Université Paris Sud

U.F.R scientifique d'Orsay

Thèse présentée pour obtenir le grade de :

Docteur en sciences de l'Université Paris Sud

Par

Amélia Thomasset

SYNTHESE DE NOUVEAUX CARBENES *N*-HETEROCYCLIQUES CHIRAUX ET APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMETRIQUE

Soutenue le 18 octobre 2013 devant la commission d'examen :

Pr. David AITKEN	Président
Pr. Anne-Sophie CASTANET	Rapporteur
Dr. Sylvain ROLAND	Rapporteur
Pr. Damien PRIM	Examinateur
Pr. Giang VO-THANH	Directeur de thèse
Dr. Chloée BOURNAUD	

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, dans l'équipe de catalyse moléculaire.

Je tiens tout d'abord à remercier Emmanuelle Schulz pour m'avoir accueillie au LCM.

Je remercie le professeur Anne-Sophie Castanet et le docteur Sylvain Rolland d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je tiens à remercier vivement mon directeur de thèse, le professeur Giang Vo-Thanh, pour m'avoir encadré pendant ces trois années de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre présence malgré votre emploi du temps plus que chargé parfois ! J'ai apprécié nos discussions qu'elles soient scientifiques ou non ! C'était très agréable de travailler au sein de votre équipe.

Je remercie aussi le docteur. Chloée Bournaud, mon encadrante, pendant ces trois années de thèse (ou presque…un petit clin d'œil à Clément et Florian). Merci beaucoup pour ton encadrement et le temps que tu m'as accordé. Tu m'as appris beaucoup de choses, comme la rigueur et l'organisation dans le travail. Merci pour toutes nos discussions scientifiques ou non, car c'est important aussi !

Je tiens aussi à remercier le docteur Martial Toffano pour son encadrement, ses conseils et toutes nos discussions sur le Brésil et sur le ski ! Et bien sûr, pour ses entrées impromptues dans le labo accompagnées du traditionnel claquement de main et du « alors, ça marche ?? » !!!

Bien évidemment, je remercie fortement tous les membres du LCM pour ces trois années passées en leur compagnie :

Je commence par ceux qui sont partis, ceux qui m'ont accompagné lors de ma première année. Dorian, merci à toi pour l'ambiance que tu as fait régner dans le bureau (parfois explosive !!) et aussi dans tout le labo. J'ai passé une sympathique année en ta compagnie ! Merci aussi à Delphine, Ahmad et Xiang !

Un grand merci à Emilie pour tout ce que tu as fait pour moi d'un point de vue boulot, et aussi pour ta compagnie et ta gentillesse ! Qu'est-ce qu'on ferait sans toi au LCM ?!?

Merci aussi à Mansoura, pour ta disponibilité, ton aide, tes crêpes marocaines et les quelques séances d'aquagym que tu m'as données !

Merci à Shun et Linhao mes collèges de bureau pendant ces trois années. J'ai beaucoup apprécié nos discussions enrichissantes sur la Chine, entres autres, et aussi nos rigolades (je me rappellerai longtemps du jour où nous avons écouté les génériques de « Barbapapa » et « Jeanne et Serge » en chinois, et aussi en italien avec Laura !!). C'était un vrai plaisir de partager nos cultures !

Un grand merci à Stéphane, qui m'a accompagné pendant les deux dernières années. Merci pour ta présence, ton soutien à certains moments et tous ces repas partagés au CESFO ! Bon courage pour la dernière année de thèse, et je t'attends à Grenoble pour une petite randonnée ou une sortie ski !

Un remerciement spécial à Lucie, stagiaire M2 et future thésarde, avec qui j'ai partagé mes derniers mois de labo. Ce fut un réel plaisir de t'avoir dans le labo. Après deux ans passés seule à la paillasse, tu as su mettre une sacrée ambiance dans cette petite pièce ! Merci pour ta bonne humeur à toute épreuve, ton optimiste et tes franches rigolades (« trop drôle ») !!

Merci aux autres thésards Huong, Weizhen, Bastien, Houssein pour leur sympathie ! Je n'oublie pas non plus nos stagiaires et ceux de passage pour quelques mois Audrey, Marine, Robert, David, Laura, Carina….et tous ceux que j'oublie peut-être (pardon…).

Merci aussi aux post-docs, Marc (pour tes conseils pour la rédaction, la relecture de ce manuscrit, ta compagnie et le bonheur de t'entendre chanter lorsque j'étais à la boîte à gant…), Violeta (pour ta bonne humeur), Elise, Pascal, Julien, Amandine… je vous souhaite le meilleur pour la suite !

Merci à tous les permanents du LCM, pour votre aide, votre bonne humeur et tous ces moments partagés au café !!

Je remercie aussi toute l'équipe de chimie organique de l'IUT, en particulier Florence et Sandrine !

Et enfin, je tiens à remercier Jean-Fred. Merci pour ta patience et ton soutien pendant ces trois années qui nous ont paru parfois très longues!

Introduction générale 1

Chapitre I : Les carbènes *N*-hétérocycliques 4

I- Généralités 5

I.1- Historique 5

I.2- Propriétés électroniques 7

I.2.1- Caractéristiques générales 7

I.2.2- Caractéristiques des NHC en tant que ligands 7

I.2.3- Isolement des NHC 8

I.2.3.1- Synthèse de NHC libres 8

I.2.3.2- Stabilisation des NHC libres 10

I.2.4- Caractérisation des NHC 13

I.2.4.1- Synthèse de complexes de rhodium 13

I.2.4.2- Calcul du Volume occupé (Vburied) 17

I.3- Les NHC chiraux 19

II- Applications des carbènes *N*-hétérocycliques en catalyse 20

II.1- Utilisation des NHC en catalyse organique 21

II.1.1- Réaction de condensation 21

II.1.1.1- Condensation benzoïne 22

II.1.1.2- Réaction de Stetter 24

II.1.1.3- Réaction avec les homoénolates 26

II.1.2- Réaction d' *aza*-Baylis-Hillman 28

II.2- Utilisation des NHC en tant que ligand en catalyse organométallique 29

II.2.1- Couplage de Heck 30

II.2.2- Couplage de Suzuki 31

II.2.3- Métathèse d'oléfines 33

II.2.4- Hydrosilylation de cétone 36

Conclusion 37

Références bibliographiques 38

Chapitre II : Synthèse des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques et caractérisation 41

I- Synthèse de sels précurseurs de diaminocarbènes 42

I.1- Rappels bibliographiques 42

I.1.1- Synthèse de sels par insertion du carbone précarbénique (méthode A) 43

I.1.1.1- Utilisation d'un orthoformiate de trialkyle 44

I.1.1.2- Utilisation de bis-électrophile 48

I.1.1.3- Utilisation du formaldéhyde 49

I.1.2- Synthèse des sels d'azolium par cyclisation du squelette contenant déjà la partie aminée (méthode B) 50

I.1.2.1- Cyclisation avec une diamine 50

I.1.2.2- Cyclisation avec une formamidine 51

I.1.3- Synthèse de sels d'azolium par alkylation d'imidazole (méthode C) 52

I.1.3.1- Méthode classique 52

I.1.3.2- Méthode sous activation de micro-ondes 53

I.1.4- Synthèse de sel d'azolium par introduction de la partie amine en fin de synthèse (méthode D) 53

I.2- Résultats 54

I.2.1- Résultats obtenus précédemment au laboratoire 55

I.2.2- Synthèse des sels dérivés de la L-Proline 56

I.2.2.1- Rétrosynthèse 56

I.2.2.2- Synthèse des amides 57

I.2.2.3- Synthèse des diamines 58

I.2.2.4- Synthèse des sels à partir des diamines 59

I.2.3- Synthèse des sels fonctionnalisés dérivés de la L-Proline 61

I.2.3.1- Rétrosynthèse 61

I.2.3.2- Synthèse des amides 62

I.2.3.3- Synthèse des diamines 63

I.2.3.4- Synthèse des sels à partir des diamines 64

I.2.4- Conclusion 66

II- Caractérisation 66

II.1- Synthèse des NHC libres 67

II.2- Piégeage des NHC par du soufre 69

II.2.1- Rappels bibliographiques 69
II.2.2- Résultats 69
II.3- Synthèse des complexes de rhodium 71
II.3.1- Résultats 71
III.3.2- Calcul du Volume occupé (%Vocc) 74
III.4- Synthèse des NHC boranes 74
III.4.1- Rappels bibliographiques 75
III.4.2- Résultats 75
III.5- Conclusion 77

Conclusion 77

Références bibliographiques 79

Chapitre III : Application des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction d'addition conjuguée 81

I- Rappels bibliographiques 82
I.1- Généralités 82
I.2- Addition conjuguée catalysée au cuivre 83
I.2.1- Mécanisme général 83
I.2.2- Source de nucléophiles 85
I.2.2.1- Organozinciques 85
I.2.2.2- Organoaluminium 85
I.2.2.3- Réactifs de Grignard 85
I.3- Addition conjuguée asymétrique 86
I.3.1- Induction asymétrique 86
I.3.1.1- Utilisation d'auxiliaires chiraux 86
I.3.1.2- Utilisation de ligands chiraux 87
I.3.2- Formation de centre quaternaire catalysée par des complexes [Cu-NHC] 89

II- Résultats 93
II.1- Applications des sels d'azolinium 93
II.1.1- Formation de centre quaternaire 93

II.1.1.1- Influence du solvant, de la quantité de réactif de Grignard et du mode opératoire. 94
II.1.1.2- Influence de la température et d'une base 96
II.1.1.3- Influence de la source de cuivre et du ratio cuivre/ligand 97
II.1.1.4- Influence de la nature du sel précurseur de NHC 98
II.1.2- Formation de centres tertiaires 99
II.1.2.1- Avec un réactif de Grignard 100
II.1.2.2- Avec un organozincique 100
II.2- Applications de la deuxième famille de sels d'azolinium fonctionalisés précurseurs de NHC 101
II.2.1- Influence du solvant et de la quantité de ligand 102
II.2.2- Influence de la température 103
II.2.3- Influence de la nature du sel précurseur de NHC. 104
II.3- Conclusion 105

Conclusion 105

Références bibliographiques 107

Chapitre IV : Application des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction de substitution allylique 109

I- Rappels bibliographiques 110
I.1- Généralités 110
I.2- Substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre 111
I.2.1- Mécanisme 111
I.2.2- Induction asymétrique 112
I.2.2.1- Utilisation d'auxiliaires chiraux 112
I.2.2.2- Utilisation de ligands chiraux 112
I.3- Substitution allylique asymétrique non catalysé au cuivre 116
I.3.1- Mécanisme 116
I.3.2- Réactif de Grignard 117
I.3.3- Les zinciques 120

II- Résultats 121
II.1- Application de la première famille de sels précurseurs de NHC 121
II.1.1- Catalyse au cuivre 121
II.1.2- Catalyse sans cuivre 121
II.1.2.1- Influence de la quantité de catalyseur 122
II.1.2.2- Influence du solvant 123
II.1.2.3- Influence de la température et du groupe partant 124
II.1.2.4- Influence de la concentration 126
II.1.2.5- Influence de la nature du sel d'azolinium, précurseur de NHC 127
II.2- Application de la deuxième famille de sels précurseurs de NHC 128
II.2.1- Catalyse au cuivre 128
II.2.2- Catalyse sans cuivre 129
II.2.2.1- Influence de la quantité de sel, du solvant et de la température 130
II.2.2.3- Influence de la nature du sel précurseur de NHC 131

Conclusion 132

Références bibliographiques 133

Chapitre V : Application des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction de réduction asymétrique de cétone par transfert d'hydrogène 134

I- Rappels bibliographiques 135
I.1- Généralités 135
I.2- Source d'hydrogène et co-catalyseurs 136
I.3- Mécanisme 137
I.3.1- Le transfert direct d'hydrogène 137
I.3.2- La voie hydrure 137
I.4- Ligands usuels pour le transfert d'hydrogène 139
I.5- Ligands NHC dans le transfert d'hydrogène 142

II- Résultats 145

II.1- Résultats obtenus précédemment au laboratoire 145
II.2- Applications de la première famille de sels 147
II.2.1- A partir du complexe de [NHC-Rh] formé « in-situ » 147
II.2.2- A partir du complexe de NHC-rhodium préalablement isolé 148

Conclusion 149

Références bibliographiques 150

Conclusion générale 152

Experimental section 156

Références bibliographiques de la partie expérimentale 212

Liste des abréviations

Ac	acétyle
Ad	adamantyle
Alk	alkyle
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthalène
BINOL	1,1'-bis(2-naphthol)
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butylcarbamate
n-BuLi	*n*-butyllithium
cat.	catalyseur
COD	cyclooctadiène
Conv.	conversion
CPG	chromatographie en phase gazeuse
Cq	carbone quaternaire
CuTC	thiophène-2-carboxylate de cuivre
Cy	cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIBAL-H	hydrure de diisobutyle aluminium
DIPA	diisopropylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxide
Δ	chauffage classique
ee	excès énantiomérique
ed	excès diastéréoisomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
Fc	ferrocényle
h	heure
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
i-Pr	isopropyle
i-PrOH	isopropanol
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidene
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidene
KHMDS	hexaméthyldisilylamidure de potassium

Me	méthyle
Mes	mésityle
min	minute
MO	micro-ondes
Ms	mésyle (méthanesulfonyle)
MW	microwaves
Napht	1-naphtyle
NaHMDS	hexaméthyldisilylamidure de sodium
NHC	carbène *N*-hétérocyclique
NOBIN	2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphtyle
NTf_2	bis(trifluorométhanesulfonyl)amidure
OTf	triflate (trifluorométhanesulfonate)
Ph	phényle
ppm	partie par million
rd	rapport diastéréomérique
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
RCM	ring closure metathesis
ta	température ambiante
t-Bu	*tert*-butyle
TFA	acide trifluroacétique
THF	tétrahydrofurane
TLC	chromatographie sur couche mince
Tos	tosyle (*para*-toluènesulfonyle)

Introduction générale

De nos jours, dans un monde qui se veut de plus en plus soucieux de l'environnement, la chimie dite « verte » a naturellement trouvé sa place. L'emploi de matière première issue de la biomasse, la recherche d'alternatives aux solvants polluants ou encore l'économie d'atomes et d'étapes de synthèse sont autant de problématiques soulevées par les 12 principes de la chimie verte. Parmi ces principes, l'utilisation de procédés catalytiques de préférence aux procédés stœchiométriques a attiré l'attention de nombreux chercheurs. L'attribution du prix Nobel à Sharpless, Knowles et Noyori en 2001, suivi de Chauvin, Grubbs et Schrock en 2005, et enfin à Suzuki, Heck et Negishi en 2012 illustre bien l'importance du développement de la catalyse dans le monde d'aujourd'hui.

La catalyse joue un rôle très important dans la recherche et dans l'inductrie, notamment pour la synthèse de nouveaux médicaments. De plus, l'industrie pharmaceutique actuelle montre un fort intérêt pour l'utilisation de molécules énantiopures au détriment des mélanges racémiques. En effet, les deux énantiomères d'une même molécule peuvent avoir des propriétés chimiques différentes voire opposées. Par exemple, l'un des énantiomères peut avoir une action bénéfique pour le corps humain et l'autre un effet toxique, comme dans le cas tragique du Thalidomide dans les années 1960. Pour pallier ces problèmes, il est donc nécessaire aujourd'hui de développer des synthèses énantiosélectives.

Pour mener à bien ces synthèses, la catalyse asymétrique est la méthode la plus employée. L'utilisation d'un catalyseur chiral, qui va temporairement intéragir avec le substrat ou au réactif, permet d'orienter la réaction vers l'un des énantiomères. De manière générale, si ces catalyseurs sont des molécules organiques chirales, on parle de catalyse organique, et si ce sont des ligands associés à des métaux, on parle alors de catalyse organométallique. A l'heure actuelle, plusieurs types de ligands chiraux ont été rapportés dans la littérature. Bien que les ligands phosphorés se soient avérés très efficaces dans ce domaine, depuis une vingtaine d'années une nouvelle classe de ligands est apparue : les carbènes *N*-hétérocycliques. Ces derniers, abrégés NHC, sont généralement faciles à préparer et leurs performances en catalyse asymétrique peuvent égaler ou dépasser celles des ligands phosphorés.

C'est dans ce contexte que ce travail de recherche s'inscrit. Il s'agit de synthétiser de nouvelles familles de sels d'azolinium chiraux, précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques, à

partir d'une source de chiralité naturelle, puis évaluer leurs activités dans diverses applications en catalyse asymétrique.

Dans le premier chapitre, nous ferons une étude bibliographique sur les carbènes *N*-hétérocycliques afin de mieux comprendre leurs spécificités et leurs propriétés, ainsi que certaines applications dont ils font l'objet.

Dans le second chapitre, nous décrirons tout d'abord la synthèse de deux nouvelles familles de sels d'azolinium dérivées de la L-proline.

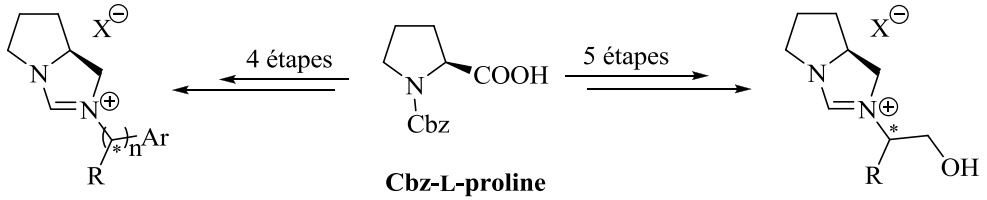


Schéma 1

Dans un second temps, les études sur la synthèse des NHC issus des sels d'azolinium, ainsi que les méthodes de caractérisation utilisées seront présentées.

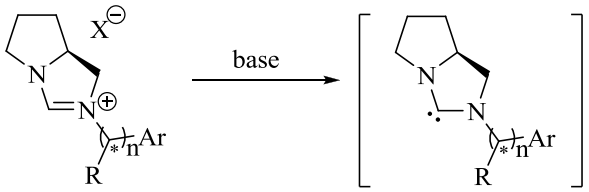


Schéma 2

Le troisième chapitre sera consacré à l'application des nouveaux sels dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique. Après des rappels bibliographiques, les résultats en catalyse seront présentés.

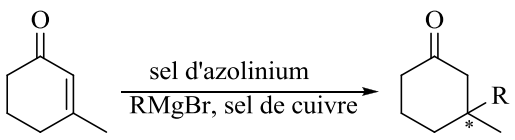


Schéma 3

Le quatrième chapitre présentera l'utilisation des sels d'azolinium, précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques, comme catalyseur de la réaction de substitution allylique asymétrique. Une partie bibliographique permettra de restituer le contexte de notre travail, puis les résultats obtenus seront détaillés.

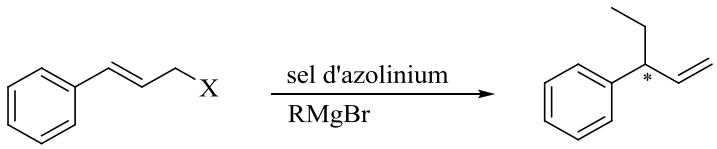


Schéma 4

Enfin, un cinquième et dernier chapitre portera sur l'application des sels dans la réaction de réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène. De très bons résultats ayant été obtenus auparavant dans notre laboratoire pour cette transformation, il nous a semblé indispensable d'évaluer les nouveaux sels synthétisés.

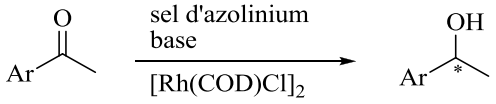


Schéma 5

Chapitre I : Les carbènes *N*-hétérocycliques

Ces dernières années ont vu l'émergence d'un nombre considérable de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC). Cet engouement est lié à la nécessité de développer des systèmes toujours plus performants dans le domaine de la synthèse organique et de la catalyse. Contrairement aux ligands phosphines, les NHC sont des composés très stables et donc plus faciles à manipuler. De plus, leur caractère ambivalent en fait des catalyseurs performants aussi bien en catalyse organique qu'organométallique.

I- Généralités

I.1- Historique

Les carbènes sont des espèces neutres possédant un carbone divalent à six électrons de valence. Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC ou *N*-heterocyclic Carbenes en anglais) sont par définition des composés cycliques qui possèdent au moins un atome d'azote lié au carbone carbénique dans leur structure (figure 1).

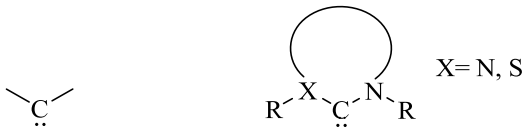


Figure 1 : Structures générales d'un carbène (gauche) et d'un NHC (droite)

Les NHC peuvent être divisés en quatre grandes familles selon les hétéroatomes et les insaturations qu'ils comportent (figure 2). Ces composés sont des hétérocycles possédant deux ou trois hétéroatomes. D'une manière générale, les imidazolinylidènes et les imidazolylidènes sont les plus souvent utilisés comme ligands en catalyse organométallique, alors que les triazolinylidènes et les thiazolinylidènes sont principalement employés en catalyse organique.



Figure 2 : Les principales familles de NHC

Au début du 20ème siècle, les carbènes étaient considérés comme des espèces transitoires et très réactives. A la fin des années 1960, les travaux de Wanzlick[1] et Öfele[2] ont permis d'isoler les premiers complexes métalliques stables avec des NHC comme ligands. Par l'ajout du sel d'imidazolium **1** sur l'acétate de mercure, Wanzlick *et al.* ont ainsi obtenu le complexe **2** dans lequel le NHC est coordiné au mercure (schéma 6).

[1] Wanzlick, H. W.; Schönherr, H.J. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1968**, *7*, 141-142
[2] Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43

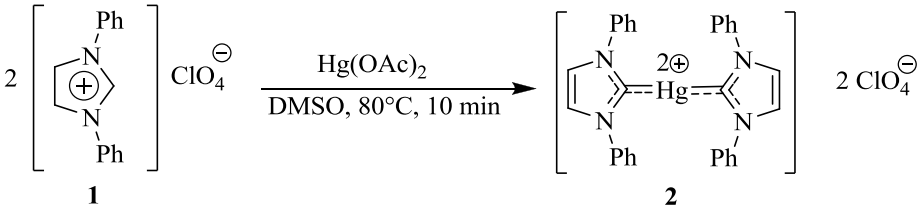


Schéma 6

A la même époque, Lappert s'est intéressé aux complexes de platine avec ces ligands. En 1971, il a rapporté la synthèse du premier complexe de platine **4** avec un NHC obtenu à partir de l'ènetétramine **3** (schéma 7).[3] Par la suite, de nombreux complexes avec une grande variété de métaux ont été synthétisés.[4]

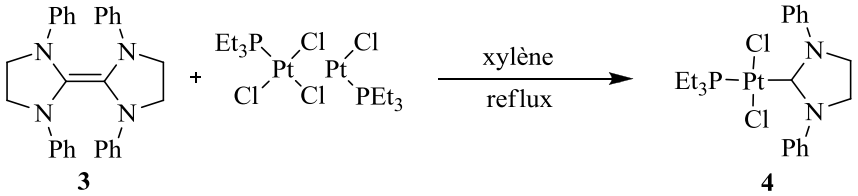


Schéma 7

La chimie des NHC s'est réellement développée à partir de 1991, grâce à Arduengo qui a isolé le premier NHC libre[5] **5** stable et cristallin, suivi de ses analogues **6** en 1992,[6] puis **7** en 1995 (figure 3).[7]

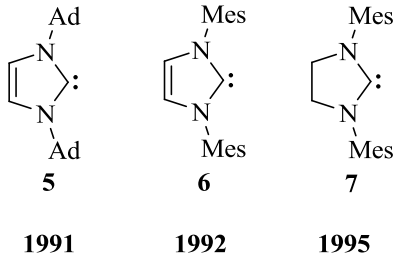


Figure 3 : Les premiers NHC isolés par Arduengo

[3] Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F.; Manojlović-Muir, L.; Muir, K. W. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1971**, 401-402

[4] a) Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F. *Chem. Rev*. **1972**, *72*, 545-574 ; b) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem*. **1988,** *358***,** 185-214 ; c) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5647-5473

[5] Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem, Soc*. **1991**, *113*, 361-363

[6] Arduengo, A. J.; Rasika Dias, H. V.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem, Soc*. **1992**, *114*, 5530-5534

[7] Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem, Soc*. **1995**, *117*,11207-11028

Dès lors, les NHC ont suscité un grand intérêt auprès de nombreux chimistes. Grâce au développement de la chimie de coordination, plusieurs études ont été effectuées autour de ces ligands, ce qui nous permet aujourd'hui de mieux connaître leurs propriétés.

I.2- Propriétés électroniques

I.2.1- Caractéristiques générales

Pour évaluer le rôle des NHC en catalyse, il est nécessaire de comprendre comment ces derniers se comportent d'un point de vue électronique. Comme nous l'avons vu précédemment, les NHC sont des espèces neutres possédant un carbone divalent à six électrons de valence. Les deux électrons non-liants du carbène peuvent alors se répartir de deux façons différentes. A l'état singulet, les électrons sont appariés dans la même orbitale, alors qu'à l'état triplet, ces derniers se répartissent dans deux orbitales différentes (figure 4).

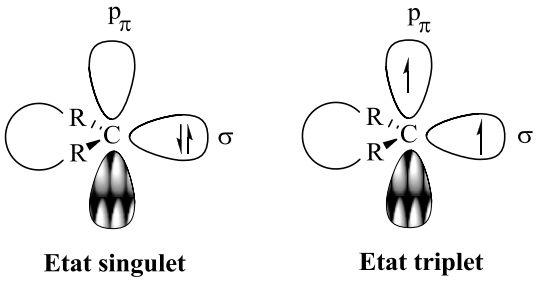


Figure 4 : Configurations électroniques d'un carbène à l'état singulet et triplet

Les NHC sont des carbènes singulet, ce qui explique leur caractère ambivalent. En effet, la paire libre d'électrons dans l'orbitale σ occupée leur confère des propriétés nucléophiles, alors que leur caractère électrophile s'explique par la présence de la lacune électronique sur l'orbitale p_π.

I.2.2- Caractéristiques des NHC en tant que ligands

Depuis une vingtaine d'années, l'utilisation des NHC comme ligands des métaux de transition s'est fortement développée. Les caractéristiques de la liaison métal-ligand sont

déterminées par les propriétés électroniques des NHC.[8] La présence de la paire libre en fait des ligands L (selon le formalisme de Green). De plus, ils possèdent un très fort caractère σ-donneur qui leur permet de former des complexes métalliques très stables (figure 5). Même si pendant longtemps, les NHC ont été considérés comme de purs σ-donneur, il est aujourd'hui avéré que leur caractère π-accepteur non- négligeable contribue à la stabilité des complexes métalliques formés. La rétro-donation du métal vers le ligand peut aller jusqu'à 30% de l'énergie totale d'interaction orbitalaire du complexe.[9]

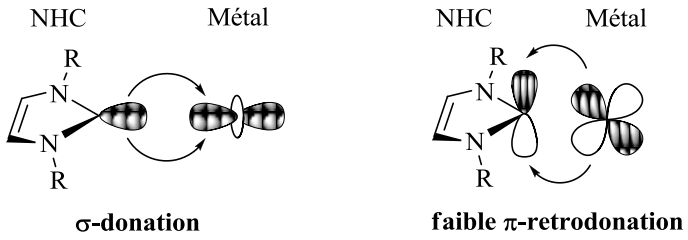


Figure 5 : Interactions orbitalaires entre un métal et un NHC.

I.2.3- Isolement des NHC

I.2.3.1- Synthèse de NHC libres

Il existe différentes méthodes de synthèse de NHC libres. La première et la plus repandue consiste en la déprotonation des sels d'azolium à l'aide d'une base forte. Par cette technique, en utilisant l'hydrure de sodium comme base, Arduengo est parvenu avec succès à la synthèse du premier NHC libre **5** (schéma 8).5

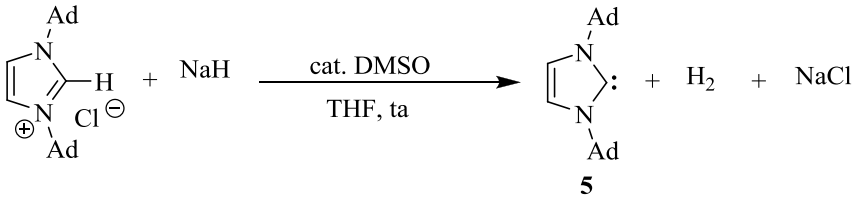


Schéma 8

[8] a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 39-91 ; b) Hahn, F. E. ; Jahnke, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 3122-3172

[9] a) Garrison, J. C.; Simons, R. S.; Kofron, W. G.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Chem. Commun*. **2001**, 1780-1781 ; b) Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K. *Organomettallics* **2003**, *22*, 612-614 ; c) Nemcsok, D.; Wichmann, K..; Frenking, G. *Organomettallics* **2004**, *23*, 3640-3646 ; d) Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5407-5413 ; e) Hermann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdweck, E. *Organomettallics* **2006**, *25*, 2437-2448

De nombreuses bases sont communément employées dans la littérature pour déprotonner les sels, comme *t*-BuOK, KH, NaH, *n*-BuLi, NaHMDS, KHMDS, K_2CO_3, Cs_2CO_3, ou encore DBU.

Une autre méthode pour la synthèse de NHC libres est la désulfurisation réductrice de thiourées (imidazole-2-thiones). Kuhn *et al.* ont été les premiers à réaliser cette synthèse, en 1993, à partir de précurseurs commerciaux.[10] Ils ont ainsi obtenu le NHC **8** avec un rendement de 90% (schéma 9).

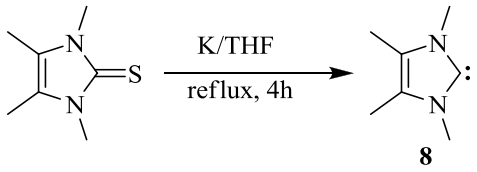


Schéma 9

En 1995, le groupe d'Enders[11] a proposé la synthèse du triazolylidène **11** en deux étapes à partir du sel **9** par une autre méthode. L'élimination du méthanol de l'intermédiaire **10** a conduit quantitativement à la formation du NHC **11** (schéma 10), qui a par ailleurs été le premier carbène commercial.

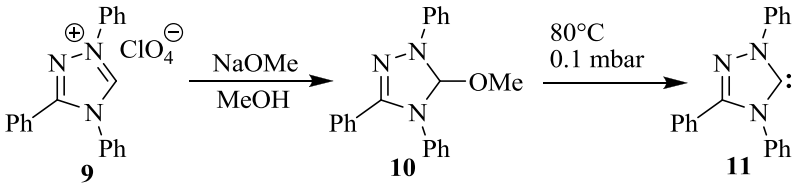


Schéma 10

[10] Kuhn, N.; Kratz, T. *Synthesis* **1993**, 561-562
[11] Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsik, J.; Teles, J. H.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1995**, *34*, 1021-1023

I.2.3.2- Stabilisation des NHC libres

i- Facteur électronique

Les raisons de la stabilisation des NHC libres ont été sujettes à controverse au cours de ces vingt dernières années. 8,[12,] Tout d'abord, rappelons que les NHC sont des carbènes singulet possédant deux hétéroatomes en α du carbone carbénique ce qui leur confère des propriétés électroniques particulières (figure 6). En effet, la présence de deux atomes d'azote stabilise fortement le NHC par délocalisation des doublets non-liant vers l'orbitale p_π vacante du carbone (caractère π-donneur). De plus, le doublet libre du carbone est stabilisé par l'effet inductif des deux atomes d'azote adjacents (effet σ-accepteur).

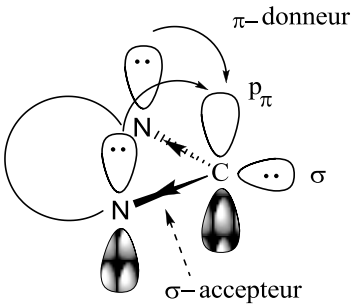


Figure 6 : Stabilisation par effets électroniques

ii- Facteur stérique

Outre l'influence des paramètres électroniques dans la stabilisation des NHC, le facteur stérique a été très étudié. En effet, les NHC libres ont tendance à dimériser, de façon réversible, pour former l'oléfine correspondante (figure 7).

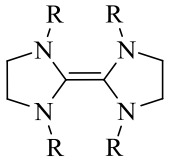
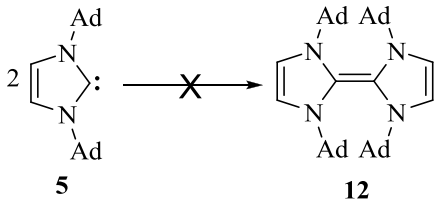


Figure 7 : Dimère issu des NHC libres

[12] a) Hermann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187 ; Pour des revues: b) Perry, M. C.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951-961; c) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater; A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev*. **2009**, *253*, 687-703 ; d) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 2-15

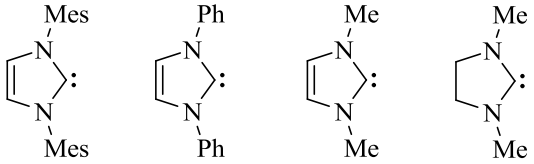
L'influence de l'encombrement stérique des substituants R sur la dimérisation a fait l'objet de nombreuses études. En effet, le premier NHC stable isolé par Arduengo5 possède des substituants adamantyle sur les atomes d'azote qui sont très encombrants. D'après cet auteur, outre les effets électroniques, la présence de ces substituants est une des raisons pour laquelle le NHC libre ne peut pas se dimériser (schéma 11).



5 **12**

Schéma 11

En 1992, le groupe d'Arduengo7 a décrit la synthèse de nouveaux imidazol-2-ylidènes stables. Ils ont remplacé les substituants adamantyle par des groupements mésityle (composé **6**), phényle (composé **13**), ou encore méthyle (composé **14**). Ces trois nouveaux NHC s'avèrent être stables, ce qui contredit l'hypothèse que l'encombrement stérique est un facteur indispensable à leur stabilité. En 1995, le même groupe6 a réussi à synthétiser l'analogue saturé **15** du composé **14**, stable en solution pendant quelques jours (figure 8).



6 **13** **14** **15**

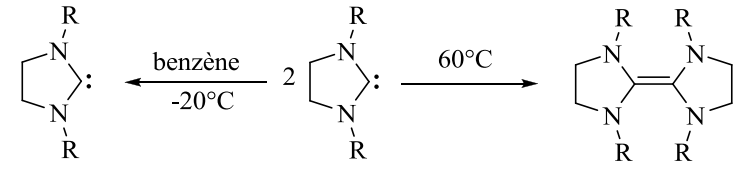
Figure 8 : Les différents NHC synthétisés par Arduengo et son équipe

Des études ont montré que l'aromaticité du cycle peut aussi contribuer à la stabilisation des NHC libres. Par exemple, les hétérocycles insaturés (type imidazolilydène) sont plus stables que leurs analogues saturés.[13] Il semblerait que la réaction de dimérisation soit beaucoup plus défavorable avec les cycles insaturés qu'avec leurs analogues saturés. Ainsi, en 1997, l'équipe de Denk[14] a rapporté une étude sur la stabilisation par effet stérique

[13] a) Heinemann, C.; Müller, T.; Apeloig, Y.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 2023-2038 ; b) Boehme, C.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 2039-2046

[14] Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1997**, *36*, 2607-2609

des NHC. Comme Arduengo, ils se sont intéressés à la synthèse d'imidazol-2-ylidènes et de leurs analogues saturés. Ils ont constaté que les composés **16a-c** (schéma 12), étaient effectivement stables en solution mais qu'ils finissaient par dimériser lentement, ce qui les rendaient donc impossibles à purifier, alors que leurs analogues insaturés étaient stables et ne dimérisaient pas. Cependant, les composés **16a-c** pouvaient être conservés dans le benzène à -20°C, indéfiniment (schéma 12). En revanche, ils n'ont pas observé la formation du dimère lorsque R= *t*-Bu.



16a-c
très stable

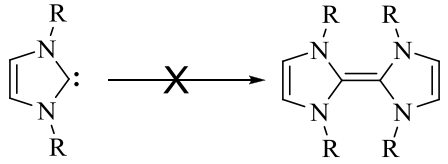
16a-c
a: R= Me
b: R= Et
c: R= iPr

17a-c

Schéma 12

Les oléfines **17a-c** dérivées des NHC libres correspondants sont sensibles à l'air et à l'humidité, et la dissociation en monomère par chauffage n'a pas pu être observée par suivi RMN. Par contre, le changement des substituants R par des *tert*-butyle permet la formation d'un carbène stable vis-à-vis du chauffage. Le produit peut alors être distillé sans décomposition, ce qui montre l'importance de l'effet stérique des substituants dans la stabilisation de ces derniers.

En 2007, le groupe de Denk a étudié l'influence des effets électroniques et stériques dans la stabilisation des carbènes de Wanzlick.[15] Les auteurs ont à leur tour confirmé que les NHC insaturés ne pouvaient pas se dimériser (schéma 13). En effet, l'aromaticité de leur cycle stabilise les NHC et les rend thermodynamiquement stables face à la dimérisation.



R= Me, Et, *i*Pr, *t*Bu

Schéma 13

[15] Denk, M. K.; Hezarkhani, A.; Zheng, F.-L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3527-3534

Les auteurs ont ensuite étudié plusieurs types de NHC saturés. Ils ont tout d'abord montré que la présence d'un groupement suffisamment encombré permet d'empêcher la dimérisation dans le cas des carbènes disubstitués. Pour cela, ils ont pris en compte la formation des deux oléfines possibles, c'est-à-dire l'oléfine (E) dans laquelle les contraintes stériques sont moins importantes que dans l'oléfine (Z) (schéma 14). Expérimentalement, ils n'ont pas observé la formation de ces produits, mais des calculs DFT ont permis de déterminer les énergies de dimérisation. Les résultats prouvent que la formation du dimère est thermodynamiquement défavorable. D'autres calculs permettent de montrer l'influence de l'effet électronique du substituant alkyle.

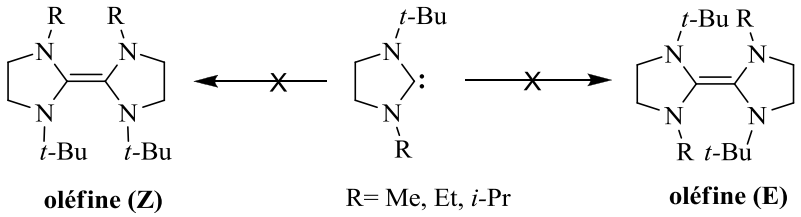


Schéma 14

Ces études ont confirmé que la stabilisation des carbènes de Wanzlick vis-à-vis de la dimérisation résulte des effets stériques et électroniques des substituants présents sur les atomes d'azote. Une légère augmentation de la stabilité a été observée lorsque l'on passe des substituants méthyle, puis éthyle, isopropyle et enfin *tert*-butyle. De plus, l'énergie de dimérisation des NHC serait plus influencée par la stabilité des dimères formés que par celle des monomères.

I.2.4- Caractérisation des NHC

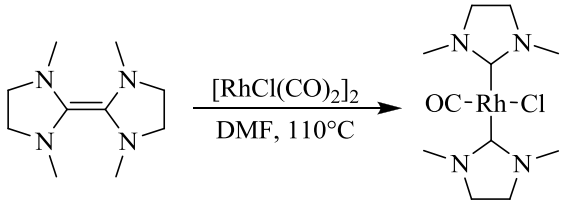
I.2.4.1- Synthèse de complexes de rhodium

La synthèse de complexes de rhodium portant un NHC comme ligand permet de caractériser ces derniers. En effet, tous les NHC libres n'étant pas stables, leur coordination à un métal pour former un complexe permet de les caractériser, que ce soit d'un point de vue structural, électronique ou stérique. Plusieurs types de complexes [métal-NHC] ont été

décrits dans la littérature.[16] Dans cette partie, nous nous concentrerons essentiellement sur les complexes à base de rhodium,[17] qui font l'objet des études de caractérisation de nos NHC.

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, certains NHC ne sont pas stables et se dimérisent pour former l'oléfine correspondante. Certaines équipes ont exploité cette propriété pour la synthèse de complexes carbéniques. Lorsque les dimères sont chauffés, ils peuvent se dissocier pour former le carbène « *in-situ* » qui pourra ensuite être piégé avec divers métaux. C'est la méthode la plus ancienne décrite dans la littérature pour la formation de complexes métalliques.

En 1988, Lappert4[b] a décrit la synthèse de nombreux complexes métalliques à partir de ces oléfines. Ainsi, le complexe de rhodium **19** peut être obtenu en chauffant l'espèce **18** avec du $[RhCl(CO)_2]_2$ comme précurseur métallique (schéma 15).

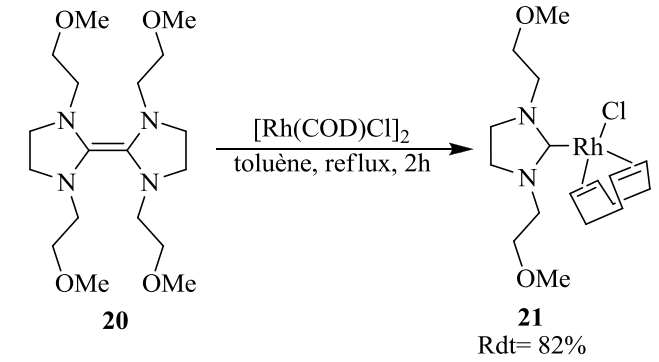


18 **19**

Schéma 15

En 1997, Dixneuf *et al.*[18] ont rapporté la synthèse du complexe de rhodium **21** en portant au reflux l'oléfine **20** dans le toluène en présence de $[Rh(COD)Cl]_2$ avec un bon rendement de 82% (schéma 16).

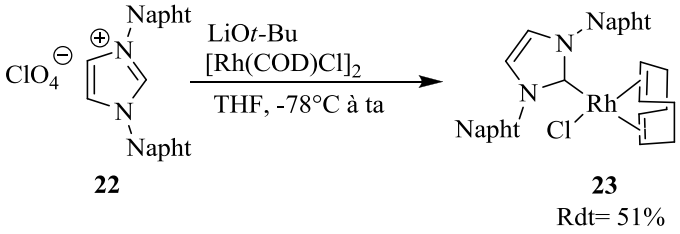
[16] Revues : a) Lin, J. C. Y.; Huang, T. W. H.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3561-3598 ; b) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3612-3676
[17] Revue sur les complexes de rhodium : Praetorius, J. M.; Crudden, C. M. *Dalton Trans*. **2008**, 4079-4094
[18] Çetinkaya, B.; Ozdemir, I.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem*. **1997**, *534*,153-158



20 **21**
Rdt= 82%

Schéma 16

Cette méthode de synthèse à partir des dimères de NHC, bien qu'efficace, n'est pas la plus repandue dans la littérature. En effet, elle nécessite deux étapes de synthèse depuis le sel précurseur de NHC, ainsi qu'un chauffage assez fort. Une autre méthode, bien plus employée, consiste à générer le carbène « *in situ* » par déprotonation du sel correspondant, puis ensuite le piéger par un métal. Par cette méthode, Herrmann *et al.* ont synthétisé une nouvelle série de complexes de rhodium avec des ligands NHC.[19] Par exemple, le sel d'imidazolium **22** est déprotoné à l'aide de *tert*-butylate de lithium à -78°C dans le THF. Après trois jours d'agitation à température ambiante, le complexe **23** est isolé avec un rendement modéré de 51% (schéma 17).

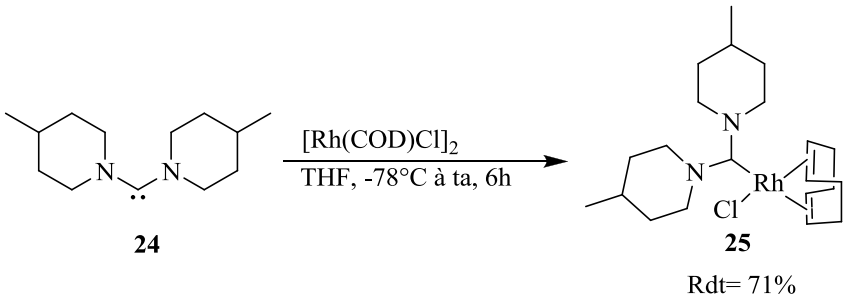


22 **23**
Rdt= 51%

Schéma 17

En 2006, Herrmann *et al.*9[e] ont choisi une troisième méthode pour la formation de complexe de type [Rh(COD)Cl(NHC)], qui met en jeu directement le carbène libre. La stabilité du carbène **24** leur permet facilement d'accéder au complexe **25** désiré, par simple ajout du précurseur de rhodium à basse température (schéma 18).

[19] Steinbeck, M.; Frey, G. D.; Schoeller, W. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem*. **2011**, *696*, 3945-3954

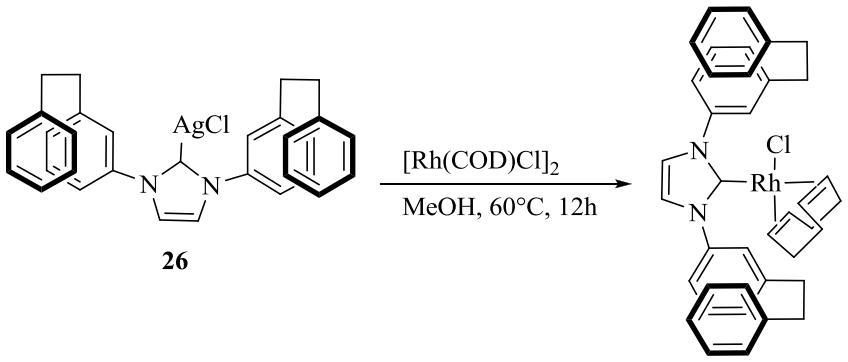


24 **25**

Rdt= 71%

Schéma 18

Enfin une quatrième méthode de synthèse de complexe de rhodium a été décrite dans la littérature. Il s'agit d'utiliser les carbènes d'argent pour pouvoir effectuer la transmétallation. Cette stratégie a été développée par Wang et Lin[20] en 1998, et permet la transmétallation des complexes [NHC-Ag] avec divers métaux. Très récemment l'équipe de Song[21] a rapporté la synthèse du complexe **27**, à partir du carbène d'argent **26**. Ce dernier mis en présence d'une source de rhodium conduit à la formation du produit attendu avec un bon rendement de 87% (schéma 19).



26 **27**

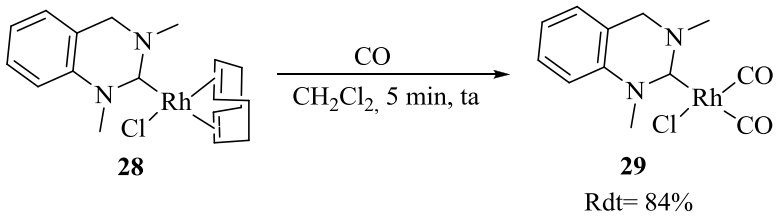
Rdt= 87%

Schéma 19

L'un des avantages de préparer des complexes de rhodium à partir des NHC, outre pour prouver la structure de ce dernier par analyse de la diffraction des rayons X, est de pouvoir évaluer les propriétés électroniques de ces ligands. L'échange du ligand COD par

[20] Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975
[21] Duan, W.; Ma, Y.; He, F.; Zhao, L.; Chen, J.; Song, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 241-248

deux ligands CO confère aux complexes de nouvelles propriétés. L'équipe de Ganter[22] a utlisé cette méthode pour caractériser le complexe **29** (schéma 20).



28 **29**

Rdt= 84%

Schéma 20

Le caractère donneur des ligands NHC peut alors être évalué, en regardant les fréquences d'élongationt (υ_{CO}) sur les spectres infrarouge correspondants.9[e] Pour cela, il est nécessaire de mesurer les fréquences de plusieurs carbènes pour pouvoir les comparer. Ainsi, le ligand qui possède les plus faibles fréquences est le plus σ-donneur.

I.2.4.2- Calcul du Volume occupé (Vburied)

La synthèse de complexes métalliques (rhodium, ruthénium, iridium…) permet aussi de déterminer l'encombrement stérique relatif du ligand NHC grâce au calcul du %Vocc (ou %Vbur en anglais). Ce paramètre a été introduit en 2003 par l'équipe de Nolan.[23] Le %Vocc correspond à l'espace occupé par un ligand dans la sphère de coordination du centre métallique (figure 9).

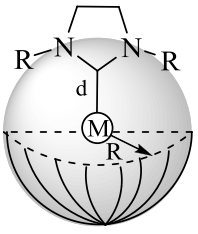
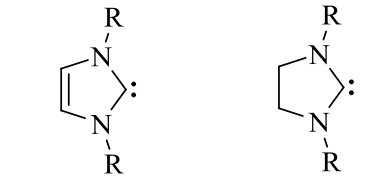


Figure 9 : Représentation du ligand dans la sphère métallique pour le calcul du %Vocc

[22] Makhloufi, A.; Wahl, M.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics* **2013**, *32*, 854-861
[23] Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Peterson, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326

Pour que les valeurs soient comparables, la liaison métal-ligand est fixée à 2.10 Å et le rayon de la sphère à 3.5 Å. Récemment, le groupe de Cavallo a mis au point une application en ligne pour calculer le %Vocc.[24] Ils ont alors pu établir des valeurs de référence calculées pour différents types de NHC (figure 10, tableau 1).



NHC insaturé NHC saturé

Figure 10

Entrée	**R**	**%Vocc (NHC insaturé)**	**%Vocc (NHC saturé)**
1	H	18.8	19
2	Me	24.9	25.4
3	Et	26.0	25.9
4	*t*-Bu	35.5	36.2
5	Ph	30.5	31.6
6	Mes	31.6	32.7
7	*i*-Pr_2Ph	33.6	35.7

Tableau 1

Le %Vocc entre un NHC sature et insaturé est quasiment identique. De plus, le ligand le plus encombrant est, celui qui possède un substituant phényle avec deux groupements isopropyle en position ortho (entrée 7, tableau 1).

En 2010, Nolan et Clavier ont rapporté une revue sur les propriétés stériques des NHC et des phosphines en calculant les valeurs de %Vocc de nombreux ligands.[25] Ils ont notamment montré que le %Vocc des ligands qui possèdent des groupements alkyle sur les

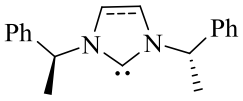
[24] Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2009**, 1759-1766 ; site internet: https://www.molnac.unisa.it/OMtools/SambVca-Manual.html
[25] Clavier, H.; Nolan, S. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 841-861

atomes d'azote est indépendant de la nature du métal, contrairement à leurs analogues possédant des groupements aryle.

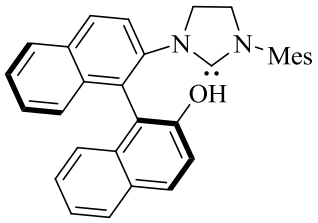
I.3- Les NHC chiraux

Depuis la découverte du premier NHC stable en 1991, la chimie des carbènes a connu un véritable essor en catalyse asymétrique. Dès lors, une grande variété de NHC chiraux a été synthétisée (figure 11).[26] Ils peuvent être classés selon leur type de chiralité en deux groupes principaux, comme présenté dans la figure suivante :

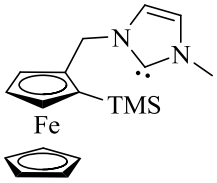
1- Chiralité portée par les atomes d'azote



30
Chiralité centrale

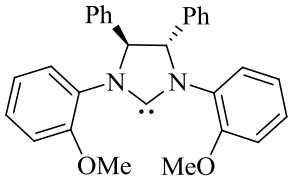


31
Chiralité axiale



32
Chiralité plane

2-Chiralité portée sur l'hétérocycle



33

Figure 11

Le premier type de chiralité à avoir été introduit est celui où la chiralité est portée par les substituants sur les atomes d'azote. Cette catégorie est divisée en trois sous-catégories : chiralité centrale, chiralité axiale et chiralité plane.

Le premier de ces NHC a été synthétisé en 1996 par l'équipe d'Herrmann[27] (composé **30**, figure 11), et possède une chiralité centrale. Ce sont des molécules possédant un axe de symétrie C_2, avec les centres stéréogènes proches du centre réactionnel. Malheureusement,

[26] César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619-636
[27] Herrrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Kocher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1996**, *35*, 2805

ces ligands induisent une faible stéréosélectivité dans la réaction d'hydrosilylation de cétones, probablement à cause de la rotation autour de la liaison C-N. Cependant, l'introduction d'un groupement chélatant, telle qu'une fonction hydroxyle sur l'un des substituants améliore considérablement l'induction asymétrique.[28] En effet, la coordination du groupement chélatant sur le centre métallique a généralement un effet très positif sur la stéréosélectivité observée.

Les synthèses de carbènes possédant un élément de chiralité axiale ont été rapporté en 2000[29] par le groupe de RajanBabu puis par l'équipe d'Hoveyda[30]. Ces ligands dérivent généralement du BINAP ou du BINOL. Le ligand **31** associé au ruthénium a été très utilisé, en tant que catalyseur de métathèse. La présence du groupement hydroxyle permet la création d'un ligand bidente apportant de bonnes activités catalytiques et inductions asymétriques.

Enfin, le dernier type de NHC possède une chiralité plane. Le premier exemple a été rapporté en 2002 par Bolm *et al*.[31] Le carbène **32** possède une chiralité au niveau de l'unité férrocène. Les premiers essais de catalyse avec ce ligand n'ont pas donné de résultats concluants. D'autres catalyseurs possédant une chiralité supplémentaire au niveau des hétérocycles ont été synthétisés afin d'améliorer l'énantiosélectivité.

Dans la deuxième famille de NHC chiraux, les centres stéréogènes sont présents sur l'hétérocycle. Par exemple, l'équipe de Tomioka[32] a synthétisé le carbène **33** possédant deux groupements phényle sur l'hétérocycle. L'encombrement stérique de ces derniers crée une répulsion avec les autres substituants présents sur les atomes d'azote, ce qui permet de transmettre l'information chirale au centre réactionnel.

II- Applications des carbènes *N*-hétérocycliques en catalyse

Les carbènes *N*-hétérocycliques possèdent des propriétés aussi bien nucléophiles qu'électrophiles qui font d'eux des molécules très intéressantes pour la chimie organique. En

[28] Martin, D.; Kehrli, S.;d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*,8416-8417
[29] Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1125-1128
[30] Van Veldhuizen, J. J.; Garber,S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955
[31] Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707-710
[32] Matsumoto, Y.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4578-4581

effet, ils peuvent être utilisés en tant que réactifs, en tant que catalyseurs organiques, ou bien comme ligands des métaux de transition pour la catalyse organométallique.

II.1- Utilisation des NHC en catalyse organique

Les NHC ont été largement utilisés en catalyse organique[33] notamment dans les réactions de condensation ou encore d'aza-Baylis-Hillman. En effet, leur caractère nucléophile leur permet de réagir avec différents types d'électrophiles.

II.1.1- Réaction de condensation

Les réactions de condensation les plus étudiées avec les NHC sont la condensation benzoïne, la réaction de Stetter, ainsi que les réactions employant des homoénolates. Ces trois transformations mettent en jeu un anion acyle. Ce dernier provient de la réaction entre un aldéhyde et le NHC (schéma 21). L'espèce **I**, appelée intermédiaire de Breslow, est en équilibre avec l'anion acyle, qui peut ensuite réagir avec un second carbonyle. Les homoénolates, proviennent quant à eux de la réaction entre un aldéhyde α,β-insaturé et un NHC.

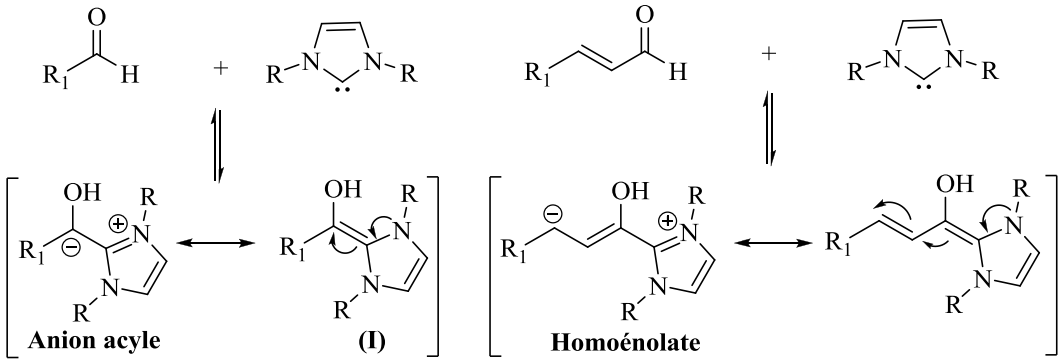


Schéma 21

La formation d'anion acyle est principalement rencontrée dans la réaction de condensation benzoïne et la réaction de Stetter. Les homoénolates sont également des anions acyles mais ils sont conjugués, ce qui confère un caractère nucléophile au carbone en position β.

[33] a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655 b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2988-3000

II.1.1.1- Condensation benzoïne

C'est en 1943 qu'Ugaï *et al.*[34] ont découvert les capacités des NHC à catalyser la réaction de condensation benzoïne. En effet, la thiamine (ou vitamine B1, qui comprend un noyau thiazolium) permet de catalyser la condensation du benzadéhyde sur lui-même.

Le mécanisme de cette réaction a été proposé en 1958 par Breslow,[35]. Le carbène, généré « *in-situ* », réagit avec le premier équivalent d'aldéhyde pour former l'intermédiaire de Breslow, avec inversion de la polarité du carbone du carbonyle (Umpolung). Le nucléophile formé se condense sur le second équivalent d'aldéhyde pour former l'hydroxycétone correspondante (schéma 22).

