5	14	20	-	60 ^b	-	-	60
6	AgBF_4 ^c	5	24	20	-	45 ^b	-	16	61
7	AgOTf ^c	5	24	20	-	16 ^b	-	37	53
8	AgNO_3	5	24	20	-	-	-	-	-
9	AgNO_3	5	24	70	-	-	-	-	-

^a ratio RMN ; ^b rendement isolé

Tableau 11 : « Screening » de différents sels d'argent sur la réaction de formation de 2,5-dihydropyrrole

Nous avons donc pu comparer le résultat obtenu avec $\text{Ag}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ (entrée 1, Tableau 11) à ceux des autres sels d'argent. Tout d'abord, sans catalyseur (entrée 2, Tableau 11), aucune réaction n'a lieu et le produit **1b** est récupéré en totalité.

A notre plus grande satisfaction tous les sels d'argent ont conduit à une conversion complète, et la plupart ont permis d'obtenir le dihydropyrrole attendu. De plus, nous n'observons plus de blocage de la réaction par la formation de l'énamine **4b**. Cette énamine a été observée uniquement dans le cas du catalyseur AgNTf₂ à 5 mol% (entrée 3, Tableau 11), dans un ratio 50 : 50 avec les produits **2** et **3**. En doublant la quantité de ce catalyseur (entrée 4, Tableau 11), nous avons pu nous affranchir de l'énamine **4b**, probablement par l'introduction d'une quantité d'eau plus importante (hygroscopie des sels d'argent) facilitant son hydrolyse. Dans le même temps, la totalité de l'amino allène **2** a été sujette à la cyclisation en **3** avec un rendement final de 37%, du fait de la plus grande quantité d'argent introduite. Ce résultat nous a donc indiqué qu'il était possible d'obtenir le dihydropyrrole **3** de manière sélective, comme seul produit de la réaction à partir de **1b**.

Nous avons pu ensuite améliorer ce résultat avec l'utilisation de AgSbF₆ (entrée 5, Tableau 11). Ce dernier fournit le produit **3** avec un rendement de 60% et s'est révélé être le meilleur catalyseur. Pour les autres sels d'argents testés, les résultats ont été moins bons à cause de la trop forte hygroscopie de ceux-ci (entrée 5 et 6, Tableau 11), qui a conduit à une déprotection partielle du groupement MOM pour former l'amine homopropargylique **5b**, limitant ainsi les rendements. Enfin, l'insolubilité de AgNO₃ (entrée 7 et 8, Tableau 11) n'a pas permis la transformation du substrat **1b**.

Pour la suite de cette étude, nous allons donc utiliser AgSbF₆ comme catalyseur. Il nous a fourni le meilleur résultat, avec un bon rendement de 60% sur l'ensemble de la séquence, sachant que le TSA seul donnait le même rendement, mais en s'arrêtant à l'intermédiaire amino allène **2**.

1.3 Modification du substrat

Un des points à travailler sur le substrat est le groupement R qui, on l'a vu, joue un rôle important pour la stabilisation de l'iminium intermédiaire (Schéma 41). L'inconvénient de ce groupement dans notre substrat test (benzyle) est qu'il engendre une perte d'atome importante dans la réaction (perdu sous forme de 2-phénylacétaldéhyde). Pour pallier ce problème, nous avons substitué le benzyle par un simple méthyle. Ce dernier est éliminé sous forme d'acétaldéhyde, faisant ainsi passer l'économie d'atome de la transformation de 62,5% à 79,4%.

L'introduction d'un méthyle à la place d'une chaîne carbonée ou du benzyle (R = C₆H₁₃: **1a** ou R = Bn : **1b**) a aussi permis de réduire de façon importante l'effort synthétique pour aboutir au substrat acétal mixte.

La voie de synthèse initiale décrite par Rhee,^{61a} est composée de six étapes pour un rendement global de 30%. Pour le substrat portant un méthyle **1d**, nous avons utilisé une autre voie de synthèse, déjà employée dans le cas du substrat **1c** où R = H. En effet, la méthode de Rhee passant par un intermédiaire de synthèse azoture **9**, n'est pas adaptée pour R = H, car l'azoture correspondant est un composé très volatil difficile à isoler. Une réaction de Mitsunobu entre un alcool homopropargylique et la *N*-BOC-tosylamine s'est avérée plus rapide et plus efficace. Après déprotection du groupement

BOC par l'acide trifluoroacétique, l'amine homopropargylique tosylée **5** est obtenue. Après l'étape de formation de l'acétal mixte *N,O*, nous avons obtenu un rendement global en trois étapes 33% pour le substrat **1d**. (Schéma 42).

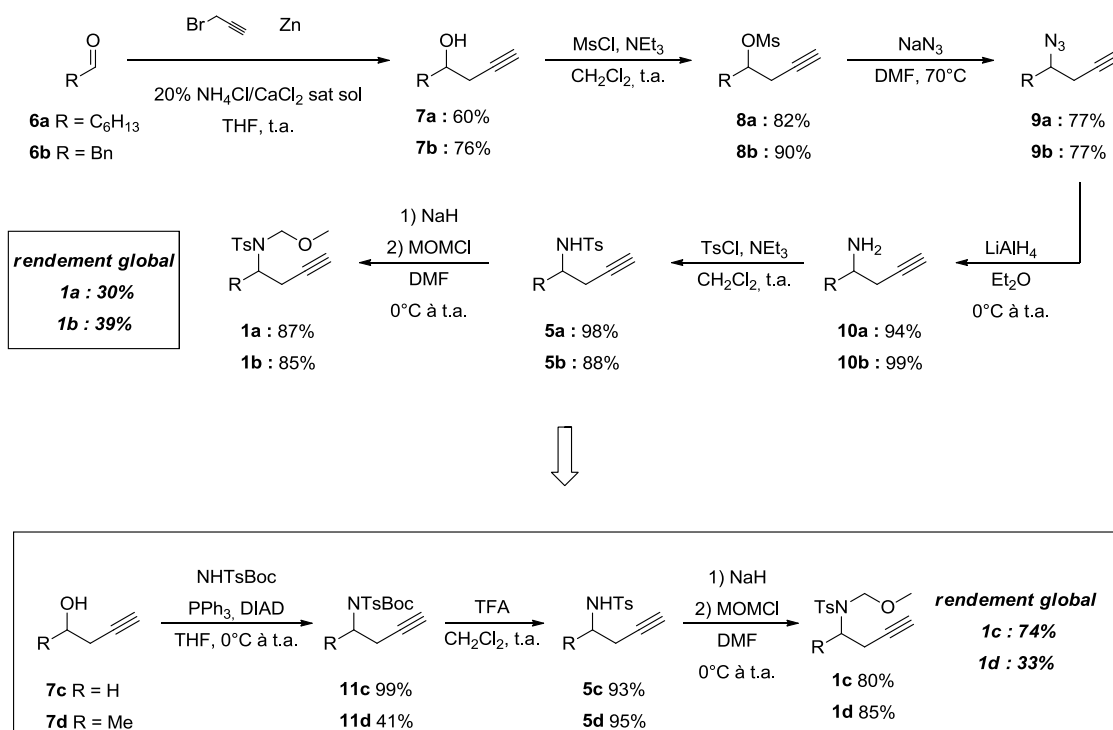


Schéma 42 : Synthèse en 6 étapes de Rhee et notre synthèse en 3 étapes

Le rendement (41%) limité de la réaction de Mitsunobu dans le cas de l'alcool homopropargylique **7d**, provient de l'intermédiaire oxa-phosphonium qui donne lieu à un produit d'élimination⁶³ (position propargylique de l'hydrogène) qui génère un ényne très volatil (aucune trace de sous-produit quelconque) (Schéma 43). Ce phénomène vient du fait que l'alcool secondaire plus encombré ralentit la vitesse de substitution, et favorise donc l'élimination. Cette réaction a subi de nombreuses tentatives d'optimisation, mais les conditions permettant d'améliorer le rendement n'ont pas encore été trouvées.

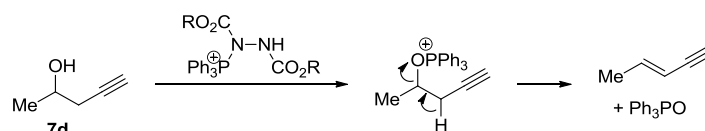


Schéma 43 : Formation du produit d'élimination dans la réaction de Mitsunobu

⁶³ Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, *1*, 1–28.

Malgré le rendement modeste de la réaction de Mitsunobu, cette voie de synthèse est donc une très bonne alternative à celle décrite par Rhee pour préparer le composé **1d**. La réduction du nombre d'étape rend la synthèse des composés **1** viable, car ils sont maintenant accessibles rapidement avec des conditions simples.

Une fois obtenu, l'acétal mixte **1d** a été soumis aux mêmes conditions réactionnelles que celles ayant permis la formation du dihydropyrrole **3** avec les autres substrats **1a-c** (Tableau 12).

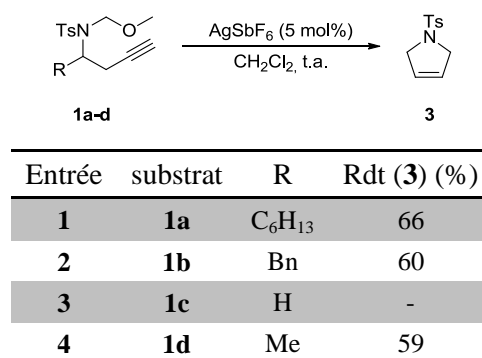


Tableau 12 : Formation du dihydropyrrole 3 en catalyse homogène

Les deux premiers substrats **1a** et **1b** sur lesquels nous avons travaillé (entrées 1 et 2) donnent des résultats similaires avec des rendements de 66% et 60%. En engageant **1c** dans ces conditions (entrée 3), aucun résultat n'a pu être obtenu et cela nous avait ainsi conduit à élaborer le substrat **1d** (entrée 4). Ce dernier nous a fourni un résultat très satisfaisant de 59% de rendement, équivalent à ceux de **1a** et **1b**, avec l'avantage de réduire la perte d'atome, comme nous l'avons mentionné précédemment. Nous avons donc fixé le groupe méthyle pour les futurs substrats à soumettre à ces conditions catalytiques.

1.4 Développement de la réaction

Par la suite, nous avons substitué l'alcyne terminal pour obtenir des motifs dihydropyrrole portant un groupement en position 3. Pour obtenir ces hétérocycles, nous avons choisi de préparer un substrat portant un phényle **1e**. Il s'obtient facilement par un couplage de Sonogashira entre **1d** et l'iodobenzène. Malheureusement, la catalyse n'a pas donné lieu à la formation du dihydropyrrole correspondant. De même, nous avons tenté de faire réagir des molécules de types 3-hydroxyisindolin-1-one **13** et **14**, dans le but de synthétiser des hétéropolycycles fonctionnalisables, encore une fois sans succès (Schéma 44).

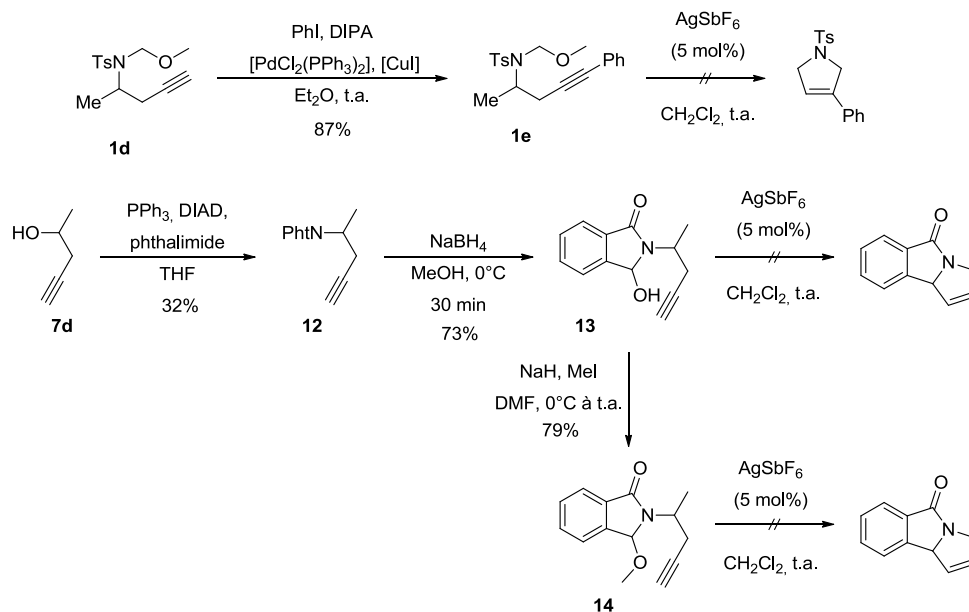


Schéma 44 : Essais de catalyse sur des substrats fonctionnalisés

Nous n'avons donc pas pu développer cette réaction au-delà du substrat le plus simple **1c**. Dès que la molécule commence à être substituée, la catalyse ne donne plus les dihydropyrroles attendus et donne lieu à des mélanges complexes. Le groupement phényle dans le substrat **1e** doit probablement diminuer la réactivité de l'alcyne et ainsi empêcher la cyclisation sur l'iminium pour conduire au réarrangement d'aza-Cope.

Les 3-hydroxyisindolin-1-ones, qui ont la même structure que dans les travaux de Castelhana^{61b}, n'ont pas non plus permis d'aller plus loin dans le développement de cette cascade réactionnelle pour obtenir des dihydropyrroles à partir d'acétals mixtes *N,O*.

1.5 Bilan

Malgré l'échec dans la séquence de formation d'un α -amino allène et de son hétérocyclisation en 2,5-dihydropyrrole, les Ag/H-POMs présentent un potentiel catalytique non négligeable, qui a été démontré dans le cas du réarrangement d'alcynoxiranes en furanes. C'est le premier exemple de catalyseurs hétérogènes bi-fonctionnels à l'argent de type polyoxométallate, appliqués avec succès dans une réaction co-catalysée par les ions Ag^+ et H^+ . Cependant, il reste des limites rencontrées en catalyse, qu'il serait intéressant de dépasser afin de pouvoir bénéficier d'un catalyseur bi-fonctionnel hétérogène polyvalent. En effet, les possibilités sont multiples pour modifier ces catalyseurs. Nous pouvons jouer sur la structure du polyoxométallate qui peut induire une modification des propriétés du métal, ou même agir directement sur l'argent en lui associant un ligand. Ces modifications n'ont pas encore été testées au laboratoire.

En revanche, pour améliorer ce type de catalyseur M/H-POM, en s'appuyant sur la thématique de la catalyse par les métaux de la monnaie au laboratoire, nous avons souhaité synthétiser les analogues « or » de ces catalyseurs Ag/H-POMs. Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce travail, l'or présente des propriétés catalytiques similaires à l'argent,² mais possède aussi une activité catalytique particulière que l'argent ne peut pas reproduire.

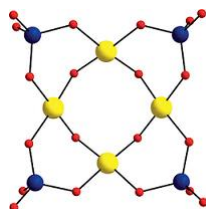
Le travail de développement de ces catalyseurs d'or s'inscrit aussi dans la continuité d'une recherche de nouveaux outils pour le domaine de la catalyse à l'or. Cette recherche pourrait nous conduire vers de nouveaux catalyseurs d'or innovants et de nouvelles réactivités.

2 Développement d'une nouvelle famille de complexes Au-POMs

2.1 Les polyoxométallates et l'or

2.1.1 L'or intégré au sein de la structure du polyoxométallate

Le premier exemple de polyoxométallate combiné avec de l'or a été reporté par le groupe de Kortz en 2010.⁶⁴ En hydrolysant le complexe HAuCl_4 pour former l'espèce $[\text{Au}(\text{OH})_4]^-$ et en le mettant en présence d'anions AsO_4^{3-} , une condensation s'est produite et a fourni le premier polyoxoaurate de formule $[\text{Au}^{\text{III}}_4\text{As}^{\text{V}}_4\text{O}_{20}]^{8-}$ (Schéma 45).



sphères jaunes : or ; sphères rouges : oxygène ; sphères bleues : arsenic

Schéma 45 : Premier polyoxoaurate totalement inorganique reporté⁶⁵

Deux ans plus tard, un deuxième polyoxoaurate synthétisé avec de l'oxyde de sélénium au lieu de l'oxyde d'arsenic a été décrit par le même groupe ($[\text{Au}^{\text{III}}_4\text{Se}^{\text{IV}}_4\text{O}_{16}]^{4-}$).⁶⁵

Ces complexes représentent une avancée dans le domaine des polyoxométallates à l'or, et a permis de définir une nouvelle famille de complexes inorganiques d'or. Cependant, aucune application catalytique n'a été trouvée pour ces polyoxoaurates. De plus, ils manquent aussi de stabilité en milieu aqueux, notamment dans le cas de celui au sélénium (décomposition lente en sélénite).

⁶⁴ Izarova, N. V.; Vankova, N.; Heine, T.; Ngo Biboum, R.; Keita, B.; Nadjo, L.; Kortz, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1886–1889.

⁶⁵ Xiang, Y.; Izarova, N. V.; Schinle, F.; Hampe, O.; Keita, B.; Kortz, U. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9849–9851.

2.1.2 Complexes non covalents or-polyoxométallate

Les complexes non-covalents or-polyoxométallate ont été étudiés un peu plus tôt que les polyoxoaurates, avec des composés interclusters supramoléculaires.⁶⁶ En 2006, Jansen *et coll.* se sont intéressés à la construction de matériaux nanostructurés de type clusters d'or ($[\text{Au}_9(\text{PPh}_3)_8]^{3+}$) / polyoxométallates ($\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$, structure de Keggin). Ils ont ainsi montré qu'il y avait un auto-assemblage de ces espèces conduisant à une organisation bien définie cristallisant avec une structure de type NaCl légèrement déformée, à savoir cubique à faces centrées pour les clusters d'or avec les POMs occupant les sites octaédriques. On observe bien un cluster par polyoxométallate, ce qui compense les charges (Schéma 46).

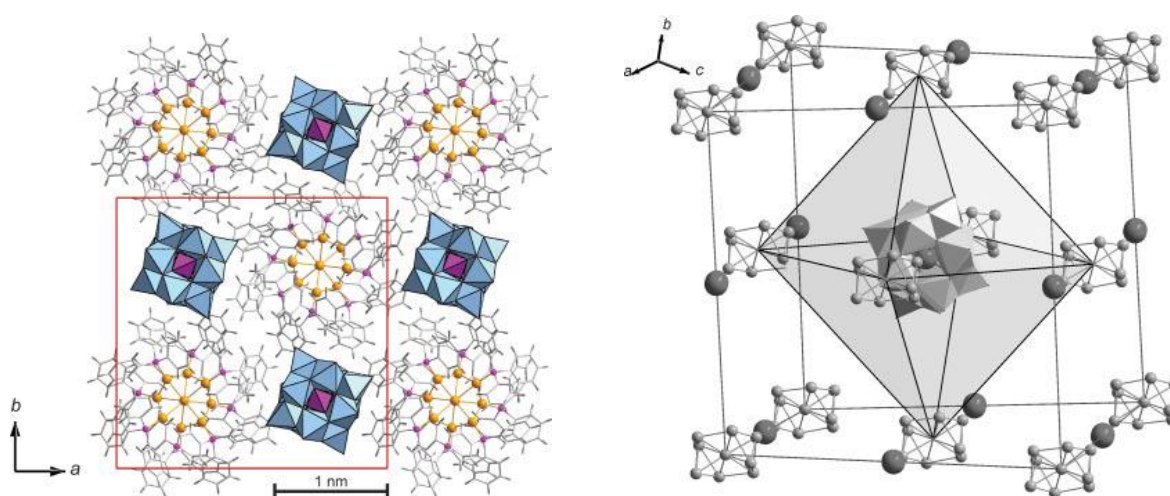


Schéma 46 : Vue de l'intercluster supramoléculaire dans le plans [a,b] (à gauche) et maille de type NaCl (à droite)⁶⁶

Les travaux de Jansen se sont poursuivis,⁶⁷ toujours dans le domaine de la chimie inorganique, autour de ces composés, et il a pu modifier l'organisation des édifices supramoléculaires en faisant varier des paramètres comme le ligand, la charge du cluster d'or, la structure du polyoxométallate, ...

Peu de temps après, le groupe de Nomiya s'est intéressé aux complexes non-covalents or-polyoxométallates avec cette fois-ci des clusters d'or de type oxo. En 2010, ce groupe a réussi à synthétiser un tel complexe, composé d'une unité polyoxométallate de structure Keggin avec pour contre-ions des clusters de type tetra{phosphine-or(I)} $[\{\text{Au}(\text{PR}_3)_4(\mu_4\text{-O})\}^{2+}$, stabilisés par des interactions aurophiles (Schéma 47).⁶⁸ Ce complexe a été rigoureusement caractérisé.

⁶⁶ Schulz-Dobrick, M.; Jansen, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 22, 4498–4502.

⁶⁷ (a) Schulz-Dobrick, M.; Jansen, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2007**, 633, 2326–2331. (b) Schulz-Dobrick, M.; Jansen, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, 634, 2880–2884. (c) Gruber, F.; Jansen, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2010**, 636, 2352–2356.

⁶⁸ Nomiya, K.; Yoshida, T.; Sakai, Y.; Nanba, A.; Tsuruta, S. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 8247–8254.

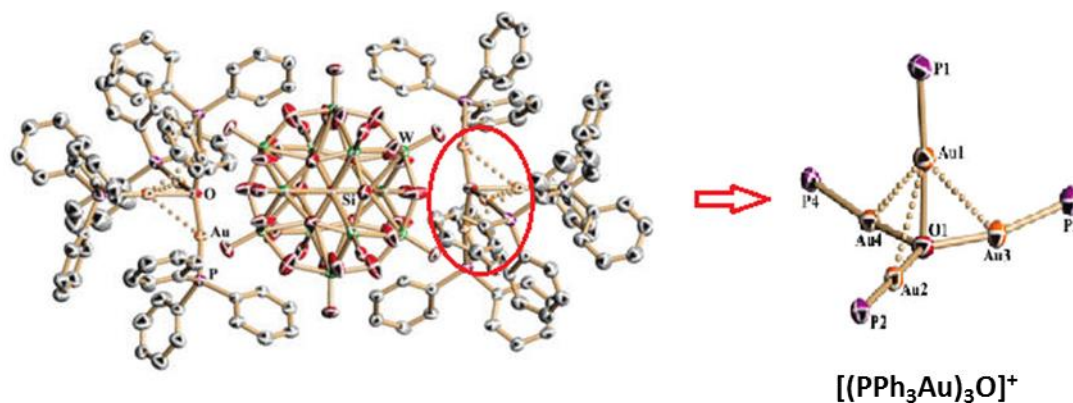


Schéma 47 : Complexe non-covalent Au-POM ($[\{Au(PR_3)\}_4(\mu_4-O)]_2 SiW_{12}O_{40}$)⁶⁸

Dans la même ligne de recherche, Nomiya *et al.* publient entre 2012 et 2014 de nouvelles structures de polyoxométallates associés à des clusters d'or de type heptakis{triphenylphosphine-or(I)}-dioxonium et dimère de bis{phosphine-or} ainsi que d'autres types de clusters.⁶⁹

En comparaison avec les composés polyoxoaurates, ces complexes non-covalents disposent de plusieurs avantages. Les clusters sont composés d'or(I), qui est le degré d'oxydation de ce métal le plus communément employé en catalyse, et qui est aussi celui avec lequel nous développons notre thématique de catalyse à l'or au laboratoire. De plus, les clusters sont cationiques, ce qui laisse présumer d'une possible activité catalytique.

Toutefois, les complexes décrits par Nomiya *et al.* n'ont pas été testés en catalyse à l'or, et n'ont pas trouvé d'application en synthèse organique pour le moment. Nous pouvons cependant supposer une possible activité de ces complexes, car le même type de clusters d'or lié à un atome d'oxygène a déjà été employé en catalyse. Toste *et al.* ont en effet employé ce type de catalyseur d'or associé à un contre-ion tétrafluoroborate (BF_4^-) dans un réarrangement de Claisen propargylique. En plus d'une très bonne activité, ce catalyseur a permis un excellent transfert de chiralité dans le cas de substrats énantiopurs (Schéma 48).⁷⁰

⁶⁹ (a) Yoshida, T.; Nomiya, K.; Matsunaga, S. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 10085–10090. (b) Yoshida, T.; Matsunaga, S.; Nomiya, K. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 11418–11425. (c) Yoshida, T.; Matsunaga, S.; Nomiya, K. *Chem. Lett.* **2013**, 42, 1487–1489. (d) Yoshida, T.; Yasuda, Y.; Nagashima, E.; Arai, H.; Matsunaga, S.; Nomiya, K. *Inorganics* **2014**, 2, 660–673.

⁷⁰ Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978–15979.

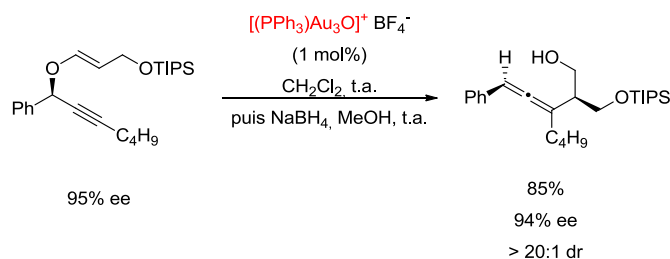


Schéma 48 : Cluster d'or de type oxo, catalyseur pour le réarrangement de Claisen propargylique⁷⁰

2.1.3 Complexes covalents : le polyoxométallate support du ligand

Dans le cas des complexes non-covalents, nous étions en présence de clusters d'or cationiques, le polyoxométallate jouant le rôle du contre ion associé à ces cations. Récemment, Lacôte, Thorimbert, Hasenknopf, Malacria *et coll.* ont décrit la synthèse et l'application d'un nouveau catalyseur d'or-polyoxométallate covalent,⁷¹ avec comme objectif de le recycler. Après immobilisation de l'or sur le support polyoxométallate, les auteurs ont voulu mettre à profit les propriétés d'insolubilité de ce dernier en solvant organique grâce à des cations métalliques.

Pour réaliser ce catalyseur, un polyoxométallate de type Wells-Dawson a été modifié de telle façon qu'un des tétraèdres de tungstène soit remplacé par un groupement stannylé. Celui-ci a servi de point d'attache pour greffer un bras espaceur qui porte une phosphine. Ainsi, l'or a pu être attaché au polyoxométallate de façon covalente, grâce à son ligand phosphine (Schéma 49).

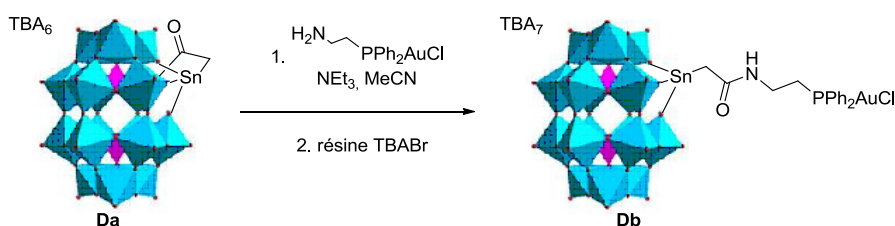
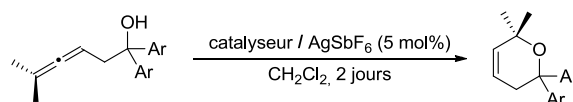


Schéma 49 : Catalyseur d'or lié de façon covalente au polyoxométallate (Lacôte, Malacria *et al.*)⁷¹

Ce complexe or-phosphine-polyoxométallate a, contrairement aux exemples précédents, été appliqué en catalyse à l'or. Ce catalyseur a été testé sur la cyclisation de β,β -diaryl- β -hydroxyallènes (Schéma 50). Ces substrats sont connus pour être acido-sensible et fournir facilement un produit de déshydratation. Cette réaction a été donc choisie pour mettre en évidence la douceur du catalyseur sur ce type de substrat, car le polyoxométallate ne possède pas d'acidité de Brønsted, les cations H^+ ayant été échangés par des ions tétrabutylammonium.

⁷¹ Dupré, N.; Brazel, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Thorimbert, S.; Hasenknopf, B.; Lacôte, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12962–12965.



<i>Resultats avec Db pour Ar ≡</i>	<i>Resultats avec (PPh₃)AuCl pour Ar ≡</i>
Ph (95%)	Ph (75%, 8 jours)
4-MeO-C ₆ H ₄ (97%)	4-MeO-C ₆ H ₄ (55%, 10 jours et 37% de vinylallene)
4-F-C ₆ H ₄ (88%)	4-F-C ₆ H ₄ (85%, 7 jours)

Schéma 50 : Cyclisation de β,β -diaryl- β -hydroxyallènes et comparaison du complexe Au-POM avec $(PPh_3)AuCl$

La comparaison avec un catalyseur d'or classique a montré une meilleure efficacité et compatibilité en faveur du complexe Au-POM. Par la suite, des tests de recyclage ont été effectués sur cette réaction (Ar = Ph et 4-MeO-C₆H₄), mais se sont révélés être moins convaincants que dans le cas des Ag-POMs. Pour chaque substrat, si les deux premiers cycles ne montrent pas de signe de perte d'activité, dans le troisième, les réactions ont du être prolongées à 6 jours au lieu de 2 jours pour une conversion totale.

Si ce complexe n'a pas démontré de manière franche la possibilité d'être recyclé, il reste néanmoins un catalyseur d'or efficace, le premier de son genre à avoir été appliqué en catalyse pour la synthèse organique. Toutefois, cette catalyse est monofonctionnelle et la possibilité de tirer profit de l'acidité de Brønsted des polyoxométallates n'a pas été exploitée.

2.1.4 Objectifs d'un complexe catalytique modulable

Ce dernier exemple de complexe de type covalent or-phosphine-polyoxométallate a démontré un réel potentiel en catalyse pour la synthèse organique. Cela ouvre donc beaucoup de possibilités pour de futurs catalyseurs Au-POMs. Cependant, il offre peu de modularité et un réel effort synthétique serait nécessaire pour faire varier ses propriétés stériques et électroniques. Il n'existe pour le moment qu'un seul dérivé, où toute l'acidité de Brønsted que nous recherchons pour un caractère bi-fonctionnel est supprimée. Et même dans le cas où cette acidité de Brønsted serait présente, notre objectif de faire varier le rapport Au/H ne pourrait être mené à bien. En effet, l'augmentation du nombre de cations Au⁺ n'est pas réalisable, car la méthode pour lier l'or au polyoxométallate par un bras espaceur portant le ligand phosphine est destructive pour le polyoxométallate. Nous ne pourrions ainsi pas conserver la structure du POM dont nous voulons exploiter les propriétés.

Les complexes non-covalents s'apparentent donc plus à la conception que nous souhaitons, avec des cations or(I) qui ne nécessiterait pas d'étape d'activation du catalyseur, et la gestion du rapport Au⁺/H⁺ semble beaucoup plus simple. Leur accès serait également potentiellement plus facile et rapide.

Notre objectif est donc d'obtenir des complexes Au-POMs aisément modulables, avec une voie d'accès qui permettrait l'obtention simple de ces nouveaux catalyseurs. Dans la littérature, certains travaux de catalyse à l'or allant dans cette direction ont retenu notre attention pour mettre au point de tels catalyseurs Au-POMs.

2.2 Les HPAs : contre-ions purs de l'or

2.2.1 L'hydratation et l'hydroamination d'alcynes

En 2002, les travaux du groupe de Tanaka sur l'hydratation d'alcyne catalysée à l'or ont mis en évidence l'efficacité du système $[\text{Au}^{\text{I}}\text{-acide}]$ en milieu méthanol aqueux.⁷² Dans ce système catalytique, le complexe d'or initial est un alkyl-or, $(\text{PPh}_3)\text{AuMe}$, qui est activé par l'action d'un acide, générant ainsi l'espèce active (Schéma 51).

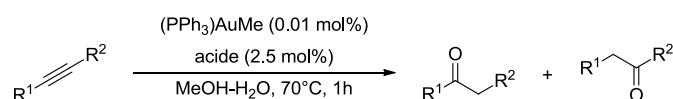


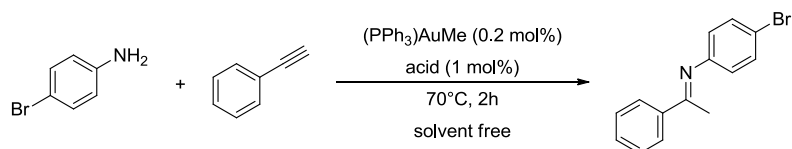
Schéma 51 : Réaction d'hydratation d'alcynes

Le système catalytique le plus efficace est l'association de $(\text{PPh}_3)\text{AuMe}$ et TfOH qui donne un rendement de 99% pour $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_9$. En revanche, lors du screening de différents acides, un HPA ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) a été testé et a permis d'obtenir un bon rendement de 80%. Cela représente le premier exemple d'un probable système catalytique Au-POM, où le HPA initial est sans doute devenu le contre-ion de l'or.

Un an après, le même groupe réalisait l'hydroamination d'alcynes avec le même système catalytique $[\text{Au}^{\text{I}}\text{-acide}]$.⁷³ Cette fois-ci en revanche, lors du test de différents acides, les HPAs se sont trouvés être le meilleur moyen pour activer le complexe alkyl-or (entrée 2 à 4, Tableau 13). Les auteurs n'ont cependant pas fourni d'explication sur cette différence d'efficacité entre les HPAs et les autres promoteurs acides.

⁷² Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–5465.

⁷³ Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349–3352.



Entrée	acide	Rdt imine (%)
1	-	0
2	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	97
3	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	95
4	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀	97
5	TfOH	88
6	C ₁₂ H ₂₅ C ₆ H ₄ SO ₃ H	72
7	MsOH	26
8	NH ₄ PF ₆	56
9	NH ₄ BF ₄	7
10	Nafion-SAC13 ^a	19

^a acide sulfonique supporté sur polymère

Tableau 13 : Screening d'acides dans la réaction d'hydroamination d'alcynes⁷³

2.2.2 L'alkoxycyclisation et réarrangement de 1,6-éynes

L'utilisation des HPAs comme activateurs de complexes alkyl-or a pu à nouveau faire preuve de son efficacité en 2006. Le groupe d'Echavarren a notamment appliqué cette méthodologie de catalyse dans l'alkoxycyclisation et le réarrangement de 1,6-éynes,¹⁴ où le TPA a été employé avec succès dans de nombreux cas (Schéma 52). La majorité des exemples décrits par les auteurs s'effectuent dans le méthanol, qui joue ainsi le rôle de nucléophile pour l'alkoxycyclisation et celui du solvant.

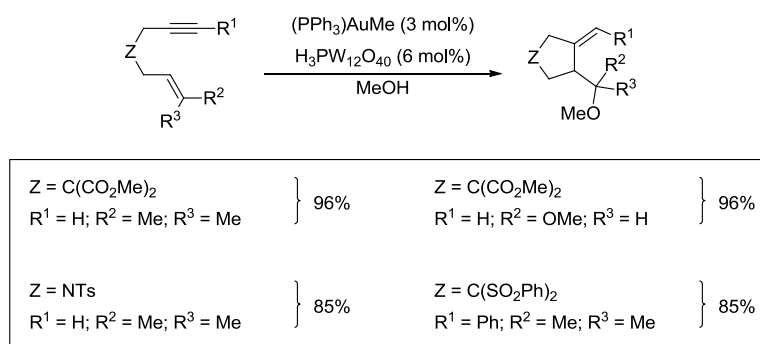


Schéma 52 : Réaction d'alkoxycyclisation et réarrangement de 1,6-éynes

L'utilisation des HPAs comme activateurs de complexes d'or est donc connue depuis une quinzaine d'années. Le système catalytique généré fait preuve d'une très bonne activité et est

compétitif avec les catalyseurs classique de type chlorure d'or, nécessitant une activation par un sel d'argent.

2.2.3 Principal défaut de ces catalyseurs et définitions des objectifs

Depuis l'exemple d'Echavarren en 2006, aucune autre application n'a été trouvée pour ce type de système catalytique. Nous avons également pu noter une grande lacune dans la caractérisation du système catalytique actif.

En effet, dans ces quelques exemples, le catalyseur est généré *in situ* en mélangeant les deux partenaires en présence du substrat. La seule information que nous avons sur l'espèce active est l'hypothèse formulée par Echavarren *et al.* dans laquelle $[(PPh_3)Au(MeOH)]^+H_2PW_{12}O_{40}^-$ est postulée comme étant l'espèce active dans le méthanol.¹⁴ Aucune tentative d'isolement ni d'étude en parallèle n'ont été faites, et le recyclage de ce type de complexe n'a pas été étudié non plus. En effet, jusqu'à présent les HPAs dans les systèmes catalytiques non-covalents ont seulement été considérés comme des acides usuels, sans essayer d'exploiter les possibilités qu'ils peuvent offrir dans le domaine de la catalyse hétérogène.

2.3 Mise au point de la synthèse de nouveaux Au-POM bi fonctionnels

2.3.1 Les méthodes à disposition

Après cet aperçu des différents types de polyoxométallates d'or présents dans la littérature, les possibilités que nous avons pour réaliser la synthèse des polyoxométallates bi-fonctionnels Au^+/H^+ avec les complexes non-covalents sont multiples. Nous les avons passées en revue, pour déterminer laquelle serait la plus adaptée à nos besoins (Schéma 53) :

- La synthèse hydrothermale (méthode 1), une méthode bien décrite et usitée,⁷⁴ qui permet la construction du POM depuis les oxydes de métaux simples.
- L'échange cationique d'un chlorure d'or par arrachage à l'aide d'un sel d'argent Ag-POM (méthode 2).
- L'échange cationique d'un complexe d'or pré-activé avec un HPA par diffusion lente comme décrit par le groupe de Nomiya⁶⁸ (méthode 3).
- La réaction acide-base entre un alkyl-or et un HPA employée de façon *in situ* par Tanaka⁷² et Echavarren¹⁴ (méthode 4).

⁷⁴ (a) Xu, Y.; Xu, J. Q.; Zhang, K. L.; Zhang, Y.; You, X. Z. *Chem. Commun.* **2000**, 2, 153–154. (b) Lisnard, L.; Dolbecq, A.; Mialane, P.; Marrot, J.; Codjovi, E.; Sécheresse, F. *Dalton Trans.* **2005**, 24, 3913–3920. (c) Sha, J.; Peng, J.; Liu, H.; Xue, B.; Chen, J.; Tian, A.; Dong, B.; Zhang, P. *J. Molec. Struct.* **2007**, 871, 85–91. (d) Tian, A.; Ying, J.; Peng, J.; Sha, J.; Su, Z.; Pang, H.; Zhang, P.; Chen, Y.; Zhu, M.; Shen, Y. *Cryst. Growth Des.* **2010**, 10, 1104–1110.

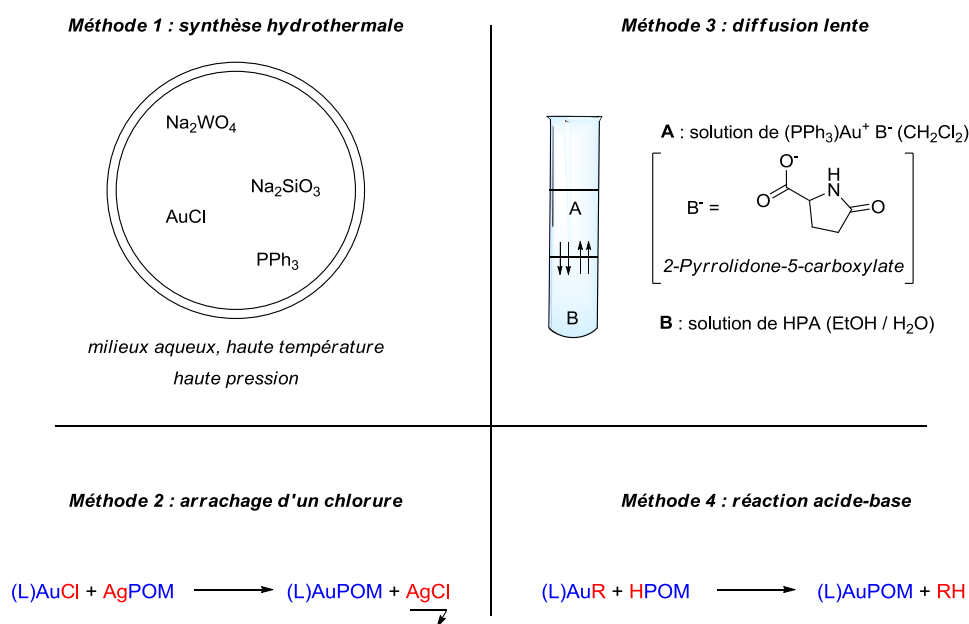


Schéma 53 : Synthèse envisageables pour la conception d'un Au-POM

Les méthodes 1 et 2 ont cependant rapidement été écartées. En effet, la synthèse hydrothermale ne permet pas un contrôle précis pour la synthèse, et les rendements obtenus sont souvent faibles. De plus, le sel d'or AuCl n'est pas stable en milieu aqueux et se dismute en Au⁰ et AuCl₃. Nous avons tout de même réalisé un essai, qui s'est soldé par la formation d'un solide sans aucune activité catalytique.

Dans le cas de l'arrachage du chlorure, il y aurait la formation du Au-POM hétérogène et du sel d'argent correspondant (AgCl) qui précipite dans le milieu, car il est très insoluble dans les solvants organiques. Ceci nous conduirait donc à une étape de purification fastidieuse pour séparer ces deux solides. De plus, la tentative que nous avons réalisée avec cette méthode pour préparer Ag₄SiW₁₂O₄₀ à partir de (PPh₃)AuCl, a prouvé qu'elle ne permet pas la formation du Au-POM.

Nous avons donc poursuivi avec la méthode 3 en se basant sur les travaux de Nomiya *et al.*^{68,69} pour la préparation de ces composés. La synthèse des complexes s'effectue de manière simple, par diffusion lente d'une solution de HPA dans un mélange EtOH/H₂O (5 : 1, v/v) dans une solution de 2-pyrrolidone-5-carboxylate de triphénylphosphine or(I) dans CH₂Cl₂. Cette synthèse aboutit à la formation de complexes non-covalents, mais les travaux de Nomiya ont montré qu'ils se présentaient sous forme de clusters d'or de type $[(L)Au_xO]^+$ ($3 \leq x \leq 7$). Or, notre but est d'avoir à disposition un complexe où l'or cationique n'est pas sous forme de cluster, mais simplement sous la forme $[(L)Au]^+$. De plus, le temps de diffusion est important, puisqu'il faut 5 jours pour former les complexes, et les rendements se situent entre 40% et 50%. L'or étant un métal noble relativement onéreux, cette perte de rendement n'est pas acceptable pour les applications. Ce sont donc autant de critères qui nous ont fait abandonner cette méthode.

Ce qui a plus particulièrement retenu notre intérêt a été le protocole employé par les groupes de Tanaka et Echavarren. Le mélange direct d'un HPA avec un complexe organo-or (méthode 4) pour former un catalyseur actif paraît être une méthode de choix. En effet, cela repose sur une réaction acide-base entre les deux espèces qui devrait être quantitative compte tenu des acidités relatives.^{25,42} De plus, les complexes obtenus par cette méthode devraient être des polyoxométallates associés à de l'or cationique singulier, car cette stratégie n'implique pas d'eau, responsable de la formation des clusters précédents ($[\{Au(PR_3)\}_4(\mu_4-O)]^{2+}$).

2.3.2 Définition des paramètres pour la synthèse des Au-POMs

Le choix de la méthode de synthèse s'est donc porté sur la réaction acide-base entre un HPA et un complexe alkyl-or. Comparée aux autres méthodes, celle-ci présente des avantages certains. En effet, elle pourrait nous permettre un contrôle de la stœchiométrie en fonction de la quantité de complexe d'or par rapport à celle de HPA, d'avoir des rendements quantitatifs et une mise en place expérimentale très simple. Mais l'avantage le plus important est qu'il ne devrait y avoir aucun sous-produit de réaction à éliminer. En effet, le seul sous-produit formé est un alcane qui, s'il est suffisamment léger (C_1 à C_4), devrait s'échapper spontanément du milieu réactionnel.

Le support polyoxométallate choisi est pour les mêmes raisons que dans le cas des Ag-POMs, le HPA acide tungstosilicique, ces quatre acidités pouvant nous permettre une grande modularité de la stœchiométrie des complexes Au-POMs.

Nous avons ainsi mis en application cette méthodologie pour concevoir des nouveaux catalyseurs Au-POMs. Aussi, nous avons choisi d'effectuer cette synthèse dans le méthanol, car dans tous les exemples précédents de Tanaka et Echavarren, les réactions ont lieu dans ce solvant (sauf dans le cas de l'hydroamination sans solvant⁷³). Pour le complexe d'or, nous avons sélectionné $(PPh_3)AuMe$, car celui-ci devrait générer du méthane et il présente l'avantage d'être commercial, donc facile d'accès. En parallèle, nous avons aussi opté pour une synthèse dans l'acétonitrile, connu pour avoir un effet stabilisant sur les complexes d'or cationiques (Schéma 54).⁷⁵

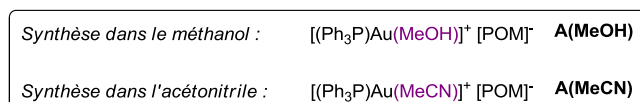
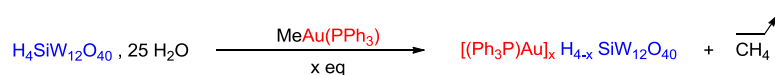


Schéma 54 : Synthèse des Au-POMs

⁷⁵ de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 551–560.

Dans un premier temps, afin de mettre la synthèse au point et de sélectionner un solvant, nous avons travaillé avec un équivalent du complexe $(\text{PPh}_3)_3\text{AuMe}$, pour obtenir le composé Au-POM avec $x = 1$. Dans les deux solvants, nous avons pu observer la formation de bulles dans le milieu réactionnel, ce qui a confirmé la formation et le dégagement du méthane. Après 24 heures d'agitation, un solide a précipité, et l'évaporation du solvant a permis d'obtenir un solide (brun-noir dans le méthanol, gris clair dans l'acétonitrile).

Puis nous avons analysé les deux catalyseurs en RMN du solide du phosphore (^{31}P) et obtenu des spectres, présentés sur le Schéma 55.

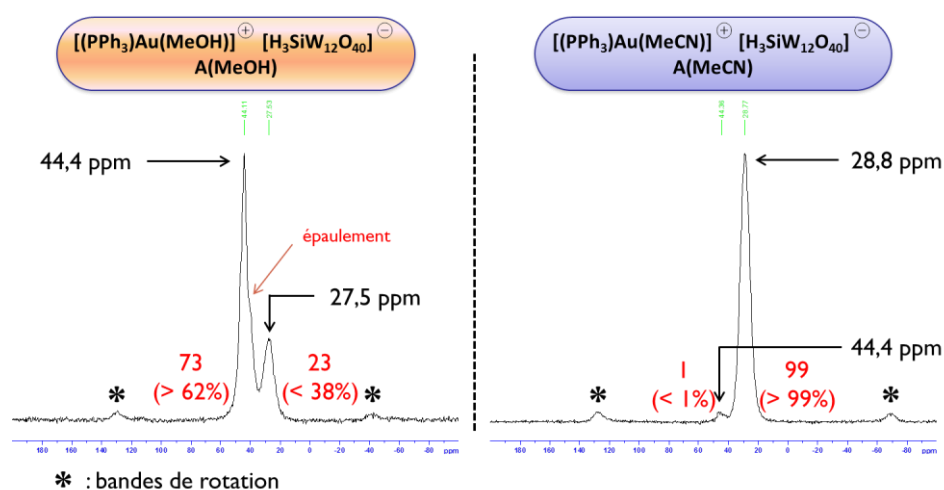


Schéma 55 : Spectres RMN solide ^{31}P de A(MeOH) et A(MeCN)

La première observation que nous avons pu faire est la disparition totale du complexe d'or initial $(\text{PPh}_3)_3\text{AuMe}$, avec un déplacement chimique de 48,2 ppm dans CD_3CN , dans les deux complexes, indiquant une réaction quantitative. Enfin, les deux spectres présentent deux signaux avec des déplacements chimiques similaires, mais dans des proportions très différentes. On remarque que le signal le plus déblindé possède exactement le même déplacement chimique dans les deux cas : 44,4 ppm. Largement connu dans la littérature, ce signal correspond au déplacement chimique du phosphore du cation $(\text{PPh}_3)_2\text{Au}^+\text{POM}^-$,⁷⁶ qui est une espèce catalytiquement inactive. Concernant les signaux à 27,5 ppm (A(MeOH)) et 28,8 ppm (A(MeCN)), ils sont en accord avec les complexes attendus, respectivement $[(\text{PPh}_3)_3\text{Au}(\text{MeOH})]^+$ et $[(\text{PPh}_3)_3\text{Au}(\text{MeCN})]^+$. En effet, lors de l'étude de leur catalyseur chlorodiphénylphosphine or(I) lié à un polyoxométallate de type Well-Dawson,⁷¹ Lacôte et collaborateurs ont activé celui-ci avec AgSbF_6 . Ce complexe activé présente deux signaux en RMN du phosphore dans CD_3CN à 18,6 ppm et 27,1 ppm. Le dernier peut être attribué au complexe phosphine-

⁷⁶ (a) Brooner, R. E. M.; Brown, T. J.; Widenhofer, R. A. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 8276–8284. (b) Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466–8470. (c) Du, S.; Hodson, B. E.; Lei, P.; McGrath, T. D.; Stone, F. G. A. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6613–6620. (d) Vollenbroek, F. A.; Van den Berg, J. P.; Van der Velden, J. W. A.; Bour J. J. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2685–2688.

or lié au polyoxométallate, ce qui corrèle avec les valeurs obtenues pour les cations $[(PPh_3)Au(MeOH)]^+$ et $[(PPh_3)Au(MeCN)]^+$ de nos complexes.

Nous avons toutefois noté une différence dans les proportions entre les cations or supposés actifs ($[(PPh_3)Au\text{-solvant}]^+$) et inactifs ($[(PPh_3)_2Au]^+$) entre les complexes **A(MeOH)** et **A(MeCN)**. Si dans le cas du complexe synthétisé dans l'acétonitrile nous avons presque uniquement la présence du cation catalytiquement actif (> 99%), pour celui préparé dans le méthanol il est minoritaire. De plus, un épaulement est visible sur le spectre RMN pour le complexe **A(MeOH)**, dont nous n'avons pas pu identifier la nature. Ainsi, si cette espèce inconnue possède deux phosphores comme pour $[(PPh_3)_2Au]^+$, alors le cation actif représenterait 38%, en revanche si elle ne possède qu'un phosphore, alors cette proportion serait encore moindre.

Nous avons alors ensuite vérifié les capacités catalytiques de ces deux solides sur une réaction test, couramment utilisé au laboratoire en catalyse à l'or, le réarrangement [3,3] d'esters propargyliques d'énynes **15**, suivi d'une cyclisation de type Nazarov pour obtenir des cyclopenténones **16** (Schéma 56).⁷⁷

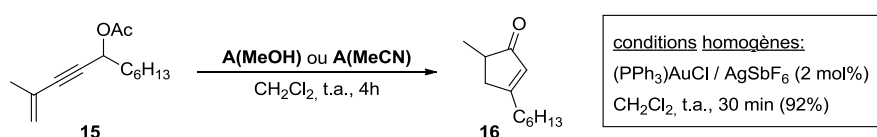


Schéma 56 : Réaction test, réarrangement [3,3] / cyclisation type Nazarov

Les résultats obtenus ont été très satisfaisants pour le complexe **A(MeCN)** synthétisé dans l'acétonitrile, avec un rendement de 86% en 4 heures de réaction et une conversion totale. Quant au catalyseur **A(MeOH)** synthétisé dans le méthanol, le résultat est beaucoup moins bon, avec un rendement de 35% dans le même temps réactionnel. Nous avons alors expliqué ces résultats en nous basant sur les observations que nous avons pu faire avec l'analyse RMN ^{31}P solide. Le catalyseur **A(MeOH)** qui possède en majorité des cations $[(PPh_3)_2Au]^+$ catalytiquement inactifs devrait être moins actif que son analogue **A(MeCN)**, qui possède uniquement des cations actifs $[(PPh_3)Au(MeCN)]^+$. C'est bel et bien ce que l'expérience a démontré.

Logiquement, nous avons poursuivi notre étude de la synthèse des Au-POMs en utilisant l'acétonitrile comme solvant. Dans ce cadre, plusieurs conditions expérimentales ont été testées, avec le complexe de stœchiométrie $x = 1$. Nous avons fait varier la concentration des espèces, fait évoluer la température de séchage du catalyseur (110, 150, 200°C), déshydraté le TSA, mais aucun de ces

⁷⁷ Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442–1443.

paramètres n'a eu d'impact significatif sur le test d'activité catalytique. Nous sommes donc restés sur les conditions de synthèse les plus simples (Schéma 57).

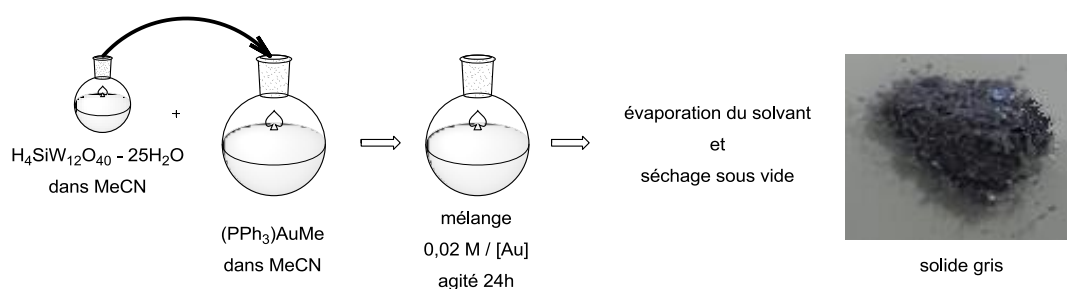


Schéma 57 : Synthèse définitive des complexes Au-POMs

2.3.3 Variation de la stœchiométrie : $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+_x [\text{H}_{4-x}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{x-}$ (x = 1 à 4)

Ainsi, en suivant le protocole établi (Schéma 57), nous avons synthétisé tous les complexes Au-POMs envisageables (x = 1 (**A**) ; x = 2 (**A₂**) ; x = 3 (**A₃**) ; x = 4 (**A₄**)). Dans chaque réaction nous avons pu observer la formation de bulles dans le milieu réactionnel, signe du dégagement de méthane. De plus, dans tous les cas, les catalyseurs synthétisés ont été obtenus avec des rendements quantitatifs, et toujours sous la forme d'un solide gris.

Avec tous les complexes à disposition, nous avons alors pu débiter la caractérisation de l'ensemble de nos catalyseurs Au-POMs.

2.4 Caractérisation des différents complexes

2.4.1 Un exemple complet : $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+[\text{H}_3\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^-$ (**A**)

2.4.1.a RMN solide et liquide

Lors de l'optimisation des conditions opératoires pour préparer les complexes Au-POMs, nous avons réalisé une analyse RMN du solide (^{31}P), qui a fourni des informations sur les complexes phosphine-or présents au sein du catalyseur. Cependant, la mise en œuvre de cette méthode analytique est plus contraignante que celle de la RMN du liquide (la préparation de l'échantillon pour l'analyse est plus délicate et il y a un délai d'attente pour effectuer l'analyse).

Nous avons alors tenté d'analyser notre catalyseur $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]\text{H}_3\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ par RMN ^{31}P liquide. Pour cela, nous avons cherché un solvant adapté qui puisse solubiliser au moins

partiellement notre solide, hétérogène dans la plupart des solvants organiques usuels. Nous avons donc utilisé l'acétonitrile deutéré ($\text{MeCN-}d_3$), qui étant prompt à stabiliser les complexes d'or pourrait être avantageux pour une solubilisation partielle, et le DMSO deutéré ($\text{DMSO-}d_6$) qui est un solvant possédant des propriétés de solubilisation très importante.

Le DMSO deutéré s'est révélé être un bon solvant pour la préparation des échantillons, puisque très peu de résidus solides ont été observés. En revanche, dans le cas de l'acétonitrile, malgré un chauffage prolongé de l'échantillon, la quantité de solide restant était très importante.

Toutefois, les analyses RMN dans les deux solvants ont montré des résultats identiques (aux différences de ppm près dues au solvant), et à notre grande satisfaction, identiques à ceux obtenus en RMN du solide (Schéma 58).

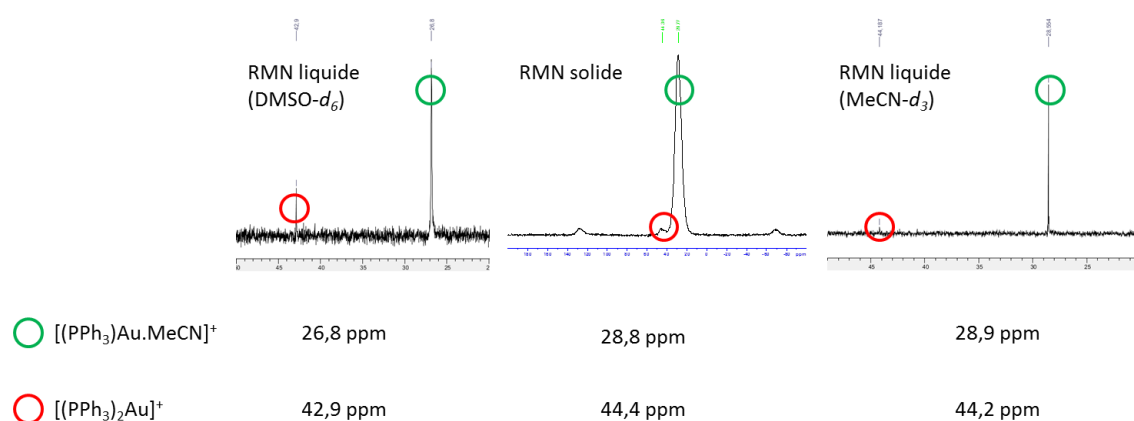


Schéma 58 : Comparaison RMN ^{31}P liquide / solide du complexe A

Quelle que soit la méthode (solide ou liquide), les spectres RMN du phosphore ont fourni les mêmes informations : une très faible proportion de complexe $[(\text{PPh}_3)_2\text{Au}]^+$ ($\approx 1\%$) à environ 44 ppm, et le complexe $[(\text{PPh}_3)\text{Au}.\text{MeCN}]^+$ très majoritaire, conférant l'activité catalytique au complexe Au-POM ($\approx 99\%$) à environ 28 ppm.

Après avoir analysé le catalyseur A en RMN du phosphore pour obtenir des informations sur le changement d'environnement de l'or, nous avons aussi étudié ce complexe en RMN du silicium (^{29}Si). De la même manière, les spectres ont été effectués en RMN solide et liquide ($\text{DMSO-}d_6$). Encore une fois, les deux méthodes concordent parfaitement, et donnent lieu à un unique signal (Schéma 59), qui correspond donc à un seul type de polyoxométallate. En comparant avec le TSA, nous n'avons pas observé de déplacement du signal, ce qui semble donc indiquer que la structure de Keggin du HPA a été conservée avec un même environnement autour du silicium. Ceci n'est pas surprenant, compte tenu du fait que le silicium, au centre de la structure du polyoxométallate, est très peu susceptible d'être influencé par les modifications externes à cette structure.

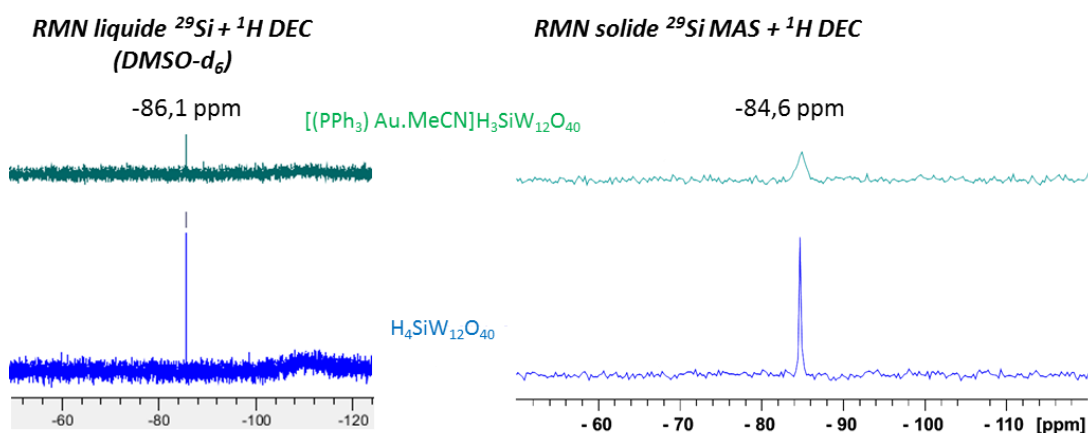


Schéma 59 : Comparaison RMN ^{29}Si liquide / solide

Ces résultats nous ont ainsi démontré que la RMN liquide est parfaitement représentative de notre échantillon, comme l'a attesté la comparaison avec les résultats obtenus en RMN solide. Nous avons donc décidé d'utiliser cette méthode plus simple de mise en œuvre pour réaliser les analyses RMN de tous nos Au-POMs.

2.4.1.b Diffraction des rayons X sur poudres et spectroscopie infra-rouge

La RMN nous a prouvé que tout le complexe méthyl-or utilisé pour la synthèse des Au-POMs a été consommé et qu'il y a eu formation d'une nouvelle espèce d'or (RMN ^{31}P). Elle nous apporte aussi des renseignements sur le contre-ion polyoxométallate, qui semble avoir conservé sa structure d'origine (RMN ^{29}Si). Afin de confirmer cette dernière information, nous avons alors réalisé une analyse plus spécifique.

Nous avons employé comme réactif le TSA qui possède une structure bien déterminée de type Keggin, et pour confirmer que cette structure n'a pas été détériorée durant la formation du catalyseur, l'analyse par diffraction des rayons X sur poudre a été réalisée. S'il y a bien conservation de la structure, nous devrions observer les mêmes pics caractéristiques de la structure de Keggin que pour le polyacide initial. Et comme l'on pouvait s'y attendre, l'expérience a confirmé la structure de Keggin du contre-ion (Schéma 60). Les pics caractéristiques de la structure de Keggin coïncident pour les deux diffractogrammes, aux différences d'intensité près dues à une variation de l'environnement autour du polyoxométallate.

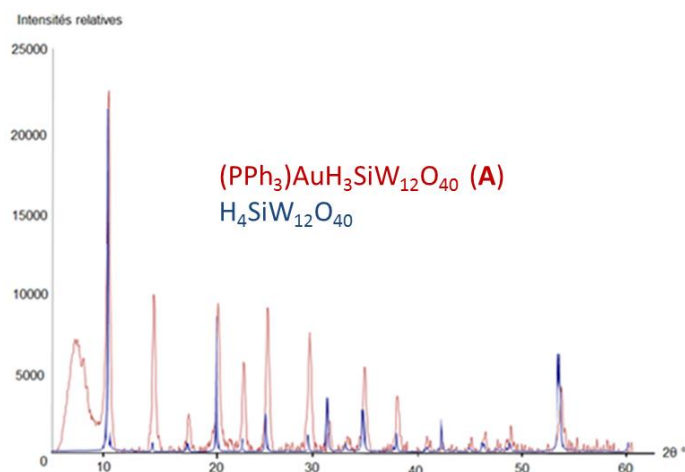


Schéma 60 : Superposition des diffractogrammes poudres $H_4SiW_{12}O_{40}$ / $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$

L'analyse par spectroscopie infra-rouge confirme aussi la conservation de la structure de Keggin du polyoxométallate. Nous avons pu comparer les bandes d'absorption caractéristiques de l'acide tungstosilicique, avec celles de notre catalyseur $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ (A). Cette analyse nous a aussi confirmé la présence du complexe $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$ par comparaison avec les bandes d'absorption de la triphénylphosphine (Tableau 14). Pour attribuer les bandes d'absorption de la triphénylphosphine, nous nous sommes basés sur des valeurs expérimentales. Les bandes d'absorptions du polyoxométallate ont été attribuées en se basant sur des valeurs existantes dans la littérature :⁷⁸ ν_s (W-O_d) 1020 cm^{-1} , ν_{as} (W-O_d) 975 cm^{-1} , ν_{as} (Si-O_a) 913 cm^{-1} , ν_{as} (W-O_b-W) 887 cm^{-1} , ν_{as} (W-O_c-W) 742 cm^{-1} . La RMN ³¹P et ²⁹Si a confirmé la présence du cation $[(PPh_3)Au]^+$, probablement coordonné à une molécule d'acétonitrile. Nous n'avons cependant pas pu observer par IR la bande d'absorption pour la liaison C≡N de l'acétonitrile, qui est noyée dans le signal large entre 2500 et 3000 cm^{-1} .

Entrée	IR (neat) ν_{max} (cm^{-1})											
1	TSA	-	742	880	908	975	1020	-	-	-	1617	2500-3500*
2	Catalyseur (A)	686	737	877	906	967	1017	1102	1435	1480	1682	2500-3500*
3	PPh ₃	690	-	-	-	-	-	1089	1430	1474	-	-

* signal large

Tableau 14 : Comparaisons infra-rouge A / PPh₃ et A / TSA

L'ensemble de ces analyses a ainsi confirmé l'association du cation $[(PPh_3)Au]^+$ au polyoxométallate (IR), ayant conservé sa structure de Keggin initiale (DRX sur poudre).

⁷⁸ (a) Rocchiccioli-Deltcheff, C.; Fournier, M.; Franck, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 207–216. (b) Thouvenot, R.; Fournier, M.; Franck, R.; Rocchiccioli-Deltcheff, C. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 598–605. (c) Mothé-Esteves, P.; Maciel Pereira, M.; Arichi, J.; Louis, B. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 371–378.

2.4.1.c Cartographie des éléments par spectroscopie EDX mapping

Nous avons ensuite voulu nous assurer de l'homogénéité du catalyseur. C'est-à-dire que nous avons vérifié que l'or ainsi que les autres éléments ont bien été répartis sur l'ensemble du matériau. Dans le cas contraire, cela pourrait induire des résultats expérimentaux non reproductibles, car il y aurait alors des disparités en or dans le catalyseur. De plus, c'est aussi un moyen de vérifier s'il y a eu formation de nanoparticules d'or(0). En effet, comme nous l'avons vu (voir introduction), ces particules peuvent également avoir une activité catalytique. Celles-ci pourraient de fait induire des erreurs d'interprétations pour nos futurs résultats de catalyse.

Pour ceci, nous avons fait analyser notre échantillon par spectroscopie EDX multiple (Energy Dispersive X-rays) qui permet de cartographier les éléments constitutifs du catalyseur (Schéma 61). Cette méthode repose sur le fait que chaque élément possède une structure atomique unique. Ainsi après excitation par un faisceau de rayons X, les éléments fournissent une réponse à ce faisceau sous forme de rayons X secondaires, dont l'énergie est propre à chaque élément. En reproduisant cette séquence en différents points du solide, il est ainsi possible d'obtenir une cartographie des éléments, avec des intensités relatives liées à une présence plus ou moins importante de chaque élément.



Schéma 61 : Cartographie EDX des éléments du catalyseur A

Cette technique a été appliquée pour chaque élément du catalyseur **A(MeCN)** (P, Au, Si, W, O), afin de visualiser en une même région leur présence relative. Pour ceci, une couleur correspond à un élément donné, et on peut s'apercevoir qu'il n'y a aucune disparité de contraste entre les différents atomes.

Cette analyse nous permet aussi d'affirmer qu'il n'y a pas eu de formation de clusters d'or ou de nanoparticules d'or, ce qui se serait traduit par des zones à fort contraste pour l'or. Nous avons donc en notre possession un catalyseur dont la répartition de l'or est homogène.

2.4.1.d Spectroscopie de masse

Nous avons aussi soumis ce catalyseur en spectroscopie de masse ESI (Electrospray Ionisation, échantillons préparés dans l'acétonitrile), qui est une méthode d'ionisation douce (sans fragmentation) afin d'en étudier les différents composants. En effet, notre catalyseur étant de nature non-covalente, nous devrions pouvoir observer d'une part l'espèce active $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$ en mode positif, qui permet de détecter les cations, et d'autre part le support polyoxométallate en mode négatif, qui devrait présenter plusieurs états d'ionisation suivant le nombre de cations dissociés.

L'analyse en mode positif (Tableau 15) nous a prouvé une fois de plus que le complexe d'or associé au polyoxométallate est bien celui que l'on supposait, et que le cation $[(PPh_3)Au]^+$ est bien stabilisé par une molécule d'acétonitrile (entrée 1, Tableau 15). Elle a aussi confirmé la présence du complexe $[(PPh_3)_2Au]^+$ (entrée 2, Tableau 15) que nous avons identifié grâce aux analyses RMN. Lors de cette analyse, un autre complexe a été détecté : $[(PPh_3)Au]_2Cl^+$ (entrée 3, Tableau 15). Nous n'avons pas de certitude sur sa formation, car à aucun moment durant la synthèse et la préparation des échantillons, notre catalyseur n'a été en contact avec un solvant ou réactif chloré. Les seules hypothèses que nous pouvons avancer tiennent de la méthode d'injection ou encore de trace de sels chlorés (NaCl, ...) dans le solvant pour la préparation de l'échantillon.

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	+1	500.085	500.09	6	$[(PPh_3)AuMeCN]^+$
2	+1	721.148	721.15	25	$[(PPh_3)_2Au]^+$
3	+1	953.082	953.08	100	$[(PPh_3)Au]_2Cl^+$

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 15 : ESI-MS catalyseur A en mode positif

Nous avons aussi été très satisfaits des résultats de l'analyse en mode négatif (Tableau 16). Nous avons pu observer notre complexe Au-POM avec plusieurs états de charge (entrées 1 et 2, Tableau 16) nous confirmant l'association intime du complexe d'or cationique avec le support polyoxométallate, ainsi que la présence de protons sur ce même polyoxométallate. La spectroscopie de masse nous montre aussi la présence d'une petite proportion de catalyseur d'ordre supérieur, possédant donc deux cations $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$ sur le même polyoxométallate ($x = 2$, entrée 3, Tableau 16). Cela reste cependant négligeable par rapport au complexe Au-POM de stœchiométrie voulue ($x = 1$), et s'explique assez simplement par la dimension statistique de la synthèse, où plus l'on aura de polyoxométallates substitués une fois par un complexe d'or, plus la possibilité de faire réagir un deuxième équivalent d'acidité de Brønsted sur ce même polyoxométallate sera importante. En revanche, lors de cette analyse, nous n'avons pas pu observer de molécules d'acétonitrile sur les complexes d'or en mode négatif, contrairement au mode positif. Il est possible qu'une fois le complexe Au-POM chargé négativement, la densité électronique puisse être plus importante et donc

plus stabilisante pour les cations $[(PPh_3)Au]^+$. De fait, la molécule d'acétonitrile serait plus labile et se séparerait du complexe d'or à cause de l'énergie apportée pendant l'analyse pour l'ionisation.

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	-1	3336.26	3336.23	38	$H_2[(PPh_3)Au]SiW_{12}O_{40}^-$
2	-2	1667.13	1667.12	100	$H[(PPh_3)Au]SiW_{12}O_{40}^{2-}$
3	-2	1896.65	1896.64	20	$[(PPh_3)Au]_2SiW_{12}O_{40}^{2-}$

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 16 : ESI-MS catalyseur A en mode négatif

Cette méthode d'analyse par spectroscopie de masse a donc permis de vérifier la composition du catalyseur. Nous avons pu synthétiser le complexe Au-POM de stœchiométrie voulue, qui de plus est bien confirmé comme étant bi-cationique Au^+/H^+ , ce que nous n'avons jusqu'alors pas été en mesure d'affirmer par l'emploi des autres méthodes analytiques.

2.4.1.e Structure par diffraction des rayons X (monocristal)

Après avoir réalisé toutes ces analyses, nous avons donc obtenu une caractérisation complète du catalyseur **A**. Néanmoins, nous avons pu voir lors de notre recherche bibliographique qu'il existait, pour certains complexes métaux de transition-polyoxométallate, des structures résolues par diffraction des rayons X sur monocristal.^{68,69,74a} Nous avons alors nous aussi souhaité obtenir une structure de notre catalyseur afin de pouvoir étudier l'organisation dans l'espace du complexe Au-POM, et surtout pouvoir arrêter définitivement la composition du catalyseur.

En se basant sur la synthèse du groupe de Nomiya, nous avons tout d'abord tenté d'obtenir des monocristaux par diffusion lente d'une solution de TSA dans une autre solution de $(PPh_3)AuMe$. Malgré plusieurs essais de combinaison de solvant ($MeCN$, CH_2Cl_2 , ...), la diffusion s'effectuait toujours trop rapidement, et nous donnait le catalyseur sous sa forme habituelle de poudre grise.

C'est seulement après plusieurs mois d'effort, que nous avons trouvé une méthode nous permettant d'obtenir ces cristaux. En s'inspirant de la préparation des échantillons pour la RMN liquide dans l'acétonitrile, nous avons mis à reflux le complexe Au-POM **A** ($x = 1$) dans l'acétonitrile, puis après plusieurs heures d'agitation, nous avons laissé refroidir puis filtrer le solide resté insoluble, pour ne garder qu'une solution limpide. Pour notre plus grand bonheur, après plus d'une semaine d'évaporation lente, nous avons enfin observé la formation des monocristaux tant désirés.

La diffraction des rayons X nous a fourni une structure composée de quatre complexes cationiques $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$ par unité de Keggin correspondant au complexe **A₄**. Ce résultat surprenant nous a incités à recristalliser par la même méthode le complexe Au-POM de stœchiométrie $x = 4$ afin de comparer les structures. La même structure a aussi été obtenue par DRX, quelle que soit l'origine des deux cristaux. Ce phénomène inattendu peut s'expliquer par des équilibres lors du

chauffage prolongé. Ce chauffage a probablement induit des échanges de cations or, pour évoluer vers des complexes Au-POMs totalement substitués ($x = 4$), dont la solubilité semble accrue en solvant organique du fait du plus grand nombre de motifs triphénylphosphine sur un même complexe.