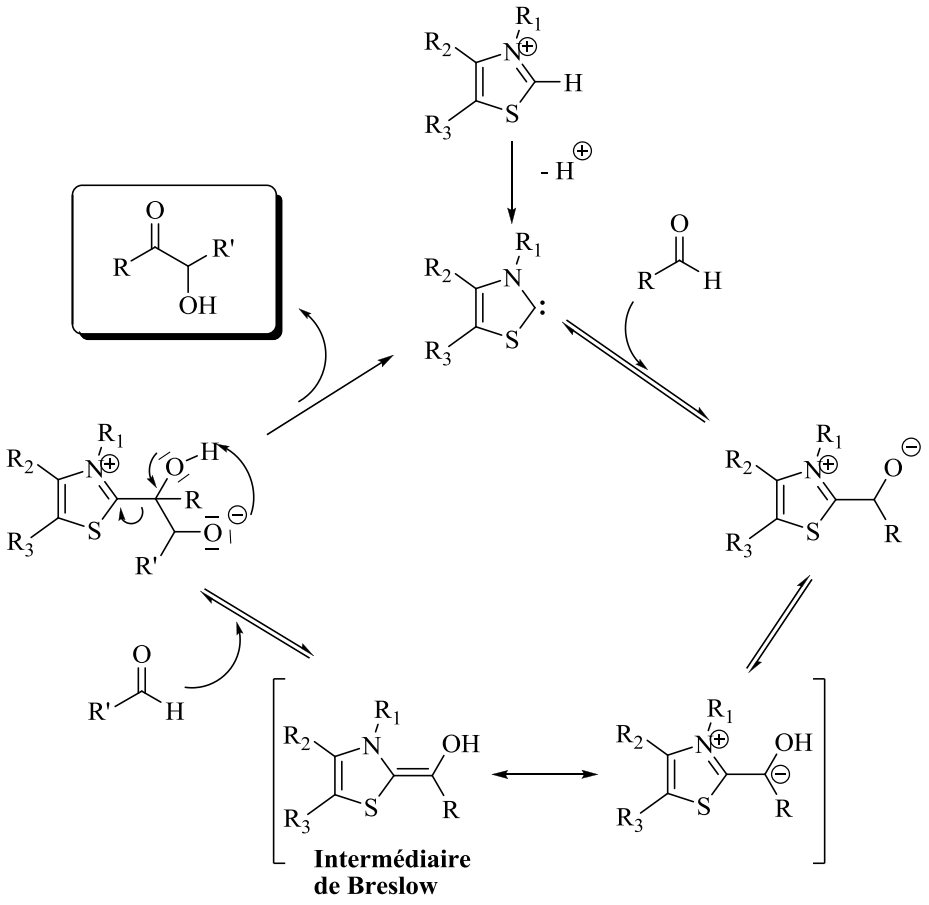


Schéma 22

[34] Ugaï, T.; Tanaka, S.; *J. Pharm. Soc. Jpn*. **1943**, *63*, 296-300
[35] Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 3719-3726

La première réaction de condensation benzoïne asymétrique catalysée par un sel chiral a été reportée par Sheedan *et al.*[36] Cependant, une très faible énantiosélectivité de 2% a été obtenue. Depuis différents types de NHC chiraux ont été synthétisés. De façon générale, les sels de triazolium sont des meilleurs catalyseurs que les sels de thiazolium (schéma 23).

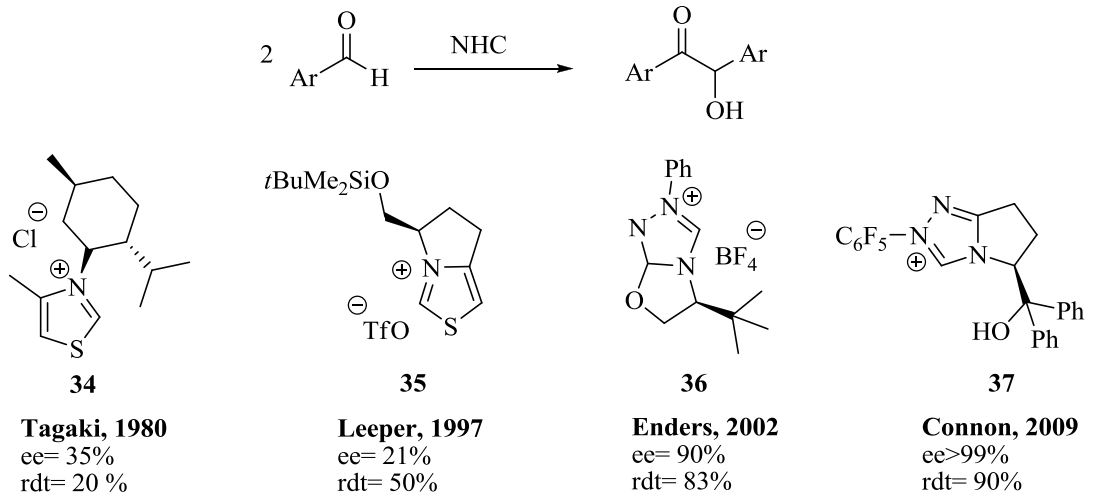


Schéma 23

En 1980, l'équipe de Tagaki[37] a décrit la synthèse du sel de thiazolium chiral **34** permettant de catalyser la condensation benzoïne. Malheureusement le rendement et l'induction asymétrique observés sont plutôt faibles. Un autre type de sel de thiazolium **35**, où la chiralité est portée sur le carbone du cycle adjacent, a été reporté par Leeper.[38] Ce catalyseur n'a pas permis d'augmenter l'excès énantiomérique. L'emploi des sels de triazolium s'est avéré plus intéressant. En effet, en 2002, Enders *et al.* [39] ont rapporté la synthèse du sel de triazolium bicyclique **36** qui a conduit à une forte augmentation de l'induction asymétrique. Récemment, Connon[40] et son équipe ont synthétisé le sel de triazolium bicyclique fonctionnalisé **37**. La benzoïne a été isolée avec un excellent excès énantiomérique (ee>99%) et un rendement de 90%.

[36] Sheehan, J. C.; Hunnelan, D. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1966**, *88*, 3666-3667
[37] Tagaki, W.; Tamura, Y.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1980**, *53*, 478-480
[38] Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 3611-3614
[39] Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1743-1745
[40] Baragwanath, L.; Rose, C. A.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 9214-9217

II.1.1.2- Réaction de Stetter

Au début des années 1970, Stetter *et al.*[41] ont appliqué la réaction de condensation benzoïne à des substrats de type accepteurs de Michael. Dans cette transformation, l'intermédiaire de Breslow formé (schéma 22) réagit avec un dérivé carbonylé α,β-insaturé. Cette réaction permet l'accès rapide à la formation de composés 1,4-dicarbonylés, qui sont des intermédiaires clés en synthèse organique.

La première version asymétrique de la réaction de Stetter intramoléculaire a été étudiée en 1996 par Enders[42]. L'utilisation de 20 mol% du sel de triazolium **38** conduit à la formation des produits cyclisés **39** avec des rendements compris entre 22% et 73% ainsi que des excès énantiomériques allant jusqu'à 71% (schéma 24).

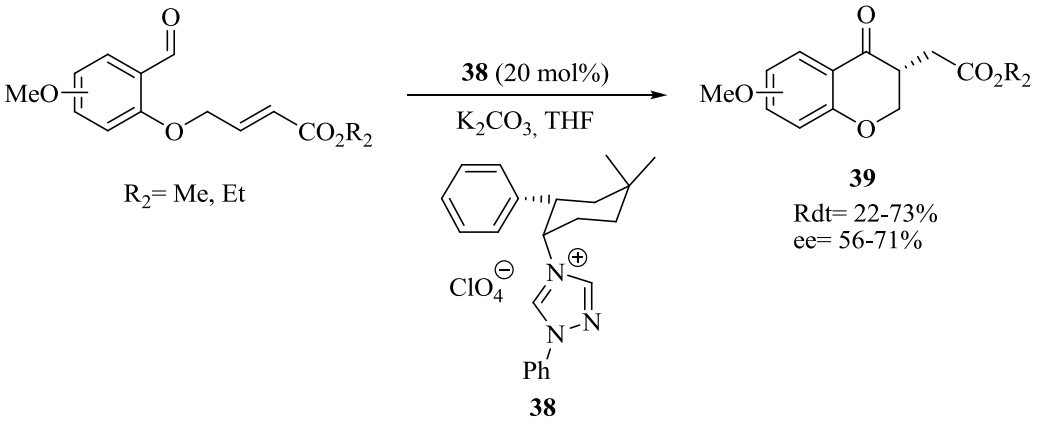


Schéma 24

Depuis, de nombreux sels de triazolium ont fait leur preuve dans cette réaction (schéma 25). En 2002, l'équipe de Rovis,[43] a synthétisé le sel **40** où la chiralité se trouve sur le substituant du squelette triazolium. Ce catalyseur a conduit au produit cyclisé **41** avec des rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 95%. Miller *et al.*[44] ont montré que des dérivés de l'alanine avec une unité thiazolium tel que le composé **42** pouvaient catalyser la réaction de Stetter intramoléculaire, même si l'induction asymétrique observée est modérée. Très récemment, Ukaji et son équipe[45] ont rapporté la synthèse de nouveaux sels de triazolium

[41] a) Stetter, H.; Schreckenberg, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *85*, 89 ; b) Setter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639-712
[42] Enders, D.; Breuer, K.; Runsik, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta*. **1996**, *79*, 1217-1221
[43] Kerr, M.S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 10298-10299
[44] Mennen, S. M.; Blank, J. T.; Tran-Dubé, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Comm*. **2005**, 195-197
[45] Soeta, T.; Tabatake, Y.; Ukaji, Y. *Tetrahedron* **2012**, 10188-10193

tel que **43** possédant un motif pyridine. Leur efficacité a été prouvée, puisque les rendements obtenus varient entre 15% et 99%, et les excès énantiomériques vont jusqu'à 86%.

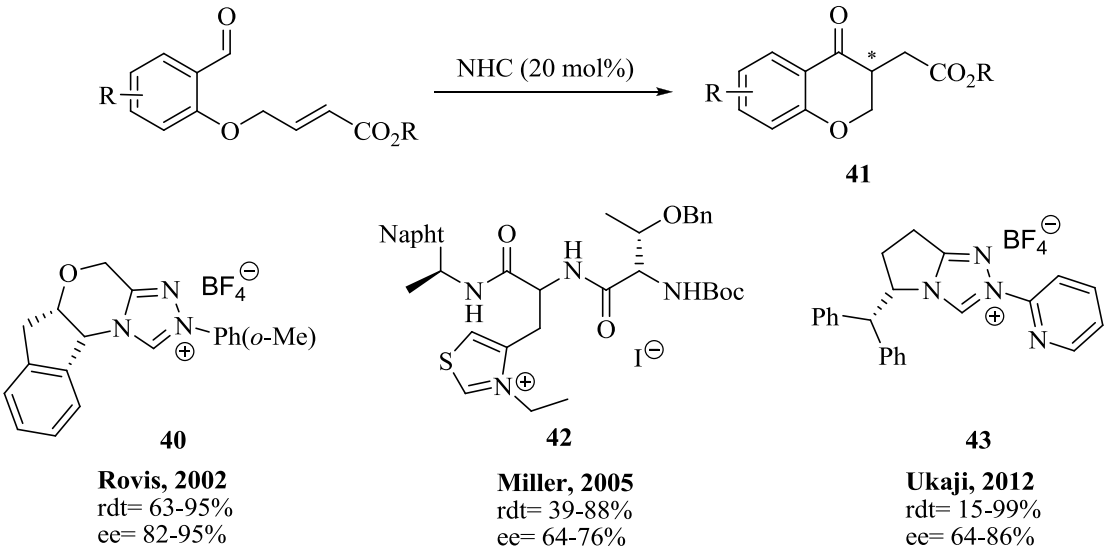


Schéma 25

La version intermoléculaire de la réaction de Stetter a été beaucoup moins étudiée. Enders a aussi été à l'origine de la première version asymétrique. Il a décrit la synthèse de nouveaux sels de triazolium **44** offrant de bons rendements et excès énantiomériques (schéma 26).[46]

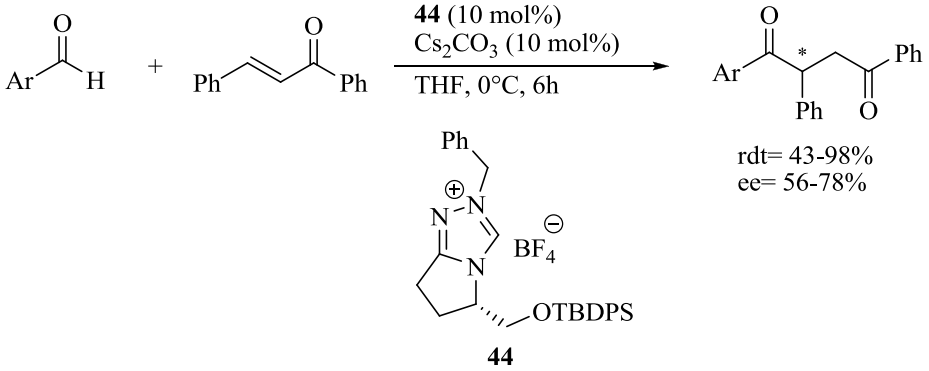


Schéma 26

[46] Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun*. **2008**, 3989-3991

II.1.1.3- Réaction avec les homoénolates

En 2004, Bode[47] et Glorius[48] ont mis en évidence indépendamment l'utilisation des homoénolates comme intermédiaires réactionnels dans la formation de γ-butyrolactones. Depuis, ces intermédiaires ont été utilisés avec de nombreux électrophiles conduisant notamment à la formation de cyclopentènes, de β-lactames ou encore des spiro-γ-butyrolactones (schéma 27).[49]

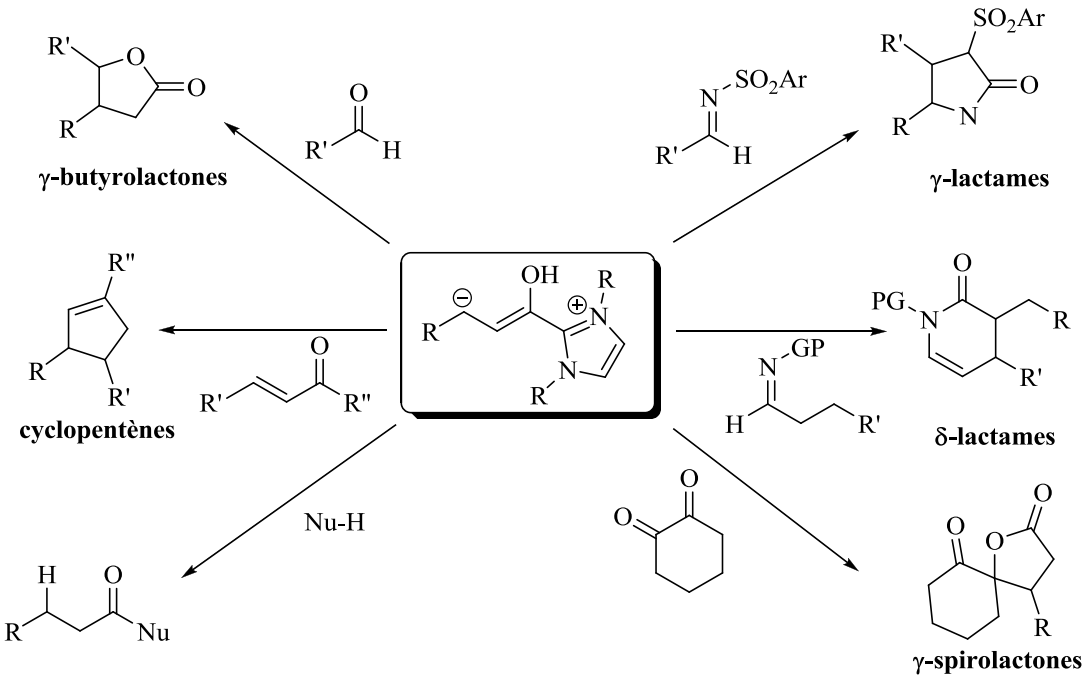


Schéma 27

i- Synthèse de γ-butyrolactones

Comme nous l'avons évoqué précédemment, Bode et son équipe[47] ont mis en évidence l'importance des homoénolates dans des nouveaux procédés de formation de liaison carbone-carbone. Les NHC permettent en effet de catalyser la réaction entre un aldéhyde α,β-insaturé et un autre aldéhyde menant à la formation d'une γ-butyrolactone. Cette transformation requiert l'utilisation d'un NHC encombré afin de favoriser l'attaque en position β de l'homoénolate (schéma 28). Les auteurs ont rapporté la synthèse de la lactone **45**, en utilisant

[47] Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371
[48] Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205-6208
[49] a) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691-2698 ; b) Nair, V.; Menon, S. R.;. Biju, A. T.; Sinu, C.R.; Paul, R. R.; Josea, A Vellalath, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336-5346

le sel d'imidazolium **46a** possédant deux substituants mésityle. Le produit majoritaire obtenu est de géométrie *cis*.

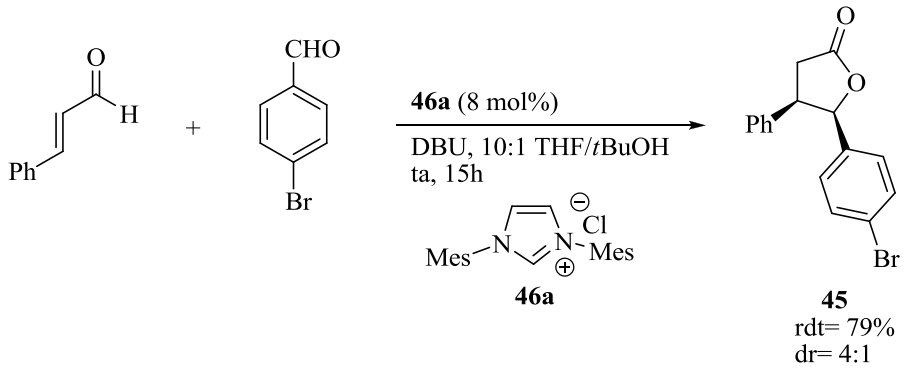


Schéma 28

ii- Synthèse de cyclopentènes

En 2006, Nair *et al.*[50] ont découvert que la réaction entre un composé α,β-insaturé **47** et des dérivés cinnamaldéhydes **48** menait à la formation de cyclopentènes **50** en présence du sel d'imidazolium **46a** et non de cyclopentanones **49**. Cette découverte leur a permis de développer une nouvelle méthodologie de synthèse de cyclopentènes 1,3,5-trisubstitués avec des rendements allant de 55% à 88%.

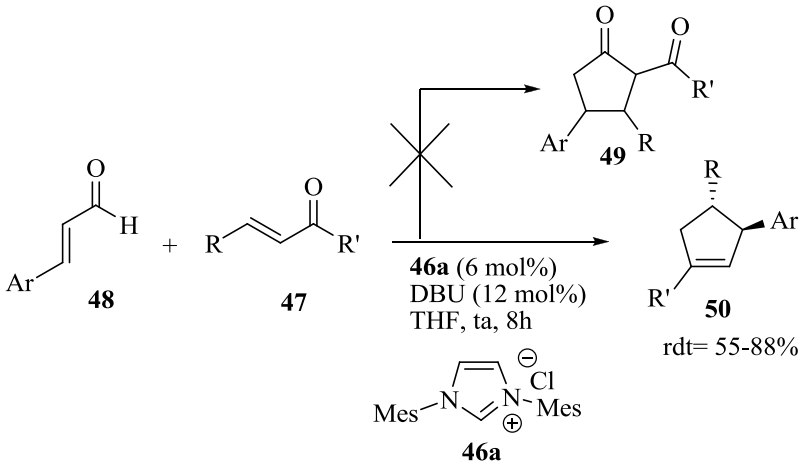


Schéma 29

[50] Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 8736-8737

Cette réaction peut être élargie à différents substrats. Très récemment, la même équipe a décrit une synthèse stéréosélective de 1,3-diaryl-4-acyl cyclopentènes.[51] L'homoénolate généré avec le sel **46a** et le dérivé **52** peut réagir avec le substrat 1,4-dicarbonylé insaturé **51** conduisant à la formation du produit **53** (schéma 30).

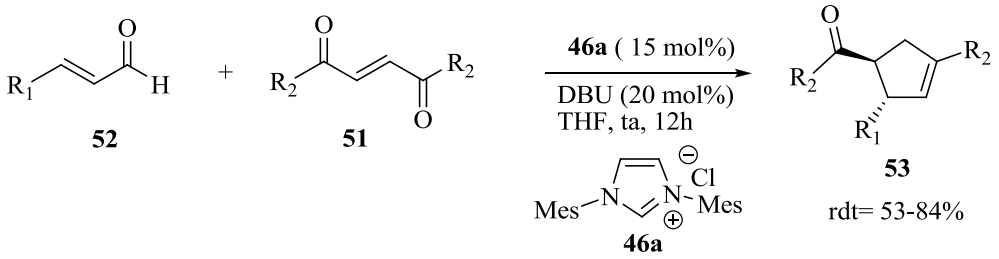


Schéma 30

II.1.2- Réaction d' *aza*-Baylis-Hillman

En 2007, l'équipe de Ye[52] a montré pour la première fois que les NHC pouvaient être utilisés comme catalyseurs pour la réaction d'*aza*-Baylis-Hillman. L'addition d'une tosylimine **54** sur la cyclopentènone, en présence du carbène libre **55,** conduit à la formation du produit attendu **56** avec des bons rendements allant de 72% à 99% (schéma 31).

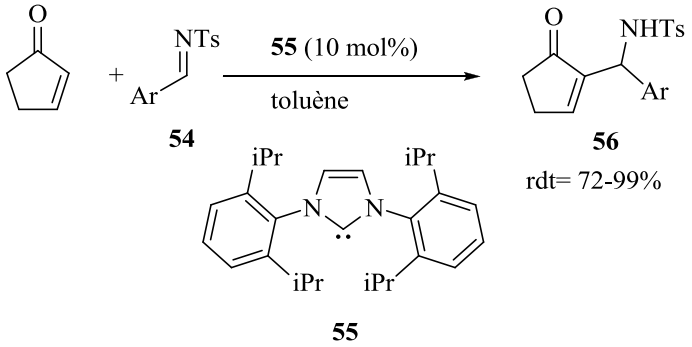
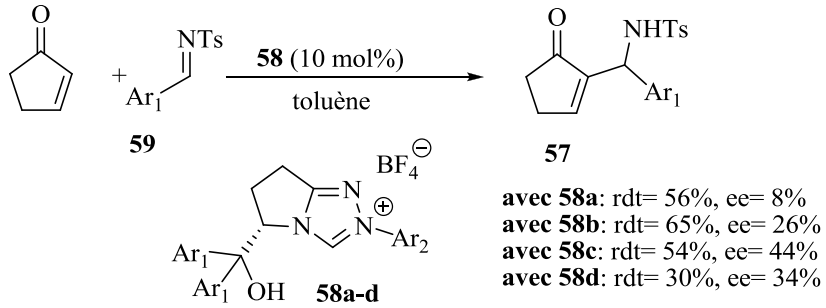


Schéma 31

Les mêmes auteurs ont également développé une version asymétrique de cette réaction en 2008.[53] L'utilisation de 20 mol% de sel de triazolium chiraux bifonctionnels, dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique permet la formation du produit d'addition **57** avec des excès

[51] Paul, R. R.; Lakshmi, K. C. S.; Suresh, E.; Nair, V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2046-2049
[52] He, L.; Jian, T.-Y.; Ye, S. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7466-7468
[53] He. L.; Zhang, Y.-R.; Huang, X.-L.; Ye, S. *Synthesis* **2008**, *17*, 2825-2828

énantiomériques modérés de 8% à 44% (schéma 32). Le catalyseur **58c** offre la meilleure énantiosélectivité grâce à la présence du groupement électroattrateur CF_3. En effet, ce dernier permet d'augmenter l'acidité du groupement hydroxyle, ce qui favorise l'approche entre le sel et l'imine **59**.



58a: Ar_1=Ar_2= Ph
58b: Ar_1= 3,5- $Me_2C_6H_3$, Ar_2= Ph
58c: Ar_1= 3,5- $(CF_3)_2C_6H_3$, Ar_2= Ph
58d: Ar_1= 3,5- $(CF_3)_2C_6H_3$, Ar_2= 4-$MeOC_6H_4$

Schéma 32

II.2- Utilisation des NHC en tant que ligand en catalyse organométallique

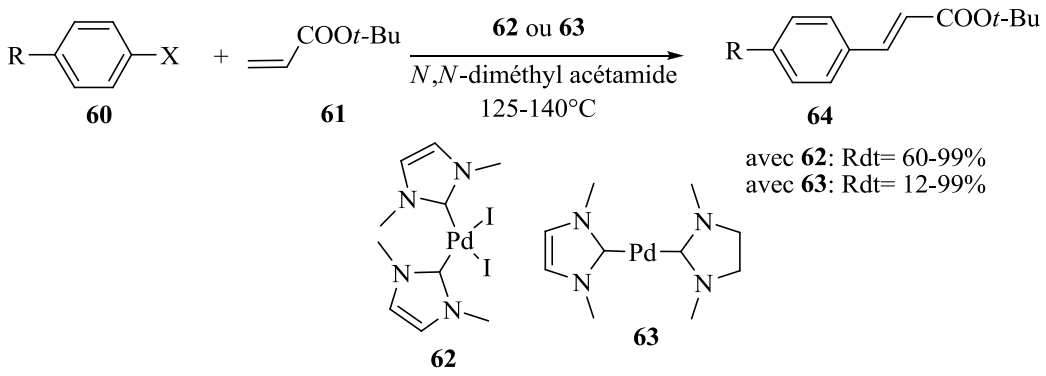
Comme nous l'avons vu précédemment, les carbènes *N*-hétérocycliques sont apparus récemment comme une nouvelle classe de ligands prometteuse en catalyse organométallique.[26,54] Les résultats les plus remarquables ont été obtenus avec les complexes de palladium et de ruthénium. Les complexes de palladium ont été employés dans divers systèmes catalytiques, conduisant à la formation de liaisons C-C, telles que les réactions de couplage de Suzuki, Heck, Sonogashira ou encore Stille.[55] Les complexes de ruthénium, quant à eux ont été principalement développés pour les réactions de métathèse d'oléfines.[56]

[54] Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1290-1309
[55] a) Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*,1440-1449 ; b) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169
[56] Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3708-3742

II.2.1- Couplage de Heck

La réaction de Heck consiste en un couplage entre un dérivé halogéné insaturé avec un alcène. Initialement, cette transformation a été catalysée par des complexes de palladium comportant des ligands phosphorés (phosphines, phosphates). Bien que ces ligands soient très efficaces, ils présentent néanmoins des inconvénients liés à leur faible stabilité. En effet, ces complexes ont tendance à se décomposer, ce qui implique d'augmenter la charge catalytique pour chaque réaction. L'utilisation des NHC comme ligand du palladium permet la formation de complexes plus stables.

En 1995 Herrmann[57] a montré que des complexes de palladium portant des ligands carbéniques sont capables de catalyser la réaction de couplage de Heck. En effet, les halogénures d'aryles **60** peuvent réagir avec l'acrylate de *n*-butyle **61** en présence des complexes de palladium **62** ou **63** (schéma 33). Le produit **64** est obtenu avec des rendements de 60% à 99% en présence du catalyseur **62** et 12% à 99% avec le catalyseur **63**.



60 **61** **64** **62** **63**

Schéma 33

En 2001, l'équipe de Nolan[58] a rapporté la synthèse de ligands mixtes comportant une unité phosphine et une unité carbène. Le complexe est formé « *in situ* » par déprotonation du sel d'imidazolium **65** avec Cs_2CO_3 suivie de la coordination au palladium (schéma 34). L'efficacité de ce complexe a été prouvée dans la réaction de couplage entre un bromure d'aryle et l'acrylate de *t*-butyle **66**. En effet, des rendements de 35% à 100% ont été observés, avec une sélectivité totale pour l'alcène **67**.

[57] Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1995**, *34*, 2371-2374
[58] Yang, C.; Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1511-1514

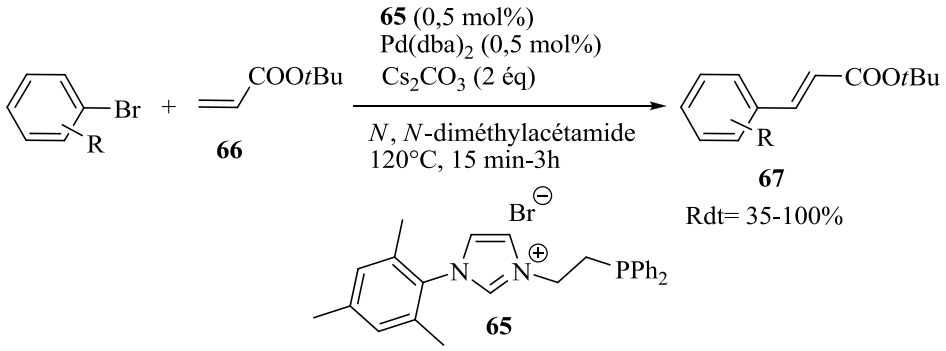


Schéma 34

Très récemment, Ong *et al.*[59] ont décrit la synthèse d'un complexe de palladium comportant deux ligands NHC. Leur bonne activité catalytique a été mise en évidence dans le couplage de Heck entre le styrène et le bromobenzène (schéma 35). Avec seulement 0,1 mol% de catalyseur **68**, le produit de couplage **69** est obtenu avec un excellent rendement de 95%.

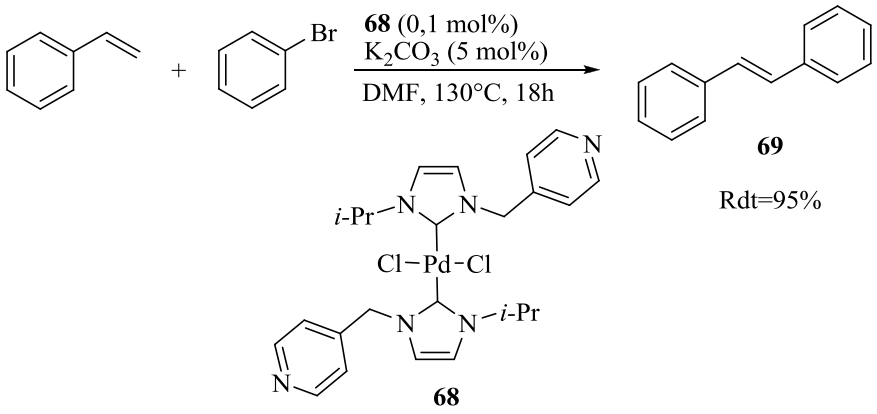


Schéma 35

II.2.2- Couplage de Suzuki

La réaction de Suzuki-Miyura est le couplage entre un dérivé halogéné et un acide boronique. Pendant longtemps, l'utilisation de chlorures d'aryle non activés ne permettait pas de mener à bien cette réaction. En 1998, Buchwald[60] a rapporté l'emploi de ligand de type

[59] Liu, Y.-M.; Lin, W.-C.; Chen, W.-C.; Cheng, J.-H.; Yap, G. P. A.; Sun, S.-S.; Ong, T.-G. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7382
[60] Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723

phosphine dans cette réaction, suivi d'Hermann[61] qui a été le premier à utiliser des ligands NHC.

En 2004, Glorius[62] a montré que l'utilisation du sel d'imidazolium **70** associé au palladium pouvait catalyser la réaction entre le chlorure d'aryle **71** et l'acide boronique **72** (schéma 36). Des composés biaryles encombrés **73** ont pu être obtenus avec de très bons rendements allant jusqu'à 96%.

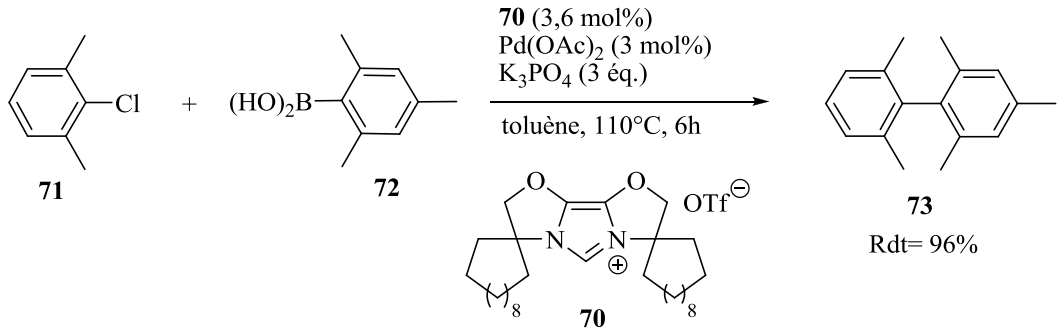


Schéma 36

La version asymétrique du couplage de Suzuki en présence de ligands NHC a été mise au point pour la première fois par l'équipe de Poli, en 2010.[63] En effet, les auteurs ont synthétisé des complexes de palladium **74** comportant un ligand NHC possédant une fonction phosphine et une unité ferrocène (schéma 37). Le couplage entre le bromure d'aryle **75** et l'acide naphtylboronique **76** conduit à des composés biaryles chiraux **77** avec de très bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 42%.

[61] Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93-96
[62] Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehman, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195-15201
[63] Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organomettalics*. **2010**, *29*, 1879-1882

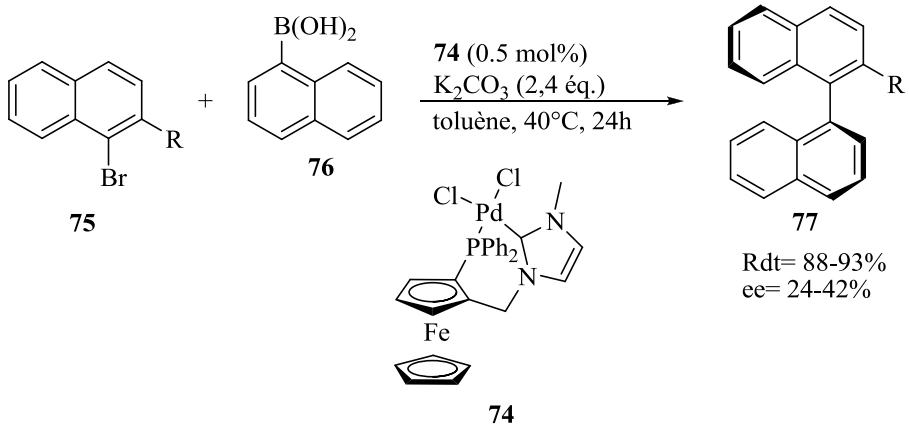
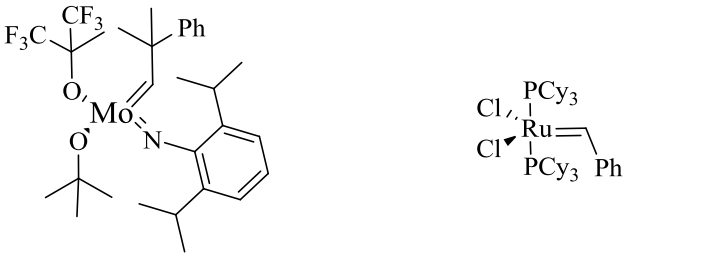


Schéma 37

II.2.3- Métathèse d'oléfines

Une autre méthode très utilisée pour former des liaisons C-C, est la métathèse d'oléfines. De nombreux catalyseurs ont été synthétisés pour mener à bien cette transformation. Bien que le catalyseur de Schrock[64] à base de molybdène soit très efficace, il reste néanmoins sensible à l'air et à l'humidité. Le catalyseur de Grubbs[65] de première génération à base de ruthénium, présente quant à lui une meilleure tolérance vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels, ainsi qu'une meilleure stabilité. Cependant, il reste toutefois moins réactif que le catalyseur de Schrock (figure 12).

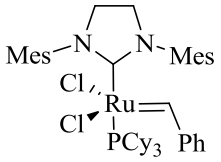


Catalyseur de Schrock **Catalyseur de Grubbs I**

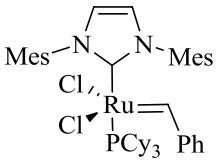
Figure 12

[64] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886
[65] Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 100-110

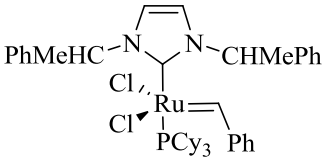
Afin d'améliorer la réactivité des catalyseurs de première génération comportant du ruthénium, Herrmann,[66] Nolan[67] et Grubbs[68] ont développé une nouvelle série de composés, appelés catalyseurs de seconde génération (figure 13). Ces auteurs ont remplacé un ligand phosphine du catalyseur de Grubbs I par un ligand NHC. Cette modification a permis d'améliorer de manière significative la stabilité et l'activité catalytique du système. Grubbs[69] a aussi montré que ces catalyseurs de seconde génération pouvaient être plus efficaces que le catalyseur de Schrock. Depuis, de nombreux catalyseurs pour la métathèse d'oléfines ont été synthétisés.[70]



Grubbs, 1999
(Catalyseur de Grubbs II)



Nolan, Grubbs, 1999



Fürstner, Herrmann, 1999

Figure 13

Une des applications intéressantes de la métathèse est la formation d'oléfines tétrasubstituées. En effet, de telles molécules peuvent être obtenues par réaction de métathèse d'oléfines cyclisante, aussi appelée RCM (Ring-Closing Metathesis). Grubbs et son équipe se sont beaucoup intéressés à ce domaine, en développant des catalyseurs de plus en plus performants. En 2008, ils ont montré l'importance de la présence de substituants sur l'hétérocycle du NHC, ainsi que l'influence de l'encombrement stérique des substituants sur les atomes d'azote.[71] Le catalyseur **78**, possédant deux groupements mésityle encombrés, offre seulement 30% de conversion au bout de 24h, alors que le catalyseur **79** possédant deux groupements phényle et des méthyles sur l'hétérocycle permet la formation du produit attendu **80** avec une excellente conversion de 98% en seulement 20 min (schéma 38) Les auteurs ont expliqué que la présence de substituant sur l'hétérocycle permettant d'éviter la rotation des

[66] a) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 4787-4790 ; b) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 2416-2419
[67] Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678
[68] Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 2247-2250
[69] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956
[70] Revue : Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3708-3742
[71] Chung, C. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2693-2696

groupements présents sur les atomes d'azote. De plus, l'absence de substituants en *ortho* des groupements aryle favorise l'approche des oléfines encombrées.

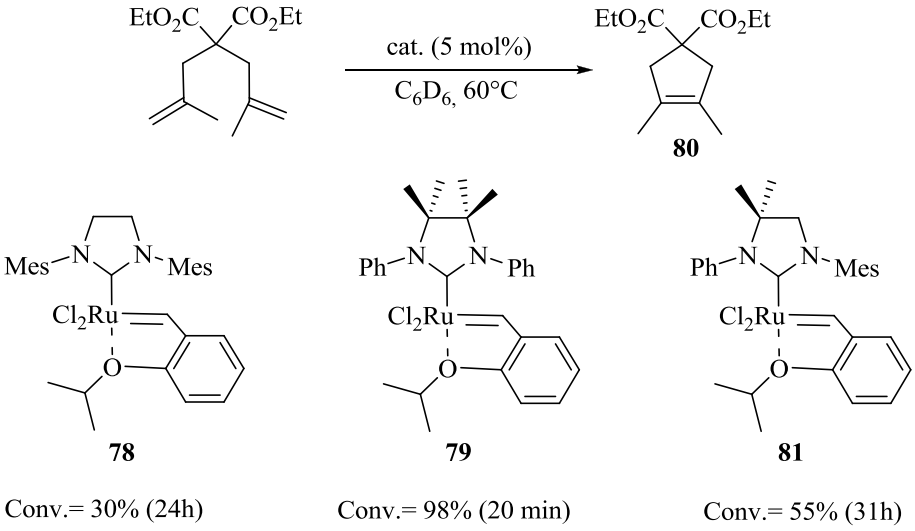


Schéma 38

La première version énantiosélective de la réaction de métathèse d'oléfines a été mise au point par l'équipe de Grubbs en 2001.[72] Récemment, le groupe de Collins[73] a rapporté la synthèse de nouveaux complexes de ruthénium chiraux, et les ont utilisé efficacement dans la réaction de désymétrisation de triènes. Le catalyseur **82** permet de former le produit cyclisé **83** en seulement 2h avec un excès énantiomérique de 82% (schéma 39).

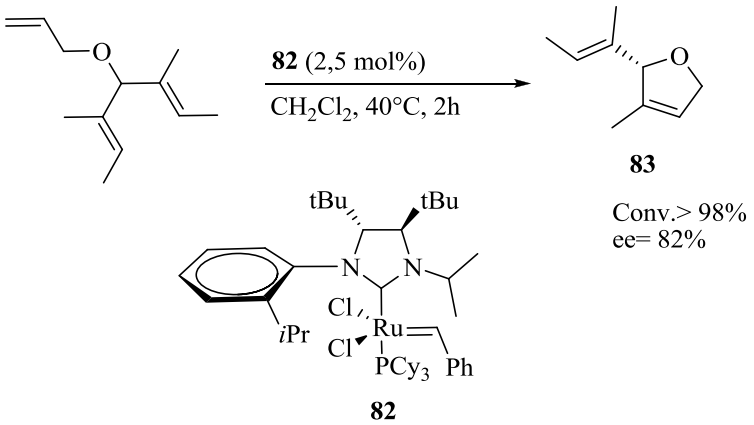


Schéma 39

[72] Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228
[73] Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1826-1832

II.2.4- Hydrosilylation de cétone

Une autre réaction bien étudiée avec des NHC comme ligands est l'hydrosilylation de cétones pour former des alcools chiraux. Différents types de catalyseurs chiraux ont été synthétisés pour développer la version énantiosélective de cette réaction. De manière générale, les complexes de rhodium ou de ruthénium sont les plus utilisés. En 2005, l'équipe d'Andrus,[74] a montré l'efficacité de ligand bis-*para*cyclophane dans la réaction d'hydrosilylation entre le diphénylsilane et des cétones aromatiques (schéma 40). Le complexe **84** formé « *in situ* » à partir du sel d'azolinium correspondant et d'une source de rhodium conduit à la formation des alcools chiraux attendus avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques jusqu'à 97%. En 2009, le groupe de Shi[75] a rapporté la synthèse de catalyseurs **85** à base de rhodium, très actif dans l'hydrosilylation de cétone. En effet, la présence du ligand bis-NHC comprenant une unité 1,1'-biphényle permet d'obtenir le produit de réduction avec des excès énantiomériques compris entre 20% et 98%. Gawley et son équipe[76] se sont intéressés à l'emploi de complexes carbéniques de cuivre. L'utilisation du catalyseur **86** a conduit à la formation de l'alcool **87** attendu avec 96% d'excès énantiomérique.

[74] Song, C.; Ma, C.; Feng, W.; Ma, S.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3241-3244
[75] Liu, L.-j.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 4416–4420
[76] Albright, A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 19680-19683

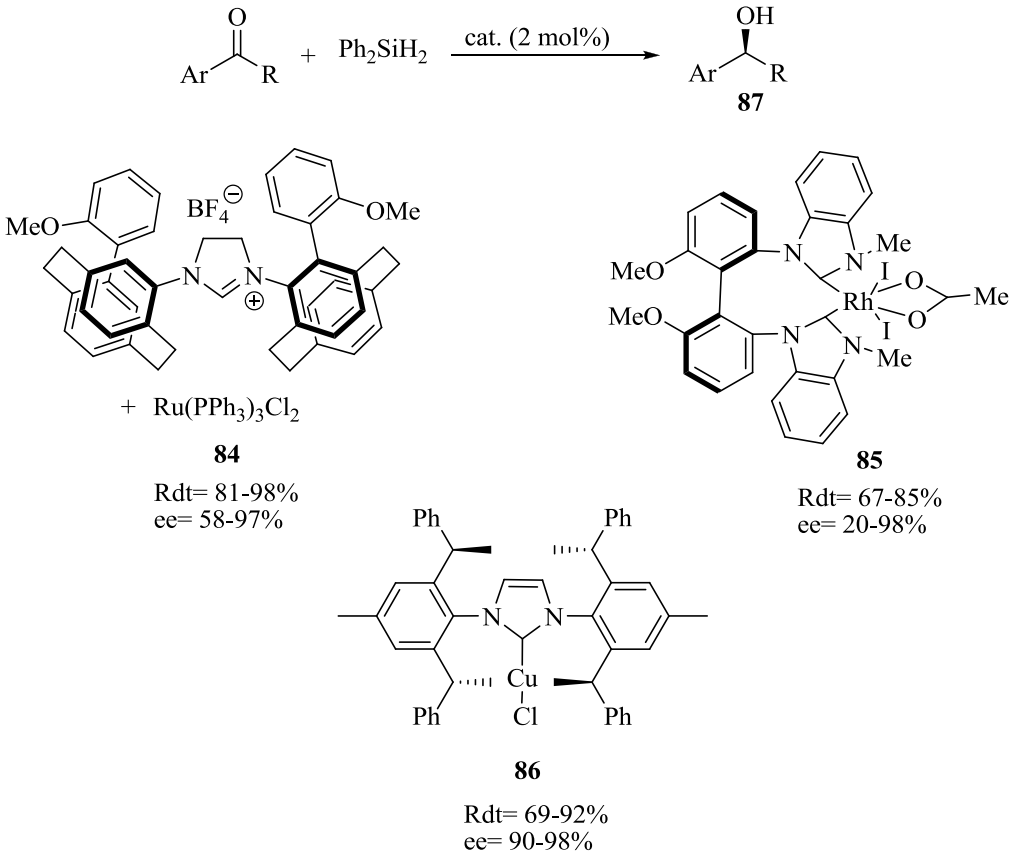


Schéma 40

Conclusion

Les travaux exposés au cours de ce chapitre nous ont permis de mieux comprendre l'intérêt de l'utilisation des carbènes *N*-hétérocycliques en synthèse organique. En effet, leur caractère électronique ambivalent permet de nombreuses applications en catalyse asymétrique, que ce soit en catalyse organique ou en catalyse organométallique. Nous avons pu voir que des changements structuraux pouvaient considérablement modifier leurs activités catalytiques, c'est la raison pour laquelle la recherche de systèmes encore plus performants reste toujours un véritable défi.

Références bibliographiques

1. Wanzlick, H. W.; Schönherr, H.J. *Angew. Chem, Int. Ed*. **1968**, *7*, 141-142
2. Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43
3. Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F.; Manojlović-Muir, L.; Muir, K. W. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1971**, 401-402
4. a) Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F. *Chem. Rev*. **1972**, *72*, 545-574 ; b) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem*. **1988,** *358***,** 185-214 ; c) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5647-5473
5. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem, Soc*. **1991**, *113*, 361-363
6. Arduengo, A. J.; Rasika Dias, H. V.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem, Soc*. **1992**, *114*, 5530-5534
7. Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem, Soc*. **1995**, *117*,11207-11028
8. a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 39-91 ; b) Hahn, F. E. ; Jahnke, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 3122-3172
9. a) Garrison, J. C.; Simons, R. S.; Kofron, W. G.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Chem. Commun*. **2001**, 1780-1781 ; b) Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K. *Organomettallics* **2003**, *22*, 612-614 ; c) Nemcsok, D.; Wichmann, K..; Frenking, G. *Organomettallics* **2004**, *23*, 3640-3646 ; d) Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5407-5413 ; e) Hermann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdweck, E. *Organomettallics* **2006**, *25*, 2437, 2448
10. Kuhn, N.; Kratz, T. *Synthesis* **1993**, 561-562
11. Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsik, J.; Teles, J. H.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1995**, *34*, 1021-1023
12. a) Hermann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187 ; Pour des revues: b) Perry, M. C.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951-961; c) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater; A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev*. **2009**, *253*, 687-703 ; d) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 2-15
13. a) Heinemann, C.; Müller, T.; Apeloig, Y.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 2023-2038 ; b) Boehme, C.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 2039-2046
14. Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1997**, *36*, 2607-2609
15. Denk, M. K.; Hezarkhani, A.; Zheng, F.-L. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2007**, 3527-3534
16. Revues : a) Lin, J. C. Y.; Huang, T. W. H.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3561-3598 ; b) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3612-3676
17. Revue sur les complexes de rhodium : Praetorius, J. M.; Crudden, C. M. *Dalton Trans*. **2008**, 4079-4094
18. Çetinkaya, B.; Ozdemir, I.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem*. **1997**, *534*,153-158
19. Steinbeck, M.; Frey, G. D.; Schoeller, W. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem*. **2011**, *696*, 3945-3954
20. Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975
21. Duan, W.; Ma, Y.; He, F.; Zhao, L.; Chen, J.; Song, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 241-248
22. Makhloufi, A.; Wahl, M.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics* **2013**, *32*, 854-861
23. Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Peterson, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326

24. Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 1759-1766 ; site internet: https://www.molnac.unisa.it/OMtools/SambVca-Manual.html

25. Clavier, H.; Nolan, S. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 841-861

26. César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev*. **2004**, *33*, 619-636

27. Herrrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Kocher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1996**, *35*, 2805

28. Martin, D.; Kehrli, S.;d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*,8416-8417

29. Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1125-1128

30. Van Veldhuizen, J. J.; Garber,S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 4954-4955

31. Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707-710

32. Matsumoto, Y.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4578-4581

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

34. Ugaï, T.; Tanaka, S.; *J. Pharm. Soc. Jpn*. **1943**, *63*, 296-300

35. Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 3719-3726

36. Sheehan, J. C.; Hunnelan, D. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1966**, *88*, 3666-3667

37. Tagaki, W.; Tamura, Y.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1980**, *53*, 478-480

38. Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 3611-3614

39. Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1743-1745

40. Baragwanath, L.; Rose, C. A.; Zeitler, K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 9214-9217

41. a) Stetter, H.; Schreckenberg, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1973**, *85*, 89 ; b) Setter, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1976**, *15*, 639-712

42. Enders, D.; Breuer, K.; Runsik, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta*. **1996**, *79*, 1217-1221

43. Kerr, M.S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 10298-10299

44. Mennen, S. M.; Blank, J. T.; Tran-Dubé, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Comm*. **2005**, 195-197

45. Soeta, T.; Tabatake, Y.; Ukaji, Y. *Tetrahedron* **2012**, 10188-10193

46. Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun*. **2008**, 3989-3991

47. Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 14370-14371

48. Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 6205-6208

49. a) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P. *Chem. Soc. Rev*. **2008**, *37*, 2691-2698 ; b) Nair, V.; Menon, S. R.;. Biju, A. T.; Sinu, C.R.; Paul, R. R.; Josea, A Vellalath, S. *Chem. Soc. Rev*. **2011**, *40*, 5336-5346

50. Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 8736-8737

51. Paul, R. R.; Lakshmi, K. C. S.; Suresh, E.; Nair, V. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 2046-2049

52. He, L.; Jian, T.-Y.; Ye, S. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7466-7468

53. He. L.; Zhang, Y.-R.; Huang, X.-L.; Ye, S. *Synthesis* **2008**, *17*, 2825-2828

54. Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1290-1309

55. a) Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*,1440-1449 ; b) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev*. **2011**, *40*, 5151-5169

56. Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3708-3742

57. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1995**, *34*, 2371-2374
58. Yang, C.; Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1511-1514
59. Liu, Y.-M.; Lin, W.-C.; Chen, W.-C.; Cheng, J.-H.; Yap, G. P. A.; Sun, S.-S.; Ong, T.-G. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7382
60. Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723
61. Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93-96
62. Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehman, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195-15201
63. Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organomettalics* **2010**, *29*, 1879-1882
64. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886
65. Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 100-110
66. a) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 4787-4790 ; b) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 2416-2419
67. Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678
68. Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 2247-2250
69. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956
70. Revue : Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3708-3742
71. Chung, C. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2693-2696
72. Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 3225-3228
73. Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1826-1832
74. Song, C.; Ma, C.; Feng, W.; Ma, S.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3241-3244
75. Liu, L.-j.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 4416–4420
76. Albright, A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 19680-19683

Chapitre II : Synthèse des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques et caractérisation

Dans ce chapitre sera présenté, dans un premier temps, la synthèse de deux familles de sels d'azolinium chiraux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques. Ces composés sont préparés à partir de la L-proline, peu coûteuse et commercialement disponible. Un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des diaminocarbènes sera aussi abordé.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la détermination de la structure de nos NHC. Certains dimères et thiones issus de nos sels d'azolinium sont caractérisés par différentes méthodes d'analyses physico-chimiques. Quelques structures de complexes [Rh-NHC] sont aussi confirmés par analyse RMN, MS et notamment par diffraction de rayons X.

I- Synthèse de sels précurseurs de diaminocarbènes

I.1- Rappels bibliographiques

A l'heure actuelle, bon nombre de sels d'azolinium ont été synthétisés avec diverses structures. Nous décrirons dans ce chapitre les quatre principales méthodes de synthèse rapportées dans la littérature (schéma 41).

La première méthode consiste en la cyclisation d'une diamine ou d'une bis-imine par action d'orthoformiate de trialkyle, de formaldéhyde ou encore d'un bis-électrophile (méthode A). La méthode B met en jeu une formamidine, contenant déjà le carbone précarbénique, et un dérivé halogéné. La troisième méthode est une réaction de *N*-alkylation d'un imidazole (méthode C), puis enfin, la méthode D consiste en l'introduction de la partie amine en fin de synthèse.

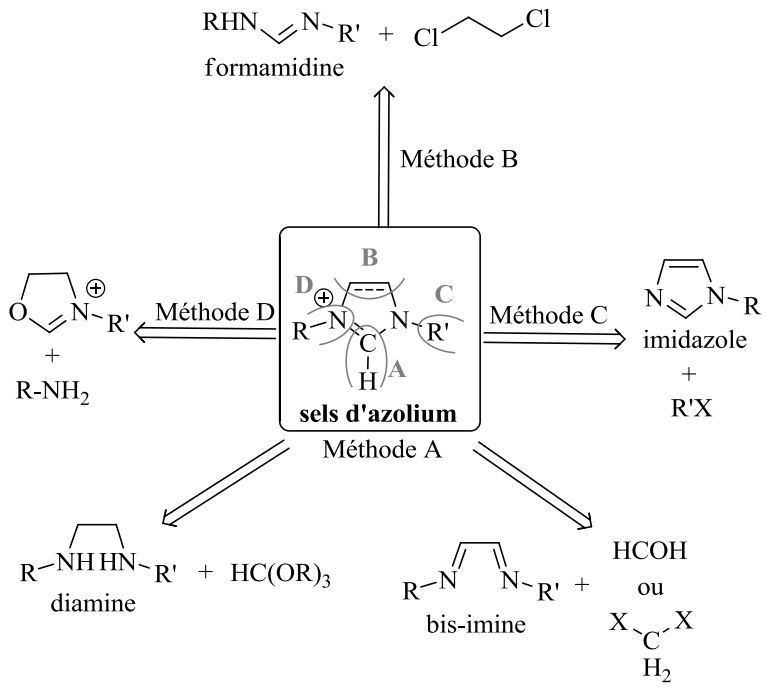


Schéma 41

I.1.1- Synthèse de sels par insertion du carbone précarbénique (méthode A)

La synthèse de sels d'azolinium ou d'azolium par insertion du carbone précarbénique par cyclisation d'une diamine ou d'une bis-imine est la méthode la plus couramment décrite dans la littérature.[77]

Les sels d'azolinium saturés sont obtenus à partir de diamines. Ces composés sont facilement accessibles selon les différentes voies de synthèse qui sont rassemblées dans le schéma 42.

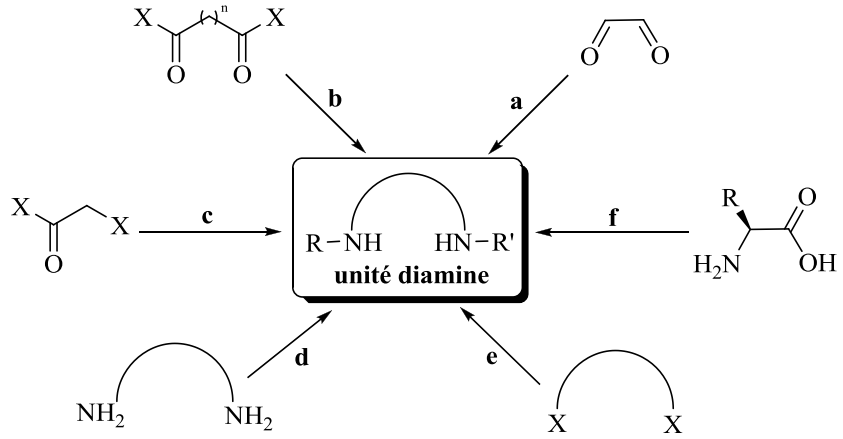


Schéma 42

Voie **a :** Une bis-imine est formée en présence du glyoxal et de deux équivalents d'amine, puis est réduite en diamine correspondante.

Voie **b** : La réaction consiste en une bis-acylation de deux amines pour former les amides correspondants, qui seront ensuite réduits en diamines désirées.

Voie **c** : Une première amine secondaire est introduite par réaction du réactif avec une amine primaire. La seconde fonction amine provient d'une acylation suivie d'une réduction.

Voie **d** : Une diamine primaire commerciale est substituée par différents groupements à l'aide d'une amination réductrice.

Voie **e** : La diamine est obtenue par substitution du bis-électrophiles par les amines choisies.

[77] Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, Bellemin-Laponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev*. **2011**, *11*, 2705-2733

Voie **f** : La fonction acide d'un acide aminé est transformée en amide, avant d'être réduit en diamine.

Les bis-imines sont, quant à elles, souvent synthétisées par condensation d'une amine sur le glyoxal, ou bien par couplage de deux imines (schéma 43).

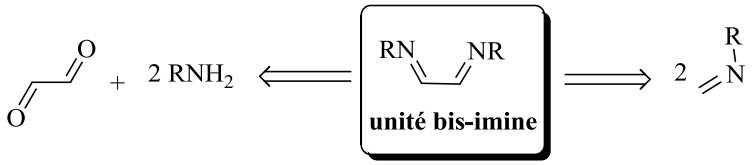
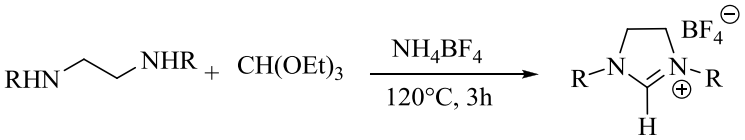


Schéma 43

I.1.1.1- Utilisation d'un orthoformiate de trialkyle

En 1991, l'équipe de Saba[78] a rapporté une synthèse simple de sels d'azolium dans des conditions sans solvant. Les éthylènediamines symétriquement disubstituées, commercialement disponibles pour la plupart, cyclisent en présence d'orthoformiate de triéthyle, pour former les sels correspondants **88a-e** (schéma 44). Les rendements obtenus sont excellents excepté pour le substituant *tert*-butyle.



88a: R= H, Rdt= 92%
88b: R= Me, Rdt= 94%
88c: R= Et, Rdt= 92%
88d: R= *i*-Pr, Rdt= 96%
88e: R= *t*-Bu, Rdt= 36%

Schéma 44

Depuis les travaux de Saba, de nombreux sels, chiraux ou non, symétriquement disubstitués ou non, ont pu être synthétisés à partir de cette méthode.

[78] Saba, S.; Brescia, A.-M.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron. Lett*. **1991**, *32*, 5031-5034

i- Synthèse de sels dissymétriques

En 2002, le groupe d'Hoveyda[79] a décrit la synthèse de sels d'azolinium dissymétriques chiraux encombrés (schéma 45). La diamine **89**, dérivée du (*S*)-NOBIN, est tout d'abord transformée en chlorhydrate **90** de façon quasiment quantitative. Ce dernier cyclise ensuite par action de l'orthoformiate de triéthyle pour conduire au produit **91**, avec un bon rendement de 83%.

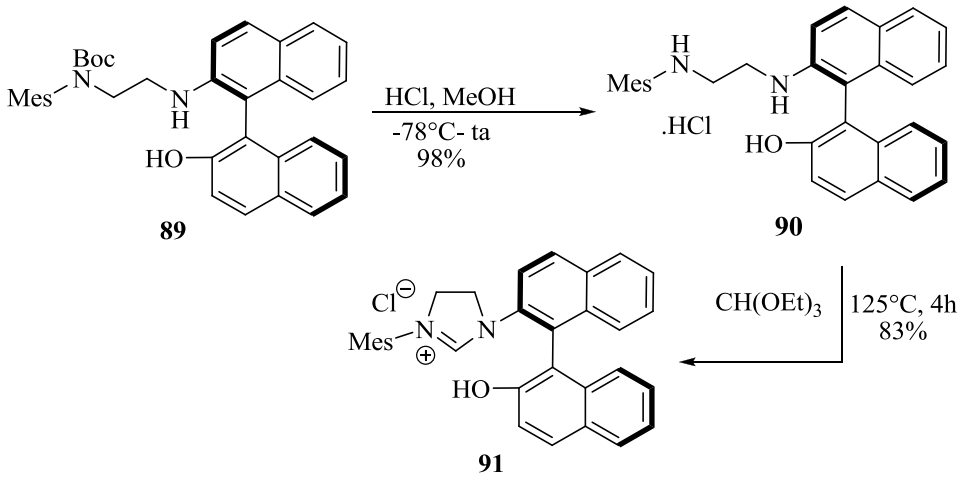


Schéma 45

En 2009, Mauduit et son équipe[80] ont rapporté la synthèse de nouveaux sels d'imidazolinium possédant un groupement chélatant. Ce type de composés est très employé en catalyse asymétrique, par exemple dans la réaction d'addition conjuguée d'une cétone α,β-insaturée catalysée au cuivre. Les sels chiraux **92a** et **92b** ont été obtenus en deux étapes à partir des diamines correspondantes (schéma 46). La diamine est d'abord transformée en chlorhydrate avant d'être mise en présence de l'orthoformiate de triméthyle pour former le chlorure d'azolinium. Enfin, une étape de métathèse d'anions permet l'obtention des sels d'imidazolinium avec des rendements modérés allant de 28% à 45%.

[79] Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 4954-4955
[80] Rix, D.; Labat, S.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2009**, 1989-1999

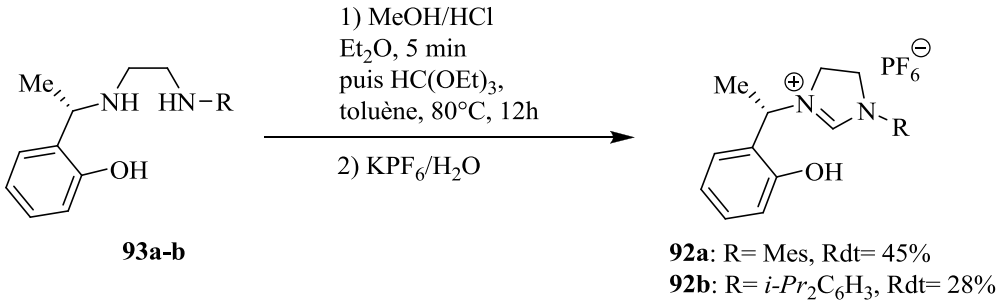


Schéma 46

ii- Synthèse de sels symétriques sous activation de micro-ondes

En 2008, Delaude *et al.* ont rapporté une nouvelle méthode de synthèse de sels d'azolinium symétriques.[81] La réaction a été effectuée sous activation micro-ondes et par chauffage classique (schéma 47, tableau 2). Dans tous les cas, sauf pour les molécules **94a** et **94c** possédant des substituants phényle et 2-méthylphényle (entrées 1 et 3), les meilleurs rendements ont été obtenus sous activation micro-ondes. Le cas le plus notable est celui du sel **94g** (entrée 7)**,** selon les auteurs, puisque que le rendement passe de 50% dans les conditions classiques à 98% en seulement cinq minutes grâce aux micro-ondes. Cependant, il est important de signaler que, pour que cette comparaison soit concluante, ces réactions devraient être réalisées sous irradiation micro-ondes et par chauffage classique dans des conditions expérimentales strictement identiques.

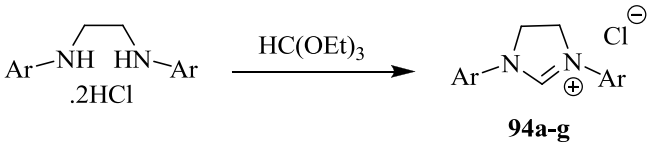


Schéma 47

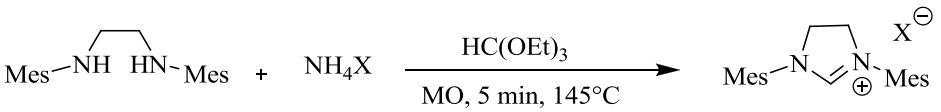
[81] Aidouni, A.; Bendahou, S.; Demonceau, A.; Delaude, L. *J. Comb. Chem*. **2008**, *10*, 886-892

Entrée	Produit	R	Rdt MO[a] (%)	Rdt Δ[b] (%)
1	**94a**	phényle	62	84
2	**94b**	1-naphtyle	91	81
3	**94c**	2-méthylphényle	49	55
4	**94d**	4-méthylphényle	96	79
5	**94e**	2,6-diisopropylphényle	72	59
6	**94f**	2,4,6-triméthylphényle	94	80
7	**94g**	4-bromo-2,6-diméthylphényle	98	50

a) Chauffage micro-onde : irradiation pendant 5 min à 145°C
b) Chauffage conventionnel : 72h de reflux

Tableau 2

Par la suite, les auteurs ont mis au point une méthode de synthèse de sels d'azolinium à partir des diamines libres **95** et d'un sel d'ammonium quaternaire comme source de contre-anion. Cette technique permet de diversifier les contre-anions sans avoir à effectuer une étape de métathèse supplémentaire. Les composés **96a**-**96i** ont été synthétisés en une seule étape avec des rendements allant de 36% à 93% (schéma 48, tableau 3). Cependant, les sels possédant un anion halogénure tel que **96a**-**c** (entrées 1,2 et 3) sont obtenus avec des rendements modérés.



95 **96a-xj**

Schéma 48

Entrée	Produit	X	Rdt (%)
1	**96a**	Cl^-	68
2	**96b**	Br^-	36
3	**96c**	I^-	38
4	**96d**	NO_2^-	66
5	**96e**	SCN^-	82
6	**96f**	BF_4^-	91
7	**96g**	PF_6^-	93
8	**96h**	TfO^-	40
9	**96i**	Tf_2N^-	58

Tableau 3

Cette méthode de synthèse peut être élargie à des diamines portant d'autres substituants sur les atomes d'azote, tels que des groupements méthyle ou bien adamantyle, tout en conservant de très bons rendements. De plus, les produits obtenus ne nécessitent pas d'étape de purification particulière.

I.1.1.2- Utilisation de bis-électrophile

Bien que l'utilisation de bis-électrophile comme réactif de cyclisation soit moins développée, l'emploi de l'éther de chlorométhyle s'avère être efficace, et permet d'obtenir les sels désirés en une étape à partir des bis-imines correspondantes.

En 1999, Arduengo[82] a rapporté la synthèse des sels d'imodazolium **49a** et **49b,** en présence de l'éthyle chlorométhyle éther à partir des bis-imines **97**, avec des rendemants modérés (schéma 49).

[82] Arduengo, A. J., III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*,14523-14534

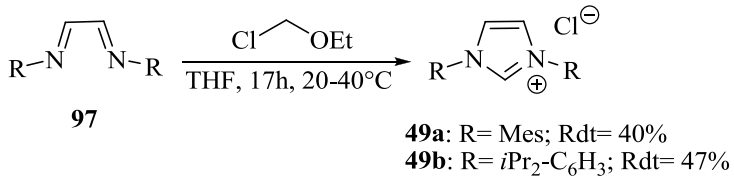


Schéma 49

I.1.1.3- Utilisation du formaldéhyde

Suite aux travaux d'Arduengo avec les bis-électrophiles, l'équipe de Noels[83] a modifié cette procédure afin de synthétiser des sels d'imidazolium comportant des substituants bis-aryle (schéma 50). L'utilisation du paraformaldéhyde à la place de l'éthyle chlorométhyle éther, a conduit à la formation du sel **98** avec un rendement de 72%.

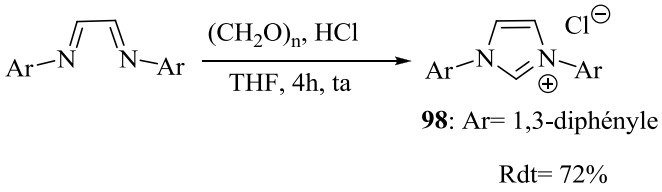


Schéma 50

En 2008, Miller et son groupe[84] ont décrit la synthèse de sel 1,3,4,5 tétraarylimidazolium. Les bis-imines **99** ont été cyclisées en présence de paraformaldéhyde et d'acide chlorhydrique pour former les produits **100** (schéma 51). Bien que les rendements obtenus soient faibles, cette méthode a permis aux auteurs d'accéder à des sels tétrasubstitués très encombrés.

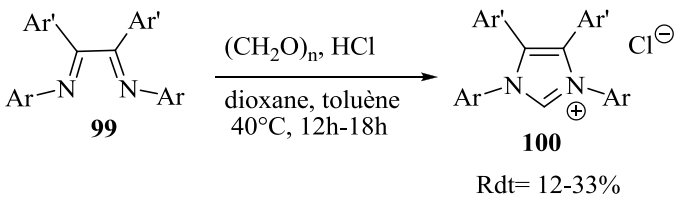
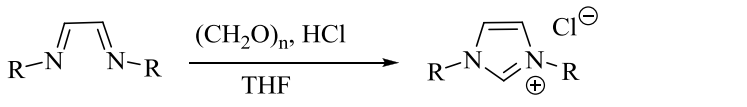


Schéma 51

[83] Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Adv. Synth. Catal*. **2002**, *344*, 749-756
[84] Ogle, J. W.; Zhang, Reibenspies, J.H.; Abboud, K. A.; Miller, S. A. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 367-3680

Récemment, Nolan[85] a rapporté la synthèse des sels d'imidazolium **46a** (IMes) et **46b** (IPr), couramment utilisés comme précurseurs de NHC pour la synthèse de nombreux complexes métalliques (schéma 52). Ces sels ont été isolés avec de bons rendements de 70%, par action du paraformaldéhyde sur les bis-imines **97a** et **97b**.



97a-b

46a: R= Mes, Rdt= 69%
46b: R= *i*-$Pr_2C_5H_3$, Rdt= 71%

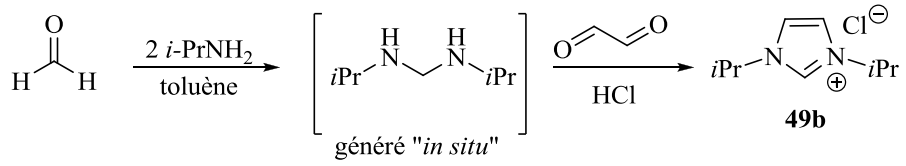
Schéma 52

I.1.2- Synthèse des sels d'azolium par cyclisation du squelette contenant déjà la partie aminée (méthode B)

Cette méthode de synthèse permet d'accéder à des sels d'imidazolinium, à partir de diamine ou formamidinium contenant déjà le carbone précarbénique du NHC.

I.1.2.1- Cyclisation avec une diamine

Cette méthode a été développée et brevetée par Arduengo en 1991.[86] Elle consiste à générer une diamine *« in-situ »,* à partir du formaldéhyde. Cette diamine réagit avec le glyoxal en présence d'acide chlorhydrique pour conduire au sel d'imidazolium **49b** de façon quantitative (schéma 53). Bien que cette synthèse soit simple et efficace, elle ne s'applique cependant pas à des amines très encombrées.



49b

Schéma 53

[85] Bantreil, X.; Nolan, S. P. *Nature Protocols.* **2011**, *6*, 69-77
[86] Arduengo, A. J., III U.S. Patent 5,077,414, 1991

I.1.2.2- Cyclisation avec une formamidine

En 2007, Bertrand *et al.* ont développé une nouvelle stratégie de synthèse de sels d'imidazolinium 4,4-disubstitués.[87] La formamidine **101** est alkylée à l'aide d'un dérivé bromé pour former le produit **102** (schéma 54). Ce dernier peut cycliser en présence d'acide chlorhydrique, à haute température, pour conduire au produit **103** attendu avec un bon rendement de 78%.

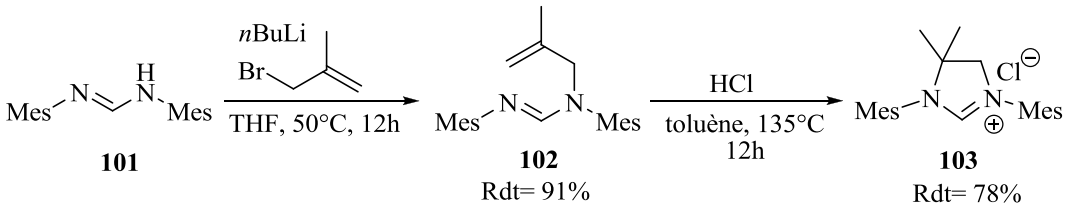
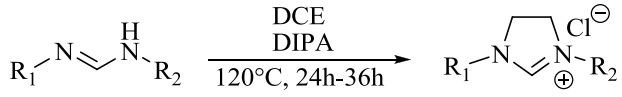


Schéma 54

L'année suivante, Grubbs[88] a décrit une synthèse simple de chlorure d'imidazolinium à partir du composé **104** (schéma 55). Ce dernier est chauffé en présence de dichloroéthane (DCE) et d'une base (DIPA) pour conduire à la formation du produit désiré **105**. Cette technique ne requiert pas de solvant, et les produits peuvent être isolés avec d'excellents rendements par simple filtration. Cette méthode a aussi été appliquée avec succès à la synthèse de sels d'imidazolinium dissymétriques (composé **106)**.



105a: $R_1 = R_2$=Mes, Rdt= 92%
105b: $R_1 = R_2 = i\text{-}Pr_2C_6H_3$, Rdt= 91%
106: $R_1 = o$-Tolyle; $R_2 = i\text{-}Pr_2C_6H_3$, Rdt= 80%

Schéma 55

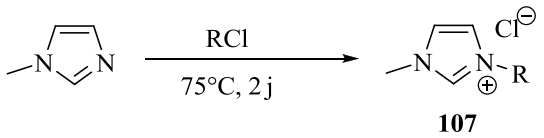
[87] Jazzar, R.; Bourg, J.-B.; Dewhursy, R. D.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3492-3499
[88] Kuhn, K. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2075-2077

I.1.3- Synthèse de sels d'azolium par alkylation d'imidazole (méthode C)

Les sels d'imidazolium peuvent aussi être préparés à partir d'imidazole. Cette méthode d'alkylation permet d'accéder à des sels dissymétriques. Historiquement, ces sels ont été préparés dans des conditions de chauffage classique. Récemment, le développement de la « chimie verte » a entraîné la création de procédures sous activation micro-ondes.

I.1.3.1- Méthode classique

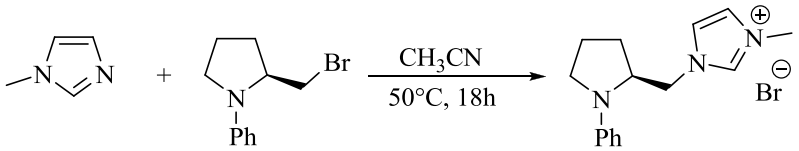
En 1983, l'équipe de Wilkes[89] a rapporté la synthèse de sels d'imidazolium disubstitués à partir du méthylimidazole (schéma 56). Cette méthode présente des inconvénients puisqu'un chauffage de 2 jours est nécessaire. De plus, le chloroalcane employé en large excès, nécessite d'être éliminé à la fin de la réaction afin d'obtenir le produit **107** pur.



107

Schéma 56

Récemment, le groupe de Shao[90] a développé la synthèse de sels d'imidazolium chiraux dérivés de la L-proline. L'alkylation du 1-méthylimidazole, en présence du composé **108** mène à la formation du produit attendu **109** avec un bon rendement de 81% (schéma 57).



108 **109**

Rdt= 81%

Schéma 57

[89] Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263-1264
[90] Shen, X.-B.; Gao, T.-T.; Lu, J.-M.; Shao, L.-X. *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 497-501

I.1.3.2- Méthode sous activation de micro-ondes

En 2003, Seddon et son équipe[91] ont réalisé la *N*-alkylation du 1-méthylimidazole sous activation micro-ondes en l'absence de solvant (schéma 58). La réaction a eu lieu en seulement quelques minutes en présence de divers agents alkylants. Les produits **110** ont été obtenus avec de très bons rendements de 90% à 97%.

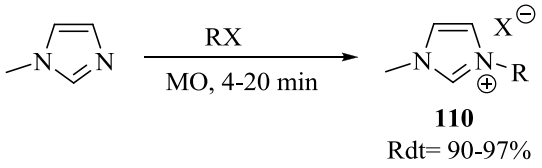


Schéma 58

En 2010, notre équipe[92] a rapporté la synthèse de sel d'imidazolium dissymétriques **111** (schéma 59). L'alkylation ainsi que l'étape de métathèse d'anions se font sous activation micro-ondes en absence de solvant. D'excellents rendements ont été obtenus, avec des chaînes alkyles plus ou moins longues.

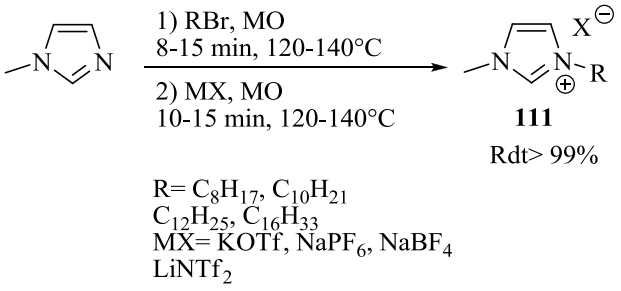


Schéma 59

I.1.4- Synthèse de sel d'azolium par introduction de la partie amine en fin de synthèse (méthode D)

Cette méthode consiste à introduire la partie amine à la fin de la synthèse.

[91] Deetlefs, M.; Seddon, K. S. *Green. Chem.* **2003**, *5*, 181-86
[92] Aupoix, A.; Pégot, B.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 1352-1356

Fürstner *et al.* ont notamment contribué au développement de cette méthode, à travers une synthèse flexible de sels d'imidazolium dissymétriques (schéma 60).[93] En effet, cette synthèse peut s'adapter à différents substituants, tel que phényle, *tert*-butyl, adamantyle…De manière générale, les produits **112** sont obtenus avec de bons rendements globaux.

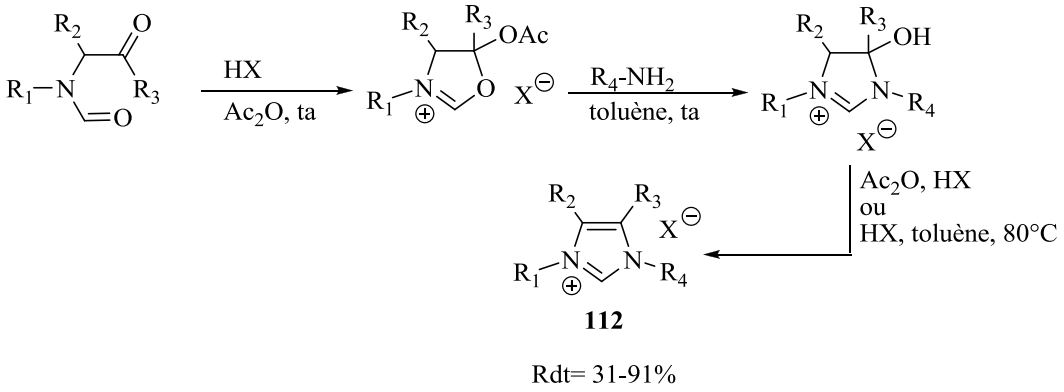


Schéma 60

I.2- Résultats

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la synthèse de sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux s'est bien développée ces dernières années. Au cours de nos études, nous nous sommes particulièrement intéressés à la synthèse de sels d'azolinium chiraux, en vue d'évaluer le potentiel des NHC correspondants en catalyse organique et organométallique.

Suite aux précédents résultats obtenus au laboratoire avec des sels d'azolium dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique, nous avons envisagé de préparer une nouvelle famille de sels chiraux précurseurs de NHC. Notre choix s'est tourné vers la L-Proline. Cet acide aminé est commercialement disponible, aussi bien sous sa forme libre que protégé, peu coûteux, et apparaît comme une source de chiralité naturelle. La L-proline et ses dérivés sont d'ailleurs très largement utilisés en catalyse organique.[94] Cette nouvelle stratégie nous a conduit à la synthèse d'une nouvelle famille de sels d'imidazolinium bicycliques substitués et fonctionnalisés.

[93] Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. V. *Chem. Commun.* **2006**, 2176-2178
[94] List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590

Nous nous sommes également intéressés à la caractérisation des NHC préparés à partir de ces sels d'azolinium, soit en préparant des NHC libres, ou coordinés à un métal, ou piégés par du soufre ou encore liés à un dérivé du bore.

I.2.1- Résultats obtenus précédemment au laboratoire

Les travaux sur la synthèse de nouveaux carbènes *N*-hétérocycliques chiraux dérivés de source de chiralité naturelle ont été mis en avant dans notre équipe par Audrey Aupoix.[95] Elle a mis au point une nouvelle méthode de synthèse de sels d'imidazolium, de thiazolium et de triazolium précurseurs de NHC, dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique (schéma 61).

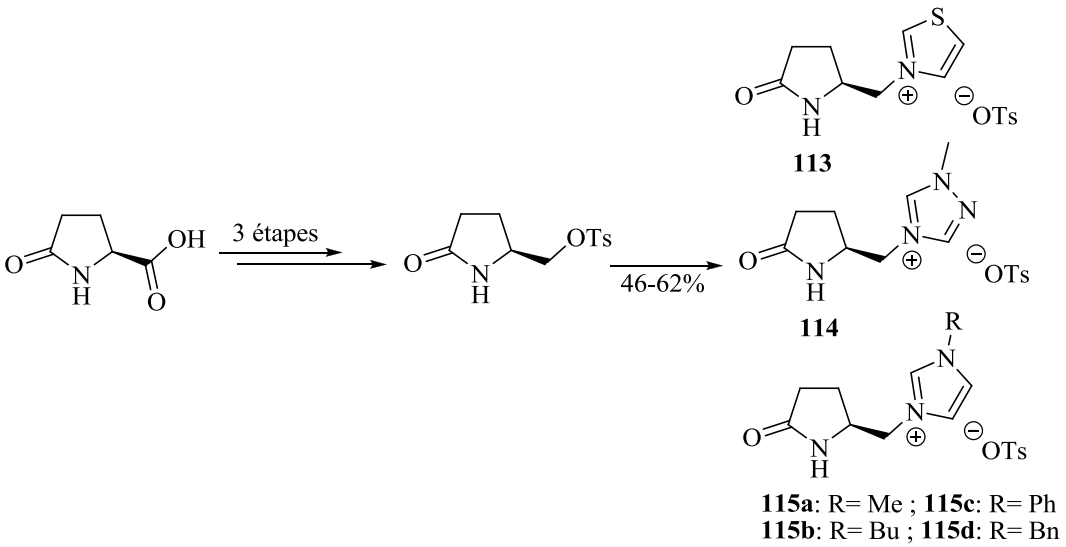


Schéma 61

Les sels **113**, **114** et **115a-d** ont été synthétisés en quatre étapes à partir de l'acide (*S*)-pyroglutamique avec de bons rendements globaux allant de 46% à 62%. La dernière étape de la synthèse qui consiste à introduire le noyau imidazole, thiazole ou triazole, a été réalisée sous activation micro-ondes en l'absence de solvant.

[95] Aupoix, A. Thèse de doctorat de l'université Paris-Sud, 20 septembre 2010

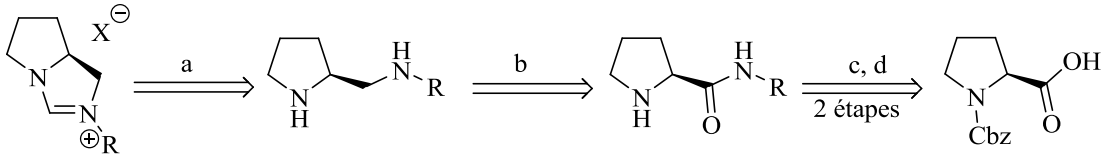
I.2.2- Synthèse des sels dérivés de la L-Proline

I.2.2.1- Rétrosynthèse

Encouragés par les résultats obtenus par A. Aupoix, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une famille de sels d'imidazolinium bicycliques chiraux, à base de L-Proline. Notre choix s'est porté sur cet acide aminé afin de conserver une source de chiralité naturelle.

De plus, nous avons choisi un motif bicyclique afin d'éviter les libres rotations autour des liaisons C-N, et ainsi rigidifier la structure.

La synthèse comporte quatre étapes comme le montre le schéma rétrosynthétique ci-dessous :



119a-g **118a-g** **116**

120a: R= Ph
120b: R= Bn
120c: R= 2,6-*i*-PrC_6H_3
120d: R= (*S*)-MeBn
120e: R= (*R*)-MeBn
120f: R= Napht
120g: R= *o*-OMePh

Schéma 62

Cette rétrosynthèse repose sur les étapes suivantes :
Etape a : les sels **120a-g** résultent de la cyclisation des diamines **119a-g** par action d'un orthoformiate de trialkyle et d'un sel d'ammonium quaternaire.
Etape b : les composés **119a-g** sont issus de la réduction des amides **118a-g**.
Etapes c,d : les amides proviennent du couplage entre la Cbz-proline **116** et les amines convenablement choisies, suivie d'une déprotection de la fonction amine.

Les différents groupements R ont été choisis afin d'évaluer l'influence de certains paramètres en catalyse asymétrique, comme l'encombrement stérique (sels **120c** et **120f**), la présence d'un second centre stéréogène (sels **120d** et **120e**) ou encore d'un hétéroatome (**120g**).

A notre connaissance, seule l'équipe de Mauduit[80] a décrit la synthèse de sels d'azolinum possédant ce type de structure mais avec des substituants R= tolyle et *o*-*i*-PrC_6H_4. Cependant, ces sels n'ont pas été utilisés en tant que précurseurs de NHC en catalyse, car uniquement leur structure cristalline a été décrite.

I.2.2.2- Synthèse des amides

La synthèse débute par le couplage entre la L-Proline protégée **116** par un groupement benzyloxycarbonyle (Cbz), commercialement disponible, et une amine primaire aromatique, selon les conditions décrites dans la littérature par l'équipe de Mukaiyama.[96] La fonction acide de la L-Proline est d'abord activée sous forme d'anhydride mixte en présence de chloroformiate d'éthyle. Celui-ci est transformé en amide **117** par addition de l'amine choisie (schéma 63). Ces derniers ont été engagés directement dans l'étape suivante.

La seconde étape de la synthèse est une déprotection de la fonction amine du cycle pyrrolidinique par une hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, dans le méthanol (schéma 63). Les produits **118** obtenus sont suffisamment purs pour être utilisés tels quels dans l'étape suivante.

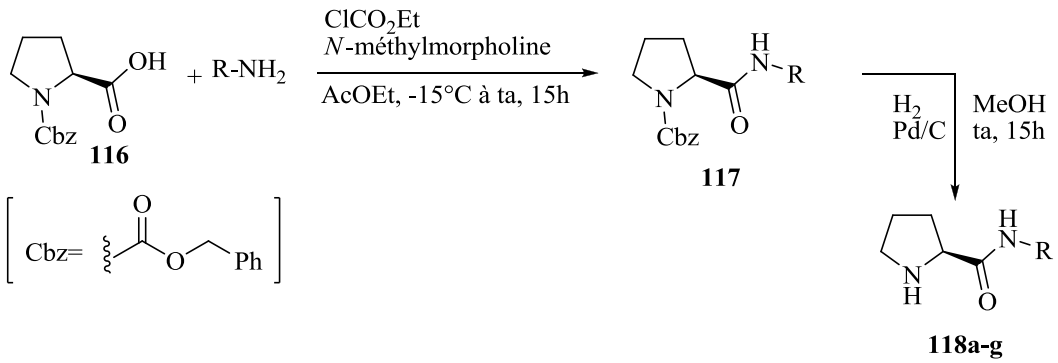


Schéma 63

[96] Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1978**, *51*, 1869-1873

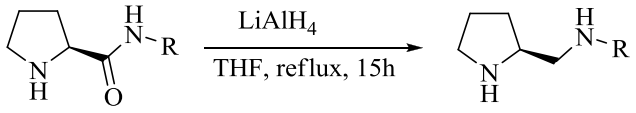
Entrée	Produit	R	Rdt (%)
1	**118a**	Ph	95
2	**118b**	Bn	93
3	**118c**	2,6-*i*-PrC_6H_3	quant.
4	**118d**	*(S)*-MeBn	89
5	**118e**	(*R*)-MeBn	98
6	**118f**	Napht	90
7	**118g**	*o*-OMePh	98

Tableau 4

De manière générale d'excellents rendements ont été obtenus pour ces deux étapes, quelque soit l'encombrement stérique de l'amine engagée (tableau 4).

I.2.2.3- Synthèse des diamines

Les amides **118** synthétisés précédemment sont ensuite réduits en diamines par action de l'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$), dans le THF pendant 15h (schéma 64). Après traitement en milieu basique, les diamines **119** sont obtenues sous forme d'huiles visqueuses.



118a-g **119a-g**

Schéma 64

Entrée	Produit	R	Rdt (%)
1	**119a**	Ph	88
2	**119b**	Bn	85
3	**119c**	2,6-*i*-PrC_6H_3	82
4	**119d**	*(S)*-MeBn	86
5	**119e**	(*R*)-MeBn	79
6	**119f**	Napht	91
7	**119g**	*o*-OMePh	22

Tableau 5

Dans la plupart des cas, de bons rendements ont été obtenus (tableau 5). Le faible rendement du composé **119g**, peut-être expliqué par l'étape de réduction d'amide en amine non optimisée. Il est aussi à noter que les produits **119** sont directement engagés, sans purification préalable, dans la dernière étape de la synthèse.

I.2.2.4- Synthèse des sels à partir des diamines

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps, à la cyclisation des diamines en sels d'azolinium correspondants dans des conditions de chauffage classique, décrites dans la littérature. Tout d'abord, nous avons repris les conditions décrites par Mauduit.[80] Cette étape a été effectuée avec la diamine **119a** possédant un groupement phényle. La réaction consiste à transformer préalablement la diamine en chlorhydrate. Une cyclisation réalisée en présence de l'orthoformiate de triméthyle suivie d'une métathèse d'anion, permet d'accéder au sel d'azolinium **120a**. Cependant, nous n'avons pas observé la formation de ce produit cyclisé, mais un mélange complexe de plusieurs produits. Après une purification par chromatographie sur gel de silice, nous avons pu isoler le diamide **121**, issu de l'ouverture du sel en présence d'eau (schéma 65). Sa structure a été confirmée par analyse des RMN ^{1}H, ^{13}C et de la spectrométrie de masse.

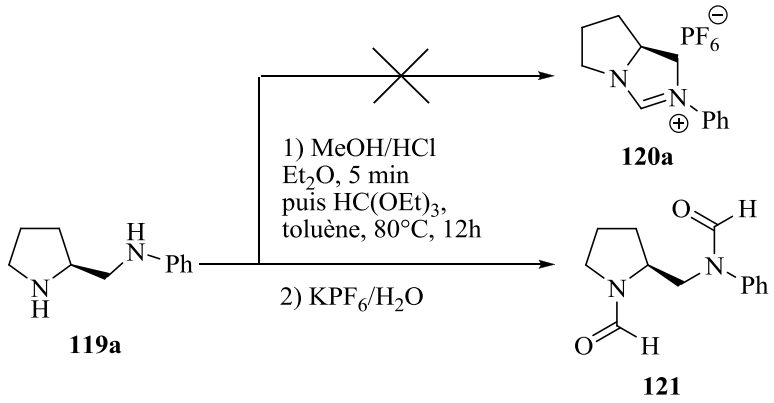


Schéma 65

Nous nous sommes ensuite tournés vers la méthode de synthèse de sel d'imidazolinium décrite par Delaude.[81] Cette dernière consiste simplement à irradier sous micro-ondes un mélange de la diamine en présence du sel d'ammonium quaternaire et d'un orthoformiate de trialkyle. L'hexafluorophosphate et le tétrafluoroborate ont été choisis pour cette étude. Les réactions ont été effectuées en absence de solvant sous activation micro-ondes à 145°C, pendant 5 minutes (schéma 66). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

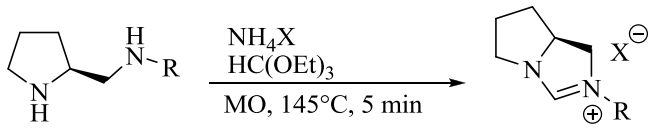


Schéma 66

Entrée	Produit	R	X^-	Rdt (%)
1	**120a**	Ph	PF_6	85
2	**120b**	Bn	PF_6	84
3	**120h**	Bn	BF_4	89
4	**120c**	2,6-*i*-PrC_6H_3	PF_6	58
5	**120d**	(*S*)-MeBn	PF_6	93
6	**120e**	(*R*)-MeBn	PF_6	92
7	**120f**	Napht	PF_6	92
8	**120g**	*o*-OMePh	PF_6	22

Tableau 6

En général, les nouveaux sels d'azolinium bicycliques chiraux ont été synthétisés avec de bons rendement, excepté le produit **120g** (entrée 8). Il est à noter que les composés **120a**, **120d**, **120e** et **120f** ne sont pas solubles dans l'orthoformiate de triéthyle. L'ajout d'éther diéthylique à la fin de la réaction permet de faire précipiter le produit, qui peut ainsi être isolé par une simple filtration suivi d'un lavage à l'éther. Les produits **120b**, **120c**, **120g** et **120h** étant solubles dans l'orthoformiate de triéthyle, il nécessaire de les purifier par chromatographie sur gel de silice. Tous ces sels ont été synthétisés à l'échelle du gramme.

I.2.3- Synthèse des sels fonctionnalisés dérivés de la L-Proline

I.2.3.1- Rétrosynthèse

Ce travail porte sur la synthèse d'une nouvelle famille de sels d'azolinium chiraux fonctionnalisés dérivés de la L-Proline. Nous souhaitons modifier la structure de la première famille, précédemment présentée, en apportant une fonction hydroxyméthyle sur la chaîne latérale de l'atome d'azote. Ce changement nous permettra de voir l'influence d'un groupement chélatant en catalyse. Le schéma rétrosynthétique proposé est présenté ci-dessous :

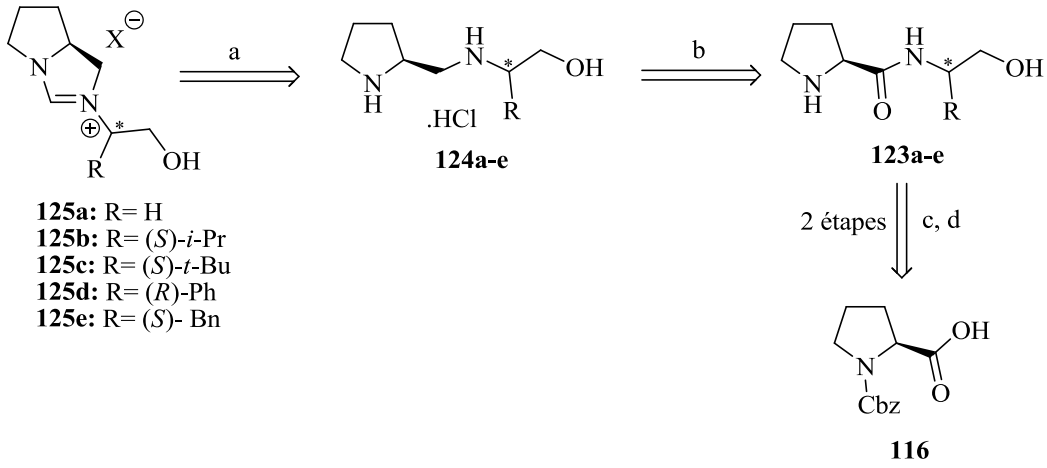


Schéma 67

Etape a : les sels d'azolinium **125** peuvent être obtenus par cyclisation des diamines chlorhydratées **124**.

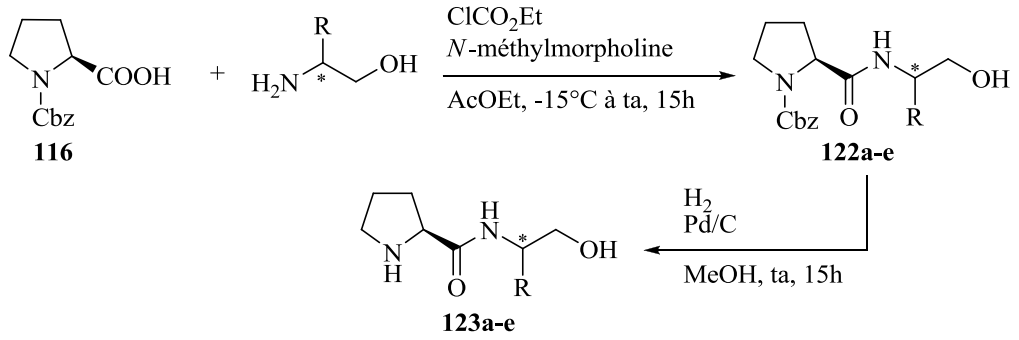
Etape b : ces composés **124** sont issus de la réduction des amides **123**

Etape c, d : les amides **123** proviennent du couplage entre la Cbz-proline **116** et les amines convenablement choisies, suivie d'une déprotection de la fonction amine du cycle pyrrolidinique.

Quelques substituants R ont été choisis pour cette synthèse afin d'évaluer l'influence de l'encombrement stérique et la présence d'un second centre stéréogène sur l'induction asymétrique dans des réactions de catalyse.

I.2.3.2- Synthèse des amides

Les deux premières étapes de synthèse sont identiques à celles effectuées pour les sels de la première famille. La condensation entre la Cbz-proline et un amino alcool substitué en α de l'atome d'azote suivie d'une déprotection de la fonction amine par hydrogénolyse conduisent à la formation des amides correspondants **123a-e** (schéma 68, tableau 7).



116 **122a-e** **123a-e**

Schéma 68

Entrée	Produit	R	Rdt (%)
1	**123a**	H	82
2	**123b**	*(S)*-*i*-Pr	94
3	**123c**	*(S)*-*t*-Bu	91
4	**123d**	*(R)*-Ph	45
5	**123e**	(*S*)- Bn	75

Tableau 7

Des rendements moyens à bons ont été obtenus et les produits sont suffisamment purs pour être engagés dans l'étape suivante.

I.2.3.3- Synthèse des diamines

Contrairement à la première famille de sels précurseurs de NHC, la réduction des amides **123** en diamines **126** n'a pas eu lieu en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium.Néanmoins, l'utilisation d'une solution de borane dans le THF (BH_3.THF) nous a permis de réduire de manière efficace les amides **123** en diamines **126** correspondantes. Ces composés ont ensuite été transformés en dérivés monochlorhydrate par action d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (schéma 69).

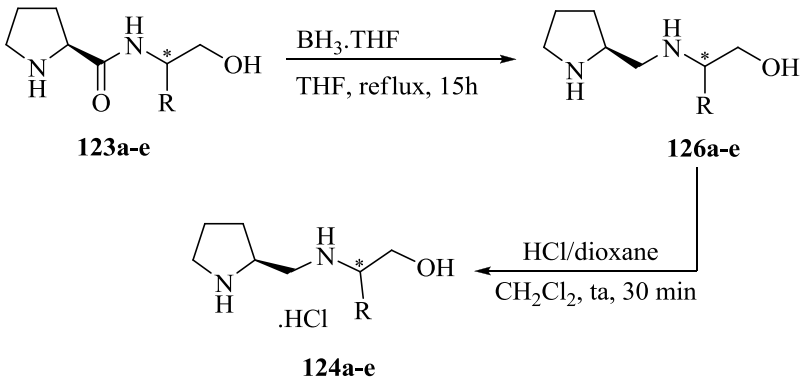


Schéma 69

Entrée	Produit	R	Rdt (%)
1	**124a**	H	48
2	**124b**	*(S)*-*i*-Pr	96
3	**124c**	*(S)*-*t*-Bu	91
4	**124d**	*(R)*-Ph	91
5	**124e**	(*S*)- Bn	72

Tableau 8

Des rendements moyens à excellents ont été obtenus. Les chlorhydrates sont isolés, sous forme de poudre blanche et sont suffisamment purs pour être utilisés directement dans l'étape suivante.

I.2.3.4- Synthèse des sels à partir des diamines

Cette étape de synthèse a été effectuée sous activation micro-ondes en absence de solvant selon le protocole précédemment décrit.

Pour le sel **125a**, possédant un groupement hydroxyéthyle sur l'atome d'azote, la cyclisation a été réalisée directement sur la diamine brute **126a** et non sur le chlorhydrate correspondant. Cette dernière, mise en présence de l'orthoformiate de triméthyle et d'hexafluorophosphate ammonium, conduit à la formation du sel désiré **125a,** en seulement

cinq minutes sous irradiation micro-ondes à 100°C (schéma 70). Une purification par chromatographie sur gel de silice fournit le produit **125a** sous forme d'une huile très collante avec un rendement de 30% en deux étapes à partir de l'amide **123a**.

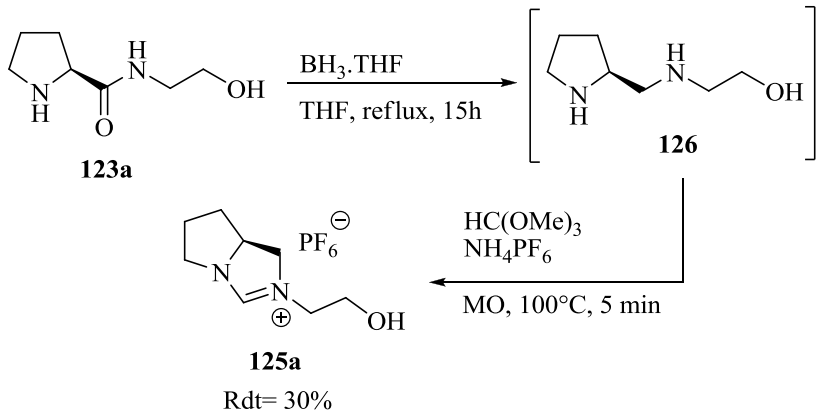


Schéma 70

Les diamines **126b-e** ont ensuite été soumises aux mêmes conditions réactionnelles, cependant les résultats obtenus ne s'avèrent pas satisfaisants. En effet, dans ces conditions, un mélange de produits complexes, difficile à purifier par chromatographie sur gel de silice, a été observé.

La même réaction a été effectuée à partir de la diamine sous forme de chlorhydrate **124**. Comme pour le sel **125a** précédent, les composés **125b**, **125c** et **125d** ont été obtenus en cinq minutes sous activation micro-ondes. Ces derniers sont purifiés par chromatographie sur gel de silice pour donner les sels purs sous forme d'huile pour **125b**, et de pâtes pour **125c** et **125d** (schéma 71).

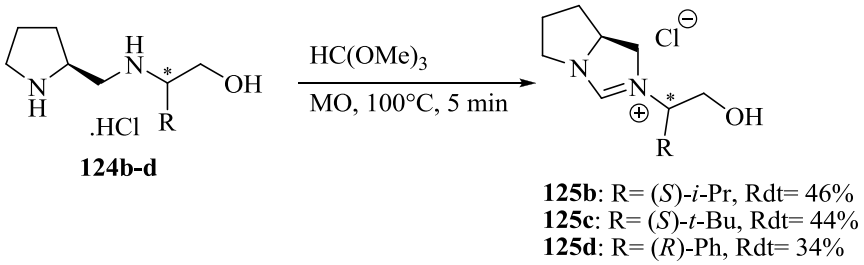


Schéma 71

Le sel **125e**, possédant un groupement benzyle, n'a pas pu être obtenu selon les deux méthodes citées ci-dessus. En effet, lorsque l'amine brute **126e** est soumise aux irradiations de micro-ondes, aucune conversion n'a été observée, et ce même avec un temps de réaction prolongé (jusqu'à 15 minutes). Par contre, sous forme chlorhydrate, un mélange complexe de produit a été observé.

Suite à ces difficultés, nous nous sommes tournés vers une méthode de chauffage classique. Le chlorhydrate **124e** est mis en solution dans le toluène en présence de l'orthoformiate de triméthyle. Après 15h d'agitation à 100°C, suivie d'une métathèse d'anions, le produit désiré **125e** a été isolé avec un rendement de 18%, après purification par chromatographie sur gel de silice (schéma 72).

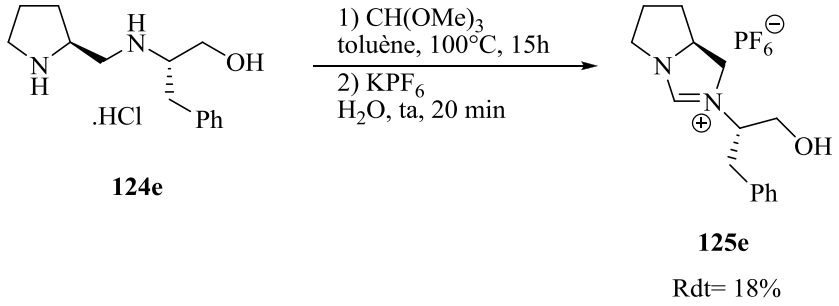


Schéma 72

I.2.4- Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser deux nouvelles familles de sels d'azolinium chiraux, à partir d'une source de chiralité naturelle, la L-Proline. Cette méthode de synthèse est simple, rapide (seulement 4 étapes), efficace (rendement globaux jusqu'à 75%) et modulable.

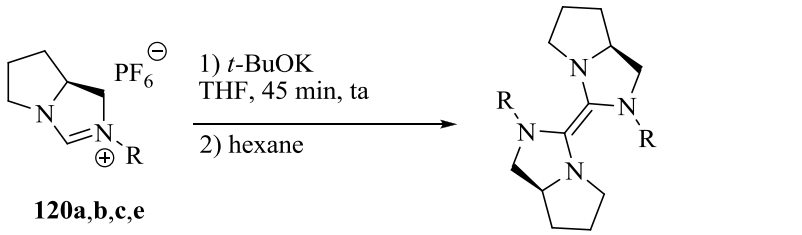
II- Caractérisation

Après avoir mis au point une méthode de synthèse efficace de sels d'azolinium chiraux, nous nous sommes intéressés à la caractérisation de nos NHC. En effet, l'objectif de ce travail est d'isoler ces NHC soit sous forme libre, piégé par du soufre, ou sous forme de complexes métalliques afin de déterminer leurs structures.

Cette étude de caractérisation a été menée uniquement sur la première famille de sels d'azolinium précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques.

II.1- Synthèse des NHC libres

Nous avons commencé notre étude par la synthèse des NHC libres. Toutes les manipulations ont été effectuées en boîte à gants. La première étape consiste en la déprotonation du sel d'azolium **120** à l'aide de *t*-BuOK dans le THF. Après 45 minutes d'agitation, le solvant est évaporé sous vide. Une analyse par RMN du milieu réactionnel à ce stade montre bien que la déprotonation a eu lieu, puisque le pic correspondant au proton du sel d'azolinium a disparu. La deuxième étape consiste à séparer le NHC libre du KPF_6 formé lors de la déprotonation. Pour cela, le résidu obtenu est repris dans l'hexane, le produit y étant soluble, contrairement au KPF_6. Une filtration permet de séparer les deux espèces. Après évaporation du solvant, le produit est récupéré sous forme d'une poudre ou d'une huile (schéma 73).



120a,**b**,**c**,**e**

127a: R= Ph, Rdt= 84%
127b: R= Bn, Rdt= 77%
127c: R= *i*-PrC_6H_3, Rdt= 95%
127e: R= (*R*)-MeBn, Rdt= 93%

Schéma 73

Les analyses par RMN menées sur les produits **127a-c** et **127e**, nous ont permis de conclure que les NHC ont été isolés sous forme de dimères et non sous forme libre. Le spectre de RMN ^1H indique clairement la disparition du proton du sel, et celui du ^{13}C confirme la présence de deux carbones éthyléniques ainsi que l'absence du carbone du NHC libre, généralement observé au-delà de 200 ppm.[97]

[97] Tapu, D.; Dixon, D. A.; Roe, C. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3385-3407

Les dimères **127a**, **127b**, **127c** et **127e** ont été synthétisés avec de bons rendements. Les produits sont stables en les conservant dans la boîte à gants, et des cristaux des dimères **127b** et **127e** ont été obtenus. Des analyses par diffraction de rayons X ont permis de confirmer leur structure (figure 14 et 15).

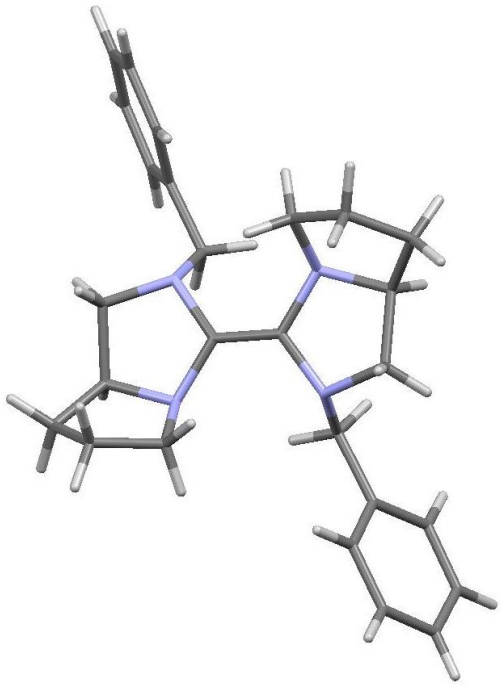


Figure 14 : Structure du dimère **127b**

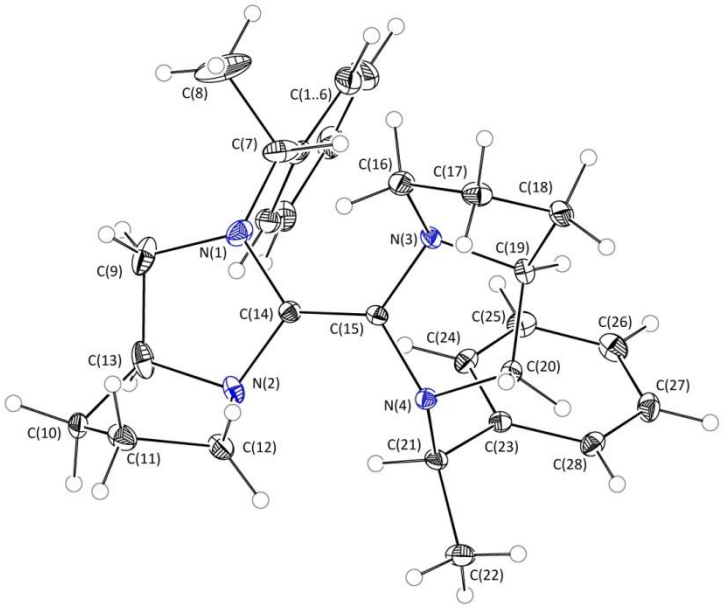


Figure 15 : Structure du dimère **127e**

Dans les deux cas, seule la configuration (E) des dimères a été observée. Cette dernière permet de minimiser les interactions stériques des substituants sur les atomes d'azote.

II.2- Piégeage des NHC par du soufre

Une autre méthode de caractérisation des NHC a été envisagée afin de mettre en évidence la génération du carbène à partir des sels d'imidazolinium. Les NHC sont mis en présence de soufre, et les thiones formées sont stables et peuvent être caractérisées par différentes méthodes d'analyse physico-chimiques.

II.2.1- Rappels bibliographiques

La méthode qui consiste à piéger un NHC par le soufre est très repandue dans la littérature.[98] Cette technique permet facilement de prouver la formation du carbène à partir du sel d'azolium correspondant.[99] En effet, le carbène formé réagit très facilement avec le soufre S_8 pour former la thione correspondante (schéma 74).

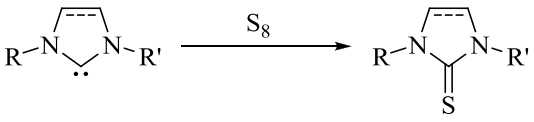


Schéma 74

II.2.2- Résultats

Comme nous l'avons vu précédemment, nos NHC n'ont pas pu être isolés à l'état libre mais seulement sous la forme de dimères. Afin de caractériser les monomères, nous avons voulu les piéger avec du soufre.

Les dimères précédemment synthétisés **127a-c** et **127e** sont mis en présence de soufre, en boîte à gant. Après 2h d'agitation à température ambiante dans le benzène deutéré, le

[98] a) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res*. **1999**, *32*, 913-921 ; b) Trzhtsinskaya, B. V.; Abramova, N. D. *Sulfur Reports*, **1991**, *10*, 389-430 ; c) Kuhn, N.; Al-Sheikh, A. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 829-857

[99] Pour des exemples récents: a) Zhang, J.; Qin, X.; Fu, J.; Wang, X.; Su, X.; Hu, F.; Jiao, J.; Shi, M. *Organometallics*. **2012**, *31*, 8275-8282 ; b) Makhloufi, A.; Wahl, M.; Frank, W.; Ganter; G. *Organometallics*, **2013**, *32*, 854-861

mélange réactionnel est sorti de la boîte et traité à l'air libre. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'accéder aux produits **128b**, **128c** et **128e** sous forme de cristaux blancs (schéma 75).

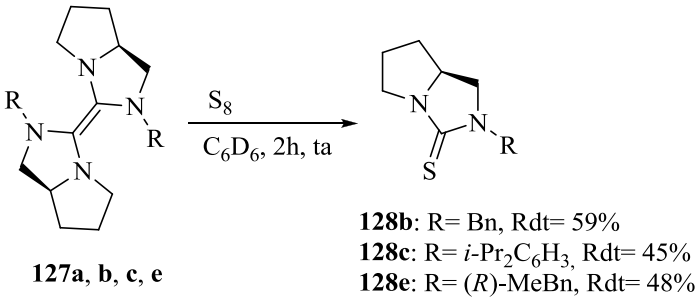


Schéma 75

Les trois produits **128b**, **128c** et **128e** ont été obtenus avec des rendements modérés de 45% à 59%, ce qui est en accord avec ceux décrits dans la littérature. Par contre aucune trace du produit **128a** (R= Ph) n'a été observée même après un temps de réaction prolongé. La structure du composé **128c** a pu être confirmée par des analyses de diffraction des rayons X (figure 16).

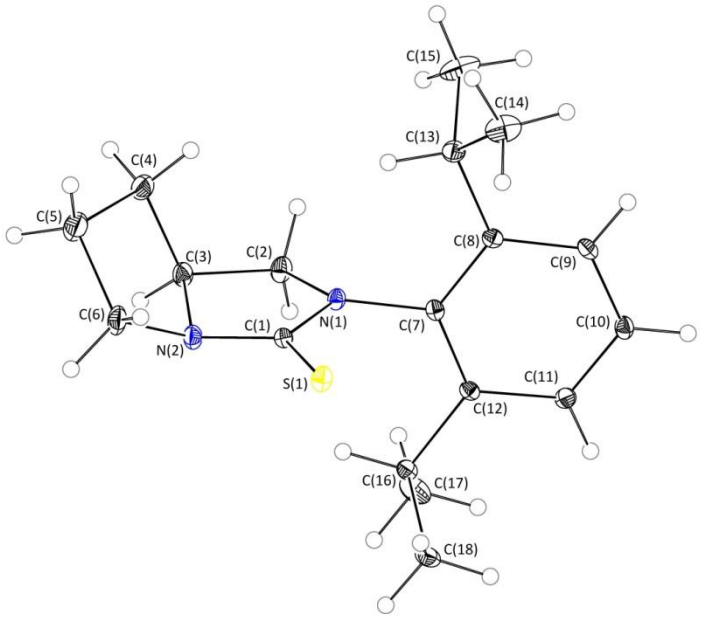


Figure 16 : Structure de la thione **128c**

Cette expérience nous montre que les sels d'azolium **120b**, **120c**, et **120e** peuvent effectivement générer les NHC correspondants. La synthèse se fait à partir des dimères ce qui prouve que ces derniers sont en équilibre avec les monomères correspondants.

II.3- Synthèse des complexes de rhodium

Nous avons vu dans le chapitre I que l'on pouvait former des complexes de rhodium à partir des ligands NHC. Ces complexes servent notamment à déterminer les propriétés stériques et électroniques des ligands carbéniques.[100]

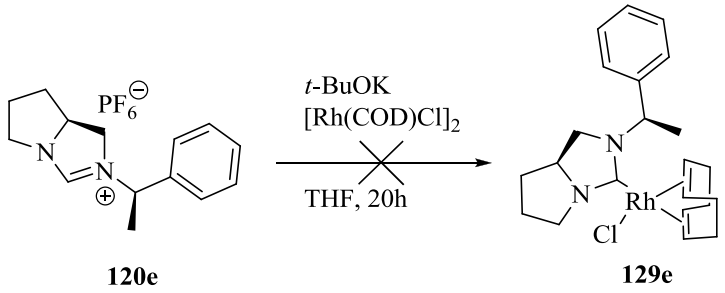
Plusieurs méthodes de synthèse ont été mises au point pour la préparation de ces composés. Les complexes peuvent être formés à partir du NHC libre si celui-ci est stable, du NHC formé « *in-situ* » à partir du sel à l'aide d'une base, ou encore à partir du dimère du NHC correspondant.

II.3.1- Résultats

Nous avons commencé notre étude par la formation de NHC « *in-situ* » par déprotonation de notre sel d'azolinium. Le sel **120e** est mis en présence de *t*-BuOK. Après 30 min. d'agitation à température ambiante, le précurseur métallique $[Rh(COD)Cl]_2$ est ajouté. Cependant, après 20h d'agitation, le complexe [Rh-NHC] n'a pas été formé (schéma 76). Nous avons ensuite appliqué les conditions récemment décrites par l'équipe de Ganter.[101] L'ajout des réactifs et du solvant a été réalisé à -78°C, puis la solution a été agitée pendant 15h à température ambiante. L'analyse par RMN ^1H nous a permis de confirmer la formation de traces de complexe désiré. Un chauffage du milieu réactionnel à 60°C n'a cependant pas amélioré la conversion de la réaction. Il est à noter que lorsque la réaction a été réalisée dans la boîte à gants avec du THF dégazé, le même résultat a été observé.

[100] a) Hermann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdweck, E. *Organomettallics*, **2006**, *25*, 2437, 2448 ; b) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 1759-1766

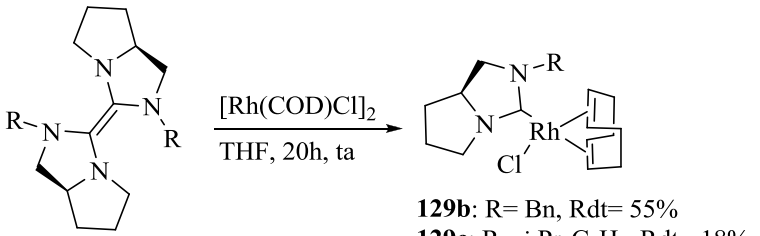
[101] Makhloufi, M.; Wahl, M.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics*, **2013**, *32*, 854-861



120e **129e**

Schéma 76

Suite à ces résultats, nous nous sommes intéressés à la synthèse des complexes de rhodium à partir des dimères de NHC précédemment obtenus. Ces derniers sont mis en solution dans du THF dégazé, dans la boîte à gants. L'ajout de $[Rh(COD)Cl]_2$ a conduit à la formation du produit attendu après 20h d'agitation à température ambiante (schéma 77). Une purification par chromatographie sur gel de silice permet d'éliminer le précurseur métallique n'ayant pas réagi, et ainsi d'obtenir les complexes purs **129b**, **129c** et **129e**.