Nous avons donc analysé cette structure (Schéma 62) et avons pu confirmer la structure supposée pour le Au-POM de stœchiométrie $x = 4$ A_4 . L'unité de Keggin $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ est entourée de quatre cations $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+$ (distances P–Au = 2.23 Å et Au–N = 2.02–2.08 Å). Il est aussi intéressant de noter que les cations $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+$ sont associés deux à deux par π -stacking, prenant le polyoxométallate en pince (angle de torsion Au–P–P–Au = 75.2°). La distance Au...Au la plus courte observée entre deux unités $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}][(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]_4$ est de 3.74 Å, ce qui indique l'absence d'interaction aurophile.⁷⁹ De plus, les distances entre les atomes d'or et les oxygènes coordinants du polyoxométallate sont plus courtes que par exemple celles sur un complexe de triflate de triphénylphosphine or(I) (Au–O = 3.14–3.17 Å vs. 3.82 Å).⁸⁰ Nous avons aussi noté que le silicium occupe une position spéciale, avec autour de lui huit demi-atomes d'oxygène. Ceci est dû à la géométrie de ce type de polyoxométallate (Keggin), et est un phénomène qui a déjà été observé.⁸¹ Cette structure obtenue par DRX sur monocristal est le premier exemple d'un complexe Au^I-POM, où les cations or(I) ne sont pas sous forme de cluster.

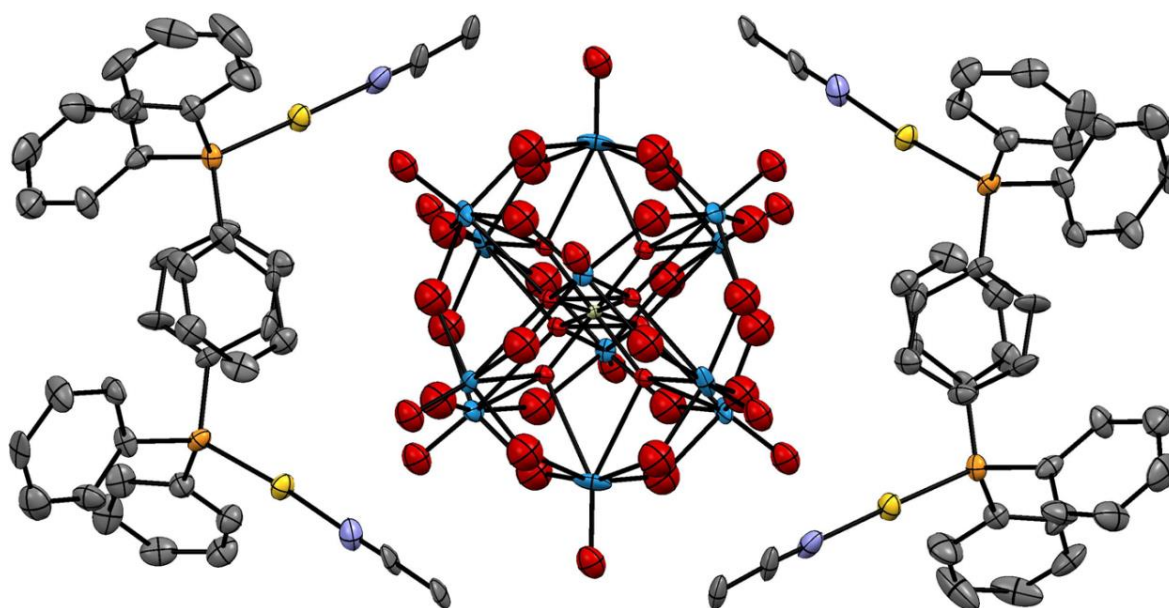


Schéma 62 : Structure DRX correspondant à $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]_4^+ A_4$

La structure DRX nous a aussi permis de confirmer la présence de l'espèce $[(\text{PPh}_3)_2\text{Au}]^+$, car lors de nos nombreux essais de cristallisation, un échantillon nous a par chance fourni une structure où

⁷⁹ Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1931–1951.

⁸⁰ Tang, Y.; Yu, B. *RSC Adv.* **2012**, 2, 12686–12689.

⁸¹ Evans, H. T.; Pope, M. T. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 501–504.

ce cation (bisphosphine)or(I) a co-cristallisé avec $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$. Dans ce cas aussi, la résolution correspondait à un polyoxométallate d'ordre $x = 4$, avec par unité de Keggin deux cations $[(PPh_3)_2Au]^+$ et deux cations $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$ (Schéma 63).

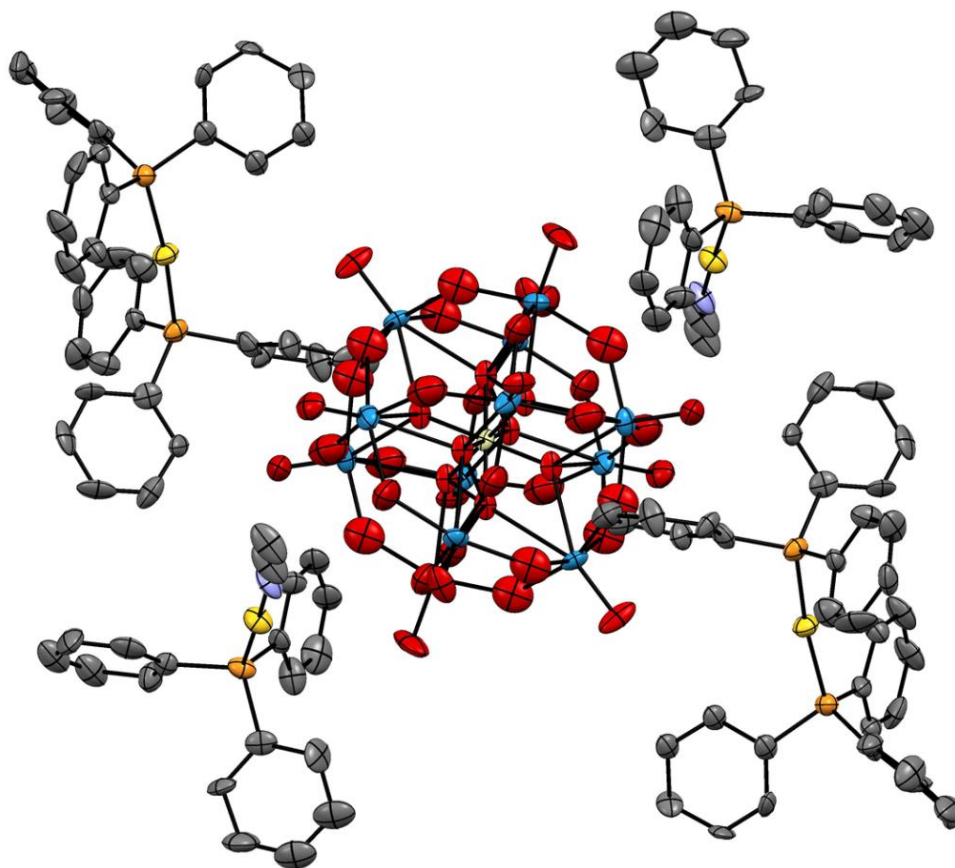


Schéma 63 : Structure DRX correspondant à $[SiW_{12}O_{40}]^{4+}[(PPh_3)Au \cdot MeCN]_2^+[(PPh_3)_2Au]_2^+ A_4'$

Les structures DRX ont donc permis de confirmer la nature de l'espèce d'or cationique responsable des propriétés catalytiques. Nous avons donc à présent une caractérisation complète de notre complexe Au-POM **A**, ce qui a conduit à la composition $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+[H_3SiW_{12}O_{40}]^-$ en s'appuyant sur la structure de **A₄** et les autres méthodes analytiques. Aussi, il reste maintenant à caractériser les complexes d'ordre $x = 2$ à 4 , ce que nous avons fait en réalisant les analyses les plus pertinentes (RMN liquide, spectroscopies IR et de masse).

2.4.2 Les complexes $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]_x H_{x-4} SiW_{12}O_{40}$ ($x = 2$ à 4)

2.4.2.a RMN liquide

Nous avons donc soumis nos polyoxométallates d'or en RMN liquide du phosphore. Comme nous nous y attendions, les signaux obtenus sont du même ordre de déplacement chimique, et

représentent les mêmes espèces phosphorées (Schéma 64). En effet, dans tous les cas, deux pics sont observés, dont le premier a 44,2 ppm correspond à $[(PPh_3)_2Au]^+$ et le second, qui varie entre 28.5 ppm et 28.8 ppm selon le complexe, correspond à $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]^+$.

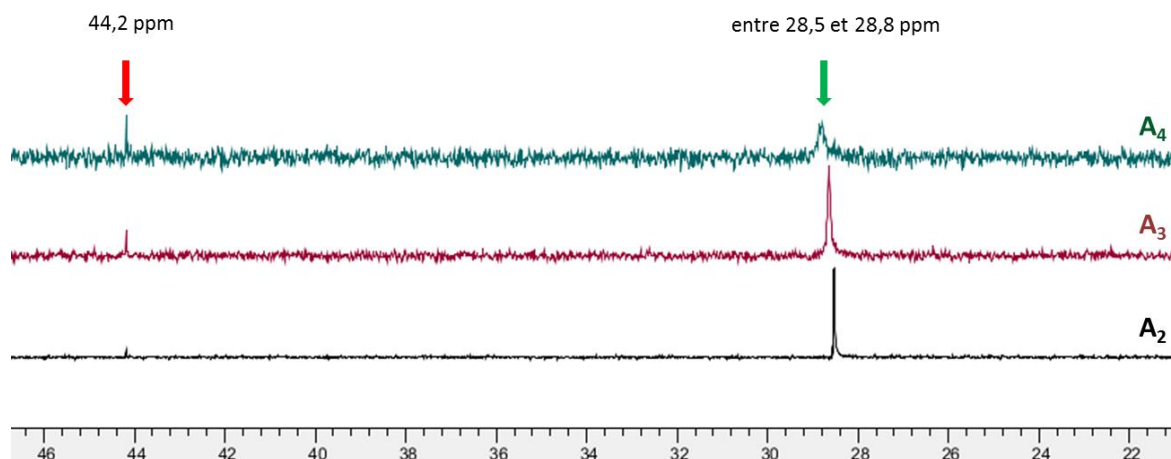


Schéma 64 : RMN liquide ^{31}P des Au-POMs pour $x = 2$ à 4

Les spectres montrent aussi une légère augmentation de la proportion du complexe $[(PPh_3)_2Au]^+$ quand l'ordre du catalyseur augmente. Mais cette augmentation reste minime et ce complexe catalytiquement inactif reste très minoritaire par rapport à l'espèce catalytiquement active, excepté dans le cas du catalyseur d'ordre $x = 4$. En effet, il est possible dans ce dernier cas que la quatrième acidité du TSA ne soit pas suffisamment forte et ne permette pas au complexe $(PPh_3)AuMe$ de réagir en totalité. Ainsi, la quantité de méthyl-or n'ayant pas été consommée par le HPA a pu se dégrader dans les conditions réactionnelles et fournir l'espèce $[(PPh_3)_2Au]$ en plus grande proportion par rapport aux autres cas ($x = 1, 2$ et 3).

2.4.2.b Spectroscopie infra-rouge

Nous avons grâce à l'analyse infra-rouge, comme dans le cas du catalyseur **A**, confirmé l'association des complexes $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]$ et du polyoxométallate par la présence dans le matériau des bandes d'absorption caractéristiques du TSA⁷⁸ et de la triphénylphosphine (entrées 2 à 4, Tableau 17).

Entrée	[(PPh ₃)AuMeCN] _x H _{4-x} SiW ₁₂ O ₄₀	IR (neat) ν_{\max} (cm ⁻¹)										
1	TSA	-	742	880	908	975	1020	-	-	-	1617	2500-3500*
2	x = 2 (A ₂)	687	739	880	911	968	1015	1102	1435	1479	1642	2500-3500*
3	x = 3 (A ₃)	688	741	887	913	971	1016	1102	1435	1480	1642	2500-3500*
4	x = 4 (A ₄)	686	738	879	911	970	1018	1100	1434	1474	1612	2500-3500*
5	PPh ₃	690	-	-	-	-	-	1089	1430	1474	-	-

*signal large

Tableau 17 : Comparaisons infra-rouge A₂, A₃, A₄ / PPh₃ et A₂, A₃, A₄ / TSA

2.4.2.c Spectroscopie de masse

Cette dernière analyse permet d'observer les complexes Au-POMs ionisés en mode positif et négatif. Le mode positif confirme la présence dans tous les cas des cations [(PPh₃)₂Au]⁺ et [(PPh₃)Au·MeCN]⁺, ainsi que l'augmentation de la proportion des cations [(PPh₃)₂Au]⁺ en fonction de l'ordre croissant (x = 2 à 4) des catalyseurs, que nous avons déjà vue par analyse RMN du phosphore (cf partie expérimentale, Tableau 34).

Pour compléter cette étude de nos catalyseurs par spectroscopie de masse, le mode négatif (Tableau 18) a permis d'observer pour les catalyseurs A₂ et A₃ les pics moléculaires des complexes ayant la stœchiométrie voulue (x = 2 et 3). Nous n'avons pas pu l'observer pour le catalyseur A₄, car la méthode ESI détecte les anions, il faut donc qu'au moins un complexe d'or soit arraché dans ce dernier cas pour qu'il y ait détection.

L'aspect du mélange statistique des complexes des différents ordres se retrouve encore une fois pour tous ces nouveaux catalyseurs. La quantité d'or introduite lors de la synthèse de A₂, A₃ et A₄ étant plus importante que dans le cas de A, nous pouvons observer cette fois-ci l'apparition de tous les ordres de Au-POM (x = 1 à 3) dans chaque échantillon.

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensités relatives			Composition
				A ₂	A ₃	A ₄	
1	-1	4252.36	4252.42	7	12	21	[(PPh ₃)Au] ₃ SiW ₁₂ O ₄₀ ⁻
2	-1	3794.31	3794.36	42	35	11	H[(PPh ₃)Au] ₂ SiW ₁₂ O ₄₀ ⁻
3	-1	3336.26	3336.29	80	14	-	H ₂ [(PPh ₃)Au]SiW ₁₂ O ₄₀ ⁻
4	-2	1896.65	1896.66	28	100	100	[(PPh ₃)Au] ₂ SiW ₁₂ O ₄₀ ²⁻
5	-2	1667.13	1667.14	100	97	21	H[(PPh ₃)Au]SiW ₁₂ O ₄₀ ²⁻

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 18 : ESI-MS catalyseur A₂, A₃ et A₄ en mode négatif

Les quatre catalyseurs Au-POMs sont maintenant caractérisés pour les différentes stœchiométries utilisées ($x = 1$ à 4). Nous pouvons donc employer ceux-ci en catalyse pour évaluer le potentiel catalytique de chacun d'eux. L'objectif est multiple ; il est de non seulement déterminer l'activité catalytique de ces complexes, mais aussi de mettre à profit le caractère bi-cationique Au^+/H^+ (confirmé par spectroscopie de masse), comme pour la catalyse par les Ag/H-polyoxométallates, grâce à ces tests catalytiques. Nous pourrions aussi examiner la polyvalence, ainsi que l'hétérogénéité et la recyclabilité de nos catalyseurs.

2.5 Tests de l'activité des nouveaux complexes Au-POM

2.5.1 Détermination du meilleur rapport Au^+/H^+

L'étude des Ag/H-POMs a démontré que le rapport métal/H du catalyseur avait une importance significative sur son efficacité dans les réactions bi-fonctionnelles. Nous avons donc testé tous nos catalyseurs sur une réaction bien connue, le réarrangement [3,3] d'esters propargyliques d'énynes couplé à une cyclisation de type Nazarov.⁷⁷ La première étape de cette réaction est catalysée par l'or, et permet d'obtenir l'allène correspondant de l'acétate propargylique **15** via une migration [3,3] d'acétate. Cet allène **17** est ensuite activé par le catalyseur d'or permettant une électrocyclisation, ce qui fournit l'acétate d'énol cyclopentadiénique **18**. Ce dernier peut alors être hydrolysé pour aboutir à la cyclopenténone **16** (Schéma 65).⁸²

⁸² Shi, F. Q.; Li, X.; Xia, Y.; Zhang, L.; Yu, Z. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15503–15512.

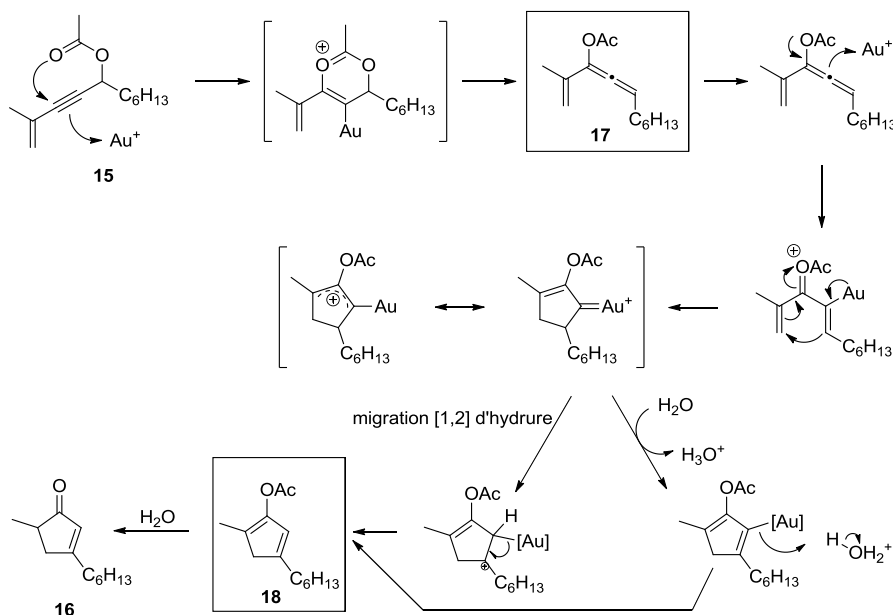
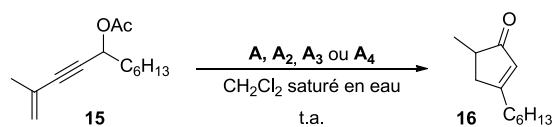


Schéma 65 : Réaction de réarrangement [3,3] suivie d'une cyclisation de type Nazarov, puis hydrolyse

Cette réaction, résultat d'une catalyse en cascade à l'or, est idéale pour évaluer l'activité catalytique relative des Au/H-POMs. De plus, l'étape finale d'hydrolyse devrait être facilitée par le caractère acide de Brønsted de nos catalyseurs.

Nous avons ainsi appliqué nos quatre catalyseurs à cette réaction, dans des conditions de charges catalytique iso-molaire en or (2 mol%), pour obtenir des résultats comparables (Tableau 19). Ces résultats ont été très satisfaisants, permettant dans tous les cas d'obtenir la cyclopenténone **16**. Les conditions de référence (entrée 1, Tableau 19) sont néanmoins restées les meilleures avec 92% de rendement en 30 minutes, mais le test (entrée 2, Tableau 19) avec le Au/H-POM **A** d'ordre $x = 1$ a donné un très bon rendement de 86% en 4 heures. Nous nous sommes par la suite aperçu que lorsque l'ordre du catalyseur augmentait, les catalyseurs étaient moins performants, avec des rendements diminués et des temps réactionnels de plus en plus longs (entrées 3 et 4, Tableau 19). Dans le cas extrême du Au-POM totalement substitué (entrée 5, Tableau 19), nous sommes dans la même logique, avec cette fois une très forte augmentation du temps de réaction (24 heures au lieu de 4, 6 ou 7 heures). Ces résultats suggèrent l'importance particulière de l'acidité de Brønsted présente dans les entrées 2 à 4.

Le test de contrôle avec le TSA (entrée 6, Tableau 19), nous a permis de confirmer que c'est bien l'or(I) du polyoxométallate qui est responsable de la transformation pour obtenir le motif cyclopenténique, et non pas l'acidité de Brønsted.



Entrée	Catalyseur (2 mol% / [Au])	t (h)	Rdt (%)
1	(PPh ₃)AuCl / AgSbF ₆	0,5	92
2	A	4	86
3	A₂	6	67
4	A₃	7	76
5	A₄	24	65
6	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ ^a	24	0

^a Réaction de contrôle avec TSA 2 mol%

Tableau 19 : Comparaison des catalyseurs [(PPh₃)Au·MeCN]_xH_{x-4} SiW₁₂O₄₀ pour x = 1 à 4

Avec ces résultats, nous avons donc continué notre étude des Au/H-POMs. Pour ce faire, nous avons sélectionné le catalyseur **A** d'ordre $x = 1$ pour réaliser d'autres tests catalytiques, car il nous a permis d'obtenir les meilleurs résultats par rapport à ses analogues.

2.5.2 Confirmation du caractère bi fonctionnel

La nature bi-fonctionnelle des Au/H-POMs a pu être abordée grâce à la réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de Nazarov, car nous avons vu l'impact de la présence ou non de l'acidité de Brønsted sur le résultat de la réaction (Tableau 19). Cependant, le fait que la réaction puisse tout de même s'effectuer et donner la cyclopenténone **16** en seule catalyse à l'or (entrée 5, Tableau 19), ne nous permet pas de confirmer de manière rigoureuse le caractère bi-fonctionnel des Au/H-POMS.

Pour cela, nous avons employé notre catalyseur **A** dans une réaction sur laquelle nous avons déjà travaillé avec les Ag-POMs, la cyclisation d'aza-Prins à partir d'acétals mixtes *N,O* **1** (voir la première partie de ce chapitre).^{61a} Cette réaction se compose d'une première cyclisation de type aza-Prins catalysée à l'or pour former un éther d'énol intermédiaire **19**, qui ne peut pas être hydrolysé en la cétone correspondante **20** par catalyse à l'or, mais le peut en catalyse acide. De plus, nous savons qu'en catalyse par un acide de Brønsted ce type de substrat **1** ne fournit que l'amino allène **2** (Schéma 66).

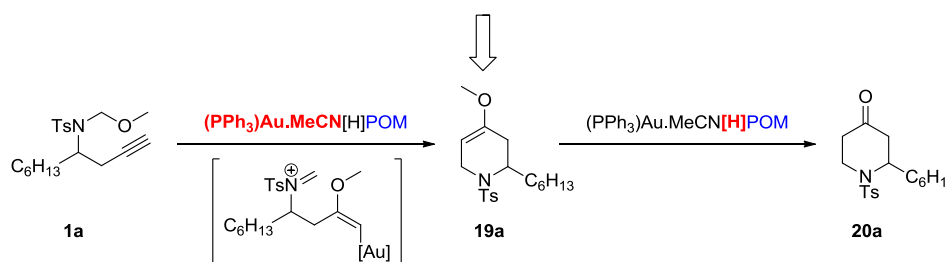
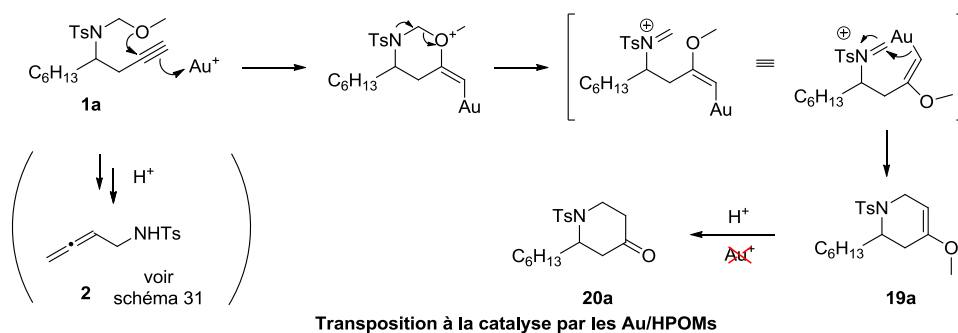


Schéma 66 : Réaction aza-Prins, catalyse bi-fonctionnelle Au⁺/H⁺

Nous avons donc effectué cette réaction avec le catalyseur **A** afin de prouver sa bi-fonctionnalité et comparé le résultat obtenu avec celui de la version homogène de la réaction. Notre catalyseur a permis d'obtenir le produit **20a** avec un rendement de 70%, ce qui est tout à fait comparable aux 80% obtenus sur deux étapes par le groupe de Rhee.^{61a} En effet, dans la version homogène, l'éther d'énol **19a** intermédiaire est isolé puis réengagé dans une deuxième étape d'hydrolyse pour arriver à la cétone correspondante **20a**. A l'inverse, notre Au/H-POM s'est démarqué par le fait que la réaction se déroule en un seul pot avec un unique catalyseur (Schéma 67).

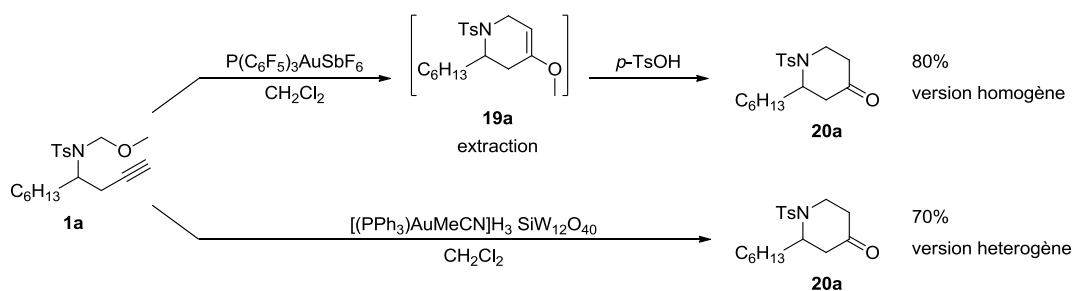


Schéma 67 : Démonstration de la bi-fonctionnalité et de l'efficacité du catalyseur **A**

Nous avons ainsi clairement démontré le caractère bi-fonctionnel Au⁺/H⁺ de notre catalyseur, et mis en évidence un des aspects pratiques qui en résultent. En effet, la présence sur le même support des deux fonctionnalités nous a fait économiser l'étape d'isolement de l'intermédiaire, ce qui représente un réel avantage.

De plus, avec cette réaction, notre complexe Au/H-POM s'est révélé être efficace sur deux réactions différentes catalysées à l'or, dont une bi-fonctionnelle. Nous avons alors voulu explorer l'étendue des réactions catalysées à l'or qu'il serait capable d'effectuer.

2.5.3 Evaluation de la polyvalence des nouveaux complexes

Pour évaluer la polyvalence du catalyseur **A**, nous avons sélectionné des réactions catalysées à l'or, s'effectuant sur des substrats variés pour détecter d'éventuelles incompatibilités catalyseur/substrat.

Nous avons ainsi choisi d'étudier plusieurs réactions (Tableau 20) : le réarrangement de Meyer-Schuster (entrées 1 et 2), la double dihydroarylation (entrées 3 et 4), l'hétérocyclisation d'un amide propargylique (entrées 5 et 6), le réarrangement d'alcynyloxiranes en furanes (entrées 7 et 8) ou encore la cycloisomérisation / hydroalkyloxydation (entrées 9 et 10) pour un deuxième exemple de catalyse bi-fonctionnelle.

Nous avons appliqué notre catalyseur $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ **A** dans toutes ces réactions, avec les mêmes conditions opératoires que celles décrites pour les versions homogènes,⁸³ afin de pouvoir confronter nos résultats à ceux des différents groupes.

Nous avons donc pu constater que pour chaque réaction, notre catalyseur permettait d'obtenir le produit désiré avec de très bons rendements. Mais le plus satisfaisant, a été la faible différence avec les résultats des versions homogènes. Si dans le cas de l'hétérocyclisation de l'amide propargylique **25** la différence est relativement grande entre les deux versions, avec 75% de rendement en hétérogène contre 91% en homogène (entrées 5 et 6), le résultat en hétérogène reste tout de même bon. Pour tous les autres cas, la différence de rendement n'excède pas 7%, ce qui démontre la grande efficacité de ce catalyseur. De plus ces résultats montrent une très bonne polyvalence de notre catalyseur. En effet, nous avons mis en compétition comme candidat un unique complexe d'or, avec des catalyseurs qui ont été optimisés pour chacune de ces réactions. Le contre-ion (Nf_2^- , SbF_6^- , TfO^- , ...) ainsi que le ligand (PPh_3 , $P(C_6F_5)_3$) sont spécifiques pour chaque réaction, tandis que notre catalyseur n'a lui subi aucune modification.

⁸³ (a) *Meyer-Schuster* : Pennel, M. N.; Turner, P. G.; Sheppard, T. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4748–4758. (b) *dihydroarylation* : Mo, J.; Eom, D.; Lee, E.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2008**, *14*, 3684–3687. (c) *Amide propargylique* : Hashmi, A. S. K.; Jaimes, M. C. B.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394–6408. (d) *Alcynyloxirane* : Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342–5348. (e) *Cycloisomérisation / hydroalkyloxydation* : Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489–4492.

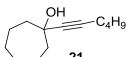
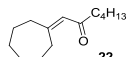
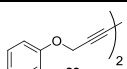
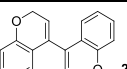
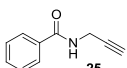
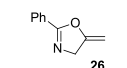
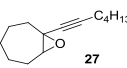
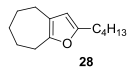
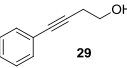
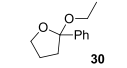
Entrée	substrat	Catalyseur (mol%)	solvant	t (h)	produit	Rdt (%)
1		A (2)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	3		73
2 ^{83a}	21	PPh ₃ AuNTf ₂ (1)		2		22
3		A (2,5)	CH ₂ Cl ₂	2,5		85
4 ^{83b}	23	PPh ₃ AuSbF ₆ (2,5)		0,3		24
5		A (5)	CH ₂ Cl ₂	6		75
6 ^{83c}	25	PPh ₃ AuNTf ₂ (2)		12		26
7		A (2)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	0,3		99
8 ^{83d}	27	PPh ₃ AuOTf (5)		0,25		28
9		A (2)	EtOH	24		60
10 ^{83e}	29	PPh ₃ AuBF ₄ (2) / <i>p</i> -TsOH (10)		0,25		30

Tableau 20 : Evaluation de la polyvalence du catalyseur [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀

Cette possibilité qu'offre notre catalyseur Au/H-POM de pouvoir catalyser de manière efficace une large gamme de réaction catalysée à l'or, présente un avantage non négligeable. D'une part, il apparaît comme un catalyseur polyvalent compatible avec différents types de fonctionnalité, et d'autre part, son acidité de Brønsted peut être mise à profit dans des réactions qui la demande (cyclisation aza-Prins, ...), et ne représente pas un frein pour des réactions qui ne sont catalysées que par l'or (entrée 1, 3, 5 et 7, Tableau 20).

Toutefois, l'activité catalytique de notre Au/H-POM s'est révélée parfois inférieure à celle du catalyseur homogène (entrée 5 et 6, Tableau 20). Nous avons donc réalisé des travaux de diversification du catalyseur [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀, afin de modifier l'environnement direct de l'or (ligand et polyoxométallate). De telles modifications devraient conduire à une famille de catalyseurs hétérogènes qui puisse fournir de très bons résultats dans la plupart des réactions testées.

2.6 Diversification de l'environnement de l'or

Nous avons vu dans l'introduction l'importance du ligand et du contre-ion de l'or sur l'activité catalytique de celui-ci. Nous avons donc exploré différentes possibilités de combinaison ligand / or / polyoxométallate pour étudier l'impact sur l'activité catalytique des Au/H-POMs. Pour ce faire, nous avons décidé d'associer à l'or des ligands aux propriétés électroniques différentes de la triphénylphosphine, comme la triméthylphosphine PMe₃ (électrodonneuse) et le 2,4-di'tbutylphénylphosphite P(OAr)₃ (électroattracteur). Le même polyoxométallate a été conservé comme contre-ion afin de n'étudier que la variation du ligand. Le même principe a été appliqué pour la variation du polyoxométallate, en associant le même cation [(PPh₃)Au·MeCN]⁺ à des POMs différents (TPA, acide molybdophosphorique : MPA (H₃PMO₁₂O₄₀) et le polyacide de structure Well-Dawson : WDP (H₆P₂W₁₈O₆₂)) (Schéma 68).

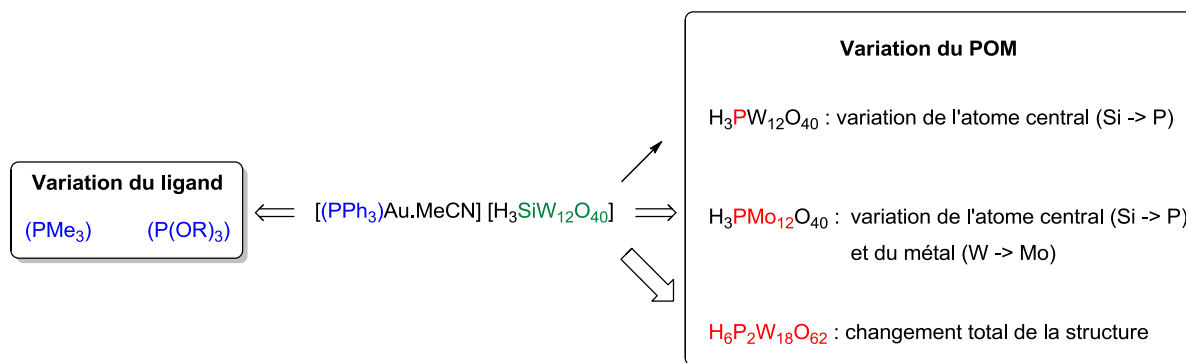


Schéma 68 : Méthode de variation de l'environnement de l'or dans les catalyseurs Au-POMs

Concernant la variation du ligand, nous avons dû réaliser en premier lieu un travail de synthèse pour obtenir les complexes méthyl-or correspondants, nécessaires pour la synthèse de nos complexes Au-POMs. Pour la modification des polyoxométallates, nous avons aussi eu à effectuer la synthèse du WDP, car celui-ci n'est pas commercial, contrairement aux autres HPAs employés.

2.6.1 Variation du ligand

2.6.1.a Synthèse des complexes méthyl-or nécessaires

La synthèse des complexes méthyl-or portant le ligand souhaité n'a pas représenté de difficulté particulière. L'introduction du ligand s'est faite lors de la première étape de la synthèse, en remplaçant par la phosphine ou le phosphite voulu le diméthylsulfure du chlorure de diméthylsulfure or(I),⁸⁴ lui-même synthétisé à partir du précurseur d'or NaAuCl₄ hydraté.⁸⁵ Nous avons alors en notre possession le chlorure d'or avec le ligand désiré **31**, qu'il faut maintenant transformer en complexe méthyl-or. Pour cela, nous avons employé une méthode par substitution du chlorure à l'aide de méthyllithium,⁸⁶ qui nous a donc permis d'obtenir les complexes méthyl-or **32**. Ceux-ci sont les espèces clés pour synthétiser les catalyseurs Au-POMs (Schéma 69).

⁸⁴ Müller, T. E.; Green, J. C.; Mingos, D. M. P.; McPartlin, C. M.; Whittingham, C.; Williams, D. J.; Woodroffe, T. M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *551*, 313–330.

⁸⁵ Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Synlett* **2007**, *11*, 1767–1770.

⁸⁶ Battisti, A.; Bellina, O.; Diversi, P.; Losi, S.; Marchetti, F.; Zanello, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *6*, 865–875.

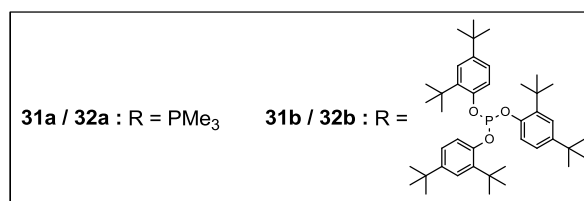
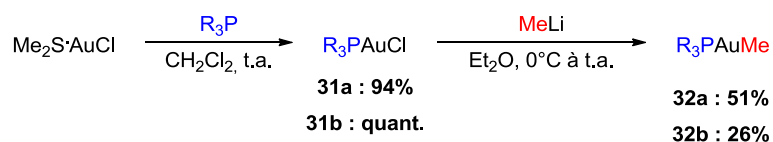


Schéma 69 : Synthèse des complexes alkyl-or

Cette synthèse nous a permis d'accéder rapidement aux complexes méthyl-or que nous désirions tester. Seule l'étape de méthylation de l'or n'a pas été aussi efficace que ce qui est décrit dans la littérature⁸⁶ et entraîne en partie la décomposition du chlorure d'or. Néanmoins, la quantité de complexes **32** obtenue est suffisante pour pouvoir synthétiser les catalyseurs Au-POMs correspondants.

2.6.1.b Préparation et caractérisation des nouveaux complexes Au/H-POMs

Les conditions de synthèse employées ont été les mêmes que pour le complexe **A**, dans l'acétonitrile, afin de stabiliser le complexe d'or cationique à la surface du polyoxométallate (Schéma 70). Encore une fois, le dégagement de bulles (méthane) a été observé, indiquant la réaction entre les méthyl-or **32** et le TSA. Nous avons choisi de ne synthétiser que les complexes d'ordre $x = 1$, car c'est cette stœchiométrie qui avait fourni les meilleurs résultats dans la série des catalyseurs $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]_x\text{H}_{4-x}\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$. C'est aussi le catalyseur qui est le mieux défini statistiquement, ne présentant que très peu de Au-POMs d'ordre supérieur (Tableau 16).

Pour leur caractérisation, nous avons utilisé les mêmes techniques que précédemment : RMN liquide du phosphore et silicium, spectroscopie IR et spectroscopie de masse.

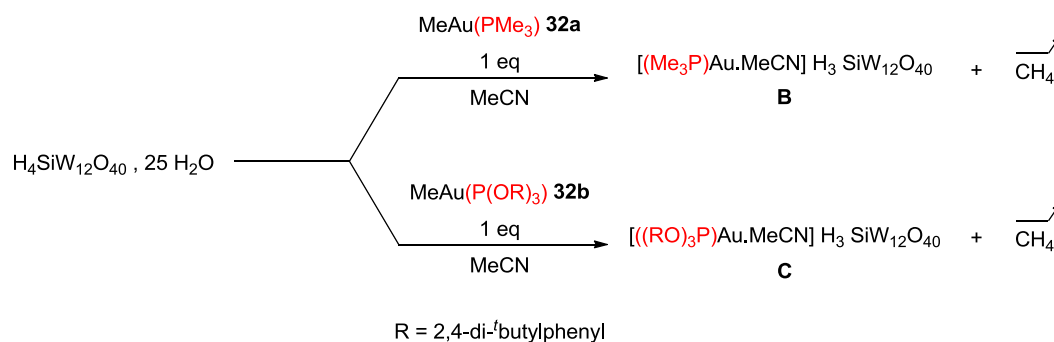


Schéma 70 : Synthèse des nouveaux complexes Au/H-POMs B et C

- Caractérisation RMN des complexes **B** et **C** :

Les premières analyses que nous avons effectuées ont été la RMN liquide (^{31}P , ^{29}Si) dans le DMSO deutéré (Schéma 71). En la RMN du phosphore, le spectre montre bien deux signaux pour le complexe **B** comme l'on pouvait s'y attendre par analogie avec le catalyseur $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]\text{H}_3\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ **A**. En effet, pour le complexe **B**, un signal à 9,0 ppm est observé, ce qui correspond au cation $[(\text{PMe}_3)_2\text{Au}]^+$, et un signal avec un déplacement de -12,9 ppm, analogue au pic à 28 ppm pour (**A**), correspond à notre espèce d'or stabilisée par une molécule d'acétonitrile $[(\text{PMe}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+$ par analogie avec les valeurs fournies par la littérature.⁸⁷ Le spectre montre une intensité non-négligeable pour le signal de $[(\text{PMe}_3)_2\text{Au}]^+$, contrairement à **A**, mais cette espèce reste malgré tout minoritaire (ratio 15:85 avec $[(\text{PMe}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+$ en se basant sur l'intégration RMN). Dans le cas du catalyseur **C** avec le ligand phosphite, la RMN ^{31}P ne montre qu'un seul signal qui, en comparant avec les valeurs connues pour $[(\text{P}(\text{OR})_3)\text{Au}]\text{OTf}$,⁸⁸ peut être attribué au cation $[(\text{P}(\text{OR})_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+$.

Quant à la RMN du silicium, les deux catalyseurs **B** et **C** présentent le même signal à -86,1 ppm que précédemment. Il apparaît là aussi que la structure de Keggin du POM reste inchangée.

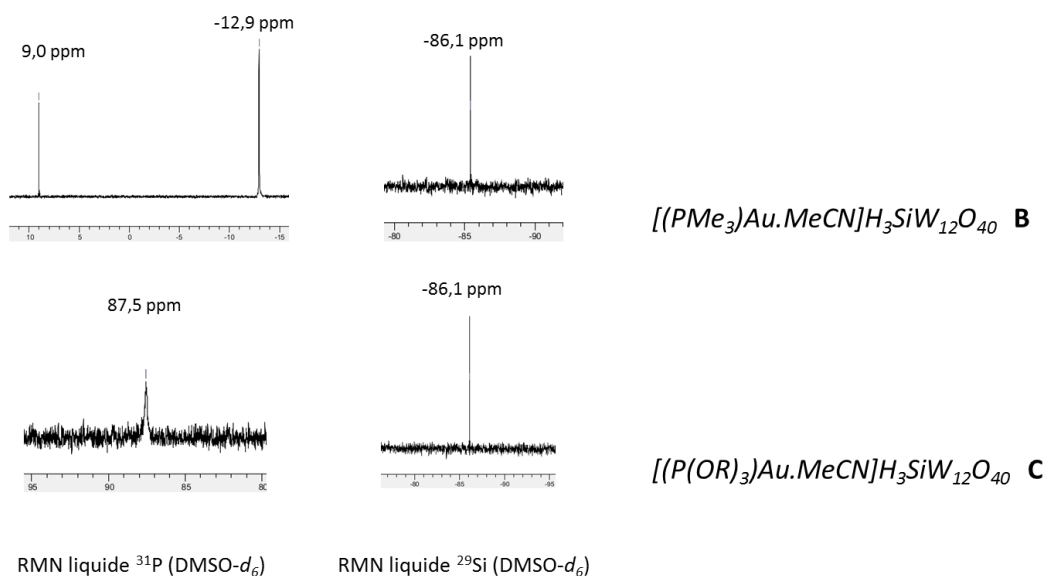


Schéma 71 : RMN ^{31}P et ^{29}Si des catalyseurs **B et **C****

- Caractérisation par IR et spectroscopie de masse des complexes **B** et **C** :

Nous avons ensuite par spectroscopie IR observé les bandes caractéristiques d'absorption de la triméthylphosphine pour le catalyseur **B** et du phosphite pour le catalyseur **C**. De même, les bandes

⁸⁷ de Silva, E. N.; Bowmaker, G. A.; Healy, P. C. *J. Molec. Struct.* **2000**, *516*, 263–272.

⁸⁸ Zhdanko, A.; Ströbele, M.; Maier, M. E. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 14732–14744.

d'absorption du TSA se retrouvent aussi dans les deux échantillons. Ceci a confirmé la présence des cation $[(PMe_3)Au \cdot MeCN]^+$ (catalyseur **B** : partie expérimentale, Tableau 35) et $[(P(OR)_3)Au \cdot MeCN]^+$ (catalyseur **C** : partie expérimentale, Tableau 36) associé au polyoxométallate. Pour l'attribution des bandes d'absorption, nous sommes basés sur les valeurs du TSA existantes dans la littérature⁷⁸ et de la triméthylphosphine.⁸⁹

Puis, pour confirmer la composition des catalyseurs **B** et **C**, l'analyse par spectroscopie de masse a été réalisée. Elle a permis de détecter les complexes d'or cationiques $[(PMe_3)Au \cdot MeCN]^+$ et $[(P(OR)_3)Au \cdot MeCN]^+$ (partie expérimentale, Tableau 37 et Tableau 38). Dans le cas du catalyseur **C** portant le ligand phosphite, le mode positif a aussi permis de détecter le complexe d'or bis-phosphite $[(P(OR)_3)_2Au]^+$ que nous n'avions pas observé par RMN ³¹P, ainsi que leur association avec le contre-ion polyoxométallate grâce à la méthode ESI en mode négatif (catalyseur **B** : entrées 1 et 2, catalyseur **C** : entrées 3 et 4 ; Tableau 21).

Entrée	Charge	catalyseur	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Composition
1	-2	B	1574.10	1574.13	$H[(PMe_3)Au]SiW_{12}O_{40}^{2-}$
2	-3	B	1049.40	1049.39	$[(PMe_3)Au]SiW_{12}O_{40}^{3-}$
3	-2	C	1859.31	1859.30	$H[(P(OR)_3)Au]SiW_{12}O_{40}^{2-}$
4	-3	C	1239.54	1239.53	$[(P(OR)_3)Au]SiW_{12}O_{40}^{3-}$

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 21 : ESI-MS catalyseurs B et C en mode négatif

Toutes ces analyses ont donc permis, comme pour les catalyseurs **A** à **A₄**, de nous assurer de la structure des catalyseurs $[(PMe_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ **B** et $[(P(OR)_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ **C**.

Nous avons donc caractérisé nos deux nouveaux catalyseurs et avons pu vérifier leur composition. Nous avons alors comme dans le cas du ligand triphénylphosphine tenté d'obtenir des monocristaux pour pouvoir résoudre la structure des catalyseurs par diffraction RX. Pour le moment, seul le complexe avec le ligand triméthylphosphine **B** a permis d'obtenir des monocristaux. Après résolution de la structure, nous avons encore une fois obtenu une structure correspondant au polyoxométallate totalement substitué (x = 4, **B₄**). Cependant, nous nous sommes rendu compte dans ce cas particulier, qu'un complexe d'or sur deux est sujet à des interactions aurophiles entre différentes unités polyoxométallate (Schéma 72). Ceci peut résulter de la diminution de l'encombrement stérique que l'on avait avec les ligands triphénylphosphine, induisant ainsi un rapprochement entre les différentes unités Au-POMs et favorisant les interactions aurophiles.

⁸⁹ Arshad, M.; Beg, A.; Siddiqui, M. S. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 608–613.

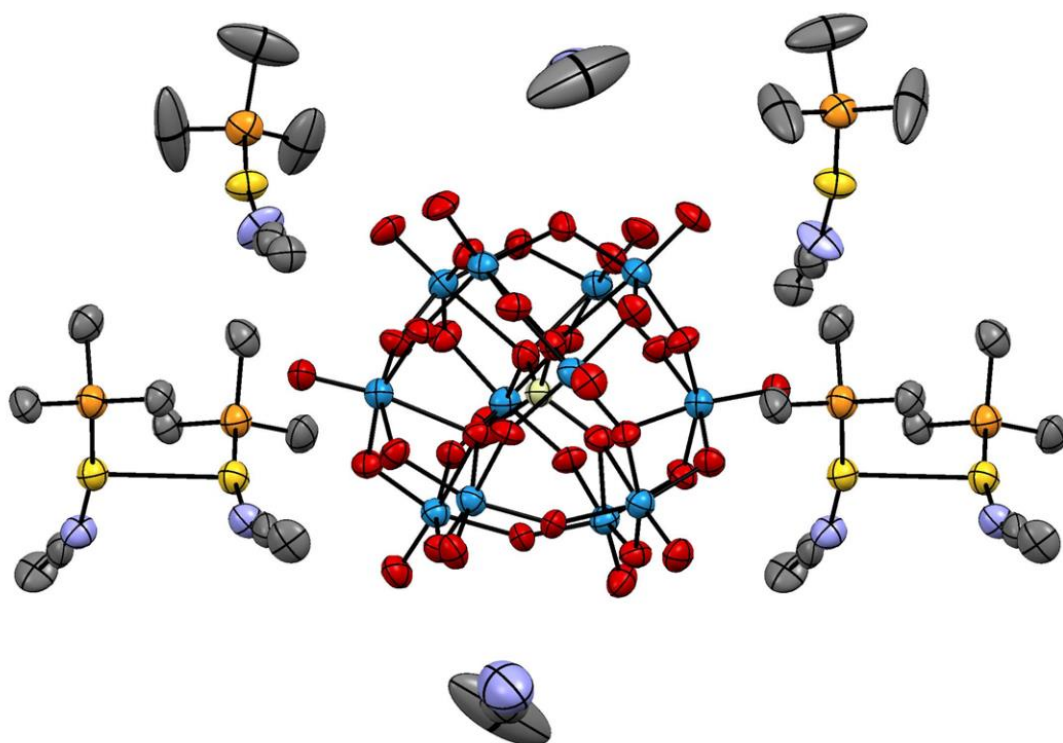


Schéma 72 : Structure DRX correspondant à $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4+}[(\text{PMe}_3)\text{Au-MeCN}]_4^+ \cdot 2\text{MeCN B}_4$

2.6.2 Variation de la nature du polyoxométallate

Après avoir modifié la nature du ligand, nous avons souhaité faire varier la composition du polyoxométallate de type Keggin. Pour cela, l'atome central de la structure (phosphore à la place du silicium) a été modifié, ainsi que les oxydes métalliques (molybdène à la place du tungstène). Le changement du silicium pour le phosphore implique une modification des propriétés du polyoxométallate (comme l'acidité par exemple), et une diminution de la charge n globale du polyanion correspondant (Si : $n = 4$; P : $n = 3$).⁴² De plus, nous avons aussi souhaité pour cette étude sur les Au-POMs avec différentes natures de polyoxométallates, utiliser une autre structure que celle de Keggin : la structure de Well-Dawson. Comme nous avons vu dans le chapitre 1, cette dernière s'organise autour de deux atomes centraux (contre un seul pour la structure de Keggin), et est aussi plus volumineuse par son nombre d'oxydes métalliques plus importants. Aussi, la charge globale de ce type de polyoxométallate est plus importante, et pour celui que nous voulons employer ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$), elle est de $n = 6$.

Cependant, avant de débiter cette étude de la variation de la nature du polyoxométallate, nous avons dû effectuer la synthèse du HPA de type Well-Dawson (WDP). Les autres polyacides que nous souhaitons utiliser sont eux commercialement disponibles.

2.6.2.a Synthèse du POM de structure Wells-Dawson : $H_6P_2W_{18}O_{62}$

La préparation de ce HPA est une synthèse inorganique qui s'effectue en deux temps (Schéma 73). Tout d'abord, nous avons préparé la structure du polyoxométallate WDP associée à des cations potassium.⁹⁰ Pour cela nous sommes partis des oxydes des éléments qui constituent le polyoxométallate (H_3PO_4 pour la source de phosphore et Na_2WO_4 pour la structure du POM), et les avons fait réagir en milieu aqueux. Puis le polyoxométallate ($K_6P_2W_{18}O_{62}$) est cristallisé à froid après un ajout de chlorure de potassium et peut ainsi être facilement récupéré.

La deuxième étape consiste à acidifier ce sel de potassium.⁹¹ Pour cela, il est solubilisé dans un minimum d'eau, puis traité avec de l'acide chlorhydrique (37%) et partitionné dans l'éther. Il se forme alors trois phases, dont la plus dense est collectée puis séchée (flux d'air et dessiccateur sous vide avec P_2O_5 comme agent desséchant). Au bout de ces étapes, le polyacide WDP ($H_6P_2W_{18}O_{62}$) a pu être récupéré avec un rendement global de 28%.

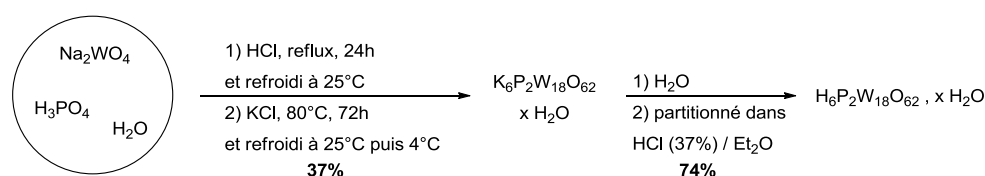


Schéma 73 : Synthèse et structure de l'hétéropolyacide WDP

Avec ce HPA, nous avons ainsi trois nouveaux polyoxométallates à notre disposition (TPA et MPA commerciaux) pour synthétiser de nouveaux Au/H-POMs.

2.6.2.b Synthèse et caractérisation des complexes Au-POM correspondants

Pour synthétiser les complexes Au/H-POMs, nous utilisons toujours la même méthodologie (Schéma 57) de réaction acide / base entre les différents HPAs et les complexes $(PPh_3)_3AuMe$. Le dégagement gazeux a eu lieu pour chaque synthèse, nous indiquant donc le bon déroulement de la réaction par la formation du méthane.

Nous avons ainsi synthétisé trois nouveaux complexes : $[(PPh_3)_3Au \cdot MeCN]H_2PW_{12}O_{40}$ **D**; $[(PPh_3)_3Au \cdot MeCN]H_2PMo_{12}O_{40}$ **E**; $[(PPh_3)_3Au \cdot MeCN]H_5P_2W_{18}O_{62}$ **F**. Leur caractérisation s'est effectuée par la même séquence d'analyses que pour les complexes précédents **B** et **C**, soit la RMN du phosphore (ici il n'y a plus de silicium) et les spectroscopies IR et de masse.

⁹⁰ Mbomekalle, I.-M.; Lu, Y. W.; Keita, B.; Nadjo, L. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, 7, 86–90.

⁹¹ Bennardi, D. O.; Romanelli, G. P.; Jios, J. L.; Autino, J. C.; Baronetti, G. T.; Thomasa H. J. *Arkivoc* **2008**, 123–130.

Nous avons réalisé les RMN du phosphore dans le DMSO-*d*₆, et les résultats ont été en parfaite cohérence avec ce que nous attendions. Chaque catalyseur possède trois signaux, qui correspondent à / au(x) :

- l'espèce catalytiquement inactive en faible proportion : 42,9 ppm (**D**, **E** et **F**)
- complexe [(PPh₃)Au·MeCN] : 26,6 ppm (**D** et **E**) ; 26,9 ppm (**F**)
- phosphore(s) appartenant(s) à la structure du polyoxométallate : -15,6 ppm (**D**) ; -4,1 ppm (**E**) et -13,3 ppm (**F**)

Les signaux correspondants au(x) phosphore(s) de la structure du polyoxométallate ont pu être attribués en se référant aux valeurs obtenues pour les HPAs qui leur sont associés (TPA : -15,3 ppm ; MPA : -3,8 ppm ; WDP : -12,8 ppm). Nous avons aussi remarqué une différence avec le cas où le silicium est l'atome central du polyoxométallate. En effet, avec le silicium, il n'y a aucune variation du déplacement du signal ²⁹Si entre le TSA et [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ (Schéma 59), alors que les signaux des phosphores centraux ont légèrement varié après l'échange H⁺/Au⁺ (Schéma 74).

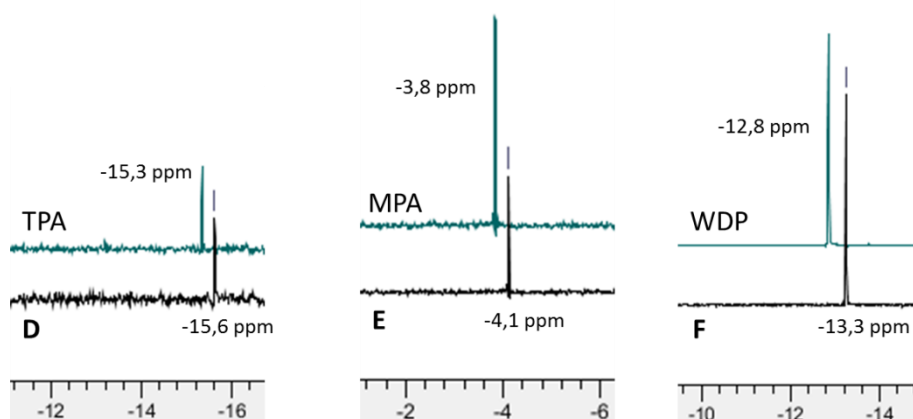


Schéma 74 : Différences des déplacements chimiques des phosphores centraux entre les HPAs et les Au/H-POMs correspondants

Les variations observées restent cependant très faibles (entre 0,3 et 0,5 ppm) et ne permettent pas de tirer de conclusion sur une éventuelle modification des propriétés du polyoxométallate (acidité, ...).

Par la suite, l'analyse par spectroscopie infra-rouge a confirmé, comme pour les catalyseurs précédents, que les complexes d'or [(PPh₃)Au·MeCN]⁺ étaient bien associés à leur polyoxométallate respectif (partie expérimentale, **D** : Tableau 39 ; **E** : Tableau 40 ; **F** : Tableau 41). Les valeurs des

bandes d'absorption caractéristiques pour les HPAs sont basées sur des valeurs expérimentales et sont en accord avec celles fournies par la littérature.⁹²

La dernière analyse par spectroscopie de masse (ESI) a dans tous les cas permis d'observer les complexes d'or cationiques (mode positif) et les catalyseurs Au/H-POMs dans leurs ensembles (mode négatif). Ici encore, pour les nouveaux complexes d'or **D**, **E** et **F**, les informations données par les modes positif et négatif en ESI ont permis de s'assurer de la structure des Au/H-POMs, et de leur bonne stœchiométrie.

Concernant la détection des anions, les complexes Au-POMs ont été observés pour les catalyseurs **D** (entrée 1, Tableau 22), **E** (entrée 2, Tableau 22) et **F** (entrées 3 et 4, Tableau 22). Nous avons aussi été satisfaits par le fait que, dans aucun de ces catalyseurs, les complexes d'ordre supérieurs n'aient été détectés.

Entrée	Charge	Catalyseur	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Composition
1	-2	D	1668.62	1668.60	[(PPh ₃)Au]PW ₁₂ O ₄₀ ²⁻
2	-2	E	1140.85	1040.86	[(PPh ₃)Au]PMO ₁₂ O ₄₀ ²⁻
3	-3	F	1607.94	1607.95	H[(PPh ₃)Au]P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ³⁻
4	-4		1205.71	1205.72	[(PPh ₃)Au]P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ⁴⁻

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 22 : ESI-MS catalyseur D, E et F en mode négatif

Pour la caractérisation de ces catalyseurs **D**, **E** et **F**, le plus gratifiant a été l'obtention de monocristaux, avec pour le complexe **F** plus de cinq mois de cristallisation de notre échantillon, en utilisant la méthode qui nous avait permis d'obtenir nos premiers cristaux (catalyseurs à reflux dans l'acétonitrile et récupération du liquide surnageant après avoir laissé refroidir).

La résolution des structures (Schéma 75) a révélé, comme pour le catalyseur **A**, que l'espèce qui a cristallisé est dans chaque cas le complexe saturé, excepté pour le catalyseur **F**, où le complexe cristallisé présente cinq complexes d'or(I) sur les six théoriquement possibles ([(PPh₃)Au·MeCN]₃PW₁₂O₄₀ **D**₃; [(PPh₃)Au·MeCN]₃PMO₁₂O₄₀ **E**₃; [(PPh₃)Au·MeCN]₅HP₂W₁₈O₆₂ **F**₅). Ainsi, pour chaque polyoxométallate, nous avons trois complexes d'or cationiques [(PPh₃)Au·MeCN]⁺ par unité de Keggin pour **D**₃ et **E**₃, et cinq complexes par unité de Well-Dawson pour **F**₅. Dans ce dernier cas nous avons même été en mesure d'observer pour la première fois « l'acidité » avec la présence de l'espèce cationique H₅O₂⁺ venant compléter la sphère de coordination du polyoxométallate Well-Dawson.

⁹² (a) *MPA* : Silviani, E.; Burns, R. C. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *219*, 327–342. (b) *TPA* : Hashimoto, M. ; Koyano, G.; Mizuno, N. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 12368–12374. (c) *WDP* : Baronetti, G.; Brianda, L.; Sedranb, U.; Thomas H. *Appl. Catal. A: General* **1998**, *172*, 265–272.

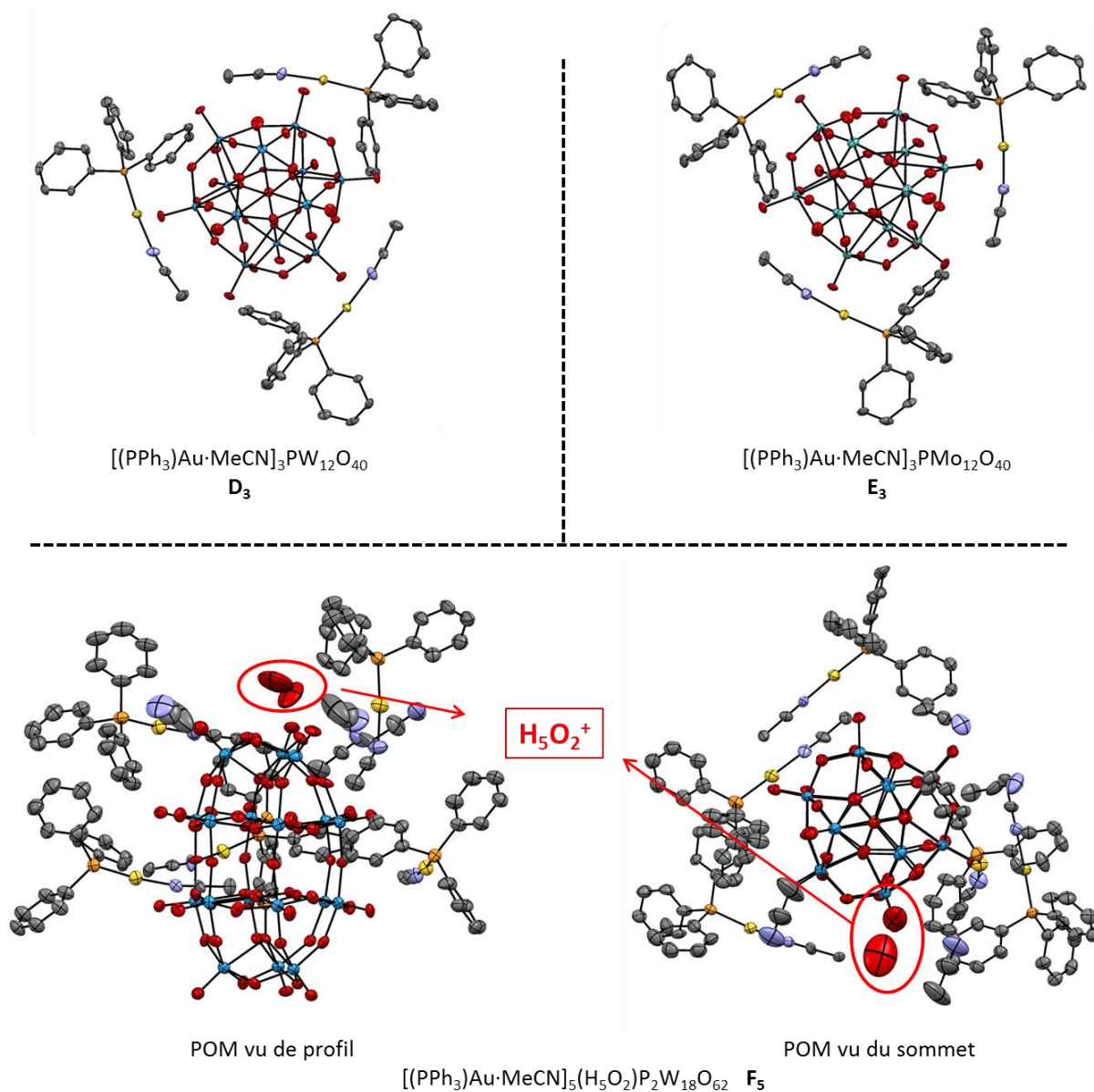


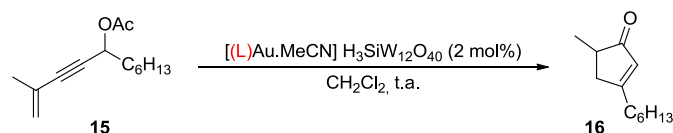
Schéma 75 : Structure DRX des complexes Au-POMs D_3 , E_3 et F_5

Avec ces structures par diffraction des rayons X, nous avons achevé la caractérisation des nouveaux Au/H-POMs synthétisés en variant le contre-ion polyoxométallate. Nous avons par la suite testé l'activité catalytique de tous les complexes préparés **B**, **C**, **D**, **E** et **F** en les comparant avec notre catalyseur de référence $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ **A**.

2.6.3 Activité en fonction du ligand

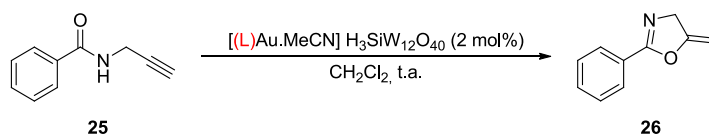
Pour réaliser ces tests, nous avons dans un premier temps employé les catalyseurs **B** et **C** que nous avons comparés avec **A**, pour étudier l'influence de la variation du ligand. Ils ont été appliqués dans trois réactions différentes, dont une réaction qui a permis d'établir la bi-fonctionnalité de ces

complexes. Dans un premier temps, nous avons choisi les réactions de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov⁷⁷ (Tableau 23) et la cyclisation d'un amide propargylique^{83c} (Tableau 24) pour une catalyse à l'or simple.



Entrée	Catalyseur	Ligand	t (h)	Rdt (%)
1	B	PMe ₃	1	74
2	A	PPh ₃	4	86
3	C	P(O(2,4-di- ^t butylphényl)) ₃	0,5	83

Tableau 23 : Comparaison des catalyseurs A, B et C dans la réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov



Entrée	Catalyseur	Ligand	t (h)	Rdt (%)
1	B	PMe ₃	4 jours	75 (conversion)
2	A	PPh ₃	6	75
3	C	P(O(2,4-di- ^t butylphényl)) ₃	4	92

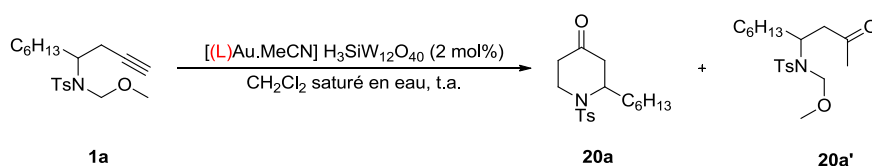
Tableau 24 : Comparaison des catalyseurs A, B et C dans la réaction de cyclisation d'un amide propargylique

Les résultats obtenus avec les différents catalyseurs se sont révélés conformes aux effets attendus en fonction de la nature du ligand. En effet, comme nous l'avons rappelé (voir introduction) lorsque l'or possède un ligand électroattracteur (tel que le phosphite), sa densité électronique se trouve diminuée, ce qui le rend alors plus carbophile et mène à une activité catalytique plus importante. A l'inverse, un ligand plus électro-donneur (telle que la triméthylphosphine) apporte une plus grande stabilité au métal et le rend moins réactif.

Dans le réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov (Tableau 23), le ligand triméthylphosphine ne fournit que 74% de rendement (entrée 1) contre 86% pour le ligand PPh₃ (entrée 2). Avec ce ligand triméthylphosphine, la réaction est cependant plus rapide (1 heure contre 4 heures). Cela peut s'expliquer par la nature donneuse du ligand qui facilite probablement l'électrocyclisation par la formation plus facile du carbène d'or. En revanche, avec un ligand plus attracteur comme le phosphite (entrée 3), bien que le rendement soit du même ordre (83%) que pour la triphénylphosphine, le temps de réaction est très fortement réduit (30 minutes contre 4 heures).

Ces tendances sont encore plus flagrantes dans la réaction de cyclisation de l'amide propargylique **25** en dihydrooxazole **26** (Tableau 24). Ici, le ligand PMe_3 ne permet même plus une conversion totale (entrée 1), avec seulement 75% de conversion en 4 jours. Et cette fois-ci, la différence entre la triphénylphosphine (entrée 2) et le phosphite (entrée 3) est remarquable, puisque le produit **26** est isolé avec 92% de rendement avec ce dernier ligand contre 75% avec PPh_3 . Ceci représente un fort gain d'activité, et nous place au même niveau de rendement que pour la version homogène de la réaction (91%).^{83c}

Après avoir observé les différences de réactivité des catalyseurs Au/H-POMs, il fallait ensuite vérifier que ceux-ci étaient bien bi-fonctionnels et que la modification du ligand n'avait pas d'impact sur la disponibilité de l'acidité de Brønsted. Nous avons donc testé nos catalyseurs **B** et **C**, que nous avons encore une fois comparés à notre complexe initial **A** dans la réaction de cyclisation d'aza-Prins.^{61a}



Entrée	Catalyseur	Ligand	t (h)	Rdt (20a) (%)	Rdt (20a') (%)	Σ (%)
1	B	PMe_3	3	68	12	80
2	A	PPh_3	1	70	-	70
3	C	$\text{P}(\text{O}(2,4\text{-di-}i\text{'butylphényl}))_3$	0.5	89	3	92

Tableau 25 : Evaluation de la bi-fonctionnalité des complexes **B** et **C** et comparaison avec **A**

Nous avons constaté que la bi-fonctionnalité des Au/H-POMs **B** et **C** n'était en aucun cas affectée par la variation du ligand. En effet, les deux catalyseurs ont mené à la cétone finale **20a**, avec des temps réactionnels satisfaisant de 3 heures ou moins (entrées 1 et 3, Tableau 25). Comme précédemment, l'efficacité du catalyseur a suivi l'ordre d'électro-attractivité du ligand : $\text{P}(\text{OR})_3$ (89%) > PPh_3 (70%) > PMe_3 (68%). En revanche, nous avons remarqué que dans le cas des ligands PMe_3 et $\text{P}(\text{OR})_3$, il y a l'apparition du produit d'hydratation de l'alcyne **20a'**. Dans le cas de la triméthylphosphine, il a été obtenu en quantité non-négligeable de 12% (entrée 1, Tableau 25). Cela peut venir du fait que le complexe **B** étant moins activant, il y a une compétition plus importante entre l'eau présente dans le solvant et l'oxygène de l'acétal mixte. En effet, l'eau, plus nucléophile que l'oxygène de type « éther », peut bénéficier du ralentissement de la cinétique de l'attaque nucléophile intramoléculaire, et fournir le produit d'hydratation. Nous avons aussi observé une faible proportion du produit d'hydratation **20a'** avec le catalyseur **C**. Dans ce cas, cela peut être dû à une forte activation

de l'alcyne, ce qui induit une diminution de la discrimination entre l'attaque nucléophile intra- et intermoléculaire. De fait, une faible quantité d'eau peut hydrater une partie du substrat **1a**.

La variation du ligand sur les catalyseurs d'or hétérogènes de type Au/H-POM a donc suivi la même logique de réactivité que leurs analogues homogènes avec une activité croissante lorsque l'électro-attractivité du ligand augmente. Cela n'a pas non plus inhibé l'acidité de Brønsted qui confère sa bi-fonctionnalité aux catalyseurs Au/H-POMs.

Nous avons alors approfondi notre étude de ce type de complexe et exploré l'effet que pouvait avoir la modification de la composition du polyoxométallate de type Keggin, ou encore en variant la structure du polyoxométallate avec une structure de type Well-Dawson.

2.6.4 Activité en fonction du polyoxométallate

Pour évaluer les possibles différences d'activité des catalyseurs Au-POMs de compositions variables **D**, **E** et **F**, nous avons choisi la cyclisation d'un amide propargylique,^{83c} (Tableau 26) qui nous avait permis de bien discerner les différences d'activité en fonction du ligand pour les catalyseurs **B** et **C**.

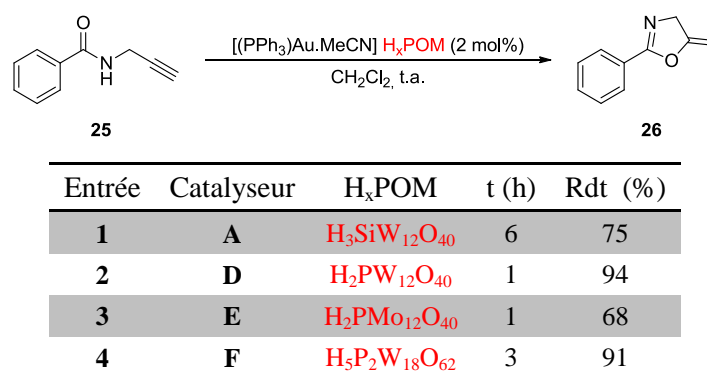


Tableau 26 : Comparaison des catalyseurs A, D, E et F dans la réaction de cyclisation d'un amide propargylique

Dans cette étude d'activité catalytique comparative, seul le contre-ion du complexe cationique $[(\text{PPh}_3)_3\text{Au} \cdot \text{MeCN}]^+$ change, ce qui induit des variations des charges globales des polyanions associés ($n = 3$ à 6). Il faut donc en tenir compte dans nos comparaisons. Cependant, les catalyseurs **A**, **D** et **E** appartiennent à la même famille structurale de type Keggin. D'autre part, leur acidité de Brønsted relative,⁹³ ainsi que leur « douceur / dureté » relative, ont déjà été publiées.⁹⁴

⁹³ Kozhevnikov, I. V. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56, 811.

⁹⁴ Izumi, Y.; Matsuo, K.; Urabe, K. *J. Mol. Catal.* **1983**, 18, 299.

Il a ainsi été établi que l'ordre d'acidité relative suit l'ordre : TPA > TSA ≥ MPA (voir introduction). L'ordre de « douceur » des polyanions correspondant à ces HPAs est lui différent, et indique que TSA > TPA > MPA. Ceci est important, car cette « douceur » du polyanion est présumée jouer un rôle dans la stabilisation d'intermédiaires réactionnels.⁹⁵

Ces informations permettent de justifier l'issue des tests catalytiques, car nous retrouvons cette logique dans les résultats. En effet, le TPA qui possède une acidité relative plus importante que les autres polyacides, a priori donne lieu à un complexe d'or plus dissocié pendant la réaction, et donc plus réactif. Le complexe Au/H-POM correspondant **D** fournit effectivement le meilleur résultat (entrée 2, Tableau 26) avec un excellent rendement de 94%. Quant au catalyseur **E**, dont le HPA correspondant possède une acidité similaire au TSA, il donne un résultat cependant moins bon que le catalyseur **A**, avec seulement 68% de rendement (entrée 3, Tableau 26) contre 75% (entrée 1, Tableau 26). Nous pouvons ici supposer que le polyanion associé au Au/H-POM **A** a pu mieux stabiliser l'intermédiaire réactionnel et fournir un meilleur rendement (Schéma 76).