127b, **c**, **e**

129b: R= Bn, Rdt= 55%
129c: R= *i*-$Pr_2C_6H_3$, Rdt= 18%
129e: R= (R)-MeBn, Rdt= 37%

Schéma 77

Seuls les dimères ayant réagit avec le soufre (voir II.2.2) ont été soumis à cette réaction. Les trois nouveaux complexes sont obtenus sous forme de poudres jaunes, avec des rendements de 18% à 55%. Les composés **129b** et **129e** ont pu être recristallisés. Les structures de ces complexes ont été déterminées par analyse de la diffraction des rayons X (figures 17 et 18).

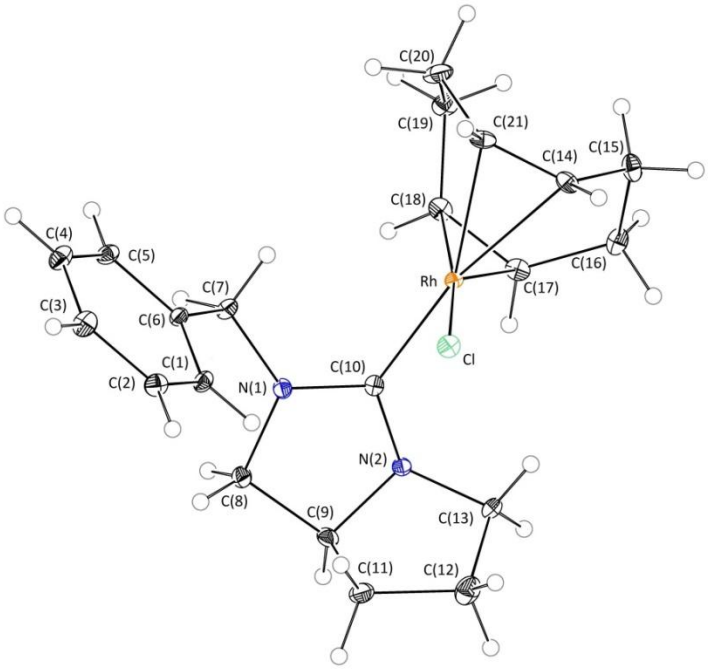


Figure 17 : Structure du complexe **129b**

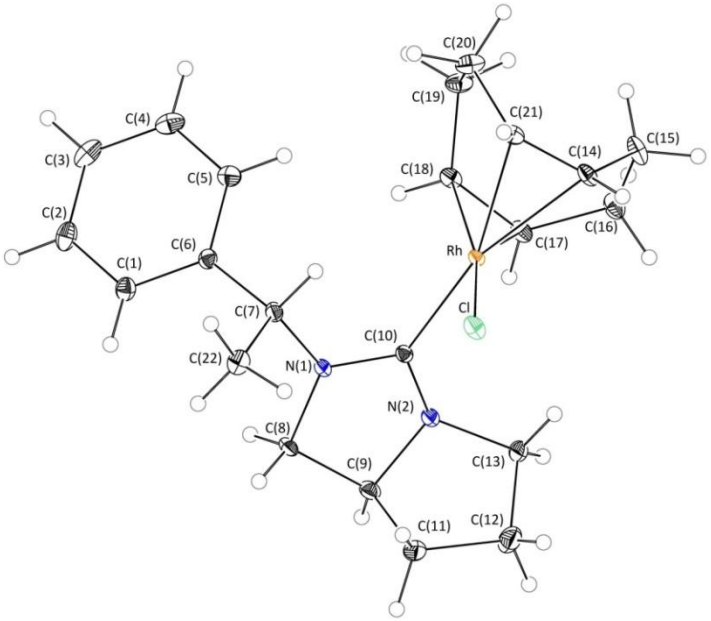
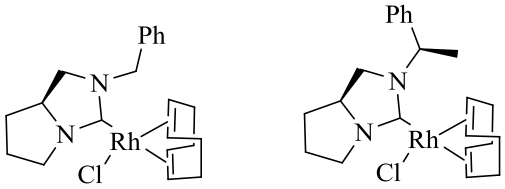


Figure 18 : Structure du complexe **129e**

III.3.2- Calcul du Volume occupé (%Vocc)

Grâce aux structures obtenues par diffraction des rayons X, nous pouvons calculer le %Vocc des complexes **129b** et **129e**. Ces résultats nous donnent des informations complémentaires concernant l'encombrement stérique de nos ligands.

Les calculs du %Vocc ont été effectués grâce à l'application en ligne mis au point par l'équipe de Cavallo.[102] La distance de la liaison Rh-NHC a été fixée à 2,10Å et le rayon de la sphère à 3,5Å.



129b **129e**

%Vocc= 26,1 %Vocc= 27,9

Figure 19 : %Vocc calculé à partir des complexes **129b** et **129e**

Si l'on compare ces valeurs à celles rapportées dans la littérature[102] (cf tableau 1, chapitre 1), nos ligands NHC ont un %Vocc assez peu élevé. Par exemple un sel d'imidazolinium disubstitués par des groupements éthyle a un %Vocc de 25,9 et de 31, 6 avec des groupements phényle.

III.4- Synthèse des NHC boranes

La synthèse de complexes comportant un carbène *N*-hétérocyclique associé à un borane, appelé NHC-borane, est une technique de caractérisation de ligands NHC. En effet, l'association d'un borane BR_3 un bon acide de Lewis, et d'un NHC, une base de Lewis, mène à la formation de complexes très stables.[103]

[102] Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 1759-1766 ; site internet: https://www.molnac.unisa.it/OMtools/SambVca-Manual.html

[103] Curran, D. P.; Solovyev, A.; Brahmi, M. M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 10294-10317

III.4.1- Rappels bibliographiques

La chimie des NHC-borane a commencé à la fin des années 1960 avec les travaux de Bittne[104] concernant le triphenylborane oxazolidin-2-ylidène. Par la suite, l'évolution de cette chimie a été plutôt lente, et s'est développée plus amplement seulement dans les années 2000. Aujourd'hui, un certain nombre de ces complexes NHC-borane a été synthétisé. Leur synthèse, à partir du sel d'azolium correspondant, est simple (schéma 78). En effet, ce dernier est déprotoné à l'aide d'une base, généralement *t*-BuOK ou NaHMDS, puis piégé à l'aide d'une source de bore, comme par exemple, BH_3.THF, $BH_3.SMe_2$ ou encore le $BF_3.Et_2O$.

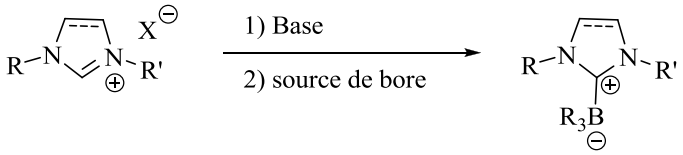


Schéma 78

Outre leur intérêt pour caractériser les carbènes, les complexes NHC-boranes ont des propriétés intéressantes en chimie organique. Ils peuvent être utilisés en chimie radicalaires et en catalyse organométallique.[103]

III.4.2- Résultats

Nous avons testé différentes conditions expérimentales pour la formation des NHC-borane. Tout d'abord, deux sources de bore ont été utilisées, une solution de borane dans le THF (BH_3.THF) et une solution de trifluorure de bore dans l'éther ($BF_3.Et_2O$).

Dans un premier temps, les essais ont été réalisés avec le sel **120b**, possédant un groupement benzyle. Ce dernier est déprotoné « *in-situ* » par le NaHMDS à froid. Les dérivés du bore sont ensuite ajoutés afin de former les complexes NHC-borane correspondant **130** et **131**. Ces deux produits ont été obtenus avec des faibles rendements de 8% (schéma 79).

[104] Bittner, G.; Witte, H.; Hesse, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *713*, 1-11

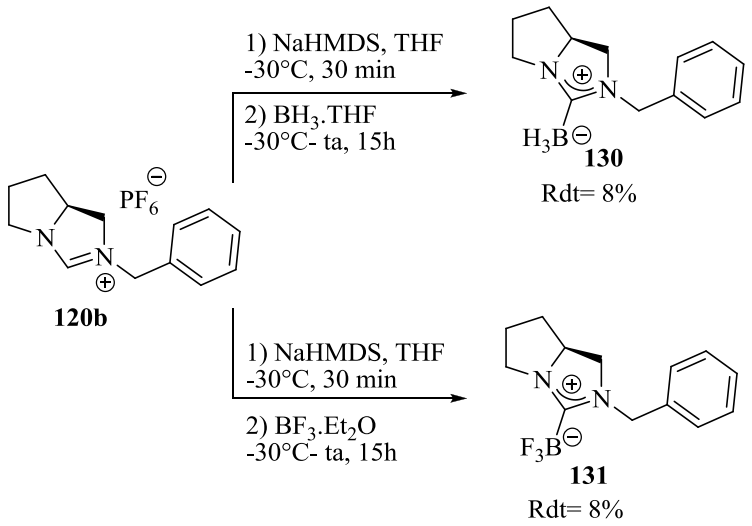


Schéma 79

Afin d'améliorer ces résultats, nous avons fait varier différents paramètres, par exemple, la nature de la base (*t*-BuOK, KHMDS ou encore *n*-BuLi), l'influence du nombre d'équivalent de base et de BH_3.THF ou $BF_3.Et_2O$ (de 1 à 3 équivalents) ainsi que la température (de -78°C à température ambiante). Cependant, ces changements n'ont pas eu d'effets positifs sur l'issu de la réaction et les résultats n'ont donc pas été améliorés. L'analyse par RMN ^{11}B du produit brut permet de voir s'il y a eu formation du produit attendu, par la présence d'un quadruplet aux alentours de 0 ppm pour les complexes BF_3 et vers -36 ppm pour les complexes BH_3. La réaction a aussi été effectuée à partir du dimère du NHC mais les mêmes résultats ont été observés.

Enfin, quelques essais ont été effectués avec le sel **120a.** Le produit attendu **132** n'a pas été observé. En revanche, nous avons pu isoler l'espèce majoritaire **133** (schéma 80). En effet, la présence de dioxyde de carbone ou d'oxygène dans le milieu réactionnel peut conduire à la formation du produit **133**, comme l'a montré l'équipe de Denk.[105]

[105] Denk, M. K.; Rodezeno, J. M.; Gupta, S.; Lough, A. J. *J. Organomet. Chem*. **2001**, 242-243

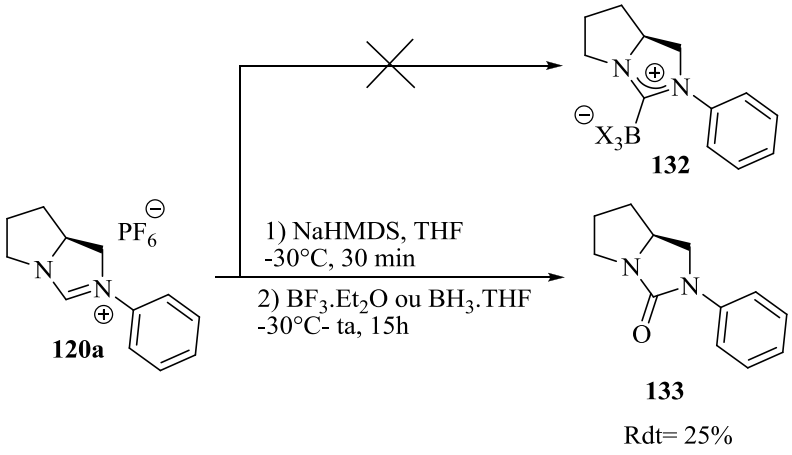


Schéma 80

III.5- Conclusion

Nous avons réussi à caractériser nos nouveaux carbènes *N*-hétérocycliques chiraux à l'aide de différentes méthodes. Nous avons tout d'abord synthétisé les dimères, puis à partir de ces derniers, nous avons pu isoler les composés soufrés correspondants, ainsi que des complexes de rhodium.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons synthétisé deux nouvelles familles de sels d'azolinium chiraux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques à partir de la L-Proline.

La première famille de sels d'azolium comporte différents substituants aromatiques sur l'atome d'azote. La deuxième famille de sels est fonctionnalisée et possède une chaîne hydroxyméthyle diversement substituée. De façon générale, la synthèse est courte, efficace et modulable. En effet, en seulement quatre étapes à partir de la L-Proline, les sels d'imidazolinium sont obtenus avec des rendements globaux allant de 5% à 75% pour la première famille et de 10% à 42% pour la seconde. De plus, la dernière étape de la synthèse a fait appel à un procédé respectant la « chimie verte », puisqu'il s'agit d'une méthode de synthèse sans solvant sous activation micro-ondes.

Différentes transformations nous ont permis de mieux caractériser la première famille de NHC. Nous avons remarqué que les NHC libres dimérisent pour former les oléfines correspondantes. L'ajout de soufre ou de rhodium permet cependant de dissocier les dimères

pour former les thiones ou les complexes de rhodium, excepté pour le sel **120a** comportant un substituant phényle.

Références bibliographiques

77. Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, Bellemin-Laponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev*. **2011**, *11*, 2705-2733

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

79. [3-]Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 4954-4955

80. Rix, D.; Labat, S.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2009**, 1989-1999

81. Aidouni, A.; Bendahou, S.; Demonceau, A.; Delaude, L. *J. Comb. Chem*. **2008**, *10*, 886-892

82. Arduengo, A. J., III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*,14523-14534

83. Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Adv. Synth. Catal*. **2002**, *344*, 749-756

84. Ogle, J. W.; Zhang, Reibenspies, J.H.; Abboud, K. A.; Miller, S. A. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 367-3680

85. Bantreil, X.; Nolan, S. P. *Nature Protocols.* **2011**, *6*, 69-77

86. Arduengo, A. J., III U.S. Patent 5,077,414, 1991

87. Jazzar, R.; Bourg, J.-B.; Dewhursy, R. D.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3492-3499

88. Kuhn, K. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2075-2077

89. Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263-1264

90. Shen, X.-B.; Gao, T.-T.; Lu, J.-M.; Shao, L.-X. *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 497-501

91. Deetlefs, M.; Seddon, K. S. *Green. Chem.* **2003**, *5*, 181-86

92. Aupoix, A.; Pégot, B.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 1352-1356

93. Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. V. *Chem. Commun.* **2006**, 2176-2178

94. List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590

95. Aupoix, A. Thèse de doctorat de l'université Paris-Sud, 20 septembre 2010

96. Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1978**, *51*, 1869-1873

97. Tapu, D.; Dixon, D. A.; Roe, C. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3385-3407

98. a) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res*. **1999**, *32*, 913-921 ; b) Trzhtsinskaya, B. V.; Abramova, N. D. *Sulfur Reports*, **1991**, *10*, 389-430 ; c) Kuhn, N.; Al-Sheikh, A. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 829-857

99. Pour des exemples récents: a) Zhang, J.; Qin, X.; Fu, J.; Wang, X.; Su, X.; Hu, F.; Jiao, J.; Shi, M. *Organometallics*. **2012**, *31*, 8275-8282 ; b) Makhloufi, A.; Wahl, M.; Frank, W.; Ganter; G. *Organometallics*, **2013**, *32*, 854-861

100. a) Hermann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdweck, E. *Organomettallics*, **2006**, *25*, 2437, 2448 ; b) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 1759-1766

101. Makhloufi, M.; Wahl, M.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics*, **2013**, *32*, 854-861

102. Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 1759-1766 ; site internet: https://www.molnac.unisa.it/OMtools/SambVca-Manual.html

103. Curran, D. P.; Solovyev, A.; Brahmi, M. M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 10294-10317
104. Bittner, G.; Witte, H.; Hesse, G. *Justus Liebigs Ann. Chem*. **1968**, *713*, 1-11
105. Denk, M. K.; Rodezeno, J. M.; Gupta, S.; Lough, A. J. *J. Organomet. Chem*. **2001**, 242-243

Chapitre III : Application des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction d'addition conjuguée

Depuis l'isolement du premier carbène *N*-hétérocyclique par Arduengo, l'utilisation de ce dernier en catalyse organométallique n'a pas cessé de croître. En effet, de nombreux groupes de recherche travaillent sur les applications des NHC comme ligands pour la formation de complexes métalliques.

Dans le but d'évaluer nos NHC en tant que ligands en catalyse organométallique, nous nous sommes intéressés à la réaction d'addition conjuguée sur des cétones cycliques α,β-insaturées, plus particulièrement pour la formation de centres quaternaires.

I- Rappels bibliographiques

I.1- Généralités

La réaction d'addition conjuguée est l'une des plus importantes réactions pour former des liaisons carbone-carbone. Elle met en jeu un nucléophile et un dérivé carbonylé α,β-insaturé. Cette transformation représente un défit majeur en synthèse organique, dû au contrôle de la régiosélectivité. En effet, l'addition d'un nucléophile tel qu'un organométallique sur une cétone α,β-insaturée peut conduire à deux produits. Le composé **134** possède deux carbones électrophiles, tous deux susceptibles d'être attaqués par un nucléophile. L'addition du réactif sur le carbone de la fonction carbonyle, appelée addition 1,2, mène à la formation de l'alcool **135** alors que l'addition sur le carbone éthylénique de l'alcène conjugué, appelée addition 1,4, fournit la cétone saturée **136** (schéma 81).

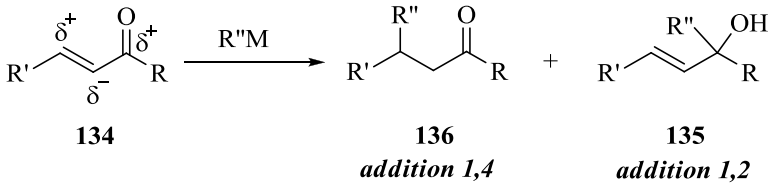


Schéma 81

La régiosélectivité de la réaction dépend du nucléophile utilisé. Les réactifs communément employés sont les organozinciques (M= Zn), les organomagnésiens (M= Mg), les organoaluminium (M= Al) et les organolithiens (M=Li). Du fait de l'électronégativité du zinc, l'addition de ces dérivés se fait en faveur de l'addition-1,4, contrairement aux dérivés du magnésium, de l'aluminium et du lithium qui favorisent une addition 1,2. En effet, ces derniers sont des nucléophiles plutôt « durs» et vont réagir avec le site électrophile dur du substrat. Les organozinciques, quant à eux, sont des nucléophiles plutôt « mous», et réagissent donc sur le carbone éthylénique de l'alcène conjugué (figure 20).

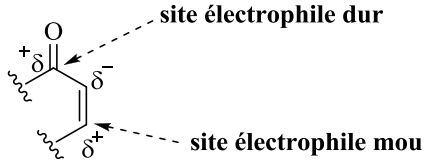


Figure 20 : Représentation des sites électrophiles d'une cétone α,β-insaturée

En 1951, Kharasch[106] a découvert que l'ajout d'une quantité catalytique de cuivre permettait de favoriser l'addition 1,4. L'addition du bromure de méthyle magnésium sur l'isophorone **137** en présence de 1 mol% de CuCl conduit à la formation du produit d'addition conjuguée **138** avec une très bonne régiosélectivité puisque l'on observe seulement 8% de produit d'addition 1,2 **139** (schéma 82).

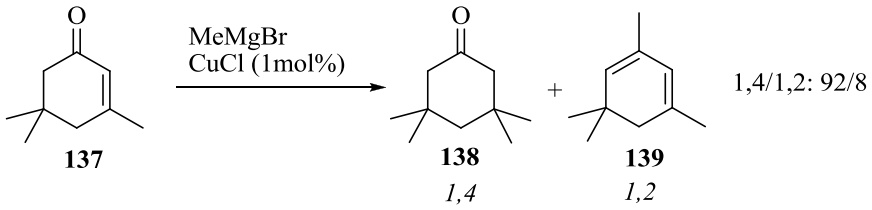


Schéma 82

Cette découverte a marqué le début du développement de la chimie du cuivre, et de son utilisation dans la réaction d'addition conjuguée.

I.2- Addition conjuguée catalysée au cuivre

I.2.1- Mécanisme général

De nombreuses études concernant le mécanisme de la réaction d'addition conjuguée ont été rapportées. En 1997, l'équipe de Feringa[107] a proposé un mécanisme pour l'addition d'organozinciques sur la cyclohexènone, suivis des travaux d'Alexakis[108] et de Piarulli.[109] Le mécanisme décrit ci dessous a été proposé par Alexakis (schéma 83). La source de cuivre (II) (ici un carboxylate) est d'abord réduite par R_2Zn, pour former l'espèce de cuivre I **A**. Après l'ajout de l'énone, l'addition d'un deuxième équivalent de zincique conduit à la formation du cuprate **B**, dans laquelle le zinc est coordiné à l'oxygène du carbonyle. Ensuite un complexe π va former l'intermédiaire **C**. Il s'en suit une addition oxydante du cuivre sur la position β de la cétone pour donner l'espèce de cuivre (III) **D**. Le groupement R est ensuite transféré lors de

[106] Kharasch, M. S.; Tawney, P.O. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, *63*, 2308-2316
[107] Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620-2623
[108] Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 5262-5263
[109] Gallo, E.; Ragaini, F.; Bilello, L.; Cenini, S.; Gennari, C.; Piarulli, U. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2169-2176

l'élimination réductrice pour conduire à l'énolate de zinc **E**. Enfin, le cuivre est relargué pour commencer un nouveau cycle catalytique.

L'addition de réactif de Grignard a aussi été décrite par Feringa *et al.*[110]

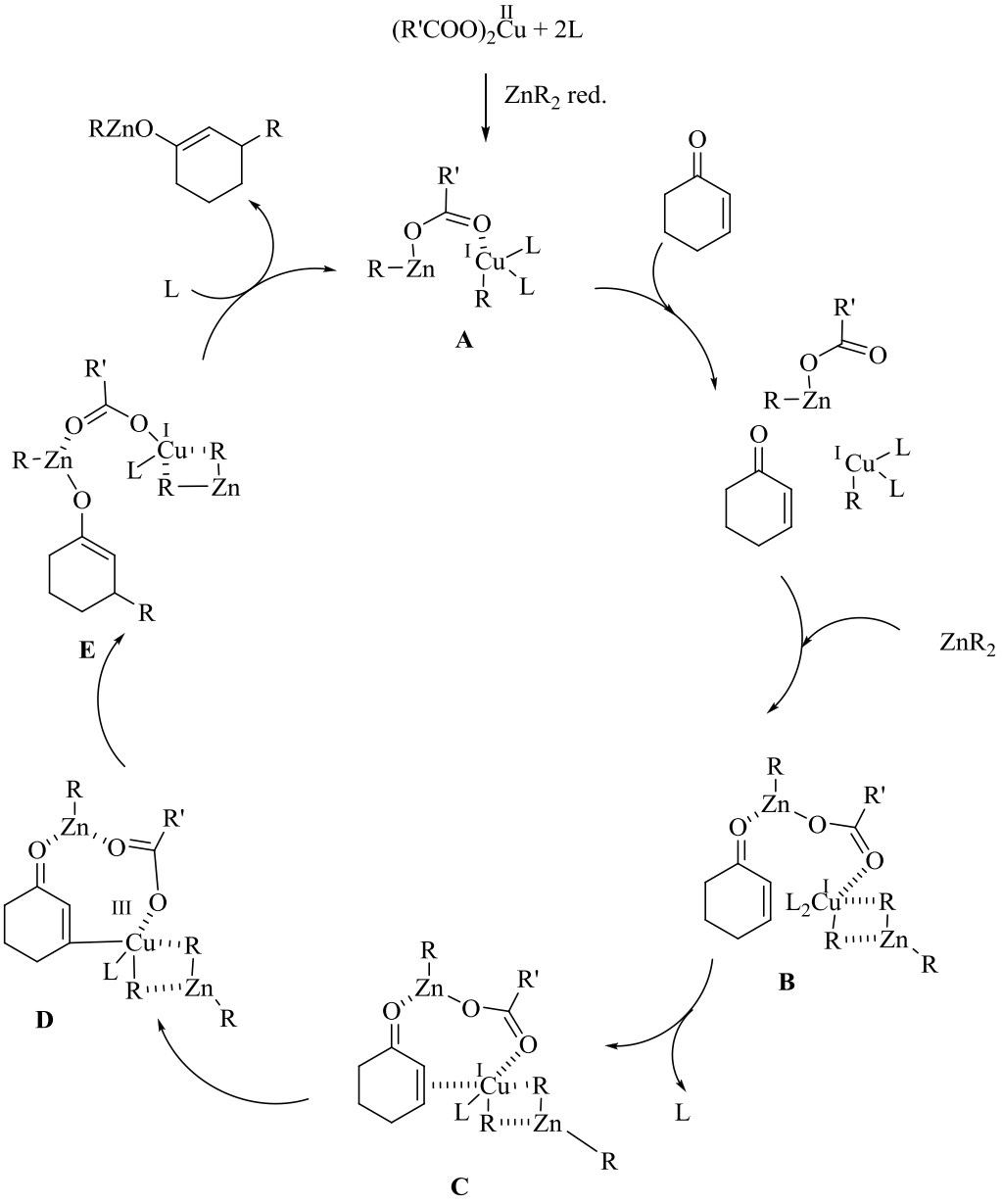


Schéma 83

[110] Harutyunyan, S. R.; Lopez, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Pena, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103-9118

I.2.2- Source de nucléophiles

I.2.2.1- Organozinciques

Les organozinciques n'ont pas été les premiers réactifs utilisés dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre, mais ils demeurent, cependant, les réactifs les plus employés. Le premier exemple a été rapporté en 1993 par Alexakis.[111] Depuis, les organozinciques ont été très utilisés en combinaison principalement avec des ligands phosphorés. Leur faible réactivité conduit à des réactions régiosélectives en faveur de l'addition 1,4. Leur tolérance vis-à-vis de nombreuses fonctions organiques représente un autre atout majeur de cette classe de nucléophile. En contrepartie, peu de ces réactifs sont commerciaux, et leur faible réactivité entraine des temps de réaction souvent assez longs (même en les utilisant en excès) et limite leur utilisation à des substrats simples et peu encombrés.

I.2.2.2- Organoaluminium

Les organoaluminiums apparaissent comme une alternative aux organozinciques, du fait de leur meilleure réactivité. Les temps de réaction sont moins longs et, en général, un équivalent de réactif suffit à mener à bien la réaction d'addition conjuguée. De plus, étant un meilleur acide de Lewis que le zinc, les dérivés de l'aluminium peuvent réagir avec des substrats plus complexes et plus encombrés, notamment dans le cas de la formation de centres quaternaires. Cependant, comme pour les zinciques, leur disponibilité commerciale est restreinte.

I.2.2.3- Réactifs de Grignard

Bien que le premier exemple de réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre ait été rapporté avec un réactif de Grignard, son application a été moins développée. Leur très bonne réactivité conduit à la fois au produit d'addition 1,4 et au produit d'addition 1,2 non désiré. Cependant, cette forte réactivité permet de diminuer considérablement les temps de réaction. De plus, ils peuvent être facilement synthétisés avec une grande variété de substituants, contrairement aux deux réactifs précédents.

[111] Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron : Asymmetry*. **1993**, *4*, 2427-2430

I.3- Addition conjuguée asymétrique

I.3.1- Induction asymétrique

I.3.1.1- Utilisation d'auxiliaires chiraux

Il existe différentes méthodes pour induire la stéréosélectivité dans la réaction d'addition conjuguée. La première consiste à employer des auxiliaires chiraux fixés sur le substrat.[112] On parle de réaction d'addition conjuguée diastéréosélective. L'auxiliaire chiral peut être porté à différentes positions sur le substrat, sous forme de différentes fonctions chimiques, telles que des esters, des amides… Parmi les nombreux auxiliaires chiraux synthétisés, ceux d'Helmchen[113], de Mukaiyama[114] et d'Oppolzer[115] sont les plus utilisés (figure 21). Ces espèces ont permis de développer des réactions d'addition conjuguée avec d'excellents excès diastéréoisomériques, jusqu'à 99%.

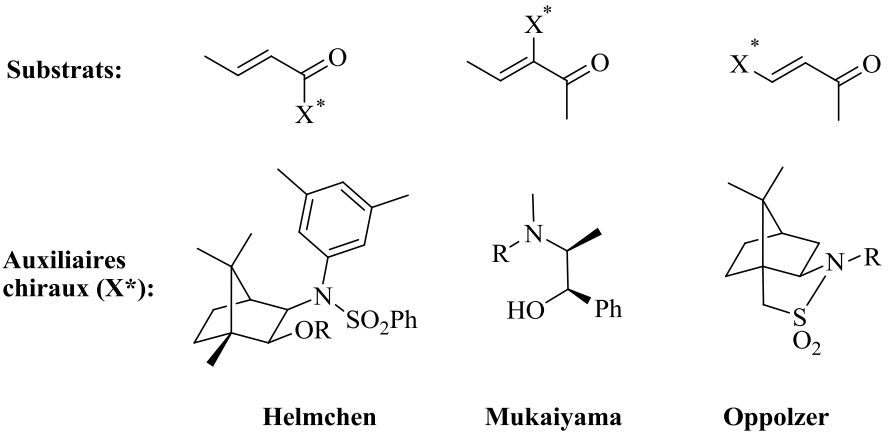


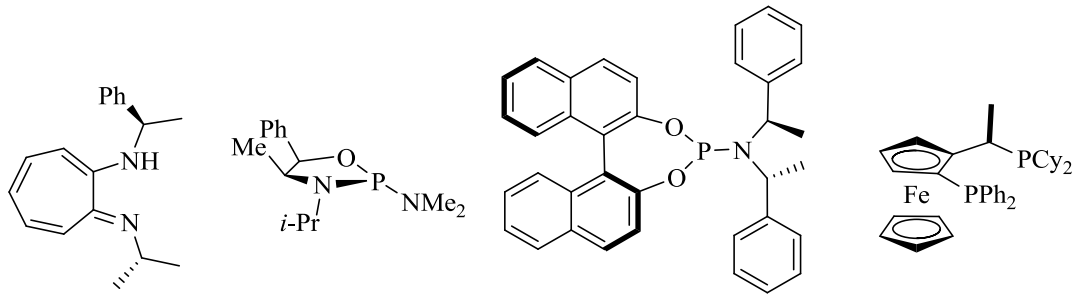
Figure 21

Malgré leur efficacité, les auxiliaires chiraux possèdent des inconvénients comme leur utilisation en quantité stœchiométrique et l'étape de clivage finale. Dès la fin des années 1980, leur utilisation est délaissée au profit de la version catalytique employant des ligands chiraux.

[112] Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806
[113] Helmchen, G.; Wegner, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6047-6050
[114] Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 913-916
[115] Opolzer, W. *Tetrahedron*. **1987**, *4*, 1969-2004

I.3.1.2- Utilisation de ligands chiraux

La deuxième méthode pour induire la stéréosélectivité dans la réaction d'addition conjuguée est l'emploi de ligands chiraux. Leur utilisation a commencé réellement à se développer à partir de 1988, lorsque Lippard[116] a rapporté le premier exemple de réaction d'addition conjuguée énantiosélective d'un réactif de Grignard catalysée au cuivre avec le ligand **140** (figure 22). En 2004, Feringa[117] a prouvé l'efficacité des ligands diphosphines, **141**. En effet, d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 90% ont été obtenus. L'addition conjuguée d'organozinciques a, quant à elle, plutôt été décrite avec des ligands phosphorés. Le premier exemple d'addition énantiosélective catalytique a été rapporté par l'équipe d'Alexakis en 1993.[111] L'induction asymétrique observée en utilisant le ligand **142** est modérée (ee= 32%). En 1997, Feringa[118] a décrit la synthèse du ligand phosphoramidite **143** qui s'est révélé très efficace dans la réaction d'adition conjuguée, puisque des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% ont été obtenus.



140
Lippard (1988)
Rdt= 94%
ee= 14%

142
Alexakis (1993)
Rdt= 70%
ee=32%

143
Feringa (1997)
Rdt= 94%
ee= 98%

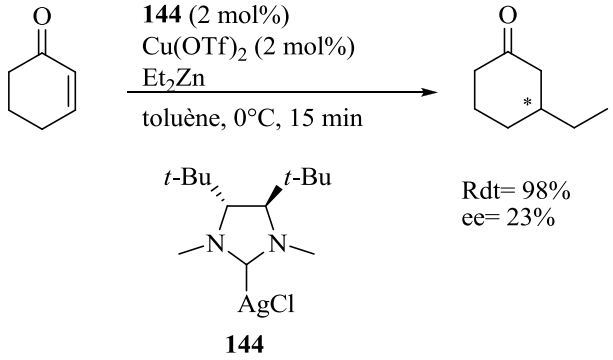
141
Feringa (2004)
Rdt= 94%
ee= 90%

Figure 22

Bien que les ligands phosphorés se soient révélés actifs et efficaces, une autre classe de ligands apparait prometteuse pour la réaction d'addition conjuguée, les carbènes *N*-hétérocycliques. En 2001, Woodward[119] a découvert qu'un NHC pouvait jouer le rôle de ligand dans cette réaction, et avait pour effet une forte accélération de la vitesse de réaction.

[116] Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 3175-3182
[117] Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Ferringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 12784-12785
[118] Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1997**, *36*, 2620-2623
[119] Fraser, P. K.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2747-2749

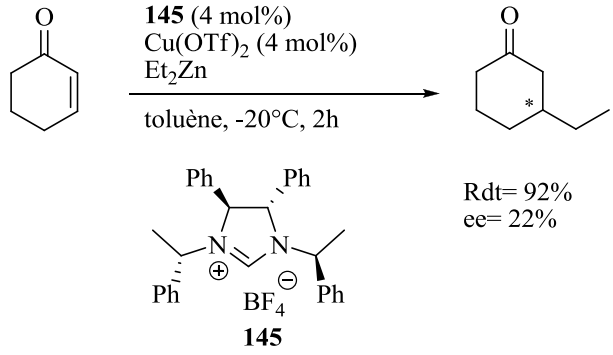
La même année Roland[120] et Alexakis[121] ont rapporté les premiers exemples de réaction d'addition conjuguée énantiosélective mettant en jeu un ligand NHC (schéma 84). En effet, Roland a montré que le carbène d'argent **144** a un effet d'accélération de vitesse de réaction très important puisqu'une conversion totale est obtenue après seulement 15 minutes.



144

Schéma 84

Alexakis a observé le même phénomène. Parmi les différents sels d'azolium testés, le sel **145** s'avère être le plus approprié, malgré l'excès énantiomérique modéré obtenu (schéma 85).



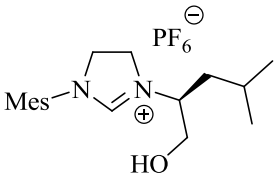
145

Schéma 85

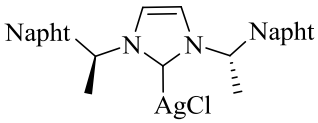
De nombreux groupes de recherche ont par la suite préparé de nouvelles familles de NHC donnant d'excellents résultats dans la réaction d'addition conjuguée sur des énones

[120] Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2087-2089
[121] Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083- 2086

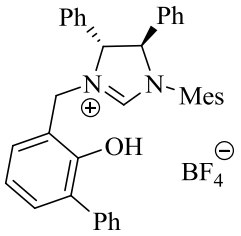
disubstituées (figure 23). Le groupe de Mauduit[122] a, par exemple, développé le sel **146** comportant une fonction hydroxyle permettant d'accéder au produit d'addition conjuguée avec une excellente induction asymétrique. Roland et Alexakis[123] ont montré que le carbène d'argent **147** était un très bon ligand pour cette réaction. Le sel **148** décrit par Katzuki *et al.*[124], a aussi été performant, puisque d'excellents rendement et ee ont été obtenus.



146
Mauduit (2005)
conv>99%
ee= 93%



147
Roland et Alexakis (2005)
Rdt= 95%
ee= 93%



148
Katzuki (2009)
Rdt= 95%
ee= 97%

Figure 23

Depuis quelques années, plusieurs groupes de recherche s'intéressent à l'addition conjuguée sur des substrats trisubstitués pour la formation des centres quaternaires.

I.3.2- Formation de centre quaternaire catalysée par des complexes [Cu-NHC]

La formation de centres quaternaires est un défit en chimie organique. En effet, l'addition sur une double liaison trisubstituée est rendue difficile par le manque de réactivité ainsi que par l'encombrement stérique. Différentes méthodes ont été envisagées pour mener à bien cette transformation. L'emploi d'un acide de Lewis permet d'activer l'énone et ainsi rendre la position β plus électrophile. L'utilisation de substrat activé à l'aide de groupement électroattracteur facilite aussi cette réaction. L'addition d'un nucléophile fort, tel que le réactif de Grignard, peut améliorer la réactivité du système, mais nécessite un contrôle de la

[122] Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5237-5254
[123] Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangenay, P.; Alexakis, A. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5672-5695
[124] Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 4741-4743

régiosélectivité. Dans les années 2000, de nouveaux ligands sont apparus et permettent de contrôler la régiosélectivité (addition 1,4 versus addition 1,2) ainsi que l'énantiosélectivité.[125]

En 2006, le groupe d'Hoveyda a rapporté, pour la première fois, l'utilisation de NHC dans la réaction d'addition conjuguée de dialkylzinc sur des énones non activées (schéma 86).[126] Le complexe [Ag-NHC] **149** (plus facile à manipuler) est utilisé sous sa forme dimère, en présence de triflate de cuivre (II). L'addition de diéthylzinc ou de diphénylzinc sur l'énone **150** conduit à la formation des produits **151** et **152** avec d'excellents excès énantiomériques. Cette réaction a été appliquée avec succès à différents groupements R (alkyle, alcényle, alcynyle) et des énones cycliques de 6 à 8 chaînons différemment substituées (Me, Et, Ph…).

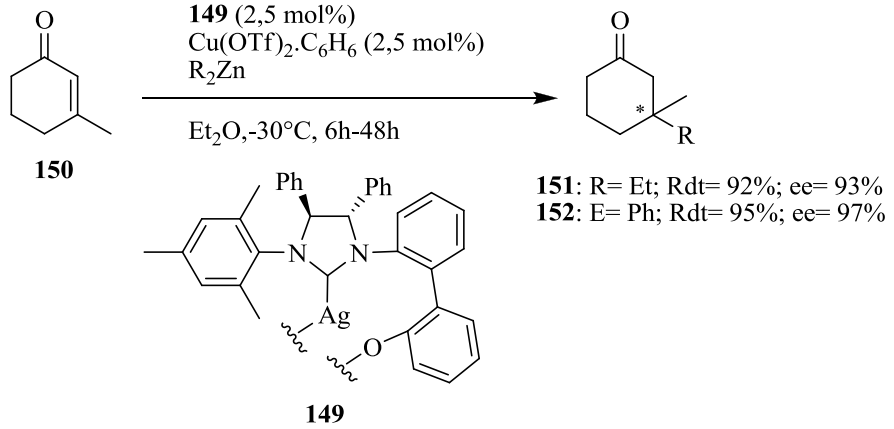


Schéma 86

La même année, Alexakis et Mauduit[127] ont rapporté une étude sur la réaction d'addition de réactif de Grignard en présence de ligands NHC. Les auteurs ont comparé l'efficacité de trois types de NHC différents, dans la réaction d'addition du bromure d'éthylmagnésium sur la méthylcyclohexénone en présence de $Cu(OTf)_2$. Les résultats ont montré que le ligand **153**, dont la chiralité est portée par les substituants sur les atomes d'azote, était le moins efficace puisqu'un excès énantiomérique de seulement 17% est observé contre 68% pour le ligand **154** et 61% pour le ligand **155** (schéma 87). Les carbènes possédant un axe de symétrie C_2 avec une chiralité portée sur le cycle, ainsi que les carbènes possédant

[125] (a) Alexakis, A.; Vuagnoux-d'Augustin, M.; Martin, D.; Kehrli, S.; Palais, L.; Hénon, H.; Hawner, C. *Chimia*. **2008**, *62*, 461-464 ; (b) Howner, C.; Alexakis, A. *Chem.Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306
[126] Lee, K.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 7182-7184
[127] Martin, D.; Kehrli, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 8416-8417

un groupement chélatant semblent donc être de meilleurs ligands pour la réaction d'addition conjuguée.

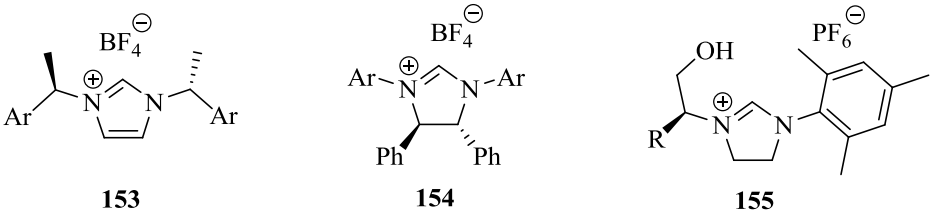


Schéma 87

Des études ont prouvé que le ligand offrant les meilleurs résultats était celui comportant un groupement *tert*-butyle, **155a** (schéma 88). Les mêmes auteurs ont récemment rapporté une étude plus complète confirmant ainsi ces résultats.[128]

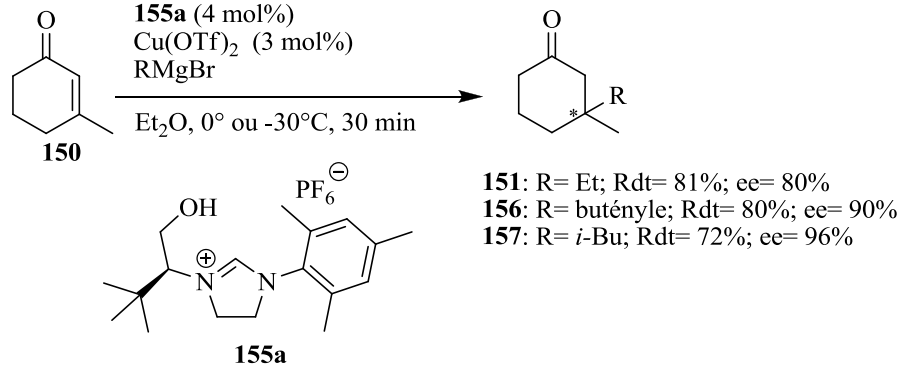


Schéma 88

En 2007, Hoveyda[129] a décrit la synthèse de nouveaux ligands NHC bidentes comportant un groupement sulfonyle. Utilisé sous forme de dimère d'argent, le ligand **158** offre de bonnes énantiosélectivités pour l'addition de divers zinciques sur l'énone **159** trisubstituée (schéma 89).

[128] Kehrli, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 9890-9904
[129] Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097-1100

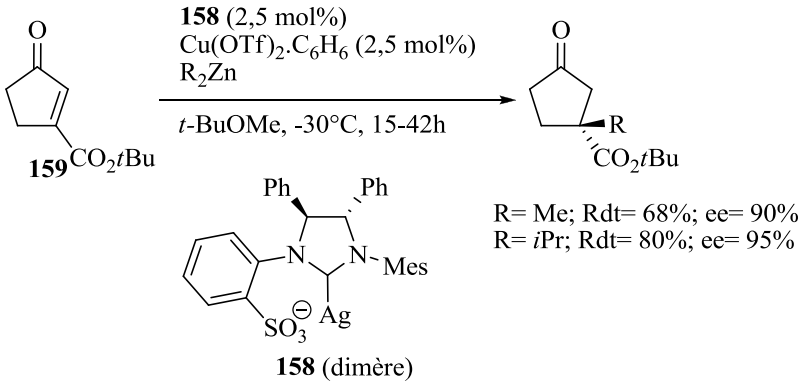


Schéma 89

Peu après, le même groupe[130] a rapporté l'utilisation d'un ligand dérivé de **160**. Ce nouveau ligand possède un groupement phényle en moins (schéma 90). L'addition du triéthylaluminium sur diverses cyclopentènones en présence du carbène d'argent **160** a conduit à la formation du produit attendu avec d'excellentes énantiosélectivités (ee= 96%). L'utilisation de ce ligand a aussi été appliquée avec succès à d'autres cyclopentènones ainsi qu'une variété de trialkylaluminium.

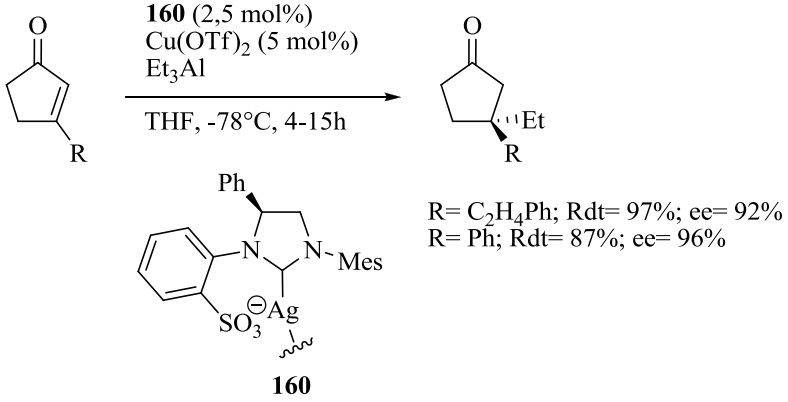


Schéma 90

En 2008, Tomioka *et al.* ont décrit la synthèse de nouveaux sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques (schéma 91).[131] En se basant sur les précédents travaux rapportés par Alexakis et Mauduit,[127] le groupe a choisi de synthétiser des ligands NHC possédant un axe de symétrie C_2, avec une chiralité portée sur l'hétérocycle. Les meilleurs résultats ont été

[130] May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362
[131] Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4578-4581

obtenus avec le ligand **161** comportant des groupements méthoxy sur les substituants phényle (ee> 80%). Les auteurs ont remarqué une baisse de l'énantiosélectivité et de la régiosélectivité lorsque les groupements phényle sont substitués avec des alkyles. L'addition de divers réactifs de Grignard, plus ou moins encombrés, a conduit à de bons résultats.

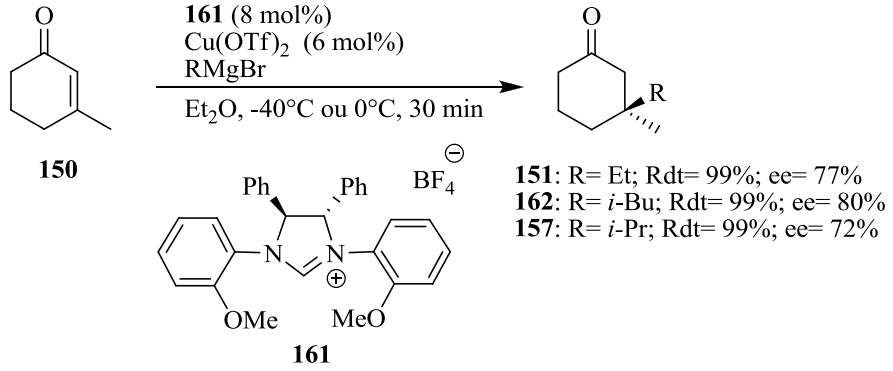


Schéma 91

II- Résultats

Dans le chapitre précédent nous avons présenté la synthèse de deux familles de sels d'azolinium, dérivés de la L-Proline. La formation de centre quaternaire par addition conjuguée de réactif de Grignard catalysée par un complexe [Cu-NHC] étant peu décrite dans la littérature, notre objectif a été d'évaluer l'efficacité de nos NHC en tant que ligands pour cette transformation. Ces derniers ont aussi été testés sur un substrat plus simple, la cyclohexènone, afin de comparer leurs activités.

II.1- Applications des sels d'azolinium

II.1.1- Formation de centre quaternaire

Nous avons choisi la 3-méthylcyclohexènone comme substrat et le bromure d'éthylmagnésium comme réactif de Grignard pour nos études préliminaires (schéma 92).

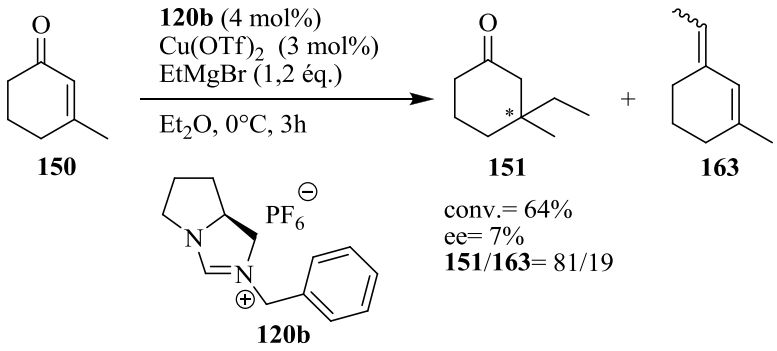


Schéma 92

Nous avons, dans un premier temps, repris les conditions expérimentales décrites par Alexakis et Mauduit.[128] Le sel **120b** est mis en présence du triflate de cuivre dans l'Et_2O, avant l'addition du réactif de Grignard à 0°C. Le substrat, dilué dans de l'Et_2O, est ensuite additionné lentement à la solution (15 minutes). Dans ces conditions, le produit majoritairement formé est le produit d'addition conjuguée **151** avec un faible excès énantiomérique de 7%. La formation du produit **163**, issue de l'addition 1,2 suivie d'une déshydratation, est aussi observée.

Suite à ce résultat préliminaire, nous avons décidé d'optimiser les conditions réactionnelles avec le ligand **120b**. L'influence de divers paramètres expérimentaux a été étudiée, afin d'améliorer au mieux ce résultat.

II.1.1.1- Influence du solvant, de la quantité de réactif de Grignard et du mode opératoire.

Nous avons débuté nos études d'optimisation en évaluant l'influence du solvant ainsi que la quantité de réactif de Grignard et le mode opératoire utilisé (schéma 93, tableau 9).

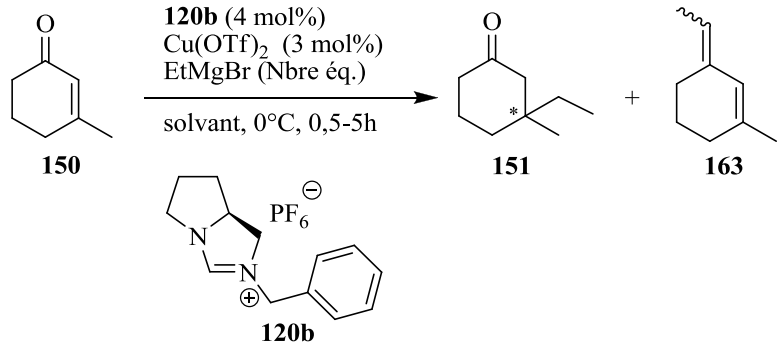


Schéma 93

Entrée	Solvant	EtMgBr (Nbre éq.)	Conv. (%)[a]	151/163 [a]	ee (%)[b]
1	Et_2O	1,2	90	76/24	6
2	THF	1,2	50	68/32	0
3	Et_2O	2	100	93/7	9
4	Et_2O	2,4	100	82/18	11
5[c]	Et_2O	2	94	23/77	8
6[d]	Et_2O	2	100	88/12	2

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale
c) addition du substrat sur 1h
d) addition inverse : le réactif de Grignard est additionné sur le substrat

Tableau 9

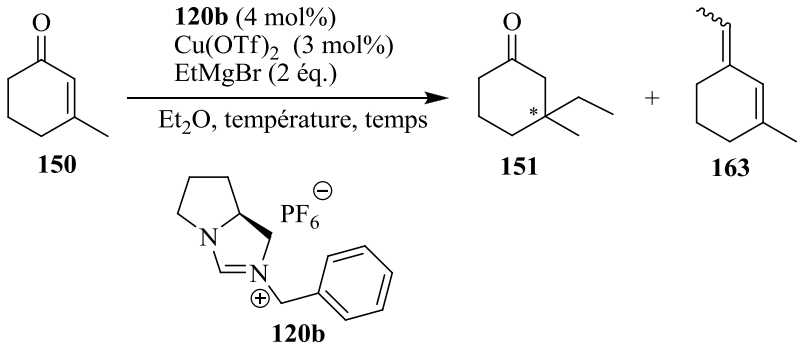
Nous avons effectué la réaction dans deux solvants : l'éther (entrée 1) et le THF (entrée 2). La régiosélectivité en faveur du produit d'addition 1,4 et la conversion sont meilleures dans l'éther. Ce résultat est en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature.

D'autre part, l'utilisation de deux équivalents de réactif de Grignard semble la plus appropriée (entrée 3). En effet, une conversion totale et une très bonne régiosélectivité ont été obtenues en seulement 30 min.

De plus, lorsque la cétone est additionnée très lentement (sur 1h), la régiosélectivité est totalement inversée (entrée 5). Enfin, si le substrat est additionné avant le réactif de Grignard, l'énantiosélectivité devient quasiment nulle (entrée 6).

II.1.1.2- Influence de la température et d'une base

Nous avons poursuivi nos études en évaluant l'influence de la température ainsi que la présence d'une base sur la régiosélectivité et sur l'énantiosélectivité (schéma 94, tableau 10).



120b

Schéma 94

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conv. (%)[a]	151/163[a]	ee (%)[b]
1	0	0,5	100	93/7	9
2[c]	0	0,5	100	88/12	3
3	-20	3	100	95/5	5
4	-30	2	100	100/0	3
5	-60	3	92	96/4	6

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale
c) avec *n*-BuLi (4 mol%)

Tableau 10

L'ajout d'une base (*n*-BuLi) au préalable pour la déprotonation du sel d'azolinium n'est pas nécessaire, bien au contraire. Son influence est négative, puisqu'une légère baisse de la régiosélectivité et de l'induction asymétrique a été observée (entrée 2).

Une baisse de la température jusqu'à -30°C a pour effet d'améliorer la proportion de produit d'addition 1,4. En effet, à cette température (entrée 4), on observe une régiosélectivité totale en faveur du produit attendu, cependant avec une baisse de l'énantiosélectivité. Ces résultats ne sont pas améliorés en baissant encore la température jusqu'à -60°C (entrée 5).

II.1.1.3- Influence de la source de cuivre et du ratio cuivre/ligand

Nous avons ensuite fait varier la source de cuivre, ainsi que le ratio entre le ligand NHC et le métal (schéma 95, tableau 11).

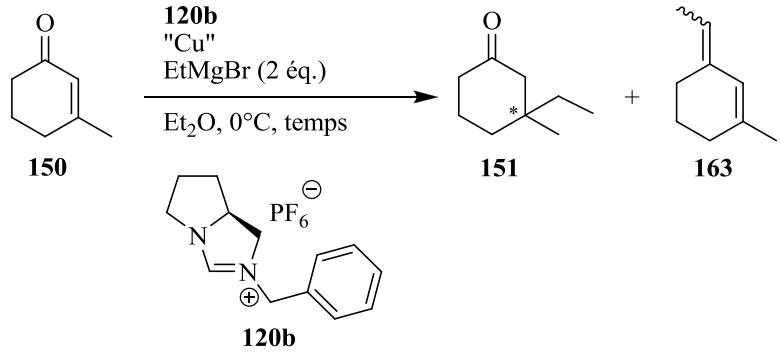


Schéma 95

Entrée	« Cu »	L (mol%)	Cu (mol%)	L/Cu	Temps (h)	Conv. (%)[a]	151/163[a]	ee (%)[b]
1	-	4	-	-	0.5	100	0/100	0
2	$Cu(OTf)_2$	-	3	-	0.5	100	63/37	0
3	$Cu(OTf)_2$	4	3	1,3	0,5	100	93/7	9
4	$Cu(OTf)_2$	6,6	5	1,3	3	98	91/9	8
5	$Cu(OTf)_2$	8	3	2,6	4,5	94	93/7	12
6	CuTC	4	3	1,3	0,5	100	95/5	0

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 11

La présence du sel de cuivre est importante pour le fonctionnement du système catalytique. En effet, en absence de celui-ci, seule la formation du produit d'addition 1,2 a été observée (entrée 1). De plus, la présence du ligand permet d'augmenter le ratio entre le produit d'addition 1,4 et 1,2 (entrées 2 et 3) puisqu'en l'absence du sel **120b**, on observe seulement 63% de produit désiré **151**.

L'utilisation de 4 mol% de ligand et de 3 mol% de triflate de cuivre $Cu(OTf)_2$ conduit à une très bonne régiosélectivité et à un excès énantiomérique de 9% (entrée 3). En revanche,

les résultats montrent que multiplier par 1,6 la quantité de ligand et de cuivre, tout en gardant un ratio L/Cu de 1,3 (entrée 4), n'a pas d'influence sur l'issue de la réaction. Une légère augmentation de l'excès énantiomérique a été observée quand la proportion de ligand par rapport au cuivre a été doublée (entrée 5).

Enfin la source de cuivre utilisée a son importance. En effet, l'emploi de CuTC (entrée 6), conduit à la formation du produit avec une très bonne régiosélectivité mais sous forme racémique.

II.1.1.4- Influence de la nature du sel précurseur de NHC

Pour terminer nos études, nous avons évalué l'ensemble des sels d'azolinium de la première famille. Pour cela, nous avons repris les conditions optimales déterminées auparavant, qui sont celles rassemblées sur le schéma 96.

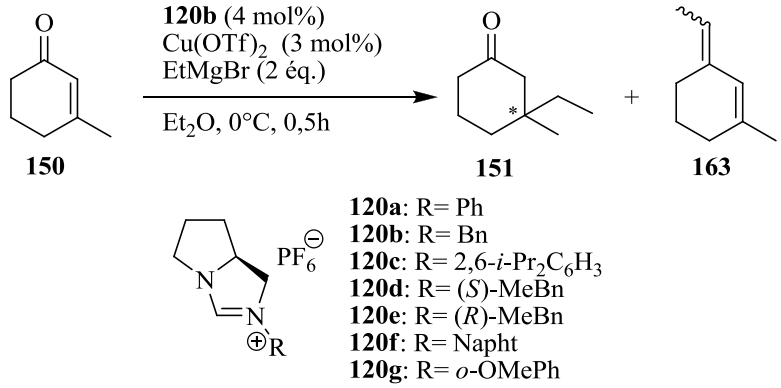


Schéma 96

Entrée	L	Conv. (%)[a]	151/163[a]	ee (%)[b]
1	**120a**	93	28/72	9
2	**120b**	100	93/7	9
3	**120c**	93	61/39	7
4	**120d**	100	93/7	3
5	**120e**	100	91/9	0
6	**120f**	100	87/13	20
7	**120g**	97	27/73	11

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 12

Le sel précurseur **120b** (entrée 2) offre une bonne régiosélectivité de 93/7 malgré une faible induction asymétrique (ee= 9%). Le sel **120f** (entrée 6) possédant un groupement naphtyle conduit à une meilleure induction asymétrique (ee= 20%), avec une régiosélectivité un peu inférieure. Les ligands **120d** et **120e** possédant un centre stéréogène supplémentaire ne donnent pas de meilleurs résultats. Nous pouvons aussi remarquer que les ligands **120a** (entrée 1) et **120g** (entrée 7), possédant tous les deux un groupement phényle, mènent à une inversion de la régiosélectivité. En effet, celle-ci est d'environ 30%, dans les deux cas, en faveur du produit **151**.

Après évaluation de tous les ligands, nous pouvons conclure que les ligands **120b** et **120f** donnent les meilleurs résultats en termes de régiosélectivité et d'énantiosélectivité.

II.1.2- Formation de centres tertiaires

Afin de compléter nos études, les sels d'azolinium **120** ont été également évalués en tant que ligands dans la réaction d'addition conjuguée avec la cyclohexènone. Pour cela, nous avons repris les conditions optimales déterminées précédemment, et seuls les sels les plus prometteurs **120b** et **120f** ont été employés.

II.1.2.1- Avec un réactif de Grignard

Nous avons tout d'abord évalué nos sels d'azolinium synthétisés dans la réaction d'addition du bromure d'éthylmagnésium sur la cyclohexènone **150** (schéma 97).

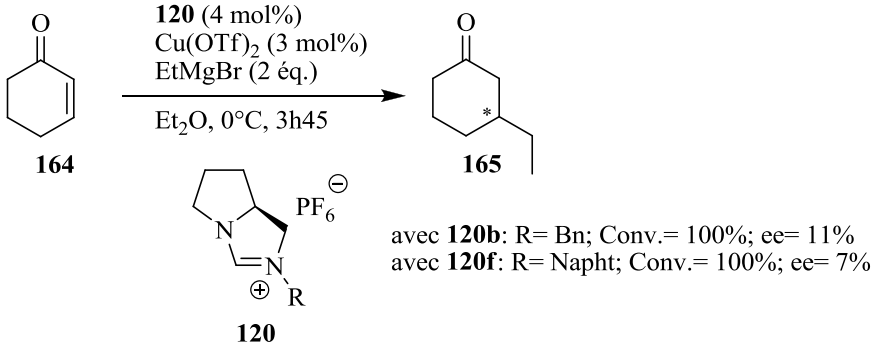


Schéma 97

Nous avons constaté que l'addition du réactif de Grignard était totalement régiosélective en faveur du produit d'addition 1,4. En revanche, les excès énantiomériques observés en présence du sel **120b** et **120f** sont faibles et comparables à ceux obtenus précédemment.

II.1.2.2- Avec un organozincique

Pour la réaction d'addition du diéthylzinc, nous avons repris les conditions décrites par l'équipe de Sakaguchi (schéma 98).[132] L'utilisation du diéthylzinc implique la présence d'une base pour la déprotonation du sel d'azolinium. Le *n*-butyllithium est la base la plus couramment employée.

[132] Harano, A.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem*. **2011**, *696*, 61-67

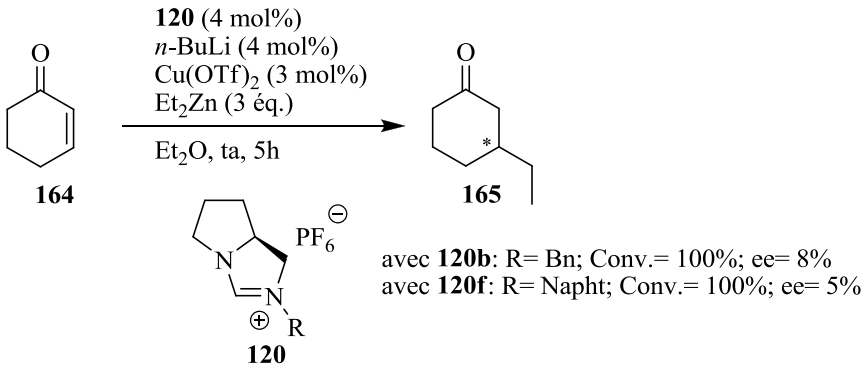


Schéma 98

L'utilisation des sels **120b** et **120f** en présence de triflate de cuivre, a conduit à des résultats similaires à ceux obtenus précédemment avec les réactifs de Grignard. De faibles excès énantiomériques ont été obtenus, malgré la régiosélectivité totale pour le produit d'addition conjuguée **165**.

II.2- Applications de la deuxième famille de sels d'azolinium fonctionalisés précurseurs de NHC

Dans cette partie, sera présentée l'évaluation des NHC issus de la deuxième famille de sels d'azolinium chiraux fonctionnalisés dans la réaction d'addition conjuguée. Nous espérons que la présence de la fonction hydroxyle va permettre d'améliorer l'induction asymétrique dans cette réaction. En se basant sur les résultats obtenus précédemment avec la première famille de sels d'azolinium, nous avons, dans un premier temps, repris les conditions optimales déterminées auparavant (schéma 99).

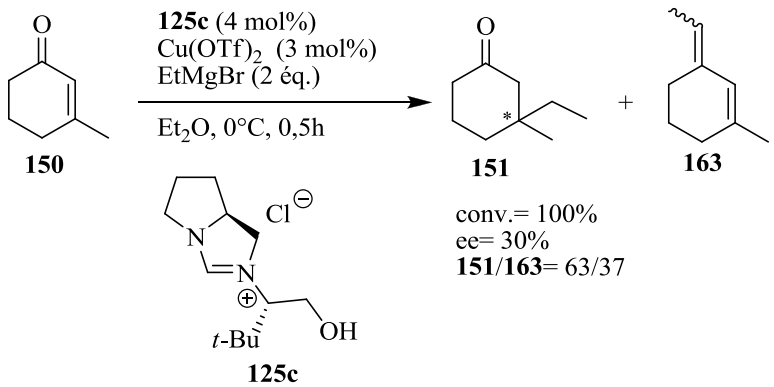


Schéma 99

La réaction a été effectuée en présence du ligand **125c**. Après 30 minutes de réaction, le produit d'addition conjuguée **151** est obtenu à hauteur de 63% avec un excès énantiomérique de 30%. Bien que la régiosélectivité obtenue soit modérée, ce résultat est encourageant puisque l'induction asymétrique est supérieure à celle observée avec la première famille de sels. Le sel d'azolinium **125c** est choisi pour optimiser les conditions réactionnelles.

II.2.1- Influence du solvant et de la quantité de ligand

Lors du premier test du ligand **125c**, nous avons pu observer des problèmes de solubilité. Pour pallier ce problème, l'influence de la quantité de ligand, ainsi que la nature du solvant ont été évaluées (schéma 100).

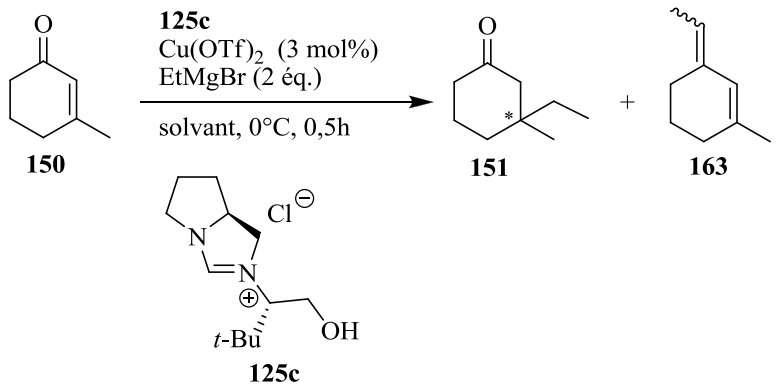


Schéma 100

Entrée	Solvant	% L	Conv. (%)[a]	151/163[a]	ee (%)[b]
1	Et_2O	4	100	63/37	30
2	Et_2O	12	100	88/12	23
3	DCM	4	94	92/8	38

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 13

La réaction en présence de 12 mol% de ligand **125c** conduit à la formation du produit désiré 1**51** avec un excès énantiomérique de 23% (tableau 13, entrée 2). Malgré une légère diminution de l'induction asymétrique, la régiosélectivité observée est meilleure.

En ce qui concerne l'influence du solvant, notre choix s'est porté sur le CH_2Cl_2, le sel **125c** y étant soluble. Le résultat obtenu a montré l'influence significative de ce dernier. En effet, la régiosélectivité obtenue est très bonne et l'excès énantiomérique augmente jusqu'à 38% (entrée 3). Le CH_2Cl_2 est donc retenu comme solvant de choix pour la suite de nos études.

II.2.2- Influence de la température

Pour poursuivre nos études, nous avons étudié l'influence de la température. Pour cela des températures comprises entre 0 et -60°C ont été évaluées (schéma 101, tableau 14).

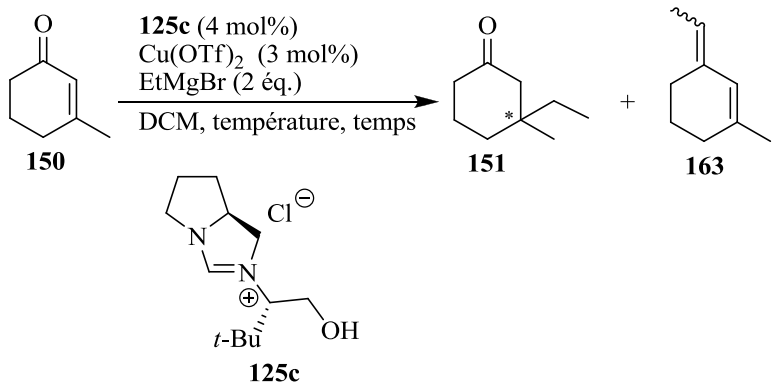


Schéma 101

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conv. (%)[a]	151/163 [a]	ee (%)[b]
1	0	0,5	94	92/8	38
2	-10	1	100	92/8	47
3	**-30**	**2**	**100**	**100/0**	**51**
4	-60	6	97	80/20	30

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 14

La température semble avoir un effet significatif sur la régiosélectivité ainsi que sur l'énantiosélectivité de cette réaction (entrée 3). En effet, à -30°C, nous avons observé uniquement la formation du produit d'addition conjuguée, après 2h de réaction (entrée 3). De

plus, un meilleur excès énantiomérique de 51% a été obtenu. Par contre, lorsque l'on diminue encore la température jusqu'à -60°C, on constate une diminution de la régiosélectivité et de l'induction asymétrique (entrée 4). Une température de -30°C semble être optimale pour la réaction d'addition conjuguée avec le sel **125c**.

II.2.3- Influence de la nature du sel précurseur de NHC.

Pour compléter nos études, tous les sels d'azolinium de la seconde famille ont été évalués dans la réaction d'addition conjuguée. Les conditions optimales retenues sont celles décrites sur le schéma 102.

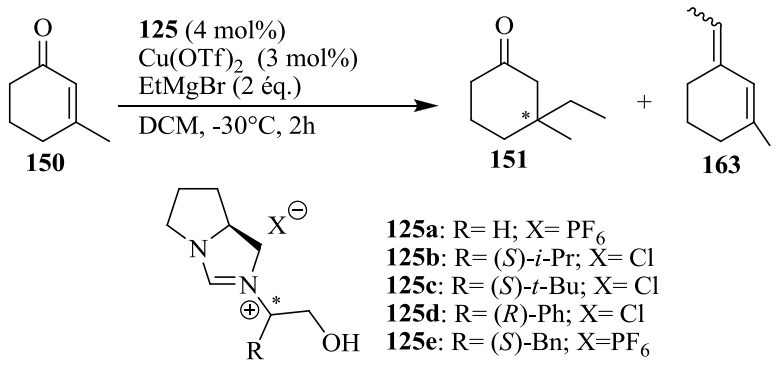


Schéma 102

Entrée	L	Conv. (%)[a]	151/163[a]	ee (%)[b]
1	**125a**	100	90/10	0
2	**125b**	100	82/18	32
3	**125c**	100	100/0	51
4	**125d**	97	90/10	22
5	**125e**	100	90/10	17

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 15

Avec le sel **125a**, le produit **151** est obtenu sous forme d'un mélange racémique (tableau 15, entrée 1). L'utilisation des sels **125d** et **125e** conduit au produit d'addition 1,4 **151** avec une bonne régiosélectivité mais l'énantiosélectivité observée est modérée (entrées 4

et 5). Le sel **125b** apporte un excès énantiomérique de 32% mais une régiosélectivité inférieure est observée. Le ligand NHC dérivé du sel **125c** est donc le plus approprié pour cette réaction.

Le sel **125a** possédant un seul centre stéréogène conduit à un mélange racémique. Les autres sels, **125b**, **125c**, **125d** et **125e,** possèdent un deuxième centre stéréogène. Dans le cas du sel **125d** la configuration absolue du second centre stéréogène est définie comme (*R)* alors que pour les trois autres, elle est (*S*.) Nous avons pu remarquer l'importance de ce dernier en induction asymétrique, puisque dans le cas du sel **125d** l'énantiomère majoritaire obtenu n'est pas celui observé dans le cas des sels **125b**, **125c**, et **125e**. Nous pouvons ainsi conclure que le centre stéréogène porté par la chaîne hydroxyéthyle semble jouer un rôle essentiel dans le contrôle de l'induction asymétrique de cette réaction.

II.3- Conclusion

Les deux familles de sels d'azolinium précurseurs de NHC dérivés de la L-proline se sont révélées actives dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre. D'excellentes régiosélectivités ont été obtenues (jusqu'à 100%), ainsi que des excès énantiomériques modérés (jusqu'à 51% pour **125b**). Plusieurs paramètres ont été étudiés tels que la nature du solvant, la source de cuivre, la température ou encore le ratio métal/ligand.

Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre l'utilisation des sels d'azolinium chiraux dérivés de la L-proline en tant que précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques en catalyse organométallique. Nous avons choisi la réaction d'addition conjuguée asymétrique catalysée au cuivre pour la formation de centres quaternaires comme réaction modèle pour notre étude.

Les sels d'azolinium **120a** à **120g**, issus de la première famille, présentent une bonne activité catalytique. Ces ligands, en présence de $Cu(OTf)_2$, conduisent au produit d'addition conjuguée avec de très bonnes régiosélectivités en seulement 30 minutes (excepté pour les sels **120a**, **120c** et **120f**). En revanche les excès énantiomériques sont très modérés et ne dépassent pas 20%.

Les sels d'azolinium **125a-125e**, issus de la deuxième famille, donnent des résultats encourageants. En effet, nous avons pu observer une régiosélectivité totale pour le produit désiré en présence du ligand **125b**. L'induction asymétrique a, quant à elle, été nettement améliorée, puisque la réaction effectuée avec le sel **125b** conduit au produit d'addition conjuguée avec un excès énantiomérique de 51%.

Références bibliographiques

106. Kharasch, M. S.; Tawney, P.O. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, *63*, 2308-2316

107. Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620-2623

108. Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263

109. Gallo, E.; Ragaini, F.; Bilello, L.; Cenini, S.; Gennari, C.; Piarulli, U. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2169-2176

110. Harutyunyan, S. R.; Lopez, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Pena, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103-9118

111. Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron : Asymmetry*. **1993**, *4*, 2427-2430

112. Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806

113. Helmchen, G.; Wegner, G. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 6047-6050

114. Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chem. Lett*. **1981**, 913-916

115. Opolzer, W. *Tetrahedron*. **1987**, *4*, 1969-2004

116. Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 3175-3182

117. Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Ferringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 12784-12785

118. Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1997**, *36*, 2620-2623

119. Fraser, P. K.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2747-2749

120. Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2087-2089

121. Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083- 2086

122. Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5237-5254

123. Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangenay, P.; Alexakis, A. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5672-5695

124. Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 4741-4743

125. (a) Alexakis, A.; Vuagnoux-d'Augustin, M.; Martin, D.; Kehrli, S.; Palais, L.; Hénon, H.; Hawner, C. *Chimia*. **2008**, *62*, 461-464 ; (b) Howner, C.; Alexakis, A. *Chem.Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306

126. Lee, K.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 7182-7184

127. Martin, D.; Kehrli, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 8416-8417

128. Kehrli, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 9890-9904

129. Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097-1100

130. May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362

131. Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4578-4581

132. Harano, A.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem*. **2011**, *696*, 61-67

Chapitre IV : Application des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction de substitution allylique

Après avoir évalué l'activité catalytique de nos sels d'azolinium précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction d'addition conjuguée, nous nous sommes intéressés à la réaction de substitution allylique.

I- Rappels bibliographiques

I.1- Généralités

La réaction de substitution allylique est une transformation importante en chimie organique pour la formation de liaisons carbone-carbone. Elle a été étudiée en présence de nombreux métaux[133] tels que le palladium, le rhodium, le ruthénium, le cuivre etc…. La réaction de substitution allylique consiste en l'addition d'un dérivé organométallique sur un substrat allylique (schéma 103), et peut conduire à la formation de deux produits distincts. Le produit de substitution en α est obtenu par une réaction de S_N2, à savoir une substitution du groupe partant Y par un groupement R'. Le produit de substitution en γ, quant à lui, provient de l'attaque de l'organométallique (R'M) sur la position γ du substrat, il en résulte alors un déplacement de la double liaison C=C. Cette réaction est appelée SN_2'.

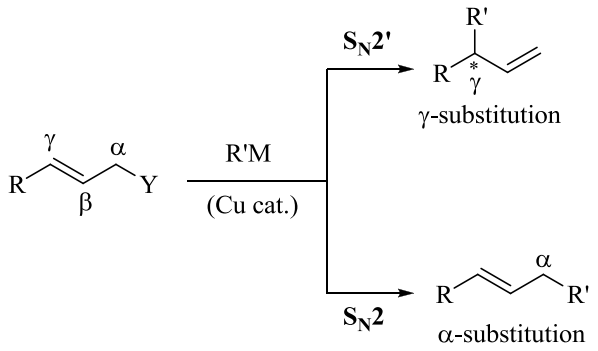


Schéma 103

La régiosélectivité de la réaction peut être influencée par différents paramètres, comme la nature de l'organométallique (généralement avec M= Mg, Zn ou Al et R'= alkyle, aryle, vinyle..), ou le groupe partant du substrat (Z= halogène, $OPO(OR)_2$, SO_2Ph, OCOR).

[133] Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943

I.2- Substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre

I.2.1- Mécanisme

De nombreux mécanismes ont été proposés ces dernières années pour expliquer la formation de deux produits issus des réactions S_N2 et S_N2'. Cependant le mécanisme le plus accepté est celui ayant été décrit par l'équipe de van Koten[134] (schéma 104).

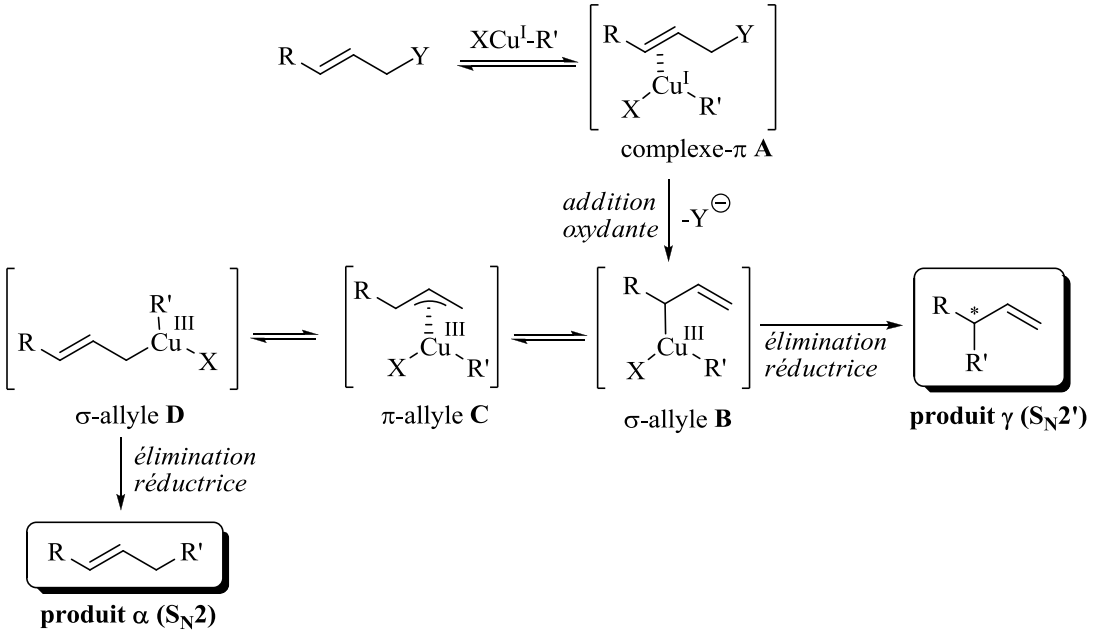


Schéma 104

L'addition d'un complexe de cuivre (I), initialement formé à partir d'une source de cuivre et d'un réactif organométallique, conduit intermédiairement à la formation du complexe-π **A**. Ce dernier subit une addition oxydante du cuivre pour donner l'espèce de cuivre (III) **B**. C'est à ce stade que la régiosélectivité est déterminée. En effet, celle-ci dépend de la cinétique de l'élimination réductrice, ainsi que du contre-ion X fixé au cuivre. L'utilisation d'un anion déficient en électrons tel que X= Cl ou CN, va induire une élimination réductrice plus rapide et ainsi favoriser la formation du produit γ. Au contraire, si l'anion est riche en électrons, l'espèce **B** va être stabilisée et s'équilibre avec la formation du complexe π-allyle **C**. Ce dernier va évoluer vers l'intermédiaire **D**, qui favorise l'attaque sur le carbone le moins encombré, pour donner le produit α.

[134] Persson, E. S. M.; van Klaveren, M.; Grove, D. M.; Bäckvall, J. E.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1995**, *6*, 351-359

I.2.2- Induction asymétrique

Il existe deux méthodes pour induire l'asymétrie dans la réaction de substitution allylique. La première consiste à utiliser un auxiliaire chiral comme groupe partant, et la deuxième est un procédé catalytique utilisant des ligands chiraux.

I.2.2.1- Utilisation d'auxiliaires chiraux

L'emploi de substrat possédant un groupement partant chiral permet de contrôler la régiosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction. L'utilisation d'acétals ou de carboxylates[135] chiraux a été décrite mais la sélectivité n'était pas totale en faveur du produit S_N2'. En 1990, l'équipe de Denmark[136] a décrit l'utilisation de carbamates chiraux **166** comme groupes partants conduisant uniquement à la formation du produit γ **167**, avec des très bons excès énantiomériques (schéma 105).

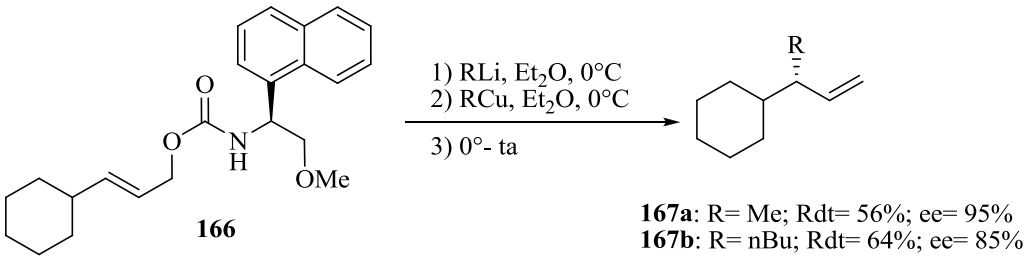


Schéma 105

I.2.2.2- Utilisation de ligands chiraux

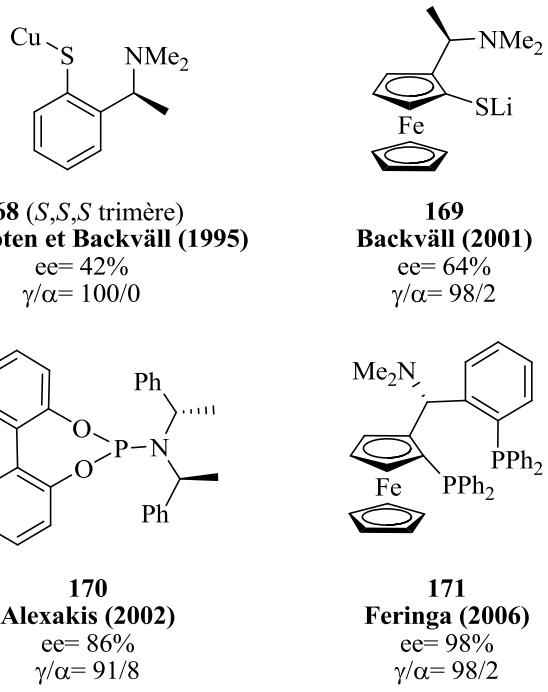
La deuxième méthode pour induire l'asymétrie dans la réaction de substitution allylique est l'utilisation de ligands chiraux. Ces derniers sont bien plus employés que les auxiliaires chiraux, car une quantité catalytique suffit pour obtenir de très bons résultats.

Deux principales classes de nucléophiles sont utilisées dans la réaction de substitution allylique catalysée au cuivre : les réactifs de Grignard et les organozinciques. L'emploi de ces réactifs est limité à certains substrats. En effet, les réactifs de Grignard sont généralement utilisés avec des substrats comportant des halogénures (Cl ou Br) ou des ester comme groupe partant, alors que les zinciques sont plutôt additionnés sur des substrats possédant une fonction phosphate ($OPO(OR)_2$).

[135] Alexakis, A.; Mangenay, P.; Ghribi, A.; Marek, I.; Sedrani, R.; Guir, C.; Normant, J. *Pure & Appl. Chem*. **1988**, *60*, 49-56
[136] Denmark, S. E.; Marble, L. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984-1986

i- Ligands usuels

Historiquement, les réactifs de Grignard sont les premiers à avoir été employés grâce aux travaux de van Koten et Bäckvall[137]. L'utilisation du ligand **168** a conduit exclusivement à la formation du produit γ, issue de la réaction S_N2' (figure 24). En revanche des excès énantiomériques modérés ont été obtenus. Par la suite, de nombreuses équipes ont développé des ligands de plus en plus efficaces. Le groupe de Bäckvall[138] a rapporté la synthèse du ligand **169** de type ferrocène. Ce dernier leur a permis d'améliorer les résultats obtenus précédemment, en donnant des excès énantiomériques jusqu'à 64%. En même temps, Alexakis *et al.*[139] ont développé un système catalytique mettant en jeu un ligand de type phosphoramidite **170**, et une source de cuivre (I), qui ont permis d'atteindre des excès énantiomériques jusqu'à 86%. Feringa[140] a aussi travaillé sur des ligands de type ferrocène **171** et a obtenu d'excellents résultats en terme de régiosélectivité (98/2) et d'énantiosélectivité (ee= 98%).



168 (*S*,*S*,*S* trimère)
Van Koten et Backväll (1995)
ee= 42%
γ/α= 100/0

169
Backväll (2001)
ee= 64%
γ/α= 98/2

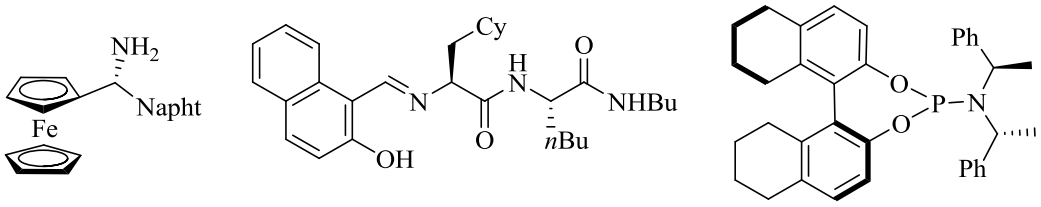
170
Alexakis (2002)
ee= 86%
γ/α= 91/8

171
Feringa (2006)
ee= 98%
γ/α= 98/2

Figure 24 : Ligands utilisés pour l'addition de réactifs de Grignard

[137] van Klaveren, M.; Persson, E. S. M.; del Villar, A.; Grove, D. M.; Bäckvall, J. E.; van Koten, G. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, *36*, 3059-3062
[138] Karlström, A. S. E.; Huerta, F. F.; Meuzelaar, G. J.; Backväll, J.-E. *Synlett* **2001**, 923–926
[139] Alexakis, A.; Croset, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147–4149
[140] Lopez, F.; Van Zijl, A. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2006**, 409–411

D'autres équipes se sont plus particulièrement intéressées à l'addition de dialkylzinc. En 1999, Dübner et Knochel[141] ont rapporté le premier exemple en utilisant le ligand **172**, de type férrocène (figure 25). Quelques années plus tard, l'équipe d'Hoveyda[142] a développé des ligands de type peptides **173**. Ces derniers ont conduit à d'excellents résultats, avec des excès énantiomériques de 97%. Le groupe de Feringa, quant à lui, a rapporté avec succès l'utilisation de ligands phosphoramidites **174**.[143]



172
Knochel (1999)
ee= 87%
γ/α= 97/3

173
Hoveyda (2003)
ee= 97%
γ/α= 95/5

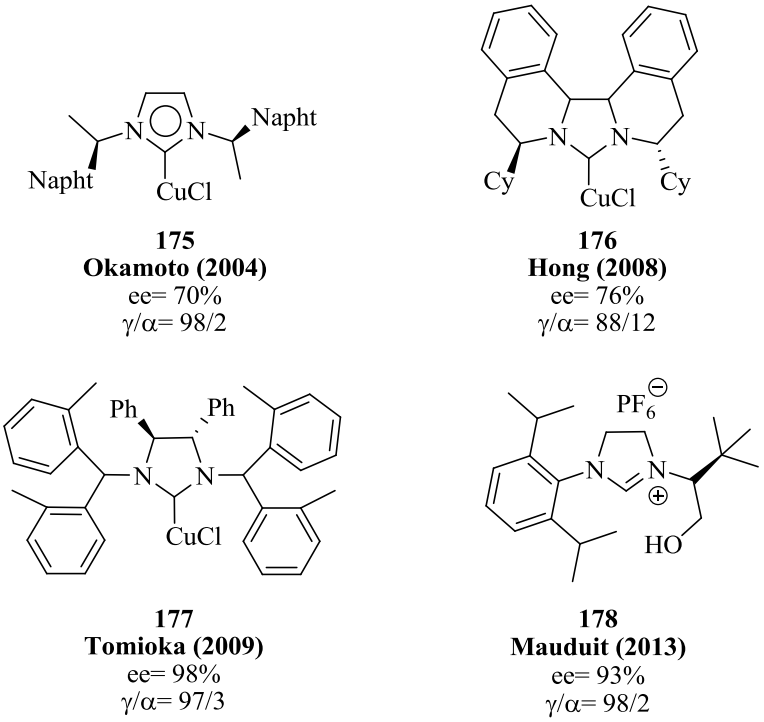
174
Feringa (2004)
ee= 88%
γ/α= 97/3

Figure 25 : Ligands utilisés pour l'addition de dialkylzinc

ii- Ligands NHC

En 2004, Okamoto[144] a rapporté pour la première fois, l'utilisation de carbènes *N*-hétérocycliques en tant que ligands pour la réaction de substitution allylique catalysée au cuivre avec un réactif de Grignard. Cette étude a été par la suite developpée par les équipes de Hong[145], puis Tomioka (figure 26).[146] Les complexes de cuivre **175**, **176** et **177**, de symétrie C_2, ont offert de très bons excès énantiomériques, ainsi que d'excellentes régiosélectivités. Enfin, très récemment, Mauduit *et al.*[147] ont décrit l'utilisation de réactif de Grignard sur des substrats allyles phosphonates, avec le ligand **178** dissymétrique.

[141] Dübner, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379-381
[142] Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*,4690–4691
[143] Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413–420
[144] Tominaga, S.; Oi, Y.; Kato, T.; An, D. K.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5585–5588
[145] Seo, H.; Hirsch-Weil, D.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1983-1986
[146] Selim, K. B.; Matsumoto, Y.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8733-8735
[147] Magrez, M.; Le Guen, Y.; Baslé, O.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1199-1203



175
Okamoto (2004)
ee= 70%
γ/α= 98/2

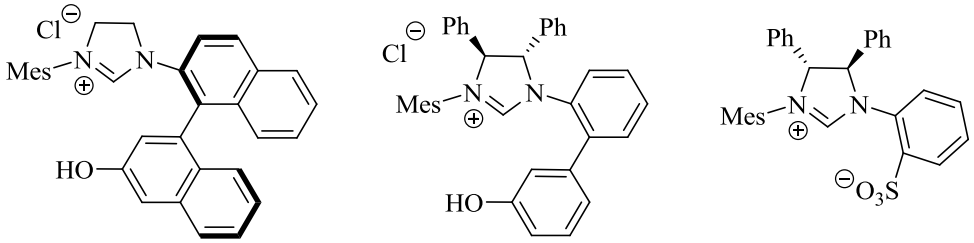
176
Hong (2008)
ee= 76%
γ/α= 88/12

177
Tomioka (2009)
ee= 98%
γ/α= 97/3

178
Mauduit (2013)
ee= 93%
γ/α= 98/2

Figure 26 : Ligands NHC utilisés pour l'addition de réactifs de Grignard

Hoveyda a beaucoup contribué au développement de la réaction de substitution allylique avec dialkylzinc, en présence de ligands NHC. Il a rapporté successivement la synthèse de divers sels d'azolinium bidentes tels que **179**, [148] **180**[149] et **181**[150], utilisés sous forme de dimère d'argent (figure 27).



179
Hoveyda (2004)
ee= 92%
γ/α= 98/2

180
Hoveyda (2005)
ee= 97%
γ/α> 98/2

181
Hoveyda (2007)
ee= 92%
γ/α= 98/2

Figure 27 : Ligands NHC utilisés avec un dialkylzinc

[148] Larsen, A. O.; Leu, W.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130–11131
[149] Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 6877-6882
[150] Kacprzynski, M. A.; May, T. L.; Kazane, S. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 4554-4556

I.3- Substitution allylique asymétrique non catalysé au cuivre

Nous venons de voir que la réaction de substitution allylique catalysée au cuivre est une méthode efficace pour la formation de liaison C-C et conduit à des produits énantioenrichis. Les ligands de type phosphoramidite, férrocène ou NHC se sont révélés particulièrement actifs. Suite à ces résultats, certaines équipes se sont intéressées au développement de nouvelles procédures exempt de cuivre. Ces recherches ont montré que les NHC sont des catalyseurs très efficaces pour catalyser cette réaction en présence, généralement, d'un réactif de Grignard.

I.3.1- Mécanisme

Hoveyda[151] est à l'origine de cette transformation catalysée uniquement par des NHC. Ces derniers jouent le rôle de base de Lewis. Leur coordination sur un alkylmagnésium par exemple, permet d'augmenter la nucléophilie de ce dernier et ainsi favoriser l'addition en position γ.

Un cycle catalytique pour la réaction de substitution allylique en absence de cuivre a été proposé par l'équipe d'Alexakis.[152] Il fait intervenir un ligand NHC dissymétrique possédant un groupement hydroxyle (schéma 106).

[151] Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15604-15605
[152] Jackowski, O.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 3346-3350

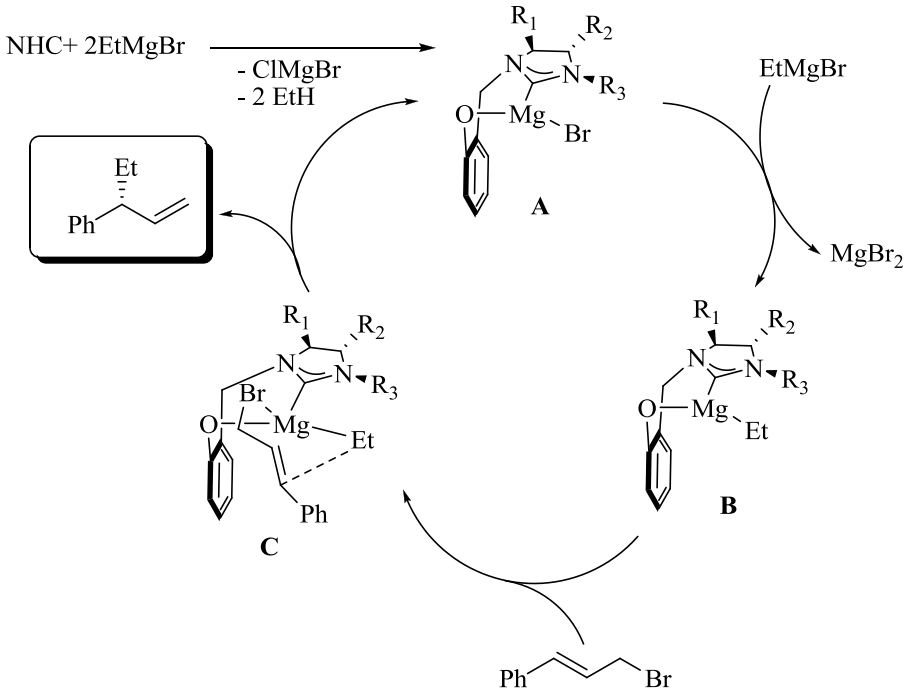


Schéma 106

Dans un premier temps, le sel précurseur de NHC subit une double déprotonation par deux équivalents de réactif de Grignard pour former l'intermédiaire **A**. Un troisième équivalent de bromure d'éthylmagnésium permet ensuite d'effectuer la transmétallation de l'éthyle pour donner l'intermédiaire **B**. L'ajout du bromure de cinnamyle conduit à l'intermédiaire **C**, dans lequel le substrat adopte une conformation pseudo-chaise. L'atome de brome du substrat interagit avec le magnésium, et l'addition en position γ est ainsi favorisée. La libération du produit désiré permet la régénération de l'intermédiaire **A**, ainsi disponible pour un nouveau cycle catalytique. Les auteurs précisent que l'électrodonation du carbène vers l'atome de magnésium, permet d'augmenter la nucléophilie du groupement éthyle, et ainsi augmenter sa réactivité. Il semble aussi que la présence du groupement hydroxyle joue un rôle dans l'étape énantiosélective de la réaction, en rendant l'état de transition « rigide ».

I.3.2- Réactif de Grignard

La substitution allylique sans cuivre a été principalement décrite avec des réactifs de Grignard. Contrairement aux organozinciques, ils sont beaucoup plus commercialement disponibles et faciles à synthétiser. De plus, les réactifs de Grignard sont capables de déprotonner les sels d'azolium et permettent d'éviter l'usage d'une base supplémentaire.

En 2006, Hoveyda[151] a rapporté le premier exemple sur des esters insaturés (schéma 107). Parmi les différents ligands testés, le sel précurseur de NHC **182** s'est avéré être le plus efficace. L'addition du chlorure d'isopropylmagnésium sur le substrat **183** conduit à la formation du produit désiré **184** avec un excellent excès énantiomérique de 97 %. En revanche, cette réaction s'accompagne de la formation du produit secondaire **185**, issu d'une réaction de cyclopropanation.

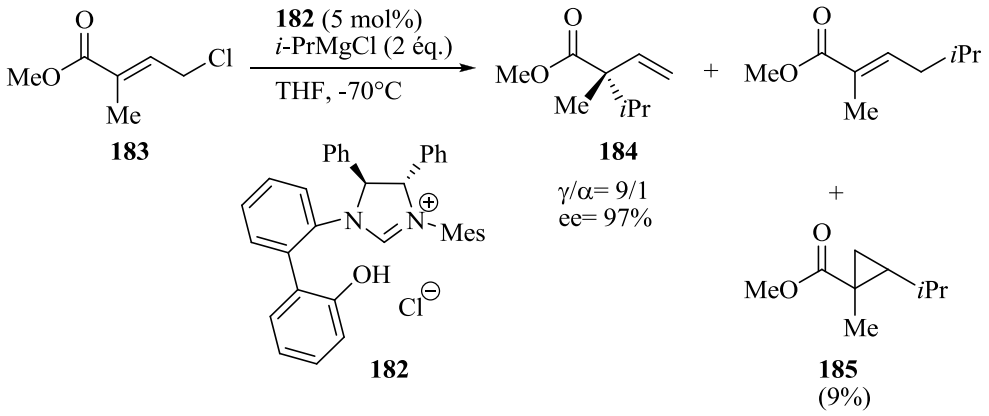


Schéma 107

En 2010, l'équipe d'Alexakis[152] a montré que l'addition d'un réactif de Grignard sur le bromure de cinnamyle **186** pouvait conduire au produit **187** (ee= 85%), issu d'une réaction S_N2', en présence d'un ligand NHC et en l'absence de cuivre. Parmi les catalyseurs engagés, le sel d'azolinium **188** s'est avéré être le plus performant (schéma 108).

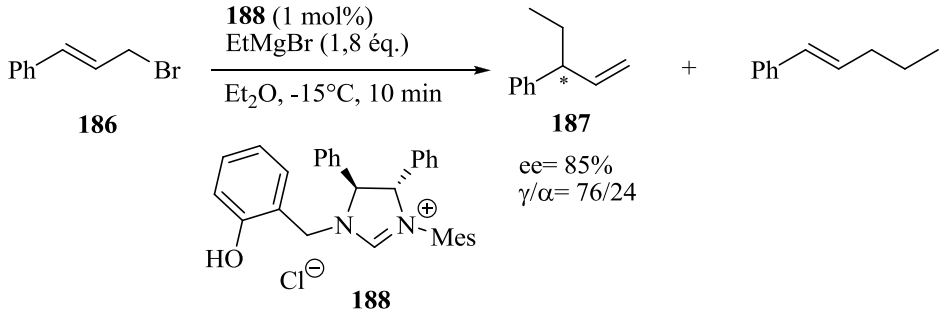


Schéma 108

En 2012, Alexakis a rapporté deux autres études[153] sur l'utilisation des NHC dans la réaction de substitution allylique asymétrique. De très bons résultats, que ce soit avec des substrats bifonctionnels ou pour la formation de centres quaternaires ont été obtenus.

Très récemment, le même auteur et son groupe ont rapporté les résultats d'une étude portant sur l'influence de la structure des NHC dans la réaction de substitution allylique.[154] A partir des résultats de leurs travaux de 2010, de nouveaux catalyseurs ont été synthétisés afin de mieux comprendre leurs comportements en fonction de leur structure. Leur conclusion souligne l'importance de la présence de substituants sur le squelette de l'hétérocycle, ainsi que l'encombrement des positions ortho sur le cycle aromatique du substituant de l'atome d'azote. Le ligand **189** s'avère être le plus efficace pour la réaction de substitution allylique avec divers réactifs de Grignard (schéma 109).

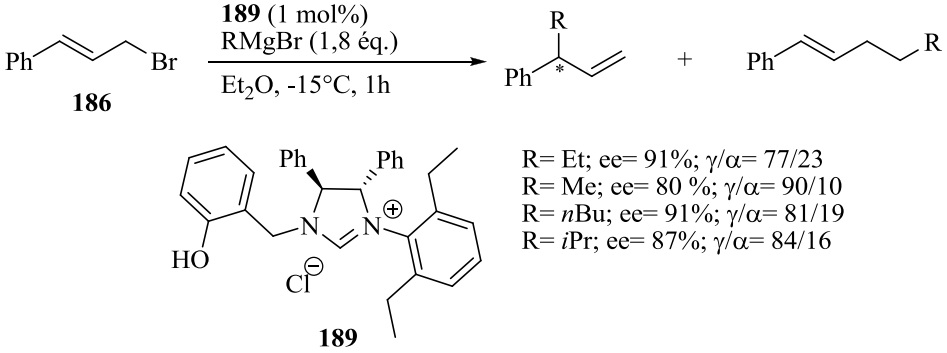


Schéma 109

En 2012, le groupe de Woodward a décrit la synthèse de deux types de sels d'azolium **190**[155] et d'azolinium **191.**[156] Ces composés ont été évalués dans la réaction de substitution allylique (schéma 110). Le sel **190** apporte une bonne induction asymétrique mais une régiosélectivité très modérée. Bien que le NHC issu du sel **191** offre une meilleure régiosélectivité, celle-ci se limite à l'addition du bromure d'éthylmagnésium.

[153] a) Grassi, D.; Alexakis, A. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 1568-1571 ; b) Grassi, D.; Li, H.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11404-11406
[154] Grassi, D.; Dolka, C.; Jackowski, O.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1466-1475
[155] Levy, J.-N.; Latham, C. M.; Roisin, L.; Kandziora, N.; Di Fruscia, P.; White, A. J. P.; Woodward, S.; Fuchter, M. J. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 512-515
[156] Latham, C. M.; Blake, A. J.; Lewis, W; Lawrence, M.; Woodward, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 699-707

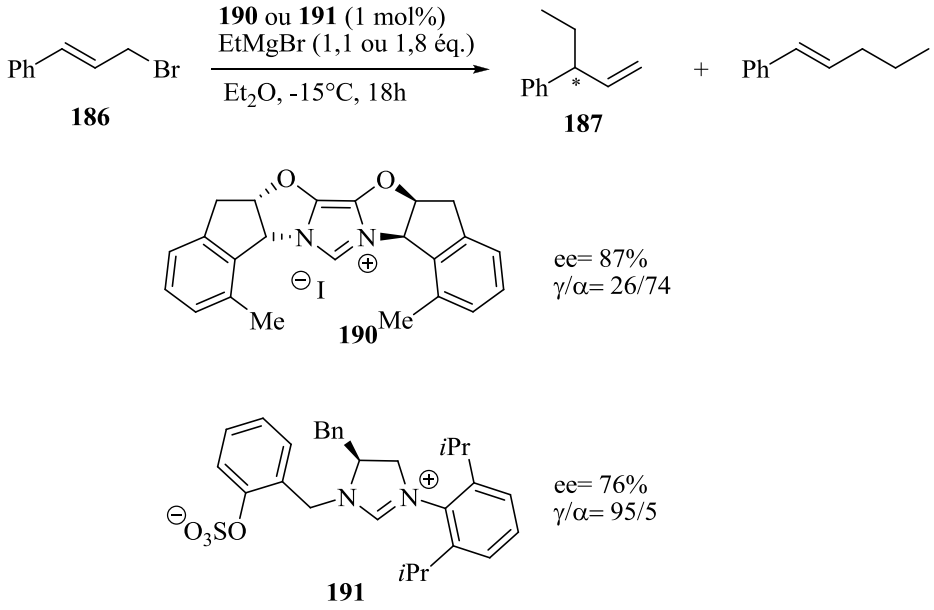


Schéma 110

I.3.3- Les zinciques

Seule l'équipe d'Hoveyda[157] a rapporté un exemple d'utilisation d'un dialkylzinc. Le sel d'azolinium **193** s'est avéré être le plus efficace pour catalyser la réaction de substitution allylique du phosphate **192** (schéma 111). Divers alkyles ont été utilisés avec succès, pour conduire à la formation du produit γ avec de très bonnes régiosélectivités.

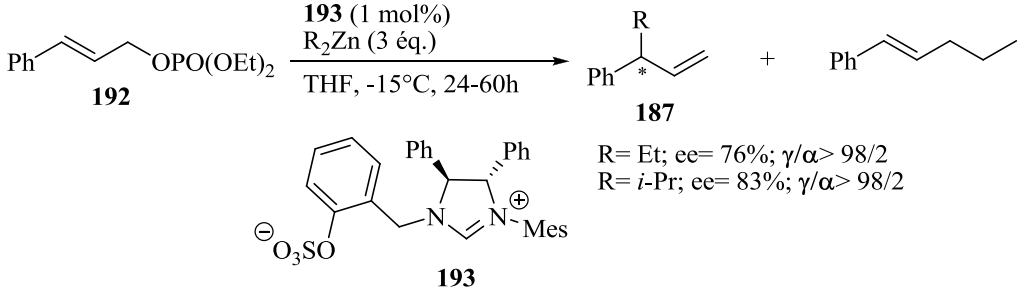


Schéma 111

[157] Lee, Y.; Li, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 11625-11633

II- Résultats

II.1- Application de la première famille de sels précurseurs de NHC

II.1.1- Catalyse au cuivre

Dans un premier temps, nous avons évalué nos sels d'azolinium précedemment synthétisés dans la réaction de substitution allylique catalysée au cuivre. Nous avons choisi le bromure d'éthylmagnésium comme réactif et le bromure de cinnamyle comme substrat pour notre réaction modèle. Deux sources de cuivres ont été testées, $Cu(OTf)_2$ et CuTC.

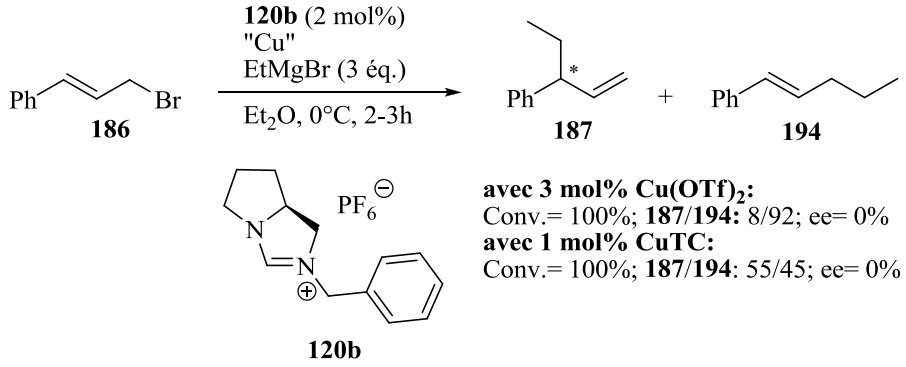


Schéma 112

La réaction catalysée en présence de $Cu(OTf)_2$, conduit à la formation du produit **187** attendu à hauteur de seulement 8%, sous forme racémique. Avec CuTC, le produit d'addition γ est formé majoritairement, mais aussi sous forme racémique.

Suite à ces résultats, nous avons décidé d'abandonner la catalyse au cuivre, au profit de la version catalysée uniquement par des NHC.

II.1.2- Catalyse sans cuivre

La réaction a été effectuée dans les conditions précedentes en l'absence de cuivre (schéma 113).

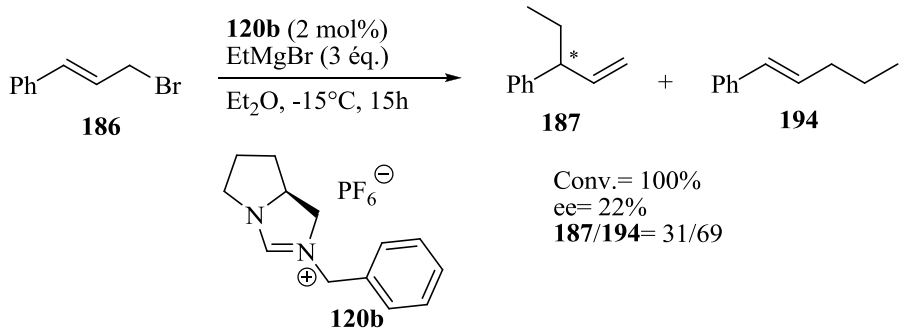


Schéma 113

Dans un premier temps, nous avons repris les conditions expérimentales rapportées par Woodward *et al.*,[156] décrites sur le schéma 113. Le sel **120b** est tout d'abord dilué dans l'ether puis le substrat, en solution dans l'éther, est ajouté. Après quelques minutes d'agitation à température ambiante, puis à -15°C, le réactif de Grignard est ajouté lentement au milieu réactionnel. Dans ces conditions, le produit de substitution γ est obtenu minoritairement (31%) avec un excès énantiomérique de 22%.

Suite à ce résultat préliminaire, nous avons décidé d'optimiser les conditions réactionnelles avec le sel **120b**. L'influence de divers paramètres expérimentaux a été étudiée, afin de trouver le meilleur compromis entre régiosélectivité et énantiosélectivité.

II.1.2.1- Influence de la quantité de catalyseur

Pour commencer l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons choisi d'évaluer l'influence de la quantité de ligand (schéma 114, tableau 16). Différentes quantités allant de 1 à 10 mol% ont été engagées.

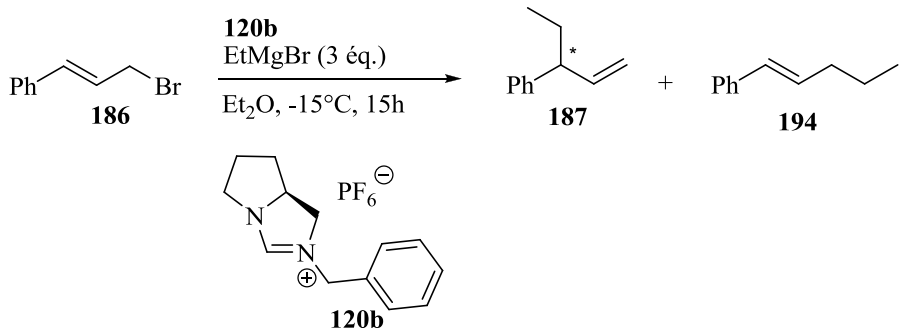


Schéma 114

Entrée	120b (mol%)	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	0	100	0/100	-
2	1	100	44/56	6
3	2	100	31/69	22
4	5	87	26/74	30
5	10	57	29/71	25

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 16

En l'absence du sel **120b**, le produit issu de la réaction de S_N2 est formé exclusivement (entrée 1). En revanche, en présence de 1 mol% de sel, la proportion de produit γ **187** est de 44% (entrée 2). Ce résultat nous indique que nos NHC peuvent catalyser la réaction de S_N2'. D'autre part, la régiosélectivité et l'énantiosélectivité ne varient pas de la même façon en fonction de la quantité de ligand utilisée. En effet, lorsque l'on passe de 1 mol% à 5 mol% de sel **120b** (entrées 2, 3 et 4), la régiosélectivité diminue alors que l'excès énantiomérique augmente. Même si l'utilisation du sel d'azolinium à hauteur de 5 mol% offre une énantiosélectivité modérée de 30% (entrée 4), nous choisissons cette quantité pour poursuivre notre étude.

II.1.2.2- Influence du solvant

Nous avons continué nos optimisations en évaluant l'influence du solvant. Pour cela quatre solvants ont été testés: l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le toluène et le dichlorométhane (schéma 115, tableau 17).

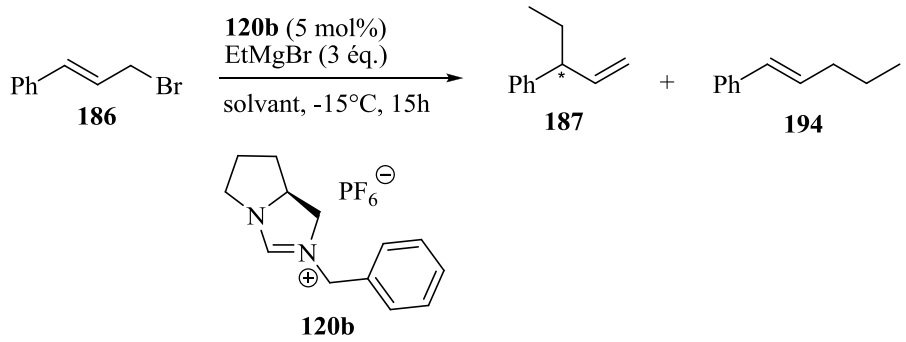


Schéma 115

Entrée	solvant	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	Et_2O	87	26/74	30
2	THF	100	34/66	6
3	toluène	100	25/75	16
4	DCM	100	17/83	6

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 17

Les résultats nous indiquent que l'éther est le solvant qui permet l'obtention de la meilleure énantiosélectivité. En effet, les excès énantiomériques chutent significativement dans les autres solvants (entrées 2, 3 et 4). La régiosélectivité est quant à elle peu impactée par le changement de solvant. Ces résultats sont en accord avec la littérature. En effet, l'utilisation de réactifs de Grignard implique l'emploi de l'éther du fait de son pouvoir coordinant. Nous garderons donc l'éther comme solvant pour la suite de notre étude.

II.1.2.3- Influence de la température et du groupe partant

Pour continuer, nous avons évalué la réaction de substitution allylique à différentes températures. La nature du groupe partant du substrat a aussi été étudiée (schéma 116, tableau 194).

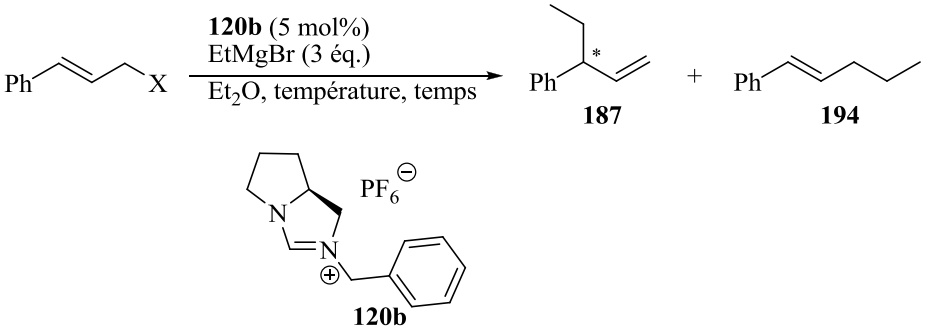


Schéma 116

Entrée	Température (°C)	X	Temps (h)	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	-15	Br	15	87	26/74	30
2	0	Br	2	100	39/61	26
3	20	Br	2	100	55/45	20
4	-80	Br	6	0	-	-
5	-15	Cl	15	40	43/57	26
6	0	Cl	15	93	52/48	20
7	0	$OPO(OEt)_2$	15	88	47/53	24

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 18

Tout d'abord, nous avons constaté qu'une augmentation de température avait pour effet d'augmenter la régiosélectivité en faveur du produit γ. En effet, lorsque l'on passe de -15 °C (entrée 1) à température ambiante (entrée 3) la proportion de produit **187** est doublée. En revanche, l'excès énantiomérique chute légèrement. Une diminution de température ne permet pas d'améliorer l'énantiosélectivité, puisqu'à -80 °C (entrée 4), aucune conversion n'a été observée après 6h de réaction. Pour la suite de nos études, nous sommes restés à une température de -15°C ou 0°C.

Nous avons pu remarquer que la nature du groupe partant avait une influence sur la sélectivité de la réaction. L'utilisation du chlorure de cinnamyle conduit à la formation du produit **187** majoritairement, lorsque la réaction est effectuée à une température de 0°C, mais

cette augmentation s'accompagne d'une baisse de l'énantiosélectivité (entrée 6). L'emploi d'un substrat avec un groupe phosphate mène a des résultats similaires (entrée 7). Le brome est un bon groupe partant et apporte une meilleure induction asymétrique, alors que le phosphate, qui est un moins bon groupe partant, apporte une meilleure régiosélectivité. Comme rapporté dans la littérature[152], le bromure de cinnamyle semble être le meilleur compromis entre énantiosélectivité et régiosélectivité.

II.1.2.4- Influence de la concentration

Nous avons par la suite étudié l'influence de la concentration du milieu réactionnel (schéma 117, tableau 19).

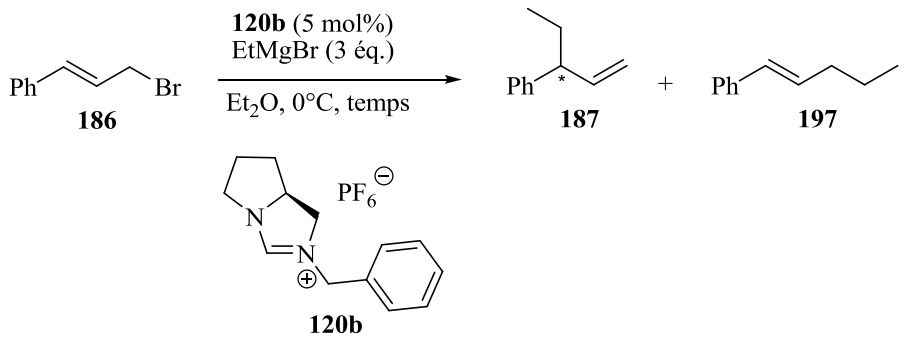


Schéma 117

Entrée	Concentration (mol/L)	Temps (h)	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	0.25	2	100	39/61	26
2	0.5	2	100	32/68	23
3	0.125	15	100	43/57	26

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 19

Toutes les réactions présentées précédemment ont été effectuées à une concentration de 0,25 mol/L. D'une manière générale, la concentration n'a pas d'influence significative sur

l'énantiosélectivité (entrées 1, 2 et 3). Cependant, une légère baisse de la régiosélectivité a été observée lorsque la concentration est doublée (entrée 2).