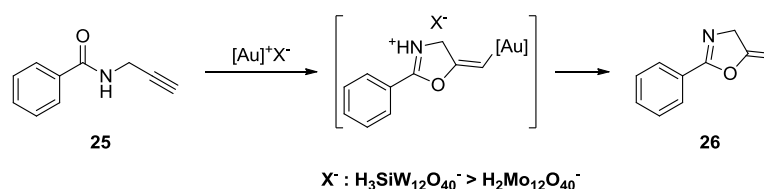


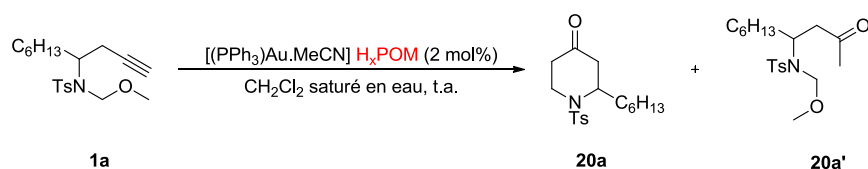
Schéma 76 : Stabilisation de l'intermédiaire réactionnel par le contre-ion polyoxométallate

Pour le catalyseur Au/H-POM **F** de type Well-Dawson (entrée 4, Tableau 26), nous n'avons aucune base de comparaison. Nous pouvons seulement affirmer qu'il s'agit d'un catalyseur quasi aussi efficace que **D** (entrée 2, Tableau 26) en terme de rendement (91% contre 94%), mais moins en terme de temps avec 3 heures de réaction au lieu de 1 heure pour cette transformation. On peut supposer que sa grande taille et son nombre de protons plus important lui confèrent une grande force acide et le rendent relativement peu coordonnant, ce qui peut expliquer ce très bon résultat.

Nous avons ensuite encore une fois vérifié la bi-fonctionnalité des Au/H-POMs dont nous avons modifié les contre-ions **D** à **F** sur la cyclisation d'aza-Prins.

Les résultats obtenus ont démontré que tous les catalyseurs sont bi-fonctionnels (Tableau 27). Pour cette réaction, les rendements obtenus suivent aussi une logique inverse de celle de la cyclisation de l'amide propargylique **25**. En effet, le moins bon résultat correspond au catalyseur [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ (entrée 1) avec 70% de rendement, suivi de [(PPh₃)Au·MeCN]H₂PW₁₂O₄₀ (entrée 2) avec 75%, et le meilleur est obtenu avec le polyoxométallate MPA (entrée 3) avec 86% de rendement.

⁹⁵ Izumi, Y.; Urabe, K.; Onaka, M. *Zeolite, Clay and Heteropoly Acid in Organic Reactions* Kodansha/VCH: Tokyo, 1992, p 99.



Entrée	Catalyseur	H _x POM	t (h)	Rdt (20a) (%)	Rdt (20a') (%)	Σ (%)
1	A	H ₃ SiW ₁₂ O ₄₀	1	70	-	70
2	D	H ₂ PW ₁₂ O ₄₀	0,5	75	7	82
3	E	H ₂ PMo ₁₂ O ₄₀	0,5	86	3	89
4	F	H ₅ P ₂ W ₁₈ O ₆₂	0,75	69	19	88

Tableau 27 : Evaluation de la bi-fonctionnalité des complexes D, E et F et comparaison avec A

Ces résultats sembleraient indiquer que l'efficacité du catalyseur n'est pas seulement liée à la nature du contre-ion. Nous pouvons ici faire une analogie avec la catalyse homogène, où la nature du contre-ion joue un rôle important dans l'activité du catalyseur. En effet, Yamamoto a étudié cet effet et montré que les enthalpies de formation des complexes métal/substrat varient selon le contre-ion employé (halogénures, triflate, etc ...).² Dans les deux cas (hétérogène et homogène), chaque contre-ion permet de fournir de bons résultats selon le type de réactions et de substrats. Cependant, dans le cas des complexes hétérogènes, bien que la nature du polyoxométallate influence l'activité du catalyseur, ils permettent d'obtenir des résultats toujours satisfaisants dans bons nombres de réactions différentes (voir Tableau 20).

Concernant le catalyseur de type Well-Dawson, nous avons observé lors de la réaction de cyclisation d'aza-Prins, une forte proportion du sous-produit résultant de l'hydratation de l'alcyne **20a'** (entrée 4, Tableau 27), ce qui diminue d'autant le rendement en cétone **20a**, avec seulement 69% de rendement pour celle-ci. Comparé aux autres catalyseurs, avec lesquels le sous-produit **20a'** est présent, mais en très faible quantité (3 à 7% de rendement : entrées 2 et 3, Tableau 27), la quantité non-négligeable de **20a'** dans le cas du catalyseur **F** est surprenante. Une raison serait la quantité d'eau résiduelle dans le catalyseur plus importante. En effet, la résolution de la structure DRX de ce catalyseur (**F₅**) a montré la présence du cation H₅O₂⁺, contrairement aux autres Au-POMs. Ceci peut donc laisser supposer une présence plus importante de molécules d'eau dans le réseau des polyoxométallates, qui se trouvent donc dans la sphère de coordination du POM. Leur proximité avec le polyoxométallate rapproche ainsi ces molécules d'eau du substrat durant la réaction, et faciliterait donc l'hydratation de l'alcyne, ce qui expliquerait la formation du produit **20a'** en quantité plus importante.

Tous ces résultats combinés ont donc démontré qu'il est possible à partir des polyoxométallates, de synthétiser des catalyseurs d'or bi-fonctionnels Au⁺/H⁺, et qu'il est aussi possible d'en faire varier certaines caractéristiques.

2.7 Recyclage

Pour compléter notre étude sur ces nouveaux catalyseurs, nous avons examiné la recyclabilité de ceux-ci. Cela représenterait un réel avantage pour la catalyse à l'or, en permettant d'exploiter au maximum l'efficacité des Au/H-POMs.

2.7.1 Test sur le réarrangement de type Nazarov

Pour évaluer la recyclabilité de nos Au/H-POMs, nous avons choisi de les tester sur la réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov. Nous avons pour cela, utilisé notre premier catalyseur synthétisé, le complexe $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ **A** (Schéma 77). Dans un premier temps, nous avons réalisé un test de « leaching », afin de nous assurer que les cations or ne se dispersent pas dans le milieu et restent dans le solide. Pour effectuer ce test, nous avons laissé agiter le catalyseur dans le solvant sans le substrat pendant 30 minutes. Ensuite, nous avons filtré le catalyseur et ajouté le substrat dans le solvant (filtrat). Après une nuit, aucune conversion n'a été observée, indiquant que l'or ne se sépare pas du polyoxométallate. Ensuite nous avons débuté les tests de recyclage, où nous avons récupéré le catalyseur après chaque cycle de réaction par filtration sur une membrane « millipore® » de porosité très fine (2,5 μm , rendement moyen de récupération de 80%), puis après avoir été rincé (CH_2Cl_2) et séché sous vide, nous l'avons réengagé dans le cycle suivant.

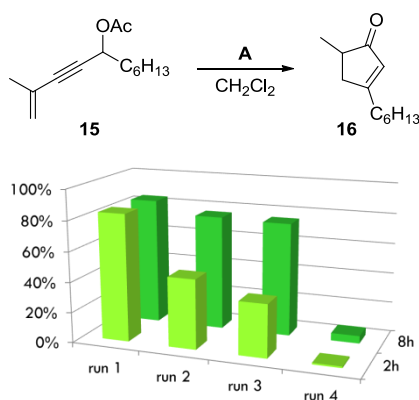


Schéma 77 : Test de recyclage de $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$

Les résultats de ces recyclages successifs n'ont pas été à la hauteur de nos attentes. Le premier cycle ne présente aucun problème, avec un rendement de 80% en 2 heures. Après ce premier cycle, le catalyseur récupéré a été réengagé dans les cycles suivants, sans perte d'activité significative lors des deuxième et troisième cycles, même si le temps réactionnel s'est avéré plus long pour obtenir une conversion complète, et obtenir des rendements de 75% en 8 heures. Jusqu'à ce point, nos résultats

sont corrects, et du même ordre que ceux effectués par le groupe de Malacria et Lacôte, où à leur troisième cycle, les réactions duraient 6 jours au lieu de 2.

Cependant, pour pouvoir affirmer que notre catalyseur est bel et bien recyclable, il nous fallait atteindre une réutilisation de celui-ci sur au moins 5 cycles. Malheureusement, le quatrième cycle n'a pas permis d'obtenir le produit **16**, ou en faible quantité après 8 heures. Il semble avoir subi avec une perte d'activité quasi-totale.

Cette perte d'activité catalytique pourrait s'expliquer par une solubilisation partielle du catalyseur. En effet, à chaque recyclage, nous avons observé une perte de masse en catalyseur. Or tout le solide est retenu sur le filtre, et le filtrat limpide. Ceci indiquerait donc un passage en solution d'une faible partie du catalyseur. Dans les conditions réactionnelles, des échanges de cations or peuvent avoir lieu entre les polyoxométallates, donnant lieu à des équilibres entre les Au-POMs de tous les ordres ($x = 1$ à 4). Toutes les structures DRX obtenues pour les Au-POMS soutiennent cette hypothèse. En effet, comme l'ont montré nos essais de cristallisation en monocristaux, un passage en solution est possible avec isomérisation et les complexes d'ordre maximal pour les structures de type Keggin (**A₄**, **D₃** et **E₃**) et d'ordre 5 pour la structure de type Well-Dawson (**F₅**) ont été observés, montrant qu'il y a eu des échanges de cations pour conduire à ces ordres élevés.

Mais d'autres facteurs peuvent aussi intervenir, tel que l'échange de contre-ion avec les acétates libérés pendant l'étape d'hydrolyse de l'acétate d'énol, ce qui induit une perte d'or irréversible et donc une diminution de l'activité catalytique.

La désactivation simple du catalyseur n'est pas à exclure non plus, car il a été récemment publié une étude sur les procédés de dismutation des catalyseurs d'or cationiques,⁹⁶ et notamment l'effet du substrat. En effet, la coordination de l'or cationique au substrat peut induire un affaiblissement de la liaison entre le ligand et l'or (voire un déplacement du ligand) par effet *trans*, ce qui conduit à une déstabilisation du catalyseur et à sa dégradation. Ceci pourrait être notre cas et expliquer la durée de vie limitée du catalyseur.

Nous avons réalisé d'autres tests de recyclage, avec différents substrats, dans différentes conditions, afin d'établir des conditions pour pouvoir recycler efficacement notre catalyseur (Schéma 78). Ainsi, nous avons choisi la réaction de dihydroarylation sur le substrat **23**, pour éviter un échange de ligand avec un des produits de la réaction, ou encore la cyclisation de l'amide propargylique **25** dans l'acétonitrile, pour comparer différents solvants, et voir si l'acétonitrile pouvait mieux stabiliser notre espèce cationique et prolonger sa durée de vie.

⁹⁶ Kumar, M.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113–3119.

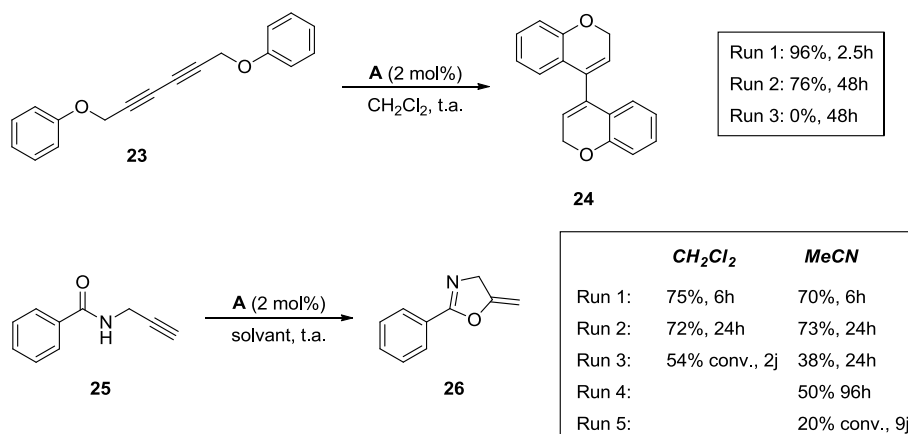


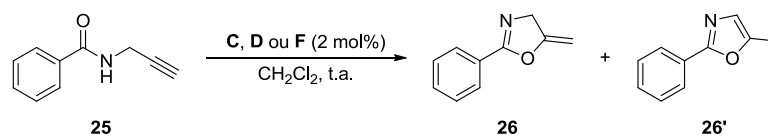
Schéma 78 : Tests de recyclage de A dans différentes conditions réactionnelles

La dihydroarylation n'a malheureusement pas été plus loin que le deuxième cycle, avec une conversion nulle dans le troisième. Nous avons eu par contre un résultat plus intéressant avec la cyclisation de l'amide **25** en dihydrooxazole **26**. En effet, bien que la réaction dans CH_2Cl_2 n'ait pas permis un bon recyclage (perte d'activité importante au troisième cycle), celle dans l'acétonitrile a en revanche permis de réaliser quatre cycles avec des rendements corrects, le cinquième n'ayant pu aboutir. Cette différence provient clairement de la nature du solvant. L'acétonitrile est un solvant coordinant, ce qui doit apporter une meilleure stabilisation de l'or cationique lors de la réaction, et ainsi limiter la désactivation du catalyseur au cours des cycles de recyclage successifs.

Mais malgré ce dernier résultat encourageant, la perte d'activité du catalyseur n'a pas pu être évitée. Nous avons donc continué nos tests en changeant de complexe Au/H-POM, en espérant trouver un catalyseur avec un recyclage plus efficace.

2.7.2 Test des différents Au/H-POMs

Afin d'évaluer la recyclabilité des autres Au/H-POMs que nous avons à notre disposition, nous avons choisi de tester les catalyseurs les plus efficaces jusqu'à présent : $[(\text{P}(\text{OR}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN})\text{H}_3\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]$ **C**, $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]\text{H}_2\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ **D**, et le catalyseur de type Well-Dawson $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]\text{H}_5\text{P}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40}$ **F**, qui avec un nombre de charge plus élevé ($n = 6$) devrait empêcher les échanges de cations or entre les polyoxométallates jusqu'à l'ordre maximal ($x = 6$), et ainsi avoir une hétérogénéité optimale. Nous les avons appliqués sur la cyclisation de l'amide propargylique **25** dans CH_2Cl_2 (Schéma 79).



Catalyseur C:

Run 1: 78%, 4.5h

Run 2: 0%, 24h

Catalyseur D:

Run 1: 98%, 3h

Run 2: 0%, 24h

Catalyseur F:

Run 1: 80% (**26**), 8h

Run 2: 78% (**26**), 24h

Run 3: 55% (**26**), 24h puis 80% (**26**), 6.5h à 45°C

Run 4: 55% (**26**) + 16% (**26'**), 24h à 45°C

rendements RMN

Schéma 79 : Tests de recyclage des catalyseurs C, D et F

Les catalyseurs **C** et **D** ne se sont pas révélés meilleurs candidats pour le recyclage, mais pire avec une perte d'activité après le premier cycle de réaction. En revanche, nous avons eu les meilleurs résultats parmi tous les catalyseurs avec le complexe de type Well-Dawson. Après trois premiers cycles satisfaisant avec des rendements de 80%, malgré un léger chauffage dans le troisième, nous avons aussi eu une conversion très satisfaisante dans le quatrième cycle (90%), mais cette fois-ci, le chauffage du milieu réactionnel était nécessaire. Nous avons aussi observé l'isomérisation partielle du dihydrooxazole **26** (55% de rendement final) en oxazole **26'** avec 16% de ce dernier. Ceci représente tout de même un bon rendement global de 71%. Malheureusement, nous n'avons toujours pas réussi à réaliser un cinquième cycle, car nous avons là encore perdu toute activité catalytique.

Le recyclage des complexes Au/H-POMs a donc montré des résultats intéressants, avec la possibilité de les utiliser pendant au moins trois cycles. Cependant, le recyclage apparaît comme étant substrat et solvant dépendant, ce qui limite son efficacité. De plus, nous sommes dans tous les cas confrontés à une désactivation des catalyseurs, dans le meilleur des cas après quatre cycles de réaction.

2.8 Limites en catalyse : les furanes

Pour se servir de l'avantage que présente la bi-fonctionnalité de nos catalyseurs, nous avons souhaité les utiliser pour développer une méthode de synthèse de furanes, en mettant à profit la dualité Au⁺/H⁺.

La première méthode de synthèse sur laquelle nous avons tenté d'appliquer nos Au/H-POMs, est celle développée par le groupe de Cao (Schéma 80).⁹⁷ A partir d'une α -hydroxy cétone **33** et d'un alcyne porteur d'un groupe électro-attracteur **34**, l'intermédiaire **35** est obtenu, et celui-ci est engagé

⁹⁷ Cao, H.; Jiang, H.-F.; Zhou, X.-S.; Qi, C.-R.; Lin, Y.-G.; Wua, J.-Y.; Lianga, Q.-M. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2710–2714.

en catalyse en présence d'un catalyseur hétérogène à base d'oxyde de cuivre et de l'acide acétique comme additif. La séquence aboutit au furane **36**.

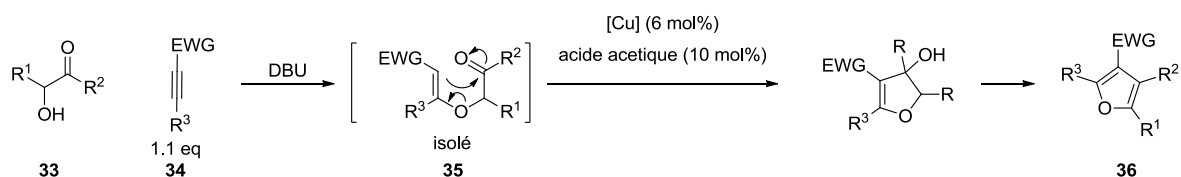


Schéma 80 : Synthèse de furanes par Cao *et al.*

Nous avons donc voulu transposer cette catalyse au cuivre avec un acide de Brønsted comme additif, par une catalyse bi-fonctionnelle avec nos Au/H-POMs. Cela présente l'avantage d'avoir les deux fonctionnalités sur le même support (un seul catalyseur), et pourrait nous permettre d'effectuer cette synthèse en un seul pot, en catalysant aussi la formation de l'intermédiaire **35**.

Malheureusement, quels que soient l' α -hydroxy cétone ou l'alcyne choisis, la réaction en un seul pot ne donne aucune conversion (Schéma 81).

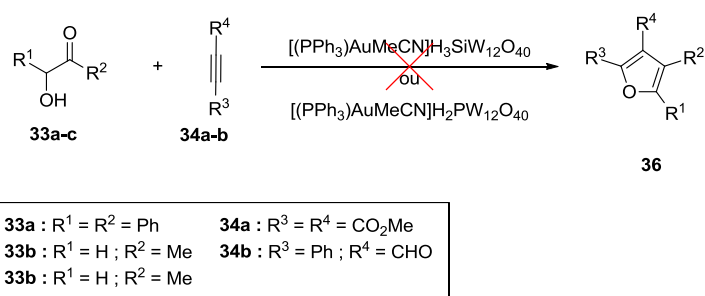


Schéma 81 : Synthèse de furane en un pot par les Au/H-POMs

Nous avons alors procédé par étape, en synthétisant d'abord l'intermédiaire **35**, pour ensuite réaliser la catalyse par nos complexes Au/H-POMs. Nous avons donc synthétisé l'intermédiaire **35aa** en catalyse par le DBU, avec les substrats **33a** et **34a** (Schéma 82). Nous avons obtenu un rendement modeste de 38% et la formation des deux isomères possibles (*Z*) et (*E*). Cette fois encore, aucune conversion de l'intermédiaire **35aa** n'a été observée en présence de l'un ou l'autre de nos Au/H-POMs. Des tests ont été alors réalisés en catalyse homogène sans plus de succès, puisqu'aucune conversion n'a été observée en présence de (PPh₃)AuNTf₂ et AuCl₃ a conduit à la dégradation du produit de départ.

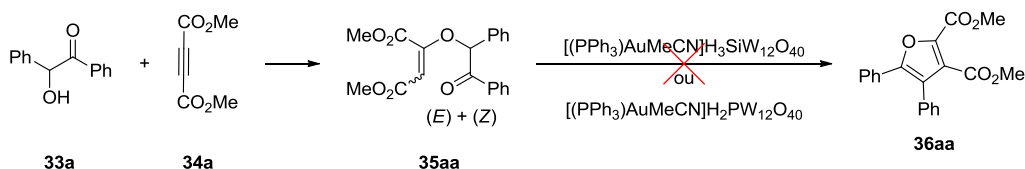


Schéma 82 : Synthèse de furanes à partir de l'intermédiaire 35

Après l'échec de cette méthode, nous avons tenté une nouvelle approche de la synthèse des furanes. En 2009, Arcadi *et al.* ont décrit une méthode de synthèse des furanes en catalyse à l'or. Cette méthodologie repose sur une substitution propargylique par des composés 1,3-dicarbonylés sur des alcools propargyliques, donnant un intermédiaire qui peut ensuite effectuer une cyclisation de type 5-*exo-dig* (Schéma 83).⁹⁸

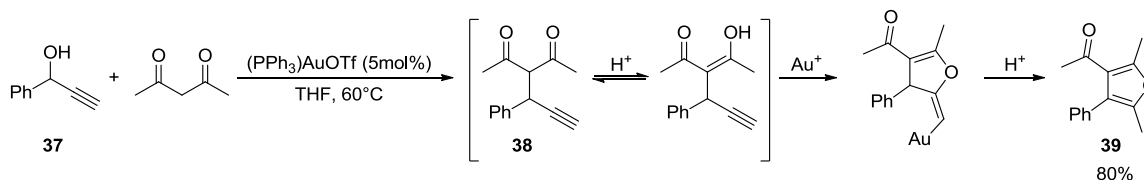


Schéma 83 : Synthèse de furanes par Arcadi *et al.*

Dans leur publication, le groupe d'Arcadi a obtenu un rendement de 80% en furane **39** avec le 1-phénylprop-2-yn-1-ol **37** et l'acétoacétone. Cependant, cette réaction n'est que peu détaillée, avec seulement quatre exemples où seul le composé 1,3-dicarbonylé a subi des variations.

Nous avons donc voulu réaliser cette séquence avec les Au/H-POMs, en espérant que l'acidité de Brønsted joue un rôle favorable dans l'isomérisation en énol de l'intermédiaire **38** et en furane après la cyclisation 5-*exo-dig*, et permette de meilleurs résultats.

Cependant, en tentant de reproduire l'exemple (Schéma 83) avec l'alcool propargylique **37** en présence du catalyseur [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ **A**, nous nous sommes aperçus que nos résultats divergeaient de ceux d'Arcadi. En effet, un mélange de produits a été formé, parmi lesquels le furane attendu, son intermédiaire **38** non cyclisé et un isomère **40** du furane **39**. Le furane **40** est vraisemblablement issu d'une substitution de type S_N' sur l'alcool **37**, puis de la cyclisation du nouvel intermédiaire réactionnel (Schéma 84).

⁹⁸ Arcadi, A.; Alfonsi, M.; Chiarini, M.; Marinelli, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 576–582.

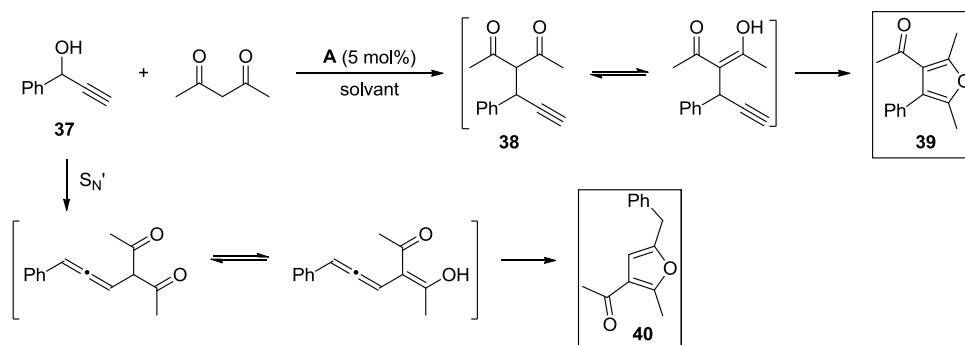


Schéma 84 : Formation de l'isomère 40 du furane 39

Notre test dans les mêmes conditions qu'Arcadi n'a donné qu'un rendement de 22% avec un mélange de produits (entrée 1, Tableau 28). En remplaçant le solvant THF par CH_2Cl_2 et l'acétonitrile (entrées 2 et 3, Tableau 28), une amélioration a été observée, notamment pour la réaction dans MeCN, avec un rendement légèrement meilleur (30%) et surtout un ratio des produits en faveur du furane **39**. Nous avons essayé la réaction à température ambiante pour vérifier l'impact sur le ratio et tenté d'éviter la formation du furane **40**, sans succès (entrée 4, Tableau 28). Enfin, un temps de réaction prolongé a permis la conversion total de l'intermédiaire **38** et un bon ratio 88 /12 entre les deux furanes en faveur du **39**, avec un rendement amélioré de 38%. Dans tous les cas, la conversion du substrat **37** a été complète.

Entrée	Solvant	T (°C)	t (h)	Ratio 38 / 39 / 40	Rdt (39) (%)
1	THF	60	1.5	38 / 49 / 13	22
2	CH_2Cl_2	45	1.5	24 / 63 / 13	24
3	MeCN	60	1.5	14 / 75 / 11	30
4	MeCN	25	6	44 / 45 / 11	21
5	MeCN	60	20	0 / 88 / 12	38

Tableau 28 : Tests de conditions pour la synthèse de furanes par les Au/H-POMs selon la méthodologie d'Arcadi *et al.*

Cependant, cela n'est pas suffisant comparé aux résultats décrits, et aucun autre complexe Au/polyoxométallate n'a permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Nous avons donc laissé de côté cette synthèse de furanes par les Au/H-POMs.

Nous avons ainsi dans chaque tentative de synthèse de furane, trouvé une limite à l'utilisation de nos polyoxométallates d'or bi-fonctionnels. Mais malgré ces échecs, nous avons voulu les appliquer sur un type de substrat encore jamais employé en catalyse à l'or, afin d'en étudier la réactivité.

3 [Au]-POM : une nouvelle application en catalyse

3.1 Le réarrangement de *gem*-dicarboxylates propargyliques

En catalyse à l'or, il est très fréquent d'être confronté à des réactions de type migration de carboxylate (OAc, OPiv, OBz, ...) en position propargylique. Cette migration peut être [1,2] ou [1,3], selon la nature du substrat et du catalyseur et conduire à des réactivités différentes (Schéma 85).⁹⁹

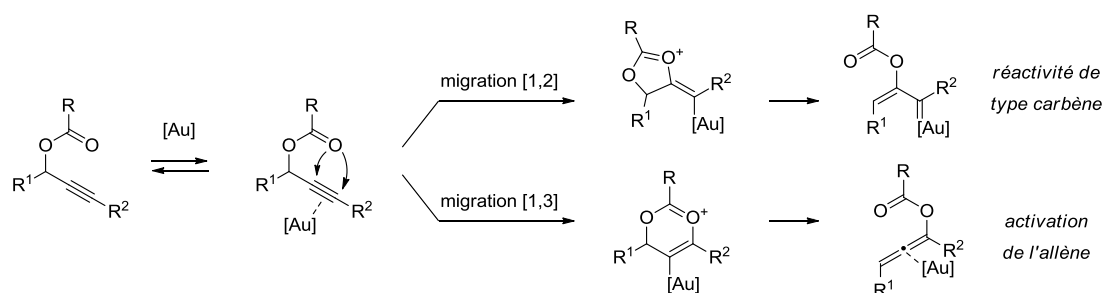


Schéma 85 : Migration [1,2] et [1,3] des carboxylates propargyliques en catalyse à l'or

Ces deux types de migrations permettent un accès à des structures variés, à partir d'un même type de substrat. Ainsi, les groupes de Fürstner et Fehr ont mis en application cette méthodologie, et ont pu réaliser les synthèses totales de plusieurs sesquiterpènes complexes par une étape déterminante de migration [1,2] de carboxylate en catalyse à l'or et de cyclopropanation (Schéma 86).¹⁰⁰

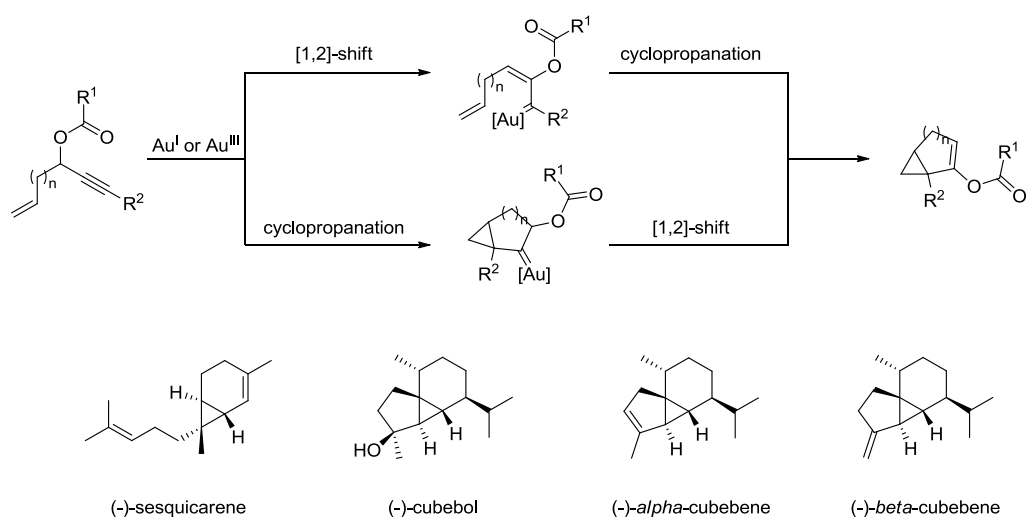


Schéma 86 : Synthèse de sesquiterpènes par migration [1,2] de carboxylate

⁹⁹ Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752.

¹⁰⁰ (a) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546–2547. (b) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006–3019. (c) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901–2904.

Le groupe de Zhang, a lui exploité la réactivité des allènes issus de la migration [1,3].¹⁰¹ Nous avons aussi pu en voir un exemple avec la réaction de réarrangement [3,3] suivi d'une cyclisation de type Nazarov.⁷⁷ Les carboxylates propargyliques permettent donc d'atteindre des molécules cibles très diverses selon la manière dont ils sont substitués.

Ces composés possèdent ainsi un potentiel très important en catalyse à l'or, pour créer des structures complexes exploitables en synthèse totale. Nous avons alors supposé que, si l'on ajoutait un deuxième carboxylate sur la même position propargylique (Schéma 87), ce réarrangement pourrait aboutir à des composés de complexité supérieure, tout en offrant une nouvelle possibilité de fonctionnalisation ultérieure.

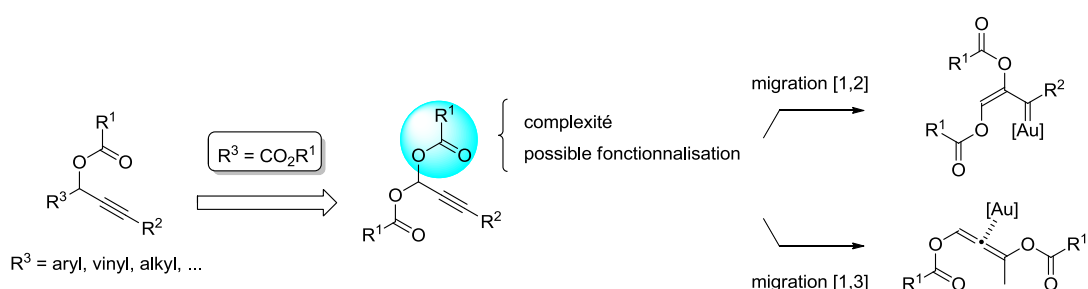


Schéma 87 : *gem*-dicarboxylates propargyliques pour la catalyse à l'or

En catalyse à l'or, ces composés *gem*-dicarboxylates propargyliques n'ont jamais été étudiés. Ils sont principalement employés dans des réactions de S_N2' , afin d'obtenir des carboxylates alléniques, comme l'a récemment décrit le groupe d'Asikainen.¹⁰² Les auteurs utilisent cette méthode pour obtenir certains carboxylates alléniques qui ne peuvent être obtenus par le réarrangement des carboxylates propargyliques correspondant en catalyse par les métaux de transition tels que l'or, l'argent ou encore le cuivre (Schéma 88).

¹⁰¹ (a) Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805. (b) N. Marion, N.; Díez-González, S.; de Frémont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647–3650. (c) Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585–4587. (d) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957–1959.

¹⁰² Asikainen, M.; Lewis, W.; Blake, A.J.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6454–6456.

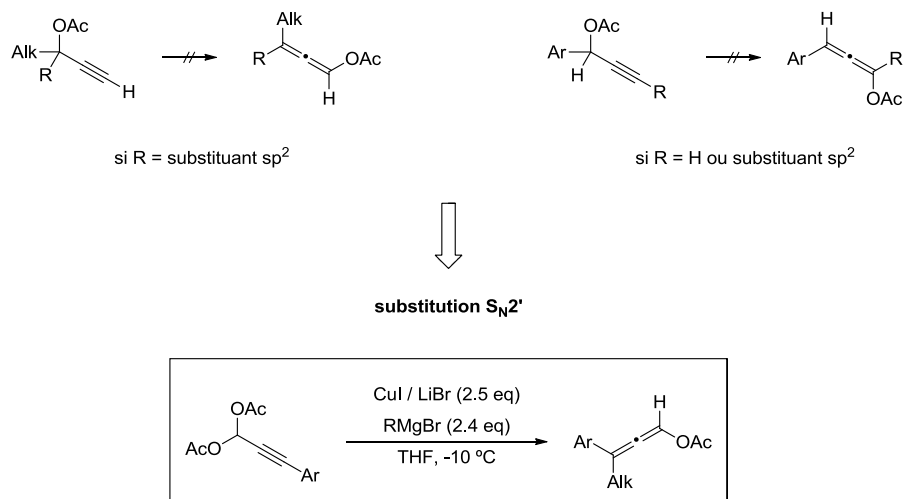


Schéma 88 : Réaction de $\text{S}_{\text{N}}2'$ pour la formation de acétates alléniques à partir de *gem*-diacétates propargyliques

Nous avons donc voulu engager les *gem*-dicarboxylates propargyliques, en catalyse à l'or, dans le but de pouvoir former des dicarboxylates alléniques par migration [1,3] d'un des deux groupements carboxylates. Nous avons aussi envisagé la possibilité d'inclure un nucléophile interne sur le substrat, qui pourrait alors réagir sur l'allène et cycloisomériser. De plus, ces substrats sont prochiraux et mènent donc à un mélange racémique de produits. Ceci pourrait aussi mener à la réalisation d'une étude en catalyse asymétrique à l'or, pour contrôler les centres chiraux formés (Schéma 89).

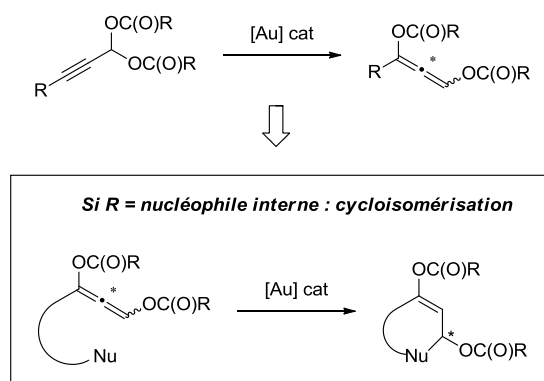


Schéma 89 : Objectif des *gem*-dicarboxylates propargyliques en catalyse à l'or

3.2 Synthèse des substrats et catalyse

3.2.1 Synthèse d'un substrat modèle et modification du groupe migrateur

Dans un premier temps, nous avons synthétisé un substrat modèle pour débiter cette étude. La synthèse de ce type de molécules est bien décrite,¹⁰³ et s'effectue à partir de l'aldéhyde propargylique correspondant¹⁰⁴ en présence d'un anhydride carboxylique et d'un acide de Lewis. Nous avons choisi de travailler avec le 3-phénylpropynal **41** comme aldéhyde, car le phénylacétylène utilisé pour sa synthèse est commercial et bon marché, et il nous permet de bénéficier d'un potentiel nucléophile interne en avec le noyau aromatique (Schéma 90).

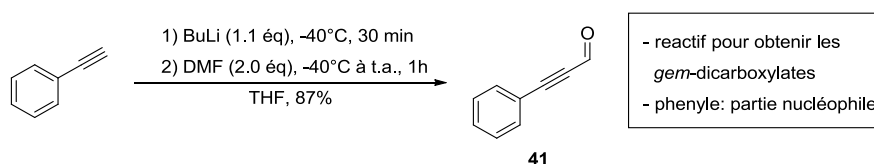


Schéma 90 : Préparation du 3-phénylpropanal **41**

Nous avons ensuite préparé à partir de l'aldéhyde **41** une série de composés *gem*-dicarboxylate afin de sélectionner le groupe migrateur (carboxylate) le plus efficace pour la catalyse à l'or. Pour cela, nous avons décidé de synthétiser les substrats *gem*-diacétate, *gem*-dipivalate et *gem*-dibenzoate. Pour les obtenir, nous avons employé la méthode de synthèse d'Asikainen *et al.* en catalyse au fer,¹⁰² avec laquelle ils obtiennent de bons résultats pour le *gem*-diacétate et le *gem*-dipivalate (Schéma 91).

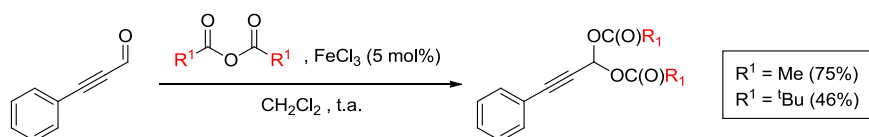


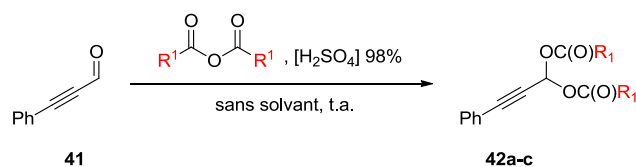
Schéma 91 : Synthèse de *gem*-dicarboxylates en catalyse au fer¹⁰²

Dans ces conditions, le *gem*-diacétate **42a** n'a malheureusement pu être obtenu qu'avec seulement 30% de rendement au lieu des 75% décrits. Nous avons alors appliqué les conditions sans solvant de Wille et Schwab,¹⁰⁵ dans l'anhydride (1.5 éq) en présence d'acide sulfurique concentré en quantité catalytique (Tableau 29).

¹⁰³ (a) Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 442–449. (b) Khalid, Md. S.; Goud, P. S. K.; Kumar, B. S. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 5465–5468. (c) Niknam, K.; Saberi, D.; Sefat, M. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4058–4062. (d) Adibi, H.; Samimi, H. A.; Iranpoor, N. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 2086–2092.

¹⁰⁴ Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6427–6428.

¹⁰⁵ Wille, F.; Schwab, W. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 337–355.



Entrée	R ¹	Produit	Rdt (%)
1	Me	43a	81
2	^t Bu	43b	79
3^a	Ph	43c	16

^a L'anhydride benzoïque étant solide, un minimum de THF a été utilisé pour solubiliser les espèces

Tableau 29 : Synthèse des différents *gem*-dicarboxylates propargyliques

Cette méthode nous a permis d'obtenir le *gem*-diacétate **42a** avec un très bon rendement de 81% (entrée 1). De même, le *gem*-dipivalate **42b** a été synthétisé facilement avec un rendement similaire de 79% (entrée 2). En revanche, pour le *gem*-dibenzoate **42c**, le rendement est très faible (16%, entrée 3). Il faut cependant noter que l'anhydride benzoïque nécessaire pour cette synthèse du *gem*-dibenzoate **42c** est un solide, contrairement aux anhydrides acétique et pivalique. Il a donc été nécessaire d'ajouter un solvant, ce qui a fortement desservi la réaction.

3.2.2 Application en catalyse

Après avoir préparé ces substrats modèles portant différents groupes migrateurs, nous les avons engagés en catalyse à l'or avec nos Au-POMs (2 mol% de catalyseur). Le premier test a été effectué sur le *gem*-diacétate propargylique **42a**. Aucune trace d'allène espéré n'a été observé, mais un produit cycloisomérisé **45a** est détecté sous forme de trace. Le produit majoritaire de la réaction se trouve être l'acyloxyénone **43a** correspondante de configuration (*E*). Un autre produit a aussi été observé, il s'agit du composé 1,3-dicarbonylé correspondant au produit d'hydrolyse de **43a**, sous forme énoalisée (Schéma 92).

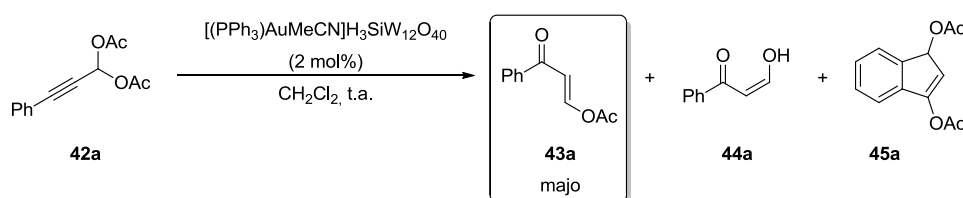


Schéma 92 : Résultat de la catalyse à l'or (Au-POM) du *gem*-diacétate propargylique 42a

Bien qu'inattendu, ce résultat n'en reste pas moins intéressant. En effet, nous avons obtenu une très bonne sélectivité pour le produit acyloxyénone **43a** de 80%. Un autre point positif de ce résultat est la configuration exclusivement (*E*) du produit **43a**. Or, la formation de ce type de

composés par simple acylation de 1,3-dicarbonyles n'est pas aisée, car elle aboutit généralement à des mélanges de produits (*Z*)/(*E*). Ainsi pour obtenir de très bonne sélectivité, les conditions réactionnelles sont très importantes, et nécessite l'utilisation de solvants non classiques (HMPA, DMPU, etc ...). Et bien que les sélectivités vers le produit (*E*) puissent être excellentes, elles ne sont pas exclusives comme dans notre cas, et les rendements sont souvent inférieurs à 50% (Schéma 93).¹⁰⁶

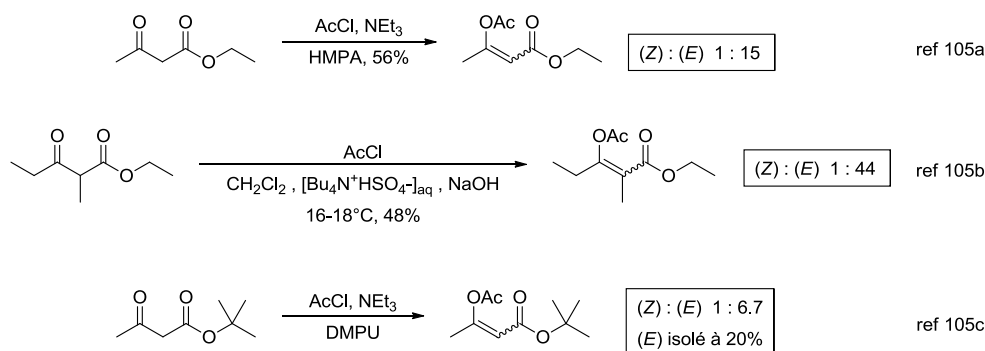
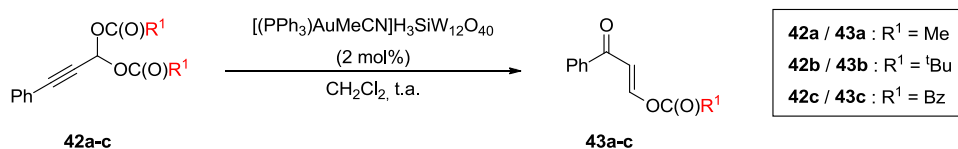


Schéma 93 : Exemples de sélectivité (*E*) pour l'acylation de 1,3-dicarbonyles

Nous avons donc poursuivi notre étude et comparé les différents carboxylates en catalyse avec le Au/H-POM [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ **A** (Tableau 30).



Entrée	R ¹	t (h)	Rdt (%)
1	Me	0.5	40
2	^t Bu	0.5	73
3	Ph	15	34 ^a

^a rendements ¹H RMN calculés par intégration relative avec un étalon interne (hexaméthylbenzène)

Tableau 30 : Variation du groupe migrateur des *gem*-dicarboxylates pour la catalyse à l'or

Le premier *gem*-dicarboxylate évalué, le diacétate **42a** (entrée 1) nous a permis d'isoler l'acyloxyénone **43a** correspondante avec un rendement de 40%. Le pivalate a fourni un bien meilleur résultat, puisque nous avons pu isoler le produit **43b** avec 73% de rendement (entrée 2). Encore une fois, le groupement benzoate (entrée 3) n'a pas donné un bon résultat (34% en produit **43c**), et malgré

¹⁰⁶ (a) Casey, C. P.; Marten, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *11*, 925–928. (b) Brandänge, S.; Leijonmarck, H. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *16*, 1097–1098. (c) Mohrig, J. R.; Carlson, H. K.; Coughlin, J. M.; Hofmeister, G. E.; McMartin, L. A.; Rowley, E. G.; Trimmer, E. E.; Wild, A. J.; Schultz, S. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 793–798.

la prolongation du temps réactionnel (15 heures contre 30 minutes pour l'acétate et le pivalate), la réaction n'a pas été totale, avec plus de 50% de produit de départ **42c** restant.

Avec ces résultats, nous avons donc logiquement continué notre étude avec le *gem*-dipivalate propargylique **42b**. En effet, il nous a donné le meilleur résultat en catalyse, et sa synthèse est efficace (Tableau 29).

Nous nous sommes par la suite intéressés au mécanisme de la réaction. La présence de molécules d'eau dans le catalyseur est la source de l'orientation de la réaction. En effet, la présence de la cétone provient de l'hydrolyse d'un groupe pivalate, car on retrouve de l'acide pivalique dans le milieu en fin de réaction. Cette hydrolyse peut intervenir au moment de la migration du pivalate en s'additionnant sur l'intermédiaire formé. Une autre hypothèse serait qu'elle résulte de l'hydrolyse du dipivalate allénique obtenu par migration [1,3] d'un des deux groupes migrateurs (Schéma 94).

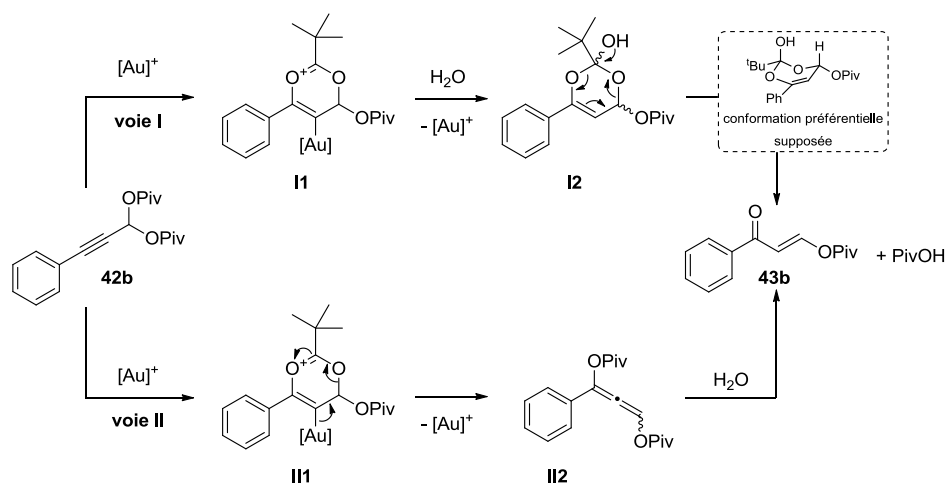
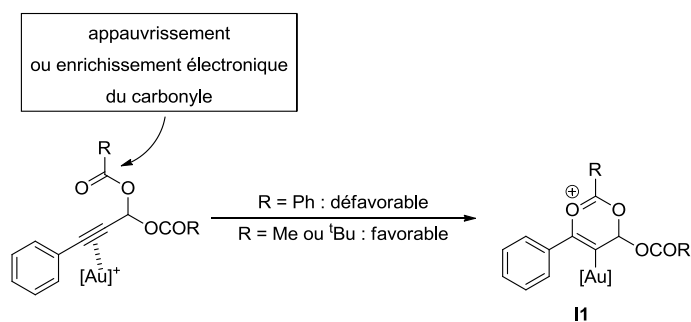


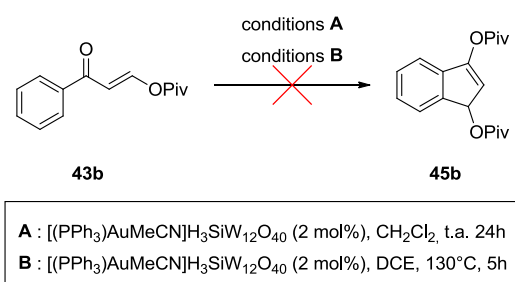
Schéma 94 : Mécanismes possibles pour la formation des carbonyloxyénones

Cependant, nous avons observé une sélectivité totale en énone (*E*). Il est donc raisonnable d'envisager que la voie mécanistique empruntée soit le chemin **I**, dont l'intermédiaire **I2** posséderait une conformation préférentielle, avec l'hydroxyde en position anomérique et le pivalate en position équatoriale, qui évolue vers l'isomère (*E*). Ce mécanisme explique aussi l'ordre de réactivité des différents carboxylates. Lors de la migration, la nucléophilie de ces derniers est importante, et pour le cas du benzoate, l'attraction électronique du phényle sur le carbonyle réduit cette nucléophilie et pénalise la réaction. En revanche l'acétate enrichit le carbonyle ce qui favorise la réaction, et le cas du pivalate, encore plus donneur, fournit le meilleur résultat (Schéma 95).



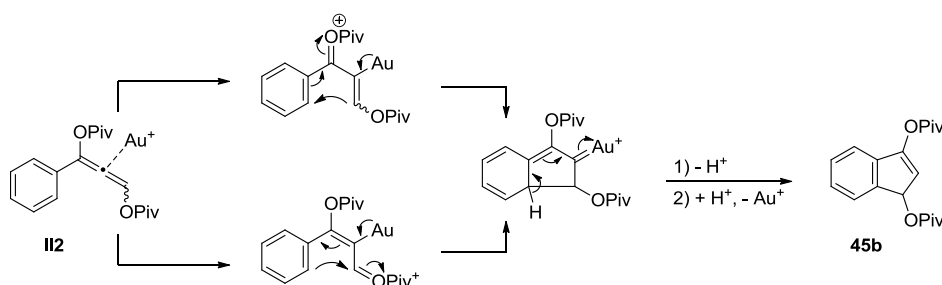
Sch\u00e9ma 95 : Explication m\u00e9canistique de l'ordre de r\u00e9activit\u00e9 des substrats 43a, 43b et 43c

Nous avons aussi observ\u00e9 la formation du produit **45b** correspondant au produit de cycloisom\u00e9risation de l'all\u00e8ne **II2** par attaque nucl\u00e9ophile du ph\u00e9nyle, dont nous envisageons la formation (Sch\u00e9ma 89). Nous avons alors v\u00e9rifi\u00e9 si ce produit **45b** pouvait \u00eatre obtenu par une addition-1,4 du ph\u00e9nyle sur l'\u00e9none (Sch\u00e9ma 96).



Sch\u00e9ma 96 : Test de cyclisation de l'\u00e9none 43b

L'exp\u00e9rience montre que dans les conditions r\u00e9actionnelles, cette cyclisation ne se produit pas. La formation du dipivalate all\u00e9nique a donc tr\u00e8s probablement lieu lors de la r\u00e9action, et la quantit\u00e9 de produit cyclis\u00e9 **45b** serait donc issue d'une addition du ph\u00e9nyle sur l'interm\u00e9diaire all\u00e9nique **II2** activ\u00e9 par le catalyseur d'or (Sch\u00e9ma 97).



Sch\u00e9ma 97 : M\u00e9canismes possibles pour la formation du produit cyclis\u00e9 45b

Nous avons aussi noté que le produit **45b** s'hydrolysait progressivement au cours de la réaction, pour fournir l'indanone correspondante **45b'** avec une conversion totale lorsque l'on laisse évoluer la réaction sur une nuit :

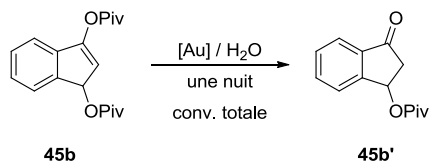
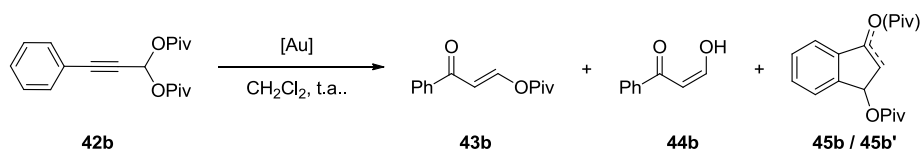


Schéma 98 : Hydrolyse de 45b en indanone correspondante 45b'

Nous avons identifié plusieurs produits dans la réaction de réarrangement du *gem*-dipivalate **42b**. Néanmoins, en utilisant le complexe [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ comme catalyseur, le produit **43b** est majoritairement obtenu avec de très bons résultats. Nous avons alors voulu vérifier si d'autres catalyseurs (hétérogènes ou homogènes) pouvaient donner de meilleurs résultats en faveur de ce produit majoritaire, ou si notre catalyseur était le plus adapté pour cette réaction.

3.2.3 Screening de catalyseurs

Pour réaliser ce screening de catalyseurs d'or, nous avons utilisé différentes catégories de ligands (phosphines, phosphite, NHC), modifié le contre-ion et évalué l'effet du degré d'oxydation de l'or (Tableau 31).



Entrée	Catalyseur (mol%)	t (h)	Rdt (43b) (%) ^a	Rdt (44b) (%) ^a	Rdt (45b/45b') (%) ^a	Σ (%)	ratio 43b/45b	42b (%) ^a
1	[(PPh ₃)Au·MeCN]H ₃ SiW ₁₂ O ₄₀ A (2)	0.5	80 (73)	10	8	98	10/1	-
2	[(PPh ₃)Au·MeCN]H ₂ PW ₁₂ O ₄₀ D (2)	4.5	75 (69)	8	<5	88	>15/1	-
3	AuCl (5)	3	38	17	20	75	1.9/1	10
4	AuCl ₃ (5)	0.5	40	7	30	77	1.3/1	-
5	Ph ₃ PAuCl/AgSbF ₆ (5)	0.5	33	-	8	41	4.1/1	-
6	JohnPhosAuCl/AgSbF ₆ (5)	24	17	<5	32	54	1/1.9	-
7	XPhosAuCl/AgSbF ₆ (5)	18	22	<5	16	43	1.4/1	-
8	^t BuXPhosAuCl/AgSbF ₆ (5)	18	25	<5	19	49	1.3/1	-
9	(2,4-ditBuPhO) ₃ AuCl/ AgSbF ₆ (5)	5	18	<5	9	32	2/1	-
10	IMesAuCl/AgSbF ₆ (5)	0.25	28	16	10	54	2.8/1	-
11	ItBuAuCl/AgSbF ₆ (5)	0.25	10	<5	45 (39)	60	1/4.5	-
12	IPrAuCl/AgSbF ₆ (5)	1	16	<5	7	28	2.3/1	-
13	Ph ₃ PAuCl/AgOTf (5)	0.5	40	38	7	85	5.7/1	11
14	Ph ₃ PAuNTf ₂ (5)	0.5	67	16	<5	88	13.7/1	10
15	AgSbF ₆ (5)	24	20	-	-	20	-	22 ^b
16	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ (2)	24	-	-	-	-	-	100

^a rendements ¹H RMN calculés par intégration relative avec un étalon interne (hexaméthylbenzène) et rendement isolé entre parenthèses ; ^b avec 45% de phenylpropynal **42**.

Tableau 31 : Screening de catalyseurs d'or pour le réarrangement du *gem*-dipivalate **42b**

Après avoir obtenu les résultats pour le premier catalyseur testé (catalyseur **A**, entrée 1), nous avons utilisé un autre Au/H-POM (catalyseur **D**, entrée 2) qui avait montré une très bonne efficacité lors des tests d'activité. Celui-ci fournit un bon résultat, avec un rendement isolé de 69% et une excellente sélectivité pour l'énone **43b**, mais il reste cependant inférieur au premier.

Des catalyseurs sans ligand tels que AuCl et AuCl₃ (entrées 3 et 4) sont globalement efficaces, cependant, ils restent modestes avec des rendements en produit **43b** ne dépassant pas 40%. Nous pouvons aussi noter la forte augmentation de la proportion en produit de cyclisation **45b**, avec 20% et 30% de rendement. Ce résultat laisse entrevoir une possibilité de modifier la sélectivité de la réaction avec un catalyseur adapté.

Nous avons ensuite testé différents types de ligands, tout en associant le même contre-ion (SbF₆⁻) afin de pouvoir les comparer. Des ligands phosphine simples comme la triphénylphosphine (entrée 5) ou de type biaryle (entrée 6 à 8) ne fournissent pas de bons résultats. Avec la triphénylphosphine, bien que la sélectivité reste en faveur de l'énone **43b**, une forte dégradation du substrat a été observée et de fait un rendement faible de 33% pour cette énone. Les ligands biaryles ne sont pas de bons candidats, induisant une sélectivité quasi nulle et des temps réactionnels très longs

(18h à 24h). Cela peut être dû au fait que ces phosphines sont plus électrodonneuses que PPh₃ (30 minutes de réaction) et donc diminuent la réactivité du catalyseur pour cette réaction. Dans le cas du catalyseur JohnPhosAuCl (entrée 6), une inversion de sélectivité a même lieu, avec une proportion importante de produit **45b**, ce qui n'a pas été observé pour les autres catalyseurs de type biaryle. Nous n'avons pas pu fournir d'explication quant à ce changement de sélectivité pour ce catalyseur en particulier.

L'utilisation d'un complexe à ligand phosphite (entrée 9) conduit à un faible rendement global (32%) et une très faible sélectivité. Ainsi, puisque des ligands π -accepteur semblent peu favorables au réarrangement des *gem*-dipivalates, nous nous sommes orientés vers les ligands NHCs, connus pour être σ -donneurs et très peu π -accepteurs. Nous avons sélectionné différents NHCs, parmi les plus fréquemment employés en catalyse à l'or (Schéma 99).

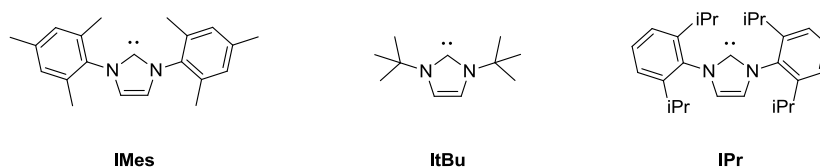


Schéma 99 : Ligands NHCs utilisés dans le screening de catalyseurs pour le réarrangement du *gem*-dipivalate **42b**

Le premier ligand appliqué (IMes, entrée 10) ne nous a pas permis d'augmenter la sélectivité et conduit toujours à un mélange de produits. Le rendement global reste ici encore trop faible et l'énone n'est obtenue qu'avec 28% de rendement. Le passage à un ligand plus encombré (ItBu, entrée 11) a eu un effet intéressant. La sélectivité des produits a été inversée, et dans ce cas, le produit cyclisé **45b'** a pu être obtenu avec une très bonne sélectivité de 80% et isolé avec un rendement correct de 39%. Le dernier NHC testé (IPr, entrée 12) n'a lui pas permis d'obtenir de résultat satisfaisant ni pour l'énone **43b**, ni pour le produit cyclisé **45b'**. En revanche, le ligand IPr a conduit à un nouveau produit **46b**, isolé à 27%, que nous n'avons pas encore observé, probablement issu de la migration [1,2] d'un groupement pivalate (Schéma 100).

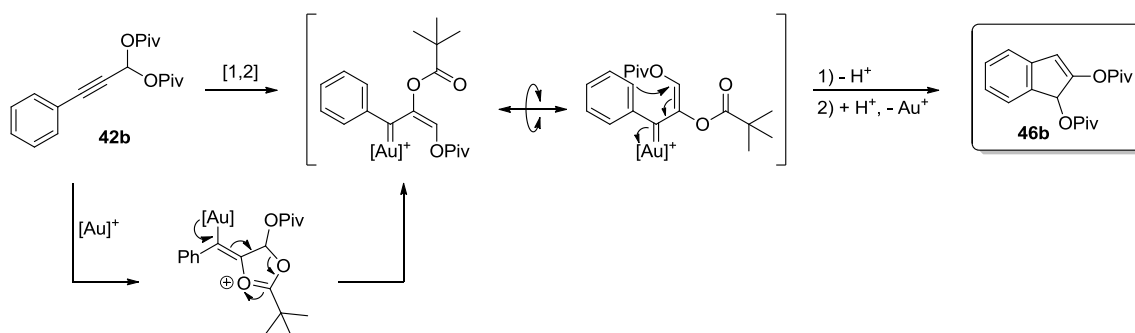


Schéma 100 : Formation du produit 46b par migration [1,2]

La variation du ligand n'a donc pas permis d'obtenir de meilleurs résultats que dans le cas de notre Au/H-POM **A**. Nous avons alors tenté de modifier le contre-ion du meilleur des catalyseurs homogènes, $(PPh_3)AuSbF_6$. Le chlorure a été échangé par un anion triflate (TfO^- , entrée 13) ou un anion bis(triflimidate) (NTf_2^- , entrée 14). Cet échange a restauré la réactivité, avec des rendements globaux respectifs de 88% et 85% (vs 41% entrée 5), ainsi que la sélectivité qui semble clairement dépendre de la nature du contre-ion. Il est probable que l'hygroscopicité des sels d'argent joue un rôle dans ces résultats, et que la quantité d'eau ainsi introduite par le biais de ces sels soit importante pour le rendement et la sélectivité.

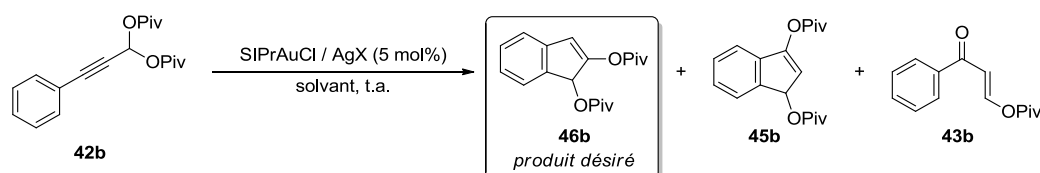
Toutefois, ces catalyseurs n'ont pas atteint les performances de $[(PPh_3)Au \cdot MeCN]H_3SiW_{12}O_{40}$ (**A**), même s'ils ont permis d'augmenter le rendement en énone **43b** jusqu'à 67% dans le cas du contre-ion NTf_2^- , par rapport aux autres catalyseurs homogènes. Les expériences de contrôle (sel d'argent seul : entrée 15 ; TSA seul : entrée 16) ont montré que c'est bien l'or qui est responsable du réarrangement du *gem*-dipivalate propargylique **42b**.

Nous avons donc été satisfait de constater qu'aucun des catalyseurs employés pour cette réaction n'a donné de meilleur résultat que notre Au/H-POM **A**. Toutefois, les catalyseurs de type NHC ont fourni des résultats intéressants en modifiant la sélectivité des produits, tout en conservant des rendements corrects. Nous avons alors tenté d'optimiser les conditions réactionnelles pour les NHCs, pour atteindre une sélectivité et un rendement aussi bon qu'avec les Au/H-POMs.

3.2.4 Optimisation de la réaction avec les ligands NHCs

Dans un premier temps, nous avons testé un NHC que nous n'avions pas encore employé (SIPr), afin de déterminer s'il pourrait fournir un meilleur résultat que ceux utilisés jusqu'à présent. A notre plus grande satisfaction, ce dernier ligand a en effet permis d'obtenir le meilleur résultat parmi les NHCs. Il conduit sélectivement vers le produit **46b** avec un bon rendement isolé de 44%, en un temps très court de 15 minutes.

Nous avons alors débuté cette étude d'optimisation avec le complexe SIPrAuCl, et modifié plusieurs paramètres de la réaction afin de pouvoir disposer des conditions catalytiques nous permettant d'orienter le réarrangement vers ce produit **46b**. Pour cela, nous avons dans un premier temps fait varier la température (0°C, 25°C et 45°C), ce qui n'a eu aucune incidence sur le résultat (45% de rendement et 70% de sélectivité). Nous nous sommes alors intéressés au contre-ion de l'or et au solvant (Tableau 32).



Entrée	AgX	Solvant	t (h)	conv. (%)	Rdt ^a (46a) (%)	Sélectivité (46a) (%)
1	AgSbF ₆	DCM	1	100	55	70
2	AgPF ₆	DCM	3	100	37	48
3	AgOTf	DCM	6	100	23	38
4	AgBF ₄	DCM	8	0	-	-
5	AgNTf ₂	DCM	8	0	-	-
6	AgSbF ₆	MeCN	24	0	-	-
7	AgSbF ₆	Toluène	24	100	20	35
8	AgSbF ₆	DCE	0,25	100	26	35

^a rendements calculés par RMN ¹H (étalon interne : hexaméthylbenzène)

Tableau 32 : Tests d'optimisation du réarrangement de *gem*-dipivalate avec SIPrAuCl

Les conditions testées n'ont cependant pas mené à de meilleurs résultats. En comparant avec le système catalytique initial (entrée 1), la variation du contre-ion a conduit à une diminution du rendement et de la sélectivité (entrées 2 à 5). Tous les anions testés, autres que SbF₆⁻, n'ont pas pu fournir de résultats corrects. Ainsi, PF₆⁻ et TfO⁻ (entrées 2 et 3) donnent des rendements bien inférieurs (respectivement 37% et 23%) et entraînent une diminution de la sélectivité (48% et 38%). Mais ils sont toujours plus efficaces que BF₄⁻ et NTf₂⁻ (entrées 4 à 7), qui n'ont donné que quelques traces de produit **46b** en chauffant le milieu réactionnel à 45°C.

La modification du solvant n'a pas non plus été bénéfique. L'acétonitrile (entrée 6) n'a pas donné lieu à la moindre conversion. Cela peut provenir de son caractère coordinant, qui a dû inhiber la réactivité de l'or par complexation. Dans le toluène (entrée 7), le résultat obtenu n'est pas satisfaisant, car le produit majoritaire n'est plus celui désiré, mais le produit **43b** avec un rendement de 40%. La réaction dans le DCE n'a pas non plus été un succès (entrée 8). En effet, le rendement est faible (26%), et la sélectivité n'atteint pas les 40%.

A ce point de notre étude, il ne nous restait que la charge catalytique à modifier. Nous avons fait un test à 2 mol% au lieu de 5 mol%, et nous avons encore une fois constaté qu'il n'y a pas d'effet bénéfique pour le rendement (calculé par RMN ¹H : 57%) et la sélectivité (72%). Le seul point positif

est la diminution de la charge catalytique en elle-même. Nous avons donc arrêté l'optimisation de la réaction avec ce catalyseur, n'ayant pas pu améliorer nos conditions expérimentales pour favoriser le produit **46b** avec le catalyseur SIPrAuCl, et nous n'avons pas poursuivi avec d'autres NHCs.

3.3 Synthèse d'une série de *gem*-dipivalates pour la catalyse par les polyoxométallates

Nous avons finalement décidé de développer plus avant cette réaction de réarrangement de composés *gem*-dipivalates propargyliques catalysée par le complexe [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ **A**, qui a permis une très bonne maîtrise de la sélectivité pour le produit **43b**. Pour cela, une série de ce type de substrats a été préparée. Dans cette étude du réarrangement de *gem*-dipivalates propargyliques, nous avons voulu étudier les effets électroniques que pourraient avoir un substituant sur l'aromatique. Nous avons donc sélectionné un groupement électro-donneur (méthoxy) et électro-attracteur (fluor) que nous avons intégré à l'aromatique, en position *ortho* ou *para*.

Nous avons aussi souhaité vérifier que le réarrangement pouvait être compatible avec d'autres substituants qu'un aromatique sur l'alcyne. L'impact de l'encombrement de ses substituants a aussi été étudié, en utilisant une série d'alkyles primaire, secondaire et tertiaire.

Enfin nous avons synthétisé un substrat comportant une chaîne fonctionnalisée afin d'observer la compatibilité de la réaction avec ces groupements fonctionnels.

3.3.1 Synthèse des différents substrats

3.3.1.a La synthèse des aldéhydes propargyliques

Pour obtenir les aldéhydes, nous avons employé la même méthode que celle utilisée pour le phenylpropynal **41** lorsque cela était possible. En partant de l'alcyne vrai, il a suffi de déprotoner à l'aide de *n*-BuLi et de piéger l'anion ainsi formé avec de la DMF. Cette méthode nous a permis de synthétiser les dérivés alkyles, dont les alcynes correspondants sont commerciaux.

En ce qui concerne les substrats aromatiques, hormis pour le phénylacétylène, les alcynes aromatiques sont chers et représenteraient un coût trop important pour la synthèse. Nous avons donc mis au point une autre voie d'accès pour ces dérivés, en réalisant un couplage de Sonogashira sur un iodure d'aryle avec l'alcool propargylique, qui sera ensuite oxydé via une réaction de Swern (Schéma 101).

Bien que cette voie ajoute une étape supplémentaire pour arriver aux aldéhydes propargyliques souhaités, les excellents rendements rendent cette nouvelle synthèse efficace à partir de produits de départ facilement accessibles et beaucoup moins chers.

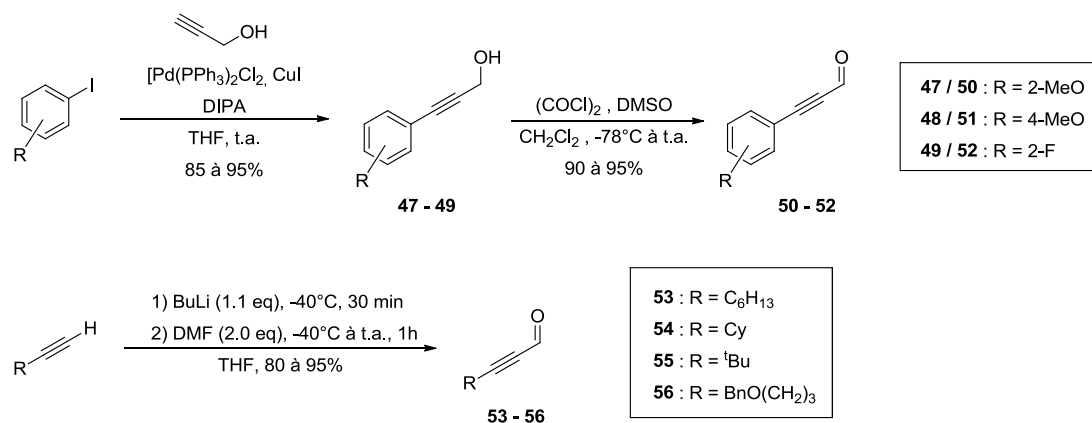


Schéma 101 : Synthèse des aldéhydes propargyliques

3.3.1.b La synthèse des *gem*-dipivalates propargyliques

Pour accéder aux *gem*-dipivalates correspondants, nous avons utilisé les conditions décrites par Wille et Schwab.¹⁰⁵ Cette méthode a encore montré son efficacité, en permettant d'obtenir tous les substrats correspondants aux aldéhydes **50** à **56**.

Cependant, nous avons eu quelques difficultés avec les aldéhydes méthoxylés **50** et **51**. Leur réactivité trop importante dans cette réaction conduit à la dégradation de l'aldéhyde. Pour pallier cette dégradation, les conditions réactionnelles ont été légèrement modifiées (température : -10°C au lieu de l'ambiante ; Piv₂O : 7 équivalents au lieu de 1,5 pour augmenter la dilution de l'acide sulfurique dans le milieu réactionnel). Tous les substrats ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements allant de 30% (cas sensible du groupement méthoxyphényle) jusqu'à 78% (Schéma 102). Nous avons donc ainsi pu entamer les tests catalytiques avec le Au/H-POM [(PPh₃)Au·MeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ **A**.

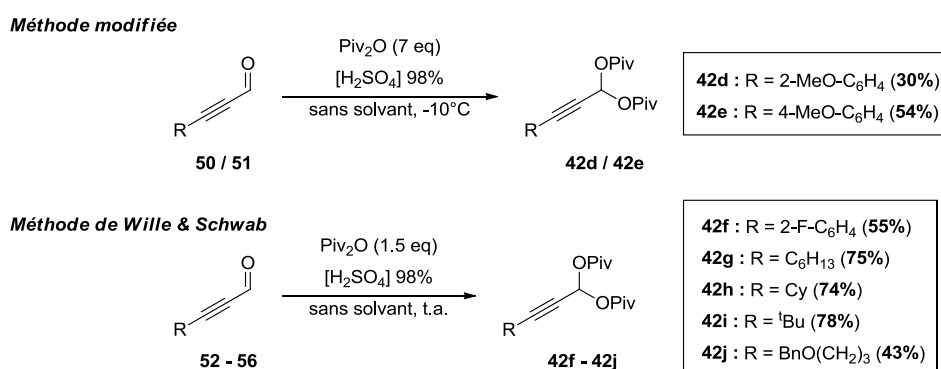
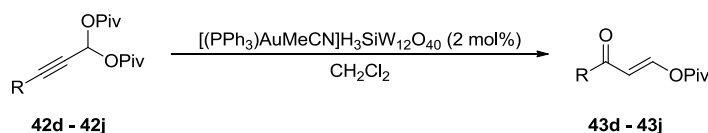


Schéma 102 : Synthèse des différents *gem*-dipivalates propargyliques

3.3.2 Evaluation des différents substrats

Nous avons donc engagé tous nos substrats **42d-j** en catalyse par le Au/H-POM **A**, et ainsi évalué l'effet de la variation du groupe porté par l'alcyne dans le réarrangement des *gem*-dipivalates propargyliques (Tableau 33).



Entrée	R	Produit	t (h)	T (°C)	Rdt (%)
1	Ph	43b	0.5	25	73
2	2-MeO-C ₆ H ₄	43d	15	45	71
3	4-MeO-C ₆ H ₄	43e	15	45	65
4	2-F-C ₆ H ₄	43f	15	45	72 ^a
5	C ₆ H ₁₃	43g	0.5	25	57
6	Cy	43h	15	45	75
7	^t Bu	43i	15	45	70
8	BnO(CH ₂) ₃	43j	15	45	82

^a 10% de produit de départ **42f** non consommés en fin de réaction

Tableau 33 : Tests des substrats 42d-j dans le réarrangement des *gem*-dipivalates propargyliques

Avec des substituants sur la partie aromatique (entrées 2 à 4), la réaction s'est avérée plus lente et il a fallu augmenter le temps de réaction (passage de 30 min à 15 heures) et chauffer le milieu réactionnel (45°C au lieu de 25°C). Dans le cas des groupements méthoxy en position *ortho* et *para* (entrées 2 et 3), où l'on attendait une meilleure réactivité par l'enrichissement électronique du méthoxy, il semble que la présence de l'oxygène défavorise la réactivité du substrat. Ce phénomène est probablement dû à un équilibre entre la complexation de l'or sur l'alcyne et sur l'oxygène, ce qui expliquerait la nécessité de chauffer pour favoriser le déplacement de cet équilibre et permettre la réaction. Les rendements (2-méthoxy : 71% ; 4-méthoxy : 65%) sont équivalents à ceux obtenus dans le cas du groupe phényle (entrée 1), contrairement à ce que l'on aurait pu penser, ce qui est aussi une des conséquences du ralentissement de la réaction. Ces résultats montrent aussi que la position du substituant de l'aromatique n'influence pas la réactivité. Pour le fluor en position *ortho* (entrée 4), le rendement est toujours similaire (72%), mais comme l'on pouvait s'y attendre, la conversion est légèrement diminuée par le fluor qui appauvrit la densité électronique de l'alcyne (10% de produit de départ **42f** non consommés).

Les dérivés à chaîne alkyle sont eux aussi de bon candidat pour ce réarrangement. Une chaîne linéaire C₆H₁₃ (entrée 5) permet d'obtenir l'énone avec un rendement correct de 57%, et aussi rapidement qu'avec le substrat **42b** portant un phényle (30 min). Par contre, avec des dérivés à chaîne

alkyle secondaire (entrée 6) et tertiaire (entrée 7), il a été à nouveau nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour obtenir de bons résultats (75% et 70% respectivement). Ces résultats montrent que l'encombrement du substrat semble être important pour sa réactivité, mais n'empêche pas la réaction de s'effectuer correctement.

La présence du groupe benzyloxy sur une chaîne linéaire (entrée 8) n'a pas porté préjudice à la réaction et l'énone correspondante a été isolée avec un très bon rendement de 82%. Il a tout de même été nécessaire de chauffer le milieu réactionnel, certainement pour les mêmes raisons que dans le cas des méthoxy (équilibre de complexation de l'or entre l'alcyne et l'oxygène).

Ce réarrangement tolère donc différente nature de substituants (aromatique et non aromatique) pour fournir de manière efficace et stéréosélective les énonés **43** correspondantes. Nous avons aussi envisagé qu'un groupe aromatique porteur d'un substituant électro-donneur (méthoxy) puisse devenir suffisamment nucléophile, et de fait, initier une attaque nucléophile et générer le produit de cyclisation **45** en catalyse avec le complexe **A**. Cet effet n'a pas été observé, et la formation des produits **45** est restée très minoritaire dans tous les cas (< 15%).

4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons travaillé au développement de nouveaux types de catalyseurs autour des polyoxométallates. Ces polyanions nous ont permis d'obtenir des catalyseurs bi-fonctionnels M^+/H^+ , dont les applications en catalyse se sont révélées très intéressantes.

L'association de l'argent avec les polyoxométallates avait déjà été réalisée dans le cadre d'une précédente thèse,⁵⁵ et mené à des résultats de catalyse bi-fonctionnelle excellents, et dans certains cas meilleurs que les catalyseurs homogènes.⁵⁸ Nous avons voulu au cours de ce travail exploiter le potentiel de ces catalyseurs Ag/H-POMs à travers la synthèse de pyrroles (Schéma 39), ce qui s'est avéré un échec malgré un début prometteur.

Nous avons alors choisi d'étudier les catalyseurs d'or associés aux polyoxométallates. Après avoir mis au point une synthèse simple et efficace de ces complexes Au/H-POMs, nous avons pu réaliser leur caractérisation de façon exhaustive. Ils ont aussi prouvé qu'ils étaient stables dans le temps et très facile à manipuler (Schéma 103).

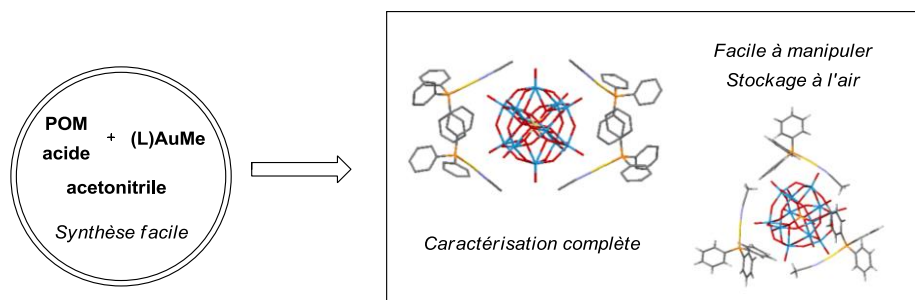


Schéma 103 : Au/H-POMs – catalyseurs simples à synthétiser et à mettre en application

Ce sont des catalyseurs hétérogènes qui ont prouvé leur polyvalence, en catalysant efficacement une large variété de réactions catalysées à l'or (catalyse bi-fonctionnelle ou non), ainsi que leur modularité. Nous avons pu d'une part modifier la stœchiométrie Au/H et ainsi déterminer le meilleur rapport pour la catalyse. D'autre part, la variation du ligand et de la structure du polyoxométallate a aussi été possible et permis de créer une famille de catalyseurs d'or variée autour de ces polyoxométallates.

Ils peuvent ainsi dans beaucoup de cas remplacer avantageusement des catalyseurs d'or homogènes « classiques », de par leur excellente activité dans la plupart des réactions, ainsi que par leur facilité d'utilisation (pas de condition de stockage, ni précaution de manipulation particulière) et l'économie de réactif à introduire :

- Au^+ et H^+ sur le même support pour les cas de catalyses bi-fonctionnelles.
- Catalyseurs pré-activés, ne nécessite pas l'ajout d'un sel d'argent pour activer les chlorures d'or fréquemment employés.

Nous avons aussi démontré la supériorité de ces catalyseurs dans le cas sans précédent du réarrangement de *gem*-dipivalates propargyliques. Leur efficacité et excellente sélectivité ont dominé les autres catalyseurs d'or homogènes, malgré un large ciblage des ligands et contre-ions.

Ainsi, lors de ce chapitre 2, nous avons principalement étudié un des critères importants de la constitution d'un catalyseur d'or : le contre-ion (polyoxométallate). Pourtant, nous avons vu que le contre-ion n'est pas responsable de toutes les propriétés du catalyseur, mais que son ligand apporte une contribution toute aussi essentielle.

Nous avons pu observer cet effet du ligand lors de nos tests catalytiques, notamment dans le réarrangement des *gem*-dipivalates propargyliques, où l'on a vu une variation des résultats très intéressante en fonction du ligand, particulièrement pour ceux de type NHC. Notre intérêt pour ces ligands s'en est trouvé renforcé, lorsque nous avons observé dans ce réarrangement un changement de sélectivité radical tout en atteignant de bons rendements avec des NHCs d'or (Schéma 104).

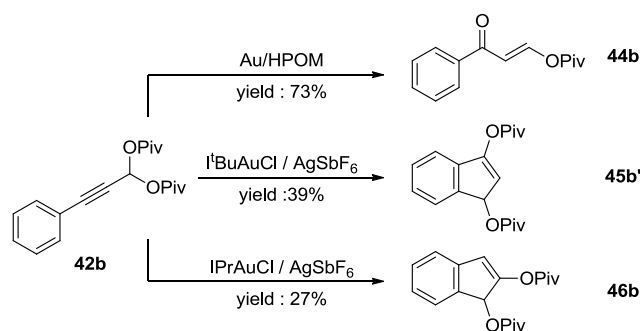


Schéma 104 : Différentes sélectivités de produit en fonction du catalyseur et du NHC

Le développement de nouveaux ligands NHCs pour la catalyse à l'or, voire d'autres types de catalyse, est donc un point essentiel dans l'objectif d'obtenir de nouveaux outils qui puissent conduire à de nouvelles réactivités. Ceci peut être réalisé en jouant sur les propriétés électroniques, stériques ou encore la multi-fonctionnalité du ligand.

Ainsi, l'ajustement de ces propriétés,²¹ pourrait nous permettre de donner lieu à des catalyseurs très actifs, adaptés à des réactions particulières et conduisant à d'excellente sélectivité (comme par exemple dans le cas du réarrangement de *gem*-dipivalates).

C'est dans ce but et sur ces bases que nous avons réalisé une étude sur les ligands NHCs pour la catalyse à l'or. Ce travail, réalisé en collaboration avec des groupes de recherche en chimie inorganique, est décrit dans le chapitre suivant.

Experimental Part

The microstructure of the materials was investigated by SEM combined with EDX using a Philips CM-30 electron microscope working at 300 kV and equipped with a Link analytic system. The X-rays emitted upon electron irradiation were acquired in the range 0–20 keV. EDX spectra were acquired to determine the composition of the material. Quantification was done using the standard-less ZAF correction method in the Genesis software from EDX. X-ray diffraction (XRD) patterns were acquired on a D8 Advance Bruker AXS powder diffractometer ($\theta/2\theta$) using monochromatized Cu-K α radiation in the range of 2θ from 5° to 60° . Solid state ^{31}P NMR experiments were performed on a Bruker DSX-400 spectrometer ($B_0 = 9.4$ T) at 161.9 MHz. The MAS-NMR experiments were recorded on a standard double bearing probe with a 4 mm diameter ZrO $_2$ rotor, with spinning frequencies ranging from 3.5 to 10 kHz. ^{31}P MAS-NMR spectra were acquired with a $\pi/2$ pulse duration of 3.5 ms, and a recycle time of 193 s to avoid saturation. ^{29}Si MAS NMR spectra were recorded with a Bruker Avance II 300 MHz spectrometer operating at $B_0 = 7.2$ T (Larmor frequency $\nu_0 = 59.62$ MHz) equipped of a Bruker 7 mm double channels probe and samples were spun at 4 kHz. In a view to obtain quantitatively reliable ^{29}Si data, single pulse magic angle spinning (SPE-MAS) experiments have been performed using a pulse angle of $\pi/6$ and a recycling delay of 80s. Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on the following 300, 400 or 500 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 ^1H NMR: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm. For ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.06$ ppm. Data are presented as follow; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br = broad), coupling constants (J/Hz) and integration. Assignments were determined either on the basis of unambiguous chemical shifts or coupling patterns. IR spectra were recorded as neat sample on a Bruker Alpha spectrophotometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded by Electrospray Ionisation (ESI) on a Agilent 6520 Accurate Mass Q-TOF. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 plates with visualization by ultraviolet light, cerium ammonium molybdate (CAM) or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*. Reagents and solvents were purified using standard means. Dichloromethane and tetrahydrofuran were dried using DryStation purification system (filtration over alumina) under an argon atmosphere. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under an argon atmosphere. The gold complex $(\text{PPh}_3)\text{AuMe}$ was obtained from Strem Chemicals (99% [Au]), and silicotungstic acid hydrate from Sigma-Aldrich ($\geq 99.9\%$ metals basis, $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 25\text{H}_2\text{O}$). All extractive procedures were performed using non distilled solvents.

General procedure for preparation of polyoxometalate-gold complexes (A-F):

To a suspension of (PR₃)AuMe (50.0 mg, 0.105 mmol) in MeCN (2.5 mL) was added at room temperature a solution of heteropolyacid hydrate (0.105 mmol) in MeCN (2.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16h (formation of gray-purple precipitate). The solvent was then evaporated and dried under high vacuum for 24h to give the desired catalyst.

Preparation of methylgold complexes:

(PMe₃)AuMe (32a): LiMe (0.3 mL, 1.6 M solution in Et₂O, 0.5 mmol) was added to a suspension of (PMe₃)AuCl (0.150 g, 0.5 mmol) in Et₂O (10 mL) and kept at -10 °C. The solution became yellow. The reaction mixture was kept for 30 min at -10 °C and then for 2 h at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C and was hydrolyzed with H₂O (10 mL). The ethereal phase was separated, dried and the solvent evaporated under vacuum. A light grey solid was recovered (81 mg, 56%), which was stored away from the light. The spectral data are in complete agreement with the literature values.¹⁰⁷ ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 13.6 ppm

(P(OAr₃))AuMe (32b): LiMe (0.17 mL, 1.6 M solution in Et₂O, 0.27 mmol) was added to a suspension of (PMe₃)AuCl (200 mg, 0.23 mmol) in Et₂O (15 mL) and kept at -10 °C. The solution became yellow. The reaction mixture was kept for 30 min at -10 °C and then for 2 h at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C and was hydrolyzed with H₂O (10 mL). The ethereal phase was separated, dried and the solvent evaporated under vacuum. A light grey solid was recovered (51 mg, 26%), which was stored away from the light. The spectral data are in complete agreement with the literature values.¹⁰⁸ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 1.29 (s, 27H), 1.42 (s, 27H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 3H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 5.2 (d, *J* = 44 Hz), 30.4, 31.4, 34.5, 35.0, 119.5 (d, *J* = 9 Hz), 123.8, 124.8, 139.0 (d, *J* = 5 Hz), 147.0, 147.8 (d, *J* = 5 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 153.9 ppm

[(PPh₃)AuMeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ (A): 349.5 mg, 99%; gray-purple solid; mp = 200-205 °C (dec.); ²⁹Si MAS+1H DEC NMR (300 MHz, solid) δ -84.2 ppm; ³¹P MAS-NMR (400 MHz, solid) δ 44.4 (1%), 28.8 (99%) ppm; ²⁹Si NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ -86.1; ³¹P NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 42.9 (1%), 26.8 (99%) ppm.

[(PMe₃)AuMeCN]H₃SiW₁₂O₄₀ (B): 682.4 mg, 99%; dark gray solid; ²⁹Si NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ -86.1; ³¹P NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.0 (14%), -12.9 (86%) ppm; mp = 215-225 °C (dec.).

¹⁰⁷ Battisti, A.; Bellina, O.; Diversi, P.; Losi, S.; Marchetti, F.; Zanello, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 6, 865–875.

¹⁰⁸ Yu, Z.; Ma, B.; Chen, M.; Wu, H.-H.; Liu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6904–6907.

[(P(O(2,4-di^tBuPh)₃)AuMeCN]H₃ SiW₁₂O₄₀ (C): 320.3 mg, 99%; gray-purple solid; ²⁹Si NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ -86.1; ³¹P NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 85.6 ppm; mp = 203-208 °C (dec.).

[(PPh₃)AuMeCN]H₂ PW₁₂O₄₀ (D): 351.2 mg, 99%; gray-purple solid; ³¹P NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 42.9 (4%), 26.6 (96%), -15.6 ppm; mp = 226-236 °C (dec.).

[(PPh₃)AuMeCN]H₂ PMo₁₂O₄₀ (E): 244.0 mg, 99%; gray-purple solid; ³¹P NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 42.9 (4%), 26.6 (96%), -4.1 ppm; mp = 220-230 °C (dec.).

[(PPh₃)AuMeCN]H₅ P₂W₁₈O₆₂ (F): 505.3 mg, 98%; gray-white solid; ³¹P NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 42.9 (1%), 26.7 (96%), -13.5 ppm; mp = 217-227 °C (dec.).

IR and mass spectroscopy tables of polyoxometalate-gold complexes A-F:

Entrée	Catalyseur	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	A ₂	+1	500.085	500.09	100	[(PPh ₃)AuMeCN] ⁺
2	A ₂	+1	721.148	721.15	27	[(PPh ₃) ₂ Au] ⁺
3	A ₃	+1	500.085	500.09	100	[(PPh ₃)AuMeCN] ⁺
4	A ₃	+1	721.148	721.15	38	[(PPh ₃) ₂ Au] ⁺
5	A ₄	+1	500.085	500.09	100	[(PPh ₃)AuMeCN] ⁺
6	A ₄	+1	721.148	721.15	63	[(PPh ₃) ₂ Au] ⁺

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 34 : ESI-MS catalyseur A₂, A₃ et A₄ en mode positif

Entrée		IR (neat) v _{max} (cm ⁻¹)							
1	TSA	880	908	975	1020	-	-	1617	2500-3500*
2	Catalyseur B	875	906	969	1019	1310	1416	1619	2500-3500*
3	PMe ₃	-	-	-	-	1310	1417	-	-

* signal large

Tableau 35 : Comparaisons infra-rouge B / PMe₃ et B / TSA

Entrée		IR (neat) v _{max} (cm ⁻¹)											
1	TSA	742	908	975	1020	-	-	-	1617	-	-	-	2500-3500*
2	Catalyseur C	739	910	966	1017	1074	1209	1489	1615	1868	2904	256	2500-3500*
3	P(OR) ₃	-	-	-	-	1081	1194	1489	-	1867	2906	2954	-

* signal large

Tableau 36 : Comparaisons infra-rouge C / P(OR)₃ et C / TSA

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	+1	314.037	314.032	100	[(PMe ₃)AuMeCN] ⁺
2	+1	349.054	349.051	17	[(PMe ₃) ₂ Au] ⁺

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 37 : ESI-MS catalyseur B en mode positif

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	+1	884.44	884.44	100	[(P(OR) ₃)AuMeCN] ⁺
2	+1	1489.87	1489.86	33	[(P(OR) ₃) ₂ Au] ⁺
3	+1	1721.80	1721.79	9	[(P(OR) ₃)Au] ₂ Cl ⁺

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

Tableau 38 : ESI-MS catalyseur C en mode positif

Entrée		IR (neat) ν_{\max} (cm ⁻¹)								
1	TPA	-	899	971	1072	-	-	-	1714	2500-3600*
2	Catalyseur D	686	886	973	1076	1104	1436	1481	1715	2500-3600*
3	PPh ₃	690	-	-	-	1089	1430	1474	-	-

* signal large

Tableau 39 : Comparaisons infra-rouge D / PPh₃ et D / TPA

Entrée		IR (neat) ν_{\max} (cm ⁻¹)								
1	MPA	-	876	955	1057	-	-	-	1602	2500-3600*
2	Catalyseur E	687	871	954	1059	1104	1435	1482	1610	2500-3600*
3	PPh ₃	690	-	-	-	1089	1430	1482	-	-

* signal large

Tableau 40 : Comparaisons infra-rouge E / PPh₃ et E / MPA

Entrée		IR (neat) ν_{\max} (cm ⁻¹)								
1	WDP	-	-	898	956	1025	1087	-	-	2500-3600*
2	Catalyseur F	685	736	897	957	1025	1088	1436	1481	2500-3600*
3	PPh ₃	690	740	-	-	-	-	1430	1474	-

* signal large

Tableau 41 : Comparaisons infra-rouge F / PPh₃ et F / WDP

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	+1	500.085	500.09	1	[(PPh ₃)AuMeCN] ⁺
2	+1	721.148	721.15	100	[(PPh ₃) ₂ Au] ⁺

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

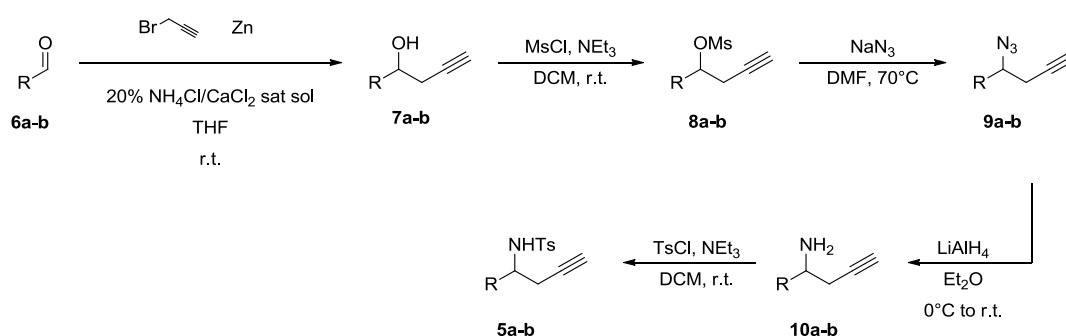
Tableau 42 : ESI-MS catalyseur D et E en mode positif

Entrée	Charge	m/z simulé ^a	m/z observé ^a	Intensité relative	Composition
1	+1	500.085	500.09	100	[(PPh ₃)AuMeCN] ⁺
2	+1	721.148	721.15	1	[(PPh ₃) ₂ Au] ⁺

^a m/z attribué pour le pic le plus intense de la distribution isotopique

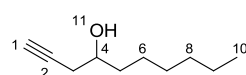
Tableau 43 : ESI-MS catalyseur F en mode positif

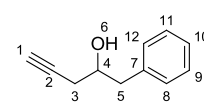
Procedures for preparation of compounds 5a-b with Rhee's method:^{61b}



- **General procedure for Barbier reaction (7a-b):**

To a 20% (w/w) NH₄Cl/CaCl₂ satd aq. solution (4 vol.) was added Zn powder (5.0 eq.). The suspension was stirred at room temperature and after 20 min was added propargyl bromide (1.5 eq., 80% wt in toluene). Then aldehyde (1.0 eq) in THF (1 vol., 2.4 mL/mmol) was added drop wisely at 10°C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was then filtered over a pad of celite (washed with Et₂O) and filtrate was extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product.

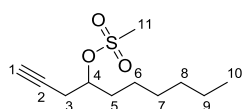
 **dec-1-yn-4-ol (7a):** Yield: 60%; colorless oil; TLC *R_f* 0.35 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀), 1.18–1.45 (m, 8H, H₆₋₉), 1.48–1.60 (m, 2H, H₅), 1.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₁₁), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.31 (ddd, *J* = 16.7, 6.7, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.44 (ddd, *J* = 16.7, 4.7, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 3.76 (ddt, *J* = 12.3, 6.7, 5.0 Hz, 1H, H₄); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1(C₁₀), 22.6(C₉), 25.6(C₈), 27.4(C₇), 29.2(C₆), 31.8(C₅), 36.3(C₃), 70.0(C₄), 70.8(C₁), 81.0(C₂).

 **1-phenylpent-4-yn-2-ol (7b):** Yield: 75%; yellow oil; TLC *R_f* 0.33 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H₆), 2.35 (ddd, *J* = 16.8, 6.1, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.43 (ddd, *J* = 16.8, 5.5,

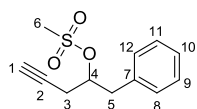
2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 2.83 (dd, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H H_{5a}), 2.92 (dd, $J = 13.5, 5.6$ Hz, 1H H_{5b}), 3.99 (ddq, $J = 7.5, 5.7, 4.6$ Hz, 1H, H₄), 7.14–7.41 (m, 5H, H₈₋₁₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 26.4(C₃), 42.5(C₅), 70.8(C₄), 71.2(C₁), 80.7(C₂), 126.7(C₁₀), 128.7(C_{8,12}), 129.4(C_{9,11}), 137.7(C₇).

- **General procedure for mesylation reaction (8a-b):**

To a solution of alcohol (1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL/mmol) was added at 0°C Et₃N (2.0 eq.) and MsCl (2.0 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Water was then added and mixture extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product.



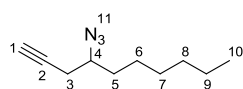
dec-1-yn-4-yl methanesulfonate (8a): Yield: 82%; colorless oil; TLC R_f 0.37 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, H₁₀), 1.21–1.50 (m, 8H, H₆₋₉), 1.75–1.86 (m, 2H, H₅), 2.07 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₁), 2.64 (dd, $J = 5.8, 2.7$ Hz, 2H, H₃), 3.06 (s, 3H, H₁₁), 4.75 (quint, $J = 6.1$ Hz, 1H, H₄); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1(C₁₀), 22.6(C₉), 24.9(C₈), 25.0(C₇), 28.9(C₆), 31.6(C₅), 34.0(C₃), 38.8(C₁₁), 71.4(C₁), 78.9(C₂), 80.4(C₄).



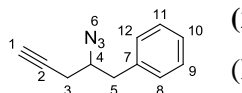
1-phenylpent-4-yn-2-yl methanesulfonate (8b): Yield: 90%; yellowish oil; TLC R_f 0.27 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₁), 2.61 (s, 3H, H₆), 2.65 (dd, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 2H, H₃), 3.06 (dd, $J = 14.1, 7.8$ Hz, 1H, H_{5a}), 3.19 (dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz, 1H, H_{5b}), 4.85 (dq, $J = 7.8, 5.7$ Hz, 1H, H₄), 7.24–7.37 (m, 5H, H₈₋₁₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.0(C₃), 37.9(C₆), 40.0(C₅), 72.0(C₁), 78.6(C₂), 81.3(C₄), 127.3(C₁₀), 128.8(C_{8,12}), 129.8(C_{9,11}), 136.1(C₇).

- **General procedure for mesylate substitution reaction with NaN₃ (9a-b):**

To a mixture of NaN₃ (3.0 eq.) in DMF (2 vol.) was added at room temperature a solution of the corresponding mesylate (1.0 eq.) in DMF (1 vol., 2.7 mL/mmol) with a cannula. The resulting mixture was stirred at 75°C overnight. After cooling the mixture to room temperature, water (12 vol.) was added and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 5%) gave the desired product.



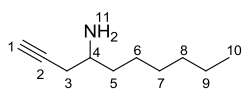
4-azidodec-1-yne (9a): Yield: 77%; colorless oil; TLC R_f 0.75 (EA/Cyclohexane 10%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_{10}), 1.21–1.50 (m, 8H, H_{6-9}), 1.54–1.72 (m, 2H, H_5), 2.07 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.44 (dd, $J = 6.2$, 2.7 Hz, 2H, H_3), 3.47 (tdd, $J = 8.0$, 6.2, 5.2 Hz, 1H, H_4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1(C_{10}), 22.6(C_9), 24.7(C_8), 25.9(C_7), 29.0(C_6), 31.7(C_5), 33.5(C_3), 60.9(C_4), 71.0(C_1), 80.0(C_2).



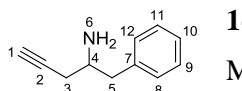
(2-azidopent-4-yn-1-yl)benzene (9b): Yield: 77%; yellowish oil; TLC R_f 0.41 (EA/Cyclohexane 5%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.13 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.39 (ddd, $J = 16.9$, 6.1, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.46 (ddd, $J = 16.9$, 5.8, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 2.89 (dd, $J = 13.8$, 7.4 Hz, 1H, H_{5a}), 3.00 (dd, $J = 13.8$, 6.3 Hz, 1H, H_{5b}), 3.72 (dq, $J = 7.3$, 6.1 Hz, 1H, H_4), 7.18–7.40 (m, 5H, H_{8-12}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.0(C_3), 39.6(C_5), 61.8(C_4), 71.6(C_1), 79.7(C_2), 127.0(C_{10}), 128.7($\text{C}_{8,12}$), 129.4($\text{C}_{9,11}$), 136.9(C_7).

- General procedure for azide reduction (10a-b):**

To a solution of LAH in Et_2O (3.0 eq, 1.0 M in Et_2O) was added drop wisely at 0°C a solution of the azoture (1.0 eq) in Et_2O (2.5 mL/mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was quenched with a Rochelle salt solution (1.0 eq./[Al], 1.0 M in H_2O) and stirred 15 min. at room temperature. Water was added to the mixture and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with a Rochelle salt solution (0.1 M in H_2O), brine, dried over MgSO_4 and evaporated to give the desired product. The crude was engaged in the next step without any further purification.



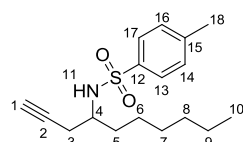
dec-1-yn-4-amine (10a): Yield: 94%; colorless oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{10}), 1.20–1.55 (m, 12H, $\text{H}_{5-9,11}$), 2.01 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.16 (ddd, $J = 16.6$, 6.1, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.34 (ddd, $J = 16.6$, 4.6, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 2.89 (tt, $J = 7.1$, 4.9 Hz, 1H, H_4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1(C_{10}), 22.7(C_9), 26.3(C_8), 27.9(C_7), 29.3(C_6), 31.8(C_5), 37.1(C_3), 50.3(C_4), 70.1(C_1), 82.0(C_2).



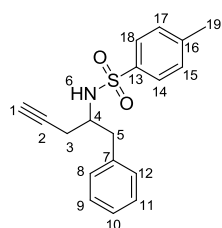
1-phenylpent-4-yn-2-amine (10b): Yield: 99%; yellowish oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (br, 2H, H_6), 2.10 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.26 (ddd, $J = 16.6$, 6.6, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.39 (ddd, $J = 16.6$, 5.1, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 2.68 (dd, $J = 13.4$, 7.7 Hz, 1H, H_{5a}), 2.88 (dd, $J = 13.4$, 5.9 Hz, 1H, H_{5b}), 3.72 (dddd, $J = 7.7$, 6.6, 5.9, 5.1 Hz, 1H, H_4), 7.21–7.39 (m, 5H, H_{8-12}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 27.0(C_3), 43.4(C_5), 51.7(C_4), 70.7(C_1), 81.6(C_2), 126.4(C_{10}), 128.6($\text{C}_{8,12}$), 129.3($\text{C}_{9,11}$), 138.9(C_7).

• **General procedure for tosylation reaction (5a-b):**

To a solution of amine (1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (3.4 mL/mmol) was added at room temperature Et₃N (1.5 eq.) and TsCl (1.5 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with satd NH₄Cl solution and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product.

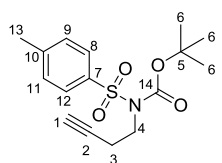
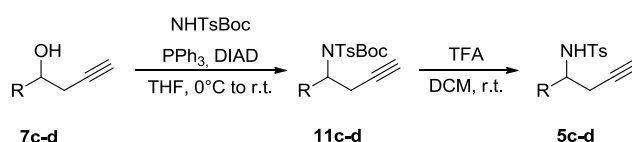


N-(dec-1-yn-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (5a): Yield: 98%; colorless oil; TLC *R_f* 0.32 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₀), 1.08–1.30 (m, 8H, H₆₋₉), 1.45–1.56 (m, 2H, H₅), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.28 (dd, *J* = 4.7, 2.7 Hz, 2H, H₃), 2.43 (s, 3H, H₁₈), 3.33 (tddd, *J* = 9.0, 7.8, 6.2, 4.7 Hz, 1H, H₄), 4.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₁₁), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{14,16}), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{13,17}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1(C₁₀), 21.6(C₁₈), 22.5(C₉), 25.0(C₈), 27.4(C₇), 28.8(C₆), 31.6(C₅), 34.1(C₃), 51.7(C₄), 71.5(C₁), 79.5(C₂), 127.1(C_{14,16}), 129.7(C_{13,17}), 138.0(C₁₅), 143.5(C₁₂).



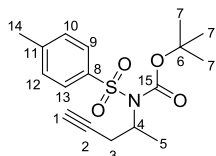
4-methyl-N-(1-phenylpent-4-yn-2-yl)benzenesulfonamide (5b): Yield: 88%; white solid; TLC *R_f* 0.33 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.28 (dd, *J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.29 (dd, *J* = 4.6, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 2.41 (s, 3H, H₁₉), 2.81 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H, H_{5a}), 2.87 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H, H_{5b}), 3.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₄), 4.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 7.03–7.09 (m, 2H, H_{8,12}), 7.18–7.25 (m, 5H, H_{9-11,15,17}), 7.60–7.66 (m, 2H, H_{14,18}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6(C₁₉), 24.0(C₃), 39.9(C₅), 53.1(C₄), 72.0(C₁), 79.5(C₂), 126.9(C₁₀), 127.0(C_{15,17}), 128.7(C₈₋₁₂), 129.3(C_{9,11}), 129.7(C_{14,18}), 136.7(C₇), 137.5(C₁₆), 143.4(C₁₃).

Procedures for preparation of compounds 5c-d with Mitsunobu reaction:



tert-butyl but-3-yn-1-yl(tosyl)carbamate (11c): To a solution of 3-butyn-1-ol (2.85 mmol), triphenylphosphine (8.56 mmol) and Ts(Boc)NH (4.28 mmol) in THF (40 mL) was added drop wisely at 0°C DEAD (5.71 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired

product (0.992 g, 99%) as a colorless oil. TLC R_f 0.43 (EA/Cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H, H_6), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.61–2.70 (m, 2H, H_3), 3.96–4.04 (m, 2H, H_4), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{9,11}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 20.1(C_3), 21.7(C_{13}), 27.9(C_6), 45.3(C_4), 70.4(C_5), 80.5(C_1), 84.6(C_2), 127.9($\text{C}_{9,11}$), 129.3($\text{C}_{8,12}$), 137.3(C_{10}), 144.3(C_7), 150.8(C_{14}).

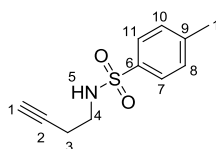


tert-butyl pent-4-yn-2-yl(tosyl)carbamate (11d): To a solution of 4-pentyn-2-ol (11.1 mmol), triphenylphosphine (22.2 mmol) and Ts(Boc)NH (13.9 mmol) in THF (1.4 mL/mmol) was added drop wisely at 0°C DIAD (16.7 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h30. The mixture was then

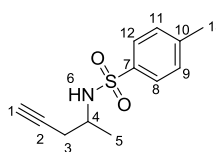
evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product (1.190 g, 32%) as a white solid. TLC R_f 0.44 (EA/Cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (s, 9H, H_7), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.43 (s, 3H, H_{14}), 2.66 (ddd, $J = 16.8, 7.6, 2.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.88 (ddd, $J = 16.8, 8.1, 2.7$ Hz, 1H, H_{3b}), 4.78 (sext, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_4), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{10,12}$), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{9,13}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.4(C_5), 21.6(C_{14}), 24.9(C_3), 28.0(C_7), 54.0(C_4), 70.6(C_6), 81.3(C_1), 84.4(C_2), 128.1($\text{C}_{10,12}$), 129.1($\text{C}_{9,13}$), 137.8(C_{11}), 143.9(C_8), 150.6(C_{15}).

- **General procedure for BOC deprotection reaction (5c-d):**

To a solution of Boc- tosylamine (1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) was added trifluoroacetic acid (5.0 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with satd NaHCO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product.



N-(but-3-yn-1-yl)-4-methyl benzenesulfonamide (5c): Yield: 93%; colorless oil; TLC R_f 0.41 (EA/Cyclohexane 40%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.35 (td, $J = 6.5, 2.7$ Hz, 2H, H_3), 2.43 (s, 3H, H_{12}), 3.11 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_4), 4.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_5), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{8,10}$), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{7,11}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.8(C_3), 21.6(C_{12}), 41.7(C_4), 71.0(C_1), 80.3(C_2), 127.1($\text{C}_{8,10}$), 129.8($\text{C}_{7,11}$), 137.0(C_9), 143.7(C_6).



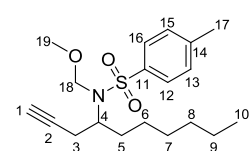
4-methyl-N-(pent-4-yn-2-yl) benzenesulfonamide (5d): Yield: 95%; colorless oil; TLC R_f 0.16 (EA/Cyclohexane 20%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_5), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.26 (ddd, $J = 16.8, 4.7, 2.7$ Hz,

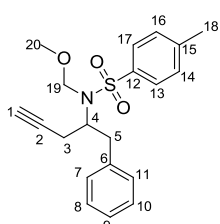
1H, H_{3a}), 2.30 (ddd, $J = 16.8, 5.7, 2.7$ Hz, 1H, H_{3b}), 2.43 (s, 3H, H₁₃), 3.52 (qddd, $J = 8.5, 6.5, 5.7, 4.7$ Hz, 1H, H₄), 4.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₆), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{9,11}), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{8,12}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 20.7(C₅), 21.6(C₁₃), 26.9(C₃), 47.9(C₄), 71.7(C₁), 79.4(C₂), 127.1(C_{9,11}), 129.8(C_{8,12}), 138.0(C₁₀), 143.5(C₇).

- **General procedure for methoxymethylation reaction (1a-d):**

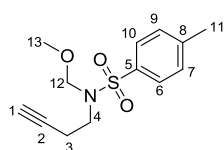


To a suspension of NaH (1.0 eq., 60%) in DMF (1 vol.) was added at 0°C a solution of tosylamine (1.0 eq.) in DMF (1 vol., 4.7 mL/mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min., then addition of MOMCl (1.5 eq.) at 0°C and the reaction was further stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was quenched with satd NaHCO₃ solution and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product.

 ***N*-(dec-1-yn-4-yl)-*N*-(methoxymethyl)-4-methyl benzenesulfonamide (1a):** Yield: 87%; colorless oil; TLC R_f 0.40 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁₀), 1.06–1.37 (m, 8H, H₆₋₉), 1.52 (tdd, $J = 14.5, 9.6, 4.8$ Hz, 1H, H_{5a}), 1.75 (tdd, $J = 14.5, 10.0, 5.5$ Hz, 1H, H_{5b}), 1.90 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₁), 2.38 (ddd, $J = 16.8, 8.0, 2.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.41 (s, 3H, H₁₇), 2.45 (ddd, $J = 16.8, 5.6, 2.7$ Hz, 1H, H_{3b}), 3.35 (s, 3H, H₁₉), 3.74 (tdd, $J = 9.0, 8.2, 5.6$ Hz, 1H, H₄), 4.68 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_{18a}), 4.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_{18b}), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{13,15}), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{12,16}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1(C₁₀), 21.5(C₁₇), 22.5(C₉), 24.8(C₈), 26.2(C₇), 28.9(C₆), 31.7(C₅), 31.8(C₃), 55.6(C₁₉), 56.6(C₄), 70.4(C₁), 76.2(C₁₈), 81.3(C₂), 127.5(C_{13,15}), 129.5(C_{12,16}), 138.1(C₁₄), 143.4(C₁₁); HR-MS [M+Na] 374.171 (C₁₉H₂₉NO₃S+Na) calcd 374,176.

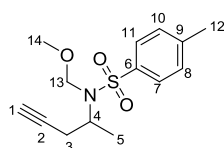
 ***N*-(methoxymethyl)-4-methyl-*N*-(1-phenylpent-4-yn-2-yl) benzenesulfonamide (1b):** Yield: 85%; colorless oil; TLC R_f 0.40 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₁), 2.33 (ddd, $J = 16.8, 6.3, 2.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.40 (s, 3H, H₁₈), 2.49 (ddd, $J = 16.8, 7.3, 2.7$ Hz, 1H, H_{3b}), 2.97 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H, H_{5a}), 3.02 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H, H_{5b}), 3.38 (s, 3H, H₂₀), 4.00 (quint, $J = 7.0$ Hz, 1H, H₄), 4.88 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{19a}), 4.93 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{19b}), 7.03–7.09 (m, 2H, H_{7,11}), 7.15–7.25 (m, 5H, H_{8-10,14,16}), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{13,17}); ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ 21.6(C₁₈), 22.6(C₃), 39.6(C₅), 55.6(C₂₀), 58.2(C₄), 70.8(C₁), 76.7(C₁₉), 80.8(C₂), 126.6(C₉), 127.5(C_{7,11}), 128.6(C_{14,16}), 129.1(C_{8,10}), 129.5(C_{13,17}), 137.6(C₆), 137.9(C₁₅), 143.3(C₁₂).



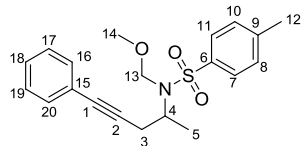
***N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-(methoxymethyl)-4-methyl benzenesulfonamide (1c):**

Yield: 80%; colorless oil; TLC R_f 0.32 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.42 (s, 3H, H₁₁), 2.46–2.54 (m, 2H, H₃), 3.30 (s, 3H, H₁₃), 3.31–3.34 (m, 2H, H₄), 4.76 (s, 2H, H₁₂), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{7,9}), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{6,10}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.6(C₃), 21.6(C₁₁), 46.0(C₄), 55.7(C₁₃), 70.1(C₁), 80.7(C₁₂), 81.0(C₂), 127.3(C_{7,9}), 129.7(C_{6,10}), 137.2(C₈), 143.6(C₅).



***N*-(methoxymethyl)-4-methyl-*N*-(pent-4-yn-2-yl) benzenesulfonamide (1d):**

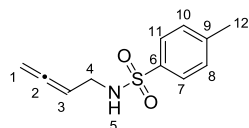
Yield: 83%; colorless oil; TLC R_f 0.39 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H₅), 1.89 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.38 (ddd, J = 16.8, 8.3, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.42 (s, 3H, H₁₂), 2.50 (ddd, J = 16.8, 6.0, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 3.36 (s, 3H, H₁₄), 3.94 (dq, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H, H₄), 4.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13a}), 4.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13b}), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{8,10}), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{7,11}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 18.3(C₅), 21.6(C₁₂), 25.8(C₃), 52.2(C₄), 55.4(C₁₄), 70.4(C₁), 76.1(C₁₃), 80.9(C₂), 127.3(C_{8,10}), 129.6(C_{7,11}), 138.0(C₉), 143.4(C₆).



***N*-(methoxymethyl)-4-methyl-*N*-(5-phenylpent-4-yn-2-yl)**

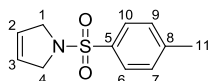
benzenesulfonamide (1e): To a solution of (1d) (0.59 mmol), iodobenzene (0.71 mmol) and DIPA (2.96 mmol) in degassed Et₂O (7.5 mL) were added PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%) and CuI (10 mol%). The resulting

mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Satd NH₄Cl solution was then added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product (183 mg, 87%) as a colorless oil; TLC R_f 0.29 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₅), 2.33 (s, 3H, H₁₂), 2.59 (dd, J = 16.8, 7.9 Hz, 1H, H_{3a}), 2.72 (dd, J = 16.8, 6.5 Hz, 1H, H_{3b}), 3.37 (s, 3H, H₁₄), 4.02 (qdd, J = 7.5, 6.9, 6.5 Hz, 1H, H₄), 4.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13a}), 4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{13b}), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{16,20}), 7.23–7.32 (m, 5H, H_{8,10,17-19}), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{7,11}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 18.8(C₅), 21.5(C₁₂), 26.6(C₃), 52.6(C₄), 55.4(C₁₄), 76.2(C₁₃), 82.5(C₂), 86.5(C₁), 123.5(C₁₈), 127.2(C_{8,10}), 127.8(C_{17,19}), 128.2(C_{16,20}), 129.6(C_{7,11}), 131.5(C₁₅), 138.0(C₉), 143.3(C₆).



***N*-(buta-2,3-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (2):** To a solution of *N*-(dec-1-yn-4-yl)-*N*-(methoxymethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (0.285

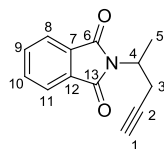
mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added H₄SiW₁₂O₄₀, 25 H₂O (1 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for 6h. The mixture was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5%) gave the desired product (38.2 mg, 60%) as a colorless oil. TLC R_f 0.16 (EA/cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H, H₁₂), 3.58 (tt, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 2H, H₄), 4.74 (dt, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 2H, H₁), 4.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₅), 5.04 (dq, *J* = 6.7, 6.2 Hz, 1H, H₃), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{8,10}), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{7,11}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.5(C₁₂), 41.5(C₄), 77.9(C₃), 87.1(C₁), 127.2(C_{8,10}), 139.7(C_{7,11}), 137.0(C₉), 143.5(C₆), 208.0(C₂).



1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (3): A solution of *N*-(pent-1-yn-4-yl)-*N*-(methoxymethyl)-4-methylbenzene sulfonamide (0.320 mmol) in DCE (2.5 mL)

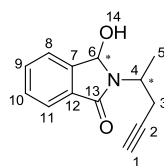
was added to a solution of AgSbF₆ (10 mol%) in DCE (2.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature in dark for 24h. The mixture was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5%) gave the desired product (38.2 mg, 60%) as a white solid. TLC R_f 0.25 (EA/cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H, H₁₁), 4.12 (s, 4H, H_{1,4}), 5.65 (s, 2H, H_{2,3}), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{7,9}), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{6,10}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6(C₁₁), 54.9(C_{1,4}), 125.4(C_{2,3}), 127.4(C_{7,9}), 129.8(C_{6,10}), 134.4(C₈), 143.4(C₅).

Procedures for the preparation of substrates 12, 13, 14, 15, 21, 23, 25, 27, 29 and 35aa:



2-(pent-4-yn-2-yl)isoindoline-1,3-dione (12): To a solution of 4-pentyn-2-ol (11.9 mmol), triphenylphosphine (23.8 mmol) and Ts(Boc)NH (14.9 mmol) in THF (17 mL) was added drop wisely at room temperature DIAD (17.8 mmol), then an ice bath was used to control the exothermy. The resulting mixture was stirred at room temperature

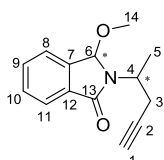
for 2h30. The mixture was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product (805 mg, 32%) as a yellowish oil. TLC R_f 0.31 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₅), 1.91 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.70 (ddd, *J* = 16.8, 6.8, 2.7 Hz, 1H, H_{3a}), 2.95 (ddd, *J* = 16.8, 8.9, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 4.58 (dq, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H, H₄), 7.68–7.74 (m, 2H, H_{9,10}), 7.81–7.87 (m, 2H, H_{8,11}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.1(C₅), 23.8(C₃), 46.5(C₄), 70.2(C₁), 80.8(C₂), 123.3(C_{9,10}), 132.0(C_{8,11}), 134.0(C_{7,12}), 168.2(C_{6,13}).



3-hydroxy-2-(pent-4-yn-2-yl)isoindolin-1-one (13): To a solution of **12** (1.57 mmol) in methanol (9.4 mL) was added at 0°C NaBH₄. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was quenched with water and evaporated.

The residue was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 30%) gave the desired product (247 mg, 73%) as a white solid. TLC R_f 0.45

(EA/Cyclohexane 50%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_5), 1.95–2.01 (m, 1H, H_1), 2.58–2.69 (m, 1H, H_{14}), 2.76–2.95 (m, 2H, H_3), 4.27–4.51 (m, 1H, H_4), 5.92–6.01 (m, 1H, H_6), 7.45–7.61 (m, 3H, H_{8-10}), 7.69–7.77 (m, 1H, H_{11}); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (17.9, 19.1) C_5 , (24.0, 25.3) C_3 , (47.0, 47.6) C_4 , (70.4, 70.5) C_1 , (81.4, 81.7) C_6 , (81.8, 82.0) C_2 , (123.1, 123.1) C_8 , (123.3, 123.4) C_{10} , (129.9, 129.9) C_9 , (131.6, 131.7) C_7 , (132.2, 132.3) C_{11} , (143.7, 143.8) C_{12} , (167.1, 167.2) C_{13} . (NMR description for a mixture of diastereoisomers)



3-methoxy-2-(pent-4-yn-2-yl)isoindolin-1-one (14): To a suspension of NaH (60%, 1.11 mmol) in THF (10 mL) was added at 0°C a solution of **13** (1.11 mmol) in THF (6 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min., then MeI was added at 0°C . The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then quenched with satd NaHCO_3 solution and evaporated. The residue was evaporated and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product (202 mg, 79%) as a colorless oil. TLC R_f 0.26 (EA/Cyclohexane 20%)

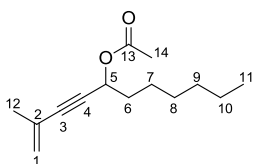
Mixture of diastereoisomers:

- diastereoisomer **A** (+/-), major (59%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_5), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.55 (ddd, $J = 16.6, 7.2, 2.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.88 (ddd, $J = 16.6, 7.7, 2.7$ Hz, 1H, H_{3b}), 2.96 (s, 3H, H_{14}), 4.31 (sext, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_4), 6.04 (s, 1H, H_6), 7.45–7.64 (m, 3H, H_{8-10}), 7.78–7.85 (m, 1H, H_{11}); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 17.8(C_5), 24.5(C_3), 48.0(C_4), 49.6(C_{14}), 70.0(C_1), 81.8(C_2), 86.9(C_6), 123.4(C_8), 123.6(C_{10}), 130.0(C_9), 132.1(C_{11}), 133.2(C_7), 140.4(C_{12}), 167.8(C_{13}).

- diastereoisomer **B** (+/-), minor (41%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_5), 1.95 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_1), 2.72 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H, H_3), 2.92 (s, 3H, H_{14}), 4.47 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_4), 6.15 (s, 1H, H_6), 7.45–7.64 (m, 3H, H_{8-10}), 7.78–7.85 (m, 1H, H_{11}); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.4(C_5), 24.2(C_3), 47.3(C_4), 49.2(C_{14}), 70.6(C_1), 81.1(C_2), 86.1(C_6), 123.4(C_8), 123.6(C_{10}), 129.9(C_9), 132.1(C_{11}), 133.0(C_7), 140.6(C_{12}), 168.0(C_{13}).

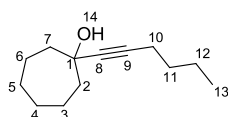
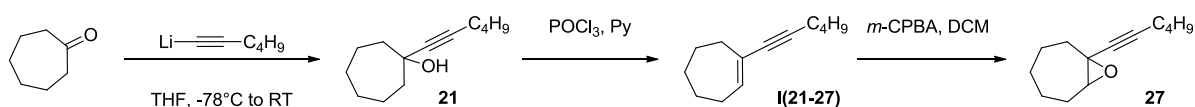


2-Methylundec-1-en-3-yn-5-yl acetate (15): To a solution of $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexanes, 7.6 mmol) in THF (10 mL) was added 2-Methyl-1-buten-3-yne (7.6 mmol) at -78°C under argon. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min and was then allowed to warm at -20°C over 5

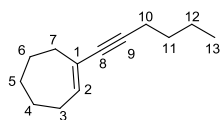
min. Heptanal (7.6 mmol) was then added at -78°C . The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C and was then allowed to reach room temperature and was stirred further 1h30 (monitored by TLC). The mixture was quenched with Ac_2O (25 mmol) and stirred at 0°C for 2h. Satd NH_4Cl solution

was then added and the mixture was extracted with Et₂O (2x). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 5%) gave the desired product **15** (0.953 g, 56%) as a yellowish oil. TLC *R_f* 0.58 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₁₁), 1.28–1.42 (m, 8H, H₇₋₁₀), 1.72–1.80 (m, 2H, H₆), 1.87 (s, 3H, H₁₂), 2.07 (s, 3H, H₁₄), 5.23 (m, 1H, H_{1a}), 5.30 (m, 1H, H_{1b}), 5.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₅); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.1(C₁₁), 21.2(C₁₂), 22.6(C₁₀), 23.4(C₁₄), 25.0(C₉), 28.8(C₈), 31.7(C₇), 34.9(C₆), 64.5(C₅), 85.6(C₄), 86.4(C₃), 122.7(C₁), 126.1(C₂), 170.1(C₁₃).

• **Procedures for preparation of compounds **21** and **27**:**

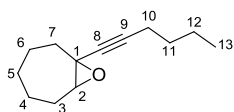


1-(Hex-1-yn-1-yl)cycloheptanol (21**):** To a solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 6.1 mmol) in THF (10 mL) was added 1-hexyne (6.1 mmol) at -78°C under argon. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 15 min and was then allowed to warm at -20°C over 5 min. Cycloheptanone (6.1 mmol) was then added at -78°C. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C and was then allowed to reach room temperature and was stirred further 30 min (monitored by TLC). The mixture was quenched with satd NH₄Cl solution and extracted with Et₂O (2x). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product **21** (1.041 g, 88%) as a colorless oil. TLC *R_f* 0.40 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₃), 1.34–1.67 (m, 12H, H₂₋₇), 1.72–1.84 (m, 3H, H_{12,14}), 1.86–2.00 (m, 2H, H₁₁), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₀); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.6(C₁₃), 18.3(C₁₂), 21.9(C₁₁), 22.3(C_{4,5}), 27.9(C_{3,6}), 30.9(C₁₀), 43.4(C_{2,7}), 71.9(C₁), 82.9(C₉), 84.0(C₈).



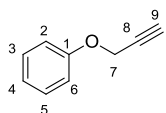
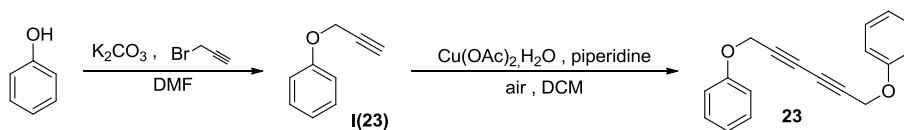
1-(hex-1-yn-1-yl)cyclohept-1-ene (I(21-27)): To a solution of 1-(Hex-1-yn-1-yl)cycloheptanol **21** (15.70 mmol) in pyridine (40 mL) was added slowly at 0°C phosphoryl trichloride (47.09 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3h30. The mixture was then diluted in 200 mL of water and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated at room temperature. The residue was then taken in Et₂O and washed with HCl (1.5N) (2 x 100 mL), brine, dried over MgSO₄ and evaporated at room temperature. Flash column chromatography over silica gel (n-pentane) gave the desired product **I(21-27)** (1.475 g, 53%) as a colorless oil. TLC *R_f* 0.58 (n-pentane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₃), 1.34–1.60 (m, 8H, H_{4-6,12}), 1.67–1.78 (m, 2H, H₁₁), 2.10–2.19 (m, 2H, H₁₀), 2.25–2.35 (m, 4H, H_{3,7}), 6.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7(C_{13}), 19.1(C_{12}), 22.1(C_{11}), 26.6(C_5), 26.7(C_4), 29.0(C_6), 31.1(C_{10}), 32.3(C_3), 34.6(C_7), 83.9(C_9), 87.4(C_8), 127.3(C_1), 138.2(C_2); MS (EI) 176.2 [$\text{C}_{13}\text{H}_{20}$], calculated 176.2.

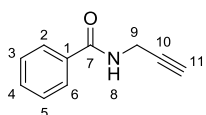


1-(hex-1-yn-1-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octane (27): To a solution of 1-(hex-1-yn-1-yl)cyclohept-1-ene **I(21-27)** (8.37 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added at room temperature *m*-CPBA (16.73 mmol). The resulting mixture was stirred 15 minutes at room temperature, then quenched with NaOH (1N). The layers were separated and aqueous layer was extracted with EA (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 0 to 5%) gave the desired product **27** (1.468 g, 91%) as a colorless oil. TLC R_f 0.56 (EA/Cyclohexane 5%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{13}), 1.31–1.60 (m, 10H, $\text{H}_{4-6,11,12}$), 1.67–1.81 (m, 1H, H_{7a}), 1.87–2.07 (m, 2H, H_3), 2.08–2.15 (m, 1H, H_{7b}), 2.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_{10}), 3.22 (dd, $J = 7.0$, 3.7 Hz, 1H, H_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7(C_{13}), 18.4(C_{12}), 22.0(C_{11}), 24.3(C_5), 24.8(C_4), 29.3(C_6), 30.7(C_3), 31.2(C_{10}), 35.0(C_7), 54.6(C_2), 63.6(C_1), 81.5(C_9), 82.4(C_8).

- **Procedures for preparation of compound 23:**

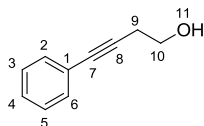


(Prop-2-yn-1-yloxy)benzene (I(23)): To a solution of phenol (63.8 mmol) in DMF (60 mL) was added K_2CO_3 (127.5 mmol) and propargyl bromide (80% wt in toluene, 95.6 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Water was then added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product **I(23)** (7.426 g, 88%) as a yellow oil. TLC R_f 0.68 (EA/Cyclohexane 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_9), 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H_7), 6.95–7.04 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,6}$), 7.27–7.35 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 58.8(C_7), 75.4(C_9), 78.7(C_8), 114.9($\text{C}_{3,5}$), 121.6(C_4), 129.5($\text{C}_{2,6}$), 157.6(C_1).



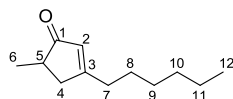
N-(Prop-2-yn-1-yl)benzamide (25): To a solution of propargylamine (12.7 mmol) in CH_2Cl_2 (28 mL) was added Et_3N (14.0 mmol) at 0°C and benzoyl chloride (19.1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was quenched with MeOH (19 mL) and stirred 1 hour and then evaporated. The crude was then taken in CH_2Cl_2 and $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 1N and extracted with CH_2Cl_2 (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica

gel (EA/Cyclohexane 30%) gave the desired product **25** (1.828 g, 90%) as a white solid. TLC R_f 0.63 (EA/Cyclohexane 40%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_{11}), 4.26 (dd, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 2H, H_9), 6.29 (br, 1H, H_8), 7.41–7.55 (m, 3H, H_{3-5}), 7.75–7.82 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.9(C_9), 72.0(C_{11}), 79.5(C_{10}), 127.0($\text{C}_{3,5}$), 128.7($\text{C}_{2,6}$), 131.9(C_4), 133.7(C_1), 167.1(C_7).



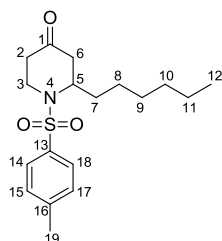
4-phenylbut-3-yn-1-ol (29): To a solution of iodobenzene (2.5 mmol) in degassed THF (7.3 mL) was added but-3-yn-1-ol (3.7 mmol), DIPA (5.1 mmol), CuI (2 mol%) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added to the mixture and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product **29** (324 mg, 90%) as a yellow oil. TLC R_f 0.17 (EA/Cyclohexane 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (br, 1H, H_{11}), 2.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_9), 3.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_{10}), 7.27–7.32 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,6}$), 7.39–7.44 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 23.9(C_9), 61.2(C_{10}), 82.6(C_8), 86.3(C_7), 123.4(C_4), 128.0($\text{C}_{2,6}$), 128.3($\text{C}_{3,5}$), 131.7(C_1).

Catalytic procedures of products 16, 20a, 22, 24, 26, 28, 30 and 39:



3-Hexyl-5-methylcyclopent-2-enone (16): To a solution of 2-methylundec-1-en-3-yn-5-yl acetate in wet CH_2Cl_2 [0.05M] was added the catalyst (2 mol%).

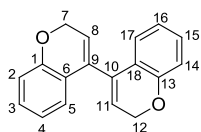
After completion or after 24h, solvent was evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5 to 10%) gave the desired product **16** as a colorless oil. The spectral data are in complete agreement with the literature values.¹⁰⁹ TLC R_f 0.45 (EA/cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{12}), 1.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_6), 1.24–1.40 (m, 6H, H_{9-11}), 1.50–1.63 (m, 2H, H_{18}), 2.16 (dm, $J = 18.3$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.32–2.48 (m, 3H, $\text{H}_{5,7}$), 2.81 (ddm, $J = 18.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_{4b}), 5.88–5.92 (m, 1H, H_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0(C_{12}), 16.5(C_6), 22.5(C_{11}), 27.0(C_{10}), 29.0(C_9), 31.6(C_8), 33.5(C_7), 40.4(C_4), 40.7(C_5), 128.2(C_2), 181.4(C_3), 212.7(C_1).



2-Hexyl-1-tosylpiperidin-4-one (20a): To a solution of *N*-(dec-1-yn-4-yl)-*N*-(methoxymethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **1a** in wet CH_2Cl_2 [0.05M] was added the catalyst (1 mol%). After completion or after 24h, solvent was evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 10%)

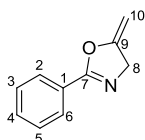
¹⁰⁹ (a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Fujita, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11058–11066. (b) Iwasawa, N.; Matsuo, T.; Iwamoto, M.; Ikeno, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3903–3914.

gave the desired product **20a** as a colorless oil. TLC R_f 0.27 (EA/cyclohexane 20%); IR (neat) ν_{\max} 1156, 1416, 1597, 1712, 2857, 2927 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{12}), 0.96–1.25 (m, 10H, H_{7-11}), 1.80 (ddt, $J = 14.5, 3.7, 1.8$ Hz, 1H, H_{6a}), 1.84 (s, 3H, H_{19}), 1.94 (dt, $J = 14.0, 1.8$, 1H, H_{2a}), 2.03 (ddd, $J = 14.5, 12.2, 7.2$ Hz, 1H, H_{6b}), 2.25 (dd, $J = 14.0, 6.6$, 1H, H_{2b}), 2.75 (ddd, $J = 14.4, 12.2, 3.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 3.79 (ddt, $J = 14.2, 7.3, 1.9$ Hz, 1H, H_5), 4.14–4.25 (m, 1H, H_{3b}), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{15,17}$), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{14,18}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0(C_{12}), 21.5(C_{19}), 22.5(C_{11}), 25.8(C_{10}), 28.6(C_9), 31.6(C_8), 32.1(C_7), 40.0(C_2), 40.4(C_6), 45.4(C_3), 54.6(C_5), 127.1($\text{C}_{15,17}$), 129.9($\text{C}_{14,18}$), 137.6(C_{16}), 143.8(C_{13}), 206.7(C_1); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 360.156 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}$) calcd 360.160.



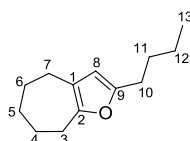
2H,2'H-4,4'-bichromene (24): To a solution of 1,6-diphenoxyhexa-2,4-diyne **23** (100 mg, 0.381 mmol) in CH_2Cl_2 [0.076 M] was added the catalyst (2.5 mol%). The resulting mixture was stirred until completion, then solvent was evaporated.

Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5%) gave the desired product **24** as a yellow solid. The spectral data were in complete agreement with the literature values.^{83b} TLC R_f 0.68 (EA/cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.89 (d, $J = 3.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{7,12}$), 5.83 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{8,11}$), 6.77 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,16}$), 6.86 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,14}$), 6.89 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,17}$), 7.11 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 1.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,15}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 65.4($\text{C}_{7,12}$), 116.2($\text{C}_{8,11}$), 121.5($\text{C}_{3,5,15,17}$), 122.9($\text{C}_{9,10}$), 125.9($\text{C}_{4,16}$), 129.5($\text{C}_{2,14}$), 134.0($\text{C}_{6,18}$), 154.1($\text{C}_{1,13}$).



5-Methylene-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (26): To a stirred solution of *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide **25** (50 mg, 0.314 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added the catalyst (2 mol%). The resulting mixture was stirred until completion, solvent was then evaporated.

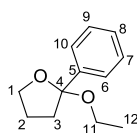
Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EtOAc 10%) gave the desired product **26** as a yellowish oil. The spectral data were in complete agreement with the literature values.¹¹⁰ TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{10a}), 4.66 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H, H_8), 4.82 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_{10b}), 7.39–7.55 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,6}$), 7.95–8.01 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 57.8(C_8), 83.8(C_{10}), 126.8(C_9), 128.0($\text{C}_{3,5}$), 128.5($\text{C}_{2,6}$), 131.8(C_4), 158.9(C_1), 163.8(C_7).



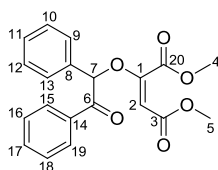
3-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]furan (28): To a stirred solution of 1-(hex-1-yn-1-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octane **27** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10% [0.17M] was added the catalyst (5 mol%). After completion solvents were evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 0 to 5%) gave the desired product **28** as a

¹¹⁰ Meng, X.; Kim, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4429–4431.

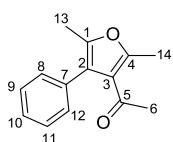
colorless oil. The spectral data are in complete agreement with the literature values.^{18a} TLC R_f 0.62 (Cyclohexane/EtOAc 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{13}), 1.40 (sext, 7.4 Hz, 2H, H_{12}), 1.54–1.77 (m, 8H, $\text{H}_{4-6,11}$), 2.42 (m, 2H, H_3), 2.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{10}), 2.71 (m, 2H, H_7), 5.73 (s, 1H, H_8); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 13.8(C_{13}), 22.4(C_{12}), 26.2(C_{11}), 26.7(C_5), 27.6(C_6), 28.8(C_4), 28.9(C_7), 30.3(C_{10}), 30.7(C_3), 108.1(C_8), 120.9(C_1), 151.0(C_9), 152.4(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 237.0894 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$], calculated 237.0886.



2-ethoxy-2-phenyltetrahydrofuran (30): To a solution of 4-phenylbut-3-yn-1-ol **29** in absolute EtOH [0.14 M] was added the catalyst (1 mol%). The resulting mixture was stirred until completion, then solvent was evaporated. Flash column chromatography over alumina (EA/cyclohexane 5%) gave the desired product **30** as a yellowish oil. The spectral data were in complete agreement with the literature values.^{83c} ^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.08 (t, $J = 7.0$, 3H, H_{12}), 1.50–1.60 (m, 1H, H_{2a}), 1.63–1.72 (m, 1H, H_{2b}), 1.93–2.03 (m, 1H, H_{3a}), 2.27–2.35 (m, 1H, H_{3b}), 3.19 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.55 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.85–3.96 (m, 2H, H_{11}), 7.11–7.17 (m, 1H, H_8), 7.20–7.26 (m, 2H, $\text{H}_{6,10}$), 7.66–7.70 (m, 2H, $\text{H}_{7,9}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.7(C_{12}), 24.8(C_2), 41.0(C_3), 57.5(C_{11}), 67.9(C_1), 109.1(C_4), 126.6(C_8), 127.8($\text{C}_{7,9}$), 128.4($\text{C}_{6,10}$), 142.6(C_5).

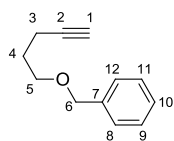


Dimethyl 2-(2-oxo-1,2-diphenylethoxy)maleate (35aa): To a solution of dimethyl but-2-ynedioate **34a** (3.52 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added at room temperature benzoin **33a** (3.87 mmol) and DABCO (5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 5%) gave the desired product **35aa** (119 mg, 38%) as a colorless oil. TLC R_f 0.14 (EA/Cyclohexane 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (s, 3H, H_5), 3.89 (s, 3H, H_4), 5.17 (s, 1H, H_2), 6.22 (s, 1H, H_7), 7.34–7.50 (m, 7H, $\text{H}_{9,10,12,13,16-18}$), 7.53–7.59 (m, 1H, H_{11}), 7.93–7.99 (m, 2H, $\text{H}_{15,19}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 51.8(C_5), 53.2(C_4), 83.4(C_7), 96.0(C_2), 127.8($\text{C}_{10,12}$), 128.9($\text{C}_{9,13}$), 129.1($\text{C}_{16,18}$), 129.3($\text{C}_{15,19}$), 129.6(C_{11}), 132.9(C_8), 133.8(C_{14}), 134.1(C_{17}), 160.1(C_1), 163.4(C_3), 165.8(C_{20}), 192.5(C_{16}).



1-(2,5-dimethyl-4-phenylfuran-3-yl)ethanone (39): TLC R_f 0.31 (EA/cyclohexane 5%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 3H, H_{13}), 2.16 (s, 3H, H_6), 2.53 (s, 3H, H_{14}), 7.22–7.26 (m, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 7.31–7.37 (m, 1H, H_{10}), 7.37–7.43 (m, 2H, $\text{H}_{9,11}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.7(C_{13}), 14.3(C_{14}), 30.8(C_{16}), 120.8(C_1), 123.1(C_4), 127.4(C_{10}), 128.5($\text{C}_{9,11}$), 129.9($\text{C}_{8,12}$), 133.8(C_7), 147.0(C_2), 156.2(C_3), 196.2(C_5); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 237.0894 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$], calculated 237.0886.

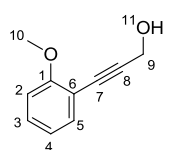
Procedures for the preparation of substrates 12, 13, 14, 15, 21, 23, 25, 27, 29 and 35aa:



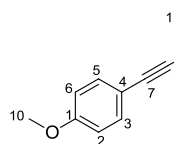
((pent-4-yn-1-yloxy)methyl)benzene: To a suspension NaH (60% wt, 13.08 mmol) in THF (12 mL) was added at 0°C a solution of 4-pentyn-1-ol (11.89 mmol) in THF (12 mL). The mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes, then benzyl bromide was added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Satd NH₄Cl solution was then added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 5 to 20%) gave the desired product (1.714 g, 84%) as a yellow oil. TLC *R_f* 0.33 (Cyclohexane/EA 5%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (tt, *J* = 7.1, 6.1 Hz, 2H, H₄), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 2.32 (tt, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H, H₃), 3.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₅), 4.52 (s, 2H, H₆), 7.26–7.32 (m, 5H, H₈₋₁₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.3(C₄), 28.7(C₃), 68.5(C₅), 68.7(C₆), 73.0(C₁), 84.0(C₂), 127.6(C₁₀), 127.7(C_{8,12}), 128.4(C_{9,11}), 148.5(C₇).

• General procedure for the synthesis of propargylic alcohols (47-49):

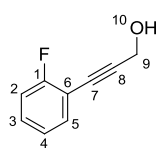
To a solution of propargyl alcohol (1.5 eq) and iodoarene (1.0 eq) in dry, degassed THF (2.8 mL/mmol) were added at room temperature PdCl₂(PPh₃)₂ (0.01 eq), CuI (0.02 eq) and DIPA (2.1 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature until completion (TLC monitored). The mixture was diluted with water and extracted with EA (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 20%) gave the desired products.



3-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (47): Yield: 90% (312 mg, 1.92 mmol from 2.14 mmol of 2-iodonaphthalene); yellow solid; TLC *R_f* 0.21 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (br s, 1H, H₁₁), 3.87 (s, 3H, H₁₀), 4.53 (s, 2H, H₉), 6.88 (m, 2H, H_{2,4}), 7.28 (m, 1H, H₃), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H₅); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃ δ): 51.9(C₉), 55.8(C₁₀), 82.0(C₈), 91.3(C₇), 110.6(C₃), 111.7(C₅), 120.5(C₄), 130.0(C₂), 133.8(C₆), 160.0(C₁).



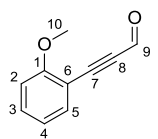
3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (48): Yield: 88% (305 mg, 1.88 mmol from 2.14 mmol of 1-iodo-4-methoxybenzene); orange solid; TLC *R_f* 0.17 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (brs, 1H, H₁₁), 3.81 (s, 3H, H₁₀), 4.48 (s, 2H, H₉), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{2,6}), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{3,5}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 51.8(C₉), 55.3(C₁₀), 85.7(C₈), 85.8(C₇), 114.0(C_{2,6}), 114.6(C_{3,5}), 133.2(C₄), 159.8(C₁).



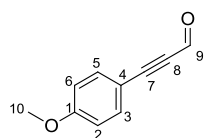
3-(2-fluorophenyl)prop-2-yn-1-ol (49): Yield: 89% (300 mg, 2.00 mmol from 2.25 mmol of 2-fluor-1-iodobenzene); orange oil; TLC R_f 0.24 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (brs, 1H, H_{10}), 4.53 (s, 2H, H_9), 7.04–7.13 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.27–7.35 (m, 1H, H_2), 7.43 (td, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H, H_4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.8(C_9), 79.2(C_8), 92.4(C_7), 111.1 (d, $J = 15.6$ Hz) (C_6), 115.6 (d, $J = 20.9$ Hz) (C_2), 124.0 (d, $J = 3.6$ Hz) (C_5), 130.3 (d, $J = 8.1$ Hz) (C_3), 133.7(C_4), 162.8 (d, $J = 251.6$ Hz) (C_1).

- **General procedure for the Swern oxidation (50-52):**

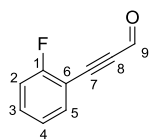
To a solution of oxalyl chloride (1.2 eq) in CH_2Cl_2 (2.25 mL/mmol) was slowly added at $\text{DMSO} - 78^\circ\text{C}$ (2.4 eq). Then stirred 15 minutes at the same temperature, and addition of a solution of propargylic alcohol (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (1.5 mL/mmol) via a cannula, and stirred 15 minutes. Then triethylamine (6.0 eq) was added at -78°C dropwisely and the resulting mixture was further stirred 50 minutes at room temperature. The mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 10%) gave the desired products.



3-(2-methoxyphenyl)propionaldehyde (50): Yield: 85%; yellow oil; TLC R_f 0.18 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H, H_{10}), 6.90–7.02 (m, 2H, $\text{H}_{2,4}$), 7.46 (ddd, $J = 8.5, 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H_3), 7.54 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H_5), 9.46 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 55.9(C_{10}), 92.5(C_8), 92.7(C_7), 108.6(C_6), 110.9(C_2), 120.8(C_4), 133.2(C_3), 135.4(C_5), 161.8(C_1), 176.9(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 183.0431 [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{Na}$], calculated 183.0417.



3-(4-methoxyphenyl)propionaldehyde (51): Yield: 84%; white solid; TLC R_f 0.24 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 3H, H_{10}), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 9.39 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 55.5(C_{10}), 88.8(C_8), 96.6(C_7), 111.2(C_4), 114.5($\text{C}_{2,6}$), 135.5($\text{C}_{3,5}$), 162.2(C_1), 176.8(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 183.0431 [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{Na}$], calculated 183.0417.

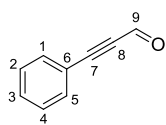


3-(2-fluorophenyl)propionaldehyde (52): Yield: 90%; yellow oil; TLC R_f 0.32 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (ddd, $J = 9.4, 8.4, 1.1$ Hz, 1H, H_4), 7.19 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, H_2), 7.45–7.53 (m, 1H, H_5), 7.58 (ddd, $J = 7.6, 7.0, 1.7$ Hz, 1H, H_3), 9.46 (s, 1H, H_9); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -106.5; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 88.2(C_8), 92.5 (d, $J = 2.9$ Hz) (C_7), 108.4 (d, $J = 15.2$ Hz) (C_6), 116.1 (d, $J = 20.4$ Hz) (C_2),

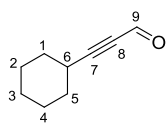
124.5 (d, $J = 3.5$ Hz) (C₃), 133.4 (d, $J = 8.3$ Hz) (C₅), 134.9(C₄), 163.8 (d, $J = 256.6$ Hz) (C₁), 176.6(C₉); HR-MS [M+H] 149.0407 [C₉H₆OF], calculated 149.0397.