.

II.1.2.5- Influence de la nature du sel d'azolinium, précurseur de NHC

Pour terminer, tous les sels d'azolinium précurseurs de NHC de la première famille ont été engagés dans la réaction de substitution allylique selon les conditions décrites dans le schéma 118.

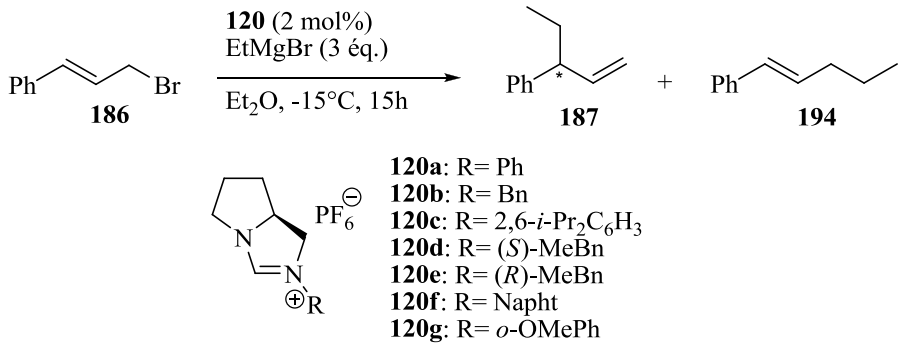


Schéma 118

Entrée	sel	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	**120a**	24	38/62	0
2	**120b**	100	30/70	22
3	**120c**	67	26/74	2
4	**120d**	93	19/81	25
5	**120e**	100	27/73	31
6	**120f**	100	53/47	0
7	**120g**	100	27/73	0

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 20

Tout d'abord, la meilleure induction asymétrique est obtenue avec le sel **120e** (entrée 5), alors que la meilleure régiosélectivité est observée en présence du sel **120f** (entrée 6) bien que le produit **187** synthétisé soit racémique.

D'une manière générale, nous pouvons dire que tous les sels **120a**, **120c**, **120f** et **120g**, qui possèdent tous un groupement phényle attaché directement à l'atome d'azote de l'hétérocycle, conduisent à la formation de produits racémiques. En revanche les sels **120b**, **120d** et **120e**, possédant un groupement benzylique, donnent des excès énantiomériques de l'ordre de 25%. De plus, nous avons constaté que la présence d'un second centre stéréogène sur les sels **120d** et **120e**, n'a pas d'influence sur la configuration du produit **187**.

II.2- Application de la deuxième famille de sels précurseurs de NHC

II.2.1- Catalyse au cuivre

Nous avons commencé notre étude sur les sels d'azolinium précurseurs de NHC, en les testant en présence de cuivre. La réaction modèle est celle décrite sur le schéma 119.

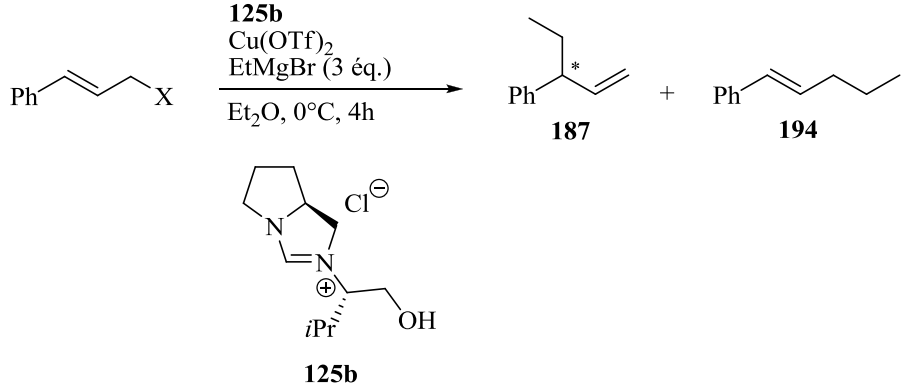


Schéma 119

Entrée	$Cu(OTf)_2$ (mol%)	125b (mol%)	X	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee[b] (%)
1	3	4	Br	100	23/77	21
2	1	1	$OPO(OEt)_2$	43	27/73	25

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 21

Pour cela, nous avons repris les conditions expérimentales précédemment utilisées pour l'addition conjuguée, en terme de quantité de ligand et de cuivre (entrée 1). Dans ce cas, le produit de S_N2' est formé à hauteur de 23% avec un excès énantiomérique de 21%. Ensuite, nous avons repris les conditions décrites par Mauduit[147] (entrée 2). Dans ce cas la régiosélectivité et l'énantiosélectivité observée sont quasiment identiques aux précédents résultats. Cependant après 4h de réaction la conversion n'est que de 43%. Nous avons choisi ensuite de continuer notre étude en l'absence de source de cuivre.

II.2.2- Catalyse sans cuivre

Une étude plus succincte a été effectuée avec la deuxième famille de sels précurseurs de NHC. Nous avons dans un premier temps repris les conditions optimisées pour la famille de sels précédente (schéma 120).

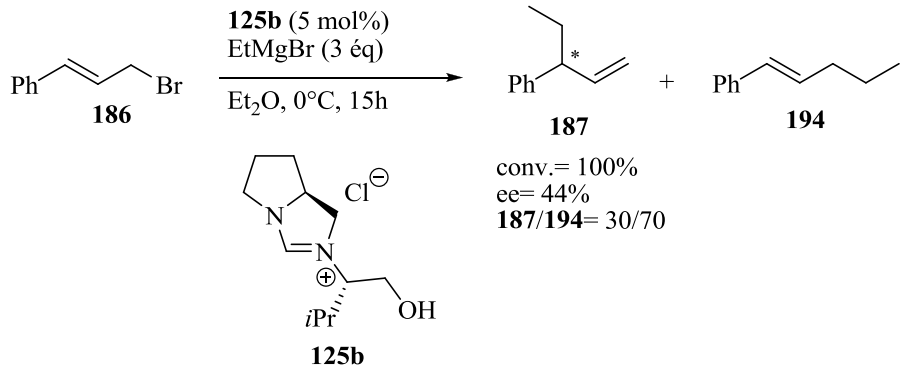


Schéma 120

Dans ces conditions, le produit **187** est formé à hauteur de 30% avec un excès énantiomérique de 44%. Suite à ces résultats, nous avons fait une rapide optimisation afin de trouver les conditions les plus appropriées pour cette transformation.

II.2.2.1- Influence de la quantité de sel, du solvant et de la température

Pour commencer, nous avons évalué l'influence de la quantité de sel ainsi que la nature du solvant (schéma 121, tableau 22). L'évaluation a été faite avec le sel d'azolinium **125b**.

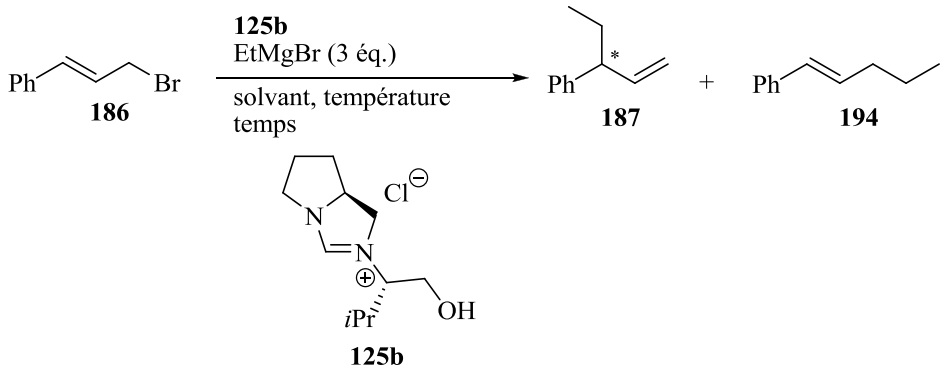


Schéma 121

Entrée	125b (mol%)	solvant	Température (°C)	Temps (h)	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	5	Et_2O	0	4	100	30/70	44
2	1	Et_2O	0	4	100	35/65	17
3	5	DCM	0	4	100	27/73	12
4	5	Et_2O	-15	15	100	23/77	24

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^1H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 22

La diminution de la quantité de ligand, de 5 mol% à 1 mol%, a une influence négative, puisque l'excès énantiomérique chute de 44% (entrée 1) à 17% (entrée 2). La régiosélectivité, quant à elle, ne varie que très peu.

L'utilisation du dichlorométhane conduit à une chute de l'induction asymétrique, comme nous l'avions observé avec la première famille de sels (entrée 3). Nous garderons l'éther pour la suite de notre étude.

Une baisse de la température jusqu'à -15°C a pour effet une diminution de l'excès énantiomérique (entrée 4). Une température de 0°C est donc plus appropriée (entrée 1).

II.2.2.3- Influence de la nature du sel précurseur de NHC

Enfin, nous avons évalué l'activité catalytique de tous les sels d'azolinium chiraux fonctionnalisés de la deuxième famille (schéma 122, tableau 123).

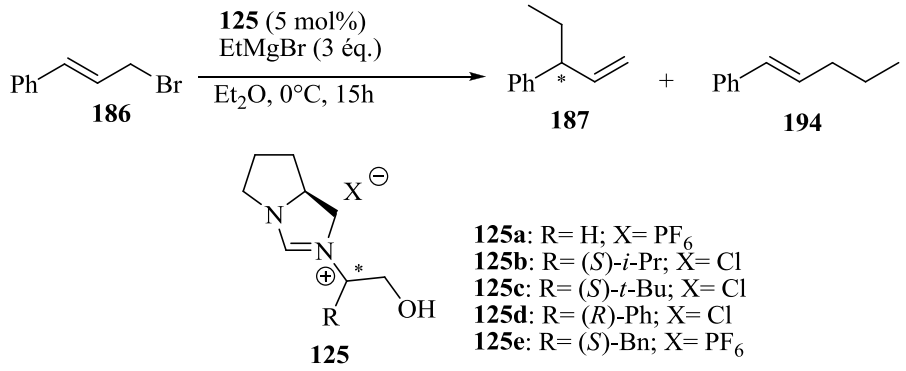


Schéma 122

Entrée	sel	Conv. (%)[a]	187/194[a]	ee (%)[b]
1	**125a**	100	55/45	4
2	**125b**	100	30/70	44
3	**125c**	100	46/54	5
4	**125d**	100	23/77	21
5	**125e**	100	27/73	0

a) Conversion et rapport mesurés par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par CPG chirale

Tableau 23

Le sel d'azolinium précurseur de NHC **125b** est celui qui apporte la meilleure induction asymétrique (ee= 44%) (entrée 2). En revanche, une meilleure régiosélectivité est obtenue avec le sel 1**25a** (entrée 1), qui ne comporte pas de substituants en α de l'atome d'azote, et avec le sel **125c**, portant un groupement *tert*-butyle (entrée 3).

II.3- Conclusion

Les deux familles de sels précurseurs de NHC dérivés de la L-proline se sont révélées actives dans la réaction de substitution allylique asymétrique. Des régiosélectivités et énantiosélectivités modérées ont été obtenues.

Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre l'utilisation des sels d'azolinium dérivés de la L-proline en tant que précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction de substitution allylique asymétrique en l'absence de cuivre.

Les résultats ont montré que les deux familles de sels sont actives dans cette transformation, bien que les régiosélectivités et énantiosélectivités soient modérées. Par ailleurs, nous avons pu remarquer qu'il est difficile de déterminer quel est le sel d'azolinium le plus approprié pour catalyser cette transformation. En effet, pour la première famille, le sel **120f** apporte une régiosélectivité intéressante de 53% pour le produit γ, mais sous forme racémique, alors que le sel **120e** conduit au produit désiré avec un excès énantiomérique de 31% mais une régiosélectivité inférieure de l'ordre de 30%. Le même phénomène a été observé pour la seconde famille, avec les sels **125a** et **125b**. De manière générale, la variation des paramètres expérimentaux influe sur ces sélectivités dans des sens opposés. Il est donc nécessaire de faire des compromis entre énantiosélectivité et régiosélectivité.

Références bibliographiques

133. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943

134. Persson, E. S. M.; van Klaveren, M.; Grove, D. M.; Bäckvall, J. E.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1995**, *6*, 351-359

135. Alexakis, A.; Mangenay, P.; Ghribi, A.; Marek, I.; Sedrani, R.; Guir, C.; Normant, J. *Pure & Appl. Chem*. **1988**, *60*, 49-56

136. Denmark, S. E.; Marble, L. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1984-1986

137. van Klaveren, M.; Persson, E. S. M.; del Villar, A.; Grove, D. M.; Bäckvall, J. E.; van Koten, G. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, *36*, 3059-3062

138. Karlström, A. S. E.; Huerta, F. F.; Meuzelaar, G. J.; Backväll, J.-E. *Synlett.* **2001**, 923–926

139. Alexakis, A.; Croset, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147–4149

140. Lopez, F.; Van Zijl, A. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2006**, 409–411

141. Dübner, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379-381

142. Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*,4690–4691

143. Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413–420

144. Tominaga, S.; Oi, Y.; Kato, T.; An, D. K.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5585–5588

145. Seo, H.; Hirsch-Weil, D.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1983-1986

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

147. Magrez, M.; Le Guen, Y.; Baslé, O.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1199-1203

148. Larsen, A. O.; Leu, W.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130–11131

149. Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 6877-6882

150. Kacprzynski, M. A.; May, T. L.; Kazane, S. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 4554-4556

151. Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15604-15605

152. Jackowski, O.; Alexakis, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 3346-3350

153. a) Grassi, D.; Alexakis, A. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 1568-1571 ; b) Grassi, D.; Li, H.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11404-11406

154. Grassi, D.; Dolka, C.; Jackowski, O.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1466-1475

155. Levy, J.-N.; Latham, C. M.; Roisin, L.; Kandziora, N.; Di Fruscia, P.; White, A. J. P.; Woodward, S.; Fuchter, M. J. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 512-515

156. Latham, C. M.; Blake, A. J.; Lewis, W; Lawrence, M.; Woodward, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 699-707

157. Lee, Y.; Li, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 11625-11633

Chapitre V : Application des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction de réduction asymétrique de cétone par transfert d'hydrogène

Dans ce chapitre nous présenterons une dernière application de nos sels précurseurs de carbène *N*-hétérocycliques en catalyse organométallique. Jusqu'à ce jour, les meilleurs résultats rapportés dans la littérature concernant la réaction de réduction asymétrique par transfert d'hydrogène ont été obtenus dans notre laboratoire. Nous avons voulu connaître le potentiel de nos nouveaux ligands dans cette transformation.

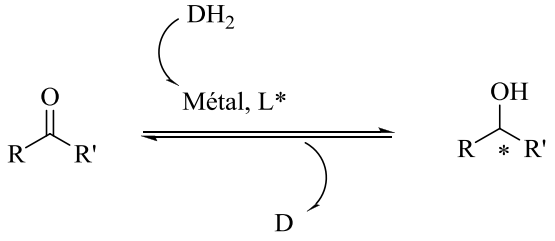
I- Rappels bibliographiques

I.1- Généralités

La synthèse d'alcools énantioenrichis par réduction asymétrique de cétones prochirales est une transformation clé en synthèse organique. Les alcools chiraux obtenus forment une classe importante d'intermédiaires pour les industries pharmaceutique, agronomique et cosmétique.

Il existe quatre principales méthodes de réduction énantiosélective de cétones, à savoir la réduction par des hydrures (par exemple, l'oxazaborolidine de Corey),[158] la réduction enzymatique avec des déhydrogénases, l'hydrogénation catalytique et le transfert d'hydrogène catalytique. Parmi ces différentes techniques, la dernière s'est particulièrement développée ces quinze dernières années, en raison de sa simplicité de mise en œuvre et de son champ d'application.[159] De plus, sa moindre dangerosité par rapport à l'hydrogénation avec le dihydrogène moléculaire a contribué à son essor.

La réaction de transfert d'hydrogène permet la réduction de cétones par l'intermédiaire d'un donneur d'hydrogène DH_2 en présence d'un catalyseur (schéma 123). L'hydrogène est transféré du donneur à la fonction insaturée du substrat à l'aide du catalyseur.



DH_2 : donneur d'hydrogène

Schéma 123

[158] Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 1986-2012

[159] Revues sur la réduction de cétones par transfert d'hydrogène : a) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev*. **1992**, *92*, 1051-1069 ; b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102 ; c) Palmer, M.J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061; d) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308 ; e) Baratta, W.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4041-4053 ; f) Wang, C.; Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1750-1770

Au début des années 90, plusieurs groupes se sont intéressés à cette réaction en développant des complexes à base de ruthénium,[160] d'iridium,[161] de rhodium[162] ou encore de samarium.[163] Toutefois, ces complexes ont principalement conduit à des énantiosélectivités modérées voire faibles. En 1995, des progrès significatifs dans ce domaine ont été réalisés par le groupe de Noyori. Ils ont développé un système catalytique particulièrement efficace et hautement énantiosélectif à base de ruthénium et de diamines chirales.[164]

I.2- Source d'hydrogène et co-catalyseurs

Parmi les donneurs d'hydrogène, l'isopropanol constitue une des sources d'hydrogène les plus communément utilisées dans la réduction de cétones. Cet alcool présente des propriétés intéressantes telles que sa facilité de manipulation, sa moindre toxicité et son potentiel d'oxydation. Par ailleurs, il est peu coûteux et permet de dissoudre de nombreux composés organiques. Un inconvénient lié à l'utilisation de l'isopropanol est la réversibilité de la réaction. C'est pourquoi, il est utilisé en tant que solvant dans le but de déplacer l'équilibre thermodynamique vers la formation du produit. Une autre solution consiste en l'élimination de l'acétone formée au fur et à mesure par distillation.

L'utilisation de l'acide formique et de ses sels a permis de pallier ces problèmes.[165] La formation de CO_2 contribue à rendre la réaction irréversible. Le mélange azéotropique triéthylamine/acide formique (5/2) reste le plus souvent employé car il est miscible à de nombreux solvants à température ambiante. Cependant, certains catalyseurs peuvent se dégrader dans ces milieux spécifiques.

Une avancée d'envergure a été réalisée par Bäckvall qui en 1991, a montré l'importance de l'emploi d'une base forte comme co-catalyseur (NaOH, KOH, *t*-BuOK…) dans les systèmes de réduction avec l'isopropanol.[166] Depuis, les réactions ont pu être effectuées à température ambiante.

[160] Genêt, J. -P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478-480
[161] Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta*. **1991**, *74*, 232-240
[162] Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718
[163] Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800-9801
[164] Hashiguchi, S.; Fujii, A. ; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563
[165] Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 37-41
[166] a) Bäckvall, J. -E.; Chowdhury, R. L.; Karlsson, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. ***1991***, 473-475 ; b) Chowdhury, R.L. , Bäckvall, J. -E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. ***1991***, 1063-1064

I.3- Mécanisme

Les réactions par transfert d'hydrogène catalysées par les métaux peuvent s'opérer selon deux types de mécanisme : le transfert direct d'hydrogène et la voie hydrure (figure 28).[167] Cette dernière peut être divisée en deux parties : la voie monohydrure et la voie dihydrure.



I **II**

Figure 28 : Intermédiaires clés dans les différents mécanismes mis en jeu : **(I)** dans le transfert direct d'hydrogène, **(II)** dans la voie hydrure

I.3.1- Le transfert direct d'hydrogène

Ce mécanisme concerne principalement les métaux du groupe principal et s'apparente à celui de la réduction de type Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV).[168] Dans la version initiale de cette réaction, l'isopropoxyde d'aluminium était utilisé pour promouvoir le transfert d'hydrogène de l'isopropanol sur la cétone.[169]

Il s'agit d'un mécanisme concerté, impliquant un état de transition à six chaînons où l'alcoolate et la cétone prochirale sont coordinés au métal, sans formation d'hydrures métalliques (figure 28, intermédiaire **I**).

I.3.2- La voie hydrure

Ce type de mécanisme implique principalement les complexes à base de métaux de transition et se caractérise par le passage par un hydrure métallique qui est l'intermédiaire clé du cycle catalytique. Dans ce mécanisme, deux chemins possibles peuvent être impliqués selon l'origine des hydrures métalliques : voie monohydrure (schéma 124, voie a) ou la voie dihydrure (schéma 124, voie b).

[167] Revues sur le mécanisme de la réaction : a) Clapham, S. E. ; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201-2237 ; b) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236 ; c) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E. ; Andersson, P.G. ; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248

[168] de Graauw, C. F.; Peters, J. A. ; Van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007-1017

[169] a) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221-238 ; b) Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 537-542 ; c) Pondorff, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1926**, *39*, 138-143

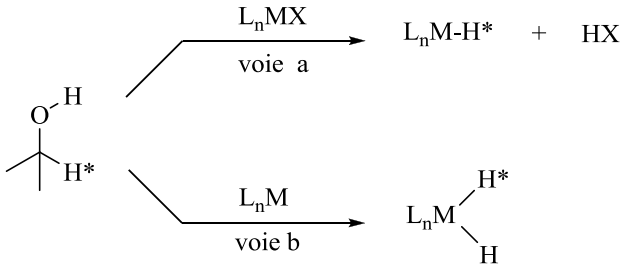
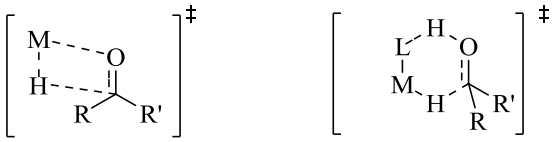


Schéma 124 : Deux voies différentes pour le mécanisme par voie hydrure : voie a : monohydrure et voie b : dihydrure

La réaction opère selon la voie monohydrure si l'hydrure métallique provient essentiellement de la liaison C-H du donneur d'hydrogène, ou selon la voie dihydrure s'il provient des liaisons à la fois C-H et O-H.

Il existe deux types de catalyseurs qui opèrent *via* le mécanisme monohydrure et dont le mode d'action diffère. En effet, si l'hydrure métallique M-H résulte de la formation d'un complexe métal-alkoxyde, suivi d'une β-élimination, le transfert d'hydrure a lieu dans la sphère interne de coordination du métal (figure 29, état de transition **A**). Dans le cas où l'alcool ne se coordine pas au métal, le transfert d'hydrogène a lieu dans la sphère externe du métal. Ainsi, le transfert d'hydrogène s'effectue de façon concertée *via* un état de transition à 6 centres (figure 29, état de transition **B**). Les catalyseurs bifonctionnels, développés notamment par Noyori, suivent ce type de mécanisme.[170]



A **B**

Figure 29 : Mécanismes de type sphère interne A ou sphère externe B

Le cycle catalytique suivant est volontairement simplifié car il dépend fortement du donneur d'hydrure, du type de ligand et du métal utilisé (schéma 125).

[170] Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944

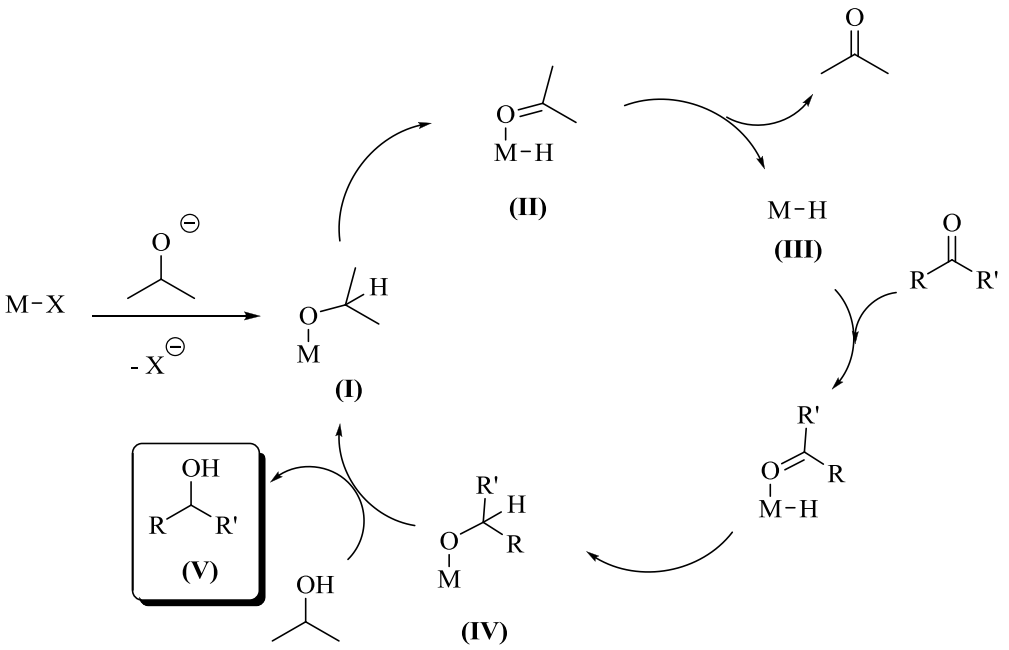


Schéma 125

Ce mécanisme débute par la formation de l'intermédiaire **(I)** par coordination de l'isopropoxyde sur le complexe métallique MX.[171] L'élimination de l'acétone à partir de l'intermédiaire **(II)** conduit à l'hydrure métallique intermédiaire **(III)**.[172] L'étape suivante consiste en un transfert d'hydrure de **(III)** vers la cétone et mène à l'isopropoxyde **(IV)**.[173] Enfin, l'échange de ligand entre l'intermédiaire **(IV)** et l'isopropanol fournit l'alcool attendu **(V)**.

I.4- Ligands usuels pour le transfert d'hydrogène

II existe de nombreux ligands utilisés dans la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée principalement par les métaux de transition tels que le ruthénium, le rhodium et l'iridium. Ces ligands sont d'une grande diversité :[159] des diamines mono-tosylées, des β-amino alcools, des diphosphonites, des oxazolines, des diamines/diphosphines…

[171] a) Bryndza, H.E.; Tam, W. *Chem. Rev*. **1988**, *88*, 1163-1188 ; b) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1988**, 1154-1156 ; c) Blum, O.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 229-231
[172] a) Sasson, Y.; Blum, J. *Tetrahedron Lett*. **1974**, 2167-2170 ; b) Sasson, Y.; Blum, J. *J. Org. Chem*. **1975**, *40*, 1887-1896 ; c) Menashe, N. ; Shvo, Y. *Organometallics* **1991**, *10*, 3885-3891
[173] Almeida, M. L. S.; Beller, M.; Wang, G. -Z. ; Bäckvall, J. -E. *Eur. J. Chem*. **1996**, *2*, 1533-1536

La figure suivante regroupe les exemples les plus significatifs de ligands utilisés dans le transfert d'hydrogène.

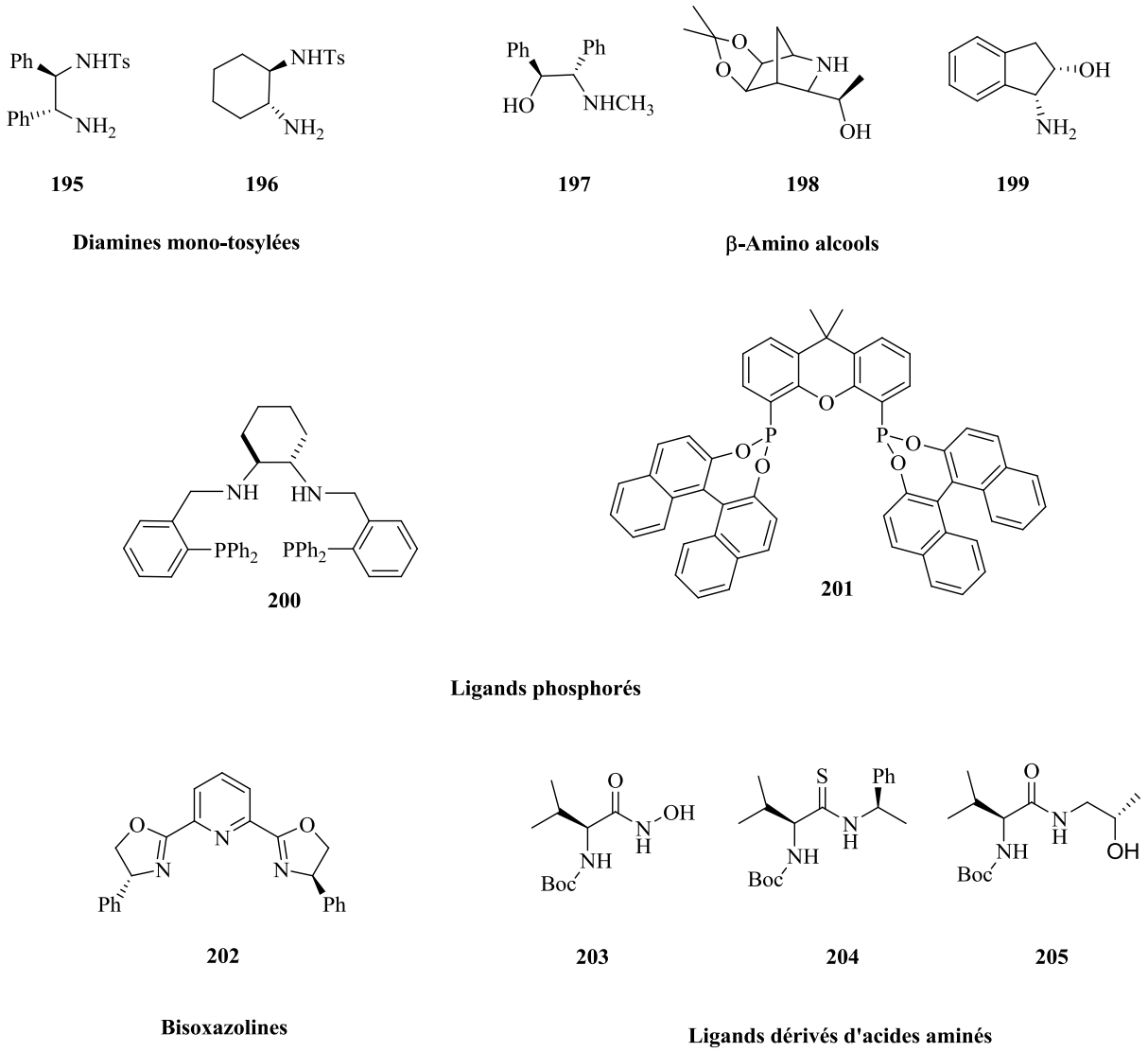


Figure 30 : Principaux ligands

Le tableau **24** suivant donne un aperçu de l'efficacité des ligands usuels dans la réduction de l'acétophénone **206**, qui représente le substrat modèle de cette réaction (schéma 126).

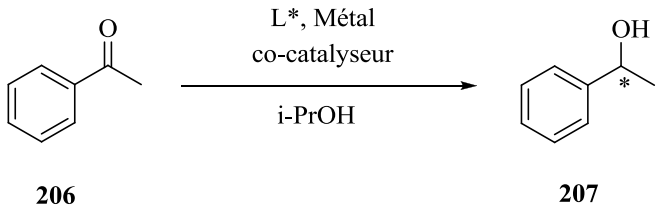


Schéma 126

Entrée	Ligand	Source métallique	Co-catalyseur	S/C	T(°C)	Temps (h)	Rdt ou Conv. (%)	ee (%)	Réf.
1	**195**	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$	KOH	200	ta	15	95	97	[174]
2	**196**	[Ru(p-cymene)Cl_2]$_2$	KOH	200	22	24	97	89	[175]
3	**197**	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$	KOH	200	28	1	94	92	[176a]
4	**198**	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$	*i*-PrOK	1000	ta	0,25	97	96	[176b,c]
5	**199**	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$	KOH	200	ta	1,5	70	91	[176d]
6	**200**	*trans*-$RuCl_2(DMSO)_4$	*i*-PrOK	200	45	7	93	97	[178a]
7	**201**	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$	NaOH	200	40	40	93	98	[178b]
8	**202**	[$RuCl_2(PPh_3)$]	NaOH	500	82	0,08	95	95	[177]
9	**203**	[$RhCl_2Cp^*$]$_2$	*i*-PrONa	400	ta	2	82	97[a]	[179b]
10	**204**	[$RhCl_2Cp^*$]$_2$	*i*-PrONa	200	ta	2	88	95[a]	[179c]
11	**205**	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$	KOH	200	60	0,5	93	92	[179a]

a) Additif : LiCl.

Tableau 24

De manière générale, les complexes formés en présence de ces différents ligands (bidentes, tridentes ou tétradentes) se sont avérés particulièrement actifs et ont conduit à d'excellentes énantiosélectivités (ee > 90%).

Les équipes de Noyori[174] et Knochel[175] ont décrit l'emploi de diamines mono-tosylées **195** et **196** dans la réduction de l'acétophénone. Les complexes formés à partir de ces ligands conduisent à l'alcool **207** avec d'excellentes énantiosélectivités (entrées 1 et 2). Les β-amino alcools ont, quant à eux, contribué à une accélération significative de la vitesse de réaction (entrées 3, 4 et 5).[176] Dans le cas des complexes de ruthénium formés à partir des bisoxazolines **202**, de faibles quantités catalytiques suffisent à réduire efficacement l'acétophénone en des temps de réaction courts (entrée 8).[177] D'excellents rendements et énantiosélectivités sont observés en présence des ligands **200** et **201** (entrées 6 et 7).[178] Il s'agit des meilleurs résultats obtenus dans cette réaction pour un ligand purement phosphoré

[174] Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563
[175] Püntener, K.; Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8165-8168
[176] a) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.-I. ; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 233-234 ; b) Alonso, D.A.; Nordin, S. J. M. ; Roth, P.; Tarnai, T.; Anderson, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3116-3122 ; c) Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Alonso, D. A.; Brandt, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1431-1436 ; d) Palmer, M. J. ; Kenny, J. A. ; Walsgrove, T. ; Kawamoto, A.M. ; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **2002**, 416-427
[177] Cuervo, D.; Gamasa, M.P.; Gimeno, J. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 425-432.
[178] a) Gao, J.-X.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1087-1089 ; b) Reetz, M.T.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 1044-1045

tel que **201**. Par ailleurs, les ligands dérivés d'α-amino acides associés au $[RhCl_2Cp^*]_2$ forment des complexes également efficaces (entrées 10 et 11).[179]

I.5- Ligands NHC dans le transfert d'hydrogène

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, les carbènes *N*-hétérocycliques se sont imposés comme une nouvelle classe de ligands en chimie organométallique. Ils sont particulièrement efficaces dans de nombreuses réactions mais, de manière surprenante, l'emploi de ce type de ligand a été peu décrit dans la réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène.

En 2003, Chung *et al.* ont été les premiers à rapporter la réduction de cétones en présence de complexes Ir-NHC.[180] La réaction réalisée avec le complexe **208** a permis de réduire la 4-méthylacétophénone **209** en l'alcool correspondant avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 53% (schéma 127). Cependant, l'application de cette réaction est limitée puisque de très faibles excès énantiomériques ont été obtenus avec d'autres cétones ou en présence du complexe **210**.

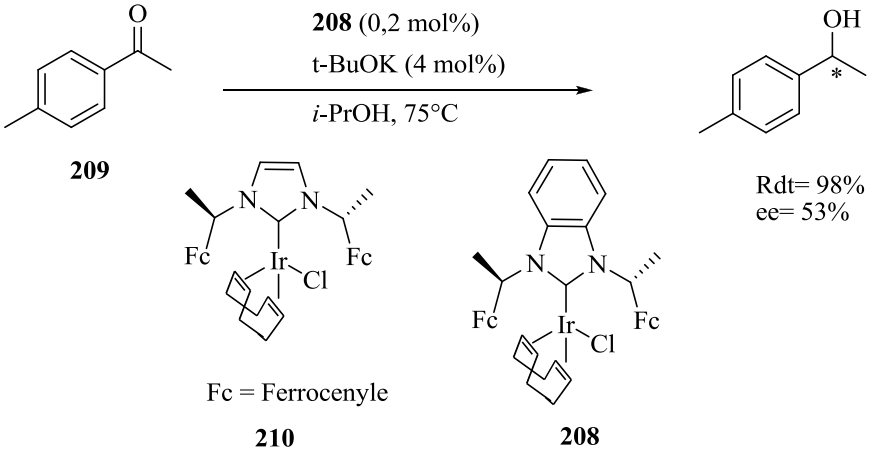


Schéma 127

[179] a) Bøgevig, A.; Pastor, I.M. ; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 294-302 ; b) Ahlford, K. ; Zaitsev, A. B.; Ekström, J.; Adolfsson, H. *Synlett* **2007**, 2541-2544 ; c) Zaitsev, A. B. ; Adolfsson, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5129-5132

[180] Seo, H.; Kim, B.Y.; Lee, J. H.; Park, H. -J.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 4783-4791

En 2006, le groupe d'Herrmann[181] a synthétisé des complexes d'iridium et de rhodium **211** avec des ligands NHC de type biisoquinoline (figure 31). De faibles inductions asymétriques ont été observées dans la réduction de l'acétophénone. Douthwaite *et al*. se sont intéressés plus particulièrement à des ligands NHC dérivés du (1*R*,2*R*)-*trans*-diaminocyclohexane. Une première étude portant sur des ligands mixtes NHC-phosphines dérivés du sel **212** n'a pas montré d'amélioration significative dans la réduction de l'acétophénone puisque de faibles excès énantiomériques ont été obtenus (ee= 11-34%).[182] En 2009, le même groupe a développé des systèmes catalytiques d'iridium **213** à base de ligands mixtes NHC-phénoxyimine.[183] Ils ont montré que l'activité catalytique de leur complexe ainsi que l'induction asymétrique dépendent de la substitution de l'atome d'azote de l'hétérocycle. Un excès énantiomérique modéré de 43% est obtenu avec le ligand substitué sur l'atome d'azote par un groupement isopropyle. En revanche, un racémique est obtenu en présence du ligand substitué par un groupement éthyle.

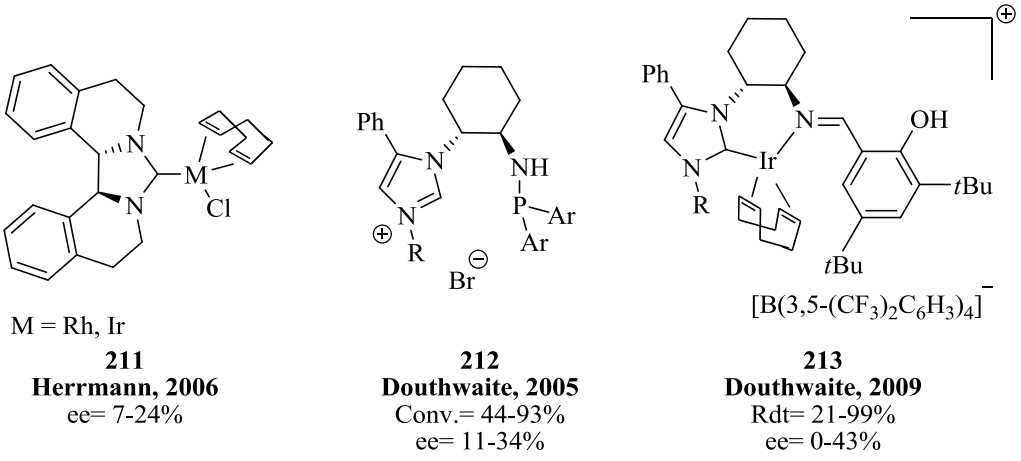
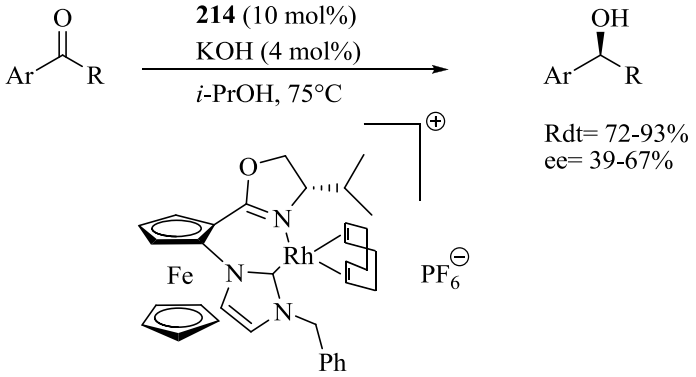


Figure 31 : Complexes et sels précurseurs de NHC

En 2009, Kuang *et al.* ont décrit la synthèse et l'isolement d'un complexe ferrocénique cationique Rh(I)-NHC **214** comportant une unité oxazoline.[184] Son potentiel catalytique a été évalué dans la réduction de diverses cétones aromatiques en présence d'isopropanol comme source d'hydrogène (schéma 128). Ce complexe fournit les alcools avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 67%. Les alcools sont obtenus avec des rendements élevés dans le cas où l'acétophénone est substituée en position *para* par des

[181] Herrmann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksananusorn, T.; Rampf, F.; Rodefeld, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449-2456
[182] Hodgson, R.; Douthwaite, R. E. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5822-5831
[183] Dyson, G.; Frison, J.-C.; Whitwood, A.C.; Douthwaite, R. E. *Dalton Trans.* **2009**, 7141-7151
[184] Jiang, R.; Sun, X.; He, W.; Chen, H.; Kuang, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 179-182

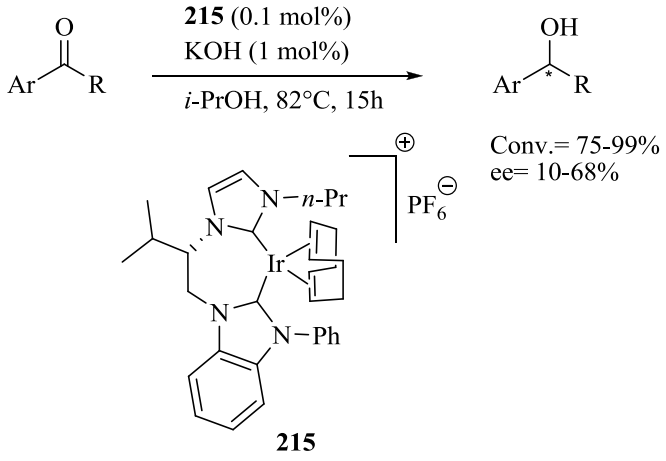
groupements électroattracteurs (ee= 39%, rdt= 91%). Cependant, des excès énantiomériques plus faibles sont observés.



214

Schéma 128

En 2010, l'équipe de Nagel rapporte la synthèse de complexe d'iridium cationique comportant deux unités NHC.[185] L'évaluation de ces derniers montre que le complexe **215** est le plus efficace pour réduire divers cétones aromatiques en alcools correspondant avec de bonnes conversions (schéma 129). L'induction asymétrique observée est similaire puisque les excès énantiomériques varient de 10% à 68%.



215

Schéma 129

[185] Diez, C.; Nagel, U. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 509-516

Récemment, le groupe de Sakagushi[186] a développé la synthèse de complexe d'iridirium **216** comportant un NHC fonctionnalisé par un groupement hydroxy-amide (schéma 130). Les auteurs ont montré que les résultats en catalyse sont identiques en présence du complexe purifié ou lorsqu'il est préparé « *in-situ* ». Cependant, les inductions asymétriques et les rendements observés restent modérés.

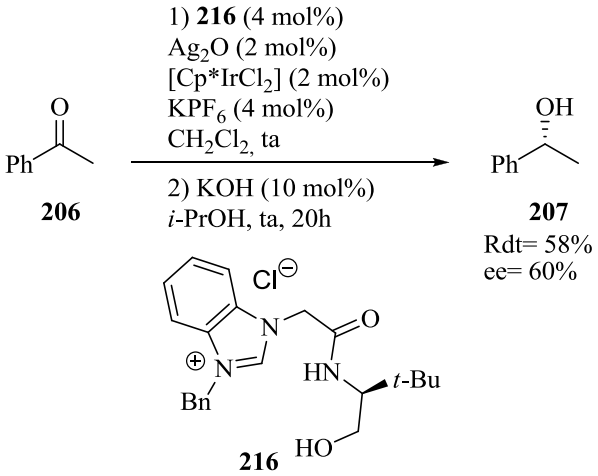


Schéma 130

II- Résultats

Afin de compléter l'évaluation des deux nouvelles familles de sels d'azolinium chiraux dérivés de la L-proline, nous les avons engagés dans la réaction de réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène.

II.1- Résultats obtenus précédemment au laboratoire

La réaction de réduction de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par des complexes de NHC-rhodium a été mise au point dans notre laboratoire par A.Aupoix.[187] Elle a notamment synthétisé une nouvelle famille de sels d'azolium dérivés de l'acide (*S*)-pyroglutamique. Parmi ces nouveaux composés, certains se sont révélés très actifs dans la

[186] Chiyojima, H.; Sakaguchi, S. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 6788-6791
[187] Aupoix, A. Thèse de doctorat de l'Université Paris-Sud, 20 septembre 2010

réaction de transfert d'hydrogène.[188] Pour pallier des problèmes de reproductibilité, elle a développé une méthode impliquant la préparation « *in-situ* » du complexe. Une série d'optimisations expérimentales a été effectuée afin de trouver les conditions les plus appropriées. Elle a étudié l'influence du ratio métal/ligand, de la concentration, de la température ainsi que du précurseur métallique et du co-catalyseur. Les meilleures conditions retenues sont celles décrites dans le schéma 131. Les résultats en présence des différents ligands NHC sont rapportés dans le tableau suivant :

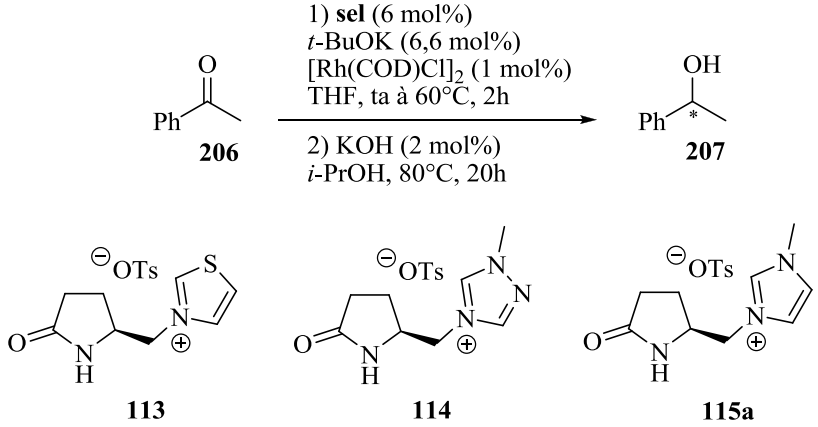


Schéma 131

Entrée	sel	Conv. (%)[a]	ee (%)[b]
1	**113**	0	-
2	**114**	15	nd[c]
3	**115a**	90	80

a) Conversion mesurée par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par HPLC chirale
c) non déterminé

Tableau 25

Seul le sel **115a** conduit au produit désiré avec une excellente conversion (entrée 3). De plus, il offre une très bonne induction asymétrique puisqu'un excès énantiomérique de 80% a été observé. Les sels de thiazolium **113** et de triazolium **114** ne sont pas adaptés pour cette réaction (entrées 1 et 2).

[188] Aupoix, A.; Bournaud, C.; Vo-Thanh, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2772-2776

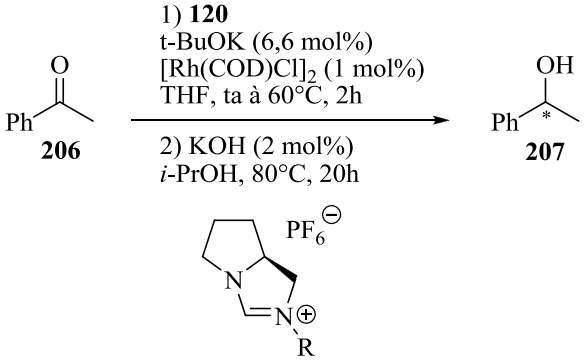
II.2- Applications de la première famille de sels

Encouragés par ces très bons résultats, nous avons voulu tester nos sels d'azolinium dérivés de la L-proline. Pour cela, seule une étude très succincte a été effectuée sur des sels de la première famille. Nous avons tout d'abord repris les conditions expérimentales qui consistent à former le complexe [NHC-Rh] « *in-situ* » puis dans un second temps, nous avons effectué la réaction avec le complexe déjà formé et isolé.

II.2.1- A partir du complexe de [NHC-Rh] formé « in-situ »

La réaction a été effectuée dans les meilleures conditions déterminées au préalable par A. Aupoix. Nous avons seulement étudié le ratio métal/ligand puisqu'ayant eu des problèmes de solubilité du sel, elle avait dû utiliser un large excès de ligand par rapport au métal.

Les deux sels, **120a** et **120b** ont été sélectionnés pour cette étude (schéma 132, tableau 26).



120a: R= Ph
120b: R= Bn

Schéma 132

Entrée	sel	Ratio L/Rh	Conv. (%)[a]	ee (%)[b]
1	**120a**	1,1	16	0
2	**120a**	2	92	3
3	**120a**	3	90	7
4	**120b**	2	93	4

a) Conversion mesurée par RMN ^{1}H
b) ee déterminé par HPLC chirale

Tableau 26

Tout d'abord, nous pouvons constater que les complexes formés à partir de nos sels d'azolinium possèdent une très bonne activité catalytique puisque la conversion observée est supérieure à 90% (entrées 2, 3 et 4). En revanche l'induction asymétrique est très faible. On peut aussi remarquer qu'un ratio ligand/rhodium égal à 2 suffit pour catalyser correctement la réaction (entrée 2). Les résultats en termes d'induction asymétrique n'étant pas encourageant nous n'avons pas souhaité poursuivre les optimisations expérimentales.

II.2.2- A partir du complexe de NHC-rhodium préalablement isolé

Dans le chapitre II, nous avons présenté la synthèse de complexe de [Rh-NHC]. Afin de terminer l'évaluation de nos NHC dans la réaction de réduction asymétrique de cétone par transfert d'hydrogène, nous avons voulu effectuer une réaction test avec un de ces complexes. Pour bien comparer les résultats, nous avons choisi le complexe **129b**, dont la fonction NHC comporte un groupement benzyle. Ce dernier a été mis en présence de KOH, d'isopropanol et de la cétone **206** (schéma 133).

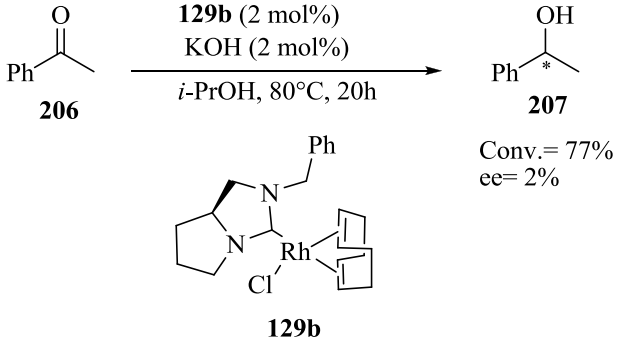


Schéma 133

L'emploi du complexe **129b** conduit à la formation de l'alcool **207** désiré avec une conversion de 77% mais avec un faible excès énantiomérique. Les résultats obtenus avec le complexe isolé ou préparé *« in-situ »* sont donc assez similaires.

Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre l'utilisation des sels d'azolinium dérivés de la L-proline en tant que précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques dans la réaction de réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène.

Les résultats ont montré que les complexes formés à partir de nos sels **120a** et **120b** possèdent une très bonne activité catalytique car de très bonnes conversions de la cétone en alcool ont été obtenues. En revanche, une très faible induction asymétrique a été observée. Des modifications structurales pourraient être envisagées pour rendre ces ligands plus efficaces.

Références bibliographiques

158. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 1986-2012

159. Revues sur la réduction de cétones par transfert d'hydrogène : a) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069 ; b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102 ; c) Palmer, M.J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061; d) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308 ; e) Baratta, W.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4041-4053 ; f) Wang, C.; Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1750-1770

160. Genêt, J. -P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478-480

161. Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232-240

162. Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718

163. Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800-9801

164. Hashiguchi, S.; Fujii, A. ; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563

165. Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 37-41

166. a) *Bäckvall*, J. -E.; Chowdhury, R. L.; Karlsson, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. ***1991***, 473-475 ; b) Chowdhury, R.L. , Bäckvall, J. -E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. ***1991***, 1063-1064

167. Revues sur le mécanisme de la réaction : a) Clapham, S. E. ; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201-2237 ; b) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236 ; c) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E. ; Andersson, P.G. ; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248

168. de Graauw, C. F.; Peters, J. A. ; Van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007-1017

169. a) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221-238 ; b) Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 537-542 ; c) Pondorff, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1926**, *39*, 138-143

170. Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944

171. a) Bryndza, H.E.; Tam, W. *Chem. Re*v. **1988**, *88*, 1163-1188 ; b) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1988**, 1154-1156 ; c) Blum, O.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 229-231

172. a) Sasson, Y.; Blum, J. *Tetrahedron Lett*. **1974**, 2167-2170 ; b) Sasson, Y.; Blum, J. *J. Org. Chem*. **1975**, *40*, 1887-1896 ; c) Menashe, N. ; Shvo, Y. *Organometallics* **1991**, *10*, 3885-3891

173. Almeida, M. L. S.; Beller, M.; Wang, G. -Z. ; Bäckvall, J. -E. *Eur. J. Chem*. **1996**, *2*, 1533-1536

174. Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563

175. Püntener, K.; Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8165-8168

176. a) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.-I. ; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 233-234 ; b) Alonso, D.A.; Nordin, S. J. M. ; Roth, P.; Tarnai, T.; Anderson, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3116-3122 ; c) Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Alonso, D. A.; Brandt, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1431-1436 ; d) Palmer, M. J. ; Kenny, J. A. ;

Walsgrove, T. ; Kawamoto, A.M. ; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **2002**, 416-427

177. Cuervo, D.; Gamasa, M.P.; Gimeno, J. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 425-432.

178. a) Gao, J.-X.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1087-1089 ; b) Reetz, M.T.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 1044-1045

179. a) Bøgevig, A.; Pastor, I.M. ; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J*. **2004**, *10*, 294-302 ; b) Ahlford, K. ; Zaitsev, A. B.; Ekström, J.; Adolfsson, H. *Synlett* **2007**, 2541-2544 ; c) Zaitsev, A. B. ; Adolfsson, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5129-5132

180. Seo, H.; Kim, B.Y.; Lee, J. H.; Park, H. -J.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 4783-4791

181. Herrmann, W. A.; Baskakov, D.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Bunlaksananusorn, T.; Rampf, F.; Rodefeld, L. *Organometallics* **2006**, *25*, 2449-2456

182. Hodgson, R.; Douthwaite, R. E. *J. Organomet. Chem*. **2005**, *690*, 5822-5831

183. Dyson, G.; Frison, J.-C.; Whitwood, A.C.; Douthwaite, R. E. *Dalton Trans*. **2009**, 7141-7151

184. Jiang, R.; Sun, X.; He, W.; Chen, H.; Kuang, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 179-182

185. Diez, C.; Nagel, U. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 509-516

186. Chiyojima, H.; Sakaguchi, S. *Tetrahedron. Lett*. **2011**, *52*, 6788-6791

187. Aupoix, A. Thèse de doctorat de l'université Paris-Sud, 20 septembre 2010

188. Aupoix, A.; Bournaud, C.; Vo-Thanh, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2772-2776

Conclusion générale

L'objectif de ce travail a été de préparer en peu d'étapes des sels précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques chiraux en vue de leurs utilisations en catalyse asymétrique.

Dans un premier temps, nos efforts ont porté sur l'élaboration d'une synthèse courte, modulable et efficace de nouveaux sels d'azolinium bicycliques chiraux à base de L-proline. Nous avons synthétisé deux nouvelles familles, l'une substituée par un groupement aryle, et l'autre fonctionnalisée par une chaîne hydroxyméthyle diversement substituée, en seulement quatre ou cinq étapes avec de bons rendements globaux.

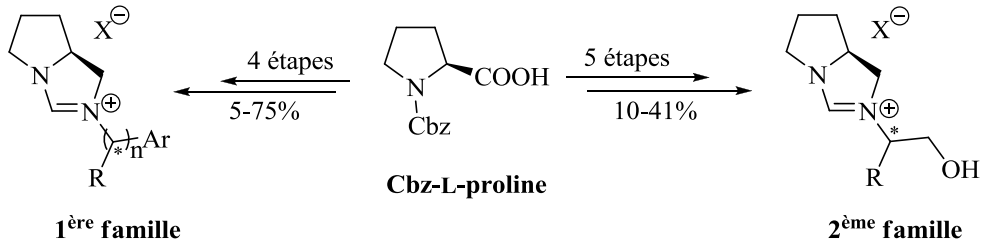


Schéma 134

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse des carbènes issus des sels d'azolinium. Nous avons tenté d'isoler les carbènes libres, mais seuls les alcènes provenant de la dimérisation ont été observés. Cependant, l'ajout de soufre ou d'une source de rhodium sur les dimères conduit respectivement à la formation de thiones et de complexes [Rh-NHC] correspondants. Ces résultats nous confirment que les dimères sont en équilibre avec les monomères, et que les NHC formés doivent pouvoir être actifs en catalyse.

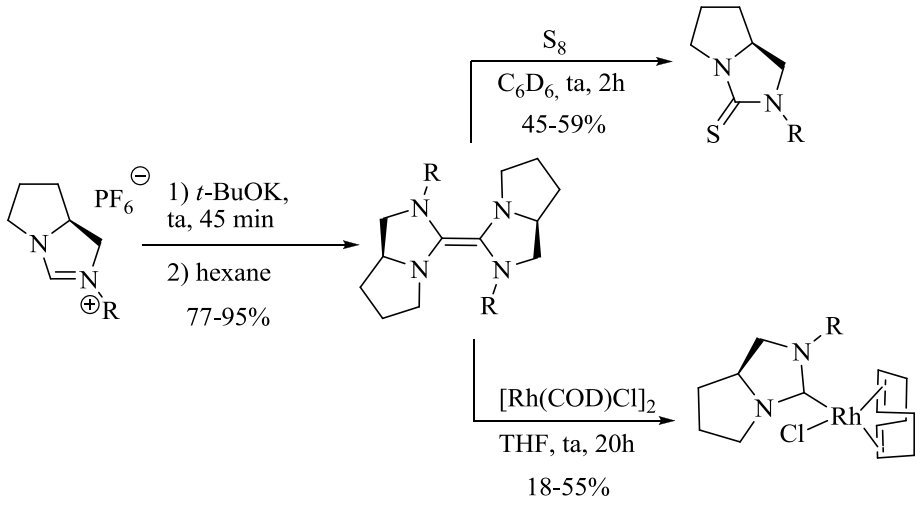


Schéma 135

La suite de ce travail a consisté à évaluer le potentiel catalytique de nos ligands NHC. Pour commencer, les sels ont été engagés dans la réaction d'addition conjuguée asymétrique en présence de cuivre. Les résultats ont montré une très bonne activité catalytique pour la plupart des sels. La première famille a montré une énantiosélectivité modérée avec des excès énantiomérique ne dépassant pas 20%, tandis que la seconde famille s'avère plus efficace puisque des excès énantiomériques allant jusqu'à 51% ont été obtenus. La présence de la fonction hydroxyle semble avoir son importance quant à l'énantiosélectivité de la réaction.