• **General procedure for the aldehyde synthesis from alkynes 41 and 53-56:**

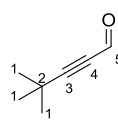
To a solution of alkyne (1.0 eq) in THF (2.5 mL/mmol) was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.1 eq) at -40°C, and stirred at the same temperature for 15 minutes. Then DMF (2.0 eq) was added at -40°C in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes (TLC monitored). It was then poured in a mixture Et₂O / KH₂PO₄ (aq) 10% (5 and 5 mL/mmol) and stirred vigorously. The layers were separated and aqueous layer was extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated at room temperature. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 10%) gave the desired product



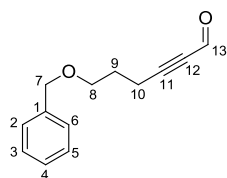
3-phenylpropionaldehyde (41): Yield: 87%; yellow oil; TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EA 10%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.45 (m, 2H, H_{2,4}), 7.47–7.53 (m, 1H, H₃), 7.59–7.63 (m, 2H, H_{1,5}), 9.42 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 88.5(C₈), 95.2(C₇), 119.5(C_{2,4}), 128.8(C_{1,5}), 131.4(C₃), 133.4(C₆), 176.9(C₉).



3-cyclohexylpropionaldehyde (54): Yield: 85%; yellow oil; TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EA 10%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28–1.41 (m, 3H, H_{2a,3a,4a}), 1.46–1.60 (m, 3H, H_{2b,3b,4b}), 1.67–1.77 (m, 2H, H_{1a,5a}), 1.81–1.91 (m, 2H, H_{1b,5b}), 2.60 (tt, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H, H₆), 9.20 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 24.6(C₃), 25.6(C_{2,4}), 29.3(C_{1,5}), 31.4(C₆), 81.6(C₈), 102.9(C₇), 177.5(C₉).



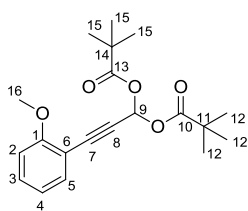
4,4-dimethylpent-2-ynal (55): Yield: 80%; colorless oil; TLC R_f 0.56 (Cyclohexane/EA 5%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H, H₁), 9.19 (s, 1H, H₅); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 28.0(C₁), 29.9(C₂), 80.2(C₄), 106.4(C₃), 177.6(C₅).



6-(benzyloxy)hex-2-ynal (56): Yield: 85%; yellowish oil; TLC R_f 0.24 (Cyclohexane/EA 10%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (tt, $J = 7.1, 5.9$ Hz, 2H, H₉), 2.56 (td, $J = 7.1, 0.7$ Hz, 2H, H₁₀), 3.57 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H₈), 4.52 (s, 2H, H₇), 7.27–7.39 (m, 5H, H_{2,6}), 9.15 (s, 1H, H₁₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 16.1(C₉), 27.8(C₁₀), 68.1(C₈), 73.1(C₇), 81.8(C₁₂), 98.6(C₁₁), 127.7(C_{2,4,6}), 128.5(C_{3,5}), 138.2(C₁), 177.3(C₁₃).

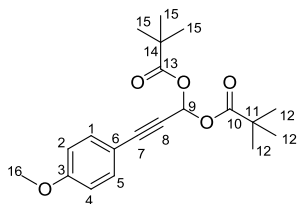
- **General procedure A for propargylic *gem*-dipivalates synthesis (42d-e):**

To the propargylic aldehyde (1.0 eq) was added pivalic anhydride (7.0 eq). The mixture was cooled down to -10°C and 1 drops of H₂SO₄ (98%) was added. The mixture was stirred at 0°C till completion (TLC monitored, 30 minutes to 2 hours). Water was added to the reaction mixture and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with satd NaSO₃H solution, ammonia (aq. 35%), water, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 5 or *n*-pentane/Et₂O 2.5% for tolyl substrates) gave the desired products.



3-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1,1-diyl bis pivalate (42d): Yield: 30% (89.4 mg, 0.258 mmol from 0.874 mmol of 3-(2-methoxyphenyl)propionaldehyde); colorless oil; TLC *R_f* 0.40 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 18H, H_{12,15}), 3.87 (s, 3H, H₁₆), 6.85 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H₂), 6.89 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.33 (ddd,

J = 8.4, 7.5, 1.8 Hz, 1H, H₃), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H₅), 7.54 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.9(C_{12,15}), 38.8(C_{11,14}), 55.8(C₁₆), 80.5(C₉), 83.0(C₇), 85.8(C₈), 110.4(C₆), 110.8(C₂), 120.4(C₄), 130.9(C₅), 134.2(C₃), 160.6(C₁), 175.7(C_{10,13}); HR-MS [M+Na] 369.1642 [C₂₀H₂₆O₅Na], calculated 369.1672.

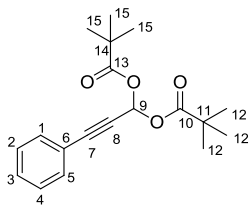


3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1,1-diyl bis pivalate (42e): Yield: 54% (164.5 mg, 0.475 mmol from 0.885 mmol of 3-(4-methoxyphenyl)propionaldehyde); white solid; TLC *R_f* 0.48 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 18H, H_{12,15}), 3.81 (s, 3H, H₁₆), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{2,4}), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz,

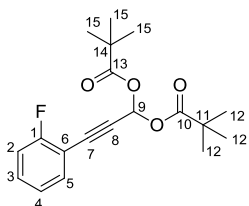
2H, H_{1,5}), 7.46 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.9(C_{12,15}), 38.8(C_{11,14}), 55.4(C₁₆), 80.5(C₉), 80.7(C₇), 86.5(C₈), 113.1(C₆), 114.0(C_{2,4}), 133.7(C_{1,5}), 160.4(C₃), 175.8(C_{10,13}); mp ≈ 65-67°C; HR-MS [M+Na] 369.1681 [C₂₀H₂₆O₅Na], calculated 369.1672.

- **General procedure B for propargylic *gem*-dipivalates synthesis (42b and 42f-j):**

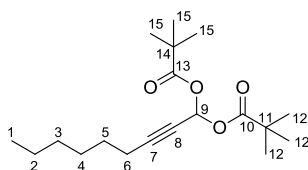
To the propargylic aldehyde (1.0 eq) was added pivalic anhydride (1.5 eq). The mixture was cooled down to 0°C and 3 drops of H₂SO₄ (98%) were added. The mixture was stirred at 0°C till completion (TLC monitored, 30 minutes to 1 hour). Water was added to the reaction mixture and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with satd NaSO₃H solution, ammonia (aq. 35%), water, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 5 to 10%) gave the desired products.



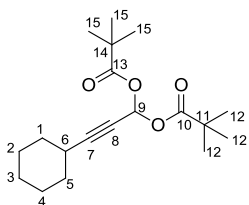
3-phenylprop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (42b): Yield: 72% (1.761 g, 5.530 mmol from 7.680 mmol of 3-phenylpropionaldehyde); yellow solid; TLC R_f 0.63 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 7.29–7.40 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,9}$), 7.45–7.53 (m, 3H, $\text{H}_{1,3,5}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8($\text{C}_{12,15}$), 38.8($\text{C}_{11,14}$), 80.4(C_9), 81.9(C_8), 86.4(C_7), 121.2(C_3), 128.3($\text{C}_{2,4}$), 129.4($\text{C}_{1,5}$), 132.2(C_6), 175.7($\text{C}_{10,13}$); mp \approx 48–50°C; HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 339.1540 [$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 339.1567.



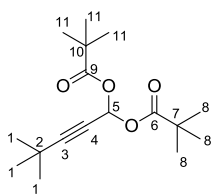
3-(2-fluorophenyl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (42f): Yield: 55% (320.0 mg, 0.957 mmol from 1.755 mmol of 3-(2-fluorophenyl)propionaldehyde); yellow oil; TLC R_f 0.60 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 7.04–7.15 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.31–7.40 (m, 1H, H_2), 7.48 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H, H_4), 7.50 (s, 1H, H_6); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -108.9; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8($\text{C}_{12,15}$), 38.8($\text{C}_{11,14}$), 79.9(C_9), 80.2(C_8), 86.9 (d, $J = 2.9$ Hz) (C_7), 109.9 (d, $J = 15.5$ Hz) (C_6), 115.7 (d, $J = 20.5$ Hz) (C_2), 124.0 (d, $J = 3.5$ Hz) (C_5), 131.3 (d, $J = 8.1$ Hz) (C_3), 134.0(C_4), 163.1 (d, $J = 253.7$ Hz) (C_1), 175.7($\text{C}_{10,13}$); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 357.1528 [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{FNa}$], calculated 357.1473.



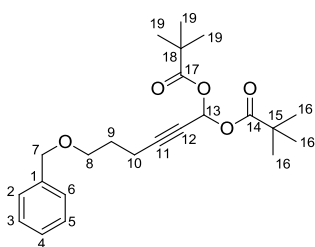
non-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (42g): Yield: 74% (1.725 g, 5.317 mmol from 7.199 mmol of non-2-ynal); yellowish oil; TLC R_f 0.69 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_1), 1.21 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 1.24–1.44 (m, 6H, $\text{H}_{2,4}$), 1.46–1.59 (m, 2H, H_5), 2.24 (td, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H, H_6), 7.22 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1(C_1), 18.7(C_2), 22.6(C_3), 26.8($\text{C}_{12,15}$), 28.0(C_4), 28.4(C_5), 31.3(C_6), 38.7($\text{C}_{11,14}$), 73.5(C_7), 80.2(C_9), 88.3(C_8), 175.8($\text{C}_{10,13}$); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 347.2172 [$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$], calculated 347.2193.



3-cyclohexylprop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (42h): Yield: 75% (888.0 mg, 2.754 mmol from 3.671 mmol of 3-cyclohexylpropionaldehyde); colorless oil; TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EA 5%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 1.26–1.36 (m, 3H, $\text{H}_{2a,3a,4a}$), 1.40–1.53 (m, 3H, $\text{H}_{2b,3b,4b}$), 1.63–1.72 (m, 2H, $\text{H}_{1a,5a}$), 1.74–1.83 (m, 2H, $\text{H}_{1b,5b}$), 2.42 (tt, $J = 8.9, 3.9$ Hz, 1H, H_6), 7.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.7(C_3), 25.8($\text{C}_{2,4}$), 26.8($\text{C}_{12,15}$), 28.8($\text{C}_{1,5}$), 32.0(C_6), 38.7($\text{C}_{11,14}$), 73.5(C_7), 80.3(C_9), 92.0(C_8), 175.8($\text{C}_{10,13}$); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 345.2056 [$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 345.2036.

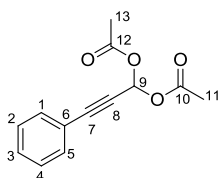


4,4-dimethylpent-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (42i): Yield: 78% (1.051 g, 3.546 mmol from 4.539 mmol of 4,4-dimethylpent-2-ynal); white solid; TLC R_f 0.41 (Cyclohexane/EA 5%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 18H, $\text{H}_{8,11}$), 1.23 (s, 9H, H_1), 7.25 (s, 1H, H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8($\text{C}_{8,11}$), 27.4(C_1), 30.4(C_2), 38.7($\text{C}_{7,10}$), 72.0(C_3), 80.2(C_5), 95.9(C_4), 175.8($\text{C}_{6,9}$); mp \approx 38-40°C; HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 319.1898 [$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 319.1880.

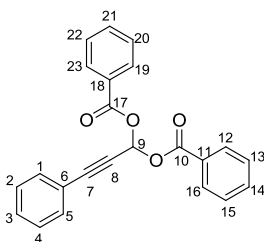


6-(benzyloxy)hex-2-yne-1,1-diyl bis pivalate(42j): Yield: 43% (166.0 mg, 0.427 mmol from 0.989 mmol of 6-(benzyloxy)hex-2-ynal); colorless oil; TLC R_f 0.59 (Cyclohexane/EA 20%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 18H, $\text{H}_{16,19}$), 1.84 (quint, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_9), 2.39 (td, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H, H_{10}), 3.55 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_8), 4.50 (s, 2H, H_7), 7.21 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{13}), 7.26–7.30 (m, 1H, H_4), 7.31–7.38 (m, 4H, $\text{H}_{2,3,5,6}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 15.6(C_9), 26.8($\text{C}_{16,19}$), 28.2(C_{10}), 38.7($\text{C}_{15,18}$), 68.6(C_8), 73.1(C_7), 73.8(C_{11}), 80.2(C_{13}), 87.5(C_{12}), 127.7($\text{C}_{2,4,6}$), 128.4($\text{C}_{3,5}$), 138.4(C_1), 175.8($\text{C}_{14,17}$); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 411.2115 [$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{FNa}$], calculated 411.2142.

- **Synthesis of *gem*-diacetate and *gem*-dibenzoate:**



3-phenylprop-2-yne-1,1-diyl bis acetate (42a): To 3-phenylpropionaldehyde (11.5 mmol) was added at 0°C acetic anhydride (17.3 mmol). Then addition of 4 drops of concentrated sulfuric acid at the same temperature. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Water was then added to the mixture and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with satd NaHCO_3 solution, brine, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product (2.261 g, 84%) as a yellow oil. TLC R_f 0.16 (EA/Cyclohexane 10%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 6H, $\text{H}_{11,13}$), 7.29–7.40 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,9}$), 7.45–7.53 (m, 3H, $\text{H}_{1,3,5}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 20.7($\text{C}_{11,13}$), 80.1(C_7), 81.5(C_9), 86.8(C_8), 120.9(C_3), 128.4($\text{C}_{1,5}$), 129.6($\text{C}_{2,4}$), 132.2(C_6), 168.2($\text{C}_{10,12}$).

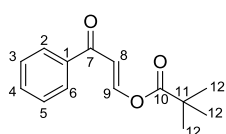


3-phenylprop-2-yne-1,1-diyl bis benzoate (42c): To 3-phenylpropionaldehyde (3.84 mmol) was added benzoic anhydride (5.76 mmol) at 0°C and then a minimum of THF (0.5 mL) to obtain a solution. Then addition of 6 drops of concentrated sulfuric acid at the same temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Water was then added to the mixture and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with ammonia (aq. 35%), water, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash

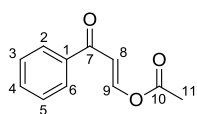
column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 5%) gave the desired product (223 mg, 16%) as an orange solid. TLC R_f 0.38 (EA/Cyclohexane 10%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.40 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,9}$), 7.44–7.50 (m, 4H, $\text{H}_{13,15,20,22}$), 7.53–7.57 (m, 2H, $\text{H}_{1,5}$), 7.58–7.62 (m, 2H, $\text{H}_{14,21}$), 8.03 (s, 1H, H_3), 8.10–8.17 (m, 4H, $\text{H}_{12,16,19,23}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 81.1(C_9), 81.7(C_7), 87.1(C_8), 121.0(C_3), 128.4($\text{C}_{1,5}$), 128.6($\text{C}_{13,15,20,22}$), 128.7($\text{C}_{12,16,19,23}$), 129.6($\text{C}_{2,4}$), 130.3($\text{C}_{12,16}$), 132.2(C_6), 133.9(C_{11}), 164.0($\text{C}_{10,17}$); mp \approx 108–110°C; HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 379.0952 [$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 379.0941.

- **General procedure for $[(\text{PPh}_3)\text{Au}\cdot\text{MeCN}]\text{H}_3\text{POM}$ (A) catalyzed transformation of propargyl *gem*-dicarboxylates into (*E*)-3-oxo-enones:**

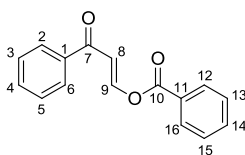
To a solution of the *gem*-diesters **42** (0.3 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added catalyst **1** (2 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min or at 45°C until completion of the reaction (monitored by TLC). The reaction mixture was then evaporated and the crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA). Caution compounds **9** are sensitive to hydrolysis on silica gel.



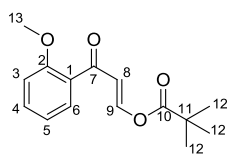
(*E*)-3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl pivalate (43b): Yield: 73% (53.7 mg, 0.231 mmol from 0.316 mmol); yellow oil; TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 9H, H_{12}), 6.81 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_8), 7.44–7.50 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.54–7.59 (m, 1H, H_4), 7.90–7.94 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 8.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 26.8(C_{12}), 39.0(C_{11}), 109.9(C_8), 128.4($\text{C}_{3,5}$), 128.7($\text{C}_{2,6}$), 133.0(C_4), 138.0(C_1), 151.0(C_9), 174.6(C_{10}), 190.5(C_7); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 255.0980 [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$], calculated 255.0992.



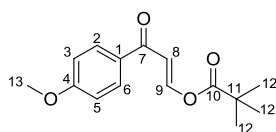
(*E*)-3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl acetate (43a): Yield: 40% (32.7 mg, 0.172 mmol from 0.431 mmol); yellow oil; TLC R_f 0.43 (EA/cyclohexane 20%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H, H_{11}), 6.79 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_8), 7.43–7.50 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.54–7.60 (m, 1H, H_4), 7.88–7.93 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 8.40 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 20.7(C_{11}), 110.0(C_8), 128.3($\text{C}_{3,5}$), 128.7($\text{C}_{2,6}$), 133.0(C_4), 137.9(C_1), 150.3(C_9), 167.0(C_{10}), 190.4(C_7).



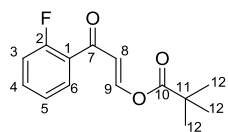
(*E*)-3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl benzoate (43c): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_8), 7.40–7.54 (m, 5H, $\text{H}_{3,5,13-15}$), 7.55–7.66 (m, 3H, $\text{H}_{4,12,16}$), 8.09–8.15 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 8.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H_9).



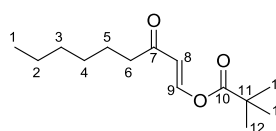
(E)-3-(2-Methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl pivalate (43d): Yield: 71% (45.1 mg, 0.172 mmol from 0.242 mmol); colorless oil; TLC R_f 0.41 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H, H_{12}), 3.88 (s, 3H, H_{13}), 6.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H_8), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_3), 7.00 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H, H_5), 7.44 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.7$ Hz, 1H, H_4), 7.55 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, H_6), 8.24 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8(C_{12}), 38.9(C_{11}), 55.7(C_{13}), 111.6(C_8), 114.7(C_3), 120.7(C_5), 128.7(C_1), 130.1(C_4), 133.0(C_6), 150.4(C_9), 157.9(C_2), 174.7(C_{10}), 192.6(C_7); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 285.1109 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 285.1097.



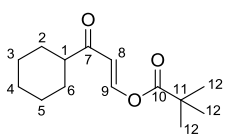
(E)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl pivalate (43e): Yield: 65% (48.9 mg, 0.188 mmol from 0.289 mmol); colorless oil; TLC R_f 0.42 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 9H, H_{12}), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 6.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_8), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 8.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8(C_{12}), 38.9(C_{11}), 55.5(C_{13}), 109.4(C_8), 113.8($\text{C}_{3,5}$), 130.6($\text{C}_{2,6}$), 130.7(C_1), 150.2(C_9), 163.5(C_4), 174.6(C_{10}), 188.6(C_7); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 285.1116 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 285.1097.



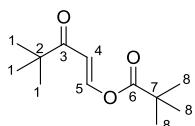
(E)-3-(2-Fluorophenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl pivalate (43f): Yield: 72% (53.9 mg, 0.215 mmol from 0.299 mmol); yellow oil; TLC R_f 0.58 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 9H, H_{12}), 6.70 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 1H, H_8), 7.13 (ddd, $J = 10.7, 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H_3), 7.23 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H_5), 7.44–7.55 (m, 1H, H_4), 7.76 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, H_6), 8.37 (dd, $J = 12.3, 1.4$ Hz, 1H, H_9); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -111.4; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8(C_{12}), 39.0(C_{11}), 113.5 (d, $J = 6.9$ Hz) (C_8), 116.6 (d, $J = 23.0$ Hz) (C_3), 124.5 (d, $J = 3.3$ Hz) (C_5), 126.7 (d, $J = 13.0$ Hz) (C_1), 130.7 (d, $J = 1.7$ Hz) (C_4), 134.1 (d, $J = 8.8$ Hz) (C_6), 151.2(C_9), 161.1 (d, $J = 253.2$ Hz) (C_2), 174.6(C_{10}), 188.7 (d, $J = 1.6$ Hz) (C_7); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 273.0893 [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{FNa}$], calculated 273.0897.



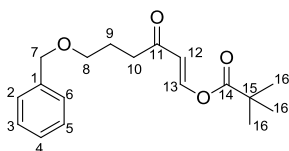
(E)-3-Oxonon-1-en-1-yl pivalate (43g): Yield: 57% (42.1 mg, 0.176 mmol from 0.308 mmol); yellow oil; TLC R_f 0.25 (Cyclohexane/EA 5%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_1), 1.27 (s, 9H, H_{12}), 1.27–1.36 (m, 6H, $\text{H}_{2,4}$), 1.62 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_5), 2.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_6), 6.02 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_8), 8.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1(C_1), 22.5(C_2), 24.3(C_3), 26.8(C_{12}), 29.0(C_4), 31.6(C_5), 39.0(C_{11}), 40.9(C_6), 114.1(C_8), 149.0(C_9), 174.8(C_{10}), 200.1(C_7); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 263.1594 [$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$], calculated 263.1618.



(E)-3-Cyclohexyl-3-oxoprop-1-en-1-yl pivalate (43h): Yield: 75% (55.2 mg, 0.232 mmol from 0.310 mmol); colorless oil; TLC R_f 0.44 (Cyclohexane/EA 10%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H, H_{12}), 1.28–1.44 (m, 5H, $\text{H}_{3,4a,5}$), 1.65–1.72 (m, 1H, H_{4b}), 1.76–1.87 (m, 4H, $\text{H}_{2,6}$), 2.42 (tt, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H, H_1), 6.08 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_8), 8.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_9); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 25.7($\text{C}_{3,5}$), 25.8(C_4), 26.8(C_{12}), 28.7($\text{C}_{2,6}$), 39.0(C_{11}), 49.4(C_1), 112.3(C_8), 148.9(C_9), 174.8(C_{10}), 203.0(C_7); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 261.1481 [$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$], calculated 261.1461.



(E)-4,4-Dimethyl-3-oxopent-1-en-1-yl pivalate (43i): Yield: 70% (50.1 mg, 0.236 mmol from 0.337 mmol); white solid; mp = 97-99°C; TLC R_f 0.55 (Cyclohexane/EA 10%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (s, 9H, H_1), 1.27 (s, 9H, H_8), 6.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_4), 8.29 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 26.2(C_1), 26.8(C_8), 38.9(C_6), 43.4(C_2), 108.1(C_4), 149.6(C_5), 174.7(C_6), 204.5(C_3); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 235.1339 [$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$], calculated 235.1305.



(E)-6-(Benzyloxy)-3-oxohex-1-en-1-yl pivalate (43j): Yield: 82% (64.5 mg, 0.211 mmol from 0.257 mmol); colorless oil; TLC R_f 0.33 (Cyclohexane/EA 20%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H, H_{16}), 1.95 (tt, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 2H, H_9), 2.67 (t, $J = 7.2$, 2H, H_{10}), 3.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_{11}), 4.49 (s, 2H, H_7), 6.02 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_{12}), 7.25–7.37 (m, 5H, H_{2-6}), 8.27 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_{13}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 24.1(C_9), 26.8(C_{16}), 37.3(C_{10}), 39.0(C_{15}), 69.2(C_8), 72.9(C_7), 114.1(C_{12}), 127.6(C_4), 127.7($\text{C}_{2,6}$), 128.4($\text{C}_{3,5}$), 138.4(C_1), 149.2(C_{13}), 174.7(C_{14}), 199.5(C_{11}); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 327.1548 [$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 327.1567.

Chapitre III :

Développement de nouveaux
catalyseurs de type NHC-Au^{I/III} pour
une catalyse orientée

Chapitre 3 : Développement de nouveaux catalyseurs de type NHC-Au^{I/III} pour une catalyse orientée

1 Les ligands de type NHC en catalyse à l'or

1.1 Emergence des NHCs en catalyse à l'or

Le développement des carbènes remonte à 1964, avec la découverte du premier complexe carbène-métal de transition stable par Fischer.¹¹¹ Quelques années plus tard, les groupes de Wanzlick et Öfele publiaient de façon indépendante les premiers complexes NHC-métaux de transition.¹¹²

C'est bien plus tard que l'engouement pour ce type de ligand est apparu, grâce aux travaux d'Arduengo, avec l'isolement du premier carbène libre stable de type NHC (Schéma 105).²⁰ Ces travaux ont permis l'émergence de nombreux complexes NHC-métaux de transition, par simple complexation d'un carbène de type NHC libre stable sur le métal.

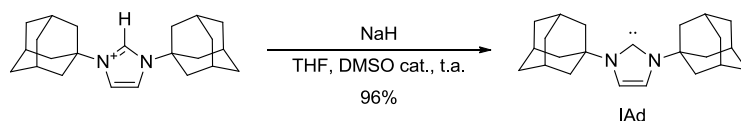


Schéma 105 : Isolement du premier NHC libre stable (IAd)

Par la suite, de nombreux groupes ont contribué au développement des précurseurs de carbènes NHCs, par la mise au point de voies de synthèse multiples, donnant accès à différents types de structures comme les sels de formamidinium, de thiazolium ou encore de phosphazidinium (Schéma 106).²² Ces différences de structure des NHCs induisent des propriétés électroniques (plus ou moins σ -donneur et π -accepteur) et stériques différentes.

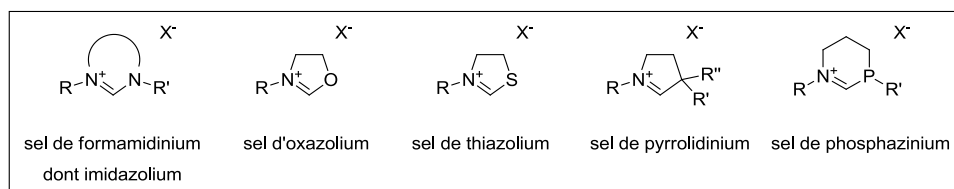


Schéma 106 : Différentes structures de précurseurs de NHCs

¹¹¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1964**, 580–581.

¹¹² (a) Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42–43. (b) Wanzlick, H.-W.; Schonherr, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 141–142.

En catalyse à l'or, les NHCs utilisés sont très souvent les NHCs de type imidazole. Cela est probablement lié au fait que le premier NHC isolé par le groupe d'Arduengo était de type imidazole (IAd), et la chimie organométallique qui en a résulté s'est donc développée avec ce type de NHC. Nous nous intéresserons donc à ce type de ligand NHC pour la catalyse à l'or, ainsi nous pourrons comparer nos résultats plus facilement avec la littérature.

1.1.1 Préparation des sels d'imidazolium, précurseurs des NHCs

Il existe plusieurs méthodes de préparation des sels d'imidazolium, précurseurs de NHCs.²² L'application d'une méthode par rapport à une autre dépend principalement de la structure recherchée. Ainsi, pour un imidazolium symétrique, avec les substituants des atomes d'azote identiques, la synthèse s'effectue plutôt par cyclisation d'une 1,2-diimine (Schéma 107).

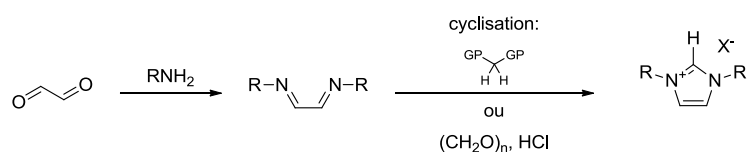


Schéma 107 : Préparation d'imidazolium symétrique²²

Si l'on souhaite obtenir des imidazolium dissymétrique, cette méthode est valable, à condition de contrôler les condensations successives des amines sur le glyoxal. Une autre méthode permet aussi une dissymétrisation par substitution directe sur une unité imidazole (Schéma 108).

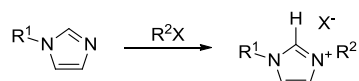


Schéma 108 : Préparation d'imidazolium dissymétrique par substitution d'imidazole

Les NHCs de type benzimidazole, ainsi que ceux de type dihydroimidazole, que nous incluons dans cette catégorie de carbène, sont respectivement préparés à partir de composés 1,2-diaminobenzène ou 1,2-diamine, par simple cyclisation à l'aide d'un orthoester (méthode 1, Schéma 109). Cette cyclisation est possible avec d'autre agent de cyclisation, comme pour les imidazoliums, mais il faut dans ce cas ajouter une étape d'oxydation pour arriver au benzimidazolium (méthode 2, Schéma 109).

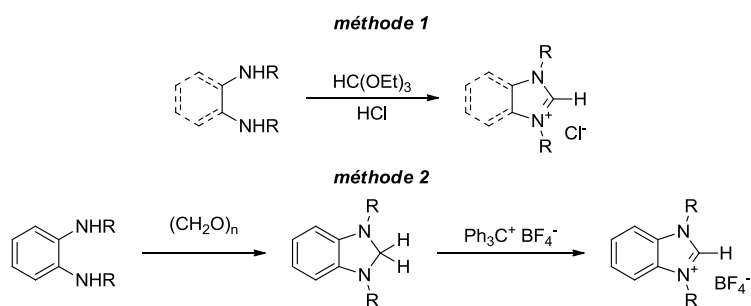


Schéma 109 : Préparation de benzimidazolium²²

Ces méthodes ne représentent bien sûr qu'une partie de toutes les synthèses possibles envisageables. Elles montrent cependant que les outils dont nous disposons pour moduler les structures des hétérocycles sont multiples et complémentaires.

1.1.2 L'association des ligands NHCs et de l'or

L'accès à ces complexes NHC-Au a fait l'objet de nombreuses recherches, ce qui a conduit à plusieurs méthodes de synthèse, permettant d'obtenir une large gamme de complexes. La première est celle de la complexation du NHC libre sur le centre métallique, développée par Arduengo. Cependant, cette synthèse à partir des NHCs libres nécessite des précautions particulières. En effet, si le NHC libre peut être isolé, il n'en reste pas moins très sensible à son environnement (air, eau, ...) et doit être manipulé dans une atmosphère contrôlée (boîte à gant).

Pour s'affranchir de telles conditions opératoires contraignantes, il est aussi possible de former directement le complexe NHC-Au à partir du sel d'imidazolium correspondant (Schéma 110). En effet, le NHC peut être généré *in situ* par déprotonation avec une base forte et ensuite être complexé au métal sans être isolé. Cette méthode a déjà été utilisée dans le cas de bis-NHCs de rhodium.¹¹³ Il est aussi possible d'utiliser une base faible, par exemple de type carbonate. Dans ce cas, le précurseur de NHC forme dans un premier temps un complexe avec l'or, ce qui a pour effet de diminuer le pK_a du sel d'imidazolium ($pK_a(\text{imidazolium}) \approx 24$ dans le DMSO¹¹⁴), qui après déprotonation mène au NHC-Au correspondant.¹¹⁵

¹¹³ Khramov, D. M.; Boydston, A. J.; Bielawski, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6186–6189.

¹¹⁴ Alder, R. W.; Allen, P. R.; Williams, S. J. *Chem. Commun.* **1995**, *12*, 1267–1268.

¹¹⁵ Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M. C. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5642–5644.

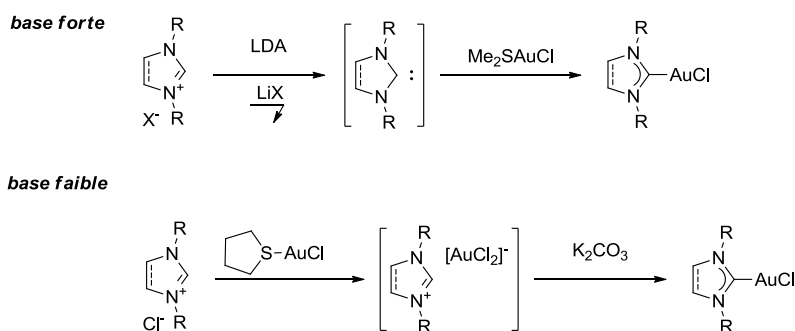


Schéma 110 : Synthèse des NHC-Au en présence d'une base faible ou forte

Ces méthodes, qui utilisent une base faible ou forte pour déprotoner *in situ* le précurseur de NHC, sont donc plus pratiques que le recours au NHC libre. Cependant, elles sont tout de même moins utilisées que la méthode appelée « voie Ag_2O » qui est la plus représentée dans la littérature (environ 70% des publications). Cette voie de synthèse consiste à former un intermédiaire carbène d'argent qui est isolé, puis de le transmétaller pour aboutir au NHC d'or (Schéma 111).¹¹⁶

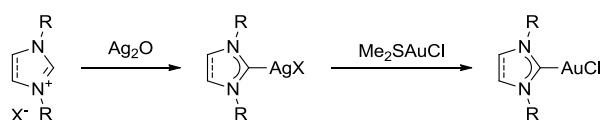


Schéma 111 : Synthèse des NHC-Au par la voie Ag_2O

Nous avons donc à notre disposition différentes voies d'accès aux complexes NHC-Au, une fois les sels d'imidazolium envisagés entre nos mains.

Il est aussi à noter que les complexes NHCs d'or(III) sont très peu utilisés en catalyse pour la synthèse organique. La seule application à notre connaissance d'un tel complexe d'or(III) est celle reportée par notre groupe en 2014, pour le réarrangement d'alcynoxiranes en cyclopenténones (Schéma 21). Pourtant, de nombreuses méthodes ont été développées pour accéder facilement à ces complexes NHCs d'or(III). Ainsi, modifier le degré d'oxydation du métal des NHCs d'or permet d'obtenir des propriétés catalytiques qui peuvent être différentes grâce aux différentes affinités (carbophilie contre oxophilie, cf chapitre 1) que possèdent les degrés d'oxydation I et III de l'or (Schéma 1).² Pour les complexes NHC-Au, cette modification du degré d'oxydation s'effectue de manière simple et facile, par oxydation d'un complexe NHC-Au^IX (X = Cl, Br) en complexe NHC-Au^{III}X₃, à l'aide d'un oxydant adapté (PhICl_2 pour les chlorures d'or ou CsBr_3 pour les bromures d'or par exemple).¹¹⁷ Ces oxydations conduisent à des complexes *trans*, car les halogènes se placent de

¹¹⁶ Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561–3598.

¹¹⁷ (a) Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Bonura, A. T.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 394–402. (b) Kriechbaum, M.; Otte, D.; List, M.; Monkowius, U. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 8781–8791.

manière à compléter la sphère de coordination de l'or pour obtenir une configuration plan carrée (Schéma 112).

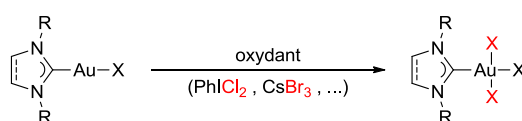


Schéma 112 : Oxydation *trans* pour la formation des NHCs d'or(III)

Plus récemment, Toste *et al.* ont mis au point une méthode d'oxydation conduisant à des complexes *cis*, par addition oxydante d'un complexe d'or(I) sur un biphénylène.¹¹⁸ Cette méthode a permis une nouvelle approche de l'oxydation des complexes d'or(I), en aboutissant à des complexes possédant un encombrement stérique plus important (Schéma 113).

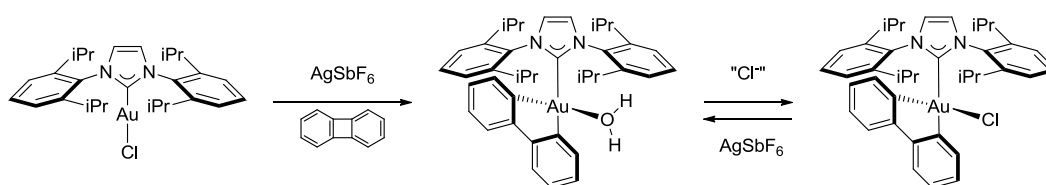


Schéma 113 : Oxydation *cis* d'un NHC d'or(I) en NHC d'or(III)¹¹⁸

Au-delà du degré d'oxydation, le contre-ion peut aussi être modifié et mener à des réactivités distinctes des complexes NHC-or (I ou III). La modification de ce dernier est aussi un paramètre important dans l'étude des NHCs d'or, puisqu'il peut modifier la réactivité du catalyseur, ainsi que la sélectivité d'une réaction. Ce facteur peut être étudié par échange *in situ* du contre-ion, ou pré-échange (voir chapitre 1 : Les contre-ions).

1.1.3 Vers de nouveaux catalyseurs d'or NHC-Au

En plus des effets électroniques et stériques qui permettent aux NHCs de se distinguer des autres ligands de type phosphoré, la structure des NHCs peut subir de nombreuses modifications en différents endroits du squelette imidazole. Il est ainsi possible d'apporter des variations structurales au niveau de la substitution des atomes d'azote et de l'hétérocycle,²² ou encore d'agir directement sur le métal, en modifiant son degré d'oxydation ou le contre-ion (Schéma 114).

¹¹⁸ Wu, C.-Y.; Horibe, T.; Jacobsen, C. B.; Toste, F. D. *Nature* **2015**, *517*, 449–454.

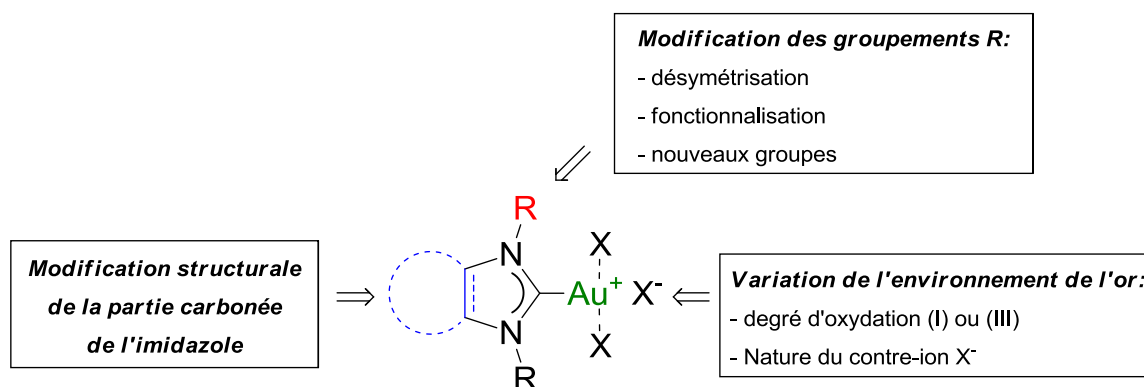


Schéma 114 : Différentes options pour modifier la structures des ligands NHCs

Toutefois, avant de discuter des modifications des NHCs, il est important de définir un paramètre essentiel des NHCs : le volume d'encombrement ($\%V_{\text{bur}}$). Ce paramètre nous permettra de pouvoir comparer les NHCs entre eux d'un point de vue stérique.

1.2 Définition de l'outil « burried volume » ($\%V_{\text{bur}}$)

Une des caractéristiques des ligands NHCs est l'encombrement qu'ils imposent au métal. Si l'on compare avec des ligands phosphines, où les substituants du phosphore sont rejetés à l'opposé de l'or, le cas inverse apparaît avec les NHCs, où les substituants des atomes d'azote sont orientés vers le métal. La longueur de la liaison C–Au (entre 1,94 Å et 2,00 Å)¹¹⁹ est aussi en partie responsable de l'encombrement, car elle est plus courte que la liaison P–Au (entre 2,23 Å et 2,25 Å) (Schéma 115).¹²⁰

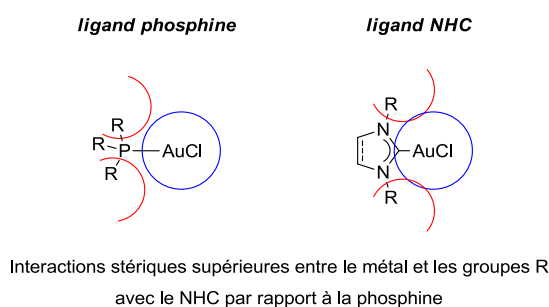


Schéma 115 : Encombrement stérique de l'or avec un ligand phosphine et un NHC

Ce facteur stérique, en combinaison avec un effet électronique, apporte au métal une stabilisation et une amélioration des capacités catalytiques. Suivant la dimension des groupements portés par les atomes d'azote, l'or peut donc être plus ou moins encombré, et de fait, l'activité du catalyseur peut subir de profondes modulations (efficacité, sélectivité, ...).

¹¹⁹ Gaillard, S.; Bantreil, X.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2009**, 35, 6967–6971.

¹²⁰ Bowmaker, G. A.; Schmidbaur, H.; Krüger, S.; Rösch, N. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 1754–1757.

Pour évaluer cet encombrement, qui occupe donc une place importante dans le choix des ligands NHCs, une grandeur a été définie : le pourcentage de volume occupé par le ligand dans une sphère centrée sur le métal ($\%V_{\text{Bur}}$). Ce volume est calculé en définissant plusieurs paramètres, dont le rayon de la sphère (r) et la distance métal-carbone (d). Par la suite, Cavallo *et al.* ont développé une méthode de calcul qui permet de définir les valeurs de $\%V_{\text{Bur}}$ pour plusieurs ligands NHCs, avec une longueur de 2,10 Å pour cette valeur d . Voici quelques exemples pour les NHCs les plus communément utilisés en catalyse à l'or (Tableau 44).¹²¹

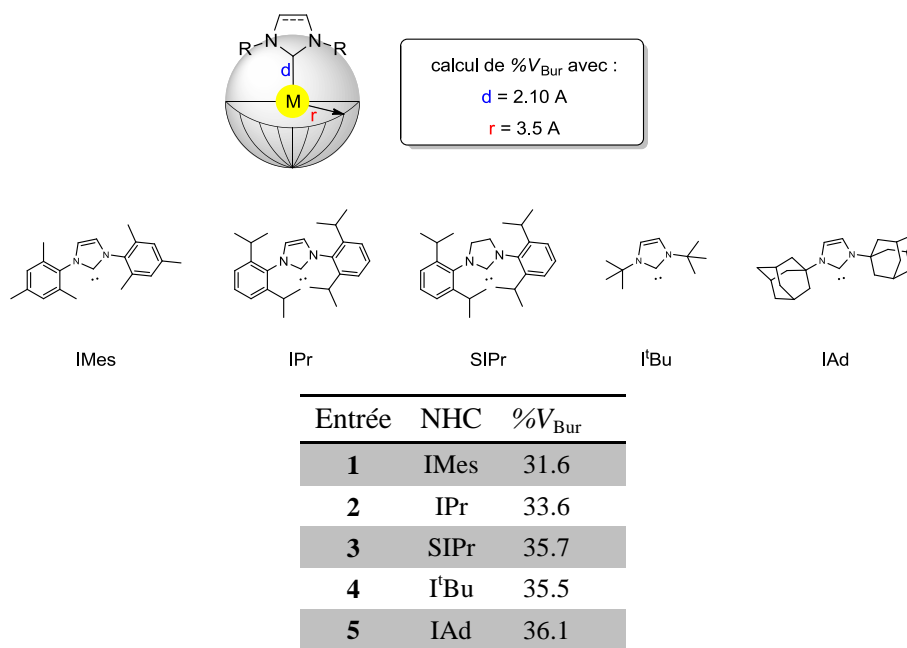


Tableau 44 : Représentation de la sphère utilisée pour les calculs de $\%V_{\text{Bur}}$ et valeurs pour quelques NHCs¹²¹

Ces valeurs ont été calculées pour une distance métal carbone fixe de 2,10 Å. Dans notre cas, pour les catalyseurs d'or, cette distance est inférieure (1,98 Å en moyenne). Cette distance ne pose cependant pas de problème, car elle est quasi constante d'un complexe d'or à l'autre.¹¹⁹ Par analogie, l'ordre de grandeur des $\%V_{\text{Bur}}$ reste donc le même, avec IMes qui est le moins encombré, puis IPr qui l'est un peu plus, SIPr et I^tBu qui sont d'un fort encombrement semblable, et IAd qui est le plus volumineux.

Cet outil qui permet de connaître l'encombrement stérique du catalyseur est nécessaire pour l'interprétation de résultats de catalyse où les effets électroniques seuls ne permettent pas de tirer de conclusion.

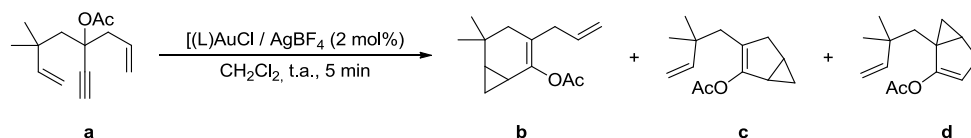
¹²¹ Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *13*, 1759–1766.

1.3 Modification des NHCs

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un choix très large de variations possibles pour pouvoir réaliser des NHCs « personnalisés ». Dans cette partie, nous allons rappeler quelques une de ces variations et leurs effets sur la réactivité.

1.3.1 Les substituants des atomes d'azote

La substitution des atomes d'azote du NHC est un facteur important pour les propriétés que l'on souhaite conférer au métal grâce au ligand. Dans la plupart des cas en catalyse à l'or, les NHCs sont symétriques et ne possèdent pas de fonctionnalité. Les groupements présents sur les atomes d'azote modulent alors l'activité et la sélectivité d'un catalyseur majoritairement par le facteur stérique. Ceci peut se remarquer dans une étude de Nolan, Malacria *et coll.* qui illustre bien cette influence. Le réarrangement d'un acétate propargylique et bis-homoallylique conduit à trois produits cycliques, et la sélectivité entre ces trois produits évolue en fonction de l'encombrement du ligand (Tableau 45).¹²²



Entrée	L	Yield b (%)	Yield c (%)	Yield d (%)
1	IMes	26	12	40
2	SIMes	23	9	40
3	IPr	30	12	42
4	SIPr	41	13	36
5	IAd	54	6	35

Tableau 45 : Sélectivité en fonction de l'encombrement du ligand NHC

Dans cette réaction de cycloisomérisation du substrat **a**, les produits obtenus sont au nombre de trois (**b**, **c** et **d**). Les résultats montrent que, quel que soit le ligand, le produit **c** est toujours minoritaire et est obtenu avec un rendement moyen d'environ 10%. En revanche, on observe bel et bien une relation entre l'encombrement du ligand (déterminé par le % V_{Bur} , Tableau 44) et la sélectivité pour les produits **b** et **d** ainsi que leur rendement. Pour les ligands IMes et SIMes (entrée 1 et 2), d'encombrement équivalent, les rendements sont très proches pour chaque produit, mais on observe une sélectivité pour le produit **d** d'environ 1,6 pour 1. En passant à un ligand plus encombré comme

¹²² Marion, N.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2006**, 19, 2048–2050.

IPr (entrée 3), le rendement en **d** reste le même (40%), mais celui en produit **b** augmente en atteignant 30% au lieu des 26 et 23% respectif pour IMes et SIMes. La sélectivité est toujours en faveur de **d**, mais baisse vers un rapport de 1,4 pour 1. Le ligand SIPr (entrée 4), qui possèdent un % V_{Bur} plus important, fait basculer la sélectivité de **d** vers **b**, même si celle-ci reste faible (environ 1,1 pour 1). L'utilisation de IAd, le plus encombrés parmi les ligands utilisés avec ses groupements adamantyles (entrée 5),¹²¹ renforce cette tendance avec un meilleur rendement pour ce produit **b** (54% contre 41%) et une meilleure sélectivité avec rapport de 1,5 pour 1.

A côté des nombreux complexes de NHC symétriques et non-fonctionnalisés, il existe quelques exemples différents. Entre autre, les atomes d'azote peuvent aussi être substitués par des groupements fonctionnalisés. Ainsi, plusieurs types de ligands, comme notamment des ligands bidentates, peuvent être générés par une fonctionnalisation avec un deuxième corps NHC ou bien des hétéroatomes coordinants. En 2010, Corma *et coll.* ont synthétisé un tel ligand bidentate pour la catalyse asymétrique, avec deux parties NHC pour chélater le métal. Le catalyseur d'or préparé avec ce ligand est binucléaire, avec un atome d'or pour chaque NHC (Schéma 116).¹²³

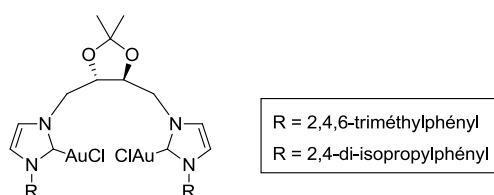
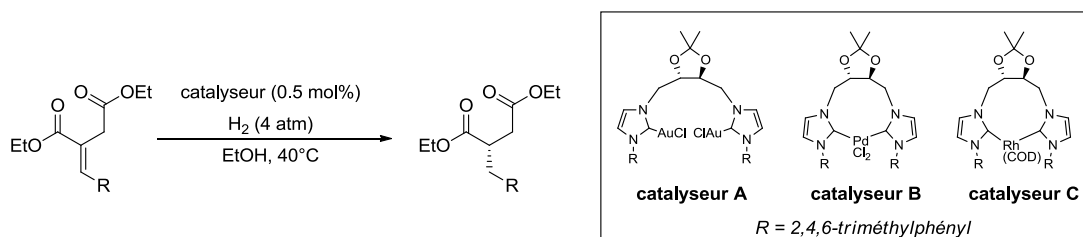


Schéma 116 : Complexes de types bis-NHC d'or

Ces complexes d'or ont été employés dans une réaction d'hydrogénation de dérivés de succinates. Ils ont fait preuve d'une bonne activité, et particulièrement le catalyseur pour lequel R = 2,4,6-triméthylphényle. Ce dernier a fourni des TOF très supérieurs à ceux des catalyseurs de rhodium et palladium avec le même ligand (entre 15 et 75 fois plus important). Il a aussi donné de très bons excès énantiomériques (supérieurs à 90%), même s'ils sont légèrement inférieurs à ceux obtenus avec les autres métaux (Tableau 46).

¹²³ Arnanz, A.; González-Arellano, C.; Juan, A.; Villaverde, G.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3001–3003.



Entrée	Catalyseur	R	TOF (h ⁻¹)	ee ^a (%) (<i>S</i>)
1	A	phényl	1250	90
2	B	phényl	17	98
3	C	phényl	16	99
4	A	naphthyl	150	95
5	B	naphthyl	2	> 95
6	C	naphthyl	10	> 95

^a ee déterminé par HPLC chirale

Tableau 46 : Hydrogénation de dérivés du succinate en catalyse à l'or et comparaison avec le palladium et le rhodium

Le groupe de Echavarren a aussi travaillé sur la fonctionnalisation des NHCs, avec un ligand possédant une fonction coordinante (ester) sur un des azotes de l'hétérocycle du NHC.¹²⁴ Ce ligand dissymétrique a permis une réaction de C–H insertion du diazoacétate d'éthyle sur le benzène par catalyse à l'or, avec une sélectivité opposée aux NHCs plus classiques (IPr, IMes, I^tBu) (Schéma 117).

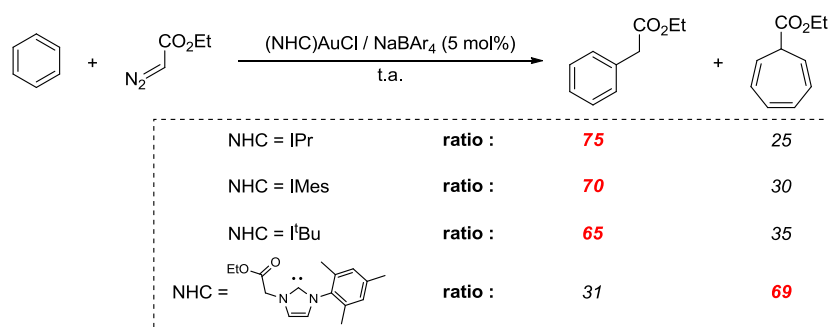


Schéma 117 : Différence de sélectivité entre le NHC(ester) et les NHCs classiques

Cette différence de sélectivité peut provenir de la coordination de l'ester au centre métallique lors de la formation du carbène d'or à partir du diazoacétate d'éthyle. Cela peut modifier les propriétés électroniques du catalyseur, qui est alors enrichi électroniquement, et conduire au changement de sélectivité (Schéma 118).

¹²⁴ Delgado-Rebollo, M.; Beltrán, A.; Prieto, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Pérez, J. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 9, 1380–1386.

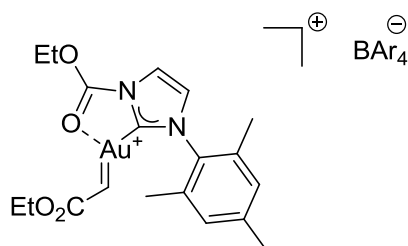


Schéma 118 : Intermédiaire catalytique supposé de la réaction d'insertion C-H¹²⁴

Il est aussi possible de modifier les propriétés physiques du catalyseur par le choix judicieux des substituants. C'est notamment ce qu'a réalisé le groupe de Joó à partir de 2010, avec des catalyseurs NHC-or solubles en milieu aqueux.¹²⁵ En s'inspirant des travaux de Lagune *et al.* sur les catalyseurs d'or aqua-solubles avec des ligands phosphorés,¹²⁶ il a incorporé des groupements sulfonates au NHC en fonctionnalisant les atomes azotes (Schéma 119).

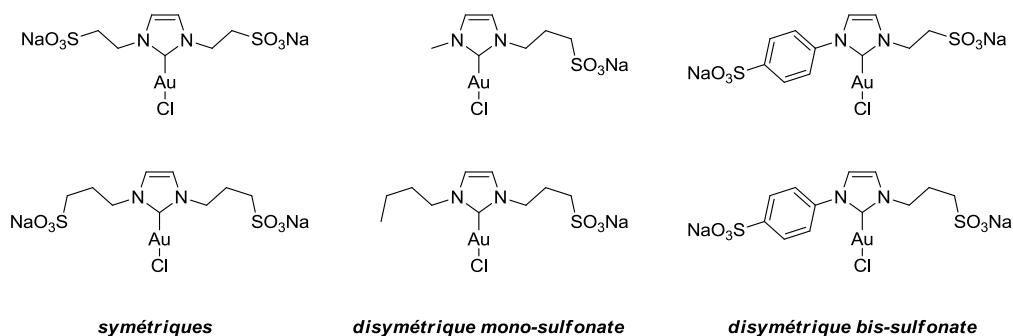


Schéma 119 : Différents types de complexes NHC-Au aqua-solubles développés par Joó *et al.*¹²⁵

Ces catalyseurs ont permis l'hydratation d'alcynes en solvant MeOH/H₂O (1/1), avec l'avantage de ne pas nécessiter d'additif acide comme c'est souvent le cas pour ce type de réaction. Et bien que le catalyseur soit soluble en milieu aqueux, le méthanol est nécessaire pour solubiliser les substrats qui ne le sont pas dans l'eau.

Comme nous venons de le voir dans ces quelques exemples, les atomes d'azote des NHCs sont ainsi très importants pour la fonctionnalisation des ligands, car ils permettent de diversifier les types de fonctions et donc les propriétés physiques et chimiques des catalyseurs. De plus, cette fonctionnalisation des azotes peut être effectuée de façon simple, pendant la synthèse du sel d'imidazolium (précurseur de NHC), ou par substitution nucléophile d'un imidazole, ou autre

¹²⁵ (a) Almássy, A.; Nagy, C. E.; Bényei, A. C.; Joó, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 2484–2490. (b) Czégéni, C. E.; Papp, G.; Kathó, A.; Joó, F. *J. Mol. Catal. A* **2011**, *340*, 1–8.

¹²⁶ (a) Sanz, S.; Jones, L. A.; Mohr, F.; Laguna, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 952–957. (b) Mohr, F.; Cerrada, E.; Laguna, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 644–648. (c) Mohr, F.; Sanz, S.; Tiekink, E. R. T.; Laguna, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 3084–3087.

méthode.²² Ces diverses possibilités laissent donc beaucoup de liberté et de flexibilité quant à la stratégie de synthèse de ces ligands.

1.3.2 Le cycle imidazole

Il est aussi possible de fonctionnaliser la partie carbonée du cycle imidazole des précurseurs de NHCs. Cette modification du squelette du NHC peut avoir une influence sur l'encombrement stérique du ligand en empêchant la rotation des substituants des atomes d'azote par exemple, mais l'effet le plus important est électronique, selon la nature de la transformation. En effet, les groupements introduits sur cette partie du ligand peuvent être de différentes natures : aromatiques, carbonées, électro-donneurs, attracteurs, ...

Ces variations sur les propriétés électroniques du ligand se transmettent au métal, ce qui implique des comportements différents pour les catalyseurs correspondants. Pour quantifier l'impact des différents groupes sur les NHCs, l'outil le plus utilisé est le paramètre électronique de Tolman (PET), initialement développé pour décrire les propriétés des ligands phosphines.¹²⁷ Le principe est de mesurer par spectroscopie infra-rouge la fréquence de vibration de la liaison C≡O dans un complexe [métal(CO)₃NHC]. Plus la densité électronique du centre métallique est importante, plus la liaison M-C_(CO) est forte (rétro-donation dans l'orbitale π*_{CO}) et plus la liaison CO est affaiblie. Ainsi, il est possible d'établir un classement entre les différents NHCs en fonction de la modification de la partie carbonée de l'hétérocycle. Nolan *et al.* ont ainsi répertorié les valeurs des PET pour une centaine de NHCs,^{21c} et pu démontrer l'influence des variations de l'hétérocycle sur la densité électronique du NHC, dont quelques exemples sont visualisés sur le Schéma 120.

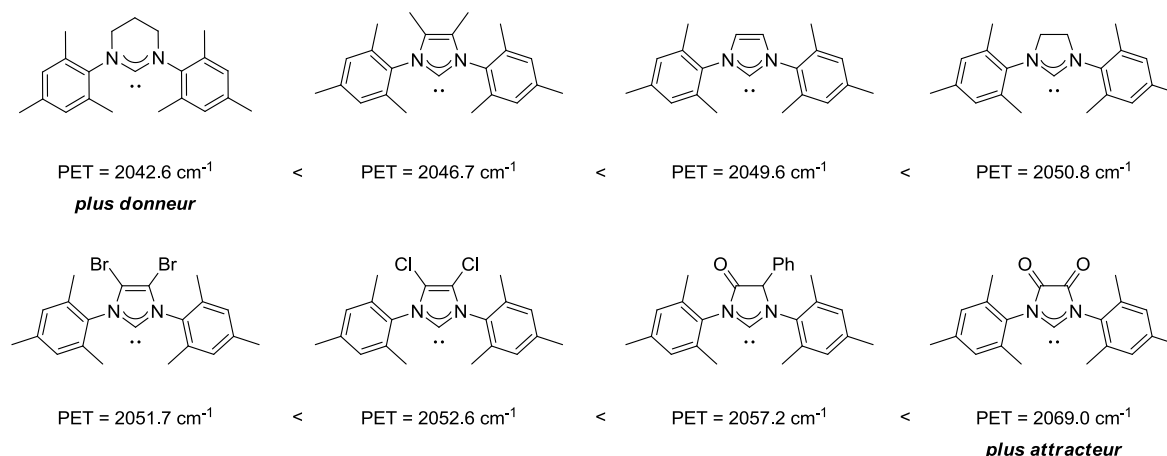


Schéma 120 : Valeurs de PET pour quelques NHCs par spectroscopie IR de [IrCl(CO)₂(NHC)]^{21c}

¹²⁷ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.

Ces modifications apportées à l'hétérocycle du NHC peuvent avoir une grande influence sur leur réactivité. Un bon exemple a été apporté par le groupe de Nolan lors de l'étude de catalyseurs d'or portant des ligands NHCs plus ou moins attracteurs (IPr et IPr chloré : ^{Cl}IPr) sur l'hydratation d'alcynes et le réarrangement de Meyer-Schuster.¹²⁸ Ainsi, ^{Cl}IPr est très efficace dans l'hydratation d'alcynes malgré une très faible charge catalytique (0,1 mol% et 95% de rendement) par rapport à IPr (57% de rendement), et il le reste encore en diminuant la quantité de catalyseur à 0,05 mol%. En revanche, ^{Cl}IPr présente une activité catalytique très faible dans le réarrangement de Meyer-Schuster (18% de rendement) comparé à IPr. Ce dernier permet d'atteindre un rendement de 98%, pour une même charge catalytique de 0,5 mol% (Schéma 121).

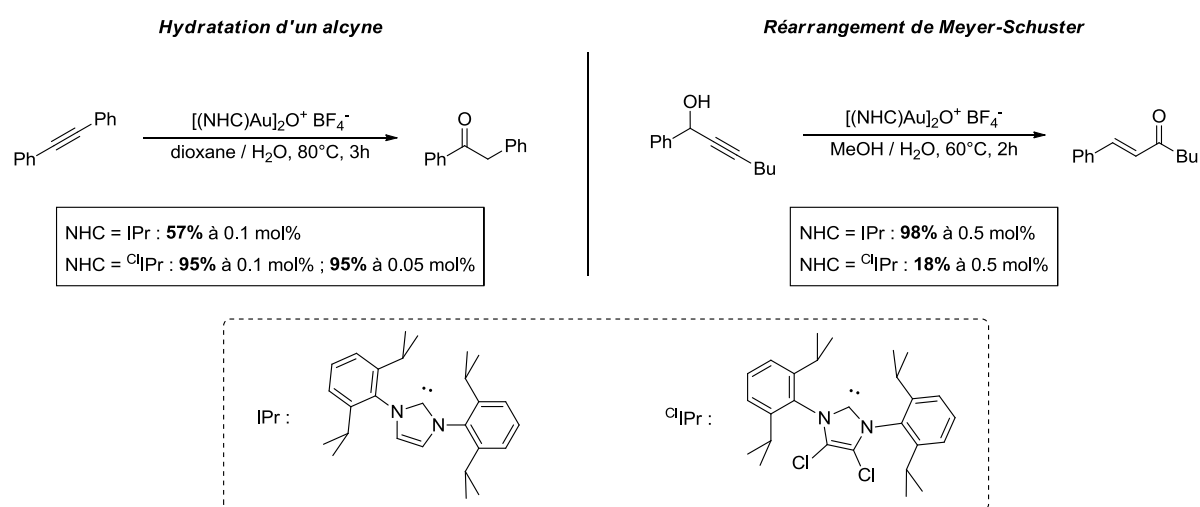


Schéma 121 : Différence d'activité entre IPr et ^{Cl}IPr

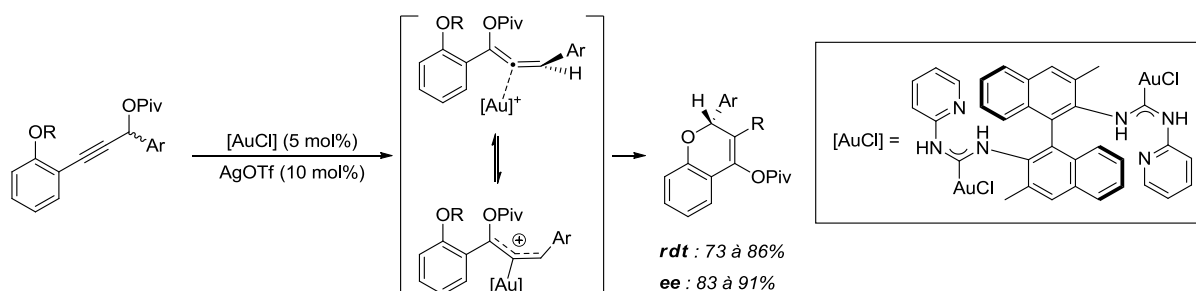
On peut ainsi se rendre compte de l'importance de la substitution sur cette position du NHC, où l'influence d'un groupe donneur (alkyle) ou attracteur (halogène, carbonyle) est répercutée sur le centre métallique par un enrichissement ou appauvrissement de sa densité électronique et modifie ses propriétés catalytiques.

1.3.3 Autres types de modification

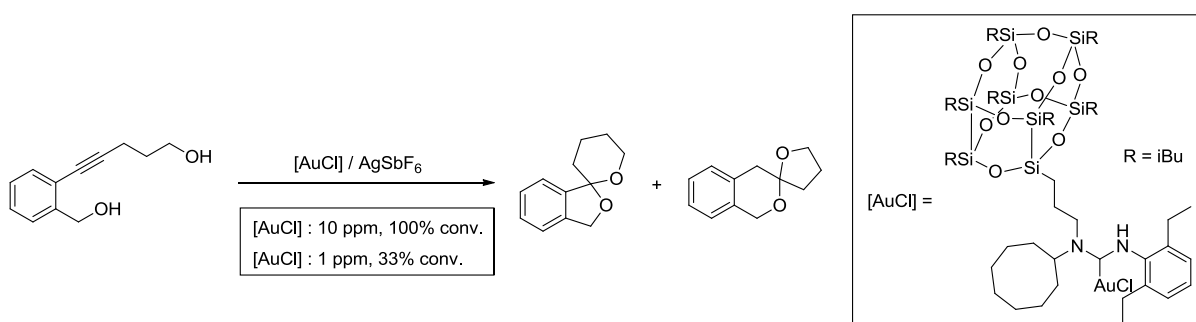
Il existe bien sûr d'autres modifications possibles, comme de changer le type d'hétérocycle, en utilisant ceux issus des différentes familles de sel présenté au début de ce chapitre. En catalyse à l'or, ce changement de type de carbène a été illustré par les groupes d'Hashmi et de Toste. Ils ont employé des ligands acycliques di-aminocarbènes, qui bien que très peu représentés, ont fait preuve de propriétés intéressantes. Les travaux de Toste ont montré qu'ils pouvaient être appliqués en synthèse

¹²⁸ Gómez-Suárez, A.; Oonishi, Y.; Meiries, S.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, 32, 1106–1111.

asymétrique,¹²⁹ en permettant d'obtenir des composés fortement énanti enrichis à partir de pivalates propargyliques racémiques substitués par un phénol (Schéma 122).



De son côté, Hashmi a synthétisé un catalyseur d'or très actif, autour des silsesquioxanes.¹³⁰ Ce motif composé essentiellement de ponts siloxanes a été combiné au di-aminocarbène acyclique par substitution d'un azote. Ce ligand associé à l'or a fait preuve d'une excellente activité catalytique sur la formation de composés spiro-acétal, avec un TON de 32 000 000 mol⁻¹ (Schéma 123).



Ainsi, pour l'exploration des catalyseurs NHC-or, nous disposons d'une multitude de possibilités pour modifier à notre grès ces ligands possédant de nombreux avantages par rapport à de simples phosphines. Pour la suite de ce travail, nous avons voulu étudier différents aspects des NHCs, en modifiant les groupements portés par les atomes d'azote afin de les fonctionnaliser à notre guise, ou de varier l'encombrement pour en observer l'influence sur certains types de réactions. Nous avons également souhaité explorer la modification du degré d'oxydation de l'or et son impact sur la réactivité des catalyseurs en comparant les NHCs d'or(I) et d'or(III). Pour cela, nous avons travaillé

¹²⁹ Wang, Y.-M.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972–12975.

¹³⁰ Jaimes, M. C. B.; Böhring, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963–7966.

uniquement sur les NHCs de type (dihydro)imidazole. Les autres familles d'hétérocycle, ainsi que les carbènes acycliques, n'ont pas été employés lors de cette étude.

2 Conception de ligands NHCs adaptés pour des réactions spécifiques

Ce travail sur la conception rationnelle de ligands NHCs a été réalisé en collaboration avec le groupe du Dr. P. de Frémont. Ils nous ont apporté toute leur expertise des NHCs, et ont réalisé les synthèses des différents catalyseurs que nous avons par la suite appliqués sur les réactions pour lesquelles ils ont été spécialement conçus.

2.1 Contexte et objectifs

Comme nous venons de le voir, les ligands NHCs peuvent être modifiés et fonctionnalisés quasi à façon, pour par exemple servir de ligands bidentates ou encore rendre un catalyseur aqua-soluble. Les modifications apportées à la structure du NHC sont donc effectuées pour améliorer et ajuster les performances du catalyseur.

Pour notre étude, nous avons souhaité valoriser ces NHCs en leur attribuant un rôle qui dépasse le cadre de simple ligand, c'est-à-dire que nous avons souhaité les fonctionnaliser. Dans notre cas, la fonctionnalisation a pour but de rendre ces ligands acteurs de la réaction à laquelle ils participent, en plus du fait d'apporter ses propriétés au centre métallique. Cette idée de double fonction du ligand a été inspirée par la réaction de réarrangement d'alcynyloxiranes en furanes en catalyse à l'or.^{83d} En effet, un paramètre essentiel dans cette réaction est la présence de méthanol, qui joue le rôle de co-catalyseur en ouvrant le cycle époxyde, après activation σ par l'or. Une fois l'époxyde ouvert, l'activation π de l'alcyne par l'or permet la cyclisation pour aboutir au furane (Schéma 124).

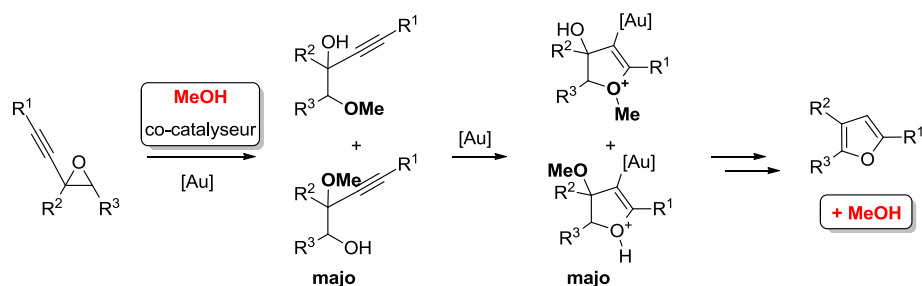


Schéma 124 : Rôle important du méthanol dans le réarrangement d'alcynyloxiranes

Pendant, pour le déroulement de la réaction, ce n'est pas le méthanol à proprement dit qui est nécessaire, mais la fonction alcool qu'il possède. Ainsi, nous pouvons nous passer de méthanol lorsque la fonction alcool est déjà présente sur le substrat, ce qui a été réalisé par le groupe de Hashmi

en 2004 en catalyse à l'or.¹³¹ En nous inspirant de ces observations, nous avons envisagé la conception d'un ligand NHC qui serait le porteur de cette fonction –OH et que l'on associerait à l'or. Ceci nous permettrait de nous affranchir de la nécessité de travailler soit avec un mélange de solvant (MeOH/CH₂Cl₂), soit d'avoir un substrat porteur d'un groupe hydroxyle (Schéma 125). Nous aurions ainsi un système unique qui combinerait le catalyseur d'or et le co-catalyseur de par la fonctionnalisation adaptée du ligand NHC.

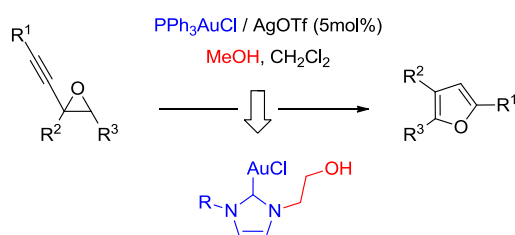


Schéma 125 : Transfert du co-catalyseur « méthanol » sur le ligand

Ce type de catalyseur avec un bras alcool, nous intéresse aussi particulièrement pour la transformation des acétates propargyliques d'énynes en cyclopenténone correspondantes décrite par Zhang *et al.*⁷⁷ En effet, dans un article consacré à l'étude de ce réarrangement par calculs DFT, les auteurs ont démontré l'importance de molécules d'eau dans une étape du mécanisme, et donc l'utilisation d'un solvant saturé en eau pour la réaction.⁸² Nous avons donc pensé utiliser ce type de catalyseur pour pouvoir à l'aide du groupe hydroxyle présent, mimer le rôle de l'eau dans cette réaction (Schéma 126).

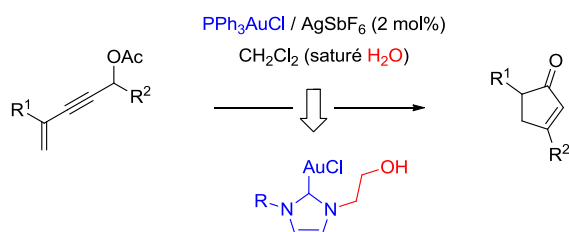


Schéma 126 : Mime du rôle de l'eau par la fonction alcool du NHC

Ce travail a été permis grâce à la collaboration avec le Dr. Pierre de Frémont, spécialisé dans l'étude et la synthèse des ligands NHCs, nous permettant ainsi d'obtenir de tels complexes porteurs d'une fonction alcool.

¹³¹ Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432–438.

2.2 Synthèses et caractérisations

La synthèse d'imidazolium portant une fonction alcool a déjà été rapportée en 2002 par le groupe d'Alfonso, dans le but de synthétiser de nouveaux liquides ioniques à température ambiante.¹³² En utilisant les mêmes conditions réactionnelles, le Dr. S. Hameury a ainsi synthétisé, avec de bons rendements, les sels d'imidazolium **1a-c** fonctionnalisés par une chaîne hydroxyéthyle sur un des atomes d'azote et un groupement aryle ou alkyle communément employé sur les ligands NHCs en catalyse sur le deuxième atome d'azote. Pour une première évaluation, nous avons choisi pour ces derniers la série méthyle, mésityle et 2,6-diisopropylphényle. Ces groupes possèdent un encombrement de plus en plus important (Schéma 127).

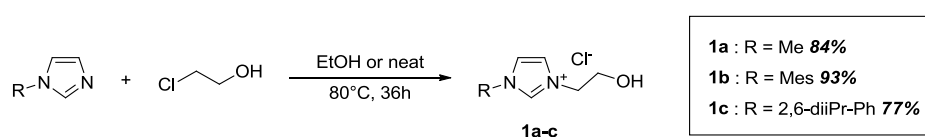


Schéma 127 : Synthèse des sels d'imidazolium avec une fonction alcool

Une fois les prolifigands NHCs désirés obtenus, nous avons dû les associer à l'or pour obtenir les catalyseurs souhaités.¹³³ Pour cela, la stratégie de synthèse adoptée a été celle de la « voie Ag_2O ». ¹³⁴ En effet, les NHCs d'argent formés peuvent ainsi être transmétallés avec différents métaux (Ni, Pd, ...), ce qui représente un intérêt pour la recherche du groupe de de Frémont. Les sels d'imidazolium ont ainsi été mis en réaction avec Ag_2O dans du méthanol sec, à l'abri de la lumière pour ne pas dégrader les espèces d'argent photosensibles. La réaction donne accès aux chlorures de bis-NHC argent **2a-c** (Schéma 128).

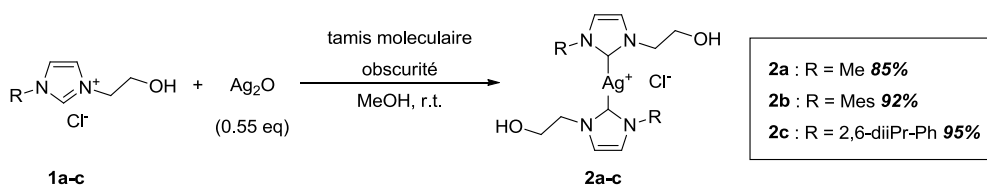


Schéma 128 : Synthèse du bis-carbène d'argent

La dernière étape pour obtenir les catalyseurs d'or souhaités est la transmétallation de ces carbènes d'argent avec l'or. Bien que cette étape ne présente pas de problème pour les carbènes

¹³² Branco, L. C.; Rosa, J. N.; Moura Ramos, J. J.; Afonso, C. A. M. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3671–3677.

¹³³ Jacques, B.; Hueber, D.; Hameury, S.; Braunstein, P.; Pale, P.; Blanc, A.; de Frémont, P. *Organometallics* **2014**, 2326–2335.

¹³⁴ Hameury, S.; Frémont, P.; Breuil, P.-A. R.; Olivier-Bourbigoub, H.; Braunstein, P. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 4700.

symétriques, la présence de la fonction alcool libre (protique) peut être désavantageuse. En effet, lors de précédent travaux de de Frémont *et al.* avec ces ligands, la transmétallation de ces complexes d'argent avec du nickel(II) ne s'est jamais produite, conduisant toujours à la reprotonation du carbone carbénique.¹³⁴ A notre grande satisfaction, dans le cas de l'or, cette étape s'est déroulée de façon efficace, pour fournir la série de complexes d'or(I) **3a-c** attendue (Schéma 129).

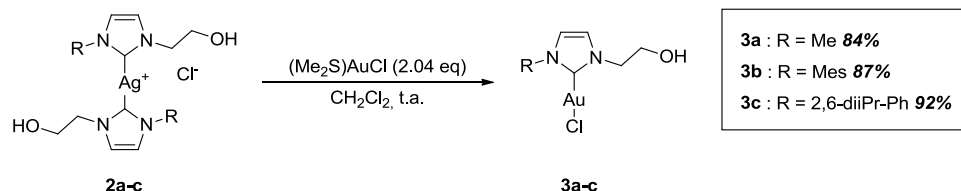


Schéma 129 : Synthèse des complexes NHC(OH)-Au^I

Les nouveaux complexes ainsi formés ont tous été caractérisés par RMN ¹H et ¹³C, spectroscopie de masse et infra-rouge.¹³³ Toutes ces analyses ont confirmé la composition des catalyseurs synthétisés.

La dernière information importante dont nous avons besoin nous a été donnée par la diffraction des rayons X sur monocristal. En effet, dans notre objectif d'utilisation de ces catalyseurs, nous voulions mettre à profit la fonction alcool, afin qu'elle serve de co-catalyseur ou de mime d'une molécule d'eau. Il fallait donc s'assurer qu'il n'y ait pas d'interaction entre le bras alcool et le centre métallique.

La résolution de la structure des complexes nous a rassurés sur ce point, en ne montrant aucune complexation Au–O intra et intermoléculaire (distance Au–O la plus courte : 3.912Å pour **3c**). La structure DRX montre le rejet du groupe hydroxyle vers la partie carbonée de l'hétérocycle (opposé à l'or) (Schéma 130).

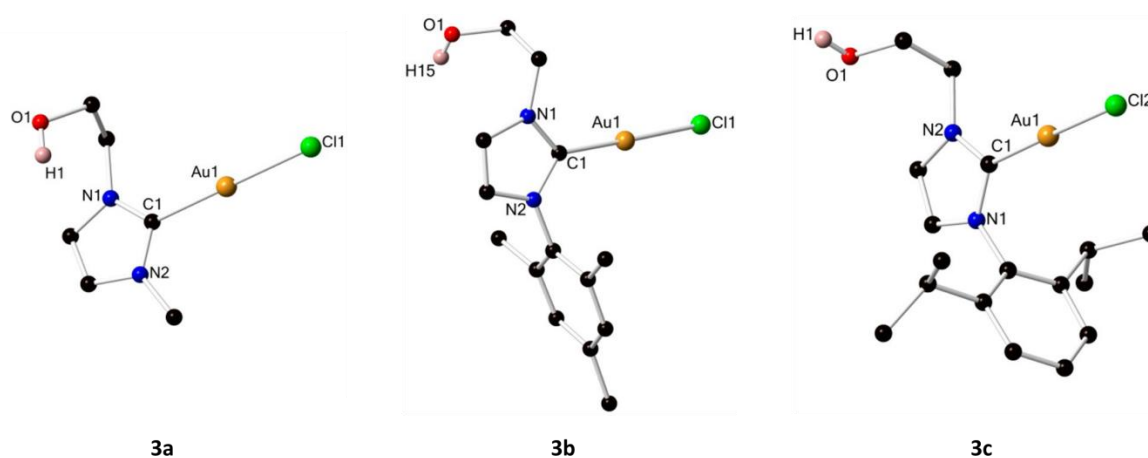


Schéma 130 : Structure DRX correspondant à 3a, 3b et 3c

Après cela, nous avons pu à partir de ces complexes d'or(I) **3a-c** synthétiser les complexes d'or(III) **4a-c** correspondant. La préparation de ces complexes a pu être possible par simple oxydation de l'or(I) en or(III) avec le réactif de transfert de chlorure PhICl_2 , avec d'excellent rendements (Schéma 131).

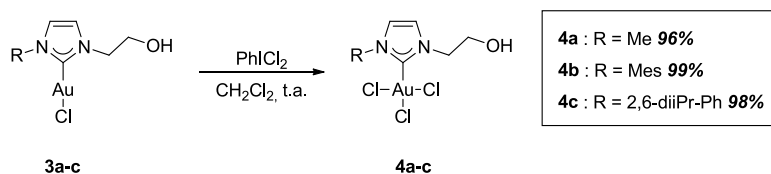


Schéma 131 : Transfert oxydatif de chlorure pour la synthèse de complexes NHC(OH)-Au^{III}

Ici encore, les analyses RMN ^1H et ^{13}C , par spectroscopie de masse et IR ont permis de confirmer la structure des complexes ainsi synthétisés. De plus, tous les complexes ont aussi pu être recristallisés pour obtenir des monocristaux et leurs structures DRX ont ainsi été résolues (Schéma 132).¹³³ Nous avons encore une fois constaté pour chaque catalyseur, l'absence d'interaction Au–O.

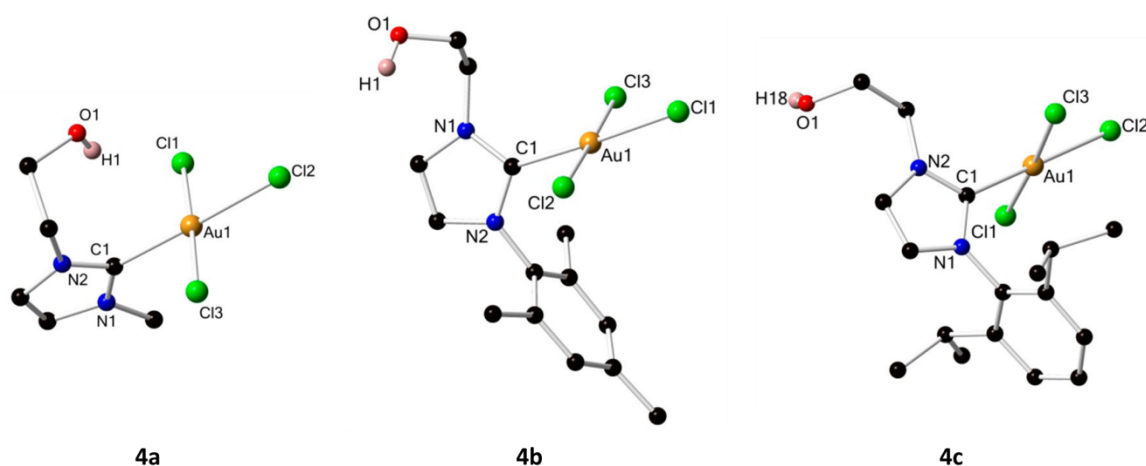


Schéma 132 : Structure DRX correspondant à 4a, 4b et 4c

2.3 Application en catalyse

Après la synthèse et la caractérisation des nouveaux complexes **3a-c** et **4a-c**, nous avons donc voulu vérifier si le bras alcool porté par le ligand NHC pouvait intervenir dans le mécanisme de la réaction. Nous les avons donc appliqués sur les deux réactions de réarrangement pour lesquelles nous avons conçu ces catalyseurs (réarrangement d'alcynoxiranes en furanes et réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov). Nous avons débuté notre étude par ce dernier réarrangement.

2.3.1 Le réarrangement de type Nazarov

2.3.1.a Objectif des catalyseurs NHC(OH)-Au pour le réarrangement de type Nazarov

En 2006, Zhang *et al.* ont décrit une cascade réarrangement [1,3] / cyclisation de type Nazarov à partir d'acétates propargyliques d'ényne.⁷⁷ Pour cette réaction, ils ont travaillé en solvant saturé en eau, car cela permettait d'obtenir de meilleurs résultats (Schéma 133). En solvant sec, le produit obtenu est l'acétate d'énol avec un rendement moindre (65%), en mélange avec la cyclopenténone correspondante, issue de la présence d'eau résiduelle. En revanche, la saturation en eau du solvant de la réaction permet l'hydrolyse *in situ* de l'ester d'énol, fournissant la cyclopenténone avec un excellent rendement (92%).

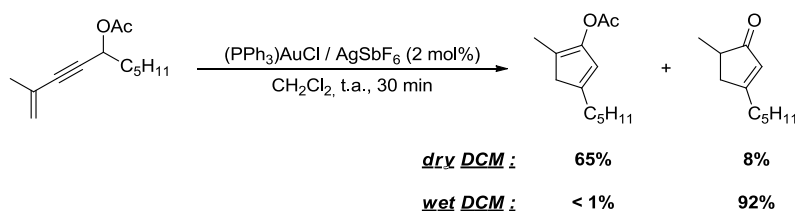


Schéma 133 : Différence de résultats en fonction du solvant sec ou saturé en eau

L'eau est donc importante pour cette réaction, puisqu'elle permet d'accéder à la cyclopenténone après une hydrolyse finale. Cependant, pour cela la saturation en eau du solvant est nécessaire. Nous avons donc souhaité utiliser le bras alcool, pour pouvoir effectuer cette réaction sans étape de saturation préalable du solvant. En effet, il est possible que le bras alcool du NHC arrive à interagir avec les molécules d'eau résiduelles grâce à des liaisons hydrogènes pour les amener à proximité du site réactionnelle de l'hydrolyse (Schéma 134).

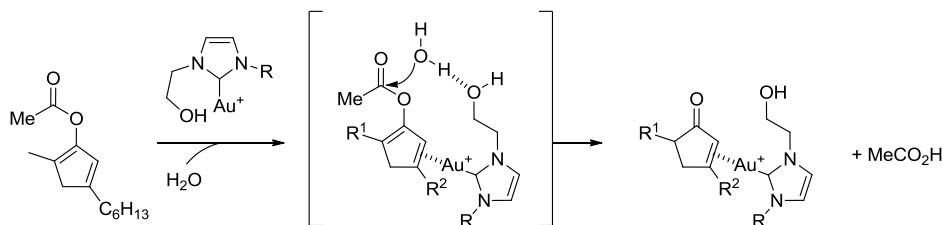


Schéma 134 : Orientation d'une molécule d'eau pour l'hydrolyse par le bras alcool

L'importance de la présence d'eau intervient aussi à un autre niveau du mécanisme grâce à une étude par calculs DFT. Il est apparu qu'elle permet de catalyser une étape de transfert de proton en

créant un pont de molécule d'eau entre le proton à transférer et la partie acétate de la molécule. Ce résultat des calculs DFT a aussi été conforté par un marquage au deutérium (Schéma 135).⁸²

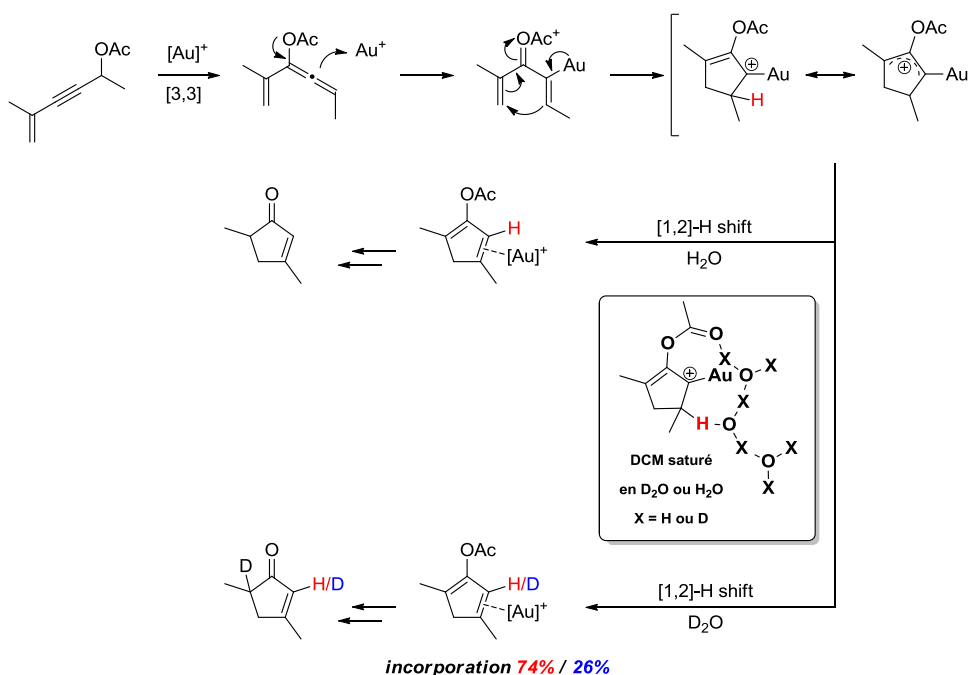


Schéma 135 : Catalyse du transfert de proton par des molécules d'eau

Nous avons donc aussi voulu reproduire ce rôle de catalyseur pour la migration [1,2] du proton avec la fonction alcool du ligand NHC. En effet, l'or étant situé entre l'acétate et le proton ciblé, les conditions sont favorables pour que le bras alcool soit en mesure de créer les interactions nécessaires à la migration [1,2] (Schéma 136).

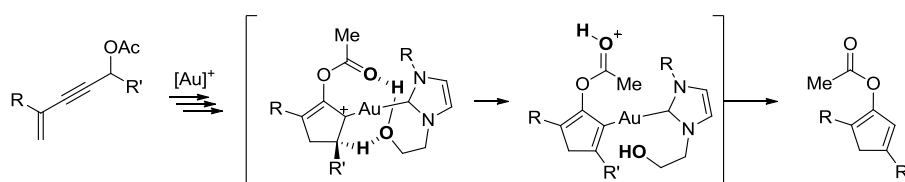
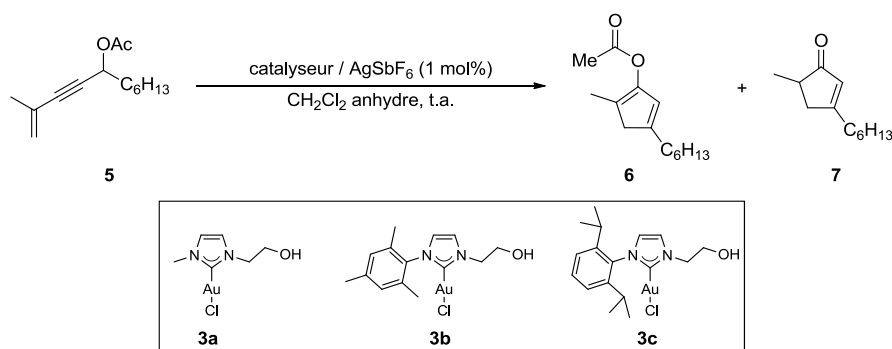


Schéma 136 : Mime du rôle de l'eau pour le transfert de proton par le bras alcool

2.3.1.b Tests catalytiques et résultats pour les catalyseurs NHC(OH)-Au^I 3a-c

Dans un premier temps, nous avons testé les catalyseurs **3a-c** sur le réarrangement [3,3] de type Nazarov. Le catalyseur IPrAuCl a aussi été testé afin de comparer les résultats avec un catalyseur de type NHC-Au^I classique non fonctionnalisé pour pouvoir juger d'un effet ou non du bras alcool, et aussi avec le catalyseur utilisé par Zhang (PPh₃)AuCl/AgSbF₆ (Tableau 47).



Entrée	Catalyseur	t (h)	Rdt (6) (%)	Rdt (7) (%)	Σ (%)
1	3a	0,5	-	78	78
2	3b	0,5	-	75	75
3	3c	0,5	-	75	75
4	IPrAuCl	0,5	91	-	91
5	3c ^a	0,75	41	39	80
6	3c ^b	0,5	-	79	79
7	PPh ₃ AuCl ^{b, c}	0,5	-	92	92
8	PPh ₃ AuCl ^c	0,5	65	8	73

^a solvant CH₂Cl₂ / MeOH (9 :1) ; ^b solvant : CH₂Cl₂ saturé en eau ; ^c résultats reportés par Zhang *et al.*⁷⁷

Tableau 47 : Tests catalytiques des complexes NHC(OH)-Au^I

Comme on pouvait s'y attendre, les catalyseurs **3a-c** et IPrAuCl n'ont pas d'activité tel quel (0% de conversion après 4 heures à 45°C). Il est nécessaire de les activer par un sel d'argent (AgSbF₆).

Une fois activé, ces complexes permettent bien de réaliser la transformation et conduisent comme souhaité uniquement au produit **7**. Bien que l'on soit en solvant sec, le produit hydrolysé / alcoolysé est obtenu avec des rendements très satisfaisants de 75 à 78% (entrées 1 à 3). Aucune différence d'activité n'a été observée entre les différents catalyseurs **3a-c**. Nous avons aussi remarqué qu'il n'y a pour cette réaction pas de lien entre les résultats et l'encombrement stérique du ligand. Lorsque l'on compare avec le catalyseur IPrAuCl qui ne possède pas de fonction hydroxyle (entrée 4), seul le produit **6** est isolé, avec un rendement certes supérieur (91%), mais aucune trace du produit cyclopenténone **7** n'est observée dans les mêmes conditions réactionnelles. Ces résultats semblent confirmer l'implication du bras alcool, qui faciliterait l'hydrolyse de l'ester d'énol en orientant les molécules d'eau directement sur le site réactionnel (la présence d'eau résiduelle peut provenir du sel d'argent hygroscopique), ce que ne peut pas réaliser le ligand IPr (Schéma 134).

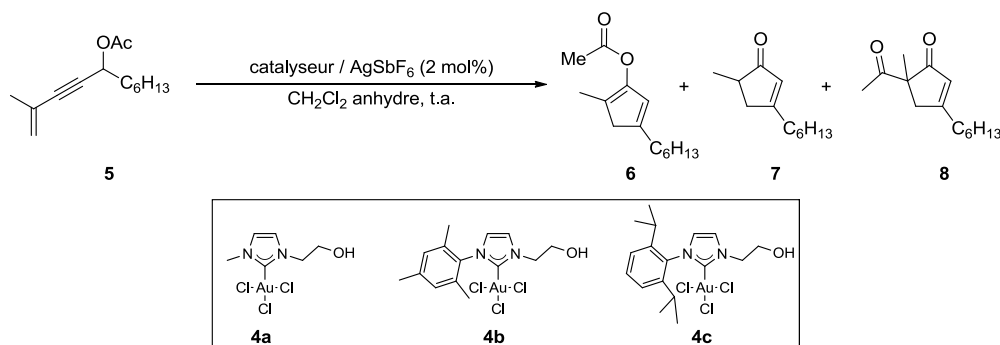
Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'un mélange 50 / 50 des produits **6** et **7** est obtenu en effectuant la réaction dans un mélange (9 : 1) CH₂Cl₂ / méthanol (entrée 5 vs entrée 3). Le méthanol ralentit la cinétique d'hydrolyse, probablement en entrant en compétition avec le bras alcool. En revanche, lorsque la réaction est effectuée dans le CH₂Cl₂ saturé en eau (entrée 6), seul le produit

hydrolysé **7** est à nouveau obtenu avec un bon rendement de 79%, ce qui indique que l'eau est meilleur nucléophile que le méthanol.

Concernant le transfert de proton, nous n'avons pas obtenu de résultats permettant d'établir clairement s'il y a une influence ou non, car le catalyseur IPrAuCl (entrée 4) a lui aussi permis la cyclisation de type Nazarov impliquant le transfert de proton, malgré l'absence de la fonction hydroxyle. De même, le système catalytique de Zhang a fourni les produits cyclisés (**6** et **7**) en solvant anhydre (entrée 8), avec seulement une très faible différence de rendement cumulé (73% contre 75 à 78% pour nos complexes **3a-c**). Ces résultats n'ont donc pas permis de réellement conclure sur une relation entre le bras alcool et le transfert de proton. Cependant, il reste possible que le bras alcool puisse faciliter cette étape de transfert, selon notre proposition mécanistique (Schéma 136).

2.3.1.c Tests catalytiques et résultats pour les catalyseurs NHC(OH)-Au^{III}

Nous avons ensuite testé les catalyseurs d'or(III) portant les ligands NHCs avec le bras alcool **4a-c**, ainsi que le catalyseur IPrAuCl₃ comme dans le cas précédent pour pouvoir comparer avec un NHC classique non fonctionnalisé et AuCl₃ (Tableau 48).



Entrée	Catalyseur	t (h)	Rdt (6) (%)	Rdt (7)+(8) (%)	Ratio ^d (7)/(8)
1	IPrAuCl ₃	0,5	69	-	-
2	4a	0,75	-	67	88/12
3	4b ^a	0,75	-	31	100/0
4	4c	0,5	-	68	76/24
5	AuCl ₃ ^{a, b}	0,5	31	-	-
6	AuCl ₃ ^{b, c}	0,5	-	64	-

^a conversion incomplète ; ^b résultats reportés par Zhang *et al.*¹⁷¹ ; ^c solvant : CH₂Cl₂ saturé en eau ; ^d calcul du ratio (**7**)/(**8**) par RMN ¹H

Tableau 48 : Tests catalytiques des complexes NHC(OH)-Au^{III}

Ici encore, les complexes **4a-c** et IPrAuCl₃ sous la forme de chlorures d'or non activés ne possèdent pas d'activité catalytique, et l'utilisation d'un sel d'argent est nécessaire pour leur activation.

Le test préliminaire de IPrAuCl_3 en solvant anhydre (entrée 1) a fourni de façon satisfaisante le produit non hydrolysé, avec un bon rendement de 69%. Les complexes **4a** et **4c** (entrées 2 et 4) ont fait preuve d'une activité similaire avec des rendements respectifs de 67% et 68%, mais ont conduit aux produits **7** et **8**, issu de l'hydrolyse de l'ester d'énol **6**. Ces résultats confirment que la fonction alcool du ligand NHC est une bonne alternative pour promouvoir l'hydrolyse en solvant sec. Cependant, dans le cas de ces nouveaux complexes, nous avons observé la formation d'un nouveau produit acétylé **8** non mentionné par Zhang *et al.*, en mélange inséparable avec **7**. Ce mélange varie selon le catalyseur entre 88 (**7**) / 12 (**8**) pour **4a** et 74 (**7**) / 26 (**8**) pour **4c**. La présence de ce nouveau produit semble donc lié à la nature de l'or(III) qui possède des propriétés différentes de l'or(I).² En effet, étant plus oxophile, il pourrait se coordiner à l'oxygène de l'acétate d'énol **6**, favorisant ainsi une attaque intermoléculaire d'une autre molécule d'ester d'énol (Schéma 137).

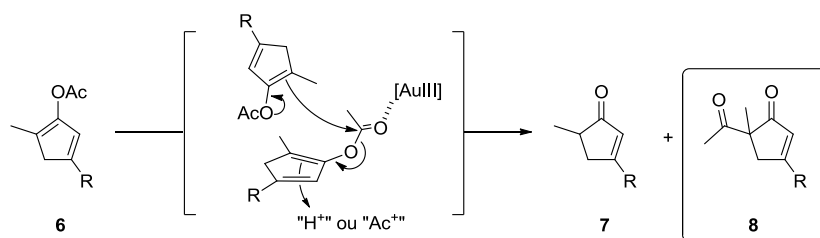


Schéma 137 : Mécanisme possible pour la formation de 8

A l'inverse, le catalyseur **4b** n'a pas conduit à de bons résultats avec une conversion incomplète. Par contre, la réaction s'est révélée parfaitement sélective, ne conduisant qu'au produit **7**, mais avec un faible rendement de 31%. Nous n'avons pas d'explication quant à ce résultat, car l'encombrement stérique de **4b** est intermédiaire entre **4a** et **4c**, qui ont eux fourni de bons résultats. Aussi, les propriétés électroniques de **4b** sont très proches de celle du catalyseur **4c**, avec des substituants de nature aromatique sur les atomes d'azote, ce qui ne nous permet pas de conclure.

Néanmoins, tous ces résultats montrent que les NHCs sont bénéfiques pour la catalyse à l'or(III). En effet, les résultats de Zhang sont de 31% pour le produit **6** avec AuCl_3 en solvant sec, avec là aussi une conversion incomplète (entrée 5). En solvant saturé en eau, ses résultats sont meilleurs avec un rendement de 64% pour le produit hydrolysé **7**. Dans notre cas, les résultats sont légèrement meilleurs (de 3 à 5%), mais ce qui fait une différence est la charge catalytique, qui passe de 5 mol% (pour les conditions de Zhang) à 1 mol% avec les ligands NHCs portant le bras alcool.

Toutefois, cette réaction a montré que les catalyseurs **3a-c** sont globalement moins efficaces que la version en solvant CH_2Cl_2 saturé en eau avec un catalyseur simple ($(\text{PPh}_3)_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$), qui fournit un très bon rendement de 92%. En revanche les complexes **4a** et **4c** ont montré une activité très

intéressante par rapport à leur analogue simple AuCl_3 , avec des rendements légèrement supérieurs pour une charge catalytique très allégée (5 mol% vs 1 mol%).

2.3.2 Le réarrangement d'alcynyloxiranes en furanes

Pour le réarrangement d'alcynyloxiranes en furanes, nous souhaitons utiliser le bras alcool pour s'affranchir du mélange de solvant CH_2Cl_2 / MeOH (9 :1), ou de la présence obligatoire d'une fonction alcool sur le substrat. Ainsi, nous espérons pouvoir réaliser l'étape d'ouverture de l'époxyde avec le bras alcool, de façon intramoléculaire (Schéma 138), ou intermoléculaire.

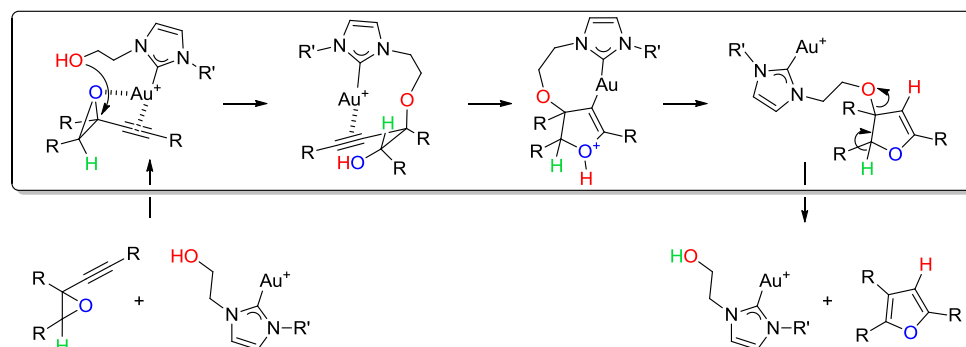
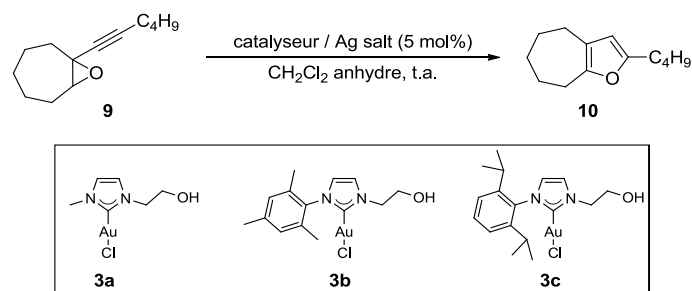


Schéma 138 : Mécanisme intramoléculaire possible pour la participation du bras alcool

Nous avons donc engagé nos catalyseurs d'or(I) et or(III) dans cette réaction de réarrangement, ainsi que IPrAuCl pour pouvoir à nouveau comparer avec un catalyseur d'or portant un ligand NHC non fonctionnalisé (Tableau 49 et Tableau 50). Encore une fois, nos complexes **3a-c**, **4a-c** et IPrAuCl ont tout d'abord été testés sans activation par un sel d'argent, et aucun d'entre eux n'a présenté d'activité catalytique.



Entrée	Catalyseur	AgX	t (h)	Rdt ^c (10) (%)
1	IPrAuCl	AgOTf	0,75	68
2	IPrAuCl	AgNTf ₂	1	55
3	(PPh ₃)AuCl ^a	AgOTf	1	51
4	3c	AgOTf	0,75	51
5	3c	AgNTf ₂	1	50
6	3c	AgSbF ₆	1	50
7	3a	AgNTf ₂	0,5	53
8	3b	AgNTf ₂	0,5	54
9	3d	-	0,5	57
10	(PPh ₃)AuCl ^{a, b}	AgOTf	0,1	90

^a résultats reportés par Blanc *et al.*^{83d}; ^b solvant CH₂Cl₂ / MeOH (9 : 1); ^c rendements calculés par RMN ¹H (étalon interne : hexaméthylbenzène)

Tableau 49 : Tests catalytiques des complexes NHC(OH)-Au^I

Les premiers tests catalytiques pour les catalyseurs d'or(I) ont été réalisés avec le complexe IPrAuCl et les sels d'argent AgOTf (entrée 1, Tableau 49) et AgNTf₂ (entrée 2). Le furane attendu a bien été obtenu avec des rendements respectifs de 68% et 55% en 1 heure au plus. Ces catalyseurs se sont donc avérés légèrement meilleurs que le système catalytique initialement décrit ((PPh₃)AuCl / AgOTf) utilisé en **solvant anhydre** (51% en 1 heure, entrée 3).^{83d} La différence de rendement observée pour les deux sels d'argent peut provenir du fait que AgOTf est plus hygroscopique que AgNTf₂, et donc les traces d'eau apportées pourrait avoir une incidence sur le rendement en permettant l'ouverture de l'époxyde. Nous avons par la suite testé le catalyseur équivalent avec la fonction hydroxyle **3c**, avec là-aussi différents sel d'argent pour en vérifier l'influence (entrées 4 à 6). Les résultats obtenus ont montré que la nature du sel n'avait cette fois pas d'impact sur la réaction, avec des rendements de 50 à 51%. Etant le sel le moins hygroscopique parmi ceux testés, AgNTf₂ a été utilisé pour la suite de notre étude, afin de minimiser la quantité d'eau que le sel d'argent peut introduire. Les catalyseurs moins encombrés **3a** et **3b** ont fourni des résultats similaires à **3c**, avec des rendements du même ordre, de 53 et 54% (entrées 7 et 8). Il n'y a donc pas de lien entre l'encombrement stérique apporté par le ligand et l'activité du catalyseur pour cette réaction.

Nous avons alors suspecté que la présence éventuelle d'eau introduite par le triflimidate d'argent puisse être la cause de la similarité des résultats. Pour tenter de répondre à cette question, un nouveau catalyseur **3d**, dont le contre-ion a été échangé par NTf₂⁻, a été préparé à partir du complexe **3c**. Ce complexe **3d** a été synthétisé dans des conditions anhydres, et nous nous sommes assurés qu'il ne contenait pas d'eau après l'avoir isolé. Il a pu être obtenu avec 74% de rendement, et pleinement caractérisé pour confirmer sa structure. Une structure par DRX a aussi pu être obtenue (Schéma 139).

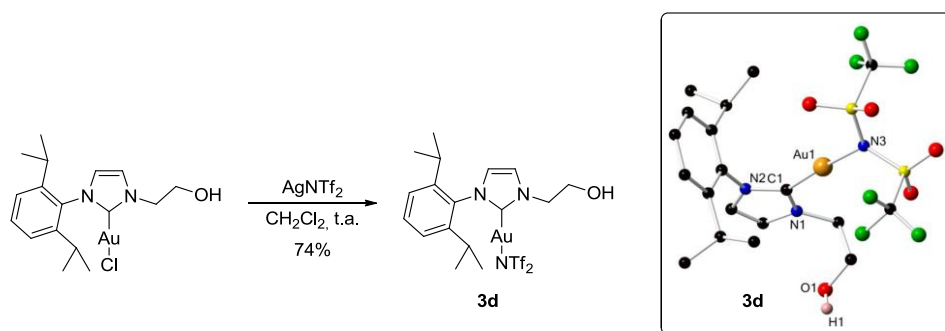
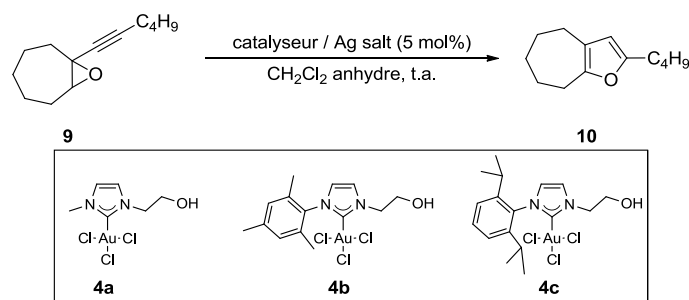


Schéma 139 : Synthèse et structure DRX de 3d

Ce catalyseur (entrée 9, Tableau 49), nous a rassurés sur la fiabilité de nos tests. Il s'est avéré aussi actif que les précédents, voire un peu plus, en conduisant au furane **10** en 30 minutes avec un rendement de 57%. Cependant, tous ces rendements restent bien inférieurs aux 90% du système (PPh₃)AuCl / AgOTf utilisé dans le mélange CH₂Cl₂ / MeOH (9:1) (entrée 10).

Nous avons ensuite effectué les tests catalytique pour les complexes d'or(III) (entrées 1 à 3, Tableau 50), avec lesquels nous retrouvons des résultats similaires, avec des rendements entre 50 et 54%. Mais, contrairement aux complexes NHC-Au^I, ces catalyseurs d'or(III) restent cependant plus efficaces que leur analogue AuCl₃ (entrée 4 et 5, Tableau 50), qui mène au mieux à 36% de furane **10**.



Entrée	Catalyseur	AgX	t (h)	Rdt ^c (10) (%)
1	4a	AgNTf ₂	0,5	51
2	4b	AgNTf ₂	0,5	54
3	4c	AgNTf ₂	0,5	50
4	AuCl ₃ ^a	-	1	36
5	AuCl ₃ ^{a, b}	-	24	10

^a résultats reportés par Blanc *et al.*^{83d}; ^b solvant CH₂Cl₂ / MeOH (9 : 1); ^c rendements calculés par RMN ¹H (étalon interne : hexaméthylbenzène)

Tableau 50 : Tests catalytiques des complexes NHC(OH)-Au^{III}

Cette différence d'efficacité entre les systèmes catalytiques pourrait s'expliquer par la différence de concentration entre le bras alcool (NHC, 5 mol%) et le méthanol (solvant). Il est aussi possible que la régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde soit un des facteurs limitants. En effet si l'attaque de l'alcool a lieu sur l'atome de carbone portant l'alcyne, alors la cyclisation ne pose pas de contrainte particulière (voie 1, Schéma 140). En revanche si l'attaque a lieu sur l'autre atome de carbone, c'est cette fois-ci l'atome d'oxygène du bras alcool qui doit cycliser sur l'alcyne. Il peut y avoir dans ce cas une forte contrainte stérique qui empêche alors la cyclisation ou l'interaction or-alcyne qui bloque la conformation de l'intermédiaire (voie 2, Schéma 140).

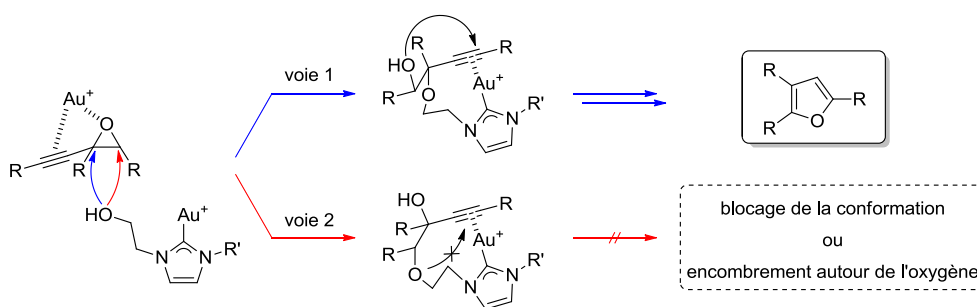


Schéma 140 : Contrainte mécanistique imposée suivant la régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde

2.4 Bilan des NHCs fonctionnalisés

Les NHCs fonctionnalisés par un bras alcool ont démontré un potentiel certain. Dans la réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov, nous avons pu mettre en évidence la participation de ce bras alcool dans le mécanisme. Il agit comme catalyseur de l'hydrolyse finale de l'ester d'énol **6**, en orientant les molécules d'eau directement sur le site réactionnel (Schéma 134). Nous avons aussi supposé que le bras alcool pourrait permettre de faciliter la migration [1,2] de l'hydrogène vicinal à l'or dans une étape du mécanisme (Schéma 135). Malheureusement, cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée, mais il est probable que le bras alcool soit bénéfique pour ce transfert de proton. De plus, Nous avons aussi obtenu des résultats intéressants avec les catalyseurs d'or(III), qui ont fait preuve d'une activité catalytique améliorée et d'une meilleure stabilité par rapport à AuCl_3 sans ligand, tout en conservant les propriétés hydrolytiques du bras alcool. Ils restent toutefois moins performants que les catalyseurs d'or(I).

Dans le cas du réarrangement d'alcynoxiranes en furanes, ici encore, notre hypothèse d'ouverture d'époxyde par la fonction alcool du NHC n'a pas pu être confirmée. Cependant, il est possible que le ligand joue ce rôle, et que les rendements modestes puissent être dûs à la différence de concentration par rapport au cas où le méthanol est un solvant, et donc plus disponible pour cette étape. La régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde peut aussi expliquer cette différence d'efficacité, en conduisant à un intermédiaire non réactif dans le cas d'une ouverture sur la position homopropargylique (Schéma 140).

La modification d'un groupement non fonctionnel sur un des azotes du NHC (IMe, IMes, IPr) par un groupement fonctionnalisé par un alcool nous a donc permis d'explorer une des possibilités que nous offre ces ligands, avec des résultats encourageants. Nous avons donc voulu découvrir si d'autres types de modification pouvaient ouvrir de nouvelles perspectives.

Le changement que nous avons souhaité opérer pour étudier un peu plus ces types de catalyseur est la modification de l'environnement de l'or. Nous avons vu que les complexes d'or(III) ont donné de bons résultats comparés à AuCl_3 et possèdent une stabilité accrue. Nous nous sommes alors intéressés au développement d'un nouveau type de catalyseur d'or(III). Nous avons voulu préparer des catalyseurs pré-échangés avec un contre-ion non coordinant, afin de libérer un site de coordination. De la sorte, nous espérons obtenir un catalyseur NHC d'or(III) pré-activé afin de pouvoir nous passer de l'étape d'activation par un sel d'argent. Nous avons aussi voulu tirer profit d'un des facteurs importants d'un tel complexe, le ligand utilisé pour stabiliser le complexe cationique (Schéma 141). En effet, en choisissant un ligand adapté, nous pourrions le fonctionnaliser, voire introduire des groupements chiraux pour de la catalyse asymétrique avec des NHCs d'or(III). Bien sûr,

l'idéal serait de pouvoir associer ces deux propriétés, et d'obtenir des complexes actifs qui puissent nous permettre de promouvoir une catalyse asymétrique.

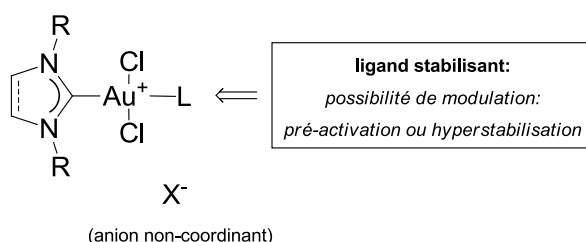


Schéma 141 : Catalyseur pré-échangé avec un ligand stabilisant modulable

3 Nouvelle famille de catalyseurs NHCs d'or(III)

3.1 Vers des catalyseurs NHCs d'or(III)-pyridine (NHC-Au^{III}(py))

Les catalyseurs d'or(III) pré-activés sont très peu représentés dans la littérature. En effet, les réactions décrites avec un catalyseur d'or au degré d'oxydation III, utilisent dans la plus grande majorité des cas des sels d'or(III) sans ligand (NaAuCl₄, HAuCl₄, AuCl₃, AuBr₃).

Ceci peut être illustré par les travaux de Campagne *et coll.* sur les substitutions nucléophiles propargyliques catalysées par NaAuCl₄, compatible avec une très large variété de nucléophiles et alcools propargyliques (Schéma 142).¹³⁵

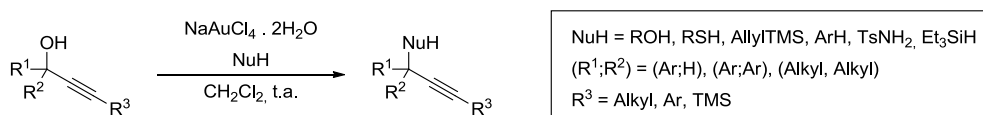


Schéma 142 : Substitution propargylique catalysée par l'or(III)¹³⁵

Le sel d'or(III) le plus représenté dans la littérature est AuCl₃, dont Hashmi *et coll.* ont fait usage dans de nombreuses réactions de cycloisomérisation ou réarrangement.^{30b,131,136} Ce sel d'or(III) possède cependant quelques inconvénients, comme notamment le fait d'exister principalement sous forme dimérique, ce qui nécessite très souvent un solvant coordinant pour casser ce réseau dimérique

¹³⁵ a) Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180–14181. b) Georgy, M.; Boucard, V.; Debleds, O.; Zotto, C. D.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1758–1766.

¹³⁶ a) Hashmi, A. S. K.; Schwartz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288. b) Hashmi, A. S. K.; Hofmann, J.; Shi, S.; Schütz, A.; Rudolph, M.; Lothschütz, C.; Wieteck, M.; Bührle, M.; Wölfle, M.; Rominger, F. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *19*, 382–389. c) Hashmi, A. S. K.; Schwartz, L.; Rubenbauer, P.; Blanco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 705–707.

et libérer la forme active du sel. AuCl₃ pose aussi un problème de stabilité, car il peut se réduire en or(I) et or(0), et perdre ainsi son activité catalytique.

Le groupe de Hashmi est également à l'origine des premiers complexes d'or(III) pré-échangés, préparés à partir du sel AuCl₃ et de dérivés de pyridine-2-carboxylate (Schéma 143), afin justement de pallier la désactivation de ce dernier lorsqu'il est engagé avec des substrats d'une plus ou moins grande complexité.¹³⁷ Dans ces catalyseurs, un des chlorures est échangé par le carboxylate, et la pyridine agit comme ligand et stabilise le complexe tout en complétant la sphère de coordination de l'or(III).

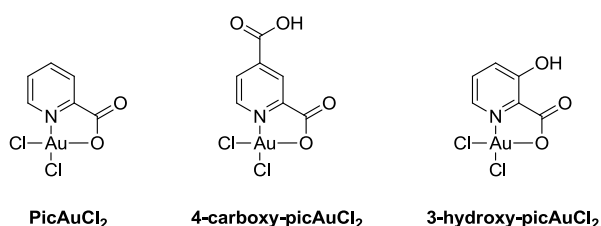


Schéma 143 : Catalyseurs d'or(III) pré-échangés et ligandés par des dérivés de pyridine-2-carboxylate¹³⁷

Le complexe PicAuCl₂ a ainsi été utilisé avec succès pour la synthèse d'azépines par le groupe de Toste (Schéma 144).¹³⁸ La différence d'activité qu'il a montrée par rapport à AuCl₃ montre le bénéfice qu'apporte la stabilisation par la pyridine. En effet, la catalyse sur un substrat modèle avec AuCl₃ n'a fourni que 33% de rendement en azépine en 4 heures de temps, quand le catalyseur PicAuCl₂ a permis d'obtenir 65% de produit en 2 heures, pour une même charge catalytique de 10 mol%. Ce faible résultat pour AuCl₃ provient de la désactivation rapide du catalyseur en or(I) puis or(0), qui ne peut alors plus effectuer la transformation. En revanche, PicAuCl₂ qui est plus stable, ne se désactive pas aussi rapidement, et permet un meilleur résultat.

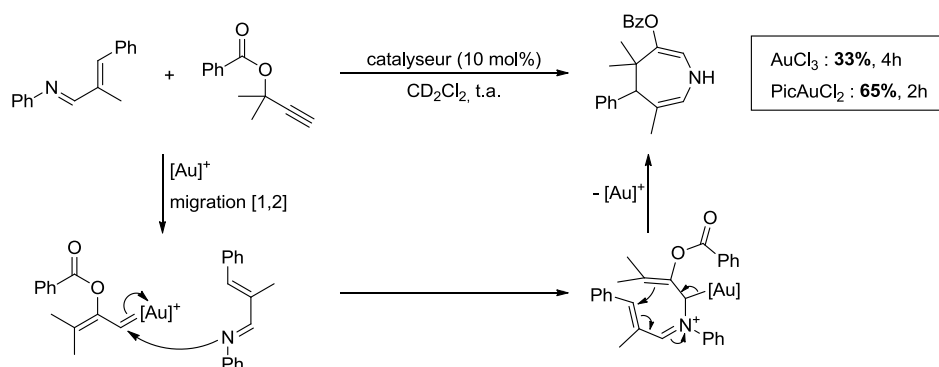


Schéma 144 : Comparaison de PicAuCl₂ et AuCl₃ sur la préparation d'azépines¹³⁸

¹³⁷ Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545–6547.

¹³⁸ Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244–9245.

Concernant les complexes NHCs d'or(III), la littérature ne fait état à notre connaissance que d'un seul article qui présente de tels complexes. Cet article publié en 2012 par le groupe de Braunstein avec lequel nous collaborons, présente des NHCs d'or(III) échangés par un anion triflimidate.¹³⁹ Notre groupe a pu par la suite (travaux de M. Hoffmann) mettre en application ces complexes en catalyse, sur le réarrangement d'alcynoxiranes en cyclopenténones (Schéma 21). Nous avons alors souhaité contribuer au développement d'un nouveau type de catalyseurs NHC-Au^{III}(py) avec un contre-ion non coordinant, qui pourraient posséder des avantages multiples. En effet, nous combinerions les propriétés de l'or(III), avec une stabilité du complexe apportée par la pyridine. De plus, ces complexes, jamais étudiés, peuvent posséder une activité catalytique intéressante, ainsi qu'être actifs sans additifs.

3.2 Synthèse et caractérisations

Pour l'élaboration de ces nouveaux complexes NHC-Au^{III}(py), nous nous sommes servis de données pré-existantes pour l'or(I). En effet, Nolan *et coll.* ont décrit en 2009 un complexe d'or(I) portant un ligand NHC IPr et pré-échangé par un contre-ion PF₆⁻, mais aussi stabilisé par des dérivés de pyridine.⁷⁵ Les complexes ainsi décrits (entrées 1 à 3, Tableau 51) ne possédaient cependant pas d'activité catalytique dans la réaction d'isomérisation d'un acétate allylique (0% de conversion), contrairement à leur analogue stabilisé par une molécule d'acétonitrile qui a permis l'isomérisation de l'acétate allylique avec 69% de conversion (entrées 4, Tableau 51). Cela peut s'expliquer par la différence importante de pK_a entre l'acétonitrile et la pyridine qui sont respectivement de ≈ -10 et ≈ 5, indiquant une très forte labilité de l'acétonitrile comparé à la pyridine.

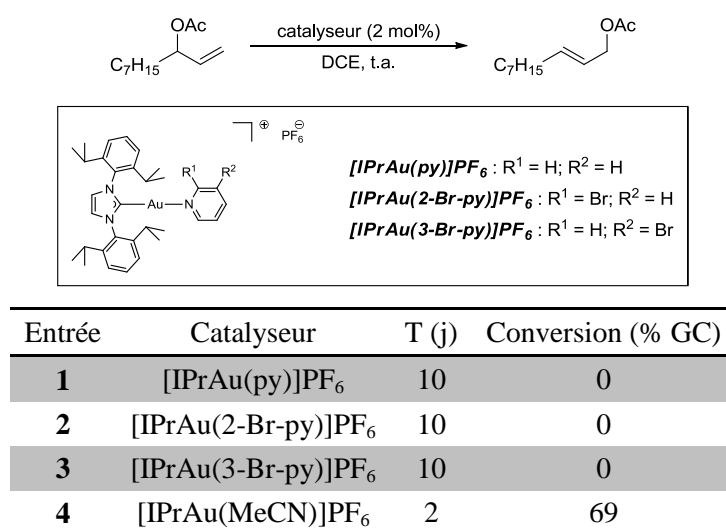


Tableau 51 : Tests catalytiques des complexes NHC-Au^{III}(py)

¹³⁹ Jacques, B.; Kirsch, J.; de Frémont, P.; Braunstein, P. *Organometallics* **2012**, *31*, 4654–4657.

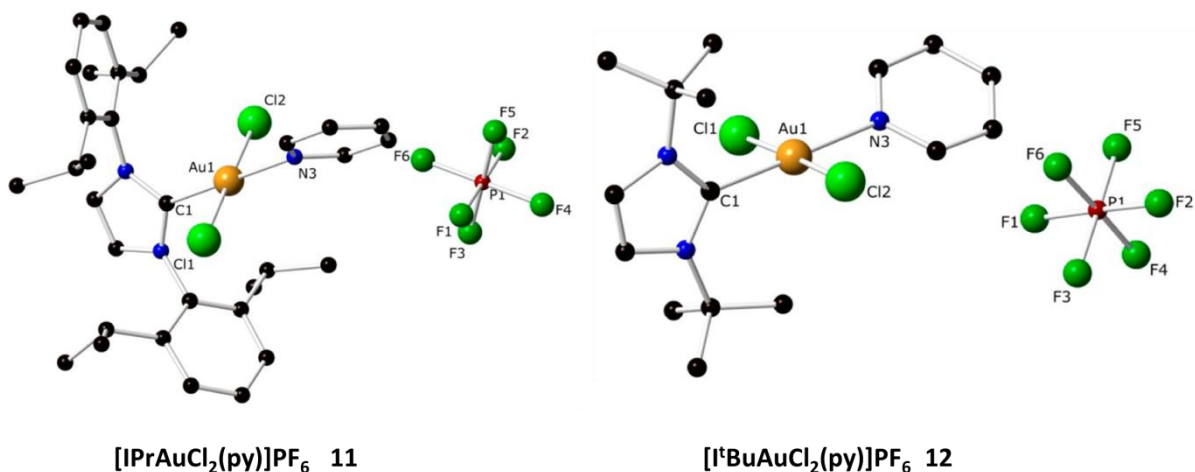


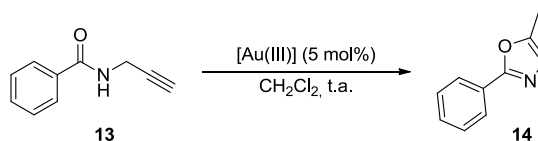
Schéma 146 : Structure DRX correspondant à 11 et 12

3.3 Application en catalyse

3.3.1 Evaluation des catalyseurs

Pour tester l'activité catalytique de nos complexes **11** et **12**, nous avons sélectionné cinq réactions différentes. Dans un premier temps, nous avons choisi deux réactions décrites dans la littérature avec AuCl₃, pour pouvoir comparer l'efficacité de **11** et **12** avec ce dernier. Ainsi, les catalyseurs ont été appliqués sur la cycloisomérisation d'un amide propargylique en oxazoles,^{30b} et la bromation du naphthalène. Cette dernière est décrite comme s'effectuant avec une charge catalytique très faible de 0,1 mol% (Schéma 147).¹⁴¹

Cycloisomérisation d'un amide propargylique :



Bromation du naphthalène :

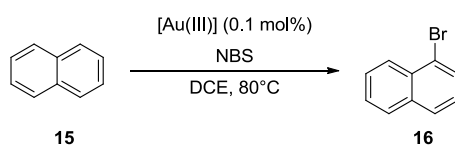
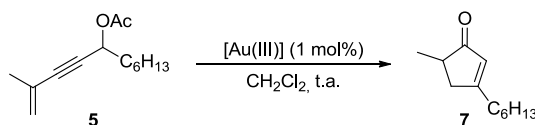


Schéma 147 : Réactions de cycloisomérisation et bromation décrites à l'or (III) dans la littérature^{30b,141}

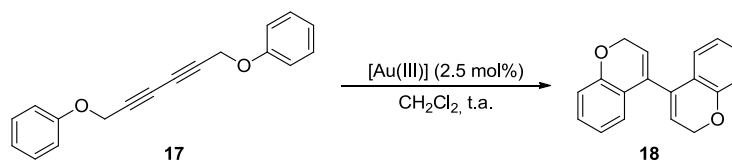
¹⁴¹ Mo, F.; Yan, J. M.; Qiu, D.; Li, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2028–2032.

Puis dans un deuxième temps, nous avons voulu vérifier l'activité de nos catalyseurs sur d'autres types de réactions décrites en catalyse à l'or (I) ou (III), afin d'observer si les complexes **11** et **12** sont polyvalents. Pour cela, nous les avons appliqués sur les réactions de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov,⁷⁷ de double dihydroarylation^{83b} et de Meyer-Schuster (Schéma 148).^{83a}

Réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov :



Di-hydroarylation :



Réarrangement de Meyer-Schuster :

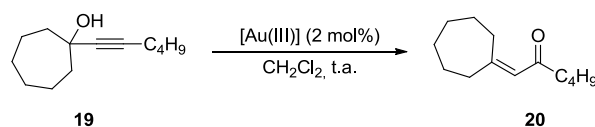


Schéma 148 : Réactions diverses pour étudier la polyvalence des catalyseurs (11) et (12)

3.3.1.a Test des catalyseurs [IPrAuCl₂(py)]PF₆ (11) et [I^tBuAuCl₂(py)]PF₆ (12)

Nous avons donc engagé les catalyseurs **11** et **12** dans les cinq réactions décrites précédemment en suivant les protocoles publiés pour les meilleurs catalyseurs. Malheureusement, les premiers résultats catalytiques nous ont déçus. En effet, nous escomptions obtenir des catalyseurs d'or(III) directement actifs sous leur forme de sel cationique d'hexafluorophosphate, mais ni le catalyseur avec le ligand IPr **11**, ni celui avec le ligand I^tBu **12** n'ont permis la moindre conversion des substrats **5**, **13**, **15**, **17** ou **19**. Nous avons donc décidé de poursuivre cette étude en tentant d'activer nos complexes par un sel d'argent, pour le rendre actif vis-à-vis de nos substrats.

3.3.1.b Test des catalyseurs 11 et 12 avec un sel d'argent

Nous avons ainsi procédé aux tests catalytiques dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, excepté que nous avons activé les catalyseurs avec un sel d'argent (AgSbF₆). A notre plus grande satisfaction, nous avons pu observer une activité pour les deux catalyseurs **11** et **12**, et cela pour tous les substrats (Tableau 52).

Entrée	Substrats	Catalyseurs ^a (mol%)	Conditions	t (h)	Produit(s)	Rdt (%)
1		AuCl ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	12		95 ^{30b}
2		11 (5)	CH ₂ Cl ₂ , 45°C	1,5		76 ^c
3		12 (5)	CH ₂ Cl ₂ , 45°C	1,5		75 ^c
4		AuCl ₃ (0,1)		15		95 ¹⁴¹
5		11 (1)	DCE, 80°C	20		56
6		12 (1)		20		59
7		(PPh ₃)AuCl/AgSbF ₆ (1)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	0,5		92 ⁷⁷
8		11 (1)	CH ₂ Cl ₂ , 45°C	1		75
9		12 (1)	CH ₂ Cl ₂ , 45°C	3		81
10		(PPh ₃)AuCl/AgSbF ₆ (2,5)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	0,3		90 ^{83b}
11		11 (2,5)	CH ₂ Cl ₂ , 45°C	4		70
12		12 (2,5)	CH ₂ Cl ₂ , 45°C	4		69
13		(PPh ₃)AuNTf ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH, t.a.	2		80 ^{83a}
14		11 (2)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 45°C	1		- ^b
15		12 (2)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 45°C	1		- ^b

^a **11** et **12** activés par AgSbF₆ (même charge catalytique) ; ^b formation du produit d'élimination ; ^c ratio **14/14a** de 7/93 (entrée 2) et 37/63 (entrée 3)

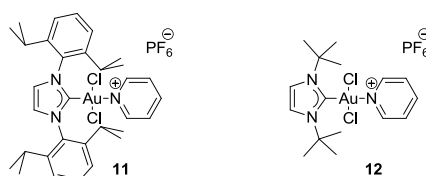


Tableau 52 : Tests catalytiques des complexes **11** et **12**

Pour la cycloisomérisation de l'amide propargylique **13**, nous avons obtenu des résultats similaires pour les deux complexes NHC-Au^{III} avec des rendements corrects de 76% **11** et 75% **12** (entrées 2 et 3). Cependant, ces rendements restent inférieurs aux 95% obtenus avec AuCl₃ (entrée 1), et de plus, nous avons observé un mélange de produits avec l'oxazole **14** et l'isomère dihydrooxazole **14a**, dans des ratios respectifs de 7:93 et 37:63. Les deux catalyseurs **11** et **12** ont tout de même permis de réduire le temps réactionnel de 12h à 1h30. Nous restons tout de même modestes quant à cette amélioration qui est peut-être due au chauffage du milieu à 45°C. La bromation du naphthalène n'est pas plus performante. La réaction avec une charge catalytique de 0,1 mol%, n'a pas permis la transformation en 1-bromonaphthalène **16**. En augmentant la charge jusqu'à 1 mol% de catalyseur, la bromation a eu lieu mais les résultats ont été modestes, avec des rendements modérés de 56% et 59% (entrées 5 et 6), et inférieurs aux 95% obtenus avec AuCl₃ (entrée 4). Pour ces deux réactions décrites avec AuCl₃ dans la littérature comme étant le meilleur système catalytique, nos complexes **11** et **12** n'ont pas réussi à faire preuve d'une activité au moins équivalente à celle de AuCl₃.

Nous avons donc ensuite effectué les réactions dont les meilleures conditions utilisent des catalyseurs d'or(I). Malheureusement, dans ces cas aussi, nos résultats ont révélé que nos deux complexes NHC-Au^{III} sont moins efficaces. En effet, quand le réarrangement [3,3] fournit 92% de

rendement avec $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$ (entrée 7), **11** et **12** ne permettent pas d'obtenir mieux, malgré de bons résultats de 75% et 81% de produit **7** (entrées 8 et 9). De même pour la dihydroarylation où nous n'atteignons que 70% et 69% (entrées 11 et 12) contre 90% reportés avec $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$ (entrée 10).

En ce qui concerne le réarrangement de Meyer-Schuster, nous n'avons pas pu obtenir le produit **20**, nos catalyseurs ne fournissant que le produit d'élimination de la fonction alcool (entrées 14 et 15). Ce résultat n'est pas surprenant, compte tenu de l'oxophilie importante de l'or(III) et du fait que l'alcool **19** soit propargylique en plus d'être tertiaire, favorisant donc l'élimination au détriment du réarrangement.

Cependant, malgré les performances correctes mais inférieures de nos complexes $[\text{IPrAuCl}_2(\text{py})]\text{PF}_6$ **11** et $[\text{tBuAuCl}_2(\text{py})]\text{PF}_6$ **12**, il faut tout de même remarquer que pour le réarrangement [3,3] et la dihydroarylation, les résultats avec les NHC-Au^{III} sont bien meilleurs que ceux décrits pour AuCl_3 . En effet, pour la transformation de **5** en **7** (entrée 3), les 75% et 81% obtenus avec **11** et **12** sont bien meilleurs que les 48% obtenus avec AuCl_3 .⁷⁷ De même pour la dihydroarylation (entrée 3), les 70% et 69% de rendement fournis par 2,5 mol% de catalyseurs, représentent d'excellents résultats quand on sait que le système catalytique $\text{AuCl}_3/\text{AgOTf}$ (15 mol%) reste totalement inactif.^{83b} Nous pouvons aussi noter que les deux ligands fournissent toujours des résultats très proches, ce qui ne permet pas de discuter d'un éventuel effet de l'encombrement stérique.

3.3.2 Bilan des NHCs d'or(III)

Les résultats obtenus pour les NHCs d'or(III) pré-échangés avec un contre-ion hexafluorophosphate et stabilisé par une pyridine se sont révélés positifs mais inférieurs à nos attentes. Avec ces complexes, nous espérons obtenir des catalyseurs d'or(III) portant un ligand NHC que nous n'aurions pas eu besoin d'activer à l'aide d'un sel d'argent. Malheureusement, l'adjonction du sel AgSbF_6 a tout de même été nécessaire pour obtenir une activité catalytique avec ces complexes.

D'autre part, les tests catalytiques réalisés en se basant sur des exemples de la littérature, qu'ils soient optimisés pour des catalyseurs d'or(I) ou (III), ont toujours fourni des résultats inférieurs à ceux publiés, mais ils restaient tout de même corrects.

Ce comportement peut suggérer des interactions entre l'or et l'argent, qui peuvent constituer un système catalytique bi-métallique Au–Ag. Ce phénomène a déjà été étudié par les groupes de Shi et Echavarren, qui ont démontré l'influence non négligeable des sels d'argent en catalyse à l'or.¹⁴² De plus, pour le ligand IPr, l'étude des spectres RMN ¹H nous a permis d'observer dans certains cas un

¹⁴² (a) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019. (b) Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782–5785.

phénomène de réduction du complexes d'or(III) **11** en or(I), en identifiant les espèces catalytiques en fin de réaction, grâce au signal caractéristique pour l'or(I) et l'or(III) du proton des isopropyles (Schéma 149).

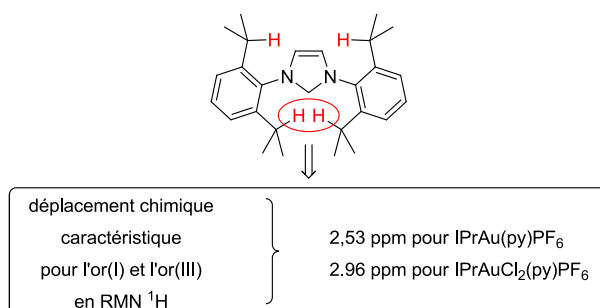


Schéma 149 : La RMN ¹H pour distinguer les espèces or(III) et or(I) dans le cas du complexe (11)

Les réactions de bromation, de dihydroarylation et de Meyer-Schuster (élimination) s'effectuent bien par catalyse à l'or(III) car seul le NHC-Au^{III}(py) est observé en fin de réaction. En revanche, pour le réarrangement [3,3] et la cycloisomérisation, nous avons observé en fin de réaction quasi exclusivement le catalyseur d'or(I) correspondant. Ceci pourrait entre autre expliquer le mélange entre l'oxazole **14** et le dihydrooxazole **14a**, car nous avons vu que l'or(I) mène uniquement au dihydrooxazole et l'or(III) à l'oxazole.³⁰ Cette observation a pu être vérifiée en effectuant ces deux réactions avec l'analogue d'or(I) [IPrAu(py)]PF₆ de **11**, qui a fourni les mêmes résultats que [IPrAuCl₂(py)]PF₆ (Schéma 150).

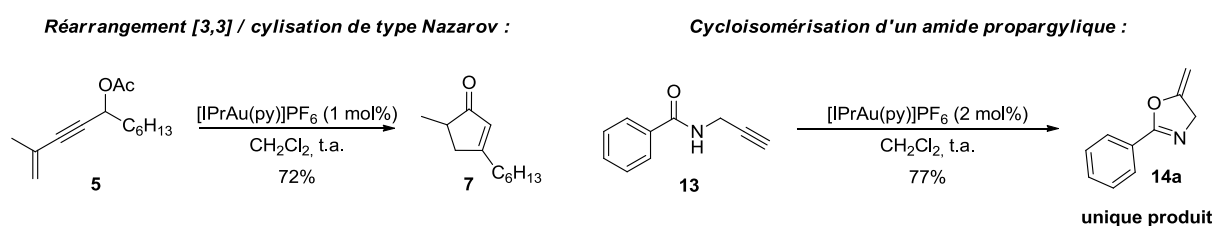


Schéma 150 : Réactions de contrôles avec [IPrAu(py)]PF₆

Nous avons cependant été surpris de l'activité de ce catalyseur par rapport à nos complexes d'or(III) qu'il a fallu activer, ainsi que par rapport à l'étude de Nolan (Tableau 51) où il n'était pas actif.⁷⁵ Dans le cas des acétates de vinyle de Nolan, il est probable que ce complexe d'or(I) ne soit simplement pas suffisamment actif pour des substrats de ce type. De plus, la différence d'activité avec nos complexes d'or(III) peut s'expliquer par la différence d'affinité de l'azote avec l'or(I) et l'or(III). En effet, Yamamoto a montré que les composés azotés sont plus fortement coordonnés sur l'or(III) (Schéma 1).² Ceci implique une plus forte stabilisation des complexes d'or(III), et une libération du site de coordination occupé par la pyridine plus difficile.

Cependant, les résultats pour ces catalyseurs NHC-Au^{III}(py) sont prometteurs. Nous avons pu préparer et appliquer des complexes de type NHC d'or(III)-pyridine. De plus, malgré des résultats catalytiques variables et parfois loin des standards de la littérature, ces catalyseurs sont actifs. Nous avons aussi pu constater sur les réactions optimisées à l'or(I) comme par exemple la dihydroarylation, que ces catalyseurs NHC-Au^{III}(py) permettent d'obtenir de bons résultats par rapport à AuCl₃. Ceci nous permet de supposer que les ligands NHCs confèreraient un caractère π -acide de Lewis plus doux, qui tendrait vers la réactivité de l'or(I).

De plus, la stabilité de l'association or-pyridine qu'ils ont montré dans les conditions réactionnelles nous conforte dans notre projet d'introduction de chiralité par fonctionnalisation de la pyridine. De futurs travaux seront entrepris pour étudier cette approche de nouveaux catalyseurs chiraux d'or(III). Non pouvons aussi souligner le fait que d'autres travaux réalisés au laboratoire avec cette collaboration avec le Dr. Pierre de Frémont, le concept de catalyseur d'or(III) pré-activé a pu être concrétisé.³¹ Ce sont les complexes d'or(III) échangés par un contre-ion triflimidate synthétisé en 2012,¹³⁴ qui ont permis d'obtenir ces nouveaux catalyseurs d'or(III) très prometteurs.

Ainsi, avec notre travail sur les NHCs portant un bras alcool et les NHCs d'or(III)-pyridine, nous avons pu synthétiser et mettre en application des nouveaux catalyseurs d'or(I) et d'or(III) dont le potentiel est certain. Nous avons alors souhaité continuer le développement de catalyseurs NHCs d'or, en explorant de nouveaux substituants sur les atomes d'azotes du NHC. Notre but est de faire varier l'encombrement stérique que nous n'avons pas encore étudié, et ultimement, d'appliquer ces catalyseurs sur notre réarrangement de *gem*-dipivalates. En effet, nous avons remarqué les performances intéressantes des ligands NHCs sur ce réarrangement, et espérons avec ce travail optimiser le développement de cette réaction.

4 Une nouvelle classe de NHCs encombrés : imidazoliums substitués par des groupements fluorényles

4.1 Synthèse des différents NHCs d'or et caractérisations

Pour ce travail, nous avons travaillé en collaboration avec le Dr. E. Brenner et le Dr D. Matt. Leurs travaux sur les ligands NHCs nous ont grandement intéressés,¹⁴³ car ils ont pu introduire sur les atomes d'azote de l'hétérocycle des substituants très volumineux de type fluorényle. Leur taille

¹⁴³ (a) Teci, M.; Brenner, E.; Matt, D.; Toupet, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *16*, 2841–2848. (b) Teci, M.; Brenner, E.; Matt, D.; Gourlaouen, C.; Toupet, L. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 12251–12262.

importante peut donc conduire à des sélectivités différentes par rapport aux NHCs plus classiques (IMes, IPr, IAd, ...).

Dans leurs travaux, Brenner, Matt *et coll.* ont étudié les complexes de palladium associés à ces ligands NHCs, et testé leurs activités catalytiques sur la réaction de Suzuki-Miyaura (Schéma 151). Cette réaction est le seul exemple d'application de ces catalyseurs NHC-Pd et aucun autre métal n'a encore été associé avec ces NHCs porteurs de groupements fluorényle.

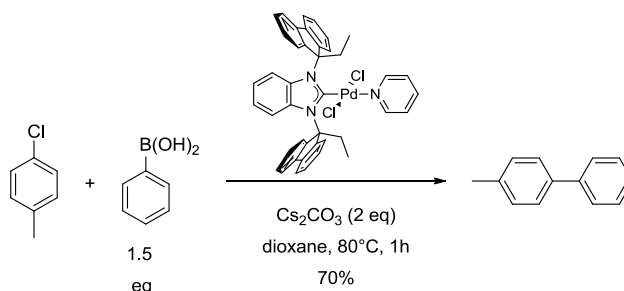


Schéma 151 : Couplage de Suzuki-Miyaura catalysé par un NHC(fluorényl)-Pd¹⁴³

Nous avons alors souhaité utiliser ces nouveaux ligands NHCs pour la catalyse à l'or, afin d'en explorer le potentiel catalytique et déterminer si l'encombrement stérique induit par les fluorényles pouvait avoir une incidence sur la sélectivité d'une réaction où plusieurs produits peuvent être obtenus. Pour cette étude, nous avons aussi varié la nature de l'hétérocycle (benzimidazole, imidazole et 4,5-dihydroimidazole), afin de pouvoir en évaluer l'impact sur les propriétés des complexes, ainsi que l'influence sur l'activité catalytique et l'encombrement stérique (Schéma 152).

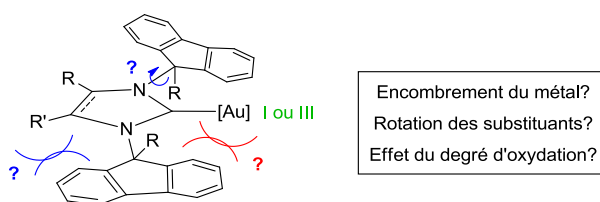


Schéma 152 : Impact de la modification des différents paramètres

4.1.1 Les différents types de NHC(fluorényl)

Nous avons décidé de travailler avec quatre NHCs, parmi lesquels nous avons des NHCs de type benzimidazole (deux exemples), imidazole et dihydroimidazole. Pour cela il a fallu préparer les

précurseurs de NHC **21a-d**, ce qui a été effectué par M. Teci de l'équipe Brenner-Matt (Schéma 153).¹⁴⁴

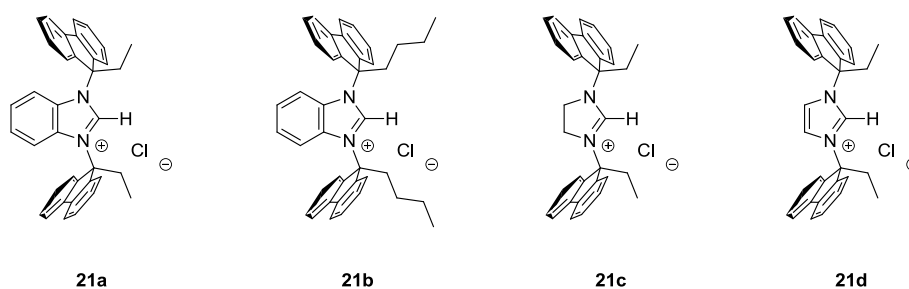


Schéma 153 : Les différents prolégands NHCs préparés

Avec ces prolégands à notre disposition, il reste à synthétiser les complexes d'or correspondants.

4.1.2 Préparation des complexes NHCs d'or (I) et or(III)

Pour la synthèse de ces complexes NHC(flurényl)-Au, nous avons dans un premier temps choisi la méthode la plus utilisée : la voie Ag_2O . Le prolégand utilisé pour ce test a été celui de type dihydroimidazole **21c**, qui a été le premier à notre disposition.

Nous avons suivi un protocole décrit dans la littérature pour préparer ces complexes (Schéma 154).¹¹⁹ Malheureusement nous n'avons observé que la décomposition du prolégand **21c**, et aucune trace de complexe NHC(flurényl)-Ag ou Au n'a été observée.