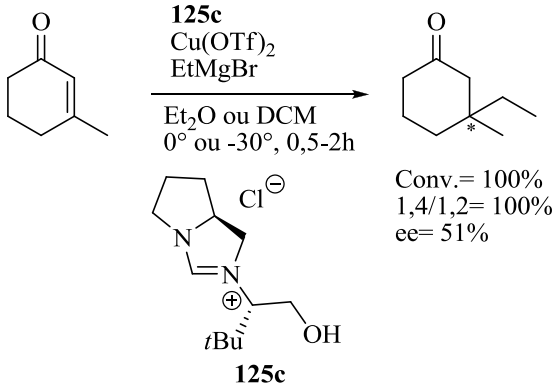


Schéma 136

Les sels d'azolinium ont ensuite été évalués en tant que catalyseur pour la réaction de substitution allylique. Dans cette transformation effectuée en l'absence de cuivre, les sels précurseurs de NHC se sont révélés actifs, malgré les régiosélectivités et les

énantiosélectivités modérées obtenues. Les meilleurs résultats ont été observés en présence de ligands de la deuxième famille ce qui nous indique que le groupement hydroxyle semble là aussi jouer un rôle important dans la sélectivité de cette réaction.

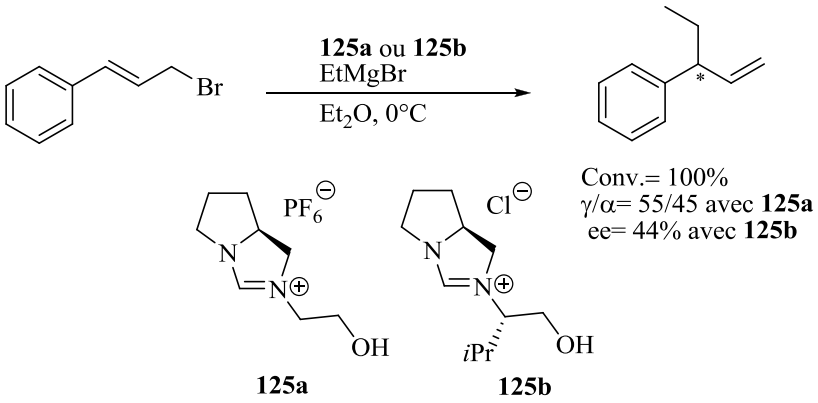


Schéma 137

Pour clore ce travail, les nouveaux catalyseurs ont été engagés dans la réduction asymétrique de cétones aromatiques par transfert d'hydrogène. L'alcool attendu a été obtenu avec une bonne conversion en présence d'une source de rhodium et d'isopropanol, mais de faibles inductions asymétriques ont été observées.

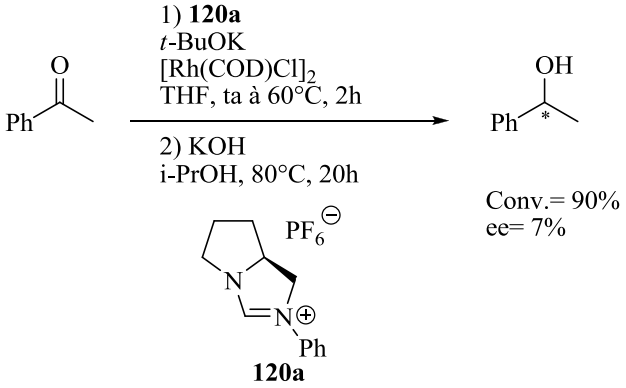


Schéma 138

Les sels d'azolinium dérivés de la L-proline ont apporté des résultats encourageants dans la réaction d'addition conjuguée catalysée au cuivre et dans la substitution allylique. Les sélectivités observées doivent pouvoir être améliorées en modifiant la structure de ces

derniers, tout en conservant un groupement hydroxyle. De plus, il est tout à fait envisageable de tester nos sels dans d'autres transformations de catalyse asymétrique.

Experimental section

Experimental procedure :

All reagents were purchased from commercial sources (Acros, Aldrich…).

Microwave experiments were conducted using a CEM Discover Synthesis Unit (monomode system) operating at 2450 MHz monitored by a personal computer.

Nuclear Magnetic Resonance :

^{1}H NMR spectra and ^{13}C NMR spectra were recorded on either Bruker AM 360, AM 300 or AM 250 instruments. The chemical shifts (δ) are reported in part per million (ppm) relative to TMS as internal standard and *J* values are given in hertz (Hz).

The NMR spectra were recorded in the following solvents:

$CDCl_3$	^{1}H NMR : 7.26 ppm / ^{13}C NMR : 77.1 ppm.
MeOD-d_4	^{1}H NMR : 3.31 ppm / ^{13}C NMR : 49 ppm.
DMSO-d_8	^{1}H NMR : 2.50 ppm / ^{13}C NMR : 39.5 ppm.
THF-d_8	^{1}H NMR : 1.72 and 3.58 ppm / ^{13}C NMR : 25.3 and 67.2 ppm.
CD_2Cl_2	^{1}H NMR : 5.32 ppm / ^{13}C NMR : 53.4 ppm.
C_6D_6	^{1}H NMR : 7.16 ppm / ^{13}C NMR : 128 ppm.

NMR multiplicities are abbreviated as follows:

s : singlet	q : quartet	dd : doublet of doublets
d : doublet	m : multiplet	dt : doublet of triplets
t : triplet	br : broad signal	*J* : coupling constant

Mass spectrometry :

Mass spectra were recorded on a MicrOTOFq Bruker mass spectrometer.

IR spectrometry :

IR spectra were recorded as KBr or NaCl disks on a FT-IR Perkin–Elmer instrument or on IR-TF Nicolet iS10 using ATR Cristal Diamant spectrometer.

Melting points :

Melting points were measured on a Kofler bank.

Chromatography analysis :

HPLC analysis was carried out on a P100 chromatograph equiped with an UV detector using OD-H, IA, IB, AJ or OJ-H chiral columns. GC analysis was carried out on a GC-2010 Plus Shimadzu or GC 8000 series Fisons equipped with a FID detector and a split/splitless injector. TLC experiments were carried out in 0.25 mm thick silica gel plates Merck Kiesegel F_{254} and visualization was accomplished by UV light or phosphomolybdic acid solution.

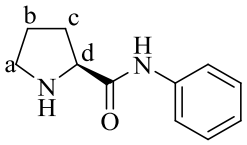
X-ray analysis: Structures were determined on Kappa-APEX II Bruker diffractometer.

$[\alpha]^{20}_{D}$: Optical rotations were recorder on 341 Perkin Elmer polarimeter.

General procedure for the synthesis of amide 118

To a solution of Cbz-Proline **116** (5 g, 20 mmol) in ethyl acetate (50 mL) was added at -15°C a solution of *N*-methylmorpholine (2.17 mL, 20 mmol, 1 equiv.) in 2 mL of EtOAc. A solution of ethylchloroformate (1.89 mL, 20 mmol, 1 equiv.) in 2 mL of EtOAc was added slowly during 5 minutes follow by a solution of the corresponding amine (20 mmol, 1 equiv) in 4 mL of EtOAc. The mixture was stirred at -15°C for 1h and then kept 1h at 0°C. The solution was allowed to warm to room temperature. After 15h of stirring, EtOAc (30 mL) and water (20 mL) were added to the mixture. The organic layer was washed with a 4% sodium hydrogenocarbonate solution, 2% HCl, brine and then dried over Na_2SO_4. After evaporation under reduced pressure, the corresponding protected amide was obtained as a white solid, which did not need further purification. This intermediate (0.02 mol) was then dissolved in methanol (50 mL) and 10%-Pd/C (10% w/w) was added. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 15h. The solution was then filtered over celite, washed with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the product that was used in the next step without further purification.

(*S*)-*N*-phenylpyrrolidine-2-carboxamide 118a



$C_{11}H_{14}N_2O$

Molecular weight: 190 $g.mol^{-1}$

Pale brown solid

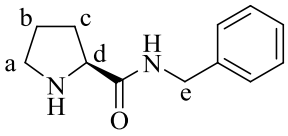
Yield: 95%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.69-1.84 (m, 2H, H_c), 1.95 (br s, 1H, NH), 2.00-2.10 (m, 1H, H_b), 2.88-3.03 (m, 1H, H_a), 3.04-3.17 (m, 1H, H_a), 3.86 (dd, *J* = 9.3 Hz and 5.1 Hz, 1H, H_d), 7.03-7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.28-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.55-7.65 (m, 2H, H_{ar}), 9.73 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 26.3 (CH_2, C_b), 30.8 (CH_2, C_c), 47.4 (CH_2, C_a), 61.1 (CH_2, C_d), 119.3, 123.93, 129.0 (CH, C_{ar}), 137.9 (Cq, C_{ar}), 173.5 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[189]

(*S*)-*N*-benzylpyrrolidine-2-carboxamide 118b



$C_{12}H_{16}N_2O$

Molecular weight: 204 g.mol^{-1}

Pale yellow oil

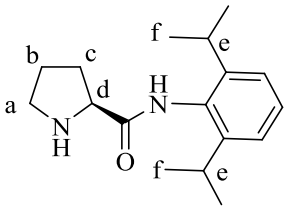
Yield: 93%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.61-1.8 (m, 2H, H_c), 1.87-2.03 (m, 2H, H_b+NH), 2.06-2.31 (m, 1H, H_b), 2.78-2.91 (m, 1H, H_a), 2.92-3.10 (m, 1H, H_a), 3.77 (dd, *J* = 9.1 Hz and 5.3 Hz, 1H, H_d), 4.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_e), 7.14-7.42 (m, 5H, H_{ar}), 7.95 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 26.1 (CH_2, C_b), 30.8 (CH_2, C_c), 43.3 (CH_2, C_e), 47.2 (CH_2, C_a), 60.5 (CH_2, C_d), 127.4, 127.5 and 128.6 (5 CH, C_{ar}), 138.6 (Cq, C_{ar}), 175.2 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[190]

(*S*)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)pyrrolidine-2-carboxamide 118c



$C_{17}H_{26}N_2O$

Molecular weight: 274 g.mol^{-1}

Pink solid

Yield: quant.

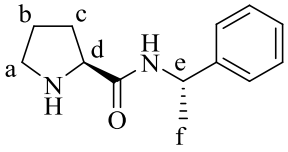
[189] Xu, J.; Fu, X.; Wu, C.; Hu, X. *Tetrahedron : Asymmetry* **2011**, *22*, 840-850
[190] Held, I.; Larionov, E.; Bozler, C.; Wagner, F.; Zipse, H. *Synthesis* **2009**, *13*, 2267-2277

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 1.28 (dd, *J* = 6.8 Hz and 3.4 Hz, 12H, H_f), 1.81-2.02 (m, 2H, H_c), 2.07-2.43 (m, 3H, H_b+NH), 2.96-3.32 (m, 4H, H_{e+a}), 4.02 (dd, *J* = 9.1 Hz and 5.0 Hz, 1H, H_d), 7.10-7.50 (m, 3H, H_{ar}), 9.25 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 23.7 (CH_3, C_f), 26.5 (CH_2, C_b), 28.9 (CH, C_e), 31.0 (CH_2, C_c), 47.7 (CH_2, C_a), 61.0 (CH, C_d), 123.4, 127.9, 31.7 (CH, C_{ar}), 145.8 (Cq, C_{ar}), 174.5 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[191]

(*S*)-*N*-((*S*)-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxamide 118d



$C_{13}H_{18}N_2O$

Molecular weight: 218 g.mol^{-1}

Pale yellow solid

Yield: 89%

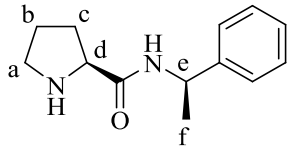
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_f), 1.63-1.84 (m, 3H, H_c+NH), 1.89-2.03 (m, 1H, H_b), 2.0-2.26 (m, 1H, H_b), 2.87-2.96 (m, 1H, H_a), 2.97-3.10 (m, 1H, H_a), 3.73 (dd, *J* = 9.2 Hz and 5.3 Hz, 1H, H_d), 5.01-5.23 (m, 1H, H_e), 7.22-7.45 (m, 5H, H_{ar}), 7.94 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 22.4 (CH_3, C_f), 26.3 (CH_2, C_b), 30.8 (CH_2, C_c), 47.4 (CH_2, C_e), 47.2 (CH_2, C_a), 60.7 (CH_2, C_d), 125.9, 127.1 and 128.7 (5 CH, C_{ar}), 143.6 (Cq, C_{ar}), 174.3 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.**[192]**

[191] Kikuchi, M.; Inagaki, T.; Nishimaya, H. *Synlett*, **2007**, *7*, 1075-1078
[192] Fuentes de Arriba, A. L.; Simon, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Moran, J. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841-4845

(*S*)-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxamide 118e



$C_{13}H_{18}N_2O$

Molecular weight: 218 $g.mol^{-1}$

Pale yellow solid

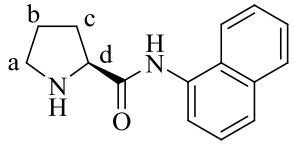
Yield: 98%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_f), 1.63-1.76 (m, 2H, H_c), 1.81-2.02 (m, 2H, H_b+NH), 2.04-2.22 (m, 1H, H_b), 2.80-2.96 (m, 1H, H_a), 2.97-3.14 (m, 1H, H_a), 3.77 (dd, *J* = 9.2 Hz and 5.1 Hz, 1H, H_d), 5.01-5.22 (m, 1H, H_e), 7.16-7.46 (m, 5H, H_{ar}), 7.97 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 22.4 (CH_2, C_f), 26.3 (CH_2, C_b), 30.8 (CH_2, C_c), 47.4 (CH_2, C_e), 47.2 (CH_2, C_a), 60.7 (CH_2, C_d), 125.9, 127.1, 128.7 (CH, C_{ar}), 143.9 (Cq, C_{ar}), 174.3 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[193]

(*S*)-*N*-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide 118f



$C_{15}H_{16}N_2O$

Molecular weight: 240 $g.mol^{-1}$

Sticky orange oil

Yield: 90%

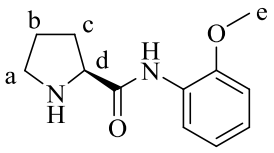
[193] Kelleher, F.; Kelly, S.; Watts, J.; McKee, V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3525-3536

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.67-1.94 (m, 2H, H_c), 2.06-2.20 (m, 1H, H_b), 2.21-2.35 (m, 1H, H_b), 2.43 (br s, 1H, NH), 2.98-3.29 (m, 2H, H_a), 4.01 (dd, *J* = 9.1 Hz and 5.2 Hz, 1H, H_d), 7.41-7.58 (m, 3H, H_{ar}), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.87 (dd, *J* = 9.3 Hz and 7.8 Hz, 3H, H_{ar}), 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 10.59 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 120 MHz) δ (ppm): 26.4 (CH_2, C_b), 30.8 (CH_2, C_c), 47.4 (CH_2, C_a), 61.4 (CH, C_d), 117.6, 120.2, 124.3, 125.7, 125.9, 126.1, 128.7 (CH, C_{ar}), 126.0, 132.5, 133.9 (C_q, C_{ar}), 173.5 (C_q, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[194]

(*S*)-*N*-(2-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-carboxamide 118g



$C_{12}H_{16}N_2O_2$

Molecular weight: 220 g.mol^{-1}

Pale pink solid

Yield: 98%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.59-1.88 (m, 2H, H_c), 1.94-2.10 (m, 1H, H_e), 2.12-2.28 (m, 2H, H_b+NH), 2.88-3.19 (m, 2H, H_a), 3.81-3.90 (m, 4H, H_{d+e}), 6.81-7.11 (m, 3H, H_{ar}), 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 10.08 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 26.4 (CH_2, C_b), 31.0 (CH_2, C_c), 47.5 (CH_2, C_a), 55.9 (CH_3, C_e), 61.6 (CH, C_d), 110.2, 119.6, 121.1 and 123.6 (4 CH, C_{ar}), 127.7 and 148.6 (2 C_q, C_{ar}), 173.6 (C_q, C=O)

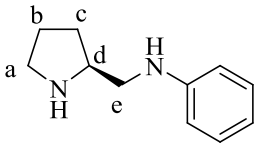
Spectral data were in accordance with reported values.[195]

[194] Carmona, A.; Corma, A.; Iglesias, M.; San José, A.; Sanchez, F. *J. Organomet. Chem*. **1995**, *491*, 11-21
[195] Clapham, B.; Wilson, N. S.; Michmerhuizen, M. J.; Blanchard, D. P.; Dingle, D. M.; Nemcek, T. A.; Pan, J. Y.; Sauer, D. R *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 88-93

General procedure for the reduction of amides to diamines 119

To a suspension of $LiAlH_4$ (1.5 g, 40 mmol, 2 equiv.) in dry THF (20 mL) was added a solution of the amide **118** (20 mmol) in THF (20 mL). The mixture was stirred for 15h at room temperature, and poured slowly into ice- H_2O. A 20 % aqueous sodium hydroxide solution was added, and the precipitate was filtered and washed with DCM. The aqueous layer was extracted with DCM (3×20 mL), and the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude diamine can be used in the next step without further purification.

(*S*)-*N*-(pyrrolidin-2-ylmethyl)aniline 119a



$C_{11}H_{16}N_2$

Molecular weight: 176 g.mol^{-1}

Pale brown paste

Yield: 88%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.35-1.60 (m, 1H, H_c), 1.59- 2.25 (m, 4H, H_{b+c} NH), 2.82-3.07 (m, 3H, H_{e+a}), 3.08-3.27 (m, 1H, H_e), 3.28-3.49 (m, 1H, H_d), 3.97-4.33 (brs, 1H, NH), 6.49-6.79 (m, 3H, H_{ar}), 7.05-7.37 (m, 2H, H_{ar})

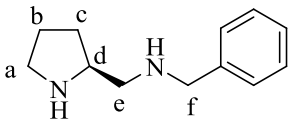
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 25.6 (CH_2, C_b), 29.4 (CH_2, C_c), 46.3 (CH_2, C_a), 48.3 (CH_2, C_e), 57.9 (CH, C_d), 113, 117.3, 129.2 (CH, C_{ar}), 148.5 (C_q, C_{ar})

$[\alpha]^{20}_D$ = +19.2 (*c* 1.05, EtOH)

Spectral data were in accordance with reported values.[196]

[196] Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1978**, *51*, 1869-1873

(*S*)- *N*-benzyl-1-(pyrrolidin-2-yl)methanamine 119b



$C_{12}H_{18}N_2$

Molecular weight: 190 g.mol^{-1}

Pale grey oil

Yield: 85%

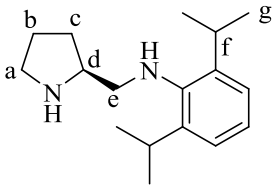
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.21-1.40 (m, 1H, H_c), 1.57-197 (m, 5H, H_{b+c}+NH), 2.51 (dd, *J* = 8.3 Hz and 11.4 Hz, 1H, H_a), 2.61 (dd, *J* = 4.6 Hz and 11.4 Hz, 1H, H_a), 2.87 (td, *J* = 2.7 Hz and 6.7 Hz, 2H, H_e), 3.14-3.28 (m, 1H, H_d), 3.74-3.87 (s, 2H, H_f), 7.12-7.45 (m, 5H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 25.7 (CH_2, C_b), 29.6 (CH_2, C_c), 46.4 (CH_2, C_a), 54.1, 54.5 (CH_2, C_{e+f}), 58.3 (CH, C_d), 126.8, 128.1, 128.3 (CH, C_{ar}), 140.5 (C_q, C_{ar})

$[\alpha]^{20}_D$ = +15.6 (*c* 1.02, EtOH)

Spectral data were in accordance with reported values.[197]

(*S*)-2,6-diisopropyl-*N*-(pyrrolidin-2-ylmethyl)aniline 119c



$C_{17}H_{28}N_2$

Molecular weight: 260 g.mol^{-1}

Pink oil

Yield: 82%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H_g), 1.36-1.52 (m, 1H, H_c), 1.66-2.02 (m, 3H, H_{b+c}), 2.67-3.02 (m, 5H, H_{a+e}+NH), 3.23-3.49 (m, 3H, H_{d+f}), 6.97-7.24 (m, 3H, H_{ar})

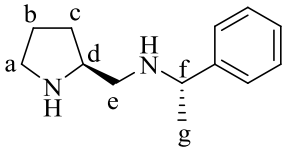
[197] Amedjkouh, M.; Ahlberg, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2229-2234

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 24,1 (CH_3, C_g), 26.1 (CH_2, C_b), 27.7 (CH, C_f), 29.7 (CH_2, C_c), 46.7 (CH_2, C_a), 56.7 (CH_2, C_e), 59.0 (CH, C_d), 123.6 (CH, C_{ar}), 142.6, 143.6 (Cq, C_{ar}).

$[\alpha]^{20}_D$ = +26.4 (*c* 1.1, EtOH)

Spectral data were in accordance with reported values.[198]

(*S*)-1-phenyl-*N*-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethyl)ethanamine 119d



$C_{13}H_{20}N_2$

Molecular weight: 204 g.mol^{-1}

Pale yellow oil

Yield: 86%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.20-1.30 (m, 1H, H_c), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_g), 1.57-1.88 (m, 3H, H_{b+c}), 2.07-2.26 (br s, 2H, NH), 2.32-2.50 (m, 2H, H_a), 2.89 (td, *J* = 2.1 Hz and 6.9 Hz, 2H, H_e), 3.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H_d), 3.74 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_f), 7.16-7.40 (m, 5H, H_{ar})

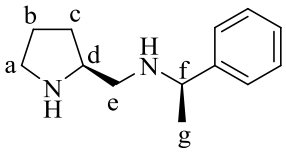
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 24.6 (CH_3, C_g), 25.7 (CH_2, C_b), 29.7 (CH_2, C_c), 46.5 (CH_2, C_a), 53.1 (CH_2, C_e), 58.7 (CH, C_{f+d}), 126.6, 126.8 and 128.3 (CH, C_{ar}), 145.9 (C_q, C_{ar})

$[\alpha]^{20}_D$ = -43.5 (*c* 0.98, EtOH)

Spectral data were in accordance with reported values.[196]

[198] Miao, S.; Bai, J.; Yang, J.; Zhang, Y. *Chirality*, **2010**, *22*, 855-862

(*R*)-1-phenyl-*N*-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethyl)ethanamine 119e



$C_{13}H_{20}N_2$

Molecular weight: 204 g.mol^{-1}

Pale yellow oil

Yield: 79%

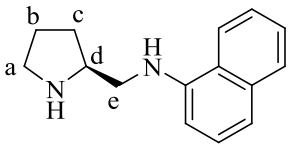
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.17-1.26 (m, 1H, H_c), 1.26-1.37 (d, *J* = 7 Hz, 3 H, H_g), 1.55-1.68 (m, 2H, H_{b+c}), 1.68-1.84 (m, 1H, H_b), 2.08 (br s,1H, NH), 2.26 (dd, *J* = 8.7 Hz and 11.7 Hz, 1H, H_a), 2.48 (dd, *J* = 4.4 Hz and 11.7 Hz, 1H, H_a), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_e), 3.08-3.25 (m, 1H, H_d), 3.70 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_f), 7.06-7.32 (m, 5H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 24.4 (CH_3, C_g), 25.6 (CH_2, C_b), 29.6 (CH_2, C_c), 46.3 (CH_2, C_a), 52.5 (CH_2, C_e), 58.3, 58.5 (CH, C_{f+d}), 126.5, 126.7 and 128.4 (CH, C_{ar}), 145.9 (C_q, C_{ar})

$[\alpha]^{20}_D$ = +53.1 (*c* 1.04, EtOH)

Spectral data were in accordance with reported values.[196]

(*S*)-*N*-(pyrrolidin-2-ylmethyl)naphthalen-1-amine 119f



$C_{15}H_{18}N_2$

Molecular weight: 226 g.mol^{-1}

Dark brown oil

Yield: 91%

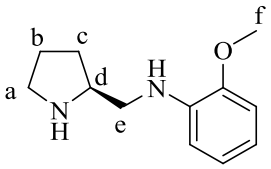
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.46-1.62 (m, 1H, H_c), 1.64-2.07 (m, 3H, H_{b+c}), 2.87-3.05 (m, 2H, H_e), 3.17 (dd, *J* = 8.0 Hz and 12.4 Hz, 1H, H_a), 3.25-3.40 (m, 1H, H_a), 3.63-3.50 (m, 1H, H_d), 3.78 (br s, 1H, NH), 5.15 (br s, 1H, NH), 6.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.21-7.52 (m, 4H, H_{ar}), 7.73-7.85 (m, 1H, H_{ar}), 7.96-8.03 (m, 1H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 25.7 (CH_2, C_b), 29.5 (CH_2, C_c), 46.3 (CH_2, C_a), 48.4 (CH_2, C_e), 57.7 (CH, C_d), 104.2, 117.3, 120.5, 123.7, 125.7, 126.6, 128.5 (CH, C_{ar}), 124.7, 134.4, 143.7 (C_q, C_{ar})

$[\alpha]^{20}_D$ = +29.9 (*c* 1.07, EtOH)

Spectral data were in accordance with reported values.[196]

(*S*)-2-methoxy-*N*-(pyrrolidin-2-ylmethyl)aniline 119g



$C_{12}H_{18}N_2O$

Molecular weight: 206 g.mol^{-1}

Dark green oil

Yield: 22%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.39-1.58 (m, 1H, H_c), 1.67-2.03 (m, 3H, H_{b+c}), 2.86-3.09 (m, 3H, H_{a+e}), 3.20 (dd, *J* = 5.1 Hz and 12.2 Hz, 1H, H_e), 3.30-3.50 (m, 1H, H_d), 3.84 (s, 3H, H_f), 6.57-6.95 (m, 4H, H_{ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 25.7 (CH_2, C_b), 29.7 (CH2, C_c), 46.5 (CH_2, C_a), 48.7 (CH_2, C_e), 55.4 (CH_3, C_f), 57.9 (CH, C_d), 109.5, 109.9, 116.4, 121.3 (CH, C_{ar}), 138.5, 146.9 (C_q, C_{ar})

$[\alpha]^{20}_D$ = +24.6 (*c* 1.12, EtOH)

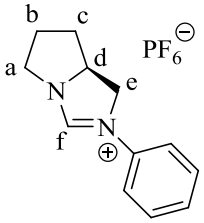
Spectral data were in accordance with reported values.[196]

Procedure for the synthesis of imidazolinium salts 120

General procedure for the synthesis of salts **120a**, **120d**, **120e** and **120f**

A mixture of diamine **119** (5 mmol), NH_4PF_6 (5.05 mmol, 1.05 equiv.) and triethylorthoformate (25 mmol, 5 equiv.) was irradiated under microwaves at 145°C for 5 min. After cooling to room temperature, Et_2O was added (15 mL). The product was precipitated, filtered and washed with Et_2O to give the pure salt.

(*S*)-2-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium 120a



$C_{12}H_{15}F_6N_2P$

Molecular weight: 332 g.mol^{-1}

Beige powder

Yield: 85%

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 250 MHz) δ (ppm): 1.62-1.83 (m, 1H, H_c), 1.94-2.28 (m, 3H, H_{b+c}), 3.59 (ddd, *J* = 4.0 Hz, 9.0 Hz and 11.1 Hz, 1H, H_a), 3.73-3.91 (m, 1H, H_a), 4.24-4.67 (m, 3H, H_{d+e}), 7.24-7.59 (m, 5H, H_{ar}), 9.29 (s, 1H, H_f).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.5 (CH_2, C_c), 29.6 (CH_2, C_b), 45.3 (CH_2, C_a), 52.6 (CH_2, C_e), 63.3 (CH, C_d), 117.9, 123.8 and 126.5 (CH, C_{ar}), 136.4 (Cq, C_{ar}), 155.6 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 2955, 2924, 2854, 1627, 1597, 1515, 1463, 1263

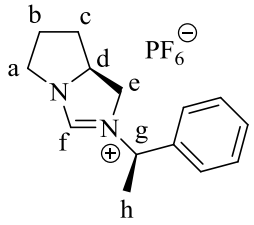
$[\alpha]^{20}_D$ = -248.4 (*c* 0.95, CH_2Cl_2)

Melting point: 195 °C

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{12}H_{15}N_2^+$: 187.1230 g.mol^{-1}

found 187.1226 g.mol^{-1}

(*S*)-2-((*R*)-1-phenylethyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium 120e



$C_{14}H_{19}F_6N_2P$

Molecular weight: 360 g.mol^{-1}

Yellow powder

Yield: 92%

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 360 MHz) δ (ppm): 1.35-1.51 (m, 1H, H_c), 1.63 (d, *J* = 6.9Hz, 3H, H_h), 1.81-2.12 (m, 3H, H_{b+c}), 3.36-3.47 (m, 1H, H_a), 3.53 (dd, *J* = 5.6Hz and 12.1 Hz, 1H, H_e), 3.69-3.88 (m, 2H, H_{a+e}), 4.16-4.36 (m, 1H, H_d), 4.93 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_g), 7.31-7.52 (m, 5H, H_{ar}), 8.64 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, 90 MHz) δ (ppm): 19.9 (CH_3, C_h), 24.4 (CH_2, C_c), 30.0 (CH_2, C_b), 45.7 (CH_2, C_a), 52.0 (CH_2, C_g), 57.8 (CH, C_e), 63.2 (CH, C_d), 127.1, 129.0 and 129.5 (CH, C_{ar}), 139.0 (C_q, C_{ar}), 158.7 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3121, 2998, 1635, 1495, 1455, 1380, 1286, 1090

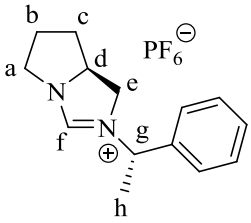
[α]$^{20}_D$ = -163.4 (*c* 1.15, CH_2Cl_2)

Melting point: 82 °C

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{14}H_{19}N_2^+$: 215.1543 g.mol^{-1}

found 215.1539 g.mol^{-1}

(*S*)-2-((*S*)-1-phenylethyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium 120d



$C_{14}H_{19}F_6N_2P$

Molecular weight: 360 g.mol^{-1}

Ochre powder

Yield: 93%

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 360 MHz) δ (ppm): 1.41-1.58 (m, 1H, H_c), 1.6 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_h), 1.87-2.10 (m, 3H, H_{b+c}), 3.37-3.46 (m, 1H, H_a), 3.62 (dd, *J* = 6.1 Hz and 11.9 Hz, 1H, H_e), 3.65-3.86 (m, 2H, H_{a+e}), 4.19-4.32 (m, 1H,H_d), 4.87 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_g), 7.32-7.48 (m, 5H, H_{ar}), 8.66 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 90 MHz) δ (ppm): 19.8 (CH_3, C_h), 24.4 (CH_2, C_b), 30.0 (CH_2, C_c), 45.7 (CH_2, C_a), 51.3 (CH_2, C_g), 57.7 (CH, C_e), 63.2 (CH, C_d), 127.2, 129.0 and 129.5 (CH, C_{ar}), 138.8 (C_q, C_{ar}), 159.0 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3124, 2984, 1633, 1497, 1457, 1347, 1270, 1106

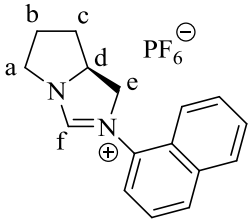
$[\alpha]^{20}_D$ = -191.2 (*c* 1.07, CH_2Cl_2)

Melting point: 107 °C

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{14}H_{19}N_2^+$: 215.1543 g.mol^{-1}

found 215.1546 g.mol^{-1}

(*S*)-2-(naphthalen-1-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium 120f



$C_{16}H_{17}F_6N_2P$

Molecular weight: 382 g.mol^{-1}

Brown powder

Yield: 92%

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 360 MHz) δ (ppm): 0.98-1.8 (m, 1H, H_c), 1.87-2.02 (m, 1H, H_b), 2.04-2.18 (m, 1H, H_c), 2.20-2.35(m, 1H, H_b), 3.62 (td, *J* = 3.9 Hz and 10.0 Hz, 1H, H_a), 3.89-4.05 (m, 1H, H_a), 4.37 (dd, *J* = 7.2 Hz and 11.2 Hz, 1H, H_e), 4.50-4.62(m, 1H, H_e), 4.63-4.81 (m, 1H, H_d), 7.54-7.86 (m, 4H, H_{ar}), 7.98-8.23(m, 3H, H_{ar}), 8.95 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, 62.5 MHz) δ (ppm): 25.0 (CH_2, C_b), 30.0 (CH_2, C_c), 45.5 (CH_2, C_a), 57.6 (CH_2, C_e), 64.4 (CH, C_d), 122.5-130.3 (CH, C_{ar}), 133.0, 134.4, 151.7 (C_q, C_{ar}), 160.0 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3113, 2983, 1629, 1396, 1338, 1266, 1093

$[\alpha]^{20}_D$ = -165.6 (*c* 1.25, CH_2Cl_2)

Melting point: 143°C

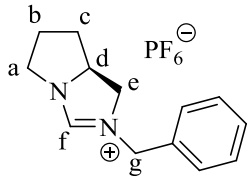
HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{17}N_2^+$: 237.1386 g.mol^{-1}

found 237.1381 g.mol-1

General procedure for the synthesis of salts **120b** and **120h**

A mixture of diamine **119** (6.20 mmol) and NH_4PF_6 (6.51 mmol, 1.05 equiv.) and trimethylorthoformate (31.01 mmol, 5 equiv.) was irradiated under microwaves at 100°C for 5 min. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated. The residue was filtered over a pad of silica gel, wash with DCM (50mL) and with MeOH (100 mL). Solvent was evaporated. The crude product was dried under reduced pressure to afford the solid which crystallized at room temperature.

(*S*)-2-benzyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium hexafluorophosphate 120b



$C_{13}H_{17}F_6N_2P$

Molecular weight: 346 g.mol^{-1}

Yellow powder

Yield: 84%

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 250 MHz) δ (ppm): 1.34-1.63 (m, 1H, H_c), 1.77-2.16 (m, 3H, H_{b+c}), 3.38 (td, *J* = 4.3 Hz and 9.9 Hz, 1H,H_a), 3.61 (dd, *J* = 6.1 Hz and 12 Hz, 1H, H_e), 3.69-3.87 (m, 2H, H_{a+e}), 4.19-4.38 (m, 1H, H_d), 4.70 (d, *J* = 6Hz, 2H, H_g), 7.30-7.53 (m, 5H, H_{ar}), 8.59 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.0 (CH_2, C_b), 29.6 (CH_2, C_c), 45.12 (CH_2, C_a), 51.07 (CH_2, C_g), 52.0 (CH_2, C_e), 63.2 (CH, C_d), 128.4, 128.5, 128.9 (CH, C_{ar}), 142.9 (C_q, C_{ar}), 159.6 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3096, 2965, 1633, 1497, 1369, 1207, 1083

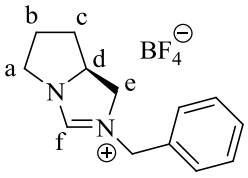
$[\alpha]^{20}_D$ = -222.7 (*c* 1.1, CH_2Cl_2)

Melting point: 80°C

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{17}N_2^+$: 201.1386 g.mol^{-1}

found 201.1382 g.mol^{-1}

(*S*)-2-benzyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium tetrafluoroborate 120h



$C_{13}H_{17}BF_4N_2$

Molecular weight: 288 g.mol^{-1}

White powder

Compound **120h** was synthesized according to the procedure described above, but with 1.27 mmol of diamine **119b** and 1.33 mmol of NH_4BF_4.

Yield: 89%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.57-1.81 (m, 1H, H_c), .1.84-2.28 (m, 3H, H_{b+c}), 3.43 (td, *J* = 10.1 Hz and 4.7 Hz, 1H,H_a), 3.61 (dd, *J* = 11.9 Hz and 6.5 Hz, 1H, H_e), 3.73-3.97 (m, 2H, H_{a+e}), 4.14-4.39 (m, 1H, H_d), 4.70 (q, *J* = 15.1 Hz, 2H, H_g), 7.31-7.37 (m, 5H, H_{ar}), 8.24 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 24.6 (CH_2, C_b), 30.2 (CH_2, C_c), 45.5 (CH_2, C_a), 52.4, 52.6 (CH_2, C_{g+e}), 63.9 (CH, C_d), 129.0, 129.2, 129.4 (CH, C_{ar}), 132.4 (C_q, C_{ar}), 158.9 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3088, 2982, 1629, 1499, 1360, 1237, 1046

$[\alpha]^{20}_D$ = -240.0 (*c* 1.04, CH_2Cl_2)

Melting point: 72°C

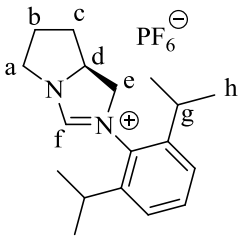
HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{17}N_2^+$: 201.1386 $g.mol^{-1}$

found 201.1377 $g.mol^{-1}$

General procedure for the synthesis of salts **120c** and **120g**

A mixture of diamine **119** (4 mmol), NH_4PF_6 (4.2 mmol, 1.05 equiv.) and triethylorthoformate (20 mmol, 5 equiv.) was irradiated under microwaves at 145°C for 5 min. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated. The residue was filtered over a pad of silica gel, washed with DCM (100 mL). After evaporation of solvent, the product was dried under reduced pressure to afford the desired salt as a solid.

(*S*)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium hexafluorophosphate 120c



$C_{18}H_{27}F_6N_2P$

Molecular weight: 416 $g.mol^{-1}$

Yellow powder

Yield: 58%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 1.04-1.44 (m, 12H, H_h), 1.67-1.93 (m, 1H, H_c), 2.07-2.56 (m, 3H, H_{c+b}), 2.68-3.01 (m, 2H, H_g), 3.66 (ddd, *J* = 4.3 Hz, 10.3 Hz and 12.1 Hz, 1H, H_a), 3.92-4.29 (m, 3H, H_{a+e}), 4.58-4.83 (m, 1H, H_d), 7.14-7.34 (m, 2H, H_{ar}), 7.38-7.58 (m, 1H, H_{ar}), 7.95 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 24.1 (CH_3, C_h), 24.6 (CH_2, C_c), 28.6 (CH, C_g), 30.7 (CH_2, C_b), 45.5 (CH_2, C_a), 57.7 (CH_2, C_e), 64.3 (CH, C_d), 124.9, 129.5 and 131.3 (CH, C_{ar}), 146.0 and 146.8 (C_q, C_{ar}), 158.2 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3119, 2969, 2875, 1622, 1475, 1461, 1334, 1269, 1097

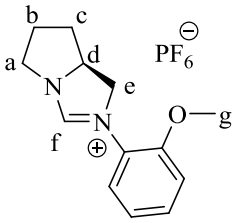
$[\alpha]^{20}_D$ = -174.4 (*c* 0.9, CH_2Cl_2)

Melting point: 189°C

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{27}N_2^+$: 271.2169 $g.mol^{-1}$

found 271.2164 $g.mol^{-1}$

2-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium hexafluorophosphate 120g



$C_{13}H_{17}F_6N_2OP$

Molecular weight: 362 $g.mol^{-1}$

Brown powder

Compound **120g** was synthesized according to the procedure described above, but with 2.12 mmol of diamine **119g**.

Yield: 92%

^{1}H NMR (DMSO-*d_6*, 250 MHz) δ (ppm): 1.64-1.84 (m, 1H, H_c), 1.95-2.29 (m, 3H, H_{b+c}), 3.48-3.66 (m, 1H, H_a), 3.82-3.89 (m, 1H, H_a), 3.91 (s, 3H, H_g), 4.26-4.62 (m, 3H, H_{d+e}), 7.01-7.49 (m, 4H, H_{ar}), 9.05 (s, 1H, H_f).

^{13}C NMR (DMSO-*d_6*, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.4 (CH_2, C_b), 29.6 (CH_2, C_c), 45.3 (CH_2, C_a), 54.8 (CH_2, Ce), 56.2 (CH_3, Cg), 62.6 (CH, Cd), 112.8, 121, 122.9, 128.8 (CH, Car), 151.6 (C_q, C_{ar}), 158.2 (CH, C_f).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3148, 2959, 1614, 1591, 1253, 1128, 1023

$[\alpha]^{20}_D$ = -261.7 (*c* 1.03, CH_2Cl_2)

Melting point: 154°C

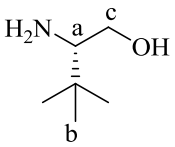
HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{16}H_{17}N_2^+$: 217.1335 g.mol^{-1}

Found: 217.1338 g.mol^{-1}

General procedure for the synthesis of the amino alcool 217 and 218

To a suspension of $LiAlH_4$ (45 mmol, 1.73 g, 2 equiv) in THF (30 mL) at 0°C, was added *tert*-leucine (22.6 mmol, 2.96 g) slowly. The mixture was stirred over night at room temperature. After cooling to 0°C, water was added (60 µL/ mmol of $LiAlH_4$) then 15% NaOH solution (60 µL/ mmol of $LiAlH_4$). The resulting solution was then filtered over celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure to gives the desired alcool.

(*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutan-1-ol 217



$C_6H_{15}NO$

Molecular weight: 117 g.mol^{-1}

White powder

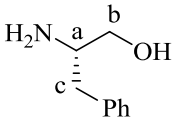
Yield: 87%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 0.89 (s, 9H, H_a), 1.78-2.03 (m, NH_2+OH), 2.43-2.57 (m, 1H, H_a), 3.10-3.27 (m, 1H, H_c), 3.58-3.77 (m, 1H, H_c)

Spectral data were in accordance with reported values.[199]

[199] Meyers, A. I.; Elworthy, T. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4732-4740

(*S*)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol 218



$C_9H_{13}NO$

Molecular weight: 151 $g.mol^{-1}$

Orange solid

Compound **218** was synthesized according to the procedure described above, but with 60.4 mmol of phenylalanine.

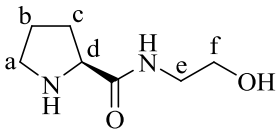
Yield: 62%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): .04 (br s, 3H, NH_2+OH), 2.50-2.64 (m, 1H, H_c), 2.82 (dd, *J* = 13.5 Hz and 5.4 Hz, 1H, H_c), 3.07-3.22 (m, 1H, H_a), 3.41 (dd, *J* = 10.6 Hz, and 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.66 (dd, *J* = 10.9 Hz and 3.9 Hz, 1H, H_b), 7.07-7.44 (m, 5H, H_{ar})

General procedure for the synthesis of amide 123

To a solution of Cbz-Proline **116** (8 mmol, 2 g) in ethyl acetate (20 mL) was added at -15°C a solution of *N*-methylmorpholine (8 mmol, 0.880 mL, 1 equiv.) in 1 mL of EtOAc. A solution of ethylchloroformate (8 mmol, 0.770 mL, 1 equiv.) in 1 mL of EtOAc was added slowly during 5 min. followed by a solution of the corresponding hydroxylamine (8 mmol, 1 equiv.) in 4 mL of EtOAc. The mixture was stirred at -15°C for 1h and then kept 1h at 0°C. The solution was allowed to warm to room temperature. After 15h of stirring, EtOAc (12 mL) and water (8 mL) were added to the mixture. The organic layer was washed with a 4% sodium hydrogenocarbonate solution, 2% HCl, brine and then dried over Na_2SO_4. After evaporation under reduced pressure, the corresponding crude protected amide was obtained, which did not need further purification. This intermediate was dissolved in methanol (20 mL) and 10%-Pd/C (10% w/w) was added. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 15h. The solution was then filtered over celite, washed with methanol and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the product which was used in the next step without further purification.

(*S*)-*N*-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine-2-carboxamide 123a



$C_7H_{14}N_2O_2$

Molecular weight: 158 g.mol^{-1}

Colorless oil

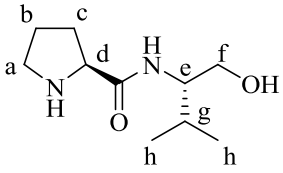
Yield: 82%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.78 (m, 2H, H_c), 1.82-1.95 (m, 1H, H_b), 2.02-2.25 (m, 1H, H_b), 2.79-3.05 (m, 4H, H_a+NH+OH), 3.32-3.44 (m, 2H, H_e), 3.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H_f), 3.71-3.78 (m, 1H, H_d), 7.98 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 26.3 (CH_2, C_c), 30.9 (CH_2, C_b), 42.5 (CH_2, C_e), 47.4 (CH_2, C_a), 60.7 (CH_2, C_f), 62.7 (CH, C_d). 176.7 (C_q, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values. [200]

(*R*)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide 123b



$C_{10}H_{20}N_2O_2$

Molecular weight: 200 g.mol^{-1}

White solid

Yield: 94%

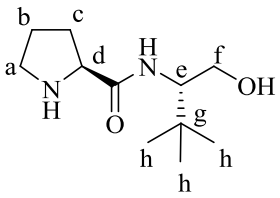
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 0.78-1.05 (m, 6H, H_h), 1.61-1.78 (m, 2H, H_c), 1.80-2.00 (m, 2H, H_b), 2.03-2.27 (m, 1H, H_g), 2.83-3.10 (m, 3H, H_a+NH), 3.53-3.87 (m, 4H, H_{d+e+f}), 7.92 (br s, 1H, NHCO)

[200] By Kelly, T. A.; Kim, J. M.; Lemieux, R. M.; Tschantz, M. A. PTC Int. Appl. (2004). WO 2004041273 A1 20040521

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 18.5, 19.8 (CH_3, C_h), 26.4 (CH_2, Cb), 29.2 (CH, C_g), 31.0 (CH_2, C_c), 47.4 (CH_2, C_a), 57.3 (CH_2, C_f), 60.7 (CH, C_d), 64.8 (CH, C_e), 176.6 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[201]

(*S*)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide 123c



$C_{11}H_{22}N2O_2$

Molecular weight: 214 g.mol^{-1}

White powder

Compound **123c** was synthesized according to the procedure described above, but with 19 mmol of Cbz-Proline **116** and 19 mmol of hydroxylamine.

Yield: 96%

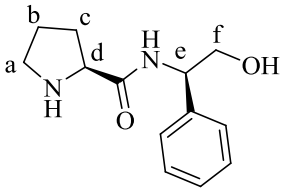
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 0.95 (m, 9H, H_h), 1.66-1.80 (m, 2H, H_c), 1.88-2.01 (m, 1H, H_b), 2.10-2.23 (m, 1H, H_b), 2.88-2.98 (m, 1H, H_a), 3.01-3.13 (m, 1H, H_a), 3.45-3.58 (m, 1H, H_d), 3.71 (td, *J* = 8.7 Hz and 3.0 Hz, 1H, H_e), 3.80-3.93 (m, 2H, H_f), 8.06 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 26.4 (CH_2, C_c), 29.2 (CH_3, C_h), 31.0 (CH_2, C_b), 33.4 (Cq, C_g), 47.5 (CH_2, C_a), 60.3 (CH_2, C_f), 60.8 (CH, C_d), 63.9 (CH, C_e), 176.8 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.

[201] Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Proc. Natl. Acad. Sci*. **2004**, *101*, 5755-5760

(*S*)-*N*-((*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxamide 123d



$C_{13}H_{18}N_2O_2$

Molecular weight: 234 $g.mol^{-1}$

White powder

Compound **123d** was synthesized according to the procedure described above, but with 3.6 mmol of Cbz-Proline **116** and 3.6 mmol of hydroxylamine.

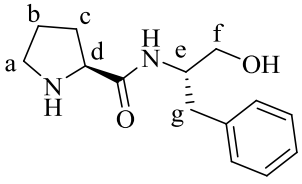
Yield: 50%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 1.71-1.88 (m, 2H, H_c), 1.90-2.08 (m, 1H, H_b), 2.09-2.16 (m, 1H, H_b), 2.85-3.19 (m, 2H, H_a), 3.34 (br s, 1H, OH), 3.75-3.94 (m, 3H, H_{d+f}), 4.85-5.15 (m, 1H, H_e), 7.19-7.52 (m, 5H, H_{ar}), 8.37 (br s, 1H, NHCO)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 26.3 (CH_2, Cb), 31.1 (CH_2, Cc), 47.4 (CH_2, Ca), 56.5 (CH_2, Ce), 60.7 (CH, Cd), 67.5 (CH, Cf), 126.8, 127.9, 128.0 (CH, Car), 139.1 (C_q, Car), 176.1 (C_q, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[202]

(*S*)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide 123e



$C_{14}H_{20}N_2O_2$

Molecular weight: 248 $g.mol^{-1}$

Yellow powder

Compound **123e** was synthesized according to the procedure described above, but with 9 mmol of CBZ-Proline **116** and 9 mmol of hydroxylamine.

Yield: 75%

[202] Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nagel, Y.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 2328-2343

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.41-1.52 (m, 1H, H_c), 1.56-1.68 (m, 1H, H_c), 1.70-1.87 (m, 1H, H_b), 1.98-2.19 (m, 1H, H_b), 2.5-2.74 (m, 1H, H_a), 2.75-2.86 (m, 1H, H_a), 2.89-3.09 (m, 2H, H_g), 3.60-3.71 (m, 1H, H_d), 3.72-3.88 (m, 2H, H_f), 4.07-4.26 (m, 1H, H_e), 7.16-7.42 (m, 5H, H_{ar}), 7.93 (br s, 1H, NHCO)

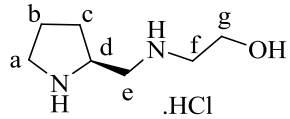
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 25.9 (CH_2, C_c), 30.7 (CH_2, C_b), 37.1 (CH_2, C_g), 47.1 (CH_2, C_a), 52.8 (CH, C_f), 60.5 (CH, C_d), 65.0 (CH, C_e), 126.5, 128.5 and 129.3 (CH, C_{ar}), 137.9 (Cq), 176.1 (Cq, C=O)

Spectral data were in accordance with reported values.[201]

General procedure for the synthesis of diamine hydrochloride 124

To a solution of amide **123** (3.3 mmol) in distilled THF (13 mL) was added a 1M solution of BH_3.THF (13.2 mmol, 4 equiv.). The resulting mixture was stirred overnight at reflux. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with methanol at 0°C, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved in methanol (5 mL per expected mmol of product) and heated at reflux for 2h. After removing solvent under reduced pressure, the crude diamine was dissolved in CH_2Cl_2, and a 4 M solution of HCl (6 equiv.) in dioxane was added at 0°C. The mixture was then stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was removed, and the residue was the redissolved in CH_2Cl_2 and Et_2O was added to precipitate the product. After filtration, the obtained powder was stirred with EtOAc 10 minutes, then filtered again to give the pure diamine hydrochloride **124**.

(*S*)-2-(pyrrolidin-2-ylmethylamino)ethanol hydrochloride 124a



$C_7H_{17}ClN_2O$

Molecular weight: 180 g.mol^{-1}

White powder

Yield: 48%

^{1}H NMR (CD_3OD, 360 MHz) δ (ppm): 1.83-2.00 (m, 1H, H_c), 2.02-2.29 (m, 2H, H_b), 2.31-2.51 (m, 1H, H_c), 3.26-3.34 (m, 2H, H_f), 3.40-3.56 (m, 2H, H_a), 3.59-3.70 (m, 2H, H_e), 3.86-3.97 (m, 2H, H_g), 4.01-4.16 (m, 1H, H_d)

^{13}C NMR (CD_3OD, 90 MHz) δ (ppm): 24.2 (CH_2, C_b), 29.9 (CH_2, C_c), 47.0 (CH_2, C_a), 51.5 (CH_2, C_f), 57.7, 57.8 (CH_2, C_{e+g}), 68.1 (CH, C_d)

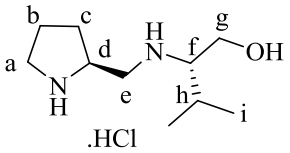
IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3292, 2949, 2735, 2463, 1327, 1076

$[\alpha]^{20}_D$ = + 4.37 (*c* 0.80, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_7H_{17}N_2O^+$: 145.1341 g.mol^{-1}

found 145.1335 g.mol^{-1}

(*S*)-3-methyl-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethylamino)butan-1-ol hydrochloride 124b



$C_{10}H_{23}ClN_2O$

Molecular weight: 222 g.mol^{-1}

White powder

Compound **124b** was synthesized according to the procedure described above, but with 5 mmol of amide **123b**.

Yield: 96%

^{1}H NMR (CD_3OD, 250 MHz) δ (ppm): 1.00-1.30 (m, 6H, H_i), 1.80-2.01 (m, 1H, H_c), 2.0-2.28 (m, 3H, H_{b+g}), 2.30-2.48 (m, 1H, H_c), 3.18-3.29 (m, 1H, H_f), 3.38-3.53 (m, 2H, H_a), 3.54-3.67 (m, 2H, H_e), 3.79-3.99 (m, 2H, H_g), 4.00-4.20 (m, 1H, H_d)

^{13}C NMR (CD_3OD, 62.5 MHz) δ (ppm): 18.0 (CH_3, C_i), 19.9 (CH_2, C_b), 24.1 (CH, C_h), 29.4 (CH_2, C_c), 30.0 (CH_2, C_a), 46.8 (CH_2, C_e), 48.1 (CH_2, C_g), 58.1 (CH, C_d), 67.4 (CH, C_d)

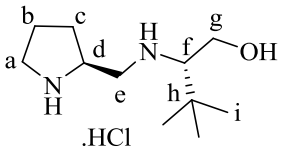
IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3314, 2957, 2739, 2489, 1394, 1038

$[\alpha]^{20}_D$ = + 9.39 (*c* 0.98, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{10}H_{23}N_2O^+$: 187.1810 g.mol^{-1}

found 187.1805 g.mol^{-1}

(*S*)-3,3-dimethyl-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethylamino)butan-1-ol hydrochloride 124c



$C_{11}H_{25}ClN_2O$

Molecular weight: 236 g.mol^{-1}

White powder

Compound **124c** was synthesized according to the procedure described above, but with 4.6 mmol of amide **123c**.

Yield: 91%

^{1}H NMR (CD_3OD, 250 MHz) δ (ppm): 1.15 (s, 9H, H_i), 1.76-1.97 (m, 1H, H_c), 2.00-2.21 (m, 2H, H_b), 2.29-2.50 (m, 1H, H_c), 3.22 (dd, *J* = 7.8 Hz and 4.0 Hz, 1H, H_a), 3.37-3.46 (m, 2H, H_e), 3.62-3.76 (m, 2H, H_{a+f}), 3.66 (dd, *J* = 11.9 Hz and 7.8 Hz, 1 H, H_g), 4.00 (dd, *J* = 11.9 Hz, and 4.1 Hz, 1 H, H_g), 4.10-4.26 (m, 1H,H_d)

^{13}C NMR (CD_3OD , 62.5 MHz) δ (ppm): 24.1 (CH_2, C_b), 27.0 (CH3, C_i), 30.0 (CH_2, C_c), 34.2 (CH, C_h), 46.7 (CH_2, C_a), 50.7 (CH_2, C_e), 57.8 (CH_2, C_g), 58.9 (CH, C_d), 71.6 (CH, C_f)

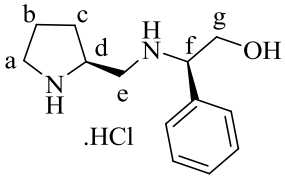
IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3314, 2957, 2743, 1373, 1051

$[\alpha]^{20}_D$ = + 16.47 (*c* 1.02, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{11}H_{25}N_2O^+$: 201.1967 g.mol^{-1}

found 201.1961 g.mol^{-1}

(*R*)-2-phenyl-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethylamino)ethanol hydrochloride 124d



$C_{13}H_{21}ClN_2O$

Molecular weight: 256 g.mol^{-1}

White powder

Compound **124d** was synthesized according to the procedure described above, but with 1.75 mmol of amide **123d**.

Yield: 91%

^{1}H NMR (CD_3OD, 360MHz) δ (ppm): 1.67-1.86 (m, 1H, H_c), 1.94-2.17 (m, 2H, H_b), 2.23-2.41 (m, 1H, H_c), 3.18 (dd, *J* = 13.6 Hz and 5.3 Hz, 1H, H_a), 3.39 (dd, *J* = 8.2 Hz and 6.6 Hz, 2H, H_e), 3.56-3.67 (m, 1H, H_a), 3.94-4.15 (m, 3H, H_{g+d}), 4.52 (dd, *J* = 7.2 Hz and 4.5 Hz, 1H, H_f), 7.41-7.54 (m, 3H, H_{ar}), 7.56-7.70 (m, 2H, H_{ar})

^{13}C NMR (CD_3OD, 90 MHz) δ (ppm): 24.1 (CH_2, C_b), 30.0 (CH_2, C_c), 46.9 (CH_2, C_a), 47.7 (CH_2, C_e), 58.0 (CH, C_f), 63.3 (CH_2, C_g), 65.0 (CH, C_d), 129.7, 130.6, 131.1 (CH, C_{ar}), 133.9 (Cq, C_{ar})

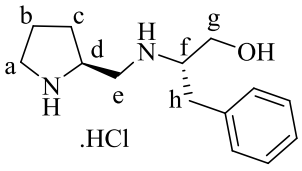
IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3314, 2940, 2739, 2485, 1413, 1043

$[\alpha]^{20}_D$ = - 8.3 (*c* 1, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{13}H_{21}N_2O^+$: 221.1654 g.mol^{-1}

found 221.1648 g.mol^{-1}

(*S*)-3-phenyl-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethylamino)propan-1-ol hydrochloride 124e



$C_{14}H_{23}ClN_2O$

Molecular weight: 270 g.mol^{-1}

Yellow powder

Compound **124e** was synthesized according to the procedure described above, but with 1.8 mmol of amide **123e**.

Yield: 72%

^{1}H NMR (CD_3OD, 360 MHz) δ (ppm): 1.81-1.96 (m, 1H, H_b), 1.99-2.24 (m, 2H, H_b), 2.29-2.48 (m, 1H, H_c),2.96-3.09 (m, 1H, H_f), 3.24 (dd, *J* = 13.9 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_a), 3.39-3.49 (m, 2H, H_e), 3.53-3.63 (m, 3H, H_{a+h}), 3.68 (dd, *J* = 13.7 Hz and 7.5 Hz, 1H, H_g), 3.72-3.83 (m, 1H, H_g), 3.97-4.14 (m, 1H, H_d), 7.22-7.37 (m, 5H, H_{ar})

^{13}C NMR (CD_3OD, 90 MHz) δ (ppm): 24.2 (CH_2, C_b), 30.0 (CH_2, C_c), 35.0 (CH_2, C_h), 46.9, 47.0 (C2, C_{a+e}), 58.0 (CH_2, C_g), 58.1 (CH, C_f), 63.1 (CH, C_d), 128.4, 129.9, 130.5 (CH, C_{ar}), 136.8 (Cq, C_{ar})

IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3300, 2949, 2739, 2356, 1413, 1054

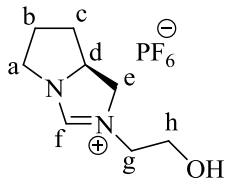
$[\alpha]^{20}_D$ = - 30.10 (*c* 0.99, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{14}H_{23}N_2O^+$: 235.1810 g.mol^{-1}

found 235.1805 g.mol^{-1}

<u>Procedure for the synthesis of salts 125</u>

(*S*)-2-(2-hydroxyethyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium hexafluorophosphate 125a



$C_8H_{15}F_6N_2OP$

Molecular weight: 300 g.mol^{-1}

Yellow oil

A mixture of diamine **126** (1.08 mmol, 156 mg), NH_4PF_6 (1.14 mmol, 185 mg, 1.05 equiv.) and trimethylorthoformate (5.41 mmol, 0.590 mL, 5 equiv.) was irradiated under microwaves

at 100°C for 5 minutes. After cooling to room temperature the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 80/20) to give the pure salt **126a** as a yellow oil.

Yield: 30%

^{1}H NMR (CD_3OD, 360 MHz) δ (ppm): 1.59-1.84 (m, 1H, H_c), 1.90-2.34 (m, 3H, H_{b+c}), 3.44-3.60 (m, 2H, H_{a+g}), 3.62-3.72 (m, 1H, H_g), 3.72-3.84 (m, 3H, H_{a+h}), 3.85-3.94 (m, 1H, H_e), 4.04-4.22 (m, 1H, H_e), 4.32-4.50 (m, 1H, H_d), 8.16 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (CD_3OD, 90MHz) δ (ppm): 25.4 (CH_2, C_b), 31.0 (CH_2, C_c), 46.5 (CH_2, C_a), 51.7 (CH_2, C_g), 54.4 (CH_2, C_e), 58.9 (CH_2, C_h), 65.0 (CH, C_d), 160.8 (CH, C_f)

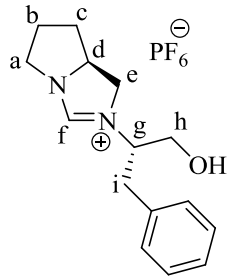
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3596, 3368, 3069, 2967, 1634

$[\alpha]^{20}_D$ = - 144.6 (*c* 0,97, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_8H_{15}N_2O^+$: 157.1179 $g.mol^{-1}$

found 157.1175 $g.mol^{-1}$

(*S*)-2-((*S*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium hexafluorophosphate 125e



$C_{15}H_{21}F_6N_2OP$

Molecular weight: 390 $g.mol^{-1}$

Yellow oil

A mixture of diamine monohydrochlorid **124e** (1.14 mmol, 350 mg) and $HC(OMe)_3$ (11.4 mmol, 1.25 mL, 10 equiv.) in toluene (3.50 mL) was heated at 100°C for 15h. The solution was cooled to room temperature, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in water (5 mL) , and washed with EtOAc (2×10 mL) before addition of KPF_6 (1.48 mmol, 272 mg, 1.3 equiv.). After 20 min. of stirring at room temperature, a brown oil was observed. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), washed

with brine and dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude oil was purified by using preparative TLC to afford the pure compound as yellow oil.

Yield: 18%

^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 250 MHz) δ (ppm): 1.20-1.52 (m, 1H, H_c), 1.62-2.15 (m, 3H, H_{b+c}), 2.75 (dd, *J* = 14.0 Hz and 9.4 Hz, 1H, H_i), 2.87 (dd, *J* = 14 Hz and 6.0 Hz, 1H, H_i),3.16-3.32 (m, 1H, H_g), 3.46-3.67 (m, 3H, H_{a+h}), 3.74 (dd, *J* = 12.1Hz and 3.7 Hz, 1H, H_e), 3.79-3.93 (m, 2H, H_{e+a}), 3.99-4.25 (m, 1H, H_d), 6.94 (m, 5H, H_{ar}), 7.56 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (CD_2Cl_2, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.6 (CH_2, C_b), 30.4 (CH_2, C_c), 35.5 (CH_2, C_i), 46.0 (CH_2, C_a), 51.7 (CH, C_e), 61.3 (CH_2, C_f), 62.7 (CH, C_d), 63.5 (CH, C_g) 127.7, 129.2, 129.5 (CH, C_{ar}), 136.3 ($C_{q,}$ C_{ar}), 158.6 (CH, C_f)

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3583, 3055, 2986, 1625

$[\alpha]^{20}_D$ = - 248.4 (*c* 0,95, CH_2Cl_2)

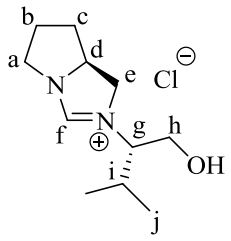
HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{15}H_{21}N_2O^+$: 245.1648 $g.mol^{-1}$

found 245.1645 $g.mol^{-1}$

General procedure for the synthesis of salts **125b, 125c** and **125d**

A mixture of diamine hydrochloride (1.93 mmol) trimethylorthoformate (9.64 mmol, 5 equiv.) was irradiated under microwaves at 100°C for 5 min. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 80/20) to gives the pure salt.

(*S*)-2-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium chloride 125b



$C_{11}H_{21}ClN_2O$

Molecular weight: 232 $g.mol^{-1}$

Yellow oil

Yield: 46%

^{1}H NMR (CD_3OD, 360 MHz) δ (ppm): 1.01 (dd, *J* = 10.5 Hz and 6.6 Hz, 6H, H_j), 1.57-1.82 (m, 1H, H_c), 1.91-2.34 (m, 4H, H_{b+c+i}), 3.43-3.62 (m, 2H, Hg_{+a}), 3.66-3.77 (m, 1H, H_h), 3.78-3.90 (m, 2H, H_{a+h}), 3.91-4.00 (m, 1H, H_e), 4.07 (dd, *J* = 11.7 Hz and 11. Hz, 1H, H_e), 4.33-4.54 (m, 1H, H_d), 8.46 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (CD_3OD, 90 MHz) δ (ppm): 19.5, 20.1 (CH_3, C_j), 25.3 (CH_2, C_b), 28.8 (CH, C_i), 31.3 (CH_2, C_c), 46.7 (CH_2, C_a), 52.0 (CH_2, C_e), 59.7 (CH_2, C_h), 64.6 (CH, C_d), 68.4 (CH, C_g), 161.2 (C_q, C_f)

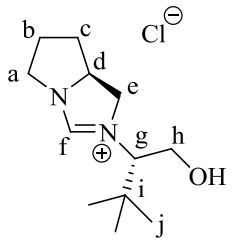
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3248, 2965, 1621, 2878

$[\alpha]^{20}_D$ = - 207.9 (*c* 0,95, MeOH)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{11}H_{21}N_2O^+$: 197.1648 $g.mol^{-1}$

found 197.1648 $g.mol^{-1}$

(*S*)-2-((*S*)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium chloride 125c



$C_{12}H_{23}ClN_2O$

Molecular weight: 248 $g.mol^{-1}$

Yellow paste

The imidazolinium salt **125c** was synthesized according to the procedure described above, but with 1.83 mmol of diamine hydrochloride **124c**.

Yield: 44%

^{1}H NMR (CD_3OD, 360 MHz) δ (ppm): 1.02 (s, 9H, H_j), 1.55-1.78 (m, 1H, H_c), 1.95-2.29 (m, 3H, H_{b+c}), 3.47-3.63 (m, 2H, H_{a+h}), 3.71-3.95 (m, 3H, H_{a+h}), 4.00 (dd, *J* = 12.4 Hz and 6.1 Hz, 1H, H_e), 4.15 (dd, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_e), 4.36-4.52 (m, 1H, H_d), 8.46 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (CD_3OD, 90 MHz) δ (ppm): 25.1 (CH_2, C_b), 27.6 (CH_3, C_j), 31.3 (CH_2, C_c), 34.7 (C_q, C_i), 46.9 (CH_2, C_a), 53.4 (CH_2, C_e), 57.7 (CH_2, C_h), 65.1 (CH, C_d), 71.6 (CH, C_g), 162.4 (CH, C_f)

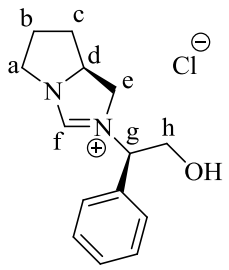
IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3303, 3153, 2958, 1665, 1615, 1060

$[\alpha]^{20}_D$ = - 177.96 (*c* 0,93, MeOD)

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{12}H_{23}N_2O^+$: 211.1805 g.mol^{-1}

found 211.1796 g.mol^{-1}

(*S*)-2-((*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2-ium chloride 124d



$C_{14}H_{19}ClN_2O$

Molecular weight: 266 g.mol^{-1}

Yellow paste

The imidazolinium salt **125d** was synthesized according to the procedure described above, but with 0.68 mmol of diamine hydrochloride **124d**.

Yield: 55%

^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 300 MHz) δ (ppm): 1.62-1.85 (m, 1H, H_c), 1.90-2.32 (m, 4H, H_{b+c+OH}), 3.51 (ddd, *J* = 11.4 Hz, 9.8 Hz and 4.2 Hz, 1H, H_a), 3.61 (dd, *J* = 11.7 Hz and 6.1 Hz, 1H, H_e), 3.82-4.01 (m, 2H, H_{e+h}), 4.09-4.41 (m, 3H, H_{d+h+a}), 4.93 (dd, *J* = 10.1 Hz and 3.7 Hz, 1H, H_g), 7.20-7.55 (m, 5H, H_{ar}), 9.56 (s, 1H, H_f)

^{13}C NMR (CD_2Cl_2, 75 MHz) δ (ppm): 25.2 (CH_2, C_b), 30.8 (CH_2, C_c), 46.5 (CH_2, C_e), 62.1 (CH_2, C_h), 63.6 (CH, C_d), 65.9 (CH, C_g), 127.9, 129.7, 129.8 (CH, C_{ar}), 134.8 (C_q, C_{ar}), 159.8 (CH, C_f)

IR (ATR) υ (cm^{-1}): 3223, 2930, 2881, 1610, 1056

$[\alpha]^{20}_{D}$ = - 257.9 (*c* 0,95, MeOH)

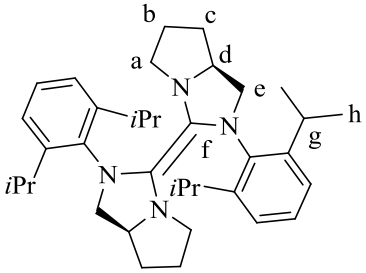
HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{12}H_{15}N_2O^+$: 231.1492 g.mol^{-1}

found 231.1482 g.mol^{-1}

General procedure for the synthesis of dimers 127

In the glove box, a Schlenk tube was charged with the appropriate salt (1.08 mmol) and *t*-BuOK (1.19 mmol, 1.1 equiv.). THF was added, and the mixture was stirred at room temperature for 45 min. The solvent was evaporated under reduced pressure, before addition of hexane. The resulting mixture was filtered, and washed with hexane. The solvent was evaporated to afford the dimer.

NHC dimer 127c



$C_{36}H_{52}N_4$

Molecular weight: 540 g.mol^{-1}

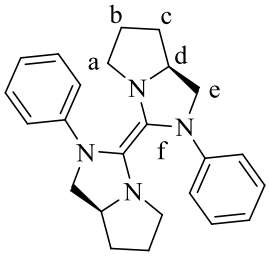
Rufus oil

Yield: 95%

^{1}H NMR (THF-d$_8$, 300 MHz) δ (ppm): 1.05-1.4 (m, 16H, $H_{g+h+b+c}$), 1.86-2.19 (m, 2H, H_{b+c}), 2.99-3.20 (m, 1H, H_e), 3.23-3.44 (m, 2H, H_a), 3.48-3.72 (m, 1.5 H, H_{d+e}), 3.80-4.06 (m, 0.5H, H_d), 6.86-7.49 (m, 3H, H_{ar})

^{13}C NMR (THF-d$_8$, 75 MHz) δ (ppm): 23.4, 24.0, 24.4, 25.0, 25.3, 25.5, 25.6, 25.8, 26.0, 26.1, 26.6, 26.8, 28.6, 28.7, 29.0, 29.7, 31.0, 31.2 (CH, CH_2, CH_3, $C_{h+g+a+b+c}$), 52.7 (CH_2, C_e), 57.9 (CH_2, C_a), 59.4 (CH_2, C_e), 60.5 (CH_2, C_a), 62.0, 62.4 (CH, C_d), 123.3, 123.8, 124.1, 124.7 (CH, C_{ar}), 126.4 (C_q, C=C), 127.0, 127.7 (CH, C_{ar}), 138.7, 141.8, 148.4, 149.9, 150.7, 152.3 (C_q, C_{ar})

NHC dimer 127a



$C_{24}H_{28}N$

Molecular weight: 372 g.mol^{-1}

Yellow oil

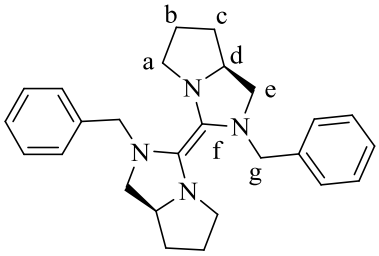
Compound **127a** was synthesized according to the procedure described above, but with 0.61 mmol of salt **125a**.

Yield: 84%

^{1}H NMR (THF-*d*$_8$, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.82 (m, 2H, H_{b+c}), 1.83-2.13 (m, 2H, H_{b+c}), 2.32-2.43 (m, 0.5H, H_a), 2.45-2.58 (m, 0.5H, H_a), 3.16-3.41 (m, 2H, H_{e+a}), 3.61-3.69 (m, 0.5H, H_e), 3.71-3.86 (m, 1H, H_d), 3.87-3.95 (m, 0.5H, H_e), 6.08-6.26 (m, 1H, H_{ar}), 6.32-6.48 (m, 0.5H, H_{ar}), 6.53-6.68 (m, 1H, H_{ar}), 6.69-6.93 (m, 1H, H_{ar}), 6.98-7.20 (m, 1.5H, H_{ar})

^{13}C NMR (THF-*d*$_8$, 90 MHz) δ (ppm): 27.1 (CH_2, C_b), 30.7, 31.0 (CH_2, C_c), 53.1,53.5 (CH_2, C_a), 57.1, 58.1 (CH_2, C_e), 61.2, 61.3 (CH, C_d), 117.5, 117.7, 118.0 (CH, C_{ar}), 121.8, 122.0, (C_q, C_f), 127.7, 128.5 (CH, C_{ar}), 144.6, 144.9 (C_q, C_{ar})

NHC dimer 127b



$C_{26}H_{32}N_4$

Molecular weight: 400 g.mol^{-1}

Yellow powder

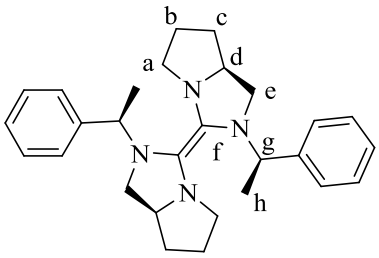
Compound **127b** was synthesized according to the procedure described above, but with 1.75 mmol of salt **125b**.

Yield: 77%

^{1}H NMR (THF-d_8, 360 MHz) δ (ppm): 1.40-1.59 (m, 1H, H_c), 1.61-1.73 (m, 1H, H_b), 1.75-1.93 (m, 2H, H_{b+c}), 2.64-2.78 (m, 1H, H_e), 2.85-2.96 (m, 1H, H_e), 2.99-3.23 (m, 2H, H_a), 3.47-3.57 (m, 1H, H_d), 3.71 (d, *J* = 14.0 Hz), 0.8 H, H_g), 3.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.2 H, H_g), 4.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.2 H, H_g), 4.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.8 H, H_g), 7.06-7.46 (m, 5H, H_{ar})

^{13}C NMR (THF-d_8, 90 MHz) δ (ppm): 26.1 (CH_2, C_b), 31.0 (CH_2, C_c), 55.2 (CH_2, C_a), 55.9 (CH_2, C_g), 56.9 (CH_2, C_e), 61.7 (CH, C_d), 127.1, 128.7, 129.3 (CH, C_{ar}), 130.5 (C_q, C_f), 141.8 (C_q, C_{ar})

NHC dimer 127e



$C_{28}H_{36}N_4$

Molecular weight: 428 g.mol^{-1}

Orange solid

Compound **127e** was synthesized according to the procedure described above, but with 1.65 mmol of salt **125e**.

Yield: 93%

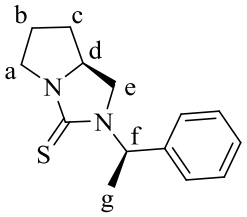
^{1}H NMR (C_6D_6, 360 MHz) δ (ppm): 1.19-1.30 (m, 1H, H_c), 1.45-1.72 (m, 7H, H_{h+c+b}),2.43-2.62 (m, 1H, H_a), 2.98-3.23 (m, 2H, H_{a+e+d}), 3.24-3.36 (m, 1H, H_e), 4.98-5.09 (m, 0.2H, H_g), 5.10-5.27 (m, 0.8 H, H_g), 6.99-7.33 (m, 3H, H_{ar}), 7.36-7.53 (m, 2H, H_{ar})

^{13}C NMR (C_6D_6, 90 MHz) δ (ppm): 20.9 (CH_3, C_h), 25.7 (CH_2, C_b), 30.5 (CH_2, C_c), 51.6 (CH_2, C_a), 53.9 (CH_2, C_e), 55.5 (CH, C_g), 61.2 (CH, C_d), 126.6, 127.8, 128.3 (CH, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_f), 144.8 (C_q, C_{ar})

Procedure for the synthesis of thiones 128

In the glove box, a Schlenk tube was charged with dimer **127** (0.12 mmol) and sulfur (0.35 mmol, 2.9 equiv.). Deuterated benzene (1.5 mL) was added, and the resulting mixture was stirred for 2h at room temperature. The mixture was put outside the glovebox, and the solvent was evaporated under reduce pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/AcOEt: 6/1), to give the pure compound.

(*S*)-2-((*R*)-1-phenylethyl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3(2H)-thione 128e



$C_{14}H_{18}N_2S$

Molecular weight: 246 g.mol^{-1}

White crystals

Yield: 45%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 1.19-1.48 (m, 1H, H_c), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_g), 1.70-2.18 (m, 3H, H_{b+c}), 3.14-3.51 (m, 3H, H_{a+e}), 3.64-3.94 (m, 1H, H_d), 3.99-4.30 (m, 1H, H_e), 5.98-6.27 (m, 1H, H_f), 7.18-7.52 (m, 5H, H_{Ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3, C_g), 24.7 (CH_2, C_b), 31.0 (CH_2, C_c), 46.7 (CH_2, C_a), 48.2 (CH_2, C_e), 53.7 (CH, C_d), 59.4 (CH, C_f), 127.2, 127.7, 128.6 (CH, C_{ar}), 139.8 (C_q, C_{ar}), 185.4 (C_q, C=S)

IR (ATR) υ (cm^{-1}): 2971, 2928, 2878, 1490, 1433, 1381, 1291, 1097

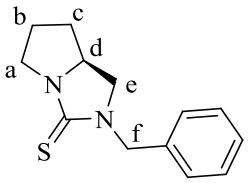
$[\alpha]^{20}_D$ = +35.44 (*c* 1.03, CH_2Cl_2)

Melting point: 93°C

HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{14}H_{18}N_2S$: 246.1191 g.mol^{-1}

Found: 246.1083 g.mol^{-1}

(*S*)-2-benzyltetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3(2H)-thione 128b



$C_{13}H_{16}N_2S$

Molecular weight: 232 g.mol^{-1}

White crystals

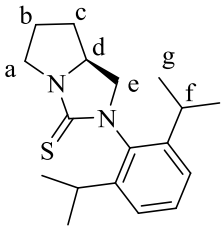
Yield: 59%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 1.15-1.40 (m, 1H, H_c), 1.73-2.17 (m, 3H, H_{b+c}), 3.22-3.44 (m, 2H, H_a), 3.65 (dd, *J* = 10.3 Hz and 9.4 Hz, 1H, H_e), 3.75-3.93 (m, 1H, H_d), 3.98-4.20 (m, 1H, H_e), 4.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, H_f), 7.14-7.57 (m, 5H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.8 (CH_2, C_b), 31.0 (CH_2, C_c), 48.4 (CH_2, C_a), 51.1 (CH_2, C_e), 51.5 (CH, C_d), 59.6 (CH, C_f), 127.8, 128.1, 128.8 (CH, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 186.2 (C_q, C=S)

Spectral data were in accordance with reported values.[190]

(*S*)-2-(2,6-diisopropylphenyl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-3(2H)-thione xc



$C_{18}H_{26}N_2S$

Molecular weight: 302 g.mol^{-1}

White crystals

Compound **128c** was synthesized according to the procedure described above, but with 0.29 mmol of dimer **127c**.

Yield: 48%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.22 (dd, *J* = 7.0 Hz and 3.6 Hz, 6H, H_f), 1.29 (dd, *J* = 6.9 Hz and 2.7Hz, 6H, Hf), 1.45-1.66 (m, 1H, H_c), 1.85-2.01 (m, 1H, H_c), 2.04-2.20 (m, 2H, H_b), 2.75-2.99 (m, 2H, H_g), 3.4 (ddd, *J* = 11.8 Hz, 9.4 Hz and 4.3 Hz, 1H, H_a), 3.67 (dd, *J* = 10.4 Hz and 3.7 Hz, 1H, H_a), 3.94 (dd, *J* = 10.3 Hz and 9.3 Hz, 1H, H_e), 4.02-4.13 (m, 1H, H_d), 4.14-4.26 (m, 1H, H_e), 7.14-4.24 (m, 2H, H_{ar}), 7.31-7.45 (m, 1H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.4 (CH_3, C_f), 24.9 (CH_2, C_b), 28.6 (CH, C_g), 31.5 (CH_2, C_c), 48.7 (CH_2, C_a), 55.4 (CH_2, C_e), 60.5 (CH, C_d), 124.2, 124.7, 129.3 (CH, C_{ar}), 143.3, 147.2, 147.4 (C_q, C_{ar}), 187.6 (Cq, C=S)

I IR (ATR) υ (cm^{-1}): 2960, 2927, 2869, 1475, 1419, 1376, 1346, 1259, 1099

$[\alpha]^{20}_D$ = -105.05 (*c* 1.03, CH_2Cl_2)

Melting point: 148°C

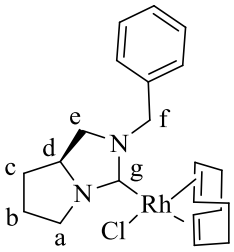
HRMS (ESI): $[M]^+$ calculated for $C_{18}H_{26}N_2S$: 302.1817 $g.mol^{-1}$

Found: 302.1889 $g.mol^{-1}$

General procedure for the synthesis of rhodium complexes 129

In the glovebox, a Schlenck tube was charged with dimer **127** (0.24 mmol) and $[Rh(cod)Cl]_2$ (0.24 mmol, 1 equiv.uiv.). The mixture was diluted with dry THF (2 mL), and then stirred at room temperature for 24h. The tube was put outside the glovebox, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/AcOEt: 8/2) to afford the pure [Rh-NHC] complexe as a powder.

[Rh-NHC] complexe 129b



$C_{21}H_{28}ClN_2Rh$

Molecular weight: 446 $g.mol^{-1}$

Yellow crystals

Single crystals of **129b** were obtained by dissolution of the powder in CH_2Cl_2 and slow addition of hexane.

Yield: 55%

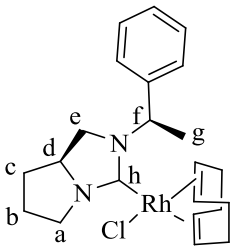
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz,) δ (ppm): 1.33-1.52 (m, 1H, H_c), 1.70-2.06 (m, 6H, H_{b+c}+ H_{COD}), 2.07-2.59 (m, 5H, H_{COD}), 3.15 (dd, *J* = 10.5 Hz and 4.7 Hz, 1H, H_e), 3.29-3.53 (m, 3H, H_{e+a}+H_{COD}), 3.57-3.69 (m, 1H, H_{COD}), 3.70-3.89 (m, 1H, H_d), 4.75-4.89 (m, 1H, H_a), 4.91-5.11 (m, 2H, H_{COD}), 5.20-5.54 (m, 2H, H_f), 7.27-7.55 (m, 5H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.7 (CH_2, C_b), 28.6 (CH_2, C_{COD}), 29.2 (CH_2, C_{COD}), 31.4 (CH_2, C_c), 32.7 (CH_2, C_{COD}), 33.5 (CH_2, C_{COD}), 47.7 (CH_2, C_a), 53.5 (CH_2, C_e), 55.0 (CH_2, C_f), 63.4 (CH, C_d), 66.6(d, *J* = 14.9 Hz, CH, C_{COD}), 70.7 (d, *J* = 14.9 Hz, CH,C_{COD}), 99.5 (d, *J* = 6.4 Hz, CH, C_{COD}), 99.9 (d, *J* = 6.4 Hz, CH, C_{COD}), 127.9, 128.4, 128.9 (CH, C_{ar}), 136.5 (C_q, C_{ar}), 217.8 (d, *J* = 45.9 Hz, C_h)

HRMS (ESI): $[M-Cl]^+$ calculated for $C_{21}H_{28}N_2Rh^+$: 411.1302 g.mol^{-1}

Found: 411.1321 g.mol^{-1}

[Rh-NHC] complexe 129e



$C_{22}H_{31}ClN_2Rh$

Molecular weight: 460 g.mol^{-1}

Yellow crystals

Single crystals of **129e** were grown by slow evaporation of $CDCl_3$/hexane.

Yield: 18%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.35-1.53 (m, 1H, H_c), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_g), 1.77-2.58 (m, 12 H, H_{b+c+a}+ H_{COD}), 3.22-3.35 (m, 2H, H_a+H_{COD}), 3.36-3.48 (m, 2H, H_e), 3.58-3.69 (m, 1H, H_{COD}), 3.69-3.80 (m, 1H, H_d), 4.79-4.89 (m, 1H, H_{COD}), 4.90-5.14 (m, 2H, H_{COD}), 6.47-6.69 (m, 1H, H_f), 7.27-7.51 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 17.8 (CH_3, C_g), 24.6, 28.3, 29.6 (CH_2, C_{COD}), 31.6 (CH_2, C_b), 32.2 (CH_2, C_c), 33.9 (CH_2, C_a), 48.01 (CH_2, C_e), 49.3 (CH_2, C_{COD}), 58.2 (CH, C_f), 62.6 (CH, C_d), 66.0 (d, J = 14.6 Hz, CH, C_{COD}), 71.4 (d, J = 14.6 Hz, CH, C_{COD}), 99.3 (d, J = 14.6Hz, CH, C_{COD}), 99.9 (d, J = 14.6 Hz, CH, C_{COD}), 127.1, 127.6, 128.8 (CH, C_{ar}), 141.4 (Cq, C_{ar}), 217.3 (d, J = 47.5 Hz, C_h)

HRMS (ESI): $[M\text{-}Cl]^+$ calculated for $C_{22}H_{31}N_2Rh^+$: 425.1458 g.mol^{-1}

Found: 425.1489 g.mol^{-1}

X-ray analysis: X-ray diffraction data was collected by using a Kappa X8 APPEX II Bruker diffractometer with graphite-monochromated $Mo_{K\alpha}$ radiation (λ= 0.71073 Å). Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 100 K. The temperature of the crystal was maintained at the selected value (100K and 200K) by means of a 700 series Cryostream cooling device to within an accuracy of ±1 K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97[203] and refined against F^2 by full-matrix least-squares techniques using SHELXL-97[204] with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.[205]

The absolute configuration was determined by refining the Flack's[206] parameter using a large number of Friedel's pairs.

The crystal data collection and refinement parameters are given in Table 27.

[203] Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**
[204] Sheldrick, G. M. SHELXL-97, Program for the refinement of crystal structures from diffraction data, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**
[205] Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst*., **1999**, *32*, 837
[206] Flack H. D. *Acta Cryst*. **1983**, *A39*, 876

Compound	**xb**	**xe**
Empirical ormula	C_{21} H_{28} Cl N_2 Rh	C_{22} H_{30} Cl N_2 Rh
M_r	446.81	460.84
Crystal size, mm^3	0.22 x 0.06 x 0.02	0.21 x 0.04 x 0.02
Crystal system	orthorhombic	orthorhombic
Space group	*P* $2_12_12_1$	*P* $2_12_12_1$
a, Å	7.3730(5)	9.2364(6)
b, Å	13.2832(12)	10.2357(7)
c, Å	19.5353(17)	21.2824(15)
α, °	90	90
β, °	90	90
γ, °	90	90
Cell volume, $Å^3$	1913.2(3)	2012.1(2)
Z	4	4
T, K	100(1)	100(1)
F_{000}	920	952
μ, mm^{-1}	1.038	0.990
θ range, °	1.85 – 30.50	1.91 – 37.42
Reflection collected	29 510	36 496
Reflections unique	5 788	9 740
R_{int}	0.0588	0.0652
GOF	1.059	1.065
Refl. obs. (I>2σ(I))	5 036	9 208
Parameters	226	236
Flack's parameter	0.01(2)	0.019(14)
wR_2 (all data)	0.0316	0.0269
R value (I>2σ(I))	0.0574	0.0239
Largest diff. peak and hole (e-.$Å^{-3}$)	-0.954 ; 1.050	-0.836 ; 0.938

Table 27: Crystallographic data and structure refinement details for compounds.

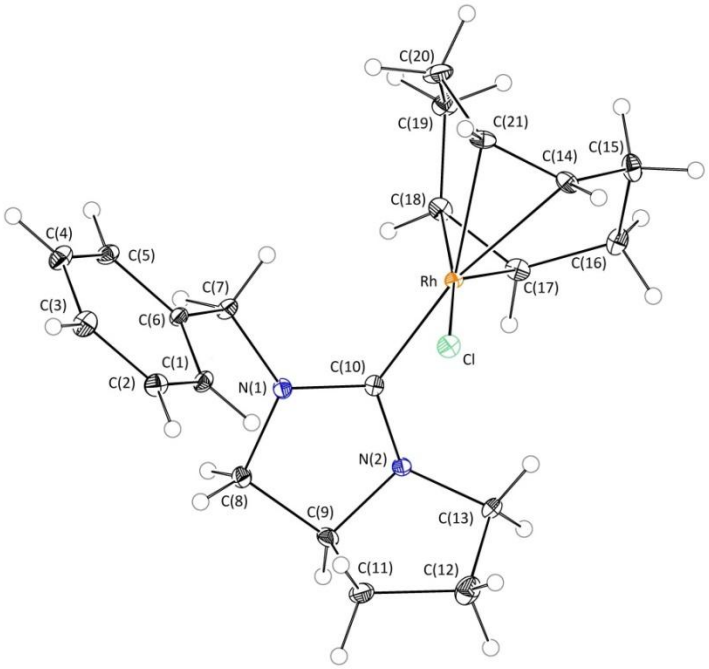


Figure 32: ORTEP view of **129b**

Atom 1	Atom 2	Length (Å)	Atom 1	Atom 2	Length (Å)
C1	C2	1.388(4)	C12	C13	1.532(4)
C1	C6	1.396(3)	C13	N2	1.476(3)
C2	C3	1.379(4)	C14	C21	1.377(4)
C3	C4	1.399(4)	C14	C15	1.514(4)
C4	C5	1.385(4)	C14	Rh	2.229(3)
C5	C6	1.392(3)	C15	C16	1.535(4)
C6	C7	1.510(4)	C16	C17	1.506(4)
C7	N1	1.448(3)	C17	C18	1.415(4)
C8	N1	1.470(3)	C17	Rh	2.095(3)
C8	C9	1.526(4)	C18	C19	1.518(4)
C9	N2	1.485(3)	C18	Rh	2.131(3)
C9	C11	1.531(4)	C19	C20	1.532(4)
C10	N1	1.338(3)	C20	C21	1.510(4)
C10	N2	1.354(3)	C21	Rh	2.191(3)
C10	Rh	1.994(2)	Cl	Rh	2.3754(7)
C11	C12	1.536(4)	…	…	…

Table 28: Bonds lengths of **129b**

Atom 1	**Atom 2**	**Atom 3**	**Angle (°)**	**Atom 1**	**Atom 2**	**Atom 3**	**Angle (°)**
C2	C1	C6	120.4(2)	C10	N1	C7	123.9(2)
C3	C2	C1	120.6(3)	C10	N1	C8	112.6(2)
C2	C3	C4	119.6(3)	C7	N1	C8	122.9(2)
C5	C4	C3	119.8(3)	C10	N2	C13	121.1(2)
C4	C5	C6	120.9(2)	C10	N2	C9	110.1(2)
C5	C6	C1	118.7(2)	C13	N2	C9	109.5(2)
C5	C6	C7	118.0(2)	C10	Rh	C17	93.10(10)
C1	C6	C7	123.2(2)	C10	Rh	C18	93.79(10)
N1	C7	C6	115.2(2)	C17	Rh	C18	39.13(10)
N1	C8	C9	101.7(2)	C10	Rh	C21	155.52(10)
N2	C9	C8	101.8(2)	C17	Rh	C21	98.40(11)
N2	C9	C11	102.1(2)	C18	Rh	C21	81.99(10)
C8	C9	C11	118.2(2)	C10	Rh	C14	168.19(10)
N1	C10	N2	108.6(2)	C17	Rh	C14	81.97(10)
N1	C10	Rh	123.85(18)	C18	Rh	C14	89.13(10)
N2	C10	Rh	127.40(18)	C21	Rh	C14	36.28(10)
C9	C11	C12	104.6(2)	C10	Rh	Cl	86.03(7)
C13	C12	C11	106.7(2)	C17	Rh	Cl	149.59(8)
N2	C13	C12	104.5(2)	C18	Rh	Cl	171.28(8)
C21	C14	C15	125.0(2)	C21	Rh	Cl	94.55(8)
C21	C14	Rh	70.33(15)	C14	Rh	Cl	92.80(7)
C15	C14	Rh	110.25(18)	C17	C18	Rh	69.08(15)
C14	C15	C16	111.3(2)	C19	C18	Rh	113.15(17)
C17	C16	C15	114.0(2)	C18	C19	C20	112.0(2)
C18	C17	C16	125.7(2)	C21	C20	C19	113.9(2)
C18	C17	Rh	71.79(15)	C14	C21	C20	126.0(3)
C16	C17	Rh	109.14(17)	C14	C21	Rh	73.39(15)
C17	C18	C19	125.4(3)	C20	C21	Rh	106.77(18)

Tableau 29: Angles of **129b**

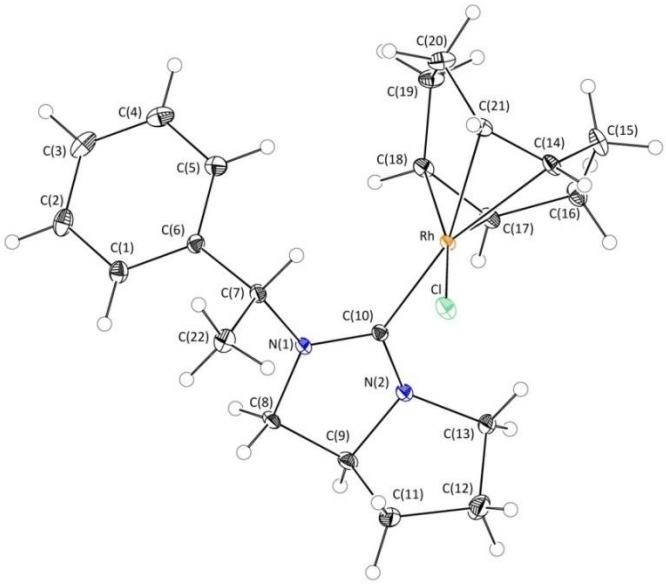


Figure 33: ORTEP view of **129e**

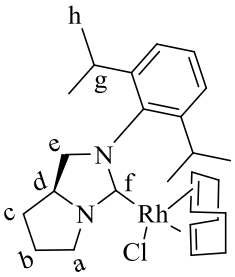
Atom 1	Atom 2	Length (Å)	Atom 1	Atom 2	Length (Å)
C1	C2	1.396(2)	C13	N2	1.4775(19)
C1	C6	1.398(2)	C14	C21	1.379(2)
C2	C3	1.386(3)	C14	C15	1.509(2)
C3	C4	1.389(3)	C14	Rh	2.2342(13)
C4	C5	1.392(2)	C15	C16	1.528(2)
C5	C6	1.394(2)	C16	C17	1.511(2)
C6	C7	1.5232(19)	C17	C18	1.413(2)
C7	N1	1.4649(18)	C17	Rh	2.1032(13)
C7	C22	1.522(2)	C18	C19	1.523(2)
C8	N1	1.4711(17)	C18	Rh	2.1202(13)
C8	C9	1.522(2)	C19	C20	1.537(2)
C9	N2	1.4832(17)	C20	C21	1.512(2)
C9	C11	1.525(2)	C21	Rh	2.2055(12)
C10	N1	1.3385(17)	Cl	Rh	2.3761(3)
C10	N2	1.3564(17)	C11	C12	1.532(2)
C10	Rh	2.0021(13)	C12	C13	1.540(2)

Tableau 30: Bonds lengths of **129e**

Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle (°)	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle (°)
C2	C1	C6	120.24(15)	C14	C21	Rh	73.05(8)
C3	C2	C1	120.50(15)	C20	C21	Rh	107.91(9)
C2	C3	C4	119.53(14)	C10	N1	C7	123.38(11)
C3	C4	C5	120.12(15)	C10	N1	C8	112.63(12)
C4	C5	C6	120.88(15)	C7	N1	C8	123.96(11)
C5	C6	C1	118.71(14)	C10	N2	C13	120.97(11)
C5	C6	C7	118.54(13)	C10	N2	C9	109.70(10)
C1	C6	C7	122.73(13)	C13	N2	C9	108.58(11)
N1	C7	C22	110.80(12)	C10	Rh	C17	91.25(5)
N1	C7	C6	112.42(11)	C10	Rh	C18	93.80(5)
C22	C7	C6	114.12(12)	C17	Rh	C18	39.08(6)
N1	C8	C9	101.40(11)	C10	Rh	C21	160.50(5)
N2	C9	C8	102.13(11)	C17	Rh	C21	97.43(5)
N2	C9	C11	102.47(12)	C18	Rh	C21	82.31(5)
C8	C9	C11	117.40(13)	C10	Rh	C14	163.33(6)
N1	C10	N2	108.57(11)	C17	Rh	C14	81.56(5)
N1	C10	Rh	125.39(10)	C18	Rh	C14	90.06(5)
N2	C10	Rh	125.99(9)	C21	Rh	C14	36.17(5)
C9	C11	C12	104.31(13)	C10	Rh	Cl	87.00(4)
C11	C12	C13	105.90(13)	C17	Rh	Cl	155.91(4)
N2	C13	C12	105.12(12)	C18	Rh	Cl	165.00(4)
C21	C14	C15	122.98(14)	C21	Rh	Cl	91.95(4)
C21	C14	Rh	70.78(8)	C14	Rh	Cl	93.45(4)
C15	C14	Rh	110.41(10)	C16	C17	Rh	110.15(10)
C14	C15	C16	112.32(13)	C17	C18	C19	123.40(13)
C17	C16	C15	113.66(13)	C17	C18	Rh	69.81(8)
C18	C17	C16	126.35(13)	C19	C18	Rh	113.30(9)
C18	C17	Rh	71.11(8)	C18	C19	C20	113.44(12)
C14	C21	C20	124.89(14)	C21	C20	C19	114.21(12)

Tableau 31: Angles of **129e**

[Rh-NHC] complexe 129c



$C_{26}H_{39}ClN_2Rh$

Molecular weight: 516 g.mol^{-1}

Yellow crystals

Compound **129c** was synthesized according to the procedure described above, but with 0.18 mmol of dimer **127c**.

Yield: 37%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_h), 1.16-1.27 (m, 6H, H_h), 1.36-1.45 (m, 2H, H_c), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_h), 1.54-1.61 (m, 2H, H_h), 1.80-2.21 (m, 8H, H_{COD+b}), 2.25-2.49 (m, 2H, H_{COD}), 2.64-2.76 (m, 1H, H_g), 2.78-2.94 (m, 1H, H_{COD}), 3.23-3.37 (m, 0.5H, H_{COD}), 3.41-3.73 (m, 3H, $H_{a+e+COD}$), 3.74-3.90 (m, 2H, H_{g+a+e}), 3.95-4.17 (m, 1H, H_d), 4.66-4.81 (m, 1H, H_{COD}), 4.82-5.23 (m, 2H, H_{COD+a}), 7.05-7.22 (m, 1H, H_{ar}), 7.28-7.50 (m, 2H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 23.2, 23.4 (CH_3, C_h), 24.7 (CH_2, C_{COD}), 24.8 (CH_3, C_h), 25.6 (CH_2, C_{COD}), 26.7, 27.0 (CH_3, C_h), 27.6 (CH_2, C_{COD}), 28.3 (CH, C_{COD}), 29.5 (CH_2, C_b), 31.1, 31.6 (CH_2, C_c), 34.5 (CH_2, C_{COD}), 46.6, 48.9 (CH, C_a), 58.3, 59.4 (CH_2, Ce), 62.5, 62.7 (CH, C_d), 66.1 (d, *J* = 14.9 Hz, CH, C_{COD}), 66.4 (d, *J* = 14.9 Hz, CH, C_{COD}), 67.4 (d, *J* = 14.9 Hz, CH, C_{COD}), 68.7 (d, *J* = 14.9 Hz, CH, C_{COD}), 98.02 (d, *J* = 6.7 Hz, CH, C_{COD}), 98.6 (d, *J* = 6.7 Hz, CH, C_{COD}), 99.3 (d, *J* = 6.7 Hz, CH, C_{COD}), 99.6 (d, *J* = 6.7 Hz, CH, C_{COD}), 123.6, 124.9, 125.2, 128.9, 129.0 (CH, C_{ar}), 135.6, 135.9, 145.1, 147.0, 149.0, 149.2 (Cq, C_{ar}), 214.3 (d, *J* = 47.1 Hz, C_f)

HRMS (ESI): $[M-Cl]^+$ calculated for $C_{26}H_{39}N_2Rh^+$: 481.2084 g.mol^{-1}

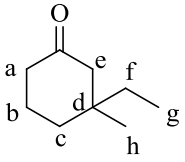
Found: 481.2115 g.mol^{-1}

General procedure for the conjugate addition

Addition of a ethylmagnesium bromide: In a dried-flamed Schlenk, the appropriate salt (0.02 mmol, 0.04 equiv.) and $Cu(OTf)_2$ (0.015 mmol, 0.03 equiv.) were diluted with 250µL of distilled solvent. The solution was cooled to the desired temperature and then the EtMgBr (3M in solution in Et_2O, 1 mmol, 3 equiv.) was added dropwise. The substrate (0.5 mmol) was diluted in 1 mL of dry Et_2O, and added slowly (8 min.) to the solution. After stirring at the appropriate temperature, the reaction was quenched with 1M HCl solution. The aqueous layer was extracted with the reaction solvent (3×10 mL), and the combined organic layers were washed with water (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The conversion was measured by ^1H NMR without further purification. In the case of determination of the yield, a purification by flash chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O: 9/1) give the product as pale yellow oil. Enantiomeric excesses were determined by chiral GC.

Addition of diethylzinc: In a dried-flamed Schlenk, the appropriate salt (0.02 mmol, 0.04 equiv.) was dissolved in 1.5 mL of Et_2O at room temperature before the addition of *n*BuLi (0.02 mmol, 0.04 equiv., 1M in hexane). After 15 min of stirring, $Cu(OTf)_2$ (0.015 mmol, 0.03 equiv.) and the substrate were added (0.5 mmol, 60 µL). The resulting mixture was cooled to 0°C and the diethylzinc (1.5 mL, 1M in hexane) was added dropwise. The reaction medium was stirred for 4h at room temperature. The reaction was quenched with 1M HCl solution and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The conversion was measured by ^1H NMR without further purification. In the case of determination of the yield, a purification by flash chromatography on silica gel give the product as pale yellow oil. Enantiomeric excesses were determined by chiral GC.

3-ethyl-3-methylcyclohexanone 151



$C_9H_{16}O$

Molecular weight: 140 $g.mol^{-1}$

Pale Yellow oil

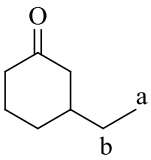
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, H_g), 0.86 (s, 3H, H_h), 1.30 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_f), 1.46-1.70 (m, 2H, H_c), 1.80-1.91 (m, 2H, H_b), 2.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_e), 2.16 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_e), 2.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_a)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) δ (ppm): 7.9 (CH_3, C_g), 22.3 (CH_2, C_b), 24.5 (CH_3, C_h), 34.1 (CH_2, C_f), 35.5 (CH_2, C_c), 38.8 (Cq, C_d), 41.2 (CH_2, C_a), 53.5 (CH_2, C_e), 212.9 (C_q, C=O)

GC analysis: Chiraldex B-PM column 50m*0.25mm. Column temperature= 90°C (isotherme), injector temperature= 220°C, detector temperature= 220°C; t_R (1)= 15.32 min, t_R (2)= 15.85 min

Spectral data were in accordance with reported values.[207]

3-ethylcyclohexanone 165



$C_8H_{14}O$

Molecular weight: 140 g.mol^{-1}

Pale Yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_a), 1.30-1.40 (m, 2H, H_b), 1.58-1.75 (m, 2H), 1.83-2.12 (m, 4H), 2.18-2.53 (m, 3H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 11.2 (CH_3, C_a), 25.3 (CH_2), 29.3 (CH_2, C_b), 30.9 (CH_2), 40.8 (CH), 41.5 (CH_2), 47.9 (CH_2), 212.5 (Cq)

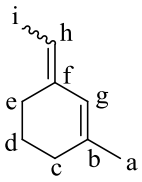
GC analysis: Supelco β-dex 225 column 30m*0.25mm. Column temperature= 90°C (isotherme), injector temperature= 220°C, detector temperature= 220°C; t_R (minor)= 18.95 min, t_R (major)= 20.29 min

Spectral data were in accordance with reported values.[208]

[207] Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tamioka, K. *J. Org. Chem* **2008**, *73*, 4578-4581
[208] Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 5262-5263

Procedure for the synthesis of the 1,2 product 163

3-ethylcyclohexanone 163



C_9H_{14}

Molecular weight: 122 $g.mol^{-1}$

Colorless oil

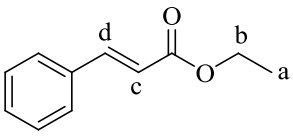
The cyclohexanone **150** (0.8 mmol) was dissolved in 5 mL of dry Et_2O. After cooling at 0°C, EtMgBr (3M in Et_2O, 1.06 mmol, 1.2 equiv.) was added slowly, and then the solution was stirred for 30 min. at 0°C. The mixture was quenched with 1M HCl solution and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×10 mL). The organic layer was washed with water, dried over Na_2SO_4, The solvent was evaporated under reduced presure to give the expected product **163**.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.60-1.69 (m, 2H, H_d), 1.71 (s, 3H, H_a), 1.77 (s, 3H, H_i), 2.01-2.11 (m, 2H, H_c), 2.18-2.32 (m, 2H, H_e), 5.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 0.5H, H_h), 5.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.5H, H_h), 5.83 (s, 0.5H, H_e), 6.21 (s, 0.5H, H_g)

Spectral data were in accordance with reported values.[207]

Procedure for the synthesis of substrate 192

Ethyl cinnamate 219



$C_{11}H_{12}O_2$

Molecular weight: 176 g.mol^{-1}

Colorless liquid

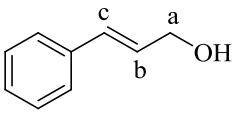
A dried-flamed flask was charged with LiCl (22 mmol, 907 mg, 1.2 equiv.) and dry THF (60 mL) followed by addition of triethylphosphonoacetate (22 mmol, 4.3 mL, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min., before addition of DBU (20 mmol, 3 mL, 1.1 equiv.) and benzaldehyde (18 mmol, 1.9 mL, 1 equiv.). After 3h of stirring at room temperature, the solution was pourred over ice. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3×100 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4. The solvent was evaporated to afford the crude product **219**, which was used without further purification.

Yield: 65%

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_a), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_b), 6.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H_c), 7.34-7.42 (m, 3H, H_{ar}), 7.48-7.57 (m, 2H, H_{ar}), 7.69 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H_d)

Spectral data were in accordance with reported values.[209]

(E)-3-phenylprop-2-en-1-ol 220



$C_9H_{10}O$

Molecular weight: 176 g.mol^{-1}

Colorless liquid

[209] van Zijl, A.W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 413-420

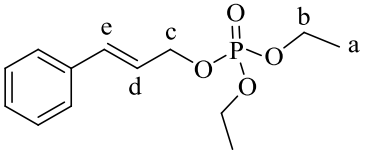
The crude ester (7 mmol, 1.31 g) **220** was charged in flask with CH_2Cl_2 (20 mL), then cooled to -78°C. DIBAL (16 mmol, 25 mL, 2.3 equiv.), diluted in CH_2Cl_2 (20 mL), was added, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction medium was quenched with 2M HCl solution, followed by addition of 20% NaOH solution. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×100 mL), and the organic layer was washed with water, and dried over Na_2SO_4. Evaporation of the solvent under reduced pressure give the crude alcool **220.**

Yield: 90 %

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.56 (br s, 1H, OH), 4.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_a), 6.38 (td, *J* = 5.7 Hz and 1.4 Hz, 0.5 H, H_b), 6.44 (td, *J* = 5.6 Hz and 1.4 Hz, 0.5 H, H_b), 6.66 (dd, *J* = 16.4 Hz and 1.7 Hz, 1H, H_c), 7.15-7.63 (m, 5H, H_{ar})

Spectral data were in accordance with reported values.[209]

Cinnamyl diethyl phosphate 192



$C_{13}H_{19}O_4P$

Molecular weight: 176 g.mol^{-1}

Colorless liquid

The alcool **220** (6 mmol, 0.8 g) was dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL), then pyridine (6.2 mmol, 0.5 mL, 1.05 equiv.) was added. The solution was cooled at 0°C, before addition of diethylchlorophosphate (6.2 mmol, 0.9 mL, 1.05 equiv.). After 15h of stirring at room temperature, Et_2O was added to the mixture. The organic layer was washed with 1M HCl solution, 4% $NaHCO_3$ solution and brine, then dried over Na_2SO_4. A purification by flash chromatography on silica gel (Pentane/AcOEt: 7/3) gives the pure product **192**.

Yield: 79 %

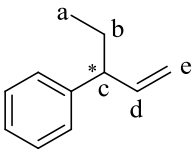
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H_a), 4.14 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_b), 4.63-4.79 (m, 2H, H_c), 6.31 (dt, *J* = 15.9 Hz and 6.2 Hz, 1 H, H_d), 6.68 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_e), 7.23-7.48 (m, 5H, H_{ar})

Spectral data were in accordance with reported values.[209]

General procedure for allylic substitution reaction

In a dried-flamed Schlenk, the appropriate salt (0.025 mmol, 0.05 equiv.) was dissolved in Et_2O (1 mL), then the substrate (0.5 mmol, 97 mg) diluted in 1 mL of Et_2O was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min., then cooled to the appropriate temperature and stirred again for 15 min. EtMgBr (3M in solution in Et_2O, 1.5 mmol, 3 equiv.) was added slowly, and the solution was stirred during the appropriate time. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The conversion was measured by ^1H NMR without further purification. In the case of determination of the yield, a purification by flash chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O: 10/1) afforded the mixture of products **187** and **194** as colorless oil. Enantiomeric excesses were determined by chiral GC.

Pent-1-en-3-ylbenzene 187



$C_{11}H_{13}$

Molecular weight: 146 g.mol^{-1}

Colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_a), 1.63-1.82 (m, 2H, H_b), 3.13 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_c), 4.95-5.10 (m, 2H, H_e), 5.84-6.03 (m, 1H, H_d), 7.11-7.23 (m, 3H, H_{ar}), 7.24-7.38 (m, 2H, H_{ar})

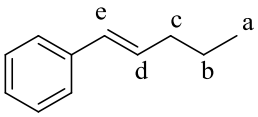
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 12.2 (CH_3, C_a), 28.4 (CH_2, C_b), 51.8 (CH, C_c), 114.1 (CH_2, C_e), 126.1, 126.8, 128.5, 128.5 (CH, C_{ar}), 142.3 (CH, C_d), 144.5 (C_q, C_{ar})

GC analysis: Chiraldex B-PM column 50m*0.25mm. Column temperature program= 50°C (20 min), 2°C/min to 70°C, 70°C (35 min), 3.5°C/min to 150°C, 150°C (20 min), 1.5°C/min

to 180°C, 180°C (1.5 min) , injector temperature= 220°C, detector temperature= 220°C; t_R (1)= 39.15 min, t_R (2)= 39.51 min

Spectral data were in accordance with reported values.[209]

(*E*)-pent-1-enylbenzene 194



$C_{11}H_{14}$

Molecular weight: 146 g.mol^{-1}

Colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ (ppm): 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_a), 1.50 (sextet, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_b), 2.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_c), 6.22 (dt, *J* = 15.8 Hz and 6.7 Hz, 1H, H_d), 6.38 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_e), 7.11-7.23 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.38 (m, 3H, H_{ar})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.8 (CH_3, C_a), 22.6 (CH_2, C_b), 35.2 (CH_2, C_c), 126.0, 127.7, 128.4, 130.0, 131.0 (CH, C_{ar}+ C_e+ C_d), 138.0 (C_q, C_{ar})

GC analysis: Chiraldex B-PM column 50m*0.25mm. Column temperature program= 50°C (20 min), 2°C/min to 70°C, 70°C (35 min), 3.5°C/min to 150°C, 150°C (20 min), 1.5°C/min to 180°C, 180°C (1.5 min) , injector temperature= 220°C, detector temperature= 220°C; t_R= 61.25 min

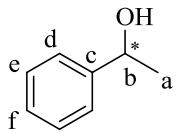
Spectral data were in accordance with reported values.[209]

General procedure for asymmetric transfer hydrogen

Procedure with preparation "*in situ*" of the catalyst: In a dry Schlenk tube under argon atmosphere, the "*in situ"* catalyst was prepared by stirring a solution azolinium salt (0.06 mmol, 0.06 equiv.) and *t*-BuOK (0.066 mmol, 6.7 mg, 0.066 equiv) in 5 mL of degazed and dried THF for 30 min at 25°C. $[Rh(COD)Cl]_2$ (0.01 mmol, 4.9 mg, 0.01 equiv.) was added and the resulting mixture was heated at 60°C for 1h30. After evaporation of THF, KOH (0.02 mmol, 0.02 equiv.) and the acetophenone (1.0 mmol) in 5 mL of *i*-PrOH were successively added. The reaction mixture was heated at 80°C for 20h. The solution was filtered over charcoal and the solvent was evaporated. The conversion was measured by ^{1}H NMR without further purification. In the case of determination of the yield, the solvent was removed in vacuum and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et_2O: 95/5). Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC.

Procedure with the preformed [Rh-NHC] complexe **129b:** In a dry Schlenk tube under argon atmosphere, the [Rh-NHC] complexe **129b** (0.008 mmol, 3.7 mg, 0.02 equiv.) was dissolved in degazed isopropanol (2 mL). KOH (0.02 mmol, 0.05 equiv.) and acetophenone (0.42 mmol, 0.048 mL) was added, and the resulting mixture was stirred for 20h at 80°C. The solution was filtered over charcoal and the solvent was evaporated. The conversion was measured by ^{1}H NMR without further purification. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC.

1-Phenylethanol 207



C_8H_9O

Molecular weight: 121 g.mol^{-1}

Colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) : δ (ppm) : 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_a), 1.97 (br s, 1H, OH), 4.77 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_b), 7.15-7.27 (m, 5Har, H_{d+e+f}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 90 MHz) : δ (ppm): 25.4 (CH_3, C_a), 70.6 (CH, C_b), 125.7, 127.7, 128.8 (5CHar, C_{d+e+f}), 146.1 (Cq, C_c).

HPLC analysis : Chiralcel OD-H column ; Hexane/*i*-PrOH : 95/5 ; Flow rate : 0.7 mL.min^{-1} *;* λ = 254 nm; $t_R(1)$ = 12.32 min, $t_R(2)$ = 14.22 min.

Spectral data were in accordance with reported values.[210]

[210] Maywald, M.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2009**, 3654-3660

Références bibliographiques de la partie expérimentale

189. Xu, J.; Fu, X.; Wu, C.; Hu, X. *Tetrahedron : Asymmetry* **2011**, *22*, 840-850

190. Held, I.; Larionov, E.; Bozler, C.; Wagner, F.; Zipse, H. *Synthesis* **2009**, *13*, 2267-2277

191. Kikuchi, M.; Inagaki, T.; Nishimaya, H. *Synlett*, **2007**, *7*, 1075-1078

192. Fuentes de Arriba, A. L.; Simon, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Moran, J. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841-4845

193. Kelleher, F.; Kelly, S.; Watts, J.; McKee, V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3525-3536

194. Carmona, A.; Corma, A.; Iglesias, M.; San José, A.; Sanchez, F. *J. Organomet. Chem*. **1995**, *491*, 11-21

195. Clapham, B.; Wilson, N. S.; Michmerhuizen, M. J.; Blanchard, D. P.; Dingle, D. M.; Nemcek, T. A.; Pan, J. Y.; Sauer, D. R *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 88-93

196. Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1978**, *51*, 1869-1873

197. Amedjkouh, M.; Ahlberg, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2229-2234

198. Miao, S.; Bai, J.; Yang, J.; Zhang, Y. *Chirality* **2010**, *22*, 855-862

199. Meyers, A. I.; Elworthy, T. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4732-4740

200. By Kelly, T. A.; Kim, J. M.; Lemieux, R. M.; Tschantz, M. A. PTC Int. Appl. (2004). WO 2004041273 A1 20040521

201. Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Proc. Natl. Acad. Sci*. **2004**, *101*, 5755-5760

202. Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nagel, Y.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 2328-2343

203. Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**

204. Sheldrick, G. M. SHELXL-97, Program for the refinement of crystal structures from diffraction data, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**

205. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst*., **1999**, *32*, 837

206. Flack H. D. *Acta Cryst*. **1983**, *A39*, 876

207. Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tamioka, K. *J. Org. Chem* **2008**, *73*, 4578-4581

208. Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 5262-5263

209. van Zijl, A.W.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 413-420

210. Maywald, M.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2009**, 3654-3660

Résumé

Ce travail de thèse porte dans un premier temps sur la synthèse de nouveaux sels d'azolinium chiraux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques. Deux nouvelles familles de sels ont été préparées à partir de la L-proline. Nous avons pu caractériser les NHC issus de ces sels, par la formation des dimères, des thiones et des complexes de rhodium correspondants.

Dans un second temps, ces nouveaux sels d'azolinium ont été évalués dans la réaction d'addition conjuguée de réactifs de Grignard sur des cétones α,β insaturées. Les résultats ont montré de très bonnes activités catalytiques, et de très bonnes régiosélectivités. Les énantiosélectivités obtenues sont encourageantes. Ensuite, ces catalyseurs ont été engagés dans la réaction de substitution allylique. Une bonne activité catalytique a aussi été observée malgré des régiosélectivités et des énantiosélectivités modérées. Enfin, ces sels ont été employés comme précurseurs de NHC pour la réduction asymétrique de cétones aromatiques par transfert d'hydrogène. Les complexes formés se sont montrés actifs mais non énantiosélectifs.

Abstract

This work deals with, at first, the synthesis of new chiral azolinium precursors to *N*-heterocyclic carbenes. Two families have been prepared from the L-proline. The structures of some NHC dimmers, thiones and [Rh-NHC] complexes were characterized and confirmed by different analysis methods.

Secondly, these new salts were evaluated in the conjugate addition reaction of Grignard reagents to α,β-unsaturated ketones. The results obtained shown very good catalytic activity, excellent regioselectivity with moderate enantioselectivity. They were also involved in the allylic substitution reaction. Good catalytic activity was observed despite moderate regioselectivity and enantioselectivity. Finally, these azolinium salts were employed as NHC precursors for the asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. The complexes proved to be active, but non enantioselective.