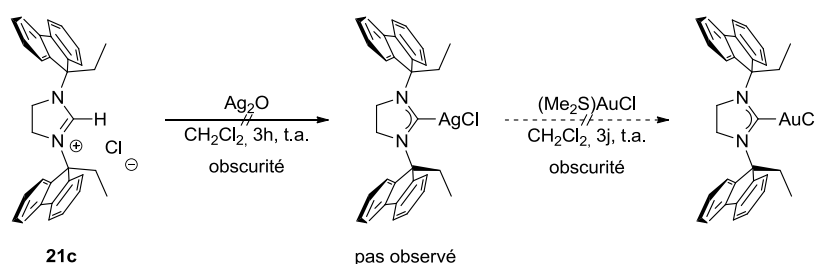


Schéma 154 : Echec de la voie Ag_2O pour la synthèse du complexe NHC(flurényl)-Au C

Après l'échec de cette méthode, nous nous sommes orientés vers la méthode par déprotonation du précurseur de NHC à l'aide d'une base forte. Nous espérons ainsi générer le NHC libre en solution pour le complexer directement sur l'or (Schéma 155). Avec cette méthode, nous avons réussi à obtenir le complexe **22c**, mais nous n'avons obtenu qu'un faible rendement de 5% (10 mg), probablement dû à

¹⁴⁴ Teci, M. *Chimie de Coordination de Carbènes N-Hétérocycliques substitués par des groupements alkylfluorényles : interactions faibles, effets stériques et catalyse* **2015**, thèse de l'Université de Strasbourg.

une mauvaise solubilité du précurseur de NHC dans le THF. Cette procédure expérimentale n'est donc pas adaptée pour ce type de NHC(fluorényl).

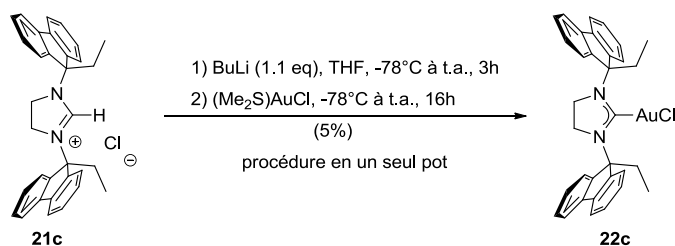


Schéma 155 : Synthèse du complexe NHC(fluorényl)-Au C par déprotonation avec une base forte

Malgré ce progrès, une telle préparation des complexes d'or n'est pas satisfaisante pour préparer des quantités suffisantes pour des tests catalytiques. La méthode de Gimeno *et al.*, dans laquelle la déprotonation est réalisée par une base faible (K₂CO₃), a alors été testée par M. Teci.¹¹⁵ A notre plus grande satisfaction, les résultats ont été excellents, et tous les complexes d'or(I) **22a-d** ont ensuite pu être obtenus (travaux de M. Teci) avec des rendements de 74% à 98% (Schéma 156).

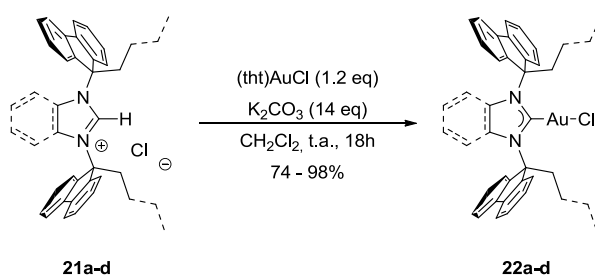


Schéma 156 : Préparation des complexes NHC(fluorényl)-Au^I 22a-d

Tous les complexes ainsi obtenus ont été caractérisés par RMN ¹H et ¹³C, ainsi que par analyse élémentaire. Nous avons aussi obtenu les clichés DRX pour ces nouveaux complexes **22a-d** (Schéma 157). Ces structures ont montré que dans le cas des complexes **22a** et **22b**, les substituants des atomes d'azote ont la même orientation à l'état solide, avec les chaînes alkyle vers le métal. Pour les complexes **22c** et **22d**, ces substituants sont orientés de manière opposés. Lorsque le fluorényle d'un atome d'azote encombre l'or, c'est l'éthyle de l'autre atome d'azote qui est alors orienté vers le métal. Une étude RMN ¹H ROESY mené par le groupe de Brenner a aussi mis en évidence la rotation de ces substituants pour les complexes **22c** et **22d**, en observant des interactions entre les atomes d'hydrogène des chaînes alkyles avec les atomes d'hydrogène de l'hétérocycle. Ceci implique qu'à l'état liquide, l'encombrement stérique autour de l'or (%V_{Bur}) est variable : il peut être minimal lorsque les deux éthyles s'orientent vers l'or (calculé à 36,9% avec la méthode de Cavallo,¹²¹ avec les mêmes paramètres que dans le Tableau 44), intermédiaire avec un fluorényle et une chaîne alkyle vers le

métal (calculé à 47%¹²¹) et maximal quand les deux fluorényles s'orientent vers le métal (calculé à 58%¹²¹).

Pour les complexes **22a** et **22b** de type benzimidazole, l'étude de la rotation des substituants des atomes d'azote par RMN ROESY a aussi été réalisée. Il en est ressorti que pour ces deux complexes, il n'y a pas de libre rotation et les substituants conservent donc leur orientation dans le temps (chaînes alkyle vers l'or). Cela vient du cycle aromatique sur la partie arrière de l'hétérocycle, qui par une gêne stérique ne permet pas cette rotation. Ils possèdent donc un encombrement stérique qui ne varie pas, calculé à 36,9%¹²¹ pour **22a** et 38,0%¹²¹ pour **22b**.

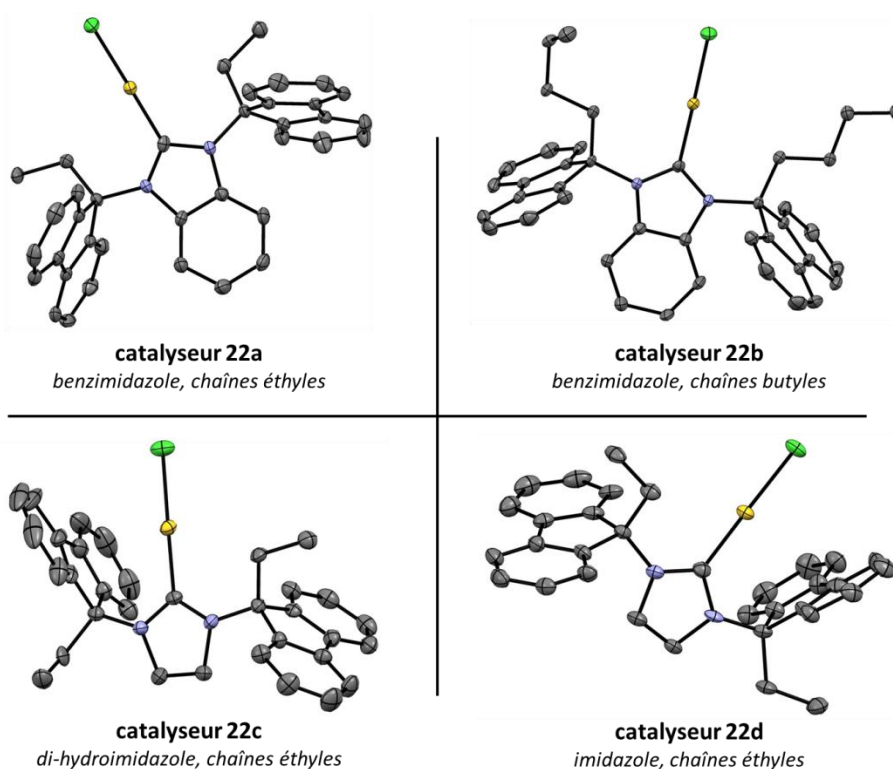


Schéma 157 : Structures DRX correspondants aux complexes NHC(flourényl)-Au^I 22a-d

Ces nouveaux complexes NHC(flourényl)-Au possèdent ainsi un encombrement stérique très important, supérieur même à celui du ligand IAd, le plus encombré des NHCs classiques (Schéma 158).

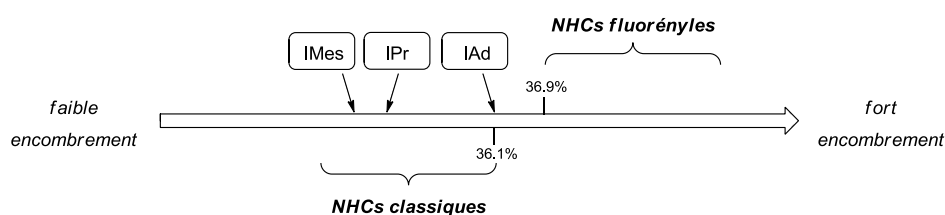


Schéma 158 : Echelle d'encombrement des NHC(flourényl) par rapport aux NHCs classiques

Nous avons ensuite, à partir des quatre complexes d'or(I) **22a-d**, synthétisé les complexes d'or(III) correspondant **23a-d** (travaux de M. Teci). Nous avons préparé ces nouveaux complexes à l'aide d'un oxydant chloré (Schéma 159). Cette oxydation fournit d'excellent rendement de 93% à 97%.

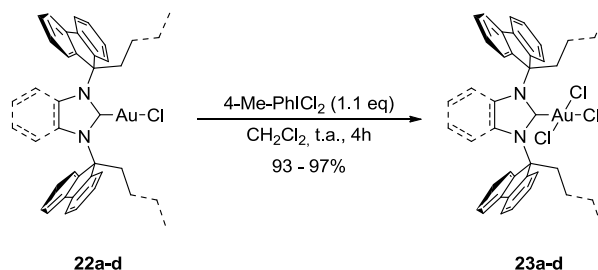


Schéma 159 : Préparation des complexes d'or(III) 23a-d

Pour ces catalyseurs d'or(III), nous avons aussi pu obtenir des monocristaux, qui nous ont permis de confirmer les structures de ces complexes par diffraction des rayons X (Schéma 160).

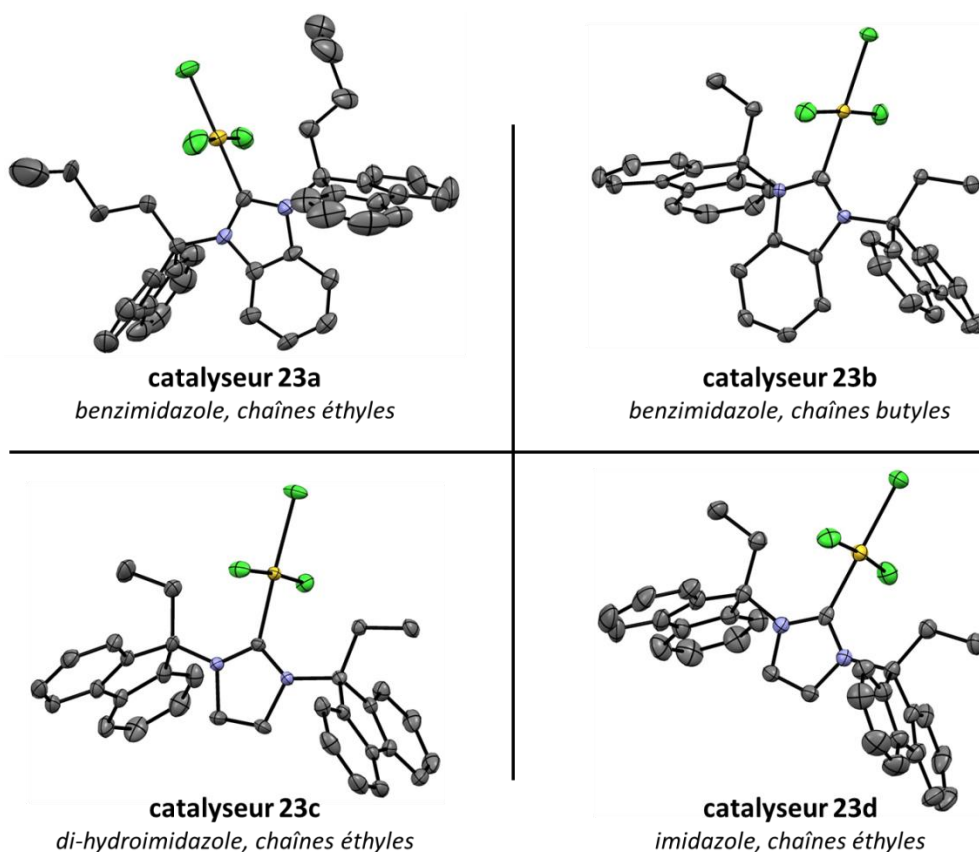


Schéma 160 : Structures DRX correspondant aux complexes NHC(fluorényl)-Au^{III} 23a-d

Toutes les structures résolues nous montrent que les groupements des atomes d'azote sont orientés de la même façon, avec les chaînes alkyles vers l'or. En effet, la partie AuCl₃ des complexes **23a-d** occupant un volume plus important que pour la partie AuCl des complexes **22a-d**, les groupements fluorényles ne peuvent pas s'orienter vers l'or, car la gêne stérique occasionnée serait trop importante. Nous pouvons aussi noter que pour minimiser cette gêne stérique, le plan des chlorures de la partie AuCl₃ est perpendiculaire au plan de l'hétérocycle.

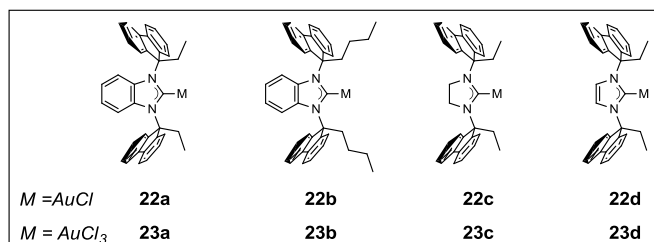
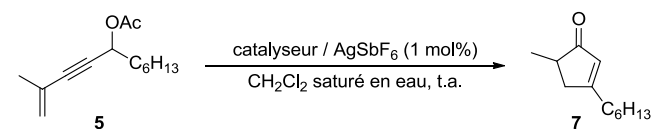
Il nous faut maintenant tester l'activité catalytique de tous ces complexes NHC(fluorényl)-Au^{III}, et étudier l'influence de ces substituants fluorényles en catalyse.

4.2 Evaluation de l'activité des nouveaux catalyseurs

Pour évaluer l'activité de nos nouveaux catalyseurs NHC(fluorényl)-Au^{III}, nous les avons tout d'abord appliqués aux réactions de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov⁷⁷ et de cyclisation d'un amide propargylique.^{30a} Dans un deuxième temps, nous avons choisi de les employer dans une réaction d'addition d'indole sur des 1,6-énynes (Schéma 14),²⁴ où l'encombrement stérique du ligand a une influence sur la sélectivité des produits obtenus. Nous pourrions ainsi évaluer le potentiel de nos catalyseurs à fort encombrement stérique.

4.2.1 Réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov

Les nouveaux complexes NHC(fluorényl)-Au **22a-d** et **23a-d** ont donc été appliqués à ce réarrangement d'acétate propargylique d'ényne, pour en évaluer l'activité catalytique. Nous avons été très satisfaits des résultats obtenus avec tous les catalyseurs (Tableau 53).



Entrée	Catalyseur	t (h)	Rdt ^a (%)
1	(PPh ₃)AuCl	0,5	92 ^b
2	22a	0,5	95
3	22b	0,5	96
4	22c	0,5	99
5	22d	0,5	98
6 ^c	22a	1,5	96
7	AuCl ₃	0,5	68 ^b
8	23a	20	96
9	23b	0,5	91
10	23c	0,5	92
11	23d	1,5	97

^b Rendements calculés par RMN ¹H (étalon interne : diméthyl téréphthalate); ^a résultats reportés par Zhang *et al.*⁷⁷; ^c 0,25 mol% de catalyseur

Tableau 53 : Tests catalytiques des complexes NHC(fluorényl)-Au^{III} sur le réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov

Les catalyseurs ne sont, comme escompté, pas actifs sous forme de chlorure, ils ont donc été activés avec le sel d'argent AgSbF₆.

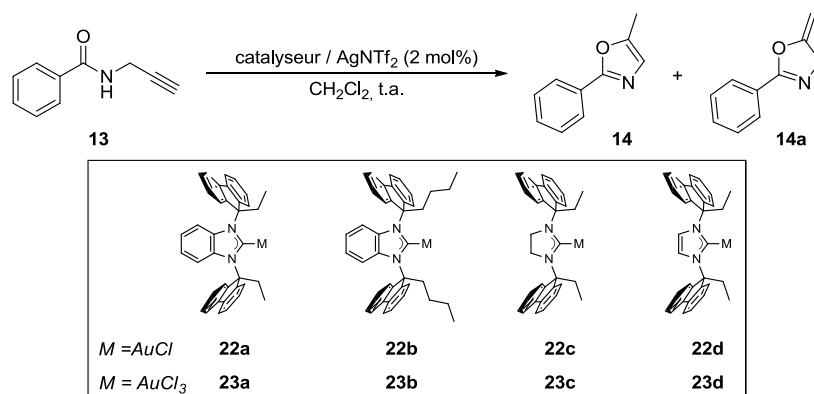
Pour tous les catalyseurs d'or, les résultats sont excellents. En comparant au résultat obtenu dans les meilleures conditions de Zhang pour l'or(I) (entrée 1, 92% de rendement), tous nos catalyseurs **22a** à **22d** ont permis de réaliser la transformation avec des rendements entre 95% et 99% (entrée 2 à 5). Ils possèdent donc une très bonne activité catalytique. Nous avons alors voulu pousser les conditions un peu plus loin. En diminuant la charge catalytique à 0,25 mol% (entrée 6), la réaction s'est déroulée un peu plus lentement (1h30) et a fourni le produit avec un excellent rendement de 96%.

Concernant l'or(III), les résultats sont bien meilleurs qu'avec le simple sel d'or AuCl₃ (entrée 7). En effet, là où AuCl₃ a fourni le produit avec 68% de rendement, nos catalyseurs **23a** à **23d** ont conduit à d'excellents résultats avec des rendements entre 91% et 97% (entrées 8 à 11). Les ligands NHC(fluorényl) nous ont donc permis d'améliorer l'activité de l'or(III). Nous n'avons cependant pas pu conclure sur un éventuelle effet stérique des ligands NHC(fluorényl), car ils ont tous montré une efficacité quasi parfaite, quel que soit leur encombrement.

Sur ce réarrangement, nous avons donc démontré que les nouveaux catalyseurs de type NHC(flurényl)-Au^{III} possèdent une excellente activité catalytique, et ils nous ont même permis de diminuer la charge catalytique en dessous de 1 mol% tout en conservant une très bonne efficacité.

4.2.2 Hétérocyclisation d'amides propargyliques

Nous avons ensuite appliqué les catalyseurs **22a-d** et **23a-d** à la réaction de cycloisomérisation de l'amide propargylique **13**, afin d'observer leur comportement sur un autre substrat. Nous espérons aussi avec ce substrat, différencier la réactivité de l'or(I) et de l'or(III) avec les produits oxazole **14** et dihydrooxazole **14a** normalement obtenus respectivement avec l'or(III) et l'or(I).³⁰ Malheureusement, la majorité des catalyseurs n'a pas permis de conversion complète au bout de 24 heures.



Entrée	Catalyseur	t (h)	Conversion (%)	Rdt (14) (%)	Rdt (14a) (%)	∑ (%)
1	(PPh ₃)AuNTf ₂	12	100	-	91	91
2	22a	24	60	-	-	-
3	22b	24	45	-	-	-
4	22c	24	25	-	-	-
5	22d	24	22	-	-	-
6	AuCl ₃	15	100	95	-	95
7	23a	16,5	100	8	79	87
8	23b	24	27	mélange (1:26)		-
9^a	23c	24	76	mélange (1:1.4)		-
10^a	23d	24	68	mélange (1:21.7)		-

^a résultats reportés par Hashmi *et al.*³⁰

Tableau 54 : Tests catalytiques des complexes NHC(flurényl)-Au^{III} sur la cycloisomérisation d'un amide propargylique

Les catalyseurs d'or(I), n'ont pas donné de résultats acceptables. Les catalyseurs **22a** et **22b** n'ont réussi à convertir que 60% et 45% du substrat **13** en 24 heures (entrées 2 et 3), ce qui est loin des

91% isolé par Hashmi (entrée 1). Quant aux complexes **22c** et **22d** (entrées 4 et 5), les conversions observées sont encore plus faible, avec seulement 25% et 22%.

De même, les catalyseurs d'or(III) ont conduit à des résultats variables. Le catalyseur **23a** (entrée 7) a permis une conversion complète en 16h30 et a bien fourni les produits de cyclisation attendus avec un rendement combiné de 87% pour les produits **14** et **14a**. Cependant, ce catalyseur n'est pas plus efficace que $(\text{PPh}_3)\text{AuNTf}_2$ (entrée 1, 91% en **14a**), ni que son homologue d'or(III) AuCl_3 (entrée 6, 95% en **14**). Il faut néanmoins noter une inversion de sélectivité par rapport aux catalyseurs classiques. Bien que **23a** soit d'or(III), il a conduit au produit **14a** habituellement obtenue par catalyse à l'or(I). Cela pourrait être dû à la nature σ -donneur du ligand NHC. L'or(III) est ainsi plus enrichi électroniquement, ce qui pourrait équilibrer son oxophilie et sa carbophilie. La conséquence pourrait alors être cette incapacité à promouvoir l'isomérisation de la dihydrooxazole **14a** en oxazole **14**.

Les trois autres complexes **23b-d** n'ont à nouveau pas permis d'avoir des conversions complètes, et nous observons toujours un mélange de produits oxazole **14** et di-hydrooxazole **14a** (entrées 8 à 10).

Après les très bons résultats que nous avons obtenus pour le réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov, nous avons donc été surpris d'observer un tel manque d'efficacité de tous les catalyseurs. Une explication serait la possible formation d'alcynures d'or,¹⁴⁵ ce qui diminuerait l'efficacité du catalyseur, alors en équilibre entre sa forme cationique et organo-or (Schéma 161).

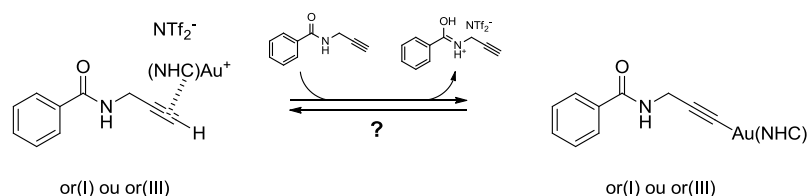


Schéma 161 : Hypothèse de la formation d'alcynures d'or

4.2.3 Test de sélectivité dans la réaction d'addition d'indole sur des 1,6-énynes

Malgré l'échec de la cycloisomérisation de l'amide propargylique **13**, nous avons procédé à l'étude de la réaction d'addition d'indole sur des 1,6-énynes, afin de déterminer si les groupements fluorényles pouvaient avoir une influence sur la sélectivité des produits. En effet, le groupe de Echavarren a pu montrer que la sélectivité de cette réaction est sensible à l'encombrement stérique du

¹⁴⁵ (a) Hung, H.-H.; Liao, Y.-C.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7970–7976. (b) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31–34. (c) Manbeck, G. F.; Kohler, M. C.; Porter, M. R.; Stockland Jr., R. A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12595–12606.

catalyseur, comme nous pouvons le voir avec par exemple les ligands IMes ($\%V_{\text{Bur}} = 31,6\%$) et IPr ($\%V_{\text{Bur}} = 33,6\%$) (Schéma 162).²⁴

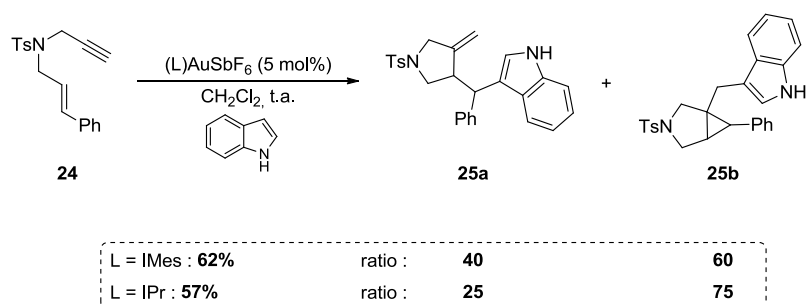
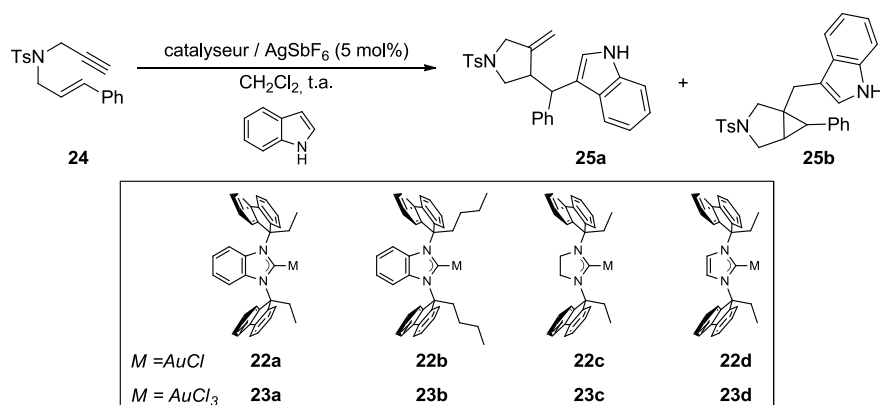


Schéma 162 : Sélectivités de différents carbènes dans l'addition d'indole sur des 1,6-énynes²⁴

Nous avons donc testé nos catalyseurs NHC(flourényl)-Au^{III} sur cette réaction, en espérant que leur fort encombrement nous permettrait d'encore améliorer la sélectivité de la réaction par rapport au ligand IPr qui fournit le meilleur ratio **25a** / **25b** (25:75). Nous avons pour cela utilisé nos catalyseurs **22a-d** et **23a-d** dans les mêmes conditions opératoires que Echavarren *et al.* (Tableau 55).



Entrée	Catalyseur	t (h)	Conversion (%)	Rdt (%)	ratio 25a / 25b
1^a	IPrAu(NC-R)SbF₆	17	100	57	25 : 75
2	IPrAuCl	3	100	53	40 : 60
3	22a	0,5	100	54	89 : 11
4	22b	0,5	100	57	25b non détecté
5	22c	0,5	100	49	25b non détecté
6	22d	0,5	100	34	25b non détecté
7^b	22b	4	100	62	25b non détecté
8	23a	5	24	-	-
9	23b	5	44	-	-
10	23c	5	100	49	89 : 11
11	23d	5	53	-	-

^a résultat reporté par Echavarren *et al.* ; R = 2,4,6-triméthoxyphényl²⁴ ; ^b 1 mol% de catalyseur **22b**

Tableau 55 : Tests des complexes NHC(flourényl)-Au^{III} sur l'addition d'indole sur des 1,6-énynes

Le rendement de 57% avec un ratio **25a** / **25b** de 25:75 du groupe d'Echavarren (entrée 1), a été obtenu avec un catalyseur pré-activé, possédant un contre-ion SbF_6^- et stabilisé par une molécule de 2,4,6-triméthoxybenzotrile. Comme nous utilisons des catalyseurs de type chlorure d'or que nous activons *in situ*, nous avons dans un premier temps vérifié le pouvoir catalytique du complexe de base IPrAuCl pour observer son comportement (entrée 2). La réaction a été bien plus rapide (3 heures contre 17 heures) et le rendement est équivalent (53% contre 57%). Cependant, nous avons noté une baisse de la sélectivité avec un ratio **25a** / **25b** de 40:60. A l'inverse, notre catalyseur d'or(I) **22a** (entrée 3) a conduit à une inversion de sélectivité remarquable, en faveur du produit **25a**, et cette sélectivité s'est avérée très bonne (ratio **25a** / **25b** de 89:11). Qui plus est, ce catalyseur s'est avéré particulièrement efficace, convertissant tout l'ényne **24** en seulement 30 minutes. Le rendement obtenu est satisfaisant (54%) et comparable aux autres. Le catalyseur **22b** (entrée 4) s'est révélé encore meilleur, avec un rendement légèrement supérieur (57%), le même temps réactionnel, et surtout une sélectivité parfaite, sans détection du produit **25b**. Il en est de même avec les catalyseurs **22c** et **22d**, mais ceux-ci fournissent de moins bons rendements (49% et 34%, entrées 5 et 6).

Avec ces résultats, le catalyseur **22b** a été sélectionné pour un test avec une diminution de la charge catalytique à 1 mol% (entrée 7). Nous avons été très satisfaits du résultat, qui est légèrement meilleur qu'à 5 mol% : 62% de rendement en **25a** au lieu de 57%. Nous avons alors tenté de diminuer encore une fois cette quantité avec une expérience à 0,2 mol%, mais cela a été au détriment de la réaction, avec seulement 40% de conversion en 24 heures.

Pour les catalyseurs d'or(III), les résultats n'ont pas été aussi bons. Les catalyseurs **23a**, **23b** et **23d** n'ont pas pu convertir plus de 53% du substrat **24** en 5 heures (entrées 8, 9 et 11). Seul le catalyseur **23c** a conduit à une conversion complète (entrée 10) avec un rendement acceptable de 49%. Ce catalyseur reste très sélectif avec la même inversion de sélectivité, mais le produit **25b** est à nouveau détecté (ratio **25a** / **25b** de 89:11). Les NHC(fluorényl) d'or(III) sont donc moins efficaces pour cette réaction que leurs analogues d'or(I).

Concernant l'inversion de sélectivité par rapport au ligand IPr, elle semble provenir du fort encombrement de nos catalyseurs. En effet, il est possible que cela défavorise fortement l'attaque de l'indole au pied du carbène d'or intermédiaire, au profit de l'attaque du cyclopropane ou du carbocation. Une simulation, avec un champ de force MM2 simple pour les effets stériques, réalisée sur l'intermédiaire carbénique conforte cette hypothèse (Schéma 163).

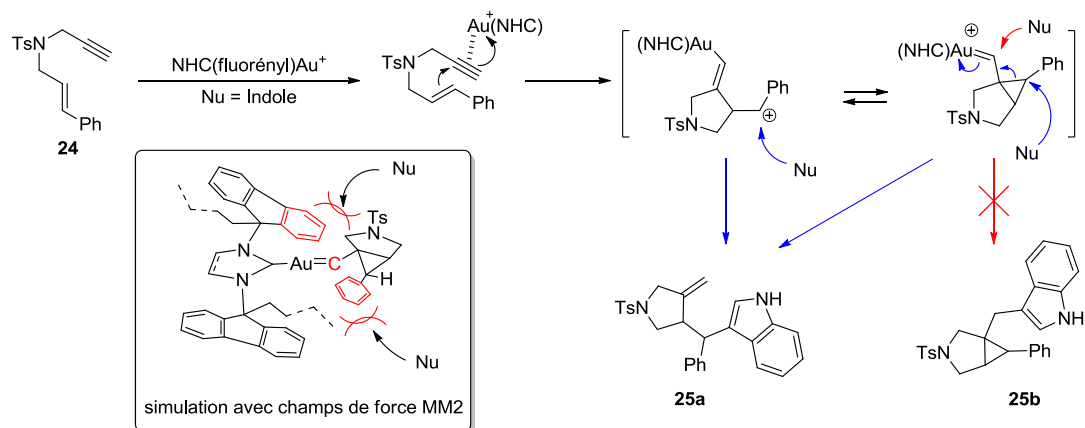


Schéma 163 : Attaque nucléophile défavorisée sur le carbone carbénique par l'encombrement stérique des NHC(fluorényl)

Toutefois, cette inversion de sélectivité a déjà été observée par le groupe de Merz Jr. et Hong,¹⁴⁶ pour un ligand de type diaminocarbène acyclique (ADC) encombré (Schéma 164).

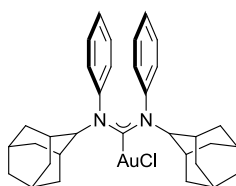


Schéma 164 : Catalyseur (ADC)AuCl porteur de groupes volumineux adamantyles

Malgré le fait que leur catalyseur (ADC)AuCl possèdent le même $\%V_{\text{Bur}}$ que IPr (évalués respectivement à 44,7% et 44,6% dans l'article de Merz Jr et Hong), c'est le produit **25a** qu'ils ont obtenu majoritairement, avec un ratio **25a** / **25b** de 82:18. L'encombrement stérique entre les deux ligands étant similaire, ils énoncent l'hypothèse que le carbène de type ADC soit plus π -accepteur que IPr. En effet, s'il est plus π -accepteur que IPr, cela implique une rétro-donation du métal vers le ligand plus importante, et donc une participation plus faible vers le substrat. Ainsi il est plus difficile de former le carbène d'or, et la réaction évolue vers le produit **25a**. Cependant, la nature de notre substituant fluorényle lié à l'azote peut être assimilée à un groupement de type alkyle, ce qui au contraire indique un caractère plus σ -donneur et moins π -accepteur qu'un ligand IPr. L'encombrement stérique très important de nos catalyseurs reste l'explication la plus probable de notre meilleure sélectivité.

Nous avons donc en notre possession des complexes NHC(fluorényl)-Au efficaces, et dont les propriétés électroniques et stériques ont permis une excellente sélectivité dans la réaction d'addition d'indole sur un 1,6-ényne. Ces catalyseurs pourraient s'avérer utiles pour la réaction de réarrangement

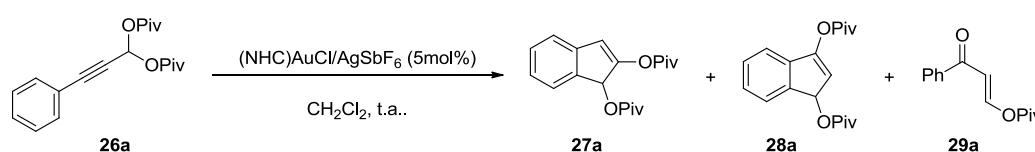
¹⁴⁶ Seo, H.; Roberts, B. P.; Abboud, K. A.; Merz Jr., K. M.; Sukwon Hong, S. *Org. Lett.* **2010**, *21*, 4860–4863.

de *gem*-dipivalates, que nous avons découverte lors de l'étude des Au-POMs et qui peut mener à différents produits, notamment en fonction de la nature du ligand employé.

4.3 Application à la réaction de réarrangement de *gem*-dicarboxylates propargyliques

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, le réarrangement de *gem*-dicarboxylates propargyliques, mène aux composés carbonyloxyénones par catalyse avec les Au/H-POMs. Cependant, les tests d'optimisation que nous avons réalisés ont aussi révélé la possibilité de former deux autres produits avec de bonnes sélectivités, grâce à des ligands NHCs (Schéma 104). Compte tenu des effets observés avec les complexes NHC(flurényl)-Au, nous avons alors voulu voir s'il était possible d'améliorer le rendement et surtout la sélectivité en utilisant ces nouveaux ligands encombrés.

Dans un premier temps différents NHCs classiques (IPr, IMes, SIPr, I^tBu, IAd) ont été appliqués au réarrangement du *gem*-dipivalate **26a**, afin de pouvoir évaluer par la suite l'efficacité des NHC(flurényl)-Au par rapport à ces ligands (Tableau 56).



Entrée	Catalyseur	t (h)	Rdt (27a)	Rdt (28a)	Rdt (29a)	Σ (%)	ratio 27a / 28a / 29a
			(%) ^a	(%) ^a	(%) ^a		
1	IPrAuCl	1	40 (27)	7	16	63	2.5 / 0.43 / 1
2	IMesAuCl	0.25	5	10	28	43	0.18 / 0.56 / 1
3	SIPrAuCl	0.75	55 (44)	20	18	93	3.1 / 1.1 / 1
4	I ^t BuAuCl	0.25	28	45 (39)	10	83	2.8 / 4.5 / 1
5	IAdAuCl	0.25	2	41	3	46	0.7 / 13.7 / 1

^a rendements ¹H RMN calculés par intégration relative avec un étalon interne (hexaméthylbenzène) et rendements isolés entre parenthèses

Tableau 56 : Tests catalytiques des NHCs classiques sur le réarrangement de *gem*-dipivalate

Lors de nos tests catalytiques sur le réarrangement du *gem*-dipivalate **26a**, le système catalytique IPrAuCl/AgSbF₆ avait conduit à la formation du produit de type indène **27a** (entrée 1). Celui-ci est probablement issu d'une migration [1,2] d'un pivalate, suivi de la formation d'un carbène d'or, et d'une attaque nucléophile du noyau aromatique sur ce dernier (voir Schéma 100). Le ligand NHC classique IMes (entrée 2) n'a pas permis d'améliorer le résultat avec une sélectivité en faveur de l'énone **29a**. De façon plus satisfaisante, le ligand SIPr (entrée 3) a conduit à l'indène **27a** avec un ratio satisfaisant entre les différents produits (sélectivité de 60%) et un rendement isolé correct de 44%.

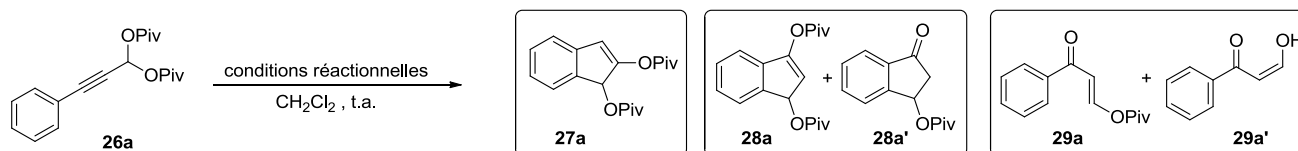
Le ligand I^tBu (entrée 4) mène à une inversion de sélectivité pour le produit de type indène **28a**, avec un bon ratio entre les différents produits (sélectivité de 55%). Ce ligand favoriserait la migration [1,3] d'un pivalate pour former un allène intermédiaire. Cet allène, activé par le catalyseur d'or, est suffisamment électrophile pour permettre l'attaque nucléophile du noyau aromatique et ainsi la formation du produit **28a** (Schéma 97). Le dernier ligand NHC classique IAd (entrée 5) que nous avons testé pour ce réarrangement a conduit à la même sélectivité pour le produit **28a** que I^tBu, avec un ratio excellent, mais la réaction n'est pas aussi propre qu'avec I^tBu, comme le montre le rendement global de la réaction de 46%. Cependant, le rendement obtenu s'est avéré être quasi similaire à celui obtenu avec le ligand I^tBu, avec 41% de rendement (calculé par RMN ¹H) contre les 44% isolés avec ce dernier.

Après avoir obtenu ces résultats pour les catalyseurs NHCs d'or classiques, nous avons voulu tester nos nouveaux complexes NHC(fluorényl)-Au, afin d'évaluer leur activité sur ce réarrangement de *gem*-dipivalate propargylique et de les comparer avec ces NHCs d'or classiques.

4.4 Les nouveaux NHCs encombrés

4.4.1 Contrôle de la sélectivité

Pour nos premiers essais avec les ligands NHC(fluorényl), nous avons employé celui qui nous a donné les meilleurs résultats pour les deux réactions tests sur lesquelles ils ont été efficaces (réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov et addition d'indole sur un 1,6-ényne). Nous avons tenu compte des rendements obtenus et de la sélectivité induite, et nous avons ainsi choisi le catalyseur **22b** de type benzimidazole avec les chaînes butyles. Pour cela, nous avons testé différents modes opératoires, afin de mettre au point les meilleures conditions catalytiques (Tableau 57).



Entrée	Conditions	t (h)	Rdt (27a) (%) ^a	Rdt (28a) (%) ^a	Rdt (28a') (%) ^a	Rdt (29a) (%) ^a	Rdt (29a') (%) ^a	Σ (%)
1^b	AgSbF ₆ (5 mol%)	24	-	-	-	20	-	20
2	22b /AgSbF ₆ (5 mol%)	0,5	2	10	18	40	15	83
3	22b /AgSbF ₆ (5 mol%)	6	2	0	28	21	34	83
4	22b /AgSbF ₆ (5 mol%) agité 15 min sur MS 4Å	0,5	6	76 (79)^c	7	7	0	90
5	22b /AgSbF ₆ (5 mol%) agité 1h sur MS 4Å	1	6	85 (88)^c	-	5	-	90

^a Rendements calculés par RMN 1H (étalon interne : hexaméthylbenzène) ; ^b obtenu avec 45% de 3-phénylpropioaldéhyde et 22% de produit de départ (**26a**) restant ; ^c sélectivité par rapport aux autres produits de la réaction entre parenthèses.

Tableau 57 : Test d'optimisation des conditions catalytiques pour les NHC(fluorényl)-Au sur le réarrangement du *gem*-dipivalate propargylique **26a**

Nous avons dans un premier temps appliqué les conditions expérimentales que nous avons employées avec les ligands NHCs classiques (entrée 2). Après traitement par AgSbF₆, le catalyseur est formé et il s'est avéré très actif. En effet, nous avons pu observer une conversion totale du substrat **26a** en 30 minutes, mais malheureusement, il n'y a eu aucune sélectivité particulière. Tous les produits observés avec les NHCs classiques sont présents, ainsi que les produits d'hydrolyse **28a'** issu de **28a**, **29a'** issu de **29a**, lui-même issu de l'hydrolyse de l'intermédiaire cyclique de la migration du pivalate (voir Schéma 94). Par curiosité, nous avons laissé évoluer le milieu réactionnel quelques heures de plus (entrée 3) et nous avons à nouveau évalué les rendements des différents produits. Nous avons constaté qu'en six heures, tout le produit **28a** a été hydrolysé en indanone **28a'** correspondante. De plus, la moitié de la carbonyloxyénone **29a** s'est aussi hydrolysée en produit **29a'**. Cette évolution vers des produits d'hydrolyse semble indiquer que le complexe **22b** est hydraté, ce qui peut être un facteur crucial dans le manque de sélectivité.

Nous avons donc repris la préparation du catalyseur pour disposer d'un catalyseur sec dans le milieu réactionnel. Pour cela, nous avons légèrement modifié la procédure expérimentale. En effet, le chlorure d'or **22b** activé par le sel d'argent AgSbF₆ a été agité en solution (CH₂Cl₂) sur du tamis moléculaire 4Å (MS 4Å) durant 15 minutes (entrée 4). Puis le substrat **26a** a été ajouté en dernier lieu. A notre grande satisfaction, le résultat de cette opération a été très bénéfique, renforçant très largement la proportion de produit **28a**. Ce produit est obtenu avec un rendement RMN de 76% et une très bonne

sélectivité de 79%. Cependant, malgré l'assèchement du catalyseur, les autres produits possibles ont encore été observés dans le milieu réactionnel, ce qui semble indiquer que nous n'avons pas supprimé toute l'eau du catalyseur. En prolongeant à une heure le temps de séchage sur tamis moléculaire du catalyseur activé (entrée 5), nous avons eu la satisfaction d'obtenir un meilleur résultat que le précédent. En effet, le produit **28a** est obtenu avec un très bon rendement RMN de 85% (rendement isolé de 75%) et une sélectivité de 88%.

Le catalyseur **22b** nous a ainsi permis d'accéder au produit **28a** avec une excellente sélectivité et un très bon rendement. Il est complémentaire du catalyseur portant le ligand SIPr, qui lui oriente la sélectivité vers le produit **27a**.

Nous avons donc continué notre étude en appliquant tous les complexes de type NHC(fluorényl) d'or(I) et d'or(III) dans ces mêmes conditions expérimentales. Le catalyseur ^tBu qui conduit à la même sélectivité que nos NHC(fluorényl) a aussi été testé avec les nouvelles conditions, afin de pouvoir établir si nos catalyseurs sont bien les meilleurs pour cette réaction.

4.4.2 Screening des nouveaux catalyseurs

Pour ce screening des catalyseurs NHC(fluorényl)-Au, nous nous sommes intéressés à la catalyse par les complexes d'or(I). En effet, les précédents tests catalytiques que nous avons effectués à l'aide de catalyseurs d'or(III) n'ont jamais été concluants. Que ce soit avec AuCl₃ ou un complexe NHC d'or(III)-pyridine ou encore ^tBuAuCl₂NTf₂, l'apparition de l'aldéhyde, à partir duquel le substrat a été préparé, a toujours été observée (Schéma 165). Dans le cas des complexes NHC(fluorényl) d'or(III), nous avons réalisé un essai avec le catalyseur **23b**. Ici encore, cet aldéhyde a été retrouvé dans des quantités non-négligeables (10%) et l'avancement de la réaction s'est arrêté au bout d'une heure avec encore 50% de substrat **26a** non consommé. Ce résultat montre tout d'abord un manque significatif d'activité de ce catalyseur d'or(III). Et surtout, la nature de l'or(III), qui est plus oxophile que l'or(I), pose toujours un problème pour cette réaction. En effet, cette oxophilie conduit à la complexation de l'or(III) sur les oxygènes des pivalates, et facilite ainsi leur hydrolyse vers l'aldéhyde. Nous n'avons alors pas évalué les derniers complexes d'or(III), qui n'avaient pas non plus fourni de résultats prometteurs lors des tests d'activité.

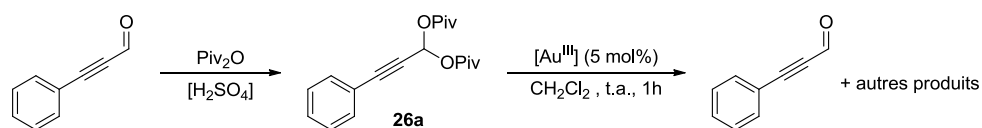
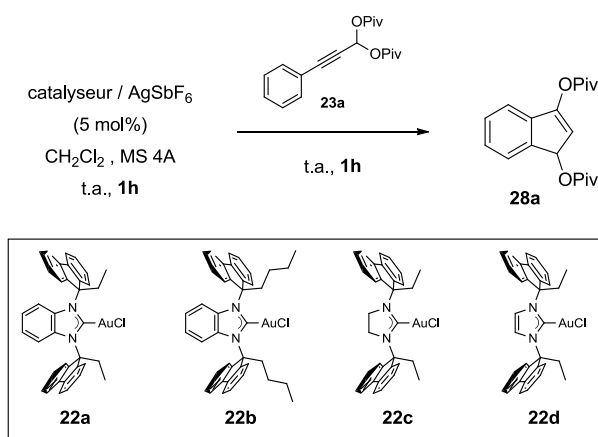


Schéma 165 : Régression à l'aldéhyde initial en catalyse à l'or(III)

4.4.2.a Tests des complexes NHC(fluorényl) d'or(I)

Nous avons donc appliqué les complexes **22a**, **22c** et **22d** sur le réarrangement du *gem*-dipivalate **26a**, afin de comparer leurs activités. Le catalyseur I^tBuAuCl a aussi été engagé dans cette réaction dans le but de comparer l'efficacité de nos nouveaux ligands avec le NHC classique dans les mêmes conditions optimisées (Tableau 58). Tous les catalyseurs ont été testés dans les mêmes conditions que celles déterminées avec le catalyseur **22b** : chlorure d'or activé par AgSbF_6 agité sur MS 4Å pendant 1 heure, puis ajout de **26a** et agitation pendant 1 heure.



Entrée	Catalyseur	Conversion (%)	Rdt ^a (28a) (%)	Sélectivité (28a) (%) ^b
1	22b	100	85	88
2	22a	48	41	90
3	22c	30	27	92
4	22d	9	7	90
5	I^tBuAuCl	38	30	91

^a rendements calculés par RMN ^1H (étalon interne : hexaméthylbenzène) ; ^b sélectivité calculée avec les produits **27a**, **28a** et **29a**

Tableau 58 : Tests catalytiques des complexes NHC(fluorényl)-Au^I et I^tBuAuCl sur la réaction de réarrangement du *gem*-dipivalate **23a**

Compte tenu des résultats obtenus avec le catalyseur **22b** (entrée 1) (85% de rendement et 88% de sélectivité pour le produit **28a**), nous attendions des résultats similaires pour les autres complexes similaires NHC(fluorényl) d'or(I). Or, leur efficacité s'est avérée modeste. En effet, si les sélectivités des complexes **22a**, **22c** et **22d** restent très bonnes (entre 90% et 92%) et comparable à celle de **22b**, les rendements au bout d'une heure de réaction sont en revanche faibles, avec une conversion qui ne dépasse pas les 50%. Le catalyseur **22a** ne conduit qu'à 41% de rendement (entrée 2) et les complexes **22c** et **22d** sont encore moins efficaces (entrées 3 et 4), avec respectivement 30% et 7% de rendement. Il est à noter que le catalyseur classique I^tBuAuCl (entrée 5) n'a pas permis de fournir un bon rendement (30%), malgré une sélectivité comparable (91%).

Tous ces résultats ont cependant été obtenus en une heure de réaction. Afin de nous assurer que le temps réactionnel n'était pas le critère limitant la conversion du substrat, nous avons laissé évoluer toutes les expériences avec les catalyseurs **22a**, **22c**, **22d** et $t\text{BuAuCl}$, jusqu'à 24 heures dans ces conditions réactionnelles. Malgré cela, aucun de ces catalyseurs n'a permis d'aller au-delà de 55% de conversion.

Nous avons donc conclu à une désactivation des catalyseurs au cours de la réaction. Le cas du catalyseur **22b** qui permet d'effectuer la réaction avec une conversion totale pourrait s'expliquer par une meilleure stabilité du métal. L'or serait plus protégé par les chaînes butyles dans le complexe **22b** qu'il ne l'est par les chaînes éthyle dans le complexe **22a**. Il semble aussi que dans le cas des complexes **22c** et **22d**, l'encombrement stérique qui peut atteindre des valeurs très importantes ($\%V_{\text{Bur}}$ entre 37 et 58%) desserve la réaction. Le complexe **22b** est donc le catalyseur le plus adapté pour ce réarrangement.

4.4.2.b Pré-échange du contre-anion chlorure et tests catalytiques

Nous avons alors envisagé de préparer les complexes pré-activés avec les contre-ions SbF_6^- et NTf_2^- , pour voir s'il peut y avoir une différence avec le système catalytique préparé *in-situ* et si un autre contre-ion peut être plus efficace. Nous avons préparé les complexes pré-activés en suivant des procédures décrites dans la littérature pour chacun des contre-ions. Nous avons utilisé les conditions de Gagosz pour le contre-ion triflimidate¹⁴⁷ et celles de Nolan pour le contre-ion hexafluoroantimonate (Schéma 166).⁷⁵

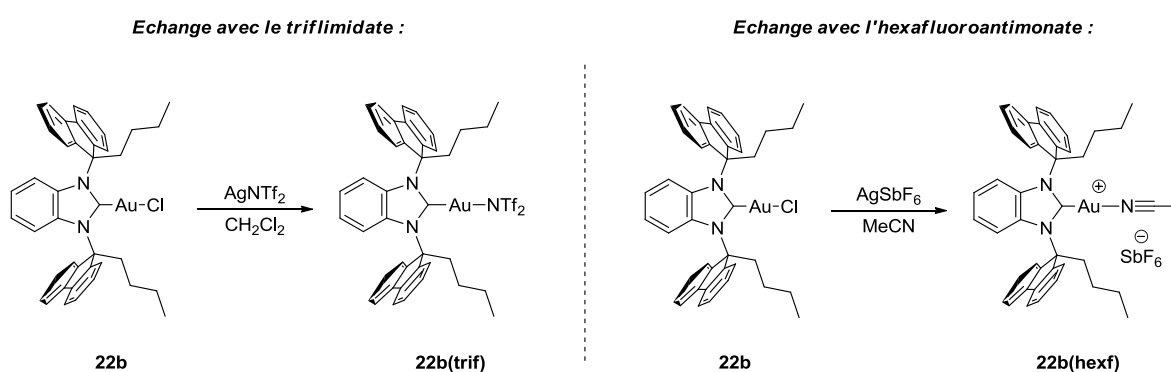


Schéma 166 : Préparation des complexes échangés avec les contre- ions SbF_6^- **22b(hexf) et NTf_2^- **22b(trif)** à partir du complexe **22b****

La synthèse du complexe avec le contre-ion triflimidate **22b(trif)** peut s'effectuer dans un solvant non-coordinant, car l'anion NTf_2^- est suffisamment coordinant pour stabiliser le complexe d'or. En revanche, pour le complexe avec le contre-ion hexafluoroantimonate **22b(hexf)**, l'utilisation

¹⁴⁷ Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704–4707.

de l'acétonitrile (solvant coordonnant) est nécessaire. Il permet la stabilisation du complexe d'or, car l'anion SbF_6^- n'étant pas coordonnant, l'absence d'acétonitrile ne permettrait pas l'isolement de ce catalyseur.

Cet effet coordonnant du contre-ion NTf_2^- se voit distinctement sur la structure résolue par DRX sur monocristal que nous avons obtenue. En effet ce complexe présente une distance Au–N de 2,087 Å, assez proche de celle entre l'or et le carbone carbénique (1,988 Å) (Schéma 167).

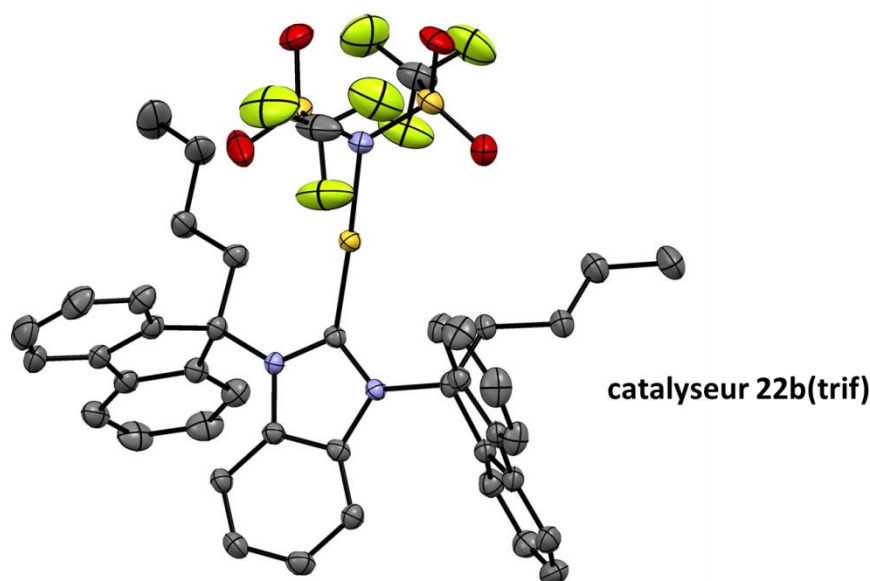


Schéma 167 : Structure DRX correspondant au complexe NHC(fluorényl)-Au^I 22b(trif)

Nous n'avons malheureusement pas réussi à obtenir de cristaux pour le complexe échangé avec l'anion SbF_6^- . Mais les structures obtenues par Nolan *et al.* de ce type de complexes $[(\text{NHC})\text{Au}\cdot\text{MeCN}]^+ \text{SbF}_6^-$ montrent bien la coordination de l'acétonitrile sur l'or et une distance importante entre l'or et son contre-ion (9.331 Å pour $[\text{IPrAu}(\text{MeCN})]\text{SbF}_6^-$).⁷⁵

Nous avons ensuite procédé aux tests catalytiques avec ces deux nouveaux catalyseurs. Cependant, aucun n'a permis d'obtenir un meilleur résultat que celui obtenu avec le catalyseur **22b**. En effet, le catalyseur **22b(trif)** n'a fourni que 70% de rendement (calculé par RMN ¹H) en 3h30, contre 85% en 1 heure pour **22b**. La conversion s'est aussi arrêtée à 90%, et n'a plus évolué dans le temps. De plus la sélectivité de 82% est légèrement moins bonne. Pour le catalyseur **22b(hexf)**, le temps réactionnel reste correct (2h15), mais le rendement de **28a** calculé est de seulement 63% et les autres produits sont aussi observés conduisant à nouveau à une baisse de sélectivité (82%).

Le mélange **22b**/ AgSbF_6 *in situ*, séché sur tamis moléculaire 4Å pendant 1 heure, s'est donc imposé comme étant le système catalytique le plus efficace et permettant d'atteindre une excellente sélectivité de 88% pour le produit **28a**. Avec ces nouvelles conditions, la question s'est alors posée de

savoir si elles pouvaient aussi permettre de maîtriser la sélectivité qui nous fait défaut pour le produit **27a**. C'est ce que nous avons tenté avec le catalyseur SIPrAuCl qui permet d'orienter le réarrangement vers cette sélectivité. Malheureusement, l'utilisation du tamis moléculaire n'a pas fourni la solution pour améliorer nos résultats pour obtenir le produit **27a** : 45% de rendement et 70% de sélectivité.

4.5 Etude des substituants du cycle aromatique : création d'une série de substrats

Nous avons alors poursuivi notre exploration de la réaction de réarrangement avec le catalyseur NHC(fluorényl)-Au **22b**, afin de l'étendre à d'autres substrats, et ainsi évaluer son potentiel pour l'obtention des produits **28** dont nous maîtrisons la sélectivité. Pour cela, une série de substrats *gem*-dipivalate a été préparé de façon à étudier les effets électronique et stérique.

La méthode de synthèse des substrats *gem*-dipivalates propargyliques est la même que celle employée dans le chapitre 2 pour les substrats aromatiques (Schéma 168). Nous sommes donc partis des iodures d'aryle, sur lesquels nous avons effectué un couplage de Sonogashira avec l'alcool propargylique. Le nouvel alcool issu du couplage est ensuite oxydé par une réaction de Swern afin d'obtenir l'aldéhyde propargylique correspondant. Cet aldéhyde est finalement transformé en composé *gem*-dipivalate avec la méthode de Wille et Schwab.¹⁰⁵

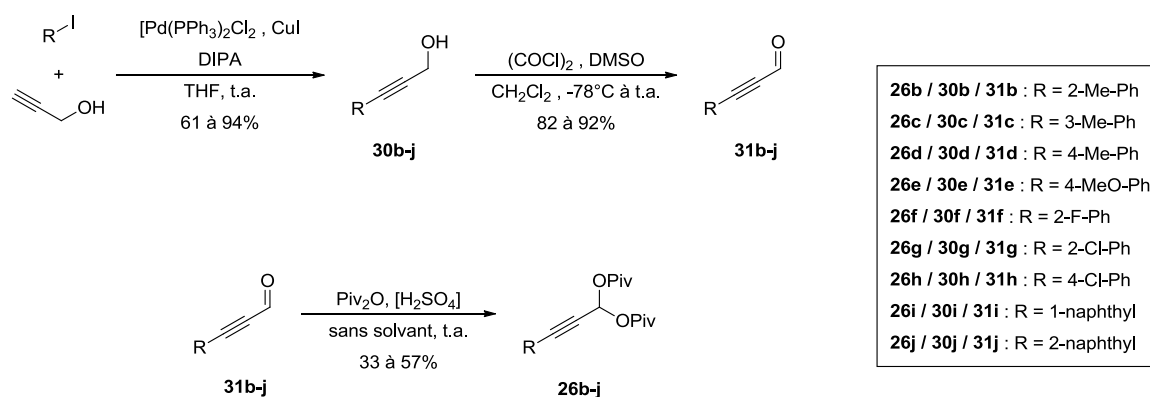
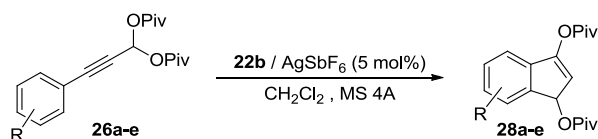


Schéma 168 : Synthèse des *gem*-dipivalates propargyliques **26b-j**

Pour la dernière étape de la synthèse, nous avons encore une fois dû faire face à une réactivité trop importante de certains aldéhydes **31b-e**, conduisant à leur dégradation, dans les conditions décrites de la réaction (1,5 éq. de Piv₂O et 2-3 gouttes de H₂SO₄). Nous avons donc pour ceux-ci utilisé nos conditions plus douces (7 éq. de Piv₂O, 1 goutte de H₂SO₄ et température à -10°C). Nous avons ainsi pu accéder aux substrats *gem*-dipivalates propargyliques **26b-j** avec cependant des rendements modestes allant de 33 à 57%.

Avec tous ces composés à notre disposition, nous avons commencé les tests catalytiques sur les substrats possédant des groupements donneurs sur le noyau aromatique **23b-e**. Cela nous permet aussi dans un premier temps d'observer l'influence de la position du substituant sur le cycle aromatique, avec la série *ortho*-, *méta*-, *para*- méthyle (Tableau 59).



Entrée	Substrat	t (h)	T (°C)	Produit(s)	Rdt (%)	Ratio
1		1	25		75	-
2		24	45		22	-
3		2	25		98	89 / 11
4		3	25		98	-
5		2	25		63	-
6		24	45		0	-
7		24	45		0	-
8		24	45		0	-
9		1	25		92	-
10		5	25		85	-

Tableau 59 : Réarrangement des *gem*-dipivalates **26a-e**

La présence de ce groupe méthyle en *ortho* de l'alcyne sur le substrat **26b** (entrée 2 vs 1) ralentit fortement la réaction. En effet, la conversion reste faible (26% et 74% de produit de départ non consommé) malgré un chauffage du milieu réactionnel et le produit n'est obtenu qu'avec un rendement de 22% en 24 heures. Il est donc clair que l'encombrement induit par ce groupe méthyle sur l'alcyne défavorise l'approche du catalyseur, qui est lui aussi très encombré. Les résultats obtenus avec les substrats **26c-d** portant le groupe méthyle en méta et para (entrées 3 et 4) nous confortent dans cette hypothèse, car la réaction redevient rapide à température ambiante. Qui plus est, le rendement passe à 98% dans les deux cas (*ortho* et *para*), ce qui est cohérent avec un effet donneur du groupe méthyle (entrées 3 et 4 vs 1). Dans le cas du dérivé méta-méthyle **26c**, nous avons obtenu deux produits **28c** et **28c'**. Ces produits proviennent des deux positions de cyclisation possible sur le noyau aromatique. Il est intéressant de remarquer que la proportion de ces produits (ratio **28c** / **28c'** de 89 / 11) suit aussi la logique de l'encombrement de ces positions. Le site nucléophile le plus dégagé conduit au produit de cyclisation majoritaire (Schéma 169).

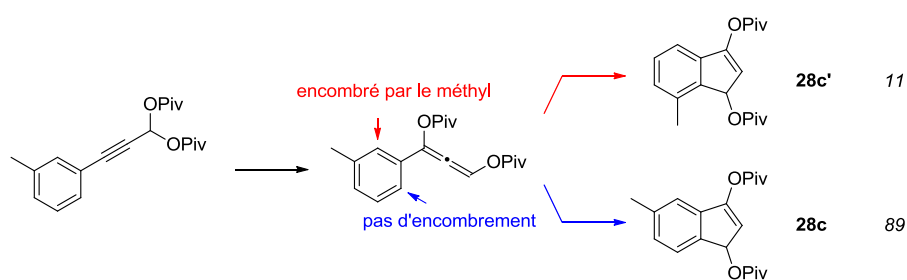


Schéma 169 : Sélectivité entre les produits 28c et 28c'

Le substrat para méthoxylé **26e** (entrée 4) réagit plus rapidement que son analogue méthylé, mais le produit est cependant formé avec un plus faible rendement de 63%, sans formation de sous-produits. Comme nous l'avons vu dans le cas des Au-POMs (voir chapitre 2), il est possible qu'un équilibre de complexation de l'or entre l'oxygène et l'alcyne ait lieu et desserve la réaction.

Les groupements donneurs sont donc de bons substituants et favorisent la réaction. Seul leur positionnement en *ortho* de l'alcyne semble avoir un impact négatif sur la réaction.

A l'inverse, les groupements électro-attracteurs ne favorisent pas cette réaction. Le substrat *ortho* fluoré **26f** (entrée 5) ne se transforme pas du tout. Tout le produit de départ a pu être récupéré. Avec un substrat chloré, moins électronégatif, il n'y a pas plus de conversion, quelle que soit la position du chlore sur ce substrat (*ortho* et *para*, entrées 6 et 7).

Nous avons donc une réactivité des *gem*-dipivalates propargylique qui dépend fortement du type de substitution sur le noyau aromatique. La présence de substituants attracteurs semble inhiber totalement la réaction.

Nous avons engagé des substrats avec un autre type d'aromatique qu'un phényle, à savoir le 1-naphtyle ou 2-naphtyle. Le dérivé 1-naphtyle **26i** ne possédant qu'un site nucléophile pour réaliser la cyclisation, il ne peut y avoir qu'un seul produit **28i** formé (entrée 8). La réaction avec ce substrat **26i** s'est très bien déroulée, fournissant **28i** avec un rendement de 92% en 1 heure. Le substrat avec le 2-naphtyle **26j** (entrée 9), comporte deux sites nucléophiles en position 1 et 2, et peut donc conduire à deux produits **28j** et **28j'** (Schéma 170). L'expérience nous a cependant démontré que seule la position 1 était réactive dans ce réarrangement. Nous avons ainsi obtenu un très bon rendement de 85% en 5 heures en produit **28j**, sans trace du produit **28j'**.

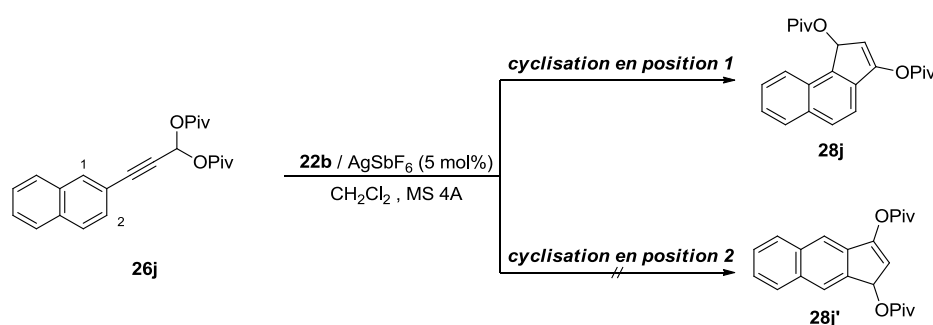


Schéma 170 : Test du substrat **26j dans le réarrangement de *gem*-dipivalate**

Les substrats avec un aromatique de type naphtyle comme nucléophile ont donc permis d'obtenir de très bons résultats, comme nous pouvions nous y attendre du fait de la plus forte densité électronique d'un naphtyle par rapport à un phényle.

Nous avons ainsi pu développer et optimiser le réarrangement des *gem*-dipivalates grâce au ligand NHC(fluorényl) **22b**. Nous avons atteint avec celui-ci des rendements et sélectivités élevés, comparés à ceux que le meilleur des NHCs classiques (tBu) nous a fournis pour cette même réaction. Seuls les substrats aromatiques possédant un substituant attracteur ne permettent pas cette transformation.

4.6 Bilan des NHC(fluorényl) d'or

Grâce à une collaboration avec le laboratoire du Dr. E. Brenner et du Dr. D. Matt, nous avons pu obtenir de nouveaux catalyseurs d'or(I) et or(III) avec les ligands NHC(fluorényl). Ces ligands ont de plus permis d'apporter un outil supplémentaire pour la catalyse à l'or. En effet, nous avons vu avec le réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov, que ces nouveaux complexes possèdent une excellente activité catalytique. Cela s'est traduit par d'excellents rendements (95% à 98%), et la possibilité de réduire la charge catalytique jusqu'à 0,25 mol% sans altérer le rendement, tout en conservant un temps réactionnel raisonnable (1h30).

L'application de ces catalyseurs à l'addition d'indole sur un 1,6-ényne a permis de mettre en évidence un point essentiel des propriétés des NHC(fluorényl), à savoir leur excellente sélectivité. Aucun catalyseur n'avait jusqu'à présent permis une sélectivité totale vers l'un ou l'autre produit de cette réaction (**25a** ou **25b**) alors que nos nouveaux catalyseurs NHC(fluorényl) d'or ont conduit à cette sélectivité totale en faveur du produit **25a**.

Ces excellentes activités et sélectivités ont par la suite été mises à profit dans notre réaction de réarrangement de *gem*-dipivalates propargyliques. Ainsi, les NHC(fluorényl) d'or ont permis d'atteindre les produits **28** issus de ce réarrangement, avec de très bons rendements et de façon quasi-exclusive. Ceci n'avait pas été possible avec les NHCs classiques (tBu ou IAd) qui, malgré une sélectivité correcte, n'ont pas permis de dépasser les 45% de rendements.

Malheureusement, les produits **27** n'ont toujours pas pu être obtenus de façon sélective et efficace. Le ligand SIPr, qui est apparu comme le plus efficace pour cette orientation de la réaction, ne nous a pas permis d'optimiser ce résultat, malgré toutes les conditions testées. Avec le travail que nous avons réalisé sur les NHC(fluorényl), nous pouvons envisager l'existence d'un ligand NHC qui pourrait permettre de contrôler cette dernière sélectivité. Pour cela, il nous faudra peut-être avoir recours à d'autres types de carbènes, comme par exemple les di-aminocarbènes acycliques ou encore d'autres familles. Ainsi, avec les différentes propriétés électroniques et stériques de ces carbènes, il existe sûrement un ligand qui devrait pouvoir nous fournir les produits **27** avec d'aussi bons résultats que pour les deux autres produits **28** et **29** (Schéma 171).

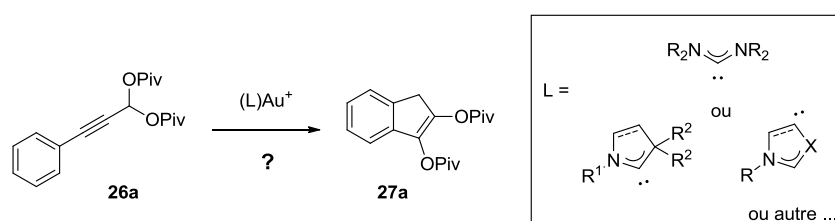


Schéma 171 : Exploitation d'autres types de carbène pour une sélectivité vers les produits 27

Conclusion Générale et Perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux catalyseurs d'or(I) et d'or(III) en se focalisant autour de deux paramètres : la nature du contre-ion et du ligand.

Dans un premier travail, nous avons réussi à préparer et à caractériser des complexes d'or dont le contre-ion est un polyoxométallates. Nous avons pu obtenir des catalyseurs d'or bi-fonctionnels hétérogènes de type Au/H-POM. Ces nouveaux complexes d'or se sont révélés être efficaces, comparés aux références de la littérature pour les réactions sur lesquelles nous les avons testés. Les nombreuses réactions qu'ils ont catalysées ont aussi démontré la polyvalence de ces complexes, ce qui est un critère essentiel pour la découverte de nouvelles réactivités. Cependant, nous avons tout de même été confrontés à des limitations dans le recyclage de ces catalyseurs.

Ces complexes représentent le premier exemple de catalyseurs d'or de type or-polyoxométallate non covalent entièrement caractérisés, employé en réactivité organique. De plus, avec le cas particulier du réarrangement de *gem*-dipivalates propargylique, nous avons vu qu'ils peuvent se distinguer des catalyseurs homogènes classiques d'or, en faisant preuve d'une très bonne activité quand ces derniers n'ont pas fournis de résultats satisfaisants (Schéma 172).

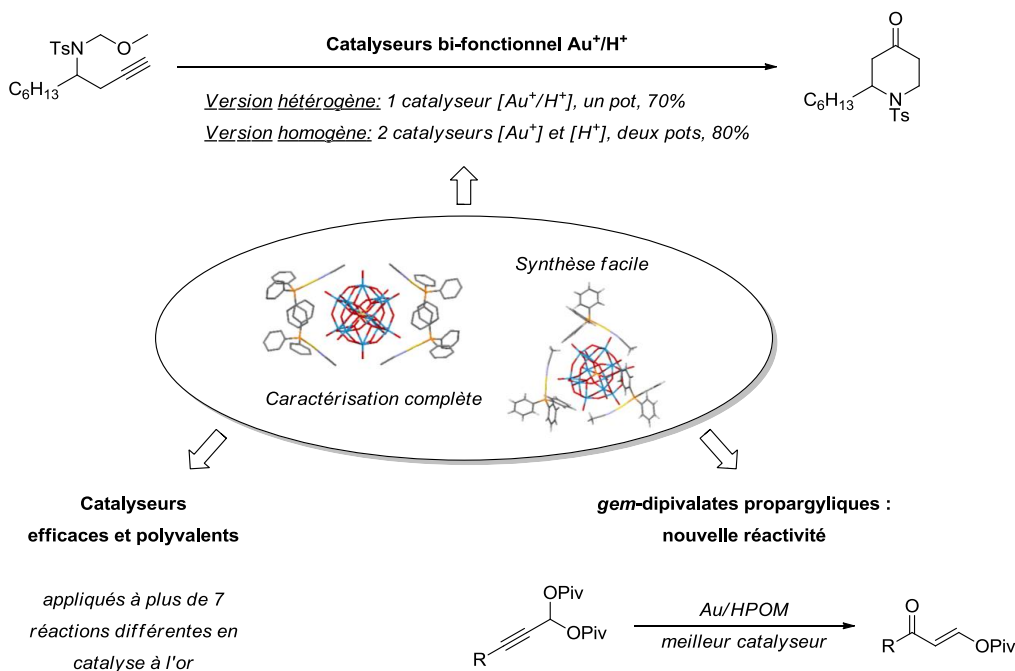


Schéma 172 : Au/H-POMs – catalyseurs simples à synthétiser et à mettre en application

Par la suite, ce type de contre-ion polyoxométallate pourrait jouer un rôle important dans le domaine de la catalyse. Nous avons synthétisé et étudié ici les catalyseurs d'or et d'argent correspondants, mais ils pourraient être associés à d'autres métaux de transition (Pd, Rh, ...) et trouver une application pour beaucoup de réactions connues et contribuer à en découvrir de nouvelles comme pour le réarrangement des *gem*-dipivalates propargyliques (Schéma 173).

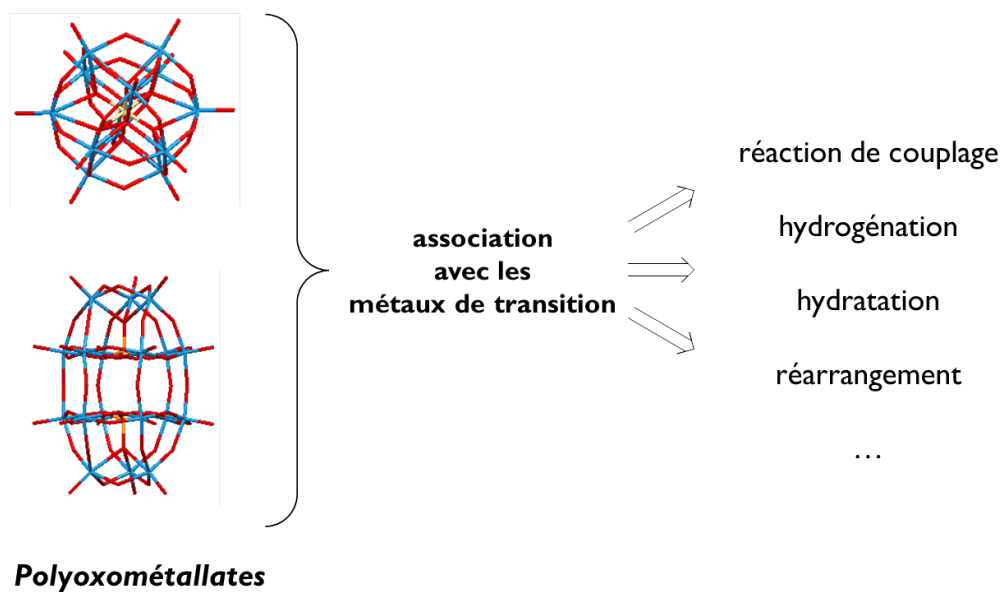


Schéma 173 : Perspectives envisageables pour les catalyseurs de type métal-polyoxométallate

Dans la seconde partie de nos travaux, nous nous sommes focalisés sur des ligands de type NHC. Nous avons pu, grâce à des collaborations fructueuses, obtenir des catalyseurs d'or(I) et d'or(III) possédant des propriétés électroniques et stériques particulières. Nous avons aussi mis en évidence le potentiel que possèdent ces ligands pour la catalyse à l'or, et valoriser ces ligands sur plusieurs réactions en modifiant de différentes manières leur structure.

Ainsi, la fonctionnalisation d'un azote de l'hétérocycle par un bras hydroxyéthyle nous a permis d'obtenir un catalyseur d'or bi-fonctionnel. En effet, nous avons notamment observé l'influence de ce bras alcool sur la réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov, où ce dernier a catalysé l'hydrolyse de l'ester d'énol intermédiaire en cétone, en dirigeant les molécules d'eau sur le site réactionnel (Schéma 134).

Nous avons aussi montré qu'il est possible d'obtenir des catalyseurs d'or(III) stables avec un contre-ion hexafluorophosphate, grâce aux NHCs et à la coordination d'une molécule de pyridine. Ces catalyseurs NHC-Au^{III}(py) ouvrent de nouvelles pistes pour la catalyse asymétrique à l'or(III). En effet, leur inactivité sans sel d'argent prouve la forte coordination de la pyridine sur l'or. Ainsi, l'introduction d'un centre asymétrique sur cette pyridine peut conduire à des complexes d'or(III) chiraux, qui par activation à l'aide d'un sel d'argent, disposeraient d'un site de coordination proche du centre stéréogène, augmentant la possibilité de transmettre l'information chirale (Schéma 174).



Schéma 174 : Les NHC-Au^{III}(py), un outil pour la catalyse asymétrique à l'or(III)

Les ligands de type NHC nous ont aussi permis de développer des catalyseurs efficaces et très sélectifs d'or. Nous avons pu préparer de tels catalyseurs en modifiant les substituants des atomes d'azote du ligand NHC par des groupements fluorényles. Les complexes NHC(fluorényl) ainsi obtenus possèdent une très bonne activité, comme nous avons pu le constater sur la réaction de réarrangement [3,3] / cyclisation de type Nazarov (rendements supérieurs à 95% et diminution de la charge catalytique jusqu'à 0,25 mol%). Ces nouveaux ligands nous ont aussi permis d'atteindre pour la première fois une sélectivité parfaite dans la réaction d'addition d'indole sur un 1,6-ényne (Schéma 163).

Ces ligands nous ont aussi permis une avancée importante dans la maîtrise d'une des sélectivités de notre réaction de réarrangement de *gem*-dipivalates propargyliques. En effet, nos catalyseurs Au/H-POMs mènent aux produits carbonyloxyénones de façon très sélective et avec de bons rendements (voir chapitre 1), mais pour les deux autres produits de type indène, nous n'avons pas d'outils pour les obtenir de façon très sélective et avec de bons rendements. Les ligands

NHC(fluorényl) ont fourni cet outil et ont permis d'accéder très sélectivement et efficacement à un de ces indènes (Schéma 175).

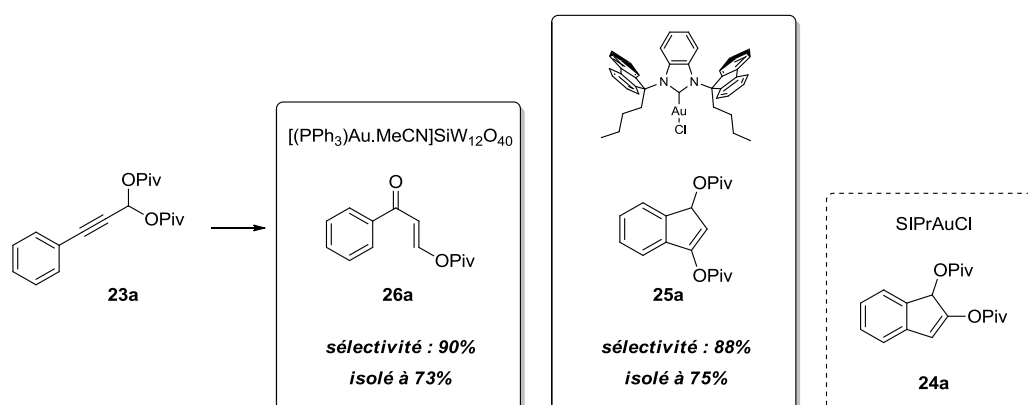


Schéma 175 : Etat des sélectivités possibles dans le réarrangement de gem-divalates propargyliques

Ces travaux ont montré l'intérêt que représente l'étude des catalyseurs d'or(I) et d'or(III) pour faire évoluer les outils du chimiste. La recherche sur le développement de nouveaux catalyseurs d'or est encore en cours au laboratoire, dans la poursuite des résultats obtenus avec les polyoxométallates et les ligands NHCs. Ainsi des travaux préliminaires ont été initiés, sur l'utilisation d'autres matériaux pour hétérogénéiser les complexes d'or, et avec toujours cet objectif de pouvoir le recycler de façon efficace.

Ainsi, avec l'aide du Dr. J.-M. Becht à Mulhouse, nous avons tenté de transposer sa méthodologie pour la catalyse au palladium vers nos catalyseurs d'or. En effet, ses complexes de palladium ont pu être immobilisés sur des billes magnétiques de cobalt, grâce à des ligands phosphine greffés à leur surface (Schéma 176).¹⁴⁸

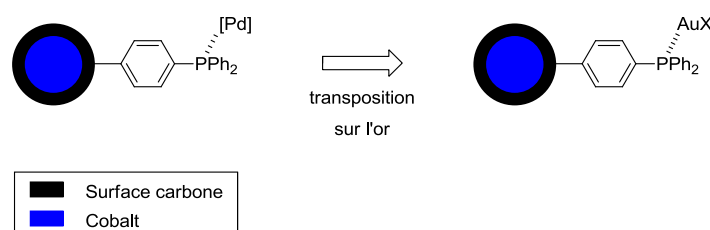


Schéma 176 : Immobilisation d'un catalyseur d'or sur bille magnétique

Ce type de catalyseur de palladium a permis au groupe de Becht d'obtenir de très bons résultats de catalyse sur la réaction de Suzuki-Miyaura (jusqu'à 98% de rendement), avec des charges catalytiques de 50 ppm. De plus le recyclage des catalyseurs de palladium (récupérés avec un aimant

¹⁴⁸ Derible, A.; Diebold, C.; Dentzer, J.; Gadiou, R.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 7699–7706.

au néodyme) a permis d'effectuer six cycles avec le même catalyseur sans perte d'activité. Un tel recyclage représenterait une grande avancée en catalyse à l'or

Nous avons aussi débuté des travaux sur l'utilisation de zéolithes comme support hétérogène de nos catalyseurs d'or. Ce support acide hautement hétérogène et possédant un réseau poreux, pourrait nous permettre comme dans le cas des polyoxométallates d'obtenir un catalyseur hétérogène multi-fonctionnel. L'inconvénient de ce support vient de sa tendance à favoriser la formation de nanoparticules d'or.¹⁴⁹ Mais des travaux au laboratoire sur le développement de zéolithes phosphorées nous ont amenés à nous demander si cela ne pouvait pas permettre la stabilisation de l'or cationique (Schéma 177).

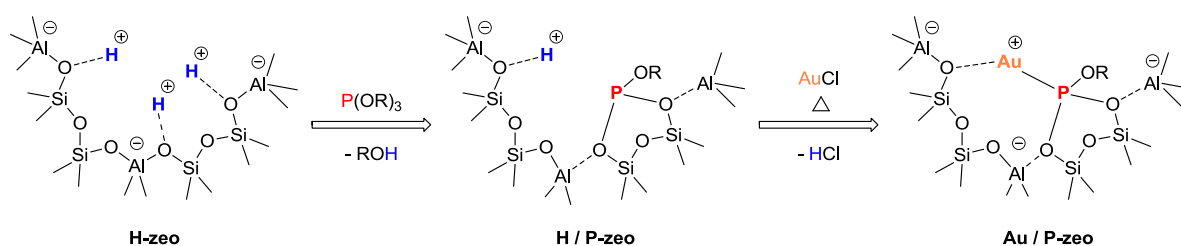


Schéma 177 : Possible stabilisation de l'or à l'intérieur de la zéolithe phosphorée

Ces début d'expérimentation sur l'utilisation de nouveaux supports pour hétérogénéiser l'or et le rendre recyclable, peuvent aussi mener à de nouvelles méthodologies, en utilisant les moyens que les différents domaines de la chimie peuvent nous offrir. Ces travaux préliminaires sur les billes magnétiques et les zéolithes sont toujours en cours d'investigation, et, nous l'espérons, conduiront au catalyseur d'or recyclable et efficace que nous recherchons.

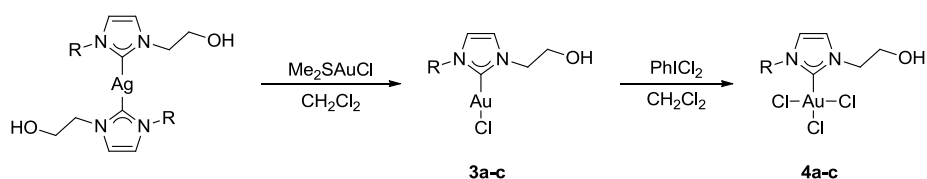
¹⁴⁹ Fierro-Gonzalez, J. C.; Hao, Y.; Gates, B. C. *J. Phys. C.* **2007**, *111*, 6645–6651.

Experimental Part

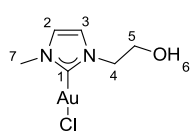
X-ray diffraction (XRD) patterns were acquired on a D8 Advance Bruker AXS powder diffractometer ($\theta/2\theta$) using monochromatized Cu- K_{α} radiation in the range of 2θ from 5° to 60° . Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on the following 300, 400 or 500 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 ^1H NMR: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm. For ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.06$ ppm. Data are presented as follow; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br = broad), coupling constants (J/Hz) and integration. Assignments were determined either on the basis of unambiguous chemical shifts or coupling patterns. IR spectra were recorded as neat sample on a Bruker Alpha spectrophotometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded by Electrospray Ionisation (ESI) on a Agilent 6520 Accurate Mass Q-TOF. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 plates with visualization by ultraviolet light, cerium ammonium molybdate (CAM) or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*. Reagents and solvents were purified using standard means. Dichloromethane and tetrahydrofuran were dried using DryStation purification system (filtration over alumina) under an argon atmosphere. Anhydrous reactions were carried out in flame-dried glassware and under an argon atmosphere. All extractive procedures were performed using non distilled solvents.

Procedures for preparation of gold complexes:

- Preparation of NHC(OH)-gold complexes (3a-d) and (4a-c)

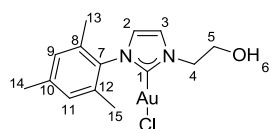


General procedure for (3a-c): To a solution of $[\text{NHC(OH)}]_2\text{AgCl}$ (1,0 eq.) in CH_2Cl_2 (30 mL/mmol) was added $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ (2,04 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. Activated coal was then added, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was filtered through Celite. The filtrate was concentrated to ca. 5 mL and was then added to pentane (30 mL). The resulting white precipitate was filtered, washed with pentane (3×10 mL), and dried under vacuum to afford the desired products as white solids.



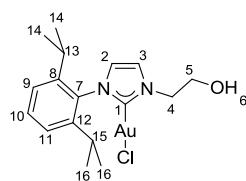
(1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazol-2-ylidene)gold(I) chloride (3a): Yield:

84%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.05 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_6), 3.82 (s, 3H, H_7), 4.00 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_5), 4.30 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_4), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CD_2Cl_2) δ 38.6 (C_7), 53.8(C_4), 62.4(C_5), 122.0(C_2), 122.2(C_3), 171.0(C_1); Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{AuClN}_2\text{O}$: C, 20.10; H, 2.81; N, 7.81. Found: C, 20.09; H, 2.96; N, 7.69; IR: ν (cm^{-1}) 3482 (OH), 327 ($\text{Au}-\text{Cl}_{\text{trans}}$).



(1-(2-hydroxyethyl)-3-mesitylimidazol-2-ylidene)gold(I) chloride (3b):

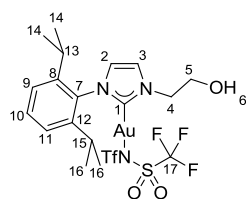
Yield: 87%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_6), 2.03 (s, 6H, $\text{H}_{13,15}$), 2.36 (s, 3H, H_{14}), 4.07 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_5), 4.44 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_4), 6.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.03 (s, 2H, $\text{H}_{9,11}$), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CD_2Cl_2) δ 18.0($\text{C}_{13,15}$), 21.3(C_{14}), 53.9(C_4), 62.5(C_5), 122.3(C_3), 122.4(C_2), 129.6($\text{C}_{9,11}$), 135.4($\text{C}_{8,12}$), 135.4(C_{10}), 140.2(C_7), 171.9(C_1); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{AuClN}_2\text{O}$: C, 36.34; H, 3.92; N, 6.05. Found: C, 36.20; H, 4.06; N, 5.97; IR: ν (cm^{-1}) 3412 (OH), 324 ($\text{Au}-\text{Cl}_{\text{trans}}$).



(1-(2-hydroxyethyl)-3-(2,6-diisopropylphenyl)-2-ylidene)gold(I) chloride

(3c): Yield: 92%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H_{14}),

1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H_{16}), 1.87 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_6), 2.40 (sept, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{13,15}$), 4.08 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_5), 4.46 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_4), 6.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{9,11}$), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_2), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{10}); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CD_2Cl_2) δ 24.4(C_{14}), 24.5(C_{16}), 28.8($\text{C}_{13,15}$), 53.9(C_4), 62.5(C_5), 122.2(C_3), 123.6(C_2), 124.6($\text{C}_{9,11}$), 130.9(C_{10}), 134.8($\text{C}_{8,12}$), 146.4(C_7), 173.0(C_1); Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{AuClN}_2\text{O}$: C, 40.45; H, 4.79; N, 5.55. Found: C, 40.17; H, 4.85; N, 5.25; IR: ν (cm^{-1}) 3457 (OH), 323 ($\text{Au}-\text{Cl}_{\text{trans}}$).



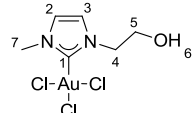
(1-(2-hydroxyethyl)-3-(2,6-diisopropylphenyl)-2-ylidene)gold(I)

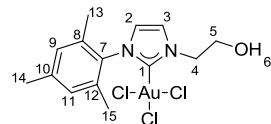
triflimidate (3d): In a Schlenk flask, (3c) (30.0 mg, 0.059 mmol) was dissolved in 2 mL of dichloromethane. Then AgNTf_2 was added (23.1 mg, 0.059 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 15 min. The reaction mixture remained pale yellow, and a white precipitate of AgCl formed.

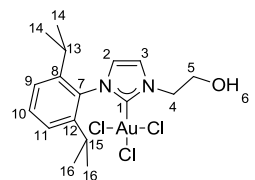
The solution was filtered through a canula capped with a filter paper. After its volume was reduced to 0.5 mL, 5 mL of pentane was added. This led to the appearance of a pale white precipitate. This precipitate was filtered, washed with 5 mL of cold pentane, and dried to afford the desired complex (3d) (33 mg, 0.044 mmol). Yield: 74%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H_{14}), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H_{16}), 1.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H_6), 2.33 (sept, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{13,15}$), 4.08 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_5), 4.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_4), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{9,11}$), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_2), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{10}); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CD_2Cl_2) δ

23.8(C₁₄), 24.6(C₁₆), 28.8(C_{13,15}), 54.3(C₄), 62.3(C₅), 119.4 (q, $J = 325$ Hz) (C₁₇), 122.8(C₃), 124.2(C₂), 124.5(C_{9,11}), 131.0(C₁₀), 134.2(C_{8,12}), 146.2(C₇), 165.4(C₇); IR: ν (cm⁻¹) 3462 (OH), 511 (Au–N_{trans}).

General procedure for (4a-c): To a solution of NHC(OH)AuCl (1 eq.) in CH₂Cl₂ (12 mL/mmol) was added PhICl₂ (1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then filtered through Celite. The filtrate was added to a solution of pentane (30 mL). The resulting yellow precipitate was filtered, washed with pentane (3 × 10 mL), and dried under vacuum to afford the desired products as yellow solids.

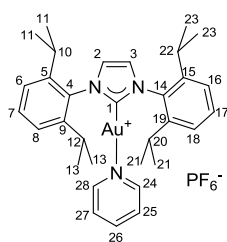
 **(1-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazol-2-ylidene)gold(III) chloride (4a):** Yield: 96%; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.94 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₆), 3.96 (s, 3H, H₇), 4.09 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₅), 4.43 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₄), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₃), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₂); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂) δ 38.3(C₇), 53.4(C₄), 61.5(C₅), 124.9(C₃), 125.3(C₂), 140.9(C₁); Anal. Calcd for C₆H₁₀AuCl₃N₂O: C, 16.78; H, 2.35; N, 6.52. Found: C, 17.00; H, 2.51; N, 6.27; IR: ν (cm⁻¹) 3508 (OH), 359 (Au–Cl_{cis}), 314 (Au–Cl_{trans}).

 **(1-(2-hydroxyethyl)-3-mesitylimidazol-2-ylidene)gold(III) chloride (4b):** Yield: 99%; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₆), 2.15 (s, 6H, H_{13,15}), 2.37 (s, 3H, H₁₄), 4.19 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₅), 4.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₄), 7.05 (s, 2H, H_{9,11}), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₃), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₂); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂) δ 18.6(C_{13,15}), 21.3(C₁₄), 53.7(C₄), 61.5(C₅), 125.6(C₃), 125.7(C₂), 130.1(C_{9,11}), 132.7(C₁₀), 135.9(C_{8,12}), 141.4(C₇), 141.9(C₁); Anal. Calcd for C₁₄H₁₈AuCl₃N₂O: C, 31.51; H, 3.40; N, 5.25. Found: C, 31.54; H, 3.34; N, 5.26; IR: ν (cm⁻¹) 3504 (OH), 363 (Au–Cl_{cis}), 317 (Au–Cl_{trans}).

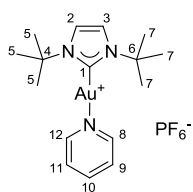
 **(1-(2-hydroxyethyl)-3-(2,6-diisopropylphenyl)-2-ylidene)gold(III) chloride (4c):** Yield: 98%; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H₁₄), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H₁₆), 2.06 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H₆), 2.63 (sept, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{13,15}), 4.21 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₅), 4.62 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₄), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₃), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{9,11}), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H₁₀), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₂); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂) δ 22.8(C₁₄), 26.7(C₁₆), 29.1(C_{13,15}), 54.0(C₄), 61.5(C₅), 125.0(C₃), 125.1(C₂), 127.1(C_{9,11}), 132.1(C₁₀), 132.3(C_{8,12}), 142.8(C₇), 146.8(C₁); Anal. Calcd for C₁₇H₂₄AuCl₃N₂O: C, 35.47; H, 4.20; N, 4.87. Found: C, 35.69; H, 4.45; N, 4.79; IR: ν (cm⁻¹) 3463 (OH), 373 (Au–Cl_{cis}), 324 (Au–Cl_{trans}).

• **Preparation of NHC(OH)-gold complexes (11) and (12)**

General procedure for the preparation of gold(I)-pyridine complexes used for the synthesis of catalysts (11) and (12): AgPF₆ (1.0 eq.) was added to a solution of (NHC)AuCl (1.0 eq.) and pyridine (10 eq.) in CH₂Cl₂ (13,5 mL/mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then filtered over Celite. The filtrate was added to pentane (30 mL), and the resulting precipitate was filtered, washed with pentane (3 × 10 mL), and dried under vacuum to afford the desired products as white solids.

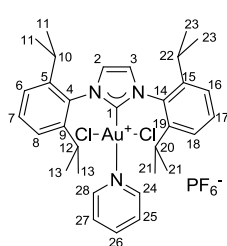


[IPrAu(pyr)]PF₆: Yield: 89%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, H_{11,23}), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, H_{13,21}), 2.53 (sept, *J* = 7.0 Hz, 4H, H_{10,12,20,22}), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{6,8,16,18}), 7.46 (s, 2H, H_{2,3}), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{7,17}), 7.52–7.58 (m, 2H, H_{25,27}), 7.80–8.05 (m, 3H, H_{24,26,28}); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 23.8(C_{11,23}), 24.5(C_{13,21}), 29.0(C_{10,12,20,22}), 124.7(C_{2,3}), 125.0(C_{6,8,16,18}), 126.8(C_{7,17}), 127.7(C_{25,27}), 131.3(C_{5,9,15,19}), 133.2(C_{4,14}), 145.8(C₂₆), 150.6(C_{24,28}), 167.1(C₁); ³¹P NMR (CDCl₃) δ -141.4 (sept, *J*¹(³¹P-¹⁹F) = 711.0 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -74.2 (d, *J*¹(¹⁹F-³¹P) = 711.0 Hz).



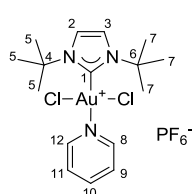
[tBuAu(pyr)]PF₆: Yield: 89%; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.92 (s, 18H, H_{5,7}), 7.29 (s, 2H, H_{2,3}), 7.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{9,11}), 8.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁₀), 8.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{8,12}); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂) δ 32.3(C_{5,7}), 59.6(C_{4,6}), 118.3(C_{2,3}), 127.6(C_{9,11}), 141.9(C₁₀), 152.2(C_{8,12}), 160.2(C₁); ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₂Cl₂) δ -144.5 (sept, *J*¹(³¹P-¹⁹F) = 710.0 Hz); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CD₂Cl₂) δ -73.4 (d, *J*¹(¹⁹F-³¹P) = 710.0 Hz); Anal. Calcd for C₁₆H₂₅AuF₆N₃P: C, 31.96; H, 4.19; N, 6.99. Found: C, 32.25; H, 4.24; N, 7.02.

General procedure for the synthesis of complexes (11) and (12): To a solution of [(NHC)Au(Pyr)]PF₆ (1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (40 mL/mmol) was added PhICl₂ (1.05 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then filtered through Celite. The filtrate was added to pentane (30 mL), and the resulting yellow precipitate was filtered, washed with pentane (3 × 10 mL), and dried under vacuum to afford the desired products as yellow solids.



[IPrAuCl₂(pyr)]PF₆ (11): Yield: 82%; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, H_{11,23}), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, H_{13,21}), 2.79 (sept, *J* = 7.0 Hz, 4H, H_{10,12,20,22}), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{6,8,16,18}), 7.62–7.68 (m, 6H, H_{2,3,7,17,25,27}), 8.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂₆), 8.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{24,28}); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂) δ 22.9(C_{11,23}), 26.7(C_{13,21}), 29.6(C_{10,12,20,22}), 125.4(C_{2,3}),

128.0(C_{6,8,16,18}), 128.6(C_{7,17}), 131.6(C_{25,27}), 132.0(C_{5,9,15,19}), 132.8(C_{4,14}), 143.5(C₂₆), 146.5(C_{24,28}), 149.2(C₁); ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₂Cl₂) δ -144.5 (sept, $J(^{31}\text{P}-^{19}\text{F}) = 710.0$ Hz); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CD₂Cl₂) δ -73.4 (d, $J(^{19}\text{F}-^{31}\text{P}) = 710.0$ Hz); Anal. Calcd for 2(C₃₂H₄₁AuCl₂F₆N₃P)·C₃H₆O: C, 44.24; H, 4.88; N, 4.62. Found: C, 44.28; H, 4.92; N, 4.60; IR: ν(cm⁻¹): 385 (Au-Cl_{cis}).



[tBuAuCl₂(pyr)]PF₆ (12): Yield: 95%; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.00 (s, 18H, H_{5,7}), 7.70 (s, 2H, H_{2,3}), 7.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{9,11}), 8.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H₁₀), 8.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{8,12}); ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₂Cl₂) δ 32.1(C_{5,7}), 63.2(C_{4,6}), 120.0(C_{2,3}), 124.4(C_{9,11}), 128.3(C₁₀), 143.4(C_{8,12}), 150.0(C₁); ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₂Cl₂) δ -144.5 (sept, $J(^{31}\text{P}-^{19}\text{F}) = 710.0$ Hz); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CD₂Cl₂) δ -73.3 (d, $J(^{19}\text{F}-^{31}\text{P}) = 710.0$ Hz); Anal. Calcd for C₁₆H₂₅AuCl₂F₆N₃P: C, 28.59; H, 3.75; N, 6.25. Found: C, 28.74; H, 3.77; N, 6.25; IR: ν(cm⁻¹): 374 (Au-Cl_{cis}).

Procedures for the preparation of substrates (5), (9) (13), (17), (19), (21) and (23a-j):

For compounds **5** see compound **15** in the experimental part of chapter 2.

For compounds **9** see compound **27** in the experimental part of chapter 2.

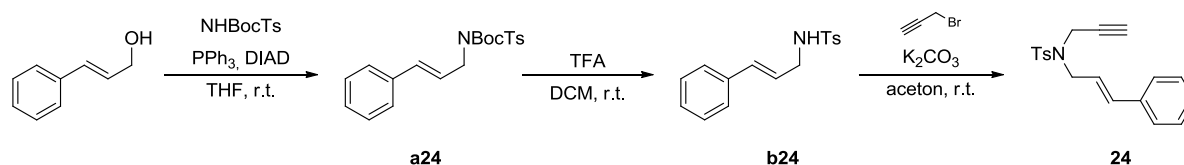
For compounds **13** see compound **25** in the experimental part of chapter 2.

For compounds **17** see compound **23** in the experimental part of chapter 2.

For compounds **19** see compound **21** in the experimental part of chapter 2.

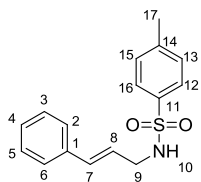
For compounds **26a** see compound **43b** in the experimental part of chapter 2.

Procedure for preparation of compound 21:



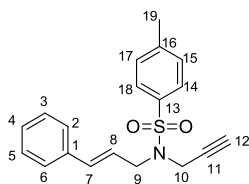
tert-butyl cinnamyl(tosyl)carbamate (a24): To a solution of cinnamic alcohol (5.22 mmol), triphenylphosphine (10.44 mmol) and Ts(Boc)NH (6.53 mmol) in THF (8 mL) was added drop wisely at 0°C DIAD (7.88 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 10%) gave the desired product **a24** (1.826 g, 90%) as a white solid. TLC R_f 0.48 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H, H₁₂), 2.42 (s, 3H, H₁₉), 4.60 (dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 2H, H₉), 6.28 (dt, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1H, H₈), 6.66 (dt, $J = 15.9, 1.1$ Hz, 1H, H₇), 7.25–7.28 (m, 3H, H_{4,15,17}), 7.31 (t, $J = 7.5$

Hz, 2H, H_{3,5}), 7.37–7.41 (m, 2H, H_{2,6}), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{14,18}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 21.7(C₁₉), 28.0(C₁₂), 48.6(C₁₁), 84.4(C₉), 124.3(C₈), 126.6(C₇), 127.9(C_{15,17}), 128.1(C_{3,5}), 128.6(C₄), 129.3(C_{2,6}), 133.9(C_{14,18}), 136.5(C₁₆), 137.2(C₁), 144.2(C₁₃), 150.8(C₁₀); mp ≈ 117–119°C.



N-cinnamyl-4-methylbenzenesulfonamide (b24): To a solution of tert-butyl cinnamyl(tosyl)carbamate **a24** (4.70 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) was added trifluoroacetic acid (18.8 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with satd NaHCO₃ solution and

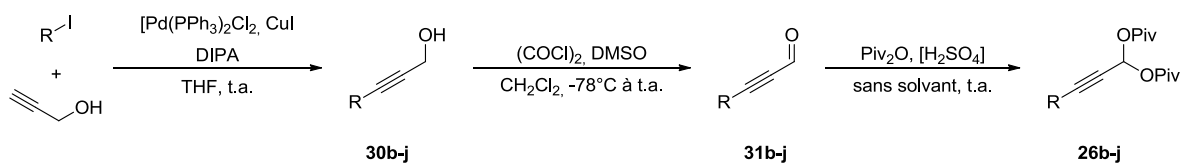
extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product **b24** (1.135 g, 84%) as a white solid. TLC *R_f* 0.19 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H, H₁₇), 3.76 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H, H₉), 4.47 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₁₀), 6.30 (dt, *J* = 15.9, 6.4 Hz, 1H, H₈), 6.44 (dt, *J* = 15.9, 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.22–7.33 (m, 7H, H_{2,6,13,15}), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{12,16}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 21.6(C₁₇), 45.6(C₉), 124.0(C₈), 126.4(C₇), 127.3(C_{13,15}), 128.0(C_{3,5}), 128.6(C₄), 129.8(C_{12,16}), 133.2(C_{2,6}), 136.1(C₁₄), 137.1(C₁), 143.6(C₁₁); mp ≈ 100–102°C.



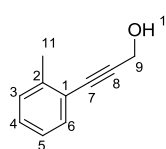
N-cinnamyl-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (24): To a solution of N-cinnamyl-4-methylbenzenesulfonamide (3.93 mmol) in acetone (10 mL) was added at room temperature dry K₂CO₃ (4.72 mmol) and propargyl bromide (4.72 mmol, 80% wt in toluene). The resulting mixture was refluxed

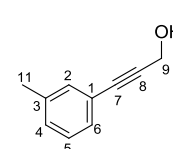
for 24 hours (addition of acetone if important evaporation of solvent). The solvent was then evaporated and the residue was taken in water and EA, and extracted with EA (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/Cyclohexane 20%) gave the desired product **24** (1.047 g, 81%) as a white solid. TLC *R_f* 0.46 (EA/Cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.04 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁₂), 2.44 (s, 3H, H₁₉), 3.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₉), 4.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H₁₀), 6.08 (dt, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H, H₈), 6.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₇), 7.24–7.28 (m, 1H, H₄), 7.29–7.36 (m, 6H, H_{2,3,5,6,15,17}), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{14,18}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 21.6(C₁₉), 35.9(C₁₀), 48.6(C₉), 73.9(C₁₂), 76.6(C₁₁), 122.9(C₈), 126.6(C₇), 127.8(C_{15,17}), 128.1(C_{3,5}), 128.7(C₄), 129.6(C_{14,18}), 135.0(C_{2,6}), 136.0(C₁), 136.1(C₁₆), 143.7(C₁₃).

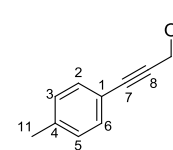
Procedure for preparation of compound (26b-j):

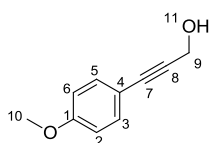


General procedure for the synthesis of propargylic alcohols (30b-j): To a solution of propargyl alcohol (1.5 eq) and iodoarene (1.0 eq) in dry, degassed THF (2.8 mL/mmol) were added at room temperature PdCl₂(PPh₃)₂ (0.01 eq), CuI (0.02 eq) and DIPA (2.1 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature until completion (TLC monitored). The mixture was diluted with water and extracted with EA (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 20%) gave the desired products.

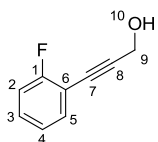
 **3-(o-tolyl)prop-2-yn-1-ol (30b):** Yield: 61% (407 mg, 2.78 mmol from 4.59 mmol of *o*-iodotoluene); orange oil; TLC *R_f* 0.26 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (brs, 1H, H₁₀), 2.43 (s, 3H, H₁₁), 4.54 (s, 2H, H₉), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H₄), 7.18–7.25 (m, 2H, H_{3,5}), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₆); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.7(C₁₁), 51.8(C₉), 84.6(C₇), 91.0(C₈), 122.3(C₂), 125.6(C₃), 128.5(C₅), 129.5(C₄), 132.1(C₆), 140.3(C₁).

 **3-(m-tolyl)prop-2-yn-1-ol (30c):** Yield: 93% (622 mg, 4.25 mmol from 4.59 mmol of *m*-iodotoluene); orange oil; TLC *R_f* 0.23 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (brs, 1H, H₁₀), 2.33 (s, 3H, H₁₁), 4.49 (s, 2H, H₉), 7.11–7.16 (m, 1H, H₄), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₅), 7.23–7.28 (m, 2H, H_{2,6}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.2(C₁₁), 51.7(C₉), 85.9(C₈), 86.8(C₇), 122.3(C₃), 128.3(C₄), 128.8(C₅), 129.5(C₂), 132.3(C₆), 138.1(C₁).

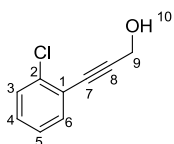
 **3-(p-tolyl)prop-2-yn-1-ol (30d):** Yield: 94% (315 mg, 2.154 mmol from 2.293 mmol of *p*-iodotoluene); orange oil; TLC *R_f* 0.31 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₁₀), 2.35 (s, 3H, H₁₁), 4.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₉), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{3,5}), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{2,6}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.5(C₁₁), 51.8(C₉), 85.9(C₈), 86.5(C₇), 119.4(C₄), 129.1(C_{3,5}), 131.6(C_{2,6}), 138.7(C₁).



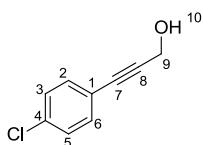
3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (30e): Yield: 88% (305 mg, 1.88 mmol from 2.14 mmol of 1-iodo-4-methoxybenzene); orange solid; TLC R_f 0.17 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (brs, 1H, H_{11}), 3.81 (s, 3H, H_{10}), 4.48 (s, 2H, H_9), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.8(C_9), 55.3(C_{10}), 85.7(C_8), 85.8(C_7), 114.0($\text{C}_{2,6}$), 114.6($\text{C}_{3,5}$), 133.2(C_4), 159.8(C_1).



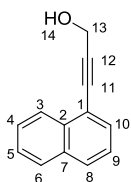
3-(2-fluorophenyl)prop-2-yn-1-ol (30f): Yield: 89% (300 mg, 2.00 mmol from 2.25 mmol of 2-fluor-1-iodobenzene); orange oil; TLC R_f 0.24 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (brs, 1H, H_{10}), 4.53 (s, 2H, H_9), 7.04–7.13 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.27–7.35 (m, 1H, H_2), 7.43 (td, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H, H_4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.8(C_9), 79.2(C_8), 92.4(C_7), 111.1 (d, $J = 15.6$ Hz) (C_6), 115.6 (d, $J = 20.9$ Hz) (C_2), 124.0 (d, $J = 3.6$ Hz) (C_5), 130.3 (d, $J = 8.1$ Hz) (C_3), 133.7(C_4), 162.8 (d, $J = 251.6$ Hz) (C_1).



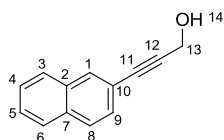
3-(2-chlorophenyl)prop-2-yn-1-ol (30g): Yield: 87% (606 mg, 3.64 mmol from 4.19 mmol of 1-chloro-2-iodobenzene); yellow oil; TLC R_f 0.26 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (brs, 1H, H_{10}), 4.56 (s, 2H, H_9), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H_4), 7.26 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H, H_5), 7.40 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H_6), 7.48 (td, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H, H_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.7(C_9), 82.5(C_8), 92.4(C_7), 122.5(C_1), 126.5(C_3), 129.3(C_5), 129.6(C_4), 133.5(C_6), 135.9(C_2); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 189.0079 [$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClONa}$], calculated 189.0078.



3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-ol (30h): Yield: 89% (624 mg, 3.75 mmol from 4.19 mmol of 1-chloro-4-iodobenzene); yellow solid; TLC R_f 0.23 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (brs, 1H, H_{10}), 4.49 (s, 2H, H_9), 7.28 (td, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7.36 (td, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.6(C_9), 84.6(C_8), 88.1(C_7), 121.0(C_1), 128.7($\text{C}_{2,6}$), 132.9($\text{C}_{3,5}$), 134.6(C_4).

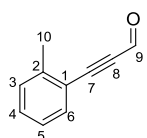


3-(naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-ol (30i): Yield: 91% (650 mg, 3.57 mmol from 3.94 mmol of 1-iodonaphthalene); yellow oil; TLC R_f 0.25 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (brs, 1H, H_{14}), 4.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_{13}), 7.42 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H, H_4), 7.50–7.60 (m, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 7.68 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H, H_3), 7.81–7.87 (m, 2H, $\text{H}_{8,9}$), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{10}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.9(C_{13}), 83.8(C_{12}), 92.1(C_{11}), 120.2(C_7), 125.2(C_4), 126.1(C_5), 126.5(C_6), 126.9(C_3), 128.3(C_9), 129.1(C_8), 130.7(C_{10}), 133.1(C_2), 133.3(C_1).

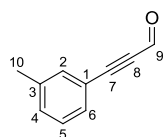


3-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (30j): Yield: 90% (324 mg, 1.77 mmol from 1.97 mmol of 2-iodonaphthalene); beige solid; TLC R_f 0.21 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_{14}), 4.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H_{13}), 7.46–7.52 (m, 3H, H_{3-5}), 7.76–7.84 (m, 3H, $\text{H}_{6,8,9}$), 7.97 (s, 1H, H_1); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 51.8(C_{13}), 86.1(C_{12}), 87.5(C_{11}), 119.8(C_7), 126.6(C_3), 126.8(C_4), 127.8($\text{C}_{5,6}$), 128.1(C_8), 128.4(C_9), 131.7(C_1), 132.9($\text{C}_{2,10}$).

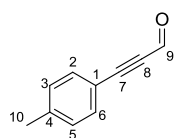
General procedure for the synthesis of propargylic aldehydes (31b-j) (Swern oxidation): To a solution of oxalyl chloride (1.2 eq) in CH_2Cl_2 (2.25 mL/mmol) was slowly added at DMSO -78°C (2.4 eq). Then stirred 15 minutes at the same temperature, and addition of a solution of propargylic alcohol (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (1.5 mL/mmol) via a cannula, and stirred 15 minutes. Then triethylamine (6.0 eq) was added at -78°C dropwisely and the resulting mixture was further stirred 50 minutes at room temperature. The mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 10%) gave the desired products.



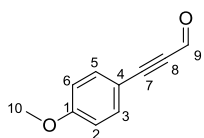
3-(o-tolyl)propionaldehyde (31b): Yield: 91%; yellow oil; TLC R_f 0.61 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 3H, H_{10}), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_3), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_5), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_4), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_6), 9.43 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 20.6(C_{10}), 92.2(C_8), 94.3(C_7), 119.2(C_2), 126.0(C_3), 129.9(C_5), 131.3(C_4), 133.8(C_6), 142.6(C_1), 176.8(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{H}$] 145.0643 [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}$], calculated 145.0648.



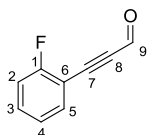
3-(m-tolyl)propionaldehyde (31c): Yield: 82%; yellow oil; TLC R_f 0.57 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H, H_{10}), 7.27–7.31 (m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 7.38–7.43 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 9.41 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.1(C_{10}), 88.2(C_8), 95.6(C_7), 119.2(C_3), 128.6(C_4), 130.4(C_5), 132.3(C_2), 133.7(C_6), 138.6(C_1), 176.8(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{H}$] 145.0652 [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}$], calculated 145.0648.



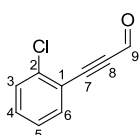
3-(p-tolyl)propionaldehyde (31d): Yield: 91%; yellow oil; TLC R_f 0.59 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H, H_{10}), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 9.41 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.9(C_{10}), 88.5(C_8), 96.0(C_7), 116.3(C_4), 129.6($\text{C}_{3,5}$), 133.4($\text{C}_{2,6}$), 142.3(C_1), 176.9(C_9).



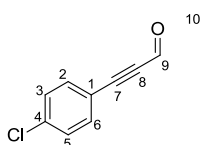
3-(4-methoxyphenyl)propionaldehyde (31e): Yield: 84%; white solid; TLC R_f 0.24 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 3H, H_{10}), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 9.39 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 55.5(C_{10}), 88.8(C_8), 96.6(C_7), 111.2(C_4), 114.5($\text{C}_{2,6}$), 135.5($\text{C}_{3,5}$), 162.2(C_1), 176.8(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 183.0431 [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{Na}$], calculated 183.0417.



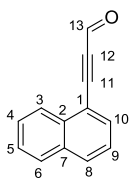
3-(2-fluorophenyl)propionaldehyde (31f): Yield: 90%; yellow oil; TLC R_f 0.32 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (ddd, $J = 9.4, 8.4, 1.1$ Hz, 1H, H_4), 7.19 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, H_2), 7.45–7.53 (m, 1H, H_5), 7.58 (ddd, $J = 7.6, 7.0, 1.7$ Hz, 1H, H_3), 9.46 (s, 1H, H_9); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -106.5; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 88.2(C_8), 92.5 (d, $J = 2.9$ Hz) (C_7), 108.4 (d, $J = 15.2$ Hz) (C_6), 116.1 (d, $J = 20.4$ Hz) (C_2), 124.5 (d, $J = 3.5$ Hz) (C_3), 133.4 (d, $J = 8.3$ Hz) (C_5), 134.9(C_4), 163.8 (d, $J = 256.6$ Hz) (C_1), 176.6(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{H}$] 149.0407 [$\text{C}_9\text{H}_6\text{OF}$], calculated 149.0397.



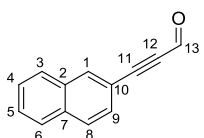
3-(2-chlorophenyl)propionaldehyde (31g): Yield: 88%; yellow oil; TLC R_f 0.43 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_3), 7.38–7.47 (m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_6), 9.47 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 91.0(C_8), 92.0(C_7), 119.7(C_1), 126.8(C_3), 129.7(C_5), 132.3(C_4), 135.0(C_6), 137.6(C_2), 176.6(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{H}$] 165.0110 [$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClO}$], calculated 165.0102.



3-(4-chlorophenyl)propionaldehyde (31h): Yield: 82%; yellow oil; TLC R_f 0.61 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 9.41 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 89.0(C_8), 93.6(C_7), 117.9(C_1), 129.3($\text{C}_{3,5}$), 134.5($\text{C}_{2,6}$), 137.8(C_4), 176.6(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{H}$] 165.0069 [$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClO}$], calculated 165.0102.



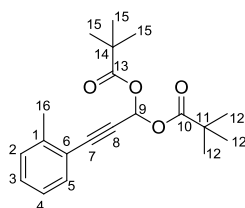
3-(naphthalen-1-yl)propionaldehyde (31i): Yield: 92%; yellow oil; TLC R_f 0.56 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_9), 7.58 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, H_5), 7.65 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, H_4), 7.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,6}$), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_8), 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{10}), 9.57 (s, 1H, H_{13}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 93.1(C_{12}), 93.5(C_{11}), 116.9(C_7), 125.2(C_5), 125.6(C_4), 127.1(C_3), 127.9(C_6), 128.6(C_9), 132.2(C_8), 133.0(C_2), 133.6(C_1), 133.8(C_{10}), 176.7(C_9); HR-MS [$\text{M}+\text{H}$] 181.0641 [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}$], calculated 181.0648.



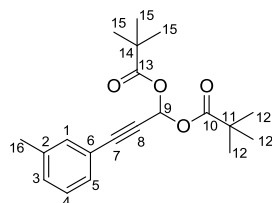
3-(naphthalen-2-yl)propionaldehyde (31j): Yield: 92%; yellow solid; TLC R_f 0.62 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.62 (m, 3H, H_4).

6), 7.82–7.89 (m, 3H, H_{3,8,9}), 8.18 (s, 1H, H₁₀), 9.47 (s, 1H, H₁₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 88.7(C₁₂), 95.8(C₁₁), 116.6(C₇), 127.2(C₄), 128.0(C₅), 128.3(C_{3,6,8}), 128.6(C₉), 132.6(C₂), 134.2(C₁), 134.9(C₁₀), 176.8(C₁₃).

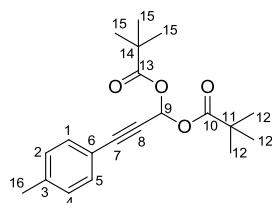
General procedure A for propargylic gem-dipivalates (26b-e) synthesis: To the propargylic aldehyde (1.0 eq) was added pivalic anhydride (7.0 eq). The mixture was cooled down to -10°C and 1 drops of H₂SO₄ (98%) was added. The mixture was stirred at 0°C till completion (TLC monitored, 30 minutes to 2 hours). Water was added to the reaction mixture and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with satd NaSO₃H solution, ammonia (aq. 35%), water, dried over MgSO₄ and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 5 or *n*-pentane/Et₂O 2.5% for tolyl substrates) gave the desired products.



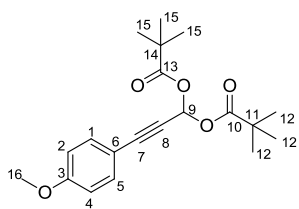
3-(o-tolyl)prop-2-yn-1,1-diyl bis pivalate (26b): Yield: 33% (153 mg, 0.458 mmol from 1.387 mmol of **31b**); colorless oil; TLC *R*_f 0.22 (*n*-pentane/Et₂O 2.5%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 18H, H_{12,15}), 2.43 (s, 3H, H₁₆), 7.15 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.19–7.22 (m, 1H, H₂), 7.24–7.29 (m, 1H, H₃), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H₅), 7.51 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.5(C₁₆), 26.8(C_{12,15}), 38.8(C_{11,14}), 80.5(C₉), 85.4(C₇), 85.8(C₈), 120.9(C₁), 125.6(C₂), 129.4(C₄), 129.6(C₃), 132.3(C₅), 141.0(C₆), 175.8(C_{10,13}); HR-MS [M+Na] 353.1744 [C₂₀H₂₆O₄Na], calculated 353.1723.



3-(m-tolyl)prop-2-yn-1,1-diyl bis pivalate (26c): Yield: 55% (251 mg, 0.763 mmol from 1.387 mmol of **31c**); colorless oil; TLC *R*_f 0.31 (*n*-pentane/Et₂O 2.5%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 18H, H_{12,15}), 2.33 (s, 3H, H₁₆), 7.15–7.25 (m, 2H, H_{3,4}), 7.28–7.34 (m, 2H, H_{1,5}), 7.47 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.2(C₁₆), 26.9(C_{12,15}), 38.8(C_{11,14}), 80.4(C₉), 81.5(C₇), 86.6(C₈), 120.9(C₂), 128.3(C₃), 129.3(C₄), 130.3(C₁), 132.7(C₅), 138.1(C₆), 175.8(C_{10,13}); HR-MS [M+Na] 353.1736 [C₂₀H₂₆O₄Na], calculated 353.1723.

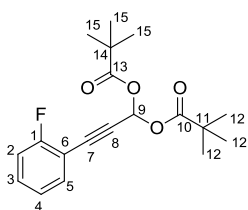


3-(p-tolyl)prop-2-yn-1,1-diyl bis pivalate (26d): Yield: 23% (141.9 mg, 0.429 mmol from 1.907 mmol of **31d**); colorless oil; TLC *R*_f 0.65 (Cyclohexane/EA 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 18H, H_{12,15}), 2.36 (s, 3H, H₁₆), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{2,4}), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{1,5}), 7.47 (s, 1H, H₉); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.6(C₁₆), 26.9(C_{12,15}), 38.8(C_{11,14}), 80.4(C₉), 81.3(C₇), 86.6(C₈), 118.1(C₃), 129.1(C_{2,4}), 132.1(C_{1,5}), 139.7(C₆), 175.8(C_{10,13}); HR-MS [M+Na] 353.1750 [C₂₀H₂₆O₄Na], calculated 353.1723.

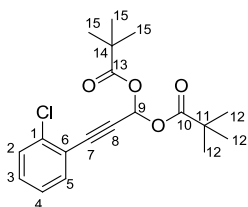


3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (26e): Yield: 54% (164.5 mg, 0.475 mmol from 0.885 mmol of **31e**); white solid; TLC R_f 0.48 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 3.81 (s, 3H, H_{16}), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,4}$), 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{1,5}$), 7.46 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.9($\text{C}_{12,15}$), 38.8($\text{C}_{11,14}$), 55.4(C_{16}), 80.5(C_9), 80.7(C_7), 86.5(C_8), 113.1(C_6), 114.0($\text{C}_{2,4}$), 133.7($\text{C}_{1,5}$), 160.4(C_3), 175.8($\text{C}_{10,13}$); mp \approx 65-67°C; HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 369.1681 [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$], calculated 369.1672.

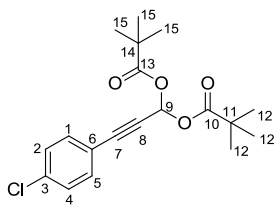
General procedure B for propargylic gem-dipivalates (26f-j) synthesis: To the propargylic aldehyde (1.0 eq) was added pivalic anhydride (1.5 eq). The mixture was cooled down to 0°C and 3 drops of H_2SO_4 (98%) were added. The mixture was stirred at 0°C till completion (TLC monitored, 30 minutes to 1 hour). Water was added to the reaction mixture and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with satd NaSO_3H solution, ammonia (aq. 35%), water, dried over MgSO_4 and evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 5 to 10%) gave the desired products.



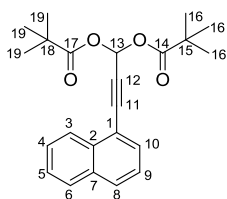
3-(2-fluorophenyl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (26f): Yield: 55% (320.0 mg, 0.957 mmol from 1.755 mmol **31f**); yellow oil; TLC R_f 0.60 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 7.04–7.15 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.31–7.40 (m, 1H, H_2), 7.48 (td, $J = 7.4$, 1.6 Hz, 1H, H_4), 7.50 (s, 1H, H_9); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -108.9; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8($\text{C}_{12,15}$), 38.8($\text{C}_{11,14}$), 79.9(C_9), 80.2(C_8), 86.9 (d, $J = 2.9$ Hz) (C_7), 109.9 (d, $J = 15.5$ Hz) (C_6), 115.7 (d, $J = 20.5$ Hz) (C_2), 124.0 (d, $J = 3.5$ Hz) (C_5), 131.3 (d, $J = 8.1$ Hz) (C_3), 134.0(C_4), 163.1 (d, $J = 253.7$ Hz) (C_1), 175.7($\text{C}_{10,13}$); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 357.1528 [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{FNa}$], calculated 357.1473.



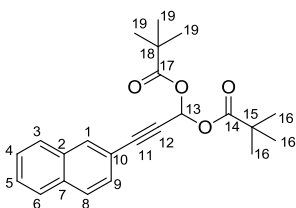
3-(2-chlorophenyl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (26g): Yield: 48% (204 mg, 0.583 mmol from 1.215 mmol of **31g**); yellow oil; TLC R_f 0.59 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 7.23 (dt, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H, H_4), 7.30 (dt, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.41 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H, H_5), 7.52 (dd, $J = 7.4$, 1.7 Hz, 1H, H_2), 7.52 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8($\text{C}_{12,15}$), 38.8($\text{C}_{11,14}$), 80.2(C_9), 83.0(C_7), 86.9(C_8), 121.2(C_6), 126.5(C_2), 129.4(C_4), 130.4(C_3), 133.8(C_5), 136.6(C_1), 175.7($\text{C}_{10,13}$); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 373.1207 [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_4\text{Na}$], calculated 373.1177.



3-(4-chlorophenyl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (26h): Yield: 57% (241 mg, 0.693 mmol from 1.215 mmol of **31h**); yellow solid; TLC R_f 0.63 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (s, 18H, $\text{H}_{12,15}$), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{1,5}$), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,4}$), 7.46 (s, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.8($\text{C}_{12,15}$), 38.8($\text{C}_{11,14}$), 80.2(C_9), 82.8(C_7), 85.2(C_8), 119.6(C_6), 128.8($\text{C}_{2,4}$), 133.4($\text{C}_{1,5}$), 135.6(C_3), 175.7($\text{C}_{10,13}$); mp \approx 50-51°C; HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 373.1191 [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_4\text{Na}$], calculated 373.1177.



3-(naphthalen-1-yl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (26i): Yield: 38% (153 mg, 0.422 mmol from 1.110 mmol of **31i**), white solid; TLC R_f 0.24 (*n*-pentane/ Et_2O 2.5%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 18H, $\text{H}_{16,19}$), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_6), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_5), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_4), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 7.59 (s, 1H, H_{13}), 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_3), 7.87 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_8), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{10}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.9($\text{C}_{16,19}$), 38.9($\text{C}_{15,18}$), 80.6(C_{13}), 84.7(C_{11}), 86.7(C_{12}), 118.7(C_7), 125.1(C_9), 125.9(C_5), 126.6(C_4), 127.2(C_6), 128.4(C_3), 130.0(C_8), 131.4(C_{10}), 133.0(C_2), 133.4(C_1), 175.8($\text{C}_{14,17}$); mp \approx 65-67°C; HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 389.1719 [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 389.1723.

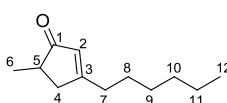


3-(naphthalen-2-yl)prop-2-yne-1,1-diyl bis pivalate (26j): Yield: 51% (104 mg, 0.283 mmol from 0.555 mg of **31j**), orange oil; TLC R_f 0.38 (Cyclohexane/EA 10%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (s, 18H, $\text{H}_{16,19}$), 7.47–7.56 (m, 4H, $\text{H}_{3,6}$), 7.76–7.86 (m, 3H, $\text{H}_{1,8,9}$), 8.05 (s, 1H, H_{13}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 26.9($\text{C}_{16,19}$), 38.8($\text{C}_{15,18}$), 80.4(C_{13}), 82.1(C_{11}), 86.7(C_{12}), 118.4(C_7), 126.8(C_4), 127.2(C_5), 127.8(C_3), 127.9(C_6), 128.1(C_8), 128.3(C_9), 132.7($\text{C}_{1,2}$), 133.3(C_{10}), 175.8($\text{C}_{14,17}$); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 389.1753 [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 389.1723.

Procedures for gold catalyzed reactions:

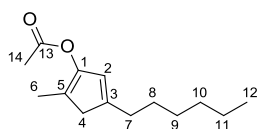
Rearrangement [3,3] / Nazarov type cyclisation:

To a solution of 2-methylundec-1-en-3-yn-5-yl acetate **5** in wet CH_2Cl_2 [0.05M] was added the catalyst (1 mol%). After completion or after 24h, solvent was evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5 to 10%) gave the products **6**, **7**, and/or **8**.

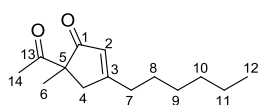


3-Hexyl-5-methylcyclopent-2-enone (6): colorless oil; TLC R_f 0.45 (EA/cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{12}), 1.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_6), 1.24–1.40 (m, 6H, $\text{H}_{9,11}$), 1.50–1.63 (m, 2H, H_{18}), 2.16 (dm, $J = 18.3$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.32–2.48 (m, 3H, $\text{H}_{5,7}$), 2.81 (ddm, $J = 18.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz,

1H, H_{4b}), 5.88–5.92 (m, 1H, H₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0(C₁₂), 16.5(C₆), 22.5(C₁₁), 27.0(C₁₀), 29.0(C₉), 31.6(C₈), 33.5(C₇), 40.4(C₄), 40.7(C₅), 128.2(C₂), 181.4(C₃), 212.7(C₁).

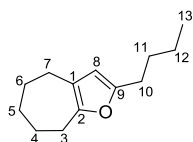


4-hexyl-2-methylcyclopenta-1,4-dien-1-yl acetate (7): colorless oil; TLC *R_f* 0.57 (EA/cyclohexane 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₁₂), 1.21–1.36 (m, 6H, H₉₋₁₁), 1.41–1.53 (m, 2H, H₈), 1.82 (s, 3H, H₆), 2.21 (s, 3H, H₁₄), 2.29 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H, H₇), 2.79 (s, 2H, H₄), 5.95 (m, 1H, H₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.4(C₆), 14.1(C₁₂), 20.8(C₁₄), 22.7(C₁₁), 29.2(C_{9,10}), 31.0(C₈), 31.8(C₇), 43.6(C₄), 121.5(C₃), 123.3(C₅), 145.6(C₂), 146.4(C₁), 169.1(C₁₃); HR-MS [*M*+Na] 215.1501 [C₁₄H₂₂O₂Na], calculated 215.1512.



5-acetyl-3-hexyl-5-methylcyclopent-2-enone (8): yellow oil; TLC *R_f* 0.45 (EA/cyclohexane 20%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁₂), 1.22–1.39 (m, 6H, H₉₋₁₁), 1.40 (s, 3H, H₆), 1.50–1.63 (m, 2H, H₈), 2.18 (s, 3H, H₁₄), 2.23 (dm, *J* = 18.6 Hz, 1H, H_{4a}), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₇), 3.27 (dm, *J* = 18.6 Hz, 1H, H_{4b}), 5.80–5.84 (m, 1H, H₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0(C₁₂), 21.3(C₁₄), 22.5(C₆), 25.8(C₁₁), 26.9(C₁₀), 29.0(C₉), 31.5(C₈), 33.5(C₇), 42.7(C₄), 62.7(C₅), 126.3(C₂), 182.6(C₃), 204.9(C₁₃), 206.5(C₁).

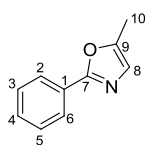
Alkynyloxirane rearrangement into furan:



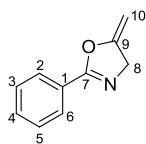
3-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]furan (10): To a stirred solution of 1-(hex-1-yn-1-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octane **9** in dry CH₂Cl₂ [0.17M] was added the catalyst (5 mol%). After completion or after 24h, solvents were evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5%) gave the desired product **10** as a colorless oil. TLC *R_f* 0.62 (Cyclohexane/EtOAc 20%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₃), 1.40 (sext, 7.4 Hz, 2H, H₁₂), 1.54–1.77 (m, 8H, H_{4-6,11}), 2.42 (m, 2H, H₃), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₀), 2.71 (m, 2H, H₇), 5.73 (s, 1H, H₈); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.8(C₁₃), 22.4(C₁₂), 26.2(C₁₁), 26.7(C₅), 27.6(C₆), 28.8(C₄), 28.9(C₇), 30.3(C₁₀), 30.7(C₃), 108.1(C₈), 120.9(C₁), 151.0(C₉), 152.4(C₉); HR-MS [*M*+Na] 237.0894 [C₁₄H₁₄O₂Na], calculated 237.0886.

Propargylic amid hétérocyclisation:

To a stirred solution of *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamide **13** (100 mg, 0.628 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added the catalyst (2 mol%). The resulting mixture was stirred until completion, solvent was then evaporated. Flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EtOAc 10%) gave the products **14** and/or **14a**.

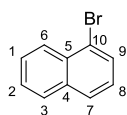


5-Methyl-2-phenyloxazole (14): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, H_{10}), 6.84 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, H_8), 7.39–7.56 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,6}$), 7.97–8.02 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 11.1(C_{10}), 124.2(C_4), 126.0($\text{C}_{2,6}$), 127.8(C_9), 128.7($\text{C}_{3,5}$), 129.9(C_8), 148.9(C_1), 160.7(C_7).



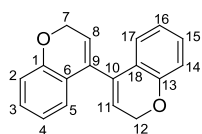
5-Methylene-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (14a): yellowish oil; TLC R_f 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{10a}), 4.66 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H, H_8), 4.82 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_{10b}), 7.39–7.55 (m, 3H, $\text{H}_{2,4,6}$), 7.95–8.01 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 57.8(C_8), 83.8(C_{10}), 126.8(C_9), 128.0($\text{C}_{3,5}$), 128.5($\text{C}_{2,6}$), 131.8(C_4), 158.9(C_1), 163.8(C_7).

Naphthalene bromination:



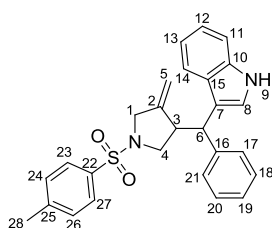
1-Bromonaphthalene (16): Naphthalene (**15**) (0.780 mmol) and then NBS (0.780 mmol) were added to a solution of catalyst (1 mol %) activated with AgSbF_6 (1 mol %) in CH_2Cl_2 (5 mL). The resulting mixture was stirred for 20h at 80°C . The mixture was evaporated without any workup. Flash column chromatography over silica gel (cyclohexane) gave a mixture of remaining naphthalene and desired product (**16**). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 7.62–7.44 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 7.86–7.75 (m, 3H, $\text{H}_{3,7,8}$), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 122.8(C_1), 126.1(C_2), 126.6(C_6), 127.0(C_3), 127.2(C_8), 127.8(C_7), 128.2(C_4), 129.8(C_9), 131.9(C_5), 134.6(C_{10}).

Intramolecular double hydroarylation:



2H,2'H-4,4'-bichromene (18): To a solution of 1,6-diphenoxyhexa-2,4-diyne **17** (100 mg, 0.381 mmol) in CH_2Cl_2 [0.076 M] was added the catalyst (2.5 mol%). The resulting mixture was stirred until completion, then solvent was evaporated. Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 5%) gave the desired product **18** as a yellow solid. TLC R_f 0.68 (EA/cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.89 (d, $J = 3.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{7,12}$), 5.83 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{8,11}$), 6.77 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,16}$), 6.86 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2,14}$), 6.89 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{5,17}$), 7.11 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 1.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,15}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 65.4($\text{C}_{7,12}$), 116.2($\text{C}_{8,11}$), 121.5($\text{C}_{3,5,15,17}$), 122.9($\text{C}_{9,10}$), 125.9($\text{C}_{4,16}$), 129.5($\text{C}_{2,14}$), 134.0($\text{C}_{6,18}$), 154.1($\text{C}_{1,13}$).

Indole addition on a 1,6-enyne:

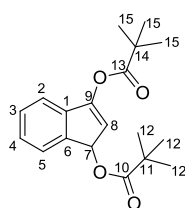


3-((4-methylene-1-tosylpyrrolidin-3-yl)(phenyl)methyl)-1H-indole (22a): To a solution of gold catalyst (5 mol%) and AgSbF_6 (5 mol%) in 0.5 mL of CH_2Cl_2 was added at room temperature *N*-cinnamyl-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-

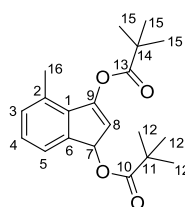
1-yl)benzenesulfonamide (**21**) (0.154 mmol) and indole (0.169 mmol). The mixture was stirred till completion (NMR monitoring). Flash column chromatography over silica gel (EA/cyclohexane 20%) gave the desired product (**22a**) as a white solid. TLC R_f 0.14 (EA/cyclohexane 20%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H, H_{28}), 3.32–3.49 (m, 3H, $\text{H}_{1a,4}$), 3.84 (dt, $J = 13.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.90 (ddd, $J = 13.9, 3.4, 1.9$ Hz, 1H, H_3), 3.97 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H_6), 4.25 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{5a}), 4.75 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{5b}), 7.00–7.05 (m, 2H, $\text{H}_{17,21}$), 7.08–7.21 (m, 6H, $\text{H}_{12-14,18-20}$), 7.22–7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{24,26}$), 7.30–7.36 (m, 2H, $\text{H}_{8,11}$), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{23,27}$), 8.05 (brs, 1H, H_9); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.6(C_{28}), 45.7(C_3), 47.8(C_6), 52.3(C_4), 53.1(C_1), 110.2(C_5), 111.2(C_{11}), 117.9(C_2), 119.4(C_{13}), 119.5(C_{12}), 121.1(C_{14}), 122.2(C_8), 126.3(C_{19}), 126.8(C_{16}), 127.8($\text{C}_{24,26}$), 128.2($\text{C}_{17,21}$), 128.3($\text{C}_{18,20}$), 129.7($\text{C}_{23,27}$), 132.6(C_7), 136.3(C_{25}), 143.1(C_{15}), 143.6(C_{22}), 145.0(C_{10}).

Propargylic gem-divalates rearrangement general procedure (28a-j):

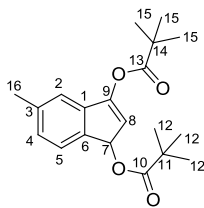
To a solution of gold catalyst (5 mol%) and AgSbF_6 (5 mol%) was added MS 4Å. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The *gem*-divalates (≈ 0.3 mmol) were added to the catalytic solution and stirred at room temperature until completion (NMR monitoring). The reaction mixture was then evaporated and the crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EA 5%) to afford the desired products.



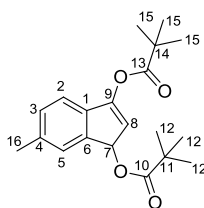
1H-indene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28a**):** yield: 75% (75.2 mg, 0.238 mmol from 0.316 mmol of **26a**); yellow oil; TLC R_f 0.65 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H, H_{12}), 1.38 (s, 9H, H_{15}), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_7), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_8), 7.22–7.29 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 7.30–7.37 (m, 1H, H_4), 7.38–7.41 (m, 1H, H_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.2($\text{C}_{12,15}$), 39.0(C_{11}), 39.7(C_{14}), 74.6(C_7), 113.9(C_8), 118.5(C_3), 124.3(C_4), 127.3(C_5), 128.7(C_2), 138.5(C_1), 141.0(C_6), 151.3(C_9), 175.1(C_{10}), 179.0(C_{13}); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 339.1540 [$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 339.1567.



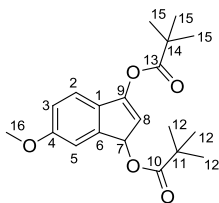
4-methyl-1H-indene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28c**):** yield: 22% (22 mg, 0.067 mmol from 0.303 mmol of **26c**, in mixture with starting material); yellow oil; TLC R_f 0.64 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H, H_{12}), 1.36 (s, 9H, H_{15}), 2.52 (s, 3H, H_{16}), 6.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_7), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_8), 7.06–7.10 (m, 1H, H_3), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_4), 7.20–7.23 (m, 1H, H_5); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 19.4(C_{16}), 27.1(C_{12}), 27.2(C_{15}), 39.0(C_{11}), 39.4(C_{14}), 74.0(C_7), 114.1(C_8), 121.9(C_3), 127.2(C_5), 130.6(C_2), 131.5(C_4), 136.0(C_1), 141.6(C_6), 153.1(C_9), 175.5(C_{10}), 179.0(C_{13}).



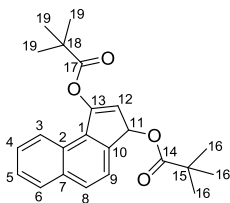
5-methyl-1H-indene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28b): yield: 87% (87 mg, 0.297 mmol from 0.303 mmol of **26b**, in mixture with 11 mg of 7-methyl-1H-indene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate): 11%); yellow oil; TLC R_f 0.63 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H, H_{12}), 1.38 (s, 9H, H_{15}), 2.39 (s, 3H, H_{16}), 6.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_7), 6.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_8), 7.03 (brs, 1H, H_2), 7.04–7.09 (m, 1H, H_4), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_5); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.6(C_{16}), 27.2(C_{12}), 27.2(C_{15}), 39.0(C_{11}), 39.7(C_{14}), 74.4(C_7), 114.1(C_8), 119.2(C_4), 124.1(C_2), 127.9(C_1), 138.1(C_3), 138.7($\text{C}_{1,6}$), 151.3(C_9), 175.2(C_{10}), 179.0(C_{13}); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 353.1711 [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 353.1723.



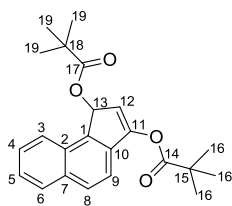
6-methyl-1H-indene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28d): yield: 98% (88.8 mg, 0.269 mmol from 0.272 mmol of **26d**); yellow oil; TLC R_f 0.63 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H, H_{12}), 1.37 (s, 9H, H_{15}), 2.38 (s, 3H, H_{16}), 6.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_7), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_8), 7.10–7.16 (m, 2H, $\text{H}_{2,3}$), 7.21 (s, 1H, H_5); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.6(C_{16}), 27.2(C_{12}), 27.2(C_{15}), 39.0(C_{11}), 39.6(C_{14}), 74.6(C_7), 113.0(C_8), 118.1(C_3), 125.3(C_5), 129.2(C_2), 135.8(C_4), 137.4(C_6), 141.2(C_1), 151.4(C_9), 175.2(C_{10}), 179.1(C_{13}); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 353.1769 [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 353.1723.



6-methoxy-1H-indene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28e): yield: 63% (21.8 mg, 0.063 mmol from 0.100 mmol of **26e**); colorless oil; TLC R_f 0.53 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H, H_{12}), 1.37 (s, 9H, H_{15}), 3.81 (s, 3H, H_{16}), 6.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_8), 6.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_7), 6.84 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H, H_3), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_5), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.2(C_{12}), 27.2(C_{15}), 39.0(C_{11}), 39.6(C_{14}), 55.7(C_{16}), 74.4(C_7), 111.5(C_3), 111.9(C_5), 113.3(C_2), 131.1(C_1), 143.0(C_6), 151.3(C_9), 159.7(C_4), 175.1(C_{10}), 179.0(C_{13}); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 369.1624 [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$], calculated 369.1672.



3H-cyclopenta[a]naphthalene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28i): yield: 92% (91.7 mg, 0.250 mmol from 0.273 mmol of **26i**); yellow oil; TLC R_f 0.64 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (s, 9H, H_{19}), 1.48 (s, 9H, H_{19}), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{12}), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{11}), 7.46–7.55 (m, 3H, $\text{H}_{4,6}$), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_8), 7.86–7.90 (m, 1H, H_3), 8.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_9); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.3(C_{16}), 27.3(C_{19}), 39.1(C_{15}), 39.7(C_{18}), 74.3(C_{11}), 114.5(C_{12}), 121.6(C_5), 123.9(C_4), 125.9(C_6), 126.4(C_3), 127.3(C_7), 128.0(C_8), 128.8(C_9), 133.5(C_2), 134.3(C_{10}), 139.9(C_1), 153.2(C_{13}), 175.3(C_{14}), 179.1(C_{17}); HR-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 389.1732 [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 389.1723.



1H-cyclopenta[a]naphthalene-1,3-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (28j):

yield: 85% (102.4 mg, 0.279 mmol from 0.330 mmol of **26j**); yellow oil; TLC R_f 0.64 (Cyclohexane/EA 20%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H, H_{19}), 1.42 (s, 9H, H_{16}), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{12}), 6.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{13}), 7.41–7.54 (m, 3H, H_{4-6}), 7.77–7.82 (m, 1H, H_9), 7.86–7.92 (m, 2H, $\text{H}_{3,8}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.2(C_{19}), 27.3(C_{16}), 39.2(C_{18}), 39.7(C_{15}), 74.2(C_{13}), 113.5(C_{12}), 117.0(C_4), 123.4(C_6), 125.6(C_5), 127.0(C_8), 129.0(C_3), 129.3(C_7), 129.8(C_9), 133.1(C_2), 136.4(C_{10}), 136.7(C_1), 151.4(C_{11}), 175.2(C_{17}), 178.7(C_{14}); HR-MS [$\text{M}+\text{Na}$] 389.1683 [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$], calculated 389.1723.

Damien HUEBER

Design, Synthèse et Application de Nouveaux Catalyseurs d'or(I) et d'or(III)

Résumé

En synthèse organique, la recherche de nouveaux catalyseurs est un point crucial pour améliorer les conditions réactionnelles et découvrir de nouvelles réactions, particulièrement en chimie de l'or. Pour contribuer à ce développement, nous nous sommes intéressés à la nature du contre-ion, dont dépend la réactivité du catalyseur d'or, avec les polyoxométallates. Ces polyanions, de par leur nature intrinsèque, ont permis d'obtenir de nouveaux catalyseurs efficaces, polyvalents, multi-fonctionnels et hétérogènes, et applicables à un grand nombre de réactions catalysées à l'or.

Nous avons aussi étudié un autre paramètre essentiel de la composition d'un catalyseur d'or : le ligand. Notre intérêt s'est porté sur les ligands carbènes *N*-hétérocycliques (NHC), dont la modularité de leurs propriétés électronique et stérique confère à l'or d'importantes activités. Nous avons ainsi développé différents types de NHC, en les fonctionnalisant pour les rendre acteurs de la réactivité, ou encore en leur attribuant de nouveaux groupements très encombrant pour influencer la réactivité et la sélectivité.

Mots-clés : catalyseur, or, polyoxométallate, hétérogène, NHC, réactivité, sélectivité

Résumé en anglais

In organic synthesis, the research of new catalysts is an essential issue to improve reactional conditions and to discover new reactions, especially in gold chemistry. To contribute to this development, we were interested in the nature of the counter-ion, which impact the reactivity of the gold catalyst, with the polyoxometalates. These polyanions, thanks to their nature, allowed to obtain new efficient, polyvalent, multi-functional and heterogeneous catalysts, which could be applied to a wide scope of gold catalyzed reactions.

We also studied another essential parameter of the composition of gold catalysts: the ligand. We focused our attention on the *N*-heterocyclic carbenes (NHC), whose modularity of their electronic and steric properties confer important activities to gold catalysts. Thus we developed different kind of NHC, by functionalizing them so they can be involved in the reactivity, or by attributing them very bulky groups to influence the reactivity and selectivity.

Key words: gold, catalysts, polyoxometalates, heterogeneous, NHC, reactivity, selectivity